



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년02월12일

(11) 등록번호 10-1828290

(24) 등록일자 2018년02월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

G01N 33/574 (2006.01) C12N 15/11 (2006.01)

C12Q 1/68 (2018.01)

(21) 출원번호 10-2012-7004840

(22) 출원일자(국제) 2010년07월23일

심사청구일자 2015년07월22일

(85) 번역문제출일자 2012년02월24일

(65) 공개번호 10-2012-0047334

(43) 공개일자 2012년05월11일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/004550

(87) 국제공개번호 WO 2011/009637

국제공개일자 2011년01월27일

(30) 우선권주장

09166398.9 2009년07월24일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문현

WO2007072220 A2*

JP2006162446 A

JP2009034071 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문현

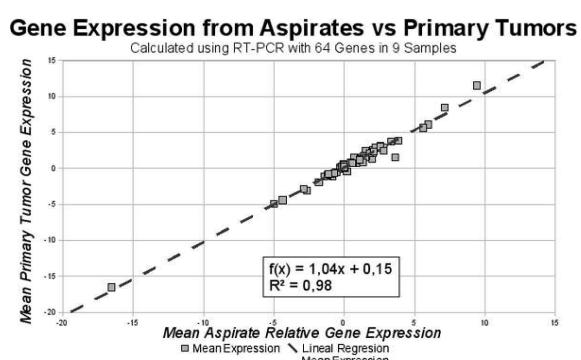
전체 청구항 수 : 총 29 항

심사관 : 이수진

(54) 발명의 명칭 자궁내막암 마커

(57) 요 약

본 발명은 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN에 상응하는 바이오마커가 자궁내막암을 갖는 환자의 시료와 비교할 때 대조군 시료에서 차등적으로 발현되며, 그러므로 자궁내막암을 검출하기 위해 유용하다는 놀라운 발견에 관한 것이다. 특히, 이를 바이오마커는 뛰어난 민감성, 특이도, 및/또는 미발병 개체로부터 발병 개체를 분리하는 능력을 갖는다. 또한, 본 발명자들은 원발성 자궁내막암 종양 조직 내에서 이를 바이오마커의 상이한 발현이 대조군 수치와 비교할 때 자궁액 시료 내의 그들의 발현 레벨과 연관되어 있음을 발견하였다. 따라서, 이를 바이오마커는 발병된 개체의 여러 상이한 타입의 시료에서 차등적으로 발현됨이 밝혀졌다는 점에서 강력하다.

대 표 도 - 도1

(72) 발명자

길 모레노, 안토니오

스페인 바르셀로나 이-08940 코르네야 드 리오브리
갓 74 산트 페란

매스, 타라

스페인 바르셀로나 이-08940 코르네야 드 리오브리
갓 74 산트 페란

페레즈, 크리스티나

스페인 바르셀로나 이-08940 코르네야 드 리오브리
갓 74 산트 페란

레벤토스 푸이그자넬, 하우메

스페인 바르셀로나 이-08940 코르네야 드 리오브리
갓 74 산트 페란

로셀, 엘리자베스

스페인 바르셀로나 이-08940 코르네야 드 리오브리
갓 74 산트 페란

명세서

청구범위

청구항 1

환자의 시료 내에서 바이오마커 P4HB의 레벨을 검출하는 것을 포함하며,

여기에서, 대조군 수치와 비교하여 상기 P4HB의 증가된 레벨은 자궁내막암의 존재를 나타내는 것인,

자궁내막암의 진단을 위한 정보제공방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 방법은 GMIP, IKBKE, FASTKD1, DDR1, SIRT6, PHKG2, ACAA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN으로부터 선택된 1개 내지 19개의 바이오마커의 레벨을 검출하는 것을 추가로 포함하고,

대조군 수치와 비교하여 GMIP, IKBKE, FASTKD1, DDR1, SIRT6, PHKG2, ACAA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183, 및 TJP3으로부터 선택되는 바이오마커의 증가된 레벨이 자궁내막암의 존재를 나타내고/거나,

EFEMP2, SOCS2, 및 DCN으로부터 선택되는 바이오마커의 감소된 레벨이 자궁내막암의 존재를 나타내는 것인, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 환자는 자궁내막암에 대한 위험 인자를 갖거나 자궁내막암에 대해 선별된 환자인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 환자의 시료가 비정상자궁출혈을 갖는 환자의 것이거나 상기 환자가 비정상자궁출혈로 인해 고통받고 있는 환자인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 환자의 시료가 증가된 두께의 자궁내막을 갖는 환자의 것이거나 상기 환자가 증가된 두께의 자궁내막을 갖는 환자인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 환자의 시료가 폐경전, 폐경기, 또는 폐경후 환자의 것이거나 상기 환자가 폐경전, 폐경기, 또는 폐경후 환자인, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 환자는 폐경후인, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 시료는 조직 시료, 혈액 및/또는 혈청, 및 자궁액으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 시료는 자궁액 시료인, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 자궁액 시료는 흡인에 의해 얻은 것인, 방법.

청구항 11

제2항에 있어서,

P4HB, GMIP, IKBKE, FASTKD1, DDR1, SIRT6, PHKG2, ACAA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN으로부터 선택되는 바이오마커의 레벨은 항체로 측정되는 것인, 방법.

청구항 12

제2항에 있어서,

P4HB, GMIP, IKBKE, FASTKD1, DDR1, SIRT6, PHKG2, ACAA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN으로부터 선택되는 바이오마커의 레벨은 RT-PCR에 의해 측정되는 것인, 방법.

청구항 13

제2항에 있어서,

상기 방법은 2 내지 20개의 마커가 검출되는 것인, 방법.

청구항 14

제2항에 있어서,

하나 이상의 추가적인 바이오마커가 검출되는 것인, 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 하나 이상의 추가적인 바이오마커가 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 16

제2항에 있어서,

자궁내막암에 대한 징후 또는 위험 인자를 갖고 있는 환자의 자궁액 흡인 시료 내에서, 자궁내막암 미발병 개체를 대표하는 대조군 수치와 비교할 때 자궁내막암에서 차등적으로 발현되는 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하며,

여기에서, (1) P4HB, GMIP, IKBKE, FASTKD1, DDR1, SIRT6, PHKG2, ACAA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183, 또는 TJP3의 레벨이 환자의 자궁내막 흡인 시료에서 상향조절된 경우 환자는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 가지며, (2) EFEMP2, SOCS2, 또는 DCN의 레벨이 흡인 시료에서 하향조절되

는 경우 환자는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 나타내는 것인, 방법.

청구항 17

제2항에 있어서,

자궁내막암에 대한 정후 또는 위험 인자를 갖는 인간 환자의 자궁액 시료에서, P4HB, EFEMP2, GMIP, IKBKE, DDR1, FASTKD1, SIRT6, PKHG2, 및 SOCS2로부터 선택된 2 내지 9개의 바이오마커의 RNA 발현의 레벨을 정량적 PCR에 의해 측정하는 것을 포함하며,

여기에서, 대조군과 비교하여 P4HB, GMIP, IKBKE, DDR1, FASTKD1, SIRT6, 및 PKHG2로부터 선택되는 1 내지 7개의 바이오마커의 증가된 레벨 및/또는 EFEMP2 또는 SOCS2의 감소된 레벨은 자궁내막암의 존재를 나타내는 것인, 방법.

청구항 18

제2항에 있어서,

상기 레벨의 검출은 상기 하나 이상의 바이오마커를 특이적으로 증폭시킬 수 있는 프라이머 및 시약과 접촉시키고, 상기 증폭된 하나 이상의 바이오마커의 레벨을 상기 증폭된 바이오마커와 혼성화되는 프로브 또는 프로브들로 검출하는 것을 포함하고,

여기에서, 상기 프로브는 예를 들어, 상기 증폭된 바이오마커에 대해 특이적으로 혼성화하는 것인, 방법.

청구항 19

제2항에 있어서,

마커의 조합이 검출되며,

상기 조합은 P4HB 및 EFEMP2; IKBKE 및 P4HB; P4HB 및 SOCS2; GMIP 및 P4HB; GMIP, SOCS2, 및 P4HB; GMIP, IKBKE, 및 P4HB; IKBKE, P4HB, 및 SOCS2; GMIP, IKBKE, P4HB, 및 SOCS2; GMIP, SOCS2, P4HB, 및 EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, 및 EPS8L2; IKBKE, P4HB, SOCS2, 및 EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, 및 DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2, 및 PPP1R16A; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2, 및 RASSF7; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2, 및 DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2, PPP1R16A, 및 DDR1; DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, RASSF7, SIRT6, TJP3, 및 SOCS2; 또는 DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, RASSF7, SIRT6, TJP3, RNF183 및 SOCS2; 또는 GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 PHKG2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 SIRT6; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 ACAA1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 P2RX4; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 PPFIBP2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 PPP1R16A; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, ACAA1 및 FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2 및 FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, SIRT6 및 FASTKD1; ACAA1, AP1M2, EPS8L2, IKBKE, P2RX4, P4HB, PPFIBP2, PPP1R16A, SIRT6, 및 EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB, 및 EFEMP2; DDR1, FASTKD1, PHKG2, SIRT6, SOCS2, GMIP, IKBKE, P4HB, 및 EFEMP2; DDR1, FASTKD1, PHKG2, SIRT6, GMIP, IKBKE, P4HB, 및 EFEMP2; 또는 P4HB, EFEMP2, IKBKE, GMIP, 및 FASTKD1; 또는 GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 PHKG2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 SIRT6; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 ACAA1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 P2RX4; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 PPFIBP2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 PPP1R16A; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, ACAA1 및 FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, PHKG2 및 FASTKD1; 또는 GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, SIRT6 및 FASTKD1; 또는 P4HB, EFEMP2, SIRT6, GMIP, FASTKD1 및 DDR1; 또는 P4HB, EFEMP2, SIRT6, GMIP, FASTKD1 및 PHKG2를 포함하는, 방법.

청구항 20

제2항에 있어서,

피衿 장치 또는 시린지에 의해 자궁내막암의 위험 인자 또는 정후를 갖는 환자로부터 얻은 자궁액 시료를 제공하고;

상기 시료를 상기 자궁액 시료 내의 RNA의 분해를 보존, 예방 또는 감소시킬 수 있는 시약과 접촉시키며;

상기 시료 내의 P4HB, GMIP, IKBKE, FASTKD1, DDR1, SIRT6, PHKG2, ACAA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN으로부터 선택되는 1 내지 20개의 바이오마커 및 하나 이상의 내재성 유전자에 상응하는 mRNA의 발현 레벨을 정량적 PCR을 이용하여 측정하고;

상기 1 내지 20개의 바이오마커의 발현 레벨을 하나 이상의 내재성 유전자로 노말라이징하며; 및

상기 1 내지 20개의 바이오마커의 노말라이징된 레벨을 대조군 수치와 비교하는 것을 포함하며,

여기에서 상기 1 내지 20개의 바이오마커의 상이한 발현은 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 나타내는 것인, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서,

상기 하나 이상의 내재성 유전자는 POLR2A, B2M, PFN1, HMBS, G6PD, 및 PABPN1로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 22

자궁내막암을 진단하는데 사용하기 위한 P4HB mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물인 핵산.

청구항 23

자궁내막암을 진단하는데 사용하기 위한 P4HB에 대한 프라이머인 핵산.

청구항 24

자궁내막암을 진단하는데 사용하기 위한 P4HB에 대한 프로브인 핵산.

청구항 25

자궁내막암을 진단하는데 사용하기 위한 P4HB에 대한 항체.

청구항 26

자궁내막암을 진단하는데 사용하기 위한 제23항에 따른 2 이상의 프라이머 쌍에 대한 프라이머를 포함하는 키트.

청구항 27

자궁내막암의 진단을 진단하는데 사용하기 위한 제24항에 따른 프로브를 포함하는 키트.

청구항 28

자궁내막암을 진단하는데 사용하기 위한 제25항에 따른 항체를 포함하는 키트.

청구항 29

P4HB, GMIP, IKBKE, FASTKD1, DDR1, SIRT6, PHKG2, ACAA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN으로부터 선택되는 1 내지 20개의 바이오마커의 레벨을 평가함으로써 자궁내막암을 진단하는데 사용하기 위한 자궁액을 얻기 위한 키트.

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 자궁암의 검출 진단 및 예후 진단에 관한 것이다. 본 발명은 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN에 해당하는 바이오마커가 자궁내막암 환자 시료와 비교하여 대조군 시료에서 다르게 발현되는 놀라운 발견 및 그것의 자궁내막암 검출 용도에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 우수한 민감도, 특이도, 및/또는 미발병 개체로부터 발병한 개체를 구별할 수 있는 능력을 가지고 있는 이들 바이오마커에 관한 것이다. 또한, 본 발명자들은 원발성 자궁내막암 종양 조직에서 이들 바이오마커들의 차등 발현이 대조군 수치와 비교하여 자

궁액(uterine fluid) 시료에서 그들의 발현 레벨과 상관관계가 있음을 발견하였다. 따라서, 이들 바이오마커는 발병 개체 및 미발병 개체로부터의 다른 몇몇 타입의 시료에서 차등적으로 발현되는 것이 밝혀졌다는 점에서 강력하다.

배경기술

- [0002] 유럽에서는 매년 약 150,000명의 새로운 자궁내막암 환자들이 발생하고, 약 46,000명의 여성들이 죽는다(Ferlay *et al.* (2007) *Ann. Onc.* 18:581-592). 미국에서는 연간 약 41,000명의 새로운 자궁내막암 환자들이 발생하고, 매년 7,300명의 여성들이 죽는다(American Cancer Society statistics available on the internet 참조). 자궁내막암의 발생율과 사망률은 증가하는 추세이다.
- [0003] 자궁내막암(Endometrial cancer, (EC)은 가장 빈번한 여성 생식기의 침습성 종양이며, 서방국가들의 여성들에서 4번째로 많이 발생한다(Jemal *et al.* (2008) *CA Cancer J Clin* 58:71-96). 이 치명적인 질병과 싸우기 위해서는 자궁내막암의 진단, 예후 및 분류를 위한 새로운 방법이 요구된다.
- [0004] 자궁내막암은 질병과 관련된 징후들의 존재로 인해 보통 초기 단계에서 조기에 검출된다. 불행히도, 환자의 20%는 예후가 불량하고, 생존율이 감소하며, 진행성 질병과 관련된 주요 지표인 자궁근총 침습 및/또는 림프절 가장(affectation)이 나타난다. 자궁내막암에 대한 초기 치료 양상은 수술 치료이다.
- [0005] 자궁암(예컨대, 자궁내막암)의 일반적인 징후는 이상 질출혈(vaginal bleeding) 또는 유출, 배뇨곤란(trouble urinating), 골반동통(pelvic pain) 및 성교 중 고통을 포함한다. 자궁암은 보통 폐경 후 발생한다. 자궁내막암의 다른 위험 인자로 비만, 에스트로겐 단독 호르몬 대체 요법을 받는 것, 타목시펜 치료 및 암에 대한 유전적 체질을 갖는 것(예컨대, 린치 증후군) 등이 있다. 자궁내막암의 일반적인 치료는 질병의 시기에 따라 다르다. 보통 치료는 호르몬 치료 및 방사선치료 등의 다른 옵션이 포함되기는 하나 소위 자궁적출이라 부르는 자궁을 제거하는 수술과 관련이 있다.
- [0006] 자궁내막암을 진단하기 위해 임상에서 이용되는 일상적인 방법으로 생체검사 후 세포 분석 및/또는 질식초음파가 있다. 자궁내막암의 진단은 보통 자궁내막의 흡인물(aspirate)의 병균학적 시험(20-30%) 및 생체검사에 의한 자궁경 수술(70-80%)에 따라 수행된다. 자궁경 수술에 의한 진단 성공율은 90% 이상이며, 자궁내막양 선암(비대증)의 전구물질 손상의 경우에서, 무시할 수 없을 정도의 악성(0-4.8%)이 나타나고, 징후이 없거나 양성 외양이더라도 반드시 제거되어야 하는 자궁내막성 폴립, 또는 자궁내막성 비대증과 구별하기 어려운 자궁내막성 선염의 확산 형태의 경우에서 위양성이 있다. 따라서, 분자적 마커에 기반을 둔 비침습성 진단 시험이 요구된다. 분자적 마커에 기반을 둔 그러한 비침습성 진단 시험은 자궁암의 보다 정기적인 선별을 가능케 할 것이다. 분자적 마커에 기반을 둔 진단 시험은 비침습적인 방식에 의해 얻으며, 자궁내막의 생체검사와 비교하여 민감도와 특이도를 가지고 있어 불필요한 자궁경 수술을 배제할 수 있다.
- [0007] 자궁내막암은 낮은 등급(타입 I) 및 높은 등급(타입 II)으로 분류할 수 있다. 대략 80%의 새로운 환자에서 나타나는 타입 I 자궁내막양 자궁내막암(또는 에스트로겐 의존성 이라 부름)은 에스트로겐 자극과 관련된 낮은 등급의 종양이며, 보통 폐경기 또는 폐경 후 여성들에서 발생하며, 비정형이 있거나 없는 자궁내막성 비대증으로 진행된다. 타입 II 비-자궁내막양 자궁내막암은 보통 노인에서 발생하며, 에스트로겐 자극과 관련되지 않는 식별이 어렵고 예후가 뫄시 나쁘며, 위축성 자궁내막 또는 때때로 자궁내막성 폴립과 관련되어 있다.
- [0008] 타입 I 암은 일반적으로 PTEN, KRAS2, DNA의 복구 이상, CTNNB1에서 변화를 겪어 거의 이배체의 핵형을 가지는 것으로 알려져 있다. 타입 II 암은 일반적으로 TP53 돌연변이 및 ErBB2 과발현을 통해 대부분 이배체가 아니다. Sugiyama 등((2003) *Clin. Can. Res.* 9:5589-5600)은 특정 유전자들이 타입 I 대 타입 II 자궁내막암에서 선택적으로 업 또는 다운 조절되는 것으로 보고하였다. 예컨대, DNA 손상 신호전달 및 복구와 관련된 다른 유전자들, 예컨대 O^6 -methyl-guanine DNA methyltransferase, DNA polymerase α catalytic subunit 및 Ku (p70/p80) antigen 뿐만 아니라 MLH1은 타입 I 암에서 하향조절된다. VEGF-C는 타입 II 암과 비교하여 단백질 및 mRNA 레벨에 있어서 타입 I 암에서 상향조절되는 것으로 밝혀졌다. KRAS는 타입 II 암에서 상향조절되는 것으로 밝혀졌다. STAT1는 타입 I 암에서 상향조절되고, STAT2는 타입 II 암에서 상향조절되었다. Konecny 등((2009) *British Journal of Cancer* 100, 89-95)은 인 시츄 혼성화에서 형광 측정 시 HER2 유전자 증폭 비율은 타입 II 암에서 더 큰 반면, IHC 기술로 측정된 EGFR 발현은 타입 II 암에서 유의적으로 더 낮았다고 보고하였다. Deng 등((2005) *Clin. Can. Res.* vol. 11, no 23:8258-8264)은 EIG121이 타입 I 에스트로겐 관련 암에 대한 마커라고 보고한바 있다.

- [0009] 자궁암은 또한 세포형에 따라 조직학적으로 분류될 수 있다. 가장 일반적인 세포형은 자궁내막양(endometrioid)으로 언급되며, 새로이 진단된 경우의 약 80%에서 나타난다. 다른 특별한 자궁암은 장액 모양의 명백한 세포암으로써 언급된다. 대부분의 타입 I 암은 자궁내막양 세포형인 반면, 타입 II 암은 보다 비-자궁내막양 자궁암이 되는 것 같다. 타입 II 암은 더 쉽게 전이되는 것 같고, 타입 I 암에 비해 더 불량한 예후를 갖는다. 타입 I 암은 일반적으로 더 좋은 예후를 가지며 치료에 더 잘 반응한다.
- [0010] 많은 연구들이 자궁암을 분류하기 위한 유전자 발현 프로파일을 실험하였다. Sugiyama 등((2003) *Clin. Canc. Res.* 9:5589-5600)은 타입 I 및 타입 II 암 중에서 45개의 유전자들이 타입 I 암에서 높게 발현되고, 24개의 유전자들이 타입 I 암에서 높게 발현되었다고 보고하였다. Risinger 등((2003) *Canc. Res.* 63:6-11)은 자궁내막암의 다른 조직학적 아형의 마이크로어레이 분석 결과 전혀 다른 유전자 발현 프로파일을 가지고 있다고 보고하였다. 그들은 191개의 유전자들이 자궁내막양 및 비-자궁내막양 자궁내막암 중에서 2배 이상 발현 차이가 남을 발견하였다.
- [0011] 자궁내막암을 위한 자궁내막암 바이오마커들이 동정되었다. CA 125, CA 15-3, 및 CA 19-9의 향상된 레벨은 더 짧아진 생존 시간과 연관이 있다. CA125는 종양 크기 및 시기와 연관이 있고, 자궁외 확산(extrauterine spread)의 독립적인 예측인자이다.
- [0012] 자궁암을 검출하기 위한 혈청 마커는 문헌에 보고되어 있다. Yurkovetsky 등((2007) *Gyn. Onc.* 107:58-65)은 프로락틴(prolactin)이 자궁내막암에 대한 민감도와 특이도를 갖는 혈청 마커임을 동정하였다. 그들은 혈청 CA 125 CA 15-3 및 CEA가 단계 I과 비교하여 단계 III 질병을 갖는 환자에서 더 높다는 것을 발견하였다. prolactin, GH, eotaxin, E-selectin, 및 TSH의 5개의 바이오마커 패널은 자궁내막암을 난소암 및 유방암과 구별하였다.
- [0013] 자궁내막암의 진단을 위한 임상전문의에게 있어서 다른 중요한 이슈는 synchronous 암에 관한 것이다. Guirguis 등(Gyn. Onc. (2008) 108:370-376)은 10%의 난소암 환자들이 자궁내막(endometrium)에서 종양을 가지고 있고, 자궁내막암 환자들의 5-25%는 난소에서 종양이 있음을 보고한바 있다. 종양의 초기 부위를 측정하는 것은 중요한 치료 암시를 갖게 한다. 단계 III 자궁내막암은 수술 후 약물치료 및/또는 방사선치료를 받는다. 반면, 이중 조기 단계 I 난소암 및 자궁내막암은 더 좋은 예후를 가지고 있어 보조치료(adjuvant therapy)가 필요없다.
- [0014] 현재 자궁내막암의 진단방법은 종종 환자에게 불편을 초래하며, 때때로 영상에 대한 주관적인 해석을 가할 수 있다. 해석에 있어서 덜 주관적인 자궁내막암을 선별하는 보다 덜 침습적인 방법이 필요하다. 또한, 자궁내막암의 조기 검출에 유용한 새로운 마커가 필요하다. 현재 자궁내막암을 검출하는 방법들은 금 표준물질이 고려되는 확장 및 인공 임신 중절 방법을 포함하고 있다. 그러나, 이 방법은 침습성이며, 중대한 불편을 초래할 수 있고, 해석을 위해 훈련된 병리학자가 필요하여 일반적인 선별 도구로는 적당하지 않다. 자궁내막암을 진단하기 위한 다른 덜 침습적인 방법은 자궁내막의 두께를 측정하는 질식 초음파를 포함한다. 4 mm의 컷오프를 이용한 폐경 후 출혈이 있는 환자들에 대한 연구에서, 질식 초음파는 100% 민감도와 60% 특이도를 갖는 것으로 밝혀졌다 (Gull et al. (2003) *Am. J. Obstet. Gynecol.* 188(2):401-408). 질 출혈이 없는 여성들에서, 자궁내막 두께 측정의 민감도는 한계치 6 mm의 경우 17%이고 한계치 5 mm인 경우 33%였다(Fleischer et al. (2001) *Am. J. Obstet. Gynecol.* 184:70-75). TVS는 다른 조건들 외에도 자궁내막암이 더 두꺼운 자궁내막을 생산할 수 있기 때문에 높은 위양성 비율을 가진다. 폐경 전 및 폐경기의 여성들에서 TVS를 이용함에 따른 한 가지 문제점은 자궁내막의 두께가 생리주기의 시기별로 다양하다는 것이다. 또한, 타목시펜을 섭취한 여성들은 더 두꺼운 자궁내막을 가지고 있다. 그러므로, 자궁내막암의 진단 시 TVS의 능력을 보완 및/또는 개선할 수 있는 기술과 마커가 필요하다.
- [0015] 현재 자궁내막암을 선별하는데 사용할 수 있는 기구에 대해 분명히 개선할 여지가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0016] [발명의 요약]
- [0017] 본 발명은 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN에 해당하는 바이오마커들이 자궁내막암 환자

에서 유래된 시료와 비교하여 대조군 시료에서 차등적으로 발현되어 자궁내막암을 검출하는데 유용한 놀라운 발견에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 우수한 민감도, 특이도 및/또는 발병 개체와 미발병 개체를 구별할 수 있는 능력을 갖는 이들 바이오마커들에 관한 것이다. 또한, 본 발명자들은 초기 자궁내막암 종양 조직에서 이들 바이오마커들의 차등적인 발현이 대조군 수치와 비교하여 자궁액 시료에서 그들의 발현 레벨과 상관관계가 있음을 발견하였다. 따라서, 이들 바이오마커는 발병 개체 및 미발병 개체로부터의 다른 몇몇 타입의 시료에서 차등적으로 발현되는 것이 밝혀졌다는 점에서 강력하다.

[0018] 그러므로, 본 발명은 하기의 레벨을 검출하는 것을 포함하는 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 가능성을 진단하기 위한 인 비트로 진단방법에 관한 것이다:

[0019] (1) 환자 시료에서 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, 및 TJP3로부터 선택된 1 내지 17개의 바이오마커의 레벨을 검출하고, 여기서, 대조군 수치에 비해 증가된 상기 1 내지 17개의 바이오마커의 레벨은 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 가능성을 진단하는 것을 의미하며, 및/또는

[0020] (2) EFEMP2, SOCS2, 및 DCN으로부터 선택된 1 내지 3개의 바이오마커들의 레벨을 검출하고, 여기서, EFEMP2, SOCS2, 및/또는 DCN의 감소된 레벨은 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 가능성을 진단하는 것을 의미함.

[0021] 따라서, 본 발명은 다음을 포함하는 자궁내막암의 진단을 위한 인 비트로 진단방법에 관한 것이다:

[0022] (1) 환자 시료에서 P4HB, GMIP, IKBKE, FASTKD1, DDR1, SIRT6, PHKG2, ACAA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183, 및 TJP3으로부터 선택된 1 내지 17개의 바이오마커의 레벨을 검출하고, 여기서 대조군 수치에 비해 증가된 1 내지 17개의 바이오마커 레벨은 자궁내막암의 존재를 의미하며, 및/또는

[0023] (2) EFEMP2, SOCS2 및 DCN으로부터 선택된 1 내지 3개의 바이오마커의 레벨을 검출하고, 여기서, 대조군 수치에 비해 감소된 EFEMP2, SOCS2, 및/또는 DCN 레벨은 자궁내막암의 존재를 의미함.

[0024] 표 1의 바이오마커는 마이크로어레이 연구에 의해 측정된 자궁내막암 시료와 정상 시료 중에서 차등적으로 발현되는 것으로 확인되었다(발명의 상세한 설명에서 표 1 참조). 본 발명자들은 표 1의 바이오마커 각각이 개별적으로 자궁내막암의 진단을 위한 예측치를 가짐을 발견하였다. 또한, 표 1의 마커들의 조합 레벨은 자궁내막암 진단을 위한 추가적인 예측치를 가진다(실시예 5 참조). 예컨대, 본 발명자들은 놀랍게도 평거프린트 패턴을 제공하는 다양한 조합에서 2 내지 20개의 바이오마커들을 갖는 표 1의 바이오마커들의 서브 그룹들이 자궁내막암의 진단 또는 검출을 위한 우수한 예측치를 가짐을 발견하였다. 일반적으로, 표 1의 바이오마커들 중 적어도 하나가 시료에서 차등적으로 발현될 경우, 이는 개체가 자궁내막암을 가질 가능성을 높이는 것이다. 더욱이, 본 발명자들은 표 1에 나열된 것들 외에도 평거프린트 패턴에 다른 바이오마커들을 더 할 경우 예측치가 증가할 수 있으며, 자궁내막암을 분류하고, 자궁내막암과 다른 질병의 감별 진단 및 자궁내막암 예측에 유용할 수 있음을 발견하였다. 표 1은 본 발명의 바이오마커에 해당하는 유전자, mRNA 및 단백질에 대한 ENSEMBL 등록번호를 나열한 것이다. 어떤 종류의 바이오마커들은 선택적인 전사체(alternative transcripts)를 가지고 있다. 본 발명은 그것의 발현이 자궁내막암의 부재 또는 존재와 관련되는 경우 이들 선택적인 전사체(또는 단백질 아형)의 차등적인 발현을 측정하는 것에 관한 것이다. 자궁내막암을 검출하기 위한 바람직한 전사체(또는 단백질 아형)는 실시예에서 언급된 어레이 프로브를 이용하여 검출되는 것이다.

[0025] 본 발명자들은 또한 표 1의 마커들이 자궁액 시료에서 검출될 수 있고, 이들 마커들의 발현 레벨은 초기 종양 및 자궁액(예컨대, 자궁 세척 또는 흡인물에서 얻음)에서 상관관계가 있음을 발견하였다.

[0026] 그러므로, 본 발명은 시험 시료에서 표 1에 나열된 1 내지 20개의 바이오마커들의 레벨을 측정하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 환자로부터 시험 시료를 제공하거나 얻는 단계; 상기 시료에서 표 1의 1 내지 20개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 단계; 및 시험 시료에서 바이오마커들의 레벨을 대조군 수치와 비교하는 단계(예컨대, 대조군 시료, 대조군 수치 또는 대조군 점수)를 포함할 수 있다. 대조군 수치(예컨대, 대조군 시료, 대조군 수치 또는 대조군 점수)와 비교하여 환자에서 얻은 시험 시료에서 표 1에 나열된 자궁내막암에서 과발현되는 것으로 밝혀진 바이오마커들의 더 높은 레벨은 자궁내막암, 증가된 자궁내막암 가능성 및/또는 전암상태(예컨대, 자궁내막 비대증)을 의미하는 것이다. 대조군 수치(예컨대, 대조군 시료, 대조군 수치 또는 대조군 점수)와 비교하여 환자에서 얻은 시험 시료에서 표 1에 나열된 자궁내막암에서 낮게 발현되는 것으로 밝혀진 바이오마커들의 더 낮은 레벨은 자궁내막암, 증가된 자궁내막암 가능성 및/또는 전암상태(예컨대, 자궁내막 비대증)을 의미하는 것이다. 상기 바이오마커들의 레벨은 적당한 분석, 예를 들어 RT-PCR; 정량적인 PCR; 멀티플렉스 PCR; 노던 하

이브리디제이션; 마이크로어레이 분석; GAL4 DNA 결합 도메인 기반 분석, 항체 기반 분석, EIA, 블랏 분석, 샌드위치 분석 같은 이종 하이브리드 분석 등을 이용하여 검출될 수 있다. 표 1의 바이오마커의 레벨은 자궁내막암의 진단을 위해 체액 및 조직에서 검출될 수 있다. 표 1의 바이오마커의 레벨은 예를 들어 생체검사에 의해 얻은 종양조직에서 검출될 수 있다. 표 1의 바이오마커의 레벨은 자궁 흡인물 및/또는 자궁액에서 얻은 시료에서 검출될 수 있다. 표 1의 바이오마커의 레벨은 혈액, 혈청 또는 혈장에서 측정될 수 있다.

[0027] 표 1의 바이오마커는 이들 연구에서 ACIA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, 및 TJP3를 포함하여 자궁내막암에서 상향조절되는 것으로 밝혀졌고, DCN, SOCS2, 및 EFEMP2는 자궁내막암에서 하향조절되는 것으로 밝혀졌다. 한 구체예에서, 자궁내막암 또는 증가된 자궁내막암 가능성을 검출하기 위한 본 발명의 방법에 사용하기 위한 바이오마커들은 표 1에 나열된 상향조절되는 1 내지 17개의 바이오마커들과 표 1에 나열된 하향조절되는 1 내지 3개의 바이오마커들을 포함한다.

[0028] 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻고, CAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커들의 레벨을 검출하는 것을 포함하고, 여기서 상기 마커들은 대조군 수치에 비해 차등적으로 발현되는 경우 그 개체는 자궁내막암 및/또는 증가된 자궁내막암 가능성을 갖는 것으로 진단되는 자궁내막암을 진단하는 방법을 제공한다. 상기 구체예의 일 양상에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 액체 시료로부터 선택된다. 일 양상에서, 상기 액체 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 상기 구체예의 일 양상에 따르면, 바이오마커에 해당하는 mRNA의 레벨을 측정한다. 상기 구체예의 일 양상에 따르면, 바이오마커에 해당하는 단백질의 레벨을 측정한다.

[0029] 따라서, 본 발명은 다음을 포함하는 자궁내막암의 진단을 위한 인 비트로 진단방법에 관한 것이다:

[0030] (1) 환자의 시료에서 P4HB, GMIP, IKBKE, FASTKD1, DDR1, SIRT6, PHKG2, ACIA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183, 및 TJP3로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 레벨을 검출하고, 여기서 대조군 수치에 비해 증가된 하나 이상의 바이오마커의 레벨은 자궁내막암의 존재를 의미하며, 및/또는

[0031] (2) EFEMP2, SOCS2, 및 DCN으로부터 선택된 하나 이상의 바이오마커의 레벨을 검출하고, 여기서 대조군 수치에 비해 EFEMP2, SOCS2, 및/또는 DCN의 감소된 레벨은 자궁내막암의 존재를 의미함.

[0032] 다른 구체예에서, 본 발명은 다음을 포함하는 자궁내막암의 진단을 위한 인 비트로 진단방법에 관한 것이다:

[0033] (1) 환자 시료에서 P4HB, GMIP, IKBKE, FASTKD1, DDR1, SIRT6, PHKG2, ACIA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183, 및 TJP3로부터 선택된 1 내지 17개의 바이오마커의 레벨을 검출하고, 여기서 대조군 수치에 비해 상기 1 내지 17개의 바이오마커의 증가된 레벨은 자궁내막암의 존재를 의미하며, 및/또는

[0034] (2) EFEMP2, SOCS2, 및 DCN으로부터 선택된 1 내지 3개의 바이오마커의 레벨을 검출하고, 여기서 대조군 수치에 비해 EFEMP2, SOCS2, 및/또는 DCN의 감소된 레벨은 자궁내막암의 존재를 의미함.

[0035] 한 구체예에서, 인 비트로 진단방법은 P4HB의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서 인 비트로 진단방법은 EFEMP2의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서, 인 비트로 방법은 IKBKE의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 다른 구체예에서 인 비트로 진단방법은 GMIP의 레벨을 검출하는 것을 포함한다.

[0036] 본 발명의 인 비트로 진단방법에 따르면, 하나 이상의 GMIP, IKBKE, 또는 EFEMP2의 레벨은 P4HB와 더불어 검출될 수 있다. 인 비트로 진단방법은 또한 EFEMP2와 더불어 하나 이상의 P4HB, IKBKE, 또는 GMIP의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 인 비트로 진단방법은 또한 IKBKE와 더불어 하나 이상의 GMIP, EFEMP2, 또는 P4HB의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 또한, 인 비트로 진단방법은 FASTKD1, DDR1, SIRT6, 및/또는 PHKG2의 레벨을 검출하는 것을 더 포함한다. 인 비트로 진단방법은 ACIA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183, TJP3, SOCS2, 및 DCN으로부터 선택된 1 내지 12개의 바이오마커의 레벨을 검출하는 것을 더 포함한다.

[0037] 한 구체예에서, 환자는 자궁내막암에 대한 위험 인자를 가지고 있거나 자궁내막암으로 선별된 환자이다. 추가로, 환자 시료는 비정상적인 자궁 출혈이 있는 환자에서 얻을 것일 수 있다. 다른 말로, 환자는 비정상적이 자궁 출혈을 겪을 수 있다. 상기 환자에서 얻은 시료는 또한 두께가 증가된 자궁내막을 갖는 환자로부터 얻은 것일 수 있다. 따라서, 환자는 두께가 증가된 자궁내막을 가질 수 있다.

[0038] 환자 시료는 폐경 전, 폐경기 또는 폐경 후 환자에서 얻은 것일 수 있다. 따라서, 환자는 폐경 전, 폐경기 또는

폐경 후 환자이다. 한 구체예에서, 환자는 폐경 전이다. 다른 구체예에서, 환자는 폐경기이다. 다른 구체예에서, 환자는 폐경 후이다.

[0039] 시료는 조직 시료, 혈액 및/또는 혈청, 및/또는 자궁액일 수 있다. 한 구체예에서, 시료는 자궁액 시료이다. 자궁액 시료는 흡입에 의해 얻은 것일 수 있다.

[0040] 한 구체예에서, 바이오마커의 레벨은 본 발명에 따르면 항체를 이용하여 검출된다. 바이오마커의 레벨은 또한 RT-PCR에 의해 검출될 수 있다.

[0041] 본 발명의 인 비트로 진단방법에 따라 하기 마커들이 검출될 수 있다: P4HB, IKBKE, EFEMP2, SOCS2, FASTKD1, GMIP, DDR1, SIRT6, PHKG2, EPS8L2, PPP1R16A, P2RX4, RASSF7, 및/또는 TJP3. 또한 본 발명의 인 비트로 진단방법에 따라 하기 마커들이 검출될 수 있다: P4HB, IKBKE, SOCS2, GMIP, DDR1, SIRT6, PHKG2, EPS8L2, PPP1R16A, P2RX4, RASSF7, 및/또는 TJP3.

[0042] 검출되는 마커들은 P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, 및/또는 SOCS2일 수 있다. 검출되는 마커들은 또한 P4HB, RASSF7, RNF183 및/또는 IKBKE일 수 있다.

[0043] 한 구체예에서, 인 비트로 진단방법은 2 내지 20개의 마커들의 검출을 포함한다.

[0044] 바람직하게는, 하기 마커들의 조합이 검출된다: P4HB, EFEMP2, SIRT6, GMIP, FASTKD1 및 DDR1. 또한 바람직하게는 하기 마커들의 조합이 검출된다: P4HB, EFEMP2, SIRT6, GMIP, FASTKD1 및 PHKG2. 또한 바람직하게는 하기 마커들의 조합이 검출된다: P4HB, EFEMP2, SIRT6, ACAA1, AP1M2, EPS8L2, IKBKE, P2RX4, PPFIBP2 및 PPP1R16A.

[0045] 또한 바람직하게는 본 발명에 따라 하기 마커들의 조합이 검출된다:

[0046] GMIP, IKBKE, PFHB, EFEMP2;

[0047] DDR1, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P4HB, PHKG2, SIRT6, EFEMP2;

[0048] P4HB, EFEMP2, IKBKE, GMIP, FASTKD1.

[0049] 본 발명에 있어서, 마커들의 조합은 P4HB와의 조합(즉, P4HB를 포함하는 마커 세트)이 가장 바람직하다.

[0050] 또한, 여기서 하기 마커들의 조합을 검출할 수 있다:

[0051] DDR1, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P4HB, PHKG2, SIRT6, EFEMP2; SOCS2;

[0052] P4HB, SOCS2;

[0053] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2;

[0054] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, FASTKD1;

[0055] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, DDR1;

[0056] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2;

[0057] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, SIRT6;

[0058] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, ACAA1;

[0059] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, AP1M2;

[0060] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EFEMP2;

[0061] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2;

[0062] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, P2RX4;

[0063] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PPFIB2;

[0064] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PPP1R16A;

[0065] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, ACAA1, FASTKD1;

[0066] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, FASTKD1, PHKG2;

- [0067] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, FASTKD1, SIRT6;
- [0068] GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2;
- [0069] 여기에 기재된 인 비트로 진단방법에 따라 하나 이상의 추가적인 바이오마커들이 검출될 수 있다. 하나 이상의 추가적인 바이오마커들은 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택될 수 있다. 한 구체예에서, 하나 이상의 추가적인 바이오마커들은 감별 진단 바이오마커로부터 선택된다.
- [0070] 하나 이상의 보조 바이오마커들은 예후성 마커들로부터 선택될 수 있다. 하나 이상의 보조 바이오마커들은 자궁내막암 분류 마커들로부터 선택될 수 있다.
- [0071] 다른 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암 진단에 사용하기 위한 하기로부터 선택된 핵산에 관한 것이다:
- [0072] IKBKE mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물;
- [0073] P4HB mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물;
- [0074] SOCS2 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물;
- [0075] GMIP mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물;
- [0076] DDR1 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물;
- [0077] EPS8L2 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; 및
- [0078] PPP1R16A mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물.
- [0079] 본 발명은 또한 자궁내막암 진단에 사용하기 위한 하기로부터 선택된 핵산에 관한 것이다:
- [0080] IKBKE에 대한 프라이머;
- [0081] P4HB에 대한 프라이머;
- [0082] SOCS2에 대한 프라이머;
- [0083] GMIP에 대한 프라이머;
- [0084] DDR1에 대한 프라이머;
- [0085] EPS8L2에 대한 프라이머; 및
- [0086] PPP1R16A에 대한 프라이머.
- [0087] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암 진단에 사용하기 위한 하기로부터 선택된 핵산에 관한 것이다:
- [0088] IKBKE에 대한 프로브;
- [0089] P4HB에 대한 프로브;
- [0090] SOCS2에 대한 프로브;
- [0091] GMIP에 대한 프로브;
- [0092] DDR1에 대한 프로브;
- [0093] EPS8L2에 대한 프로브; 및
- [0094] PPP1R16A에 대한 프로브.
- [0095] 또한, 본 발명에 있어서 자궁내막암 진단에 사용하기 위한 둘 이상의 상기 프로브들을 포함하는 키트를 제공할 수 있다. 또한, 본 발명에 있어서 자궁내막암 진단에 사용하기 위한 둘 이상의 상기 프라이머/프라이머쌍에 대한 프라이머를 포함하는 키트를 제공할 수 있다.
- [0096] 다른 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암 진단에 사용하기 위한 하기로부터 선택된 항체에 관한 것이다:
- [0097] IKBKE에 대한 항체;

- [0098] P4HB에 대한 항체;
- [0099] SOCS2에 대한 항체;
- [0100] GMIP에 대한 항체;
- [0101] DDR1에 대한 항체;
- [0102] EPS8L2에 대한 항체; 및
- [0103] PPP1R16A에 대한 항체.
- [0104] 따라서, 자궁내막암 진단에 사용하기 위한 둘 이상의 상기 항체들에 대한 항체들을 포함하는 키트를 제공할 수 있다. 본 발명은 또한 상술한 바와 같은 1 내지 20개의 바이오마커들의 레벨을 평가하여 자궁내막암을 진단하는데 사용하기 위한 자궁액을 얻기 위한 키트에 관한 것이다.
- [0105] 본 발명의 인 비트로 진단방법은 2개의 바이오마커, 3개의 바이오마커, 4개의 바이오마커, 5개의 바이오마커, 7개의 바이오마커, 10개의 바이오마커, 15개의 바이오마커 또는 20개의 바이오마커들의 레벨을 측정 및 검출하는 것을 포함할 수 있다.
- [0106] 한 구체예에서, 본 발명은
- [0107] 자궁내막암에 대한 징후 또는 위험 인자를 가지고 있는 환자로부터 자궁액 흡입 시료를 얻고,
- [0108] 자궁내막암 미발병 개체의 대표적인 대조군 수치에 비해 자궁내막암에서 차등적으로 발현되는 1 내지 100개의 바이오마커들의 레벨을 측정하며, 여기서, 1 내지 100개의 바이오마커들의 레벨이 환자의 자궁내막 흡입 시료와 대조군 수치에서 상향조절되는 경우 상기 환자는 자궁내막암을 가질 가능성이 높으며, 여기서, 1 내지 100개의 바이오마커의 레벨이 흡입 시료에서 하향조절되는 경우 환자는 자궁내막암을 가질 가능성이 높은 것을 포함하는 자궁내막암 진단을 위한 인 비트로 진단방법에 관한 것이다.
- [0109] 본 발명은 또한 자궁내막암 진단에 사용하기 위한 하기로부터 선택된 핵산에 관한 것이다:
- [0110] ACAA1 mRNA, cDNA, 또한 그의 상보물;
- [0111] AP1M2 mRNA, cDNA, 또한 그의 상보물;
- [0112] CGN mRNA, cDNA, 또한 그의 상보물;
- [0113] FASTKD1 mRNA, cDNA, 또한 그의 상보물;
- [0114] P2RX4 mRNA, cDNA, 또한 그의 상보물;
- [0115] RASSF7 mRNA, cDNA, 또한 그의 상보물;
- [0116] RNF183 mRNA, cDNA, 또한 그의 상보물;
- [0117] PHKG2 mRNA, cDNA, 또한 그의 상보물;
- [0118] PPFIBP2 mRNA, cDNA, 또한 그의 상보물;
- [0119] SIRT6 mRNA, cDNA, 또한 그의 상보물;
- [0120] TJP3 mRNA, cDNA, 또한 그의 상보물;
- [0121] EFEMP2 mRNA, cDNA, 또한 그의 상보물; 및
- [0122] DCN mRNA, cDNA, 또한 그의 상보물.
- [0123] 또한, 본 발명의 주제는 자궁내막암 진단에 사용하기 위한 하기로부터 선택된 핵산에 관한 것이다:
- [0124] ACAA1에 대한 프라이머;
- [0125] AP1M2에 대한 프라이머;
- [0126] CGN에 대한 프라이머;
- [0127] FASTKD1에 대한 프라이머;

- [0128] P2RX4 에 대한 프라이머;
- [0129] RASSF7 에 대한 프라이머;
- [0130] RNF183 에 대한 프라이머;
- [0131] SIRT6 에 대한 프라이머;
- [0132] PPFIBP2 에 대한 프라이머;
- [0133] PHKG2 에 대한 프라이머;
- [0134] TJP3 에 대한 프라이머;
- [0135] EFEMP2 에 대한 프라이머; 및
- [0136] DCN 에 대한 프라이머.
- [0137] 다른 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암 진단에 사용하기 위한 하기로부터 선택된 핵산에 관한 것이다:
- [0138] ACAA1에 대한 프로브;
- [0139] AP1M2 에 대한 프로브;
- [0140] CGN 에 대한 프로브;
- [0141] FASTKD1 에 대한 프로브;
- [0142] P2RX4 에 대한 프로브;
- [0143] RASSF7 에 대한 프로브;
- [0144] RNF183 에 대한 프로브;
- [0145] SIRT6 에 대한 프로브;
- [0146] PPFIBP2 에 대한 프로브;
- [0147] PKHG2 에 대한 프로브;
- [0148] TJP3 에 대한 프로브;
- [0149] EFEMP2 에 대한 프로브; 및
- [0150] DCN 에 대한 프로브.
- [0151] 다른 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암 진단에 사용하기 위한 하기로부터 선택된 항체에 관한 것이다:
- [0152] ACAA1에 대한 항체;
- [0153] AP1M2 에 대한 항체;
- [0154] CGN 에 대한 항체;
- [0155] FASTKD1 에 대한 항체;
- [0156] P2RX4 에 대한 항체;
- [0157] RASSF7 에 대한 항체;
- [0158] RNF183 에 대한 항체;
- [0159] SIRT6 에 대한 항체;
- [0160] PPFIBP2 에 대한 항체;
- [0161] PKHG2 에 대한 항체;
- [0162] TJP3 에 대한 항체;
- [0163] EFEMP2 에 대한 항체; 및

[0164] DCN에 대한 항체.

[0165] 상기에서 언급된 항체/항체들, 핵산, 프로브, 프라이머/프라이머쌍, 및/또는 키트는 본 발명에 따른 자궁내막암 진단에 유용하다. 그러므로, 상기에서 언급된 항체/항체들, 핵산, 프로브, 프라이머/프라이머쌍, 및/또는 키트는 자궁내막암 진단에 유용하다. 유사하게, 또한 자궁내막암 진단을 위한 진단 조성물이 제조를 위해 항체/항체들, 핵산, 프로브, 프라이머/프라이머쌍, 및/또는 키트의 이용이 제공될 수 있다. 또한, 본 발명에 있어서, 상기에서 언급된 항체/항체들, 핵산, 프로브, 프라이머/프라이머쌍, 및/또는 키트를 포함하고 자궁내막암 진단에 이용하기 위한 진단 조성물이 제공될 수 있다.

[0166] 자궁내막암을 진단하는 것은 문맥상 하기와 관련된 특징들을 포함하는 인간 또는 동물체에 적용되는 진단방법을 포함하거나 관한 것일 수 있다:

[0167] (i) 순수하게 지적인 실습과 같이 연역적인 의학적 또는 수의학적인 결정 시기를 대표하는 엄밀한 뜻으로 치료 목적을 위한 진단;

[0168] (ii) 진단을 위해 구성되는 선행 단계; 및

[0169] (iii) 기술적 원천이 되는 이들 선행 단계들 중 이들을 실행할 때 일어나는 인간 또는 동물체와의 특이적인 상호작용.

[0170] 다른 구체예에서, 본 발명은 부인과암에 대한 징후 또는 위험인자를 가지고 있는 인간 환자로부터 자궁액 시료를 제공하거나 얻고, 정량적인 PCR에 의해 P4HB, EFEMP2, GMIP, IKBKE, DDR1, FASTKD1, SIRT6, PKHG2, 및 SOCS2로부터 선택된 2 내지 9개의 바이오마커들의 RNA 발현 레벨을 측정하고, 여기서 대조군 수치에 비해 P4HB, GMIP, IKBKE, DDR1, FASTKD1, SIRT6, 및 PKHG2로부터 선택된 1 내지 7개의 바이오마커들의 증가된 레벨 및/또는 EFEMP2 또는 SOCS2의 감소된 레벨은 자궁내막암의 존재를 의미하는 것을 포함하는 자궁내막암 진단을 위한 인 비트로 진단방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 부인과암은 자궁내막암이다.

[0171] 한 구체예에서, P4HB, EFEMP2, GMIP, IKBKE, DDR1, FASTKD1, SIRT6, 및 PKHG2로부터 선택된 2 내지 8개의 바이오마커들의 발현 레벨이 측정될 수 있다. 2 내지 8개의 바이오마커들은 또한 P4HB, GMIP, IKBKE, DDR1, FASTKD1, SIRT6, PKHG2, 및 SOCS2로부터 선택될 수 있다.

[0172] 레벨 검출은 상기 하나 이상의 바이오마커들과 프라이머 및 하나 이상의 바이오마커들을 특이적으로 증폭할 수 있는 시약을 접촉시키고, 상기 증폭된 바이오마커와 혼성화하는 프로브 또는 프로브들을 이용하여 상기 증폭된 하나 이상의 바이오마커들의 레벨을 검출하는 것을 포함할 수 있다. 프로브는 상기 증폭된 바이오마커와 특이적으로 혼성화한다.

[0173] 하기 바이오마커들의 조합은 보다 상세하게는 본 발명의 방법에 따라 검출될 수 있다: P4HB 및 EFEMP2; P4HB 및 IKBKE; P4HB 및 GMIP; EFEMP2 및 IKBKE; EFEMP2 및 P4HB; P4HB, GMIP, 및 IKBKE; P4HB, GMIP, 및 IKBKE.

[0174] 또한, 하기 마커들의 조합은 본 발명의 방법에 따라 검출될 수 있고, 여기서 상기 조합은 IKBKE 및 P4HB; IKBKE 및 SOCS2; P4HB 및 SOCS2; GMIP 및 IKBKE; GMIP 및 P4HB; GMIP 및 SOCS2; GMIP, SOCS2, 및 IKBKE; GMIP, SOCS2, 및 P4HB; GMIP, IKBKE, 및 P4HB; IKBKE, P4HB, 및 SOCS2; GMIP, IKBKE, P4HB, 및 SOCS2; GMIP, SOCS2, IKBKE, 및 EPS8L2; GMIP, SOCS2, P4HB, 및 EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, 및 EPS8L2; IKBKE, P4HB, SOCS2, 및 EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, 및 DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2, 및 PPP1R16A; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2, 및 RASSF7; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2, 및 DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2, PPP1R16A, 및 DDR1; DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, RASSF7, SIRT6, TJP3, 및 SOCS2; 또는 DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, RASSF7, SIRT6, TJP3, RNF183 및 SOCS2를 포함한다.

[0175] 또한, 하기 마커들의 조합은 본 발명의 방법에 따라 검출될 수 있고, 여기서 상기 조합은 GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 PHKG2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 SIRT6; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 ACAA1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 P2RX4; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 PPFIBP2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 PPP1R16A; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, ACAA1 및 FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2 및 FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, SIRT6 및 FASTKD1; ACAA1, AP1M2, EPS8L2, IKBKE, P2RX4, P4HB, PPFIBP2, PPP1R16A, SIRT6, 및 EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB, 및 EFEMP2; DDR1, FASTKD1, PHKG2, SIRT6, SOCS2, GMIP, IKBKE, P4HB, 및 EFEMP2; DDR1, FASTKD1, PHKG2, SIRT6, GMIP, IKBKE, P4HB, 및 EFEMP2;

또는 P4HB, EFEMP2, IKBKE, GMIP, 및 FASTKD1를 포함한다.

[0176] 또한, 하기 마커들의 조합은 본 발명의 방법에 따라 검출될 수 있고, 여기서 상기 조합은 GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 PHKG2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 SIRT6; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 ACAA1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 P2RX4; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 PPFIBP2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 PPP1R16A; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, ACAA1 및 FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, PHKG2 및 FASTKD1; 또는 GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, SIRT6 및 FASTKD1를 포함한다.

[0177] 본 발명의 방법은 또한 피尴 장치 또는 시린지를 이용하여 자궁내막암의 위험인자 또는 징후를 갖는 환자로부터 얻은 자궁액 시료를 제공하고; 상기 시료와 상기 자궁액 시료에서 RNA의 분해를 보존, 억제 또는 줄일 수 있는 시약과 접촉시키고; 정량적인 PCR을 이용하여 상기 시료에서 상기 언급된 1 내지 20개의 마커들(바람직하게는 2 내지 8개의 마커들)과 하나 이상의 내재성 유전자들에 해당하는 mRNA의 발현 레벨을 측정하고; 하나 이상의 내재성 유전자들을 사용하여 상기 언급된 1 내지 20개의 마커들(바람직하게는 2 내지 8개의 마커들)의 발현 레벨을 노말라이징하고; 대조군 수치에 대해 1 내지 20개의 바이오마커들(바람직하게는 2 내지 8개의 마커들)의 노말라이징된 레벨을 비교하고, 여기서, 1 내지 20개의 바이오마커들(바람직하게는 2 내지 8개의 마커들)의 차등적인 발현은 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 가능성을 의미하는 것을 포함한다.

[0178] 본 발명은 또한 피尴 장치 또는 시린지를 사용하여 환자로부터 얻은 자궁액 시료를 제공하고, 여기서 상기 환자는 자궁내막암의 위험인자 또는 징후를 가지고 있으며; 상기 시료와 상기 자궁액 시료에서 RNA의 분해를 보존, 억제 또는 줄일 수 있는 시약과 접촉시키고; 정량적인 PCR을 이용하여 상기 시료에서 상기 언급된 1 내지 20개의 마커들(바람직하게는 2 내지 8개의 마커들)과 하나 이상의 내재성 유전자들에 해당하는 mRNA의 발현 레벨을 측정하고; 하나 이상의 내재성 유전자들을 이용하여 상기 언급된 1 내지 20개의 바이오마커들(바람직하게는 2 내지 8개의 마커들)의 발현 레벨을 노말라이징하고; 대조군 수치와 1 내지 20개의 바이오마커(바람직하게는 2 내지 8개의 마커들)의 노말라이징된 레벨을 비교하고, 여기서, 1 내지 20개의 바이오마커들(바람직하게는 2 내지 8개의 마커들)의 차등적인 발현은 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 가능성을 의미하는 것을 포함하는 인비트로 진단방법에 관한 것이다.

[0179] 하나 이상의 내재성 유전자들은 POLR2A, B2M, PFN1, HMBS, G6PD, 및 PABPN1로부터 선택될 수 있다.

[0180] 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻고 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3로부터 선택되는 1 내지 17개의 바이오마커의 레벨, 및/또는 EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택되는 1 내지 3개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하며, 여기에서, 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되는 경우, 상기 개체는 자궁내막암을 갖거나 자궁내막암의 발병가능성이 높은 것으로 진단되는 자궁내막암의 진단방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서, ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3로부터 선택되는 1 내지 17개의 바이오마커의 레벨이 대조군 수치에 비해 상대적으로 증가되었고/거나, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택되는 1 내지 3개의 바이오마커의 레벨이 대조군 수치에 비해 상대적으로 감소된 경우, 이는 자궁내막암 또는 자궁내막암의 높은 발병가능성을 나타낸다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 출혈물일 수 있다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정될 수 있다. 이 구체예의 또 다른 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정될 수 있다.

[0181] 표 1의 바이오마커 중에서, CGN, P4HB, PPP1R16A, IKBKE, RASSF7, RNF183, 및 TJP3의 레벨은 정상 시료(예컨대, 자궁내막암을 갖지 않음)에서의 그들의 발현과 비교할 때 RT-PCR 시험에서 가장 높은 평균 레벨의 과발현을 갖는 것이 밝혀졌다. 따라서, RT-PCR 실험이 통계학적으로 유의한 방식으로(모든 P-값 값이 연구된 시료 세트에 대해 0.0001 미만) 높은 레벨의 과발현을 증명하였으므로, 그들은 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 바람직한 바이오마커로 나타난다. 그러므로, CGN, P4HB, PPP1R16A, IKBKE, RASSF7, RNF183, 및 TJP3의 레벨은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성에 대한 뛰어난 예측인자이다. 이들 마커의 레벨은 그의 발현이 높지 않고/거나 유의하지 않은 다른 마커와 비교할 때 거짓 양성을 줄 확률이 더 적다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 CGN, P4HB, PPP1R16A, IKBKE, RASSF7, RNF183, 및 TJP3로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하며, 여기에서 하나 이상의 마커가 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가

된 발병 가능성을 갖는 것으로 진단되는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. CGN, P4HB, PPP1R16A, IKBKE, RASSF7, RNF183, 및 TJP3으로부터 선택되는 1 내기 7개의 바이오마커 및 ACAA1, AP1M2, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, P2RX4, PHKG2, PPFIBP2, SIRT6, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택되는 바이오마커에 대한 평거프린트 패턴/발현 프로파일은 자궁내막암의 높은 발병 가능성을 진단 및/또는 예측하기 위한 바람직한 프로파일 세트의 일례이다. 그러한 프로파일의 구체적인 예가 하기 기술된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택된다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 바이오마커의 레벨이 측정된다.

[0182] 표 1의 바이오마커 중에서, 일부 바이오마커의 레벨은 정상 시료(또는 대조군) 및 월경 주기상 분비기에 있는 환자의 시료와 비교할 때 암을 갖는 환자의 시료들을 구별할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 그러므로, ACAA1, DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, RASSF7, SIRT6, TJP3, SOCS2, 및 DCN의 레벨은 폐경전 및 폐경후의 여성 및 폐경기의 여성에 있어서 뛰어난 자궁내막암의 예측 인자이며, 이를 마커의 레벨은 주기의 작용에 따라 발현 레벨이 변동되는 다른 마커와 비교할 때 거짓 양성을 줄 가능성이 더 적다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 ACAA1, DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, LSR, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, RASSF7, SIRT6, TJP3, SOCS2, 및 DCN로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하며, 상기 마커 중 하나 이상이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되는 경우 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 갖는 것으로 진단되는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. ACAA1, DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, SIRT6, TJP3, SOCS2, 및 DCN로부터 선택되는 1 내기 15개의 마커 및 AP1M2, CGN, FASTKD1, RNF183, 및 EFEMP2로부터 선택되는 1 내기 5개의 마커에 대한 평거프린트 패턴/발현 프로파일은 프로파일 내 상기 마커 중 적어도 하나의 발현 레벨이 월경 주기의 작용에 따라 변동되지 않으므로 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단 및/또는 예측하기 위한 바람직한 프로파일 세트의 일례이다. 그러한 프로파일의 특정 예가 하기 기술된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택된다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0183] 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 IKBKE, P4HB, SOCS2, GMIP, DDR1, EPS8L2, PPP1R16A, P2RX4, PHKG2, RASSF7, SIRT6, TJP3, AP1M2, RNF183, 및 DCN로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하며, 상기 마커 중 하나 이상이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되는 경우 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 갖는 것으로 진단되는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택된다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0184] 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 IKBKE, P4HB, SOCS2, GMIP, DDR1, EPS8L2, PPP1R16A, P2RX4, PHKG2, RASSF7, SIRT6, 및 TJP3로부터 선택되는 하나 이상의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하며, 상기 마커 중 하나 이상이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되는 경우 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 갖는 것으로 진단되는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택된다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0185] 본 발명의 한 구체예에서, 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 바람직한 바이오마커는 IKBKE, P4HB, SOCS2, GMIP, DDR1, EPS8L2, 및 PPP1R16A이다. 한 측면에서, 원발성 종양(primary tumor) 내의 바이오마커의 레벨이 측정된다. 한 측면에서, 혈액, 혈장 또는 혈청 내의 바이오마커의 레벨이 측정된다. 한 측면에서, 자궁액 내의 바이오마커의 레벨이 측정된다. 따라서, 이 구체예에 따른 방법은 시료를 얻고 IKBKE, P4HB, SOCS2, GMIP, DDR1, EPS8L2, 및 PPP1R16A로부터 선택되는 1 내기 7개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하며, 대조군 수치와 비교할 때 이들 바이오마커 중 하나 이상의 바이오마커의 차등적인 발현은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 나타낸다. 본 발명의 한 측면에서, 상기 바이오마커의 단백질 레벨이 측정 및/또는 추측된다. 또 다른 측면에서, mRNA 발현 레벨이 측정 및/또는 추측된다.

[0186] 본 발명의 한 구체예에서, 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단을 위해 바람직한 바이오마커는 GMIP, IKBKE, P4HB, RASSF7, DDR1, RNF183, EFEMP2 및 SOCS2를 포함한다. GMIP, IKBKE, P4HB,

RASSF7, DDR1, RNF183, EFEMP2 및 SOCS2는 뛰어난 AUROC 수치를 가지며, 그러므로 연구된 시료 세트 내에서 예측치 못한 좋은 분류자임이 밝혀졌다. 한 측면에서, 원발성 종양 내의 바이오마커의 레벨이 측정된다. 한 측면에서, 혈액, 혈장 또는 혈청 내의 바이오마커의 레벨이 측정된다. 한 측면에서, 자궁액 내의 바이오마커의 레벨이 측정된다. 따라서, 이 구체예에 따른 방법은 시료를 얻고 GMIP, IKBKE, P4HB, RASSF7, DDR1, RNF183, EFEMP2 및 SOCS2로부터 선택되는 1 내지 8개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하며, 대조군 수치와 비교할 때 이들 바이오마커 중 하나 이상의 바이오마커의 차등적인 발현은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 나타낸다. 본 발명의 한 측면에서, 상기 바이오마커의 단백질 레벨이 측정 및/또는 추측된다. 또다른 측면에서, mRNA 발현 레벨이 측정 및/또는 추측된다.

[0187] 본 발명의 한 구체예에서, 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성의 진단을 위해 바람직한 바이오마커는 P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2 및 SOCS2를 포함한다. 본 연구의 결과로, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2 및 SOCS2는 자궁내막암 진단을 위한 뛰어난 민감도를 갖는 것으로 밝혀졌다. 한 측면에서, 원발성 종양 내의 바이오마커의 레벨이 측정된다. 한 측면에서, 혈액, 혈장 또는 혈청 내의 바이오마커의 레벨이 측정된다. 한 측면에서, 자궁액 내의 바이오마커의 레벨이 측정된다. 따라서, 이 구체예에 따른 방법은 시료를 얻고 P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2 및 SOCS2로부터 선택되는 1 내지 5개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하며, 대조군 수치와 비교할 때 이들 바이오마커 중 하나 이상의 바이오마커의 차등적인 발현은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 나타낸다. 본 발명의 한 측면에서, 상기 바이오마커의 단백질 레벨이 측정 및/또는 추측된다. 또다른 측면에서, mRNA 발현 레벨이 측정 및/또는 추측된다.

[0188] 본 발명의 한 구체예에서, 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성의 진단을 위해 바람직한 바이오마커는 IKBKE, P4HB, RASSF7, 및 RNF183를 포함한다. 본 연구의 결과로, IKBKE, P4HB, RASSF7, 및 RNF183가 자궁내막암 진단을 위한 뛰어난 민감도를 갖는 것으로 밝혀졌다. 한 측면에서, 원발성 종양 내의 바이오마커의 레벨이 측정된다. 한 측면에서, 혈액, 혈장 또는 혈청 내의 바이오마커의 레벨이 측정된다. 한 측면에서, 자궁액 내의 바이오마커의 레벨이 측정된다. 따라서, 이 구체예에 따른 방법은 시료를 얻고 IKBKE, P4HB, RASSF7, 및 RNF183로부터 선택되는 1 내지 4개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하며, 대조군 수치와 비교할 때 이들 바이오마커 중 하나 이상의 바이오마커의 차등적인 발현은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 나타낸다. 본 발명의 한 측면에서, 상기 바이오마커의 단백질 레벨이 측정 및/또는 추측된다. 또다른 측면에서, mRNA 발현 레벨이 측정 및/또는 추측된다.

[0189] 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2, PPP1R16A, 및 TJP3로부터 선택되는 2 내지 7개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하며, 대조군 수치에 비해 상기 마커들이 차등적으로 발현될 경우 상기 개체를 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단되는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 여기에서 개시된 본 연구의 결과로, 놀랍게도 GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2, PPP1R16A, 및 TJP3로부터 선택되는 바이오마커의 조합(예컨대, 프로파일 및/또는 핑거프린트 패턴)이 자궁내막암에 대한 뛰어난 민감도 및 특이도를 가지며, 이들 마커들의 다양한 조합에 대한 AUROC 수치가 자궁내막암을 갖지 않는 이들로부터 자궁내막암을 갖는 환자들을 분리해 내는 이들 마커의 능력의 표지자임을 밝혀냈다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택된다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0190] 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EFEMP2, PHKG2, SIRT6, DDR1, 및 FASTKD1로부터 선택되는 2 내지 9개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하며, 대조군 수치에 비해 상기 마커들이 차등적으로 발현될 경우 상기 개체를 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단되는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 여기에서 개시된 본 연구의 결과로, 놀랍게도 GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EFEMP2, PHKG2, SIRT6, DDR1, 및 FASTKD1로부터 선택되는 바이오마커의 조합(예컨대, 프로파일 및/또는 핑거프린트 패턴)이 자궁내막암에 대한 뛰어난 민감도 및 특이도를 가지며, 이들 마커들의 다양한 조합에 대한 AUROC 수치가 자궁내막암을 갖지 않는 이들로부터 자궁내막암을 갖는 환자들을 분리해 내는 이들 마커의 능력의 표지자임을 밝혀냈다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택된다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다. 본 발명의 한 구체적 측면에서, 상기 인 비트로 진단 방법은 피렐 장치 또는 시린지로 자궁내막암의 위험 인자 또는 정후를 갖는 환자로부터 얻은 자궁액 시료를 제공하고; 상기 자궁액 시료 내의 RNA의 분해를 보존, 억제 또는 줄일 수 있는 시약과 접촉시키고; 정량적인 PCR을 이용하여 상기 시료에서 상기

언급된 2 내지 9개의 마커들과 하나 이상의 내재성 유전자들에 해당하는 mRNA의 발현 레벨을 측정하고; 하나 이상의 내재성 유전자들을 사용하여 상기 언급된 2 내지 9개의 마커들의 발현 레벨을 노말라이징하고; 대조군 수치에 대해 2 내지 9개의 바이오마커들의 노말라이징된 레벨을 비교하는 것을 포함하며, 여기서, 2 내지 9개의 바이오마커들의 차등적인 발현은 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 가능성을 의미하는 것을 포함한다. 본 발명의 한 구체적인 측면에서, 상기 하나 이상의 내재성 유전자는 POLR2A, B2M, PFN1, HMBS, G6PD, 및 PABPN1로부터 선택된다.

[0191] 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, PHKG2, SIRT6, DDR1, 및 FASTKD1로부터 선택되는 2 내지 8개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하며, 대조군 수치에 비해 상기 마커들이 차등적으로 발현될 경우 상기 개체를 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단되는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 여기에서 개시된 본 연구의 결과로, 놀랍게도 GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, PHKG2, SIRT6, DDR1, 및 FASTKD1로부터 선택되는 바이오마커의 조합(예컨대, 프로파일 및/또는 핑거프린트 패턴)이 자궁내막암에 대한 뛰어난 민감도 및 특이도를 가지며, 이들 마커들의 다양한 조합에 대한 AUROC 수치가 자궁내막암을 갖지 않는 이들로부터 자궁내막암을 갖는 환자들을 분리해 내는 이들 마커의 능력의 표지자임을 밝혀냈다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택된다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 2 내지 8개의 바이오마커의 레벨은 정량적 PCR에 의해 측정된다. 이 구체예의 한 특정 측면에서, 상기 인 비트로 진단 방법은 피펫 장치 또는 시린지로 자궁내막암의 위험 인자 또는 징후를 갖는 환자로부터 얻은 자궁액 시료를 제공하고; 상기 자궁액 시료 내의 RNA의 분해를 보존, 억제 또는 줄일 수 있는 시약과 접촉시키고; 정량적인 PCR을 이용하여 상기 시료에서 상기 언급된 2 내지 8개의 마커들과 하나 이상의 내재성 유전자들에 해당하는 mRNA의 발현 레벨을 노말라이징하고; 하나 이상의 내재성 유전자들을 사용하여 상기 언급된 2 내지 8개의 마커들의 발현 레벨을 노말라이징하고; 대조군 수치에 대해 2 내지 8개의 바이오마커들의 노말라이징된 레벨을 비교하는 것을 포함하며, 여기서, 2 내지 8개의 바이오마커들의 차등적인 발현은 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 가능성을 의미하는 것을 포함한다. 본 발명의 한 구체적인 측면에서, 상기 하나 이상의 내재성 유전자는 POLR2A, B2M, PFN1, HMBS, G6PD, 및 PABPN1로부터 선택된다.

[0192] 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2, SIRT6, DDR1, 및 FASTKD1로부터 선택되는 2 내지 8개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하며, 대조군 수치에 비해 상기 마커들이 차등적으로 발현될 경우 상기 개체를 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단되는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 여기에서 개시된 본 연구의 결과로, 놀랍게도 GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2, SIRT6, DDR1, 및 FASTKD1로부터 선택되는 바이오마커의 조합(예컨대, 프로파일 및/또는 핑거프린트 패턴)이 자궁내막암에 대한 뛰어난 민감도 및 특이도를 가지며, 이들 마커들의 다양한 조합에 대한 AUROC 수치가 자궁내막암을 갖지 않는 이들로부터 자궁내막암을 갖는 환자들을 분리해 내는 이들 마커의 능력의 표지자임을 밝혀냈다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택된다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 2 내지 8개의 바이오마커의 레벨은 정량적 PCR에 의해 측정된다. 이 구체예의 한 특정 측면에서, 상기 인 비트로 진단 방법은 피펫 장치 또는 시린지로 자궁내막암의 위험 인자 또는 징후를 갖는 환자로부터 얻은 자宮액 시료를 제공하고; 상기 자궁액 시료 내의 RNA의 분해를 보존, 억제 또는 줄일 수 있는 시약과 접촉시키고; 정량적인 PCR을 이용하여 상기 시료에서 상기 언급된 2 내지 8개의 마커들과 하나 이상의 내재성 유전자들에 해당하는 mRNA의 발현 레벨을 노말라이징하고; 하나 이상의 내재성 유전자들을 사용하여 상기 언급된 2 내지 8개의 마커들의 발현 레벨을 노말라이징하고; 대조군 수치에 대해 2 내지 8개의 바이오마커들의 노말라이징된 레벨을 비교하는 것을 포함하며, 여기서, 2 내지 8개의 바이오마커들의 차등적인 발현은 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 가능성을 의미하는 것을 포함한다. 본 발명의 한 구체적인 측면에서, 상기 하나 이상의 내재성 유전자는 POLR2A, B2M, PFN1, HMBS, G6PD, 및 PABPN1로부터 선택된다.

[0193] 한 구체예에서, 본 발명은 예후적, 진단적, 및/또는 약물유전체적 용도를 위해 환자로부터 얻은 시료를 특성화하는 방법을 제공한다. 표 1의 하나 이상의 바이오마커의 레벨을 측정함으로써 환자로부터 얻은 시료를 특성화하는 것은 자궁내막암의 진단, 질병 진행, 자궁내막암 타입 (및/또는 서브타입)의 진단, 및 적합한 치료학적 치료법의 선택과 관련한 정보를 제공하기 위해 이용될 수 있다. 본 발명의 방법에 따르면, 시료는 개체로부터 얻는다. 개체는 건강한 사람, 암으로 진단받은 개체, 암을 갖는 것으로 의심받는 개체, 하나 이상의 암의 징후를 나타내는 개체 및/또는 암에 대한 선별을 우려하는 개체일 수 있다. 상기 방법은 환자로부터 얻은 시료 내에서

표 1의 바이오마커의 레벨을 측정하는 단계를 포함한다. RNA 및/또는 단백질에서 바이오마커를 측정하는 대안적인 방법(IHC, mRNA 발현 분석 등)이 이들 방법에서 사용될 수 있다. 대조군 수치와 비교하여 자궁내막암에서 상향조절되는 것으로 발견된 표 1의 1 내지 17개의 바이오마커의 증가된 레벨의 검출 및/또는 자궁내막암에서 하향조절되는 것으로 발견된 표 1의 1 내지 3개의 바이오마커의 감소된 레벨의 검출은 상기 환자가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 가짐을 나타낸다.

[0194]

한 구체예에서, 본 발명은 표 1에 나열된 1 내지 20개의 바이오마커를 분석 또는 검출하기 위한 진단 시약의 사용을 포함하는 부인과 암을 진단하기 위한 방법을 제공한다. 이 구체예의 보다 특정된 측면에서, 상기 진단 시약은 자궁내막암의 진단을 위한, 표 1에 나열된 1 내지 20개의 바이오마커의 레벨을 검출하기 위해 진단 시약이 사용된다. 이 구체예의 보다 특정된 측면에서, 상기 진단 시약은 자궁내막암의 진단을 위한, 표 1에 나열된 1 내지 20개의 바이오마커의 레벨을 검출하기 위해 진단 시약이 사용된다. 이 구체예의 한 측면에서, 1 내지 20개의 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 2 내지 17개의 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 3 내지 15개의 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 1 내지 20개의 바이오마커에 상응하는 단백질 또는 폴리펩타이드의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 2 내지 17개의 바이오마커에 상응하는 단백질 또는 폴리펩타이드의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 3 내지 15개의 바이오마커에 상응하는 단백질 또는 폴리펩타이드의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 분석되는 상기 시료는 종양 시료이다. 이 구체예의 한 측면에서, 분석되는 상기 시료는 자궁액 시료이다. 이 구체예의 한 측면에서, 분석되는 상기 시료는 혈청, 혈액 또는 혈장 시료이다. 한 측면에서, 사용되는 상기 시료는 자궁 내벽의 작은 시료(예컨대, 자궁액)을 석션해 내기 위해 사용되는 부드러운 빨대 모양의 장치(피펠)에 의해 얻어진다. 한 측면에서, 상기 시료는 큐렛이라 불리는 날카로운 모서리를 갖는 기구에 의해 작은 시료들을 스크리핑하고 그것을 시린지나 석션에 의해 모음(예컨대, 확장술(dilation) 및 소파술(curettage)으로써 얻어진다. 한 측면에서, 상기 시료는 전자 석션 장치(예컨대, 바브라 흡인기)를 이용하여 얻어진다. 한 측면에서, 상기 시료는 자궁 내벽의 일부 조직들을 쟁여내는 액체 스프레이(제트 관류)를 이용하여 얻어진다. 일부 측면에서, 세척이 행해지기 전에 내벽의 일부를 제거하기 위해 브러쉬가 사용될 수 있다. 한 측면에서, 혈액, 혈청 또는 혈장 시료는 본 발명의 1 내지 20개의 바이오마커에 대해 분석된다.

[0195]

マイクロアレイ 연구에서, GMIP는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.0001 미만의 P-값을 얻었다. GMIP의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, GMIP는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, GMIP에 대한 핑거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 GMIP의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 예를 들어, GMIP 단독은 표 6에서 0.88의 AUROC 수치를 갖고, IKBKE 단독은 0.90의 AUROC 수치를 갖는데, 이들 두 마커가 함께 조합될 때에는 민감도의 실질적인 증가와 함께 AUROC 수치가 0.92 프로파일을 나타내게 된다(증가된 AUROC 수치는 집단을 분리할 수 있는 능력을 나타낸다). 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0196]

マイクロアレイ 연구에서, IKBKE는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.0001 미만의 P-값을 얻었다. IKBKE의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, IKBKE는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, IKBKE에 대한 핑거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 IKBKE의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 예를 들어, IKBKE 단독은 표 6에서 0.90의 AUROC 수치를

갖고, P4HB 단독은 0.97의 AUROC 수치를 갖는데, 이들 두 마커가 함께 조합될 때에는 100% 로의 민감도의 실질적인 증가와 함께 AUROC 수치가 0.98인 프로파일을 나타내게 된다(증가된 AUROC 수치는 집단을 분리할 수 있는 능력을 나타낸다). 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0197]

마이크로어레이 연구에서, P4HB는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.0001 미만의 P-값을 얻었다. P4HB의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, P4HB는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, P4HB에 대한 핑거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 P4HB의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 예를 들어, P4HB 단독은 표 6에서 0.97의 AUROC 수치를 갖고, SOCS2 단독은 0.93의 AUROC 수치를 갖는데, 이들 두 마커가 함께 조합될 때에는 100% 로의 민감도의 실질적인 증가와 함께 AUROC 수치가 1인 프로파일을 나타내게 된다(증가된 AUROC 수치는 집단을 분리할 수 있는 능력을 나타낸다). 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0198]

마이크로어레이 연구에서, SOCS2은 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 저발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.0001 미만의 P-값을 얻었다. SOCS2의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, SOCS2은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, SOCS2에 대한 핑거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 SOCS2의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 예를 들어, SOCS2 단독은 0.93의 표 6의 AUROC 수치를 가지고, GMIP 단독은 0.88의 AUROC 수치를 가지며, 이들 두 개의 마커가 함께 조합될 때에는 100% 로의 민감도의 실질적인 증가와 함께 AUROC 수치가 0.999인 프로파일을 나타내게 된다(증가된 AUROC 수치는 집단을 분리할 수 있는 능력을 나타낸다). 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0199]

마이크로어레이 연구에서, EPS8L2은 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.002 미만의 P-값을 얻었다. EPS8L2의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, EPS8L2은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, EPS8L2에 대한 핑거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 EPS8L2의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 예를 들어, EPS8L2와 DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, SIRT6, TJP3 및 SOCS2과 조합될 때, AUROC 수치는 1이고, 민감도는 거의 96%이며, 특이도는 100%이다 (표 11 참조). 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0200]

마이크로어레이 연구에서, RASSF7은 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.0005 미만의 P-값을 얻었다. RASSF7의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, RASSF7은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, RASSF7에 대한 평거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 RASSF7의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 예를 들어, RASSF7이 DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, SIRT6, TJP3 및 SOCS2과 조합될 때, AUROC 수치는 1이고, 민감도는 100%이며, 특이도는 100%이다 (표 11 참조). 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0201]

마이크로어레이 연구에서, DDR1은 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.02 미만의 P-값을 얻었다. DDR1의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, DDR1은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, DDR1에 대한 평거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 DDR1의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 예를 들어, DDR1이 EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, SIRT6, TJP3, SOCS2, 및 RNF183과 조합될 때, AUROC 수치는 1이고, 민감도는 100%이며, 특이도는 100%이다 (표 11 참조). 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0202]

마이크로어레이 연구에서, PPP1R16A는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.0001 미만의 P-값을 얻었다. PPP1R16A의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, PPP1R16A은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, PPP1R16A에 대한 평거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 PPP1R16A의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 예를 들어, PPP1R16A가 GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, 및 EPS8L2 과 조합될 때, AUROC 수치는 거의 1이고, 민감도는 거의 92%이며, 특이도는 100%이다 (표 11 참조). 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0203]

마이크로어레이 연구에서, PHKG2는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인

물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.0001 미만의 P-값을 얻었다. PHKG2의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, PHKG2은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, PHKG2에 대한 핑거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 PHKG2의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 예를 들어, PHKG2가 DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PPP1R16A, SIRT6, TJP3, SOCS2, 및 RNF183과 조합될 때, AUROC 수치는 1이고, 민감도는 100%이며, 특이도는 100%이다 (표 11 참조). 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0204]

마이크로어레이 연구에서, P2RX4는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.0005 미만의 P-값을 얻었다. P2RX4의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, P2RX4은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, RNF183에 대한 핑거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 P2RX4의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 예를 들어, P2RX4가 DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, SIRT6, TJP3, SOCS2, 및 RNF183과 조합될 때, AUROC 수치는 1이고, 민감도는 100%이며, 특이도는 100%이다 (표 11 참조). 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0205]

마이크로어레이 연구에서, ACAA1는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.0001 미만의 P-값을 얻었다. ACAA1의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, ACAA1은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, ACAA1에 대한 핑거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 ACAA1의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0206]

마이크로어레이 연구에서, AP1M2는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.0001 미만의 P-값을 얻었다. AP1M2의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, AP1M2은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, AP1M2에 대한 핑거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 AP1M2의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의

증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다.

[0207]

마이크로어레이 연구에서, CGN는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.0001 미만의 P-값을 얻었다. CGN의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, CGN은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, CGN에 대한 평거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 CGN의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다.

[0208]

마이크로어레이 연구에서, FASTKD1는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.0001 미만의 P-값을 얻었다. FASTKD1의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, FASTKD1은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, FASTKD1에 대한 평거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 FASTKD1의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다.

[0209]

마이크로어레이 연구에서, PPFIBP2는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.02 미만의 P-값을 얻었다. PPFIBP2의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, PPFIBP2은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, PPFIBP2에 대한 평거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 PPFIBP2의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다.

[0210]

마이크로어레이 연구에서, RNF183는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.0001 미만의 P-값을 얻었다. RNF183의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, RNF183은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, RNF183에 대한 평거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 RNF183의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 예를 들어, RNF183가 DDR1, EPS8L2, GMIP,

IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, SIRT6, TJP3, 및 SOCS2과 조합될 때, AUROC 수치는 1이고, 민감도는 100%이며, 특이도는 100%이다 (표 11 참조). 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다.

[0211]

마이크로어레이 연구에서, SIRT6는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.0001 미만의 P-값을 얻었다. SIRT6의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, SIRT6은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, SIRT6에 대한 핑거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 SIRT6의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 예를 들어, SIRT6가 DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, TJP3, SOCS2, 및 RNF183과 조합될 때, AUROC 수치는 1이고, 민감도는 100%이며, 특이도는 100%이다 (표 11 참조). 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다.

[0212]

마이크로어레이 연구에서, TJP3는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.0001 미만의 P-값을 얻었다. TJP3의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, TJP3은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, TJP3에 대한 핑거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 TJP3의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 예를 들어, TJP3가 DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, SIRT6, SOCS2, 및 RNF183과 조합될 때, AUROC 수치는 1이고, 민감도는 100%이며, 특이도는 100%이다 (표 11 참조). 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다.

[0213]

마이크로어레이 연구에서, EFEMP2는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.001 미만의 P-값을 얻었다. EFEMP2의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, EFEMP2은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, EFEMP2에 대한 핑거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 EFEMP2의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다.

[0214]

마이크로어레이 연구에서, DCN는 정상 수치(미발병)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료 내에서 과발현되는 것으로 밝혀졌다. RT-PCR 연구에서 이러한 결과가 확인되었으며, 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 흡인물과 미발병 개체로부터의 흡인물 시료의 비교로부터 0.005 미만의 P-값을 얻었다. DCN의 발현은 또한 원발성 종양 및 자궁액에 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서, DCN은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, DCN에 대한 핑거프린트 패턴/프로파일은 자궁내막

암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 것으로 예상된다. 한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻어 DCN의 레벨 및 표 1로부터 선택된 2 내지 19개의 다른 바이오마커의 레벨을 측정하고, 만일 상기 마커들이 대조군 수치와 비교하여 차등적으로 발현되면 상기 개체가 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있는 것으로 진단하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택될 수 있다. 한 측면에서, 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 대한 mRNA의 레벨이 측정된다.

- [0215] 한 구체예에서, 본 발명은 (1) 환자의 시료 내에서 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, 및 TJP3로부터 선택된 1 내지 17개의 바이오마커의 레벨을 검출하고/거나, (2) EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된 1 내지 3개의 바이오마커의 레벨을 검출하는 것을 포함하며, 여기에서, 대조군 수치와 비교하여 상기 17개의 바이오마커의 증가된 레벨은 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성의 진단을 나타내고, 대조군 수치와 비교하여 EFEMP2, SOCS2, 및/또는 DCN의 감소된 레벨은 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성의 진단을 나타내는 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 인비트로 진단 방법을 제공한다. 한 바람직한 측면에서, 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법은 표 1에 따른 하나 이상의 상향조절된 바이오마커 및 하나 이상의 하향조절된 바이오마커를 이용하는 것을 포함한다.
- [0216] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 환자는 자궁내막암에 대한 위험인자를 갖고 있거나 자궁내막암으로 선별된 환자이다.
- [0217] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 환자의 시료는 비정상자궁출혈을 갖는 환자로부터 얻은 것일 수 있다.
- [0218] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 환자의 시료는 증가된 두께의 자궁내막을 갖는 환자로부터 얻은 것일 수 있다.
- [0219] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 환자의 시료는 폐경전, 폐경기, 또는 폐경후 환자로부터 얻은 것일 수 있다.
- [0220] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 환자는 폐경전 일 수 있다.
- [0221] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 환자는 폐경기 일 수 있다.
- [0222] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 환자는 폐경후 일 수 있다.
- [0223] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 시료는 조직 시료, 혈액 및/또는 혈청, 및 자궁액으로부터 선택되는 것일 수 있다.
- [0224] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 시료는 자궁액 시료일 수 있다.
- [0225] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 자궁액 시료는 흡인에 의해 얻은 것일 수 있다.
- [0226] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 바이오마커의 레벨은 항체로 측정될 수 있다.
- [0227] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 바이오마커의 레벨은 RT-PCR에 의해 측정될 수 있다. 한 구체적인 측면에서, 상기 바이오마커의 레벨은 정량적 RT-PCR에 의해 측정될 수 있다.
- [0228] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 마커는 IKBKE, P4HB, SOCS2, GMIP, DDR1, EPS8L2, PPP1R16A, P2RX4, PHKG2, RASSF7, SIRT6, 및 TJP3로부터 선택될 수 있다.
- [0229] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 마커는 P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, 및 SOCS2로부터 선택될 수 있다.
- [0230] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 마커는 P4HB, RASSF7, RNF183, 및 IKBKE로부터 선택될 수 있다.
- [0231] 이 구체예의 한 측면에서, 2 내지 20개의 마커가 검출된다.
- [0232] 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 추가적인 보조 바이오마커가 검출된다.
- [0233] 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 보조 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 탐지하기 위한 추가적인 바이오마커로부터 선택된다.
- [0234] 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 보조 바이오마커는 감별 진단 바이오마커로부터 선택된다.
- [0235] 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 보조 바이오마커는 예후성 마커로부터 선택된다.

- [0236] 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 보조 바이오마커는 자궁내막암 분류 마커로부터 선택된다.
- [0237] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 IKBKE mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; P4HB mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; SOCS2 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; GMIP mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; DDR1 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; EPS8L2 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; 및 PPP1R16A mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물로부터 선택되는 핵산을 제공한다.
- [0238] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 ACAA1 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; AP1M2 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; CGN mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; P2RX4 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; PPFIBP2 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; RASSF7 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; TJP3 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; DCN mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; 및 RNF183 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물로부터 선택되는 핵산을 제공한다.
- [0239] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 EFEMP2 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; PHKG2 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; SIRT6 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물; 및 FASTKD1 mRNA, cDNA, 또는 그의 상보물로부터 선택되는 핵산을 제공한다.
- [0240] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 IKBKE에 대한 프라이머; P4HB에 대한 프라이머; SOCS2에 대한 프라이머; GMIP에 대한 프라이머; DDR1에 대한 프라이머; EPS8L2에 대한 프라이머; 및 PPP1R16A에 대한 프라이머로부터 선택되는 프라이머를 제공한다.
- [0241] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 ACAA1에 대한 프라이머; AP1M2에 대한 프라이머; CGN에 대한 프라이머; P2RX4에 대한 프라이머; PPFIBP2에 대한 프라이머; RASSF7에 대한 프라이머; RNF183에 대한 프라이머; TJP3에 대한 프라이머; 및 DCN에 대한 프라이머로부터 선택되는 프라이머를 제공한다.
- [0242] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 EFEMP2에 대한 프라이머; SIRT6에 대한 프라이머; PHKG2에 대한 프라이머; 및 FASTKD1에 대한 프라이머로부터 선택되는 프라이머를 제공한다.
- [0243] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 IKBKE에 대한 프로브; P4HB에 대한 프로브; SOCS2에 대한 프로브; GMIP에 대한 프로브; DDR1에 대한 프로브; EPS8L2에 대한 프로브; 및 PPP1R16A에 대한 프로브로부터 선택되는 핵산을 제공한다.
- [0244] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 ACAA1에 대한 프로브; AP1M2에 대한 프로브; CGN에 대한 프로브; P2RX4에 대한 프로브; PPFIBP2에 대한 프로브; RASSF7에 대한 프로브; RNF183에 대한 프로브; TJP3에 대한 프로브; 및 DCN에 대한 프로브로부터 선택되는 핵산을 제공한다.
- [0245] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 EFEMP2에 대한 프로브; FASTKD1에 대한 프로브; SIRT6에 대한 프로브; GMIP에 대한 프로브; 및 PHKG2에 대한 프로브로부터 선택되는 핵산을 제공한다.
- [0246] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 본 발명의 1 내지 20개의 바이오마커 중 2 이상의 바이오마커에 대한 프로브를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0247] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 본 발명의 1 내지 20개의 바이오마커 중 2 이상의 바이오마커에 대한 프라이머를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0248] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 IKBKE에 대한 항체; P4HB에 대한 항체; SOCS2에 대한 항체; GMIP에 대한 항체; DDR1에 대한 항체; EPS8L2에 대한 항체; 및 PPP1R16A에 대한 항체로부터 선택되는 항체를 제공한다.
- [0249] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 ACAA1에 대한 항체; AP1M2에 대한 항체; CGN에 대한 항체; P2RX4에 대한 항체; PPFIBP2에 대한

항체; RASSF7에 대한 항체; RNF183에 대한 항체; TJP3에 대한 항체; 및 DCN에 대한 항체로부터 선택되는 항체를 제공한다.

- [0250] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 EFEMP2에 대한 항체; FASTKD1에 대한 항체; SIRT6에 대한 항체; GMIP에 대한 항체; 및 PHKG2에 대한 항체로부터 선택되는 항체를 제공한다.
- [0251] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 표 1의 2 이상의 바이오마커에 대한 항체를 포함하는 키트를 제공한다.
- [0252] 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 표 1의 1 내지 20개의 바이오마커의 레벨을 평가함으로써 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위한 자궁액을 얻기 위한 키트를 제공한다.
- [0253] 이 구체예의 한 측면에서, 상기 인 비트로 진단 방법은 본 발명에 따른 2개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 인 비트로 진단 방법은 본 발명에 따른 3개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 인 비트로 진단 방법은 본 발명에 따른 4개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 인 비트로 진단 방법은 본 발명에 따른 5개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 인 비트로 진단 방법은 본 발명에 따른 6개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 인 비트로 진단 방법은 본 발명에 따른 7개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 인 비트로 진단 방법은 본 발명에 따른 10개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 인 비트로 진단 방법은 본 발명에 따른 15개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 인 비트로 진단 방법은 본 발명에 따른 20개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함한다.
- [0254] 달리 나타내지 않는 한, 여기에서 사용된 모든 기술적, 과학적 용어는 본 발명이 속하는 당업계의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 여기에서 기술된 것과 유사하거나 균등한 방법 및 물질은 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있으며, 적합한 방법 및 물질은 하기 기술된다.
- [0255] 불일치 시, 정의를 포함한 본 발명 명세서가 조절할 것이다. 또한, 물질, 방법 및 예들은 오직 설명을 위한 것이며 제한적인 것으로 고려되지 않는다.
- [0256] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구항으로부터 명백해 질 것이다.

과제의 해결 수단

- [0257] 본 발명은 자궁내막암 대조군 수치(예컨대, 정상 조직 (미발병) 또는 수치)와 비교할 때 자궁내막암을 갖는 환자의 시료에서 표 1에 나열된 바이오마커의 mRNA 발현 레벨에서의 변화의 연계성에 대한 발견에 근거한 것이다. 그러므로, 이들 바이오마커는 자궁내막암 바이오마커를 나타낸다. 추가적으로, 본 발명자들은 놀랍게도 자궁내막암 환자들의 자궁액으로부터 얻은 시료가 원발성 종양의 발현 프로파일에 일반적으로 연관되어 있는 표 1에 나열된 바이오마커에 대한 발현 프로파일을 나타냄을 발견하였다. 또한, 본 발명자들에 의해 발견된 다수의 마커들이 세포 표면 상에 및/또는 혈액 기반의 마커로서 혈액 중에서(또는 자궁액과 같은 다른 체액 중에서 발견되는 것으로 예측되었다. 실시예 5에서 볼 수 있는 바와 같이, 상향조절된 표 1의 바이오마커는 정상의 미발병 조직과 비교할 때 원발성 조직에서 단백질 레벨에서 과다발현되는 것으로 나타났다. 예를 들어, 웨스턴블럿 분석에 의한 P4HB의 단백질 레벨은 이 바이오마커가 단백질 레벨에서도 과다발현됨을 나타낸다. 도 11 내지 도 16은 AP1M2, IKBKE, EPS8L2, DDR1, CGN, 및 TJP3의 단백질 레벨에서의 과다발현을 나타낸다. 또한, P4HB, PPP1R16A 및 EPS8L2는 모든 암종 조직학적 타입 및 등급에서 종양성 세포의 특이적인 세포질성 발현 및 조직 마이크로어레이 (TMA) 면역조직화학법(IHC)에 의해 측정되는 정상 상피샘에서의 거의 없거나 흐린 세포질성 염색을 나타낸다.
- [0258] 이들 연구는 현재 케어의 표준과 비교할 때 딜 침습적인 방법을 이용하여 검출될 수 있으며, 뛰어난 예측치를 갖는, 단독 또는 조합으로의 자궁내막암 진단용 바이오마커를 제공한다. 또한, 본 발명자들은 미발병 환자의 상이한 서브그룹으로부터 자궁내막암이 발병된 환자를, 자궁내막의 흡인 시료에서, 구별할 수 있는 바이오마커의 특이적 서브세트를 동정하였다.

[0259] 본 발명의 바이오마커를 동정하고(발현 마이크로어레이) 검증하기(RT-PCR) 위해 사용된 다수의 연구들이 아래에 간략하게 기술되며 실시예 부분에서 보다 상세히 기술된다.

[0260] 보다 구체적으로, 본 발명자들은 발현 마이크로어레이 상의 유전자 발현 분석을 수행하여, 정상 조직과 비교할 때 자궁내막암에서 차등적으로 발현되는 유전자들을 검출하였다. 여기에서 개시된 유전자 발현 마이크로어레이 연구는 자궁내막암 시료 내 다수의 유전자들이 정상 자궁내막 조직과 비교할 때 과발현됨을 보여준다. 마이크로어레이 실험적 전략을 이용하여 정상 자궁내막 조직에서의 그들 각각의 레벨과 비교할 때, ACFA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, 및 TJP3가 자궁내막암 시료에서 과발현되며, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN가 저발현됨을 발견하였다. 이들 결과는 유전자에 대한 일반적인 약어, 본 발명의 바이오마커에 관련된 유전자, 전사체 및 단백질에 상응하는) ENSMBL 수탁 번호, 폴드 변화 수치 및 통계학적 유의성에 대한 P-값을 포함한 표 1에 요약되어 있다.

[0261] [표 1] (미발병 조직의 풀로부터 얻은) 대조군 수치와 비교할 때의 원발성 종양에서의 자궁내막암 바이오마커의 차등적인 발현(실시예1 참조)

Array data					
Name	gene	Transcrip	Protein	Fold change	p-value
RASSF7	ENSG00000099849	ENST00000397583 ENST00000397582	ENSP00000380713 ENSP00000380712	1.94	0.07
CGN	ENSG0000143375	ENST00000271636	ENSP00000271636	1.79	0.22
AP1M2	ENSG00000129354	ENST00000250244	ENSP00000250244	1.71	0.11
PHKG2	ENSG00000156873	ENST00000328273	ENSP00000329968	1.34	0.09
PPP1R16A	ENSG00000160972	ENST00000292539	ENSP00000292539	1.44	0.10
DDR1	ENSG00000137332	ENST00000259875 ENST00000400414 ENST00000400411 ENST00000383377 ENST00000400410	ENSP00000259875 ENSP00000383265 ENSP00000383262 ENSP00000372868 ENSP00000383261	1.93	0.13
P4HB	ENSG00000185624	ENST00000331483	ENSP00000327801	1.90	0.13
RNF183	ENSG00000165188	ENST00000297894	ENSP00000297894	1.73	0.19
IKBKE	ENSG00000143466	ENST00000367120	ENSP00000356087	1.37	0.17
EPS8L2	ENSG00000177106	ENST00000318562	ENSP00000320828	1.34	0.20
TJP3	ENSG00000105289	ENST00000262968 ENST00000382008	ENSP00000262968 ENSP00000371438	1.57	0.17
SIRT6	ENSG00000077463	ENST00000268960 ENST00000305232 ENST00000337491 ENST00000381935	ENSP00000269860 ENSP00000305310 ENSP00000337332 ENSP00000371360	1.27	0.15
GMIP	ENSG00000089639	ENST00000203556	ENSP00000203556	1.42	0.05
ACFA1	ENSG00000060971	ENST00000333167 ENST00000301810 ENST00000358122	ENSP00000333664 ENSP00000301810 ENSP00000350838	1.26	0.11
FASTKD1	ENSG00000138399	ENST00000260971 ENST00000361619 ENST00000361819	ENSP00000260971 ENSP00000364598 ENSP00000364821	1.71	0.06
DCN	ENSG00000011465	ENST0000052754 ENST00000228329 ENST00000303320 ENST00000350856	ENSP0000052754 ENSP00000228329 ENSP00000302031 ENSP00000308451	-2.55	0.06
SOCS2	ENSG00000120833	ENST00000340600 ENST00000393123	ENSP00000339428 ENSP00000376831	-1.69	0.06
EFEMP2	ENSG00000172638	ENST00000307998	ENSP00000309953	-1.22	0.08
P2RX4	ENSG00000135124	ENST00000337233 ENST00000359949	ENSP00000336607 ENSP00000353032	1.70	0.12
PPFIBP2	ENSG00000166387	ENST00000299492	ENSP00000299492	1.52	0.11

[0262]

[0263] 도 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 표 1의 상기 마커들은 또한 자궁내막암을 갖는 환자의 자궁액으로부터 얻은 시료에서 차등적으로 발현되는 것이 발견되었다. 연관성이 높지 않은 마커들은 도 1의 상관성으로부터 떨어져 있거나 보다 멀리 있다.

[0264]

자궁내막암에서의 ACFA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, 및 TJP3의 과발현, 및 DCN, SOCS2, 및 EFEMP2의 저발현은 독립된 세트의 시료를 이용하여 RT-PCR에 의해 검증되었다. 이 연구에 사용된 시료는 자궁내막암을 갖고 있는 개체 및 자궁내막암을 갖고 있지 않은 개체의 자궁액으로부터 얻었다. 이들 결과는 표 2에 요약하였으며, 도 2A 및 도 2B에서 설명되고 있다. 이들 결과는 이들 마커가 정상 개체 및/또는 시료(예컨대, 대조군 수치)에 비교할 때 자궁내막암을 갖는 개체로부터의 시료 내의 자궁내막암 시료에서 통계학적으로 유의한 차등적인 발현을 나타냄을

증명한다.

[0265]

[표 2] 자궁내막암을 갖지 않은 환자에 비한 자궁내막암을 갖는 환자로부터의 흡인물 시료에서의 바이오마커의 차등적인 발현

	Mean RQ	SEM	p value
ACAA1	1.472	0.476	< 0.0001
AP1M2	1.688	0.422	< 0.0001
CGN	2.348	1.312	< 0.0001
DCN	0.246	0.196	0.002
DDR1	1.515	0.534	0.0167
EFEMP2	0.414	0.289	< 0.0001
EPS8L2	1.646	0.559	0.0016
FASTKD1	1.693	0.662	< 0.0001
GMIP	1.338	0.491	< 0.0001
IKBKE	2.877	1.617	< 0.0001
P2RX4	1.544	0.504	0.0002
P4HB	1.998	0.647	< 0.0001
PHKG2	1.557	0.378	< 0.0001
PPF1BP2	1.540	0.725	0.0094
PPP1R16A	1.915	0.789	< 0.0001
RASSF7	1.848	0.770	0.0001
RNF183	3.648	2.368	< 0.0001
SIRT6	1.611	0.550	< 0.0001
SOCS2	0.265	0.177	< 0.0001
TJP3	2.088	0.928	< 0.0001

[0266]

[0267] P-값은 non-parametric Mann-Whitney 테스트를 이용하여 계산하였다. 평균 RQ는 상대적인 양을 의미하며, SEM는 평균의 표준오차(standard error of the mean)를 의미한다.

[0268]

원발성 조직 및 자궁액에서의 이들 바이오마커의 발현 레벨의 상관성에 대한 발견은 자궁액의 이질성(heterogeneity)과 초기 마이크로어레이 연구에서의 발견으로 인해 놀라웠다. 원발성 자궁내막암에서 바이오마커의 레벨이 자궁액에서 발견되는 것들과 통계학적으로 유의한 방식으로 상관성을 보인다는 것은 처음인 것으로 여겨지며, 그러므로 이는 덜 침습적이고 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 위험을 스크리닝하는 보다 표준적인 방법을 제공한다. 그러므로 본 발명은 자궁액 시료를 얻고 대조군 수치와 비교할 때 자궁내막암에서 차등적으로 발견되는 바이오마커의 레벨을 측정함으로써 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 한 측면에서, 상기 자궁액 시료는 흡인에 의해 얻을 수 있다. 한 측면에서, 상기 자궁액 시료는 자궁 내강의 온화한 세척 및/또는 행궁에 의해 얻을 수 있다. 한 측면에서, mRNA 레벨이 측정된다. 한 측면에서, 단백질의 레벨이 측정된다. 한 측면에서, 상기 바이오마커는 표 1에 나열된 20개의 바이오마커이다.

[0269]

놀랍게도, 하나의 시료 세트로 마이크로어레이 연구에서 측정된 표 1의 개별적인 바이오마커에 대한 P-값은 동일한 바이오마커를 다른 방법에 의해 환자로부터 얻어진 다른 세트의 시료를 이용하여 다른 기술(정량적 RT-PCR)에 의해 분석할 때 유의하게 개선되었다. 일반적으로 P-값은 마이크로어레이 연구에 비해 100 배 이상 개선되었다.

[0270]

본 발명자들은 표 1의 각각의 바이오마커들이 개별적으로 자궁내막암의 진단을 위한 예측치를 갖는다는 것을 발견하였다. 또한, 이들 바이오마커의 조합은 자궁내막암의 진단을 위한 추가적인 예측치를 갖는다. 예를 들어, 본 발명자들은 놀랍게도 다양한 조합의 2 내지 20개의 바이오마커를 갖는 표 1의 바이오마커의 다양한 서브그룹이 자궁내막암의 진단 또는 검출을 위한 뛰어난 예측치를 갖는 평거프린트 패턴을 제공함을 발견하였다. 추가적으로, 본 발명자들은 또한 표 1에 나열된 것일 이외의 다른 바이오마커의 평거프린트 패턴에의 추가가 또한 예측치를 증가시킬 수 있으며, 자궁내막암의 분류, 자궁내막암 이외의 질병의 감별 진단 및 자궁내막암의 예후를 위해 유용할 수 있음을 밝혀냈다.

[0271]

한 구체예에서, 본 발명은 예후, 진단 및/또는 약물유전체적 용도를 위해 환자로부터 얻은 시료를 특성화하는 방법을 제공한다. 표 1의 하나 이상의 바이오마커의 레벨에 따른 환자로부터 얻은 시료의 특성화는 질병 진단, 자궁내막암 타입 (및/또는 서브타입)의 진단, 및 적합한 치료적 치료법의 선택과 관련하여 정보를 제공하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에 따르면, 시료는 개체로부터 얻는다. 개체는 건강한 사람, 암으로 진단받은 개체, 암을 갖는 것으로 의심받는 개체, 하나 이상의 암의 징후를 나타내는 개체 및/또는 암에 대한 선별을 원하는 개체일 수 있다. 상기 방법은 환자로부터 얻은 시료 내에서 표 1의 바이오마커의 레벨을 측정하는 단계를 포함한다. RNA 및/또는 단백질에서 바이오마커를 측정하는 대안적인 방법(IHC, mRNA 발현 분석 등)이 이들 방법에서 사용될 수 있다.

[0272]

한 구체예에서, 본 발명은 개체로부터 시료를 얻고 시료 내에서 표 1의 1 내지 20개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는 방법을 제공한다. 대조군 수치와 비교하여 표 1의 1 내지 17개의 바이오마커의 레벨이 증가하고/거나 대조군 수치와 비교하여 표 1의 1 내지 3개의 바이오마커의 레벨이 감소하는 경우, 상기 환자는 자궁내막암을 가질 가능성이 높음을 나타낸다.

[0273]

한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암의 징후를 갖는 환자로부터 시료를 얻고, 시료 내 표 1의 1 내지 20개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 한 측면에서, 자궁내막암의 징후는 폐경후 여성에서의 질 출혈 및/또는 스포팅(spotting), 비정상자궁출혈, 비정상적인 월결 주기, 40세 이상의 폐경 전 여성에서의 정상적인 기간 동안의 출혈, 심하게 길고, 양이 많은 또는 빈번한 출혈의 에피소드, 혈액의 만성적인 손실에 의한 빈혈, 아래 복부 통증 또는 골반 경련(pelvic cramping), 폐경후 여성에서의 한 흰색의 또는 맑은 질 분비물, 및 폐경기에서의 의심스러운 징후로부터 선택된다. 따라서, 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 폐경후 여성에서의 질 출혈 및/또는 스포팅(spotting), 비정상자궁출혈, 비정상적인 월결 주기, 40세 이상의 폐경 전 여성에서의 정상적인 기간 동안의 출혈, 심하게 길고, 양이 많은 또는 빈번한 출혈의 에피소드, 혈액의 만성적인 손실에 의한 빈혈, 아래 복부 통증 또는 골반 경련(pelvic cramping), 폐경후 여성에서의 한 흰색의 또는 맑은 질 분비물, 및 폐경기에서의 의심스러운 징후를 갖는 개체로부터 시료를 얻거나 제공하고, ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3로부터 선택되는 1 내지 17개의 바이오마커의 레벨, 및/또는 EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택되는 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법에 관한 것으로, 여기에서 상기 마커가 대조군 수치에 비해 차등적으로 발현되는 경우, 상기 개체는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 갖는 것으로 진단된다. 이 구체예의 특정 측면에서, ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3로부터 선택되는 1 내지 17개의 바이오마커의 레벨이 대조군 수치에 상대적으로 증가할 때, 및/또는 EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택되는 1 내지 3개의 바이오마커의 레벨이 대조군 수치에 상대적으로 감소할 때, 이는 자궁내막암 또는 자궁내막암을 가질 확률이 증가함을 나타낸다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 자궁내막암을 검출하기 위한 하나 이상의 바이오마커의 레벨은 하나 이상의 내재성 바이오마커 또는 유전자로 노말라이징된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택된다. 한 측면에서, 상기 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 또 다른 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다.

[0274]

한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암에 대한 위험 인자를 갖는 환자로부터 시료를 얻고, 상기 시료 내 표 1의 1 내지 20개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 한 측면에서, 자궁내막암에 대한 위험 인자는 에스트로겐의 높은 레벨, 자궁내막증식증, 비만, 고혈압, 다낭성 난소 증후군, 미분만부, 불임증, 이른 초경, 늦은 폐경, 자궁내막 용종 또는 자궁내막의 다른 양성적 성장, 당뇨, 타목시펜 노출, 과다형성(hyperplasia), 동물성 지방의 고섭취, 골반 방사선 치료, 유방암, 난소암, 과다한 일일 알코올 소비, 암의 가족력, HNPCC의 가족력 및 HNPCC 돌연변이 보유로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 바이오마커는 월경 주기의 분비기 내의 이들로부터 종양을 갖는 환자를 구별하기 위해 선택된다. 따라서, 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 에스트로겐의 높은 레벨, 자궁내막증식증, 비만, 고혈압, 다낭성 난소 증후군, 미분만부, 불임증, 이른 초경, 늦은 폐경, 자궁내막 용종 또는 자궁내막의 다른 양성적 성장, 당뇨, 타목시펜 노출, 과다형성(hyperplasia), 동물성 지방의 고섭취, 골반 방사선 치료, 유방암, 난소암, 과다한 일일 알코올 소비, 암의 가족력, HNPCC의 가족력 및 HNPCC 돌연변이 보유로부터 선택되는 암에 대한 위험 인자를 갖고 있는 개체로부터 시료를 얻거나 제공하고, ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3로부터 선택되는 1 내지 17개의 바이오

마커, 및/또는 EFEMP2, SOCS2, 및 DCN으로부터 선택되는 1 내지 3개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법에 관한 것으로, 여기에서 상기 마커가 대조군 수치에 비해 차등적으로 발현되는 경우, 상기 개체는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 갖는 것으로 진단된다. 이 구체예의 특정 측면에서, ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3로부터 선택되는 1 내지 17개의 바이오마커의 레벨이 대조군 수치에 상대적으로 증가할 때 및/또는 EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택되는 1 내지 3개의 바이오마커의 레벨이 대조군 수치에 상대적으로 감소할 때, 이는 자궁내막암 또는 자궁내막암을 가질 확률이 증가함을 나타낸다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 자궁내막암을 검출하기 위한 하나 이상의 바이오마커의 레벨은 하나 이상의 내재성 바이오마커 또는 유전자로 노말라이징된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택된다. 한 측면에서, 상기 체액 시료는 자궁액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 또다른 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 바람직한 측면에서, 상기 방법은 표 1의 1 내지 17개의 상향조절되는 바이오마커와 표 1의 1 내지 3개의 하향조절되는 바이오마커의 레벨을 자궁액 시료 내에서 정량적 PCR에 의해 측정하는 것을 포함한다.

[0275]

한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막의 두께가 증가된 환자로부터 시료를 얻는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 한 측면에서, 자궁내막의 두께는 질경유 초음파에 의해 측정된다. "증가된 두께"는 추가적인 정밀검사 또는 조사를 요구받는 환자들을 동정하기 위해 당업계에서 통상적으로 사용되는 수치 이상의 두께를 의미한다. 이 구체예의 방법은 증가된 두께의 자궁내막을 갖는 환자로부터 얻은 시료 내의 표 1의 1 내지 20개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 자궁액 시료이다. 이 구체예의 다른 측면에서, 1 내지 20개의 mRNA 바이오마커의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 1 내지 20개의 단백질 바이오마커의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 바이오마커는 자궁내막의 두께가 증가하는 다른 상태를 갖는 환자의 시료로부터 자궁내막암을 앓는 환자의 시료를 구별할 수 있는 것들이다. 자궁내막의 두께가 증가하는 상태는, 자궁내막암 환자에 필히 존재하는 것은 아니나, 타 목시펜 노출, 호르몬에의 노출, 월경 주기의 시기(일반적으로 자궁내막의 구께는 증식기로부터 분비기까지 계속적으로 증가함)를 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 분비기에 있는 비-자궁내막암 환자로부터 자궁내막암을 앓고 있는 환자의 시료를 분리하는 것을 잘 수행할 수 있는 일부 바람직한 바이오마커들은 실시예 내의 표 9에서 볼 수 있다. 따라서, 이 구체예의 한 측면에서, 본 발명은 증가된 자궁내막 구께를 갖고 있는 개체로부터 시료를 얻거나 제공하고, ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3로부터 선택되는 1 내지 17개의 바이오마커의 레벨, 및/또는 EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택되는 1 내지 3개의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법에 관한 것으로, 여기에서 상기 마커가 대조군 수치에 비해 차등적으로 발현되는 경우, 상기 개체는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 갖는 것으로 진단된다. 이 구체예의 특정 측면에서, ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3로부터 선택되는 1 내지 17개의 바이오마커의 레벨이 대조군 수치에 비해 상대적으로 증가할 때, 및/또는 EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택되는 1 내지 3개의 바이오마커의 레벨이 대조군 수치에 비해 상대적으로 감소할 때, 이는 자궁내막암 또는 자궁내막암을 가질 확률이 증가함을 나타낸다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 자궁내막암을 검출하기 위한 하나 이상의 바이오마커의 레벨은 하나 이상의 내재성 바이오마커 또는 유전자로 노말라이징된다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 시료는 조직 시료 및 체액 시료로부터 선택된다. 한 측면에서, 상기 체액 시료는 자宮액 시료 또는 자궁 흡인물이다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 또다른 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 바람직한 측면에서, 상기 방법은 표 1의 1 내지 17개의 상향조절되는 바이오마커와 표 1의 1 내지 3개의 하향조절되는 바이오마커의 레벨을 자宮액 시료 내에서 정량적 PCR에 의해 측정하는 것을 포함한다.

[0276]

프로파일, 핑거프린트 패턴, 및 조합

[0277]

여기에서 개시하는 초기의 마이크로어레이 연구는 표 1의 각각의 바이오마커가 독립적인 바이오마커로서 자궁내막암을 진단하기 위한 예측치를 갖는다는 점을 증명한다. 또한, 마커들의 조합(예컨대, 프로파일 또는 핑거프린트 패턴)이 자궁내막암에 대한 증가된 예측치를 갖는다는 점을 발견하였다. 따라서, 이들 마커들을 개별적인 마커들로 사용함에 더하여, 그들은 자궁내막암의 진단을 위해 2 내지 20개의 바이오마커의 조합으로 사용될 수 있

다. 일부 구체예에서, 상이한 진단 목적, (자궁내막암 이외의 질병 또는 증상(예컨대, 자궁내막증식증, 자궁내막증, 난소암, 유선유종 등)을 배제 또는 확인), 자궁내막암의 타입의 분류(예컨대, 타입 I 대 타입 II), 자궁내막암의 세포 타입의 분류 자궁내막암, 및 예후를 위한 추가적인 마커들이 프로파일 또는 평거프린트 패턴 내에 포함될 수 있다.

[0278] 한 구체예에서, 본 발명은 표 1의 바이오마커 중 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 바이오마커를 갖는 프로파일 및/또는 평거프린트 패턴에 대해 제공한다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 프로파일 내 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위해 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 프로파일 내 바이오마커에 상응하는 단백질의 레벨은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 사용하기 위해 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 바이오마커의 레벨은 자궁액으로부터 얻은 시료 내에서 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 바이오마커의 레벨은 혈청, 혈액, 또는 혈장으로부터 얻은 시료 내에서 측정된다.

[0279] 한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 ACAA1 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. ACAA1를 포함하는 조합 또는 하위 조합은 ACAA1 및 AP1M2; ACAA1 및 CGN; ACAA1 및 DDR1; ACAA1 및 EPS8L2; ACAA1 및 FASTKD1; ACAA1 및 GMIP; ACAA1 및 IKBKE; ACAA1 및 P2RX4; ACAA1 및 P4HB; ACAA1 및 PHKG2; ACAA1 및 PPFIBP2; ACAA1 및 PPP1R16A; ACAA1 및 RASSF7; ACAA1 및 RNF183; ACAA1 및 SIRT6; ACAA1 및 TJP3; ACAA1 및 EFEMP2; ACAA1 및 SOCS2; 또는 ACAA1 및 DCN이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또 다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0280] 한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 AP1M2 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. AP1M2를 포함하는 조합 또는 하위조합은 AP1M2 및 ACAA1; AP1M2 및 CGN; AP1M2 및 DDR1; AP1M2 및 EPS8L2; AP1M2 및 FASTKD1; AP1M2 및 GMIP; AP1M2 및 IKBKE; AP1M2 및 P2RX4; AP1M2 및 P4HB; AP1M2 및 PHKG2; AP1M2 및 PPFIBP2; AP1M2 및 PPP1R16A; AP1M2 및 RASSF7; AP1M2 및 RNF183; AP1M2 및 SIRT6; AP1M2 및 TJP3; AP1M2 및 EFEMP2; AP1M2 및 SOCS2; 또는 AP1M2 및 DCN이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또 다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0281] 한 구체예에서, 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 CGN 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. CGN를 포함하는 조합 또는 하위조합은 CGN 및 AP1M2;

ACAA1 및 CGN; CGN 및 DDR1; CGN 및 EPS8L2; CGN 및 FASTKD1; CGN 및 GMIP; CGN 및 IKBKE; CGN 및 P2RX4; CGN 및 P4HB; CGN 및 PHKG2; CGN 및 PPFIBP2; CGN 및 PPP1R16A; CGN 및 RASSF7; CGN 및 RNF183; CGN 및 SIRT6; CGN 및 TJP3; CGN 및 EFEMP2; CGN 및 SOCS2; 또는 CGN 및 DCN이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0282] 한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 DDR1 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 검출하기 위해 유용한 바람직한 조합 또는 하위조합은 DDR1 및 P4HB; DDR1 및 GMIP; DDR1 및 IKBKE; DDR1 및 EFEMP2; DDR1 및 SOCS2; DDR1, P4HB, 및 GMIP; DDR1, P4HB, GMIP, 및 IKBKE; DDR1, P4HB, GMIP, IKBKE 및 EFEMP2; 또는 DDR1, GMIP, IKBKE, P4HB, 및 SOCS2이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0283] 한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 EPS8L2 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. EPS8L2를 포함하는 조합 또는 하위조합은 EPS8L2 및 AP1M2; EPS8L2 및 CGN; EPS8L2 및 DDR1; EPS8L2 및 EPS8L2; EPS8L2 및 FASTKD1; EPS8L2 및 GMIP; EPS8L2 및 IKBKE; EPS8L2 및 P2RX4; EPS8L2 및 P4HB; EPS8L2 및 PHKG2; EPS8L2 및 PPFIBP2; EPS8L2 및 PPP1R16A; EPS8L2 및 RASSF7; EPS8L2 및 RNF183; EPS8L2 및 SIRT6; EPS8L2 및 TJP3; EPS8L2 및 EFEMP2; EPS8L2 및 SOCS2; EPS8L2 및 ACAA1; 또는 EPS8L2 및 DCN이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0284] 한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 FASTKD1 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 검출하기 위해 유용한 조합 또는 하위 조합은 FASTD1 및 P4HB; FASTKD1 및 GMIP; FASTKD1 및 IKBKE; FASTKD1 및 EFEMP2; FASTKD1 및 SOCS2; FASTD1 및 DDR1; FASTKD1 및 SIRT6; FASTKD1 및 PHKG2; FASTKD1, P4HB, 및 GMIP; FASTKD1, P4HB, EFEMP2, IKBKE, 및 GMIP; FASTKD1, P4HB, EFEMP2, SIRT6, DDR1, 및 GMIP; 또는 FASTKD1, P4HB, EFEMP2, SIRT6, PHKG2, 및 GMIP이다.

다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또 다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0285] 한 구체예에서, 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 GMIP 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 검출하기 위해 유용한 조합 또는 하위조합은 GMIP 및 P4HB; FASTKD1 및 GMIP; GMIP 및 IKBKE; GMIP 및 EFEMP2; GMIP 및 SOCS2; GMIP 및 DDR1; GMIP 및 SIRT6; GMIP 및 PHKG2; GMIP, P4HB, 및 IKBKE; GMIP, SOCS2, 및 IKBKE; GMIP, SOCS2, 및 P4HB; GMIP, IKBKE, P4HB, 및 EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB, 및 SOCS2; GMIP, P4HB, EFEMP2, IKBKE, 및 FASTKD1; GMIP, P4HB, EFEMP2, SIRT6, DDR1, 및 FASTKD1; 또는 GMIP, P4HB, EFEMP2, SIRT6, PHKG2, 및 FASTKD1이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또 다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0286] 한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 IKBKE 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 검출하기 위해 유용한 조합 또는 하위조합은 IKBKE 및 P4HB; IKBKE 및 GMIP; IKBKE 및 FASTKD1; IKBKE 및 EFEMP2; IKBKE 및 SOCS2; IKBKE 및 DDR1; IKBKE 및 SIRT6; IKBKE 및 PHKG2; IKBKE, P4HB, 및 GMIP; IKBKE, P4HB, 및 EFEMP2; IKBKE, GMIP, 및 EFEMP2; IKBKE, P4HB, 및 SOCS2; IKBKE, GMIP, P4HB, 및 SOCS2; IKBKE, GMIP, P4HB, 및 EFEMP2; IKBKE, P4HB, EFEMP2, GMIP, 및 FASTKD1; 또는 IKBKE, DDR1, GMIP, P4HB, PHKG2, SIRT6, 및 EFEMP2이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또 다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0287] 한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 P2RX4 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. P2RX4를 포함하는 조합 또는 하위조합은 P2RX4 및 AP1M2; P2RX4 및 CGN; P2RX4 및 DDR1; P2RX4 및 EPS8L2; P2RX4 및 FASTKD1; P2RX4 및 GMIP; P2RX4 및 IKBKE; P2RX4 및 P4HB; P2RX4 및 PHKG2; P2RX4 및 PPFIBP2; P2RX4 및 PPP1R16A; P2RX4 및 RASSF7; P2RX4 및 RNF183; P2RX4 및 SIRT6; P2RX4 및 TJP3; P2RX4 및 EFEMP2; P2RX4 및 SOCS2; P2RX4 및 ACAA1; 또는 P2RX4 및 DCN이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서,

단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또 다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0288]

한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 P4HB 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 검출하기 위해 유용한 조합 또는 하위조합은 FASTD1 및 P4HB; P4HB 및 GMIP; P4HB 및 IKBKE; P4HB 및 EFEMP2; P4HB 및 SOCS2; P4HB 및 DDR1; P4HB 및 SIRT6; P4HB 및 PHKG2; P4HB, GMIP, 및 IKBKE; P4HB, GMIP, 및 SOCS2; P4HB, GMIP, 및 EFEMP2; P4HB, IKBKE, GMIP, 및 SOCS2; P4HB, IKBKE, GMIP, 및 EFEMP2; P4HB, EFEMP2, IKBKE, GMIP, 및 FASTKD1; P4HB, EFEMP2, SIRT6, GMIP, DDR1, 및 FASTKD1; P4HB, EFEMP2, SIRT6, GMIP, PHKG2, 및 FASTKD1; 또는 DDR1, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P4HB, PHKG2, SIRT6, 및 EFEMP2이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또 다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0289]

한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 PHKG2 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 검출하기 위해 유용한 조합 또는 하위조합은 PHKG2 및 P4HB; PHKG2 및 GMIP; PHKG2 및 IKBKE; PHKG2 및 EFEMP2; PHKG2 및 SOCS2; PHKG2 및 DDR1; PHKG2 및 SIRT6; FASTKD1 및 PHKG2; PHKG2, P4HB, 및 EFEMP2; PHKG2, P4HB, GMIP; PHKG2, P4HB, IKBKE, 및 EFEMP2; PHKG2, P4HB, IKBKE, 및 SOCS2; P4HB, EFEMP2, SIRT6, GMIP, PHKG2, 및 FASTKD1; 또는 DDR1, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P4HB, PHKG2, SIRT6, 및 EFEMP2이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또 다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0290]

한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 PPFIBP2 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. PPFIBP2를 포함하는 조합 또는 하위조합은 PPFIBP2 및 AP1M2; PPFIBP2 및 CGN; PPFIBP2 및 DDR1; PPFIBP2 및 EPS8L2; PPFIBP2 및 FASTKD1; PPFIBP2 및 GMIP; PPFIBP2 및 IKBKE; PPFIBP2 및 P2RX4; PPFIBP2 및 P4HB; PPFIBP2 및 PHKG2; PPFIBP2 및 PPP1R16A; PPFIBP2 및 RASSF7; PPFIBP2 및 RNF183; PPFIBP2 및 SIRT6; PPFIBP2 및 TJP3; PPFIBP2 및 EFEMP2; PPFIBP2 및 SOCS2; PPFIBP2 및 ACAA1; 또는 PPFIBP2 및 DCN이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또 다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0291]

한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 PPP1R16A 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. PPP1R16A를 포함하는 조합 또는 하위조합은 PPP1R16A 및 AP1M2; PPP1R16A 및 CGN; PPP1R16A 및 DDR1; PPP1R16A 및 EPS8L2; PPP1R16A 및 FASTKD1; PPP1R16A 및 GMIP; PPP1R16A 및 IKBKE; PPP1R16A 및 P2RX4; PPP1R16A 및 P4HB; PPP1R16A 및 PHKG2; PPFIBP2 및 PPP1R16A; PPP1R16A 및 RASSF7; PPP1R16A 및 RNF183; PPP1R16A 및 SIRT6; PPP1R16A 및 TJP3; PPP1R16A 및 EFEMP2; PPP1R16A 및 SOCS2; PPP1R16A 및 ACAA1; 또는 PPP1R16A 및 DCN이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또 다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0292]

한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 RASSF7 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. RASSF7를 포함하는 조합 또는 하위조합은 RASSF7 및 AP1M2; RASSF7 및 CGN; RASSF7 및 DDR1; RASSF7 및 EPS8L2; RASSF7 및 FASTKD1; RASSF7 및 GMIP; RASSF7 및 IKBKE; RASSF7 및 P2RX4; RASSF7 및 P4HB; RASSF7 및 PHKG2; RASSF7 및 PPP1R16A; RASSF7 및 RNF183; RASSF7 및 SIRT6; RASSF7 및 TJP3; RASSF7 및 EFEMP2; RASSF7 및 SOCS2; RASSF7 및 ACAA1; 또는 RASSF7 및 DCN이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또 다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0293]

한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 RNF183 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. RNF183를 포함하는 조합 또는 하위조합은 RNF183 및 AP1M2; RNF183 및 CGN; RNF183 및 DDR1; RNF183 및 EPS8L2; RNF183 및 FASTKD1; RNF183 및 GMIP; RNF183 및 IKBKE; RNF183 및 P2RX4; RNF183 및 P4HB; RNF183 및 PHKG2; RNF183 및 PPP1R16A; RASSF7 및 RNF183; RNF183 및 SIRT6; RNF183 및 TJP3; RNF183 및 EFEMP2; RNF183 및 SOCS2; RNF183 및 ACAA1; 또는 RNF183 및 DCN이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또 다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

것이다.

[0294]

한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 SIRT6 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPF1BP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 검출하기 위해 유용한 조합 또는 하위조합은 SIRT6 및 P4HB; SIRT6 및 GMIP; SIRT6 및 IKBKE; SIRT6 및 EFEMP2; SIRT6 및 SOCS2; SIRT6 및 DDR1; FASTKD1 및 SIRT6; SIRT6 및 PHKG2; SIRT6, P4HB, 및 EFEMP2; SIRT6, P4HB, 및 IKBKE; SIRT6, IKBKE, 및 EFEMP2; SIRT6, P4HB, 및 SOCS2; SIRT6, P4HB, IKBKE, 및 GMIP; SIRT6, P4HB, EFEMP2, GMIP, DDR1, 및 FASTKD1; SIRT6, P4HB, EFEMP2, GMIP, PHKG2, 및 FASTKD1; 또는 SIRT6, P4HB, EFEMP2, GMIP, IKBKE, PHKG2, DDR1, 및 FASTKD1이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0295]

한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 TJP3 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPF1BP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. TJP3를 포함하는 조합 또는 하위조합은 TJP3 및 AP1M2; TJP3 및 CGN; TJP3 및 DDR1; TJP3 및 EPS8L2; TJP3 및 FASTKD1; TJP3 및 GMIP; TJP3 및 IKBKE; TJP3 및 P2RX4; TJP3 및 P4HB; TJP3 및 PHKG2; TJP3 및 PPP1R16A; TJP3 및 RNF183; TJP3 및 SIRT6; TJP3 및 RASSF7; TJP3 및 EFEMP2; TJP3 및 SOCS2; TJP3 및 ACAA1; 또는 TJP3 및 DCN이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0296]

한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 EFEMP2 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPF1BP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 검출하기 위해 유용한 조합 또는 하위조합은 EFEMP2 및 P4HB; EFEMP2 및 GMIP; EFEMP2 및 IKBKE; FASTKD1 및 EFEMP2; EFEMP2 및 SOCS2; EFEMP2 및 DDR1; EFEMP2 및 SIRT6; EFEMP2 및 PHKG2; EFEMP2, P4HB, 및 IKBKE; EFEMP2, IKBKE, 및 GMIP; EFEMP2, IKBKE, 및 FASTKD1; EFEMP2, GMIP, 및 DDR1; EFEMP2, SIRT6, 및 FASTKD1; EFEMP2, IKBKE, GMIP, 및 P4HB; EFEMP2, P4HB, IKBKE, GMIP, 및 FASTKD1; EFEMP2, P4HB, SIRT6, DDR1, GMIP, 및 FASTKD1; EFEMP2, P4HB, SIRT6, PHKG2, GMIP, 및 FASTKD1; 또는 EFEMP2, P4HB, IKBKE, GMIP, DDR1, PHKG2, SIRT6, 및 FASTKD1이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는

세포로부터 얻은 것이다.

[0297]

한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 SOCS2 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPF1BP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, 및 DCN로부터 선택된다. 자궁내막암 또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 검출하기 위해 유용한 조합 또는 하위조합은 SOCS2 및 P4HB; SOCS2 및 GMIP; SOCS2 및 IKBKE; SOCS2 및 EFEMP2; FASTKD1 및 SOCS2; SOCS2 및 DDR1; SOCS2 및 SIRT6; SOCS2 및 PHKG2; SOCS2, P4HB, 및 IKBKE; SOCS2, GMIP, 및 P4HB; SOCS2, P4HB, 및 IKBKE; GMIP, P4HB, IKBKE, 및 SOCS2; SOCS2, GMIP, IKBKE, P4HB, 및 DDR1; 또는 SOCS2, DDR1, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P4HB, PHKG2, SIRT6, 및 EFEMP2이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또 다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0298]

한 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 바이오마커의 레벨과 조합하여 DCN 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 진단 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 예후성 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커 및 자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 바이오마커는 감별 진단 바이오마커, 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커, 및 자궁내막암의 분류에 유용한 바이오마커로부터 선택된다. 이 구체예의 한 측면에서, 하나 이상의 자궁내막암의 검출에 유용한 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPF1BP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, 및 SOCS2로부터 선택된다. DCN를 포함하는 조합 또는 하위조합은 DCN 및 AP1M2; DCN 및 CGN; DCN 및 DDR1; DCN 및 EPS8L2; DCN 및 FASTKD1; DCN 및 GMIP; DCN 및 IKBKE; DCN 및 P2RX4; DCN 및 P4HB; DCN 및 PHKG2; DCN 및 PPP1R16A; DCN 및 RNF183; DCN 및 SIRT6; DCN 및 RASSF7; DCN 및 EFEMP2; DCN 및 SOCS2; 또는 DCN 및 ACAA1이다. 이 구체예의 한 측면에서, 바이오마커의 유전자 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 단백질 발현의 레벨이 측정된다. 이 구체예의 한 측면에서, 종양 또는 의심나는 시료가 분석된다. 또 다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으로부터 얻은 시료가 분석된다. 이 구체예의 또 다른 측면에서, 혈청 또는 혈액 시료가 분석된다. 한 측면에서, 분석되는 시료는 세포로부터 얻은 것이다.

[0299]

본 발명의 인 비트로 진단 방법의 바람직한 측면에서, 다음을 포함하는 마커의 조합의 레벨이 측정된다: IKBKE 및 P4HB; IKBKE 및 SOCS2; P4HB 및 SOCS2; GMIP 및 IKBKE; GMIP 및 P4HB; GMIP 및 SOCS2; GMIP, SOCS2, 및 IKBKE; GMIP, SOCS2, 및 P4HB; GMIP, IKBKE, 및 P4HB; IKBKE, P4HB, 및 SOCS2; GMIP, IKBKE, P4HB, 및 SOCS2; GMIP, SOCS2, IKBKE, 및 EPS8L2; GMIP, SOCS2, P4HB, 및 EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, 및 EPS8L2; IKBKE, P4HB, SOCS2, 및 EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, 및 DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2, 및 PPP1R16A; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2, 및 RASSF7; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2, 및 DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2, PPP1R16A, 및 DDR1; DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, RASSF7, SIRT6, TJP3, 및 SOCS2; 또는 DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, RASSF7, SIRT6, TJP3, RNF183 및 SOCS2.

[0300]

본 발명의 인 비트로 진단 방법의 또 다른 바람직한 측면에서, 다음을 포함하는 마커의 조합의 레벨이 측정된다: GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 PHKG2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 SIRT6; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 ACAA1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 P2RX4; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 PPF1BP2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 PPP1R16A; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, ACAA1 및 FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2 및 FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, SIRT6 및 FASTKD1; ACAA1, AP1M2, EPS8L2, IKBKE, P2RX4, P4HB, PPF1BP2, PPP1R16A, SIRT6, 및 EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB, 및 EFEMP2; DDR1, FASTKD1, PHKG2, SIRT6, SOCS2, GMIP, IKBKE, P4HB, 및 EFEMP2; DDR1, FASTKD1, PHKG2, SIRT6, GMIP, IKBKE,

P4HB, 및 EFEMP2; 또는 P4HB, EFEMP2, IKBKE, GMIP, 및 FASTKD1.

[0301] 본 발명의 인 비트로 진단 방법의 또 다른 바람직한 측면에서, 다음을 포함하는 마커의 조합의 레벨이 측정된다: GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 PHKG2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 SIRT6; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 ACAA1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 및 EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 P2RX4; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 PPFIBP2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 및 PPP1R16A; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, ACAA1 및 FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, PHKG2 및 FASTKD1; 또는 GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, SIRT6 및 FASTKD1.

보조 바이오마커

[0303] "보조 바이오마커"는 표 1의 하나 이상의 바이오마커와 조합하여 사용될 수 있는 바이오마커를 의미한다. 보조 바이오마커는 환자가 갖고 있을 수 있는 질병 또는 증상의 특성화를 추가로 제공하기 위해 본 발명의 방법에서 사용될 수 있다.

[0304] 감별 진단 바이오마커는 유사한 임상적 징후가 존재할 수 있는 질병들을 구별하기 위해 유용하다. 예를 들어, 환자는 자궁내막암의 징후(예컨대, 질 출혈 및 또는 골반 통통)를 가질 수 있으나, 이를 징후는 또한 다른 질병(예컨대, 난소암)에 의해 야기될 수 있다. 그러므로, 감별 진단 바이오마커는 질병의 특성화를 위한 정보를 제공한다. 자궁내막암과 유사한 징후를 가질 수 있는 질병의 예는 자궁 유심유종, 자궁내막증, 자궁내막증식증, 자궁 육종 - 또다른 타입의 자궁암, 자궁 평활근종, 자궁내막 용종(용종의 타입), 자궁경부암, 위축성 자궁내막, 선근증, 위축성 질염, 난소 종양, 평활근육종, 및 자궁내막 증식을 포함한다.

[0305] 원발성 자궁내막암 조직 내 바이오마커의 레벨이 자궁액 내의 그들의 레벨과 상관되어 있을 수 있다는 본 발명 자들의 발명에 따르면, 자궁내막암 이외의 다른 증상의 감별 진단을 위해 자궁액 시료가 사용될 수 있음을 고려할 수 있다. 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 환자로부터 자궁액 시료를 얻고 비-자궁내막암으로부터 자궁내막암을 구별할 수 있는 하아 니상의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함하는 자궁내막암의 감별 진단 방법을 제공한다. 자궁내막증에 대한 감별 진단 바이오마커는 자궁내막암으로부터 자궁내막증을 구별하기 위해 유용하다. 난소암에 대한 감별 진단 바이오마커는 자궁내막암으로부터 난소암을 구별하기 위해 유용하다. 난소암으로부터 자궁내막암을 구별하기 위해 유용한 바이오마커의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, 난소 및 유방암으로부터 자궁내막암을 식별하기 위한 프로락틴, GH, 에오팩신, E-셀렉틴, 및 TSH의 5가지 바이오마커 패널을 보고한 Yurkovetsky *et al.* (*Gyn. Onc.* (2007) 107:58-65)에 기술된 바이오마커들을 포함한다.

[0306] 다양한 자궁내막암 바이오마커들이 동정된 바 있다. CA 125는 종양 크기 및 단계와 상관성이 있으며, 자궁외 확산(extrauterine spread)에 대한 독립적인 예측인자이다.

[0307] 자궁암의 검출을 위한 혈청 마커들도 문헌에서 보고된 바 있다.

[0308] 예후성 바이오마커: CA 125, CA 15-3, 및 CA 19-9의 증가된 레벨은 더 짧은 생존 기간과 관련되어 있다. 그들은 혈청 CA 125 CA 15-3 및 CEA가 단계 I에서와 비교할 때 단계 III의 환자에서 더 높음을 발견하였다. 예후성 바이오마커의 또다른 그룹은 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체, 및 HER2을 포함한다.

[0309] 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커는 암의 단계, 세포-타입, 및/또는 자궁내막암의 타입(예컨대, 타입 I 대 타입 II)을 추정하기 위한 것들을 포함한다. 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, Sugiyama *et al.* (2003) *Clin. Can. Res.* 9:5589-5600에 기술된 것들을 포함한다. 타입 II와 비교할 때 타입 I에서의 높은 발현을 보이는 유전자들로 MMP11, RHOG, 및 혈소판유래증식인자 B 서브유닛 전구체, STAT2, 옥타머-결합 전사인자 1, 및 GATA-6, 성장인자 VEGF-C 전구체, 캐스파아제(캐스파아제 1/IL-1 β 전환효소)를 포함한다. 타입 I과 비교할 때 타입 II에서 더 높은 발현을 보이는 유전자들로는 PIRIN, EGR1, STAT1, IFN 조절 인자 1, 및 KRAS를 포함한다. Konecny *et al.* ((2009) *British Journal of Cancer* 100, 89-95)는 형광 인시츄 하이브리디제이션에 의해 측정된 비율 HER2 유전자 증폭(the rate HER2 gene amplification)이 타입 II 암에서 더 높은 반면 IHC 기술에 의해 측정된 EGFR 발현은 타입 II에서 유의하게 더 낮음을 보고하고 있다. Deng *et al.* ((2005) *Clin. Can. Res.* vol. 11, no 23:8258-8264)는 EIG121이 타입 I 에스트로겐 연관 암에 대한 마커임을 보고하고 있다. 자궁내막암을 분류하기 위한 마커들은 또한 장액성(serous) 및 자궁내막유사

(endometrioid) 암과 같은 자궁내막암의 상이한 조직학적 타입을 구별하기 위해 사용할 수 있다. Risinger *et al.* ((2003) *Canc. Res.* 63:6-11)는 자궁내막유사 암(endometrioid cancers)으로부터 유두상 장액성 암(papillary serous cancers)을 구별할 수 있는 바이오마커를 동정하였다. 마이크로어레이에 의해 밝혀지고 RT-PCR에 의해 검증된 바에 따르면, 예를 들어, AGR2, TFF3, DUSP6, IGF2, FOLR1, 및 UCHL1가 유두상 장액성 암 및 자궁내막유사암에서 차등적으로 발현됨이 밝혀졌다. AGR2, TFF3, DUSP6는 자궁내막유사암에서 상향조절되는 반면 IGF2, FOLR1 및 UCHL1는 유두상 장액서 암에서 상향조절되는 것으로 밝혀졌다.

[0310] 원발성 자궁내막암 조직 내 바이오마커의 레벨이 자궁액 내의 그들의 레벨과 상관되어 있을 수 있다는 본 발명자들의 발견에 따르면, 자궁액 시료를 자궁내막암의 타입을 분류하기 위해 사용할 수 있음을 고려할 수 있다. 자궁내막암의 타입을 분류하는 것은 타입 I 및 타입 II 암을 구별하는 것을 의미할 수 있다. 자궁내막암의 타입을 분류하는 것은 또한 자궁내막암의 조직학적 타입 및/또는 서브타입을 결정하는 것을 의미할 수 있다. 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 환자로부터 자궁액 시료를 얻고, 자궁내막암을 분류할 수 있는 하나 이상의 바이오마커의 레벨을 측정함으로써 자궁내막암을 분류하는 방법을 제공한다.

[0311] "자궁내막암을 검출하기 위한 보조 바이오마커"는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암을 가질 증가된 위험성의 진단에 대해 표 1의 바이오마커에 추가하여 사용될 수 있는 바이오마커를 의미한다: Yurkovetsky *et al.* (*Gyn. Onc.* (2007) 107:58-65)는 프로락틴이 자궁내막암에 대한 민감도와 특이도를 갖는 혈청 바이오마커임을 동정하였다. Yurkovetsky *et al.*는 프로락틴, GH, 에오팩신, E-셀렉틴, 및 TSH이 자궁내막암을 진단하기 위해 유용한 마커임을 밝혔다.

[0312] 이들 구체예의 일부 측면에서, 하나 이상의 보조 바이오마커는 자궁내막암을 갖는 것으로 의심되는 환자의 시료 내 변동에 대해 시험될 수 있다. 한 구체적 측면에서, 상기 보조 바이오마커는 혈청 바이오마커로부터 선택된다. 보다 구체적인 측면에서 상기 혈청 바이오마커는 CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP, CA 72-4, VEGF, bFGF, IGFBPI, HGF, ErbB2, EGFR, TGF α , Fas, FasL, Cyfra 21-1, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12, MMP-13, tPAI, sICAM, sVCAM, sE-셀렉틴, 아디포넥틴, 레시스틴, IL-6, IL-8, TNF α , TNFR I, G-CSF, CD40L, IL-2R, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , MIF, 에오팩신, RANTES, FSH, LH, TSH, ACTH, 프로락틴, GH, β HCG, hK8, hK10, 활성 PAI-1, ULBP-1, ULBP-2, ULBP-3, MICA, 안지오스타틴, SCC, 혈청 아밀로이드 A, TTR, S100, 메소텔린, 및 미엘로피옥시데이즈(MPO)로부터 선택되는 하나 이상의 단백질이다. 보다 구체적인 측면에서, 상기 혈청 바이오마커는 프로락틴, GH, 에오팩신, e-셀렉틴 및 FSH이다. 보다 더 구체적인 측면에서, 상기 혈청 바이오마커는 프로락틴이다. 일부 측면에서, 보조 바이오마커는 자궁 흡인물 내에서 시험될 수 있다(예컨대, mRNA 레벨 및/또는 단백질 레벨).

3. 시료

[0314] 본 발명은, 일부 구체예에서, 자궁내막암을 갖는 것으로 의심되는 환자 또는 암에 대한 스크리닝을 원하는 환자로부터 얻은 시료로부터 표 1의 하나 이상의 바이오마커를 특성화하는 것에 관한 것이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 그러한 시료의 예는 체액, 조직 시료, 및/또는 세포이다. 구체적인 마커에 따라, 본 발명의 바이오마커를 특성화하기 위해 사용되는 방법은 예컨대, 상기 바이오마커에 상응하는 유전자의 DNA 카피수를 조사하는 것, 상기 바이오마커와 관련된 단백질을 검출하는 것, 상기 바이오마커의 mRNA 레벨을 측정하는 것 등을 포함한다. 본 발명은 진단, 예후, 단계화, 치료에 대한 반응의 예측 등을 포함하는 다양한 적용을 위해 유용하다. 본 발명자들은 원발성 종양 내 mRNA, 원발성 종양 내 단백질, 흡인물 내의 mRNA 및 흡인물 내 단백질을 포함하는 다수의 상이한 시료 내에서 표 1의 바이오마커의 차등적인 발현의 증거를 찾아내었다. 표 1의 바이오마커는 정상 레벨과 비교할 때 자궁내막암 환자로부터의 시료 내에서 과발현되는 것들을 찾아내었다. 추가로, 표 1의 일부 바이오마커들은 정상 레벨과 비교할 때 자궁내막암 환자로부터의 시료 내에서 저발현된다.

[0315] 본 발명은, 일부 구체예에서, 환자 시료 (예컨대, 종양, 암 세포, 암이라고 의심되는 시료, 체액 (예컨대, 자궁액), 혈액, 혈청, 혈장, 및 질 혈액/분비물) 및/또는 개체의 "정상" 세포(또는 다르게는 대조군 수치가 세포로부터의 정상 수치의 대신 사용될 수 있음)로부터 표 1의 하나 이상의 바이오마커를 특성화하는 것에 관한 것이다.

[0316] 한 측면에서, 분석되는 시료는 자궁내막암에 대한 위험 인자를 갖는 환자로부터 얻을 수 있다. 자궁내막암에 대한 위험 인자는, 이에 제한되는 것은 아니나, 린치 증후군(Lynch Syndrome)을 갖는 것, 린치 증후군을 갖는 사람과 유전적으로 연관된 사람, 에스트로겐-단독 호르몬 대체 요법을 받은 것, 및 타목시펜으로의 선행 치료를

받은 것을 포함한다.

[0317]

이 구체예의 한 측면에서, 상기 시료는 자궁액 시료이다. 한 측면에서, 사용되는 상기 시료는 자궁 내벽의 작은 시료를 석션해 내기 위해 사용되는 부드러운 빨대 모양의 장치(피펠)에 의해 얻어진다. 한 측면에서, 상기 시료는 큐렛이라 불리는 날카로운 모서리를 갖는 기구에 의해 작은 시료들을 스크래핑하고 그것을 시린지나 석션에 의해 모음(예컨대, 확장술(dilation) 및 소파술(curettage)으로써 얻어진다. 한 측면에서, 상기 시료는 전자 석션 장치(예컨대, 바브라 흡인기)를 이용하여 얻어진다. 한 측면에서, 상기 시료는 자궁 내벽의 일부 조직들을 씻어내는 액체 스프레이(제트 관류)를 이용하여 얻어진다. 일부 측면에서, 세척이 행해지기 전에 내벽의 일부를 제거하기 위해 브러쉬가 사용될 수 있다.

[0318]

한 구체예에서, 바이오마커를 분석하기 위한 시료는 시린지 또는 피펠 타입 장치를 이용하여 얻는다. 한 구체예에서, 환자의 내강(예컨대, 자궁)으로부터 자궁액 시료를 수집하기 위한 장치는 그의 일말단이 열려 있는 배럴, 배럴 내에 축 방향으로 열 수 있는 플런저(plunger), 배럴 및 플런저에 의해 정의되는 배럴 내의 플런저의 축 운동에 따라 변동되는 부피를 갖는 유체 챔버, 및 배럴의 열림을 통해 유체 챔버로부터 확장되는 속이 빈 긴 튜브를 포함하며, 상기 튜브는 플런저의 축 운동시 배럴과 관련하여 튜브를 확장시키고 집어넣는 축 운동에 대해 플런저의 참여로 작동되는 것이고, 속이 빈 튜브를 통해 유체 챔버로부터 유체 유동 경로를 제공하는 유체 챔버로 전달되는 유체 속에 있다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 장치를 이용하여 시료를 얻은 후, 시료는 관심 있는 바이오마커의 강도를 보존하는 시약 내에 저장된다. 예를 들어, 분석되는 바이오마커가 RNA와 같은 핵산일 때, 시료는 시료 내 RNA 분자의 분해를 막을 수 있는 시약 내에 저장될 수 있으며, 바이오마커가 단백질일 때, 시료는 예컨대 단백질을 보존하는 시약 내에 저장될 수 있다. 시료 내 RNA 분자의 분해를 막을 수 있는 시약의 예는 RNase 저해제(예컨대, Qiagen사의 RNeasy, Ambion 사의 SUPERase · In™, epicenter biotechnologies사의 ScriptGuard™ RNase 저해제) 또는 생물학적 용액 밖의 RNA를 침전시키는 분자(예컨대, 트리페닐페тан 염료(예컨대, 메틸 그린, 크리스탈 바이올렛 및 파라로사닐린), 크레실 바이올렛, 폴리아민 및 코발트 이온)이다. 단백질의 분해를 막는 시약의 예는 프로테아제 저해제(예컨대, PMSF (페닐메탄술포닐 플로라이드), Roche사의 Complete protease inhibitor cocktail, 또는 Pepstatin) 또는 조직을 고정하는 시약(포르말린)이다.

[0319]

따라서 본 발명은, 한 구체예에서, 자궁내막암에 대한 정후 또는 위험 인자를 갖는 환자로부터 자궁액 흡인물 시료를 얻고, 자궁내막암이 발병하지 않은 개체를 대표하는 대조군 수치와 비교할 때 차등적으로 발현되는 1 내지 100개의 바이오마커의 레벨을 탐지하는 것을 포함하는 자궁내막암에 대한 인 비트로 진단 방법을 제공한다. 여기에서, (1) 상기 1 내지 100개의 바이오마커의 레벨이 상기 환자 및 대조군에서의 자궁내막의 흡인물 시료에서 상향조절되는 경우 상기 환자는 자궁내막암을 가질 증가된 가능성을 가지며, (2) 상기 1 내지 100개의 바이오마커의 레벨이 자궁내막의 흡인물 시료에서 하향조절되는 경우 상기 환자는 자궁내막암을 가질 증가된 가능성을 갖는다. 이 측면의 바이오마커는 자궁내막암이 발병하지 않은 환자의 시료에 비해 자궁내막암 환자 시료에서 차등적으로 나타나며, 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하는데 유용한 임의의 바이오마커일 수 있다. 바람직한 바이오마커는 표 1에서 기술된 1 내지 20의 바이오마커이다.

[0320]

바이오마커의 검출 방법

[0321]

본 발명은 자궁내막암을 진단하는데 유용한 바이오마커의 동정에 관한 것이다. 본 발명은 자궁내막암을 진단하기 위한 표 1의 하나 이상의 바이오마커를 검출하는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 자궁내막암을 진단하기 위한 표 1의 바이오마커에 상응하는 하나 이상의 단백질을 검출하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 방법은 자궁내막암을 진단하기 위한 표 1의 바이오마커에 상응하는 하나 이상의 mRNA를 검출하기 위해 사용될 수 있다. 상기 바이오마커는 환자로부터 얻은 시료, 예컨대, 자궁 조직, 자궁액 또는 혈액으로부터 얻은 시료 내에서 검출될 수 있다.

[0322]

일부 구체예에서, 본 발명의 방법은 시료를 얻고, 시료 내에서 표 1의 바이오마커 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 바이오마커의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 2개 이상의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 3개 이상의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 4개 이상의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 5개 이상의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 6개 이상의 바이오마커의 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면

다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 방법은 50개 미만의 상이한 바이오마커의 mRNA의 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 과발현된 표 1의 바이오마커에 상응하는 하나 이상의 mRNA의 증가된 레벨 및/또는 저발현된 표 1의 바이오마커에 상응하는 하나 이상의 mRNA의 감소된 레벨은 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있음을 나타낸다. 이 구체예의 일부 측면에서, 분석되는 바이오마커는 표 1에 나열된 것 이상을 포함할 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

[0324] 이들 구체예의 일부 측면에서, 상기 방법은 시료를 얻고, 시료 내 표 1의 바이오마커 중 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 2개 이상의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 3개 이상의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 4개 이상의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 5개 이상의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 6개 이상의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 7개 이상의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 8개 이상의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 9개 이상의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 10개 이상의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 11개 이상의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 12개 이상의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 13개 이상의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 14개 이상의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 15개 이상의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 20개의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 2 내지 20개의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 3 내지 20개의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 3 내지 17개의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 4 내지 17개의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 5 내지 17개의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 한 구체적 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 10 내지 20개의 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 상기 방법은 500개 미만의 상이한 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 방법은 250개 미만의 상이한 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 방법은 100개 미만의 상이한 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 방법은 50개 미만의 상이한 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 방법은 1 내지 10개의 상이한 바이오마커의 단백질 레벨을 측정하는 것을 포함한다. 표 1의 바이오마커에 상응하는 하나 이상의 단백질의 증가된 레벨은 자궁내막암의 증가된 발병 가능성이 있음을 나타낸다. 이 구체예의 일부 측면에서, 분석되는 바이오마커는 표 1에 나열된 것 이상을 포함할 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

[0325] 한 구체예에서, 본 발명은 혈청, 혈액, 및/또는 혈장 내의 하나 이상의 단백질 바이오마커를 검출하기 위한 방법을 제공한다. 이 구체예의 특정 측면에서, 하나 이상의 바이오마커가 ACA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택된다. 보다 구체적인 측면에서, 하나 이상의 바이오마커가 IKBKE, P4HB, SOCS2, GMIP, DDR1, EPS8L2, PPP1R16A, P2RX4, PHKG2, RASSF7, SIRT6, TJP3, AP1M2, RNF183, 및 DCN로부터 선택된다. 이 구체예의 또 다른 특정 측면에서, 상기 방법은 IKBKE의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또 다른 특정 측면에서, 상기 방법은 P4HB의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또 다른 특정 측면에서, 상기 방법은 SOCS2의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또 다른 특정 측면에서, 상기 방법은 GMIP의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또 다른 특정 측면에서, 상기 방법은 AP1M2의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또 다른 특정 측면에서, 상기 방법은 EPS8L2의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또 다른 특정 측면에서, 상기 방법은 DDR1의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또 다른 특정 측면에서, 상기 방법은 CGN의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또 다른 특정 측면에서, 상기 방법은 TJP3의 레벨을 검출하는 것을 포함한다.

- [0326] 이들 구체예의 일부 측면에서, 상기 방법은 표 1에 나열된 것 중 하나 이상의 바이오마커에 추가로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 또는 50개 이상의 바이오마커의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이들 마커는 자궁내막암을 갖는 환자에서 그의 발현 레벨이 변동되는 것으로 알려져 있는 마커들일 수 있다. 다르게는 상기 추가적인 바이오마커는 다른 질병(예컨대, 자궁내막증, 난소암, 및 유선유종)의 감별 진단하기 위해, 암의 타입을 분류하기 위해, 예후성 정보 및/또는 치료를 선택하기 위한 정보를 제공하기 위해 사용될 수 있다. 이 구체예의 특정 측면에서, 상기 추가적인 바이오마커는 자궁액 시료 내에서 분석된다.
- [0327] 본 발명의 구체적 측면에서, 표 1에 나열된 하나 이상의 바이오마커는 약 5 내지 200 베이스을 갖는 올리고뉴클레오파이드인 상이한 프로브를 갖는 어레이 상에서 검출된다. 또다른 특정 측면에서, 상기 어레이 상의 각각의 상이한 프로브는 약 15 내지 200, 15 내지 150, 15 내지 100, 15 내지 75, 15 내지 60, 또는 20 내지 55 베이스 길이를 갖는 올리고뉴클레오파이드이다. 한 측면에서, 상기 어레이에는 표 1에 나열된 2개 이상의 바이오마커에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이에는 표 1에 나열된 3개 이상의 바이오마커에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이에는 표 1에 나열된 4개 이상의 바이오마커에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이에는 표 1에 나열된 5개 이상의 바이오마커에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이에는 표 1에 나열된 6개 이상의 바이오마커에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이에는 표 1에 나열된 7개 이상의 바이오마커에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이에는 1000개 미만의 상이한 유전자에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이에는 500개 미만의 상이한 유전자에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이에는 100개 미만의 상이한 유전자에 대한 프로브를 갖는다.
- [0328] 이들 구체예의 일부 측면에서, 표 1에 나열된 하나 이상의 바이오마커의 카피수가 측정된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 표 1의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 또는 20개의 바이오마커 (또는 상기 바이오마커에 상응하는 좌(loci)의 카피수 프로파일이 자궁내막암을 검출하기 위해 측정된다.
- [0329] 한 측면에서, 본 발명은 본 발명의 방법에 따른 자궁내막암의 진단을 위해, 표 1에 나열된 바이오마커에 상응하는 핵산과 혼성화할 수 있고 상기 바이오마커에 상응하는 핵산 또는 그의 단편을 증폭시키기 위해 사용되는 프라이머를 제공한다. 보다 구체적인 측면에서, 상기 프라이머는 상기 바이오마커의 하나 이상의 엑손을 증폭시키도록 디자인된다. 또다른 측면에서, 상기 프라이머는 상기 바이오마커의 하나 이상의 엑손의 단변을 증폭시키도록 디자인된다. 한 측면에서, 상기 프라이머는 RT-PCR 분석을 위해 적합하다. 한 측면에서, 본 발명의 방법은 표 1의 바이오마커에 상응하는 핵산을 증폭하기 위한 프라이머의 사용, 및 증폭 산물에 대한 프라이머로 증폭 산물을 검출하는 것을 포함한다. 또다른 측면에서, 본 발명의 방법은 표 1의 바이오마커에 상응하는 핵산을 증폭하기 위한 프라이머의 사용, 및 증폭 산물의 정량을 위해 허용되는 염료로 증폭 산물을 검출하는 것을 포함한다.
- [0330] 한 측면에서, 본 발명은 표 1의 바이오마커에 상응하는 핵산 또는 그의 단편을 검출하기 위한 상기 바이오마커에 대한 프로브를 제공한다. 상기 프로브는 본 발명의 방법에서, 예컨대, 자궁내막암을 진단하기 위해 사용될 수 있다. 한 구체적 측면에서, 상기 프로브는 바이오마커 mRNA 또는 핵산에 대한 것이며, 상기 바이오마커에 상응하는 mRNA로부터 얻은 것이다. 한 구체적 측면에서, 상기 프로브는 표 1의 바이오마커의 2개의 인접한 엑손 (또는 2 이상의 인접한 엑손의 단편)에 상응한다. 한 구체적 측면에서, 상기 프로브는 바이오마커의 엑손 또는 그의 단편에 상응한다. 한 구체적 측면에서, 상기 프로브는 상기 바이오마커의 프로모터 영역의 적어도 일부분 및 상기 바이오마커의 엑손 1의 적어도 일부분과 상응한다.
- [0331] 본 발명의 한 측면에서, 멀티플렉스 PCR 어세이가 자궁내막암의 존재 또는 부재를 검출하기 위해 표 1의 2 내지 20개의 바이오마커의 레벨을 평가하기 위해 사용된다. 보다 구체적인 측면에서, 표 1의 3 내지 20개의 바이오마커의 레벨이 멀티플렉스 PCR에 의해 평가된다. 보다 구체적인 측면에서, 표 1의 4 내지 20개의 바이오마커의 레벨이 멀티플렉스 PCR에 의해 평가된다. 보다 구체적인 측면에서, 표 1의 5 내지 20개의 바이오마커의 레벨이 멀티플렉스 PCR에 의해 평가된다. 보다 구체적인 측면에서, 표 1의 6 내지 20개의 바이오마커의 레벨이 멀티플렉스 PCR에 의해 평가된다. 보다 구체적인 측면에서, 표 1의 7 내지 20개의 바이오마커의 레벨이 멀티플렉스 PCR에 의해 평가된다. 보다 구체적인 측면에서, 표 1의 8 내지 20개의 바이오마커의 레벨이 멀티플렉스 PCR에 의해 평가된다. 보다 구체적인 측면에서, 표 1의 9 내지 20개의 바이오마커의 레벨이 멀티플렉스 PCR에 의해 평가된다. 보다 구체적인 측면에서, 표 1의 10 내지 20개의 바이오마커의 레벨이 멀티플렉스 PCR에 의해 평가된다. 보다 구체적인 측면에서, 표 1의 15 내지 20개의 바이오마커의 레벨이 멀티플렉스 PCR에 의해 평가된다. 보다 구체적인 측면에서, 표 1의 20개의 바이오마커의 레벨이 멀티플렉스 PCR에 의해 평가된다.

[0332] 정량적 PCR

일부 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 표 1의 바이오마커의 레벨을 측정하기 위해 정량적 PCR을 이용한다. 구체적 측면에서, 상기 정량적 PCR 방법은 정량적 RT-PCR이다. 상기 방법은 세미-정량적 또는 완전-정량적일 수 있다.

본 발명의 바이오마커를 검출하기 위한 본 발명의 방법은 경쟁적 정량적 PCR 또는 리얼-타임 정량적 PCR을 포함하며, 이들 모두는 표준 DNA의 연속적인 희석의 증폭으로부터 구축된 표준 곡선과 비교함으로써 시료 내에서의 타겟 유전자 농도를 추정한다. 정량적 PCR 또는 리얼-타임 정량적 PCR은 어떻게 표준 곡선이 생성되는지에 있어서 실질적으로 상이하다. 경쟁적 QPCR에서는, 내적 경쟁자 DNA가 연속적으로 희석된 표준 시료 및 알려지지 않은(예컨대, 환자로부터 얻은) 시료 모두에 대해 알려진 동도에서 첨가된다. 동시 증폭 후, 내부 경쟁자 및 타겟 PCR 산물의 비율이 표준 희석 및 알려지지 않은 시료 모두에 대해 계산되며, 표준 곡선은 표준 희석의 최초 타겟 DNA 농도에 대한 경쟁자-타겟 PCR 산물 비율을 플로팅하여 구축된다. 경쟁자 및 타겟 DNA의 동일한 증폭 효율이 주어질 때, 환자 시료 내의 후자의 농도는 이 표준 곡선으로부터 추론될 수 있다.

리얼-타임 QPCR에서는, 증폭 산물의 축적이 타겟 DNA의 표준 희석 및 알지 못하는 양의 타겟 DNA를 함유하는 시료 모두에서 계측적으로 측정된다. 표준 곡선은 산물의 특이적 한계 농도를 생산하기 위해 필요한 PCR 사이클의 수(C_t)와 표준 시료 내 최초 템플레이트 농도와의 상관시킴으로써 구축된다. 시험 시료에서, 타겟 PCR 산물 축적은 동일한 C_t 후에 측정되며, 이는 표준 곡선으로부터 타겟 DNA 농도의 내삽(interpolation)을 가능하게 한다. 리얼-타임 QPCR이 통상적인 분석 동안 보다 빠르고 용이한 타겟 DNA의 측정을 가능하게 하며, 경쟁적 QPCR은 환경적 시료에서의 타겟 정량화를 위한 중요한 대안으로 남아있다. 타겟 DNA과 알려진 양의 경쟁자 DNA의 동시 증폭은 저해성 기질의 존재 및 표준 희석으로부터 자명하게 존재하지 않는 많은 양의 백그라운드 DNA로 인한 각 시료에 따른 증폭 효율의 변동을 보정해 주는 직관적인 방법이다.

QPCR의 또 다른 타입이 정량적 PCR로서 적용될 수 있다. 종종 "relative 정량적 PCR"이라고 일컬어지는 이 방법은 특정 핵산의 상대적인 농도를 결정한다. 본 발명의 명세서에서, RT-PCR은 환자로부터 분리된 mRNA 종류들에 대해 수행된다. 특정 mRNA 종류의 농도를 측정함으로써, 특정 mRNA 종류를 코딩하는 유전자가 차등적으로 발현되고 있는지를 결정할 수 있다.

한 구체예에서, 본 발명은 환자의 세포, 조직, 또는 체액으로부터 시험 시료를 얻고; 표 1의 하나 이상의 바이오마커의 레벨을 검출하고 정상 시료(또는 대조군 수치)에 대해 예상되는 레벨과 시료 내 바이오마커의 레벨을 비교하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

한 구체예에서, 본 발명은 환자로부터 의심나는 종양 시료를 얻고; 표 1에 나열된 하나 이상의 바이오마커의 레벨을 검출하고 정상의 미발병 시료(또는 대조군 수치)에 대해 예상되는 레벨과 시료 내 바이오마커의 레벨을 비교하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

한 구체예에서, 본 발명은 세포를 포함하는 환자의 시료를 얻고; 상기 세포 내의 표 1의 하나 이상의 바이오마커의 레벨을 검출하고 정상의 미발병 시료(또는 대조군 수치)에 대해 예상되는 레벨과 세포 내 바이오마커의 레벨을 비교하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

한 구체예에서, 본 발명은 환자의 체액으로부터 시험 시료를 얻고; 표 1의 하나 이상의 바이오마커의 레벨을 검출하고 정상의 건강한 시료에 대해 예상되는 레벨과 시료 내 바이오마커의 레벨을 비교하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 체액은 흡인에 의해 얻은 자궁액이다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 체액은 코니어 피펠(cornier pipelle)로 흡인에 의해 얻은 자궁액이다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 체액은 자궁액이다. 이 구체예의 다른 측면에서, 상기 체액은 질 분비물(vaginal discharge)이다. 한 구체예에서, 본 발명은 환자의 혈액 또는 혈장 시료로부터 시험 시료를 얻고; 표 1의 하나 이상의 바이오마커의 레벨을 검출하고 정상의 건강한 시료에 대해 예상되는 레벨과 시료 내 바이오마커의 레벨을 비교하는 것을 포함하는 방법을 제공한다

한 구체예에서, 본 발명은 환자의 소변으로부터 시험 시료를 얻고; 표 1의 하나 이상의 바이오마커의 레벨을 검출하고 대조군에 대해 예상되는 레벨과 소변 내 바이오마커의 레벨을 비교하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

한 구체예에서, 본 발명은 브러쉬를 이용하여 환자의 자궁으로부터 시험 시료를 얻고; 표 1의 하나 이상의 바이

오마커의 레벨을 검출하고 정상 시료에 대해 예상되는 레벨과 시료 내 바이오마커의 레벨을 비교하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0343] 표 1의 하나 이상의 바이오마커의 증가된 발현은 조직 내 자궁내막암 또는 전암상태, 예컨대, 자궁내막증식증을 나타낼 수 있다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 방법은 표 1의 하나 이상의 바이오마커의 분석을 필요로 하는 환자를 동정하는 것을 포함한다.

[0344] 이 구체예의 다른 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 진단 또는 예전하는 방법을 포함한다. 이 측면의 방법은 (1) 세포, 조직, 및/또는 체액으로부터 시험 시료를 얻고 (2) 정상인 세포, 조직, 또는 체액으로부터 대조군 시료를 얻거나 정상 대조군 수치를 얻고, (3) 상기 시험 시료 및 상기 대조군 시료에서 표 1의 하나 이상의 바이오마커에 상응하는 하나 이상의 mRNA 전사체를 검출 또는 측정하는 것을 포함할 수 있다. 만일 하나 이상의 전사체의 레벨이 대조군 시료에서보다 시험 시료에서 더 높다면, 이는 시험 시료 세포 또는 조직에서의 자궁내막암(및/또는 자궁내막암을 가질 높은 위험) 또는 전암상태를 나타낸다. 또다른 측면에서 상기 대조군 시료는 상이한 개체로부터 얻을 수 있으며, 인구로부터 얻은 기초 데이터에 근거하여 노말라이징된 수치일 수 있다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 방법은 표 1의 하나 이상의 바이오마커의 분석을 필요로 하는 환자를 동정하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 표 1의 하나 이상의 바이오마커의 분석을 필요로 하는 환자는 자궁내막암을 가질 위험에 놓인 사람, 자궁내막암을 갖는 것으로 의심되는 사람, 및/또는 선별을 겪고 있는 사람이다.

[0345] 이 구체예의 또 다른 측면에서, 상기 방법은 세포, 조직, 또는 체액으로부터 시험 시료를 얻고; 시료 내 표 1의 하나 이상의 바이오마커(예컨대, 세포 당)의 DNA 카피수를 검출하고; 시료 내에서 (예를 들어, 정량적으로 및/또는 정성적으로) 검출된 DNA 카피수를 대조군 시료 또는 알려진 수치(또는 대조군 수치)와 비교함에 따라 바이오마커의 카피수가 시험 시료에서 증폭되었는지 아닌지를 결정하는 것을 포함한다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 방법은 표 1의 하나 이상의 바이오마커의 분석을 필요로 하는 환자를 동정하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 표 1의 하나 이상의 바이오마커의 분석을 필요로 하는 환자는 자궁내막암을 가질 위험에 놓인 사람, 자궁내막암을 갖는 것으로 의심되는 사람, 및/또는 선별을 겪고 있는 사람일 수 있다.

[0346] 이 구체예의 또 다른 측면에서, 상기 방법은 (1) 세포, 조직, 또는 체액으로부터 시험 시료를 얻고; 표 1의 하나 이상의 바이오마커에 상응하는 단백질 또는 그의 단편에 대한 항체와 상기 시료를 접촉시키고, 상기 시험 시료 내에서 상기 바이오마커의 레벨을 검출하는 것을 포함하며, 여기에서 대조군 수치와 비교할 때 바이오마커의 증가된 수치는 환자가 전암 또는 암적 상태를 가질 수 있음을 나타낸다. 또다른 측면에서, 대조군 수치는 상이한 개체로부터 얻을 수 있으며, 인구로부터 얻은 기초 데이터에 근거하여 노말라이징된 수치일 수 있다. 다르게는, 바이오마커의 레벨이 주어질 때, 정상인, 자궁내막암이 없는 환자들로부터의 측정치에 근거하여 이전에 수립된 자궁내막암이 없는 인구의 대표적인 수치가 대조군 수치로서 사용될 수 있다. 자궁내막암이 없는 인구를 대표하는 대조군 시료로부터 얻어진 데이터에 근거한 레퍼런스 데이터베이스로부터의 대조군 데이터 포인트이 또한 대조군 수치로서 사용될 수 있다. 이 구체예의 한 측면에서, 상기 방법은 표 1의 하나 이상의 바이오마커의 분석을 필요로 하는 환자를 동정하는 것을 포함한다. 한 측면에서, 바이오마커의 분석을 필요로 하는 환자는 자궁내막암을 가질 위험에 놓인 사람, 자궁내막암을 갖는 것으로 의심되는 사람, 및/또는 선별을 겪고 있는 사람이다.

[0347] 일부 구체예에서, 본 발명의 방법은 내인성 바이오마커에 대해 본 발명의 바이오마커의 발현을 비교하는 것을 포함한다. 예를 들어, 표 1에 나열된 바이오마커 중 하나 이상의 발현 레벨은 내인성 바이오마커의 발현 레벨로 노말라이징된다. 따라서, 한 구체적인 측면에서, 내인성 바이오마커는 POLR2A, B2M, PFN1, HMBS, G6PD, 및 PABPN1로부터 선택될 수 있다. ENSMBL 참고 번호가 아래에서 이들 내인성 바이오마커에 대해 주어져 있다.

Name	Gene	Transcript	Protein
POLR2A	ENSG00000181222	ENST00000322644	ENSP00000314949
B2M	ENSG00000166710	ENST00000349264	ENSP00000340858
PFN1	ENSG00000108518	ENST00000225655	ENSP00000225655
HMBS	ENSG00000149397	ENST00000278715	ENSP00000278715
G6PD	ENSG00000160211	ENST00000393562	ENSP00000377192
PABPN1	ENSG00000100836	ENST00000216727	ENSP00000216727

[0348]

진단 및 예후성 시약

- [0350] 본 발명은 본 발명의 바이오마커 (예컨대, 표 1의 바이오마커)를 검출하기 위한 시약을 제공한다. 상기 시약은 표 1의 바이오마커 자궁내막암을 검출 및/또는 진단하기 위한 표 1의 바이오마커의 단백질 및 혼산 레벨을 검출하기 위해 유용하다. 하기 시약은 자궁내막암을 진단하기 하기 위한 바이오마커의 조합을 검출하게 위해 유용할 수 있다. 각각의 개별적인 바이오마커에 관련된 혼산, 프로브, 프라이머 등의 구체적인 예가 실시예에 주어져 있다.
- [0351] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 ACIA1 혼산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 ACIA1 혼산 자궁내막암을 검출하기 위한 ACIA1 혼산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 ACIA1 혼산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0352] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 ACIA1 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 ACIA1 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 ACIA1 폴리펩타이드를 제공한다.
- [0353] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 AP1M2 혼산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 AP1M2 혼산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 AP1M2 혼산 자궁내막암을 검출하기 위한 AP1M2 혼산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0354] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 AP1M2 단백질에 대해 면역학적으로 결합할 수 있는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 AP1M2 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 AP1M2 폴리펩타이드를 제공한다.
- [0355] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 CGN 혼산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 CGN 혼산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 CGN 혼산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0356] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 CGN 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 CGN 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 CGN 폴리펩타이드를 제공한다.
- [0357] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 DDR1 혼산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 DDR1 혼산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 DDR1 혼산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0358] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 DDR1 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 DDR1 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 DDR1 폴리펩타이드를 제공한다.
- [0359] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 EPS8L2 혼산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 EPS8L2 혼산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 EPS8L2 혼산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0360] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 EPS8L2 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 EPS8L2 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 EPS8L2 폴리펩타이드를 제공한다.
- [0361] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 FASTKD1 혼산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 FASTKD1 혼산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 FASTKD1 혼산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0362] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 FASTKD1 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 FASTKD1 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 FASTKD1 폴리펩타이드를 제공한다.

- [0363] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 GMIP 혼합물을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 GMIP 혼합물을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 GMIP 혼합물에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0364] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 GMIP 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 GMIP 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 GMIP 폴리펩타이드를 제공한다.
- [0365] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 IKBKE 혼합물을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 IKBKE 혼합물을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 IKBKE 혼합물에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0366] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 IKBKE 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 IKBKE 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 IKBKE 폴리펩타이드를 제공한다.
- [0367] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 P2RX4 혼합물을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 P2RX4 혼합물을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 P2RX4 혼합물에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0368] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 P2RX4 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 P2RX4 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 P2RX4 폴리펩타이드를 제공한다.
- [0369] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 P4HB 혼합물을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 P4HB 혼합물을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 P4HB 혼합물에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0370] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 P4HB 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 P4HB 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 P4HB 폴리펩타이드를 제공한다.
- [0371] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PHKG2 혼합물을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PHKG2 혼합물을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PHKG2 혼합물에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0372] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PHKG2 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 PHKG2 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 PHKG2 폴리펩타이드를 제공한다.
- [0373] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PPFIBP2 혼합물을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PPFIBP2 혼합물을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PPFIBP2 혼합물에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0374] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PPFIBP2 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 PPFIBP2 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 PPFIBP2 폴리펩타이드를 제공한다.
- [0375] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PPP1R16 혼합물을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PPP1R16 혼합물을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PPP1R16 혼합물에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0376] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PPP1R16 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 PPP1R16 폴리펩타이드를 제공한다.

또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 PPP1R16 폴리펩타이드를 제공한다.

[0377] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 RASSF7 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 RASSF7 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 RASSF7 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.

[0378] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 RASSF7 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 RASSF7 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 RASSF7 폴리펩타이드를 제공한다.

[0379] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 RNF183 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 RNF183 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 RNF183 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.

[0380] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 RNF183 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 RNF183 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 RNF183 폴리펩타이드를 제공한다.

[0381] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 SIRT6 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 SIRT6 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 SIRT6 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.

[0382] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 SIRT6 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 SIRT6 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 SIRT6 폴리펩타이드를 제공한다.

[0383] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 TJP3 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 TJP3 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 TJP3 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.

[0384] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 TJP3 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 TJP3 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 TJP3 폴리펩타이드를 제공한다.

[0385] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 EFEMP2 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 EFEMP2 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 EFEMP2 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.

[0386] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 EFEMP2 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 EFEMP2 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 EFEMP2 폴리펩타이드를 제공한다.

[0387] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 SOCS2 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 SOCS2 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 SOCS2 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.

[0388] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 SOCS2 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 SOCS2 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 SOCS2 폴리펩타이드를 제공한다.

[0389] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 DCN 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 DCN 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서 본 발명

은 자궁내막암을 검출하기 위한 DCN핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.

[0390] 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 DCN 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 DCN 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 DCN 폴리펩타이드를 제공한다.

키트

[0392] 본 발명은 또한 표 1의 하나 이상의 바이오마커를 탐지하기 위한 키트를 제공한다. 한 구체예에서, 상기 키트는 부인과암을 탐지 및/또는 진단하기에 유용하다. 한 측면에서, 상기 키트는 CGN을 탐지하기 위한 시약(reagent)을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 CGN을 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 AP1M2를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 AP1M2를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 EPS8L2를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 EPS8L2를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 IKBKE를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 PPP1R16A를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 RASSF7를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 RASSF7를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 TJP3를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 TJP3를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 P2RX4를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 RNF183를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 RNF183를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 GMIP를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 GMIP를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 PHKG2를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 PHKG2를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 P4HB를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 P4HB를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 PPFIBP2를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 PPFIBP2를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 FASTKD1를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 FASTKD1를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 DDR1를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 DDR1를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 SIRT6를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 SIRT6를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 ACAA1를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 ACAA1를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 DCN을 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 DCN을 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 SOCS2를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 SOCS2를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 EFEMP2를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 EFEMP2를 탐지하기 위한 수단을 포함한다.

[0393] 한 측면에서, 상기 키트는 표 1의 2 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 2 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 표 1의 3 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 3 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 상기 키트는 표 1의 4 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 4 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 상기 키트는 표 1의 5 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 5 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 상기 키트는 표 1의 6 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 6 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 상기 키트는 표 1의 7 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 7 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 상기 키트는 표 1의 8 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 8 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 상기 키트는 표 1의 9 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 9 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 상기 키트는 표 1의 10 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 10 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 상기 키트는 표 1의 15 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 15 내지 20개의 바이오마커를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 표 1

의 1 내지 20개의 바이오마커들의 RT-PCR 평가를 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 표 1의 1 내지 20개의 바이오마커들의 RT-PCR 평가를 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 표 1의 1 내지 20개의 바이오마커들의 마이크로어레이 평가를 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 표 1의 1 내지 20개의 바이오마커들의 마이크로어레이 평가를 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 표 1의 1 내지 20개의 바이오마커들의 항체 기반 평가를 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 표 1의 1 내지 20개의 바이오마커들의 항체 기반 평가를 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 표 1에 나열된 하나 이상의 바이오마커들에 대하여 다른 바이오마커들을 탐지하기 위한 시약을 갖는다. 한 측면에서, 상기 키트는 표 1에 나열된 1 내지 20개의 바이오마커들에 대하여 다른 바이오마커들을 탐지하기 위한 수단을 갖는다. 한 측면에서, 상기 키트는 표 1의 2 내지 20개의 마커들의 멀티플렉스 PCR을 위한 시약을 갖는다. 한 측면에서, 상기 키트는 표 1의 2 내지 20개의 마커들의 멀티플렉스 PCR을 위한 수단을 갖는다.

[0394] 한 측면에서, 상기 키트는 분석 시료를 얻기 위한 장치를 갖는다. 한 측면에서, 상기 장치는 피펠이다. 다른 측면에서, 상기 장치는 미국 특허 제7,207,951호(2007.04.24. 등록)에 기재되어 있으며, 여기서는 상기 문헌 전체를 참조하여 구체화하였다. 다른 측면에서, 상기 장치는 소파술(curettage)이다. 다른 측면에서, 상기 장치는 브러쉬이다. 브러쉬 장치의 한 구체예는 타오 브러쉬이다(tao brush).

[0395] 한 측면에서, 상기 키트는 환자 시료를 안정화할 수 있는 약제(agnet)를 갖는다. 예컨대, 한 특정 측면에서, 상기 약제는 RNA 보존 용액이 포함된 환자 시료를 안정화할 수 있는 완충용액이다. 다른 측면에서, 상기 약제는 혈액 또는 혈청 시료를 안정화하는데 유용하다.

표 1의 바이오마커에 대한 진단 항체

[0397] 진단 용도를 위한 표 1의 하나 이상의 바이오마커에 대한 진단 항체들(또한 표적 단백질로 언급됨)은 여러 가지 방식으로 얻을 수 있다. 또한, 표 1의 어떤 종류의 바이오마커들에 대한 항체들은 상업적으로 이용하거나 문헌에 기재된 대로 이용할 수 있다. 이를 공지의 항체들을 본 발명의 방법에 사용할 수 있고, 또는 새로운 항체들을 제조하여 사용할 수 있다. 표 1의 하나 이상의 바이오마커들에 대한 항체를 생산하기 위해 파지 디스플레이 기술을 사용할 수 있다. 표 1의 하나 이상의 바이오마커들에 대한 항체를 생산하기 위해 표준 하이브리도마 기술을 사용할 수 있다. 종래에 공지된 표 1의 어떤 종류의 바이오마커들에 대한 항체들은 실시예를 참조한다. 한 측면에서, 표 1의 하나 이상의 바이오마커에 대한 항체는 동물에서 유래한다(예컨대, 마우스, 랫트 또는 토끼).

다클론성 항체

[0399] 표적 단백질 항체는 다클론성 항체를 포함할 수 있다. 다클론성 항체의 제조방법은 당업자에게 알려져 있다. 다클론성 항체는 예컨대 면역화제 및 만약 원한다면 어쥬번트를 1회 이상 주사하여 포유동물에서 생산할 수 있다, 일반적으로, 면역화제 및/또는 어쥬번트는 복수의 피하주사 또는 복강내 주사에 의해 포유동물 내에 주입될 것이다. 면역화제는 표적 단백질 폴리펩타이드(또는 그것의 단편) 또는 그것의 융합 단백질을 포함할 수 있다. 면역화된 포유동물에서 면역원성이 있는 것으로 알려진 단백질에 대한 면역화제를 결합시키는 것이 유용할 것이다. 그러한 면역원성 단백질의 예로, 특별히 제한하지는 않으나, 키홀-립펫 혼모사이아닌(keyhole limpet hemocyanin), 혈청 알부민(serum albumin), 소 티로글로불린(bovine thyroglobulin) 및 콩 트립신 억제제(soybean trypsin inhibitor)를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 어쥬번트의 예로, 프로인드 완전 어쥬번트(Freund's complete adjuvant) 및 M PL-TDM 어쥬번트(모노포스포릴 지질 A(monophosphoryl Lipid A), 합성 트레할로우즈 디코리노마이콜레이트(synthetic trehalose dicorynomycolate))를 포함할 수 있다. 면역화 프로토콜은 과도한 실험 없이 당업자 레벨에서 선택될 수 있다.

단클론성 항체

[0401] 표적 단백질 항체는 또한 단클론성 항체일 수 있다. 단클론성 항체는 Kohler 및 Milstein (1975) *Nature* 256:495에 기재된 것과 같은 하이브리도마 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 하이브리도마 방법에 있어서, 일반적으로 마우스, 햄스터 또는 다른 적당한 숙주 동물은 면역화제와 특이적으로 결합할 항체를 생산하거나 생산할 수 있는 림프구를 유도하기 위한 면역화제를 이용하여 면역화된다. 또는, 상기 림프구는 인 비트로에서 면역화될 수 있다.

- [0402] 면역화제는 일반적으로 표적 단백질 폴리펩타이드(또는 그것의 단편) 또는 그것의 융합 단백질을 포함할 것이다. 일반적으로, 사람 유래 세포가 사용되는 경우 말초혈액림프구(PBLs)를 사용하거나, 비-인간 포유동물 유래의 세포가 사용되는 경우 비장세포 또는 림프절 세포를 사용한다. 그 후 폴리에틸렌 글리콜 같은 적당한 융합제를 사용하여 림프세포와 불멸화된 세포주를 융합시켜 하이브리도마 세포를 형성한다(Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986) pp. 59-103). 불멸화된 세포주는 보통 형질전환된 포유동물 세포, 특히 설치류, 소 및 인간 유래의 골수종세포이다. 보통 랫 또는 마우스 골수종세포주를 사용한다. 하이브리도마 세포는 바람직하게는 융합되지 않은 불멸화된 세포의 성장 또는 생존을 억제하는 하나 이상의 기질을 포함하는 적당한 배양배지에서 배양될 수 있다. 예를 들어, 모세포가 효소, 하이포크산틴 구아닌 포스포리보실 트랜스퍼라아제(hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase, HGPRT 또는 HPRT)가 결핍된 경우, 일반적으로 하이브리도마를 위한 배양배지는 하이포크산틴, 아미노프테린 및 티미딘을 포함할 것이며 ("HAT 배지"), 기질은 HGPRT-결핍 세포의 성장을 억제한다.
- [0403] 바람직하게는 불멸화된 세포주는 효율적으로 융합하고, 선별된 항체-생산 세포에 의해 항체의 높은 발현 레벨을 적절히 지지하며, HAT 배지와 같은 배지에 민감한 것이 좋다. 보다 바람직하게는, 불멸화된 세포주는 젖과의 골수종세포주이며, 예를 들어 Salk Institute Cell Distribution Center(San Diego, Calif.) 및 the American Type Culture Collection(Manassas, Va)에서 얻을 수 있다. 또한 인간 단클론성 항체 생산을 위한 사람 골수종세포주 및 마우스-사람 이종 골수종세포주는 이미 기재된바 있다(Kozbor (1984) *J. Immunol.* 133:3001; Brodeur *et al.*, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, Marcel Dekker, Inc., New York, (1987) pp. 51-63).
- [0404] 그 후 하이브리도마 세포가 배양된 배양배지는 표적 단백질에 대해 유도된 단클론성 항체의 존재를 위해 분석될 수 있다. 바람직하게는, 하이브리도마 세포에 의해 생산된 단클론성 항체의 결합 특이성은 면역침전 또는 인 비트로 결합 분석, 예를 들어 radioimmunoassay(RIA) 또는 enzyme-linked immunoabsorbent assay(ELISA)에 따라 측정된다. 그러한 기술과 분석은 종래기술로 잘 알려져 있다. 단클론성 항체의 결합 친화도는 예를 들어 Munson 및 Pollard (1980) *Anal. Biochem.* 107:220의 스캐차드(Scatchard) 분석에 따라 측정될 수 있다.
- [0405] 고안된 하이브리도마 세포를 동정한 후 클론은 제한된 희석 과정에 의해 서브클로닝되고, 표준 방법에 따라 성장될 수 있다[Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986) pp. 59-103]. 이 목적을 위한 적당한 배양배지로 예를 들어 Dulbecco's Modified Eagle's Medium 및 RPMI-1640 medium를 포함한다. 또는, 하이브리도마 세포는 포유동물의 복수와 같이 생체 내에서 성장될 수 있다.
- [0406] 서브클론에서 분비된 단클론성 항체는 종래의 면역글로불린 정제 과정 예를 들어, 단백질 A-세파로우즈, 하이드록실아파타이트 크로마토그래피, 젤 전기영동, 투석, 또는 어피니티 크로마토그래피에 따라 배양배지 또는 복수액으로부터 분리 정제될 수 있다.
- [0407] 단클론성 항체는 또한 재조합 DNA 방법, 예를 들어, 미국특허 제4,816,567호에 기재된 대로 제조될 수 있다. 본 발명의 단클론성 항체를 코딩하는 DNA는 종래의 방법(예컨대, 젖과 항체의 중쇄 및 단쇄를 코딩하는 유전자들에 특이적으로 결합할 수 있는 올리고뉴클레오타이드 프로브를 이용)을 이용하여 쉽게 분리 및 시퀀싱할 수 있다. 본 발명의 하이브리도마 세포는 그러한 DNA의 바람직한 소스로서 제공된다. 분리 시, 상기 DNA는 발현 벡터 내에 위치하여 이 후 다른 면역글로불린 단백질을 생산하지 않는 유인원 COS 세포, Chinese hamster ovary(CHO) 세포 또는 골수종세포와 같은 숙주세포 내로 도입되어 재조합 숙주세포에서 단클론성 항체의 합성을 얻을 수 있다. 또한 상기 DNA는 예를 들어 동종의 젖과 서열 대신 사람의 중쇄 및 단쇄 불변 도메인에 대한 코딩 서열로 치환하거나[미국특허 제4,816,567호; Morrison *et al.*, *supra*], 비-면역글로불린 폴리펩타이드에 대한 코딩 서열의 전체 또는 일부 면역글로불린 코딩 서열과 공유적으로 결합하여 변형될 수 있다. 그러한 비-면역글로불린 폴리펩타이드는 본 발명의 항체의 불변 도메인과 치환되거나 본 발명의 항체의 일 항원-결합 부위의 가변 도메인과 치환되어 키메라 2가 항체를 형성할 수 있다.
- [0408] 항체는 일가 항체일 수 있다. 일가 항체의 제조방법은 공지되어 있다. 예를 들어, 한 방법으로 면역글로불린 단쇄 및 변형된 중쇄의 재조합 발현을 수반한다. 중쇄는 일반적으로 중쇄 가교결합을 억제하기 위해 Fc 영역의 어떤 지점에서 잘리게 된다. 또는, 연관된 시스테인 잔기가 다른 아미노산 잔기로 치환되거나 가교결합을 억제하기 위해 결실된다.
- [0409] 인 비트로 방법은 또한 일가 항체를 제조하기 적당하다. 그것의 단편, 특히 Fab 단편을 생산하기 위한 항체의 절단은 종래에 알려진 통상의 방법을 사용하여 달성될 수 있다.

[0410] 파지 디스플레이

본 발명의 바이오마커에 대한 항체는 또한 고안된 활성 또는 활성들을 갖는 합성 항체 클론을 스크리닝하기 위한 조합 라이브러리를 이용하여 제조될 수 있다. 대체로, 합성 항체 클론은 파지 외각 단백질과 융합된 항체가면 영역(Fv)의 다양한 단편들을 나타내는 파지를 포함하는 파지 라이브러리를 스크리닝하기 위해 선별된다. 그러한 파지 라이브러리는 고안된 항원에 대해 어피티니 크로마토그래피에 의해 산출된다. 고안된 항원과 결합할 수 있는 Fv 단편을 발현하는 클론은 항원에 흡착되고 나서 라이브러리에서 결합되지 않은 클론들로부터 분리된다. 그 후, 결합하는 클론들은 항원으로부터 용출되고, 추가로 항원 흡착/용출의 추가 사이클에 의해 대량생산될 수 있다. 본 발명의 바이오마커에 대한 항체는 관심있는 파지 클론을 선별하기 위한 적당한 항원 스크리닝 과정을 디자인하고 나서 Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vols. 1-3에 기재된 관심있고 적당한 불변 영역(Fc) 서열의 파지 클론으로부터 Fv 서열을 이용하여 전장 항체 클론을 삭제함으로써 얻을 수 있다.

[0412] 항체 결합체

본 발명의 항체(및 그것의 단편)은 진단 목적을 위한 분자와 결합될 수 있다. 예를 들어, 표 1의 바이오마커에 대한 항체는 자궁내막암을 진단 또는 탐지하기 위해 탐지할 수 있는 표지(예를 들어, 영상화 목적을 위해)와 결합될 수 있다. 적당한 탐지 마커로 이에 제한하지는 않으나, 동위원소, 나노입자, 형광 화합물, 생물발광 화합물, 화학발광 화합물, 금속 킬레이터 또는 효소를 포함한다. 항체와 진단제의 결합 기술은 잘 알려져 있다 (Holmes *et al.* (2001) Curr Protoc Cytom. May; Chapter 4:Unit 4.2; Kumar *et al* (2008) ACS Nano. Mar;2(3):449-56; Rosenthal *et al.* (2006) Laryngoscope Sep;116(9):1636-41). 또한, 진단 항체에 약제를 결합하기 위한 키트는 상업적으로 이용할 수 있다.

[0414] 자료 및 정보

본 발명의 한 측면에서, 본 발명은 자료를 비교 및 편집하는 방법에 관한 것으로, 여기서 상기 자료는 전자적 또는 서류 포맷으로 보관된다. 전자적 포맷은 전자 메일, 디스크, 컴팩트 디스크(C), digital versatile disk (DVD), 메모리 카드, 메모리 칩, ROM 또는 RAM, 자기 광학 디스크, 테이프, 비디오, 클립, 마이크로필름, 인터넷, 공유 네트워크, 공유 서버 등으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 여기서, 자료는 전자적 전달, 비디오, 디스플레이, 전화에 의해 또는 상기 저장 포맷의 어떠한 형태를 이용하여 표시, 전달 또는 분석된다. 여기서, 자료는 전술된 과정에 따라 전달되는 위치에서 또는 시료링 표본 부위에서 비교 및 편집된다. 이 구체예의 자료는 표 1의 바이오마커의 분석 결과를 고려한 정보이다.

본 명세서에 기재된 바이오마커, 시약, 표적, 분석, 시험, 조사 및 방법들은 여러 상황, 즉, 진단 발견, 진단 개발, 안전성 및 효율 모니터링, 비교 연구, 마케팅 등에서 사용될 수 있다. 본 발명에 의해 제공된 정보는 감독자(regulator), 내과의사 및 다른 건강관리 종사자들, 제조업체, 소유주, 투자자, 환자 및/또는 일반 대중에게 전달될 수 있다. 이 정보 및 이와 유사한 것은 예를 들어, 예비연구, 전임상 및 임상 세팅, 표지화, 생산, 광고 및 판매 등에 이용될 수 있다.

[0417] 용어 정의

본 명세서에서 "ACAA1 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "ACAA1 핵산" 또는 "ACAA1 단백질"을 가리킨다. ACAA1 핵산은 RNA 분자, DNA 분자, 또는 사람 ACAA1 유전자 또는 그것의 단편에 해당하는 다른 핵산일 수 있다. 예를 들어, ACAA1 핵산은 ACAA1 mRNA 분자에 해당하는 cDNA, 또는 그것의 단편일 수 있다. ACAA1 단백질은 ACAA1 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. ACAA1 바이오마커의 예시는 ACAA1 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

본 명세서에서, "AP1M2 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "AP1M2 핵산" 또는 "AP1M2 단백질"을 가리킨다. AP1M2 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 AP1M2 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, AP1M2 핵산은 AP1M2 mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. AP1M2 단백질은

AP1M2 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. AP1M2 바이오마커의 예시는 AP1M2 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0420] 본 명세서에서 "CGN 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "CGN 핵산" 또는 "CGN 단백질"을 가리킨다. CGN 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 CGN 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, CGN 핵산은 CGN mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. CGN 단백질은 CGN 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. CGN 바이오마커의 예시는 CGN 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0421] 본 명세서에서 "DDR1 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "DDR1 핵산" 또는 "DDR1 단백질"을 가리킨다. DDR1 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 DDR1 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, DDR1 핵산은 DDR1 mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. DDR1 단백질은 DDR1 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. DDR1 바이오마커의 예시는 DDR1 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0422] 본 명세서에서 "EPS8L2 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "EPS8L2 핵산" 또는 "EPS8L2 단백질"을 가리킨다. EPS8L2 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 EPS8L2 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, EPS8L2 핵산은 EPS8L2 mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. EPS8L2 단백질은 EPS8L2 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. EPS8L2 바이오마커의 예시는 EPS8L2 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0423] 본 명세서에서 "FASTKD1 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "FASTKD1 핵산" 또는 "FASTKD1 단백질"을 가리킨다. FASTKD1 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 FASTKD1 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, FASTKD1 핵산은 FASTKD1 mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. FASTKD1 단백질은 FASTKD1 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. FASTKD1 바이오마커의 예시는 FASTKD1 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0424] 본 명세서에서 "GMIP 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "GMIP 핵산" 또는 "GMIP 단백질"을 가리킨다. GMIP 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 GMIP 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, GMIP 핵산은 GMIP mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. GMIP 단백질은 GMIP 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. GMIP 바이오마커의 예시는 GMIP 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0425] 본 명세서에서 "IKBKE 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "IKBKE 핵산" 또는 "IKBKE 단백질"을 가리킨다. IKBKE 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 IKBKE 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, IKBKE 핵산은 IKBKE mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. IKBKE 단백질은 IKBKE 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. IKBKE 바이오마커의 예시는 IKBKE 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0426] 본 명세서에서 "P2RX4 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "P2RX4 핵산" 또는 "P2RX4 단백질"을 가리킨다. P2RX4 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 P2RX4 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, P2RX4 핵산은 P2RX4 mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. P2RX4 단백질은 P2RX4 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. P2RX4 바이오마커의 예시는 P2RX4 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0427] 본 명세서에서 "P4HB 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "P4HB 핵산" 또는 "P4HB 단백질"을 가리킨다. P4HB 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 P4HB 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, P4HB 핵산은 P4HB mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. P4HB 단백질은 P4HB 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. P4HB 바이오마커의 예시는 P4HB 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0428] 본 명세서에서 "PHKG2 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "PHKG2 해간" 또는 "PHKG2 단백질"을 가리킨다. PHKG2 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 PHKG2 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, PHKG2 핵산은 PHKG2 mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. PHKG2 단백질은 PHKG2 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. PHKG2 바이오마커의 예

시는 PHKG2 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0429] 본 명세서에서 "PPFIBP2 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "PPFIBP2 핵산" 또는 "PPFIBP2 단백질"을 가리킨다. PPFIBP2 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 PPFIBP2 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, PPFIBP2 핵산은 PPFIBP2 mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. PPFIBP2 단백질은 PPFIBP2 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. PPFIBP2 바이오마커의 예시는 PPFIBP2 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0430] 본 명세서에서 "PPP1R16A 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "PPP1R16A 핵산" 또는 "PPP1R16A 단백질"을 가리킨다. PPP1R16A 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 PPP1R16A 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, PPP1R16A 핵산은 PPP1R16A mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. PPP1R16A 단백질은 PPP1R16A 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. PPP1R16A 바이오마커의 예시는 PPP1R16A 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0431] 본 명세서에서 "TJP3 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "TJP3 핵산" 또는 "TJP3 단백질"을 가리킨다. TJP3 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 TJP3 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, TJP3 핵산은 TJP3 mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. TJP3 단백질은 TJP3 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. TJP3 바이오마커의 예시는 TJP3 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0432] 본 명세서에서 "RASSF7 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "RASSF7 핵산" 또는 "RASSF7 단백질"을 가리킨다. RASSF7 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 RASSF7 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, RASSF7 핵산은 RASSF7 mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. RASSF7 단백질은 RASSF7 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. RASSF7 바이오마커의 예시는 RASSF7 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0433] 본 명세서에서 "RNF183 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "RNF183 핵산" 또는 "RNF183 단백질"을 가리킨다. RNF183 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 RNF183 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, RNF183 핵산은 RNF183 mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. RNF183 단백질은 RNF183 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. RNF183 바이오마커의 예시는 RNF183 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0434] 본 명세서에서 "SIRT6 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "SIRT6 핵산" 또는 "SIRT6 단백질"을 가리킨다. SIRT6 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 SIRT6 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, SIRT6 핵산은 SIRT6 mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. SIRT6 단백질은 SIRT6 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. SIRT6 바이오마커의 예시는 SIRT6 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0435] 본 명세서에서 "DCN 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "DCN 핵산" 또는 "DCN 단백질"을 가리킨다. DCN 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 DCN 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, DCN 핵산은 DCN mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. DCN 단백질은 DCN 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. DCN 바이오마커의 예시는 DCN 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0436] 본 명세서에서 "SOCS2 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "SOCS2 핵산" 또는 "SOCS2 단백질"을 가리킨다. SOCS2 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 SOCS2 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, SOCS2 핵산은 SOCS2 mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. SOCS2 단백질은 SOCS2 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. SOCS2 바이오마커의 예시는 SOCS2 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0437] 본 명세서에서 "EFEMP2 바이오마커"는 특이적으로 탐지될 수 있는 "EFEMP2 핵산" 또는 "EFEMP2 단백질"을 가리킨다. EFEMP2 핵산은 RNA 분자, DNA 분자 또는 사람 EFEMP2 유전자 또는 그것의 단편에 해당되는 다른 단편일 수 있다. 예를 들어, EFEMP2 핵산은 EFEMP2 mRNA 분자에 해당하는 cDNA 또는 그것의 단편일 수 있다. EFEMP2 단백질은 EFEMP2 유전자에 의해 코딩되거나 발현되는 단백질(또는 그것의 단편)을 가리킨다. EFEMP2 바이오마커

의 예시는 EFEMP2 바이오마커, 핵산 및 단백질을 탐지하는데 유용한 시약뿐만 아니라 구체예에서 제공된다.

[0438] 본 명세서에서, 용어 "민감도"는 스크리닝 시험에서 양성을 받은 양성(병에 걸린) 피검체에 대한 기준 시험의 비율을 가리킨다.

[0439] 본 명세서에서, 용어 "특이도"는 스크리닝 시험에서 음성을 받은 음성(건강한) 피검체에 대한 기준 시험의 비율을 가리킨다.

[0440] 본 명세서에서, 용어 "분비기"는 종래의 표준 과정, 예를 들어, 자궁내막 또는 자궁에서 얻은 조직의 병균학적 시험을 이용하여 월경주기의 다른 시기와 구별되는 월경주기의 한 시기를 가리킨다. 분비기는 출혈(월경)과 관련된다.

[0441] 본 명세서에서, 용어 "ROC" 또는 "receiver operator characteristic"는 민감도 대 (1-특이도)의 그래프 곡선 또는 다른 말로, 진양성 비율 대 위양성 분획의 곡선을 가리킨다. ROC 또는 AUROC 하에서 면적 즉 곡선은 0에서 1까지의 범위일 수 있다. ROC 곡선 하에서 면적 1은 완전 시험 또는 그룹의 분리이지만, ROC 하에서 면적 0.5는 분류자가 본질적으로 그룹을 분리할 수 없음을 의미하므로 유용하지 않다.

[0442] 동물에서 "암"은 암-유발 세포의 일반적인 특징들, 예를 들어, 조절되지 않는 증식, 특화된 기능 상실, 불멸, 유의적인 전이 가능성, 항-세포사멸 활성에서의 유의적인 증가, 빠른 성장 및 증식율, 및 어떤 특정적인 형태 및 세포성 마커를 갖는 세포의 존재를 가리킨다.

[0443] "암 탐지" 또는 "암 진단"이라는 문구는 동물에서 암 또는 전암 조건의 유무를 측정하는 것을 가리킨다. "암 탐지"는 또한 동물에서 전암 또는 암세포의 존재 가능성과 관련하여 증거를 얻거나, 환자가 암에 걸리기 쉬운 경향인지를 평가하는 것을 가리킬 수 있다. 암 탐지는 본 발명의 발명 자체로, 다른 방법을 함께 사용하거나, 동물의 건강 상태에 관한 다른 정보를 고려하여 달성할 수 있다.

[0444] 본 명세서에서, "종양"은 은 악성이든지 양성이든지 간에 모든 신생세포의 성장 및 증식과 모든 전암 및 암의 세포 및 조직을 말한다.

[0445] 용어 "전암"은 악성 또는 암을 유도할 수 있는 변화와 관련된 특징들을 갖는 세포 또는 조직을 말한다.

[0446] 일반적으로, "유전자"는 조절 기능, 촉매 기능, 및/또는 단백질을 코딩하는 RNA로 전사될 수 있는 계놈의 영역이다. 진핵생물의 유전자는 일반적으로 인트론 및 엑손이 있어, 성숙 단백질의 다른 베전을 코딩하는 다른 RNA 스플라이스 변이체를 생산하도록 편제될 수 있다. 당업자는 본 발명이 표 1에 나열된 바이오마커들의 다른 프로모터 부위 또는 다른 폴리-아데닐화 부위로 인해 발생하는 스플라이스 변이체, 대립유전자 변이체 및 전사체를 포함하여 발견될 수 있는 모든 코딩 전사체를 포함한다는 점을 이해할 것이다. 그러므로, "전장" 유전자 또는 RNA는 자연적으로 생기는 스플라이스 변이체, 대립유전자 변이체, 다른 대체 전사체, 자연적으로 생기는 변이체와 같은 기능을 갖는 재조합 기술에 의해 생성되는 스플라이스 변이체 및 최종 RNA 분자를 포함한다. 종양유전자를 포함하여 유전자의 "단편"은 기능성 도메인, 예를 들어 촉매 도메인, DNA 결합 도메인 등을 나타내거나 그렇지 않을 수도 있는 상기 유전자로부터 유래된 어떤 부분일 수 있다. 바람직하게는 단편은 적어도 25개의 연속적인 아미노산, 바람직하게는 적어도 약 30, 40, 50, 60, 65, 70, 75 또는 그 이상의 연속적인 아미노산 또는 대략 또는 그 사이의 정수를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 본 발명의 한 측면에서, 당업자는 용어 유전자가 그것이 RNA, 단백질 또는 조절 요소를 코딩하는 가와는 상관없이 보다 일반적으로 계놈 DNA의 한 영역을 말할 때 용어 "좌위, locus"와 혼용하여 이용되는 것을 알고 있다.

[0447] 본 명세서에서, "차등적으로 발현되는 유전자 전사체"는 건강한 생물체에서 같은 조직의 세포 또는 같은 생물체에서 같은 조직의 세포에서 발견되는 유전자 전사체의 레벨 또는 상태와 비교하여 종양 또는 암이 있는 생물체의 조직 또는 조직의 타입별로 다른 레벨로 발견되는 유전자, 전사체를 가리킨다. 종양 또는 암이 있는 생물체에서 유전자 전사체의 다수의 카페들이 발견될 수 있는 반면, 건강한 생물체 또는 같은 생물체의 같은 조직의 건강한 세포 또는 역으로 발현저하된 유전자들에 대해 같은 유전자 전사체의 카페들은 거의 발견되지 않는다. 일반적으로, 차등적으로 발현되는 전사체는 발병된 시료 또는 발병된 환자로부터 얻은 시료에서 측정될 때 발병되지 않은 시료 또는 발병되지 않은 환자로부터 얻은 시료의 대표적인 대조군 수치와 비교하여 탐지할 수 있는 정도의 다른 발현 레벨을 갖는 것들이다. 차등 발현의 예시는 발병되지 않은 것과 비교하여 발병된 것에서 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상 또는 50% 이상의 변화를 포함한다.

[0448] 본 명세서에서, 용어 "폴리펩타이드"는 웹타이드 결합에 의해 결합된 아미노산의 서열을 가리킨다. 상기 폴리펩타이드의 아미노산 서열은 폴리펩타이드 사슬의 아미노산 서열을 코딩하는 DNA 염기의 서열에 의해 측정될 수

있다. 상기 폴리펩타이드는 제한하지는 않으나, 완전 단백질, 완전 단백질의 단편, 단백질의 에피토프 등을 포함한다. 본 명세서에서, 용어 폴리펩타이드, 웨타이드 및 단백질은 하나 이상의 웨타이드 결합에 의해 서로 연결되어 있는 둘 이상의 아미노산 잔기(천연 또는 비천연)를 갖는 분자를 가리킨다.

[0449] "차등적으로 발현되는 유전자"는 표적, 평거프린트, 또는 경로 유전자일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서, "평거프린트 유전자"는 발현 패턴이 종양 및 암의 평가를 위한 예후 또는 진단 마커로 이용될 수 있거나, 종양 및 암, 예컨대 자궁내막암의 치료에 유용한 화합물을 동정하는데 이용될 수 있는 차등적으로 발현되는 유전자를 가리킨다. 평거프린트 유전자는 표 1의 바이오마커에 해당하는 하나 이상의 유전자(또는 당해 바이오마커, 예를 들어 단백질)일 수 있다.

[0450] 본 명세서에서, "평거프린트 패턴"은 일련의 평거프린트 유전자들(주어진 상태 동안 존재하는 2개에서 모든 평거프린트 유전자들에 이르는 범위일 수 있음)의 발현 패턴이 측정될 때 생성되는 패턴을 말한다. 평거프린트 패턴은 또한 n "프로파일"을 의미할 수 있다. 평거프린트 패턴 또는 표 1의 1 내지 20개의 바이오마커를 갖는 발현 프로파일은 본 발명의 같은 진단, 예측 및 방법들에 이용될 수 있다.

[0451] 본 명세서에서, "경로 유전자"는 종양 및 암과 관련된 다른 유전자 산물과 상호작용할 수 있는 단백질 또는 폴리펩타이드를 코딩하는 유전자이다. 경로 유전자는 또한 표적 유전자 및/또는 평거프린트 유전자 특성을 나타낼 수 있다.

[0452] 본 명세서에서, "탐지할 수 있는" RNA 발현 레벨은 종래에 알려진 현재 표준 기술 또는 앞으로 표준화될 기술들, 예를 들어, 차등 디스플레이, RT(역전사효소)-PCR, 노던 블럿, 및/또는 Rnase 보호 분석에 의해 탐지될 수 있는 레벨을 의미한다.

[0453] 본 발명의 핵산 분자, 예컨대, 표 1의 하나 이상의 바이오마커에 해당하는 것들, 및 그것의 하위서열/대체 전사체들은 후술하는 인서트의 발현을 촉진할 수 있는 벡터에 삽입될 수 있다. 핵산 분자 및 그들이 코딩하는 폴리펩타이드는 진단시약으로 직접적으로 이용되거나, 항체를 생산(직접적으로 폴리펩타이드의 경우 또는 간접적으로 핵산 분자의 경우에서)하기 위해 사용되어 차례로 진단시약으로서 임상적으로 유용하게 이용될 수 있다. 따라서, 본 발명의 핵산을 포함하는 벡터, 이를 벡터에 의해 형질전환된 세포, 발현된 폴리펩타이드 및 전체 폴리펩타이드 또는 그것의 항원성 단편 중 어느 하나에 대해 생산되는 항체들은 본 발명의 측면들 중에 있다.

[0454] "분리된 DNA 분자"는 생물체의 염색체 또는 게놈 DNA에서 분리된 DNA의 단편이다. 또한, 분리는 원천 소스 또는 주변으로부터의 분리의 정도를 내포하는 것으로 정의된다.

[0455] "상보적 DNA(cDNA)"는 종종 "카피 DNA"를 말하며, 역전사효소에 의해 mRNA 주형으로부터 형성되는 단일가닥 DNA 분자이다. 당업자는 또한 용어 "cDNA"를 그러한 단일가닥 DNA 분자 및 그것의 상보적인 DNA 가닥을 포함하는 이 중가닥 DNA 분자를 가리킬 때 사용한다.

[0456] 용어 "발현"은 유전자 산물의 생합성을 가리킨다.

[0457] "클로닝 벡터"는 숙주세포에서 자율적으로 복제할 수 있는 핵산 분자, 예를 들어, 플라스미드, 코스미드 또는 박테리오파지이다. 클로닝 벡터는 일반적으로 i) 벡터의 필수 생물학적인 기능이 상실되고, 외래 DNA 서열이 결정할 수 있는 방식으로 삽입될 수 있는 하나 또는 소수의 제한효소(엔도뉴클레아제) 인지 부위, 및 ii) 클로닝 벡터를 이용하여 형질전환 또는 감염된 세포의 동정 및 선별에 이용하기 적당한 마커 유전자를 포함한다. 마커 유전자는 제한하지는 않으나, 테트라사이클린 저항성 또는 암피실린 저항성을 제공하는 유전자를 포함한다.

[0458] "발현 벡터"는 재조합 또는 합성에 의해 생성되고, 숙주세포에서 특이 유전자를 전사시킬 수 있는 일련의 특화된 핵산 요소들을 갖는 핵산 구조물이다. 일반적으로, 유전자 발현은 구조적이거나 유도할 수 있는 프로모터, 조직-친화적인 조절 요소들 및 인핸서를 포함하는 어떤 조절 요소들의 조절 하에서 있다.

[0459] "재조합 숙주"는 클로닝 벡터 또는 발현 벡터 중 어느 하나를 포함하는 어떠한 원핵 또는 진핵세포일 수 있다. 이 용어는 또한 숙주세포의 염색체 또는 게놈에서 복제된 유전자를 포함하도록 유전적으로 작제된 원핵 또는 진핵세포를 포함한다.

[0460] 용어 "작동가능하게 연결된"은 조절 요소와 유전자 사이의 연결 또는 그것의 코딩 영역을 설명하는데 사용된다. 즉, 유전자 발현은 일반적으로 구조적이거나 유도할 수 있는 프로모터, 조직-친화적인 조절 요소들 및 인핸서를 포함하는 어떤 조절 요소들의 조절하에 있다. 그러한 유전자 또는 코딩 영역은 "작동가능하게 연결된" 또는 "작용할 수 있게 연결된" 또는 "작동가능하게 결합된" 조절 요소들로 일컬어 지며, 유전자 또는 코딩 영역이 상기

조절 요소들에 의해 조절되거나 영향을 받는다는 의미이다.

[0461] "서열 상동성"은 둘 이상의 핵산, 폴리뉴클레오타이드, 단백질 또는 폴리펩타이드 사이의 서열 연관성을 서술하기 위해 사용하고, (a) 기준 서열, (b) 비교창, (c) 서열 동일성, (d) 서열 동일성 비율, 및 (e) 실제적인 동일성 또는 "상동성"을 포함하는 용어들과 전후관계 및 이와 결부하여 이해된다.

[0462] "기준 서열"은 서열 비교를 위한 기준으로 사용되는 특정 서열이다. 기준 서열은 특화된 서열 전체 또는 서브세트일 수 있다: 예를 들어, 전장 cDNA 또는 유전자 서열의 단편, 또는 상보적인 cDNA 또는 유전자 서열. 폴리펩타이드의 경우, 기준 폴리펩타이드 서열의 길이는 적어도 약 16개의 아미노산, 적어도 약 20개의 아미노산, 적어도 약 25개의 아미노산, 및 약 35개의 아미노산, 약 50개의 아미노산, 또는 약 100개의 아미노산으로부터 선택될 수 있다. 핵산의 경우, 기준 핵산 서열의 길이는 적어도 약 50개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 60개의 뉴클레오타이드, 적어도 약 75개의 뉴클레오타이드, 및 약 100개의 뉴클레오타이드 또는 약 300개의 뉴클레오타이드 또는 대략 또는 그 사이의 정수로부터 선택될 수 있다.

[0463] "비교창"은 폴리뉴클레오타이드 서열의 연속적이고 특화된 단편에 대한 기준을 포함하고, 여기서, 상기 폴리뉴클레오타이드 서열은 기준 서열과 비교될 수 있으며, 여기서, 비교창에서 2개의 서열의 최적 정렬에 대해 상기 폴리뉴클레오타이드 서열 부분은 기준 서열(부가, 치환 또는 부가를 포함하지 않음)과 비교하여 부가, 치환 또는 결실(즉, 캡)을 포함한다. 일반적으로, 비교창은 적어도 20개의 연속적인 뉴클레오타이드이며, 선택적으로, 길이는 30, 40, 50, 100 또는 더 길수도 있다. 당업자는 폴리뉴클레오타이드 서열에서 캡을 포함함으로써 기준 서열에 대해 오해를 불러일으킬만한 높은 유사성을 피하기 위해 일반적으로 캡 패널티를 도입하고, 매칭(일치) 수에서 뺀다는 사실을 이해하고 있다.

[0464] 비교를 위한 서열의 정렬방법은 종래에 잘 알려져 있다. 비교를 위한 서열의 최적 정렬은 Smith 및 Waterman의 국부상동성 알고리즘((1981) *Adv. Appl. Math.*, 2: 482); Needleman 및 Wunsch의 상동성 정렬 알고리즘((1970) *J. Mol. Biol.*, 48: 443); Pearson 및 Lipman의 유사도 방법을 위한 검색((1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 8: 2444); 이들 알고리즘의 컴퓨터화된 구현에 의해 수행될 수 있다. 이에 제한하지는 않으나, Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group (GCG), 7 Science Dr., Madison, Wisc., USA에서 Intelligent Genetics, Mountain View, Calif., GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA, 및 TFASTA에 의한 PC/GENE 프로그램에서 CLUSTAL를 포함하고, 상기 CLUSTAL 프로그램은 Higgins 및 Sharp (1988) *Gene* 73: 237-244; Corpet *et al.* (1988) *Nucleic Acids Research*, 16:881-90; Huang, *et al.*, Computer Applications in the Biosciences, 8:1-6, 1992; 및 Pearson, *et al.* (1994) *Methods in Molecular Biology*, 24:7-331에서 잘 설명되어 있다.

[0465] 데이터베이스 유사도 검색을 위해 사용될 수 있는 프로그램인 BLAST 패밀리는 뉴클레오타이드 데이터베이스 서열에 대한 뉴클레오타이드 쿼어리 서열을 위한 BLASTN; 단백질 데이터베이스 서열에 대한 뉴클레오타이드 쿼어리 서열을 위한 BLASTX; 단백질 데이터베이스 서열에 대한 단백질 쿼어리 서열을 위한 BLASTP; 뉴클레오타이드 데이터베이스 서열에 대한 단백질 쿼어리 서열을 위한 TBLASTN; 및 뉴클레오타이드 데이터베이스 서열에 대한 뉴클레오타이드 쿼어리 서열을 위한 TBLASTX를 포함한다. Ausubel 등의 *Molecular Biology*, Chapter 19, Eds., Greene Publishing and Wiley-Interscience, New York, 1995에서 현행 프로토콜을 참조할 수 있다. 상기 프로그램의 새 버전 또는 새로운 프로그램 모두 앞으로 의심할여지없이 이용될 것이며, 본 발명과 함께 이용될 수 있다.

[0466] 다른 언급이 없는 한, 본 명세서에서 제공되는 서열 동일성/유사도 수치는 BLAST 2.0 suite 프로그램 또는 디폴트 파라미터를 이용한 그들의 후속 프로그램을 이용하여 얻은 수치를 가리킨다(Altschul *et al.* (1997) *Nucleic Acids Res.*, 2:3389-3402). 이들 파라미터들의 디폴트 설정은 앞으로 요구될 때마다 점차 바뀔 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0467] 당업자에게 BLAST 검색은 단백질이 랜덤 서열로 모형화될 수 있다고 여겨지는 것으로 이해될 것이다. 그러나, 많은 실제 단백질들은 단일중합체 트랙(homopolymeric tract), 단기 반복, 또는 하나 이상의 아미노산이 풍부한 영역일 수 있는 특정 서열의 영역을 포함하고 있다. 그러한 저-복잡도 영역은 단백질의 다른 영역이 완전히 다르다고 해도 관련되지 않은 단백질들 사이에 정렬될 수 있다. 그러한 저-복잡도 정렬을 줄이기 위해 많은 저-복잡도 필터 프로그램이 사용될 수 있다. 예를 들어, SEG (Wooten and Federhen, (1993) *Comput. Chem.* 17:149-163) 및 XNU (Claverie and States (1993) *Comput. Chem.*, 17:191-1) 저-복잡도 필터를 단독 또는 조합하여 사용될 수 있다.

[0468] 두 개의 핵산 또는 폴리펩타이드 서열의 전후관계에서 "서열 상동성" 또는 "동일성"은 특화된 비교창에 최대 일

치를 위해 정렬될 때 동시에 있는 2개의 서열에 있는 잔기들에 대한 언급을 포함하고, 부가, 결실 및 치환을 고려할 수 있다. 서열 동일성 비율이 단백질을 언급할 때 이용되는 경우, 동일하지 않은 잔기 위치들이 아미노산의 보존적 치환(conservative substitution)에 의해 종종 달라지는 점이 인정되고 있다. 여기서, 아미노산 잔기는 유사한 화학적 특성들(예를 들어, 전하 또는 소수성)을 가지면서 다른 아미노산 잔기로 치환되므로 분자의 기능적 특징들을 해롭게 바꾸지는 않는다. 보존적 치환에서 서열이 다른 경우, 서열 동일성 비율은 상기 치환의 보존적인 특성을 바로잡는 방향으로 조정될 수 있다. 그러한 보존적 치환에 의해 달라지는 서열은 서열 유사도를 갖는다고 말한다. 상기 조정을 위한 접근은 당업자에게 잘 알려져 있다. 일반적으로, 이는 전체 불일치보다는 오히려 부분적으로 보존적 치환을 기록하여 서열 동일성 비율을 증가시키는 것을 포함한다. 그리하여 예컨대, 동일한 아미노산이 1의 점수로 제공되는 경우, 비-보존적 치환은 0의 점수로 제공되고, 보존적 치환은 0과 1 사이의 점수로 제공된다. 보존적 치환의 점수는 예를 들어, Meyers 및 Miller (1988) *Computer Applic. Biol. Sci.*, 4: 11-17의 알고리즘에 따라, 예를 들어, 프로그램 PC/GENE(Intelliconetics, Mountain View, Calif., USA)에서 제공되는 대로 계산된다.

[0469] "서열 상동성의 비율"은 비교창에서 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교하여 측정된 수치를 의미하며, 여기서, 비교창에서 폴리뉴클레오타이드 서열 부분은 2개의 서열의 최적 정렬에 대해 기준 서열(부가, 치환 또는 결실을 포함하지 않음)과 비교하여 부가, 치환 또는 결실(즉, 캡)을 포함할 것이다. 상기 비율은 일치된 부분의 수를 산출하는 2개의 서열에서 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 나타나는 위치의 수를 측정하고, 비교창에서 위치의 총 수로 일치된 위치의 수를 나누며, 서열 동일성의 비율을 산출하기 위해 상기 결과에 100을 곱하여 계산한다.

[0470] 폴리뉴클레오타이드의 전후관계에서 그들의 다양한 문법적인 형태에서 용어 "실재적인 동일성" 또는 "상동성"은 폴리뉴클레오타이드가 표준 파라미터를 이용하여 기술된 정렬 프로그램 중 하나를 이용하여 기준 서열과 비교하여 일정한 동일성, 예를 들어, 적어도 60% 동일성, 바람직하게는 적어도 70% 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 80% 동일성, 더 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 적어도 95% 동일성을 갖는 서열을 포함한다는 의미이다. 당업자는 이를 수치가 코돈 퇴화(codon degeneracy), 아미노산 유사도, 리딩 프레임 포지셔닝 등을 고려하여 2개의 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩되는 단백질의 일치하는 동일성을 측정하여 적당히 조정될 수 있음을 인지하고 있을 것이다. 이러한 목적을 위해 아미노산 서열의 실재적인 동일성은 보통 적어도 60%, 보다 바람직하게는 적어도 70%, 80%, 90%, 가장 바람직하게는 적어도 95%의 서열 동일성을 의미한다.

[0471] 뉴클레오타이드 서열이 실재적으로 동일하다는 다른 의미는 2개의 분자가 염격한 조건 하에서 서로 혼성화되는 것이다. 그러나, 염격한 조건 하에서 서로 혼성화되지 않는 핵산들은 그들이 코딩하는 폴리펩타이드가 실재적으로 동일하더라도 여전히 실재적으로 동일하다. 이는 예를 들어, 유전 코드에 의해 허용되는 최대 코돈 퇴화를 이용하여 핵산 카페 수가 생길 때 일어난다. 2개의 핵산 서열이 실재적으로 동일하다는 한 의미는 비록 그러한 교차 반응이 실재적으로 동일한 것으로 간주되는 2개의 폴리펩타이드를 위해 요구되는 것은 아니지만 일차 핵산이 코딩하는 폴리펩타이드가 2차 핵산에 의해 코딩되는 폴리펩타이드와 면역학적으로 교차반응한다는 것이다.

[0472] 웨타이드의 전후관계에서 그들의 다양한 문법적인 형태에서 용어 "실재적인 동일성" 또는 "상동성"은 웨타이드가 일정한 동일성, 예를 들어, 적어도 60% 동일성, 바람직하게는 기준 서열 대비 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 80%, 보다 더 바람직하게는 85%, 가장 바람직하게는 특화된 비교창에 대해 기준 서열 대비 적어도 90% 또는 95% 서열 동일성을 갖는 서열을 포함한다는 것을 의미한다. 바람직하게는, 최적 정렬은 Needleman 및 Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.*, 48:443의 상동성 정렬 알고리즘을 이용하여 수행된다. 2개의 웨타이드 서열이 실재적으로 동일하다는 의미는 비록 실재적으로 동일한 것으로 간주하는 2개의 폴리펩타이드를 위해 그러한 교차반응이 요구되는 아니지만 하나의 웨타이드가 두 번째 웨타이드에 대한 항체와 면역학적으로 반응한다는 것이다. 그리하여, 웨타이드는 예를 들어, 2개의 웨타이드가 단지 보존적 치환에 의해서만 다른 경우 두 번째 웨타이드와 실재적으로 동일하다. "실재적으로 유사한" 웨타이드들은 상기 기술된 것을 제외하고 동일하지 않는 잔기 부분들이 아미노산의 보존적 변화에 의해 다를 수 있는 서열을 공유한다. 일반적으로 보존적 치환은 이에 제한하지는 않으나, 하기 군 내에서 치환을 포함한다: 글리신과 알라닌; 발린, 이소루신 및 루신; 아스파르트산 및 글루탐산; 아스파라진 및 글루타민; 세린 및 트레오닌; 라이신 및 아르기닌; 및 페닐알라닌 및 티로신, 및 당업자에게 알려진 기타.

[0473] 본 명세서에서, "생물학적 피검체"는 표 1의 바이오마커에 해당하는 핵산 또는 폴리펩타이드를 포함하거나 포함한다고 의심되는 *in vivo*, *ex-vivo*, 또는 *in situ*에서 얻거나, 획득하거나 수득한 표적 생물학적 대상을 의미한다.

- [0474] 본 명세서에서, "생물학적 시료"은 표 1의 바이오마커에 해당하는 핵산 또는 폴리펩타이드를 포함하거나 포함한다고 의심되는 *in vivo*, *ex-vivo*, 또는 *in situ*에서 얻거나, 획득하거나 수득한 생물학적 조직 또는 체액 시료를 포함하여 생물학적 피검체로부터 얻은 시료를 의미한다. 생물학적 시료는 또한 전암 또는 암세포 또는 조직을 포함하는 생물학적 피검체의 한 영역에서 유래된 시료를 포함한다. 그러한 시료는 이에 제한하지는 않으나, 환자 등의 사람을 포함한 포유동물에서 분리한 기관, 조직, 분획 및 세포일 수 있다. 생물학적 시료는 또한 예를 들어 조직학적 목적을 위해 얻은 냉동된 절편을 포함하는 생물학적 시료의 절편을 포함할 수 있다. 기재된 바와 같이, 생물학적 시료는 "대조군" 또는 "대조군 시료" 또는 "시험 시료"을 포함할 수 있다. 생물학적 시료는 또한 일반적으로 사용된 임상 시험(즉, 흡입, 브러쉬, 소파술 또는 자궁내시경)을 이용하여 자궁으로부터 얻을 수 있다.
- [0475] "대조군" 또는 "대조군 수치"는 대표적인 건강하고, 자궁내막암이 없는 생물학적 피검체 또는 개체별로 얻은 정보 또는 노말라이징된 수치를 가리키며, 집단 또는 다른 수용가능한 소스로부터 얻은 기초 자료를 기반으로 할 수 있다. 대조군은 또한 정상, 자궁내막암이 없는 개체로부터 측정된 것을 기반으로 이미 세워져 있는 대표적인 자궁내막암이 없는 집단에서의 표 1의 바이오마커의 제공 레벨을 의미할 수 있다. 대조군은 또한 암이 없는 집단의 대표적인 대조군 시료에서 얻은 자료를 기반으로 한 데이터베이스에서 기준 자료 시점이 될 수 있다. 또한, 대조군은 특정 나이, 성별, 민족 또는 다른 인구학적 파라미터에 의해 세워질 수 있다. 문맥상, 대조군은 특별한 측정에서 내포되어 있다. 대조군 수치 또는 대조군은 또한 "대조군 점수"를 의미할 수 있다. 대조군 점수는 본 발명의 하나 이상의 바이오마커의 발현 레벨을 측정하여 얻은 수치일 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 바이오마커의 레벨 측정을 기반으로 점수 수치를 산출하는 식을 만들기 위해 다른 프로그램 및 알고리즘을 상업적으로 이용하며, 개체가 한 조건을 가질 수 있을지 그렇지 않을지를 의미할 수 있다. 다른 구체예에서, 어떤 한계치 이상 또는 이하 점수는 발병의 증가(또는 감소) 가능성을 의미할 수 있다. 대조군 점수 수치는 단일 마커 또는 마커들의 조합을 기반으로 할 수 있다.
- [0476] "대조군 시료"은 대표적인 건강하고, 암이 없는 동물의 생물학적 물질의 시료 또는 암이 없는 집단에서 얻은 정상적인 생물학적 피검체를 의미한다. 대조군 시료에서 표 1의 바이오마커의 레벨은 같은 종의 정상적인, 암이 없는 동물의 일반 집단의 바람직한 전형이다. 이 시료는 또한 본 발명에서 기술된 방법들에 사용될 목적으로 동물로부터 수득되거나, 본 발명의 방법들에 사용하기에 적당한 대표적인 정상의 암이 없는 동물의 어떠한 생물학적 물질일 수 있다. 대조군 시료는 또한 암이거나 암일 가능성이 있는 동물의 정상 조직에서 얻을 수 있다.
- [0477] 본 명세서에서, "시험 시료"은 표 1의 바이오마커에 해당하는 핵산 또는 폴리펩타이드를 포함하거나 포함할 것으로 생각되는 *in vivo*, *ex-vivo*, 또는 *in situ*에서 얻거나, 획득하거나 수득된 생물학적 조직 또는 체액 시료를 포함하는 생물학적 시료를 가리킨다. 시험 시료는 또한 전암 또는 암세포 또는 조직을 포함하는 생물학적 시료를 포함한다. 시험 시료는 또한 조직, 예를 들어, 조직학적 목적을 위해 얻은 동결된 절편을 포함하는 생물학적 시료의 절편을 포함한다.
- [0478] "생물학적 피검체, 생물학적 시료 또는 시험 시료를 제공하는 것"은 본 발명에 기재된 방법들에서 이용하기 위한 조직 또는 세포 시료를 포함하여 *in vivo*, *ex-vivo*, 또는 *in situ*에서 생물학적 피검체를 얻는 것을 의미한다. 대부분, 이는 동물로부터 세포 시료를 제거하여 수행될 수 있으나, *in vivo*, *ex-vivo*, 또는 *in situ*에서 또는 이미 분리된 세포(예를 들어, 다른 시간 및/또는 다른 목적으로 다른 사람에서 분리된 것)를 이용하여 달성될 수 있다. 상기 시료는 또한 혈액, 혈청 및 자궁액과 같은 소스로부터 얻을 수 있다.
- [0479] "자료"는 이에 제한하지는 않으나, 상술한 바와 같이 "생물학적 시료", "시험 시료", "대조군 시료", 및/또는 "대조군"과 관련하여 얻은 정보를 포함하며, 여기서, 상기 정보는 진단, 예방, 모니터링 또는 치료 목적을 위한 시험 레벨(test level)을 생성하는데 적용된다. 본 발명은 자료를 비교하고 편집하는 방법에 관한 것으로, 여기서, 자료는 전자적 또는 서류 포맷으로 저장된다. 전자적 포맷은 전자 메일, 디스크, 컴팩트 디스크(CD), digital versatile disk (DVD), 메모리 카드, 메모리 칩, ROM 또는 RAM, 자기 광학 디스크, 테이프, 비디오, 클립, 마이크로필름, 인터넷, 공유 네트워크, 공유 서버 등으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 여기서, 자료는 전자적 전달, 비디오, 디스플레이, 전화에 의해 또는 상기 저장 포맷의 어떠한 형태를 이용하여 표시, 전달 또는 분석된다. 여기서, 자료는 전술된 과정에 따라 전달되는 위치에서 또는 시료링 표본 부위에서 비교 및 편집된다.
- [0480] 유전자의 "과다발현" 또는 리보뉴클레오타이드 또는 단백질의 "증가된" 또는 "향상된" 레벨은 유전자, 리보뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드의 대조군 레벨/수치와 비교하여 유전자, 리보뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드의 레벨이 탐지할 수 있는 정도로 더 높음을 의미한다. 발현의 수많은 측정을 통계적으로 분석하여 비교를 수행

할 수 있다; 또는 다수의 연구자에 의한 실험 결과들의 가시적인 실험을 통해 수행될 수 있다. 과다발현의 예시는 발병되지 않은 것과 비교하여 발병된 경우 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 또는 50% 이상의 변화를 포함한다.

[0481] 유전자의 "저발현" 또는 리보뉴클레오타이드 또는 단백질의 "감소된" 또는 "저하된" 레벨은 유전자, 리보뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드의 대조군 레벨/수치와 비교하여 유전자, 리보뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드의 레벨이 탐지할 수 있는 정도로 더 낮음을 의미한다. 발현의 수많은 측정을 통계적으로 분석하여 비교를 수행할 수 있다; 또는 다수의 연구자에 의한 실험 결과들의 가시적인 실험을 통해 수행될 수 있다. 저발현의 예시는 발병되지 않은 것과 비교하여 발병된 경우 10% 이상, 20% 이상, 30% 이상, 40% 이상, 또는 50% 이상의 변화를 포함한다.

[0482] 대조군 시료에서 "예상된" 리보뉴클레오타이드 또는 폴리펩타이드의 레벨은 일반적인 암이 없는 시료를 대표하는 레벨을 의미하고, 향상된 것, 또는 진단으로부터, 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 존재를 구별할 수 있다. 바람직하게는, "예상된" 레벨은 시험되는 특정 생물학적 피검체뿐만 아니라 포유동물의 나이, 성별, 치료력 등의 인자들을 위해 조절될 것이다.

[0483] 용어 "분리된", "정제된" 또는 "생물학적으로 순수한"은 그것의 천연 상태에서 발견될 때와 같이 정상적으로 수반하는 성분으로부터 바뀌는 정도가 없는 물질을 가리킨다. "분리하다"는 원천 소스 또는 그 주변으로부터의 분리 정도를 나타낸다. "정제하다"는 분리보다 더 고도의 분리 정도를 나타낸다. "정제된" 또는 "생물학적으로 순수한" 단백질은 어떠한 불순물이 단백질의 생물학적 특징들에 물질적으로 영향을 주지 않거나 다른 반대 결과를 유발하지 않도록 다른 물질이 거의 존재하지 않는다. 즉, 본 발명의 핵산 또는 웨타이드는 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 때 세포성 물질, 바이러스 물질 또는 배양배지, 또는 화학적으로 합성될 때 화학물질 전구체 또는 다른 화합물질이 대체로 없도록 정제된다. 정제 및 균질도는 일반적으로 분석화학 기술, 예를 들어, 폴리아크릴아마이드 젤 전기영동 또는 HPLC를 이용하여 측정된다. 용어 "정제된"은 전기영동 젤에서 핵산 또는 단백질이 반드시 한 밴드로 나타나는 것을 뜻한다. 변형, 예를 들어, 인산화 또는 당화될 수 있는 단백질의 경우, 다른 변형들은 다른 분리된 단백질에서 나타날 수 있어, 개별적으로 정제될 수 있다. 정제의 다양한 레벨들은 본 명세서에서 설명하는 다른 방법들에서 본 발명에 따라 요구된 대로 적용될 수 있다: 달리 특화된 표준이 없는 경우 종래에 알려진 통상의 정제 표준들이 사용될 수 있다.

[0484] "분리된 핵산 분자"는 환경에 따라 생물체의 자연적으로 발생하는 계놈에서 유전자의 5' 및 3' 코딩 서열 또는 인접하는 유전자 단편으로부터 분리되는 핵산 분자를 의미할 수 있다. 용어 "분리된 핵산 분자"는 또한 자연적으로 발생하지 않는 핵산 분자, 예를 들어, 재조합 DNA 기술에 의해 생기는 핵산 분자를 포함한다.

[0485] "핵산"은 단일 또는 이중가닥 형태 중 어느 하나의 디옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드 및 중합체를 가리킨다. 상기 용어는 알려진 뉴클레오타이드 유사체 또는 합성, 자연 발생, 비자연적인 발생에 의한 것이고, 기준 핵산과 유사한 결합 특징이 있으며, 기준 뉴클레오타이드와 유사한 방식으로 대사되는 변형된 백분잔기 또는 연쇄를 포함하는 핵산을 포함한다. 그러한 유사체의 예로 이에 제한하지는 않느냐, 포스포로티오에이트(phosphorothioates), 포스포아미데이트(phosphoramidates), 메틸 포스포네이트(methyl phosphonates), 카이랄 메틸 포스포네이트(chiral methyl phosphonates), 2-0-메틸 리보뉴클레오타이드(2-0-methyl ribonucleotides), 및 웨타이드-핵산(peptide-nucleic acids, PNAs)를 포함한다.

[0486] 만약 다른 언급이 없는 경우, 특별한 핵산 서열은 또한 명시적으로 언급된 서열뿐만 아니라 보존적으로, 그것의 변형된 변이체(예를 들어, 축퇴성 코돈 치환) 및 상보 서열을 절대적으로 포함한다. 특히, 축퇴성 코돈 치환은 하나 이상의 선택된 코돈의 세 번째 위치(또는 전부)가 적절히 혼합된 염기 및/또는 디옥시이노신 잔기로 치환된 서열 퇴화에 의해 이루어질 수 있다(Batzer *et al.* (1991) *Nucleic Acid Res.*, 19:081; Ohtsuka *et al.* (1985) *J. Biol. Chem.*, 260:2600-2608; Rossolini *et al.* (1994) *Mol. Cell Probes*, 8:91-98). 상기 용어 핵산은 유전자, cDNA, mRNA, 올리고뉴클레오타이드 및 폴리뉴클레오타이드를 서로 혼용하여 사용할 수 있다.

[0487] "표지" 또는 "탐지할 수 있는 모이어티"는 관심 있는 핵산 또는 단백질 분자에 연결될 때 분광, 광화학적, 생화학적, 면역화학적 또는 화학적 수단에 의해 끝무렵에 탐지될 수 있도록 하는 성분이다. 예를 들어, 유용한 표지로 방사선동위원소, 자성비드, 금속비드, 콜로이드 입자, 형광 염료, 고전자밀도체(electron-dense reagents), 효소(예를 들어, 통상 ELISA에 사용되는 것), 비오틴, 디고시게닌(digoxigenin) 또는 햅텐(hapten)을 포함한다. "표지된 핵산 또는 올리고뉴클레오타이드 프로브"는 핵산 또는 프로브에 결합된 표지의 존재를 탐지하여 핵산 또는 프로브의 존재를 탐지할 수 있는 표지와 링커 또는 화학결합을 통해 공유적으로 또는 이온결합, 반데르발스힘, 정전기적 인력, 소수성 상호작용 또는 수소결합을 통해 비공유적으로 결합된 것이다.

- [0488] 본 명세서에서, "핵산 또는 올리고뉴클레오타이드 프로브"는 하나 이상의 화학결합 형태를 통해, 보통 상보적인 염기쌍을 통해, 보통 수소결합 형성을 통해 상보적인 서열의 표적 핵산에 결합할 수 있는 핵산으로 정의한다. 본 명세서에서, 프로브는 천연(즉, A, G, C, 또는 T) 또는 변형된 염기(7- deazaguanosine, 이노신 등)을 포함할 수 있다. 또한, 프로브에 있는 염기는 혼성화를 과도하게 방해하지 않는 한 포스포디에스테르 결합과는 다른 연결에 의해 결합될 수 있다. 당업자에게 있어서, 프로브는 혼성화의 엄격한 조건 의존적으로 프로브 서열과 완전한 상보성이 없는 표적 서열이 결합하는 것으로 이해될 것이다. 상기 프로브는 바람직하게는 예를 들어, 동위 원소, 형광단, 발광단, 색원체를 이용하여 직접적으로 표지되거나, 스트렙타비드 복합체가 나중에 결합하는 비오틴으로 간접적으로 표지된다. 프로브의 유무를 분석하여 관심있는 표적 유전자의 여부를 탐지할 수 있다.
- [0489] "선택적으로(또는 특이하게) 혼성화되는"이라는 문구는 엄격한 혼성화 조건 하에서 서열이 복잡한 혼합물(예를 들어, 총 세포성 또는 라이브러리 DNA 또는 RNA)에 존재하는 경우 특정 뉴클레오타이드 서열에만 분자의 결합, 중복화, 또는 혼성화가 일어나는 것을 말한다.
- [0490] "엄격한 혼성화 조건"이라는 문구는 프로브가 일반적으로 핵산의 복잡한 혼합물에서 다른 서열이 아닌 그것의 표적 상보 서열과 혼성화될 조건을 말한다. 엄격한 조건은 서열-의존적 및 환경-의존적이다; 예를 들어, 긴 서열은 보다 높은 온도에서 특이적으로 혼성화될 수 있다. 핵산의 혼성화에 대한 상세한 안내는 Tijssen (1993) *Techniques in Biochemistry and Molecular Biology-Hybridization with Nucleic Probes, "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid assays"*에 볼 수 있다. 본 발명의 문맥상, 본 명세서에서, 용어 "엄격한 조건 하에서 혼성화하는"은 서로 적어도 60% 상동성이 있는 뉴클레오타이드 서열들이 보통 혼성화되어 존재하도록 혼성화 및 세척 조건을 나타내려는 것이다. 바람직하게는, 상기 조건은 적어도 약 65%, 더 바람직하게는 적어도 약 70%, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 75% 이상 서로 상동성이 있는 서열들이 보통 서로 혼성화되어 존재하도록 한다.
- [0491] 일반적으로, 엄격한 조건은 특정 이온 세기 pH에서 특이 서열을 위한 열적 융점(thermal melting point (T_m))보다 약 5 내지 10°C 더 낮도록 선택된다. 상기 T_m 은 평형 상태(T_m 에서 표적 서열이 과량으로 존재하고, 프로브의 50%는 평형 상태에서 존재하고 있는)에서 표적에 상보적인 프로브의 50%는 표적 서열과 혼성화되는 온도(특정 이온 세기, pH 및 핵산 농도)를 말한다. 엄격한 조건은 pH 7.0 내지 8.3에서 염의 농도가 약 1.0M 소듐 이온, 보통 약 0.01 내지 1.0M 소듐 이온 농도(또는 다른 염)보다 낮고, 온도는 짧은 프로브(예를 들어, 10 내지 50개의 뉴클레오타이드)에 대해 적어도 약 30°C이고 긴 프로브(예를 들어, 50개 보다 긴 뉴클레오타이드)의 경우에는 적어도 약 60°C이다. 엄격한 조건은 또한 불안정화제, 예를 들어 포름아마이드의 첨가로 달성될 수 있다. 선택적이고 특이적인 혼성화를 위해, 양성 시그널이 적어도 두 배의 백그라운드, 바람직하게는 10배의 백그라운드 혼성화가 있다. 예시적인 엄격한 혼성화 조건은 예를 들어 다음과 같을 수 있다: 50% 포름아마이드, 5×SSC 및 1% SDS, 42 °C에서 인큐베이션하거나, 5×SSC 및 1% SDS, 65°C에서 인큐베이션하고, 65°C에서 0.2×SSC 및 0.1% SDS로 세척함. 다른 조건으로 예를 들어, 68°C에서 20시간 동안 혼성화하는 정도로 적어도 엄격한 조건 후 55°C에서 30분 동안 및 60°C에서 15분 동안 2×SSC, 0.1% SDS로 3회 세척하는 조건을 포함한다. 또 다른 조건 세트는 약 45°C에서 6×SSC에서 혼성화한 후 50-65°C에서 0.2×SSC, 0.1% SDS로 1회 이상 세척한다. PCR을 위해, 비록 프라이머 길이에 따라 어닐링 온도가 약 32 내지 48°C 사이이나 덜 엄격한 증폭을 위해 약 36°C의 온도를 사용한다. 매우 엄격한 PCR 증폭을 위해, 비록 프라이머 길이와 특이도에 따라 매우 엄격한 어닐링 온도는 약 50 내지 약 65°C 사이일 수 있으나, 보통 약 62°C의 온도를 상요한다. 매우 및 덜 엄격한 증폭 둘 다를 위한 일반적인 사이클 조건은 90 내지 95°C에서 30초 내지 2분 동안의 변성단계, 30초 내지 2분 동안의 어닐링 단계 및 약 72°C에서 1 내지 2분 동안의 연장 단계를 포함한다.
- [0492] 엄격한 조건 하에서 서로 혼성화하지 않는 핵산은 그들이 코딩하는 폴리펩타이드가 실재적으로 동일한 경우 여전히 실재적으로 동일할 수 있다. 예를 들어, 이러한 것은 핵산의 카페가 유전 코드에 의해 허용되는 최대 코돈 퇴화를 이용하여 생길 때 일어난다. 그러한 경우, 핵산은 일반적으로 적당히 엄격한 혼성화 조건 하에서 혼성화한다. "적당히 엄격한 혼성화 조건"의 예시는 37°C에서 40% 포름아마이드의 완충용액, 1M NaCl, 1% SDS에서 혼성화하고, 45°C에서 1×SSC로 세척하는 것을 포함한다. 양성 혼성화는 적어도 2배의 백그라운드를 갖는다. 당업자는 유사한 엄격한 조건을 제공하기 위해 다른 혼성화 및 세척 조건을 사용할 수 있음을 쉽게 인지할 수 있다.
- [0493] 용어 "표적 유전자" 또는 "표적 바이오마커" 또는 "표적 핵산" 또는 "표적 단백질"은 표적 핵산(DNA 및 RNA) 또는 단백질(또는 폴리펩타이드)(즉, 표 1의 바이오마커에 해당하는 것)을 의미할 수 있고, 그들의 다형성 변이체, 대립유전자, 돌연변이체 및 i) 표시된 ID 번호에 대해 Ensembl 데이터베이스에서 표시된 뉴클레오타이드 서열과 뉴클레오타이드 서열의 상당한 상동성(예를 들어, 적어도 60% 동일성, 바람직하게는 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 80%, 보다 더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95%),

또는 ii) Ensembl 기록에서 나타난 바와 같이 아미노산 서열과 적어도 65% 서열 상동성, 또는 iii) 코딩된 아미노산 서열과 실제적인 서열 상동을 가지면서 Ensembl 기록에 나타난 바와 같이 뉴클레오타이드 서열과 상당한 뉴클레오타이드 서열 상동성(예를 들어, 적어도 60% 동일성, 바람직하게는 적어도 70% 서열 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 80%, 보다 더 바람직하게는 적어도 90% 및 가장 바람직하게는 적어도 95%)을 갖는 종간 상동체를 포함할 수 있다. 본 명세서에서, 다른 특별한 언급이 없는 한, 이들 용어들은 이들 서열의 단편뿐만 아니라 전체 유전자 서열, mRNA 서열 및/또는 단백질 서열을 말한다. 보다 특별한 정의 측면에서, 이들 용어들은 특별한 방식으로 바이오마커를 동정하는데 사용할 수 있는 최소 핵산 또는 아미노산 서열을 말한다. 당업자는 표적 유전자/바이오마커가 수많은 스플라이스 형태 및 변이체를 가질 수 있음을 인지하고 있다. 기준 번호(즉, Entrez 유전자 ID 또는 Ensembl)에 의해 특정 표적 유전자 또는 좌위를 말할 때, 모든 스플라이스 형태 및 변이체도 본 발명의 다수 구체예에서 포함된다. 표적 유전자/바이오마커는 또한 조절 요소를 포함할 수 있다. 이들 서열들은 사람 집단에서 대표적인 하나의 특정 개체이다. 사람은 그들의 유전자 서열이 서로 다양하다. 이들 변이는 매우 작고, 때때로 유전자 당 약 1 내지 10개의 뉴클레오타이드의 빈도로 생긴다. 어떠한 특정 유전자의 다른 형태는 사람 집단 내에 존재한다. 이들 다른 형태를 대립유전자 변이체라 부른다. 대립유전자 변이체는 종종 코딩 단백질의 아미노산 서열을 변형하는 것은 아니다; 그러한 변이체를 동의적(synonymous)라 부른다. 비록 그들이 코딩된 아미노산을 변형시키지는 않는다 해도(비-동의적), 단백질의 기능은 보통 영향을 받지 않는다. 그러한 변형은 진화적 또는 기능적으로 중립이다. 유전자 ID(즉, genbank 또는 Ensembl)가 본 출원에서 언급되는 경우, 모든 대립유전자 변이체는 상기 용어에 포함되는 것이다. 바이오마커에 제공된 상기 유전자 ID 서열은 오직 야생형 사람 서열의 대표적인 예시로서 제공되는 것이다. 본 발명은 증폭된 유전자 또는 영역(및 그들이 코딩하는 단백질)의 단일 대립유전자 형태로 제한되는 것은 아니다.

[0494] 실시예

[0495] 하기 실시예들은 본 발명의 바람직한 구체예를 입증하기 위해 포함된다. 본 발명의 실시에서 기능을 잘 수행하여 그것의 실시를 위한 바람직한 양식을 구성하도록 고려될 수 있는 본 발명자에 의해 사용된 하기 기술들을 나타내는 실시예에 기재된 기술들은 당업자에 의해 잘 이해되는 것이다. 그러나, 본 명세서의 관점에서, 본 발명의 정신 및 범위에서 벗어나지 않는 한도에서 기재된 특정 구체예에서 여전히 같거나 유사한 결과를 얻기 위해 많은 변형이 가능할 수 있음을 당업자는 잘 이해하고 있어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0496] 도 1은 본 발명의 바이오마커를 포함하는 바이오마커에 대한 원발성 종양 및 자궁액 내에서의 바이오마커의 발현 레벨의 상관관계를 보여준다. 상세하게는 실시예 3 참조.

도 2A 및 2B는 RT-PCR에 의해 측정된 각각의 유전자에 대해 대조군 시료와 비교한 자궁내막암을 갖는 환자의 흡인물 시료에서 나타난 RNA의 상대적인 양(RQ)를 나타낸 박스 및 위스커 플롯이다. 30개의 종양 시료 및 24개의 대조군이 플롯에서 고려되었다. 박스들은 각각의 유전자에 대한 사분위수범위(interquartile range)를 나타내며, 위스커는 각각의 유전자에 대한 RQ 값의 10 내지 90 퍼센테이지를 나타낸다. 박스 내의 바는 중앙값 RQ(median RQ)를 나타낸다. 흰색 박스는 각각의 유전자의 종양 시료에 대한 수치를 나타내고, 음영 박스는 대조군 시료에 대한 수치를 나타낸다. 상세하게는 실시예 4 참조.

도 3은 자궁내막암을 갖는 환자(RNF183_T), 분비기의 정상인(RNF183_S), 자궁내막암을 갖지 않는 정상인(RNF183_N), 및 모든 정상인(RNF183_Nt)으로부터 얻은 흡인물 내에서 RT-PCR에 의해 측정된 RNF183의 발현 레벨의 예를 보여준다.

도 4는 자궁내막암을 갖는 환자(AP1M2_T), 분비기의 정상인 (AP1M2_S), 자궁내막암을 갖지 않는 정상인 (AP1M2_N), 및 모든 정상인 (AP1M2_Nt)으로부터 얻은 흡인물 내에서 RT-PCR에 의해 측정된 AP1M2의 발현 레벨의 예를 보여준다.

도 5는 자궁내막암을 갖는 환자 (CGN_T), 분비기의 정상인 (CGN_S), 자궁내막암을 갖지 않는 정상인 (CGN_N), 및 모든 정상인 (CGN_Nt)으로부터 얻은 흡인물 내에서 RT-PCR에 의해 측정된 CGN의 발현 레벨의 예를 보여준다.

도 6은 자궁내막암을 갖는 환자 (FASTKD1_T), 분비기의 정상인 (FASTKD1_S), 자궁내막암을 갖지 않는 정상인 (FASTKD1_N), 및 모든 정상인 (FASTKD1_Nt)으로부터 얻은 흡인물 내에서 RT-PCR에 의해 측정된 FASTKD1의 발현

레벨의 예를 보여준다.

도 7은 자궁내막암을 갖는 환자 (IKBKE_T), 분비기의 정상인 (IKBKE_S), 자궁내막암을 갖지 않는 정상인 (IKBKE_N), 및 모든 정상인 (IKBKE_Nt)으로부터 얻은 흡인물 내에서 RT-PCR에 의해 측정된 IKBKE의 발현 레벨의 예를 보여준다.

도 8은 자궁내막암을 갖는 환자 (P4HB_T), 분비기의 정상인 (P4HB_S), 자궁내막암을 갖지 않는 정상인 (P4HB_N), 및 모든 정상인 (P4HB_Nt)으로부터 얻은 흡인물 내에서 RT-PCR에 의해 측정된 P4HB의 발현 레벨의 예를 보여준다.

도 9는 자궁내막암을 갖는 환자 (SOCS2_T), 분비기의 정상인 (SOCS2_S), 자궁내막암을 갖지 않는 정상인 (SOCS2_N), 및 모든 정상인 (SOCS2_Nt)으로부터 얻은 흡인물 내에서 RT-PCR에 의해 측정된 SOCS2의 발현 레벨의 예를 보여준다.

도 10은 본 발명의 바이오마커 P4HB에 대한 항체를 이용한 자궁내막암 조직의 웨스턴블로트을 보여준다. 시험된 시료는 4개의 정상 조직(N) 및 4개의 종양 조직(T)을 포함한다. 정상 및 종양 조직은 동일환자로부터 얻은 것이다. 양성 대조군으로서: 자궁내막암 세포주 Isikawa로부터 얻은 총 단백질 추출물. 실시예 6 참조.

도 11은 본 발명의 바이오마커 AP1M2에 대한 항체를 이용한 자궁내막암 조직의 웨스턴블로트을 보여준다. 시험된 시료는 4명의 다른 환자로부터 얻은 4개의 정상 조직(N) 및 4개의 종양 조직(T)을 포함한다. 매치된 정상 및 종양 조직은 동일환자로부터 얻은 것이다. 양성 대조군으로서: 자궁내막암 세포주 Isikawa로부터 얻은 총 단백질 추출물. 실시예 6 참조.

도 12는 본 발명의 바이오마커 IKBKE에 대한 항체를 이용한 자궁내막암 조직의 웨스턴블로트을 보여준다. 시험된 시료는 정상 조직(N) 및 종양 조직(T)을 포함한다. 매치된 정상 및 종양 조직은 동일환자로부터 얻은 것이다. 양성 대조군으로서: 자궁내막암 세포주 Isikawa로부터 얻은 총 단백질 추출물. 실시예 6 참조.

도 13은 본 발명의 바이오마커 EPS8L2에 대한 항체를 이용한 자궁내막암 조직의 웨스턴블로트을 보여준다. 시험된 시료는 3명의 상이한 환자로부터 얻은 3개의 정상 조직(N) 및 3개의 종양 조직(T)을 포함한다. 양성 대조군으로서: 자궁내막암 세포주로부터 얻은 총 단백질 추출물. 매치된 정상 및 종양 조직은 동일환자로부터 얻은 것이다. 실시예 6 참조.

도 14는 본 발명의 바이오마커 DDR1에 대한 항체를 이용한 자궁내막암 조직의 웨스턴블로트을 보여준다. 시험된 시료는 정상 조직(N) 및 종양 조직(T)을 포함한다. 매치된 정상 및 종양 조직은 동일환자로부터 얻은 것이다. 양성 대조군으로서: 자궁내막암 세포주 Isikawa로부터 얻은 총 단백질 추출물. 실시예 6 참조.

도 15는 본 발명의 바이오마커 CGN에 대한 항체를 이용한 자궁내막암 조직의 웨스턴블로트을 보여준다. 시험된 시료는 4명의 다른 환자로부터 얻은 4개의 정상 조직(N) 및 4개의 종양 조직(T)을 포함한다. 매치된 정상 및 종양 조직은 동일환자로부터 얻은 것이다. 양성 대조군으로서: 자궁내막암 세포주 Isikawa로부터 얻은 총 단백질 추출물. 실시예 6 참조.

도 16은 본 발명의 바이오마커 TJP3에 대한 항체를 이용한 자궁내막암 조직의 웨스턴블로트을 보여준다. 시험된 시료는 정상 조직(N) 및 종양 조직(T)을 포함한다. 매치된 정상 및 종양 조직은 동일환자로부터 얻은 것이다. 양성 대조군으로서: 자궁내막암 세포주 Isikawa로부터 얻은 총 단백질 추출물. 실시예 6 참조.

도 17은 유전자 ACIA1, AP1M2, EPS8L2, IKBKE, P2RX4, P4HB, PPFIBP2, PPP1R16A, SIRT6, EFEMP2을 사용하여 48개의 비종양 시료와 33개의 종양 시료에 대한 산출된 암 위험도를 보여준다. 실시예 5 참조.

도 18은 FASTKD1, GMIP, P4HB, EFEMP2, DDR1 및 SIRT6을 사용하여 48개의 비종양 시료 및 33개의 종양 시료에 대해 산출된 암 위험도를 보여준다. 실시예 5 참조.

도 19는 FASTKD1, GMIP, P4HB, EFEMP2, PHKG2 및 SIRT6을 사용하여 48개의 비종양 시료 및 33개의 종양 시료에 대해 산출된 암 위험도를 보여준다. 실시예 5 참조.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0497] 실시예 1: 자궁내막암 바이오마커 확인

자궁내막암을 예측 및/또는 진단하기 위한 바이오마커를 동정하기 위하여, DNA 마이크로어레이 기술에 의해 몇몇 감별 단계에 있는 56개의 자궁내막 원발성 종양(endometrial primary tumors)에서의 유전자 발현 레벨을 10

명의 정상(즉, 자궁내막암을 갖지 않는) 자궁내막 조직과 비교하였다. 이 기술은 우리가 특정 타입의 세포, 조직, 기관에서 전체 계놈의 발현을 체크할 수 있도록 해주고, 이 경우, 자궁내막암과 건강한 자궁내막 조간 간의 차등적인 발현을 체크할 수 있도록 해 준다. 마이크로어레이 칩은 일반적으로 수 천개의 유전자에 대한 프로브에 대한 특정 주소를 갖는 규칙적인 패턴으로 배열된 작은 DNA 서열들을 포함한다.

[0499] 시료 내 특정 mRNAs의 양은 어레이 상에서 하이브리디제이션 신호에 의해 추정될 수 있다.

[0500] 시료 설명

[0501] 종양 시료는 수술을 받은 환자로부터 얻었고, 대조군 조직은 동일 환자로부터 얻은 자궁 내막 조직 중 미발병 부위에서 얻었다. 검체의 준비 동안에, 임의의 인접한 자궁근총으로부터 떨어져 있는 암을 주의깊게 거시적으로 절단하였다.

[0502] 10개의 대조군 시료(이들 중 9개는 그들의 상응하는 종양 시료와 쌍을 이루는 것이며, 열번째는 위축성 자궁내막 시료임)을 사용하였으며, 다른 시험 시료의 기본 특성을 하기 표 3에 요약하였다.

[0503]

[표 3] 마이크로어레이 연구에 사용되는 시료

Samples	Sample Diagnosis	Tumor Grade	FIGO stage
1	Endometrioid carcinoma	G1	Ia
2	Endometrioid carcinoma	G1	Ib
3	Endometrioid carcinoma	G1	Ib
4	Endometrioid carcinoma	G1	Ib
5	Endometrioid carcinoma	G1	Ia
6	Endometrioid carcinoma	G1	Ia
7	Endometrioid carcinoma	G1	Ia
8	Endometrioid carcinoma	G2	Ib
9	Endometrioid carcinoma	G2	IIb
10	Endometrioid carcinoma	G2	IIIa
11	Endometrioid carcinoma	G2	Ib
12	Endometrioid carcinoma	G2	Ic
13	Endometrioid carcinoma	G2	Ia
14	Endometrioid carcinoma	G2	Ic
15	Endometrioid carcinoma	G2	Ic
16	Endometrioid carcinoma	G2	Ib
17	Endometrioid carcinoma	G2	IIb
18	Endometrioid carcinoma	G2	IIb
19	Endometrioid carcinoma	G2	Ib
20	Endometrioid carcinoma	G2	Ic
21	Endometrioid carcinoma	G2	IVb
22	Endometrioid carcinoma	G2	IIb
23	Endometrioid carcinoma	G2	Ic
24	Endometrioid carcinoma	G2	IIb
25	Endometrioid carcinoma	G2	Ib
26	Endometrioid carcinoma	G2	Ic
27	Endometrioid carcinoma	G2	Ib
28	Endometrioid carcinoma	G2	Ib
29	Endometrioid carcinoma	G2	IIb
30	Endometrioid carcinoma	G2	Ib
31	Endometrioid carcinoma	G3	Ic
32	Endometrioid carcinoma	G3	IIIa
33	Endometrioid carcinoma	G3	IIb
34	Endometrioid carcinoma	G3	IIb
35	Endometrioid carcinoma	G3	Ib
36	Endometrioid carcinoma	G3	IIa
37	Endometrioid carcinoma	G3	IIa
38	Endometrioid carcinoma	G3	Ic
40	ATIPIC HIPERPLASIA		
41	ATIPIC HIPERPLASIA		
42	ATIPIC HIPERPLASIA		
43	Serous carcinoma	G3	IIIc
44	Serous carcinoma	G3	IIIc
45	Serous carcinoma	G3	Ib
46	Serous carcinoma	G3	Ib
47	Serous carcinoma	G3	IIIa
48	Clara cell type	G3	IIIc
49	Undifferentiated	G3	IIb
50	Undifferentiated	G3	IIIa
51	Villoglandular	G3	Ib
52	Villoglandular	G2	Ib
53	Adeno-squamous	G2	Ib
54	Adeno-squamous	G2	IIb
55	Adeno-squamous	G3	Ic
56	Mucinous type	G3	IIIa

[0504]

[0505]

총 RNA는 제조자의 지시에 따라 RNeasy mini kit (Qiagen, Hilden, 독일)로 추출되었다. 얻어진 RNA의 양과 품질은 Nanodrop (Nanodrop ND-1000, Agilent 2100 Bioanalyzer)으로 측정되고, 저급의 RNA는 어레이 혼성화 공정에서 폐기되었다.

[0506]

마이크로어레이 디자인

[0507]

유전자 발현에 대한 마이크로어레이에는 ENSEMBL 데이터베이스를 사용한 테티스 알고리즘에 의해 설계되었다. 우리는 고품질의 프로브를 찾지 못한 서열에 대해서는 Oryzon Optimized Agilent 프로브로 설계를 보완하였다. DNA 마이크로어레이 합성은 Agilent에 아웃소싱했다.

[0508] 전체 게놈 유전자 발현 어레이 포함:

- ENSEMBL 데이터베이스에서 20,148개의 Oryzon 고품질 프로브

- 5,698개의 Oryzon TM optimized Agilent 프로브

프로브의 총 수는 25,846개 였다.

[0512] aRNA 라벨링

Cy3와 Cy5에 의하여 라벨링된 aRNA는 Ambion사의 MessageAmplification kit 를 사용하여 제작되었다(Ref: 1819 for 96x kit 또는 Ref: 1751 for 20x kit). 이 키트는 Oryzon genomics에 의해 도입된 일부 수정을 거쳐 사용되었다. RNA 라벨링은 Ambion사의 MessageAmplification 장비(Ambion/Applied Biosystems)로 작은 수정을 거쳐 상용화된 Eberwine 프로토콜 (Van Gelder, 1992)을 필수적으로 사용하여 수행되었다. 총 RNA 500 ng가 올리고(dT)₂₄의 존재 하에서 역전사되었다. 두번째 가닥이 합성되고, 이 dsDNA의 전사는 CTP_Cy3 또는 CTP_Cy5(PerkinElmer)를 사용하여 준비되었다. 증폭된 cRNA는 Nanodrop ND-1000에 의해 정량하였으며, cRNA 품질은 Agilent RNA Bionalyzer 2100로 제어하였다.

[0514] 마이크로어레이의 혼성화

마이크로어레이의 혼성화는 Agilent 개스킷(G2534-60002), Agilent 하이브리드 챔버(G2534A)를 사용하여 Agilent의 지시에 따라, Agilent DNA 하이브리드 오븐(G2545A)에서 60 °C에서 17 시간 수행되었다. Oryzon 혼성화 대조군은 또한 혼성화 공정에 사용된다. 옥수수(maize)의 3개의 cDNA 클론(Xet, Zm42, Exp)에 해당하는 혼성화 과정을 위한 대조군이 모든 분석에 포함되었다. Exp는 음성 스파이크 대조군으로 사용되며, 증폭되지 않거나 라벨링되지 않았다. Xet 및 Zm42 PCR 단편은 보편적인 프라이머들을 갖는 벡터로부터 PCR 증폭에 의해 생성되었고, cRNA는 CTP_Cy3 또는 CTP_Cy5 (PerkinElmer)를 갖는 인 비트로 전사 시스템(T7 또는 T3 Megascript kit; Ambion)을 사용하여 생성되었다. 양성 스파이크 대조군인 Xet 및 Zm42 둘다 Cy5와 Cy3 fluorofor 모두를 가진다

[0516] 데이터 획득

초기 미가공 데이터는 Agilent DNA Microarray Scanner(G2505B) 및 Agilent acquisition software(Feature Extraction Software)을 사용하여 획득하였다. 수행된 추출 프로토콜은 배경 제거, 염료 편중 계산 및 비율(ratio) 보정을 사용하지 않았다.

[0518] 데이터 분석

스캐너와 어레이 성능을 모니터링하고 공간적 균질성을 제어하며 편차를 보정하기 위해 다수의 대조군들이 마이크로어레이 설계에 포함되었다. 이로써, 마이크로어레이 데이터 측정에 관한 전반적인 오류를 대조군으로부터의 데이터의 확산 분석에 의해 추정할 수 있다.

평균 폴드(fold) 변화 또는 M 값은 수정 및 개량된 T-스튜던트 통계를 도출하기 위해 Bayesian framework를 사용한 regularized t-statistic (Baldi and Long, 2001) 의 절대값에 따라 0과는 차이가 있는 그들의 확률에 기초를 두고 순위가 결정될 수 있다 이 분포도는 정규 분포로 조정되고 반복 과정은 분포 이외 평균 M 수를 정의 하기 위하여 이용된다. 컷-오프는 평균에서 표준 편차(σ)인 n 시간으로 선택된다. 이 방법은 확실한 평균 및 표준 편차를 생성하고 동적 데이터의 노이즈 분포를 컷-오프 값을 조정할 수 있다. 전형적으로, 시료 데이터 분포의 평균 $FC > 3\sigma$ 또는 평균 $FC < -3\sigma$ 를 가지는 값을 선택하였다.

종양 시료에서 특정 바이오마커의 발현 레벨을 20개 이상의 세포주 (흑색증, 폐암, 난소암, 결장암, 및 몇 개의 암이 아닌 세포주)의 그룹에서 얻은 참조 RNA 풀과 비교된 간접 분석 비교. 정상적인 시료(대조군)에 있는 특정 유전자의 발현 레벨은 상기 동일 풀과 비교되었고, 종양과 정상적인 자궁내막 조직 사이의 최종 발현 폴드 변화는 상기 풀이 삭제되는 가상환경에서 생성되었다.

[0522] 후보 유전자는 폴드(fold) 과발현, P-값, 및 기타 요인에 따라 자궁내막암에 대한 바이오마커로 선정되었다. 본 발명의 상세한 설명에 있는 표 1은 이러한 절차를 사용하여 동정된 17개의 과발현된 유전자와 3개의 저발현된 유전자를 나타낸다. 이들 유전자의 과발현은 다음 실시예에 설명하는 대로 RT-PCR에 의해 검증되었다.

[0523] 마이크로어레이 연구 결과는 폴드 과발현 및 계산된 p-값과 함께 유전자, ENSMBL 유전자, 전사물 및 단백질 수 탁번호에 대해 사용된 통상의 약어를 표시한 본 발명의 상세한 설명 표 1에 요약되어 있다.

실시예 2: 자궁액 시료 준비

[0524] 모든 환자로부터 완전한 사전동의를 얻은 후에, 자궁내막 흡인물을 코니어 피펠(Cornier pipelle)을 이용하여 수집하였다. 흡인물(자궁액)은 500 마이크로리터의 RNA 보존액(RNA later, Ambion)을 포함하는 에펜도르프 튜브로 즉시 옮겼다. 시료를 원심분리하고 자궁 체강으로부터 세포의 대표적인 개체군(population)을 포함한 펠렛을 RNA 추출 (Qiagen)을 위해 추가로 처리하였다. 품질 검사(Bioanalyzer)는 자궁내막 암종의 선정된 마커에 대한 Taqman 기술에 의한 유전자 발현의 분석 전에 수행되었다.

실시예 3: 원발성 종양과 자궁액의 바이오마커 간 상관 관계

[0525] 원발성 종양 및 실시예 2의 절차에 의해 얻어진 자궁액 시료로부터의 바이오마커의 레벨을 실시예 4에 설명된 일반적인 RT-PCR 프로토콜에 따라 RT-PCR에 의해 비교하였다. 이 연구에서 바이오마커는 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 및 DCN를 포함하였으며, 이들의 발현 레벨은 놀라울 정도로 원발성 종양과 자궁 내막 흡인 물(자궁액) 사이에 상관관계가 있는 것으로 발견되었다. 도 1 참조. 도 1에 나타낸 바와 같이, 자궁내막암의 바이오마커 중 상당수의 발현 레벨이 자궁액 및 원발성 종양과 상관관계가 있다. 특히, 종양 시료 및 자궁액으로부터 얻은 시료 내에 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 및 DCN에 상응하는 바이오마커 발현의 상관관계가 높은 레벨임을 확인하였다. 따라서 본 발명자들은 자궁액에서 얻은 시료 내 발현 레벨을 바탕으로 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단 또는 예측할 수 있는 유전자 그룹이라는 놀라운 발견을 했다. 게다가, 본 발명자들은 자궁액이 자궁내막암을 위한 바이오마커를 평가하는 데 사용될 수 있음을 보였다. 예를 들어, 자궁내막암 예측 바이오마커, 자궁내막암 스테이징용 바이오마커, 자궁내막암의 타입(예: 타입 1 대 타입 II) 또는 타입(endometrioid, clear cell, serrous 등)을 결정하는 바이오마커, 보조 진단 바이오마커, 감별 진단 바이오마커는 암을 특성화하기 위해 자궁액에서 분석될 수 있다.

실시예 4: 정량 RT-PCR에 의한 바이오마커의 과발현 확인

[0526] 어레이 데이터가 얻어졌을 때, 정상 조직에 비교하여 종양 시료에 상향조절 및 하향조절되는 유전자 그룹이 그들의 P-값과 표준 편차를 근거로 부분적으로 선택되었다. 이들 후보들은 종양 시료의 다른 세트를 사용하여 독립적인 기술에 의해 발현 레벨을 결정하기 위해 선택되었다.

[0527] Applied Biosystems사의 MFC(Microfluidic Cards)는 종양과 정상 자궁 내막 조직 시료로부터 분리된 RNA로 RT-PCR을 수행하기 위해 사용되었다. 이러한 경우에는 건강한 조직과 암성 조직, 두 가지 타입 모두를 현미해부 절차에 의해 동일한 환자로부터 얻었다. 이러한 연구는 표 1의 마커 대부분에 대한 마이크로어레이 결과를 확인해주었다. 또 다른 세트의 RT-PCT 연구는 자궁내막암 환자(확정)에서 얻은 흡인물 및 미발병 개체의 흡인물을 사용하여 수행되었다. 흡인물 시료를 사용한 이러한 연구는 아래에 상세히 설명하고 있다.

[0528] 흡인물 시료는 실시예 2에서 설명된 것과 유사한 절차에 따라 얻었다. 발병 및 미발병 시료에 대한 환자 특성의 설명은 하기 표 4와 표 5에 나타내었다.

[0529] 간단히, Microfluidic Card의 웨일은 타겟이 선정된 배열의 실시간 증폭을 검출하는 Applied Biosystems 형광 5 ' 뉴클레아제 분석법을 포함한다. 유전자 발현의 상대적 레벨은 ABI PRISM® 7900HT 시퀀스 탐지 시스템 (7900HT SDS) 상대 정량 소프트웨어를 사용하여 PCR하는 동안 생성된 형광 데이터로부터 측정된다.

[0530] 데이터 분석은 상대적인 정량의 비교 $\Delta \Delta Ct$ 방법을 사용하여 확인되었다. 차별화된 발현 유전자는 변경된 T-테

스트를 사용하여 철저한 통계 분석에 의해 확인되었다.

[0534] 본 실시예에서 설명하는 연구에 사용되는 시료가 포함되어 있다:

[0535] 자궁내막암을 가진 30명의 환자로부터 얻은 시료: G3에서 9명, G2에서 9명 그리고 G1에서 7명 총 25명에서 얻은 자궁내막양 선암(endometroid adenocarcinomas). 그리고 다른 타입 II 암종에서 얻은 5개의 종양 시료 (G3에서 4명, G2에서 1명)

[0536] 자궁내막암을 가지 않는 24명의 환자 시료("대조군" 또는 "정상군"). 이들은 폴립과 같은 종양이 아닌 병리학적 환자로부터 이들 일부의 시료의 불균일한 혼합이였다: 위축성 자궁내막 환자로부터 얻은 4개의 시료, 4개의 정상 시료, 폴립을 가진 폐경후의 여성환자로부터 얻은 2개의 시료와 폐경 전 여성으로부터 얻은 11개의 시료(이들 7명은 세포주기의 분비기에 있고, 4명은 세포주기의 증식기에 있음). 시료 요약은 다음 표를 참조.

[표 4] RT-PCR 연구를 위한 자궁내막암 발병 시료

Aspirates from women with a tumor	Sample Diagnosis	Tumor Grade	FIGO stage
1	Endometroid carcinoma	G1	IIb
2	Endometroid carcinoma	G1	Ia
3	Endometroid carcinoma	G1	Ib
4	Endometroid carcinoma	G1	Ib
5	Endometroid carcinoma	G1	Ia
6	Endometroid carcinoma	G1	Ia
7	Endometroid carcinoma	G1	Ib
8	Endometroid carcinoma	G2	IIb
9	Endometroid carcinoma	G2	Ib
10	Endometroid carcinoma	G2	Ib
11	Endometroid carcinoma	G2	Ib
12	Endometroid carcinoma	G2	Ib
13	Endometroid carcinoma	G2	Ia
14	Endometroid carcinoma	G2	Ia
15	Endometroid carcinoma	G2	Ib
16	Endometroid carcinoma	G2	Ib
17	Endometroid carcinoma	G3	IIb
18	Endometroid carcinoma	G3	Ic
19	Endometroid carcinoma	G3	Ic
20	Endometroid carcinoma	G3	Ib
21	Endometroid carcinoma	G3	Ic
22	Endometroid carcinoma	G3	Ib
23	Endometroid carcinoma	G3	Ib
24	Endometroid carcinoma	G3	Ib
25	Endometroid carcinoma Clara Cell type	G3	Ic
26	Clara Cell type	G3	IIb
27	Clara Cell type	G3	IIIc
28	Adeno-squamous	G3	IIIa
29	Undifferentiated	G3	IIIc
30	squamo-transitional	G2	Ib

[0538]

[표 5] RT-PCR 연구를 위한 자궁내막암 미발병 시료

Control aspirates
7 pre-menopausal in secretory phase
6 pre-menopausal in proliferative phase
11 aspirates from postmenopausal women

[0540]

[0541] 실험 절차

[0542] RNA 시료는 상술된 절차에 따라 흡인물 시료로부터 분리되고, 품질 관리는 최종 시료 선정 이전에 실시되었다. 실시예 2에서 설명한 대로 흡인물 시료를 수집했다.

[0543] RT-PCR은 7900HT 시스템에 대한 응용 Biosystem 표준 프로토콜에 따라 수행되었다. 프로토콜은 고용량 cDNA 키트를 사용하여 RNA 시료로부터 cDNA의 생성하는 첫 번째 단계와 ABI PRISM® 7900 HT 시스템에 의해 MFC에 로드되는 경우 cDNA를 증폭하는 두 번째 단계의 두 단계 방식으로 구성된다.

[0544] RT-PCR 데이터는 실시예 1에 나타낸 20개의 유전자 세트가 수집되고, POLR2A 레벨에 상대적으로 정량되었다. 30

개의 종양 시료 및 24개의 자궁내막암이 아닌 정상 시료에 해당하는 흡인물을 위한 RQ 값이 박스-위스커스 플랏으로 도식화된다. 도 2A 및 2B 참조. 발명의 상세한 설명의 표 2는 이 표본 집합에서 이러한 마커에 대해 계산된 평균 RQ 값, 평균의 표준 편차 및 P-값을 간략히 제공한다. 볼 수 있듯이, 마이크로어레이(표 1)에 대조군 시료 세트를 사용하여 얻어진 P-값은 다른 기술(마이크로어레이 대 RT-PCR) 및 다른 시료의 소스(흡인물 대 원 발성 종양)를 사용하여 다른 시료 세트에서 주로 개선되었다. 대부분의 경우에서, P-값은 바이오마커를 통해 100 배 이상 개선되었다. 이는 마이크로어레이 실험 설계의 강력한 본성 및 발명가 기준에 따라 마커의 확실한 선택과 부분적으로 관련되어 있다.

[0545] 다음 표는 30 개의 종양 시료와 24 개의 대조군 시료에서의 RQ 값을 비교할 때 각 유전자에 대한 ROC 곡선 아래의 면적(AUROC)과 특히 출원 상의 각각의 개별 유전자에 대한 민감도와 특이도를 보여준다. SVM(support vector machine) 프로그램은 데이터 계산에 사용되었다. 아래 표에서 볼 수 있듯이, 이러한 연구에서 확인된 마커들은 자궁내막암 및 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단 및/또는 예측하는 탁월한 민감도 및/또는 특이도를 갖는다. 또한, 이러한 바이오마커에 대한 AUROC 수치는 이러한 마커가 자궁내막암의 진단을 위해 매우 유용한 것을 보여준다.

[0546] [표 6] 발병(자궁내막암) 및 미발병 개체의 흡인물 시료로부터 측정된 본 발병의 바이오마커에 대한 민감도, 특이도 및 AUROC 수치.

GENE	sensitivity	specificity	AUROC
ACAA1	66.67%	90.00%	0.81
AP1M2	58.33%	86.67%	0.83
CGN	79.17%	76.67%	0.81
DDR1	79.17%	90.00%	0.89
EPS8L2	70.83%	86.67%	0.81
FASTKD1	70.83%	76.67%	0.84
GMIP	75.00%	83.33%	0.88
IKBKE	83.33%	73.33%	0.90
P2RX4	62.50%	96.67%	0.82
P4HB	91.67%	96.67%	0.97
PHKG2	70.83%	93.33%	0.84
PPFIBP2	58.33%	96.67%	0.78
PPP1R16A	75.00%	80.00%	0.85
RASSF7	100.00%	60.00%	0.89
RNF183	95.83%	73.33%	0.88
SIRT6	79.17%	73.33%	0.84
TJP3	79.17%	76.67%	0.82
EFEMP2	66.67%	83.33%	0.88
SOCS2	79.17%	93.33%	0.93
DCN	66.67%	90.00%	0.85

[0547] 대조군 시료는 폐경 전후 여성들의 이질적인 집단으로부터 얻은 것이다. 동시에, 폐경 전의 여자로부터 얻은 흡인물은 시료를 취할 때 자궁 자궁내막 주기 단계에 의존하여 2가지 카테고리로 나눌 수 있다: 증식 또는 분비. 분비 대 증식 단계 환자들의 특징은 표준 기술을 사용하여 병리학자에 의해 달성되었다.

[0549] 테스트된 일부 유전자들은 흡인물이 폐경 전의 여성으로부터 분비기에서 얻어진다면 자궁내막암이 아닌 긍정적 결과를 줄 수 있다. 주기 단계에 의존하여 암이 아닌 긍정적인 결과를 제공하는 유전자 또는 종양 시료와 분비 기를 구분할 수 있는 유전자를 확인하기 위하여, 우리는 서로 다른 대조군 그룹과 종양을 비교하여 통계 분석을 수행하였다.

[0550] - 종양 대 대조군 시료 (모든 대조군 시료: 24개 시료)

[0551] - 종양 대 분비기가 아닌 대조군 시료: 17개 시료

[0552] - 종양 시료 대 분비기에 있는 대조군 시료 견본: 7개 시료

- [0553] - 종양 시료 대 폐경 후의 여성으로부터 얻은 대조군 시료: 11개의 시료
- [0554] 각각을 비교하기 위해 ROC 면적을 GraphPad 프리즘 프로그램으로 계산하고, anova 시험은 이러한 그룹 간에 차이가 상당한지 확인하기 위해 적용되었다.
- [0555] 표 내에 p 값을 하기 약어로 표시하였다:
- [0556] *** p<0.0001
- [0557] ** p<0.001
- [0558] *p<0.01
- [0559] ns (not significant).
- [0560] 표에 나타낸 바와 같이, 대조군 시료의 특성(폐경후, 폐경전 분비 또는 증식기)과는 독립적으로 대조군으로부터 종양 시료를 분리해 내는 P4HB 또는 SOCS2와 같은 유전자가 존재한다. P2RX4 또는 PPFIBP2와 같은 다른 유전자는 폐경후의 여성으로부터 얻은 대조군에 비해 종양 시료(발병)와 분비기의 시료를 더 잘 구별할 수 있었다.
- [0561] 이러한 관찰은 테스트가 폐경 전 또는 폐경 후의 여성들에게 질문하는 경우에 의존하여 서로 다른 알고리즘 및/ 또는 다른 유전자 세트를 사용하는 가능성을 보여준다. 또한, 자궁 내막 문제에 대한 스크리닝하기 위한 1차적 양상으로는 두꺼운 자궁내막을 (특정 임계값 이상) 가지고 있는 환자가 자궁내막암 또는 다른 질병이나 상태를 가질 가능성이 자궁 내막 두께를 추정하는 데 사용되는 질 경유 초음파 검사이다. 자궁내막 두께 또한 증식 단계의 개체에 비해 두꺼운 자궁내막을 가지는 분비단계에서의 개체의 월경 단계 작용으로 변화한다. 따라서, 이러한 결과는 본 발명의 방법과 바이오마커가 자궁내막암을 식별하기 위해 질 경유 초음파 측정의 능력을 돋고 향상시키는데 사용될 수 있음을 나타낸다.
- [0562] [표 7] 자궁내막암 발병 환자의 흡인물(30) 및 자궁내막암 미발병 환자로부터 얻은 흡인물(24)에서 바이오마커의 발현 레벨을 비교한 RT-PCR 연구 데이터 요약.

Comparison por 30T/ 24Ctrl	ROC 30Tvs24Ctrl	Anova
P4HB	0.974	***
SOCS2	0.955	***
IKBKE	0.897	***
RNF 183	0.883	***
EFEMP2	0.881	***
PHKG2	0.875	***
DCN	0.854	***
PPP1R16A	0.846	***
APIM2	0.843	***
FASTKD1	0.838	***
SIRT6	0.836	***
CGN	0.829	***
GMIP	0.824	***
TJP3	0.824	***
RASSF7	0.817	***
ACAA1	0.817	***
EPS8L2	0.813	***
P2RX4	0.807	***
DDR1	0.769	**
PPFIBP2	0.745	*

- [0563]
- [0564] 표 7은 높은 ROC값 및/또는 우수한 통계적 유의성으로 자궁내막암 발병 환자로부터 얻은 흡인물과 자궁내막암 미발병의 모든 대조군 환자로부터 얻은 흡인물을 구별할 수 있는 20개의 바이오마커 순위를 나타낸다.
- [0565]
- [0566] [표 8] 자궁내막암 발병 환자로부터 얻은 흡인물(30) 및 분비기에 있지 않은 자궁내막암 미발병 환자로부터 얻은 흡인물(17)에서 바이오마커의 발현 레벨을 비교한 RT-PCR 연구 데이터 요약.

comparison 30T/ 17 Ctrl	ROC 30T vs 17Ctrl	Anova
P4HB	0.963	***
SOCS2	0.936	***
RNF183	0.904	***
EFEMP2	0.900	***
FASTKD1	0.863	***
APIM2	0.859	***
IKBKE	0.858	***
PHKG2	0.845	***
CGN	0.832	***
SIRT6	0.828	**
PPP1R16A	0.817	**
DCN	0.801	**
TJP3	0.8	**
GMIP	0.798	***
RASSF7	0.798	**
ACAA1	0.784	**
EPS8L2	0.767	**
P2RX4	0.728	*
DDR1	0.680	ns
PPFIBP2	0.644	ns

[0567]

표 8은 자궁내막암 발병 환자의 흡인물과 분비기에 있는 환자를 제외한 모든 자궁내막암 미발병 대조군 환자의 흡인물을 구별할 수 있는 20개의 바이오마커 순위를 나타낸다.

[0569]

표 7은 본 발명의 높은 ROC 값 및/또는 이러한 개체군 분리를 위한 우수한 통계적 유의성을 가지는 바이오마커를 보여준다.

[0570]

[표 9] 자궁내막암 발병 환자로부터 얻은 흡인물(30) 및 분비기에 있는 자궁내막암 미발병 환자로부터 얻은 흡인물(7)에서 바이오마커의 발현 레벨을 비교한 RT-PCR 연구 데이터 요약.

comparison 30T/ 7 Sec	ROC 30T vs 7 Sec	Anova
P4HB	1	**
SOCS2	1.000	***
P2RX4	1	***
IKBKE	0.991	***
PPFIBP2	0.991	**
DDR1	0.986	**
DCN	0.981	**
PHKG2	0.948	**
EPS8L2	0.924	*
PPP1R16A	0.917	**
GMIP	0.9	*
ACAA1	0.895	*
TJP3	0.881	*
RASSF7	0.864	*
SIRT6	0.857	*
EFEMP2	0.833	ns
RNF183	0.831	ns
CGN	0.82	ns
APIM2	0.805	ns
FASTKD1	0.779	ns

[0571]

표 9에서 볼 수 있는 바와 같이, 분비기에 있는 자궁내막암 미발병 환자의 흡인물로부터 자궁내막암 발병 환자

의 흡인물을 구별할 수 있는 바람직한 마커들은 높은 ROC 값 및/또는 우수한 통계적 유의성을 갖는 P4HB, SOCS2 P2RX4, IKBKE, PPFIB2, DDR1 및 DCN을 포함한다.

[0573] 상기 표 7과 표 9의 데이터로부터 확인할 수 있는 바와 같이, 종양을 가진 환자로부터 얻은 흡인물과 모든 미발병 환자(분비기 포함)로부터 얻은 흡인물 사이 및/또는 종양을 가진 환자로부터 얻은 흡인물과 분비기에 있는 미발병 환자로부터 얻은 흡인물 사이를 감별할 수 있는 유전자의 예는 높은 통계적 유의성 및 ROC 값을 갖는 P4HB, SOCS2, 및 IKBKE를 포함한다.

[0574] [표 10] 자궁내막암 발병 환자로부터 얻은 흡인물(30) 및 자궁내막암 미발병의 폐경 후의 환자로부터 얻은 흡인물(11)에서 바이오마커의 발현 레벨을 비교한 RT-PCR 연구 데이터 요약.

Ranking por 30T/ 11N	ROC 30Tvs11ctrl postm	Anova
PHKG2	0.9476	*
P4HB	0.9424	***
EFEMP2	0.903	***
RNF183	0.8909	***
SOCS2	0.8667	*
FASTKD1	0.8439	**
GMIP	0.8394	**
SIRT6	0.8364	**
APIM2	0.8182	*
IKBKE	0.7955	ns
CGN	0.7864	*
PPP1R16A	0.7652	ns
TJP3	0.7515	ns
RASSF7	0.7515	ns
ACAA1	0.7242	ns
DCN	0.7167	ns
EPS8L2	0.697	ns
P2RX4	0.6303	ns
DDR1	0.5879	ns
PPFIBP2	0.5318	ns

[0575] [0576] 표 10에서 볼 수 있는 바와 같이, 자궁내막암 미발병의 폐경 후 환자로부터 얻은 흡인물과 자궁내막암 발병 환자로부터 얻은 흡인물을 감별할 수 있는 바람직한 마커는 PHKG2, P4HB, EFEMP2, RNF183 및 SOCS2를 포함하며, 이들은 높은 ROC 값 및/또는 우수한 통계적 유의성을 가진다.

[0577] 도 2A와 2B와 관련하여(박스 및 위스커 플랏), RQ(상대적인 양)은 동일한 유전자에 대한 대조군 시료에 존재한 양을 나타내는 종양 시료에 존재하는 특정 유전자에 대한 RNA의 상대적인 양이다.

[0578] RQ를 산출하기 위해서는 각 유전자의 Ct 값이 델타 Ct를 얻도록 내재성 유전자의 Ct에 대해 표준화한다. 수학식 $2^{-(\Delta Ct)}$ 는 RQ를 산출하기 위해 사용되었다.

[0579] 내재성 유전자의 다수는 표준화를 위한 컨트롤뿐만 아니라 표준화를 위해 다른 컨트롤로도 이용될 수 있다. 일례로 선호하는 내재성 유전자는 다음과 같은 특성이 있다: 예를 들면 암 성장과 같은 다른 상황 하에서 동일 조직에 본질적으로 발현된 유전자이다. 따라서, 그것은 qRT-PCR를 위한 실험적인 이유로 시료 또는 변화를 로딩할 때 cDNA 양의 차이를 표준화하기 위하여 이용될 수 있다.

[0580] 우리는 표준화를 위해 가능한 내재성 유전자로 다음 4개의 상이한 하우스키핑 유전자를 테스트하였다: 18S, B2M, PFN-1과 POLR2A. 마지막으로, POLR2A는 가장 안정된 유전자이고, 모든 산출과 통계에 내재성으로 사용되었다. 이의 발현 레벨은 우리의 시험에서 문제된 유전자와는 유사하고 시험에서 선정된 유전자에 비해 비교적 높은 발현도를 가지는 18S와 비교하면 차이가 있다. POLR2A, B2M, PFN1, HMBS, G6PD, 또는 PABPN1와 같은 내인성 바이오마커 또는 또 다른 안정한 유전자는 그들이 필요로 한다면 본 발명의 표준화를 위해 사용될 수 있음을 고려한다.

[0581] 실시예 5: 자궁내막암 진단을 위한 프로파일

[0582] SVM(support vector machine) 기반의 알고리즘은 표 1의 마커 조합을 확인하는데 사용되었다. 표 1은 자궁내막암 및/또는 자궁내막암을 가질 증가된 가능성을 예측하는데 유용하다. 특히, 공개적으로 사용 가능한 프로그램 DTREG 프로그램은 데이터를 분석하는데 사용되었다. (www.DTREG.COM 참조)

[0583] SVM(support vector machine) 알고리즘은 서로 다른 표현형을 가진 개체군을 분리하기 위해 유전자 발현 프로파일을 식별하는 등 다양하게 활용될 수 있다. 알고리즘 후속 개념은 데이터의 다차원 표시이다. 예를 들어, 각 마커는 다른 차원 상에 풀랫되고, 표현형을 분리할 수 있는 데이터의 이러한 다차원 표시를 통해 평면(plane)을 탐색한다. "중앙"으로의 플랜은 분리된 초평면과 해결책을 나타낸다: 하나의 카테고리(예를 들면, 암)로 나뉘는 라인의 한쪽에 떨어지는 해결책(예를 들면, 주어진 임계값 이상의 발현 레벨) 및 다른 카테고리(예를 들면, 암 아님)에 해당하는 라인의 다른 쪽을 따르는 해결책(예를 들면, 주어진 임계값 이상의 발현 레벨). 분리 초평면 수는 각각의 데이터 세트로 사용 가능하다. 문제는 최고의 분리 초평면이다. SVM(support vector machine) 이론에서 최선의 해결책을 최대 한계 초평면(maximum margin hyperplane)으로 불린다. 이 최대 한계 초평면은 2 그룹으로 분리된 하나이며, 주어진 발현 프로파일 중 어느 하나에서 최대한의 거리를 채택한다.

[0584] 각각의 유전자는 높은 민감도와 특이도를 보여주지만 몇 가지 유전자를 결합하면 이러한 매개 변수도 더 높아진다. 민감도, 특이도 및 AUROC 유전자의 몇 가지 예들은 2개에서 2개, 3개에서 3개, 4개에서 4개, 5개에서 5개, 6개에서 6개, 7개에서 7개, 그리고 이들 모두를 조합했다. 데이터의 요약은 하기 표를 참조.

[0585] [표 11] 조합에 대한 예측치를 요약한 데이터

combinations	sensitivity	specificity	AUROC
IKBKE+P4HB	91.67%	100.00%	0.978
IKBKE+SOCS2	79.17%	96.67%	0.951
P4HB+SOCS2	91.67%	100.00%	1
GMP+IKBKE	79.17%	90.00%	0.915
GMP+P4HB	95.83%	96.67%	0.982
GMP+SOCS2	100.00%	86.67%	0.999
GMP+SOCS2+IKBKE	95.83%	100.00%	1
GMP+SOCS2+P4HB	91.67%	100.00%	0.983
GMP+IKBKE+P4HB	91.67%	100.00%	0.978
IKBKE+P4HB+SOCS2	91.67%	100.00%	0.981
GMP+IKBKE+P4HB+SOCS2	100.00%	100.00%	1
GMP+SOCS2+IKBKE+EPSSL2	91.67%	100.00%	0.993
GMP+SOCS2+P4HB+EPSSL2	91.67%	100.00%	0.976
GMP+IKBKE+P4HB+EPSSL2	91.67%	100.00%	0.976
IKBKE+P4HB+SOCS2+EPSSL2	87.50%	100.00%	0.981
GMP+IKBKE+P4HB+SOCS2+DDR1	91.67%	100.00%	1
GMP+IKBKE+P4HB+SOCS2+EPSSL2+PPPIR16A	91.67%	100.00%	0.999
GMP+IKBKE+P4HB+SOCS2+PHKG2+RASSF7	95.83%	100.00%	1
GMP+IKBKE+P4HB+SOCS2+DDR1+EPSSL2	95.83%	100.00%	1
GMP+IKBKE+P4HB+SOCS2+EPSSL2+PPPIR16A+DDR1	95.83%	100.00%	1
DDR1+EPSSL2+GMP+IKBKE+P2RX4+P4HB+PHKG2+PPP1R16A+RASSF7+SIRT6+TJP3+SOCS2	100.00%	100.00%	1
DDR1+EPSSL2+GMP+IKBKE+P2RX4+P4HB+PHKG2+PPP1R16A+RASSF7+SIRT6+TJP3+SOCS2+RNF183	100.00%	100.00%	1
ALL TOGETHER: 20 GENES	100.00%	100.00%	1

[0586]

[0587] 상기 표에서 볼 수 있는 바와 같이, 본 발명의 바이오마커의 조합에 대해 매우 높은 민감도 및 특이도를 얻었으며, AUROC 수치가 매우 높게 나타났다. 따라서, 이러한 결과는 ACAC1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 및 DCN으로부터 선택된 둘 이상의 마커의 조합이 예기치 않게도 자궁내막암을 진단 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 예측하기 위한 좋은 민감도 및 특이도를 제공함을 보여준다. 이러한 결과는 자궁액으로부터의 시료에서 얻어졌으며, 이는 자궁액에서 검출된 바이오마커의 조합이 자궁내막암 진단 및/또는 특성화에 유용할 수 있음을 나타낸다. 또한, 이러한 결과가 폐경 전후 여성의 시료로부터 얻어졌으므로, 따라서 이는 이러한 타입의 환자 전반에 걸쳐 마커 세트를 시험할 수 있음을 나타낸다. 다른 프로그램과 알고리즘이 프로파일이나 평거프린트 패턴에 사용될 수 있음을 주목한다. 본 발명은 여기에 사용되는 것과 같이 DTREG와 다른 프로그램과 알고리즘을 사용하여 프로파일 및/또는 평거프린트 패턴을 포함할 예정이다. 표 11에 확인된 프로파일은 표 1의 바이오마커의 조합이 자궁내막암에 우수한 민감도 및 특이도를 가짐을 설명하기 위한 비제한적 예이다.

[0588] 추가 조합

[0589] 진단 검사의 타당성(validity)을 정의하더라도 민감도와 특이도의 값은 특정 시험 결과의 임상 의사 결정을 내릴 때 관련 정보를 제공하지 못하는 단점이 있다. 그러나, 그것들은 시험에 대해 고유 특성의 장점을 가지고 있으며, 그것이 적용하는 개체군에서 질병의 유행과는 관계없이 타당성을 정의한다

[0590] 민감도

[0591] 이것은 정확히 개별 환자를 분류하는 확률 또는 암을 가진 개체가 진단 시험에서 긍정적인 결과를 얻을 확률이다.

[0592] 특이도

[0593] 이것은 정확히 건강한 개체를 분류하는 확률 또는 건강한 개체가 진단 시험에서 부정적인 결과를 얻을 확률이다. 그러므로 민감도와 특이도는 진단 검사의 타당성을 평가할 수 있다. 그러나 이러한 개념이 임상 실습에 도움이 많이 되지 않는다. 환자가 진단 시험을 겪을 때, 의사는 그들의 진단에 관하여 사전 정보가 없어 다음과 같은 질문이 생긴다: 시험 상 긍정적(또는 부정적)인 결과? 시험된 개체가 질병이 있을(또는 없을) 확률은 어떠한가? 이러한 확률은 특정 시험에서의 양성 예측치와 음성 예측치로 알려졌다. 양성 예측치는 진단 적용 시 개체는 긍정적 결과가 있는 경우에 질병이 있을 확률이다. 음성 예측치는 시험에 부정적인 결과를 얻은 개체가 실제로 건강할 확률이다. 임상의는 오진으로 암을 가진 사람들을 인정할 수 없으므로 높은 음성 예측치를 가진 진단 시험을 선호한다. 이런 이유로 우리는 가장 높은 음성 예측치를 준 이러한 조합에 우선순위를 매겼다.

[0594] 표 12에 나타낸 수치는 자궁액 시료에서의 RT-PCR에 의해 측정된 표시 마커를 사용하여 산출되었다.

[0595] [표 12]

combinations	DTREG-SVM				
	sensitivity	specificity	AUROC	NPV	PPV
P4HB+SOCS2	91.67%	100.00%	1	93.75%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2	100.00%	100.00%	1	100.00%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+FA STKD1	100.00%	100.00%	1	100.00%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+DDR1	95.83%	100.00%	1	96.77%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+PHKG2	91.67%	100.00%	1	93.75%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+SIRT6	91.67%	100.00%	1	93.75%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+ACAA1	100.00%	100.00%	1	100.00%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+AP1M2	91.67%	96.67%	0.979	93.55%	95.65%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+EFEMP2	91.67%	100.00%	1	93.75%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+EP S8L2	91.67%	100.00%	1	93.75%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+P2RX4	83.33%	96.67%	0.964	87.88%	95.24%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+PPFIBP2	91.67%	96.67%	0.979	93.55%	95.65%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+PPP1R16A	95.83%	100.00%	1	96.77%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+ACAA1+FA STKD1	100.00%	100.00%	1	100.00%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+FA STKD1+PHKG2	100.00%	100.00%	1	100.00%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+FA STKD1+SIRT6	100.00%	100.00%	1	100.00%	100.00%
ACAA1+AP1M2+EP S8L2+IKBKE+P2RX4+P4HB+PPFIBP2+PPP1R16A+SIRT6+EFEMP2	100.00%	100.00%	1	100.00%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+EFEMP2	100.00%	93.33%	0.999	100.00%	92.31%
DDR1+FA STKD1+GMIP+IKBKE+P4HB+PHKG2+SIRT6+EFEMP2+SOCS2	100.00%	100.00%	1	100.00%	100.00%
DDR1+FA STKD1+GMIP+IKBKE+P4HB+PHKG2+SIRT6+EFEMP2	100.00%	100.00%	1	100.00%	100.00%
P4HB+EFEMP2+IKBKE+GMIP+FA STKD1	100.00%	100.00%	1	100.00%	100.00%

[0596]

[0597] 조합은 도 18 (P4HB, EFEMP2, SIRT6, DDR1, GMIP 및 FASTKD1)와 도 19 (P4HB, EFEMP2, SIRT6, PHKG2, GMIP 및 FASTKD1)에 나타내고, 모든 20개 마커의 조합은 민감도, 특이도, 100%의 NPVs와 PPVs 및 1의 AUROCs를 가진다.

[0598]

음성 예측치(Negative Predictive Value)의 최대화: 새로운 시료: 다음 특징의 추가 시료를 갖는 다음 분석에서 시료의 총 양(33개의 종양 시료 및 48개의 비종양 시료)을 제공하는 3개의 새로운 암 시료와 24개의 비종양 시료

Aspirates from women with a tumor	Sample Diagnosis	Tumor Grade	FIGO stage
31	Endometroid carcinoma	G1	IA
32	Endometroid carcinoma	G2	IB
33	Endometroid/squamo-transitional	G3	IA

Control aspirates
4 pre-menopausal in secretory phase
5 pre-menopausal in proliferative phase
4 pre-menopausal (unknown cycle phase)
11 aspirates from postmenopausal women

[0599]

- [0601] 유전자 ACAA1, AP1M2, EPS8L2, IKBKE, P2RX4, P4HB, PPFIBP2, PPP1R16A, SIRT6 및 EFEMP2의 다음과 같은 조합을 사용하여 48개의 비종양 시료와 33개의 종양 시료에 대한 암 위험도를 산출한 결과를 도 17에 나타내었다.
- [0602] 도 18은 FASTKD1, GMIP, P4HB, EFEMP2, DDR1 및 SIRT6을 사용하여 48개의 비종양 시료 및 33개의 종양 시료에 대한 암의 산출 위험도를 보여준다.
- [0603] 도 19는 FASTKD1, GMIP, P4HB, EFEMP2, PHKG2 및 SIRT6을 사용하여 48개의 비종양 시료 및 33개의 종양 시료에 대한 암의 산출 위험도를 보여준다.
- [0604] 도 17에서와 볼 수 있는 바와 같이, 첫 번째 조합은 모든 시료를 정확히 분류할 수 있으나, 암을 가진 일부 건강한 시료의 백분율은 50%에 매우 가깝다: 몇몇 암 시료는 이러한 조합을 사용할 때 너무 가까워서 잘못 분류하였다. 요약하면, 오진한 암 환자가 잘못 분류되는 위험이 있다. 도 18과 도 19에 있는 조합이 1개 그리고 2개의 건강한 환자 시료를 각각 잘못 분류하더라도, 이를 둘 다 모든 암 환자를 정확히 분류하고 이전 조합 보다 암 위험도의 더 높은 백분율로 분류한다. 그러한 이유로 이러한 조합은 임상 관점에서 중요하다.

실시예 6: 표 1의 바이오마커에 상응하는 단백질 검출

- [0605] 표 1의 바이오마커에 상응하는 단백질 검출은 당업자에게 사용가능한 임의의 수단에 의해 이뤄졌다. 이러한 방법에 따라, 대조군(또는 대조군 수치 확립)과 발병 개체로부터 시료를 얻고(예를 들면, 혈청, 조직 및 자궁액), 특정 바이오마커에 대한 선택적 또는 특이적인 항체를 갖는 프로브를 넣는다. 단백질 검출을 위한 방법은 웨스턴 블랏 분석에 의하며, P4HB의 경우로 예시된다.
- [0606] 이를 시료에서 P4HB의 단백질 레벨 (대략 60 kDa)을 테스트하기 위한 정상적인 자궁 내막 조직 및 종양 자궁내막암 조직에서 인간 시료에 대한 웨스턴 블랏 분석.
- [0607] 각 시료의 총 단백질 추출물 40 ug을 젤에 로딩하였다. 도 10에서 볼 수 있듯이, 종양 시료는 정상 조직에 비해 P4HB에 대해 훨씬 더 강하게 얼룩졌다.
- [0608] 시험된 시료는 4개의 정상 조직(N) 및 4개의 종양 조직(T)를 포함한다. 정상과 종양 조직은 동일한 환자에게서 얻었다. 양성 대조군으로서: 자궁내막 종양 세포주 Isikawa로부터 얻은 총 단백질 추출물. 사용된 항체: LifeSpan사의 LS-C38385.
- [0609] 그 결과는 어레이와 TaqMan 실험에서 얻어진 결과를 단백질 레벨으로 확인한다.
- [0610] 웨스턴 블랏 분석을 AP1M2, IKBKE, EPS8L2, DDR1, CGN 및 TJP3에 대해 실시하였다. 도 10을 보시오. 이러한 결과는 이러한 바이오마커에 대한 어레이와 TaqMan 실험에서 얻어진 결과를 단백질 레벨으로 확인한다.
- [0611] 면역조직화학법 유효성에 대해 조직 마이크로어레이가 구성되었다. 자궁내막암의 다른 유형과 등급에 정상 조직에 대한 보정 범위를 커버하기 위하여 70개의 파라핀 포매 암(56개의 자궁내막암, 6개의 장액성 암종, 1개의 점액소, 4개의 투명세포 암, 3개의 암육종) 및 11개의 비종양성 자궁내막(4개의 위축성, 3개의 증식성, 1개의 분비 자궁내막 및 3개의 과형성)으로부터 나타난 면적은 신중히 선별되고 개별 파라핀 구획 상에 표시하였다. 직경 1mm의 2개의 조직 코어는 각 파라핀 구획에서 얻어지고 새로운 파라핀 구획에 정확히 배열되었다. 5 μm의 섹션은 모든 조직 마이크로어레이 파라핀 구획에서 얻어졌다. 프로토콜은 Institutional Review Board at Hospital Vall D'Hbron에 의해 승인받고, 모든 환자로부터 정보 동의를 받았다. P4HB, PPP1R16A 및 EPS8L2는 항원 회복을 위해 구연산염 완충액 pH 7,3으로 간접 면역페옥시다제 분석에 의해 검출되었다. 섹션은 1:500 및 1:100의 희석비로 1시간 동안 실온에서 P4HB (LS-C38385)와 PPP1R16A (H00084988-M06)에 대한 1차 항체와 배양되고 1:100의 희석비로 밤새 EPS8L2 (H00064787-B01)에 대한 1차 항체와 배양되었다. 그런 다음, 섹션을 페옥시다제 컨쥬게이티드 고트 안티-마우스 이뮤노글로불린(peroxidase conjugated goat anti-mouse immunoglobulin, EnVision Dual System, DAKO, Glostrup, Denmark)과 함께 배양하였다. 내인성 페옥시다제 활성은 3% H₂O₂로 퀸칭되었다. 섹션은 세척되고, 반응은 디아미노벤지딘으로 진행되고 이후 헤마톡실린으로 대비염색을 수행하였다. 얼룩 정도와 양성 세포의 백분율을 기록하면서 단백질의 반정량법 평가는 3명의 독립적인 조사자에 의해 실시되었다.

- [0612] TMA 면역조직화학법으로 정상의 자궁내막 동맥에 비교 시 종양성 동맥에서 3개의 단백질의 상이한 발현을 확인하였다. P4HB, PPP1R16A 및 EPS8L2는 모든 암 조직학 유형 및 등급에 있는 종양성 세포 내 특이한 세포질성 발현, 및 부재 또는 정상 상피 동맥 내 희미한 세포질성 얼룩으로 존재한다. 이러한 결과는 여기에 기술된 마이크

로어레이와 정량적인 PCR 실험에서 얻어진 결과를 단백질 레벨으로 확인한다.

[0614] 실시예 7: ACAA1

[0615] ACAA1는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 ACAA1가 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있고, 놀랍게도 ACAA1가 실시예 2-4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5는 ACAA1가 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주는 다른 바이오마커와 조합될 수 있음을 보여준다.

[0616] ACAA1에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000333167을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

[0617] SEQ ID NO: 1

```

1 ATGTGGTTCTGCGCGTGTGCGGACGGCTGTCGTTAACCTCGCGGTCAAGTCCCGGACTG
61 GTGGCTGGTCTGCAGGGITGACCTCGCAATTCAGAGGCTGCAGGTAGTGTGGCCACCC
121 TGAGGGGGTCCGGCCGATTCCGGCTGGATGCCAGGGCGCCTGCCCTGACGGGTGCC
181 CGCAGGCCCTCGGGCGGGACGTGGTGGTGCACGGGGCGGCACGGCCATCTGGCGGG
241 CGGGCCGGCGGCTCAAGGACACCACCCCCGACGAGCTCTCTCGGCAGTCATGACCG
301 CGGTTCTCAAGGACGTGAATCTGAGGCCGAAACAGCTGGGGACATCTGTGCGGAAATG
361 TGCTGCAGCCTGGGGCGGGCAATCATGGCCGAATCGCCAGTTCTGAGTGACATCC
421 CGGAGACTGTGCCTTGTCCACTGTCAATAGACAGTGTGCGTGGGGCTACAGGCAGTGG
481 CCAGCATAGCAGGTGGCATCAGAAATGGGCTTATGACATTGGCATGGCTGTGGGTGG
541 AGTCCATGCCCCGGCTGACAGAGGGAACCTGGAAATATTACTTCGCGCTTGATGGAGA
601 AGGAGAAGGCCAGAGATTGCGTATTCCTATGGGATAACCTCTGAGAATGTGGCTGAGC
661 GGTGGCATTTACGGGAGAACGAGGATACTTGCCTGGCTTCCAGCAGAAGGCAG
721 CAAGAGCCCAGAGCAAGGGCTTTCCAAGCTGAGATTGTGCCTGTGACCAACCACGGTCC
781 ATGATGACAAGGGCACCAAGAGGAGCATCTACTGTGACCCAGGATGAGGGTATCCGGCCCA
841 GCACCACTGGAGGGCTGGCCAAACTGAAGCCCTGCTTCAGAGAAAGATGTTCTACCA
901 CAGCTGGAAACTCTAGCCAGGTGAGTGTGGGAGCTGCCATCTGCTGGGGGAGGT
961 CCAAGGCAGAAAGAGTTGGGCTTCCCACCTTGGGGTCTGAGGTCTTATGCACTGGITG
1021 GGGTCCCACCTGACATCATGGGATTGGACCTGCCATGCCATCCCAGTAGCTTGC
1081 AAGCAGGGCTGACAGTGTGAGTGCAGTGGACATCTCGAGATCAATGAGGCCTTGCAGGCC
1141 AGGCTGCCACTGTGTGGAGAAGCTACGACTCCCCCTGAGAAGGTGAACCCCTGGGGG
1201 GTGCACTGGCCTTAGGGCACCCACTGGGCTGCACTGGGCACGACAGGTCTACCGCTGC
1261 TCAATGAGCTGAAGGCCGTGGAAAGAGGGCATACGGAGTGGTGTCCATGTGCATGGGA
1321 CTGAATGGGAGCCGTGCCCTTGAATACCCCTGGAACTGAGTGAAGGTCCCAGGCTG
1381 GAGGCCTACGCAGACAGCTGCTGCTAGCAGCAAGGCAGTAACACCAACAAAGCAA
1441 AACACATGGAAAACTCAGCAGCTGGTGGTGGCAGTGGACAGATCAAGGCACCTICAA
1501 CTCATITGAAAATGTGAACACTGATGACATGGTATAGGAGTGGGTGGGTGAGCCA
1561 CCCATCAGACCCCTTTAGCTGTCAAGATAAAAGCAGCCTGGGTACCCAGGCCACAAG
1621 GCCATGGTTAATTCTAAGGCAAGGAAATCCATGGATGAGAAGTGCATGGCATAGTA
1681 AAAGTGCATGAATT

```

[0618]

[0619] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000333664를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

[0620] SEQ ID NO: 2

```

1 MQLQVVLGHLRGPADSGWMPQAAPCLSGAPQASAADVHHGRRTAICRAGRGGFKDTT
61 PDELLSAVMTAVLKDVLRLPEQLGDIKVGNVLQPGAGAIMARIAQFLSDIPETVPLSTVN
121 RQCSSLQAVASIAAGGIRNGSYDIGHMACGVESMSLADRGNPGNITSRLMEKEKARDCLIP
181 MGITSENVAFERFGISREKQDTFALASQQKAARAQSKGCFQAEIVPVTTVHDDKGTKRSI
241 TVTQDEGIRPSTTMEGLAKLPKFKKDGSTTAGNNSQVSDGAAILLARRSKAEEGLGLPI
301 LGVLRSYAVVGVPDIMGIGPAYAIPVALQKAGLTVSDVDFIFEINEAFASQAAVCVEKLR
361 LPPEKVNPLGGAVALGHPLGCTGARQVITLLNELKRRGKRAYGVVSMCIGTGMGAAAVFE
421 YPGN

```

[0621]

[0622] 서열 ACAA1 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 및/또는 프라이머 3 과 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[0623] ACAA1 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[0624] 정방향 SEQ ID NO:3 GAGCTTCTCTCGGCAGTCAT

[0625] 역방향 SEQ ID NO:4 CTCAGAAACTGGCGATTC

- [0626] 정방향 SEQ ID NO:5 GCAATCATGGCCCGAATC
- [0627] 역방향 SEQ ID NO:6 CCCCGACGAACACTGTCTAT
- [0628] 정방향 SEQ ID NO:7 GTGCCTTGTCCACTGTCAA
- [0629] 역방향 SEQ ID NO:8 ACAGGCCATGCCAATGTC
- [0630] 정방향 SEQ ID NO:9 TCACGGGAGAAGCAGGATAC
- [0631] 역방향 SEQ ID NO:10 CTCTGGTGCCCTGTCAATC
- [0632] 정방향 SEQ ID NO:11 GGCTGACAGTGAGTGACGTG
- [0633] 역방향 SEQ ID NO:12 AGGGGGTTCACCTCTCAG
- [0634] 정방향 SEQ ID NO:13 GTGGCATCAGAAATGGGTCT
- [0635] 역방향 SEQ ID NO:14 CTCTGGCCTCTCCTCTCC
- [0636] 정방향 SEQ ID NO:15 ATTACTTCGCGCTTGATGGA
- [0637] 역방향 SEQ ID NO:16 AGGGCAAAGGTATCCTGCTT
- [0638] 정방향 SEQ ID NO:17 GCCTGCCTCAAGAAAGATG
- [0639] 역방향 SEQ ID NO:18 TAAGACCTCAGGACCCAAAG
- [0640] 정방향 SEQ ID NO:19 TGGGGTCCTGAGGTCTTATG
- [0641] 역방향 SEQ ID NO:20 TCTCGAAGATGTCCACGTCA
- [0642] 정방향 SEQ ID NO:21 GTGGCATCAGAAATGGGTCT
- [0643] 역방향 SEQ ID NO:22 AGGGCAAAGGTATCCTGCTT
- [0644] 정방향 SEQ ID NO:23 TGACCCAGGATGAGGGTATC
- [0645] 역방향 SEQ ID NO:24 TCTCGAAGATGTCCACGTCA
- [0646] 정방향 SEQ ID NO:25 GGAGACTGTGCCTTGTCCA
- [0647] 역방향 SEQ ID NO:26 CTCTGTCAGCCAGGGACAT
- [0648] 프라이머의 다른 세트는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [0649] ACAA1 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다.
- [0650] 프로브의 다른 예를 포함한다.
- [0651] SEQID NO:27 CGGTTCTCAAGGACGTGAAT
- [0652] SEQ ID NO:28 AGTGACATCCGGAGACTGT
- [0653] SEQ ID NO:29 GTGGCATCAGAAATGGGTCT
- [0654] SEQ ID NO:30 AGCTGAGATTGTGCCTGTGA
- [0655] SEQ ID NO:31 ATCAATGAGGCCTTGCAAG
- [0656] SEQ ID NO:32 ACAGAGGGAACCTGGAAAT
- [0657] SEQ ID NO:33 GATTGCCTGATTCTATGGG
- [0658] SEQ ID NO:34 GTCCAAGGCAGAAGAGTTGG
- [0659] SEQ ID NO:35 ATGCCATCCCAGTAGCTTTG
- [0660] SEQ ID NO:36 GCCTGTGGATAACCTCTGA

- [0661] SEQ ID NO:37 AAACTGAAGCCTGCCTCAA
- [0662] SEQ ID NO:38 ATAGACAGTGTTCGTCGGGG
- [0663] 마이크로어레이에 사용된 ACAA1 핵산 검출용 프로브는 다음과 같다:
- [0664] SEQ ID NO:39 GCTACCGAGACAGTCCTGCTCTAGCAGCAAGGCAGTAACACCAAA
- [0665] AAGCAAAACCA
- [0666] ACAA1에 대한 다른 프로브는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [0667] ACAA1에 대한 항체로서, 아틀라스 항체(다만 첫 번째 전사물을 인식)에서 래빗 폴리클로날 항-ACAA1 Cat# HPA0067649, 및 전장의 인간 ACAA1 단백질에 대해 제작된 마우스 폴리클로날 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0668] Catalog # : H00000030-B01 from abnova (MaxPab).
- [0669] 실시예 8: AP1M2
- [0670] D9Ert818e, HSMU1B, MU-1B, MU1B로 알려져 있는 AP1M2(어답터-관련된 단백질 복합체 1, 2 서브유닛)는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 AP1M2가 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있고, 놀랍게도 AP1M2가 실시예 2-4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 확인하였다. 실시예 5에서 AP1M2가 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.
- [0671] AP1M2는 세포 내에서 여러 소포 수송 경로에 중추적인 역할을 하는 이종사량체 클라트린 어답터-관련 단백질 복합체 1 (AP-1)의 서브유닛이다. 이 단백질은 티로신-기반 분류 신호와 상호 작용이 가능하다. AP1는 상피 세포에서 독점적으로 발현된다. 모든 AP 복합체는 100-130 kDa의 두개의 큰 서브유닛(AP1에 있는 α 및 β 1), 50 kDa의 중간 서브유닛 (AP1에 있는 μ 1), 및 17-20 kDa의 작은 서브유닛(AP1에 있는 σ 1)을 포함한다. PMID: 10338135
- [0672] 클라트린-코팅 소포에는, AP-2이 지질 이중층과 클라트린 격자 사이에 위치되어 있고, 아마도 막에 클라트린이 고정된다. AP1M2는 특히 극성화된 상피 세포와 일부 외분비 세포로 발현되는 Mu1B라 불리는 어답터 중간 사슬류의 하나이다. Mu1B은 AP-1의 보편적으로 발현된 Mu1A 서브유닛(아미노산 레벨에서 79 % 유사)과 매우 밀접하게 관련되어 있다.
- [0673] AP1M2에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000250244을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

[0674]

SEQ ID NO: 40

```
GGCGCTTCCGAGGAAGAAGGAAGCGGCCGCCCCATCGCCTCCCGCCTCCCTCCCCGACTCCTAAGTC
CTTCGGCCGCCACCATGTCCGCCTCGCTGTCTTCATTCTGACGTTAAGGGCAAGCCATTGATCAGCCG
CAACTACAAGGGCAGTGTGGCCATGAGCAAGATTGAGCACTTCATGCCCTTGCTGGTACAGCGGGAGGAG
GAAGGCGCCCTGGCCCCGCTGCTGAGCCACGGCACGGGAGGTCCACTTCTATGGATCAAACACAGCAACCTCT
ACTTGGTGGCCACCACATCGAAGAATGCCAATGCCCTGGTGTACTCTTCTGTATAAGACAATAGA
GGTATTCTGCAGAATACCTCAAGGAGCTGGAGGAGGAGACATCCGGGACAACTTGTATCGTACAG
TTGCTGGACGAGCTCATGGACTTTGGCTCCCGAGACCACCGACAGCAAGATCCTGAGGAGTACATCA
CTCAGCAGAGCAACAAGCTGGAGACGGGCAAGTCACGGGTGCCACCCACTGTACCAACGCTGTGTCCTG
GCGCTCCGAGGGTATCAAGTATAAGAAGAACGAGGTCTTCATTGATGTACAGAGTGTCAACCTGCTG
GTCAATGCCAACGGCAGCGCCTCTGAGCAGAAATCGTCGGTACCATCAAGCTCAAGGTGTTCTGTCAG
GAATGCCAGAGCTGGGCTGGGCTCAATGACCGCGTCTCGAGCTACTGGCCGAGCAAGAACAA
ATCAGTAGAGCTGGAGGAATGAAAATCCACCAAGTGTGCGTGGCTCTCGCTTGACAACGACCGCACC
ATCTCCTCATCCCGCTGATGGTACATTGAGCTCATGTACACCGCCTCAGCACCCAGGTCAAGCCAC
TGATCTGGATTGAGCTGTGTCATTGAGAAAGTTCTCCACAGCCGCGTGGAGATCATGGTCAAGGCCAAGGG
GCAGTTAAAGAAACAGTCAGTGGCCAACGGTGTGGAGATATCTGTCCTGTACCCAGCGATGCCACTCC
CCCAGATTCAAGACCAAGTGTGGGCAAGTATGTGCGGAGAGAAACGTCGTGATTTGGAGTATTA
AGTCTTCCCAGGGGCAAGGAGTACTTGATGCGAGCCCACTTGGCCTCCCCAGTGTGAAAAGGAAGA
GGTGGAGGGCCGGCCCCCATCGGGGTCAGATTGAGATCCCTACTTCACCGTCTCTGGGATCCAGGTC
CGATACATGAAGATCATTGAGAAAAGTGGTTACCAAGGGCCCTGGGCTCGCTACATCACCCAGAGTG
GCGATTACCAACTCGTACCGAGCTAGAAGGGAGAAGAGATGGGGCTTGAAACACGGGGCTTACAGC
CCCCGATGCAGATTAGAGGGAGGGCAGGTGCGGGCTGTGTGTGAGGGCAGGTCTGGACT
TGGCAGTTCTGCTCCAGCACCCGCCCCCTTCCTACCTCTTCTTATCCATAGGCTGGGAGAGAAAC
TCTCTGCTTCCCTCGCAGTGCCTCTGCAATTACCTGCCTAGCGGGTGTGCGGGTCCCTCCTACAC
TGAAGTCCCCCTCGCAGTGCCTCTGCAATTACCTGCCTAGCGGGTGTGCGGGTCCCTCCTACAC
GCCGCTGAGCCAGAGGTCCGCTGGCCCTCCTGAATTTAGGATGTCAATTAAAGATGAATCTA
```

[0675]

대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000250244를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

[0677]

SEQ ID NO: 41

```
MSASAVFILDVKKGKPLISRNYKGDVAMSKIEHFMPLLVQREEEGALAPLLSHGQVHFLWIKHSNLVLVATTSKNA
NASLVYSFLYKTIIEVFCYFKELEES
IRDNFVIVYELLDELMDFGFPQTTDSKILQEYITQQSNKLETGKSRVPPTVTNAVSWR
SEGIKYKKNEVFLIDVSVNLLNVANGSVLLSEIVGTTIKLKVFSLGMPELRLGLNDRV
LFELTGRSKNKSVELEDVKFHQCVCVRLSRFDNDRTISFIPPDGDFELMSYRLSTQVKPL
IWIESVIEKFHSRVEIMVKAKQFKKQSVANGVEISVPVPSDADSPRFKTSVGSAKY
VPERNVVIWISIKSFPGGKEYLMRAHFLGLPSVEKEEVEGRPPIGVKFEIPYFTVSGIQV
RYMKIIEKSGYQALPWVRYITQSGDYQLRTS
```

[0678]

서열 ENST00000250244 증폭용 프라이머는 올리고 Calc와 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[0680]

AP1M2 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[0681]

정방향 SEQ ID NO:42 CGCCACCATGTCCGCCTCGGCTG

[0682]

역방향 SEQ ID NO:43 GCTCAATCTGCTCATGGCAC (Ex2)

[0683]

정방향 SEQ ID NO:44 CAGGTCCACTTCTATGGATC (ex 2)

[0684]

역방향 SEQ ID NO:45 CAAAGTTGCCGGATGCTC (Ex4)

[0685]

정방향 SEQ ID NO:46 CGCTCCGAGGGTATCAAG (EX5)

[0686]

역방향 SEQ ID NO:47 CTTGCTGCGGCCAGTGAGC (ex6-7)

[0687]

정방향 SEQ ID NO:48 GACTTGAGCTCATGTCATACC (Ex7)

[0688]

역방향 SEQ ID NO:49 CTTAATACTCCAAATCACGACG (Ex9)

[0689]

정방향 SEQ ID NO:50 GTTGAGATCCCCTACTTC (Ex10)

[0690]

역방향 SEQ ID NO:51 GCCTGGTAACCCTTCTCAATG (Ex11)

[0691]

정방향 SEQ ID NO:52 CTGGGTTCGCTACATCACC (Ex11)

[0692]

역방향 SEQ ID NO:53 GCCCGTGTCAAGC (Ex12)

- [0693] 정방향 SEQ ID NO:54 CATGCCTTGCTGGTACAG (Ex2)
- [0694] 역방향 SEQ ID NO:55 GAGTACACCAGGGAGGCATTG (Ex3)
- [0695] 정방향 SEQ ID NO:56 CTCCCTGGTGTACTCCTTC (Ex3)
- [0696] 역방향 SEQ ID NO:57 GCTGTCGGTGGTCTGCGGGAA G (Ex4)
- [0697] 정방향 SEQ ID NO:58 CAGCAAGATCCTGCAGGAG (Ex4-5)
- [0698] 역방향 SEQ ID NO:59 CAGGTTGACAGACTCTATG (Ex5)
- [0699] 프라이머의 다른 세트는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [0700] AP1M2 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다.
- [0701] 프로브의 예를 포함한다:
- [0702] SEQ ID NO:60 ATGAAGAAATAGAAGAGGGGCTTGAAGTCCTCCTCGAGTGCCTTGTGCAATTACCTG
- [0703] CCTG
- [0704] SEQ ID NO:61 CCAGGTCCACTCCTATGGATCAAACACAGCAACCTCTACTTGGTGGCCACCACATCG
- [0705] SEQ ID NO:62 GACAATAGAGGTATTCTGCGAATACTCAAGGAGCTGGAGGAG
- [0706] SEQ ID NO:63 CAATGACCGCGTGCTCTCGAGCTCACTGGCCGAGCAAGAACAAATCAGTAGA
- [0707] SEQ ID NO:64 TTTCCCGGGGGCAAGGAGTACTTGATGCGAGCCACTTGGCCTCCCCAGTGTGG
- [0708] AP1M2에 대한 다른 프로브는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [0709] AP1M2에 대한 항체로서, 아미노산 1-320을 포함하는 재조합 AP1M2 단백질 항원에 대한 친화성 정제된 래빗 폴리클로날 항체인 Proteintech Group, Inc사의 Cat# 10618-1-AP와 전장 단백질에 대한 마우스 폴리클로날 항체인 Abnova Cat# H00010053-B01를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0710] 실시예 9: CGN
- [0711] CGN(또한, DKFZp779N1112, FLJ39281, 및 KIAA1319로 알려진)는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1 차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 CGN 가 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있고, 놀랍게도 CGN 가 실시예 2-4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 CGN가 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.

[0712] CGN 에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000271636을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:65
 ENSG00000143375: gene, just one transcript
 ENST00000271636
 GAGGGAGCTCGAGGACGAGGGGGAGGGCCGGAGCTGCGCGTGCCTTGCCCCGAGCCCGAGCCCCGAGC
 CCGAGCCCGAGCCCGAGCCCGAACGCAAGCCTGGGAGCGCGGAGCCCGGCTAGGGACTCCCTCCT
 ATTAT**G**AGCAGGCACCCAAACATGGCTGAGCCCCGGGGCCCGTAGACCATGGAGTCCAGATTGCTTC
 ATCACAGAGCCAGTGAGTGGTGCAGAGATGGGACTCTACGTCGAGGTGGACGACGCCAGCTAAGGATG
 CAAGAGCCAGTACCTACGGGTTGCTGTGCGTGCAGGAAATCGCTGGGAGGCCCTTGTGGTGCTCAA
 CAGTGGGAGAAAGGCAGTGACTCCTTGGGGTCAAATCAAGGGGCCATGACCAAGGGGCCTCAGGA
 GCTCTGAGCTCAGATTGGAACCTCCCTGAGAACCCCTACTCTCAGGTCAAGGGATTCTGCCCTCGC
 AGAGCAGCACATCTGATGAGGAGCCTGGGGCTACTGGAATGAAAGCTACTCCGTTCCACTCCCAGGC
 CTCACTGGCAGGCCCTGGCCCAGTGGATCCTAGTAACAGAACAGCATGCTGGAGCTAGCCCCGAAA
 GTGGCTTCCCCAGGTAGCACCATTGACACTGCTCCCTGTCAGTGGACTCACTCATCAACAAGTTG
 ACAGTCAACTTGGAGGCCAGGCCGGGGTGGACTGGCCGGAAACACGGATGCTACCCCTGAACAGCG
 CAAACGGAGCAAGAGCCTGGACAGCCGCTCCCACGGGACACCTTGAGGAACGGGAGCGCCAGTCCACC
 AACCACTGGACCTCTAGCACAAAATATGACAACCATGTGGCACTTCGAAGCAGGCCAGAGCCAGA
 ACCTGAGTCCTCTCAGTGGCTTACGCCGTTCTCGTCAGACTCAGGACTGGGCCTTCAGAGTTTGAGGA
 GCCCGGGAGGAGTGCACAGGACCCACCATGCTGCAACTCAAACCTCAGACCTTCGAGACCAG

[0713]

CAGGAGGCAGCCCCACCAGGCAGTGTGGACCATATGAAGGCCACCATCTATGGCATCCTGAGGGAGGGAA
 GCTCAGAAAGTGAACCTCTGTGAGGAGGAAGGTTAGTTGGTGTGGAGAAGATGCAAGCCTCTAGTGAT
 GGTTCTCTGGTCTACTAAGGCCGTGGCAGGGCAGGGTGAAGCTTACCGAAAAGTGGAGGAGCTACAG
 CGAAAGCTGGATGAAAGAGGTAAGAAGCAGCAGAAGCTAGAGCCATCCAAGTGGGCTGGAGCAGCAGC
 TGGAGGAGAAAACAGAAAGAGTGCAGGCCACTGCAAGGAGCTGCTGGAGAGGAAGGGGGAGGCCCAGCA
 GAGCAACAAGGAGCTCCAGAACATGAAGGCCCTTGGACCAGGGTGAAGATTTAGACATGGGTGGAG
 ACCCAGGTGATGGAGCTGCAAGAACATGTCCAGGGTCTGGAGGAGCTAAGGAGGTGTTAC
 TGAAGGACCTGTTAGAGACCCGGAACTTCTGGAAGAGGTCTGGAGGGAAACAGCGAGTAGAGGAGCA
 GCTGAGGCTGCGGGAGCGGGAGTTGACAGCCCTGAAGGGGGCCCTGAAGAGGAGTAGCCTCCGTGAC
 CAGGAGGTGGAACATGTCCGCCAGCAGTACCGAGACACAGAGCAGCTCCGAGGAGCATGCAAGATG
 CAACCCAGGACCATGCACTGGAGGGCAGAGGCAAGAAGATGTCAGCCCTTGTGCGAGGGCTGAGAG
 GGAGCTGGAGGAGACTTCAGAGGAGACAGGGGATTGGCAGAGTATGTCAGAAGAACAGGAGGATCTT
 AGAGCCACCAAGCAGGAACCTCTGCACTGGAGAAGGGAGATGGAAGAGGAGCTTGGAGAGA
 AGATAGAGGTCTGAGAGGAATTAGAGCAGGCCAGGAGCTAGTGTGGAGAGATACTGCCAGGTTGAGGT
 GCTCAAGAAGGAGCTGCTCCGGACACAGGAGGAGCTAACAGAACCTGCAAGGCCAGAGCAGGAG
 GTGGCTGGGACACCAGGGAGTTGAGAACAGCAGCTGGCGGCTCTGAGGGCTGAGGCTGATCGAG
 GTCGGGAGCTGGAGAACAGAACCTCCAGCTACAAAGACCCCTCAGCACTGGCACAGGACTGTGAAGA
 GGCTTCCAAGGCTAAGATGGTGGCAGGGAGAGGCAACAGTGTGGCTGGGGAGCGGGGGCCGAGTGGAG
 ACGACGCTCGGGAGACCCAGGAGAAAATGACGAATTCCGCCGGCAGTCAGCCCTGGGTTGGAGCAGCAG
 TGAAGGAGACTCGAGGTCTGTTGGATGGTGGAGCAGACTACGGACAAGCTGCACTG
 GCTGGAGGAGAGAACAGCAGCTGGAGGAGCCCTGAATGCGTCCCAGGAAGGGAGGGAGTCTGGCA
 GCAGCCAAGCGGGACTGGAGGCACGCCTAGAGGAGCTCAGCGGGGCTGGCCCGCTGGGGCAGGAGC
 AGCAGACACTGAACCGGGCCCTGGAGGAGGAAGGGAGCAGCGGGAGGTGCTCCGGCAGGCAAGGCTGA
 GCTGGAGGAGCAGAAGCGTTGCTGGACAGGACTGTGGACCCACTGAACAAGGAGTTGGAGAAGATCGGG
 GAGGACTCTAACGAAGCCCTGCACTGCAGCAGGCCAGCTGGAGGATTATAAGGAAAAGGCCGGCGGG
 AGGTGGCAGATGCCAGGCCAGGCCAGGGATTGGGCCAGTGAGGCTGAGAAGACCTCTGGAGGACTGAG
 CCGACTTCAGGATGAGATCCAGGGCTGCCAGGCCCTGAGGCTGAGGAGACACAGCC
 CGGCTGGACAAAGAGCTACTGGCCAGCAGTCAGGGCTGGAGCAAGAGGAGAGAACAGCGTT
 CCCAGGACGACAGGGCCGGCAGCTAACGGGAGCTCAGGCTGGAAACAGAGTTAGA
 TGAGGAGAAGAACACCCTGGAGCTGTAACAGATGGGTGAATCGTGGCCGGGACCAGGTGGATCAGCTG
 AGGACAGACTCATGCAGGAAGGTCTGCTCGCAGGACCTGGAGTGTGACAAAATCTCTGGAGAGAC
 AGAACAAAGGACCTGAAGGACCCGGTTGGCAGCTCAGAAGGCTTCAGAAGGCTAGTGCAGCCTCTCA
 GCTGAGTCCCAGAATCAGTTGTCAGGAGCGCTACAGGCTGAAGAGAGGGAGAACAGTTCTGCA
 TCTAACCATGAAAAGTGGACGGAAAGTTAACAGACTATCCATCCAGGATTGAAGACGAGCAGGGCAGCATG
 TCAATGACCAGAAAGACCAGCTAACGCTGAGGGTGAAGGCTTGAAGCGTCAGGTGGATGAAGCAGAAGA
 GGAAATTGAGCAGTGGACGGCTGAGGAAGAAGGCCAGCGTGAGGTGGAGGAGCAGCATGAGGTCAT
 GAACAGCTCCAGGCCGGATCAAGTCTGGAGAAGGACTCTGGCGCAAAGCTCCGCTCAGTGCT
 AGTCAGCTCTAAAACGAAGGGCTGAGCTCAGATGAGGAATTGACAGTGTCTAGATCCCTCTCCAT
 TGCATCAGTCTAACGGAGACCTACAGAACAGCTCTGTGTTAG **TAG** CTCGTGGTCTCAAGGACTCAGAA
 ACCAGGCTCAGGCCCTACCGAACAGCTGCTCTGCCACCCCTGGGTTCTGCATTCTATGGG
 TGACCCAATTATTCAGACCTAACAGGGAGGGCTCAGAGTGTGATGGTATAAAAAAAATCATCAGC
 AATAAGCTGATAGATGGACTTCCACTGTAGGAGTGGACATTCAAGCCAAGTGCAGCCTTTCTCAAGT
 GCCGACACCTCCCTCATCTCTTTAGTGGAGGATGGTCAAGCTAGGCTGATGGGGACTGAGAAGGA
 TAGGAAGGGATAGAAATTGCCATGTGTATAAGCTTATTCTTGTGGCTTAACCTAACGGCTCAGGGAA
 ATACCTATGTTATTGTGCTCCCTGGATTCTCCTGCAACTCATTTCTCCACTCTGGAGCAGGGTGGAGGG
 GAATGTTATGGTAACAGACATGCAGGGCATGGCTCTACCCATTCTTGCAAGATGGGGCCCATGTG
 GTAGTCCCCATACCCCTCCAGGTTCTATATTGGTCTCTTCTCTTCTGGCCATTCTACCTT
 GCATTTCTCTGAGGTGCTCTGGCTCTGATTCAAGGGCTTGAAGGGTTAGAAGCTGACTGAAAAATGGGA
 GAGGCAACGGAAAGACATTATTCCTCTGGGAGAACCAAGGCCCTGGTAGGGAAAGGGTAA
 GGGGGATGATTCACTCCATATTCTAACGAGGTTGATAGGGAGCAGGGTGGCAGGAGGAAGGGTGT
 TCACAAATGACTGTGATGTCGTGATTAAGGGGAGAACCAAGGCCCTGGTAGGGAAAGGGTAA
 AATCCAATCCAGCCTGGTTTATTAAATTAAATACACATTATGAAAAA
 AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

[0714]

[0715]

개시 및 정지 코돈은 굵게 표시된다.

[0716] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000271636를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 66

MEQAPNMAEPRGPVDHGVQIRFITEPVSGAEMGTLRRGGRRPAK
 DARASTYGVAVRVQGIAGQPFVVLNSGEKGGDSFGVQIKGANDQGASGALSSDLELPE
 NPYSQVKGFPAPSQSSTSDEEPGAYWNGKLLRSHSQASLAGPGPVDPNSRNSMELA
 PKVASPGSTIDTAPLSSVDSLINKFDSQLGGQARGRTGRTRMLPPEQRKRSKSLSR
 LPRDTFEERERQSTNHWTSSSTKYDNHVGTSKQPAQSQNLSPLSGFSRSRQTQDWVLQS
 FEEPRRSAQDPTMLQFKSTPDLLRDQQEAPPGSVDMKATIYGILREGSSESETSVR
 RKVSLVLEKMQPLVMVSSGSTKAVAGQGELTRKVEELQRKLDEEVKKRQKLEPSQVGL
 ERQLEEKTEECRSRLQELLERRGEAQQSNNELQNMKRLLDQGEDLRHGLETVQVMEQN
 KLKHVQGPEPAKEVLLKDLLETRELLEEVLEGKQRVEQLRLRERELTALKGALKEEV
 ASRDQEVEHVRQQYQRDTEQLRRSMQDATQDHAVLEAERQKMSALVRLQRELEETSE
 ETGHWQSMFQKNKEDLRATKQELLQLRMEKEEMEELEGEKIEVLQRELEQARASAGDT
 RQVEVLKELLRTQEEELKELQAERQSQEVAAGRHDRELEKQLAVLRVEADRGRELEEQ
 NLQLQKTLQQLRQDCEAASKAKMVAEAEATVLGQRRAAVETTLRETQEENDEFRRRIL
 GLEQQLKETRGLVDGGEAVEARLRDKLQRLEAEKQQLEEAALNASQEEEGSLAAKRAL
 EARLEEAQRGLARLGQEQQTLNRALEEEGKQREVLRRGKAELEEQKRLLDRTVDRLINK
 ELEKIGEDSKQALQQLQAQLEDYKEKARREVADAQRQAKDWASEAEKTSGGLSRLQDE
 IQRLRQALQASQAERDTARLDKELLAQRLQGLEQEAENKKRSQDDRARQLKGLEEKVS
 RLETELDEEKNTVELLTDVRNRRGDQVQLRTELMOERSARQDLECDKISLERQNKDL
 KTRLASSEGQKPSASLSQLESQNLQERLQAEEREKTVLQSTNRKLERKVKELSIQ
 IEDERQHVNDQKDQLSLRVKALKRQVDEAESEEIERLDGLRKKAQREVEEQHEVNEQLQ
 ARIKSLEKDSWRKASRSAAESALKNEGLSSDEEFDHSVYDPSSIASLLTESNLQTSSC

[0717]

[0718] 서열 CGN 증폭용 프라이머는 올리고 Calc와 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[0719]

CGN 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[0720]

정방향 SEQ ID NO:67 GCTTAGCCGTTCTCGTCA

[0721]

역방향 SEQ ID NO:68 CTGGTCTCGAAGGAGGTCTG

[0722]

정방향 SEQ ID NO:69 CAGACCTCCTTCGAGACCAG

[0723]

역방향 SEQ ID NO:70 TTCCTCCTCACAGAGGTTCA

[0724]

정방향 SEQ ID NO:71 TACAGCGAAAGCTGGATGAA

[0725]

역방향 SEQ ID NO:72 AGTCGGCTGCACTCTCTGT

[0726]

정방향 SEQ ID NO:73 TGCAGAACAGCTGAAACAT

[0727]

역방향 SEQ ID NO:74 GCTGCTCCTCTACTCGCTGT

[0728]

정방향 SEQ ID NO:75 GGGCATTGGCAGAGTATGTT

[0729]

역방향 SEQ ID NO:76 TTCCATCTCCTCCTCTCCA

[0730]

정방향 SEQ ID NO:77 CAGCAACTGCGACAGGACT

[0731]

역방향 SEQ ID NO:78 CATTTCCTCCTGGGTCTCC

[0732]

정방향 SEQ ID NO:79: CTGAGCTGGAGGAGCAGAAG

[0733]

역방향 SEQ ID NO:80 TGCAGGGCTTGCTTAGAGTC

[0734]

정방향 SEQ ID NO:81 TGGAGCAAGAGGCAGAGAAC

[0735]

역방향 SEQ ID NO:82 ACTCTGTTCCAGCCGTGAG

[0736]

프라이머의 다른 세트는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.

[0737]

CGN 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:

- [0738] SEQ ID NO:83 CAGGACTGGGCCTTCAGAG
- [0739] SEQ ID NO:84 CAGGCAGTGTGGACCATATG
- [0740] SEQ ID NO:85 GCTAGAGCCATCCCAAGTTG
- [0741] SEQ ID NO:86 TGAGCCTGCTAAGGAGGTGT
- [0742] SEQ ID NO:87 TAGAGCCACCAAGCAGGAAC
- [0743] SEQ ID NO:88 TTCCAAGGCTAAGATGGTGG
- [0744] SEQ ID NO:89 GACAGGACTGTGGACCGACT
- [0745] SEQ ID NO:90 TGAAGGGTCTCGAGGAAAAA
- [0746] 어레이에 사용된 프로브
- [0747] SEQ ID NO:91 GGGAAAGAGGTAAGGGGGATGATTCACCTCCATATTCCTAAGCAGGTTGTAT
- [0748] AGGGAGCC
- [0749] CGN에 대한 항체로서, lifespan bioscience사의 래빗 항-인간 신글린(CGN) 폴리클로날, Unconjugated Cat# LS-C22229-100(C-말단 부위), 및 lifespan bioscience사의 마우스 항-인간 신글린(CGN) 모노클로날, Unconjugated, Clone 6a40 Cat# LS-C22230-100 (C-말단 부위)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0750] 실시예 10: DDR1
- [0751] DDR1은 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1 차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 DDR1이 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있고, 놀랍게도 DDR1이 실시예 2-4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)를 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 DDR1이 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.

[0752]

DDR1에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000376570을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:92

```

1  GTCTTCCCCTCGTGGGCCCTGAGCAGGGACTGCAGCCAGCCCCCTGGGCGCCAGCTTG
61  AGGCCCGACAGCTGCTCCTGGAGCCGCTCCGACACCCGAGCCCCGCCGCC
121 CCGCTCCCGCTCCCGCTCTGGCTCCCTCCGCCCTCCCCGCCCTCGCCCCGCC
181 AAGAGGCCCCGCTCCGGGTCGGACGCCCTGGGTCTGCCGGAAAGAGCGATGAGAGGTGTC
241 TGAAGGTGGCTATTCACTGAGCGATGGGGTTGGACTTGAAGGAATGCCAAGAGATGCTGC
301 CCCCACCCCTTAGGCCGAGGGATCAGGAGCTATGGGACCAGAGGCCCTGTCATCTTA
361 CTGCTGCTGCTCTGGCAAGTGGAGATGCTGACATGAAGGGACATTTGATCCTGCC
421 AAGTGGCGCTATGCCCTGGGATGAGGACCGGACATCCCAGACAGTGACATCTGCT
481 TCCAGCTCCTGGTCAGATTCCACTGCCGCCGCCACAGCAGGGTGGAGAGCAGTGACGGG
541 GATGGGGCCTGGTGCCTGGCAGGGTCGGTTTCCCAGGGAGGGAGTACTTGAGGTG
601 GATCTACAACGACTGCACCTGGTGGCTCTGGTGGGACCCAGGGACGGCATCCGGGGG
661 CTGGCAAGGAGTTCTCCGGAGCTACCGGCTCGGTACTCCGGGATGGTCGCCGCTGG
721 ATGGGCTGGAAGGACCTGGGCCCCCATGGTTGCCGACTGGTCTCGCTTCTACCCCGG
781 GTGGTGCCTGAAGGACCTGGGCCCCCATGGTTGCCGACTGGTCTCGCTTCTACCCCGG
841 GCTGACCGGGTCATGAGCGCTGTCTGGGTAGAGCTATGGCTGCCCTGGAGGGAT
901 GGACTCCCTGCTTACACCGCCCCGTGGGGCAGACATGGTATTATCTGAGGCCGTGTAC
961 CTCAACGACTCCACCTATGACGGACATACCGTGGGCGACTGCACTGGGCTCTGGAGGGAT
1021 CAGCTGGCAGATGGTGTGGGGCTGGATGACTTAGGAAGAGTCAGGAGCTGCCG
1081 TGGCCAGGCTATGACTATGGGATGGAGCAACCACAGCTCTCCAGTGGCTATGTGGAG
1141 ATGGAGTTGAGTTGACCGGCTGAGGGCCTTCAGGCTATGCAAGGTCACGTAAACAC
1201 ATGCACACGCTGGAGCCGCTGCCTGGCGGGGTGGAATGTCGCTCCGGCTGGCCCT
1261 GCCATGGCCTGGAGGGGGAGCCCATGCCACAAACCTAGGGGCAACCTGGGGGACCC
1321 AGAGCCCAGGCTGTCTCAGTGCCCCCTGGCGGCCGTGGCTCGCTTCTGCACTGCCG
1381 TTCCCTTTGCAGGGCCCTGGTACTCTCAGCGAAATCTCCTCATCTGATGTGGTG
1441 AACAAATTCCCTCCGGCACTGGGAGGCACCTTCCGCCAGCCCCCTGGCGCCCTGGC
1501 CCACCTCCCACCAACTTCAGCAGCTGGAGCTGGAGCCAGAGGCCAGCAGCCGTGGCC
1561 AAGGCCGAGGGGAGCCCAGCCATCCCATGGCTGCCCTGGGCCATCATCCTGCTC
1621 CTGCTGCTCATATTGCCCTCATGCTCTGGCGGCTGCACTGGCGCAGGCTCCCTGAGCAAG
1681 GCTGAACGGAGGGTGTGGAGAGGAGCTGACGGTTCACCTCTGTCCCTGGGGACACT

```

[0753]

1741 ATCCTCATCAACAACCGCCCAGGTCTAGAGAGCCACCCCCGTACCAGGAGCCCCGGCCT
 1801 CGTGGGAATCCGCCCCACTCCGCTCCCTGTGCCCCAATGGCTCTGCCTACAGTGGGGAC
 1861 TATATGGAGCCTGAGAAGGCCAGGCAGGGCGCCCGCTTCTGCACCCCCACCTCCCCAGAACAGCGTC
 1921 CCCCATATGCCGAGGCTGACATTGTTACCCCTGCAGGGCGTCACCGGGGGCAACACCTAT
 1588 CCCCATATGCCGAGGCTGACATTGTTACCCCTGCAGGGCGTCACCGGGGGCAACACCTAT
 1981 GCTGTGCCTGCACTGCCCAAGGGCAGTCGGGGATGGGCCCCCAGAGTGGGATTTCCCT
 1648 GCTGTGCCTGCACTGCCCAAGGGCAGTCGGGGATGGGCCCCCAGAGTGGGATTTCCCT
 2041 CGATCTCGACTCCGCTTCAAGGAGAAGCTGGCAGGGCCAGTTGGGAGGTGCACCTG
 1708 CGATCTCGACTCCGCTTCAAGGAGAAGCTGGCAGGGCCAGTTGGGAGGTGCACCTG
 2101 TGTGAGGTCGACGCCCTCAAGATCTGGTAGTCTGATTCCCCCTTAATGTGCGTAAG
 1768 TGTGAGGTCGACGCCCTCAAGATCTGGTAGTCTGATTCCCCCTTAATGTGCGTAAG
 2161 GGACACCCCTTGCTGGTAGCTGCAAGATCTACGGCCAGATGCCACCAAGAACATGCCAGG
 1828 GGACACCCCTTGCTGGTAGCTGCAAGATCTACGGCCAGATGCCACCAAGAACATGCCAGG
 2221 AATGATTTCTGAAAGAGGTGAAGATCATGTCGAGGCTCAAGGACCCAAACATCATTGG
 1888 AATGATTTCTGAAAGAGGTGAAGATCATGTCGAGGCTCAAGGACCCAAACATCATTGG
 2281 CTGCTGGCGTGTGTGTCAGGACGACCCCTCTGCATGATTACTGACTACATGGAGAAC
 1948 CTGCTGGCGTGTGTGTCAGGACGACCCCTCTGCATGATTACTGACTACATGGAGAAC
 2341 GGCACCTCAACCAGTCCCTCAGTGCACCCAGCTGGAGGACAAGGCAGCCAGGGGGCC
 2008 GGCACCTCAACCAGTCCCTCAGTGCACCCAGCTGGAGGACAAGGCAGCCAGGGGGCC
 2401 CCTGGGGACGGCAGGCTGCGCAGGGCCACCATCAGTACCCATGCTGCTGATGTG
 2068 CCTGGGGACGGCAGGCTGCGCAGGGCCACCATCAGTACCCATGCTGCTGATGTG
 2461 GCAGCCACGATCGCCTCCGGCATGCGCTATCTGGCCACACTCAACTTGTACATGGGAC
 2128 GCAGCCACGATCGCCTCCGGCATGCGCTATCTGGCCACACTCAACTTGTACATGGGAC
 2521 CTGGCCACCGGAACGACTGCCTAGTTGGGAAAATTTCACCATCAAAATCGCAGACTTTGGC
 2188 CTGGCCACCGGAACGACTGCCTAGTTGGGAAAATTTCACCATCAAAATCGCAGACTTTGGC
 2581 ATGAGCCCGAACCTCTATGCTGGGACTATTACCGTGTGCAGGGCGGGCAGTGTGCCCC
 2248 ATGAGCCCGAACCTCTATGCTGGGACTATTACCGTGTGCAGGGCGGGCAGTGTGCCCC
 2641 ATCCGCTGGATGGCCTGGGAGTGCATCCTCATGGGGAGTTACCGACTGCGAGTGACGTG
 2308 ATCCGCTGGATGGCCTGGGAGTGCATCCTCATGGGGAGTTACCGACTGCGAGTGACGTG
 2701 TGGGCCCTGGGTGTGACCCCTGTGGGAGGTGCTGATGCTCTGTAGGGCCAGCCCTTGGG
 2368 TGGGCCCTGGGTGTGACCCCTGTGGGAGGTGCTGATGCTCTGTAGGGCCAGCCCTTGGG
 2761 CAGCTCACCGACGAGCAGGTCATCGAGAACCGGGGGAGTTCTCCGGGACCAGGGCGG
 2428 CAGCTCACCGACGAGCAGGTCATCGAGAACCGGGGGAGTTCTCCGGGACCAGGGCGG
 2821 CAGGTGTACCTGTCCGGCCGCTGCCTGCCCGCAGGGCCTATATGAGCTGATGCTTGG
 2488 CAGGTGTACCTGTCCGGCCGCTGCCTGCCCGCAGGGCCTATATGAGCTGATGCTTGG
 2881 TGCTGGAGCCGGAGTCTGAGCAGCAGCACCCCTTCTCCAGTGCATCGGTCTGGCA
 2548 TGCTGGAGCCGGAGTCTGAGCAGCAGCACCCCTTCTCCAGTGCATCGGTCTGGCA
 2941 GAGGATGCACTCAACACGGTGTGAATCACACATCCAGTGCACCCCTCCCTCAGGGAGCGAT
 3001 CCAGGGGAAGCCAGTACACTAAACAAGAGGACACAATGGCACCTGCCCCCTCCCTC
 3061 CCGACAGCCCACATCACCTCTAATAGAGGCAGTGAGACTGCAGGTGGCTGGCCACCCAG
 3121 GGAGCTGATGCCCTTCTCCCCCTGGACACACTCTCATGTCCTGGCTGGGATCTCTCCACCC
 3181 TTCTCTAGAAGCCCCCTGTCGCCACCCAGCTGGCTGTGGGAGGAAATATAGGATAGACACTGGACATGGCCC
 3241 CTCTAGCCATCCCTGGGAGGGTGGGAGGAAATATAGGATAGACACTGGACATGGCCC
 3301 ATTGGAGCACCTGGCCCCACTGGACAAACACTGATTCTGGAGAGGTGGCTGCC
 3361 GCTTCTCTCCCTGTGACACACTGGACCCACTGGCTGAGAACATGGGGGTGAGGAGGA
 3421 CAAGAAGGGAGAGGAAAATGTTCTGTGCTCTGTACTTGCTCTCAGCTTGGGCT
 3481 TCTTCCCTCCCATCACCTGAAACACTGGACCTGGGGTAGCCCCCCCCAGCCCTCAGT
 3541 CACCCCACTTCCCACCTGGCAGTCTGTAGCTAGAACCTCTAAGCCTATACTGTTCTG
 3601 TGGAGTAAATATTGGGATTGGGGAAAGAGGGAGCAACGGCCATAGCCTGGGGTTGG
 3661 ACATCTCTAGTGTAGCTGCCACATTGATTCTATAATCACTTGGGGTTGTACATTT
 3721 TGGGGGGAGAGACACAGATTTACACTAATATGGACCTAGCTGAGGCAATTAAAT
 3781 CCCCTGCACTAGGCAGGTAAATAAAAGGGTGAAGTTTCC

[0755] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000365754를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 93

```

1 MGPEALSSLLLLLVASGDADMKGHFDPACKRYALGMQDRTIPDSDISASSSWSDSTAAR
61 HSRLESSDGDGAWCPAGSVFPKEEYLVQVQLQRLHLVALVGTQGRHAGGLGKEFSRSYRL
121 RYSRDGRWRWMGWKDRWGQEVIISGNEDPEGVVLKDLGPPMVARLVRFYPRADRVMSVCLRV
181 ELYGCLWRDGLSYTAPVGQTMYLSEAVYLNDSTYDGHTVGGLQYGGLGQLADGVVGLDD
241 FRKSQELRVWPGYDYVGWSNHSFSSGYVEMEFEFDRLLRAFQAMQVHCNMHTLGARLPGG
301 VECRFRRGPAMAWEGEPMRHNLLGGNLGDPRARAVSVPLGGRVARFLQCRLFAGPWLLFS
361 EISFISDVVNNSNPPALGGTFPPAPWPPGPPPTNFSSLELEPRGQQPVAKAEGSPTAILI
421 GCLVAIILLLIIALMLWRLHWRRLLSKAERRVLEELTVHLSVPGDTILINNRPGPRE
481 PPPYQEPRPRGNPPHSAPCVPNGSAYSGDymePEKPGAPLLPPPQNSVPHYAEADIVTL
541 QGVTGGNTYAVPALPPGAVGDGPPRVDPRSRLRFKEKLGEQFGEVHLCEVDSQDPLVS
601 LDFFPLNVRKGHPPLLVAVKILRPDATKNARNDLKEVKIMSRLKDPNIIRLLGVCVQDDPL
661 CMITDYMENGDLNQFLSAHQLEDKAAEGAPGDGQAAQGPTISYPMLLHVAAQIASGMRYL
721 ATLNFVHRDLATRNCLVGENFTIKIADFGMSRNLYAGDYYRVQGRAVLPIRWMAWECLIM
781 GKFTTASDVWAFGVTLWEVMLCRAQPFQLTDEQVIENAGEFFRDQGRQVYLSRPPACP
841 QGLYELMLRCWSRESEQRPPFSQLHRFALNDNTV

```

[0756]

서열 DDR1 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 및/또는 프라이머 3과 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[0758]

DDR1 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[0759]

정방향 SEQ ID NO:94 CATCTCTGCTTCAGCTCCT

[0760]

역방향 SEQ ID NO:95 TACTCCTCCTCCTGGGAAA

[0761]

정방향 SEQ ID NO:96 AGCTACCGGCTGCGTTACT

[0762]

역방향 SEQ ID NO:97 CTTCAGCACCCTCCCTCAG

[0763]

정방향 SEQ ID NO:98 CGTCTGTCTGGGGTAGAG

[0764]

역방향 SEQ ID NO:99 CCGTCATAGGTGGAGTCGTT

[0765]

정방향 SEQ ID NO:100 CAACGACTCCACCTATGACG

[0766]

역방향 SEQ ID NO:101TGCTCCATCCCACATAGTCA

[0767]

정방향 SEQ ID NO:102 TGAATATGTGGATGGAGCA

[0768]

역방향 SEQ ID NO:103 CCAGCGTGTGCATGTTGTTA

[0769]

정방향 SEQ ID NO:104 TGTCTCAGTGCCCCTTGG

[0770]

역방향 SEQ ID NO:105 GTGCCGGAGAGGAATTGTT

[0771]

정방향 SEQ ID NO:106 ACCTCCCCACCAACTTCAGC

[0772]

역방향 SEQ ID NO:107 CAGCAGGAGCAGGATGATG

[0773]

정방향 SEQ ID NO:108 CATCATCCTGCTCCTGCTG

[0774]

역방향 SEQ ID NO:109 CCAGGGACAGAGAGGTGAAC

[0775]

정방향 SEQ ID NO:110 ACCGCCAGGTCTAGAG

[0776]

역방향 SEQ ID NO:111 CGGTAGGCTGGATTGGAGA

[0777]

정방향 SEQ ID NO:112 CACCCTTGCTGGTAGCTGT

[0778]

역방향 SEQ ID NO:113 CGAATGATGTTGGGTCTT

[0779]

프라이머의 다른 세트는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.

[0780]

DDR1 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로

부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:

- [0781] SEQ ID NO:114 ACAGCAGGTTGGAGAGCACT
- [0782] SEQ ID NO:115 GTCAGGAGGTGATCTCAGGC
- [0783] SEQ ID NO:116 CTCTATGGCTGCCTCTGGAG
- [0784] SEQ ID NO:117 GTGGGGCTGGATGACTTTAG
- [0785] SEQ ID NO:118 AGTTTGAGTTGACCGGCTG
- [0786] SEQ ID NO:119 CCCTGGTTACTCTCAGCGA
- [0787] SEQ ID NO:120 CTTGGAGCTGGAGCCAG
- [0788] SEQ ID NO:121 AGGGTGTGGAAGAGGGAGCT
- [0789] SEQ ID NO:122 ACTCTGCTCCCTGTGTCCC
- [0790] SEQ ID NO:123 GCCAGGAATGATTCCCTGAA
- [0791] 마이크로어레이에 사용되는 DDR1 핵산 검출용 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다.
- [0792] SEQ ID NO:124 ATTGGGATTGGGGGAAAGAGGGAGCAACGGCCATAGCCTTGGGG
- [0793] GTTGGACATCTCTAG
- [0794] 프라이머의 다른 세트는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [0795] DDR1에 대한 항체로서, abcam 사 cat# ab5508 , 에피토프 aa31-47를 갖는 MCK10에 대한 래빗 폴리클로날 항체, 및 전장에 대한 abnova사의 Unconjugated cat# H00000780-A01, 마우스 항-인간DDR1 폴리클로날 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0796] 마이크로어레이에 사용되는 DDR1 핵산 검출용 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다.
- [0797] SEQ ID NO:124
- [0798] ATTGGGATTGGGGGAAAGAGGGAGCAACGGCCATAGCCTTGGGGTGGACATCTCTAG
- [0799] 프라이머의 다른 세트는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [0800] DDR1에 대한 항체로서, abcam 사 cat# ab5508 , 에피토프 aa31-47를 갖는 MCK10에 대한 래빗 폴리클로날 항체, 및 전장에 대한 abnova사의 Unconjugated cat# H00000780-A01, 마우스 항-인간 DDR1 폴리클로날 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0801] 실시예 11: EPS8L2
- [0802] EPS8L2(또한, AI042819, AW545405, Eps812_predicted, Eps812_predicted, EPS8R2, FLJ16738, FLJ21935, FLJ22171, MGC126530, MGC3088로 알려진 EPS8-like 2)는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 EPS8L2가 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있고, 놀랍게도 EPS8L2가 실시예 2-4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 EPS8L2가 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.
- [0803] EPS8L2 유전자는 표피성장 인자 수용체를 위한 기질인 표피 성장 인자 수용체 경로 기질 8(EPS8)과 관련된 단백질을 인코딩한다. eps8Ls은 액틴 리모델링으로 이어지는 RTK 활성화된 신호 전달 경로에서 기능적 중복에 원인이 있는 단백질의 새로운 부류를 정의한다. 이 부류의 멤버는 액틴 구성에 성장 인자 자극을 연결한다. eps8 부류의 멤버는 추정 PTB 도메인, 중앙 SH3 도메인과 C-말단 반응기 부위로 이루어져 있는 모듈 구성을 공유한다. eps8Ls의 SH3 도메인은 프롤린-XX-아스파르테이트-티로신(pXXDY) 콘센서스를 포함하는 웨티드를 위한 독특한 결

합 우선권을 표시하고 SH3 도메인 부류 내에서 계통발생적으로 뚜렷한 소부류를 구성한다. (PMID : 14565974).

[0804] EPS8L2 기능은 알려져 있지 않지만, 유방과 갑상선 암의 유전자 발현 분석은 새로운 추정 종양 유전자로서, 상기 부류의 또 다른 멤버인 Eps8로 확인하였고, 또한 그것은 섬유육종 세포에서 종양 세포 이동에 원인이 된다. (PMID : 16618726) (PMID : 17075124) (PMID : 15289329)

[0805] EPS8L2에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000318562 을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:125

```
ACTCCGCAACCTGTGCTCAGGTTCCCTCTCCCCGGCCCCGGCCCCGGCCCCGGCGAGCGTCCCCA
CCCCGCCGCGGGAGACCTGGCGCCCCGGCGAGGCCGAACAGACGGACGCCACGGCGAGCGCCGAGGGG
ACAGGCCGAGCGCGGGGGCGCCGGAGGCAGGTGTGGACAGGCACCTGGCCTCAGACGGGCCACACTGAG
GTCTGCCCTCTCCCCTGGCGCCACCAAGACACCATGAGCCAGTCCGGGGCGTGAGCTGTCCCCG
GGTGCACCAATGGCAGCCTGGGCCGGTCCGACGGTGTGGCAAGATGAGCCCCAAGGACCTGTTGAGC
AGAGGAAGAAGTATTCAACTCAACGTCATCATGCACGAGACCTCGCAGTACACGTCCAGCACCTGGC
CACATTCATCATGGACAAGAGCGAAGCCATCACGCTCTGTGGACGCCATCCGAAGCTGGTCAAGCTG
AGCTCCAAGGAGAAGATCTGGACCCAGGAGATGCTGCTGCAGGTGAACGACCAAGTGCCTGCGGCTGCTGG
ACATCGAGTCACAGGAGGAGCTGGAAGACTTCCCCTGCCCCACGGTGCAGGCCAGCGTCCAA
CCAGCTGCCTACCCGTCTGTGCTGCTCGTGTGCCAGGACTCGGAGCAGAGCAAGCCGGATGTCCAC
TTCTTCACTGCGATGAGGTGGAGGCAGAGCTGGTGCACGAGGACATCGAGAGCGCGTTGGCGACTGCC
GGCTGGGCAAGAAGATGCGGCCGCAGACCCCTGAAGGGACACCAGGAGAAGATTGGCAGCGGCAGTCCAT
CTGCCTCCTCCCCAGGGCCCGGGGCCATCCCCCTCCAGCACCGCGGGGATTCCCCGGAGGCAAG
AATCGCGTGGGGCCGCAGGTGCCACTCAGCGAGCCAGGTTCCGCCGTGGAGTCGCAGGAGGAGCCGC
GGGGCGTGTGGCTCAGAAGATAGAGAAGGAGACGCCAACTCTCAACTGCCCTGGACGACATCGAGTG
GTTGTGGCCCCGGCTCAGAAGGGCAGGCCAGGGCTCCTCACACTGCCGCACGGCCCCCTCTGAGGGCGAGTTCA
AAGGGCAAGAAGGCCAGCAGAGGGCTCCTCACACTGCCGCACGGCCCCCTCTGAGGGCGAGTTCA
TCGACTGCTTCAGAAAATCAAGCTGGCATTAACTTGTGCAAGGCTGCAGAACGACATCCAGAACCCC
CAGCGCCGCCAGCTGTGCACTTCTCTGGGCTCTGGACCTGATCGTCAACACCTGCAGTGGCCA
GACATCGCACGCTCCGTCTCTGCCACTGCTCTCCGAGATGCCGTGGACTTCTGCGGCCACCTGG
TCCCTAAGGAGATGTCGCTGTGGAGTCACTGGGAGAGAGCTGGATGCCGTGGACTTCTGCGGCCG
GGAGGCCACAGGTGCCCTCTACGTGCCAACAGCGGCCTGGGAGGCTCTGTGGATGTGCTGCAG
GAGGCCCCCTGGGAGGTGGAGGGCTGGCGTCTGCCCTCATCGAGGAGGTGAGTCCAGTGAACGCCAG
CCATAAGAAAATCCCAGAACGACAGCCCCACTTCAGAGCCCACCCCCCCCAGGGGATGCCCTACCAAGT
CAGCTCCCCACATACTCACAGGGCTACCAGCCAACACCAGCCATGCCAACAGTCAAGATCTGTAT
GACTTCACAGCCCACATGCCAACGAGCTATCGGTGCTCAAGGATGAGGTCTTAGAGGTGTTGGAGGACG
GCCGCAGTGGTGAAGCTGCGCAGCCGCAGGCCAGGGCTACGTGCCCTGCAACATCCTAGGCAG
GGCGCAGCGGAGGACGCCGCCAGGGCTTCAGCAGGCCGTAGAAGTACTGGGCCCCGCCAGCCG
ACCCACAAGCTACCCCAAGCTTCCGGGAACAAAGACGAGCTCATGCCAACATGGACAGGTCAACACG
ACGAGCTCATCGGAAAATCAGAACATCGGCCAGGCCACAGAGGACTTCCGCCTGGAGCGCAGCCA
GCCCGTGACCGCCGCTCACCTACAGTGGCTGGGAGACCTGGCATCCTGACCGGGCCGCTGGCTGGAAGGCC
TTCAGCCCCGGGATCGTGGAGAACCTGGGATCCTGACCGGGCCGCTGGCTGGAAGGCCAGGG
AGCTGAAGAAAAGTGTGCGGCCAGGGCGTCCGGTGTACAGCCAGCTCAGAACAGGGCTTCC
GGAGAACGCAAAGTGGGTGGAGCTGGAGAACACTCATGAACAAAGTTTATTCCATGAATCAGAGGAGG
GGGGAGGACAGCTAGGCCAGCTGCCCTGGGCTGGGCTGCCAGGGGGAAAGCCCACCCACATGCATGG
AGTATTATTTTATATGTGTATGTATTGTATCAAGGACACGGAGGGGGTGTGGTGTGGCTAGAGGTC
CCTGCCCTGCTCTGGAGGACAACGCCATCCTTAGGCCAACAGTACCCAAAGGCCCTAGCCCACACCAA
GACTAATCTCAGCCAACCTGCTGCTTGGTGGTGCACGCCCTGTCCACCTCTTCTGAGGCCACAGAA
CTCCCTGGGCTGGGCTCTTCTCTGGCCTCCCCGTGCACCTGGGGGCTCTGGCCCTGTGATGCT
CCCCCATCCCCACCCACTTCTACATCCACACCCCCAGGGTGA
```

GGCTGGAGCTCCAGCAGGCCACTTACAGGCCAGGACTGGAGCTTTCTGGCCAAGTAA

ACAGATGAGAGGTGGCTGAGGCACCAGGGCTAACGAAATTAAACCAAGTTAAGTCTCCAGGAAAAAA

AAAAAA

[0806]

[0807] 개시 및 정지 코돈은 굵게 표시될 뿐만 아니라 마이크로어레이 프로브에 해당하는 위치로 표시된다.

[0808] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000320828를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 126

MSQSGAVSCCPGATNGSLGRSDGVAKMSPKDLFEQRKKYSNSNV
 IMHETSQYHVQHLATFIMDKSEAITSVDDAIRKLVQLSSKEKIWTQEMLLQVNDQSLR
 LLDIESQEELEDPLPTVQRSQTVLNQLRYPVSVLLVCQDSEQSKPDVHFFHCDEVEA
 ELVHEDIESALACRLGKMKMRPQTLKGHQEKIRQRQSIILPPQGPAPIPFQHRRGGDSP
 EAKNRVGPQVPLSEPGFRRRESQEEPRAVLAQKIEKETQIILNCALDDIEWFVARLQKA
 AEAFKQLNQRKKGGKKKAPAEGLVTLRARPPSEGEFIDCFQKIKLAINLAKLQKH
 IQNPSAAELVHFLFGPLDLIVNTCSGPDIARSVSCPLSRDAVDFLRGHLVPKEMSLW
 ESLGESWMRPRSEWPREPQVPLVVKFHSGWEPPVVDVLQEAPEWEVEGLASAPIEEVSP
 VSRQSIRNSQKHSPTSEPTPPGDALPPVSSPHTHRGYQPTPAMAKYVKILYDFTARNA
 NELSVLKDEVLEVLEDGRQWWKLRSRSGQAGYVPCNILGEARPEDAGAPFEQAGQKYW
 GPASPTHKLPPSFPGNKKDELMQHMDEVNDELIRKISNIRAQPQRHFRVERSQPVSQPL
 TYESGPDEVRAWLEAKAFSPRIVENLGILTGPQLFSLNKEELKKVCGEEGVRVYSQLT
 MQKAFLEKQQSGSELELMNKFHSMNQRRGEDS

[0809]

[0810] 서열 ENST00000318562 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 및/또는 프라이머 3과 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

- [0811] EPS8L2 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.
- [0812] 정방향 SEQ ID NO:127 GAG ACC TGG CGC CCC GGC (Ex1)
- [0813] 역방향 SEQ ID NO:128 GTG GCC CCG GTC TGA GGC (Ex2)
- [0814] 정방향 SEQ ID NO:129 GAG CCA GTC CGG GGC CGT G (Ex2)
- [0815] 역방향 SEQ ID NO:130 CTT GGG GCT CAT CTT GGC (Ex3)
- [0816] 정방향 SEQ ID NO:131 CGA CGG TGT GGC CAA GAT GAG (Ex3)
- [0817] 역방향 SEQ ID NO:132 CGT GGT ACT GCG AGG TC (Ex4)
- [0818] 정방향 SEQ ID NO:133 CTCCAACGTCATCATGCAC (Ex4)
- [0819] 역방향 SEQ ID NO:134 GATGGCGTCGCCACAGAC (Ex5)
- [0820] 정방향 SEQ ID NO:135 CAGTCGCTGCCGCTGCTGG (Ex5)
- [0821] 역방향 SEQ ID NO:136 GGACCGTCTGGCTGCGCTG (Ex6)
- [0822] 정방향 SEQ ID NO:137 GATGTCCACTTCTTCCACTGC (Ex6)
- [0823] 역방향 SEQ ID NO:138 CCGAATCTTCTCCTGGTGTC (Ex8)
- [0824] 정방향 SEQ ID NO:139 GAGGCCAAGAACCGTGGGC (Ex8)
- [0825] 역방향 SEQ ID NO:140 GTCCAGGGCGCAGTTGAGG (Ex10)
- [0826] 정방향 SEQ ID NO:141 CGACTGCTTCAGAAATC (Ex11)
- [0827] 역방향 SEQ ID NO:142 CGAAGAGGAAGTGCACGAG (Ex12)
- [0828] 정방향 SEQ ID NO:143 GATGTCGCTGTGGAGTCAC (Ex13)
- [0829] 역방향 SEQ ID NO:144 GAGGGGCACCTGTGGCTC (Ex14)
- [0830] 정방향 SEQ ID NO:145 GGTGGAGGGCTGGCGTC (Ex14)
- [0831] 역방향 SEQ ID NO:146 GGCTCTGAAGTG GGGCTGTG (Ex15)
- [0832] 프라이머의 다른 세트는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [0833] EPS8L2 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:

- [0834] SEQ ID NO:147 GCTTCCCGGGAACAAAGACGAGCTCATGCAGCACATGGACGAGGTCAACGAC
- [0835] GAGCTCA
- [0836] SEQ ID NO:148 GCAGAGCTGGTGCACGAGGACATCGAGAGCGCGTTGGCCGACTGCCGG
- [0837] SEQ ID NO:149 GCCGTGGAGTCGCAGGAGGAGCCGGGGCGTGGCTCAGAAGATAG
- [0838] SEQ ID NO:150 GCTCGTGTGCCAGGACTCGGAGCAGAGCAAGCCGGATGTCCAC
- [0839] SEQ ID NO:151 GTACAGCCAGCTCACCATGCAGAAGGCCCTCCTGGAGAAGCAGCAAAG
- [0840] EPS8L2에 대한 다른 프로브는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [0841] EPS8L2에 대한 항체로서, 일부 제조합된 EPS8L2 (615 a.a. ~ 715 a.a)에 대해 제기된 마우스 모노클로날 항체인 Abnova Cat# H00064787-M01, 및 전장의 인간 EPS8L2 단백질에 대해 제기된 마우스 폴리클로날 항체인 Abnova Cat# H00064787-B01를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0842] 실시예 12: FASTKD1
- [0843] FASTKD1는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 FASTKD1가 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있고, 놀랍게도 FASTKD1가 실시예 2-4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 FASTKD1이 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.

[0844]

FASTKD1에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000260971 을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:152

```

1  ATAAACCTGAGATATGAGGGTTGGCGAGACATCCGAGCCTGTTCGTCCGTGTTGGG
61 ACCAGGAATAACCTGACTTCTGAGCTTCATAACCCCAGGATCCTCCAGAAAATTGCG
121 GCGCGCTGAGGGAAAACCTGCTGAAGCTGTACATTGGATGCGTTACAGTCATTGTA
181 TGGAAGCAAAATACATGAAGGAAAACGTGTTACCTAAGAAAACCTGTGATATAAATGAAAAAAACACC
241 ACTAGTTGCAGATGGTTGTTACCTAAGAAAACCTGTGATATAAATGAAAAAAACACC
301 TGTTTCCTAGAGTCATTGGTTACAAATATGCTCGTCAAGAGCTATTGTCATTCTC
361 CTGGAGAGTGTTCACATTGACCCATCAGTTGTGAACCACTAATTATTAGATGAATAA
421 GTGTACAGATGAGGAGCAAATGTTGGTTTATTGAAAGAAACAAAGCCATACTTCAGA
481 AAAGCAAGTGGATGTGATTTGATATGCTTGGAGCTCAGAAAGCAGAAGACCAGCCT
541 GTTAAAAAAATGCTGAGTATGTCAGAGACCACCTCAATTCTTACTCTTCATAATTAGC
601 TACAAATAAATTCAAATTAAATGAATGACGATAACCTGGTGAATGTTTACGTACACAC
661 ACAGTTGCTGGTGGAGGCCATGACCCGCTAGTTGAAGCAGTACAGAAGCAGATGGAG
721 AAGGCTAGAAAGGTTGATATTAAACTGCTCTAGAATTTCCTTGCCTAGCAGATCA
781 GCATTTGTTAGTCCATTAAATGGGAAAATAGCTGATATTGTTCTAGGAACATTGGA
841 AACACACAGGACTTAAGTCCTGCTGTCTGATGGTCAACATATCTCTTAAATATC
901 ACGACATTTCAACAAACAACGGTGAACAAAACAGAAACTCTTTGACACCATAAGATTC
961 TTCTGAGGTCAACGTTGCAAAAGCATAGCAAAGTTCTCGAAATGTTAGATATGTTA
1021 TCAACCACATTAGAAAGATGTAATAACGTATTAAAGTAATGTGGACCACCTGATT
1081 GGATTCCATCAGTAAAATACCTAGTGTATACAAATTCTACAATTAAAGTTGAATT
1141 TATTATAATGGCTAAAAGAAGCTAAGTGAATGATTCTCTGTGTAATCATCTGCTAG
1201 CTTGTAAAATTGTTGTTGAGCATTGGGACCCATTGCAAGGACCTGAAGAAAAGAAACACT
1261 TAAATCAACTATGTTATTGATGTCAGAGGACCTAAGTGGCAGCAAGCCCTGGCAGTGTT
1321 GGGAGCAATGGGAGATATGGAAGCAGAAACTCATGTCGATTAAAGAGTTACTTCAGT
1381 TCTGCATAAACATTGGATGGCTATAACCATTAGAGTTGTTGAAGATAACTCAAGAATT
1441 AACTTTCTGCATTCAAAGGAAGGAGTTTGCAGAAACTTAGAGAATTACTGCTTAG
1501 TTATTGAAAAATAGTTCATACCAACTGAGGTGTCGTTCTGGTCCGTGCTATTCCCT
1561 GCTCCCTTCTCCTCACTGGACGAAGTGGGGATATCCGAATTGAAGCCCTTACCA
1621 GTGTGACCTAATAACCTGAGTAGTTTGCACATCTGTTAAGATGGATTGAGCATGA
1681 TCACATGTTGGATAATATGACTGCGAAACAACTGAAACTACTTCAAAATTAGATCA
1741 CTATGGCTGTAGAGACTACAACACAGCAACAGTTGGATCTGTTACGGAAGGAACCTAA
1801 ATCTCTAAAGGAAACACGTTCTGAGTCACCTCTGAGAAATGATTGCTACTTACA
1861 GCATTTCATGGATGATTTAATTACATAATGTTGGGGAGATTGCATCTTATTCTAG
1921 TACTGATTACCTCAGTACTTGCCTAGATAGGATAGCCTCAGTGGCTGTTCAAGCAGAT
1981 TGAAAAGATCCATTACAATCCCTGCTATTTCGTCATTCAAGCGTATTGAACTA
2041 TGATCCACCTCAAAGGGATGAATTGGGAACTTGCCTGCAACATCTTAATTCTACTT
2101 AGGTATATTGGATCCTTTATATTAGTGTCTTGGTTCTTGCACACTTGAATA
2161 TTTCCAGAAGATCTGCTAAAGGCATTTAACATCAAATTCTTAGCTAGATTGGATTC
2221 TCAACTGAAAGTATTGGCATGGATGGAACACAACAGCAGATTAAAATGTTAGC
2281 AGAGGTACTAGGGAGGAATCAATTGTGTAAGGAACTTCGGTCTTACGCCATTACCA
2341 AGTAGATTTGAGTGTATCTGGATAAAAGAAAAACCTCTTCCGTATGGAAGGCCATAA
2401 TATAGCATTGGGACAACCTACCAAGAAATGCCCTGGGAATCAAATATCGAAATAGTTGGATC
2461 AAGGCTGCCACCAGGGCTGAAAGGATTGCTTGGAAATTGGATTCAAAGCACTT
2521 TAGAAATATCCTCACATGAAAGGAAATCTGCTATGAAAAACGACATTGGAAATTCT
2581 GGGGTATCGTGTAAATTGAGATTCCCAGTTGAATGGAACCTATGGCACTGTCAACAAA
2641 GGATGCTCGGATGGACTACCTGAGAGAATGTATATTGGAGAAGTCAGTCATGTTGTA
2701 GTTTTATTAAAATGAATGTTATCGTGTGTTACATTGGACCTATTAAATAAGTGGC
2761 CTGTCTC

```

[0845]

[0846] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000260971를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 153

```

1 MKKTPVFLESLVTNMLRLRAICPFSWRVFQFRPISCEPLIIQMNKCTDEEQMFGFIERNK
61 AILSEKQVGCAFDMWLQKQKTSLLKNAEYVRDHPQFLTLHNLATNFKLMNDTLVNV
121 LYVQQFAGEAHDPLVEALVTEAWRRLERFDIKLILSEFSSCLADQHLYFSPLMGKIA DIV
181 HRNLETTQDLSLSSVLMVNISSLISRHFQQQLVNKEELLFDTIDSSEVNVAKSIAKFLRN
241 VRYRYQPLLERCNNVFLSNVDHLDLDSISKILSVYKFLQFNFSFEFIIMAKKLTEMPILC
301 NHPASFVKLFVALGPIAGPEEKQKLKSTMLMSEDLTGEQALAVLGAMGDMESRNSCLIK
361 RVTSDLHKHLDGYKPLELIKITQELTFLFQRKEFFAKLRELLSYLKNSFIPTEVSVLV
421 RAISLPLPSPHLDEVVGISRIEAVLPQCDLNNLSSFATSVLRWIQHDHMYLDNMTAKQLKLL
481 QKLDHYGRQRQLQHSNSLDLLRKELKSLKGNTFPESLLEEMIATLQHFMDDINYINVGEIA
541 SFISSTDYLSTLLLDRIASVAVQQIEKIHPTFIPAIIRPFSLVNYDPPQRDEFLGTCVQH
601 LNSYLGILDPFILVFLGFSLATLEYFPEDLLKAIFNIKFLARLDSQLESIGGMDGTQQQI
661 FKMLAEVLGGINCVKASVLTYPYYHKVDFECILDKRKKPLPYGSHNIALGQLPEMPWESNI
721 EIVGSRRLPPGAERIALEFLDSKALCRNIPHMKGSAMKKRHEILGYRVIQISQFEWNSM
781 ALSTKDARMMDYLRECIFGEVKSCL

```

[0847]

[0848] 서열 FASTKD1 핵산 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 및/또는 프라이머 3와 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[0849] 정방향: SEQ ID NO:154 TGAATGACGATACCTGGTG

[0850] 역방향: SEQ ID NO:155 AGCCTTCTCCATGCTTCTGT

[0851] 정방향: SEQ ID NO:156 CCATGACCCGCTAGTTGAAG

[0852] 역방향: SEQ ID NO:157 TGATCTGCTAGGCAAGAGGAA

[0853] 정방향: SEQ ID NO:158 TTCCTCTTGCCCTAGCAGATCA

[0854] 역방향: SEQ ID NO:159 TGTTGACCATCAAGACAGACA

[0855] 정방향: SEQ ID NO:160 TCCTCTGTGTAATCATCCTGCT

[0856] 역방향: SEQ ID NO:161 CTCGCCAGTTAGGTCCCTCTG

[0857] 정방향: SEQ ID NO:162 GGAGCAATGGGAGATATGGA

[0858] 역방향: SEQ ID NO:163 TTCCTTGGAAATGCAGAAAA

[0859] 정방향: SEQ ID NO:164 TGCATTCCAAGGAAGGAG

[0860] 역방향: SEQ ID NO:165 CAAGTGAGGAGAAGGGAGCA

[0861] 정방향: SEQ ID NO:166 AAATGTTGGGGAGATTGCAT

[0862] 역방향: SEQ ID NO:167 TCAATACGCTGAATGGACGA

[0863] 정방향: SEQ ID NO:168 GATCCACCTCAAAGGGATGA

[0864] 역방향: SEQ ID NO:169 GGCCAAAGAGAAACCAAGAA

[0865] 정방향: SEQ ID NO:170 GTGTTCTGGTTCTTTGG

[0866] 역방향: SEQ ID NO:171 CTGTTGTGTTCCATCCATGC

[0867] 정방향: SEQ ID NO:172 GCATTGGACAACTACCAGAA

[0868] 역방향: SEQ ID NO:173 GTATGGGAGCGCAAAGAAG

[0869] 정방향: SEQ ID NO:174 TGTGTTGCTTCATATTGTACCC

[0870] 역방향: SEQ ID NO:175 CATAGCAGATTTCCCTTCATGTG

[0871] 정방향: SEQ ID NO:176 TGACCGCTCTGTCAACAAT

[0872] 역방향: SEQ ID NO:177 TGAATCCAAAATTCAAAGC

- [0873] 프라이머의 다른 세트는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [0874] FASTKD1 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:
- [0875] SEQ ID NO:178 GACCCGCTAGTTGAAGCACT
- [0876] SEQ ID NO:179 ACAGAACATGGAGAAGGCT
- [0877] SEQ ID NO:180 GAACTTGGAAACCACACAGGA
- [0878] SEQ ID NO:181 TTGTAGCATTGGGACCCATT
- [0879] SEQ ID NO:182 TGCATAAACATTGGATGGC
- [0880] SEQ ID NO:183 TTCTGGTCCGTGCTATTCC
- [0881] SEQ ID NO:184 GTGGCTGTTCAGCAGATTGA
- [0882] SEQ ID NO:185 GAACTTGCGTGCAACATCTT
- [0883] SEQ ID NO:186 CCAGAAGATCTGCTAAAGGCA
- [0884] SEQ ID NO:187 TGCCCTGGAAATCAAATATC
- [0885] SEQ ID NO:188 GGATTGCTTGGAAATTTGG
- [0886] SEQ ID NO:189 ATGGATGGAACACAACAGCA
- [0887] 마이크로어레이에 사용되는 FASTKD1 핵산 검출용 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다.
- [0888] SEQ ID NO:190 TGAATGGAACACTATGGCACTGTCAACAAAGGATGCTCGGATGGACTACCTGAGAGA
- [0889] FASTKD1에 대한 다른 프로브는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [0890] FASTKD1에 대한 항체로서, N-말단(aa 2-100로부터)에 대한 마우스 항-인간 FLJ21901 폴리클로날 항체 Cat# H00079675-A01를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0891] 실시예 13: IKBKE

IKBKE (B-세포에서 카파 라이트 폴리펩타이드 유전자의 억제제, 키나제 엡실론)는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1 차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 IKBKE가 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있고, 놀랍게도 IKBKE가 실시예 4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 IKBKE가 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.

[0893] IKBKE는 IκB를 포스포릴레이팅할 수 있는 대형 IκB 키나제 복합체의 멤버이다.

[0894] IKK는 IκB α 의 유비퀴틴화와 분해에 필요한 IκB α 에서의 두 세린 잔류물 중 하나만을 포스포릴화한다. IκB α 의 분해는 특히 프로모터에 결합하고 전사를 활성화하는 핵으로 전이를 리딩하는 NF-KB의 핵 이행 신호를 드러낸다. (PMID : 10882136).

[0895]

IKBKE에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000367120을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:191

GAGAGAGCTGAGAGCCAGGACTCAGTGCTGAGCTTGGTGTCCCACCGCCACAAGGAGGCAGGGAAAGAAAC
 CCACTAGTCCAGCTCCTGGGTGGCACAGACATTGCACTGGCCTGCCTGGGTCTAGGGGCCCTT
 GGCTACCAGGAGGCTAAGAACACTGCTCATGAATGACAGTGAGCCCTGAAAGCTCTGGGGGTGTCACCCA
 GTCCCACAAGCTGCATCCCCCTGCAGTGAGATGGGCTCAGCTCTGGACGTGCCACAGACAGAAAGCAT
 AACATACACTGCCAGGAAGAGCCTTGCTGACTCAGGGCAGCTCAGAGTGTTGGGCAGAAGGTGACCA
 GCCAGCTCAGGGCAGGAGAT**TG**CAGAGCACAGCAATTACCTGTGCCACACAGATGACCTGCTGGGCAGG
 GGGGACTCTGCCAGTGTAACAGGCCAACAAGAAATCCGGAGAGCTGGGTCTGTAAGGTCTTCAA
 CACTACAGCTACCTGCCGGCCCCGGAGGGAGTTGAGGTGAGGGAGTGCAGGCTGCCAGAACCAC
 CAGAACATCGTCAAGCTTGCCTGGAGGAGACGGGCGAGAAGGTACTGGTGATGGAGT
 ACTGCTCCAGTGGAGGCGCTGCTGAGTGCTGGAGAGCCCTGAGAATGCGCTTGGGCTGCCTGAGGATGA
 GTTCCCTGGTGTCTGCCTGTGTGGCTGCCATGAACACACTGCCGGAGAACGGCATTGTCATGC
 GACATCAAGCCGGGAACATCATGCGCCTCGTAGGGAGGAGGGCAGAGCATCTACAAGCTGACAGACT
 TCGCGCTGCCGGGAGCTGGATGATGAGAAGTCTGCTCGGTCTATGGGACTGAGGAGTACCTGCA
 TCCCGACATGTATGAGCGGGCGGTCTCGAAAGCCCCAGCAAAAGCGTCGGGTGACTGTGGATCTC
 TGGAGCATTGGAGTGACCTTGCTACCATGCACTGGCAGCCTGCCCTCATCCCTTGGTGGGCCAC
 GGCGGAACAAGGAGATCATGTACCGGATCACCACGGAGAACGGCCTGGGCCATTGCAAGGTGCCAGAG
 GCGGGAGAACGGCCCTGGAGCTACACCTCCCATCACCTGCCAGCTGTCAGTGGCTGCAG
 AGCAGCTGGTGCCTCATCTGGCCAACATCCTGGAGGTTGAGCAGGGCAGCTGCTGGGCTTCGACCAAGT
 TCTTGCGAGGACCAAGTGCACATCCTGCAGCGAGTTGCTGTCATCTGGCAGGCGCTGCACAAAGCAG
 GCACACATCTATATCATGCCCACAACAGATGCACTTCCAGGAGGCGCTGAGGAGTACAACACT
 GTGGCCCCCGAACCCAGGAGTACCTTGTAGGGTCAACCTCTGTCAGGAGGCGCTGCAAGCAG
 AGCACATCGCCACAGCAGCAAGCAGCCCTGACCCCTTCAAGCAGCATCCCTAAGGGCTGGC
 CTTCAAGGGACCTGCTGGACGTCCCAAGTTGCTCCCAAAGTGGACCTGCAAGGCGGATACAACACT
 GCCAAGGGCGTGTGGCGCCGGCTACCAAGGCCCTGCCGTGGCACGGGCCCTGCTGGATGGCAGGAGC
 TAATGTTGGGGCTGCACTGGGTCACTGGGAGGCTCCAGGCCATGCAAGACGGACTCTGGAAAGTGGC
 AAGGACATCCCTCTACCTCAGCAGCAGCCTGGGAACTGAGAGGTTCAAGCAGCGTGGCTGGAACGCCT
 GAGATCCAGGAACCTGAGGGCTGCAGAACTGAGGTCCAGGTGCGGACTCTAGCGGAGGTCTCTCCA
 GATGCTCCAAATATCACGGAGACCCAGGAGAGCCTGAGCAGCTGAACCGGGAGCTGGTAAGAGCCG
 GGATCAGGTACATGAGGACAGAACGATCAGCAGATTCACTGCTGTTGGACAAGATGAACCTCATCTAC
 AAACAGTCAAGAAGTCTAGGATGAGGCAGGGCTTCAACAGCAGGAGCAGATTACAAGCTGGATA
 AGGTGAATTTCAGTCATTAGCCAAGAACACTCTGCAAGGTGTTCAAGGAGGAGTGCAGAAGTATCA
 AGCGCTCTAGTCACACAGCAGGAGGATGAGGGTGTGCAAGCAGGAGGAGGACACCTGCGCCTGGTT
 GGCTGTTCTGGCTGGCTGTAACAGAAGGCCAGGGGGTCCAGGAGGAGTCTCAGCAAGCTCTGGAAAG
 AGCTATCTCACCAGCTCCTCAGGACCGAGCAAAGGGGCTCAGGCCCTGCCCTCCCCTAGCTCCTTA
 CCCAGCCCTACAGAAAGGACCTGCTCTCACATGCAAGAGCTCTGCAAGGGGATGAAGCTGCTGGCA
 TCTGACCTCTGGACAACAACCGCATCATGCAAGCATTAGAATGATTCAACACTGCTCTCTGCACCATGAGAC
 CAACCCAGGGCAAGATCCCATCACATCAGCCTACCTCCCTGGCTGGCCAGGATGTCGCC
 AGCATTACCTTCACTGCCTTCTCCCTGGGAAAGCAGCACAGCTGAGACTGGGACCAGGCCACCTCTGT
 TGGGACCCACAGGAAAGAGTGTGGCAGCAACTGCCTGGCTGACCTTCTATCTCTAGGCTCAGGTAC
 TGCTCCTCCATGCCCATGGCTGGGCGTGGGAGAGAAGAAGCTCTCATACGCCCTCCACTCCCTGGTT
 TATAGGACTTCACCTCCCTAGCCAACAGGGAGAGGAGGGCTCTGGGTTCTCCAGGGCAGTAGGTCAAAC
 GACCTCATCACAGCTTCTCTTCAGCAGCTTCAAGCAGCTTCAAGCAGCTTCAAGCAGACAGCTCTCCGCTCCCTGTGA
 TTTCTGAGGGTCAACACTGCCAGCCTCAGGCAACATAGAGAGCCTCTGTTCTTCTATGCTTGGTCTGA
 CTGAGCCTAAAGTGTGAGAAAATGGGTGGCAAGGCCAGTGCACTGCTGGGACATGCAAGCAGGACTGTGAGTCTGGCAGGTCAAGGCC
 TGCACCTTCAAGAAGTGGAAATAATGTGGCCTTGCTCTGT

[0896]

개시 및 정지 코돈은 굵게 표시된다.

[0897]

대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000356087를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 192

MQSTANYLWHTDDLLGQGATASVYKARNKKGELVAVKVFNTTS
 YLRPREVQVREFEVLRKLNHQNIVKLFAVEETGGSRQKVLMVEYCSSGSLLSVLESPE
 NAFGLPEDEFVLVLRCVVAGMNHRENGIVHRDIKPGNIMRLVGEEGQSIYKLDFGA
 ARELDDDEKFVSVYGTTEYLHPDMYERAVLRKPQQKAFGVTVDLWSIGVTLYHAATGS
 LPFIPFGGPRRNKEIMYRITTEKPGAGAIAGAQRRENGPLEWSYTLPICTQLSLGLQSQ
 LPVILANILEVEQAKCWGFDQFFAETSDILQRVVHVFSLSQAVLHHIYIHAHNTIAI
 FQEAVHKQTSVAPRHQEYLFEGHLCVLEPSVSAQHIAHTTASSPLTFSTAIPKGLAF
 RDPALDVPKFVPKVDLQADYNTAKGVLGAGYQALRLARALLDQELMFRGLHWVMEVL
 QATCRRTLEVARTSLLYLSSSLGTERFSSVAGTPEIQLKAAAELRSRLRTLAEVLSR
 CSQNITEQESLSSLNRELVKSRDQVHEDRSIQQIQCLDKMNFYKQFKKSRRMRPGL
 GYNEEQIHKLDKVNFSHLAKRLLQVFQEECVQKYQASLVTHGKMRVVHETRNHLRLV
 GCSVAACNTEAQGVQESLSKLLEELSHQLQDRAKGAQASPPPIAPYPSPTRKDLLLH
 MQELCEGMKLLASDLLDNNRIIERLNRPAPPDV

[0899]

- [0900] 서열 ENST00000367120 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 및/또는 프라이머 3과 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.
- [0901] IKBKE 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.
- [0902] 정방향 SEQ ID NO:193 GTGCCACAGACAGAAAGCATAAC (EX2)
- [0903] 역방향 SEQ ID NO:194 GGCTGTGCTCTGCATCTC (ex3)
- [0904] 정방향 SEQ ID NO:195 GGGGCCACTGCCAGTGTG (ex3)
- [0905] 역방향 SEQ ID NO:196 GCAGGTAGCTGGTAGTGTGAAG (ex4)
- [0906] 정방향 SEQ ID NO:197 GAGGTCCCTGCGGAAGCTGAAC (ex4)
- [0907] 역방향 SEQ ID NO:198 CACTCAGCAGGCTCCCACTG (ex5)
- [0908] 정방향 SEQ ID NO:199 CCTGAGGATGAGTTCCCTGGTG (ex5)
- [0909] 역방향 SEQ ID NO:200 GTCGCGATGCACAATGCCGTT (ex6)
- [0910] 정방향 SEQ ID NO:201 GGATGATGATGAGAAGTTCGTCTC
- [0911] 역방향 SEQ ID NO:202 GAACGCTTTTGCTGGGC (ex7)
- [0912] 정방향 SEQ ID NO:203 CATCCCCTTGCTGGGCCAC (ex7)
- [0913] 역방향 SEQ ID NO:204 CCGTTCTCCGCCCTCTGG (ex8)
- [0914] 정방향 SEQ ID NO:205 CCTGGAGTGGAGCTACACC (ex8)
- [0915] 역방향 SEQ ID NO:206 CACTTGGCCTGCTCCACCTC (ex9)
- [0916] 정방향 SEQ ID NO:207 GTCCCAGGCAGTCCTGCAC (ex9)
- [0917] 역방향 SEQ ID NO:208 GACGCTGGCTCGAGGACAC (ex10)
- [0918] 정방향 SEQ ID NO:209 GACCCTCTTCAGCACAGCCAT C
- [0919] 역방향 SEQ ID NO:210 GCCGCAGGCCCTGGTAGC (ex12)
- [0920] 정방향 SEQ ID NO:211 GATCCAGGAATGAAGGCGGC (ex14)
- [0921] 역방향 SEQ ID NO:212 CCTGATCCGGCTTTCAC (ex15)
- [0922] 프라이머의 다른 세트는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [0923] IKBKE 검출용 프로브는 목적하는 용도(예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:
- [0924] SEQ ID NO:213 CTCCTGTTCTTCTATGCTGGTCTGACTGAGCCTAAAGTTGAGAAAATGGGTG
- [0925] GCCAAG
- [0926] SEQ ID NO:214 CATCACCTGCCAGCTGTCAGTGGGCTGCAGAGCC
- [0927] SEQ ID NO:215 CTATATCCATGCCACAACACGATAGCCATTTC
- [0928] SEQ ID NO:216 GGACGTCCCCAAGTTCGTCAGGACCTGCAGGCG
- [0929] SEQ ID NO:217 GGTCCAGGAGAGTCTCAGCAAGCTCCTGGAAGAGCTATCTCAC
- [0930] IKBKE에 대한 다른 프로브는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [0931] IKBKE에 대한 항체로서, 인간 IKBKE의 아미노산 700-800 내에서 선정된 KLH 컨쥬게이트된 합성 펩타이드인 항원과 래빗 폴리클로날 항체인 Abcam Cat# ab37596 및 인간 IKK iota/IKK epsilon의 175-188, 525-540 또는 567-580 아미노산 잔지에 해당하는 합성 펩타이드에 대한 마우스 모노클로날 항체인 Abcam Cat# ab12142를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0932] 실시예 14: PHKG2

PHKG2는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1 차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 PHKG2가 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있고, 놀랍게도 PHKG2가 실시예 2-4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 PHKG2가 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.

[0934] PHKG2에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000328273을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 218

```

1 AAGGTGAGCGACTGCAGGCAAACCCGGCGACAGCGCAGCTCGCGTCGACCCCTGGCTCTC
61 TGCCTGCCCCCTCAGGCCCCCGCTCCTCAGGATGACGCTGGACGTGGGGCCGGAGGAT
121 GAGCTGCCGACTGGGCCGCGCAAAGAGTTTACCAAGAAGTACGACCCCTAAGGACGTC
181 ATCGGCAGAGGAGTGGAGCTCTGTGGTCCGCCGTTGTTCATCGAGCTACTGGCCACGAG
241 TTTGCGGTGAAGATTATGGAAGTGACAGCTGAGCAGCTGAGCAGCTGAGCTGGAGGAG
301 GTGCGGGAAAGCCACACGGCGAGAGACACACATCCTCGCCAGGTCGCCGGCACCCCCAC
361 ATCATCACCCCTCATCGATTCTACAGAGCTCTAGCTTCATGTTCTGGTGTGACCTG
421 ATGCGGAAGGGAGAGCTGTTGACTATCTCACAGAGAAGGTGGCCCTCTCTGAAAAGGAA
481 ACCAGGTCCATCATCGGGTCTCTGCTGAAAGCAGTGGAGCTTCTCCATGCCAACACATT
541 GTGCATCGAGATCTGAAGCCCGAGAAATATTCTCTAGATGACAATATGCAGATCCGACTT
601 TCAGATTTCGGGTTCTCTGGGACTTGGACCTGGGAGAAGCTCGAGAGTTGTGTGGG
661 ACCCCAGGGTATCTAGCGCCAGAGATCCTTAAATGCTCCATGGATGAAACCCACCCAGGC
721 TATGGCAAGGGAGGTCGACCTCTGGGCTGTGGGGTGTATCTGTTCACACTCTGGCTGGC
781 TCGCCACCCCTCTGGCACCGGGCAGATCCTGATGTTACGCATGATCATGGAGGGCCAG
841 TACCAAGTTCAGTCCCCCGAGTGGGATGACCGTTCCAGCACTGTCAAAGACCTGATCTCC
901 AGGCTGCTGCAGGTGGATCTGAGGCACGCCTGACAGCTGAGCAGGCCCTACAGCACCCC
961 TTCTTGAGCGTGTGAAAGGCAGCCAACCTGGAACCTCACCCCCCGCCAGCGGTTCCGG
1021 GTGGCAGTGTGGACAGTGCTGGCTGCTGGACGAGTGGCCCTAAGCACCCATCGTGTACGG
1081 CCACTGACCAAGAATGCACTGTTGAGGGACCCCTATGCGCTGCCAGTGCAGCAGCTC
1141 ATCGACAACCTGTGCTTCCGGCTCTACGGGCACTGGTAAAGAAAGGGAGCAGCAGAAC
1201 CGGGGGCTCTCTTCAAGCACCGGCCCCCTGGGCTTTCCATCATGGCCCTGAAGAG
1261 GAGGGAGACTCTGCTGCTATAACTGAGGATGAGGCCGTGCTGTGCTGGGTAGGACCTC
1321 AACCCCAGGGATCCCAGGAAGCAGAACTCTCCAGAAGAAGGGTTTGATCATCCAGCT
1381 CCTCTGGGCTCTGGCCTCTGGCCTCAGGCCCACTAATGATCCTGCTACCCCTCTGAAGAC
1441 CAGCCCGGTACCTCTCCCCACTGGCAGGACTCTGAGATCAGAGCTGGGGTGGAAAGGG
1501 AGCCATTCTGAACGCCACGCCCTGGCCCGGTCAAGTGCATGCACATGCATATGAAATAAA
1561 ATCTGCTACACGCCAGGG

```

[0935]

개시 및 정지 코돈은 굵게 표시된다.

[0936] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000329968를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 219

```

1- MTLDVGPEDELPDWAAAKEFYQKYDPKDVIGRGVSSVRRRCVHRATGHEFAVKIMEVTAE
61 RLSPEQLEEVREATRRETHILRQVAGHPhiITLIDSYESSSFMLVFDLMRKGELFDYLT
121 EKVALSEKETRSIMRSLLAEVSFLHANNIVHDLKPNENILDDNMQIRLSDFGFSCHLEP
181 GEKLRELCGTPGYLAPEILKCSMDETHPGYKEVSDLWACGVILFTLAGSPPFWHRRQIL
241 MLRMIMEQYQFSSPEWDRSSTVKDLISRLLQVDPEARLTAEQALQHPFFERCEGSQPW
301 NLTPRQRFRVAWTVLAAGRVALSTHVRPLTKNALLRDPLYALSRVRHLIDNCAFRLYGH
361 WVKKGEQQNRAALFQHRPPGPFPIMGPEEEGDSAAITEDEAVLVLG

```

[0938]

[0939] 서열 PHKG2 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 와 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[0940] PHKG2 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[0941] 정방향 SEQ ID NO:220 CCGCCAAAGAGTTTACCAAG

[0942] 역방향 SEQ ID NO:221 TCCATAATCTTCACCGCAAA

[0943] 정방향 SEQ ID NO:222 GGCGAGAGACACACATCCTT

[0944] 역방향 SEQ ID NO:223 CAAACACCAGGAACATGAAGC

[0945] 정방향 SEQ ID NO:224 GCTTCATGTTCTGGTGTGTTG

- [0946] 역방향 SEQ ID NO:225 TTTTCAGAGAGGGCCACCTT
- [0947] 정방향 SEQ ID NO:226 GGAAGGGAGAGCTGTTGACT
- [0948] 역방향 SEQ ID NO:227 TGTTGTTGGCATGGAGAAAG
- [0949] 정방향 SEQ ID NO:228 TCAGATTCGGGTTCTCCTG
- [0950] 역방향 SEQ ID NO:229 ATAGCCTGGGTGGGTTTCAT
- [0951] 정방향 SEQ ID NO:230 ATGAAACCCACCCAGGCTAT
- [0952] 역방향 SEQ ID NO:231 TGCCTAACATCAGGATCTGC
- [0953] 정방향 SEQ ID NO:232 CGTTCCAGCACTGTCAAAGA
- [0954] 역방향 SEQ ID NO:233 CCTTCACAAACGCTCAAAGAA
- [0955] 정방향 SEQ ID NO:234 ACCCCTTCTTGAGCGTTGT
- [0956] 역방향 SEQ ID NO:235 CGTACACGATGGGTGCTTAG
- [0957] 프라이머의 다른 세트는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [0958] PHKG2 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:
- [0959] SEQ ID NO:236 CCGTTGTGTTCATCGAGCTA
- [0960] SEQ ID NO:237 CATCACCCCTCATCGATTCC
- [0961] SEQ ID NO:238 GGAAGGGAGAGCTGTTGACT
- [0962] SEQ ID NO:239 AGGAAACCAGGTCCATCATG
- [0963] SEQ ID NO:240 CAGGGTATCTAGCGCCAGAG
- [0964] SEQ ID NO:241 CCTGTGGGTGATCTTGTTC
- [0965] SEQ ID NO:242 ACAGCTGAGCAGGCCCTAC
- [0966] SEQ ID NO:243 GTTGTGGCAGTGTGGACAGT
- [0967] 마이크로어레이에 사용된 PHKG2 핵산 검출용 프로브는 다음 서열을 갖는다
- [0968] SEQ ID NO:244 CTCAACCCCAGGGATTCCCAGGAAGCAGAACTCTCCAGAAGAAGGGTTTGATCA
- [0969] TTCCA
- [0970] PHKG2에 대한 다른 프로브는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [0971] PHKG2에 대한 항체로서, SIGMA사의 전장 단백질 Cat# WH0005261M1에 대한 마우스 모노클로날 항체 항-PHKG2; abcam 사의 PHKG2 항체 - N-말단 Cat# ab71129; 및 abcam 사의 인간 PHKG2 아미노산 8-57 사이의 부위에 대한 PHKG2 항체 Cat# ab28642 를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0972] 실시예 15: P4HB

- [0973] P4HB 는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1 차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 P4HB 가 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있고, 놀랍게도 P4HB가 실시예 2-4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 P4HB가 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.

[0974] P4HB 에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000331483을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:245

```

1  GAGCCTCGAAGTCCGCCGCCAATCGAAGGCAGGGCCCCAGCGGCCGTGCGGCCGCC
61  CAGCGCGCGGGCGGGGGGGCAGGCGGCCGGACCCAGGATTATAAAGGCAGGCC
121  GGGACCGGGCGCGCTCTCGCGCCCCGCTGTCCCGCGGCCAACCGAAGCGCCCCG
181  CCTGATCCGTGCCGACATGCTGCCGCGCTCTGCTGTGCCCTGGCGGCCCTGG
241  TGCGCGCCACGCCGGAGGAGGACACGTCTGGTGCTGGAAAAGCAACTTCG
301  CGGAGGCCTGGCGGCCACAAGTACCTGCTGGTGAGTTCTATGCCCTGGTGCGC
361  ACTGCAAGGCTCTGGCCCTGAGTATGCCAAGGCCCTGGGAAGCTGAAGGCAGAGGTT
421  CCGAGATCAGGTTGCCAAGGTGGACGCCACGGAGGAGTCTGACCTGGCCAGCAGTACG
481  GCGTGCAGCGCTATCCCACCATCAAGTCTTCAGGAATGGAGACACGGCTCCCCAAGG
541  AATATACAGCTGGCAGAGAGGCTGATGACATCGTAAGCTGGCTGAAGAACGCGCACGGGCC
601  CGGCTGCCACCCCTGCCGTACGGCGCAGCTGCAGAGTCCTGGAGTCCAGCGAGG
661  TGGCTGTCACTGGCTTCTCAAGGACCTGGAGTCGGACTCTGCAAGCAGTTTTGCAGG
721  CAGCAGAGGCCATCGATGACATACATTGGGATCACTTCAAGAAGTGTGACCTGGAGTCAAGA
781  AATACCAGCTGGACAAAGATGGGTTGGACTCTTAAAGAAGTTGATGAAGGCCGAAACA
841  ACTTGAAGGGAGGTCAAGGAGAACCTGCTGAGTTTACAAACACAAGCTGC
901  CCCTGTCACTCGAGTTCACCGAGCACAGCCCCGAAGATTTGGAGGTGAAGAACAG
961  CTCACATCCTGCTGTTCTGCCAACAGTGTGACTATGACGGCAAACAGTGAAC
1021  TCAAAACAGCAGCGAGAGCTCAAGGGCAAGATCTGTTCATCGACAGCGAC
1081  ACACCGACAACCGCGCATCTCGAGTCTTGGCCTGAAGAACAGAGTCGGCCCG
1141  TGCCTCATCACCCCTGGAGGAGGATGACCAAGTACAAGCCCCGAATCGGAGGAGCTGA
1201  CGGCAGAGAGGATCACAGAGTTCTGCCACCGCTTGGAGGCAAAATCAAGCCCCACC
1261  TGATGAGCCAGGAGCTGCCGGAGGACTGGGACAAGCAGCCTGCAAGGTGTTGGGA
1321  AGAACTTGAAGACGTGGCTTTGATGAGAAAAAAACGTCCTGGAGTTCTATGCC
1381  CATGGTGTGGTCACTGCAAACAGTTGGCTCCATTGGATAAAACTGGGAGAGACGTACA
1441  AGGACCATGAGAACATCGTCATGCCAAGATGGACTCGACTGCCAACGAGGTGGAGGCCG
1501  TCAAAGTGCACAGCTCCCCACACTCAAGTTCTTCCCTGCCAGTGGCAGACAGGACGGTCA
1561  TTGATTACAACGGGAACGACGCTGGATGGTTTAAAGAAATTCTGGAGAGCGGTGGCC
1621  AGGATGGGGCAGGGGATGATGACGATCTCGAGGACCTGGAAAGAACAGCAGAGGCCAGACA
1681  TGGAGGAAGACGATGATCAGAAAGACTGTGAAAGATGAACTGTAATACGCAAAGCCAGACC
1741  CGGGCGCTGCCAGACCCCTCGGGGCTGCACACCCAGCAGCAGCGCACGCCCTCGAAGC
1801  CTGGCCCTCGCTGAAGGAGGGCTGCCGGAAACCCAGGGAACCTCTGAAGTGAAC
1861  CCTCACCCCTACACACCGTCCGTTCACCCCGTCTTCCCTCTGCTTTCGGTTTTGG
1921  AAAGGGATCCATCTCCAGGCAGCCCACCCCTGGTGGGCTGTTCTGAAACCATGATGT
1981  ACTTTTACATGAGTCTGTCAGAGTGTGCTTGTGCTACCGTGTGAGTCTGCTGCCT
2041  CCCTCCCGGGAGGTTCTCCTTTGAAAAATCCGTCTGTGGATTAGACATT
2101  TTTGACATCAGGGTATTGTTCCACCTGGCCAGGCCTCCTCGGAGAACGTTGTCCCCC
2161  GTGTGGGAGGGACGGAGCCGACTGGACATGGTCACTCAGTACCGCCTGCAGTGTGCCA
2221  TGAATGATCATGGCTTGCATTGGTAAATGGAGACTTCCGGATCCTGTCAGGGTG
2281  TCCCCCATGCCCTGGAAAGAGGAGCTGGGGCTGCCAGCCCTGGGGCCGGCACAGGCCCTGG
2341  GCCTCTCCCTCCCTCAAGGCCAGGGCTCTCTGTCGTGGGCTCATTGTGACCACTG
2401  GCCTCTCACAGCACGCCCTGTGGCTTCAAGGCAGAACACGACCCCTGACTCCCCG
2461  GTGGGGAGGTGCCAAGGATGCTGGAGCTGAATCAGACGCTGACAGTTCTCAGGCATT
2521  CTATTCACAATCGAATTGAACACATTGGCCAATAAAAGTGAATTTACACACTGT

```

[0975]

[0976] 개시 및 정지 코돈은 굵게 표시될 뿐만 아니라 마이크로어레이 프로브에 해당하는 위치로 표시된다.

[0977]

대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000327801를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 246

```

1  MLRRALLCLAVAALVRADAPEEEHVVLVLRKSNFAEALAAHKYLLVEFYAPWCGHCKALA
61  PEYAKAAGKLKAEGSEIRLAKVDATEESDLAQQYGVGYPTIKFFRNGDTASPKEYTAGR
121  EADDIVNWLKKRTGPAATTLPDGAAAESLVESSEVAVIGFFKDVESDSAKQFLQAAEID
181  DIPFGITSNSDVFSKYQLDKGVLFKKFDEGRNNFEGEVTKENLLDFIKHNQLPLVIEF
241  TEQTAPKIFGEIKTHILLFLPKSVSDYDGKLSNFKTAAESFKGKILFIFIDSDHTDNQR
301  ILEFFGLKKEECPAVRLITLEEEMTKYPEEELTAERITEFCHRFLEGKIKPHLMSQEL
361  PEDWDKQPVVLVGNFEDVAFDEKKNVFEFYAPWCGHCKQLAPIWDKLGETYKDHENI
421  VIAKMDSTANEVEAVVHSFTLKFFPASADRTVIDYNGERTLDGFKFLESGQDGAGD
481  DDDLEDLEEAEPDMEEDDDQAKVDEL

```

[0978]

서열 P4HB 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 및/또는 프라이머 3 와 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[0980]

P4HB 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[0981]

정방향 SEQ ID NO:247: GCTGCGAAAAGCAACTTC

- [0982] 역방향 SEQ ID NO:248 CTGATCTCGAACCTCTGC
- [0983] 정방향 SEQ ID NO:249 GGCTATCCCACCATCAAGTT
- [0984] 역방향 SEQ ID NO:250 TCTTCAGCCAGTTACGATG
- [0985] 정방향 SEQ ID NO:251 GCAGAGTCCTGGTGGAGTC
- [0986] 역방향 SEQ ID NO:252 TGGAAGTGATCCCAAATGGT
- [0987] 정방향 SEQ ID NO:253 ACCATTGGGATCACTCCA
- [0988] 역방향 SEQ ID NO:254 GGTGACCTCCCCCTCAAAGT
- [0989] 정방향 SEQ ID NO:255 CCCCTTGTATCGAGTTCAC
- [0990] 역방향 SEQ ID NO:256 TGCTCAGTTGCCGTACAG
- [0991] 정방향 SEQ ID NO:257 TCACATCCTGCTGTTCTTGC
- [0992] 역방향 SEQ ID NO:258 GTCGCTGTCGATGAAGATGA
- [0993] 정방향 SEQ ID NO:259 GACGGCAGAGAGGATCACAG
- [0994] 역방향 SEQ ID NO:260 TTCTTCCAACAAGCACCTT
- [0995] 정방향 SEQ ID NO:261 AGCCTGTCAAGGTGCTTGTT
- [0996] 역방향 SEQ ID NO:262 CAAATGGGAGCCAAGTGT
- [0997] 정방향 SEQ ID NO:263 ACAGCTTCCCCACACTCAAG
- [0998] 역방향 SEQ ID NO:264 CACCGCTCTCCAGGAATT
- [0999] 정방향 SEQ ID NO:265 GCACGCTGGATGGTTTAAG
- [1000] 역방향 SEQ ID NO:266 TCATCGTCTCCTCCATGTCT
- [1001] 프라이머의 다른 세트는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [1002] P4HB 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로 부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:
- [1003] SEQ ID NO:267 CACAAGTACCTGCTGGTGG
- [1004] SEQ ID NO:268 GGCTTCCCCAAGGAATATA
- [1005] SEQ ID NO:269 GCTTCTTCAAGGACGTGGAG
- [1006] SEQ ID NO:270 CTCGACAAAGATGGGTTGT
- [1007] SEQ ID NO:271 TCACATCCTGCTGTTCTTGC
- [1008] SEQ ID NO:272 CTATGACGGCAAAGTGAGCA
- [1009] SEQ ID NO:273 AAAATCAAGCCCCACCTGAT
- [1010] SEQ ID NO:274 TGAAGACGTGGCTTTGATG
- [1011] SEQ ID NO:275 GGTCATTGATTACAACGGGG
- [1012] SEQ ID NO:276 ATGACGATCTCGAGGACCTG
- [1013] 마이크로어레이에 사용된 P4HB 핵산 검출용 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다
- [1014] SEQ ID NO:277 GGCATTCTATTCACAATCGAACACATTGGCCAAATAAAGTTGAAATT
- [1015] CCCC
- [1016] P4HB에 대한 다른 프로브는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.

[1017] P4HB 에 대한 항체로서, abcam사(래빗 폴리클로날)의 잔기 400-500에 대한 항 P4HB Cat# ab31811; 및 Lifespan Biosciences 사의 PDI (P4HB) 마우스 항-인간 보노클로날 항체, Cat# LS-C38385를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[1018] 실시예 16: P2RX4

[1019] P2RX4는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1 차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 P2RX4가 실시예 2에 기술된 바와 같이, 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있다. 놀랍게도 P2RX4가 실시예 4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 P2RX4가 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.

[1020] P2RX4

[1021] (또한, P2X4; P2X4R; P2RX4로 알려진)

[1022] P2X purinoceptor 4 (P2X4)(ATP receptor)(Purinergic receptor)

[1023] ENSG00000135124

[1024] P2RX4에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000337233을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:278

```

1 AAGTGCTGGGATGACAGGTGTGAGGCCACCGCCCCCGGCCCTCGCCCGCCTTTGAAGGA
61 GCCTTCGTCCTCAAGGGCGAGGCCACTCCCCCCCCCGCGAGTCCATGCCCTAGAGGG
121 TCATCGTCCCCGACGGGGAGGTGGCGCCCTCCCCCGGGCCCCGGGCCGACCGCCGTG
181 CTGCTCTCCGGCCCTCCTCCGCGATGACGGCGCCGCCAGCAGGCCAGGCGACTGG
241 GCGGGGCTCCGAGCGGGACTGGGACCCAGACCGACTAGGGACTGGGAGCGGGCGC
301 GGCCATGGCGGGCTGCTGCGCCGCGCTGGCGGCCCTCTGTGAGTACGACACGCCGCG
361 CATCGTGTCTATCCGCAAGCCCAAAGTGGGCTCATGAACCGCGCCGTGCAACTGCTCAT
421 CCTGGCCTACGTATCGGGGGTGTGTTGTGGAAAAGGGCTACCAAGGAAACTGACTC
481 CGTGGTCAGCTCGTTACGACCAAGGTCAAGGGCGTGGCTGTGACCAACACTCTAAACT
541 TGGATTCCGGATCTGGGATGTGGCGGATTATGTGATACCAAGCTCAGGAGGAAAACCTCCCT
601 CTTCGTCATGACCAACGTGATCCTCACCATGAACCAAGACACAGGGCCTGTGCCCGAGAT
661 TCCAGATGCGACCACTGTGTAAATCAGATGCCAGCTGTACTGCCGGCTCTGCCGCAC
721 CCACAGCAACGGAGTCTCAACAGGCAGGTGCGTAGCTTCAACGGGTCTGCAAGACGTG
781 TGAGGTGGCGGCCCTGGTGGCCGGTGGAGGATGACACACACGTGCCACAACCTGTTTTT
841 AAAGGCTGCAGAAAACCTACTCTTGGTTAAGAACACATCTGGTATCCAAATTAA
901 TTTCAGCAAGAGGAATATCCTCCAAACATCACCACACTTACCTCAAGTCGTGCAATTAA
961 TGATGCTAAAACAGATCCCTCTGCCCATATTCCGTTGGCAAATAGTGGAGAACGC
1021 AGGACACAGTTCCAGGACATGGCGTGGAGGGAGGCATCATGGGCATCCAGGTCAACTG
1081 GGACTGCAACCTGGACAGAGGCCCTCCCTCTGCTTGGCCAGGTACTCCCTGCCGCCT
1141 CGATACACGGGACGTTGAGCACAAACGTATCTCTGGCTACAATTTCAGGTTGCAAGTA
1201 CTACAGAGACCTGGCTGGCAACGAGCAGCGCACGCTCATCAAGGCCATGGCATCCGCTT
1261 CGACATCATTGTTGGAGGGAAATTGACATCATCCCCACTATGATCAACAT
1321 CGGCTCTGGCTGGCAGTGTAGGCATGGCGACCGTGTGTGACATCATAGTCCTCTA
1381 CTGCAATGAAGAAAAGACTCTACTATCGGGAGAAGAAATATAATATGTGGAAGATTACGA
1441 GCAGGGTCTTGTAGTGAGCTGGACCAGTGAGGCTTACCCACACCTGGCTCTCCACAG
1501 CCCCATCAAAGAACAGAGAGGAGGAGGGAGGAAATGGCCACACATCACCCAGAGAA
1561 ATTTCTGGAATCTGATTGAGTCTCCACTCCACAAGCACTCAGGGTTCCCCAGCAGCTCCT
1621 GTGTGTTGTGTCAGGATCTGTTGCCACTCGGCCAGGGAGGTCAAGCAGTCTGTTCTG
1681 GCTGGGTCAACTCTGCTTCCGCAACTGGGGTGTGCGGGGAGCGCTGGCCGACGC
1741 AGTGGCACTGCTGTGGCTTCAGGGCTGGAGCTGGCTTGCTCAGAAGCCTCTGTCTCC
1801 AGCTCTCCAGGACAGGCCAGTCCTCTGAGGCACGGCGGCTGTGTCAGCAACTTTAT
1861 GCGGCAGGGGAGGCCGCTGGCTGCAGTCAGTCACTAGACTTGTAGCAGGCCCTGGCTGCAGGC
1921 TTCCCCCGACCATTCCCTGCAGCCATGCGCAGAGCTGGCATTCTCCTCAGAGAAGCG
1981 CTGTGCTAAGGTGATCGAGGACCAGACATTAAGCGTGATTTCTT

```

[1025]

[1026] 개시 및 정지 코돈은 굵게 표시될 뿐만 아니라 마이크로어레이 프로브에 해당하는 위치로 표시된다.

[1027] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000336607를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

```

SEQ ID NO:279
1 MAGCCAALAAFLFEYDTPRIVLIRSRKVGLMNRAVQLLILAYVIGWVFVWEKGYQETDSV
61 VSSVTTKVKGVAVTNTSKLGFRIDVADYVIPAQEENSLFVMTNVILTMNQTQGLCPEIP
121 DATTVCKSDASCTAGSAGTHSNGVSTGRCAVNGSVKTCEVAACPVEDDTHVPQPAFLK
181 AAENFTLLVKNNIWYPKFNFSKRNILPNITTTYLKSCIYDAKTDPEFCPIFRIGKIVENAG
241 HSFQDMAVEGGIMGIQVNWDCNLDRAASLCLPRYSFRRLDTRDVEHNVSPGYNFRFAKYY
301 RDLAGNEQRTLIKAYGIRFDIIVFGKAGKFDDIPTMINIGSGLALLGMATVLCIDIIVLYC
361 MKKRLYYREKKYKYVEDYEQGLASELDQ
ENST00000359949
ENSP00000353032
SEQ ID NO:280
1 MAGCCAALAAFLFEYDTPRIVLIRSRKVGLMNRAVQLLILAYVIGWVFVWEKGYQETDSV
61 VSSVTTKVKGVAVTNTSKLGFRIDVADYVIPAQEENSLFVMTNVILTMNQTQGLCPEIP
121 DATTVCKSDASCTAGSAGTHSNVVCTLIPAFLKAAENFTLLVKNNIWYPKFNFSKRNILP
181 NITTTYLKSCIYDAKTDPEFCPIFRIGKIVENAGHSFQDMAVEGGIMGIQVNWDCNLDRAA
241 SICLPRYSFRRLDTRDVEHNVSPGYNFRFAKYYRDLAGNEQRTLIKAYGIRFDIIVFGKA
301 GKFDIIPPTMINIGSGLALLGMATVLCIDIIVLYCMKKRLYYREKKYKYVEDYEQGLASELD
361 Q

```

[1028]

P2RX4 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[1029]

정방향 SEQ ID NO:281 AACTGCTCATCCTGGCCTAC

[1030]

역방향 SEQ ID NO:282 GTCGTAACGGAGCTGACCAC

[1031]

정방향 SEQ ID NO:283 GGATGTGGCGGATTATGTG

[1032]

역방향 SEQ ID NO:284 CCTGTGTCTGGTCATGGTG

[1033]

정방향 SEQ ID NO:285 AGATTCCAGATGCGACCACT

[1034]

역방향 SEQ ID NO:286 CAGACCCGTTGAAAGCTACG

[1035]

정방향 SEQ ID NO:287 TCTGTCAAGACGTGTGAGGTG

[1036]

역방향 SEQ ID NO:288 CCAAAAGAGTGAAGTTTCTGC

[1037]

정방향 SEQ ID NO:289 TTTGGTTAAGAACACATCTGG

[1038]

역방향 SEQ ID NO:290 ATATGGGCAGAACGGATCT

[1039]

정방향 SEQ ID NO:291 CGCTTCGACATCATTGTGTT

[1040]

역방향 SEQ ID NO:292 TAGCAGTGCCAGGCCAGAG

[1041]

정방향 SEQ ID NO:293 GAAAAGACTCTACTATCGGGAGAA

[1042]

역방향 SEQ ID NO:294 CTGTTCTTGATGGGGCTGT

[1043]

프라이머의 다른 세트는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.

[1044]

P2RX4 검출용 프로브는 목적하는 용도(예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로 부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:

[1045]

SEQ ID NO:295 TTGTGTGGAAAAGGGCTAC

[1046]

SEQ ID NO:296 TTCGTCATGACCAACGTGAT

[1047]

SEQ ID NO:297 TCAGATGCCAGCTGTACTGC

[1048]

SEQ ID NO:298 GTGGAGGATGACACACACGT

[1049]

SEQ ID NO:299 TCCTTCCAACATCACCAC

[1050]

SEQ ID NO:300 GAAGGCAGGGAAATTGACA

[1051]

SEQ ID NO:301 GGGTCTTGCTAGTGAGCTGG

[1052]

마이크로어레이에 사용된 P2RX4 핵산 검출용 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다

[1054] SEQ ID NO:302

[1055] CTCCTCAGAGAAGCGCTGTGCTAAGGTGATCGAGGACCAGACATTAAAGCGTGATTTCT

[1056] P2RX4 에 대한 다른 프로브는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.

[1057] P2RX4에 대한 항체로서, P2RX4 (1 a.a. ~ 388 a.a) 전장 인간 단백질 언컨쥬케이트된 Novus Biologicals 사의 마우스 항-인간 P2RX4 Maxpab 폴리클로날 H00005025-B01; 및 NP_002551.2에 따른 C-말단에 해당하는 NBP1-00141 합성 단백질(SEQ ID NO:303 YREKKYKYVEDYEQ) Novus Biologicals 사의 고트 항-P2RX4 폴리클로날;을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[1058] 실시예 17: PPFIBP2

[1059] PPFIBP2는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1 차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 PPFIBP2가 실시예 2에 기술된 바와 같이, 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있다. 놀랍게도 PPFIBP2가 실시예 4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 PPFIBP2가 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.

[1060] PPPFIBP2에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000299492을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:304

```

1  GCAGGGCTTTCGGTCCCCGAGAGGGAGCAGGGTGGCCAAAGGGGGTGGTCCCTGTGGCAGG
61  TCCCGGGGTGGGGGGCGCGCTCCGGGAAGAGCCTTCGAGGTCCCCGCCGTACG
121  TGGCGCCGGCCCCGGCGCTCGGGTCGGCTGGTGGCGCTGGTCCGGCA
181  GTTGGTGGTGGGCCAGTGGCCCGTCGCTCGCTTCTGGCTCTCATGTTGAAGGTGGGA
241  GGGACACGGGAGCGGCCGACACCTGAGCCGCCGGAGAGGAGCCTGGCCCGTACCC
301  AGTAAGAAGAGGAGGCCAGGCAGCAAAGGAGTCATGGCTTCTGATGCTAGTCATG
361  CGCTGGAAGCTGCCCTGGAGCAAATGGACGGGATCATGGCAGGCACTAAACAGGTGCAG
421  ATCTTAACTGATGGTACTTGTGAGGCTGGACTGGCTTCCCAGCTTACATGAACCCCT
481  TCCCGGTGCTCATCGAGGACTGGCTGGAGATCTGGAGCTTCTC
541  AGGAGAGAGCAGCCCTCTGAGCCAGATCCCTGGCCCAACAGCTGCCTACATAAAGGAAT
601  GGTTGAAGAGAGCTTGTCCCCAGGTAACACACCACAGTGTGCTAGTAATGAAACCTACC
661  AGGAACCGCTTGGCACGTCTAGAAGGGATAAGGAGTCCCTCATATTGAGGTGAGTGTCC
721  TCACAGACCAAGTAGAAGCCCAGGGAGAAAGATTGAGACCTGGAAGTGTCTGGAAAG
781  GACACAGGTGAAACTCAATGCTGCTGAAGAGATGCTCAACAGGAGCTGCTAAGCCGCA
841  CATCTCTTGAGACCCAGAAGGCTGATCTGATGACTGAAGTGTCTGAGCTGAAGCTCAAGC
901  TGGTGGCATGGAGAGGAGCAGGAGAGCAGGAGGAGAAGCAGAGAAAAGCAGAGGAGT
961  TACTGCAAGAGCTCAGCACCTCAAATCAAAGTGGAGAGTTGGAAATGAAAGGAATC
1021  AGTATGAATGGAAGCTAAAGGCCACTAAGGCTGAAGTCGCCAGCTGCAAGAACAGGTGG
1081  CCCTGAAAGATGCAAGAAATTGAGCGTCTGCACAGCCAGCTCTCCCGACAGCAGCTCTCC
1141  ACAGTGAGAGTCACACAGAGAGACCAAGAAATTCAACGCTCTGAAAATGGGATGGAAA
1201  CTTTGCTGCTTGCAATGAAGATAAGGACCGTGGAGTAGAGGAGCTTACGGGGCTGTTAA
1261  ACCAGTACCGGAAGGATAAGGGAGATTGTGATGGTCACTCAAGGGCCTCGGAGAGAACTC
1321  TCTCAATGAAGAAGAACCGGAGGGAGTTTCAAGCTGGAACGCTACAAATAAGG
1381  ACCCTCATTGCCACAGAAATCACTGGAACCCAGGGCTCAGAAAAAGCTCTTGTAGTC
1441  CACCTCCATTGCCACAGAAATCACTGGAACCCAGGGCTCAGAAAAAGCTCTTGTAGTC
1501  TAGAAGACTTGAGAAGTGAATCTGTTGATAAGTGTATGGATGGGAACAGCCCTTCCCGG
1561  TGTTAGAACCCAAGGACAGCCCTTCTGGCGGAGCACAAATATCCACTTACCTGGGA
1621  AGCTTACAGGAGCCACGCCAATGGAGAGGCTGCCAAATCTCCCTCCACCATCTGCCAGC
1681  CTGACGCCACGGGAGCAGCTGAGAGACACAGAAAGTGGCTGGGACGACA
1741  CTGCTGTTCAATGACCTCTCATCACATCAGGGACTGAATCAGGTCTCAGTCTC
1801  CTCTGACACCAGATGTTAACCGGAATCCAAAGGCAATTAGAAGTTCTGGGGAAAAATCC
1861  GAAGAACTCAGTCAGGAATTCTACACTGACACGCTGGGATGGCAGAGTTGACGAG
1921  GTGGGCTCCGGGCAACCGCAGGGCAAGACTCTCTAGGACAGGGACTCCAAGGGACAGA
1981  AAAGTGACGCCAATGCCCTTGTCCAGTGGAGACAGAGCTGTTGTCATGGCTGG
2041  AGGACTTGGCTGGCTCAGTATGTGATCTTGCCAGGCTGGTATCTCTGGCCACA
2101  CCTTATTGACGCCACCCCTCAGGACATGGAAAGAGCTAGGAATTAAGCACCCACTCC
2161  ACAGGAAGAAGCTTGTGTTAGCAGTGAAGGCCATCAACACCAAACAGGAGGAGAAGTCG
2221  CACTGCTAGACCACATTGGGTGACAAGGTGGCTTGTGATGATATTGGCTACCCAGTACA
2281  AAGACCAAGTTCTGATGAATCTAGAGTTGACAGACGAATGCTGCAATACTTAACGTGAACG
2341  ATTTACTCTTAAAGTCACCAAGCAACTACATCATCTCAGCATCAAATGTGCCATT
2401  ACGTGTGCAATGCAACAGTCAACCCCTACGCCCTGCACCGGCGCCAGCTGATGAGA
2461  GTAACCTTCTCTCAGAAGTTGACAGTGGCTTCAACACAGGGTGTGAGTGGTAC
2521  GATCTGTTGGACCTGGCAGAGTATGCAACCAATCTCGAGGGAGTGGACTCCATGGAGGCC
2581  TCATTATCCTGGAGCCACGCTTCACTGGGACACCCCTGGCTATGCTCTCAACATCCCCC
2641  CACAAAGACGCTCCAGGCGCCACCTGACCACCAAGTTCAATGCCCTGATTGGTCCGG
2701  AGGCTAACAGGAGAAGCGAGAGAAAATGCCCTCACAGCTTACACACCACTGACCAACCA
2761  CAGCCAAAGTCCGCCAAGGAAACTAGGATTTCAACACTCGGAAACATAAGAAAAAGA
2821  AGTTCGATGAATCGACGGACTACATTGCCCAATGGAGCCAGTGACGGGTGCACTGATA
2881  GTCACAGGGTCTACAGTGGCTACCGGGGCTCAGCCCCCTGGCTATGCTCTGAACACTGGATG
2941  GGCTGGACCGAGGTGGACAGATTAGCTGACCTTGTGACCTGCCCTGTCACCGTGGAC
3001  AGAGCTCACAGTAACACTGTGTGTCACCATATAACTGCACCTCACCCCCGCACGTGTG
3061  CATGACTCGCAGAGAAATATCCAGCAATTGTGTACCCCTGGCCAGTCTCTTGAACCCCT
3121  GAGGGTGGCCAGGATCTGGAGCTGCACTCTCAAGGGGCCAGGCTTGGGACCATGGCCA
3181  AAGGGTGGACTCAGGAGGAAAGACACTTAAAGACACTTTACATGTTAGTAATTCTTGAT
3241  GTTCATCTCAGCAGCACAGTGGAAACACATGAACCTTCAGTGCAGGTCCAGAGACCATGGAC
3301  ACTCCACAGGCTCAGCTCTCAGGACCCCCCTACACTTCAGTTGAGGGAAAAGCTCAAG
3361  TGCCTTACGGCCCTGGGACACAGTCTGGCTGAGATCAAAGGGATGAGCAACAGGGACTT
3421  CTGCCACAGTGACAATGGAATTGTGTGTCCTTACTTCAGAGGTGGTCTCTTCTTCTT
3481  GTAATAAAAGCAATTTATGC

```

[1061]

[1062]

개시 및 정지 코돈은 굵게 표시될 뿐만 아니라 마이크로어레이 프로브에 해당하는 위치로 표시된다.

[1063] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000299492를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 305

```

1 MASDASHALEAALEQMDGIIAGTKTGADLSGTCPEGLASPASYMNPFVVLHLLIEDLRLA
61 LEMLELPQERAALLSQIPGPTAACAYIKEWEEESLSQVNHSAAASNETYQERLARLEGDKES
121 LILQSVSLTDQVEAQGEKIRDLEVCLEGHQVKLNAAEEMLQQUELLSRTSLETQKLDLMTE
181 VSELKLKLIVGMEKEQREQEEKQRKAEEELLQELRHLKIKVEELENERNQYEWKLKATKAEV
241 AQLQEVALKDAEIERLHSQSLRTAALHSESHTERDQEIQRLKMGMETLLLANEDKDRRI
301 EELTGLLNQYRKVKEIVMVTQGPSERTLTSINEEEPEGGFSKWNATNKPPEELFKQEMPPR
361 CSSPTVGPPPLPQKSLETTRAQKKLSCSLEDLRSESVDKCMDGNQPFVLEPKDSPFLAEH
421 KYPTLPGKLSGATPNGEAAKSPTTICQPDATGSSLLRLDTESGWDDTAVVNNDLSSTSSG
481 TESGPQSPLTTPDGKRNPKGIGKFWGKIRRTQSGNFYTDTLGMAEFRRGGRLRATAGPRLSR
541 TRDSKGQKSDANAPFAQWSTERVCAWLEDFGLAQYVIFARQWVSSGHTLLTATPQDMKE
601 LGIKHPLHRKKLVLAVKAINTKQEEKSALLDHIVWTRWLDDIGLPQYKDQFHESRVDRRM
661 LQYLTVNDLFLKVTSQHLHLSIKCAIHLVHVNKFNPCLHRRPADESNLSPSEVVQWSN
721 HRVMEWLRSVDIAEYAPNLRGSGVHGGLILEPRFTGDTLAMLLNIPPKTLLRRHLLTK
781 FNALIGPEAEQEKEKREKMASPAYTPLTTAKVRPRKLGFSHFGNIRKKFDESTDYICPME
841 PSDGVSDSHRVYSGYRGLSPIDAPELDGLDQVGQIS

```

[1064]

[1065] 서열 ENST00000292539 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 및/또는 프라이머 3 과 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[1066]

PPFIBP2 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[1067]

정방향 SEQ ID NO:306 GCTAGTCATGCGCTGGAAG

[1068]

역방향 SEQ ID NO:307 GAAGCTCCAGCATCTCCAAG

[1069]

정방향 SEQ ID NO:308 CCCAGGTAAACCACACAGT

[1070]

역방향 SEQ ID NO:309 CTGGTGTCCCTCCAGACACA

[1071]

정방향 SEQ ID NO:310 TGTGTCTGGAAGGACACCAG

[1072]

역방향 SEQ ID NO:311 TCCTCCTGCTCTCTGCTC

[1073]

정방향 SEQ ID NO:312 AAGAGCTCAGGCACCTCAA

[1074]

역방향 SEQ ID NO:313 CTCACTGTGGAGAGCTGCTG

[1075]

정방향 SEQ ID NO:314 AAACTTGCTGCTTGCAAT

[1076]

역방향 SEQ ID NO:315 TTGAGTGACCATCACAATCTCC

[1077]

정방향 SEQ ID NO:316 TCTCTCAATCAATGAAGAAGAAC

[1078]

역방향 SEQ ID NO:317 TCCAGTGATTCTGTGGCAAT

[1079]

정방향 SEQ ID NO:318 GCCTCCAAGATGTAGCTCTCC

[1080]

역방향 SEQ ID NO:319 TCCACAGATTCACTCTCAAGTC

[1081]

정방향 SEQ ID NO:320 CGGAGCACAAATATCCCACT

[1082]

역방향 SEQ ID NO:321 CTTTGGGATTCCGTTACCA

[1083]

정방향 SEQ ID NO:322 TGGTAAACGGAATCCCAAAG

[1084]

역방향 SEQ ID NO:323 TTGGAGTCCCTGGTCCTAGA

[1085]

정방향 SEQ ID NO:324 TCTAGGACCAGGGACTCCAA

[1086]

역방향 SEQ ID NO:325 GGGTGGCTGTCAATAAGGTG

[1087]

프라이머의 다른 세트는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.

[1088]

PPFIBP2 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:

[1089] 프로브:

[1090] SEQ ID NO:326 CAGGCACCTAAACAGGTGCA

[1091] SEQ ID NO:327 AGGGGATAAGGAGTCCCTCA

[1092] SEQ ID NO:328 TTGAGACCCAGAAGCTCGAT

[1093] SEQ ID NO:329 GAAATTGAGCGTCTGCACAG

[1094] SEQ ID NO:330 TTACGGGCTGTTAACCCAG

[1095] SEQ ID NO:331 CAGCAAGTGGAACGCTACAA

[1096] SEQ ID NO:332 TGCCACAGAAATCACTGGAA

[1097] SEQ ID NO:333 ACACAGAAAGTGGCTGGGAC

[1098] SEQ ID NO:334 TTCTACACTGACACGCTGGG

[1099] SEQ ID NO:335 GGCTGGCTCAGTATGTGAT

[1100] 마이크로어레이에 사용된 PPFIBP2 핵산 검출용 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다

[1101] SEQ ID NO:336 AGATCAAAGGGATGAGCAACAGGGACTCTGCCACAGTGACAATGGAATTGTGT

[1102] TGTGCC

[1103] PPP1R16A에 대한 다른 프로브는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.

[1104] 1) 항체

[1105] 2) 마우스 항-인간 PPFIBP2 모노클로날 항체(Unconjugated, Clone 3A5, Abnova Corporation, PPFIBP2 (NP_003612, 1 a.a. ~ 101 a.a) partial recombinant protein with GST tag. MW of the GST tag alone is 26 KDa.)

[1106] 3) 래빗 항-인간 PPFIBP2 정제된 - MaxPab 폴리클로날 항체(Unconjugated, Abnova Corporation, PPFIBP2 (NP_003612.1, 1 a.a. ~ 876 a.a) full-length human protein.)

[1107] 실시예 18: PPP1R16A

[1108] MGC14333 및 MYPT3으로 알려진 PPP1R16A(단백질 탈인산화효소 1, 조절(억제제) 서브유닛 16A)는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 PPP1R16A가 실시예 2에 기술된 바와 같이, 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있다. 놀랍게도 PPP1R16A가 실시예 4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 PPP1R16A가 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.

[1109] MYPT3(Myosin phosphatase targeting subunit 3)이라 불리는 PPP1R16A는 5회 Ankyrin 반복과 컨센서스 PP1 결합 부위가 300개의 아미노산 잔기 N-말단 내에 위치하고 있는, 524개 아미노산 잔기를 갖는 단백질에 위치한 맴브레인이다. 224 잔기를 갖는 C-말단 부위는 Src 상동성 3개의 결합 부위와 프레닐화 모티브 (CaaX)의 두가지 가능성을 포함한다. 이러한 구조적 특징은 R16A가 세포 신호뿐만 아니라 단백질-단백질 상호 작용을 조절하는 단백질 지지체일 수 있다는 것을 제안한다. (PMID: 18202305)

[1110] PPP1R16A에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000292539을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:337

GTGAAAAGAGGACTCTAGGGGCTCACAGGGCTCTCACTGCTGGTGGCCCTGCCCTCCCTCCCCCTC
AGCAGGGTGCAGGGAAAGCTGGAACCTTGTATCTGGTAATTAGTTCAGACCTGCACTGAGGGCGGCC
AGGTCTGGGCTGCCTCCCAGGTTGTGCAACCTGACCCGAGAGGGAGGCGAGGCGCTGTTGTCGA
CAGCTAGAGGCTGGCCTGGGAGCAGGTTGGGTGCCTCCCACACTGCCCTCCCTGCCCGGCCCATG
CCCCCCAGGGCTGCCTGGGTATTGTGTGGGCCTCCCTGACCCAGCCAAGGGCACGAAGCTCTGG
GAAGGGGATGCCCGAGGGTGCAGCTAGCTGCCCCACCCCTCAGGCCCAGCCTGGCCCCAAG
CTCCCAGTCTGGTGCCTGGCAGCAGCCCTGTGGCAAGCAGCGCCATGGCCGAGCACCTGGAGCTG
CTGGCAGAGATGCCCATGGTGGCAGGATGAGCACACAGGAGGGCTGAAGCATGCCAGAAAGCGGCC
CCCAGCAGGTGAAGATGTGGCCCAGGCTGAGAAGGAGGCCAGGGCAAGAAGGGCTGGAGCGTCC
CCGGAAGGAGGAGGCCAGCAAGGGCTCTGAAGCAGGTCTCTCCCTCCAGTGTGCTCTGGAG
GCCGCTGCCGAATGACCTGGAAGAAGTCCGCCAGTCCTGGGAGTGGGCTAGCCCTGACTTGGCCA
ACGAGGACGGCTGACGCCCTGCACCAGTGCATGATGATTCCGAGAGATGGTGCAGCAGCTCCT
GGAGGCTGGGCCAACATCAATGCCTGTGACAGTGAGTGCTGGACGCCCTGCATGCTGCCACCTGC
GGCACCTGCACCTGGTGGAGCTGCTCATGCCAGTGGGCCAATCTCTGGGGCTCAACACCGACGGGA
ACATGCCCTATGACCTGTGTGATGATGAGCACGAGCAGCTGGACTGCCATGGACATGCCGACCGTGG
CATCACCCAGGACAGCATGAGGCCGCCGGCGTGCAGAAGTGCATGCTGGACGACATCCGGAGC
CGGCTGCAGGGCGGGCAGACCTCATGCCCTGGGACACGGGCCACGCTGCTGCCAGCTCGCAGCCG
CCAACGGGTTAGCGAGCGCCGCTGCCCTGCTGGAAACACCGAGGCCAGCTGAGCGCTAAGGACCAAGA
CGGCTGGAGGCCGCTGCACGCCGCGCTACTGGGCCAGGTGCCCTGGTGGAGCTGCTGCGCAC
GGGGCCGACCTGAACGCAAAGTCCCTGATGGAGACGCCCTTGATGTGTGCGGGGAGGAGGTGC
GGGCAAGCTGCTGGAGCTGAAGCACAGCACGCCCTCTGCAGGCCAGAGGCCAGCGCTCCTT
GCTGCGCCGCCGACCTCCAGGCCGGCACGCCGGAGGTGGTGGAGGCCAGCTAACCCAGCGC
ACCGACCTGTACCGCAAGCAGCACGCCAGGAGGCCATCGTGTGCAACAGGCCGCCACAGCCGG
AGCCGCCGAGGACAACGATGACGCCAGACAGGCCAGAGCTCAGGCCGCCGGAGGAGGACAA
CCCCGAAGTGGTCAAGGCCACAATGGCCAGTAGGGGCTCCCACTGCGGCATCTATACTCAAGCGA
CTAGACCGGAGTGTCTCTACCAGCTGAGCCCTGGACAGCACCCCCACACCTGGTCCAGACA
AGGCCACACCCCTGGTGCACCTGAAGCGCCAGCGAGCTGCTGCAAGCTGAGCGACCCCCACCTGA
GGGGCCCGAGGCCCTGAGACAGCTGAGCTGCCCTGGTGCACCGGTGACCCCCCAGCCTGACTGT
GGCTTCAGGGCAGGGCGGGACCCACCCCTGCAAGCTCACAGGCCGGCTGGAGGCTCCGTGGAGA
GGAGCCCGTGCCTGCTCATGTGAAGCTGCTGAGCATGCGGGCACAGCCCA
AGGCTGCCCTCCACGGTGCCTGGTGCAGCACGGAAACCCCGCTCTACTGTACA
GGACACTGGCCCTCTCAGGTCAAGACATGCCCTGGAGGATGTCCTGGCTGCAAAGACTATTATCC
TGCAACTCTTGATAAAGGGCTGTTTGCCATGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAA

[1111]

개시 및 정지 코돈은 굵게 표시될 뿐만 아니라 마이크로어레이 프로브에 해당하는 위치로 표시된다.

[1112]

대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000292539를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 338

MAEHLELLAEMPMVGRMSTQERLKHAQKRRAQQVKMWAQAEKEA
QGKKGPGERPRKEAASQGLLKQVLPPSVVLEAAANDLEEVQRQFLGSGVSPDLANE
DGLTALHQCCIDDFREMVQQLLEAGANINACDSECWTPLHAAATCGHLHLVELLIASG
ANLLAVNTDGNMPYDLCDEQTLDCLETAMADRGITQDSIEAARAVPELRMLDDIRSR
LQAGADLHAPLDHGATLLHVAANGFSEAAALLLEHRASLSAKDQDGWEPLHAAAYWG
QVPLVELLVAHGADLNAKSLMDEPLDVCDEEVRAKLELKHKDALLRAQSRQRSL
LRRRTSSAGSRGVVRRVSLTQRTDLYRKQHAQEAIWQQPPTSPPEPPEDNDRQTG
AELRPPPPEEDNPEVVRPHNGRGGSPVRHLYSKRLDRSVSYQLSPLDSTPHTLVHD
KAHTLADLRQRAAKLQRPPPEGPESPETAEPLGPGDTVPQPDGFRAGGDPLL
KLTAPEAVEAPVERRPCCLLM

[1113]

서열 ENST00000292539 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 및/또는 프라이머 3과 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[1114]

PPP1R16A 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[1115]

정방향 SEQ ID NO:339 GTGTTGTCCTCTGGAGGCCG (Ex2)

[1116]

역방향 SEQ ID NO:340 GCCGTCAGGCCGCTCGTT (Ex3)

[1117]

정방향 SEQ ID NO:341 GCTGCCGAAATGACCTGG (Ex3)

[1118]

역방향 SEQ ID NO:342 CGGAAATCATCAATGCAGC (Ex5)

[1119]

정방향 SEQ ID NO:343 GACGCCCTGCATGCTGGG (Ex5)

- [1122] 역방향 SEQ ID NO:344 CACAGGTACAGGGCATGTTC (Ex6)
- [1123] 정방향 SEQ ID NO:345 GATGAGCAGACGCTGGACTG (Ex6)
- [1124] 역방향 SEQ ID NO:346 CTCCGGATGTCGTCCAGC (Ex7)
- [1125] 정방향 SEQ ID NO:347 CAGGCCGGGCAGACCTC
- [1126] 역방향 SEQ ID NO:348 GGCTCGGTGTTCCAGCAGCAG
- [1127] 정방향 SEQ ID NO:349 GGGAGCCGCTGCACGCC
- [1128] 역방향 SEQ ID NO:350 CCCGCACCTCCTCGTCCC
- [1129] 정방향 SEQ ID NO:351 CTGCGCGCCCAGAGCCGC
- [1130] 역방향 SEQ ID NO:352 GCGTGCTGCTTGCAGGTAC
- [1131] 정방향 SEQ ID NO:353 GCCAGACAGGGCGAGAGCTC
- [1132] 역방향 SEQ ID NO:354 CTACTCGGCCATTGTGCG
- [1133] 프라이머의 다른 세트는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [1134] PPP1R16A 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:
- [1135] SEQ ID NO:355 TCTACTGTACAGGACACTGGCCCTCTCAGGTAGAAGACATGCCTGGAGGGATGTC
- [1136] TGGCTGCAAAGACTATTTTATCC
- [1137] SEQ ID NO:356 CTGACGGCCCTGCACCAGTGCTGCATTGATGATTCC
- [1138] SEQ ID NO:357 GACTGCCATGGCCGACCGTGGCATCACCCAG
- [1139] SEQ ID NO:358 GCTCGTGGCGCACGGGCCGACCTGAACGC
- [1140] SEQ ID NO:359 GCGCCGGCAGCCGCGGGAAAGGTGGTGAGG
- [1141] PPP1R16A에 대한 다른 프로브는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [1142] PPP1R16A에 대한 항체로서, 부분 재조합 PPP1R16A: 429 a.a. ~ 529 a.a에 대해 제기된 마우스 모노클로날 항체인 Abnova Corporation Cat# H00084988-M06, 및 전장의 인간 PPP1R16A 단백질에 대해 제기된 마우스 폴리클로날 항체인 Abnova Cat# H00084988-B01를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [1143] 실시예 19: RASSF7
- [1144] 2400009B11RIK, AW210608, C11ORF13, HRAS1, HRC1, MGC126069, MGC126070, 및 RGD1306244로 알려진 RASSF7(Ras association (RalGDS/AF-6) domain family (N-terminal) member 7)는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 RASSF7이 실시예 2에 기술된 바와 같이, 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있다. 놀랍게도 RASSF7이 실시예 4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 RASSF7이 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.
- [1145] RASSF7는 서열 내 RA 도메인의 존재에 대한 새로운 Ras 반응기 부류 중 하나이다. 활성화된 Ras 와 직접 또는 간접적으로 상호 작용하지만, 이의 생물 학적 효과를 중재하는 역할은 불분명하게 남아있다. 분명한 것은 그것들이 Ras에 의해 중재된 성장 억제 반응의 일부를 조절하는 거 같고 종양 억제 유전자의 역할할지도 모른다는 것이다. 사실, 상기 부류의 멤버들이 그들의 프로모터 메틸화에 의해 종양에서 침묵됨을 설명하고 있다. (PMID : 17692468).

[1146] RASSF7에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000344375을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:360

GAATTGGGGGGAGGGGGCAGTGTCTCCAGGCCAGGACAGGCATGTTGGACTGGCGGCCATGGAG
 CTGAAGGTGTGGTGGATGGCATCCAGCGTGTGCTGTTGGGTCTCAGAGCAGACCACCTGCCAGGAAG
 TGGTCATCGCACTAGCCAAGCAATAGGCCAGACTGCCCCCTTGCTGCTGCCAGGGAGAA
 GGAGCGGCAGTGTGCCAACAGAGTGTCCAGTGGGCCAGGCCACCTGCCAGGACAGTGTCCAGCGAT
 GTCCAGTTGTCCTGAGGCCAACAGGGCCAGGCCACTGTTGGAGGGCCCTCCTCAGACAGCTGCCACCC
 CGGAACGCTGCCAATTCTGTCGCCAGCCTCTGTAAAGCCACGGGCTGCCAGGGCTGTGAGGCCCGCAA
 AACACTGACCCCCGAGCCAGCCCCCAGCCTCACGCCCTGGGCCCTGCCAGGGCTGTGACACCCACACCA
 GGCTGCTGCACAGACCTGCCAGGGCTGGAGCTCAGGGTGCAGAGGAATGCTGAGGGAGCTGCCATGAGG
 CCTCTGGAGCAAGAGCTGCCAGGGAGCAGGCCAGGGAGCGAGAGGGACAGGCACGCCCTGCCAGGCACT
 AAGTGCAGGCACTGCTGAGCATGCCGCCGCTGCAGGCCCTGGACGCTCAGGCCGTGCCCTGGAGGCT
 GAGCTGCAGCTGGCAGCGAGGCCCTGGGCCCTCACCTATGCCATCTGCCACTGAGGCCCTGCCACC
 AGGACCTGGCTGTTAGGAGCGCAGAGTGCAGGGCAGGCCCTGGCTGTGAGGCCGGCCCT
 GGAGGCAGCAGAGCAGGCCCTGCAGGCTCAGGCTCAGGAGCTGGAGGAGCTGAACCGAGAGCTCCGTCAG
 TGCAACCTGCAGCAGTTCACTCCAGCAGACGGGGCTGCCACGCCACGGGCTGACAGGGGCC
 CTCTGGCACTCAGGGCCCTCTGCCCTCACGCCAGAGGAGCTGGAGGCTGCCCTGGGCCCTGAGTCCC
 TGCTGGTCCCAGCTAGGCCAGGGCCATGACGCAGAACTCTGGAGGTAGCAGCAGCTCCT
 GCCCCAGAGTGGTCTCTGGCAGGCCAGGCCAGGCTCTGTGACAGCCTAGTGAGGGCTGAAAGACCA
 TCCTGCCCGGACACAGAAGGAGAGTTGGCGGTACAGAGGGCTCTCTGCCAGGGCAGTGGGAAGGCC
 GGTTGGCCTCAGGAGCTGGGGTGCAGTGGGGACTGCCCTAGTCCTTGCCAGGTGCCAGGACCC
 GAGAAGCATGGGGTAGCCAGCTGGAACTTGCCAGGCCAAAGGCCAGGACTGCCCTGGGGACAG
 GAGATGCATGGACAGTGTGCTCAAGCTGTTGGCATGTGCTTGCCCTGCCAGGTCCTACTGTGT
 ACACAGCAAGAGCATGTGTGCCACTTCCCACCCACGTGAAAACCTCAATAAAACTGCCGAAGC

[1147]

[1148] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000344226를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 361

MLLGLAAMELKVVVDGIQRVVCVGVSEQTTQEVVIALAQAIQQTGRFVLVQRLREKERQLLPQECPVGAQ
 ATCGQFASDVQFVLRRTGPSLAGRPSDSCPPPERCLIRASLPVKPRAALGCEPRKTLTPEPAPSLSRPG
 PAAFPVTPTPGCCTDLRGLELRVQRNAEELGHEAFWEQELRREQAREREQQARLQALSAATAEHAARLQAL
 DAQQARALELQAAEAPGPPSPMASATERLHQDLAVQERQSAEVQGSLALVSALEAAERALQQAQEL
 EELNRELRCQCNLQQFIQQQTGAALPQPPRDRGPPGTQGPLPPAREESLLGAPSESHAGAQPRPRGGPHDA
 ELLEVAAPAPAEWCPLAAQPQAL

[1149]

[1150] 서열 ENST000003443753 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 및/또는 프라이머 3 과 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[1151]

RASSF7 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[1152]

정방향 SEQ ID NO:362 CTGCCAGGAAGTGGTCAT C (Ex1)

[1153]

역방향 SEQ ID NO:363 GCCGCTGCACAAGCACA (ex2)

[1154]

정방향 SEQ ID NO:364 CATGGAGCTGAAGGTG (ex1)

[1155]

역방향 SEQ ID NO:365 CTCAGGACAACTGGAC (ex2)

[1156]

정방향 SEQ ID NO:366 GCCACTGAGGCCCTGC (Ex2)

[1157]

역방향 SEQ ID NO:367 GTCTGCTGGATGAAGTG (EX3)

[1158]

정방향 SEQ ID NO:368 CAG CAG AGC GAG CCT TGC AG

[1159]

역방향 SEQ ID NO:369 CTG AGT GCC AGG AGG GC (Ex3)

[1160]

정방향 SEQ ID NO:370 CAC GGC CTG ACA GGG GCC (Ex3)

[1161]

역방향 SEQ ID NO:371 GCC TAG GCT GGG CAC (EX4)

[1162]

정방향 SEQ ID NO:372 CTCTGAGTCCCAGCTGCTGG (EX4)

[1163]

역방향 SEQ ID NO:373 GACACCCTCTGGGGC (EX5)

[1164]

정방향 SEQ ID NO:374 TGCCAGCCCTAGGCC (EX4)

[1165]

역방향 SEQ ID NO:375 GCCAGAGGACACCACTC (EX5)

[1166]

프라이머의 다른 세트는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.

- [1167] RASSF7 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:
- [1168] SEQ ID NO:376 GAGAGGTCCCTCACTGTGTACACAGCAAGAGCATGTGTGCCACTTC
- [1169] SEQ ID NO:377 AGTGTCCCTCGAGCCAGGACAGGCATGTTGGACTGGCGGCCATGGAG
- [1170] SEQ ID NO:378 GAGCCGGGCCCTGGAGGCAGCAGCGAGCCTGCAGGCTCAGGAGCTG
- [1171] SEQ ID NO:379 CGGCCTGACAGGGGCCCTGGCACTCAGGGCCCTGCCTCCAGGCCAGAGGAG
- [1172] SEQ ID NO:380 GAGGAGCTGGCCATGAGGCCTCTGGAGCAAGAGCTGCGCCGGAGCAGGCCGG
- [1173] GAG
- [1174] RASSF7에 대한 다른 프로브는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [1175] RASSF7에 대한 항체로서, 래빗 폴리클로날 항체인 LifeSpan BioSciences. Cat# LS-C31793-100, 및 에피토프 SEQ ID NO:381 CTDLRGLERVQRN에 대한 고트 폴리클로날 항-RASSF7인 Novus Biologivals Cat#NB100-93434를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[1176] 실시예 20: RNF183

- [1177] RNF183은 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 RNF183이 실시예 2에 기술된 바와 같이, 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있다. 놀랍게도 RNF183이 실시예 4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 RNF183이 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.

- [1178] RNF183에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000297894을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:382

```
CGATTCAGGGGAGGGAGCAACTGGAGCCTCAGGCCCTCCAGAGTAGTCTGCCTGACCACCCCTGGAGCCCCA
CAGAACGCCAGGACGTCTCCCGCGAACGCCCTCCCGTGTGCGCTGAGGATGGCTGAGCAGCAGGGCCGGG
AGCTTGAGGCTGAGTGGCCCGTCTGCTGGAACCCCTCAACAAACACGTTCCATACCCCCAAATGCTGGA
TTGCTGCCACTCTCTGCGTGGAAATGTCCTGGCCACCTCAGCCTGTGACTCCAGCCCCGGCGCCGCTG
CTGTGCCACTCTGCGCCAGCCCACAGTGCTGCCCTCAGGGCAGCCTGTCACTGACTTGCCCACGGACA
CTGCCATGCTGCCCTGCTCGCCTGGAGCCCCACCATGTCATCTGGAAAGGCCATCAGCTGTGCCCTCAA
GGACCAAGAGCCGTAACCTCCTGCCAGCCTCAAGTCTACACGCTGGACCTTGGCCCCCAGCCT
GGGGCCAGACTGGCCGCCAGACACGGCCTCTGCCACCGTGTCTACGCCATCCTCATCCCCAGCC
ACCACTTTGAGGGAGTGTTCGCACCCCTCAGTCCGCATCTTGCCCTACCTGATGGCCGTACATCCT
CAGTGTCACTGTCATATTCTCATCTTGACCAAGCAGTCCTTGGGGTGTGGGTGAGTG
CTGTCCTCAGACAAGAAACCAACCTTTCGGTTGCTGGGTATGGTGAACCTACGGAGCCTCATTTGG
TATTGTCTCCATTGAGTGTGTTTATTTACAATCCAGGGATTGTTCAAGGCCATGTGTTGCTTCTGG
GAACAATTAAAAAAACAAAAAAACAAAAAGCTTGAAGGACTGGGAGATGTGGAGCAGCCTCCGGGT
GTGAGTGTGGCGTCACTGGAAAGGGCAGAGAAGCGGTTCTGACCAACAGAGCTCCACAGCAAGTGTGCCAA
GGGCTGCACAGTGGTATCCAGGAACCTGACTAGCCCCAAATAGCAAGTGCATTCTCACTGGAGCTGCTT
CAAATCAGTGCATATTGGAGTTGCTCTTACTATGGGTTGCTAAAAAAATGGGA
AGTGAGCTCAATTCTGGGTAATGTGTGTTCTTGTGAATGTCCTGCCACTGGTTGCAGTAA
AAGTGTCTGTATTCAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
```

[1179]

- [1180] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000297894를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 383

```
MAEQQGRELEAECPVCNPFNNTFHTPKMLDCCHSFCVECLAHSLVTARRRLLCPLCRQPTVLASGPVTDLP
TDTAMLALLRLEPHVILEGHQLCLKDQPKSRYFLRQPQVYTLGLGPQPGQQTGPPPDATAVSTPILIPSHHS
LRECFRNPQFRIFAYLMAVILSVTLLIFSIWFTKQFLWGVG
```

[1181]

- [1182] 서열 RNF183 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 와 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[1183]

- RNF183 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[1184]

- 정방향 SEQ ID NO:384 GAGAAGCTGGCTGGAG (EXON3)

[1185]

- 역방향 SEQ ID NO:385 CAGCCACACACGGGGA (EXON4)

- [1186] 정방향 SEQ ID NO:386 CAGCTGTGTGCTAAGAACAAAG (EXON3)
- [1187] 역방향 SEQ ID NO:387 GCCCTGCTGCTCAGCCATC (EXON4)
- [1188] 정방향 SEQ ID NO:388 GCAGAAGGCAGCGAGGAC (EXON3)
- [1189] 역방향 SEQ ID NO:389 GGCAGCAATCCAGCATTTG (EXON4)
- [1190] 정방향 SEQ ID NO:390 CTGCGTGGAAATGTCTGGCC (EXON4)
- [1191] 역방향 SEQ ID NO:391 CAAGTCAGTGACAGGCTGC (EXON4)
- [1192] 정방향 SEQ ID NO:392 GTCTACACGCTGGACCTTG (EXON4)
- [1193] 역방향 SEQ ID NO:393 GATGCGGAAGTGAGGGTTG (EXON4)
- [1194] 정방향 SEQ ID NO:394 CTACCTGATGGCCGTCATC (EXON4)
- [1195] 역방향 SEQ ID NO:395 CCAGCAGCAACCGAAAAAG (EXON4)
- [1196] 정방향 d SEQ ID NO:396 CATGCGTGCAGGGCTGCA (EXON1)
- [1197] 역방향 SEQ ID NO:397 GTGCTGCTCTCCCAGGG (EXON2)
- [1198] 정방향 SEQ ID NO:398 CCG TGGAATCGATTCCCAG (EXON2)
- [1199] 역방향 SEQ ID NO:399 CTGTTCTCATATGGGTATCG (EXON3)
- [1200] 프라이머의 다른 세트는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [1201] RNF183 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:
- [1202] SEQ ID NO:400 ATGGCTGAGCAGCAGGGCCGGGAGCTTGAGGCTGAGTGCCC
- [1203] SEQ ID NO:401 GCCCACGGACACTGCCATGCTCGCCCTGCTCC
- [1204] SEQ ID NO:402 GGACCAGCCAAGAGCCGCTACTCCCTGCGGCCAGCCT
- [1205] SEQ ID NO:403 CGCTGGACCTTGGCCCCCAGCCTGGGGGCCAG
- [1206] SEQ ID NO:404 GTTCCTTGGGTGTGGGTGAGTGCTG
- [1207] 마이크로어레이에 사용된 RNF183 핵산 검출용 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다
- [1208] SEQ ID NO:405
- [1209] CAGTGGTATCCAGGAACCTGACTAGCCAAATAGCAAGTGCATTCTCACTGGAGCTGC
- [1210] RNF183에 대한 다른 프로브는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [1211] 실시예 21: SIRT6
- [1212] SIRT6는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1 차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 SIRT6이 실시예 2에 기술된 바와 같이, 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있다. 놀랍게도 SIRT6이 실시예 4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 SIRT6이 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.

[1213] SIRT6에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000269860을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:406

```

1 GCTTCGGCGGAAGCGGCCTCAACAAGGGAAACTTATTGTTCCGTGGGCAGTCGAGG
61 ATGTCGGTGAATTACGCGGGGGCTGTCGCCGTACCGGACAAGGGCAAGTGCGGCCTC
121 CCGGAGATCTCGACCCCCCGGAGGAGCTGGAGCGGAAGGTGTGGAACTGGCGAGGCTG
181 GTCTGGCAGTCTCCAGTGTGGTGTCCACACGGGTGCCGGCATCAGCACTGCCCTGGC
241 ATCCCCGACTTCAGGGACAACTGGCAGAGCTCCACGGGAACATGTTGTGGAAGAATGT
301 GCCAAGTGTAAAGACGCACTGGCAGACACAGTCGTGGCACCAGGGCTGAGCCTGCAGGGAGAGCTG
361 ACGGGCCGGCTGACCGTGGCTAAGGCAAGGGGGCTGAGCCTGCAGGGAGAGCTG
421 AGGGACACCATCTAGACTGGGAGACTCCCTGCCGGGACCTGGCAGTCGCCGAT
481 GAGGCCAGCAGATCCGGGCAAGCGGGAAACCTGCCGGCTGGCTACCAAGCGCCGGGAGGCC
541 GCCTGGTCATCGTCAACCTGCCGGGCAAGCACGACGGGAGCTGACCTCCGCATCC
601 ATGGCTACGTTGACGAGGTCATGACCCGGCTCATGAAGCACCTGGGCTGGAGATCCCCG
661 CCTGGGACGGCCCCGGTGTGGAGAGGGCGCTGCCACCCCTGCCGGGCCCCACCC
721 CCAAGCTGGAGCCCAAGGAGGAATCTCCACCCGGATCAACGGCTCTATCCCCGCCGGCC
781 CCAAGCAGGAGGCCCTGCGCCAGCACAACGGCTCAGAGGCCAGCCCCAACGGGAGC
841 GGCCACCAAGGCCCTGCCACAGACCCCCAAAAGGGTGAAGGCCAAGGGTCCCCA
901 GCTGACCAGGGTGTGGAGGGGAGGGTGGGGCTTTTGATGAAACTGTGGATTCTTTCTC
961 TCGTGGTCTCACTTGTACTTGTCTGTCCCCGGGAGCCTCAGGGCTCTGAGAGCTGT
1021 GCTCCAGGCCAGGGTTACACCTGCCCTCCGTGGTCCCTCCCTGGGCTCCAGGGCCTCT
1081 GGTGCGGTTCCGGGAAAGAAGCCACACCCAGAGGTGACAGGTGAGGCCCTGCCACACCC
1141 AGCCTCTGACTTGCTGTGTTGTCAGAGGTGAGGTGAGGCCCTCCCTGGTCTCCAGCTTA
1201 AACAGGAGTGAACCTCCCTGTCCCCAGGGCCTCCCTGGGCCCCCTACAGCCCACCC
1261 TACCCCTCCTCATGGCCCTGAGGAGGGAGACCCACCTTGAAGTGGGGATCAGTAG
1321 AGGCTTGCACTGCCTTGGGCTGGAGGAGACGTGGTCCACCAGGCTCTGGAAAAGT
1381 CCTCAATGCAATAAAACAATTCTTCTTCTGCA

```

[1214]

[1215] 개시 및 정지 코돈은 굵게 표시될 뿐만 아니라 마이크로어레이 프로브에 해당하는 위치로 표시된다.

[1216]

대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000269860를 얻고, 과 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 407

```

1 MSVNYAAGLSPYADKGKGLPEIFDPPEELERKVWELARLVWQSSSVFHTGAGISTASG
61 IPDFRDKLAELHGNMFVEECAKCKTQYVRTVVTMGLKATGRLCTVAKARGLRACRGEI
121 RDTILDWEDSLPDRDLALADEASRSGPAGTCRWLPSAGEAAWSSTCSPPSTAMLTSAS
181 MATLTRS

```

[1217]

[1218] 서열 SIRT6 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 및/또는 프라이머 3 과 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[1219]

SIRT6 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다

[1220]

정방향 SEQ ID NO:408 TTGTGGAAGAATGTGCCAG

[1221]

역방향 SEQ ID NO:409CCTAGCCACGGTGCAGAG

[1222]

정방향 SEQ ID NO:410 TCTTCCAGTGTGGTGTCCA

[1223]

역방향 SEQ ID NO:411 TTGGCACATTCTCCACAAA

[1224]

정방향 SEQ ID NO:412 AGCTGAGGGACACCATCCTA

[1225]

역방향 SEQ ID NO:413 GCAGGTTGACGTGACCAAG

[1226]

정방향 SEQ ID NO:414 GCTTCCTGGTCAGCCAGA

[1227]

역방향 SEQ ID NO:415 ATGTACCCAGCGTGATGGAC

[1228]

정방향 SEQ ID NO:416 GCTTCCTGGTCAGCCAGA

[1229]

역방향 SEQ ID NO:417 CTAGGATGGTGTCCCTCAGC

[1230]

정방향 SEQ ID NO:418 GAGAGCTGAGGGACACCATC

[1231]

역방향 SEQ ID NO:419 GTACCCAGCGTGATGGACAG

[1232]

정방향 SEQ ID NO:420 AGGATGTCGGTGAATTACGC

- [1233] 역방향 SEQ ID NO:421 AAAGGTGGTTCGAACTTGG
- [1234] 프라이머의 다른 세트는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [1235] SIRT6 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로 부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:
- [1236] SEQ ID NO:422 TGTAAGACCGCAGTACGTCCG
- [1237] SEQ ID NO:423 GACTTCAGGGACAAACTGGC
- [1238] SEQ ID NO:424 ACTGGGAGGACTCCCTGC
- [1239] SEQ ID NO:425 TGTAAGACCGCAGTACGTCCG
- [1240] SEQ ID NO:426 TGTAAGACCGCAGTACGTCCG
- [1241] SEQ ID NO:427 TAGACTGGAGGACTCCCTG
- [1242] SEQ ID NO:428 GAGTCTGGACCATGGAGGAG
- [1243] 마이크로어레이에 사용된 SIRT6 핵산 검출용 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다
- [1244] SEQ ID NO:429 GAAGTGGGGATCAGTAGAGGCTTGCAGTGCCTTGGGCTGGAGGGAGA
- [1245] SIRT6에 대한 다른 프로브는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [1246] SIRT6에 대한 항체로서, Cell Signalling Technology 사의 C-말단에 대한 Rabbit polyclonal anti- SIRT6, 및 부분 재조합 SIRT6 141 a.a.~ 251 a.a에 대해 제기된 마우스 모노클로날 항체(abnova 사의 Catalog #:H00051548-M01)를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[1247] 실시예 22: TJP3

- [1248] MGC119546, ZO-3, ZO3로 알려진 TJP3(tight junction protein 3 (zona occludens 3))는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 TJP3이 실시예 2에 기술된 바와 같이, 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있다. 놀랍게도 TJP3이 실시예 4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 TJP3가 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.
- [1249] TJP3 (ZO-3)은 ZO-1을 가진 공동면역침전물(coimmunoprecipitates) 130 kDa 단백질로 확인되었다. 그것은 MAGUK 단백질 (멤브레인-관련 구아닐레이트 키나제 유사 동족체) 중 한 멤버이다. 이 단백질은 밀착 연접(tight junctions)이라 불리는 세포 표면의 특정 영역에서 초분자 복합체의 형성 및 유지에 연관된다. 밀착 연접은 단순 상피 세포의 측면 막의 가장 꼭대기 부분에 위치하며, 장벽과 울타리 기능에 관여하는 것으로 간주된다.
- [1250] MAGUK 단백질을 인코딩하는 Cdna의 복제 및 시퀀싱은 PDZ 도메인 3개(PDZ1 내지 3), 하나의 SH3 도메인, 및 하나의 구아닐레이트 키나제 유사(GUK) 도메인을 그들의 NH2 말단 (PMID: 10966866)의 순서대로 가짐을 보여준다. 이러한 도메인 중에서 PDZ 도메인은 다양한 단백질 중 특히 발린으로 끝나는 내부 막 단백질의 COOH-말단기에 결합한다. 따라서 MAGUKs은 특성화된 막 도메인을 구성하는 원형질막의 세포질 표면에서 다중 내부 막 단백질과 교차 결합할 수 있다. ZO-3는 또한 ZO-3/ZO-1 상호 작용에 책임있는 도메인이 불불명하게 남아 있더라도, ZO-1과 관련되어 있고 ZO-2와는 관련되지 않음을 보고하고 있다. ZO-3은 또한 오클루딘의 세포질 도메인에 직접적으로 결합되는 것을 보여주었다 (Haskins et al. 1998).

[1251] TJP3에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000262968을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:430

ATGAACCTGTGTGGCCTCATGCCCATCTCCCCGCTCCCTCGACCAGGTGGCTGACATGGAGGAGCTGA
 CCATCTGGGACAGCACACGCCACACTGTCCAAGGACCCCGCCGGGCTTGGCATTGCGATCTCTGG
 AGGGCGAGACCGGCCGGTGGATCCATGGTTGATCTGACGTGGTACCTGGAGGGCCGGGAGGGCAGG
 CTACAGACAGGCCACATCGCATGGTAACAGGGTTCCATGGAGAATGCCACCTCCGCGTTTCCA
 TTCAGATACTCAAGACCTGACCAAGATGCCAACATCACAGTGAACAGTCCCAGGAGATCCACCTGCC
 CGCCACCAAGGCCAGGCCCTCAGGCCAGGACTCGGATGAAGACGATGGGCCCCAGCGGGTG
 GAGGAGGTGGACAGGGCCGGGCTATGACGGGACTCATCCAGTGGCTCCGGCGCTCTGGACGAGC
 GCTCCCGCCGGCCAGGCCCTGGTCGCCGGGCGCCAGCATGGCGTAGGAGGCCAGGTGGTGG
 CTCTGAGGCCAACGGGCTGGGCTGGTGCTCCGGCTTAAGCCGCTGCCACGGCAGGACGTGAGATGAAG
 CCTGTGAAGTCAGTGTGGTGAAGAGGAGAGACAGCGAAGAGTTGGCGTCAAGCTGGGAGTCAGATCT
 TCATCAAGCACATTACAGATTGGGCTGGCTGCCGGCACCGTGGGCTGAGGAAGGAGATCTCATTCT
 ACAGATCAACGGGTGCTAGCCAGAACCTGCACTGAACGACACCCGGGACTGATTGAGAAGTCAGAA
 GGGAAAGCTAACGCTGCTGGTGCTGAGAGATGTGGGAGTCCCTGGTGAACATCCGCGCTGCTGTCAGTG
 ACAGCGACAGCTGCCATTGGAGGAAGGGCTGACCATGGCTGATGAGATGTCCTCTCCCCCTGCAGACAT
 CTGGACACTCGCCTCGGAGCTATCGCAGGCACCCACATCCCACACCACCCCCGGCATGCTCAG
 CGGAGCCCCGAGGCCAGGCCACTCCCGTGGAGAGTCCCGGCTTCCGGGAAAGTTCAGTAG
 ATTCCAGAACCATCTCGGAACAGATGAGACGGTCAAGAGTTGCCAGGGAAAGCAGCTAGACATCTA
 CAGAGTGGCCAGCAGTCAGAGCATGGAGGATCGTGGGTACAGGCCACCGCAGTGGCTGGTCCGCTTC
 AAGGGCAAGGACATCGGGCTGGCGTGGCAGGGGGCAATCCAGGAGGGAGTCAGATTCTGAGGTGAATGACGTGCCATT
 CCAGAACCTGACACGGGAGGGAGGCAGTGCACTTCCGCTGCTGGGCTGCCACCAGGGAGGAGATGGAGCTG
 GTGACGAGAGGAAGCAGGACATTCTGGAAAATGGTGCAGTCCCGCTGGGTGACTCCTCTACATCC
 GCACTCACTTGAGCTGGAGGCCAGTCCACCGTCTGGCTGGCTTCACCGTGGCGACGCTTCCACGT
 GCTGGACACGCTGCACCCGGCCCCGGCAGAGCCACGACGAGGAGGCCACTGGCTGGCGTGCATG
 GGCGTACCTGCGGGAGCAAGAGCAGGGCATATTCCAACCAGAGCAGGGCGGAGCAGCTGGCAGCC
 TGGAGCTGCCAGAGGGCGTGGGAGTCGGGCCGCTCTCCGCGGGCTCAATGCTCGGGCCGAGTT
 CTGGCGGCTGCGGGGCTTCGTCAGGGAGCCAAGAACCAACTCAGCGGAGCCGCTGAGGACCTCTCAGCT
 CTGACCCGACAGGGCGCTACCCGCCCTACGAACGAGTGGTGGCGAGAGCAGTTCAAGCGCCCG
 TAGTGTACCTGGGACCCGCTGGCGACATTGCTATGCAAGAGTTGACTGCTGAGATGCTGACCGAGTTGA
 AATCCAGAGACTGTGTCAGGACCGACAGCCCTCAAGATCATCAAACATAGACACCAGTGCAGGGTGATT
 GCAGAAAAAGACAAGCATGCGCTCCTGGATGTGACCCCCTCCGCATCGAGCGCTCAACTATGTGAGT
 ACTACCCCATTGTTGCTTCTTCATCCCCGAGAGCCGCGCCCTCAAGGCACTGCGCCAGTGGCTGG
 GCCTGCCTCCCGCGCAGCACCCGTCGCCTACGCACAAGCCCAGAAGCTGCGAAAACACAGCAGGCCAC
 CTCTCACAGCACCATCCCTGAATGGCACAGTGACACCTGGTACCAAGGAGCTCAAGGCCATATT
 GAGAGCAGACAGCGGCCATCTGGACGGCGGAAGATCAGTGATGGCTCTGGAGGACAACCTAGA
 CCTCCCTCACACGGCCTGGCGACAGCTCCGCTACGCTCGACGCGCTTAACAGCGACTAC
 GAGACGGACGGCGAGGGCGGGCGTACACGGATGGCGAGGGCTACACAGACGGCGAGGGGGCCCTACA
 CGGATGTGGATGATGAGCCCCGGCTCAGGGCTGGCGAGGGCTGCGAGGAGATGAGTC
 CCAGAGCCCCGAGGGATGTTGGAGAATCTGGCTCATCAGGGGGCCAGGTGGACAGCCGACCCCCAG
 GGACAGTGGCGACAGGACAGCATGCGAACCTATGAACGGGAAGCCCTGAAGAAAAAGTTATGCGAGTAC
 ATGATGCGGAGTCCCTCGATGAAGACGGCTATGACTGGGGTCCGGCACTGACCTGTGA

[1252]

[1253] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000262968를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 431

MNLGLMPIFPAPLDQVADMEELTIWEQHTATLSKDPRRGFGIA
 ISGGDRPGGMSVSDVPGGAEGRLQTGDHIVMVNGVSMENATSAFAIQIQLKTC
 MANITVKRPRRIHLPATKASPSSPGRQDSDEDDGPQRVEVDQGRGYDGDSSSGRS
 WDERSRRPRPGRGRAGSHGRSPGGSEANGLALVSGFKRLPRQDVQMKPVKSLV
 RRDSEEFVGKLGSOIFIKHITDGLAARHRLQEGDLILQINGVSSQNLSLNDTRLI
 EKSEKGKLSLLVLRDQFLVNIPIAVSDSDSSPLEEGVTPADEMSSPPADISDLASEL
 SQAPPISHIPPPPRHAQRSPEASQTDSPVESPRLRESSVDSRTISEPDEQRSELRES
 SYDIYRPVSSQSMEDRGYSPDTRVFLKGKSIGRLAGGNDVGFVSGVQAGSPADG
 QGIOEGDQIQLQVNDVFPQNLTREEAVQFLLGLPPGEEMELVTQRKQDFWKMVQSRVG
 DSFYIIRTHFELEPSPPSGLGFRTGDFVFLVDTLHPGPQSHARGGHWLAVRMGRDLRE
 QERGIIPNQSRAEOLASLEAAQRAVGVGPLOSSAGSNRAEFWRLLRGRGAKKTTORS
 REDLSALTRQGRYPYERVVLREASFKRPVILGPVADIAMQKLTAEAMPDQFEIAETV
 SRTDPSPSKIIKLDLTVRVAIEKDHALLDVTPSAIERLNYVQYYPIVVFIPESRPA
 LKALRQWLPASRSTRRLLTAQAKQLRKHSSHLFTATIPLNGTSDTWYQELKAIIREQQT
 RPIWTAEDQLDGSLEDNLDLPHHGLADSSADLSLSDSRVNSDYEVDGEGGAYTDGEGY
 DGEGGPYTDVDDDEPPAPALARSLSEPPVQADESQSPPDRGRISAHQGAQVDSRHPQGWRQDSMRTYEREALKKKFM
 RVHDAESESSDEDGYDWGPATDL

[1254]

[1255] 서열 ENST00000262968 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 및/또는 프라이머 3 과 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[1256]

TJP3 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다

[1257]

정방향 SEQ ID NO:432 CCCTCGACCAGGTGGCTGAC (Exon1)

[1258]

역방향 SEQ ID NO:433 CCTCCAGAGATCGCAATGC (Exon2)

- [1259] 정방향 SEQ ID NO:434 GTATCTGACGTGGTACCTG (Exon2)
- [1260] 역방향 SEQ ID NO:435 GGCACACGCGGAGGTGGCATT C (Exon3)
- [1261] 정방향 SEQ ID NO:436 CGGGGTTCCATGGAGAATG (Exon3)
- [1262] 역방향 e SEQ ID NO:437 GCGGGCAGGTGGATCCTCC (Exon4)
- [1263] 정방향 SEQ ID NO:438 GCAGGACGTGCAGATGAAGC (Exon4)
- [1264] 역방향 SEQ ID NO:439 CCCGAATCTGTAATGTGCTTG (Exon5)
- [1265] 정방향 SEQ ID NO:440 GTGGGCTGCAGGAAGGAGATC (Exon5)
- [1266] 역방향 SEQ ID NO:441 GAACTGCCACGATCTCTCAGC (Exon6)
- [1267] 정방향 SEQ ID NO:442 GATCGTGGGCAGTCCTGG (Exon6)
- [1268] 역방향 SEQ ID NO:443 GATGTCTGCAGGGGGAGAGG (Exon7)
- [1269] 정방향 SEQ ID NO:444 CACCCCGGCATGCTCAGCG (Exon7)
- [1270] 역방향 SEQ ID NO:445 CCGAGATGGTCTGGAATC (Exon8)
- [1271] 정방향 SEQ ID NO:446 GAGTCCCCGGCTCGCG (Exon8)
- [1272] 역방향 SEQ ID NO:447 CGATCCTCCATGCTCTGACTG (Exon9)
- [1273] 정방향 SEQ ID NO:448 GTG CAG GCG GGC AGC CCG (Exon10)
- [1274] 역방향 SEQ ID NO:449 GTC CTG CTT CCT CTG CGT C (Exon11)
- [1275] 정방향 SEQ ID NO:450 CGAGAGCAGCAGACGCGGCC
- [1276] 역방향 SEQ ID NO:451 GAGGTCAGCGGAGCTGTCG
- [1277] 프라이머의 다른 세트는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [1278] TJP3 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로 부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:
- [1279] SEQ ID NO:452
- [1280] CAGGGACAGTGGCGACAGGACAGCATGCGAACCTATGAACGGGAAGCCCTGAAGAAAAAG
- [1281] SEQ ID NO:453
- [1282] GAACAGCACACGGCCACACTGTCCAAGGACCCCGCCGGGGC
- [1283] SEQ ID NO:454
- [1284] ACCAAGATGGCCAACATCACAGTGAAACGTCCCCGGAGGATCCACCTGCCCGCC
- [1285] SEQ ID NO:455
- [1286] CAGTGACAGCGACAGCTGCCATTGGAGGAAGGCCTGACCATGGCTGATGAGAT
- [1287] SEQ ID NO:456
- [1288] CGAGTGGTGTGCGAGAAGCCAGTTCAAGCGCCCGTAGTGATCCTGGACCC
- [1289] TJP3에 대한 다른 프로브는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [1290] TJP3에 대한 항체로서, 서열 SEQ ID NO:457
DEPPAPALARSSEPVQADESQSPRDRGRISAHQGAQVDSRHPQGQWRQDSMRTYEREAALKKFMRVHDAESSDEDGYDWGPATDL (NP_055243, 868 a.a. ~ 953 a.a.)을 갖는 부분 재조합 TJP3에 대해 제기된 마우스 폴리클로날 항체인 Abnova Cat# H00027134-A01, 인간 TJP3 (Z0-3) 단백질의 C-말단 유래 합성 단백질에 대한 래빗 폴리크로날, LifeSpanBiosciences Cat# LS-C18593, 및 인간 TJP3 (Z0-3) 단백질의 C-말단 유래 합성 단백질에 대한 래빗 폴리크로날

LifeSpanBiosciences Cat#LS-C50518 를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[1291] 실시예 23: EFEMP2

[1292] FBLN4, MBP1, 및 UPH1로 알려진 EFEMP2는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1차 조직에서 저발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 EFEMP2이 실시예 2에 기술된 바와 같이, 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 저발현됨을 보여주고 있다. 놀랍게도 EFEMP2이 실시예 4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 저발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 EFEMP2가 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.

[1293] ENSG00000172638: 단하나의 전사물

[1294] EFEMP2에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000307998을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:458

```

GGGGCG
CTTCCTGGGGCCGCGGTCCAGGGAGCTGTGCCGTCCGCCGTCCGTCTGCCCGCAGGCATTGCCCGAG
C
CAGCCGAGCCGCCAGAGCCGCCGGGCCGGGGTGTGCGGGCCCAACCCCAAGGATGCTCCCTGCGCC
T
CCTGCCTACCCGGGTCTACTGCTCTGGCGCTGCTACTGTTGCTTGGATCAGCTTCCTCAGG
A
TTCTGAAGAGCCCGACAGCTACACGGAATGCACAGATGGCTATGAGTGGGACCCAGACAGCCAGCACTG
C
CGGGATGTCAACGAGTGTCTGACCATCCCTGAGGCCTGCAAGGGGGAAATGAAGTGCATCAACCAC
G
GGGGCTACTTGTGCCTGCCCGCTCCGCTGCCGTCAACGACCTACACGGCGAGGGACCCCGCCAC
C
AGTGCCTCCCGCTCAACACCCCAACCCCTGCCACCAGGCTATGAGCCGACGATCAGGACAGCTGTGT
G
GATGTGGACGAGTGTGCCAGGCCCTGCACGACTGTCGCCAGGACTGCCATAACTTGCGCTGG
T
CCTATCAGTGCACCTGCCCTGATGGTTACCGCAAGATCGGGCCCGAGTGTGGACATAGACGAGTGCC
G
CTACCGCTACTGCCAGCACCGCTGCGTGAACCTGCCCTGGCTCCCTGCCAGTGCAGGCCGGCTT
C
CAGCTGGGGCCTAACACCGCTCCTGTGTTGATGTGAACGAGTGTGACATGGGGCCCCATGCGAGCAG
C
GCTGCTCAACTCCTATGGACCTTCCTGTCGCTGCCACCAGGGCTATGAGCTGCATGGATGGCT
T
CTCCTGCAGTGAATTGATGAGTGTAGCTACTCCAGCTACCTCTGTCAGTACCGCTGCGTCAACGAGCC
A
GGCCGTTCTGCCACTGCCACAGGGTTACCAAGCTGCTGGCCACACGCCCTGCCAAAGACATTGAT
G
AGTGTGAGTCTGGTGCACCGAGTGTCCAGGCGACCTCCGCTACCCGGTGCCTACAATGCCCTGGGCTACCGCT
G
CGTGGACACCAACCGCTGCGTGGAGCCCTACATCCAGGTCTCTGAGAACCGCTGTCTGCCGGCCTC
C
AACCCCTATGTCGAGAGCAGCCTCATCCATTGTCACCGCTACATGACCATCACCTGGAGCGGAGC
G
TGCCCGCTGACGTGTTCCAGATCCAGGCGACCTCCGCTACCCGGTGCCTACAATGCCCTTCAGATCC
G
TGCTGGAAACTCGCAGGGGGACTTTACATTAGGCAAATCAACACGTCAGGCCATGCTGGCCTCGC
C
CGGCCGGTGACGGGCCCCCGGGAGTACGTGCTGGACCTGGAGATGGTCACCATGAATTCCCTCATGAGC
T
ACCGGGCCAGCTCTGTAAGGCTCACCGTCTTGTAGGGGCCTACACCTCTGAGGAGCAGGAGGGA
G
CCACCCCTGCCAGCTACCCCTAGCTGAGGAGCCTGTTGTGAGGGGCAGAATGAGAAAGGCAATAAAGG
G
AGAAAGAAAGTCTGGTGGCTGAGGTGGCGGGTCACACTGCAGGAAGCCTCAGGCTGGGCAGGGTGG
C
ACTGGGGGGGGCAGGCCAAGTTCACCTAAATGGGGTCTCTATATGTTCAAGGCCAGGGGGCCCCATTG
A
CAGGAGCTGGGAGCTGCAACGAGCTTCAGTCACCCCGAGAGGGAGAGGGAGGTAACGAGGAGGGCGG
A
CTCCAGGCCCGGCCAGAGATTGGACTTGGCTGGCTTGCAAGGGTCCTAAAGAAACTCCACTCTGGAC
A
GCGCCAGGAGGGCCCTGGGTTCCATTCTAAACTCTGCCCTAAACTGTACATTGGATAAGCCCTAGTAGT
T
CCCTGGGCCTGTTCTATAAAACGAGGCAACTGGACTGTT

```

[1295]

[1296] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000309953를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 459

MLPCASCLPGSLLLWALLLLLLGSASPQDSEEPDSYTECTDGYE
WDPDSQHCRDVNECLTIPACKGEMKCINHYGGYLCLPRSAAVINDLHGE~~G~~PPPVPP
AQHPN~~P~~CPPGYEPDDQDSCVDVDECAQALHDCRPSQDCHNLPGSYQCTCPDGYRKIGP
ECVDIDE~~C~~RYRYCQHRCVNLP~~G~~FSRCQCEP~~G~~FQLGPNNRSCVDVNECDMGAPCEQR~~C~~F
NSYGTFLCR~~Q~~YELHRDGFSCSDIDECSYSSYLCQYRCVNEPGRFSCHCPQGYQ~~Q~~LL
ATRLCQDIDECESGAHQCSEAQT~~C~~VNFHGGYRCVDTNRCVEPYIQVSENRLCPASNP
LCREQPSSIVHRYMTITSERSVPADVFQIQATSVYPGAYNAFQIRAGNSQGDFYIRQI
NNVSAMLVLR~~P~~V~~T~~GP~~R~~YVLDLEMVTMNSLMSYRASSVRLTVFVGAYTF

[1297]

EFEMP2 중폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다

정방향 SEQ ID NO:460 TGCTCTTGGGATCAGCTTCT

역방향 SEQ ID NO:461 CCTCAGGGATGGTCAGACAC

정방향 SEQ ID NO:462 TGCCCACCAGGCTATGAG

역방향 SEQ ID NO:463 CAGGCAAGTTATGGCAGTCC

정방향 SEQ ID NO:464 AACTTG~~C~~CTGGCTCCTATCA

역방향 SEQ ID NO:465 GTGCTGGCAGTAGCGGTAG

정방향 SEQ ID NO:466 GGCCTAACAAACCGCTCCT

역방향 SEQ ID NO:467 CGACACAGGAAGGTCCCATA

정방향 SEQ ID NO:468 TATGGGACCTTCCTGTGTCG

역방향 SEQ ID NO:469 GATGCAGCGGTACTGACAGA

정방향 SEQ ID NO:470 GTCAGTACCGCTGCATCAAC

역방향 SEQ ID NO:471 CGCACCA~~G~~ACTCACACTCAT

정방향 SEQ ID NO:472 GTGGAGCCCTACATCCAGGT

역방향 SEQ ID NO:473 TCCGAGGTGATGGTCATGTA

프라이머의 다른 세트는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.

EFEMP2 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:

마이크로어레이에 사용된 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다

SEQ ID NO:474 TTCATCCATTGTGCACCGCTACATGACC~~A~~T~~C~~ACCTCGGAGCGGAGCGTGC

SEQ ID NO:475 GAAGAGCCCGACAGCTACAC

SEQ ID NO:476 CAGGCAAGTTATGGCAGTCC

SEQ ID NO:477 CCTGATGGTTACCGCAAGAT

SEQ ID NO:478 GTGAACGAGTGTGACATGGG

SEQ ID NO:479 ATGGCTTCTCCTGCAGTGAT

SEQ ID NO:480 ACGCCTCTGCCAAGACATT

SEQ ID NO:481 ATGTCGAGAGCAGCCTTCAT

EFEMP2에 대한 항체로서, 전장 인간 EFEMP2에 대한 마우스 항-인간 EFEMP2 MaxPab® 폴리클로날 항체 (Unconjugated Cat# H00030008-B01); 일부 단백질, 26aa-443aa에 대한 항-EFEMP2 모노클로날 항체 (Unconjugated, Clone 2C8 Cat# H00030008-M0); 및 인간 EFEMP2 내부 부위로부터 파생된 합성 단백질에 대한

래빗 항-인간 EFEMP2 폴리클로날 항체(Unconjugated Cat# ab74873)를 포함한다.

[1325] 실시예 24: SOCS2

[1326] CIS2, Cish2, SOCS-2, SSI-2, SSI2, 및 STATI2로 알려진 SOCS2는 실시예 1에서 기술된 마이크로아레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1차 조직에서 저발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 SOCS2이 실시예 2에 기술된 바와 같이, 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 저발현됨을 보여주고 있다. 놀랍게도 SOCS2이 실시예 4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 저발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 SOCS2가 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.

[1327] SOCS2에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000340600을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:482

```

1 AGCCGGCCCTCAACTAAAAGGCCATTGACCTTCAAGCTTCGAGCAGTGATGCAAT
61 AGAATAGTATTCAAGAAAAATGCTTATCGAAATTGATCCGGTTTCCGTGATTG
121 TTAAGGGTTCTTTAAAGTAGGTACATTCAAGTAGGTATTTGGGGCGGGT
181 GCGCAGACAAGGAGATGGCAGAGACACTCTGGACTGAGGGACCGAGGCCAGTCACCAAGC
301 CCCTGCAGGAATGGCAGAGACACTCTGGACTGAGGGACCGAGGCCAGTCACCAAGC
361 CCCTCCGGCGCAGGCATCAGTGGGTGACCGCGGCTGCGAGGGACTTGTATCCG
421 TCCTCCAGGATCTGGGGAGAAAGAGCCCATCCCTCTCTGCCACCATTCGGACA
481 CCCCGCAGGGACTCGTTGGGATTCGACTGACTTCAGGAAGGACGCGAACCCCTTC
541 TGACCCAGCTCGGGCGGCCACCTGCTTGGCGGTGACCCCTCTCTCATGACCCCTGC
601 GGTGCCTTGAGCCCTCCGGGAATGGCGGGAAAGGGACGCGGAGCCAGTGGGGACCGCGG
661 GGTGGCGGAGGAGGACATCCCGCAGGCGCGCTGGCGAAGGCCCTGCGGGAGCTCG
721 GTCAGACAGGATGGTACTGGGAAGTATGACTGTTAATGAAGCAGGAAAGAGAAATTAAAG
781 AGGCACCAAGGAACTTCTGATTAGAGATAGCTCGCATTAGACTACCTACTAACAA
841 TATCTTTAAACATCAGCTGGACCAACTAATCTCGAATCGAATACCAAGACGGAAAAT
901 TCAGATGGACTCTATCATATGTGTCAAATCCAAGCTAAACAAATTGACAGTGTGGTTC
961 ATCTGATCGACTACTATGTTAGATGTGCAAGGATAAGCGGACAGGTCCAGAAGCCCCC
1021 GGAACGGCACTGTCACCTTATCTGACCAAACCGCTACACGTGACGCCATCTGC
1081 AGCATCTCTGTAGGTCACCAATTAAACATGTACCGGTGCCATCTGGGACTGCTTAC
1141 CAACAAGACTAAAGATTACTTGGAAAGATAATAATTCCAGGTATAAATGTTCTCTTT
1201 TTTAAACATGTCACATAGAGTATCTCGAATGCGACTATGTAAGAGAAACCAAAC
1261 TGAGTGTCTGGATAACTATATGGAATTCTTAAGAACAGCTGAAGCTAATCTAATT
1321 AAATTTAACAGCTTGAAGAGGTAGCTAGGTGTTAAAGCTCTCCAGATACTTTACCTG
1381 AGTGATGCTTCCCTCCTAAGGCTGACCAAGACCTGATGCTTGTAGATTTAGATTTAA
1441 AATGTCGATGTAAGGCTGAAGTCGCGTTTATCAGAATGCCTTGCCTTCTAGGTTCT
1501 TTTCCATTATGTCAAAGGTCCAGGCTCCAGTAGGAGAGAAACTCCTCATAGGAATAC
1561 TGAAGAAGTGGGAAGGAACCAAGCTGACACAGGCCACTGCAATTGATATGCCTGCTG
1621 ATCAGAGTCTTGGGCATTATTTATTTGCAATTCTGATGTACCTAGGAGTTGTTAAA
1681 CAGATGATGTATGTGAGTATTATCCATTATGCAATTACCAAATCAACCAAAAAAA
1741 GTGACCATGAAGTCTGTATTGTCTTTACTACATGTAGGAACCTCATGTGAATGAG
1801 TACTGTAGTAATCCATTCTATGGGAGCCTATTGAGAAATATTCAAAACTGGTGC
1861 GGGAAAGACTTCTCTTCCCTTAAGCTAAAGACAGAAATATCATGCTATACAGGTG
1921 AACTCAATCCCGTAAATAAAACCAATGTAGGTATAGGCATTCTACCCCTTGAAATAGC
1981 TGTGTCCAACCTGTCATTGATTTGGAAATGGCTTTAGAAATATCCAAGTTGTC
2041 CTTGAATTGTCACCATGGACATAAACAGTTGTCCTCTACTGTGAGAATAC
2101 GACTTAATTCTCCAGATAACAGGGGGATACCTGCCTGTTCAAAGTGTATTAC
2161 TGCTGTTACTATTGATTAGAATGTTAAATAAAACCTGATTCT

```

[1328]

개시 및 종결 코돈은 굵게 표시하였다.

[1329] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000339428를 얻고, 과 같은 서열을 가진다

SEQ ID NO: 483

```

1 MTLRCLEPSGNNGEGTRSQWGTAGSAEPPQAARLAKALRELQGTGWWGSMVNEAKE
61 KLKEAPEGFTFLIRDSSHSDYLLTISVKTSAAGPTNLRIEYQDGKFRLDSIICVKS
121 SVVHLIDYYVQMCKDKRTGPEAPRNGTVHLYLTKPLYTSAPSLQHLCRLTINKCTGAIWG
181 LPLPTRLKDYLEEYKFQV

```

[1331]

SOCS2 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[1333] 정방향 SEQ ID NO:484 AGTCACCAAGCCCTTCC

[1334] 역방향 SEQ ID NO:485 GCTCTTCTCCCCAGATCCT

- [1335] 정방향 SEQ ID NO:486 GGGACTGCCTTACCAACAA
- [1336] 역방향 SEQ ID NO:487 TTTACATAGCTGCATTCGGAGA
- [1337] 프라이머의 다른 세트는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다. (e.g., 올리고Calc 및/또는 프라이머 3 사용)..
- [1338] SOCS2 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다.
- [1339] 마이크로어레이에 사용된 프로브는 다음과 같다
- [1340] SEQ ID NO:488
- [1341] AGTGTGGTTCATCTGATCGACTACTATGTTAGATGTGCAAGGATAAGCGGACAGGTCCA
- [1342] SEQ ID NO:489 GACTTTGTCATCCGTCTCC
- [1343] SEQ ID NO:490 ACTTGGAAGAAATATAATTCCAGGT
- [1344] SOCS2에 대한 항체가 포함되어 있지만 마우스 항인간 SOCS2 폴리클로날 항체, 부분적인 단백질:99aa-198aa에 대한 언컨쥬케이티드 Cat# H00008835-A01, 마우스 항인간 SOCS2 모노클로날 항체, 부분적인 단백질:99aa-198aa에 대한 언컨쥬케이티드 클론 3E7 Cat# H00008835-M01 ; 래빗 항인간 SOCS2 폴리클로날 항체, 단백질의 C-말단부위에 대한 언컨쥬케이티드 Cat# ab74533 ; 예 제한되지 않는다:

[1345] 실시예 25: DCN

- [1346] CSCD, DSPG2, PG40, PGII, PGS2 및 SLRR1B로 알려진 DCN은 실시예 1에서 설명한 마이크로어레이 실험에서 정상 자궁 내막 조직에 비해 자궁내막암 1차 조직에 저발현된 것으로 발견되었다. RT-PCR을 사용한 추가 연구는 실시예 2에서 설명한대로 정상 자궁 내막 조직에 비해 DCN은 기본 자궁내막암 조직에서 저발현된 것을 보여주었다. 놀랍게도 DCN은 실시예 4에서 설명하는 방법으로 자궁내막암을 가진 환자에서 자궁액(예: 흡인물)으로부터 얻은 시료에서 저발현된 것을 발견했다. 실시예 5에서 DCN이 자궁내막암의 진단에 대한 우수한 예측도를 주기 위하여 다른 바이오마커에 결합할 수 있음을 보여준다.

- [1347] 유전자 ENSG0000011465로부터 6개의 전사물에서 겨우 4개는 우리의 어레이 프로브로 혼성화한다:

[1348] DCN에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000052754를 가지며, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 491

```

1  GAATCTACAATAAGACAAATTCAAATCAAGTTGCTCCACTATACTGCATAAGCAGTTA
61  GAATCTTAAGCAGATGAAAAAGAATAAAGCAAATGGGAGGAAAAAAAGGCCGATAAAG
121  TTTCTGGCTACAATAACAGAGACATATCATACCATATGATCTAATGTGGGTGTCAGCCG
181  GATTGTGTCATTGAGGGAAACCTTATTTTTAACCTGCTATGGAGTAGAAGCAGGAGG
241  TTTCAACCTAGTCACAGCAGCACCTACCCCCCTCCCTTCCACACCTGCAAACCTCT
301  TTTACTGGGCTGAATATTAGTGTAAATTACATCTCAGCTTGGAGGGCTCTGTGGCAA
361  TTCCCAGGATTAAAGGTTCCCTGGTGTGAAATAACATGAGATAAAATCATGAAGGCCACT
421  ATCATCCTCCTCTGCACAGTTCTGGGCTGGACCGTTCAACAGAGAGGCTTA
481  TTTGACTTTATGCTAGAAGATGAGGCTTCTGGGATAGGCCAGAAGTCTGATGACCGC
541  GACTTCGAGCCCTCCCTAGGCCAGTGTGCCCTCCGCTGCAATGCCATCTCGAGTG
601  GTCCAGTGTCTGATTGGGCTGGACAAAGTGCACAAAGGATCTCCCCCTGACACAAC
661  CTGCTAGACCTGCAAAACAACAAAATAACCGAAATCAAAGATGGAGACTTAAAGAACCTG
721  AAGAACCTTCACGCATTGATTCTGCAACAATAAAATTAGCAAAGTTAGTCCTGGAGCA
781  TTTACACCTTGGTGAAGTTGGAAACGACTTTATCTGTCCAAGAAATCAGCTGAAGGAATTG
841  CCAGAAAAAAATGCCAAACTCTTCAGGAGCTGCGTGCCTGAGATGAGATCACCAAA
901  GTGCGAAAAGTTACTTCAATGGACTGAACCGAGTGTCAATAGACTGGCACCAAT
961  CCGCTGAAGAGCTCAGGAATTGAAAATGGGCTTCCAGGGAAATGAAGAAGCTCTCCTAC
1021 ATCCGCATTGCTGATACCAATACTACCAGCATTCTCAAGGTCTTCCTCCTTACG
1081 GAATTACATCTTGATGGCAACAAAATCAGCAGAGTTGATGCAAGCTAGCCTGAAAGGACTG
1141 AATAATTGGCTAAGTTGGGATTGAGTTCAACAGCATTCTGCTGTTGACAATGGCTCT
1201 CTGGCCAACACGCCATCTGAGGGAGCTCACTTGGACAACAAAGCTTACAGAGTA
1261 CCTGGTGGGCTGGCAGAGCATAAGTACATCCAGGTTGCTACCTCATAACAACAAATATC
1321 TCTGTAGTTGGATCAAGTGAATTCTGCCACCTGGACACAACACCAAAAGGCTTCTTAT
1381 TCGGGTGTGAGTCTTCAGCAACCCGGTCCAGTACTGGGAGATAAGCCATCCACCTTC
1441 AGATGTGTCTACGTCGCGCTGCGATTCAACTCGGAAACTATAAGTAATTCTCAAGAAG
1501 CCCTCATTTTATAACCTGGCAAAATCTGTTAATGTCATTGCTAAAAAAATAAATAAAAG
1561 CTAGATACTGGAAACCTAACTGCAATGTTGATGTTACCCACATGACTTATTATGCATA
1621 AAGCCAATTTCAGTTAAGTAATTGCTACAATAAAAGAAATTGCTGCCATT
1681 CAGAATCATCTTGAAGCTTCTGTTGATGTTAAGTGTACTAGAGATAATTCTTATT
1741 TCACTAAATGAAAATTGGAGTAAATATATGTCATAATTAGCTTAAAGCTTCTTT
1801 TTAATTCCAGGAAAAAATAAAAGAGTATGAGTCTCTGTAATTCAATTGAGCAGTTAGC
1861 TCATTGAGATAAAAGTCAAATGCCAACACTAGCTCTGTATTAAATCCCCATCATTAAGTGG
1921 TAAAGCCTCATTTGAATGTTGAAATCAACAGGCTATGTAATAATTCTAATGTCA
1981 TTATTGAAAAAAATAATTAAAAACATTCAAAATTACTATTGTATAACAAGCTTAAT
2041 TGTTAATTCCCTAAACAAATTATTGAGGGAGAGACATTGGTTGACAATAA
2101 CAGTACATCTTCAAGTCTCAGCTATTCTTACCTCTCCTATCTTACATTGAGT
2161 ATGGTAACTTATGTCATCTGTTGAAATGTAAGCTTATAAGCACAAGCATACTTCC
2221 TGACTGGCTAGAGAACTGATGTTCAATTACCCCTGCTAAATAATATTAAAAC
2281 TCATGTG

```

[1349]

정지 코돈은 굵게 표시될 뿐만 아니라 마이크로어레이프로브에 해당하는 위치로 표시된다.

[1350]

대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000052754를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 492

```

1  MKATIILLLAQQVSWAGPFQQRGLFDFMLEDEASGIGPEVPDDRFEPSLGPVCPFRCQC
61  HLRVVQCSDLGLDKVPLPPDTLLDLQNNKITEIKDGFKNLKNLHALILVNNKISKV
121  SPGAFTPLVKLERLYLSKNQLKEPEKMPKTLQELRAHENEITKVRVTFNGLNQMVIE
181  LGTNPLKSSGIENGAFQGMKKLSTYIRIADTNITSIPQGLPPSLTELHLDGNKISRVDAAS
241  LKGLNNLAKLGLSFNSISAVDNGSLANTPHLRELHLDNNKLTRVPGGLAEHKYIQVVYLH
301  NNNISVVGSSDFCPPGHNTKKASYSQGVSLFSNPVQYWEIQPSTFRCVYVRSAIQLGNYK

```

[1352]

서열 DCN 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 및/또는 프라이머 3과 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[1353]

DCN 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

정방향 SEQ ID NO:493 AGCTTGAGGGCTCCTGTG

역방향 SEQ ID NO:494 GCAAGCAGAAGGAGGATGAT

정방향 SEQ ID NO:495 AATGCCATCTCGAGTGGTC

역방향 SEQ ID NO:496 TGCAGGTCTAGCAGAGTTGTG

정방향 SEQ ID NO:497 AACCGAAATCAAAGATGGAGA

역방향 SEQ ID NO:498 GTCCAGGTGGCAGAAGTC

- [1361] 정방향 SEQ ID NO:499 AATGCCATCTCGAGTGGTC
- [1362] 역방향 SEQ ID NO:500 CTGCTGATTTGTTGCCATC
- [1363] 정방향 SEQ ID NO:501 TGGCAACAAAATCAGCAGAG
- [1364] 역방향 SEQ ID NO:502 GCCATTGTCAACAGCAGAGA
- [1365] 정방향 SEQ ID NO:503 GGGCTGGCAGAGCATAAGTA
- [1366] 역방향 SEQ ID NO:504 GTCCAGGTGGCAGAAGTC
- [1367] 정방향 SEQ ID NO:505 AACCGAAATCAAAGATGGAGA
- [1368] 역방향 SEQ ID NO:506 CCAAAGGTGTAAATGCTCCAG
- [1369] 정방향 SEQ ID NO:507 GAGATCACCAAAGTGCAGAAA
- [1370] 역방향 SEQ ID NO:508 AAAGCCCCATTTCATTCC
- [1371] 정방향 SEQ ID NO:509 AATGCCATCTCGAGTGGTC
- [1372] 역방향 SEQ ID NO:510 AAAGCCCCATTTCATTCC
- [1373] 프라이머의 다른 세트는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [1374] DCN 검출용 프로브는 목적하는 용도(예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다.
- [1375] 마이크로어레이에 사용된 프로브는 다음과 같다.
- [1376] SEQ ID NO:511 TTTAACTGTGCTATGGAGTAGAAGCAGGAGGTTCAACCTAGTCACAGAGCA
- [1377] GCACC
- [1378] SEQ ID NO:512 TTCCCGGATTAAAAGGTTCC
- [1379] SEQ ID NO:513 AAGTGCCAAAGGATCTTCCC
- [1380] SEQ ID NO:514 CCTGAAGAACCTTCACGTTG
- [1381] SEQ ID NO:515 TCCTCCTTCCCTTACGGAAT
- [1382] SEQ ID NO:516 ATGCAGCTAGCCTGAAAGGA
- [1383] SEQ ID NO:517 CATCCAGGTTGTCTACCTTCA
- [1384] SEQ ID NO:518 TGAAGAACCTTCACGCATTG
- [1385] SEQ ID NO:519 TGTCAATAGAACTGGGCACCA
- [1386] SEQ ID NO:520 GTTCTGATTGGAACTGGGC
- [1387] DCN에 대한 항체로서, 마우스 항인간 테코린 모노클로날 항체, 재조합 전장의 단백질에 대한 언컨쥬게이티드 Cat# ab54728, 및 항DCN 모노클로날 항체, 재조합 전장의 단백질에 대한 언컨쥬게이티드 클론 2B5-G5 Cat# H00001634-M02를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [1388] 본 발명의 바이오마커용 추가 프라이머:
- [1389] ACAA1
- [1390] SEQ ID NO:521 tcacgggagaaggcaggatac
- [1391] SEQ ID NO:522 cttgctctggctttgc
- [1392] SEQ ID NO:523 ccagagattgcctgattcct

[1393] SEQ ID NO:524 cctgcttccgtgaaat

[1394] SEQ ID NO:525 agctggggacatctgtgt

[1395] SEQ ID NO:526 cactcagaaactggcgatt

[1396] AP1M2

[1397] SEQ ID NO:527 cacatcgaagaatgccaatg

[1398] SEQ ID NO:528 gtccttgaagtattcgcaga

[1399] SEQ ID NO:529 tgctctcgagctcactgg

[1400] SEQ ID NO:530 cacgcactggtgaaattt

[1401] SEQ ID NO:531 gttcgctacatcacccagagt

[1402] SEQ ID NO:532 gtaaggaagcccggtttc

[1403] CGN

[1404] SEQ ID NO:533 gagcttacccgaaaagtgga

[1405] SEQ ID NO:534 tctagcttgcgcgttctt

[1406] SEQ ID NO:535 ggagatactgccaggttga

[1407] SEQ ID NO:536 ccttaagctcctctgtgtcc

[1408] SEQ ID NO:537 cctctgtgaggaggttag

[1409] SEQ ID NO:538 ttagtagaaccagaagaaaccatcac

[1410] DDR1

[1411] SEQ ID NO:539 tagagagccaccccgta

[1412] SEQ ID NO:540 ccatatagtccccactgttaggc

[1413] SEQ ID NO:541 ccactctgtccctgtgtc

[1414] SEQ ID NO:542 ctggcttctcaggctccata

[1415] SEQ ID NO:543 tggggactattaccgtgtgc

[1416] SEQ ID NO:544 acgtcactcgcagtcgtg

[1417] EPS8L2

[1418] SEQ ID NO:545 gcagctttccctcaaca

[1419] SEQ ID NO:546 cccactttgtgtttctcc

[1420] SEQ ID NO:547 caagatgagccccaaaggac

[1421] SEQ ID NO:548 tcatgacgttggagtggaa

[1422] SEQ ID NO:549 caaggatgaggctctagaggtg

[1423] SEQ ID NO:550 gatgttgcagggcacgt

[1424] FASTKD1
 [1425] SEQ ID NO:551 tggaaattctgggtatcgt
 [1426] SEQ ID NO:552 gcatccttgttgacagtgc
 [1427] SEQ ID NO:553 cctggaaatcaaatacgaaatag
 [1428] SEQ ID NO:554 ccaaaaattccaaagcaatcc
 [1429] SEQ ID NO:555 aagaatttaactttctgcattcca
 [1430] SEQ ID NO:556 cagaacagacacacctcagtttgt

[1431] GMIP
 [1432] SEQ ID NO:557 aaccctggccatggagac
 [1433] SEQ ID NO:558 cggccacttctcaatctcag
 [1434] SEQ ID NO:559 cccagcaccacagtaccc
 [1435] SEQ ID NO:560 ctctgtggagttggaatctcg
 [1436] SEQ ID NO:561 ctggtgcccatctgttc
 [1437] SEQ ID NO:562 ggttgttggcagacatcttgt

[1438] IKBKE
 [1439] SEQ ID NO:563 acagttcaagaagtctaggatgagg
 [1440] SEQ ID NO:564 tggctaaatgactgaaattcacc
 [1441] SEQ ID NO:565 ggacatccctccttacactca
 [1442] SEQ ID NO:566 ggatctcaggcgttccag
 [1443] SEQ ID NO:567 ctgcctgaggatgagttcct
 [1444] SEQ ID NO:568 gatgcacaatgccgttctc

[1445] P2RX4
 [1446] SEQ ID NO:569 ccgttacgaccaaggtaag
 [1447] SEQ ID NO:570 tgacgaagagggagtttcc
 [1448] SEQ ID NO:571 tctgtcaagacgtgtgaggtg
 [1449] SEQ ID NO:572 agtgaagtttctgcagcctta
 [1450] SEQ ID NO:573 tctcctggctacaatttcagg
 [1451] SEQ ID NO:574 atgccataggcattgtatgag

[1452] P4HB
 [1453] SEQ ID NO:575 gttcccccaaggaatataca
 [1454] SEQ ID NO:576 tcttcagccagttcacgatg
 [1455] SEQ ID NO:577 gcagggatgtgacgat

[1456] SEQ ID NO:578 cgtttccatgtctgg

[1457] SEQ ID NO:579 ctggaggcaaaatcaagg

[1458] SEQ ID NO:580 ttcttccacaacaaggcacctt

[1459] PHKG2

[1460] SEQ ID NO:581 gcagatccgactttcagattc

[1461] SEQ ID NO:582 ggggtcccacacaactctc

[1462] SEQ ID NO:583 ttccagcactgtcaaagacct

[1463] SEQ ID NO:584 aaagaaggggtgctgttaggg

[1464] SEQ ID NO:585 aggctatggcaaggaggc

[1465] SEQ ID NO:586 tgcgttaacatcaggatctgc

[1466] PPFIBP2

[1467] SEQ ID NO:587 agggataaggagtccctca

[1468] SEQ ID NO:588 ctgggtccttccagacaca

[1469] SEQ ID NO:589 gaatggaagctaaaggccact

[1470] SEQ ID NO:590 atcttcagggcacctgtt

[1471] SEQ ID NO:591 aatttcgagggagtgagtc

[1472] SEQ ID NO:592 cagggtgtccccagtgaa

[1473] PPP1R16A

[1474] SEQ ID NO:593 ccctcccagtgttgcctt

[1475] SEQ ID NO:594 ccccaactccaaaggaact

[1476] SEQ ID NO:595 gagtgctggacgcctctg

[1477] SEQ ID NO:596 ttgaccgcaggagattg

[1478] SEQ ID NO:597 atgcctatgacctgtgtat

[1479] SEQ ID NO:598 gatgctgtccctgggtgatg

[1480] RASSF7

[1481] SEQ ID NO:599 cactagccaaagcaataggc

[1482] SEQ ID NO:600 cactttgtggcagcaactg

[1483] SEQ ID NO:601 cagcctggcttggtgag

[1484] SEQ ID NO:602 ggagctctcggttcagctc

[1485] SEQ ID NO:603 tctgcctccagccagaga

[1486] SEQ ID NO:604 ctccaggagttctgcgtcat

[1487] RNF183
 [1488] SEQ ID NO:605 tccagagtagtctgcctgacc
 [1489] SEQ ID NO:606 catcctcagccacacacg
 [1490] SEQ ID NO:607 tccagagtagtctgcctgacc
 [1491] SEQ ID NO:608 tgttgttaaggggtccag
 [1492] SEQ ID NO:609 tctgccaccgtgtctacg
 [1493] SEQ ID NO:610cgaaacactccctcaaaga

[1494] SIRT6
 [1495] SEQ ID NO:611 agctgagggacaccatccta
 [1496] SEQ ID NO:612 atgtacccagcgtgatggac
 [1497] SEQ ID NO:613 aggatgtcggtgaattacgc
 [1498] SEQ ID NO:614 agaccagectcgccagtt
 [1499] SEQ ID NO:615 ggtcagccagaacgtgga
 [1500] SEQ ID NO:616 gtggagcttgccagtttgt

[1501] TJP3
 [1502] SEQ ID NO:617 gtggcatttcggtgtcc
 [1503] SEQ ID NO:618 gaatggcacgtcattcacc
 [1504] SEQ ID NO:619 atctggacggcgaaagat
 [1505] SEQ ID NO:620 ggtgagggaggcttagttgt
 [1506] SEQ ID NO:621 tcatcaagcacattacagattcg
 [1507] SEQ ID NO:622 ggctagacaccccggttcat

[1508] EFEMP2
 [1509] SEQ ID NO:623 actcgccaggactttac
 [1510] SEQ ID NO:624 catgagggaaattcatggta
 [1511] SEQ ID NO:625 atcggatggcttctcct
 [1512] SEQ ID NO:626 tcatgcagggtactgaca
 [1513] SEQ ID NO:627 agtaccgctgcatcaacga
 [1514] SEQ ID NO:628 cgaccaggactcacactcat

[1515] SOCS2
 [1516] SEQ ID NO:629 ggagctcggtcagacagg
 [1517] SEQ ID NO:630 ctaatcaagaaagttcctctggtg
 [1518] SEQ ID NO:631 cagtcaccaagccccctc

[1519] SEQ ID NO:632 aaggatgggctttct

[1520] SEQ ID NO:633 ggagctcggtcagacagg

[1521] SEQ ID NO:634 gttcctctggtgccctttt

[1522] DCN

[1523] SEQ ID NO:635 ggagacttaagaacctgaagaacc

[1524] SEQ ID NO:636 cgttccaacttcaccaaagg

[1525] SEQ ID NO:637 ctgtcaatgccatcttcgag

[1526] SEQ ID NO:638 gatccttggcactttgtcc

[1527] SEQ ID NO:639 caatatcaccagcatcctcaag

[1528] SEQ ID NO:640 ctgctgatttggccatc

[1529] 명세서에 언급된 모든 간행물과 특히 출원은 본 발명과 관련 당업자 레벨에서 나타낸다. 각각의 간행물 또는 특히 출원이 특별히 그리고 개별적으로 참고문헌이 포함되도록 표시하는 것처럼, 모든 간행물과 특히 출원은 동일한 범위 내 참고문헌에 의해 여기에 포함된다. 간행물 및 특히 출원의 단순한 언급은 반드시 즉각적인 출원에 선행되는 기술임을 인정하는 것은 아니다.

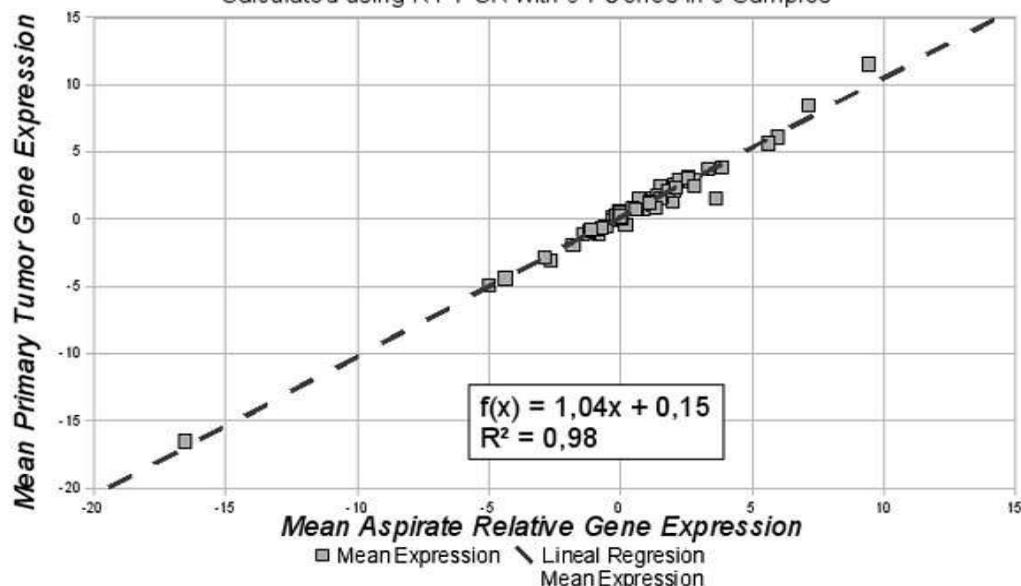
[1530] 상기 발명은 명확한 이해를 목적으로 도면과 실시예의 방식으로 일부 상세히 기술되더라도, 특정 변경과 수정이 첨부된 청구의 범위 내에서 수행될 수 있다.

도면

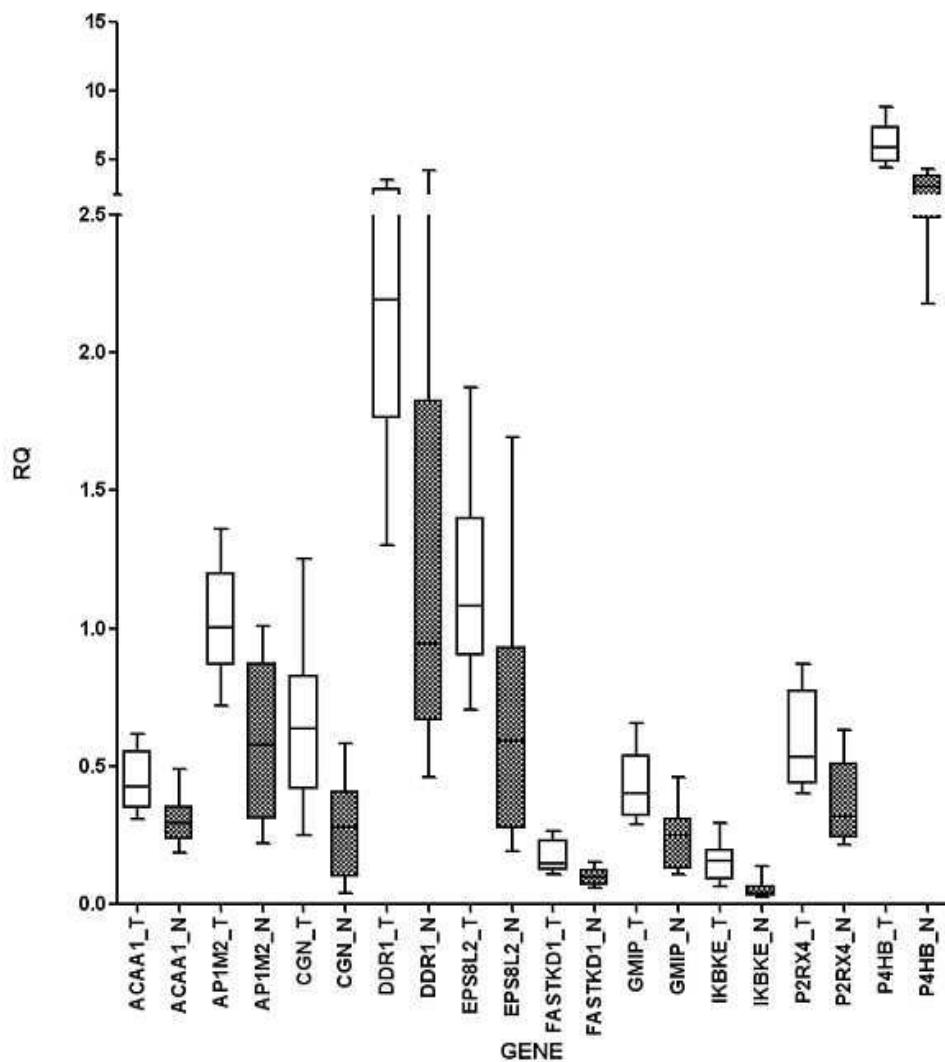
도면1

Gene Expression from Aspirates vs Primary Tumors

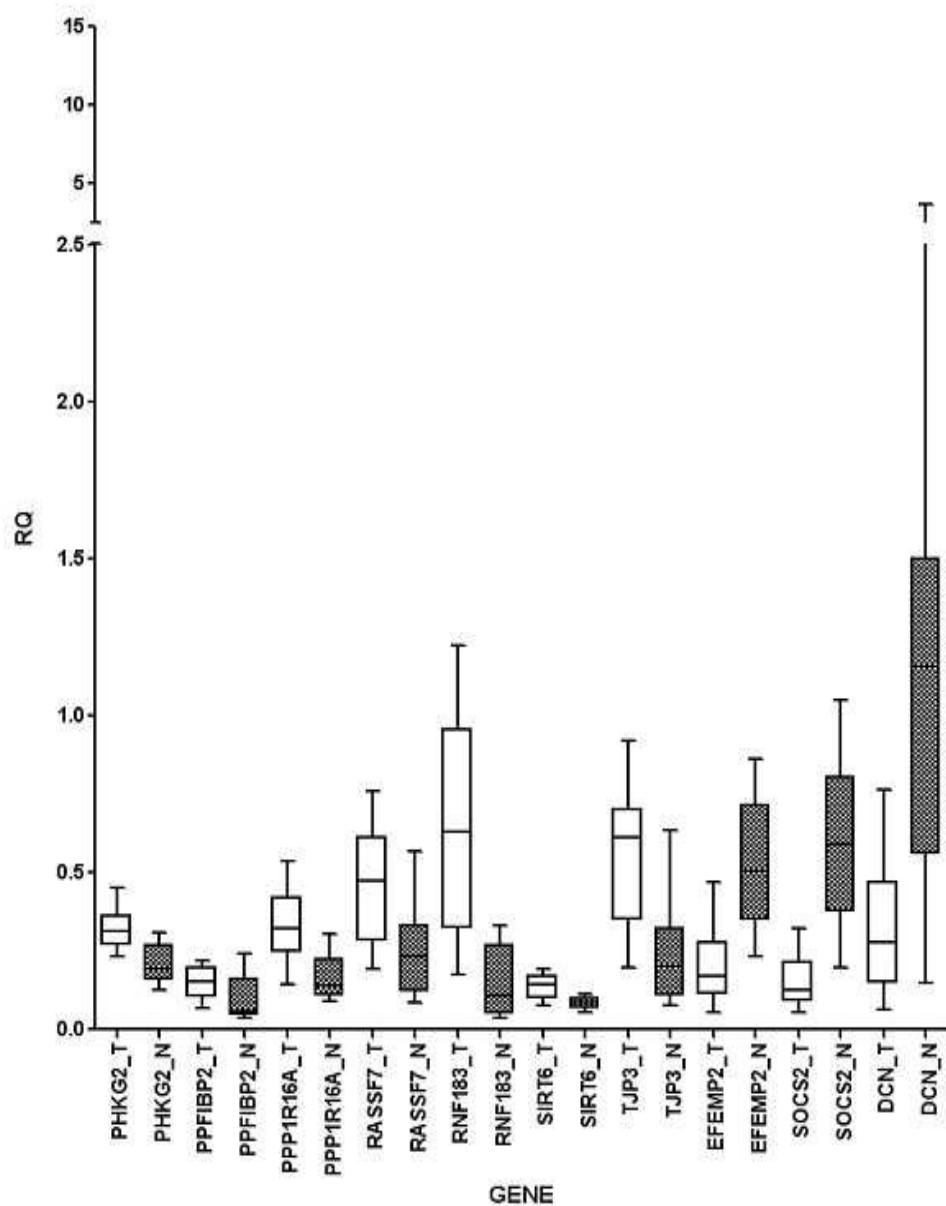
Calculated using RT-PCR with 64 Genes in 9 Samples



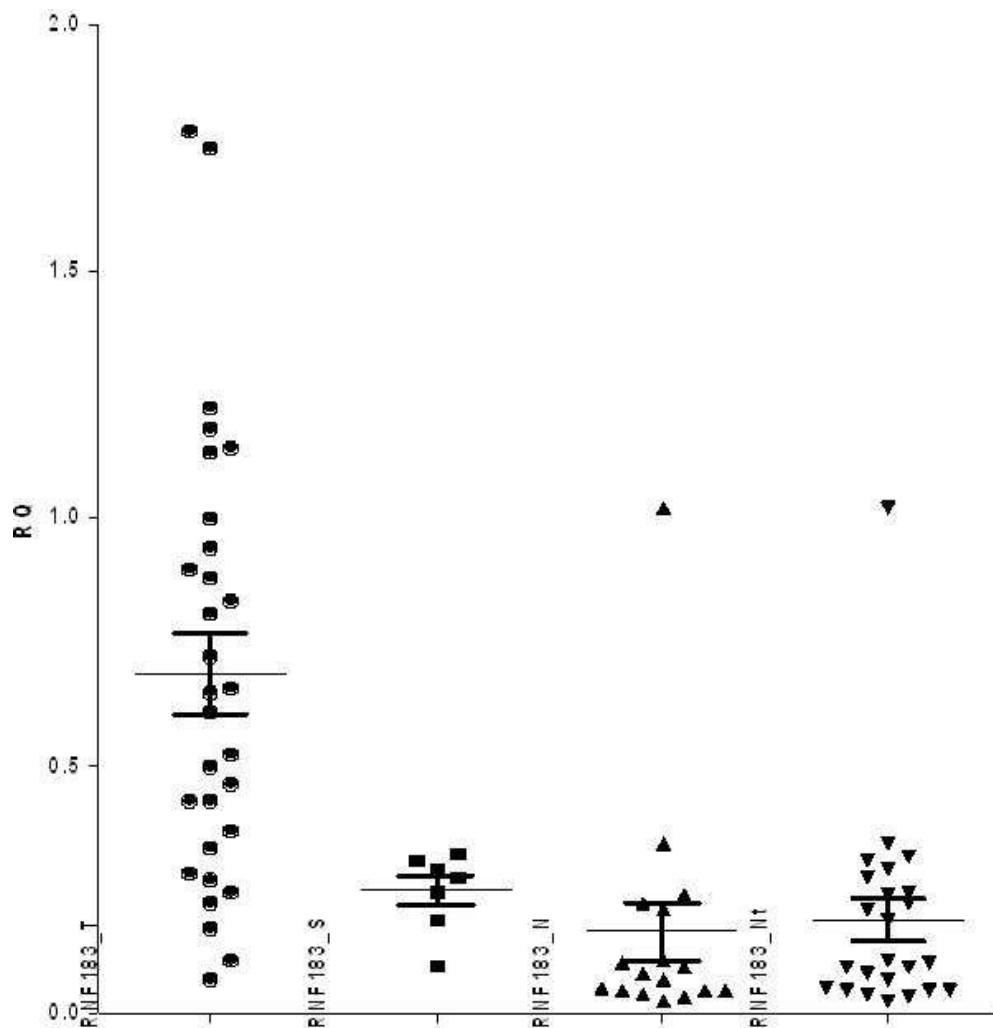
도면2a



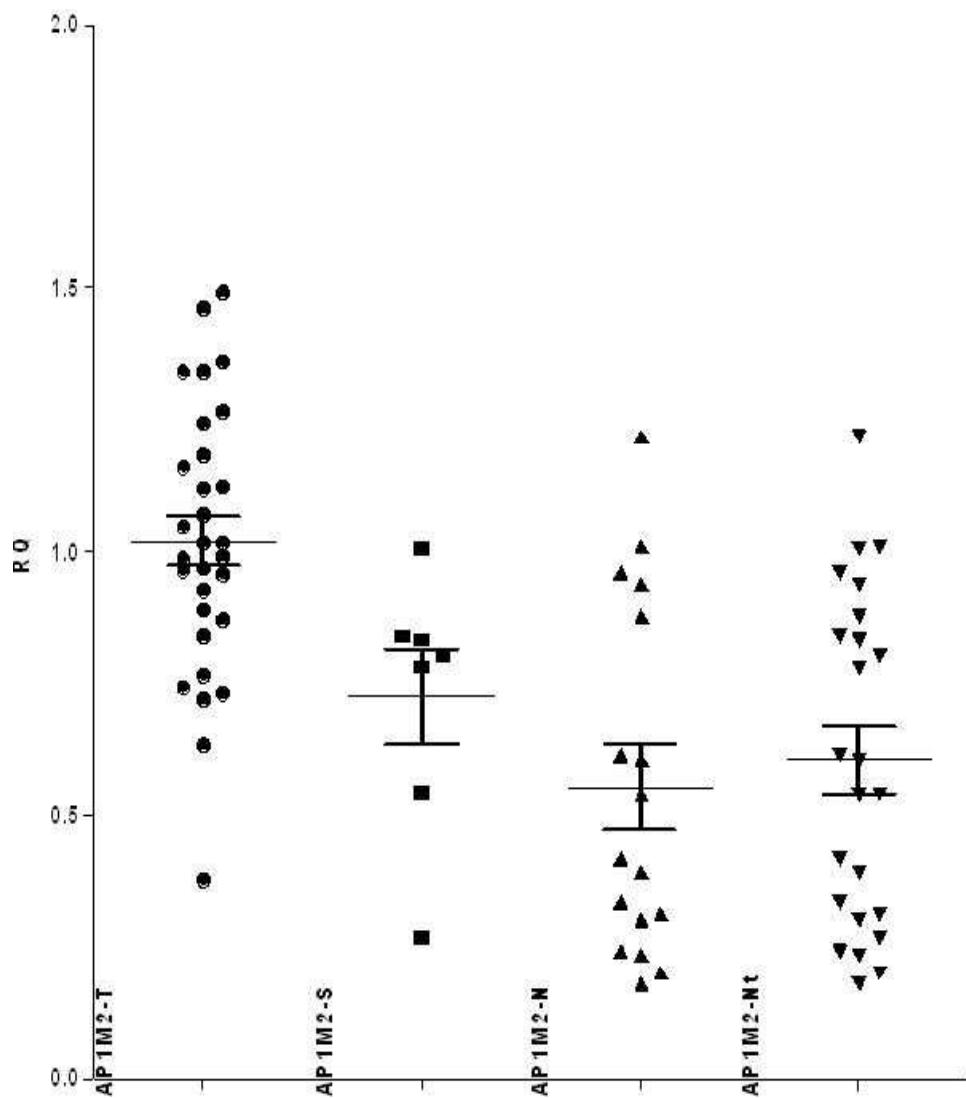
도면2b



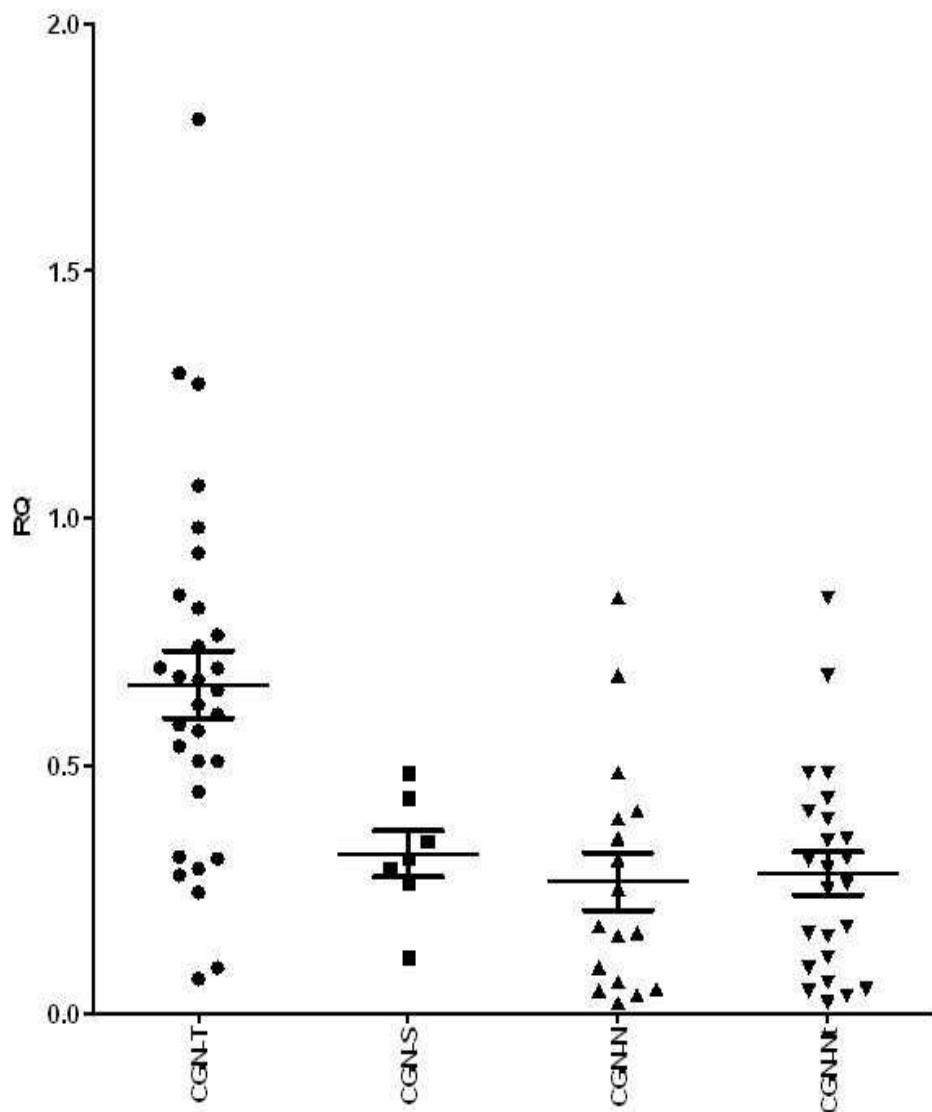
도면3



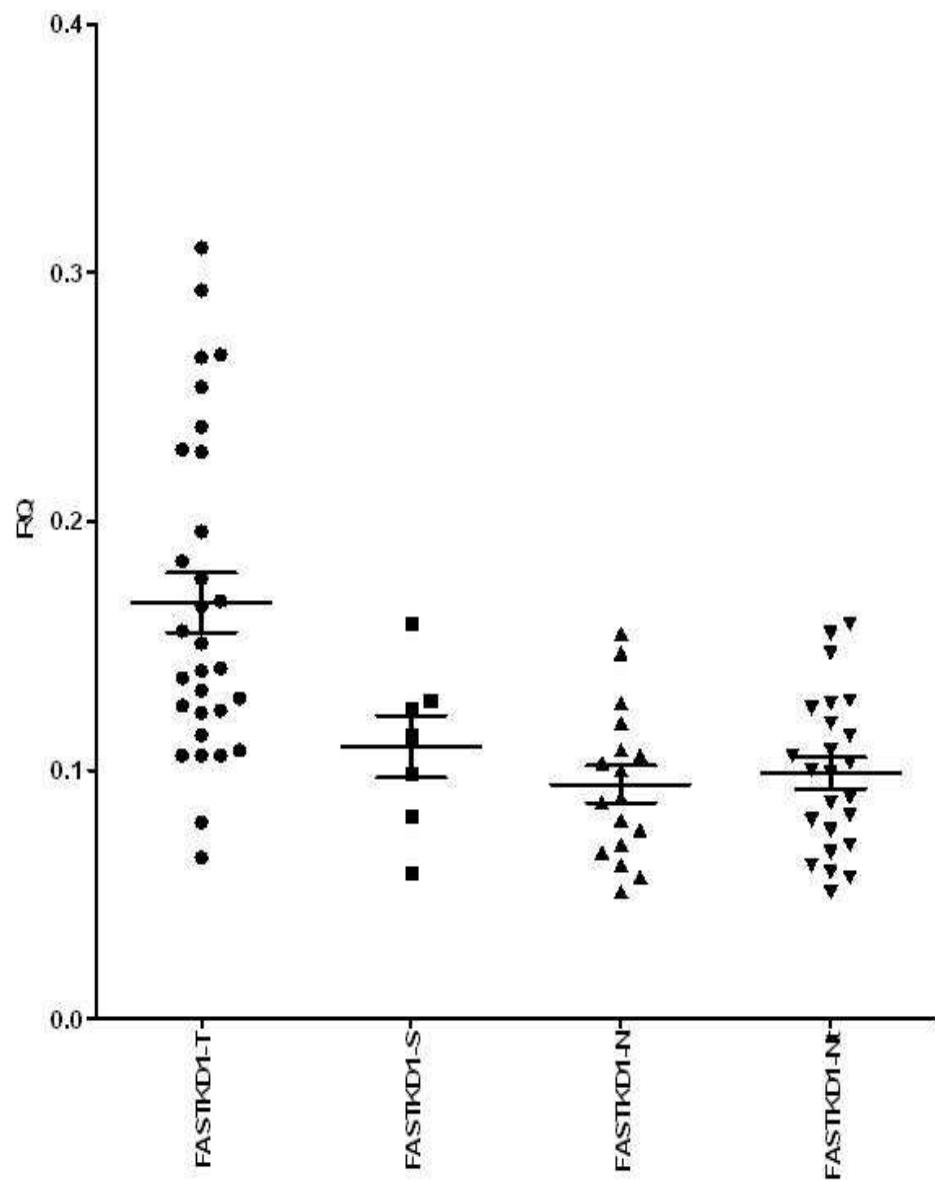
도면4



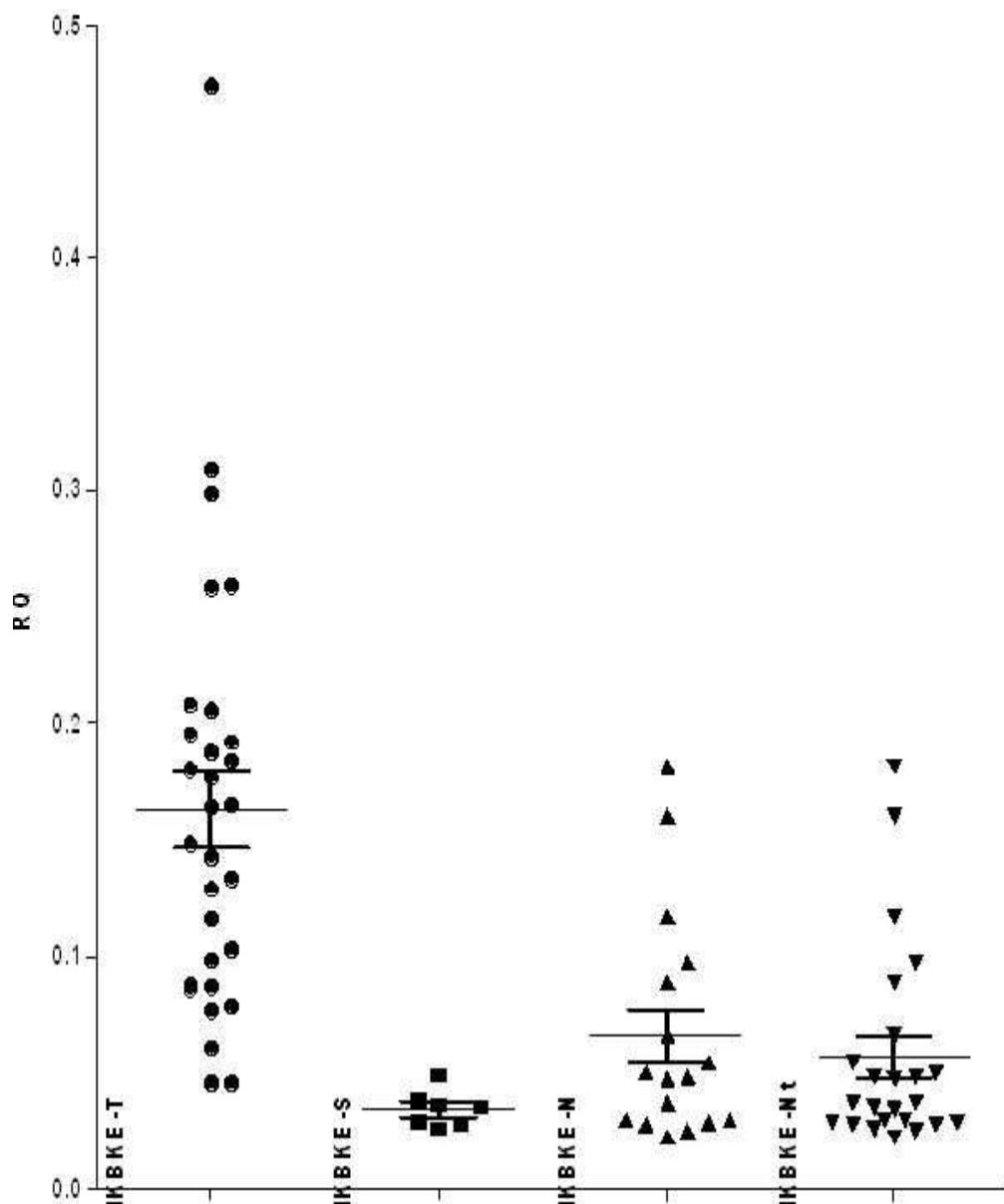
도면5



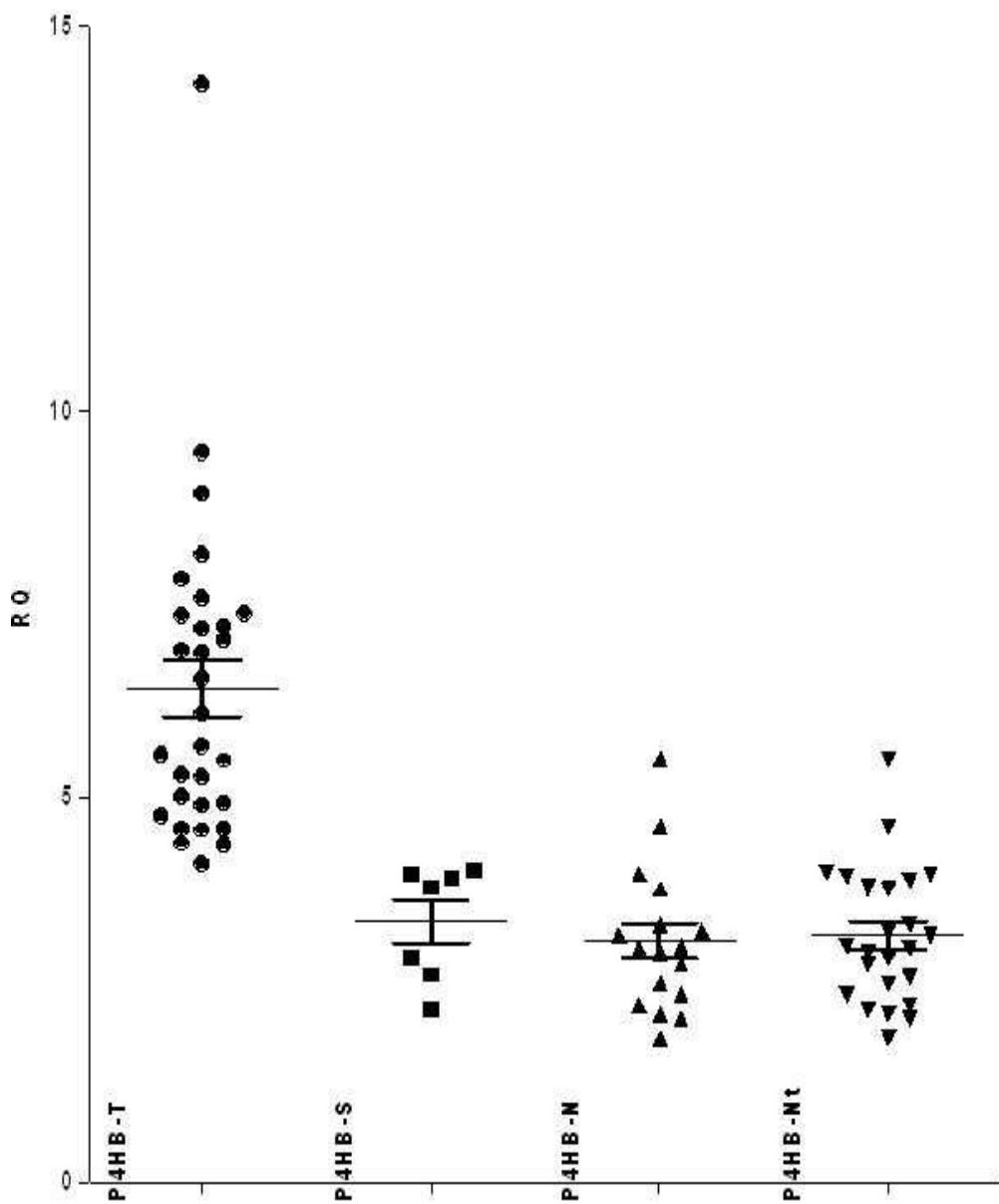
도면6



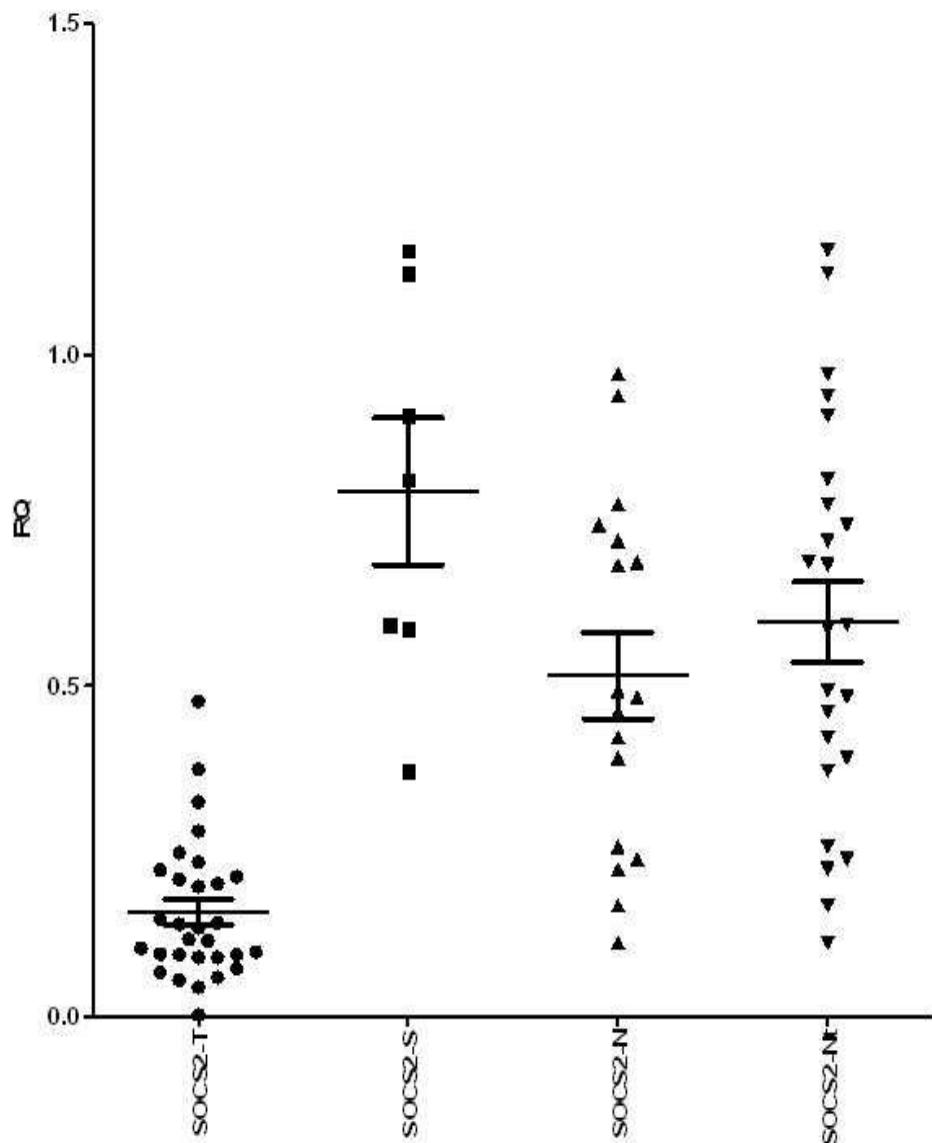
도면7



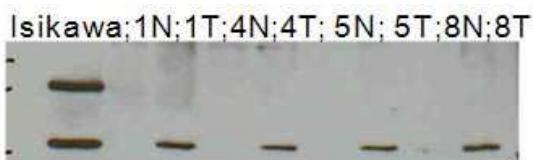
도면8



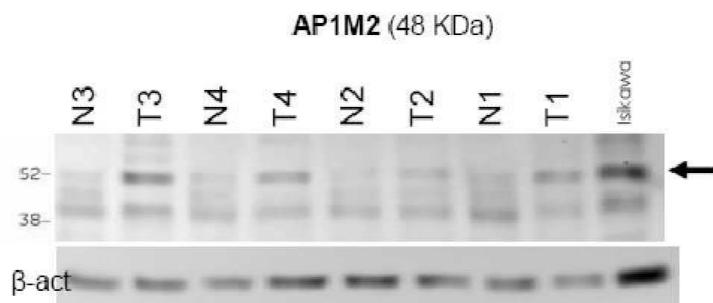
도면9



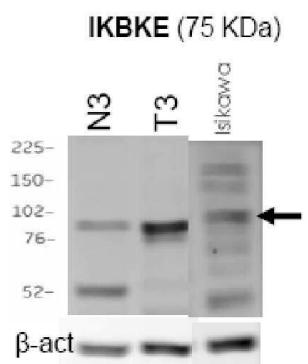
도면10



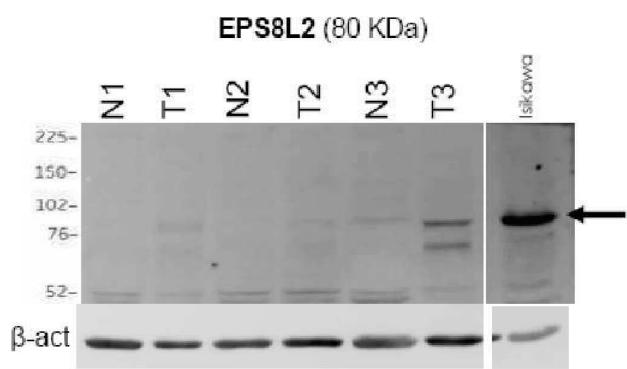
도면11



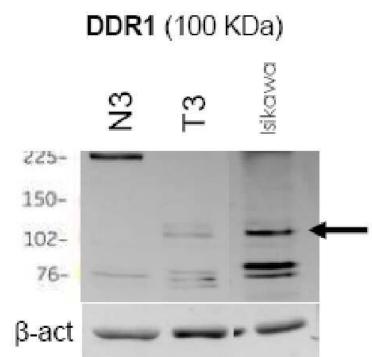
도면12



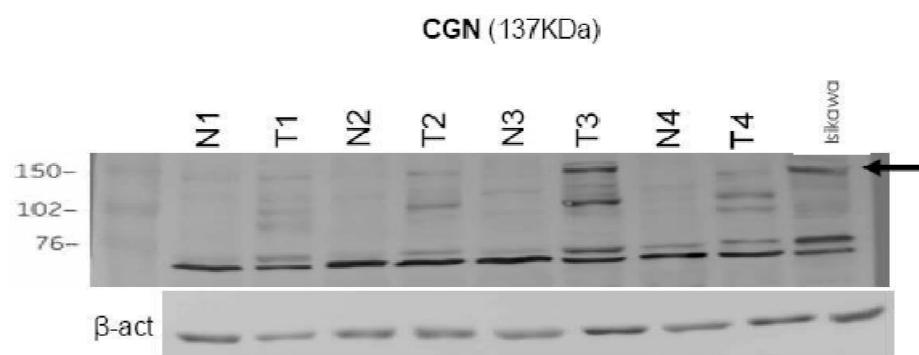
도면13



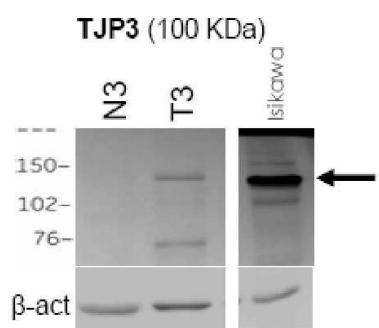
도면14



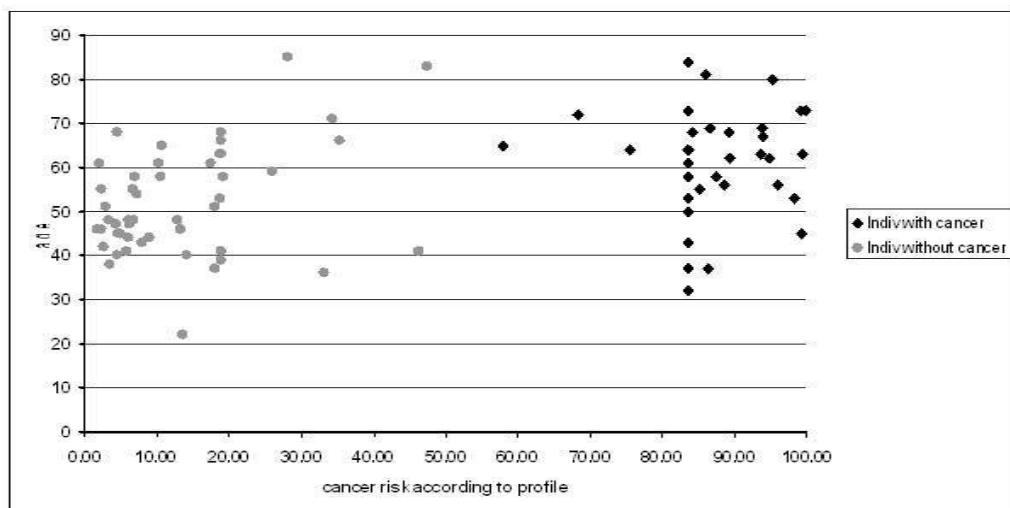
도면15



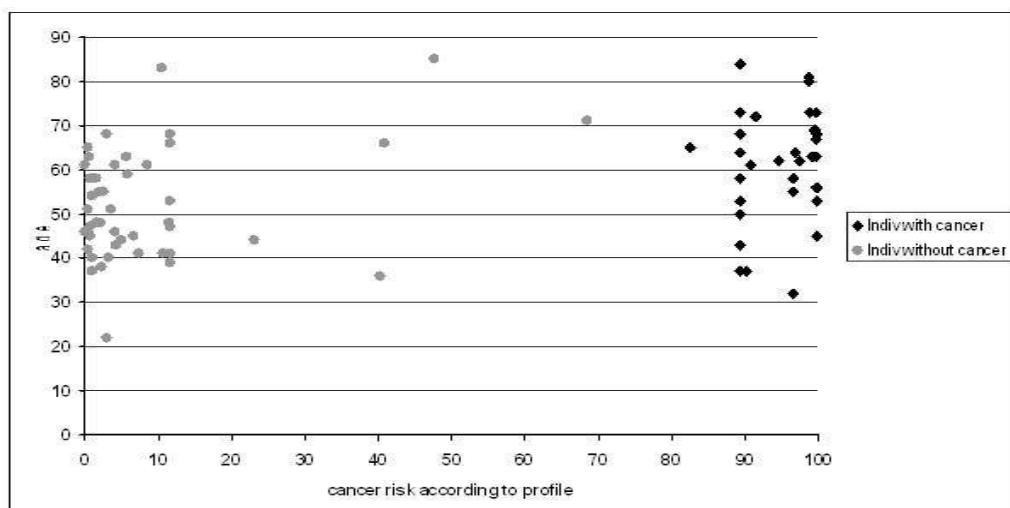
도면16



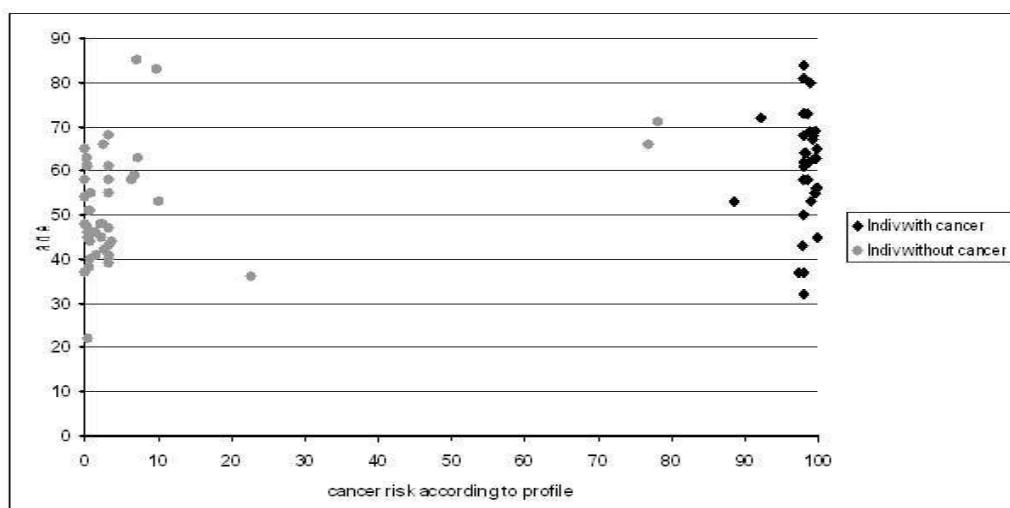
도면17



도면18



도면19



서 열 목 록

<110> Gadic Biotec, AIE.

<120> Markers for endometrial cancer

<130> R2321 PCT S3

<150> EP 09 16 6398.9

<151> 2009-07-24

<160> 640

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 1695

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 1

atgtggttct	gchggtgtgc	ggacggctgt	ctgttaactc	cgcggcgt	tccggactg	60
gtggctggtc	tgcagggttg	acctgcgcaa	tgcagaggct	gcaggttagt	ctgggccacc	120
tgaggggtcc	ggccgattcc	ggctggatgc	cgcaggccgc	gccttgcc	agcggtgccc	180
cgcaggcctc	ggccgcggac	gtgggtgg	tgcacggcgc	gcmcacggcc	atctgcccgg	240

cggccgcgg	cggcttcaag	gacaccaccc	ccgacgagct	tctctggca	gtcatgaccg	300
cgggtctcaa	ggacgtgaat	ctgaggccgg	aacagctggg	ggacatctgt	gtcgaaatg	360
tgctgcagcc	tggggccggg	gcaatcatgg	ccgaatcgc	ccagttctg	agtgacatcc	420
cggagactgt	gcctttgtcc	actgtcaata	gacagtgtc	gtcgggcta	caggcagtgg	480
ccagcatagc	agggtggatc	agaaatgggt	cttatgacat	tggcatggcc	tgtgggtgg	540
agtccatgtc	cctggctgac	agagggaaacc	ctggaaatat	tacttcgc	ttgatggaga	600
aggagaaggc	cagagattgc	ctgattccta	tgggataac	ctctgagaat	gtggctgagc	660

ggtttggcat	ttcacggag	aagcaggata	ccttgcct	ggcttcccag	cagaaggcag	720
caagagccca	gagcaaggc	tgtttccaag	ctgagattgt	gcctgtgacc	accacggcc	780
atgatgacaa	gggcaccaag	aggagcatca	ctgtgaccca	ggatgagggt	atccgcccc	840
gcaccacca	ggagggcctg	gccaaactga	agcctgcctt	caagaaagat	ggttctacca	900
cagctggaaa	ctctagccag	gtgagtgtat	gggcagctgc	catcctgctg	gcccggaggt	960
ccaaggcaga	agagttggc	cttccatcc	ttgggtcct	gaggtttat	gcagtggtt	1020
gggtccacc	tgacatcatg	ggcattggac	ctgcctatgc	catcccagta	gcttgc	1080

aagcaggc	gacagtgagt	gacgtggaca	tcttcgagat	caatgaggcc	tttgcaagcc	1140
----------	------------	------------	------------	------------	------------	------

aggctgccta ctgtgtggag aagctacgac tccccctga gaaggtgaac cccctgggg 1200
 gtgcagtggc cttagggcac ccactggcgc gcactgggc acgacaggc atcacgtgc 1260
 tcaatgagct gaagcgccgt gggaaagaggg catacggagt ggtgtccatg tgcatagg 1320
 ctggaatggg agccgctgcc gcctttgaat accctggaa ctgagtgagg tcccaggctg 1380
 gaggcgctac gcagacagtc ctgctgctc agcagcaagg cagtaacacc acaaaagcaa 1440
 aaccacatgg gaaaacttag cactggtggt ggtggcagt gacagatcaa ggcacttcaa 1500

ctcatttggaa aatgtgaac actgatgaca tggtatagga gtgggtgggg tggtgagcca 1560
 cccatcagac cctcttagc tgtgcaagat aaaagcagcc tgggtcaccc aggcacaag 1620
 cccatggta aticttaagg caaggcaat ccatggatga gaagtcaat gggcatagta 1680
 aaagtgcattt aattt 1695

<210> 2

<211> 424

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 2

Met Gln Arg Leu Gln Val Val Leu Gly His Leu Arg Gly Pro Ala Asp

1 5 10 15

Ser Gly Trp Met Pro Gln Ala Ala Pro Cys Leu Ser Gly Ala Pro Gln

20 25 30

Ala Ser Ala Ala Asp Val Val Val Val His Gly Arg Arg Thr Ala Ile

35 40 45

Cys Arg Ala Gly Arg Gly Gly Phe Lys Asp Thr Thr Pro Asp Glu Leu

50 55 60

Leu Ser Ala Val Met Thr Ala Val Leu Lys Asp Val Asn Leu Arg Pro

65 70 75 80

Glu Gln Leu Gly Asp Ile Cys Val Gly Asn Val Leu Gln Pro Gly Ala

85 90 95

Gly Ala Ile Met Ala Arg Ile Ala Gln Phe Leu Ser Asp Ile Pro Glu

100 105 110

Thr Val Pro Leu Ser Thr Val Asn Arg Gln Cys Ser Ser Gly Leu Gln

115 120 125

Ala Val Ala Ser Ile Ala Gly Gly Ile Arg Asn Gly Ser Tyr Asp Ile

130	135	140
Gly Met Ala Cys Gly Val Glu Ser Met Ser Leu Ala Asp Arg Gly Asn		
145	150	155
Pro Gly Asn Ile Thr Ser Arg Leu Met Glu Lys Glu Lys Ala Arg Asp		
165	170	175
Cys Leu Ile Pro Met Gly Ile Thr Ser Glu Asn Val Ala Glu Arg Phe		
180	185	190
Gly Ile Ser Arg Glu Lys Gln Asp Thr Phe Ala Leu Ala Ser Gln Gln		
195	200	205
Lys Ala Ala Arg Ala Gln Ser Lys Gly Cys Phe Gln Ala Glu Ile Val		
210	215	220
Pro Val Thr Thr Val His Asp Asp Lys Gly Thr Lys Arg Ser Ile		
225	230	235
Thr Val Thr Gln Asp Glu Gly Ile Arg Pro Ser Thr Thr Met Glu Gly		
245	250	255
Leu Ala Lys Leu Lys Pro Ala Phe Lys Lys Asp Gly Ser Thr Thr Ala		
260	265	270
Gly Asn Ser Ser Gln Val Ser Asp Gly Ala Ala Ile Leu Leu Ala		
275	280	285
Arg Arg Ser Lys Ala Glu Glu Leu Gly Leu Pro Ile Leu Gly Val Leu		
290	295	300
Arg Ser Tyr Ala Val Val Gly Val Pro Pro Asp Ile Met Gly Ile Gly		
305	310	315
Pro Ala Tyr Ala Ile Pro Val Ala Leu Gln Lys Ala Gly Leu Thr Val		
325	330	335
Ser Asp Val Asp Ile Phe Glu Ile Asn Glu Ala Phe Ala Ser Gln Ala		
340	345	350
Ala Tyr Cys Val Glu Lys Leu Arg Leu Pro Pro Glu Lys Val Asn Pro		
355	360	365
Leu Gly Gly Ala Val Ala Leu Gly His Pro Leu Gly Cys Thr Gly Ala		
370	375	380

Arg Gln Val Ile Thr Leu Leu Asn Glu Leu Lys Arg Arg Gly Lys Arg
 385 390 395 400
 Ala Tyr Gly Val Val Ser Met Cys Ile Gly Thr Gly Met Gly Ala Ala

405 410 415

Ala Val Phe Glu Tyr Pro Gly Asn

420

<210> 3

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 3

gagcttctct cggcagtcat 20

<210> 4

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 4

ctcagaaact gggcgattc 19

<210> 5

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 5

gcaatcatgg cccgaatc

18

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 6

ccccgacgaa cactgtctat

20

<210> 7

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 7

gtgccttgt ccactgtcaa

20

<210> 8

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 8

acaggccatg ccaatgtc

18

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 9

tcacgggaga agcaggatac 20

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 10

ctcttgggtgc ccttgtcatc 20

<210> 11

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 11

ggctgacagt gagtgacgtg 20

<210> 12

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 12

aggggggttca ccttctcag 19

<210> 13

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 13

gtggcatcag aaatgggtct 20

<210> 14

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 14

ctctggcctt ctcccttc 20

<210> 15

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 15

attacttcgc gcttgatgga 20

<210> 16

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 16

aggccaagg tatcctgctt 20

<210> 17

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 17

gcctgccttc aagaaagatg 20

<210> 18

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 18

taagaccta ggaccccaag 20

<210> 19

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 19

tgggtcctg aggtttatg 20

<210> 20

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 20

tctcgaaatgtccacgtca 20

<210> 21

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 21

gtggcatcagaatgggtct 20

<210> 22

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 22

aggccaaaggatatctgctt 20

<210> 23

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 23

tgaccaggatgtgggtatc 20

<210> 24

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 24

tctcgaagat gtccacgtca 20

<210> 25

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 25

ggagactgtg ccttgtcca 20

<210> 26

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 26

ctctgtcagc cagggacat 19

<210> 27

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a
nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding ACAA1"

protein"

<400> 27

cgg tct caa ggacgtgaat 20

<210> 28

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding ACAA1

protein"

<400> 28

agt gacatcc cggagactgt 20

<210> 29

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding ACAA1

protein"

<400> 29

gtggcatcag aaatgggtct 20

<210> 30

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding ACAA1

protein"

<400> 30

agctgagatt gtgcctgtga 20

<210> 31
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 31
atcaatgagg ccttgcaag 20

<210> 32
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 32
acagaggaa ccctggaaat 20

<210> 33
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 33
gattgcctga ttccatatgg 20
<210> 34
<211> 20
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding ACAA1 protein"

<400>

34

gtccaaggca gaagagttgg 20

<210> 35

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 35

atgccccatccc agtagctttg 20

<210> 36

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223>

> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding ACAA1 protein"

<400> 36

gcctgtggga taacctctga 20

<210> 37

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding ACAA1
protein"

<400> 37

aaactgaagc ctgccttcaa 20

<210> 38

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a
nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding ACAA1
protein"

<400> 38

atagacagtg ttctcggtgg 20

<210> 39

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding ACAA1
protein"

<400> 39

gctacgcaga cagtctgct gctctagcag caaggcagta acaccacaaa agcaaaacca 60

<210> 40

<211> 1749

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 40

ggcgcttccg caggaagaag gaagcggcgc cgccatcgcc tcccgcgct ccctccccga 60

ctcctaagtc ctctggccgc caccatgtcc gcctcggtcg ttttcattct ggacgttaag 120

ggcaagccat tgcctggccg caactacaag ggcgtatgtgg ccatgagcaa gattgagcac 180

ttcatgcctt	tgctggtaca	gcgggaggag	gaaggcgccc	tggcccgct	gctgagccac	240
ggccagggtcc	acttcctatg	gatcaaacac	agcaacctct	acttggtggc	caccacatcg	300
aagaatgcca	atgcctccct	ggtgtactcc	ttcctgtata	agacaataga	ggtattctgc	360
gaatacttca	aggagctgga	ggaggagagc	atccgggaca	actttgtcat	cgtctacgag	420
ttgctggacg	agctcatgga	cttggcttc	ccgcagacca	ccgacagcaa	gatcctgcag	480
gagtagatca	ctcagcagag	caacaagctg	gagacggca	agtcacgggt	gccacccact	540
gtcaccaacg	ctgtgtcctg	gcgctccgag	ggtatcaagt	ataagaagaa	cgaggtcttc	600
attgatgtca	tagagtctgt	caacctgctg	gtcaatgcca	acggcagcgt	ccttctgagc	660
gaaatcgctg	gtaccatcaa	gctcaaggtg	tttctgtcag	gaatgccaga	gctgcccgtg	720
ggcctaattg	accgcgtgct	tttcgagctc	actggccgca	gcaagaacaa	atcagtagag	780
ctggaggatg	taaaattcca	ccagtgcgtg	cggtctctc	gcttgacaa	cgaccgcacc	840
atctccttca	tcccgcctga	tggtgacttt	gagctcatgt	cataccgcct	cagcacccag	900
gtcaagccac	tgatctggat	tgagtctgtc	attgagaagt	tctccacag	ccgcgtggag	960
atcatggtca	aggccaaggg	gcagtttaag	aaacagtcag	tggccaacgg	tgtggagata	1020
tctgtgcctg	taccagcga	tgccgactcc	cccagattca	agaccagtgt	gggcagcgc	1080
aagtatgtgc	cggagagaaa	cgtcggtatt	tggagtatta	agtctttccc	ggggggcaag	1140
gagtagttga	tgcgagccca	cttggcctc	cccagtgtgg	aaaaggaaga	ggtggaggc	1200
cggcccccca	tcggggtcaa	gttgagatc	ccctacttca	ccgtctctgg	gatccaggtc	1260
cgtatcatga	agatcattga	gaaaagtgg	taccaggccc	tgcctgggt	tgcgtacatc	1320
acccagagtg	gcgattacca	acttcgtacc	agctagaagg	gagaagagat	gggggcttga	1380
acacggggct	tccttacagc	ccggatgca	gattttagag	ggagggcagg	tgcgggctgt	1440
gtgtgtctgt	gtgagggcag	gtcctggact	tggcagtttc	ttgctccag	cacccgcccc	1500
ttcctcacct	tttccttatt	ccataggctg	ggagagaaaac	tctctgtcttc	cctcgccctt	1560
ggagcttcc	ccatccccct	gattttatat	gaagaaatag	aagaggggt	tgaagtc	1620
ctcgcgagtg	cttcttgca	attacctgcc	ttagcgggtg	ttgcgggtcc	ctccttcaca	1680
gccgctgagc	ccagaggctcc	cgctggcccc	tcctctgaat	tttaggatgt	cattaaaaag	1740
atgaatcta						1749
<210>	41					
<211>	423					
<212>	PRT					
<213>	Homo Sapiens					

<400> 41

Met Ser Ala Ser Ala Val Phe Ile Leu Asp Val Lys Gly Lys Pro Leu

1 5 10 15

Ile Ser Arg Asn Tyr Lys Gly Asp Val Ala Met Ser Lys Ile Glu His

20 25 30

Phe Met Pro Leu Leu Val Gln Arg Glu Glu Gly Ala Leu Ala Pro

35 40 45

Leu Leu Ser His Gly Gln Val His Phe Leu Trp Ile Lys His Ser Asn

50 55 60

Leu Tyr Leu Val Ala Thr Thr Ser Lys Asn Ala Asn Ala Ser Leu Val

65 70 75 80

Tyr Ser Phe Leu Tyr Lys Thr Ile Glu Val Phe Cys Glu Tyr Phe Lys

85 90 95

Glu Leu Glu Glu Ser Ile Arg Asp Asn Phe Val Ile Val Tyr Glu

100 105 110

Leu Leu Asp Glu Leu Met Asp Phe Gly Phe Pro Gln Thr Thr Asp Ser

115 120 125

Lys Ile Leu Gln Glu Tyr Ile Thr Gln Gln Ser Asn Lys Leu Glu Thr

130 135 140

Gly Lys Ser Arg Val Pro Pro Thr Val Thr Asn Ala Val Ser Trp Arg

145 150 155 160

Ser Glu Gly Ile Lys Tyr Lys Lys Asn Glu Val Phe Ile Asp Val Ile

165 170 175

Glu Ser Val Asn Leu Leu Val Asn Ala Asn Gly Ser Val Leu Leu Ser

180 185 190

Glu Ile Val Gly Thr Ile Lys Leu Lys Val Phe Leu Ser Gly Met Pro

195 200 205

Glu Leu Arg Leu Gly Leu Asn Asp Arg Val Leu Phe Glu Leu Thr Gly

210 215 220

Arg Ser Lys Asn Lys Ser Val Glu Leu Glu Asp Val Lys Phe His Gln

225 230 235 240

Cys Val Arg Leu Ser Arg Phe Asp Asn Asp Arg Thr Ile Ser Phe Ile

245 250 255

Pro Pro Asp Gly Asp Phe Glu Leu Met Ser Tyr Arg Leu Ser Thr Gln

260 265 270

Val Lys Pro Leu Ile Trp Ile Glu Ser Val Ile Glu Lys Phe Ser His

275 280 285

Ser Arg Val Glu Ile Met Val Lys Ala Lys Gly Gln Phe Lys Lys Gln

290 295 300

Ser Val Ala Asn Gly Val Glu Ile Ser Val Pro Val Pro Ser Asp Ala

305 310 315 320

Asp Ser Pro Arg Phe Lys Thr Ser Val Gly Ser Ala Lys Tyr Val Pro

325 330 335

Glu Arg Asn Val Val Ile Trp Ser Ile Lys Ser Phe Pro Gly Gly Lys

340 345 350

Glu Tyr Leu Met Arg Ala His Phe Gly Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu

355 360 365

Glu Val Glu Gly Arg Pro Pro Ile Gly Val Lys Phe Glu Ile Pro Tyr

370 375 380

Phe Thr Val Ser Gly Ile Gln Val Arg Tyr Met Lys Ile Ile Glu Lys

385 390 395 400

Ser Gly Tyr Gln Ala Leu Pro Trp Val Arg Tyr Ile Thr Gln Ser Gly

405 410 415

Asp Tyr Gln Leu Arg Thr Ser

420

<210> 42

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 42

cgccaccatg tccgcctcg	23
<210> 43	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for	
amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"	
<400> 43	
gctcaatctt gctcatggcc ac	22
<210> 44	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for	
amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"	
<400> 44	
cagggtccact tcctatggat c	21
<210> 45	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for	
amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"	
<400> 45	
caaagttgtc ccggatgctc	20
<210> 46	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 46

cgctccgagg gtatcaag 18

<210> 47

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 47

cttgctgcgg ccagtgagc 19

<210> 48

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 48

gactttgagc tcatgtcata cc 22

<210> 49

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 49

cttaatactc caaatcacga cg 22

<210> 50

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 50

gtttgagatc ccctacttc

19

<210> 51

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 51

gcctggtaac cactttctc aatg

24

<210> 52

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 52

ctgggttcgc tacatcacc

19

<210> 53

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 53

gccccgtgtt caagc 15

<210> 54

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 54

catgccttg ctggtagac 19

<210> 55

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 55

gagttacacca gggaggcatt g 21

<210> 56

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 56

ctccctgggt tactccttc 19

<210> 57

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 57

gctgtcggtg gtcgcggga ag 22

<210> 58

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 58

cagcaagatc ctgcaggag 19

<210> 59

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 59

cagggtgaca gactctatg 19

<210> 60

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 60

atgaagaat agaagagggg cttgaagtcc tcctcgcgag tgccttcttgc caattacctg 60

<210> 61

<211> 58

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 61

ccaggtccac ttccatgg a caaacacag caacctctac ttggggcca ccacatcg 58

<210> 62

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 62

gacaatagag gtattctgct aatacttcaa ggagctggag gag 43

<210> 63

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding AP1M2

protein"

<400> 63

caatgaccgc gtgctttcg agctcaactgg ccgcagcaag aacaaatcag taga 54

<210> 64

<211> 56

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding AP1M2 protein"

<400> 64

tttccccggg ggcaggagt acttgatgcg agcccactt ggccctccccca gtgtgg 56

<210> 65

<211> 5132

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 65

gagggagctc cgaggacgag ggggaggggcc ggagctgcgc gtgctgctt gcccggcccc 60

gagccccgagc ccgagcccgaa gcccggcccc gagcccgaaac gcaaggctgg gagcgcggag 120

cccgcttagg gactcctcct atttatggag caggcacca acatggctga gccccggggc 180

cccgtagacc atggagtcca gattcgcttc atcacagagc cagtggatgg tgcagagatg 240

ggcactctac gtcgaggtgg acgacgcccc gctaaggatg caagagccag tacctacggg 300

gttgctgtgc gtgtgcaggg aatcgctggg cagcccttg tggtgctcaa cagtggggag 360

aaaggcggtg actccttgg ggtccaaatc aaggggccca atgaccaagg ggcctcagga 420

gctctgagct cagatttggaa actccctgag aaccctact ctcaggtcaa gggatttcct 480

gccccctcgc agagcagcac atctgatgag gagecctgggg cctactggaa tggaaagcta 540

ctccgttccc actccctggc ctcactggca ggcctggcc cagtggatcc tagtaacaga 600

agcaacagca tgcgtggagct agccccgaaa gtggctccc caggttagcac cattgacact 660

gctccctgt cttagtggaa ctcactcatc aacaagtttgc acgtcaact tggaggccag 720

gccccgggtc ggactggccg ccgaacacgg atgctacccc ctgaacagcg caaacggagc 780

aagagcctgg acagccgcct cccacggac accttggagg aacgggagcg ccagtccacc 840

aaccactgga cctctagcac aaaatatgac aaccatgtgg gcacttcgaa gcagccagcc 900

cagagccaga acctgagttcc tctcagtggc tttagccgtt ctcgtcagac tcaggactgg 960

gtccttcaga gtttgagga gcccggagg agtgcacagg accccccat gtcgcgttc 1020

aaatcaactc cagaccccttc tcgagaccag caggaggccag cccaccagg cagtgtggac 1080

catatgaagg ccaccatcta tggcatcctg agggaggaa gtcagaaag taaaacctct 1140

gtgaggagga aggttagttt ggtgctggag aagatgcagc ctctagtgat ggtttttct 1200

ggttctacta aggccgtggc agggcagggt gagcttaccc gaaaagtgg a ggagctacag	1260
cgaaagctgg atgaagaggt gaagaagcgg cagaagctag agccatccca agttggcgt	1320
gagccgcagc tggaggagaa aacagaagag tgcagccgac tgcaggagct gctggagagg	1380
aggaaggggg aggcccagca gagcaacaag gagctccaga acatgaagcg cctttggac	1440
cagggtgaag attacgaca tggctggag acccaggtga tggagctgca gaacaagctg	1500
aaacatgtcc agggctctga gcctgctaag gaggtttac tgaaggacct gtttagagacc	1560
cgggaacttc tggaaagaggt ctggaggagg aaacagcgg tagaggagca gctgaggctg	1620
cgggagcggg agttgacagc cctgaagggg gccctgaaag aggaggtac ctccctgac	1680
caggagggtgg aacatgtccg gcagcagtac cagcgagaca cagagcagct ccgcaggagc	1740
atgcaagatg caacccagga ccatgcagtg ctggaggccg agaggcagaa gatgtcagcc	1800
cttgcgcag ggctgcagag ggagctggag gagacttcag aggacacagg gcattggcag	1860
agtatgttcc agaagaacaa ggaggatctt agagccacca agcaggaact cctgcagctg	1920
cgaatggaga aggaggagat ggaagaggag ctggagaga agatagaggt cttgcagagg	1980
gaatttagac aggcccggc tagtgctgga gatactcgcc agttgaggt gctcaagaag	2040
gagctgtcc ggacacagga ggagcttaag gaactgcagg cagaacggca gagccaggag	2100
gtggctggc gacaccggga ccgggagttt gagaagcagc tggcggtcct gagggtcgag	2160
gctgatcgag gtcggagct ggaagaacag aaccctcagc tacaaaagac cctccagca	2220
ctgcgcacagg actgtgaaga ggcttccaag gctaagatgg tggccgaggc agaggcaaca	2280
gtgctgggc agcggcggc cgcagtggag acgacgcttc gggagaccca ggaggaaat	2340
gacgaattcc gccggcgcat cctgggtttt gaggcagcagc tgaaggagac tcgaggtctg	2400
gtggatggtg gggaaagcggt ggaggcacga ctacgggaca agctgcagcg gctggaggca	2460
gagaaacagc agtggagga gcccctgaat gcgtcccagg aagaggaggag gagtctggca	2520
gcagccaagc gggcaactgga ggcacgccta gaggaggctc agcggggct ggccgcctg	2580
gggcaggagc agcagacact gaaccgggc ctggaggagg aagggaagca ggggaggtg	2640
ctccggcgag gcaaggctga gctggaggag cagaagcgtt tgctggacag gactgtggac	2700
cgactgaaca aggagttgga gaagatcggtt gaggactcta agcaaggccct gcagcagctc	2760
caggcccagc tggaggatttaaaggaaag gcccggcggg aggtggcaga tgcccagcgc	2820
caggccaagg atggcccgat tgaggcttag aagaccttg gaggacttag ccgacttcag	2880
gatgagatcc agaggctgcg gcaggccctg caggcatccc aggctgagcg ggacacagcc	2940

cggtggaca aagagctact ggcccagcga ctgcagggc tggagcaaga ggcagagaac	3000
aagaagcgtt cccaggacga cagggcccg cagctgaagg gtctcgagga aaaagtctca	3060
cggctggaaa cagagttaga tgaggagaag aacaccgtgg agctgcta ac agatcggtg	3120
aatcgigcc gggaccaggt ggatcagctg aggacagagc tcatgcagga aaggtctgct	3180
cggcaggacc tggagtgtga caaaatctcc ttggagagac agaacaagga cctgaagacc	3240
cggcaggacc tggagtgtga caaaatctcc ttggagagac agaacaagga cctgaagacc	3300
cagaatcagt tttgcagga gcgctacag gctgaagaga gggagaagac agttctgcag	3360
tctaccaatc gaaaactgga gcgaaagtt aaagaactat ccatccagat tgaagacgag	3420
cgccagcatg tcaatgacca gaaagaccag ctaagctga gggtaaggc tttgaagcgt	3480
caggtggatg aagcagaaga gaaatttagcg actggacg gcctgaggaa gaaggcccag	3540
cgtgagggtgg aggacgacgca tgggtcaat gaacagctcc agggccggat caagtctcg	3600
gagaaggact cctggcgcaa agctccgc tcagctgct agtcagctc caaaaacgaa	3660
gggtgagct cagatgagga attcgacagt gtctacgatc cctcgccat tgcatactg	3720
cttacggaga gcaacctaca gaccagctcc tggtagctcg tggcctcaa ggactcagaa	3780
accaggctcg agcctatcc cagcaagtgc tgctctgctc tgcccaccct gggttctgca	3840
ttcctatggg tgacccaatt attcagaccc aagacaggga ggggtcagag tggatggat	3900
aaaaaaaaaa aatcatcagc aataagctga tagatggact ttccactgta ggagtggaca	3960
tttcaagcca actgagccct ttccctcaagt gccgacaccc ccctcatctc tcttatagtg	4020
gaaggatggt cagcattagg ctgatgggca ctgagaagga taggaaggaa tagaaattgc	4080
catgtgtata aagctttatt cttagccct taaccctaag gtcaggaa ataccctatg	4140
ttattgtgct ccctggattc ctgcaactca tttccctcc actctggagc agggtgaggg	4200
gaatgttatg ggttaacagac atgcaggcat ggctctaccc atttcttgc acaagtatgg	4260
ggcccatgtg gtgtccccca tacccttcca gttctatata tttgtcttc ttcccttccc	4320
ctcttgcctt ttccctaccc tcattttcc tgcgtgtcc ttgcataagg caaggagata	4380
aggatgtct tcttgcttt tatactgtca cattcatacc tctccaaaga ccagctttc	4440
cccaaggccagg gcccctcagcc ttccctgctg ccccaagtgtat tgattgagag agctgttgg	4500
gtttctctgc caatgacccc tgggagaggg actttggtag ggtcatgata aagtggcggg	4560
ggtctggtcc tgctcagggt ttccatcctt ctcctctcc ctctctgtg actgtggata	4620
tggttataag gtggttgcac ctgggagccc tgacaactgg ctgcacaaat tccaaaagta	4680
aagggtgtcag tccctgtggc cttcccttggg gcttctctga ccacatgtgc ccaacttcaa	4740
taagagaacc aaggaccct cattttctga ggtgcttgc tctgattcag ggctttgcaa	4800

ggggtagaa gctgactgta aaaatggaa gaggcaacgg aagacattt tttcccttt 4860
 ggatttggg gagaaccaag ccctggtagg gaagaggtaa gggggatgtat tcacccat 4920
 atttcctaag caggttgtat agggagccgg tggcaggagg aaggctgtt tcacaaatga 4980
 cttgtaatgt cgtagattaaa aaaattccta tattttctg caaatcaaac gttttttccc 5040

aatccaatcc agcctgggtt ttatttaaa ttaaatatta aaattacaca tttatattga 5100
 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 5132

<210> 66

<211> 1203

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 66

Met Glu Gln Ala Pro Asn Met Ala Glu Pro Arg Gly Pro Val Asp His

1 5 10 15

Gly Val Gln Ile Arg Phe Ile Thr Glu Pro Val Ser Gly Ala Glu Met

20 25 30

Gly Thr Leu Arg Arg Gly Arg Arg Pro Ala Lys Asp Ala Arg Ala

35 40 45

Ser Thr Tyr Gly Val Ala Val Arg Val Gln Gly Ile Ala Gly Gln Pro

50 55 60

Phe Val Val Leu Asn Ser Gly Glu Lys Gly Asp Ser Phe Gly Val

65 70 75 80

Gln Ile Lys Gly Ala Asn Asp Gln Gly Ala Ser Gly Ala Leu Ser Ser

85 90 95

Asp Leu Glu Leu Pro Glu Asn Pro Tyr Ser Gln Val Lys Gly Phe Pro

100 105 110

Ala Pro Ser Gln Ser Ser Thr Ser Asp Glu Glu Pro Gly Ala Tyr Trp

115 120 125

Asn Gly Lys Leu Leu Arg Ser His Ser Gln Ala Ser Leu Ala Gly Pro

130 135 140

Gly Pro Val Asp Pro Ser Asn Arg Ser Asn Ser Met Leu Glu Leu Ala

145 150 155 160

Pro Lys Val Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ile Asp Thr Ala Pro Leu Ser

165 170 175

Ser Val Asp Ser Leu Ile Asn Lys Phe Asp Ser Gln Leu Gly Gly Gln

180 185 190

Ala Arg Gly Arg Thr Gly Arg Arg Thr Arg Met Leu Pro Pro Glu Gln

195 200 205

Arg Lys Arg Ser Lys Ser Leu Asp Ser Arg Leu Pro Arg Asp Thr Phe

210 215 220

Glu Glu Arg Glu Arg Gln Ser Thr Asn His Trp Thr Ser Ser Thr Lys

225 230 235 240

Tyr Asp Asn His Val Gly Thr Ser Lys Gln Pro Ala Gln Ser Gln Asn

245 250 255

Leu Ser Pro Leu Ser Gly Phe Ser Arg Ser Arg Gln Thr Gln Asp Trp

260 265 270

Val Leu Gln Ser Phe Glu Glu Pro Arg Arg Ser Ala Gln Asp Pro Thr

275 280 285

Met Leu Gln Phe Lys Ser Thr Pro Asp Leu Leu Arg Asp Gln Gln Glu

290 295 300

Ala Ala Pro Pro Gly Ser Val Asp His Met Lys Ala Thr Ile Tyr Gly

305 310 315 320

Ile Leu Arg Glu Gly Ser Ser Glu Ser Glu Thr Ser Val Arg Arg Lys

325 330 335

Val Ser Leu Val Leu Glu Lys Met Gln Pro Leu Val Met Val Ser Ser

340 345 350

Gly Ser Thr Lys Ala Val Ala Gly Gln Gly Glu Leu Thr Arg Lys Val

355 360 365

Glu Glu Leu Gln Arg Lys Leu Asp Glu Glu Val Lys Lys Arg Gln Lys

370 375 380

Leu Glu Pro Ser Gln Val Gly Leu Glu Arg Gln Leu Glu Glu Lys Thr

385 390 395 400

Glu Glu Cys Ser Arg Leu Gln Glu Leu Leu Glu Arg Arg Lys Gly Glu

405 410 415

Ala Gln Gln Ser Asn Lys Glu Leu Gln Asn Met Lys Arg Leu Leu Asp

420 425 430

Gln Gly Glu Asp Leu Arg His Gly Leu Glu Thr Gln Val Met Glu Leu

435 440 445

Gln Asn Lys Leu Lys His Val Gln Gly Pro Glu Pro Ala Lys Glu Val

450 455 460

Leu Leu Lys Asp Leu Leu Glu Thr Arg Glu Leu Leu Glu Glu Val Leu

465 470 475 480

Glu Gly Lys Gln Arg Val Glu Glu Gln Leu Arg Leu Arg Glu Arg Glu

485 490 495

Leu Thr Ala Leu Lys Gly Ala Leu Lys Glu Glu Val Ala Ser Arg Asp

500 505 510

Gln Glu Val Glu His Val Arg Gln Gln Tyr Gln Arg Asp Thr Glu Gln

515 520 525

Leu Arg Arg Ser Met Gln Asp Ala Thr Gln Asp His Ala Val Leu Glu

530 535 540

Ala Glu Arg Gln Lys Met Ser Ala Leu Val Arg Gly Leu Gln Arg Glu

545 550 555 560

Leu Glu Glu Thr Ser Glu Glu Thr Gly His Trp Gln Ser Met Phe Gln

565 570 575

Lys Asn Lys Glu Asp Leu Arg Ala Thr Lys Gln Glu Leu Leu Gln Leu

580 585 590

Arg Met Glu Lys Glu Glu Met Glu Glu Glu Leu Gly Glu Lys Ile Glu

595 600 605

Val Leu Gln Arg Glu Leu Glu Gln Ala Arg Ala Ser Ala Gly Asp Thr

610 615 620

Arg Gln Val Glu Val Leu Lys Lys Glu Leu Leu Arg Thr Gln Glu Glu

625 630 635 640

Leu Lys Glu Leu Gln Ala Glu Arg Gln Ser Gln Glu Val Ala Gly Arg

645 650 655

His Arg Asp Arg Glu Leu Glu Lys Gln Leu Ala Val Leu Arg Val Glu

660 665 670

Ala Asp Arg Gly Arg Glu Leu Glu Gln Asn Leu Gln Leu Gln Lys

675 680 685

Thr Leu Gln Gln Leu Arg Gln Asp Cys Glu Glu Ala Ser Lys Ala Lys

690 695 700

Met Val Ala Glu Ala Glu Ala Thr Val Leu Gly Gln Arg Arg Ala Ala

705 710 715 720

Val Glu Thr Thr Leu Arg Glu Thr Gln Glu Glu Asn Asp Glu Phe Arg

725 730 735

Arg Arg Ile Leu Gly Leu Glu Gln Gln Leu Lys Glu Thr Arg Gly Leu

740 745 750

Val Asp Gly Gly Glu Ala Val Glu Ala Arg Leu Arg Asp Lys Leu Gln

755 760 765

Arg Leu Glu Ala Glu Lys Gln Gln Leu Glu Glu Ala Leu Asn Ala Ser

770 775 780

Gln Glu Glu Gly Ser Leu Ala Ala Ala Lys Arg Ala Leu Glu Ala

785 790 795 800

Arg Leu Glu Glu Ala Gln Arg Gly Leu Ala Arg Leu Gly Gln Glu Gln

805 810 815

Gln Thr Leu Asn Arg Ala Leu Glu Glu Gly Lys Gln Arg Glu Val

820 825 830

Leu Arg Arg Gly Lys Ala Glu Leu Glu Glu Gln Lys Arg Leu Leu Asp

835 840 845

Arg Thr Val Asp Arg Leu Asn Lys Glu Leu Glu Lys Ile Gly Glu Asp

850 855 860

Ser Lys Gln Ala Leu Gln Gln Leu Gln Ala Gln Leu Glu Asp Tyr Lys

865 870 875 880

Glu Lys Ala Arg Arg Glu Val Ala Asp Ala Gln Arg Gln Ala Lys Asp

885 890 895

Trp Ala Ser Glu Ala Glu Lys Thr Ser Gly Gly Leu Ser Arg Leu Gln

900	905	910
Asp Glu Ile Gln Arg Leu Arg Gln Ala Leu Gln Ala Ser Gln Ala Glu		
915	920	925
Arg Asp Thr Ala Arg Leu Asp Lys Glu Leu Leu Ala Gln Arg Leu Gln		
930	935	940
Gly Leu Glu Gln Glu Ala Glu Asn Lys Lys Arg Ser Gln Asp Asp Arg		
945	950	955
Ala Arg Gln Leu Lys Gly Leu Glu Glu Lys Val Ser Arg Leu Glu Thr		
965	970	975
Glu Leu Asp Glu Glu Lys Asn Thr Val Glu Leu Leu Thr Asp Arg Val		
980	985	990
Asn Arg Gly Arg Asp Gln Val Asp Gln Leu Arg Thr Glu Leu Met Gln		
995	1000	1005
Glu Arg Ser Ala Arg Gln Asp Leu Glu Cys Asp Lys Ile Ser Leu		
1010	1015	1020
Glu Arg Gln Asn Lys Asp Leu Lys Thr Arg Leu Ala Ser Ser Glu		
1025	1030	1035
Gly Phe Gln Lys Pro Ser Ala Ser Leu Ser Gln Leu Glu Ser Gln		
1040	1045	1050
Asn Gln Leu Leu Gln Glu Arg Leu Gln Ala Glu Glu Arg Glu Lys		
1055	1060	1065
Thr Val Leu Gln Ser Thr Asn Arg Lys Leu Glu Arg Lys Val Lys		
1070	1075	1080
Glu Leu Ser Ile Gln Ile Glu Asp Glu Arg Gln His Val Asn Asp		
1085	1090	1095
Gln Lys Asp Gln Leu Ser Leu Arg Val Lys Ala Leu Lys Arg Gln		
1100	1105	1110
Val Asp Glu Ala Glu Glu Glu Ile Glu Arg Leu Asp Gly Leu Arg		
1115	1120	1125
Lys Lys Ala Gln Arg Glu Val Glu Glu Gln His Glu Val Asn Glu		
1130	1135	1140

Gln Leu Gln Ala Arg Ile Lys Ser Leu Glu Lys Asp Ser Trp Arg

1145 1150 1155

Lys Ala Ser Arg Ser Ala Ala Glu Ser Ala Leu Lys Asn Glu Gly

1160 1165 1170

Leu Ser Ser Asp Glu Glu Phe Asp Ser Val Tyr Asp Pro Ser Ser

1175 1180 1185

Ile Ala Ser Leu Leu Thr Glu Ser Asn Leu Gln Thr Ser Ser Cys

1190 1195 1200

<210> 67

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"

<400> 67

gcttttagccg ttctcgta 19

<210>

68

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"

<400> 68

ctggtctcga aggaggtctg 20

<210> 69

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"

<400> 69

cagacccctc tcgagaccag 20

<210> 70

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"

<400> 70

ttcctcctca cagaggttc a 21

<210> 71

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"

<400> 71

tacagcgaaa gctggatgaa 20

<210> 72

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"

<400> 72

agt cggctgc actttctgt 20

<210> 73

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"

<400> 73

tgcagaacaa gctgaaacat 20

<210> 74

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"

<400> 74

gctgctcctc tactcgctgt 20

<210> 75

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"

<400> 75

gggcattggc agagtatgtt 20

<210> 76

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"

<400> 76

ttccatctcc tccttctcca	20
<210> 77	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"	
<400> 77	
cagcaactgc gacaggact	19
<210> 78	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"	
<400> 78	
catttcctc ctgggtctcc	20
<210> 79	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"	
<400> 79	
ctgagctgga ggagcagaag	20
<210> 80	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"

<400> 80

tgcaggcgtt gcttagagtc 20

<210> 81

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"

<400> 81

tggagcaaga ggcagagaac 20

<210> 82

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding CGN protein"

<400> 82

actctgtttc cagccgtgag 20

<210> 83

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding CGN

protein"

<400> 83

caggactggg tccttcagag 20

<210> 84

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding CGN protein"
<400> 84
caggcagtgt ggaccatatg 20
<210> 85
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding CGN protein"
<400> 85
gctagagcca tcccaagtgt 20
<210> 86
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding CGN protein"
<400> 86
tgaggctgct aaggagggtgt 20
<210> 87
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding CGN protein"

<400> 87

tagagccacc aagcaggaac 20

<210> 88

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding CGN protein"

<400> 88

ttccaaggct aagatggtgg 20

<210> 89

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding CGN protein"

<400> 89

gacaggactg tggaccgact 20

<210> 90

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding CGN

protein"

<400> 90

tgaagggtct cgagaaaaaa 20

<210> 91

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding CGN
protein"

<400> 91

gggaagaggt aaggggatg attcacctcc atattccta agcaggttgt atagggagcc 60

<210> 92

<211> 4838

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 92

gtctccct cgtggccct gagcggact gcagccagcc ccctggggcg ccagcttga 60

ggcccccac agctgctc gggagccgcc tcccgacacc cgagccccgc cggccctcc 120

cgctccggc tccggctcc tggctccctc cgcctcccc gcccctgcc ccgccccaa 180

gaggccccgc tccgggtcg gacgcctggg tctgcccggaa agagcgatga gaggtgtctg 240

aagggtggcta ttcaactgagc gatgggttg gacttgaagg aatgc当地 aatgtgtcccc 300

ccacccctt aggcccggagg gatcaggagc tatggacca gaggccctgt catcttact 360

gctgctgctc ttggggcaaa gtggagatgc tgacatgaag ggacattttg atcctgccaa 420

gtgccgctat gccctggca tgcaggaccg gaccatccca gacagtgaca tctctgcttc 480

cagctcctgg tcagattcca ctggccccc ccacagcagg ttggagagca gtgacgggaa 540

tggggcctgg tgcccccag ggtcggttt tcccaaggag gaggagact tgcaggtgaa 600

tctacaacga ctgcacactgg tggctctggt gggcacccag ggacggcatg ccggggccct 660

ggcaaggag ttctccggaa gctaccggct gcgttactcc cggatggtc gccgctggat 720

ggctggaag gaccgctggg gtcaggaggt gatctcaggc aatgaggacc ctgaggaggt 780

ggtgctgaag gaccttggc ccccatggt tgcccgactg gttcgcttct acccccggc 840

tgaccgggtc atgagcgtct gtctgcgggt agagctctat ggctgcctct ggagggatgg	900
actcctgtct tacaccgccc ctgtggggca gacaatgtat ttatctgagg ccgtgtacct	960
caacgactcc acctatgacg gacataccgt gggcggactg cagtagggg gtctggcca	1020
gctggcagat ggigtggtgg ggctggatga ctttaggaag agtcaggagc tgcgggtctg	1080
gccaggctat gactatgtgg gatggagcaa ccacagcttc tccagtggt atgtggagat	1140
ggagttttag tttgaccggc tgagggcctt ccaggctatg caggtccact gtaacaacat	1200
gcacacgctg ggagcccgctc tgcctggcg ggtggaatgt cgcttcggc gtggccctgc	1260
catggcctgg gagggggagc ccatgcgcca caacctaggg ggcaacctgg gggaccccag	1320
agcccggtct gtctcagtgc cccttggcg ccgtgtggct cgctttctgc agtggcctt	1380
cctcttgcg gggccctggt tactcttcag cgaaatctcc ttcatctctg atgtggtcaa	1440
caatctctt cggcactgg gaggcacctt cccgcccagcc ccctggtgcc cgccctggccc	1500
acctccccacc aacttcagca gcttggagct ggagcccaga ggccagcagc ccgtggccaa	1560
ggccgagggg agcccgaccg ccattcctcat cggctgcctg gtggccatca tcctgctct	1620
gctgctcatc attgccctca tgctctggcg gctgactgg cgaggctcc tcagcaaggc	1680
tgaacggagg gtgttggaaag aggagctgac ggttcacctc tctgtccctg gggacactat	1740
cctcatcaac aaccggccag gtcctagaga gccaccccg taccaggagc cccggcctcg	1800
tggaaatccg ccccactccg ctccctgtgt ccccaatggc tctgcctaca gtggggacta	1860
tatggagcct gagaagccag gcgcccccgt tctggcccca cctcccaaga acagcgtccc	1920
ccattatgcc gaggctgaca ttgttaccct gcagggcgct accggggca acacctatcc	1980
ccattatgcc gaggctgaca ttgttaccct gcagggcgct accggggca acacctatgc	2040
tgtgcctgca ctgccccag gggcagtcgg ggatggggccc cccagagtgg atttccctgc	2100
tgtgcctgca ctgccccag gggcagtcgg ggatggggccc cccagagtgg atttccctcg	2160
atctcgactc cgcttcaagg agaagcttgg cgagggccag tttggggagg tgcacctgctg	2220
atctcgactc cgcttcaagg agaagcttgg cgagggccag tttggggagg tgcacctgtg	2280
tgaggtcgac agccctcaag atctggtag tcttgatttc ccccttaatg tgcgtaaagg	2340
tgaggtcgac agccctcaag atctggtag tcttgatttc ccccttaatg tgcgtaaagg	2400
acaccctttg ctggtagctg tcaagatctt acggccagat gccaccaaga atgccagggg	2460
acaccctttg ctggtagctg tcaagatctt acggccagat gccaccaaga atgccagggaa	2520
tgatttcctg aaagaggtga agatcatgtc gaggctcaag gacccaaaca tcattcgaa	2580
tgatttcctg aaagaggtga agatcatgtc gaggctcaag gacccaaaca tcattcgct	2640
gctggcgctg tgtgtgcagg acgaccctt ctgcattgatt actgactaca tggagaacct	2700

gctggcgtg tgtgtcagg acgacccct ctgcatgatt actgactaca tggagaacgg	2760
cgacctcaac cagttcctca gtgccacca gctggaggac aaggcagccg agggggccgg	2820
cgacctcaac cagttcctca gtgccacca gctggaggac aaggcagccg agggggcccc	2880
tgggacggg caggctgcgc agggccac catcagctac ccaatgtgc tgcattgtgcc	2940
tgggacggg caggctgcgc agggccac catcagctac ccaatgtgc tgcattgtggc	3000
agcccagatc gcctccggca tgcgtatct ggccacactc aactttgtac atcgggacgc	3060
agcccagatc gcctccggca tgcgtatct ggccacactc aactttgtac atcgggacct	3120
ggccacgcgg aactgcctag ttgggaaaa ttccaccatc aaaatgcag actttggct	3180
ggccacgcgg aactgcctag ttgggaaaa ttccaccatc aaaatgcag actttggcat	3240
gagccggAAC ctctatgtg gggactatta ccgtgtcag ggccggcag tgctgccat	3300
gagccggAAC ctctatgtg gggactatta ccgtgtcag ggccggcag tgctgccat	3360
ccgctggatg gcctggagt gcatcctat gggaaagttc acgactgcga gtgacgtgat	3420
ccgctggatg gcctggagt gcatcctat gggaaagttc acgactgcga gtgacgtgt	3480
ggccttggt gtgaccctgt gggaggtgt gatgctctgt agggcccagc ccttgggt	3540
ggccttggt gtgaccctgt gggaggtgt gatgctctgt agggcccagc ccttggca	3600
gctaccgac gagcaggta tcgagaacgc gggggagttc ttccggacc agggccggca	3660
gctaccgac gagcaggta tcgagaacgc gggggagttc ttccggacc agggccggca	3720
ggtgtacctg tccggccgc ctgcctgcc gcagggccata tatgagctga tgcttcggca	3780
ggtgtacctg tccggccgc ctgcctgcc gcagggccata tatgagctga tgcttcggtg	3840
ctggagccgg gagtctgagc agcgaccacc ctttccag ctgcattcggt tcctggcatg	3900
ctggagccgg gagtctgagc agcgaccacc ctttccag ctgcattcggt tcctggcaga	3960
ggatgcactc aacacggtgt gaatcacaca tccagctgcc cctccctcag ggagcgatcc	4020
aggggaagcc agtgacacta aaacaagagg acacaatggc acctctgccc ttccctccc	4080
gacagcccat caccttaat agaggcagtg agactgcagg tggctggc ccacccagg	4140
agctgatgcc cttctcccc ttctggaca cactctcatg tccccttcct gtttttcctt	4200
cctagaagcc cctgtcgccc acccagctgg tcctgtggat gggatcctct ccaccctct	4260
ctagccatcc ctggggaaag ggtgggaga aatataggat agacactgga catggccat	4320
tggagcacct gggcccaact ggacaacact gattctggaa gaggtggctg cggcccccagc	4380
ttctctctcc ctgtcacaca ctggacccca ctggctgaga atctgggggt gaggaggaca	4440

agaaggagag	gaaaatgtt	ccttgtgct	gctcctgtac	ttgtcctcag	cttgggcttc	4500
ttcctccccc	atcacctgaa	acactggacc	tggggtagc	cccgccccag	ccctcagtc	4560
cccccaactc	ccacttgcag	tctttagct	agaacttctc	taagcctata	cgtttctgt	4620
gagtaaaat	tggatggg	gggaaagagg	gagcaacggc	ccatgccct	gggttggac	4680
atctctagtg	tagtgcac	attgatttt	ctataatcac	ttggggttg	tacattttg	4740
gggggagaga	cacagat	ttt tacactaata	tatggaccta	gcttgaggca	atttaatcc	4800
cctgcactag	gcaggtata	ataaagg	tttcc	agtttcc		4838

<210> 93

<211> 876

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 93

Met Gly Pro Glu Ala Leu Ser Ser Leu Leu Leu Leu Leu Val Ala

1 5 10 15

Ser Gly Asp Ala Asp Met Lys Gly His Phe Asp Pro Ala Lys Cys Arg

20 25 30

Tyr Ala Leu Gly Met Gln Asp Arg Thr Ile Pro Asp Ser Asp Ile Ser

35 40 45

Ala Ser Ser Ser Trp Ser Asp Ser Thr Ala Ala Arg His Ser Arg Leu

50 55 60

Glu Ser Ser Asp Gly Asp Gly Ala Trp Cys Pro Ala Gly Ser Val Phe

65 70 75 80

Pro Lys Glu Glu Tyr Leu Gln Val Asp Leu Gln Arg Leu His Leu

85 90 95

Val Ala Leu Val Gly Thr Gln Gly Arg His Ala Gly Gly Leu Gly Lys

100 105 110

Glu Phe Ser Arg Ser Tyr Arg Leu Arg Tyr Ser Arg Asp Gly Arg Arg

115 120 125

Trp Met Gly Trp Lys Asp Arg Trp Gly Gln Glu Val Ile Ser Gly Asn

130 135 140

Glu Asp Pro Glu Gly Val Val Leu Lys Asp Leu Gly Pro Pro Met Val

145 150 155 160

Ala Arg Leu Val Arg Phe Tyr Pro Arg Ala Asp Arg Val Met Ser Val
 165 170 175
 Cys Leu Arg Val Glu Leu Tyr Gly Cys Leu Trp Arg Asp Gly Leu Leu
 180 185 190
 Ser Tyr Thr Ala Pro Val Gly Gln Thr Met Tyr Leu Ser Glu Ala Val
 195 200 205
 Tyr Leu Asn Asp Ser Thr Tyr Asp Gly His Thr Val Gly Gly Leu Gln
 210 215 220
 Tyr Gly Gly Leu Gly Gln Leu Ala Asp Gly Val Val Gly Leu Asp Asp
 225 230 235 240
 Phe Arg Lys Ser Gln Glu Leu Arg Val Trp Pro Gly Tyr Asp Tyr Val
 245 250 255
 Gly Trp Ser Asn His Ser Phe Ser Ser Gly Tyr Val Glu Met Glu Phe
 260 265 270
 Glu Phe Asp Arg Leu Arg Ala Phe Gln Ala Met Gln Val His Cys Asn
 275 280 285
 Asn Met His Thr Leu Gly Ala Arg Leu Pro Gly Gly Val Glu Cys Arg
 290 295 300
 Phe Arg Arg Gly Pro Ala Met Ala Trp Glu Gly Glu Pro Met Arg His
 305 310 315 320
 Asn Leu Gly Gly Asn Leu Gly Asp Pro Arg Ala Arg Ala Val Ser Val
 325 330 335
 Pro Leu Gly Gly Arg Val Ala Arg Phe Leu Gln Cys Arg Phe Leu Phe
 340 345 350
 Ala Gly Pro Trp Leu Leu Phe Ser Glu Ile Ser Phe Ile Ser Asp Val
 355 360 365
 Val Asn Asn Ser Ser Pro Ala Leu Gly Thr Phe Pro Pro Ala Pro
 370 375 380
 Trp Trp Pro Pro Gly Pro Pro Pro Thr Asn Phe Ser Ser Leu Glu Leu
 385 390 395 400
 Glu Pro Arg Gly Gln Gln Pro Val Ala Lys Ala Glu Gly Ser Pro Thr

405	410	415
Ala Ile Leu Ile Gly Cys Leu Val Ala Ile Ile Leu Leu Leu Leu		
420	425	430
Ile Ile Ala Leu Met Leu Trp Arg Leu His Trp Arg Arg Leu Leu Ser		
435	440	445
Lys Ala Glu Arg Arg Val Leu Glu Glu Leu Thr Val His Leu Ser		
450	455	460
Val Pro Gly Asp Thr Ile Leu Ile Asn Asn Arg Pro Gly Pro Arg Glu		
465	470	475
480		
Pro Pro Pro Tyr Gln Glu Pro Arg Pro Arg Gly Asn Pro Pro His Ser		
485	490	495
Ala Pro Cys Val Pro Asn Gly Ser Ala Tyr Ser Gly Asp Tyr Met Glu		
500	505	510
Pro Glu Lys Pro Gly Ala Pro Leu Leu Pro Pro Pro Gln Asn Ser		
515	520	525
Val Pro His Tyr Ala Glu Ala Asp Ile Val Thr Leu Gln Gly Val Thr		
530	535	540
545		
Gly Gly Asn Thr Tyr Ala Val Pro Ala Leu Pro Pro Gly Ala Val Gly		
550	555	560
Asp Gly Pro Pro Arg Val Asp Phe Pro Arg Ser Arg Leu Arg Phe Lys		
565	570	575
Glu Lys Leu Gly Glu Gly Gln Phe Gly Glu Val His Leu Cys Glu Val		
580	585	590
Asp Ser Pro Gln Asp Leu Val Ser Leu Asp Phe Pro Leu Asn Val Arg		
595	600	605
610		
Lys Gly His Pro Leu Leu Val Ala Val Lys Ile Leu Arg Pro Asp Ala		
615	620	
Thr Lys Asn Ala Arg Asn Asp Phe Leu Lys Glu Val Lys Ile Met Ser		
625	630	635
640		
Arg Leu Lys Asp Pro Asn Ile Ile Arg Leu Leu Gly Val Cys Val Gln		
645	650	655

Asp Asp Pro Leu Cys Met Ile Thr Asp Tyr Met Glu Asn Gly Asp Leu

660 665 670

Asn Gln Phe Leu Ser Ala His Gln Leu Glu Asp Lys Ala Ala Glu Gly

675 680 685

Ala Pro Gly Asp Gly Gln Ala Ala Gln Gly Pro Thr Ile Ser Tyr Pro

690 695 700

Met Leu Leu His Val Ala Ala Gln Ile Ala Ser Gly Met Arg Tyr Leu

705 710 715 720

Ala Thr Leu Asn Phe Val His Arg Asp Leu Ala Thr Arg Asn Cys Leu

725 730 735

Val Gly Glu Asn Phe Thr Ile Lys Ile Ala Asp Phe Gly Met Ser Arg

740 745 750

Asn Leu Tyr Ala Gly Asp Tyr Tyr Arg Val Gln Gly Arg Ala Val Leu

755 760 765

Pro Ile Arg Trp Met Ala Trp Glu Cys Ile Leu Met Gly Lys Phe Thr

770 775 780

Thr Ala Ser Asp Val Trp Ala Phe Gly Val Thr Leu Trp Glu Val Leu

785 790 795 800

Met Leu Cys Arg Ala Gln Pro Phe Gly Gln Leu Thr Asp Glu Gln Val

805 810 815

Ile Glu Asn Ala Gly Glu Phe Phe Arg Asp Gln Gly Arg Gln Val Tyr

820 825 830

Leu Ser Arg Pro Pro Ala Cys Pro Gln Gly Leu Tyr Glu Leu Met Leu

835 840 845

Arg Cys Trp Ser Arg Glu Ser Glu Gln Arg Pro Pro Phe Ser Gln Leu

850 855 860

His Arg Phe Leu Ala Glu Asp Ala Leu Asn Thr Val

865 870 875

<210> 94

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 94

catctctgct tccagctcct 20

<210> 95

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 95

tactcctcct ccttggaaa 20

<210> 96

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 96

agctaccggc tgcgttact 19

<210> 97

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 97

cttcagcacc actccctcag 20

<210> 98
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"
<400> 98
cgtctgtctg cgggtagag 19
<210> 99
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"
<400> 99
ccgtcatagg tggagtcg 20
<210> 100
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"
<400> 100
caacgactcc acctatgacg 20
<210> 101
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 101

tgctccatcc cacatagtc 20

<210> 102

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 102

tgactatgtg ggatggagca 20

<210> 103

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 103

ccagcgtgtg catgttgtt 20

<210> 104

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 104

tgtctcagtg ccccttgg 18

<210> 105

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 105

gtgccggaga ggaattgtt 19

<210> 106

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 106

acctccacc aacttcagc 19

<210> 107

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 107

cagcaggagc aggatgtt 19

<210> 108

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 108

catcatcctg ctccctgctt 19

<210> 109

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 109

ccagggacag agaggtgaac 20

<210> 110

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 110

accggccagg tcctagag 18

<210> 111

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 111

cggtaggctg gattggaga 19

<210> 112

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 112

caccctttgc tggtagctgt 20

<210> 113

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1 protein"

<400> 113

cgaatgatgt ttgggtcctt 20

<210> 114

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DDR1 protein"

<400> 114

acagcaggtt ggagagcagt 20

<210> 115

<211>

> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DDR1 protein"

<400> 115

gtcaggagggt gatctcaggc 20

<210> 116

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DDR1

protein"

<400> 116

ctctatggct gcctctggag 20

<210> 117

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DDR1 protein"

<400> 117

gtggggctgg atgacttag 20

<210> 118

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DDR1 protein"

<400> 118

agttagat tgaccggctg 20

<210> 119

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DDR1 protein"

<400> 119

ccctggttac tcttcagcga 20

<210> 120

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DDR1 protein"

<400> 120

cttggagctg gagccag 18

<210> 121

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DDR1 protein"

<400> 121

agggtgttgg aagaggagct 20

<210> 122

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DDR1

protein"

<400>

122

actctgctcc ctgtgtccc 19

<210> 123

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DDR1 protein"

<400> 123

gccaggaatg atttcctgaa 20

<210> 124

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DDR1 protein"

<400> 124

attgggattg ggggaaaga gggagcaacg gcccatagcc ttggggttgg acatcttag 60

<210> 125

<211> 3156

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 125

actccgcaac ctgtcgctca gtttcctct ctccggccc cgcccccggcc cggcccccggcc 60

gagcgtccca cccgccccgca ggagacctgg cgcccccggcc gaggcgcgaa cagacggacg 120

caccggcgag cgcccgagggg acaggccgag cgccggggcgc cggaggcagg tgtggacag 180

gcactggcct cagaccgggg ccacactgag gtctgccctt ctcccgctgg ccgccaccca 240

agacaccatg agccagtccg gggccgttag ctgctccccg ggtgccacca atggcagcct	300
ggcccggtcc gacggtgtgg ccaagatgag ccccaaggac ctgttgagc agaggaagaa	360
gtattccaac tccaacgtca tcatgcacga gacctcgacag taccacgtcc agcacctggc	420
cacaticatc atggacaaga gcgaagccat cacgtctgtg gacgacgcca tccgaaagct	480
ggtgcagctg agctccaagg agaagatctg gacccaggag atgctgctgc aggtgaacga	540
ccagtcgctg cggtcgctgg acatcgagtc acaggaggag ctgaaagact tcccgctgcc	600
cacgggtgcag cgccagccaga cggtcctcaa ccagctgcgc taccgtctg tgctgctgct	660
cgtgtgccag gactcgagc agagcaagcc ggtatgtccac ttcttccact gcgtgaggt	720
ggaggcagag ctgggtgcacg aggacatcga gagcgcgttg gccgactgcc ggctggcaa	780
gaagatgcgg ccgcagaccc tgaagggaca ccaggagaag attcggcagc ggcagtccat	840
cctgcctctt ccccgaggcc cggcgccat cccctccag caccggggcg gggattcccc	900
ggaggccaag aatcgcgtgg gcccgcaggt gccactcagc gagccaggtt tccggcgtcg	960
ggagtgcag gaggagccgc gggccgtgct ggctcagaag atagagaagg agacgcaaat	1020
cctcaactgc gccctggacg acatcgagtg gtttggcc cggctgcaga aggccgcga	1080
ggcttcaag cagctgaacc agcgaaaaaa ggggaagaag aagggcaaga aggccgcagc	1140
agagggcgctc ctcacactgc gggcacggcc cccctctgag ggcgagttca tcgactgctt	1200
ccagaaaatc aagctggcga ttaacttgcg ggcaaagctg cagaagcaca tccagaaccc	1260
cagcgccgagc gagctcgctgc acttcccttt cgggcctctg gacctgtatcg tcaacacctg	1320
cagtggccca gacatcgac gctccgtctc ctgcccactg ctctcccgag atgcccgtgga	1380
cttcctgcgc gggccacctgg tccctaagga gatgtcgctg tgggagtcac tgggagagag	1440
ctggatgcgg ccccggtccg agtggccgcg ggagccacag gtccccctt acgtgccaa	1500
gttccacagc ggctggagc ctcctgtgga tgtgctgcag gaggccccct gggaggtgga	1560
ggggctggcg tcgtccccca tcgaggaggt gagtccagtg agccgacagt ccataagaaa	1620
ctccccagaag cacagccccca cttcagagcc cacccccccg gggatgccc taccaccagt	1680
cagctccccca catactcaca ggggctacca gccaacacca gccatggca agtacgtcaa	1740
gatcctgtat gacttcacag cccgaaatgc caacgagcta tcgggtctca aggatgaggt	1800
cctagaggtg ctggaggacg gcccgcagtg gtggaaagctg cgcagccgca gcccgcagc	1860
gggttacgtg ccctgcaaca tccttaggcga ggcgcgaccc gaggacgcgg ggcgcggctt	1920
cgagcaggcc ggtcagaagt actggggccc cgccagcccg acccacaagc taccggcaag	1980
cttccgggg aacaaagacg agctcatgca gcacatggac gaggtcaacg acgagctcat	2040
ccggaaaaatc agcaacatca gggcgccagcc acagaggcac ttccgcgtgg agcgcagcca	2100

gcccgtgagc cagccgctca cctacgagtc gggccggac gaggtccgac cctggctgga 2160
 agccaaggcc ttccggccgc ggatcggtggaa acacccggc atcctgaccg ggccgcacgt 2220
 cttccctc aacaaggagg agtgcggtggc gaggaggcgtccgtgt 2280

cagccagctc accatgcaga aggccttcct ggagaagcag caaagtgggt cggagctgga 2340
 agaactcatg aacaagtttc attccatgaa tcagaggagg ggggaggaca gctaggccca 2400
 gctgccttgg gctggggcct gcggaggggaa agccaccca caatgcattgg agtattat 2460
 ttatatgtgt atgtattttgc tatcaaggac acggagggggg tgggtgctg gctagaggc 2520
 cctgcccctg tctggaggca caacgcccatt ccttaggcca aacagtaccc aaggcctcag 2580
 cccacaccaa gactaatctc agccaaacct gctgttgggt ggtgccagcc cttgtccac 2640
 cttctttga gccacagaa ctccctgggg ctggggccctc tttctgtgc ctccctgtg 2700

cacctgggg gtcctggccc ctgtgtatgc ccccatccc cacccacttc tacatccatc 2760
 cacaccccaag ggtgagctgg agctccaggc tggccaggct gaaacctcgca cacacgcaga 2820
 gttctgtcc ctgagggggg cccggggagg gctccaggcag gaggccgtgg gtgccattcg 2880
 gggaaagtgg gggaaacgac acacactca cctgcaaggccgacaacgc agggacacc 2940
 gtgccggcctt cagacactcc cagcgccac tcttacaggc ccaggactgg agcttctct 3000
 ggccaagttt caggccaatg atccccgcat ggtgttgggg gtgtgggtgt gtcttgggtgc 3060
 ctggacttga gtctcaccctt acagatgaga ggtggctgag gcaccaggcgttaa 3120

aaccagttaa gtctccagg aaaaaaaaaaaa aaaaaa 3156

<210> 126

<211> 715

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 126

Met Ser Gln Ser Gly Ala Val Ser Cys Cys Pro Gly Ala Thr Asn Gly

1 5 10 15

Ser Leu Gly Arg Ser Asp Gly Val Ala Lys Met Ser Pro Lys Asp Leu

20 25 30

Phe Glu Gln Arg Lys Lys Tyr Ser Asn Ser Asn Val Ile Met His Glu

35 40 45

Thr Ser Gln Tyr His Val Gln His Leu Ala Thr Phe Ile Met Asp Lys

50 55 60

Ser Glu Ala Ile Thr Ser Val Asp Asp Ala Ile Arg Lys Leu Val Gln
 65 70 75 80
 Leu Ser Ser Lys Glu Lys Ile Trp Thr Gln Glu Met Leu Leu Gln Val
 85 90 95
 Asn Asp Gln Ser Leu Arg Leu Leu Asp Ile Glu Ser Gln Glu Glu Leu
 100 105 110

Glu Asp Phe Pro Leu Pro Thr Val Gln Arg Ser Gln Thr Val Leu Asn
 115 120 125
 Gln Leu Arg Tyr Pro Ser Val Leu Leu Leu Val Cys Gln Asp Ser Glu
 130 135 140
 Gln Ser Lys Pro Asp Val His Phe His Cys Asp Glu Val Glu Ala
 145 150 155 160
 Glu Leu Val His Glu Asp Ile Glu Ser Ala Leu Ala Asp Cys Arg Leu
 165 170 175

Gly Lys Lys Met Arg Pro Gln Thr Leu Lys Gly His Gln Glu Lys Ile
 180 185 190
 Arg Gln Arg Gln Ser Ile Leu Pro Pro Gln Gly Pro Ala Pro Ile
 195 200 205
 Pro Phe Gln His Arg Gly Asp Ser Pro Glu Ala Lys Asn Arg Val
 210 215 220
 Gly Pro Gln Val Pro Leu Ser Glu Pro Gly Phe Arg Arg Glu Ser
 225 230 235 240

Gln Glu Glu Pro Arg Ala Val Leu Ala Gln Lys Ile Glu Lys Glu Thr
 245 250 255
 Gln Ile Leu Asn Cys Ala Leu Asp Asp Ile Glu Trp Phe Val Ala Arg
 260 265 270
 Leu Gln Lys Ala Ala Glu Ala Phe Lys Gln Leu Asn Gln Arg Lys Lys
 275 280 285
 Gly Lys Lys Lys Gly Lys Lys Ala Pro Ala Glu Gly Val Leu Thr Leu
 290 295 300

Arg Ala Arg Pro Pro Ser Glu Gly Glu Phe Ile Asp Cys Phe Gln Lys

305	310	315	320
Ile Lys Leu Ala Ile Asn Leu Leu Ala Lys Leu Gln Lys His Ile Gln			
325	330	335	
Asn Pro Ser Ala Ala Glu Leu Val His Phe Leu Phe Gly Pro Leu Asp			
340	345	350	
Leu Ile Val Asn Thr Cys Ser Gly Pro Asp Ile Ala Arg Ser Val Ser			
355	360	365	
Cys Pro Leu Leu Ser Arg Asp Ala Val Asp Phe Leu Arg Gly His Leu			
370	375	380	
Val Pro Lys Glu Met Ser Leu Trp Glu Ser Leu Gly Glu Ser Trp Met			
385	390	395	400
Arg Pro Arg Ser Glu Trp Pro Arg Glu Pro Gln Val Pro Leu Tyr Val			
405	410	415	
Pro Lys Phe His Ser Gly Trp Glu Pro Pro Val Asp Val Leu Gln Glu			
420	425	430	
Ala Pro Trp Glu Val Glu Gly Leu Ala Ser Ala Pro Ile Glu Glu Val			
435	440	445	
Ser Pro Val Ser Arg Gln Ser Ile Arg Asn Ser Gln Lys His Ser Pro			
450	455	460	
Thr Ser Glu Pro Thr Pro Pro Gly Asp Ala Leu Pro Pro Val Ser Ser			
465	470	475	480
Pro His Thr His Arg Gly Tyr Gln Pro Thr Pro Ala Met Ala Lys Tyr			
485	490	495	
Val Lys Ile Leu Tyr Asp Phe Thr Ala Arg Asn Ala Asn Glu Leu Ser			
500	505	510	
Val Leu Lys Asp Glu Val Leu Glu Val Leu Glu Asp Gly Arg Gln Trp			
515	520	525	
Trp Lys Leu Arg Ser Arg Ser Gly Gln Ala Gly Tyr Val Pro Cys Asn			
530	535	540	
Ile Leu Gly Glu Ala Arg Pro Glu Asp Ala Gly Ala Pro Phe Glu Gln			
545	550	555	560

Ala Gly Gln Lys Tyr Trp Gly Pro Ala Ser Pro Thr His Lys Leu Pro
 565 570 575
 Pro Ser Phe Pro Gly Asn Lys Asp Glu Leu Met Gln His Met Asp Glu
 580 585 590
 Val Asn Asp Glu Leu Ile Arg Lys Ile Ser Asn Ile Arg Ala Gln Pro
 595 600 605
 Gln Arg His Phe Arg Val Glu Arg Ser Gln Pro Val Ser Gln Pro Leu
 610 615 620

Thr Tyr Glu Ser Gly Pro Asp Glu Val Arg Ala Trp Leu Glu Ala Lys
 625 630 635 640
 Ala Phe Ser Pro Arg Ile Val Glu Asn Leu Gly Ile Leu Thr Gly Pro
 645 650 655
 Gln Leu Phe Ser Leu Asn Lys Glu Glu Leu Lys Lys Val Cys Gly Glu
 660 665 670
 Glu Gly Val Arg Val Tyr Ser Gln Leu Thr Met Gln Lys Ala Phe Leu
 675 680 685

Glu Lys Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Glu Leu Met Asn Lys Phe
 690 695 700
 His Ser Met Asn Gln Arg Arg Gly Glu Asp Ser
 705 710 715
 <210> 127
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"
 <400> 127

gagacctggc gccccggc 18

<210> 128
 <211> 18
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"

<400> 128

gtggcccggtc tctgaggc 18

<210> 129

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"

<400> 129

gagccagtc gggccgtc 19

<210> 130

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"

<400> 130

cttggggctc atcttggc 18

<210> 131

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"

<400> 131

cgacggtgtc gccaagatgc 21

<210> 132
<211> 17
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"
<400> 132
cgtggtaactg cgaggtc 17
<210> 133
<211> 19
<212> DNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"
<400> 133
ctccaaacgtc atcatgcac 19
<210> 134
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"
<400> 134

gatggcgtcg tccacagac 19
<210> 135
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"

<400> 135

cagtcgctgc ggctgctgg 19

<210> 136

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"

<400> 136

ggaccgtctg gctgcgctg 19

<210> 137

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"

<400> 137

gatgtccact tcttccactg c 21

<210> 138

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"

<400> 138

ccgaatcttc tcctgggtgtc 20

<210> 139

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"
 <400> 139

gaggccaaga atcgctggg c 21

<210> 140

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"

<400> 140

gtccaggcg cagttgagg 19

<210> 141

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"

<400> 141

cgactgcttc cagaaaatc 19

<210> 142

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"

<400> 142

cgaagaggaa gtgcacgag 19

<210> 143
<211> 20
<212> DNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"
<400> 143
gatgtcgctg tgggagtcac 20
<210> 144
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"
<400> 144

gaggggcacc tgtggctc 18
<210> 145
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"
<400> 145
ggtgaggggg ctggcgac 18
<210> 146
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2 protein"

<400> 146

ggctctgaag tggggctgtg 20

<210> 147

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

EPS8L2 protein"

<400> 147

gcttccggg gaacaaagac gagctcatgc agcacatgga cgaggtcaac gacgagctca 60

<210> 148

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

EPS8L2 protein"

<400> 148

gcagagctgg tgcacgagga catcgagac gcgttggccg actgccgg 48

<210> 149

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

EPS8L2 protein"

<400> 149

gccgtcggga gtcgcaggag gagccgcggg ccgtgctggc tcagaagata g 51

<210> 150

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

EPS8L2 protein"

<400> 150

gctcgtgtgc caggactcg agcagagcaa gccggatgtc cac 43

<210> 151

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

EPS8L2 protein"

<400> 151

gtacagccag ctaccatgc agaaggcctt cctggagaag cagcaaag 48

<210> 152

<211> 2767

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 152

ataaacctg agatatgagg gttggcgag acatccgagc ctgttcgtt ccgtgttgg 60

accaggaata accctgactt ctgagcttc ataacccag gatcctccag aaaatttgcg 120

gcgcgctgag ggaaaacctt gctgaagctg tacattggaa tgcgttaca gtcattgtaa 180

tggaagcaa atacatgaag gaaaaactgt tattttatc cctgcttatt gcacctgacg 240

actagttgca gatggtttg tttacctaag aaaacttgcg atataaatga aaaaaacacc 300

tgtttccta gagtcattgg ttacaaatat gcttcgtcta agagctattt gtccattctc 360

ctggagagtgttcaatttcgaccatcaggtgtgaaccactaattatcagaatgaataa	420
gtgtacagatgaggagcaaatgttggtttattgaaagaacaaagccatcttcaga	480
aaagcaagtggatgtgcatttgatatgctttggaagcttcaaaagcagaagaccgcct	540
gttaaaaatgctgagatgttcagagaccatcctcaatttctactttcataatttgc	600

tacaataaa ttcaaattaa tgaatgacga taccctggta aatgtgttat acgtcacaca	660
acagtttgcg ggtgaggccc atgaccgcgt agttgaagca ctagttacag aagcatggag	720
aaggctagaa aggtttgata ttAAactgct ctcagaattt tcctcttgcc tagcagatca	780
gcatttgtat tttagtccat taatggaaa aatagctgat attgttcata ggaacttggaa	840
aaccacacag gacttaagt cctgtctgt cttgatggtc aacatatctt cttaataatc	900
acgacatttt caacaacaac tggtgaacaa aacagaactt cttttgaca ccatagattc	960
ttctgaggc aacgttgcaa aaagcatagc aaagtttctt cgaaatgtta gatatcgta	1020

tcaaccacta ttagaaagat gtaataacgt attttaagt aatgtggacc accttgatt	1080
ggattccatc agtaaaaatc ttagtgtata caaatttcta caattnata gtttgaatt	1140
tattataatg gctaaaaaga agctaactga aatgattcct ctgtgtatac atccctgctag	1200
ctttgtaaaa ttgtttgtag cattgggacc cattgcagga cctgaagaaa agaaacaact	1260
taaatcaact atgttattga tgtcagagga ccttaactggc gagcaagccc tggcagtgtt	1320
gggagcaatg ggagatatgg aaagcagaaaa ctcatgtctg attaaaagag ttacttcagt	1380
tctgcataaaa catttgatgg gctataaacc attagagttt ttgaagataa ctcagaattt	1440

aactttctg catttccaaa ggaaggagtt tttgcgaaa ctttagagaat tactgcttag	1500
ttatggaaa aatagttca taccaactga ggtgtctgtt ctggccgtg ctatccct	1560
gctccctct cctcacttgg acgaagtggg gatatcccgaa ttgaagccg tttaccaca	1620
gtgtgacctt aataaccgtt gtagtttgc cacatctgtt ttaagaatggg ttccatgtt	1680
tcacatgtat ttggataata tgactgcgaa acaactgaaa ctacttcaaa aattagatca	1740
ctatggctgt cagagactac aacacagcaa cagttggat ctgttacggaa aggaacttaa	1800
atctctcaaa ggaaacacgtt ttcctgagtc acttcttggaa gaaatgatttgc ctactttaca	1860

gcatttcatg gatgatatta attacataaa tgtggggag attgcatctt ttatttctag	1920
tactgattac ctcagtactt tgctactaga taggatagcc tcagtggctg ttcaagcagat	1980
tgaaaagatc catccttta caatccctgc tattattcgt ccattcagcg tattgaacta	2040
tgtatccacct caaaggatg aattttggg aacttgcgtg caacatcttta attcttactt	2100
aggatatttgc gatccttta tattatgtttt tcttgggttc tctttggcca cacttgaata	2160
ttttccagaa gatctgttta aggcaattttt taacatcaaa ttcttagctt gattggattt	2220

tcaactgaa agtattggc gcatggatgg aacacaacag cagattttt aaatgttagc 2280

agaggtaacta ggaggaatca attgtgtaaa agcctcggtt cttacgcctt attaccacaa 2340
 agtagatttt gagtgatct tggataaaag aaaaaaacct cttccgtatg gaagccataa 2400
 tatagcattg ggacaactac cagaaatgcc ctggatca aatatcgaaa tagttggatc 2460
 aaggctgcca ccaggggctg aaaggattgc ttggatttt ttggattcaa aagcacttg 2520
 tagaaatatc cctcacatga aaggaaaatc tgctatgaaa aaacgcacatt tgaaattct 2580
 ggggtatcgt gtaattcaga tttcccgat tgaatggAAC tctatggcac tgtcaacaaa 2640
 ggtatcgatggactacc tgagagaatg tatatttggaa gaagtcaagt catgttgta 2700

gtttttatTTT aaaaatgaatg ttatcgatgtg ttacattgg acctatTTTt ataaagtggc 2760
 ctgtctc 2767

<210> 153

<211> 804

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 153

Met Lys Lys Thr Pro Val Phe Leu Glu Ser Leu Val Thr Asn Met Leu

1 5 10 15

Arg Leu Arg Ala Ile Cys Pro Phe Ser Trp Arg Val Phe Gln Phe Arg

20 25 30

Pro Ile Ser Cys Glu Pro Leu Ile Ile Gln Met Asn Lys Cys Thr Asp

35 40 45

Glu Glu Gln Met Phe Gly Phe Ile Glu Arg Asn Lys Ala Ile Leu Ser

50 55 60

Glu Lys Gln Val Gly Cys Ala Phe Asp Met Leu Trp Lys Leu Gln Lys

65 70 75 80

Gln Lys Thr Ser Leu Leu Lys Asn Ala Glu Tyr Val Arg Asp His Pro

85 90 95

Gln Phe Leu Thr Leu His Asn Leu Ala Thr Asn Lys Phe Lys Leu Met

100 105 110

Asn Asp Asp Thr Leu Val Asn Val Leu Tyr Val Thr Gln Gln Phe Ala

115 120 125

Gly Glu Ala His Asp Pro Leu Val Glu Ala Leu Val Thr Glu Ala Trp
 130 135 140
 Arg Arg Leu Glu Arg Phe Asp Ile Lys Leu Leu Ser Glu Phe Ser Ser
 145 150 155 160
 Cys Leu Ala Asp Gln His Leu Tyr Phe Ser Pro Leu Met Gly Lys Ile
 165 170 175
 Ala Asp Ile Val His Arg Asn Leu Glu Thr Thr Gln Asp Leu Ser Ser
 180 185 190
 Leu Ser Val Leu Met Val Asn Ile Ser Ser Leu Ile Ser Arg His Phe
 195 200 205
 Gln Gln Gln Leu Val Asn Lys Thr Glu Leu Leu Phe Asp Thr Ile Asp
 210 215 220
 Ser Ser Glu Val Asn Val Ala Lys Ser Ile Ala Lys Phe Leu Arg Asn
 225 230 235 240
 Val Arg Tyr Arg Tyr Gln Pro Leu Leu Glu Arg Cys Asn Asn Val Phe
 245 250 255
 Leu Ser Asn Val Asp His Leu Asp Leu Asp Ser Ile Ser Lys Ile Leu
 260 265 270
 Ser Val Tyr Lys Phe Leu Gln Phe Asn Ser Phe Glu Phe Ile Ile Met
 275 280 285
 Ala Lys Lys Lys Leu Thr Glu Met Ile Pro Leu Cys Asn His Pro Ala
 290 295 300
 Ser Phe Val Lys Leu Phe Val Ala Leu Gly Pro Ile Ala Gly Pro Glu
 305 310 315 320
 Glu Lys Lys Gln Leu Lys Ser Thr Met Leu Leu Met Ser Glu Asp Leu
 325 330 335
 Thr Gly Glu Gln Ala Leu Ala Val Leu Gly Ala Met Gly Asp Met Glu
 340 345 350
 Ser Arg Asn Ser Cys Leu Ile Lys Arg Val Thr Ser Val Leu His Lys
 355 360 365
 His Leu Asp Gly Tyr Lys Pro Leu Glu Leu Leu Lys Ile Thr Gln Glu

370	375	380	
Leu Thr Phe Leu His Phe Gln Arg Lys Glu Phe Phe Ala Lys Leu Arg			
385	390	395	400
Glu Leu Leu Leu Ser Tyr Leu Lys Asn Ser Phe Ile Pro Thr Glu Val			
405	410	415	
Ser Val Leu Val Arg Ala Ile Ser Leu Leu Pro Ser Pro His Leu Asp			
420	425	430	
Glu Val Gly Ile Ser Arg Ile Glu Ala Val Leu Pro Gln Cys Asp Leu			
435	440	445	
Asn Asn Leu Ser Ser Phe Ala Thr Ser Val Leu Arg Trp Ile Gln His			
450	455	460	
Asp His Met Tyr Leu Asp Asn Met Thr Ala Lys Gln Leu Lys Leu Leu			
465	470	475	480
Gln Lys Leu Asp His Tyr Gly Arg Gln Arg Leu Gln His Ser Asn Ser			
485	490	495	
Leu Asp Leu Leu Arg Lys Glu Leu Lys Ser Leu Lys Gly Asn Thr Phe			
500	505	510	
Pro Glu Ser Leu Leu Glu Glu Met Ile Ala Thr Leu Gln His Phe Met			
515	520	525	
Asp Asp Ile Asn Tyr Ile Asn Val Gly Glu Ile Ala Ser Phe Ile Ser			
530	535	540	
Ser Thr Asp Tyr Leu Ser Thr Leu Leu Leu Asp Arg Ile Ala Ser Val			
545	550	555	560
Ala Val Gln Gln Ile Glu Lys Ile His Pro Phe Thr Ile Pro Ala Ile			
565	570	575	
Ile Arg Pro Phe Ser Val Leu Asn Tyr Asp Pro Pro Gln Arg Asp Glu			
580	585	590	
Phe Leu Gly Thr Cys Val Gln His Leu Asn Ser Tyr Leu Gly Ile Leu			
595	600	605	
Asp Pro Phe Ile Leu Val Phe Leu Gly Phe Ser Leu Ala Thr Leu Glu			
610	615	620	

Tyr Phe Pro Glu Asp Leu Leu Lys Ala Ile Phe Asn Ile Lys Phe Leu
 625 630 635 640
 Ala Arg Leu Asp Ser Gln Leu Glu Ser Ile Gly Gly Met Asp Gly Thr
 645 650 655
 Gln Gln Gln Ile Phe Lys Met Leu Ala Glu Val Leu Gly Ile Asn
 660 665 670
 Cys Val Lys Ala Ser Val Leu Thr Pro Tyr Tyr His Lys Val Asp Phe
 675 680 685
 Glu Cys Ile Leu Asp Lys Arg Lys Lys Pro Leu Pro Tyr Gly Ser His
 690 695 700
 Asn Ile Ala Leu Gly Gln Leu Pro Glu Met Pro Trp Glu Ser Asn Ile
 705 710 715 720
 Glu Ile Val Gly Ser Arg Leu Pro Pro Gly Ala Glu Arg Ile Ala Leu
 725 730 735
 Glu Phe Leu Asp Ser Lys Ala Leu Cys Arg Asn Ile Pro His Met Lys
 740 745 750
 Gly Lys Ser Ala Met Lys Lys Arg His Leu Glu Ile Leu Gly Tyr Arg
 755 760 765
 Val Ile Gln Ile Ser Gln Phe Glu Trp Asn Ser Met Ala Leu Ser Thr
 770 775 780
 Lys Asp Ala Arg Met Asp Tyr Leu Arg Glu Cys Ile Phe Gly Glu Val
 785 790 795 800
 Lys Ser Cys Leu

<210> 154

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 154

tgaatgacga taccctggtg	20
<210> 155	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"	
<400> 155	
agccttctcc atgcttctgt	20
<210> 156	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"	
<400> 156	
ccatgaccgg ctatgttgaag	20
<210> 157	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"	
<400> 157	
tgatctgcta ggcagaaggaa a	21
<210> 158	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 158

ttcctcttgc cttagcagatc a 21

<210> 159

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 159

tgttgaccat caagacagac a 21

<210> 160

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400>

160

tcctctgtgt aatcatcctg ct 22

<210> 161

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 161

ctcgccagtt aggtcctctg 20

<210> 162

<211> 20

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 162

ggagcaatgg gagatatgga 20

<210> 163

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 163

ttcctttgga aatgcagaaa a 21

<210> 164

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 164

tgcatttcca aaggaaggag 20

<210> 165

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400>

165

caagtgagga gaaggagca 20

<210> 166

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 166

aatgttggg gagattgcat 20

<210> 167

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 167

tcaatacgct gaatggacga 20

<210> 168

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 168

gatccacctc aaaggatga 20

<210> 169

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 169

ggccaaagag aaaccaagaa 20

<210> 170

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400>

170

gtgttcttg gtttctctt gg 22

<210> 171

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 171

ctgttgtt ccatccatgc 20

<210> 172

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 172

gcattggac aactaccaga a 21

<210> 173

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 173

gtatgggagc gcaaaagaag 20

<210> 174

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 174

tgttgtgctt catatggta ccc 23

<210> 175

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400>

175

catagcagat ttcccttca tgtg 24

<210> 176

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 176

tgaccgcttc tgtcaacaat 20

<210> 177

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 177

tgaatccaaa aattccaaag c 21

<210> 178

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 178

gaccgcgtag ttgaaggact 20

<210> 179

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 179

acagaaggcat ggagaaggct 20

<210> 180

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

FASTKD1 protein"

<400> 180

gaacttgaa accacacagg a 21

<210> 181

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

FASTKD1 protein"

<400> 181

ttgttagcatt gggaccatt 20

<210> 182

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

FASTKD1 protein"

<400> 182

tgcataaaca tttggatggc 20

<210> 183

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 183

ttctggtcgg tgctattcc 20

<210> 184

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 184

gtggctgttc agcagattga 20

<210> 185

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 185

gaacttgcgt gcaacatctt 20

<210> 186

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

FASTKD1 protein"

<400> 186

ccagaagatc tgctaaaggc a 21

<210> 187

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 187

tgcctggga atcaaatac 20

<210> 188

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 188

ggattgctt ggaattttg g 21

<210> 189

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding FASTKD1 protein"

<400> 189

atggatggaa cacaacagca	20
<210> 190	
<211> 57	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding FASTKD1 protein"	
<400> 190	
tgaatggAAC tctatggcac tgtcaacaaa ggatgctcg atggactacc tgagaga	57
<210> 191	
<211> 3263	
<212> DNA	
<213> Homo Sapiens	
<400> 191	
gagagagctg agagccagga ctcagtgctg agcttggtgt cccaccgcca caaggaggca	60
gggaagaaac ccactagtcc cagctcctgg ggtggcacag acattgcaac tggccctgcc	120
tgtgggtcct agggccctt ggctaccagg aggctaagaa cactgctcat gaatgacagt	180
gagccctgaa agctctgggg gtgtcaccca gtcccacaag cctgcataccc ctgcagtggaa	240
gatgggctca gctcctggac gtgccacaga cagaaagcat aacatacact cgccaggaag	300
agccttgcc tgactcaggg cagctcagag tgtggggcag aaggtgacca gccagctcag	360
ggcaggagat gcagagcaca gccaattacc tgtggcacac agatgacctg ctggggcagg	420
ggccactgc cagtgtgtac aaggccgc acaagaaatc cggagagctg gttgctgtga	480
aggcttcaa cactaccagc tacctgcggc cccgcgaggt gcaggtgagg gagtttggagg	540
tcctgcggaa gctgaaccac cagaacatcg tcaagcttt tgccgtggag gagacggcgc	600
gaagccggca gaaggtactg gtgatggagt actgctccag tgggagcctg ctgagtggtc	660
tggagagccc tgagaatgcc tttggctgc ctgaggatga gttcctgggt gtgcgtgcgt	720
gtgtgggtgc cggcatgaac cacctgcggg agaacggcat tgtgcatacg gacatcaagc	780
cgggaacat catgcgcctc gttagggagg agggcagag catctacaag ctgacagact	840
tcggcgctgc cgggagctg gatgatgtg agaagttcgt ctggcttat gggactgagg	900
agtacctgca tcccgacatg tatgagcggg cggtgcttcg aaagccccag caaaaagcgt	960

tcgggtgac tgtggatctc tggagcattt gagtgacctt gtaccatgca gccactggca	1020
gcctgccctt catcccttt ggtgggccac ggcggaacaa ggagatcatg taccggatca	1080
ccacggagaa gccggctggg gccattgcag gtgcccagag gcgggagaac gggcccctgg	1140
agtggagctt caccctcccc atcacctgcc agctgtcact gggctgcag agccagctgg	1200
tgcccatctt ggccaacatc ctggaggtgg agcaggccaa gtgctgggc ttgcaccagt	1260
tcttgcgga gaccagtgac atcctgcagc gagttgttgtt ccatgtcttc tccctgtccc	1320
aggcagtctt gcaccacatc tataatccatg cccacaacac gatagccattt ttccaggagg	1380
ccgtgcacaa gcagaccagt gtggccccc gacaccagga gtacctttt gagggtcacc	1440
tctgtgtcctt cgagcccagc gtctcagcac agcacatcgc ccacacgacg gcaaggcagcc	1500
ccctgaccctt cttagcaca gccatcccta aggggctggc ttgcaggagc cctgctctgg	1560
acgtccccaa gttcgccccaa aaagtggacc tgcaggcgga ttacaacact gccaaggcg	1620
tgttggcgcg cggctaccag gcccctgcggc tggcacggc cctgctggat gggcaggagc	1680
taatgtttcg gggctgcac tgggtcatgg aggtgctcca ggccacatgc agacggactc	1740
tggaagtggc aaggacatcc ctcccttacc tcagcagcag cctggaaact gagaggttca	1800
gcagcgtggc tggAACgcct gagatccagg aactgaaggc ggctgcagaa ctgaggtcca	1860
ggctgcccac tctagcggag gtcctctcca gatgtccca aaatatcagc gagacccagg	1920
agagcctgag cagcctgaac cgggagctgg tgaagagccg ggatcaggta catgaggaca	1980
gaagcatcca gcagattcag tgctgtttgg acaagatgaa ctcatctac aaacagtta	2040
agaagtctag gatgaggcca gggcttggtt acaacgagga gcagattcac aagctggata	2100
aggtgaattt cagtcattt gccaaaagac tccctgcaggt gttccaggag gagtgcggtgc	2160
agaagtatca agcgtcctta gtcacacacg gcaaggaggat gagggtggc cacgagacca	2220
ggaaccacctt ggcctgggtt ggctgttctg tggctgcctt taacacagaa gcccagggg	2280
tccaggagat tctcagcaag ctccctggaa agctatctca ccagctcctt caggaccgag	2340
caaaggggc tcaggcctcg ccgcctccca tagctcctt cccagccctt acacgaaagg	2400
acctgcttccatccatgcaaa gagctctgcg agggatgaa gctgctggca tctgaccctcc	2460
tggacaacaa ccgcattatc gaaacggctaa atagagtccc agcacctcctt gatgtctgag	2520
ctccatgggg cacatgagc atcctgaagc attagaatga ttccaacact gcttctgc	2580
accatgagac caacccaggg caagatccca tcccatcaca tcagcctacc tccctctgg	2640
ctgctggcca ggtgtcgcc agcattacct tccactgcctt ttcctcctgg gaagcagcac	2700
agctgagact gggcaccagg ccacctctgt tgggaccac agaaagagt gtggcagcaa	2760
ctgcctggctt gaccttctta tttctcttag gctcaggatc tgcctccca tgcccatggc	2820

tggccgtgg ggagaagaag ctctcatacg cttccact ccctctgggt tataggactt 2880
 cactccctag ccaacaggag aggaggcctc ctggggttc cccagggcag taggtcaaac 2940
 gacccatca cagtcttcct tcctttcaa gcgttcatg ttgaacacag ctctccgc 3000

tccctgtga ttctgaggg tcaccactgc cagcctcagg caacatagag agcctctgt 3060
 tcttctatg ctggctgta ctgagctaa agttgagaaa atgggtggcc aaggccagt 3120
 ccagtgtctt gggccctt tggctctcc tcactctg aggctccagc tggctctgg 3180
 acatgcagcc aggactgtga gtctggcag gtccaaggcc tgacaccca agaagtggaa 3240
 taaatgtggc cttgcttct gtt 3263

<210> 192

<211> 716

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 192

Met Gln Ser Thr Ala Asn Tyr Leu Trp His Thr Asp Asp Leu Leu Gly

1	5	10	15
Gln Gly Ala Thr Ala Ser Val Tyr Lys Ala Arg Asn Lys Lys Ser Gly			
20	25	30	
Glu Leu Val Ala Val Lys Val Phe Asn Thr Thr Ser Tyr Leu Arg Pro			
35	40	45	
Arg Glu Val Gln Val Arg Glu Phe Glu Val Leu Arg Lys Leu Asn His			
50	55	60	
Gln Asn Ile Val Lys Leu Phe Ala Val Glu Glu Thr Gly Ser Arg			

65	70	75	80
Gln Lys Val Leu Val Met Glu Tyr Cys Ser Ser Gly Ser Leu Leu Ser			
85	90	95	
Val Leu Glu Ser Pro Glu Asn Ala Phe Gly Leu Pro Glu Asp Glu Phe			
100	105	110	
Leu Val Val Leu Arg Cys Val Val Ala Gly Met Asn His Leu Arg Glu			
115	120	125	
Asn Gly Ile Val His Arg Asp Ile Lys Pro Gly Asn Ile Met Arg Leu			

130	135	140
-----	-----	-----

Val Gly Glu Glu Gly Gln Ser Ile Tyr Lys Leu Thr Asp Phe Gly Ala
 145 150 155 160
 Ala Arg Glu Leu Asp Asp Glu Lys Phe Val Ser Val Tyr Gly Thr
 165 170 175
 Glu Glu Tyr Leu His Pro Asp Met Tyr Glu Arg Ala Val Leu Arg Lys
 180 185 190
 Pro Gln Gln Lys Ala Phe Gly Val Thr Val Asp Leu Trp Ser Ile Gly
 195 200 205
 Val Thr Leu Tyr His Ala Ala Thr Gly Ser Leu Pro Phe Ile Pro Phe
 210 215 220
 Gly Gly Pro Arg Arg Asn Lys Glu Ile Met Tyr Arg Ile Thr Thr Glu
 225 230 235 240
 Lys Pro Ala Gly Ala Ile Ala Gly Ala Gln Arg Arg Glu Asn Gly Pro
 245 250 255
 Leu Glu Trp Ser Tyr Thr Leu Pro Ile Thr Cys Gln Leu Ser Leu Gly
 260 265 270
 Leu Gln Ser Gln Leu Val Pro Ile Leu Ala Asn Ile Leu Glu Val Glu
 275 280 285
 Gln Ala Lys Cys Trp Gly Phe Asp Gln Phe Phe Ala Glu Thr Ser Asp
 290 295 300
 Ile Leu Gln Arg Val Val Val His Val Phe Ser Leu Ser Gln Ala Val
 305 310 315 320
 Leu His His Ile Tyr Ile His Ala His Asn Thr Ile Ala Ile Phe Gln
 325 330 335
 Glu Ala Val His Lys Gln Thr Ser Val Ala Pro Arg His Gln Glu Tyr
 340 345 350
 Leu Phe Glu Gly His Leu Cys Val Leu Glu Pro Ser Val Ser Ala Gln
 355 360 365
 His Ile Ala His Thr Thr Ala Ser Ser Pro Leu Thr Leu Phe Ser Thr
 370 375 380
 Ala Ile Pro Lys Gly Leu Ala Phe Arg Asp Pro Ala Leu Asp Val Pro

385	390	395	400
Lys Phe Val Pro Lys Val Asp Leu Gln Ala Asp Tyr Asn Thr Ala Lys			
405	410	415	
Gly Val Leu Gly Ala Gly Tyr Gln Ala Leu Arg Leu Ala Arg Ala Leu			
420	425	430	
Leu Asp Gly Gln Glu Leu Met Phe Arg Gly Leu His Trp Val Met Glu			
435	440	445	
Val Leu Gln Ala Thr Cys Arg Arg Thr Leu Glu Val Ala Arg Thr Ser			
450	455	460	
Leu Leu Tyr Leu Ser Ser Ser Leu Gly Thr Glu Arg Phe Ser Ser Val			
465	470	475	480
Ala Gly Thr Pro Glu Ile Gln Glu Leu Lys Ala Ala Ala Glu Leu Arg			
485	490	495	
Ser Arg Leu Arg Thr Leu Ala Glu Val Leu Ser Arg Cys Ser Gln Asn			
500	505	510	
Ile Thr Glu Thr Gln Glu Ser Leu Ser Ser Leu Asn Arg Glu Leu Val			
515	520	525	
Lys Ser Arg Asp Gln Val His Glu Asp Arg Ser Ile Gln Gln Ile Gln			
530	535	540	
Cys Cys Leu Asp Lys Met Asn Phe Ile Tyr Lys Gln Phe Lys Lys Ser			
545	550	555	560
Arg Met Arg Pro Gly Leu Gly Tyr Asn Glu Glu Gln Ile His Lys Leu			
565	570	575	
Asp Lys Val Asn Phe Ser His Leu Ala Lys Arg Leu Leu Gln Val Phe			
580	585	590	
Gln Glu Glu Cys Val Gln Lys Tyr Gln Ala Ser Leu Val Thr His Gly			
595	600	605	
Lys Arg Met Arg Val Val His Glu Thr Arg Asn His Leu Arg Leu Val			
610	615	620	
Gly Cys Ser Val Ala Ala Cys Asn Thr Glu Ala Gln Gly Val Gln Glu			
625	630	635	640

Ser Leu Ser Lys Leu Leu Glu Glu Leu Ser His Gln Leu Leu Gln Asp

645 650 655

Arg Ala Lys Gly Ala Gln Ala Ser Pro Pro Pro Ile Ala Pro Tyr Pro

660 665 670

Ser Pro Thr Arg Lys Asp Leu Leu Leu His Met Gln Glu Leu Cys Glu

675 680 685

Gly Met Lys Leu Leu Ala Ser Asp Leu Leu Asp Asn Asn Arg Ile Ile

690 695 700

Glu Arg Leu Asn Arg Val Pro Ala Pro Pro Asp Val

705 710 715

<210> 193

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 193

gtgccacaga cagaaagcat aac 23

<210> 194

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 194

ggctgtgctc tgcatctc 18

<210> 195

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 195

ggggccactg ccagtgtg 18

<210> 196

<211> 23

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 196

gcaggttagct ggtagtgttg aag 23

<210> 197

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 197

gagggtcctgc ggaagctgaa c 21

<210> 198

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 198

cactcagcag gctccactg 20

<210> 199

<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 199

cctgaggatg agttcctgggt g 21

<210> 200

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 200

gtcgcgatgc acaatgccgt tc 22

<210> 201

<211> 24

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 201

ggatgatgat gagaagttcg tctc 24

<210> 202

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 202

gaacgcttt tgctgggc 19

<210> 203

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 203

catccccttt ggtgggccac 20

<210> 204

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 204

ccgttctccc gcctctgg 18

<210> 205

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 205

cctggagtgg agctacacc 19

<210> 206

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 206

cacttggcct gctccacctc 20

<210> 207

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 207

gtcccaggca gtcctgcac 19

<210> 208

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 208

gacgctgggc tcgaggacac 20

<210> 209

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 209

gaccctttc agcacagcca tc 22

<210> 210

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 210

gccgcagggc ctggtagc 18

<210> 211

<211> 21

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 211

gatccagggaa ctgaaggcgg c 21

<210> 212

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE protein"

<400> 212

cctgatcccg gctttcac 19

<210> 213

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding IKBKE protein"

<400> 213

ctccctgttct ttctatgctt ggtctgactg agcctaaagt tgagaaaatg ggtggccaag 60

<210> 214

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding IKBKE protein"

<400> 214

catcacctgc cagctgtcac tggggctgca gagcc 35

<210> 215

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding IKBKE protein"

<400> 215

ctatatccat gcccacaaca cgtatagccat tttcc 35

<210> 216

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding IKBKE protein"

<400> 216

ggacgtcccc aagttcggtcc ccaaagtggaa cctgcaggcg 40
<210> 217
<211> 43
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding IKBKE protein"
<400> 217
ggtcaggag agtcttagca agtcctggaa agagctatct cac 43
<210> 218
<211> 1578
<212> DNA
<213> Homo Sapiens
<400> 218
aaggtagcgc actgcaggca aaccggcgca cagcgcagct cgcgtcgacc ctggctcctc 60
tgcctgcccc cttagggcccc cgcccttcaggatgacgc tggacgtggg gcccggaggat 120
gagctgcccc actggggccgc cgccaaagag ttttaccaga agtacgaccc taaggacgtc 180
atcggcagag gagttagctc tgtggccgc cgttgtgtc atcggactac tggccacgag 240
tttgcgtga agattatggaa agtggactgat gaggcgctga gtcctgagca gctggaggag 300

gtgcgggaag ccacacggcg agagacacac atccttcgca aggtcgccgg ccacccac 360
atcatcaccc tcatcgattt ctacgagtct tctagttca tggccctgtt gtttgcactg 420
atgcggagg gagagctgtt tgactatctc acagagaagg tggcccttc tgaaaaggaa 480
accagggtcca tcatcggtc tctgctggaa gcaggatgtt ttctccatgc caacaacatt 540
gtgcatcgag atctgaagcc cgagaatatt ctccttagatg acaatatgca gatccgactt 600
tcagatttcg gtttctctg ccacttggaa cctggcgaga agttcgaga gttgtgtggg 660
accccagggtt atcttagcgcc agagatcctt aaatgtcca tggatgaaac ccacccaggc 720

tatggcaagg aggtcgaccc ctgggcctgt ggggtgatct tggccacact cctggctggc 780
tcgcacccct tctggcaccc gggcagatc ctgtatgttac gcatgatcat ggaggggccag 840
taccaggatca gttccccca gttggatgac cttccagca ctgtcaaaga cctgatctcc 900
aggctgctgc aggtggatcc tgaggcacgc ctgacagctg agcaggccct acagcacccc 960

ttctttgagc gttgtgaagg cagccaaacc cggacacctca ccccccggca gcggttccgg 1020
 gtggcagtgt ggacagtgtc ggctgctgga cgagtggccc taagcaccca tcgtgtacgg 1080
 ccactgacca agaatgcact gttgagggac ccttatgcgc tgcggtcagt gcggcacctc 1140

atcgacaact gtgccttcgg gctctacggg cactggtaa agaaagggga gcagcagaac 1200
 cggcggctc tcttcagca cggccccct gggcctttc ccatcatggg ccctgaagag 1260
 gagggagact ctgctgctat aactgaggat gaggccgtgc ttgtgctggg ctaggaccc 1320
 aaccccaggg attccaggaa agcagaactc tccagaagaa gggtttgtat cattccagct 1380
 cctctggct ctggcctctg gcctcaggcc cactaatgtat cctgctaccc tcttgaagac 1440
 cagcccgta cctctctccc cactggccag gactctgaga tcagagctgg ggtgaaaggg 1500
 agccattctg aacgccacgc ctggcccggt cagtgtcga tgcaactgcat atgaaataaa 1560

atctgctaca cggcaggg 1578

<210> 219

<211> 406

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 219

Met Thr Leu Asp Val Gly Pro Glu Asp Glu Leu Pro Asp Trp Ala Ala

1 5 10 15

Ala Lys Glu Phe Tyr Gln Lys Tyr Asp Pro Lys Asp Val Ile Gly Arg

20 25 30

Gly Val Ser Ser Val Val Arg Arg Cys Val His Arg Ala Thr Gly His

35 40 45

Glu Phe Ala Val Lys Ile Met Glu Val Thr Ala Glu Arg Leu Ser Pro

50 55 60

Glu Gln Leu Glu Glu Val Arg Glu Ala Thr Arg Arg Glu Thr His Ile

65 70 75 80

Leu Arg Gln Val Ala Gly His Pro His Ile Ile Thr Leu Ile Asp Ser

85 90 95

Tyr Glu Ser Ser Ser Phe Met Phe Leu Val Phe Asp Leu Met Arg Lys

100 105 110

Gly Glu Leu Phe Asp Tyr Leu Thr Glu Lys Val Ala Leu Ser Glu Lys

115	120	125
Glu Thr Arg Ser Ile Met Arg Ser Leu Leu Glu Ala Val Ser Phe Leu		
130	135	140
His Ala Asn Asn Ile Val His Arg Asp Leu Lys Pro Glu Asn Ile Leu		
145	150	155
Leu Asp Asp Asn Met Gln Ile Arg Leu Ser Asp Phe Gly Phe Ser Cys		
165	170	175
His Leu Glu Pro Gly Glu Lys Leu Arg Glu Leu Cys Gly Thr Pro Gly		
180	185	190
Tyr Leu Ala Pro Glu Ile Leu Lys Cys Ser Met Asp Glu Thr His Pro		
195	200	205
Gly Tyr Gly Lys Glu Val Asp Leu Trp Ala Cys Gly Val Ile Leu Phe		
210	215	220
Thr Leu Leu Ala Gly Ser Pro Pro Phe Trp His Arg Arg Gln Ile Leu		
225	230	235
Met Leu Arg Met Ile Met Glu Gly Gln Tyr Gln Phe Ser Ser Pro Glu		
245	250	255
Trp Asp Asp Arg Ser Ser Thr Val Lys Asp Leu Ile Ser Arg Leu Leu		
260	265	270
Gln Val Asp Pro Glu Ala Arg Leu Thr Ala Glu Gln Ala Leu Gln His		
275	280	285
Pro Phe Phe Glu Arg Cys Glu Gly Ser Gln Pro Trp Asn Leu Thr Pro		
290	295	300
Arg Gln Arg Phe Arg Val Ala Val Trp Thr Val Leu Ala Ala Gly Arg		
305	310	315
Val Ala Leu Ser Thr His Arg Val Arg Pro Leu Thr Lys Asn Ala Leu		
325	330	335
Leu Arg Asp Pro Tyr Ala Leu Arg Ser Val Arg His Leu Ile Asp Asn		
340	345	350
Cys Ala Phe Arg Leu Tyr Gly His Trp Val Lys Lys Gly Glu Gln Gln		
355	360	365

Asn Arg Ala Ala Leu Phe Gln His Arg Pro Pro Gly Pro Phe Pro Ile

370 375 380

Met Gly Pro Glu Glu Glu Gly Asp Ser Ala Ala Ile Thr Glu Asp Glu

385 390 395 400

Ala Val Leu Val Leu Gly

405

<210> 220

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"

<400> 220

ccgccaaaga gtttaccag 20

<210> 221

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"

<400> 221

tccataatct tcaccgcaaa 20

<210> 222

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"

<400> 222

ggcgagagac acacatcctt 20

<210> 223
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"
<400> 223
caaacaccag gaacatgaag c 21
<210> 224
<211> 21
<212> DNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"
<400> 224
gcttcatgtt cctgggttt g 21
<210> 225
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"
<400> 225

ttttcagaga gggcacctt 20
<210> 226
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"

<400> 226

ggaagggaga gctgttgac t 21

<210> 227

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"

<400> 227

tgttgttggc atggagaaag 20

<210> 228

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"

<400> 228

tcagatttcg gtttctcctg 20

<210> 229

<211> 20

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"

<400> 229

atagcctggg tgggttcat 20

<210> 230

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"

<400> 230

atgaaaccca cccaggctat 20

<210> 231

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"

<400> 231

tgcgttaacat caggatctgc 20

<210> 232

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"

<400> 232

cgttccagca ctgtcaaaga 20

<210> 233

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"

<400> 233

ccttcacaac gctcaaagaa 20

<210> 234
<211> 20
<212> DNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"
<400> 234
acccttctt tgagcgttgt 20
<210> 235
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2 protein"
<400> 235

cgtacacgat gggtgcttag 20
<210> 236
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a
nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PHKG2
protein"
<400> 236
ccgttgtgtt catcgagcta 20
<210> 237
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PHKG2
protein"

<400> 237

catcacccctc atcgattcct 20

<210> 238

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PHKG2
protein"

<400> 238

ggaagggaga gctgttgac t 21

<210> 239

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PHKG2
protein"

<400> 239

aggaaaccag gtccatcatg 20

<210> 240

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PHKG2

protein"

<400> 240

cagggtatct aggccagag 20

<210> 241

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PHKG2 protein"

<400> 241

cctgtgggt gatcttgg 20

<210> 242

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PHKG2 protein"

<400> 242

acagctgagc aggcctac 19

<210> 243

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PHKG2 protein"

<400> 243

gttgtggcag tgtggacagt 20

<210> 244

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PHKG2 protein"

<400> 244

ctcaaccca gggattccca ggaaggcagaa ctctccagaa gaagggtttt gatcattcca 60

<210> 245

<211> 2578

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400>

> 245

gagcctcgaa gtccgcccgc caatcgaagg cgggccccag cggcgctgc ggcgcggc 60

cagcgccgc gggcgggggg gcaggcgcgc cccggaccca ggatttataa aggcgaggcc 120

gggacccggcg cgcgcctcg tcgccccgc tgtccggcg ggcacaaccg aagcgcggc 180

cctgatccgt gtccgacatg ctgcgcgcg ctctgctgt cctggccgtg gccgcctgg 240

tgcgcgcga cggcccgag gaggaggacc acgtcttgt gctgcggaaa agcaacttcg 300

cggaggcgct ggcggccac aagtacctgc tggtgagtt ctatccccct tggtggtggcc 360

actgcaaggc tctggccct gagtatgcca aagccgctgg gaagctgaag gcagaagg 420

ccgagatcag gtggccaag gtggacgcca cggaggagtc tgacctggcc cagcagtacg 480

gcgtgcgcgg ctatcccacc atcaagttct tcaggaatgg agacacggct tcccccaagg 540

aatatacagc tggcagagag gctgatgaca tcgtgaactg gctgaagaag cgcacggcc 600

cggctgccac caccctgcct gacggcgcag ctgcagagtc ctgggtggag tccagcgagg 660

tggctgtcat cggcttcttc aaggacgtgg agtcggactc tgccaagcag ttttgcagg 720

cagcagaggc catcgatgac ataccatttggatcacttc caacagtgac gtgttctcca 780

aataccagct cgacaaagat gggttgtcc tcttaagaa gtttgcgtt ggcggaaaca 840

actttgaagg ggaggtcacc aaggagaacc tgctggactt tatcaaacac aaccagctgc 900

cccttgtcat cgagttcacc gagcagacag ccccgaaatg tttggaggt gaaatcaaga 960

ctcacatcct gctgttcttg cccaaagatg tgcgtacta tgacggcaaa ctgagcaact 1020

tcaaaacagc agccgagagc ttcaagggca agatcctgtt catttcatc gacagcgacc 1080
 acaccgacaa ccagcgcac tcgagttct ttggcctgaa gaaggaagag tgcccgccg 1140
 tgcgcctcat caccctggag gaggagatga ccaagtacaa gcccgaatcg gaggagctga 1200
 cggcagagag gatcacagag ttctgccacc gcttctgga gggcaaaatc aagccccacc 1260

tgtgagcca ggagctgccc gaggactggg acaagcagcc tgtcaaggtg cttttggga 1320
 agaactttga agacgtggct ttgtatgaga aaaaaaaacgt ctttggag ttctatgccc 1380
 catgggtgg tcactgcaaa cagttggctc ccattggta taaactgggaa gagacgtaca 1440
 aggaccatga gaacatcgatc atgccaaga tggactcgac tgccaacgag gtggaggccg 1500
 tcaaagtgc cagttcccc acactcaagt tcttctgc cagtgcgcac aggacggta 1560
 ttgattacaa cggggAACgc acgctggatg gtttaagaa attcctggag agcggtgcc 1620
 aggatggggc aggggatgt gacgatctg aggacctgga agaagcagag gagccagaca 1680

tggaggaaga cgtatgtatc aagactgtga aagatgaact gtaatacgca aagccagacc 1740
 cgggcgtgc cgagaccct cggggctgc acacccagca gcagcgcacg cctccgaagc 1800
 ctgcggctc gcttgaagga gggcgtcgcc ggaaacccag ggaacctctc tgaagtgaca 1860
 cctcaccct acacaccgtc cgttccatccc cgtctttcc ttctgtttt cggttttgg 1920
 aaaggatcc atctccaggc agcccacccct ggtggggctt gtttctgaa accatgtatg 1980
 acttttcat acatgagtct gtccagagtg cttgctaccg tggcggatgt ctcgcctgc 2040
 ccctcccgcg ggaggttct ccttttttggaaatccgt ctgtggatt ttttagacatt 2100

tttcgacatc aggttatttgc ttccacccgtt gccaggccctc ctggagaag cttgtcccc 2160
 gtgtgggagg gacggagccg gactggacat ggtcactcag taccgcctgc agtgcgcca 2220
 tgactgatca tggctttgc attttgggt aaatggagac ttccggatcc tgtcagggtg 2280
 tccccatgc ctggaagagg agctgggtgc tgccagccct gggcccgcc acaggcctgg 2340
 gcctccctt cccctcaagc caggcctctc cctccgtcg tggctcatt gtgaccactg 2400
 gcctctac agcacggct gtggcctgtt caaggcagaa ccacgaccct tgactccgg 2460
 gtggggaggt ggccaaggat gctggagctg aatcagacgc tgacagttt tcaggcattt 2520

ctatttaca atcgaattga acacattggc caaataaagt taaaattttta ccacctgt 2578

<210> 246

<211> 508

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 246

Met Leu Arg Arg Ala Leu Leu Cys Leu Ala Val Ala Leu Val Arg
 1 5 10 15
 Ala Asp Ala Pro Glu Glu Asp His Val Leu Val Leu Arg Lys Ser
 20 25 30
 Asn Phe Ala Glu Ala Leu Ala Ala His Lys Tyr Leu Leu Val Glu Phe
 35 40 45

Tyr Ala Pro Trp Cys Gly His Cys Lys Ala Leu Ala Pro Glu Tyr Ala
 50 55 60
 Lys Ala Ala Gly Lys Leu Lys Ala Glu Gly Ser Glu Ile Arg Leu Ala
 65 70 75 80
 Lys Val Asp Ala Thr Glu Glu Ser Asp Leu Ala Gln Gln Tyr Gly Val
 85 90 95
 Arg Gly Tyr Pro Thr Ile Lys Phe Phe Arg Asn Gly Asp Thr Ala Ser
 100 105 110

Pro Lys Glu Tyr Thr Ala Gly Arg Glu Ala Asp Asp Ile Val Asn Trp
 115 120 125
 Leu Lys Lys Arg Thr Gly Pro Ala Ala Thr Thr Leu Pro Asp Gly Ala
 130 135 140
 Ala Ala Glu Ser Leu Val Glu Ser Ser Glu Val Ala Val Ile Gly Phe
 145 150 155 160
 Phe Lys Asp Val Glu Ser Asp Ser Ala Lys Gln Phe Leu Gln Ala Ala
 165 170 175

Glu Ala Ile Asp Asp Ile Pro Phe Gly Ile Thr Ser Asn Ser Asp Val
 180 185 190
 Phe Ser Lys Tyr Gln Leu Asp Lys Asp Gly Val Val Leu Phe Lys Lys
 195 200 205
 Phe Asp Glu Gly Arg Asn Asn Phe Glu Gly Glu Val Thr Lys Glu Asn
 210 215 220
 Leu Leu Asp Phe Ile Lys His Asn Gln Leu Pro Leu Val Ile Glu Phe
 225 230 235 240

Thr Glu Gln Thr Ala Pro Lys Ile Phe Gly Gly Glu Ile Lys Thr His

245	250	255
Ile Leu Leu Phe Leu Pro Lys Ser Val Ser Asp Tyr Asp Gly Lys Leu		
260	265	270
Ser Asn Phe Lys Thr Ala Ala Glu Ser Phe Lys Gly Lys Ile Leu Phe		
275	280	285
Ile Phe Ile Asp Ser Asp His Thr Asp Asn Gln Arg Ile Leu Glu Phe		
290	295	300
Phe Gly Leu Lys Lys Glu Glu Cys Pro Ala Val Arg Leu Ile Thr Leu		
305	310	315
Glu Glu Glu Met Thr Lys Tyr Lys Pro Glu Ser Glu Glu Leu Thr Ala		
325	330	335
Glu Arg Ile Thr Glu Phe Cys His Arg Phe Leu Glu Gly Lys Ile Lys		
340	345	350
Pro His Leu Met Ser Gln Glu Leu Pro Glu Asp Trp Asp Lys Gln Pro		
355	360	365
Val Lys Val Leu Val Gly Lys Asn Phe Glu Asp Val Ala Phe Asp Glu		
370	375	380
Lys Lys Asn Val Phe Val Glu Phe Tyr Ala Pro Trp Cys Gly His Cys		
385	390	395
Lys Gln Leu Ala Pro Ile Trp Asp Lys Leu Gly Glu Thr Tyr Lys Asp		
405	410	415
His Glu Asn Ile Val Ile Ala Lys Met Asp Ser Thr Ala Asn Glu Val		
420	425	430
Glu Ala Val Lys Val His Ser Phe Pro Thr Leu Lys Phe Phe Pro Ala		
435	440	445
Ser Ala Asp Arg Thr Val Ile Asp Tyr Asn Gly Glu Arg Thr Leu Asp		
450	455	460
Gly Phe Lys Lys Phe Leu Glu Ser Gly Gly Gln Asp Gly Ala Gly Asp		
465	470	475
Asp Asp Asp Leu Glu Asp Leu Glu Glu Ala Glu Glu Pro Asp Met Glu		
485	490	495

Glu Asp Asp Asp Gln Lys Ala Val Lys Asp Glu Leu

500 505

<210> 247

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 247

gctgcggaaa agcaacttc 19

<210> 248

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 248

ctgatctcgAACCTTCTGC 20

<210> 249

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 249

ggctatccca ccatcaaggtt 20

<210> 250

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 250

tcttcagcca gttcacatg 20

<210> 251

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 251

gcagagtctt tggggagtc 20

<210> 252

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 252

tggaagtgtt cccaaatgg 20

<210> 253

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 253

accatttggg atcacttcca 20

<210> 254

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 254

ggtgacctcc cttcaaagt 20

<210> 255

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 255

cccttgta tcgagttcac 20

<210> 256

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 256

tgctcagttt gccgtcatag 20

<210> 257

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 257

tcacatcctg ctgttcttgc 20

<210> 258

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 258

gtcgctgtcg atgaagatga 20

<210> 259

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 259

gacggcagag aggatcacag 20

<210> 260

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 260

ttcttcccaa caagcacctt 20

<210> 261

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 261

agcctgtcaa ggtgcttgg 20

<210> 262

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 262

caaatgggag ccaactgttt 20

<210> 263

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 263

acagcttccc cacactcaag 20

<210> 264

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 264

caccgctctc caggaattt 19

<210> 265

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 265

gcacgctgga tggtttaag 20

<210> 266

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB protein"

<400> 266

tcatcggtt cctccatgtc t 21

<210> 267

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P4HB

protein"

<400> 267

cacaagtacc tgctggtgga 20

<210> 268

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P4HB protein"

<400> 268

ggcttcccc aaggaatata 20

<210> 269

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P4HB protein"

<400> 269

gcttcttcaa ggacgtggag 20

<210> 270

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P4HB protein"

<400> 270

ctcgacaaag atgggttgt 20

<210> 271

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P4HB protein"

<400> 271

tcacatcctg ctgttcttgc 20

<210> 272

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P4HB protein"

<400> 272

ctatgacggc aaactgagca 20

<210> 273

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P4HB protein"

<400>

273

aaaatcaagc cccacctgat 20

<210> 274

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P4HB protein"

<400> 274

tgaagacgtg gctttgatg 20

<210> 275

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P4HB protein"

<400> 275

ggtcattgat tacaacgggg 20

<210> 276

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P4HB protein"

<400>

276

atgacgatct cgaggacctg 20

<210> 277

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P4HB protein"

<400> 277

ggcatttcta tttcacaatc gaattgaaca cattggccaa ataaagttga aattttcccc 60

<210> 278

<211> 2026

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 278

aagtgctggg atgacaggtg tgagccacg ccccccggcc ctcgcccgc ttttgaagga	60
gccttcgtc ctcaagggcg aggccactcc ccccccgcga gttccatgcc ccctagaggg	120
tcatcggtcc cgacggggag gtggcgccct ccccccggcc cggggcccg accggccgtg	180
ctgcctcctt ccggccctc ctccgcgtat acggcgccgc cagcaggcca ggcggactgg	240
gcggggctcc gagcggggac tgggacccag accgactagg ggactgggag cggcggcgc	300
ggccatggcg ggctgctgat ccgcgtggc ggccttcctt ttcgagtacg acacgcccgc	360
catcggtctc atcccgagcc gcaaagtggg gctcatgaac cgcgcgtgc aactgctcat	420
cctggcctac gtcatcggtt ggggtttgt gtggaaaag ggctaccagg aaactgactc	480
cgtggtcagc tccgttacga ccaaggtcaa gggcgtggct gtgaccaaca cttctaaact	540
tggattccgg atctggatg tggcggttata tgtgataccca gtcaggagg aaaactccct	600
ttcgtcatg accaacgtga tcctcaccat gaaccagaca cagggcctgt gccccgagat	660
tccagatgcg accactgtgt gtaaatcaga tgccagctgt actgcccgtt ctgcggcac	720
ccacagcaac ggagtctcaa caggcagggt cgtagcttc aacgggtctg tcaagacgtg	780
tgaggtggcg gcctgggtcc cgggtggagga tgacacacac gtgccacaac ctgttttt	840
aaaggctgca gaaaacttca ctctttgtt taagaacaac atctggtata ccaaatttaa	900
ttttagcaag aggaatatcc ttcccaacat caccactact tacctcaagt cgtgcattta	960
tgtatgtaaa acagatccct tctgccccat attccgtttt ggcaaaatag tggagaacgc	1020
aggacacagt ttccaggaca tggccgtgga gggaggcatc atggcatcc aggtcaactg	1080
ggactgcaac ctggacagag ccgcctccct ctgcttgcggc aggtactctt tccggccct	1140
cgatacacgg gacgttgagc acaacgtatc tcctggctac aatttcaggt ttgccaagta	1200
ctacagagac ctggctggca acgagcagcg cacgctcatc aaggctatg gcatccgctt	1260
cgacatcatt gtgtttggaa aggcaggaa atttgacatc atccccacta tgatcaacat	1320
cggtctggc ctggcactgc taggcatggc gaccgtgtg tgtgacatca tagtcctta	1380
ctgcgtatgaa aaaagactct actatcggtt gaagaaatat aaatatgtgg aagattacga	1440
gcagggtctt gcttagtgagc tggaccagtg aggcctaccc cacacctggg ctctccacag	1500
ccccatcaa gaacagagag gaggaggagg gagaatggc caccacatca ccccaagagaa	1560
atttctggaa tctgttttgc tctccactcc acaagcactc agggttcccc agcagctct	1620
gtgtgttgc tgcaggatct gtttggccac tcggccagg agtcagcag tctgttttg	1680
gctgggtcaa ctctgtttt cccgcaacctt ggggttgc ggggagcgct ggcccgacgc	1740

agtggcactg ctgtggctt cagggctgga gctggcttg ctcaagaagcc tcctgtctcc 1800
 agctctctcc aggacaggcc cagtcctctg aggcacggcg gctctgttca agcactttat 1860
 gcggcagggg aggccgcctg gctgcagtca ctagacttgt agcaggcctg ggctgcagggc 1920
 ttccccccga ccattccctg cagccatgag gcagagctgg catttcctcct cagagaagcg 1980
 ctgtgctaag gtgatcgagg accagacatt aaagcgtgat tttctt 2026

<210> 279

<211> 388

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 279

Met Ala Gly Cys Cys Ala Ala Leu Ala Ala Phe Leu Phe Glu Tyr Asp

1	5	10	15
Thr Pro Arg Ile Val Leu Ile Arg Ser Arg Lys Val Gly Leu Met Asn			
20	25	30	
Arg Ala Val Gln Leu Leu Ile Leu Ala Tyr Val Ile Gly Trp Val Phe			
35	40	45	
Val Trp Glu Lys Gly Tyr Gln Glu Thr Asp Ser Val Val Ser Ser Val			
50	55	60	
Thr Thr Lys Val Lys Gly Val Ala Val Thr Asn Thr Ser Lys Leu Gly			
65	70	75	80
Phe Arg Ile Trp Asp Val Ala Asp Tyr Val Ile Pro Ala Gln Glu Glu			
85	90	95	
Asn Ser Leu Phe Val Met Thr Asn Val Ile Leu Thr Met Asn Gln Thr			
100	105	110	
Gln Gly Leu Cys Pro Glu Ile Pro Asp Ala Thr Thr Val Cys Lys Ser			
115	120	125	
Asp Ala Ser Cys Thr Ala Gly Ser Ala Gly Thr His Ser Asn Gly Val			

130	135	140	
Ser Thr Gly Arg Cys Val Ala Phe Asn Gly Ser Val Lys Thr Cys Glu			
145	150	155	160
Val Ala Ala Trp Cys Pro Val Glu Asp Asp Thr His Val Pro Gln Pro			
165	170	175	

Ala Phe Leu Lys Ala Ala Glu Asn Phe Thr Leu Leu Val Lys Asn Asn

180 185 190

Ile Trp Tyr Pro Lys Phe Asn Phe Ser Lys Arg Asn Ile Leu Pro Asn

195 200 205

Ile Thr Thr Thr Tyr Leu Lys Ser Cys Ile Tyr Asp Ala Lys Thr Asp

210 215 220

Pro Phe Cys Pro Ile Phe Arg Leu Gly Lys Ile Val Glu Asn Ala Gly

225 230 235 240

His Ser Phe Gln Asp Met Ala Val Glu Gly Gly Ile Met Gly Ile Gln

245 250 255

Val Asn Trp Asp Cys Asn Leu Asp Arg Ala Ala Ser Leu Cys Leu Pro

260 265 270

Arg Tyr Ser Phe Arg Arg Leu Asp Thr Arg Asp Val Glu His Asn Val

275 280 285

Ser Pro Gly Tyr Asn Phe Arg Phe Ala Lys Tyr Tyr Arg Asp Leu Ala

290 295 300

Gly Asn Glu Gln Arg Thr Leu Ile Lys Ala Tyr Gly Ile Arg Phe Asp

305 310 315 320

Ile Ile Val Phe Gly Lys Ala Gly Lys Phe Asp Ile Ile Pro Thr Met

325 330 335

Ile Asn Ile Gly Ser Gly Leu Ala Leu Leu Gly Met Ala Thr Val Leu

340 345 350

Cys Asp Ile Ile Val Leu Tyr Cys Met Lys Lys Arg Leu Tyr Tyr Arg

355 360 365

Glu Lys Lys Tyr Lys Tyr Val Glu Asp Tyr Glu Gln Gly Leu Ala Ser

370 375 380

Glu Leu Asp Gln

385

<210> 280

<211> 361

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 280

Met Ala Gly Cys Cys Ala Ala Leu Ala Ala Phe Leu Phe Glu Tyr Asp

1 5 10 15

Thr Pro Arg Ile Val Leu Ile Arg Ser Arg Lys Val Gly Leu Met Asn

20 25 30

Arg Ala Val Gln Leu Leu Ile Leu Ala Tyr Val Ile Gly Trp Val Phe

35 40 45

Val Trp Glu Lys Gly Tyr Gln Glu Thr Asp Ser Val Val Ser Ser Val

50 55 60

Thr Thr Lys Val Lys Gly Val Ala Val Thr Asn Thr Ser Lys Leu Gly

65 70 75 80

Phe Arg Ile Trp Asp Val Ala Asp Tyr Val Ile Pro Ala Gln Glu Glu

85 90 95

Asn Ser Leu Phe Val Met Thr Asn Val Ile Leu Thr Met Asn Gln Thr

100 105 110

Gln Gly Leu Cys Pro Glu Ile Pro Asp Ala Thr Thr Val Cys Lys Ser

115 120 125

Asp Ala Ser Cys Thr Ala Gly Ser Ala Gly Thr His Ser Asn Val Val

130 135 140

Cys Thr Leu Ile Pro Ala Phe Leu Lys Ala Ala Glu Asn Phe Thr Leu

145 150 155 160

Leu Val Lys Asn Asn Ile Trp Tyr Pro Lys Phe Asn Phe Ser Lys Arg

165 170 175

Asn Ile Leu Pro Asn Ile Thr Thr Tyr Leu Lys Ser Cys Ile Tyr

180 185 190

Asp Ala Lys Thr Asp Pro Phe Cys Pro Ile Phe Arg Leu Gly Lys Ile

195 200 205

Val Glu Asn Ala Gly His Ser Phe Gln Asp Met Ala Val Glu Gly Gly

210 215 220

Ile Met Gly Ile Gln Val Asn Trp Asp Cys Asn Leu Asp Arg Ala Ala

225 230 235 240

Ser Leu Cys Leu Pro Arg Tyr Ser Phe Arg Arg Leu Asp Thr Arg Asp

245 250 255

Val Glu His Asn Val Ser Pro Gly Tyr Asn Phe Arg Phe Ala Lys Tyr

260 265 270

Tyr Arg Asp Leu Ala Gly Asn Glu Gln Arg Thr Leu Ile Lys Ala Tyr

275 280 285

Gly Ile Arg Phe Asp Ile Ile Val Phe Gly Lys Ala Gly Lys Phe Asp

290 295 300

Ile Ile Pro Thr Met Ile Asn Ile Gly Ser Gly Leu Ala Leu Leu Gly

305 310 315 320

Met Ala Thr Val Leu Cys Asp Ile Ile Val Leu Tyr Cys Met Lys Lys

325 330 335

Arg Leu Tyr Tyr Arg Glu Lys Lys Tyr Lys Tyr Val Glu Asp Tyr Glu

340 345 350

Gln Gly Leu Ala Ser Glu Leu Asp Gln

355 360

<210> 281

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4 protein"

<400> 281

aactgctcat cctggcctac 20

<210> 282

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4 protein"

<400> 282
gtcgtaacgg agctgaccac 20
<210> 283
<211> 19
<212> DNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4 protein"
<400> 283
ggatgtggcg gattatgtg 19
<210> 284
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4 protein"
<400> 284

cctgtgtctg gttcatggtg 20
<210> 285
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4 protein"
<400> 285
agattccaga tgcgaccact 20
<210> 286
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4 protein"

<400> 286

cagaccgtt gaaagctacg 20

<210> 287

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4 protein"

<400> 287

tctgtcaaga cgtgtgaggt g 21

<210> 288

<211> 22

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4 protein"

<400> 288

ccaaaagagt gaagtttct gc 22

<210> 289

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4 protein"

<400> 289

ttttggtaa gaacaacatc tgg 23

<210> 290
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4 protein"
<400> 290
atatgggca gaaggatct 20
<210> 291
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4 protein"
<400> 291
cgcttcgaca tcattgtgtt 20
<210> 292
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4 protein"
<400> 292
tagcagtgcc aggcagag 19
<210> 293
<211> 24
<212> DNA
<213>
> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4 protein"
 <400> 293

gaaaagactc tactatcgaa agaa 24

<210> 294

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4 protein"

<400> 294

ctgttcttg atggggctgt 20

<210> 295

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P2RX4

protein"

<400> 295

ttgtgtggaa aaagggtac 20

<210> 296

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P2RX4
protein"

<400> 296

ttcgcatga ccaacgtat 20

<210> 297

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P2RX4 protein"
<400> 297
tcagatgcca gctgtactgc 20

<210> 298
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P2RX4 protein"
<400> 298
gtggaggatg acacacacgt 20
<210> 299
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P2RX4 protein"
<400> 299
tcctcccaa catcaccact 20
<210> 300
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P2RX4 protein"

<400> 300

gaaggcaggg aaat ttgaca 20

<210> 301

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P2RX4 protein"

<400> 301

gggtcttgct agtgagctgg 20

<210> 302

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding P2RX4

protein"

<400> 302

ctcctcagag aagcgctgtg ctaaggtgat cgaggaccag acatcaaagc gtgattttct 60

<210> 303

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

representing the C Terminus of the sequence according to

NP_002551.2"

<400> 303

Tyr Arg Glu Lys Lys Tyr Tyr Val Glu Asp Tyr Glu Gln

1 5 10

<210> 304

<211> 3502

<212>

> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 304

gcaggcttct tcggtgcccg agagggagcg ggtgccaaag ggggtggtcc ctgtggcagg	60
tcccggggtg ggggcgcggc gctccggaa gagccttcg caggtccccg ccccgtaacg	120
tgggcgcggc ccccgccgc tgcggtcggt ccgcgtggtg gtcggcgct tggtccggca	180
gttggtcggt gggcagtgg cccgtcgctc gcttctggc tctcatgttt gaaggtggaa	240
gggacacggg agcggccgc acacctgagc cgcccgaga ggagcctcg ccccgtaacc	300
agtaagaaga ggaggaggcc aggcaggcaa aaggagtcat ggttctgtat gctagtcgt	360
cgctggaagc tgccctggag caaatggacg ggatcattgc aggcaactaa acaggtgcag	420

atcttagtga tggtaacttgc gggcctggac tggctcccc ggcctcctac atgaaccct	480
tcccggtgct ccatctcatc gaggacttgc ggctggccct ggagatgctg gagcttcctc	540
aggagagagc agccctcctg agccagatcc ctggccaaac agctgcctac ataaaggaat	600
ggtttgaaga gagttgtcc caggtaaacc accacagtgc tgcttagtaat gaaacctacc	660
aggaacgctt ggcacgtcta gaaggggata aggagtcct catattgcag gtgagtgcc	720
tcacagacca agtagaagcc cagggagaaa agattcgaga cctggaagtgc tgtctggaag	780
gacaccaggt gaaaactcaat gctgctgaag agatgcttca acaggagctg ctaagccca	840

catctttga gacccagaag ctcgatctga tgactgaagt gtctgagctg aagctcaagc	900
tgggtggcat ggagaaggag cagagagagc aggaggagaa gcagagaaaa gcagaggagt	960
tactgcaaga gctcaggcac ctcaaaatca aagtggaaaga gttggaaaat gaaaggaatc	1020
agtatgaatg gaagctaaag gccactaagg ctgaagtgc ccagctgcaaa gaacagggtgg	1080
ccctgaaaga tgcagaaatt gagcgtctgc acagccagct ctccggaca gcagctctcc	1140
acagtgagag tcacacagag agagaccaag aaattcaacg tctgaaaatg gggatggaaa	1200
ctttgctgct tgccaatgaa gataaggacc gtcggataga ggagcttacg gggctgttaa	1260

accagtacccg gaaggtaaag gagattgtga tggtaactca agggccttcg gagagaactc 1320

tctcaatcaa tgaagaagaa ccggagggag gttcagcaa gtggAACGCT acaaataagg	1380
accctgaaga attatTTAA caagagatgc ctccaaGATG tagctctcCT acagtggggc	1440
cacCTCCATT gcccACAGAAA tcactggAAA ccaggGCTCA gaaaaAGCTC tcttGtagTC	1500
tagaAGACTT gagaAGTgAA tctgtggATA agtGtATgGA tggAACCCAG cccttcccgg	1560
tgttagaacc caaggacAGC ccttcttgg cggagcacAA atatccact ttacctggA	1620
agctttcagg agccacGCCc aatggagagg ctgccaatc tctccacc atctgccAGC	1680
ctgacGCCAC ggggAGCAGC ctgctgaggc tgagAGACAC agaaAGTggC tgggACGACA	1740
ctgctgtggT caatgacCTC tcatccACAT catGGGcac tgaatcAGGT cctcAGTctC	1800
ctctgacACC agatggtaAA cggAAatCCCA aaggcattAA gaagtTctgg ggaaaaATCC	1860
gaagaACTCA gtcAGGAAAT ttctacACTG acacGCTGG gatGGCAGAG tttcGACGAG	1920
gtggGCTCG ggcAACCGCA gggcaAGAC tctctaggAC cAGGGACTCC aaggGACAGA	1980
aaagtGACGC caatGCCCC tttGCCCAgT ggAGCACAGA gcgtgtgtGT gcatGGCTGG	2040
aggactttgg cctggctcAG tatgtatct ttGCCAGGA gtggatct tctGCCACa	2100
ccttattGAC agccACCCCT caggACATGG aaaAGGAGCT aggaATTAAG caccCactCC	2160
acagGAAGAA gcttGTTTA gcAGTgAAAG ccatcaACAC caAAcAGGAG gagaAGTctG	2220
cactGCTAGA ccacATTGG gtGACAAGGT ggcttGATGA tattGGCTTA ccccaGtACa	2280
aagaccAGTT tcatGAATCT agatTTGACA gacGAATGCT gcaAAACCTA actGTGAACG	2340
atTTACTCTT ctAAAGTC accAGGCAAC tacATCATCT cAGCATCAA tGtGCCATTc	2400
acgtGCTGCA tGtCAACAAg ttCAACCCCCC actGCTGCA ccggcGCCA gctGATGAGA	2460
gtAAcCTTc tcCTTcAGAA gttGtACAGT ggtCAACCA cAGGGTGTG gagTggTTAC	2520
gatctgtgGA cctGGCAGAG tatGcACCCa atTTcGAGG gagTggAGTC catGGAGGCC	2580
tcattatCCT ggAGCCACGc ttCACTGGGG acACCCtGGC tatGCTtCTC aACATCCCC	2640
cacAAAAGAC gctcCTcAGG cGCCACCTGA ccACCAAGTT caATGcCTiG attGGTCCGG	2700
aggctGAACA ggAGAAGCgA gaaaaATGG cctcACcAGC ttACACACCA ctGACCACCA	2760
cagccAAAGT ccGGCCAAAGG aaACTAGGAT ttTCACACTT cggAAACATA agaaaaAAAGA	2820
agttcGATGA atcGACGGAC tacATTGcc caatGGAGcC cAGTgACGgt gtcAGTgATA	2880
gtcACAGGgt ctACAGTGGC taccGGGGCC tcAGCCCCt tGATGCCCT gaACTGGATG	2940
ggctGGACCA ggtGGGACAG attAGCTGAT gCcTTGTCa cCTGccCTt gtGcACCCtG	3000
agAGCTACA gtaACACTGT gtGtGTCACC atATAACTGC acCTCACCCc CGCACGTGT	3060
catGACTCGC agAGAAATATT ccAGCAATTG tGtACCCtG gGCCAGTCTC tttGAACCT	3120
gaggGTGGCC agGATCTGGA gCTGCACTC TAAGGGCCa ggCTTGGGG accATTGCCA	3180

aagggtggact caggaggaaa gacacttaaa gacacttta catgtctagt aattcttgat 3240
 gttcatcttc agcaccagtg gaaacacatg aacttcgatg caggtccaga gaccatggac 3300
 actcccacga ggctcagctc tcagggcaccc cctacacttc agttgaggga aaagctcaag 3360

tgccttaggc ccgtggacca cagtcggc tgagatcaa gggatgagca acaggactt 3420
 ctgccccatg gacaatggaa ttgtgttg ccttacttca gaggtggctt cttttttttt 3480
 gtaataaaag caatattat gc 3502

<210> 305

<211> 876

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 305

Met Ala Ser Asp Ala Ser His Ala Leu Glu Ala Ala Leu Glu Gln Met

1	5	10	15
Asp	Gly	Ile	Ile
Ala	Gly	Ala	Gly
Thr	Thr	Lys	Thr
Gly	Ala	Asp	Leu
		Asp	Gly

Thr Cys Glu Pro Gly Leu Ala Ser Pro Ala Ser Tyr Met Asn Pro Phe

35	40	45
----	----	----

Pro Val Leu His Leu Ile Glu Asp Leu Arg Leu Ala Leu Glu Met Leu

50	55	60
----	----	----

Glu Leu Pro Gln Glu Arg Ala Ala Leu Leu Ser Gln Ile Pro Gly Pro

65	70	75	80
----	----	----	----

Thr Ala Ala Tyr Ile Lys Glu Trp Phe Glu Glu Ser Leu Ser Gln Val

85	90	95
----	----	----

Asn His His Ser Ala Ala Ser Asn Glu Thr Tyr Gln Glu Arg Leu Ala

100	105	110
-----	-----	-----

Arg Leu Glu Gly Asp Lys Glu Ser Leu Ile Leu Gln Val Ser Val Leu

115	120	125
-----	-----	-----

Thr Asp Gln Val Glu Ala Gln Gly Glu Lys Ile Arg Asp Leu Glu Val

130	135	140
-----	-----	-----

Cys Leu Glu Gly His Gln Val Lys Leu Asn Ala Ala Glu Glu Met Leu

145	150	155	160
-----	-----	-----	-----

Gln Gln Glu Leu Leu Ser Arg Thr Ser Leu Glu Thr Gln Lys Leu Asp

165 170 175

Leu Met Thr Glu Val Ser Glu Leu Lys Leu Lys Leu Val Gly Met Glu

180 185 190

Lys Glu Gln Arg Glu Gln Glu Glu Lys Gln Arg Lys Ala Glu Glu Leu

195 200 205

Leu Gln Glu Leu Arg His Leu Lys Ile Lys Val Glu Glu Leu Glu Asn

210 215 220

Glu Arg Asn Gln Tyr Glu Trp Lys Leu Lys Ala Thr Lys Ala Glu Val

225 230 235 240

Ala Gln Leu Gln Glu Gln Val Ala Leu Lys Asp Ala Glu Ile Glu Arg

245 250 255

Leu His Ser Gln Leu Ser Arg Thr Ala Ala Leu His Ser Glu Ser His

260 265 270

Thr Glu Arg Asp Gln Glu Ile Gln Arg Leu Lys Met Gly Met Glu Thr

275 280 285

Leu Leu Leu Ala Asn Glu Asp Lys Asp Arg Arg Ile Glu Glu Leu Thr

290 295 300

Gly Leu Leu Asn Gln Tyr Arg Lys Val Lys Glu Ile Val Met Val Thr

305 310 315 320

Gln Gly Pro Ser Glu Arg Thr Leu Ser Ile Asn Glu Glu Glu Pro Glu

325 330 335

Gly Gly Phe Ser Lys Trp Asn Ala Thr Asn Lys Asp Pro Glu Glu Leu

340 345 350

Phe Lys Gln Glu Met Pro Pro Arg Cys Ser Ser Pro Thr Val Gly Pro

355 360 365

Pro Pro Leu Pro Gln Lys Ser Leu Glu Thr Arg Ala Gln Lys Lys Leu

370 375 380

Ser Cys Ser Leu Glu Asp Leu Arg Ser Glu Ser Val Asp Lys Cys Met

385 390 395 400

Asp Gly Asn Gln Pro Phe Pro Val Leu Glu Pro Lys Asp Ser Pro Phe

405 410 415

Leu Ala Glu His Lys Tyr Pro Thr Leu Pro Gly Lys Leu Ser Gly Ala

420 425 430

Thr Pro Asn Gly Glu Ala Ala Lys Ser Pro Pro Thr Ile Cys Gln Pro

435 440 445

Asp Ala Thr Gly Ser Ser Leu Leu Arg Leu Arg Asp Thr Glu Ser Gly

450 455 460

Trp Asp Asp Thr Ala Val Val Asn Asp Leu Ser Ser Thr Ser Ser Gly

465 470 475 480

Thr Glu Ser Gly Pro Gln Ser Pro Leu Thr Pro Asp Gly Lys Arg Asn

485 490 495

Pro Lys Gly Ile Lys Lys Phe Trp Gly Lys Ile Arg Arg Thr Gln Ser

500 505 510

Gly Asn Phe Tyr Thr Asp Thr Leu Gly Met Ala Glu Phe Arg Arg Gly

515 520 525

Gly Leu Arg Ala Thr Ala Gly Pro Arg Leu Ser Arg Thr Arg Asp Ser

530 535 540

Lys Gly Gln Lys Ser Asp Ala Asn Ala Pro Phe Ala Gln Trp Ser Thr

545 550 555 560

Glu Arg Val Cys Ala Trp Leu Glu Asp Phe Gly Leu Ala Gln Tyr Val

565 570 575

Ile Phe Ala Arg Gln Trp Val Ser Ser Gly His Thr Leu Leu Thr Ala

580 585 590

Thr Pro Gln Asp Met Glu Lys Glu Leu Gly Ile Lys His Pro Leu His

595 600 605

Arg Lys Lys Leu Val Leu Ala Val Lys Ala Ile Asn Thr Lys Gln Glu

610 615 620

Glu Lys Ser Ala Leu Leu Asp His Ile Trp Val Thr Arg Trp Leu Asp

625 630 635 640

Asp Ile Gly Leu Pro Gln Tyr Lys Asp Gln Phe His Glu Ser Arg Val

645 650 655

Asp Arg Arg Met Leu Gln Tyr Leu Thr Val Asn Asp Leu Leu Phe Leu

660 665 670

Lys Val Thr Ser Gln Leu His His Leu Ser Ile Lys Cys Ala Ile His

675 680 685

Val Leu His Val Asn Lys Phe Asn Pro His Cys Leu His Arg Arg Pro

690 695 700

Ala Asp Glu Ser Asn Leu Ser Pro Ser Glu Val Val Gln Trp Ser Asn

705 710 715 720

His Arg Val Met Glu Trp Leu Arg Ser Val Asp Leu Ala Glu Tyr Ala

725 730 735

Pro Asn Leu Arg Gly Ser Gly Val His Gly Gly Leu Ile Ile Leu Glu

740 745 750

Pro Arg Phe Thr Gly Asp Thr Leu Ala Met Leu Leu Asn Ile Pro Pro

755 760 765

Gln Lys Thr Leu Leu Arg Arg His Leu Thr Thr Lys Phe Asn Ala Leu

770 775 780

Ile Gly Pro Glu Ala Glu Gln Glu Lys Arg Glu Lys Met Ala Ser Pro

785 790 795 800

Ala Tyr Thr Pro Leu Thr Thr Ala Lys Val Arg Pro Arg Lys Leu

805 810 815

Gly Phe Ser His Phe Gly Asn Ile Arg Lys Lys Phe Asp Glu Ser

820 825 830

Thr Asp Tyr Ile Cys Pro Met Glu Pro Ser Asp Gly Val Ser Asp Ser

835 840 845

His Arg Val Tyr Ser Gly Tyr Arg Gly Leu Ser Pro Leu Asp Ala Pro

850 855 860

Glu Leu Asp Gly Leu Asp Gln Val Gly Gln Ile Ser

865 870 875

<210> 306

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"
<400> 306
gctagtcatg cgcttggaaag 19
<210> 307
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"
<400> 307
gaaggtccag catctccaag 20
<210> 308
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"
<400> 308
cccaggtaaa ccaccacagt 20
<210> 309
<211> 20
<212> DNA
<
213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"
<400> 309
ctgggtgtcct tccagacaca 20

<210> 310
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"
 <400> 310

tgtgtctgga aggacaccag 20

<210> 311
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"
 <400> 311

tcctcctgct ctctctgctc 20

<210> 312
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"

<400> 312

aagagctcag gcaccta 20
 <210> 313
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"
<400> 313

ctcaactgtgg agagctgctg 20
<210> 314
<211> 20
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"
<400> 314

aaaccttgct gcttgccaat 20
<210> 315
<211> 22
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"
<400>

315
ttgagtgacc atcacaatct cc 22
<210> 316
<211> 24
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"
<400> 316

tctctcaatc aatgaagaag aacc 24
<210> 317
<211> 21
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"

<400> 317

tccagtgatt tctgtggcaa t 21

<210> 318

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"

<400> 318

gcctccaaga ttagctctc c 21

<210> 319

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"

<400> 319

tccacagatt cacttctcaa gtc 23

<210> 320

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"

<400>

320

cgagcacaa atatccact	20
<210> 321	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"	
<400> 321	
cttgggatt ccgttacca	20
<210> 322	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"	
<400> 322	
tgttaaacgg aatccaaag	20
<210> 323	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"	
<400> 323	
ttggagtccc tggtcctaga	20
<210> 324	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"

<400> 324

tctaggacca gggactccaa 20

<210> 325

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2 protein"

<400>

325

gggtggctgt caataaggtg 20

<210> 326

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PPFIBP2 protein"

<400> 326

caggcactaa aacaggtgca 20

<210> 327

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PPFIBP2 protein"

<400> 327

aggggataag gagtccctca 20

<210> 328
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PPFIBP2 protein"

<400> 328
ttgagaccca gaagctcgat 20

<210> 329
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PPFIBP2 protein"

<400> 329
gaaatttgcgcgtctgcacag 20

<210> 330
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PPFIBP2 protein"

<400> 330
ttacggggct gttaaaccag 20

<210> 331
<211> 20
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PPFIBP2 protein"

<400> 331

cagcaagtgg aacgctacaa 20

<210> 332

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PPFIBP2 protein"

<400> 332

tgccacagaa atcactggaa 20

<210> 333

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PPFIBP2 protein"

<400> 333

acacagaaaag tggctgggac 20

<210> 334

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding
PPFIBP2 protein"

<400> 334

ttctacactg acacgctggg 20

<210> 335

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a
nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding
PPFIBP2 protein"

<400> 335

ggcctggctc agtatgtgat 20

<210> 336

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a
nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding
PPFIBP2 protein"

<400> 336

agatcaaagg gatgagcaac agggacttct gccacagtga caatgaaatt gtgttgtgcc 60

<210> 337

<211> 2326

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 337

gtgaaaagag gactctcagg ggctcacagg ggctctcact gctgggtggc cctgccctcc 60

cttccccctc agcagggtgc ccggaagctg gaaccttggta atctggtaa ttagtttcag 120

accctgcact gagggccggcc aggtctcggt gctgcctccc ataggtgtg caccctgacc 180

ccgagaggga ggcgaggcgc tgcttgcga cagctagagg ctggcctgg gaggcagttt	240
gggtgcctt cccacactgc cctccctgcc ccggccatg ccccccagg ctgcctggc	300
ctggttattt tggtggccct cctgacccag ccaagggcac gaagctctgg gaagggatg	360
cccccgaggg tgccagtcga cttagctgc ccacccctca ggcccagcct ggcccccaag	420
ctccccactc tggtgccctg agcagccctg tggcaagca gcccggcca tggccgagca	480
cctggagctg ctggcagaga tgccatggt gggcaggatg agcacacagg agcggctgaa	540
gcatgccag aagcggcgcg cccagcaggta gaagatgtgg gcccaggctg agaaggagc	600
ccagggcaag aagggtcctg gggagcgtcc ccggaaaggag gcagccagcc aagggtcct	660
gaagcaggta ctctccctc ccagtgttgt ctcttgtgg gccgctgccc gaaatgac	720
ggaagaagtc cgccagttcc ttgggagtgg ggtcagccct gacttggcca acgaggacgg	780
cctgacggcc ctgaccagt gtcatttgc tgattccga gagatggtgc agcagctct	840
ggaggctggg gccaacatca atgcctgtga cagttagtgc tggacgcctc tgcatgtgc	900
ggccacactgc ggccacactgc acctggtgga gctgctcatc gccagttggcg ccaatctct	960
ggcggtaaac accgacggga acatgcccta tgacctgtgt gatgtgagc agacgctgga	1020
ctgcctggag actgccatgg ccgaccgtgg catcacccag gacagcatcg aggccgccc	1080
ggccgtgcca gaactgcgc tgctggacga catccggagc cggctgcagg ccggggcaga	1140
cctccatgcc cccctggacc acggggccac gctgctgcac gtcgcagccg ccaacgggtt	1200
cagcgaggcg gctgcccgc tgctggaaaca ccgagccagc ctgagcgcta aggaccaaga	1260
cggtggag ccgtgcacg ccggcccta ctggggccag gtccccctgg tggagctgct	1320
cgtggcgcac gggccgacc tgaacgcaaa gtccctgtatc gacgagacgc cccttgcgt	1380
gtgcggggac gaggaggtgc gggcaagct gctggagctg aagcacaagc acgacgcct	1440
cctgcgcgcc cagagccgcc agcgctcctt gctgcgcgc cgacactcca ggcgcggcag	1500
ccggggaaag gtggtaggc gggtagctt aacccagcgc accgacctgt accgcaagca	1560
gcacgcgcag gaggccatcg tgtggcaaca gcccggccc accagccgg agccggccga	1620
ggacaacgt gaccgcaga caggcgcaga gtcaggcccg ccgcggccgg aggaggacaa	1680
ccccgaagt gtcaggccgc acaatggccg agtaggggc tccccagtgc ggcattata	1740
ctccaagcga cttagaccgga gtgtctccta ccagctgagc cccctggaca gcaccacccc	1800
ccacaccctg gtccacgaca aggcccacca caccctggct gacctgaagc gccagcgc	1860
tgctgccaag ctgcagcgcac ccccacctga gggggccgag agccctgaga cagctgagcc	1920
tggcctgcctt ggtgacacgg tgaccccccgc gcctgactgt ggcttcaggg caggcgggaa	1980
cccacccctg ctcaagctca cagccccggc ggtggaggct cccgtggaga ggaggccgt	2040

ctgcctgctc atgtgaggct gttgctcagc atgcagggc cctgtcgccgg gcacagccca	2100
aggctgcctc cccacgggtgc gtgcctgggt gctgcgggtg cagcacggaa accccggctt	2160
ctactgtaca ggacactggc ccctctcagg tcagaagaca tgcctggagg gatgtctggc	2220
tgcaaagact attttatcc tgcaactttt gataaaggc tgtttgcca tgaaaaaaa	2280

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa	2326
-----------------------------------------------------	------

<210> 338

<211> 528

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 338

Met Ala Glu His Leu Glu Leu Leu Ala Glu Met Pro Met Val Gly Arg

1 5 10 15

Met Ser Thr Gln Glu Arg Leu Lys His Ala Gln Lys Arg Arg Ala Gln

20 25 30

Gln Val Lys Met Trp Ala Gln Ala Glu Lys Glu Ala Gln Gly Lys Lys

35 40 45

Gly Pro Gly Glu Arg Pro Arg Lys Glu Ala Ala Ser Gln Gly Leu Leu

50 55 60

Lys Gln Val Leu Phe Pro Pro Ser Val Val Leu Leu Glu Ala Ala Ala

65 70 75 80

Arg Asn Asp Leu Glu Glu Val Arg Gln Phe Leu Gly Ser Gly Val Ser

85 90 95

Pro Asp Leu Ala Asn Glu Asp Gly Leu Thr Ala Leu His Gln Cys Cys

100 105 110

Ile Asp Asp Phe Arg Glu Met Val Gln Gln Leu Leu Glu Ala Gly Ala

115 120 125

Asn Ile Asn Ala Cys Asp Ser Glu Cys Trp Thr Pro Leu His Ala Ala

130 135 140

Ala Thr Cys Gly His Leu His Leu Val Glu Leu Leu Ile Ala Ser Gly

145 150 155 160

Ala Asn Leu Leu Ala Val Asn Thr Asp Gly Asn Met Pro Tyr Asp Leu

165 170 175

Cys Asp Asp Glu Gln Thr Leu Asp Cys Leu Glu Thr Ala Met Ala Asp

180 185 190

Arg Gly Ile Thr Gln Asp Ser Ile Glu Ala Ala Arg Ala Val Pro Glu

195 200 205

Leu Arg Met Leu Asp Asp Ile Arg Ser Arg Leu Gln Ala Gly Ala Asp

210 215 220

Leu His Ala Pro Leu Asp His Gly Ala Thr Leu Leu His Val Ala Ala

225 230 235 240

Ala Asn Gly Phe Ser Glu Ala Ala Ala Leu Leu Leu Glu His Arg Ala

245 250 255

Ser Leu Ser Ala Lys Asp Gln Asp Gly Trp Glu Pro Leu His Ala Ala

260 265 270

Ala Tyr Trp Gly Gln Val Pro Leu Val Glu Leu Leu Val Ala His Gly

275 280 285

Ala Asp Leu Asn Ala Lys Ser Leu Met Asp Glu Thr Pro Leu Asp Val

290 295 300

Cys Gly Asp Glu Glu Val Arg Ala Lys Leu Leu Glu Leu Lys His Lys

305 310 315 320

His Asp Ala Leu Leu Arg Ala Gln Ser Arg Gln Arg Ser Leu Leu Arg

325 330 335

Arg Arg Thr Ser Ser Ala Gly Ser Arg Gly Lys Val Val Arg Arg Val

340 345 350

Ser Leu Thr Gln Arg Thr Asp Leu Tyr Arg Lys Gln His Ala Gln Glu

355 360 365

Ala Ile Val Trp Gln Gln Pro Pro Pro Thr Ser Pro Glu Pro Pro Glu

370 375 380

Asp Asn Asp Asp Arg Gln Thr Gly Ala Glu Leu Arg Pro Pro Pro

385 390 395 400

Glu Glu Asp Asn Pro Glu Val Val Arg Pro His Asn Gly Arg Val Gly

405 410 415

Gly Ser Pro Val Arg His Leu Tyr Ser Lys Arg Leu Asp Arg Ser Val

420 425 430

Ser Tyr Gln Leu Ser Pro Leu Asp Ser Thr Thr Pro His Thr Leu Val

435 440 445

His Asp Lys Ala His His Thr Leu Ala Asp Leu Lys Arg Gln Arg Ala

450 455 460

Ala Ala Lys Leu Gln Arg Pro Pro Pro Glu Gly Pro Glu Ser Pro Glu

465 470 475 480

Thr Ala Glu Pro Gly Leu Pro Gly Asp Thr Val Thr Pro Gln Pro Asp

485 490 495

Cys Gly Phe Arg Ala Gly Gly Asp Pro Pro Leu Leu Lys Leu Thr Ala

500 505 510

Pro Ala Val Glu Ala Pro Val Glu Arg Arg Pro Cys Cys Leu Leu Met

515 520 525

<210> 339

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"

<400> 339

gtgttgtcct tctggaggcc g 21

<210> 340

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"

<400> 340

gccgtcagggc cgtcctcggtt g 21

<210> 341
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"

<400> 341
 gctgccgaa atgacctgg 19
 <210> 342
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"
 <400> 342
 cggaatcat caatgcagc 19
 <210> 343
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"
 <400> 343
 gacgcctctg catgctgcgg 20
 <210> 344
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> R/note="Description of Artificial Sequence: reverse primer for"

amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"
 <400> 344

cacaggtcat agggcatgtt c 21
 <210> 345
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"
 <400> 345

gatgagcaga cgctggactg 20
 <210> 346
 <211> 18
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"

<400
 > 346
 ctccggatgt cgtccagc 18

<210> 347
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"
 <400> 347

caggccgggg cagacctc 18
 <210> 348
 <211> 21
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"

<400> 348

ggctcggtgt tccagcagca g

21

<210> 349

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"

<400> 349

gggagccgct gcacgcc

17

<210> 350

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"

<400> 350

cccgacaccc ctcgtccc

18

<210> 351

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"

<400

> 351

ctgcgcgccc agagccgc	18
<210> 352	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"	
<400> 352	
gcgtgctgct tgcggtaac	18
<210> 353	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"	
<400> 353	
gccagacagg cgccagagctc	20
<210> 354	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding PPP1R16A protein"	
<400> 354	
ctactcgccc atttgctcg	18
<210> 355	
<211> 81	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding PPP1R16A protein"

<400> 355

tctactgtac aggacactgg cccctctcg gtcagaagac atgcctggag ggatgtctgg 60
ctgcaaagac tattttatc c 81

<210> 356

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding
PPP1R16A protein"

<400> 356

ctgacggccc tgcaccagtg ctgcattgtat gatttcc 37

<210> 357

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding
PPP1R16A protein"

<400> 357

gactgccatg gccgaccgtg gcatcaccca g 31

<210> 358

<211> 30

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

PPP1R16A protein"

<400> 358

gctcgtggcg cacggggccg acctgaacgc 30

<210> 359

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

PPP1R16A protein"

<400> 359

gcgcgcggcag ccgcgggaag gtggtgagg 29

<210> 360

<211> 1539

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 360

gaattcgggg ggagggggca gtgtcctcc agccaggaca ggcattttgt tgggactggc 60

ggccatggag ctgaaggtgt gggtggtgg catccagcgt gtggctgtg ggtctcaga 120

gcagaccacc tgccaggaag tggtcatcgc actagccaa gcaataggcc agactggccg 180

ctttgtcgtt gtgcagcggc ttctggagaa ggagcggcag ttgctgccac aagagtgtcc 240

agtggcgcc caggccacct gcggacagt tgccagcgt gtccagtttgcctgaggcg 300

cacagggccc agcctagctg ggaggccctc ctcagacagc tgtccacccc cggaacgctg 360

cctaattcgt gccagccctc ctgtaaagcc acgggtgcg ctggctgtg agcccccaa 420

aacactgacc cccgagccag ccccccagct ctcacgcct gggctgcgg cccctgtgac 480

acccacacca ggctgctgca cagacctgcg gggcctggag ctcagggtgc agaggaatgc 540

tgaggagctg gcccatgagg cttctggga gcaagagctg cgccgggagc aggcccggga 600

gcgagaggga caggcacgccc tgcaggcaact aagtgcggcc actgctgagc atgcgcggc 660

gctgcaggcc ctggacgctc aggccctgc cctggaggct gagctgcagc tggcagcgga 720

ggccctggg ccccccac ctaggcattc tgccactgag cgccctgcacc aggacctggc 780

tgttcaggag cggcagatgt cggaggtgca gggcagccctg gctctggta gcccggccct 840

ggaggcagca gagcgagcct tgcaggctca ggctcaggag ctggaggagc tgaaccgaga	900
gctccgtcag tcaacactgc acgagttcat ccagcagacc gggctgcgc tgccaccgc	960
cccacggcct gacaggggcc ctcctggcac tcagggccct ctgcctccag ccagagagga	1020
gtccctcctg ggcgtccct ctgagtccca tgctggtgcc cagcctaggc cccgaggtagg	1080
ccccatgac gcagaactcc tggaggtac agcagtcct gccccagagt ggtgtcctct	1140

ggcagccag ccccaggctc tgtgacagcc tagtgaggc tgcaagacca tcctgccgg	1200
accacagaag gagagttggc ggtcacagag ggctccttg ccaggcagt ggaagccctg	1260
ggttggcct caggagctgg gggtgcaagt ggggactgcc ctgtccttg ccaggtgcc	1320
cagcacccctg gagaagcatg gggcgttagcc agctcgaaac ttgccaggcc ccaaaggcca	1380
cgactgcctg ttggggacag gagatgcattt gacagtgtgc tcaagctgtg ggcattgtgt	1440
tgccctgcggg agaggtcctt cactgtgtt acacagcaag agcatgtgtg tgccacttcc	1500
cctaccccaa cgtaaaacc tcaataact gcccgaagc	1539

<210> 361

<211> 373

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 361

Met Leu Leu Gly Leu Ala Ala Met Glu Leu Lys Val Trp Val Asp Gly

1 5 10 15

Ile Gln Arg Val Val Cys Gly Val Ser Glu Gln Thr Thr Cys Gln Glu

20 25 30

Val Val Ile Ala Leu Ala Gln Ala Ile Gly Gln Thr Gly Arg Phe Val

35 40 45

Leu Val Gln Arg Leu Arg Glu Lys Glu Arg Gln Leu Leu Pro Gln Glu

50 55 60

Cys Pro Val Gly Ala Gln Ala Thr Cys Gly Gln Phe Ala Ser Asp Val

65 70 75 80

Gln Phe Val Leu Arg Arg Thr Gly Pro Ser Leu Ala Gly Arg Pro Ser

85 90 95

Ser Asp Ser Cys Pro Pro Glu Arg Cys Leu Ile Arg Ala Ser Leu

100 105 110

Pro Val Lys Pro Arg Ala Ala Leu Gly Cys Glu Pro Arg Lys Thr Leu

115 120 125

Thr Pro Glu Pro Ala Pro Ser Leu Ser Arg Pro Gly Pro Ala Ala Pro

130 135 140

Val Thr Pro Thr Pro Gly Cys Cys Thr Asp Leu Arg Gly Leu Glu Leu

145 150 155 160

Arg Val Gln Arg Asn Ala Glu Glu Leu Gly His Glu Ala Phe Trp Glu

165 170 175

Gln Glu Leu Arg Arg Glu Gln Ala Arg Glu Arg Glu Gly Gln Ala Arg

180 185 190

Leu Gln Ala Leu Ser Ala Ala Thr Ala Glu His Ala Ala Arg Leu Gln

195 200 205

Ala Leu Asp Ala Gln Ala Arg Ala Leu Glu Ala Glu Leu Gln Leu Ala

210 215 220

Ala Glu Ala Pro Gly Pro Pro Ser Pro Met Ala Ser Ala Thr Glu Arg

225 230 235 240

Leu His Gln Asp Leu Ala Val Gln Glu Arg Gln Ser Ala Glu Val Gln

245 250 255

Gly Ser Leu Ala Leu Val Ser Arg Ala Leu Glu Ala Ala Glu Arg Ala

260 265 270

Leu Gln Ala Gln Ala Gln Glu Leu Glu Glu Leu Asn Arg Glu Leu Arg

275 280 285

Gln Cys Asn Leu Gln Gln Phe Ile Gln Gln Thr Gly Ala Ala Leu Pro

290 295 300

Pro Pro Pro Arg Pro Asp Arg Gly Pro Pro Gly Thr Gln Gly Pro Leu

305 310 315 320

Pro Pro Ala Arg Glu Glu Ser Leu Leu Gly Ala Pro Ser Glu Ser His

325 330 335

Ala Gly Ala Gln Pro Arg Pro Arg Gly Gly Pro His Asp Ala Glu Leu

340 345 350

Leu Glu Val Ala Ala Ala Pro Ala Pro Glu Trp Cys Pro Leu Ala Ala

355	360	365
Gln Pro Gln Ala Leu		
370		
<210>		
> 362		
<211> 19		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> Source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7 protein"		
<400> 362		
ctgccaggaa gtggtcatc 19		
<210> 363		
<211> 17		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> Source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7 protein"		
<400> 363		
gccgctgcac aagcaca 17		
<210> 364		
<211> 16		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220><221> Source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7 protein"		
<400> 364		
catggagctg aaggta 16		
<210> 365		
<211> 17		
<212> DNA		

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7 protein"

<400> 365

ctcaggacaa actggac

17

<210> 366

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7 protein"

<400> 366

gccactgagc gcctgc

16

<210> 367

<211> 17

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7 protein"

<400> 367

gtctgctgga tgaactg

17

<210> 368

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7 protein"

<400> 368

cagcagagcg agccttgcag	20
<210> 369	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7 protein"	
<400> 369	
ctgagtgcca ggaggc	17
<210> 370	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7 protein"	
<400> 370	
cacggcctga cagggcc	18
<210> 371	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7 protein"	
<400> 371	
gcctaggctg ggcac	15
<210> 372	
<211> 18	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><221> Source	

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7 protein"

<400> 372

ctctgagtcc catgctgg 18

<210> 373

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7 protein"

<400> 373

gacaccactc tggggc 16

<210> 374

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7 protein"

<400> 374

tgcgcaggct aggccc 16

<210> 375

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7 protein"

<400> 375

gccagaggac accactc 17

<210> 376

<211> 50

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding RASSF7 protein"

<400> 376

gagaggtcct tcactgtgt tacacagcaa gagcatgtgt gtgccacttc 50

<210> 377

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding RASSF7 protein"

<400> 377

agtgtcctcc gagccaggac aggcatgtt ttggactgg cggccatgg 51

<210> 378

<211> 55

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

RASSF7 protein"

<400> 378

gagccggccc ctggaggcag cagagcgagc cttgcaggct caggctcagg agctg 55

<210> 379

<211> 57

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding RASSF7 protein"

<400> 379

cggcctgaca gggccctcc tggcactcg ggccctctgc ctccagccag agaggag 57

<210> 380

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding RASSF7 protein"

<400> 380

gaggagctgg gccatgaggc cttctggag caagagctgc gccggagca ggccgggag 60

<210> 381

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Epitope of RASSF7"

<400> 381

Cys Thr Asp Leu Arg Gly Leu Glu Leu Arg Val Gln Arg Asn

1 5 10

<210> 382

<211> 1237

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 382

cgattcaggg gagggagcaa ctggagcctc aggccctcca gagtagtctg cctgaccacc 60

ctggagccca cagaagccca ggacgtctcc cgcgaaagcct cccctgtgt ggctgaggat 120

ggctgagcag cagggccggg agcttgaggc tgagtgcacc gtctgctgga accccttcaa 180

caacacgttc catacccca aatgctgga ttgctgccac tcctctgctgca tggaatgtct 240

ggcccacctc agccttgta ctccagccg ggcgcgcctg ctgtgcac tctgtgcac 300
 gcccacagtg ctggcctcag ggcgcctgt cactgactg cccacggaca ctgcctatgtc 360

cgcctgctc cgccggcgc cccaccatgt catccggaa ggccatcagc tgcctcaaa 420
 ggaccagccc aagagccgct acttcctcgcc ccagcctcaa gtctacacgc tggaccttgg 480
 ccccccgcct gggggccaga ctggccgc cccagacacg gcctctgcca ccgtgtctac 540
 gcccatcctc atccccagcc accactttt gagggagtgt ttccgcaacc ctcagttccg 600
 catcttgcc tacctgatgg ccgtcatcct cagtgtcact ctgttgcctca tattctccat 660
 cttttggacc aagcagttcc ttgggggtgt ggggtgagtg ctgttcccag acaagaaacc 720
 aaacctttt cggttgctgc tggatgtt gactacggag ctcatttgg tattgtttc 780

ctttttagtg ttgttattt tacaatccag ggattgtca ggccatgtgt ttgcttctgg 840
 gaacaatttt aaaaaaaaaac aaaaaaaaaacga aaagcttcaa ggactggag atgtggagcg 900
 acctccgggt gtgagtgtgg cgtcatggaa gggcagagaa gcggttctga ccacagagct 960
 ccacagcaag ttgtgcctaa gggctgcaca gtggatcca ggaacctgac tagccaaat 1020
 agcaagtgc atttctact ggagctgtttt caaaatcagt gcatattttt ttgagttgt 1080
 cttttactat ggggtgctaa aaaaaaaaaaa aaaattggaa agtgagttc aattctgtgg 1140
 gtaaatgtgt gttgtttct cttgaatgt ctgtccactg gttgcagtaa aagtgttctg 1200

tattcattaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaa 1237

<210> 383

<211> 192

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 383

Met Ala Glu Gln Gln Gly Arg Glu Leu Glu Ala Glu Cys Pro Val Cys

1 5 10 15

Trp Asn Pro Phe Asn Asn Thr Phe His Thr Pro Lys Met Leu Asp Cys

20 25 30

Cys His Ser Phe Cys Val Glu Cys Leu Ala His Leu Ser Leu Val Thr

35 40 45

Pro Ala Arg Arg Arg Leu Leu Cys Pro Leu Cys Arg Gln Pro Thr Val

50 55 60

Leu Ala Ser Gly Gln Pro Val Thr Asp Leu Pro Thr Asp Thr Ala Met

65	70	75	80
Leu Ala Leu Leu Arg Leu Glu Pro His His Val Ile Leu Glu Gly His			
85	90	95	
Gln Leu Cys Leu Lys Asp Gln Pro Lys Ser Arg Tyr Phe Leu Arg Gln			
100	105	110	
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Asp Leu Gly Pro Gln Pro Gly Gly Gln Thr			
115	120	125	
Gly Pro Pro Pro Asp Thr Ala Ser Ala Thr Val Ser Thr Pro Ile Leu			
130	135	140	
Ile Pro Ser His His Ser Leu Arg Glu Cys Phe Arg Asn Pro Gln Phe			
145	150	155	160
Arg Ile Phe Ala Tyr Leu Met Ala Val Ile Leu Ser Val Thr Leu Leu			
165	170	175	

Leu Ile Phe Ser Ile Phe Trp Thr Lys Gln Phe Leu Trp Gly Val Gly		
180	185	190

<210> 384

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183 protein"

<400> 384

gagaagctgg gctggag 17

<210> 385

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183 protein"

<400> 385

cagccacaca cgggga	16
<210> 386	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183 protein"	
<400> 386	
cagctgtgtg ctaagaacaa ag	22
<210> 387	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183 protein"	
<400> 387	
gccctgctgc tcagccatc	19
<210> 388	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183 protein"	
<400> 388	
gcagaaggca gcgaggac	18
<210> 389	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183 protein"

<400> 389

ggcagcaatc cagcatttt 20

<210> 390

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183 protein"

<400> 390

ctgcgtggaa tgtctggcc 19

<210> 391

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183 protein"

<400> 391

caagt cagtg acaggctgc 19

<210> 392

<211> 19

<212> DNA

<213

> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183 protein"

<400> 392

gtctacacgc tggaccttg 19

<210> 393

<211> 19

<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183 protein"
<400> 393

gatgcggAAC tgagggttg 19

<210> 394

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183 protein"

<400> 394

ctacctgatg gccgtcatc 19

<210> 395

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183 protein"

<400> 395

ccagcagcaa ccgaaaaag 19

<210> 396

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183 protein"

<400> 396

catgcgtgca gggctgca	18
<210> 397	
<211> 17	
<212> DNA	
<213>	
> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding	
RNF183 protein	
<400> 397	
gtgctgctct cccaggg	17
<210> 398	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for	
amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183 protein"	
<400> 398	
ccgtggaatc gattccag	19
<210> 399	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for	
amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183 protein"	
<400> 399	
ctgtttctca tatgggtcat tcg	23
<210> 400	
<211> 41	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

RNF183 protein"

<400> 400

atggctgagc agcaggccg ggagctttag gctgagtggcc c 41

<210> 401

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

RNF183 protein"

<400> 401

gcccacggac actgccatgc tcgcccgtcc 32

<210> 402

<211> 37

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

RNF183 protein"

<400> 402

ggaccagccc aagagccgct acttcctgct ccagcct 37

<210> 403

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

RNF183 protein"

<400> 403

cgctggacct tggcccccag cctggggcc ag 32

<210> 404

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding RNF183 protein"

<400> 404

gttccttgg ggtgtgggt gagtgctg 28

<210> 405

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding RNF183 protein"

<400> 405

cagtggatc caggaacctg actagccaa atagcaagtt gcatttctca ctggagctgc 60

<210> 406

<211> 1413

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 406

gcttcggcga aagcggct caacaaggga aacttattg ttccgtgg gcagtcgagg 60

atgtcggtga attacgcggc gggctgtcg ccgtacgcgg acaaggccaa gtgcggcctc 120

ccggagatct tcgacccccc ggaggagctg gagcggagg tgtggaaact ggcgaggctg 180

gtctggcagt cttccagtgt ggtgttccac acgggtgccg gcatcagcac tgcctctggc 240

atccccgact tcagggacaa actggcagag ctccacggga acatgttgtt ggaagaatgt	300
gccaagtgt a agacgcgat cgtccgagac acagtcgtgg gcaccatggg cctgaaggcc	360
acggggccgc tctgcaccgt ggctaaggca agggggctgc gagcctgcag gggagagctg	420
agggacacca tcctagactg ggaggactcc ctgcccggacc gggacctggc actcgccat	480
gaggccagca gatccggccc agcgggaacc tgccgctggc taccaaagcgc cggggaggcc	540
gcctggtcat cgtcaacctg cagccacca agcacgaccc ccatgtgtac ctccgcattcc	600

atggctacgt tgacgaggc atgaccggc tcatgaagca cctggggctg gagatccccg	660
cctgggacgg cccccgtgtg ctggagaggg cgctgccacc cctgccccgc ccgcccaccc	720
ccaagcttgg a gcccaaggag gaatctccca cccggatcaa cggtctatc cccggggcc	780
ccaagcagga gccctgcgcc cagcacaacg gtcagagcc cgccagcccc aaacgggagc	840
ggccaccagg ccctggggcc cacagacccc ccaaagggtt gaaggccaag ggggtcccc	900
gctgaccagg gtgttgggg agggtgggc tttttaga aactgtggat tcttttctc	960
tcgtggtctc acttttttac ttgtttctgt cccggggagc ctcagggctc tgagagctgt	1020

gctccaggcc aggggttaca cctgccctcc gtggccctc cctgggttcc agggccctt	1080
ggtgccgttc cgggaagaag ccacacccca gaggtgacag gtgagccctt gccacaccc	1140
agcctctgac ttgtgtgtt gtccagagggtt gaggctggc cctccctgtt ctccagctt	1200
aacaggagt aactccctt gtccccagggtt cctcccttcc gggcccccata cagccaccc	1260
taccccttcc ccatggggcc tgcaggagggtt gagacccacc ttgaagtggg ggtttagttag	1320
aggcttgcac tgccttggg gctggaggga gacgtgggtt caccaggctt ctggaaaagt	1380
cctcaatgca ataaaaacaa ttttttttcc gca	1413

<210> 407

<211> 187

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 407

Met Ser Val Asn Tyr Ala Ala Gly Leu Ser Pro Tyr Ala Asp Lys Gly

1 5 10 15

Lys Cys Gly Leu Pro Glu Ile Phe Asp Pro Pro Glu Glu Leu Glu Arg

20 25 30

Lys Val Trp Glu Leu Ala Arg Leu Val Trp Gln Ser Ser Ser Val Val

35 40 45

Phe His Thr Gly Ala Gly Ile Ser Thr Ala Ser Gly Ile Pro Asp Phe

50	55	60
Arg Asp Lys Leu Ala Glu Leu His Gly Asn Met Phe Val Glu Glu Cys		
65	70	75
Ala Lys Cys Lys Thr Gln Tyr Val Arg Asp Thr Val Val Gly Thr Met		
85	90	95
Gly Leu Lys Ala Thr Gly Arg Leu Cys Thr Val Ala Lys Ala Arg Gly		
100	105	110
Leu Arg Ala Cys Arg Gly Glu Leu Arg Asp Thr Ile Leu Asp Trp Glu		
115	120	125
Asp Ser Leu Pro Asp Arg Asp Leu Ala Leu Ala Asp Glu Ala Ser Arg		
130	135	140
Ser Gly Pro Ala Gly Thr Cys Arg Trp Leu Pro Ser Ala Gly Glu Ala		
145	150	155
Ala Trp Ser Ser Ser Thr Cys Ser Pro Pro Ser Thr Thr Ala Met Leu		
165	170	175
Thr Ser Ala Ser Met Ala Thr Leu Thr Arg Ser		
180	185	

<210> 408

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding
SIRT6 protein

<400> 408

ttgtggaaga atgtgccaag 20

<210> 409

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 409

ccttagccac ggtagcagag

19

<210> 410

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 410

tcttcaggatc tggtgttcca

20

<210> 411

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 411

ttggcacatt ctccacaaa

20

<210> 412

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 412

agctgaggga caccatccta

20

<210> 413

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 413

gcagggttac gatgaccag

19

<210> 414

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 414

gcttcctggc cagccaga

18

<210> 415

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 415

atgtaccagg cgtgtatggac

20

<210> 416

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 416

gcttcctggc cagccaga 18

<210> 417

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 417

ctaggatggc gtccctcagc 20

<210> 418

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 418

gagagctgac ggacaccatc 20

<210> 419

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 419

gtacccagcg tggatggacag 20

<210> 420

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 420

aggatgtcggtgaattacgc 20

<210> 421

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 421

aaagggtgggttcgaacttgg 20

<210> 422

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 422

tgtaagacgc agtacgtccg 20

<210> 423

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 423

gacttcaggg acaaactggc 20

<210> 424

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 424

actgggagga ctccctgc 18

<210> 425

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding SIRT6 protein"

<400> 425

tgtaagacgc agtacgtccg 20

<210> 426

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding SIRT6

protein"

<400> 426

tgtaagacgc agtacgtccg 20

<210> 427

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding SIRT6 protein"
<400> 427
tagactggga ggactccctg 20
<210> 428
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding SIRT6 protein"
<400> 428
gagtcggac catggaggag 20
<210> 429
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding SIRT6 protein"
<400> 429
gaagtgggg atcagtagag gcttgcactg ccttggggc tggagggaga 50
<210> 430
<211> 2859
<212> DNA
<213> Homo Sapiens

<400> 430

atgaacctgt gtggcctcat gccccatcttc cccgcgtcccc tcgaccagggt ggctgacatg	60
gaggagctga ccatctggaa acagcacacg gccacactgt ccaaggaccc cggccgggc	120
tttggcatgg cgtatctctgg aggccgagac cggccgggtg gatccatgggt tgtatctgac	180
gtggtaacctg gagggccggc ggagggcagg ctacagacag gcgaccacat cgtcatggtg	240
aacggggttt ccatggagaa tgccacactcc gcgtttgcca ttcagatact caagacactgc	300
accaaagatgg ccaacatcac agtgaaacgt ccccgaggaa tccacctgcc cgccaccaaa	360
gccagccccc ccagcccagg gcccaggac tcggatgaag acgtgggcc ccagcgggtg	420
gaggagggtgg accagggccg gggctatgac ggcgactcat ccagtggctc cggccgtcc	480
tgggacgagc gctcccgccg gccgaggcct ggtcgccggg gccggggccgg cagccatggg	540
cgttagggcc caggtgggtgg ctctgaggcc aacgggctgg ccctgggtgc cggcttaag	600
cggctgccac ggcaggacgt gcagatgaag cctgtgaagt cagtgtgtt gaagaggaga	660
gacagcgaag agtttggcgt caagctggc agtcagatct tcatcaagca cattacagat	720
tcgggcctgg ctgccccggca ccgtgggtg caggaaggag atctcattct acagatcaac	780
gggggtgtcta gccagaacct gtcactgaac gacacccggc gactgattga gaagtcaaaa	840
gggaagctaa gcctgctggt gctgagagat cgtggcagt tcctgggtgaa cattccgcct	900
gctgtcagtg acagcgcacag ctggcattt gaggaaaggcg tgaccatggc tggatgatgt	960
tcctctcccc ctgcagacat ctggacactc gcctcgaggc tatcgccaggc accaccatcc	1020
cacatcccac caccaccccg gcatgctcag cggagccccc agggcagcca gaccgactct	1080
cccggtggaga gtcccccggct tcggccggaa agttcagtag attccagaac catctcgaa	1140
ccagatgagc aacggtcaga gttgcccagg gaaagcagct atgacatcta cagagtggccc	1200
agcagtcaga gcatggagga tcgtgggtac agcccccaca cgcgtgtggt ccgttccctc	1260
aaggcaaga gcatcggtc gcccgtggca gggggcaatg acgtggcat cttcggtcc	1320
gggggtgcagg cggcagccccc ggccgacggg caggcatcc aggaggaga tcagattctg	1380
caggtgaatg acgtgccatt ccagaacctg acacggggagg aggcagtgc gttcctgtcg	1440
gggctgccac caggcgagga gatggagctg gtgacgcaga ggaagcagga cattttctgg	1500
aaaatggtgc agtcccgcgt gggtgactcc ttctacatcc gcactcactt tgagctggag	1560
cccgatccac cgtctggcct gggcttcacc cgtggcgcacg tttccacgt gctggacacg	1620
ctgcaccccg gccccgggca gagccacgca cgaggaggcc actggctggc ggtgcgcacgt	1680
ggtcgtgacc tgcggggagca agagcggggc atcattccca accagagcag ggcggagcag	1740
ctggccagcc tggaaagctgc ccagagggcc gtgggagtcg ggccggctc ctccggggc	1800

tccaatgctc gggccgagtt ctggcggctg cgggtcttc gtcgaggagc caagaagacc 1860
 actcagcgg a gccgtgagga cctctagct ctgaccgac agggccgcta cccgcctac 1920
 gaacgagtgg tttgcgaga agccagttc aagcgcgg tagtgcgtt gggacccgtg 1980

gccgacattg ctagcagaa gttgactgct gagatgcctg accagttga aatgcagag 2040
 actgtgtcca ggaccgacag cccctccaag atcatcaaac tagacaccgt gcggtgatt 2100
 gcagaaaaag acaagcatgc gtcctggat gtgaccctt ccgcctatcg a ggcctcaac 2160
 tatgtgcagt actacccat tttgttcttc ttcatcccc agagccggcc ggcctcaag 2220
 gcactgcgcc agtggctggc gcctgcctcc cgccgcagca cccgtgcctt ctacgcacaa 2280
 gcccagaagc tgcgaaaaca cagcagccac ctctcacag ccaccatccc tctgaatggc 2340
 acgagtgaca cctggatcca ggagctcaag gccatcatc gagagcagca gacgcggccc 2400

atctggacgg cggaaagatca gctggatggc tcctggagg acaacctaga cctccctcac 2460
 cacggcctgg ccgacagctc cgctgaccc agctgcgaca gccgcgttaa cagcgactac 2520
 gagacggacg gcgagggcgg cgcgtacacg gatggcgagg gctacacaga cggcgaggg 2580
 gggccctaca cggatgtgga ttagtggccc ccggctccag ccctggcccg gtcctggag 2640
 cccgtgcagg cagatgagtc ccagagcccg agggatcgtg ggagaatctc ggctcatcag 2700
 gggcccccagg tggacagccg ccaccccccgg gacagtgcc gacaggacag catgcgaacc 2760
 tatgaacggg aagccctgaa gaaaaagttt atgcgagtac atgatgcgga gtcctccgat 2820

gaagacggct atgactgggg tccggccact gacctgtga 2859

<210> 431

<211> 952

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 431

Met Asn Leu Cys Gly Leu Met Pro Ile Phe Pro Ala Pro Leu Asp Gln

1 5 10 15

Val Ala Asp Met Glu Glu Leu Thr Ile Trp Glu Gln His Thr Ala Thr

20 25 30

Leu Ser Lys Asp Pro Arg Arg Gly Phe Gly Ile Ala Ile Ser Gly Gly

35 40 45

Arg Asp Arg Pro Gly Gly Ser Met Val Val Ser Asp Val Val Pro Gly

50 55 60

Gly Pro Ala Glu Gly Arg Leu Gln Thr Gly Asp His Ile Val Met Val
 65 70 75 80
 Asn Gly Val Ser Met Glu Asn Ala Thr Ser Ala Phe Ala Ile Gln Ile
 85 90 95
 Leu Lys Thr Cys Thr Lys Met Ala Asn Ile Thr Val Lys Arg Pro Arg
 100 105 110

 Arg Ile His Leu Pro Ala Thr Lys Ala Ser Pro Ser Ser Pro Gly Arg
 115 120 125
 Gln Asp Ser Asp Glu Asp Asp Gly Pro Gln Arg Val Glu Glu Val Asp
 130 135 140
 Gln Gly Arg Gly Tyr Asp Gly Asp Ser Ser Ser Gly Ser Gly Arg Ser
 145 150 155 160
 Trp Asp Glu Arg Ser Arg Arg Pro Arg Pro Gly Arg Arg Gly Arg Ala
 165 170 175

 Gly Ser His Gly Arg Arg Ser Pro Gly Gly Ser Glu Ala Asn Gly
 180 185 190
 Leu Ala Leu Val Ser Gly Phe Lys Arg Leu Pro Arg Gln Asp Val Gln
 195 200 205
 Met Lys Pro Val Lys Ser Val Leu Val Lys Arg Arg Asp Ser Glu Glu
 210 215 220
 Phe Gly Val Lys Leu Gly Ser Gln Ile Phe Ile Lys His Ile Thr Asp
 225 230 235 240

 Ser Gly Leu Ala Ala Arg His Arg Gly Leu Gln Glu Gly Asp Leu Ile
 245 250 255
 Leu Gln Ile Asn Gly Val Ser Ser Gln Asn Leu Ser Leu Asn Asp Thr
 260 265 270
 Arg Arg Leu Ile Glu Lys Ser Glu Gly Lys Leu Ser Leu Leu Val Leu
 275 280 285
 Arg Asp Arg Gly Gln Phe Leu Val Asn Ile Pro Pro Ala Val Ser Asp
 290 295 300

 Ser Asp Ser Ser Pro Leu Glu Glu Gly Val Thr Met Ala Asp Glu Met

305	310	315	320
Ser Ser Pro Pro Ala Asp Ile Ser Asp Leu Ala Ser Glu Leu Ser Gln			
325	330	335	
Ala Pro Pro Ser His Ile Pro Pro Pro Arg His Ala Gln Arg Ser			
340	345	350	
Pro Glu Ala Ser Gln Thr Asp Ser Pro Val Glu Ser Pro Arg Leu Arg			
355	360	365	
Arg Glu Ser Ser Val Asp Ser Arg Thr Ile Ser Glu Pro Asp Glu Gln			
370	375	380	
Arg Ser Glu Leu Pro Arg Glu Ser Ser Tyr Asp Ile Tyr Arg Val Pro			
385	390	395	400
Ser Ser Gln Ser Met Glu Asp Arg Gly Tyr Ser Pro Asp Thr Arg Val			
405	410	415	
Val Arg Phe Leu Lys Gly Lys Ser Ile Gly Leu Arg Leu Ala Gly Gly			
420	425	430	
Asn Asp Val Gly Ile Phe Val Ser Gly Val Gln Ala Gly Ser Pro Ala			
435	440	445	
Asp Gly Gln Gly Ile Gln Glu Gly Asp Gln Ile Leu Gln Val Asn Asp			
450	455	460	
Val Pro Phe Gln Asn Leu Thr Arg Glu Glu Ala Val Gln Phe Leu Leu			
465	470	475	480
Gly Leu Pro Pro Gly Glu Glu Met Glu Leu Val Thr Gln Arg Lys Gln			
485	490	495	
Asp Ile Phe Trp Lys Met Val Gln Ser Arg Val Gly Asp Ser Phe Tyr			
500	505	510	
Ile Arg Thr His Phe Glu Leu Glu Pro Ser Pro Ser Gly Leu Gly			
515	520	525	
Phe Thr Arg Gly Asp Val Phe His Val Leu Asp Thr Leu His Pro Gly			
530	535	540	
Pro Gly Gln Ser His Ala Arg Gly Gly His Trp Leu Ala Val Arg Met			
545	550	555	560

Gly Arg Asp Leu Arg Glu Gln Glu Arg Gly Ile Ile Pro Asn Gln Ser
 565 570 575
 Arg Ala Glu Gln Leu Ala Ser Leu Glu Ala Ala Gln Arg Ala Val Gly
 580 585 590
 Val Gly Pro Gly Ser Ser Ala Gly Ser Asn Ala Arg Ala Glu Phe Trp
 595 600 605
 Arg Leu Arg Gly Leu Arg Arg Gly Ala Lys Lys Thr Thr Gln Arg Ser
 610 615 620

Arg Glu Asp Leu Ser Ala Leu Thr Arg Gln Gly Arg Tyr Pro Pro Tyr
 625 630 635 640
 Glu Arg Val Val Leu Arg Glu Ala Ser Phe Lys Arg Pro Val Val Ile
 645 650 655
 Leu Gly Pro Val Ala Asp Ile Ala Met Gln Lys Leu Thr Ala Glu Met
 660 665 670
 Pro Asp Gln Phe Glu Ile Ala Glu Thr Val Ser Arg Thr Asp Ser Pro
 675 680 685

Ser Lys Ile Ile Lys Leu Asp Thr Val Arg Val Ile Ala Glu Lys Asp
 690 695 700
 Lys His Ala Leu Leu Asp Val Thr Pro Ser Ala Ile Glu Arg Leu Asn
 705 710 715 720
 Tyr Val Gln Tyr Tyr Pro Ile Val Val Phe Phe Ile Pro Glu Ser Arg
 725 730 735
 Pro Ala Leu Lys Ala Leu Arg Gln Trp Leu Ala Pro Ala Ser Arg Arg
 740 745 750

Ser Thr Arg Arg Leu Tyr Ala Gln Ala Gln Lys Leu Arg Lys His Ser
 755 760 765
 Ser His Leu Phe Thr Ala Thr Ile Pro Leu Asn Gly Thr Ser Asp Thr
 770 775 780
 Trp Tyr Gln Glu Leu Lys Ala Ile Ile Arg Glu Gln Gln Thr Arg Pro
 785 790 795 800
 Ile Trp Thr Ala Glu Asp Gln Leu Asp Gly Ser Leu Glu Asp Asn Leu

805 810 815

Asp Leu Pro His His Gly Leu Ala Asp Ser Ser Ala Asp Leu Ser Cys

820 825 830

Asp Ser Arg Val Asn Ser Asp Tyr Glu Thr Asp Gly Glu Gly Ala

835 840 845

Tyr Thr Asp Gly Glu Gly Tyr Thr Asp Gly Glu Gly Pro Tyr Thr

850 855 860

Asp Val Asp Asp Glu Pro Pro Ala Pro Ala Leu Ala Arg Ser Ser Glu

865 870 875 880

Pro Val Gln Ala Asp Glu Ser Gln Ser Pro Arg Asp Arg Gly Arg Ile

885 890 895

Ser Ala His Gln Gly Ala Gln Val Asp Ser Arg His Pro Gln Gly Gln

900 905 910

Trp Arg Gln Asp Ser Met Arg Thr Tyr Glu Arg Glu Ala Leu Lys Lys

915 920 925

Lys Phe Met Arg Val His Asp Ala Glu Ser Ser Asp Glu Asp Gly Tyr

930 935 940

Asp Trp Gly Pro Ala Thr Asp Leu

945 950

<210> 432

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 432

ccctcgacca ggtggctgac 20

<210> 433

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 433

cctccagaga tcgcaatgc 19

<210> 434

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 434

gtatctgacg tggtaacctg 19

<210> 435

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 435

ggcaaacgcg gaggtggcat tc 22

<210> 436

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 436

cggggtttcc atggagaatg 20

<210> 437
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"
<400> 437
gcgggcagggt ggatcctcc 19
<210> 438
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 438
gcaggacgtg cagatgaagc 20
<210> 439
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"
<400> 439
cccgaaatctg taatgtgctt g 21
<210> 440
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 440

gtgggctgca ggaaggagat c 21

<210> 441

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 441

gaactgcccc cggatctctca gc 22

<210> 442

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 442

gatcgtgggc agttcctgg 19

<210> 443

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 443

gatgtctgca gggggagagg 20

<210> 444

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 444

cacccggca tgctcagcg 19

<210> 445

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 445

ccgagatgg tctggaatc 19

<210> 446

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 446

gagtcccg cttcgccgg 19

<210> 447

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 447

cgatcctcca tgctctgact g 21

<210> 448

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 448

gtgcaggcgg gcagcccg 18

<210> 449

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 449

gtcctgttc ctctgcgtc 19

<210> 450

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 450

cgagagcagc agacgcggcc 20

<210> 451

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3 protein"

<400> 451

gaggtcagcg gagctgtcg 19

<210> 452

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding TJP3 protein"

<400> 452

cagggacagt ggcgacagga cagcatgcga acctatgaac gggaaaggccct gaagaaaaag 60

<210> 453

<211> 42

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding TJP3 protein"

<400> 453

gaacagcaca cggccacact gtccaaggac ccccgccggg gc 42

<210> 454

<211> 54

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding TJP3 protein"

<400> 454

accaagatgg ccaacatcac agtcaaacgt ccccgaggta tccacctgcc cgcc 54

<210> 455
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding TJP3 protein"

<400> 455
 cagtgacagc gacagctcgc cattggagga aggcgtgacc atggctgatg agat 54

<210> 456
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding TJP3 protein"

<400> 456
 cgagtggtgt tgcgagaagc cagttcaag cgcccgtag tgatcctgg accc 54

<210> 457
 <211> 85
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Partial recombinant amino acid sequence of TJP3"

<400> 457
 Asp Glu Pro Pro Ala Pro Ala Leu Ala Arg Ser Ser Glu Pro Val Gln
 1 5 10 15
 Ala Asp Glu Ser Gln Ser Pro Arg Asp Arg Gly Arg Ile Ser Ala His
 20 25 30
 Gln Gly Ala Gln Val Asp Ser Arg His Pro Gln Gly Gln Trp Arg Gln

35 40 45

Asp Ser Met Arg Thr Tyr Glu Arg Glu Ala Leu Lys Lys Lys Phe Met

50 55 60

Arg Val His Asp Ala Glu Ser Ser Asp Glu Asp Gly Tyr Asp Trp Gly

65 70 75 80

Pro Ala Thr Asp Leu

85

<210> 458

<211> 1938

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 458

ggggcgcttc ctggggccgc gcgtccaggg agctgtgccg tccgcccgtc cgtctgccc 60

caggcattgc ccgagccagc cgagccgcca gagccgcggg ccgcgggggt gtcgcgggcc 120

caaccccagg atgtcccct gcgcctcctg cctaccggg tctctactgc tctggcgct 180

gctactgttg ctctggat cagttctcc tcaggattct gaagagcccg acagctacac 240

ggaatgcaca gatggctatg agtggaccc agacagccag cactgcccgg atgtcaacga 300

gtgtctgacc atccctgagg cctgcaaggg ggaaatgaag tgcataacc actacgggg 360

ctacttgtc ctgcggcgct ccgctgccgt catcaacgac ctacacggcg agggaccccc 420

gccaccagtg cctcccgctc aacacccaa cccctgcaca ccaggctatg agcccgacga 480

tcaggacagc tgtgtggatg tggacgagtg tgcccaggcc ctgcacgact gtcgccccag 540

ccaggactgc cataacttgc ctggctccta tcagtgcacc tgccctgatg gttaccgcaa 600

gatcgggccc gagtgtgtgg acatagacga gtgcgcgtac cgctactgcc agcaccgctg 660

cgtgaacctg cctggctcttccgtgcata gtcgcggccgg ggttccagc tggggctaa 720

caaccgctcc tggatgtatg tggatgtgg tgacatgggg gccccatgcg agcagcgctg 780

cttcaactcc tatggaccc tccgtgtcg ctgcaccag ggctatgagc tgcacggaa 840

tggcttctcc tgcagtgata ttgatgatgt tagctactcc agtacctct gtcagtgcc 900

ctgcgtcaac gagccaggcc gtttctcctg ccactgccc cagggttacc agctgctggc 960

cacacgcctc tgccaagaca ttgatgatgt tgagtctggt ggcgcaccagt gctccgaggc 1020

ccaaacctgt gtcaacttcc atggggctca ccgctgcgtg gacaccaacc gtcgcgtgg 1080

gccttacatc caggctctcg agaaccgctg tctctgccc gcctccaacc ctctatgtcg 1140

agagcagcct tcatccattg tgcaccgcta catgaccatc acctcgaggc ggagcgtgcc 1200
 cgctgacgtg ttccagatcc aggcgaccc cgtctacccc ggtgcctaca atgccttca 1260
 gatccgtgct gaaaactcgc agggggactt ttacattagg caaatcaaca acgtcagcgc 1320
 catgcggc ctcgcccggc cggtgacggg ccccccggag tacgtgtgg acctggagat 1380

ggtcaccatg aattccctca tgagctacgg ggccagctct gtactgaggc tcaccgttt 1440
 tgttagggcc tacacccctt gaggagcagg agggagccac cttccctgca gctaccctag 1500
 ctgaggagcc ttttgtgagg ggcagaatga gaaaggcaat aaaggagaa agaaagtcc 1560
 ggtggctgag gtggcgggt cacactgcag gaagcctcag gctggggcag ggtggcactt 1620
 gggggggcag gccaagttca cctaaatggg ggtctctata tttcaggcc cagggcccc 1680
 cattgacagg agctgggagc tctgcaccac gagttcagt cacccgaga ggagaggagg 1740
 taacgaggag ggccggactcc aggccccggc ccagagattt ggacttggct ggcttgcagg 1800

ggtcctaaga aactccactc tggacagcgc caggaggccc tgggttccat tcctaactct 1860
 gcctcaaact gtacatttg ataagcccta gtagttccct gggctgttt ttctataaaa 1920
 cgaggcaact ggactgtt 1938

<210> 459

<211> 443

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 459

Met Leu Pro Cys Ala Ser Cys Leu Pro Gly Ser Leu Leu Leu Trp Ala

1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Ser Ala Ser Pro Gln Asp Ser Glu Glu

20 25 30

Pro Asp Ser Tyr Thr Glu Cys Thr Asp Gly Tyr Glu Trp Asp Pro Asp

35 40 45

Ser Gln His Cys Arg Asp Val Asn Glu Cys Leu Thr Ile Pro Glu Ala

50 55 60

Cys Lys Gly Glu Met Lys Cys Ile Asn His Tyr Gly Tyr Leu Cys

65 70 75 80

Leu Pro Arg Ser Ala Ala Val Ile Asn Asp Leu His Gly Glu Gly Pro

85 90 95

Pro Pro Pro Val Pro Pro Ala Gln His Pro Asn Pro Cys Pro Pro Gly

100 105 110

Tyr Glu Pro Asp Asp Gln Asp Ser Cys Val Asp Val Asp Glu Cys Ala

115 120 125

Gln Ala Leu His Asp Cys Arg Pro Ser Gln Asp Cys His Asn Leu Pro

130 135 140

Gly Ser Tyr Gln Cys Thr Cys Pro Asp Gly Tyr Arg Lys Ile Gly Pro

145 150 155 160

Glu Cys Val Asp Ile Asp Glu Cys Arg Tyr Arg Tyr Cys Gln His Arg

165 170 175

Cys Val Asn Leu Pro Gly Ser Phe Arg Cys Gln Cys Glu Pro Gly Phe

180 185 190

Gln Leu Gly Pro Asn Asn Arg Ser Cys Val Asp Val Asn Glu Cys Asp

195 200 205

Met Gly Ala Pro Cys Glu Gln Arg Cys Phe Asn Ser Tyr Gly Thr Phe

210 215 220

Leu Cys Arg Cys His Gln Gly Tyr Glu Leu His Arg Asp Gly Phe Ser

225 230 235 240

Cys Ser Asp Ile Asp Glu Cys Ser Tyr Ser Ser Tyr Leu Cys Gln Tyr

245 250 255

Arg Cys Val Asn Glu Pro Gly Arg Phe Ser Cys His Cys Pro Gln Gly

260 265 270

Tyr Gln Leu Leu Ala Thr Arg Leu Cys Gln Asp Ile Asp Glu Cys Glu

275 280 285

Ser Gly Ala His Gln Cys Ser Glu Ala Gln Thr Cys Val Asn Phe His

290 295 300

Gly Gly Tyr Arg Cys Val Asp Thr Asn Arg Cys Val Glu Pro Tyr Ile

305 310 315 320

Gln Val Ser Glu Asn Arg Cys Leu Cys Pro Ala Ser Asn Pro Leu Cys

325 330 335

Arg Glu Gln Pro Ser Ser Ile Val His Arg Tyr Met Thr Ile Thr Ser

340	345	350
Glu Arg Ser Val Pro Ala Asp Val Phe Gln Ile Gln Ala Thr Ser Val		
355	360	365
Tyr Pro Gly Ala Tyr Asn Ala Phe Gln Ile Arg Ala Gly Asn Ser Gln		
370	375	380
Gly Asp Phe Tyr Ile Arg Gln Ile Asn Asn Val Ser Ala Met Leu Val		
385	390	395
Leu Ala Arg Pro Val Thr Gly Pro Arg Glu Tyr Val Leu Asp Leu Glu		
405	410	415

Met Val Thr Met Asn Ser Leu Met Ser Tyr Arg Ala Ser Ser Val Leu		
420	425	430
Arg Leu Thr Val Phe Val Gly Ala Tyr Thr Phe		
435	440	

<210> 460	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2 protein"	
<400> 460	
tgctttggg atcagttct 20	

<210> 461	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><221> Source	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2 protein"	
<400> 461	
cctcaggat ggtcagacac 20	
<210> 462	

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2 protein"

<400> 462

tgcccaccag gctatgag 18

<210> 463

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2 protein"

<400> 463

caggcaagtt atggcagtcc 20

<210> 464

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2 protein"

<400> 464

aacttgccctg gctcttatca 20

<210> 465

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2 protein"

<400> 465

gtgctggcag tagcggtag 19

<210> 466

<211> 18

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2 protein"

<400> 466

ggcctaaca ccgctcct 18

<210> 467

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2 protein"

<400> 467

cgacacagga aggtccata 20

<210> 468

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2 protein"

<400> 468

tatggacct tcctgtgtcg 20

<210> 469

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2 protein"

<400> 469

gatgcagcgg tactgacaga 20

<210> 470

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2 protein"

<400> 470

gtcagtaccg ctgcataaac 20

<210> 471

<211> 20

<212> DNA

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2 protein"

<400> 471

cgcaccagac tcacactcat 20

<210> 472

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2 protein"

<400> 472

gtggagccct acatccaggt 20

<210> 473
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2 protein"
<400> 473
tccgagggtga tggtcatgt 20
<210> 474
<211> 50
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a
nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding
EFEMP2 protein"
<400> 474
ttcatccatt gtgcaccgct acatgaccat cacctcgag cggagcgtgc 50
<210> 475
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a
nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding
EFEMP2 protein"
<400> 475
gaagagcccg acagctacac 20
<210> 476
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding EFEMP2 protein"

<400> 476

caggcaagtt atggcagtcc 20

<210> 477

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

EFEMP2 protein"

<400> 477

cctgatggtt accgcaagat 20

<210> 478

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding EFEMP2 protein"

<400> 478

gtgaacgagt gtgacatggg 20

<210> 479

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding

EFEMP2 protein"

<400> 479

atggcttctc ctgcagtgtat 20

<210> 480

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding EFEMP2 protein"

<400> 480

acgcctctgc caagacattt 19

<210> 481

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding EFEMP2 protein"

<400> 481

atgtcgagag cagccttcat 20

<210> 482

<211> 2210

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 482

agccgcggcc tcaactaaaa gtggccattt accttcaag ctttcgagca gtgatgcaat 60

agaatagtat ttcaaagaaa aatgcttatac gaaattttgg atccgggttt cccgtgattt 120

ttaagggttt cttaaaaaa gtaggtcaca tttcaagtag gtcatatttc gggggcgggt 180

gcccacacaa ggagatgagt ttccactaag gccagggggc ctccaaacggg gttggaggtt 240

agaatcccag gtagggtaga ggtgccgaga tccttccgaa tcccaacccct ggggcgtcag 300

ccctgcaggg aatggcagag acactctccg gactgaggga accgaggcca gtcaccaagc	360
cccttccggg cgcgcaggcg atcagtgggt gaccgcccgt gcgaggact ttgtcatccg	420
tcctccagga tctggggaga aagagccca tccctctct ctctgccacc atttcggaca	480
ccccgcaggg actcgtttg ggattcgac tgacttcaag gaaggacgca aaccctctc	540
tgaccccgac tcggcgccc acctgtttt gccgcgtga ccctctctc atgaccctgc	600
ggtcgccttga gcccctccggg aatggcgaaa aagggacgca gagccagtgg gggaccgccc	660
ggtcggcgga ggagccatcc ccgcaggcgca cgctctggc gaaggccctg cgggagctcg	720
gtcagacagg atggtaatgg ggaagttatga ctgttaatga agccaaagag aaattaaag	780
aggcaccaga aggaacttc ttgatttagat atagctcgca ttcaagactac ctactaaca	840
tatctgttaa aacatcagct ggaccaacta atcttcaat cgaataccaa gacggaaaat	900
tcagatttggc ctctatcata tgtgtcaat ccaagctaa acaatttgc agtgtggttc	960
atctgatcga ctactatgtt cagatgtgca aggataagcg gacagggtca gaagcccccc	1020
ggaaacggcac tgttcacctt tatctgacca aaccgctcta cacgtcagca ccatctctc	1080
agcatctctg taggctcacc attaacaat gtaccggcgtc catctggga ctgcctttac	1140
caacaagact aaaagattac ttggaaagat ataaattcca ggtataatgt ttctctttt	1200
tttaaacatg tctcacatag agtacatccg aatgcagcta tgtaaaagag aaccaaaaact	1260
ttagtgctt ggataactat atggaaatgt ttcttcaagaac agctgaagct aatctaattt	1320
aaatttaaaca gcttgaagag gtagcttagt gtttaaagt cctccagata ctttacctg	1380
agtgtatgtt cccttccaa ggctgacca gacctgttga tccttttaga ttaaaaataa	1440
aatgtcgcat gtaaaggctg aagtgcgtt ttatcagaat gccttgcctt cttaggttct	1500
tttccattat gtcaaaggctc caggctccag taggagagaa agaactcctc ataggaatac	1560
tgaagaagt ggaaggaaacc aagctgacac aggctcaact gcaatttgc atgcctgt	1620
atcagagatct cttggccatt ttatattttt cattctgtat tacctaggat ttttgttaaa	1680
cagatgtatgt atgtgatgtt ttatcccatt ttatgcattt aaccaaatca accaaaaaaa	1740
gtgaccatga agtcctgtat ttgtttttt actacatgtt ggaactctca tgtgaatgt	1800
tactgtatgtt atccattcta tgggagcctt atttcagaaa tatttcaaac tgggtcaaat	1860
ggaaaagact ttctctttt cttttttttt aaagacaaga atatcatgtt atacagggtc	1920
aactcaatcc ccgttaataa aaaccaatgtt aggtataggc attctaccct ttgttttttt	1980
tgtgtcccaa cctgttgcctt ttgtttttt gggaaatggct ttagaaatat ccaagttgtc	2040
tttggaaatgtt ctaaccatgg acataaacag ttgttccct tctactgtt agaatacttt	2100

gacttaattt tcttccagat acagggggat acctgcctgt tttcaaagt gtttattac 2160

tgctgttact atttgattag aatgtattaa ataaaaaaaaa cctgatttct 2210

<210> 483

<211> 198

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 483

Met Thr Leu Arg Cys Leu Glu Pro Ser Gly Asn Gly Gly Glu Gly Thr

1 5 10 15

Arg Ser Gln Trp Gly Thr Ala Gly Ser Ala Glu Glu Pro Ser Pro Gln

20 25 30

Ala Ala Arg Leu Ala Lys Ala Leu Arg Glu Leu Gly Gln Thr Gly Trp

35 40 45

Tyr Trp Gly Ser Met Thr Val Asn Glu Ala Lys Glu Lys Leu Lys Glu

50 55 60

Ala Pro Glu Gly Thr Phe Leu Ile Arg Asp Ser Ser His Ser Asp Tyr

65 70 75 80

Leu Leu Thr Ile Ser Val Lys Thr Ser Ala Gly Pro Thr Asn Leu Arg

85 90 95

Ile Glu Tyr Gln Asp Gly Lys Phe Arg Leu Asp Ser Ile Ile Cys Val

100 105 110

Lys Ser Lys Leu Lys Gln Phe Asp Ser Val Val His Leu Ile Asp Tyr

115 120 125

Tyr Val Gln Met Cys Lys Asp Lys Arg Thr Gly Pro Glu Ala Pro Arg

130 135 140

Asn Gly Thr Val His Leu Tyr Leu Thr Lys Pro Leu Tyr Thr Ser Ala

145 150 155 160

Pro Ser Leu Gln His Leu Cys Arg Leu Thr Ile Asn Lys Cys Thr Gly

165 170 175

Ala Ile Trp Gly Leu Pro Leu Pro Thr Arg Leu Lys Asp Tyr Leu Glu

180 185 190

Glu Tyr Lys Phe Gln Val

195

<210> 484

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding SOCS2 protein"

<400> 484

agtccaccaag ccccttcc

18

<210> 485

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding SOCS2 protein"

<400> 485

gcttttctc cccagatcct

20

<210> 486

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding SOCS2 protein"

<400> 486

gggactgcct ttaccaacaa

20

<210> 487

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for amplifying the nucleotide sequence encoding SOCS2 protein"

<400> 487

tttacatagc tgcattcgga ga 22

<210> 488

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a

nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding SOCS2 protein"

<400> 488

agtgtggttc atctgatcga ctactatgtt cagatgtgca aggataagcg gacaggtcca 60

<210> 489

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding SOCS2 protein"

<400> 489

gactttgtca tccgtcctcc 20

<210> 490

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding SOCS2 protein"

<400> 490

acttggaga atataaattc caggt 25

<210> 491

<211> 2287

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 491

gaatctacaa taagacaaat ttcaaataa gttgctccac tatactgcat aagcagttt 60

gaatcttaag cagatgcaaa aagaataaag caaatggag gaaaaaaaaag gccgataaag 120

tttctggcta caatacaaga gacatatcat taccatatga tctaattgtgg gtgtcagccg 180

gattgtgttc attgagggaa accttatttt ttaactgtgc tatggagtag aagcaggagg 240

ttttcaacct agtcacagag cagcacctac cccctctcc tttccacacc tgcaaactct 300

tttacttggg ctgaatattt agtgaatta catctcagct ttgagggctc ctgtggcaaa 360

ttcccgatt aaaaggttcc ctggttgtga aaatacatga gataaatcat gaaggccact 420

atcatctcc ttctgcttgc acaagttcc tgggctggac cgttcaaca gagaggctta 480

tttgacttta tgctagaaga tgaggcttct gggataggcc cagaagttcc tcatgaccgc 540

gacttcgagc cctccctagg cccagtgtgc ccctccgct gtcaatgccat tttcgagt 600

gtccagtgtt ctgatttggg tctggacaaa gtgccaagg atcttcccc tgacacaact 660

ctgcttagacc tgcaaaacaa caaaataacc gaaatcaaag atggagactt taagaacctg 720

aagaaccttc acgcattgtat tcttgtcaac aataaaatata gcaaagtttag tcctggagca 780

tttacacctt tggtaagtt ggaacgactt tatctgtcca agaatcagct gaaggaaatg 840

ccagaaaaaa tgcccaaaac tcttcaggag ctgcgtcccc atgagaatga gatcaccaaa 900

gtgcgaaaag ttacttcaa tggactgaac cagatgattt tcatagaact gggcaccaat 960

ccgctgaaga gctcaggaat tgaaaatggg gcttccagg gaatgaagaa gctctctac 1020

atccgcattt ctgataccaa tatcaccaggc attcctcaag gtcttcctcc ttcccttacg 1080

gaattacatc ttgatggcaaa caaaatcagc agagttgatc cagctagcct gaaaggactg 1140

aataattttt ctaagttggg attgagtttc aacagcatct ctgctgttga caatggctct 1200

ctggccaaca cgccctatct gagggagctt cacttggaca acaacaagct taccagagta 1260

cctgggtggc tggcagagca taagtagatc caggttgtct accttcataa caacaatatc 1320

tctgttagttt gatcaagtga ctctgcccc cctggacaca acaccaaaaa ggcttcttat 1380

tcgggtgtga gtctttcag caacccggc cagttactggg agatacagcc atccaccc 1440

agatgtgtct acgtgcgctc tgccattcaa ctggaaact ataagtaatt ctcagaag	1500
ccctcatttt tataacctgg caaaatcttg ttaatgtcat tgctaaaaaa taaataaaag	1560
ctagatactg gaaaccta ac tgcaatgtgg atgtttacc cacatgactt attatgcata	1620
aagccaaatt tccagttaa gtaattgcct acaataaaaaa gaaatttgc ctgcatttt	1680
cagaatcatc ttttgaagtt ttctgttgat gttaactgag ctactagaga tattcttatt	1740
tcactaaatg taaaatttgg agtaaatata tattgtcaata tttagtaaag cttttctttt	1800

tgactggct agagaactga tggtaatt taccctctg ctaaataaat attaaaacta 2280
tcatgtg 2287

<210> 492

<211> 359

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 492

Met Lys Ala Thr Ile Ile Leu Leu Leu Leu Ala Gln Val Ser Trp Ala

Gly Pro Phe Gln Gln Arg Gly Leu Phe Asp Phe Met Leu Glu Asp Glu

20 25 30

Ala Ser Gly Ile Gly Pro Glu Val Pro Asp Asp Arg Asp Phe Glu Pro

35 40 45

Ser Leu Gly Pro Val Cys Pro Phe Arg Cys Gln Cys His Leu Arg Val

50 55 60

Val Gln Cys Ser Asp Leu Gly Leu Asp Lys Val Pro Lys Asp Leu Pro

65 70 75 80

Pro Asp Thr Thr Leu Leu Asp Leu Gln Asn Asn Lys Ile Thr Glu

Lys Asp Gly Asp Phe Lys Asn Leu Lys Asn Leu His Ala Leu Ile Leu

100 105 110

Val Asn Asn Lys Ile Ser Lys Val Ser Pro Gly Ala Phe Thr Pro Leu

115 120 125

Val Lys Leu Glu Arg Leu Tyr Leu Ser Lys Asn Gln Leu Lys Glu Leu

130 135 140

Pro Glu Lys Met Pro Lys Thr Leu Gln Glu Leu Arg Ala His Glu Asn

145 150 155 160

Glu Ile Thr Lys Val Arg Lys Val Thr Phe Asn Gly Leu Asn Gln Met

165 170 175

Ile Val Ile Glu Leu Gly Thr Asn Pro Leu Lys Ser Ser Gly Ile Glu

180 185 190

Asn Gly Ala Phe Gln Gly Met Lys Lys Leu Ser Tyr Ile Arg Ile Ala

195 200 205

Asp Thr Asn Ile Thr Ser Ile Pro Gln Gly Leu Pro Pro Ser Leu Thr

210 215 220

Glu Leu His Leu Asp Gly Asn Lys Ile Ser Arg Val Asp Ala Ala Ser

225 230 235 240

Leu Lys Gly Leu Asn Asn Leu Ala Lys Leu Gly Leu Ser Phe Asn Ser

245 250 255

Ile Ser Ala Val Asp Asn Gly Ser Leu Ala Asn Thr Pro His Leu Arg

260 265 270

Glu Leu His Leu Asp Asn Asn Lys Leu Thr Arg Val Pro Gly Gly Leu

275 280 285

Ala Glu His Lys Tyr Ile Gln Val Val Tyr Leu His Asn Asn Ile

290 295 300

Ser Val Val Gly Ser Ser Asp Phe Cys Pro Pro Gly His Asn Thr Lys

305 310 315 320

Lys Ala Ser Tyr Ser Gly Val Ser Leu Phe Ser Asn Pro Val Gln Tyr

325 330 335

Trp Glu Ile Gln Pro Ser Thr Phe Arg Cys Val Tyr Val Arg Ser Ala

340

345

350

Ile Gln Leu Gly Asn Tyr Lys

355

<210> 493

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 493

agcttgagg gctcctgtg

19

<210> 494

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 494

gcaagcagaa ggaggatgat

20

<210> 495

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 495

aatgccatct tcgagtggc

20

<210> 496

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 496

tgcaggctca gcagagttgt g 21

<210> 497

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 497

aaccgaaatc aaagatggag a 21

<210> 498

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 498

gtccagggtgg gcagaagt c 19

<210> 499

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 499

aatgccatct tcgagtggtc 20

<210> 500
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 500
 ctgctgattt tggccatc 20

<210> 501
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 501
 tggcaacaaa atcagcagag 20

<210> 502
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
 amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 502
 gccattgtca acagcagaga 20

<210> 503
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 503

gggctggcag agcataagta 20

<210> 504

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 504

gtccaggtgg gcagaagtc 19

<210> 505

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 505

aaccgaaatc aaagatggag a 21

<210> 506

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for

amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 506

ccaaagggt aaatgctcca g 21

<210> 507

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"
<400> 507
gagatcacca aagtgcgaaa 20
<210> 508
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 508
aaagccccat ttcaattcc 20
<210> 509
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Forward primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"
<400> 509
aatgccatct tcgagtggc 20
<210> 510
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Reverse primer for
amplifying the nucleotide sequence encoding DCN protein"

<400> 510
aaagccccat ttcaattcc 20
<210> 511
<211> 58
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DCN protein"
<400> 511
tttaactgtg ctatggagta gaagcaggag gtttcaacc tagtcacaga gcagcacc 58
<210> 512
<211>
20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DCN protein"
<400> 512
ttccggatt aaaaggttcc 20
<210> 513
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DCN protein"
<400> 513
aagtgcacaa ggtatttccc 20
<210> 514

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DCN protein"

<400> 514

cctgaagaac cttcacgttg 20

<210> 515

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DCN protein"

<400> 515

tcctccttcc cttagggat 20

<210> 516

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DCN protein"

<400> 516

atgcagctag cctgaaagga 20

<210> 517

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DCN protein"

<400> 517

catccagggtt gcttacacctc a 21

<210> 518

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DCN protein"

<400> 518

tgaagaacct tcacgcattt 20

<210> 519

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DCN protein"

<400> 519

tgtcatagaa ctgggcacca 20

<210> 520

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Probe for detecting a nucleotide molecule having a nucleic acid sequence encoding DCN

protein"

<400> 520

gttctgattt ggaactggc 20

<210> 521

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1"

<400> 521

tacgggaga agcaggatac 20

<210> 522

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1"

<400> 522

ttgctctgg gctcttg 18

<210> 523

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1"

<400> 523

ccagagattt cctgattcct 20

<210> 524

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1"

<400> 524

cctgcttctc ccgtgaaat 19

<210> 525

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1"

<400> 525

agctggggga catctgtgt 19

<210> 526

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding ACAA1"

<400> 526

cactcagaaa ctggcgatt 20

<210> 527

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2"

<400> 527

cacatcgaag aatgccaatg 20

<210> 528
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2"
 <400> 528

gctccctgaa gtattcgag a 21

<210> 529
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2"
 <400> 529

tgctttcga gctcaactgg 19

<210> 530
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding AP1M2"

<400> 530
 cacgcactgg tggaaattt 19

<210> 531
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding AP1M2"

<400> 531

gttcgctaca tcacccagag t 21

<210> 532

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding AP1M2"

<400> 532

gtaaggaagc cccgtttc 19

<210> 533

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding CGN"

<400> 533

gagcttaccc gaaaagtgg 20

<210> 534

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding CGN"

<400> 534

tctagttct gccgcttctt 20

<210> 535

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding CGN"

<400> 535

ggagataactc gccaggttga 20

<210> 536
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding CGN"

<400> 536

ccttaagctc ctccgtgtc c 21

<210> 537

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding CGN"

<400> 537

cctctgtgag gaggaagggtt ag 22

<210> 538
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding CGN"

<400> 538

tttagagaac cagaagaaac catcac 26

<210> 539
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1"
 <400> 539
 tagagagcca cccccgta 18

<210> 540
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1"
 <400> 540

ccatatagtc cccactgttag gc 22
 <210> 541
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding DDR1"
 <400> 541

ccactctgct ccctgtgtc 19
 <210> 542
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding DDR1"

<400> 542

ctggcttctc aggctccata 20

<210> 543

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding DDR1"

<400> 543

tggggactat taccgtgtgc 20

<210> 544

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding DDR1"

<400> 544

acgtcactcg cagtctgt 18

<210> 545

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding EPS8L2"

<400> 545

gcagctttc tccctcaaca 20

<210> 546

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2"

<400> 546

cccaacttgc tgcttctcc 19

<210> 547

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2"

<400> 547

caagatgagc cccaaggac 19

<210> 548

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2"

<400> 548

tgatgacgtt ggagttggaa 20

<210> 549

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2"

<400> 549

caaggatgag gtcctagagg tg 22

<210> 550
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding EPS8L2"
<400> 550

gatgttgtcag ggcacgta 18

<210> 551
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1"
<400> 551

tggaaattctt ggggtatcgt 20

<210> 552
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding FASTKD1"

<400> 552
gcatccttttg ttgacagtgc 20

<210> 553
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding FASTKD1"

<400> 553

cctggaaatc aaatatcgaa atag 24

<210> 554

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1"

<400> 554

ccaaaaattc caaagcaatc c 21

<210> 555

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1"

<400> 555

aagaattAAC tttctgcat ttcca 25

<210> 556

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding FASTKD1"

<400> 556

cagaacagac acctcagttg gt 22

<210> 557

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding GMIP"

<400> 557

aacctggcc atggagac 18

<210> 558

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding GMIP"

<400> 558

ccgcacttc tcaatctcag 20

<210> 559

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding GMIP"

<400> 559

cccagcacca cagtaccc 18

<210> 560

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding GMIP"

<400> 560

ctctgtggag ttggaatctc g 21

<210> 561

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding GMIP"

<400> 561

ctggtgtggcc atctgttc 18

<210> 562

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding GMIP"

<400> 562

ggtttgttggc agacatcttg t 21

<210> 563

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE"

<400> 563

acagttcaag aagtctagga tgagg 25

<210> 564

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding IKBKE"

<400> 564

tggctaaatg actgaaattc acc 23

<210> 565

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE"

<400> 565

ggacatccct cctctacctc a 21

<210> 566

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE"

<400> 566

ggatctcagg cgttccag 18

<210> 567

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE"

<400> 567

ctgcctgagg atgagttcct 20

<210> 568

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding IKBKE"
 <400> 568

gatgcacaat gccgttctc 19

<210> 569

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4"

<400> 569

ccgttacgac caaggtcaag 20

<210> 570

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4"

<400> 570

tgacgaagag ggagtttcc 20

<210> 571

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4"

<400> 571

tctgtcaaga cgtgtgaggt g 21

<210> 572
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4"

<400> 572
agtgaagttt tcgtcagcct tta 23

<210> 573
<211> 21
<212> DNA

<213> Artificial Sequence
<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4"

<400> 573
tctcctggct acaatttcag g 21
<210> 574

<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding P2RX4"

<400> 574
atgccccatagg ccttgatgag 20

<210> 575
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding P4HB"

<400> 575

gcttccccca aggaatatac a 21

<210> 576

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB"

<400> 576

tcttcagcca gttcacgatg 20

<210> 577

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB"

<400> 577

gcagggatg atgacgat 18

<210> 578

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding P4HB"

<400> 578

cgtttcctc catgtctgg 19

<210> 579

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding P4HB"

<400> 579

ctggagggca aaatcaagc

19

<210> 580

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding P4HB"

<400> 580

ttcttccaa caagcacctt

20

<210> 581

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding PHKG2"

<400> 581

gcagatccga cttagatt tc

22

<210> 582

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding PHKG2"

<400> 582

gggtccac acaactctc

19

<210> 583

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2"

<400> 583

ttccagcact gtcaaagacc t 21

<210> 584

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2"

<400> 584

aaagaagggg tgctgtaggg 20

<210> 585

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding PHKG2"

<400> 585

aggctatggc aaggaggtc 19

<210> 586

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding PHKG2"

<400> 586

tgcgtaacat caggatctgc 20

<210> 587

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2"

<400> 587

aggggataag gagtccctca 20

<210> 588

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2"

<400> 588

ctgggtgtcct tccagacaca 20

<210> 589

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2"

<400> 589

gaatggaagc taaaggccac t 21

<210> 590

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2"

<400> 590

atcttcagg gccacctgtt 20

<210> 591

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2"

<400> 591

aatttcgag ggagtggagt c 21

<210> 592

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding PPFIBP2"

<400> 592

cagggtgtcc ccagtgaa 18

<210> 593

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding PPPIR16A"

<400> 593

ccctcccaagt gttgtcctt

19

<210> 594

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding PPPIR16A"

<400> 594

ccccactccc aaggaact

18

<210> 595

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding PPPIR16A"

<400>

595

gagtgctgga cgcctctg

18

<210> 596

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding PPPIR16A"

<400> 596

ttgaccgcca ggagattt

18

<210> 597

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding PPPIR16A"

<400> 597

atgccctatg acctgtgtga t 21

<210> 598

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding PPPIR16A"

<400> 598

gatgctgtcc tgggtgatg 19

<210> 599

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding RASSF7"

<400> 599

cactagccca agcaataggc 20

<210> 600

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding RASSF7"

<400> 600

cactttgtg gcagcaactg 20

<210> 601

<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7"
<400> 601
cagcctggct ctggtag 18
<210> 602
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7"
<400> 602
ggagctctcg gttcagctc 19

<210> 603
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7"
<400> 603
tctgcctcca gccagaga 18
<210> 604
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding RASSF7"

<400> 604

ctccaggagt tctgcgtcat 20

<210> 605

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183"

<400> 605

tccagagtag tctgcctgac c 21

<210> 606

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183"

<400> 606

catcctcagc cacacacg 18

<210> 607

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183"

<400> 607

tccagagtag tctgcctgac c 21

<210> 608

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183"

<400> 608

tgttgtgaa ggggttccag 20

<210> 609

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183"

<400> 609

tctgccaccg tgtctacg 18

<210> 610

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding RNF183"

<400> 610

cggaaacact ccctcaaaga 20

<210> 611

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6"

<400> 611

agctgaggga caccatccta 20

<210> 612

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6"

<400> 612

atgtacccag cgtgatggac 20

<210> 613

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6"

<400> 613

aggatgtcgg tgaattacgc 20

<210> 614

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6"

<400> 614

agaccaggcct cggcaggtt 18

<210> 615

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding SIRT6"

<400> 615

ggtcagccag aacgtgga 18

<210> 616

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding SIRT6"

<400> 616

gtggagctc gccagttgt 20

<210> 617

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3"

<400> 617

gtggccatct tcgtgtcc 18

<210> 618

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3"

<400> 618

gaatggcacg tcattcacc 19

<210> 619

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><221> Source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3"

<400> 619

atctggacgg cggaagat 18

<210> 620

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3"

<400> 620

ggtagggag gtctaggttg t 21

<210> 621

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3"

<400> 621

tcatcaagca cattacagat tcg 23

<210> 622

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding TJP3"

<400> 622

ggctagacac cccgttgat 19

<210> 623
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2"
<400> 623
actcgccagg ggactttac 20
<210> 624
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2"
<400> 624
catgaggaa ttcatggta 20
<210> 625
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2"
<400> 625
atcggtatgg ctctcct 18
<210> 626
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding EFEMP2"

<400> 626

tgatgcagcg gtactgaca 19

<210> 627

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2"

<400> 627

agt accgctg catcaacga 19

<210> 628

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding EFEMP2"

<400> 628

cgcaccagac tcacactcat 20

<210> 629

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding SOCS2"

<400> 629

ggagctcggt cagacagg 18

<210> 630

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding SOCS2"

<400> 630

cataatcaaga aagttccttc tggtg 25

<210> 631

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding SOCS2"

<400> 631

cagtcaccaa gccccttc 18

<210> 632

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding SOCS2"

<400> 632

aaggatggg gcttttct 19

<210> 633

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding SOCS2"

<400> 633

ggagctcggt cagacagg 18

<210> 634
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding SOCS2"
<400> 634
gttcctctg gtgccttt t 21
<210> 635
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding DCN"
<400> 635
ggagactta agaacctgaa gaacc 25
<210> 636
<211> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding DCN"
<400> 636
cgttccaact tcaccaaagg 20
<210> 637
<211>
> 20
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><221> Source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the

nucleotide sequence encoding DCN"

<400> 637

ctgtcaatgc catttcgag 20

<210> 638

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding DCN"

<400> 638

gatccttgg cacttgtcc 20

<210> 639

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding DCN"

<400> 639

caatatcacc agcattcctc aag 23

<210> 640

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Primer amplifying the nucleotide sequence encoding DCN"

<400> 640

ctgctgattt tggccatc 20