



(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) 선행기술조사문헌
WO2007072220 A2*
JP2006162446 A
JP2009034071 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
지드릭 바이오텍 에이아이이.
스페인 바르셀로나 이-08028 넘버 1 세미티얼 씨 /호셉
(72) 발명자
아발 포사다, 미구엘
스페인 바르셀로나 이-08940 코르네야 드 리오브
리갓 74 산트 페란
돌, 안드레아스
스페인 바르셀로나 이-08940 코르네야 드 리오브
리갓 74 산트 페란
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인다나

전체 청구항 수 : 총 29 항

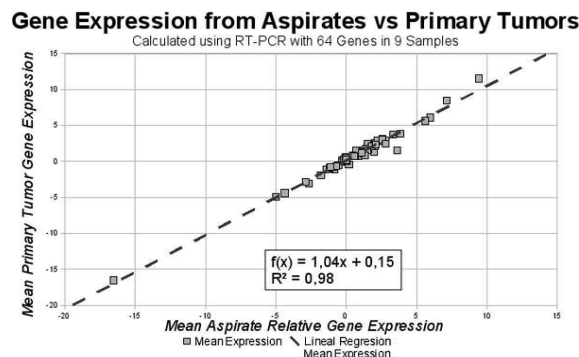
심사관 : 이수진

(54) 발명의 명칭 자궁내막암 마커

(57) 요약

본 발명은 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPF1BP2, 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, 이들 바이오마커는 뛰어난 민감성, 특이도, 및/또는 미발병 개체로부터 발병 개체를 분리하는 능력을 갖는다. 또한, 본 발명자들은 원발성 자궁내막암 종양 조직 내에서 이들 바이오마커의 상이한 발현이 대조군 수치와 비교할 때 자궁암 시료 내의 그들의 발현 레벨과 연관되어 있음을 발견하였다. 따라서, 이들 바이오마커는 발병된 개체의 여러 상이한 타입의 시료에서 차등적으로 발현됨이 밝혀졌다는 점에서 강력하다.

대표도 - 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 징후 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,

피펫 장치 또는 시린지에 의해 자궁내막암의 위험 인자 또는 징후를 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, PPF1BP2, 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, PPF1BP2, 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, PPF1BP2, 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.

배경 기술

- [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 발생률과 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 자궁근층 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 성공률은 90% 이상이며, 자궁내막양 선암(비대증)의 전구물질 손상의 경우에서, 무시할 수 없을 정도의 악성(0-4.8%)이 나타나고, 징후가 없거나 양성 외양이더라도 반드시 제거되어야 하는 자궁내막성 폴립, 또는 자궁내막성 비대증과 구별하기 어려운 자궁내막성 선암의 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 몹시 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 O⁶-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. STAT1은 타입 I 암에서 상향조절되고, STAT2는 타입 II 암에서 상향조절되었다. Konecny 등((2009) *British Journal of Cancer* 100, 89-95)은 인 시추 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 짧은 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 핑거프린트 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 핑거프린트 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 이중 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 중앙조직에서 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 ACAA1, 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, ACAA1, 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, ACAA1, 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 ACAA1, 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 비정상적인 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] AP1M2 에 대한 프라이머;
- [0126] CGN 에 대한 프라이머;
- [0127] FASTKD1 에 대한 프라이머;

- [0128] P2RX4 에 대한 프라이머;
- [0129] RASSSF7 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] DCN 에 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 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 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 피펫 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 피펫 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 인 비트로 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 흡인물일 수 있다. 이 구체예의 한 측면에 따르면, 상기 바이오마커에 상응하는 mRNA의 레벨이 측정될 수 있다. 이 구체예의 또다른 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 내지 7개의 바이오마커 및 ACAA1, AP1M2, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, P2RX4, PHKG2, PPFIBP2, SIRT6, EFEMP2, SOCS2, 및 DCN로부터 선택되는 바이오마커에 대한 핑거프린트 패턴/발현 프로파일은 자궁내막암의 높은 발병가능성을 진단 및/또는 예측하기 위한 바람직한 프로파일 세트의 일예이다. 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, 이들 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 내지 15개의 마커 및 AP1M2, CGN, FASTKD1, RNF183, 및 EFEMP2로부터 선택되는 1 내지 5개의 마커에 대한 핑거프린트 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 일예이다. 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 내지 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. 또다른 측면에서, mRNA 발현 레벨이 측정 및/또는 추측된다.

[0186] 본 발명의 한 구체예에서, 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성의 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 펅거프린트 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 펅거프린트 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 펄스 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 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 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 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 측정하고; 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 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 측정하고; 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 우너하는 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 중앙 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)를 석션해 내기 위해 사용되는 부드러운 빨대 모양의 장치(피펫)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 씻어내는 액체 스프레이(제트 관류)를 이용하여 얻어진다. 일부 측면에서, 세척이 행해지기 전에 내벽의 일부를 제거하기 위해 브러시가 사용될 수 있다. 한 측면에서, 혈액, 혈청 또는 혈장 시료는 본 발명의 1 내지 20개의 바이오마커에 대해 분석된다.

[0195] 마이크로어레이 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 중앙 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] 마이크로어레이 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 중앙 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, EPS8L2이 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 측

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 핑거프린트 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 핑거프린트 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, PPP1R16A는 자궁내막암 및/또는 자궁내막암의 증가된 발병 가능성을 진단하기 위한 뛰어난 바이오마커이다. 추가로, PPP1R16A에 대한 핑거프린트 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 핑거프린트 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 핑거프린트 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 핑거프린트 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 핑거프린트 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, SIRT6는 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, TJP3는 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, EFEMP2는 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 인 비트로 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, 웨스턴블롯 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 덜 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 서브셋을 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 이들 각각의 레벨과 비교할 때, ACAA1, 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) ENSEMBL 수탁 번호, 폴드 변화 수치 및 통계학적 유의성에 대한 P-값을 포함한 표 1에 요약되어 있다.

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

Name	gene	Transcrip	Protein	Array data	
				Fold change	p-value
RASSF7	ENSG00000099849	ENST00000397583 ENST00000397582	ENSP00000380713 ENSP00000380712	1.94	0.07
CGN	ENSG00000143375	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	ENST00000269860 ENST00000305232 ENST00000337491 ENST00000381935	ENSP00000269860 ENSP00000305310 ENSP00000337332 ENSP00000371360	1.27	0.15
GMIP	ENSG00000089639	ENST00000203556	ENSP00000203556	1.42	0.05
ACAA1	ENSG00000060971	ENST00000333167 ENST00000301810 ENST00000358122	ENSP00000333664 ENSP00000301810 ENSP00000350838	1.26	0.11
FASTKD1	ENSG00000138399	ENST00000260971 ENST00000361819 ENST00000361819	ENSP00000260971 ENSP00000354598 ENSP00000354821	1.71	0.06
DCN	ENSG00000011465	ENST00000052754 ENST00000228329 ENST00000303320 ENST00000350856	ENSP00000052754 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

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

[0264] 자궁내막암에서의 ACAA1, 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 비해 자궁내막암을 갖는 환자로부터의 흡인물 시료에서의 바이오마커의 자동적인 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
SOC32	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 자동적으로 발현되는 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 행균에 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 세트에 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 핑거프린트 패턴을 제공할 수 있음을 발견하였다. 추가적으로, 본 발명자들은 또한 표 1에 나열된 것일 이외의 다른 바이오마커의 핑거프린트 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 스폿팅(spotting), 비정상자궁출혈, 비정상적인 월경 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 스폿팅(spotting), 비정상자궁출혈, 비정상적인 월경 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 또다른 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, 당뇨병, 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, 당뇨병, 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, 타목시펜 노출, 호르몬에의 노출, 월경 주기의 시기(일반적으로 자궁내막의 두께는 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 두께를 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 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.

[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, 유선암 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 핑거프린트 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 핑거프린트 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. 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.

[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. 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.

[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 및 IKBKE; FASTKD1, P4HB, 및 EFEMP2; FASTKD1, P4HB, EFEMP2, IKBKE, 및 GMIP; FASTKD1, P4HB, EFEMP2, SIRT6, DDR1, 및 GMIP; 또는 FASTKD1, P4HB, EFEMP2, SIRT6, PHKG2, 및 GMIP이

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. 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.

[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. 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.

[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. 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.

[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. 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.

[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. 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.

[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 EFEMP2 이다. 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.

[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. 또다른 측면에서 체액 시료가 분석된다. 이 구체예의 다른 측면에서, 자궁액으

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. 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.

[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.

[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, PPFIBP2, 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, PPFIBP2, 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, PPFIBP2, 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, PPFIBP2, 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. 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.

[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, PPFIBP2, 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. 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.

[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 또다른 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 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.

[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 PPF1BP2; 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.

[0302] 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 동통)를 가질 수 있으나, 이들 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 유선유종, 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 발명자들의 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 하나 이상의 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, 에오타신, 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 HER2를 포함한다.

[0309] 자궁내막암을 분류하기 위한 바이오마커는 암의 단계, 세포-타입, 및/또는 자궁내막암의 타입(예컨대, 타입 I 대 타입 II)를 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 장액성 암에서 상향조절되는 것으로 밝혀졌다.

[0310] 원발성 자궁내막암 조직 내 바이오마커의 레벨이 자궁액 내의 그들의 레벨과 상관계수 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 가진 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, 에오타신, 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, 에오타신, RANTES, FSH, LH, TSH, ACTH, 프로락틴, GH, β HCG, hK8, hK10, 활성 PAI-1, ULBP-1, ULBP-2, ULBP-3, MICA, 안지오테닌, SCC, 혈청 아밀로이드 A, TTR, S100, 메소텔린, 및 미엘로퍼옥시다제(MPO)로부터 선택되는 하나 이상의 단백질이다. 보다 구체적인 측면에서, 상기 혈청 바이오마커는 프로락틴, GH, 에오타신, 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).

[0313] 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(피펫)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 브러시가 사용될 수 있다.

[0318] 한 구체예에서, 바이오마커를 분석하기 위한 시료는 시린지 또는 피펫 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 관심있는 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 · InTM, epicenter biotechnologies사의 ScriptGuardTM RNase 저해제) 또는 생물학적 용액 밖의 RNA를 침전시키는 분자(예컨대, 트리페닐페탄 염료(예컨대, 메틸 그린, 크리스탈 바이올렛 및 파라로사닐린), 크레실 바이올렛, 폴리미닌 및 코발트 이온)이다. 단백질의 분해를 막는 시약의 예는 프로테아제 저해제(예컨대, PMSF (페닐메탄설포닐 플로라이드), Roche사의 Complete protease inhibitor cocktail, 또는 Pepstatin) 또는 조직을 고정하는 시약(포르말린)이다.

[0319] 따라서 본 발명은, 한 구체예에서, 자궁내막암에 대한 징후 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 있음은 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 있음은 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 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPF1BP2, 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 또다른 특정 측면에서, 상기 방법은 IKBKE의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또다른 특정 측면에서, 상기 방법은 P4HB의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또다른 특정 측면에서, 상기 방법은 SOCS2의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또다른 특정 측면에서, 상기 방법은 GMIP의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또다른 특정 측면에서, 상기 방법은 AP1M2의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또다른 특정 측면에서, 상기 방법은 EPS8L2의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또다른 특정 측면에서, 상기 방법은 DDR1의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또다른 특정 측면에서, 상기 방법은 CGN의 레벨을 검출하는 것을 포함한다. 이 구체예의 또다른 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 유선암)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 자궁암 시료 내에서 분석된다.
- [0327] 본 발명의 구체적 측면에서, 표 1에 나열된 하나 이상의 바이오마커는 약 5 내지 200 베이스을 갖는 올리고뉴클레오타이드인 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 올리고뉴클레오타이드이다. 한 측면에서, 상기 어레이는 표 1에 나열된 2개 이상의 바이오마커에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이는 표 1에 나열된 3개 이상의 바이오마커에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이는 표 1에 나열된 4개 이상의 바이오마커에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이는 표 1에 나열된 5개 이상의 바이오마커에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이는 표 1에 나열된 6개 이상의 바이오마커에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이는 표 1에 나열된 7개 이상의 바이오마커에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이는 1000개 미만의 상이한 유전자에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이는 500개 미만의 상이한 유전자에 대한 프로브를 갖는다. 한 측면에서, 상기 어레이는 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 프로파일)이 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 단편을 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 어레이가 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
- [0333] 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.
- [0334] 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.
- [0335] 리얼-타임 QPCR에서는, 증폭 산물의 축적이 타겟 DNA의 표준 희석 및 알지 못하는 양의 타겟 DNA를 함유하는 시료 모두에서 계속적으로 측정된다. 표준 곡선은 산물의 특이적 한계 농도를 생산하기 위해 필요한 PCR 사이클의 수(C_t)와 표준 시료 내 최초 템플레이트 농도와 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 DNA와 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.
- [0336] QPCR의 또다른 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.
- [0337] 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.
- [0338] 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.
- [0339] 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.
- [0340] 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 코너어 피펫(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.
- [0341] 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.
- [0342] 한 구체예에서, 본 발명은 브러쉬를 이용하여 환자의 자궁으로부터 시험 시료를 얻고; 표 1의 하나 이상의 바이오

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 예견하는 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 얻은 것일 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. ENSEMBL 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]

[0349] 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 핵산 레벨을 검출하기 위해 유용하다. 상기 시약은 자궁내막암을 진단하기 하기 위한 바이오마커의 조합을 검출하게 위해 유용할 수 있다. 각각의 개별적인 바이오마커에 관련된 핵산, 프로브, 프라이머 등의 구체적인 예가 실시예에 주어졌다.
- [0351] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 ACAA1 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 ACAA1 핵산 자궁내막암을 검출하기 위한 ACAA1 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 ACAA1 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0352] 또다른 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 ACAA1 단백질에 대해 면역학적으로 반응하는 항체를 제공한다. 한 관련된 측면에서 본 발명은 상기 항체를 생성하기 위한 ACAA1 폴리펩타이드를 제공한다. 또 다른 관련된 측면에서, 본 발명은 상기 마커에 대한 면역 반응을 생성하기 위한 ACAA1 폴리펩타이드를 제공한다.
- [0353] 한 구체예에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 AP1M2 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 AP1M2 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 AP1M2 핵산 자궁내막암을 검출하기 위한 AP1M2 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0354] 또다른 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 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 CGN 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 CGN 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0356] 또다른 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 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 DDR1 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 DDR1 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0358] 또다른 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 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 EPS8L2 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 EPS8L2 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0360] 또다른 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 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 FASTKD1 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 FASTKD1 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0362] 또다른 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 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 GMIP 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 GMIP 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0364] 또다른 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 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 IKBKE 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 IKBKE 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0366] 또다른 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 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 P2RX4 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 P2RX4 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0368] 또다른 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 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 P4HB 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 P4HB 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0370] 또다른 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 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PHKG2 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PHKG2 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0372] 또다른 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 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PPFIBP2 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PPFIBP2 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0374] 또다른 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 핵산을 제공한다. 한 관련된 측면에서, 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PPP1R16 핵산을 증폭하기 위한 프라이머를 제공한다. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 PPP1R16 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.
- [0376] 또다른 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. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 RASSF7 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.

[0378] 또다른 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. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 RNF183 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.

[0380] 또다른 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. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 SIRT6 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.

[0382] 또다른 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. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 TJP3 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.

[0384] 또다른 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. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 EFEMP2 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.

[0386] 또다른 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. 또다른 관련된 측면에서 본 발명은 자궁내막암을 검출하기 위한 SOCS2 핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.

[0388] 또다른 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. 또다른 관련된 측면에서 본 발명

은 자궁내막암을 검출하기 위한 DCN핵산에 혼성화할 수 있는 프로브를 제공한다.

[0390] 또다른 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.

[0391] 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 IKBKE를 탐지하기 위한 수단을 포함한다. 한 측면에서, 상기 키트는 PPP1R16A를 탐지하기 위한 시약을 포함한다. 한 측면에서 상기 키트는 PPP1R16A를 탐지하기 위한 수단을 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 P2RX4를 탐지하기 위한 수단을 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 더하여 다른 바이오마커들을 탐지하기 위한 시약을 갖는다. 한 측면에서, 상기 키트는 표 1에 나열된 1 내지 20개의 바이오마커들에 더하여 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 피펫이다. 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.

[0396] 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. 이들 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).

[0398] 다클론성 항체

[0399] 표적 단백질 항체는 다클론성 항체를 포함할 수 있다. 다클론성 항체의 제조방법은 당업자에게 알려져 있다. 다클론성 항체는 예컨대 면역화제 및 만약 원한다면 어쥘번트를 1회 이상 주사하여 포유동물에서 생산할 수 있다. 일반적으로, 면역화제 및/또는 어쥘번트는 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-림펫 헤모시아닌(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 어쥘번트의 예로, 프로인드 완전 어쥘번트(Freund's complete adjuvant) 및 M PL-TDM 어쥘번트(모노포스포릴 지질 A(monophosphoryl Lipid A), 합성 트레할로우스 디코리노마이콜레이트(synthetic trehalose dicorynomycolate))를 포함할 수 있다. 면역화 프로토콜은 과도한 실험 없이 당업자 레벨에서 선택될 수 있다.

[0400] 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 랫트 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 쥐과의 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 골수종 세포주 및 마우스-사람 이중 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 분리된 단클론성 항체는 종래의 면역글로불린 정제 과정 예를 들어, 단백질 A-세파로우즈, 하이드록시아파타이트 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, 쥐와 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 쥐와 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

[0411] 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 항체 가변 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 작제함으로써 얻을 수 있다.

[0412] 항체 결합체

[0413] 본 발명의 항체(및 그것의 단편)은 진단 목적을 위한 분자와 결합될 수 있다. 예를 들어, 표 1의 바이오마커에 대한 항체는 자가내막암을 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 키레이터 또는 효소를 포함한다. 항체와 진단체의 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

[0415] 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, 콤팩트 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 전송된 과정에 따라 전달되는 위치에서 또는 시료링 표본 부위에서 비교 및 편집된다. 이 구체예의 자료는 표 1의 바이오마커의 분석 결과를 고려한 정보이다.

[0416] 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), 내과 의사 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

[0418] 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.

[0419] 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 해당하는 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 핵산" 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 특징적인 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 게놈의 영역이다. 진핵생물의 유전자는 일반적으로 인트론 및 엑손이 있어, 성숙 단백질의 다른 버전을 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 게놈 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 카피들이 발견될 수 있는 반면, 건강한 생물체 또는 같은 생물체의 같은 조직의 건강한 세포 또는 역으로 발현저하된 유전자들에 대해 같은 유전자 전사체의 카피들은 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 펩타이드 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, 펩타이드 및 단백질은 하나 이상의 펩타이드 결합에 의해 서로 연결되어 있는 둘 이상의 아미노산 잔기(천연 또는 비천연)를 갖는 분자를 가리킨다.

- [0449] "차등적으로 발현되는 유전자"는 표적, 핑거프린트, 또는 경로 유전자일 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에서, "핑거프린트 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. 핑거프린트 유전자는 표 1의 바이오마커에 해당하는 하나 이상의 유전자(또는 당해 바이오마커, 예를 들어 단백질)일 수 있다.
- [0450] 본 명세서에서, "핑거프린트 패턴"은 일련의 핑거프린트 유전자들(주어진 상태 동안 존재하는 2개에서 모든 핑거프린트 유전자들에 이르는 범위일 수 있음)의 발현 패턴이 측정될 때 생성되는 패턴을 말한다. 핑거프린트 패턴은 또한 n "프로파일"을 의미할 수 있다. 핑거프린트 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 핑거프린트 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 블롯, 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, 이들 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 이중가닥 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 결합할 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, 갭)을 포함한다. 일반적으로, 비교창은 적어도 20개의 연속적인 뉴클레오타이드이며, 선택적으로, 길이는 30, 40, 50, 100 또는 더 길수도 있다. 당업자는 폴리뉴클레오타이드 서열에서 갭을 포함함으로써 기준 서열에 대해 오해를 불러일으킬만한 높은 유사성을 피하기 위해 일반적으로 갭 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 Intelligenetics, 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 쿼리 서열을 위한 BLASTN; 단백질 데이터베이스 서열에 대한 뉴클레오타이드 쿼리 서열을 위한 BLASTX; 단백질 데이터베이스 서열에 대한 단백질 쿼리 서열을 위한 BLASTP; 뉴클레오타이드 데이터베이스 서열에 대한 단백질 쿼리 서열을 위한 TBLASTN; 및 뉴클레오타이드 데이터베이스 서열에 대한 뉴클레오타이드 쿼리 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 셋팅은 앞으로 요구될 때 마다 점차 바뀔수 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 단백질을 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(Intelligenetics, 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, 갭)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 "실제적인 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 이들 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 실제적인 동일성은 보통 적어도 60%, 보다 바람직하게는 적어도 70%, 80%, 90%, 가장 바람직하게는 적어도 95%의 서열 동일성을 의미한다.

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

[0472] 펩타이드의 전후관계에서 그들의 다양한 문법적인 형태에서 용어 "실제적인 동일성" 또는 "상동성"은 펩타이드가 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 펩타이드 서열이 실제로 동일하다는 의미는 비록 실제로 동일한 것으로 간주하는 2개의 폴리펩타이드를 위해 그러한 교차반응이 요구되는 아니지만 하나의 펩타이드가 두 번째 펩타이드에 대한 항체와 면역학적으로 반응한다는 것이다. 그리하여, 펩타이드는 예를 들어, 2개의 펩타이드가 단지 보존적 치환에 의해서만 다른 경우 두 번째 펩타이드와 실제로 동일하다. "실제로 유사한" 펩타이드들은 상기 기술된 것을 제외하고 동일하지 않은 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; 아스파라긴 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 않을 지를 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, 콤팩트 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 전송된 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 리보뉴클레오타이드의 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 펩타이드는 재조합 DNA 기술에 의해 생산될 때 세포성 물질, 바이러스 물질 또는 배양배지, 또는 화학적으로 합성될 때 화학물질 잔구체 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 겔에서 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 게놈에서 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 핵분자 또는 연쇄를 포함하는 핵산을 포함한다. 그러한 유사체의 예로 이에 제한하지는 않으나, 포스포로티오에이트(phosphorothioates), 포스포아미데이트(phosphoramidates), 메틸 포스포네이트(methyl phosphonates), 카이랄 메틸 포스포네이트(chiral methyl phosphonates), 2-O-메틸 리보뉴클레오타이드(2-O-methyl ribonucleotides), 및 펩타이드-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, 디곡시게닌(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, 반데르발스 힘, 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)를 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, 동위원소, 형광단, 발광단, 색원체를 이용하여 직접적으로 표지되거나, 스트렙타비딘 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, 증복화, 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 용점(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 실제로 동일한 경우 여전히 실제로 동일할 수 있다. 예를 들어, 이러한 것은 핵산의 카피가 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 중간 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 가해질 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)을 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 퍼센타지를 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 웨스턴블롯을 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 웨스턴블롯을 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 웨스턴블롯을 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 웨스턴블롯을 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 웨스턴블롯을 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 웨스턴블롯을 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 웨스턴블롯을 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 ACAA1, AP1M2, EPS8L2, IKBKE, P2RX4, P4HB, PPFIBP2, PPP1R16A, SIRT6, EFEMP2를 사용하여 48개의 비종양 시료와 33개의 종양 시료에 대한 산출된 암 위험도를 보여준다. 실시예 5 참조.

도 18은 FASTKD1, GMIP, P4HB, EFEMP2, DDR1 및 SIRT6를 사용하여 48개의 비종양 시료 및 33개의 종양 시료에 대해 산출된 암 위험도를 보여준다. 실시예 5 참조.

도 19는 FASTKD1, GMIP, P4HB, EFEMP2, PHKG2 및 SIRT6를 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

[0498] 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 게놈의 발현을 체크할 수 있도록 해주고, 이 경우, 자궁내막암과 건강한 자궁내막 조직 간의 자동적인 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 하이브리다이제이션 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 자궁근층으로부터 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	Endometroid carcinoma	G1	Ia
2	Endometroid carcinoma	G1	Ib
3	Endometroid carcinoma	G1	Ib
4	Endometroid carcinoma	G1	Ib
5	Endometroid carcinoma	G1	Ia
6	Endometroid carcinoma	G1	Ia
7	Endometroid carcinoma	G1	Ia
8	Endometroid carcinoma	G2	Ib
9	Endometroid carcinoma	G2	IIb
10	Endometroid carcinoma	G2	IIIa
11	Endometroid carcinoma	G2	Ib
12	Endometroid carcinoma	G2	Ic
13	Endometroid carcinoma	G2	Ia
14	Endometroid carcinoma	G2	Ic
15	Endometroid carcinoma	G2	Ic
16	Endometroid carcinoma	G2	Ib
17	Endometroid carcinoma	G2	IIb
18	Endometroid carcinoma	G2	IIb
19	Endometroid carcinoma	G2	Ib
20	Endometroid carcinoma	G2	Ic
21	Endometroid carcinoma	G2	IVb
22	Endometroid carcinoma	G2	IIb
23	Endometroid carcinoma	G2	Ic
24	Endometroid carcinoma	G2	IIb
25	Endometroid carcinoma	G2	Ib
26	Endometroid carcinoma	G2	Ic
27	Endometroid carcinoma	G2	Ib
28	Endometroid carcinoma	G2	Ib
29	Endometroid carcinoma	G2	IIb
30	Endometroid carcinoma	G2	Ib
31	Endometroid carcinoma	G3	Ic
32	Endometroid carcinoma	G3	IIIa
33	Endometroid carcinoma	G3	IIb
34	Endometroid carcinoma	G3	IIb
35	Endometroid carcinoma	G3	Ib
36	Endometroid carcinoma	G3	IIa
37	Endometroid carcinoma	G3	IIa
38	Endometroid 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 (Nandrop ND-1000, Agilent 2100 Bioanalyzer)으로 측정되고, 저급의 RNA는 어레이 혼성화 공정에서 폐기되었다.

[0506] 마이크로어레이 디자인

[0507] 유전자 발현에 대한 마이크로어레이는 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:
- [0509] - ENSEMBL 데이터베이스에서 20,148개의 Oryzon 고품질 프로브
- [0510] - 5,698개의 Oryzon TM optimized Agilent 프로브
- [0511] 프로브의 총 수는 25,846개 였다.
- [0512] aRNA 라벨링
- [0513] 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
- [0515] 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 fluorophore 모두를 가진다
- [0516] 데이터 획득
- [0517] 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
- [0519] 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.
- [0520] 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 정의하기 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.
- [0521] 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, ENSEMBL 유전자, 전사물 및 단백질 수탁번호에 대해 사용된 통상의 약어를 표시한 본 발명의 상세한 설명 표 1에 요약되어 있다.
- [0524] 실시예 2: 자궁액 시료 준비
- [0525] 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.
- [0526] 실시예 3: 원발성 종양과 자궁액의 바이오마커 간 상관 관계
- [0527] 원발성 종양 시료 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 흡인물(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, serous 등)을 결정하는 바이오마커, 보조 진단 바이오마커, 감별 진단 바이오마커는 암을 특성화하기 위해 자궁액에서 분석될 수 있다.
- [0528] 실시예 4: 정량 RT-PCR에 의한 바이오마커의 과발현 확인
- [0529] 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.
- [0530] 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. 또다른 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.
- [0531] 흡인물 시료는 실시예 2에서 설명된 것과 유사한 절차에 따라 얻었다. 발병 및 미발병 시료에 대한 환자 특성의 설명은 하기 표 4와 표 5에 나타내었다.
- [0532] 간단히, Microfluidic Card의 웰은 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.
- [0533] 데이터 분석은 상대적인 정량의 비교 $\Delta \Delta C_t$ 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 자궁내막암 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 혼합이었다: 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.

[0537] [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	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]

[0539] [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 나타난 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 플롯으로 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 특허 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 발명의 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]

[0548] 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 긍정적인 결과를 줄 수 있다. 주기 단계에 의존하여 암이 아닌 긍정적인 결과를 제공하는 유전자 또는 종양 시료와 분비기를 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 나타난 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 돕고 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	***
RNF183	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]

[0568]

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]

[0572]

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] 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. 수학적식 $2^{-(\Delta Ct)}$ 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 18 S와 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 진단을위한 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 플랏되고, 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 세트에 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
IKBE+P4HB	91.67%	100.00%	0.978
IKBE+SOC\$2	79.17%	96.67%	0.951
P4HB+SOC\$2	91.67%	100.00%	1
GMIP+IKBE	79.17%	90.00%	0.915
GMIP+P4HB	95.83%	96.67%	0.982
GMIP+SOC\$2	100.00%	86.67%	0.999
GMIP+SOC\$2+IKBE	95.83%	100.00%	1
GMIP+SOC\$2+P4HB	91.67%	100.00%	0.983
GMIP+IKBE+P4HB	91.67%	100.00%	0.978
IKBE+P4HB+SOC\$2	91.67%	100.00%	0.981
GMIP+IKBE+P4HB+SOC\$2	100.00%	100.00%	1
GMIP+SOC\$2+IKBE+EP\$8L2	91.67%	100.00%	0.993
GMIP+SOC\$2+P4HB+EP\$8L2	91.67%	100.00%	0.976
GMIP+IKBE+P4HB+EP\$8L2	91.67%	100.00%	0.976
IKBE+P4HB+SOC\$2+EP\$8L2	87.50%	100.00%	0.981
GMIP+IKBE+P4HB+SOC\$2+DDR1	91.67%	100.00%	1
GMIP+IKBE+P4HB+SOC\$2+EP\$8L2+PPP1R16A	91.67%	100.00%	0.999
GMIP+IKBE+P4HB+SOC\$2+PHKG2+RAS\$F7	95.83%	100.00%	1
GMIP+IKBE+P4HB+SOC\$2+DDR1+EP\$8L2	95.83%	100.00%	1
GMIP+IKBE+P4HB+SOC\$2+EP\$8L2+PPP1R16A+DDR1	95.83%	100.00%	1
DDR1+EP\$8L2+GMIP+IKBE+P2RX4+P4HB+PHKG2+PPP1R16A+RAS\$F7+SIRT6+TJP3+SOC\$2	100.00%	100.00%	1
DDR1+EP\$8L2+GMIP+IKBE+P2RX4+P4HB+PHKG2+PPP1R16A+RAS\$F7+SIRT6+TJP3+SOC\$2+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 ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EP\$8L2, FASTKD1, GMIP, IKBE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPF1BP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 및 DCN 으로부터 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 핑거프린트 패턴에 사용될 수 있음을 주목한다. 본 발명은 여기에 사용되는 것과 같이 DTREG와 다른 프로그램과 알고리즘을 사용하여 프로파일 및/또는 핑거프린트 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 실험에 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 시험 적용 시 개체는 긍정적 결과가 있는 경우에 질병이 있을 확률이다. 음성 예측치는 시험에 부정적인 결과를 얻은 개체가 실제로 건강할 확률이다. 임상적의 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 나타난 수치는 자궁액 시료에서의 RT-PCR에 의해 측정된 표지 마커를 사용하여 산출되었다.

[0595] [표 12]

combinations	DTREG-SVM				
	sensitivity	specificity	AUROC	NPV	PPV
P4HB+SOC S2	91.67%	100.00%	1	93.75%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOC S2	100.00%	100.00%	1	100.00%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOC S2+FA STKD1	100.00%	100.00%	1	100.00%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOC S2+DDR1	95.83%	100.00%	1	96.77%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOC S2+PHKG2	91.67%	100.00%	1	93.75%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOC S2+SIRT6	91.67%	100.00%	1	93.75%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOC S2+ACAA1	100.00%	100.00%	1	100.00%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOC S2+AP1M2	91.67%	96.67%	0.979	93.55%	95.65%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOC S2+EFEMP2	91.67%	100.00%	1	93.75%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOC S2+EP S8L2	91.67%	100.00%	1	93.75%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOC S2+P2RX4	83.33%	96.67%	0.964	87.88%	95.24%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOC S2+PPFIBP2	91.67%	96.67%	0.979	93.55%	95.65%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOC S2+PPP1R16A	95.83%	100.00%	1	96.77%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOC S2+ACAA1+FA STKD1	100.00%	100.00%	1	100.00%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOC S2+FA STKD1+PHKG2	100.00%	100.00%	1	100.00%	100.00%
GMIP+IKBKE+P4HB+SOC S2+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+SOC S2	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 AUROC를 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-transitonal	G3	IA

[0599]

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

[0600]

- [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, 이들 둘 다 모든 암 환자를 정확히 분류하고 이전 조합 보다 암 위험도의 더 높은 백분율로 분류한다. 그러한 이유로 이러한 조합은 임상 관점에서 중요하다.
- [0605] 실시예 6: 표 1의 바이오마커에 상응하는 단백질 검출
- [0606] 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.
- [0607] 이들 시료에서 P4HB의 단백질 레벨 (대략 60 kDa)을 테스트하기 위한 정상적인 자궁 내막 조직 및 종양 자궁내막암 조직에서 인간 시료에 대한 웨스턴 블랏 분석.
- [0608] 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.
- [0609] 시험된 시료는 4개의 정상 조직(N) 및 4개의 종양 조직(T)을 포함한다. 정상과 종양 조직은 동일한 환자에게서 얻었다. 양성 대조군으로서: 자궁내막 종양 세포주 Isikawa로부터 얻은 총 단백질 추출물. 사용된 항체: LifeSpan사의 LS-C38385.
- [0610] 그 결과는 어레이와 TaqMan 실험에서 얻어진 결과를 단백질 레벨로 확인한다.
- [0611] 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 레벨로 확인한다.
- [0612] 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. 5µm의 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 면역퍼옥시다제 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 퍼옥시다제 컨쥬게이트드 고트 안티-마우스 이뮤노글로블린(peroxidase conjugated goat anti-mouse immunoglobulin, EnVision Dual System, DAKO, Glostrup, Denmark)과 함께 배양하였다. 내인성 퍼옥시다제 활성은 3% H₂O₂로 퀴징되었다. 섹션은 세척되고, 반응은 디아미노벤지딘으로 진행되고 이후 헤마톡실린으로 대비염색을 수행하였다. 얼룩 정도와 양성 세포의 백분율을 기록하면서 단백질의 반정량법 평가는 3명의 독립적인 조사자에 의해 실시되었다.
- [0613] 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 1 차 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 ATGTGGTTCTGCGCGTGTGCGGACGGCTGTCTGTTAACTCCGCGGTCAAGTTCCCGGACTG
61 GTGGCTGGTCTGCAGGGTTGACCTGCGCAATGCAGAGGCTGCAGGTAGTGCTGGGCCACC
121 TGAGGGGTCCGGCCGATTCCGGCTGGATGCCGAGGCCGCGCCTTGCCTGAGCGGTGCCC
181 CGCAGGCCTCGGCCGCGGACGTGGTGGTGGTGGTGCACGGGCGGCGCACGGCCATCTGCCGGG
241 CGGGCCGCGGCGGCTTCAAGGACACCACCCCGACGAGCTTCTCTCGGCAGTCATGACCG
301 CGGTTCTCAAGGACGTGAATCTGAGGCCGGAACAGCTGGGGGACATCTGTGTGCGAAATG
361 TGCTGCAGCCTGGGGCCGGGGCAATCATGGCCCGAATCGCCCAAGTTTCTGAGTGACATCC
421 CGGAGACTGTGCCCTTTGTCCACTGTCAATAGACAGTGTTCGTGGGGCTACAGGCAGTGG
481 CCAGCATAGCAGGTGGCATCAGAAATGGGTCTTATGACATTGGCATGGCCTGTGGGGTGG
541 AGTCCATGTCCCTGGCTGACAGAGGGAACCCCTGGAAATATTACTTCGCGCTTGATGGAGA
601 AGGAGAAAGGCCAGAGATTGCTGATTCTATGGGGATAACCTCTGAGAATGTGGCTGAGC
661 GGTTTGGCATTTACGGGAGAAAGCAGGATACCTTTGCCCTGGCTTCCAGCAGAAGGCAG
721 CAAGAGCCCAGAGCAAGGGCTGTTTCCAAGCTGAGATTGTGCTGTGACCACCACGGTCC
781 ATGATGACAAGGGCACCAAGAGGAGCATCACTGTGACCCAGGATGAGGGTATCCGCCCA
841 GCACCACCATGGAGGGCCTGGCCAACTGAAGCCTGCCTTCAAGAAAGATGGTTCTACCA
901 CAGCTGGAAACTCTAGCCAGGTGAGTGATGGGGCAGCTGCCATCCTGCTGGCCCGGAGGT
961 CCAAGGCAGAAGAGTTGGGCCTTCCCATCCTTGGGGTCTGAGGTCTTATGCAAGTGGTTG
1021 GGGTCCACCTGACATCATGGGCATTGGACCTGCCTATGCCATCCAGTAGCTTTGCAAA
1081 AAGCAGGGCTGACAGTGAGTGACGTGGACATCTTCGAGATCAATGAGGCCTTTGCAAGCC
1141 AGGCTGCCTACTGTGTGGAGAAGCTACGACTCCCCCTGAGAAGGTGAACCCCTGGGGG
1201 GTGCAGTGGCCTTAGGGCACCCACTGGGCTGCACTGGGGCACGACAGGTCATCACGCTGC
1261 TCAATGAGCTGAAGCGCCGTGGGAAGAGGGCATAACGAGTGGTGTCCATGTGCATCGGGA
1321 CTGGAATGGGAGCCGCTGCCGCTTTTGAATACCCTGGGAAGTGAAGTGGTCCCAGGCTG
1381 GAGGCGCTACGACAGTCCCTGCTGCTCTAGCAGCAAGGCAGTAAACACCACAAAAGCAA
1441 AACCACATGGGAAAACCTCAGCACTGGTGGTGGTGGCAGTGGACAGATCAAGGCACTTCAA
1501 CTCATTTGGAATAATGTGAACACTGATGACATGGTATAGGAGTGGGTGGGGTGTGAGCCA
1561 CCCATCAGACCCTCTTTAGCTGTGCAAGATAAAAGCAGCCTGGGTACCCAGGCCACAAG
1621 GCCATGGTTAATTCTTAAGGCAAGGCAAATCCATGGATGAGAAGTGCAATGGGCATAGTA
1681 AAAGTGCATGAATTT
    
```

[0618]

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

[0620] SEQ ID NO: 2

```

1 MQRLQVVLGHLRGPADSGWMPQAAAPCLSGAPQASAADV VVHGRRTAICRAGRGGFKD TT
61 PDELLSAVMTAVLKDVLNRPEQLGDICVGNVLQPGAGAIMARIAQFLSDIPETVPLSTVN
121 RQCSSGLQAVASIAGGIRNGSYDIGMACGVESMSLADRGNPGNITSR LMEKEKARDCLIP
181 MGITSENVAERFGISREKQDTFALASQQAARAQSKGCFQAEIVPVTTTVHDDKGTKRSI
241 TVTQDEGIRPSTTMEGLAKLKPFAKKDGSTTAGNSSQVSDGAAAILLARRSKAEELGLPI
301 LGVLRSYAVVGVPDIMGIGPAYAIPVALQKAGLTVSDVDIFEINEAFASQAAYCVEKLR
361 LPPEKVNPLGGAVALGHPLGCTGARQVITLLNELKRRGKRAYGVVSMCIGTMGAAAVFE
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 CTCAGAACTGGGCGATTCC

[0626]	정방향 SEQ ID NO:5 GCAATCATGGCCGAATC
[0627]	역방향 SEQ ID NO:6 CCCCACGAACACTGTCTAT
[0628]	정방향 SEQ ID NO:7 GTGCCTTTGTCCACTGTCAA
[0629]	역방향 SEQ ID NO:8 ACAGGCCATGCCAATGTC
[0630]	정방향 SEQ ID NO:9 TCACGGGAGAAGCAGGATAC
[0631]	역방향 SEQ ID NO:10 CTCTTGGTGGCCTTGTGATC
[0632]	정방향 SEQ ID NO:11 GGCTGACAGTGAGTGACGTG
[0633]	역방향 SEQ ID NO:12 AGGGGGTTCACCTTCTCAG
[0634]	정방향 SEQ ID NO:13 GTGGCATCAGAAATGGGTCT
[0635]	역방향 SEQ ID NO:14 CTCTGGCCTTCTCCTTCTCC
[0636]	정방향 SEQ ID NO:15 ATTACTTCGCGCTTGATGGA
[0637]	역방향 SEQ ID NO:16 AGGGCAAAGGTATCCTGCTT
[0638]	정방향 SEQ ID NO:17 GCCTGCCTTCAAGAAAGATG
[0639]	역방향 SEQ ID NO:18 TAAGACCTCAGGACCCAAG
[0640]	정방향 SEQ ID NO:19 TGGGGTCTGAGGTCTTATG
[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 GGAGACTGTGCCTTTGTCCA
[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 수로 부터 파생될 수 있다.
[0650]	프로브의 다른 예를 포함한다.
[0651]	SEQ ID NO:27 CGGTTCTCAAGGACGTGAAT
[0652]	SEQ ID NO:28 AGTGACATCCCGGAGACTGT
[0653]	SEQ ID NO:29 GTGGCATCAGAAATGGGTCT
[0654]	SEQ ID NO:30 AGCTGAGATTGTGCCTGTGA
[0655]	SEQ ID NO:31 ATCAATGAGGCCTTTGCAAG
[0656]	SEQ ID NO:32 ACAGAGGGAACCCTGGAAAT
[0657]	SEQ ID NO:33 GATTGCCTGATTCTATGGG
[0658]	SEQ ID NO:34 GTCCAAGGCAGAAGAGTTGG
[0659]	SEQ ID NO:35 ATGCCATCCCAGTAGCTTTG
[0660]	SEQ ID NO:36 GCCTGTGGGATAACCTCTGA

- [0661] SEQ ID NO:37 AAAGTGAAGCCTGCCTTCAA
- [0662] SEQ ID NO:38 ATAGACAGTGTTCGTCGGGG
- [0663] 마이크로어레이에 사용된 ACAA1 핵산 검출용 프로브는 다음과 같다:
- [0664] SEQ ID NO:39 GCTACGCAGACAGTCCTGCTGCTCTAGCAGCAAGGCAGTAACACCACAA
- [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 제기된 마우스 폴리클로날 항체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0668] Catalog # : H00000030-B01 from abnova (MaxPab).
- [0669] 실시예 8: AP1M2
- [0670] D9Ert818e, HSMU1B, MU1B, MU1B 로 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 이중사량체 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 kDa 의 두개의 큰 서브유닛(AP1에 있는 α 및 β 1), 50 kDa 의 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 ENST00000250244 을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

[0674] SEQ ID NO: 40

GGCGCTTCCGCGAGGAAGAAGGAAGCGGGCGCCGCCATCGCCTCCCGGCGCTCCCTCCCGACTCCTAAGTC
CTTCGGCGCGCCACCATGTCCGCCTCGGCTGTCTTCATTCTGGACGTTAAGGGCAAGCCATTGATCAGCCG
CAACTACAAGGGCGATGTGGCCATGAGCAAGATTGAGCACTTCATGCCTTTGCTGGTACAGCGGGAGGAG
GAAGGCGCCCTGGCCCCGCTGCTGAGCCACGGCCAGGTCCACTTCCTATGGATCAAACACAGCAACCTCT
ACTTGGTGGCCACCACATCGAAGAATGCCAATGCCTCCCTGGTGTACTCCTTCCTGTATAAGACAATAGA
GGTATTCTGCGAATACTTCAAGGAGCTGGAGGAGGAGAGCATCCGGGACAACCTTTGTCATCGTCTACGAG
TTGCTGGACGAGCTCATGGACTTTGGCTTCCCGCAGACCCGACAGCAAGATCCTGCAGGAGTACATCA
CTCAGCAGAGCAACAAGCTGGAGACGGGCAAGTCACGGGTGCCACCCACTGTCAACACGCTGTGTCTCTG
GCGCTCCGAGGGTATCAAGTATAAGAAGAAGGAGGTCTTCATTGATGTGATAGAGTCTGTCAACCTGCTG
GTCAATGCCAACGGCAGCGTCCTTCTGAGCGAATCGTTCGGTACCATCAAGCTCAAGGTGTTTCTGTGAG
GAATGCCAGAGCTGCGGCTGGGCCCTCAATGACCGCGTGTCTCTCGAGCTCACTGGCCGCGAGCAAGAACA
ATCAGTAGAGCTGGAGGATGTAAATTCACCAAGTGCCTGCGGCTCTCTCGCTTTGACAACGACCGCACC
ATCTCCTTCATCCCGCCTGATGGTGAAGTTTGAAGTCTCCACAGCGCGCTGGAGATCATGGTCAAGGCCAAGG
GCAGTTTAAGAAACAGTCAAGTGGCCACGGTGTGGAGATATCTGTGCTGTACCCAGCGATGCCGACTCC
CCCAGATTCAAGACCAAGTGTGGGCGAGCGCCAAAGTATGTGCCGGAGAGAAACGTCGATTTGGAGTATTA
AGTCTTTCCCGGGGGGCAAGGAGTACTTGATGCGAGCCCACTTTGGCTCCCGAGTGTGAAAAGGAAGA
GGTGGAGGGCCCGCCCCCATCGGGGTCAAGTTTGAAGATCCCTACTTCACCGTCTCTGGGATCCAGGTC
CGATACATGAAGATCATTGAGAAAAGTGGTTACCAGGCCCTGCCCTGGGTTCGCTACATCACCCAGAGTG
CCGATACCAACTTTCGTACAGCTAGAAGGGAGAAGAGATGGGGGCTTGAACACGGGGCTTCCTTACAGC
GCCGGATGCAGATTTTACAGGGAGGGCAGGTGCGGGCTGTGTGTCTGTGTGAGGGCAGGTCCTGGACT
TGGCAGTTTCTTGTCTCCAGCACCCGCCCTTCCTCACCTCTTCTTATTCCATAGGCTGGGAGAGAAAC
TCTCTGCTTCCCTCGCCCTTGGAGCTTTCCCATCCCTTGATTTTATATGAAGAAATAGAAGAGGGGCT
TGAAGTCCCTCGCGAGTGCCTTCTTGCAATTACCTGCCTTAGCGGGTGTGCGGGTCCCTCCTTCACA
GCCGCTGAGCCCAGAGGTCCGCTGGCCCCCTCCTCTGAATTTTAGGATGTCAATAAAAGATGAATCTA

[0675]

[0676] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000250244를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

[0677] SEQ ID NO: 41

MSASAVFILDVKGKPLISRNYKGDVAMSKIEHFMPLLVQREEEGALAPLLSHGQVHFLWIKHSNLYLVATTSKNA
NASLVYSFLYKTIEVFCEYFKELEES
IRDNFVIVYELLDELMDFGFPQTDSKILQEYITQQSNKLETGKSRVPPTVTNAVSWR
SEGKIKYKNEVFIDVIESVNLNANGSVLLSEIVGTIKLVFLSGMPELRLGLNDRV
LFELTGRSKNKSVELEDVKFHQCVRLSRFDNDRTISFIPPDGDFELMSYRLSTQVKPL
IWIESVIEKFHSRVEIMVKAKGQFKQSVANGVEISVPVPSDADSPREKTSVGSACY
VPERNVVIWSIKSFPGGKEYLMRAHFGLPSVEKEEVEGRPPIGVKFEIPYFTVSGIQV
RYMKIIEKSGYQALPWVRYITQSGDYQLRTS

[0678]

[0679] 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 GCTCAATCTTGCTCATGGCCAC (Ex2)

[0683] 정방향 SEQ ID NO:44 CAGGTCCACTTCTATGGATC (ex 2)

[0684] 역방향 SEQ ID NO:45 CAAAGTTGTCCCGGATGCTC (Ex4)

[0685] 정방향 SEQ ID NO:46 CGCTCCGAGGTATCAAG (EX5)

[0686] 역방향 SEQ ID NO:47 CTTGCTGCGGCCAGTGAGC (ex6-7)

[0687] 정방향 SEQ ID NO:48 GACTTTGAGCTCATGTCATACC (Ex7)

[0688] 역방향 SEQ ID NO:49 CTTAATACTCCAAATCACGACG (Ex9)

[0689] 정방향 SEQ ID NO:50 GTTTGAGATCCCTACTTC (Ex10)

[0690] 역방향 SEQ ID NO:51 GCCTGGTAACCACTTTTCTCAATG (Ex11)

[0691] 정방향 SEQ ID NO:52 CTGGTTGCTACATCACC (Ex11)

[0692] 역방향 SEQ ID NO:53 GCCCCGTGTCAAGC (Ex12)

- [0693] 정방향 SEQ ID NO:54 CATGCCTTTGCTGGTACAG (Ex2)
- [0694] 역방향 SEQ ID NO:55 GAGTACACCAGGGAGGCATTG (Ex3)
- [0695] 정방향 SEQ ID NO:56 CTCCTGGTGTACTCCTTC (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 ATGAAGAAATAGAAGAGGGGCTTGAAGTCCTCCTCGGAGTGCCTTCTTGCAATTA
- [0703] CCTG
- [0704] SEQ ID NO:61 CCAGGTCCACTTCTATGGATCAAACACAGCAACCTCTACTTGGTGGCCACCACATCG
- [0705] SEQ ID NO:62 GACAATAGAGGTATTCTGCGAATACTTCAAGGAGCTGGAGGAG
- [0706] SEQ ID NO:63 CAATGACCGCTGCTCTTCGAGCTCACTGGCCGAGCAAGAACAATCAGTAGA
- [0707] SEQ ID NO:64 TTTCCCGGGGGCAAGGAGTACTTGATGCGAGCCCACTTGGCCTCCCCAGTGTGG
- [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
 GAGGGAGCTCCGAGGACGAGGGGGAGGGCCGGAGCTGCGCGTGCTTTGCCCCGAGCCCGAGCCCGAGC
 CCGAGCCCGAGCCCGAGCCCGAGCCCGAACGCAAGCCTGGGAGCGCGGAGCCCGGCTAGGGACTCCTCCT
 ATTT**ATG**GAGCAGGCACCCAACATGGCTGAGCCCCGGGGCCCCGTAGACCATGGAGTCCAGATTCGCTTC
 ATCACAGAGCCAGTGAGTGGTGCAGAGATGGGCACTCTACGTCGAGGTGGACGACGCCAGCTAAGGATG
 CAAGAGCCAGTACCTACGGGGTTGCTGTGCGTGTGCAGGAATCGCTGGGCAGCCCTTTGTGGTGCTCAA
 CAGTGGGGAGAAAGGCGGTGACTCCTTTGGGGTCCAAATCAAGGGGGCCAATGACCAAGGGGCTCAGGA
 GCTCTGAGCTCAGATTTGGAACCTCCCTGAGAACCCTACTCTCAGGTCAAGGGATTTCTGCCCCCTCGC
 AGAGCAGCACATCTGATGAGGAGCCTGGGGCCTACTGGAATGGAAAGCTACTCCGTTCCCACTCCCAGGC
 CTCCTGGCAGGCCCTGGCCAGTGGATCCTAGTAACAGAAGCAACAGCATGCTGGAGCTAGCCCCGAAA
 GTGGCTTCCCCAGGTAGCACCATTGACACTGCTCCCTGTCTTCAGTGGACTCACTCATCAACAAGTTTG
 ACAGTCAACTTGGAGGCCAGGCCCGGGTTCGACTGGCCGCCGAACACGGATGCTACCCCTGAACAGCG
 CAAACGGAGCAAGAGCCTGGACAGCCGCTCCACGGGACACCTTTGAGGAACGGGAGCGCCAGTCCACC
 AACCCTGGACCTCTAGCACAAAATATGACAACCATGTGGGCACTTCGAAGCAGCCAGCCAGAGCCAGA
 ACCTGAGTCCTCTCAGTGGCTTTAGCCGTTCTCGTCAGACTCAGGACTGGGTCCTTCAGAGTTTGGAGGA
 GCCGCGGAGGAGTGCACAGGACCCACCATGCTGCAGTTCAAATCAACTCCAGACCTCCTTCGAGACCAG

[0713]

[0715]

- 87 -

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

SEQ ID NO: 66

```
MEQAPNMAEPRGPVDHGVQIRFITEPVSGAEMGTLRRGGRRPAK
DARASTYGVAVRVQGIAGQPPFVVLNSGEKGGDSFGVQIKGANDQGASGALSSDLELPE
NPYSQVKGFPPAPSQSSTSDEEPGAYWNGKLLRSHSQASLAGPGFVDPNSRNSMLELA
PKVASPGSTIDTAPLSSVDSLINFDSQLGGQARGRTGRRTMLPPEQRKRKSLDSR
LPRDTFEERERQSTNHWTSSSTKYDNHVGTSKQPAQSQNLSPLSGFSRSRQTQDWVLQS
FEEPRRSAQDPTMLQFKSTPDLLRDQQEAAPPGSVDHMKATIYGILREGSSESETSVR
RKVSLVLEKMQPLVMVSSGSTKAVAGQGELTRKVEELQKRLDEEVKKRQKLEPSQVGL
ERQLEEKTEEC SRLQELLEERRKGEAQQSNKELQNMKRLDQGEDLRHGLETQVMELQN
KLKHVQGPEPAKEVLLKDLLETRELLEEVLEGGKQVVEQLRLRERELTALKGALKEEV
ASRDQVEHVRQYQYQDTEQLRRSMQDATQDHAVLEAERQKMSALVRGLQRELEETSE
ETGHWQSMFQKNKEDLRATKQELLQLRMEKEEMEEELGEKIEVLQRELEQARASAGDT
RQVEVLKKELLRTQEELKELQAERQSQEVAGRHRDRELEKQLAVLRVEADRGRELEEQ
NLQLQKTLQQLRQDCEEASKAKMVAEAEATVLGQRRAAVETTLRETQEENDEFRRRII
GLEQQLKETRGLVDGGEAVEARLRDKLQRLAEAKQQLEELALNASQEEEGSLAAAKRAL
EARLEEAQRGLARLGQEQQTNLRALEEEGKQREVLRRGKAELEEQRLLDRTVDRLNK
ELEKIGEDSKQALQQLQAQLEDYKEKARREVADAQRQAKDWASEAEKTSGLSRLQDE
IQRRLQALQASQAERDTARLDKELLAQRLQGLEQEAENKKRSQDDRARQLKGLEEKVS
RLETELDEEKNTEVLLTDRVNRGRDQVDQLRTELMQERSARQDLECDKISLERQNKDL
KTRLASSEGFQKPSASLSQLESQNLQLQERLQAEEREKTVLQSTNRKLERKVKELSIQ
IEDERQHVNDQKDLQLSLRVKALKRQVDEAEIEERLDGLRKKAQREVEEQHEVNEQLQ
ARIKSLEKDSWRKASRSAAESALKNEGLSSDEEFDSVYDPSSIASLLTESNLQTSSC
```

[0717] 서열 CGN 증폭용 프라이머는 올리고 Calc와 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[0718] CGN 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

- [0719] 정방향 SEQ ID NO:67 GCTTTAGCCGTCTCTCGTCA
- [0720] 역방향 SEQ ID NO:68 CTGGTCTCGAAGGAGGTCTG
- [0721] 정방향 SEQ ID NO:69 CAGACCTCCTTCGAGACCAG
- [0722] 역방향 SEQ ID NO:70 TTCCTCCTCACAGAGGTTTCA
- [0723] 정방향 SEQ ID NO:71 TACAGCGAAAGCTGGATGAA
- [0724] 역방향 SEQ ID NO:72 AGTCGGCTGCACTCTTCTGT
- [0725] 정방향 SEQ ID NO:73 TGCAGAACAAAGCTGAAACAT
- [0726] 역방향 SEQ ID NO:74 GCTGCTCCTCTACTCGCTGT
- [0727] 정방향 SEQ ID NO:75 GGGCATTGGCAGAGTATGTT
- [0728] 역방향 SEQ ID NO:76 TTCCATCTCCTCCTTCTCCA
- [0729] 정방향 SEQ ID NO:77 CAGCAACTGCGACAGGACT
- [0730] 역방향 SEQ ID NO:78 CATTTTCCTCCTGGGTCTCC
- [0731] 정방향 SEQ ID NO:79: CTGAGCTGGAGGAGCAGAAG
- [0732] 역방향 SEQ ID NO:80 TGCAGGGCTTGCTTAGAGTC
- [0733] 정방향 SEQ ID NO:81 TGGAGCAAGAGGCAGAGAAC
- [0734] 역방향 SEQ ID NO:82 ACTCTGTTTCCAGCCGTGAG

[0735] 프라이머의 다른 세트는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.

[0736] CGN 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 생성될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:

- [0738] SEQ ID NO:83 CAGGACTGGGTCCTTCAGAG
- [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 GGGAAGAGGTAAGGGGGATGATTCACCTCCATATTCCTAAGCAGGTTGTAT
- [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  GTCTTCCCCTCGTGGGCCCTGAGCGGGAAGTGCAGCCAGCCCCCTGGGGCGCCAGCTTTG
61  AGGCCCCGACAGCTGCTCTCGGGAGCCGCCTCCCGACACCCGAGCCCCGCGCGCCTC
121  CCGCTCCCGGCTCCCGGCTCCTGGCTCCCTCCGCCTCCCCCGCCCCCGCCCCGCGCC
181  AAGAGGCCCGCTCCCGGGTCGGACGCCTGGGTCTGCCGGAAGAGCGATGAGAGGTGTC
241  TGAAGTGGCTATTCACTGAGCGATGGGGTTGGACTTGAAGGAATGCCAAGAGATGCTGC
301  CCCCACCCCTTAGGCCCCGAGGGATCAGGAGCTATGGGACCAGAGGCCCTGTCATCTTTA
361  CTGCTGCTGCTCTTGGTGGCAAGTGGAGATGCTGACATGAAGGGACATTTTGATCCTGCC
421  AAGTCCCGCTATGCCCTGGGCATGCAGGACCGGACCATCCCAGACAGTGACATCTCTGCT
481  TCCAGCTCCTGGTCAGATTCCACTGCCGCCGCCACAGCAGGTGGAGAGCAGTGACGGG
541  GATGGGGCCTGGTGCCCCGAGGGTCGGTGTTTCCCAAGGAGGAGGAGTACTTGCAGGTG
601  GATCTACAACGACTGCACCTGGTGGCTCTGGTGGGCACCCAGGGACGGCATGCCGGGGGC
661  CTGGGCAAGGAGTTCTCCCGGAGCTACCGGCTGCGTTACTCCCGGGATGGTCGCCGCTGG
721  ATGGGCTGGAAGGACCGCTGGGGTCAGGAGGTGATCTCAGGCAATGAGGACCCTGAGGGA
781  GTGGTGCTGAAGGACCTTGGGCCCCCATGGTTGCCGACTGGTTCGCTTCTACCCCCGG
841  GCTGACCGGGTCATGAGCGTCTGTCTGCGGGTAGAGCTCTATGGCTGCCTCTGGAGGGAT
901  GGAATCCTGTCTTACACCGCCCCGTGGGGCAGACAATGTATTTATCTGAGGCCGTGTAC
961  CTCAACGACTCCACCTATGACGGACATACCGTGGGCGGACTGCAGTATGGGGGTCTGGGC
1021  CAGCTGGCAGATGGTGTGGTGGGGCTGGATGACTTTAGGAAGAGTCAGGAGCTGCCGGTC
1081  TGGCCAGGCTATGACTATGTGGGATGGAGCAACCACAGCTTCTCCAGTGGCTATGTGGAG
1141  ATGGAGTTTGAGTTTGACCGGCTGAGGGCCTTCCAGGCTATGCAGGTCCACTGTAAACAAC
1201  ATGCACACGCTGGGAGCCCGTCTGCCTGGCGGGGTGGAATGTCGCTTCCGGCGTGGCCCT
1261  GCCATGGCCTGGGAGGGGGAGCCCATGCGCCACAACCTAGGGGGCAACCTGGGGGACCCC
1321  AGAGCCCGGGCTGTCTCAGTGCCCTTGGCGGCCGTGTGGCTCGCTTTCTGCAGTGCCGC
1381  TTCCTCTTTGCGGGGCCCTGGTTACTCTTCAGCGAAATCTCCTTCATCTCTGATGTGGTG
1441  AACAATTCCCTCTCCGGCACTGGGAGGCACCTTCCCGCCAGCCCCCTGGTGGCCGCCTGGC
1501  CCACCTCCCACTTTCAGCAGCTTGGAGCTGGAGCCCAGAGGCCAGCAGCCCGTGGCC
1561  AAGGCCGAGGGGAGCCCGACCGCCATCCTCATCGGCTGCCTGGTGGCCATCATCCTGCTC
1621  CTGCTGCTCATCATTTGCCCTCATGCTCTGGCGGCTGCACTGGCGCAGGCTCCTCAGCAAG
1681  GCTGAACGGAGGGTGTGGAAGAGGAGCTGACGGTTCACCTCTCTGTCCCTGGGGACACT

```

[0753]

1741 ATCCTCATCAACAACCGCCCAGGTCCTAGAGAGCCACCCCGTACCAGGAGCCCCGGCCT
 1801 CGTGGGAATCCGCCCCACTCCGCTCCCTGTGTCCCAATGGCTCTGCCTACAGTGGGGAC
 1861 TATATGGAGCCTGAGAAGCCAGGCGCCCCGCTTCTGCCCCACCTCCCCAGAACAGCGTC
 1921 CCCCATTATGCCGAGGCTGACATTGTTACCCTGCAGGGCGTCACCGGGGCAACACCTAT
 1588 CCCCATTATGCCGAGGCTGACATTGTTACCCTGCAGGGCGTCACCGGGGCAACACCTAT
 1981 GCTGTGCCTGCACTGCCCCCAGGGGCAGTCGGGGATGGGCCCCCAGAGTGGATTTCCT
 1648 GCTGTGCCTGCACTGCCCCCAGGGGCAGTCGGGGATGGGCCCCCAGAGTGGATTTCCT
 2041 CGATCTCGACTCCGCTTCAAGGAGAAGCTTGCGCAGGGCCAGTTTGGGGAGGTGCACCTG
 1708 CGATCTCGACTCCGCTTCAAGGAGAAGCTTGCGCAGGGCCAGTTTGGGGAGGTGCACCTG
 2101 TGTGAGGTCGACAGCCCTCAAGATCTGGTTAGTCTTGATTTCCCCCTTAATGTGCGTAAG
 1768 TGTGAGGTCGACAGCCCTCAAGATCTGGTTAGTCTTGATTTCCCCCTTAATGTGCGTAAG
 2161 GGACACCCCTTTGCTGGTAGCTGTCAAGATCTTACGGCCAGATGCCACCAAGAATGCCAGG
 1828 GGACACCCCTTTGCTGGTAGCTGTCAAGATCTTACGGCCAGATGCCACCAAGAATGCCAGG
 2221 AATGATTTTCCTGAAAGAGGTGAAGATCATGTGAGGCTCAAGGACCCAAACATCATTTCGG
 1888 AATGATTTTCCTGAAAGAGGTGAAGATCATGTGAGGCTCAAGGACCCAAACATCATTTCGG
 2281 CTGCTGGGCGTGTGTGTGTCAGGACGACCCCTCTGCATGATTACTGACTACATGGAGAAC
 1948 CTGCTGGGCGTGTGTGTGTCAGGACGACCCCTCTGCATGATTACTGACTACATGGAGAAC
 2341 GGCACCTCAACCAGTTTCCTCAGTGCCACCAGCTGGAGGACAAGGCAGCCGAGGGGGCC
 2008 GGCACCTCAACCAGTTTCCTCAGTGCCACCAGCTGGAGGACAAGGCAGCCGAGGGGGCC
 2401 CCTGGGGACGGGCAGGCTGCGCAGGGGCCACCATCAGCTACCCAATGCTGCTGCATGTG
 2068 CCTGGGGACGGGCAGGCTGCGCAGGGGCCACCATCAGCTACCCAATGCTGCTGCATGTG
 2461 GCAGCCCAGATCGCCTCCGGCATGCGCTATCTGGCCACACTCAACTTTGTACATCGGGAC
 2128 GCAGCCCAGATCGCCTCCGGCATGCGCTATCTGGCCACACTCAACTTTGTACATCGGGAC
 2521 CTGGCCACGCGGAAGTGCCTAGTTGGGGAAAATTTACCATCAAAATCGCAGACTTTGGC
 2188 CTGGCCACGCGGAAGTGCCTAGTTGGGGAAAATTTACCATCAAAATCGCAGACTTTGGC
 2581 ATGAGCCGGAACCTCTATGCTGGGACTATTACCGTGTGCAGGGCCGGGCAGTGCTGCC
 2248 ATGAGCCGGAACCTCTATGCTGGGACTATTACCGTGTGCAGGGCCGGGCAGTGCTGCC
 2641 ATCCGCTGGATGGCCTGGGAGTGCATCCTCATGGGGAAGTTACGACTGCGAGTGACGTG
 2308 ATCCGCTGGATGGCCTGGGAGTGCATCCTCATGGGGAAGTTACGACTGCGAGTGACGTG
 2701 TGGGCCTTTGGTGTGACCCTGTGGGAGGTGCTGATGCTCTGTAGGGCCAGCCCTTTGGG
 2368 TGGGCCTTTGGTGTGACCCTGTGGGAGGTGCTGATGCTCTGTAGGGCCAGCCCTTTGGG
 2761 CAGCTCACCGACGAGCAGGTATCGAGAACGCGGGGAGTTCTTCCGGGACCAGGGCCGG
 2428 CAGCTCACCGACGAGCAGGTATCGAGAACGCGGGGAGTTCTTCCGGGACCAGGGCCGG
 2821 CAGGTGTACCTGTCCCGCCGCCTGCCTGCCCCGAGGGCCTATATGAGCTGATGCTTCGG
 2488 CAGGTGTACCTGTCCCGCCGCCTGCCTGCCCCGAGGGCCTATATGAGCTGATGCTTCGG
 2881 TGCTGGAGCCGGGAGTCTGAGCAGCGACCACCCCTTTTCCCAGCTGCATCGGTTCCCTGGCA
 2548 TGCTGGAGCCGGGAGTCTGAGCAGCGACCACCCCTTTTCCCAGCTGCATCGGTTCCCTGGCA
 2941 GAGGATGCACTCAACACGGTGTGAATCACACATCCAGCTGCCCCCTCCCTCAGGGAGCGAT
 3001 CCAGGGGAAGCCAGTGACACTAAACAAGAGGACACAATGGCACCTCTGCCCTTCCCTC
 3061 CCGACAGCCCATCACCTCTAATAGAGGCAGTGAGACTGCAGGTGGGCTGGGCCCCACCAG
 3121 GGAGCTGATGCCCCCTTCTCCCTTCCCTGGACACACTCTCATGTCCCCCTTCTGTCTTCC
 3181 TTCCTAGAAGCCCCCTGTGCCCCACCAGCTGGTCTGTGGATGGGATCCTCTCCACCCTC
 3241 CTCTAGCCATCCCTTGGGGAAGGTTGGGAGAAATATAGGATAGACACTGGACATGGCCC
 3301 ATTGGAGCACCTGGGCCCCACTGGACAACACTGATTCTCTGGAGAGGTGGCTGCGCCCCCA
 3361 GCTTCTCTCTCCCTGTACACACTGGACCCCACTGGCTGAGAATCTGGGGGTGAGGAGGA
 3421 CAAGAAGGAGAGGAAAATGTTTCTTGTGCCTGCTCCTGTACTTGTCTCAGCTTGGGCT
 3481 TCTTCTCTCTCCATCACCTGAAACACTGGACCTGGGGGTAGCCCCGCCCCAGCCCTCAGT
 3541 CACCCCCACTTCCCACTTGCAGTCTTGTAGCTAGAACTTCTCTAAGCCTATACGTTTCTG
 3601 TGGAGTAAATATTGGGATTGGGGGAAAGAGGGAGCAACGGCCCATAGCCTTGGGGTTGG
 3661 ACATCTCTAGTGTAGCTGCCACATTGATTTTTTCTATAATCACTTGGGGTTTGTACATTTT
 3721 TGGGGGGAGAGACAGATTTTTTACACTAATATATGGACCTAGCTTGAGGCAATTTTAAAT
 3781 CCCCTGCACTAGGCAGGTAATAATAAAGGTTGAGTTTTC

[0754]

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

SEQ ID NO: 93

```

1  MGPEALSSLLLLLLVASGDADMKGHFDPAKCRYALGMQDRTIPDSDISASSSWSSTAAR
61  HSRLESSDGDGAWCPAGSVFPKEEEYLQVDLQRLHLVALVGTQGRHAGGLGKEFSRSYRL
121 RYSRDGRRWMGWKDRWGQEVISGNEDPEGVVLKDLGPPMVARLVRFYPRADRVMSVCLRV
181 ELYGCLWRDGLLSYTA PVGQTMYLSEAVYLNDSYDGHTVGGGLQYGGGLGQLADGVVGLDD
241 FRKSQELRVWPGYDYVGWSNHSFSSGYVEMEFEDRLRAFQAMQVHCNNMHTLGARLPGG
301 VECFRRRGPAMAWEGEPMRHNLGGNLGDPRARAVSVPLGGRVARFLQCRFLFAGPWLLFS
361 EISFISDVVNNSSPALGGTFPPAPWWPPGPPPTNFSSELEPRGQQPVAKAEGSPTAILI
421 GCLVAIILLILLIIALMLWRLHWRLLSKAERRVLEEEELTVHLSVPGDTILINNRPGPRE
481 PPPYQEPFRPRGNPPHSAPCVPNGSAYS GDYMEPEKPGAPLLPPPPQNSVPHYAEADIVTL
541 QGVTTGNTYAVPALPPGAVGDGPVRVDFPRSRRLRFKEKLGEQGFGEVHLCEVDSPPDLVS
601 LDFPLNVRKGHPLLVAVKILRPDATKNARNDFLKEVKIMSRLKDPNIIRLLGVCVQDDPL
661 CMITDYMENGDLNQFLSAHQLEDKAAEGAPGDGQAAQGPTISYPMLLHVAAQIASGMRYL
721 ATLN FVHRDLATRNCLVGENFTIKIADFGMSRNL YAGDYRVQGRAVLPIRWMWECILM
781 GKFTTASDVWAFGVTLWEVLMLCRAQPFQGLTDEQVIENAGEFFRDQGRQVYLSRPPACP
841 QGLYELMLRCWSRESEQRPPFSQLHRFLAEDALNTV

```

[0756]

[0757] 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 CATCTCTGCTTCCAGCTCCT

[0760] 역방향 SEQ ID NO:95 TACTCCTCCTCCTTGGGAAA

[0761] 정방향 SEQ ID NO:96 AGCTACCGGCTGCGTTACT

[0762] 역방향 SEQ ID NO:97 CTTCAGCACCACTCCCTCAG

[0763] 정방향 SEQ ID NO:98 CGTCTGTCTGCGGGTAGAG

[0764] 역방향 SEQ ID NO:99 CCGTCATAGGTGGAGTCGTT

[0765] 정방향 SEQ ID NO:100 CAACGACTCCACCTATGACG

[0766] 역방향 SEQ ID NO:101TGCTCCATCCACATAGTCA

[0767] 정방향 SEQ ID NO:102 TGA CTATGTGGGATGGAGCA

[0768] 역방향 SEQ ID NO:103 CCAGCGTGTGCATGTTGTTA

[0769] 정방향 SEQ ID NO:104 TGTCTCAGTGCCCTTGG

[0770] 역방향 SEQ ID NO:105 GTGCCGAGAGGAATTGTT

[0771] 정방향 SEQ ID NO:106 ACCTCCCACCAACTCAGC

[0772] 역방향 SEQ ID NO:107 CAGCAGGAGCAGGATGATG

[0773] 정방향 SEQ ID NO:108 CATCATCCTGCTCCTGCTG

[0774] 역방향 SEQ ID NO:109 CCAGGACAGAGAGGTGAAC

[0775] 정방향 SEQ ID NO:110 ACCGCCCAGGTCCTAGAG

[0776] 역방향 SEQ ID NO:111 CGGTAGGCTGGATTGGAGA

[0777] 정방향 SEQ ID NO:112 CACCCTTTGCTGGTAGCTGT

[0778] 역방향 SEQ ID NO:113 CGAATGATGTTTGGGTCCTT

[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 ACAGCAGGTTGGAGAGCAGT
- [0782] SEQ ID NO:115 GTCAGGAGGTGATCTCAGGC
- [0783] SEQ ID NO:116 CTCTATGGCTGCCTCTGGAG
- [0784] SEQ ID NO:117 GTGGGGCTGGATGACTTTAG
- [0785] SEQ ID NO:118 AGTTTGAGTTTGACCGGCTG
- [0786] SEQ ID NO:119 CCCTGGTTACTCTTCAGCGA
- [0787] SEQ ID NO:120 CTTGGAGCTGGAGCCCAG
- [0788] SEQ ID NO:121 AGGGTGTGGAAGAGGAGCT
- [0789] SEQ ID NO:122 ACTCTGCTCCCTGTGTCCC
- [0790] SEQ ID NO:123 GCCAGGAATGATTCTCTGAA
- [0791] 마이크로어레이에 사용되는 DDR1 핵산 검출용 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다.
- [0792] SEQ ID NO:124 ATTGGGATTGGGGGAAAGAGGGAGCAACGGCCCATAGCCTTGGG
- [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 MCK10 에 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] ATTGGGATTGGGGGAAAGAGGGAGCAACGGCCCATAGCCTTGGGGTTGGACATCTCTAG
- [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 MCK10 에 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, Eps8l2_predicted, Eps8l2 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 EPS8L2 가 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있고, 놀랍게도 EPS8L2 가 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 단백질질을 인코딩한다. eps8Ls은 액틴 리모델링으로 이어지는 RTK 활성화된 신호 전달 경로에서 기능적 중복에 원인인 이 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 펩티드를 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

ACTCCGCAACCTGTCGCTCAGGTTCTCTCTCTCCCGGCCCCGCCCCGGCCCCGCCCCGCGGAGCGTCCCA
CCCCCGCCGGGAGACCTGGCGCCCCGGCCGAGGCGCGAACAGACGGACGCACCGGCGAGCGCCGAGGGG
ACAGGCCGAGCGCGGGGCGCCGGAGGCAGGTGTGGGACAGGCACCTGGCCTCAGACCGGGGCCACACTGAG
GTCTGCCCTTCTCCCGCTGGCCGCCACCCAAGACACC**ATG**AGCCAGTCCGGGGCCGTGAGCTGCTGCCCG
GGTGCCACCAATGGCAGCCTGGGCCGGTCCGACGGTGTGGCCAAGATGAGCCCCAAGGACCTGTTTGAGC
AGAGGAAGAAGTATTCACACTCCAACGTCATCATGCACGAGACCTCGCAGTACCACGTCCAGCACCTGGC
CACATTCATCATGGACAAGAGCGAAGCCATCACGTCTGTGGACGACGCCATCCGGAAGCTGGTGCAGCTG
AGCTCCAAGGAGAAGATCTGGACCCAGGAGATGCTGCTGCAGGTGAACGACCACTGCTGCGGCTGCTGG
ACATCGAGTACAGGAGGAGCTGGAAGACTTCCCGCTGCCACGGTGCAGCGCAGCCAGAGCGGTCTCTCAA
CCAGCTGCGCTACCCGTCTGTGCTGCTGCTGCTGCTGCCAGGACTCGGAGCAGAGCAAGCCGGATGTCCAC
TTCTTCCACTGCGATGAGGTGGAGGCAGAGCTGGTGCACGAGGACATCGAGAGCGCGTTGGCCGACTGCC
GGCTGGGCAAGAAGATGCGGCCGAGACCTGAAGGGACACCAGGAGAAGATTCGGCAGCGGCAGTCCAT
CCTGCCCTCTCCCGAGGGCCCCGGCGCCATCCCCCTTCCAGCACCGCGCGGGGATTCCCGGAGGCCAAG
AATCGCCGTGGGCCCGCAGGTGCTCACTCAGCGAGCCAGGTTTCCGCGCTCGGGAGTGCAGGAGGAGCCGC
GGGCCGTGCTGGCTCAGAAGATAGAGAAGGAGACGCAAATCCTCAACTGCGCCCTGGACGACATCGAGTG
GTTTGTGGCCCGGTGCAGAAGGCAGCCGAGGCTTTCAAGCAGCTGAACCAGCGGAAAAAGGGGAAGAAG
AAGGGCAAGAAGGCCAGCAGAGGGCGTCTCACACTGCGGGCACGGCCCCCTCTGAGGGCGAGTTCA
TCGACTGCTTCCAGAAAATCAAGCTGGCGATTAAGTGGTGGCAAAGCTGCAGAAGCACATCCAGAACCC
CAGCGCCGCGGAGCTCGTGCATCTCTCTTCCGGCCCTCTGGACCTGATCGTCAACACCTGCAGTGGCCCA
GACATCGCAGCTCCGTCTCTGCCCCACTGCTCTCCCGAGATGCCGTGGACTTCTGCGCGCCACCTGG
TCCCTAAGGAGATGTCGCTGTGGGAGTCACTGGGAGAGAGCTGGATGCGGCCCGCTTCCGAGTGGCCGCG
GGAGCCACAGGTGCCCTCTACGTGCCCAAGTTCCACAGCGGCTGGGAGCCTCTGTGGATGTGCTGCAG
GAGGCCCTTGGGAGGTGGAGGGGCTGGCGTCTGCCCCATCGAGGAGGTGAGTCCAGTGAAGCCGACAGT
CCATAAGAAACTCCAGAAGCACAGCCCCACTTCAGAGCCCCCCCCGGGGATGCCCTACCACAGT
AGCTCCCCACATACCTCACAGGGGCTACCAGCCAAACACAGCCATGGCCAAGTACGTCAAGATCCTGTAT
GACTTCACAGCCCCGAAATGCCAACGAGCTATCGGTGCTCAAGGATGAGGTCTAGAGGTGCTGGAGGACG
GCCGGCAGTGGTGGAAAGCTGCGCAGCCGCGAGCGGCCAGCGGGGTACGTGCCCTGCAACATCCTAGGCGA
GGCGCGACCGGAGGACGCCGGCGCCCCGTTTCGAGCAGGCGCGTCAAGAAGTACTGGGGCCCCGCCAGCCCG
ACCCACAAGCTACCCCCAAGCT**TCCCGGGGAACAAAGACGAGCTCATGCAGCACATGGACGAGGTCAACG**
ACGAGCTCATCCGGAAAATCAGCAACATCAGGGCGCAGCCACAGAGGCACCTCCGCGTGGAGCGCAGCCA
GCCCCGTGAGCCAGCCGCTCACCTACGAGTCCGGTCCGGACGAGGTCCGCGCCTGGCTGGAAGCCAAGGCC
TTCAGCCCGCGGATCGTGGAGAACCTGGGCATCCTGACCGGGCCGCGAGCTCTTCTCCCTCAACAAGGAGG
AGCTGAAGAAAGTGTGCGGCGAGGAGGGCGTCCGCGTGTACAGCCAGCTCACCATGCAGAAGGCCTTCTCT
GGAGAAGCAGCAAAGTGGGTGCGAGCTGGAAGAACTCATGAACAAGTTTCATTCCATGAATCAGAGGAGG
GGGGAGGACAGC**TAG**CCCCAGCTGCCTTGGGCTGGGGCCTGCGGAGGGGAAGCCACCCACAATGCATGG
AGTATTATTTTTATATGTGTATGTATTTTGTATCAAGGACACGGAGGGGGTGTGGTGTGCTAGAGGTC
CCTGCCCTGTCTGGAGGCACAACGCCCATCCTTAGGCCAAACAGTACCCAAGGCCTCAGCCACACCAA
GACTAATCTCAGCCAAACCTGTGCTTGGTGGTGCAGCCCCCTTGTCCACCTTCTCTTGAAGCCACAGAA
CTCCCTGGGGCTGGGGCCTCTTTCTCTGGCCTCCCCCTGTGCACCTGGGGGGTCTGGCCCCCTGTGATGCT
CCCCCATCCCCACCACTTCTACATCCATCCACACCCAGGGTGAAGTGGAGCTCCAGGCTGGCCAGGCT
GAACCTCGCACACACGAGAGTCTGCTCCCTGAGGGGGGCCCGGGAGGGGCTCCAGCAGGAGGCCGTGG
GTGCCATTCTGGGGGAAAGTGGGGGAACGACACACACTTCACTGCAAGGGCCGACAACGCAGGGGACACC
GTGCCGGCTTCAGACACTCCCAGCGCCACTCTTACAGGCCAGGACTGGAGCTTTCTCTGGCCAAGTTT
CAGGCCAATGATCCCCGATGGTGTGGGGGTGCTGGTGTGCTTGGTGCCTGGACTTGAGTCTACCCCT
ACAGATGAGAGGTGGCTGAGGCACCAGGGCTAAGCAATTAAACCAGTTAAGTCTCCAGGAAAAAAAAA
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
IMHETSQYHVQHLLATFIMDKSEAITSVDDAIRKLVLSSKEKIWTQEMLLQVNDQSLR
LLDIESQEELEDPLPTVQRSQTVLNQLRYPVSVLLVCQDSEQSKPDVHFFHCDEVEA
ELVHEDIESALADCRLGKMKRPQTLKGHQEKIRQRQSILPPPQGPAPIPFQHRGGDSP
EAKNRVGPQVPLSEPGFRRRESQEEPRAVLAQKIEKETQILNCALDDIEWFVARLQKA
AEAFKQLNQKKKGKKKGKAPAEGLTLRARPPSEGEFIDCFQKIKLAINLLAKLQKH
IQNPAAELVHFLFGPLDLIVNTCSGPDARSVSCPLLSDAVDFLRGHLVPKEMSLW
ESLGESWMRPRSEWPREPQVPLYVPKFHSGWEPVDVLQEAPWEVEGLASAPIEEVSP
VSRQSIRNSQKHSPTSEPTPPGDALPPVSSPHTRGYQPTPAMAKYVKILYDFTARNA
NELSVLKDEVLEVLEDGRQWWKLSRSGQAGYVPCNILGEARPEDAGAPFEQAGQKYW
GPASPTHKLPPSFPGNKDELMQHMDEVNDELIRKISNIRAQPQRHFRVERSQPVSQLP
TYESGPDEVRAWLEAKAFSPRIVENLGILTGPQLFSLNKEELKKVCGEEGVRVYSQILT
MQKAFLEKQQSGSELEELMNKFHSMNQRRGEDS
```

[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 GATGGCGTCGTCACAGAC (Ex5)

[0820] 정방향 SEQ ID NO:135 CAGTCGCTGCGGCTGCTGG (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 GAGGCCAAGAATCGCGTGGGC (Ex8)

[0825] 역방향 SEQ ID NO:140 GTCCAGGGCGCAGTTGAGG (Ex10)

[0826] 정방향 SEQ ID NO:141 CGACTGCTTCCAGAAAATC (Ex11)

[0827] 역방향 SEQ ID NO:142 CGAAGAGGAAGTGCACGAG (Ex12)

[0828] 정방향 SEQ ID NO:143 GATGTCGCTGTGGGAGTCAC (Ex13)

[0829] 역방향 SEQ ID NO:144 GAGGGGCACCTGTGGCTC (Ex14)

[0830] 정방향 SEQ ID NO:145 GGTGGAGGGGCTGGCGTC (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 GCTTCCCGGGGAACAAAGACGAGCTCATGCAGCACATGGACGAGGTCAACGAC

[0835] GAGCTCA

[0836] SEQ ID NO:148 GCAGAGCTGGTGCACGAGGACATCGAGAGCGCGTTGGCCGACTGCCGG

[0837] SEQ ID NO:149 GCCGTCGGGAGTCGCAGGAGGAGCCGCGGGCCGTGCTGGCTCAGAAGATAG

[0838] SEQ ID NO:150 GCTCGTGTGCCAGGACTCGGAGCAGAGCAAGCCGGATGTCCAC

[0839] SEQ ID NO:151 GTACAGCCAGCTCACCATGCAGAAGGCCTTCTGGAGAAGCAGCAAAG

[0840] EPS8L2에 대한 다른 프로브는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.

[0841] EPS8L2에 대한 항체로서, 일부 재조합된 EPS8L2 (615 a.a. ~ 715 a.a) 에 대해 제거된 마우스 모노클로날 항체인 Abnova Cat# H00064787-M01, 및 전장의 인간 EPS8L2 단백질에 대해 제거된 마우스 폴리클로날 항체인 Abnova Cat# H00064787-B01를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0842] 실시예 12: FASTKD1

[0843] FASTKD1 는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1 차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 FASTKD1가 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1 차 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  ATAAACCCCTGAGATATGAGGGTTGGGCGAGACATCCGAGCCTGTTTCGTTCCGTGTTGGG
61  ACCAGGAATAACCCCTGACTTCTGAGCTTTCATAACCCCAGGATCCTCCAGAAAAATTGCG
121  GCGCGCTGAGGGAAAACCTTGCTGAAGCTGTACATTGGAATGCGTTTACAGTCATTGTAA
181  TGGAAGCAAAATACATGAAGGAAAACTGTTATTTGTATCCCTGCTTATTGCACCTGACG
241  ACTAGTTGCAGATGGTTTTGTTTACCTAAGAAAACTTGTGATATAAATGAAAAAACACC
301  TGTTTTTCCTAGAGTCATTGGTTACAAATATGCTTCGTCTAAGAGCTATTTGTCCATTCTC
361  CTGGAGAGTGTTTCAATTTTCGACCCATCAGTTGTGAACCACTAATTATTCAGATGAATAA
421  GTGTACAGATGAGGAGCAAATGTTTGGTTTTATTGAAAGAAACAAAGCCATACTTTTCAGA
481  AAAGCAAGTGGGATGTGCATTTGATATGCTTTGGAAGCTTCAAAAGCAGAAGACCAGCCT
541  GTTAAAAAATGCTGAGTATGTCAGAGACCATCCTCAATTTCTTACTCTTCATAATTTAGC
601  TAAATAAAATTCAAATTAATGAATGACGATACCCCTGGTGAATGTGTTATACGTCACACA
661  ACAGTTTGCTGGTGAGGCCCATGACCCGCTAGTTGAAGCACTAGTTACAGAAGCATGGAG
721  AAGGCTAGAAAGGTTTGATATTAACCTGCTCTCAGAATTTTCCTCTTGCCTAGCAGATCA
781  GCATTTGTATTTTAGTCCATTAATGGGAAAAATAGCTGATATTGTTTCATAGGAACTTGA
841  AACCACACAGGACTTAAGTTCCTTGCTGCTTGTGATGGTCAACATATCTTCTTTAATATC
901  ACGACATTTTCAACAACAACCTGGTGAACAAAACAGAACTTCTTTTTGACACCATAGATTC
961  TTCTGAGGTCAACGTTGCAAAAAGCATAGCAAAGTTTCTTCGAAATGTTAGATATCGTTA
1021  TCAACCACTATTAGAAAGATGTAATAACGTATTTTTAAGTAATGTGGACCACCTTGATTT
1081  GGATTCCATCAGTAAAATACTTAGTGTATACAAATTTCTACAATTTAATAGTTTTGAATT
1141  TATTATAATGGCTAAAAAGAAGCTAACTGAAATGATTCCCTCTGTGTAATCATCTGCTAG
1201  CTTTGTAATAATTTGTTGTAGCATTGGGACCCATTGCAGGACCTGAAGAAAAGAAACAAC
1261  TAAATCAACTATGTTATTGATGTGAGGAGCCTAACTGGCGAGCAAGCCCTGGCAGTGTT
1321  GGGAGCAATGGGAGATATGGAAGCAGAACTCATGTCTGATTAAGAGATTACTTCAGT
1381  TCTGCATAAACATTTGGATGGCTATAAACCATTAGAGTTGTTGAAGATAACTCAAGAATT
1441  AACTTTTCTGCATTTCCAAAGGAAGGAGTTTTTTGCGAACTTAGAGAATTACTGCTTAG
1501  TTATTTGAAAAATAGTTTTCATACCAACTGAGGTGTCTGTTCTGGTCCGTGCTATTTCCCT
1561  GCTCCCTTCTCCTCACTTGGACGAAGTGGGGATATCCCGAATTGAAGCCGTTTTACCACA
1621  GTGTGACCTAAATAACCTGAGTAGTTTTGCCACATCTGTTTTAAGATGGATTTCAGCATGA
1681  TCACATGTATTTGGATAATATGACTGCGAAACAACCTGAACTACTTCAAAAATTAGATCA
1741  CTATGGTTCGTGAGAGACTACAACACAGCAACAGTTTGGATCTGTTACGGAAGGAACTTAA
1801  ATCTCTCAAAGGAAACACGTTTCCCTGAGTCACTTCTTGAAGAAATGATTGCTACTTTACA
1861  GCATTTTCATGGATGATATTAATTACATAAATGTTGGGGAGATTGCATCTTTTATTCTAG
1921  TACTGATTACCTCAGTACTTTGCTACTAGATAGGATAGCCTCAGTGGCTGTTTCAGCAGAT
1981  TGAAAAGATCCATCCTTTTACAATCCCTGCTATTATTTCGTCCATTTCAGCGTATTGAACTA
2041  TGATCCACCTCAAAGGGATGAATTTTTGGGAACTTGCGTGCAACATCTTAATTCTTACTT
2101  AGGTATATTGGATCCTTTTATATTAGTGTCTTCTGGTTTCTCTTTGGCCACACTTGAATA
2161  TTTTCCAGAAGATCTGCTAAAGGCAATTTTTAACATCAAATTCTTAGCTAGATTGGATTC
2221  TCAACTTGAAAGTATTGGTGGCATGGATGGAACACAACAGCAGATTTTAAATGTTAGC
2281  AGAGGTACTAGGAGGAATCAATTGTGTAAAAGCCTCGGTTCTTACGCCTTATTACCACAA
2341  AGTAGATTTTGAGTGTATCTTGGATAAAAGAAAAAACCTCTTCCGTATGGAAGCCATAA
2401  TATAGCATTGGGACAACTACCAGAAATGCCCTGGGAATCAAATATCGAAATAGTTGGATC
2461  AAGGCTGCCACCAGGGGCTGAAAGGATTGCTTTGGAATTTTGGATTCAAAAGCACTTTG
2521  TAGAAATATCCCTCACATGAAAGGAAAAATCTGCTATGAAAAACGACATTTGGAAATTCT
2581  GGGGTATCGTGTAAATTCAGATTTCCAGTTTGAATGGAACCTCTATGGCACTGTCAACAAA
2641  GGATGCTCGGATGGACTACCTGAGAGAATGTATATTTGGAGAAGTCAAGTCATGTTTGTA
2701  GTTTTTATTTAAATGAATGTTATCGTGTGTACATTTGGACCTATTTTAATAAAGTGGC
2761  CTGTCTC

```

[0845]

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

SEQ ID NO: 153

```

1  MKKTPVFLESLVTNMLRLRAICPFSWRVFQFRPISCEPLIIQMKNCTDEEQMFGFIERNK
61  AILSEKQVGCAFDMLWKLQKQKTSLLKNAEYVRDHPQFLTLHNLATNKFCLMNDLTVNV
121 LYVTQQFAGEAHDPLVEALVTEAWRRRLERFDIKLLSEFSSCLADQHLYFSPLMGKIADIV
181 HRNLETTQDLSSLSVLMVNISSLSIRHFQQQLVNKTELLFDTIDSSEVNVAKSIKFLRN
241 VRYRYQPLLERCNNVFLSNVDHLDLDSISKILSVYKFLQFNSFEFIIMAKKKLTEMIPLC
301 NHPASFVKLFVALGPIAGPEEKKQLKSTMLLMS EDTLGEQALAVLGAMGDMESRNSCLIK
361 RVTSVLHKHLDGYKPLELLKITQELTFLHFQRKEFFAKLRELLLSYLKNSFIPTVSVLV
421 RAISLLPSPHLDVEVGISRIEAVLPQCDLNNLSSFATSVLRWQHDMYLDNMTAKQLKLL
481 QKLDHYGRQRLQHSNSLDLLRKELKSLKGNTFPESLLEEMIATLQHFMDDINYINVGEIA
541 SFISSTDYLSLTLDDRIASVAVQQIEKIHPFTIPAIIRPFSVLNYDPPQRDEFLGTCVQH
601 LNSYLGILDPFILVFLGFSLATLEYFPEDLLKAIFNIKFLARLDSQLESIGGMDGTQQQI
661 FKMLAEVLGGINCVKASVLTPTYHKVDFECILDKRKKPLPYGSHNIALGQLPEMPWESNI
721 EIVGSRLPPGAERIALEFLDSKALCRNIPHMKGKSAMKKRHLEILGYRVIQISQFEWNSM
781 ALSTKDARMDYLRECIFGEVKSL

```

[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 TTCCTCTTGCTAGCAGATCA

[0854] 역방향: SEQ ID NO:159 TGTTGACCATCAAGACAGACA

[0855] 정방향: SEQ ID NO:160 TCCTCTGTGTAATCATCCTGCT

[0856] 역방향: SEQ ID NO:161 CTCGCCAGTTAGGTCTCTGT

[0857] 정방향: SEQ ID NO:162 GGAGCAATGGGAGATATGGA

[0858] 역방향: SEQ ID NO:163 TTCCTTTGGAAATGCAGAAAA

[0859] 정방향: SEQ ID NO:164 TGCATTTCCAAAGGAAGGAG

[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 GTGTTTCTTGTTTCTCTTTTG

[0866] 역방향: SEQ ID NO:171 CTGTTGTGTCCATCCATGC

[0867] 정방향: SEQ ID NO:172 GCATTGGGACAACTACCAGAA

[0868] 역방향: SEQ ID NO:173 GTATGGGAGCGAAAAGAAG

[0869] 정방향: SEQ ID NO:174 TGTGTTGCTTCATATTTGTACCC

[0870] 역방향: SEQ ID NO:175 CATAGCAGATTTTCCTTTCATGTG

[0871] 정방향: SEQ ID NO:176 TGACCGCTTCTGTCAACAAT

[0872] 역방향: SEQ ID NO:177 TGAATCCAAAAATCCAAAGC

- [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 ACAGAAGCATGGAGAAGGCT
- [0877] SEQ ID NO:180 GAACTTGAAACACACAGGA
- [0878] SEQ ID NO:181 TTGTAGCATTGGGACCCATT
- [0879] SEQ ID NO:182 TGCATAAACATTTGGATGGC
- [0880] SEQ ID NO:183 TTCTGGTCCGTGCTATTTCC
- [0881] SEQ ID NO:184 GTGGCTGTTTCAGCAGATTGA
- [0882] SEQ ID NO:185 GAACTTGCCTGCAACATCTT
- [0883] SEQ ID NO:186 CCAGAAGATCTGCTAAAGGCA
- [0884] SEQ ID NO:187 TGCCCTGGGAATCAAATATC
- [0885] SEQ ID NO:188 GGATTGCTTTGGAATTTTGG
- [0886] SEQ ID NO:189 ATGGATGGAACACAACAGCA
- [0887] 마이크로어레이에 사용되는 FASTKD1 핵산 검출용 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다.
- [0888] SEQ ID NO:190 TGAATGGAAGCTCTATGGCACTGTCAACAAAGGATGCTCGGATGGACTACCTGAGAGA
- [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
- [0892] IKBKE (B-세포에서 카파 라이트 폴리펩타이드 유전자의 억제제, 키나제 앵실론)는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1 차 조직에서 과발현됨을 확인하였다. RT-PCR를 사용한 추가 연구에서 IKBKE 가 정상 자궁내막 조직과 비교하여 1차 자궁내막암 조직에서 과발현됨을 보여주고 있고, 놀랍게도 IKBKE 가 실시예 4에 기술된 방법에 의해 자궁내막암을 가지는 환자로부터 자궁액(예, 흡인물)을 얻은 시료에서 과발현됨을 발견하였다. 실시예 5에서 IKBKE 가 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 IκBα의 유비퀴틴화와 분해에 필요한 IκBα에서의 두 세린 잔류물 중 하나만을 포스포릴화한다. IκBα의 분해는 특히 프로모터에 결합하고 전사를 활성화하는 핵으로 전이를 리딩하는 NF-κB의 핵 이행 신호를 드러낸다. (PMID : 10882136).

[0895] IKBKE 에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000367120을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:191

GAGAGAGCTGAGAGCCAGGACTCAGTGCTGAGCTTGGTGTCCCACCGCCACAAGGAGGCAGGGAAGAAAC
CCACTAGTCCCAGCTCCTGGGGTGGCACAGACATTGCAACTGGCCCTGCCTGTGGGTCTAGGGGCCCTT
GGCTACCAGGAGGCTAAGAACTGCTCATGAATGACAGTGAGCCCTGAAAGCTCTGGGGGTGTACCCCA
GTCCCACAAGCCTGCATCCCCTGCAGTGGAGATGGGCTCAGCTCCTGGACGTGCCACAGACAGAAAGCAT
AACATACACTCGCCAGGAAGAGCCTTTGCCTGACTCAGGGCAGCTCAGAGTGTGGGGCAGAAGGTGACCA
GCCAGCTCAGGGCAGGAGATG**CATG**CAGAGCACAGCCAATTACCTGTGGCACACAGATGACCTGCTGGGGCAGG
GGGCCACTGCCAGTGTGTACAAGGCCCGCAACAAGAAATCCGGAGAGCTGGTTGCTGTGAAGGTCTTCAA
CACTACCAGCTACCTGCGGCCCCGCGAGGTGCAGGTGAGGGAGTTTGAGGTCTGCGGAAGCTGAACCAC
CAGAAGACTCGTCAAGCTCTTTGCGGTGGAGGAGACGGGCGGAAGCCGGCAGAAGGTACTGGTGATGGAGT
ACTGCTCCAGTGGGAGCCTGCTGAGTGTGCTGGAGAGCCCTGAGAATGCCTTTGGGCTGCCTGAGGATGA
GTTCTTGGTGGTGTGCTGCGCTGTGTGGTGGCCGGCATGAACCACCTGCGGGAGAACGGCATTGTGCATCGC
GACATCAAGCCGGGGAACATCATGCGCCTCGTAGGGGAGGAGGGGCAGAGCATCTACAAGCTGACAGACT
TCGGCGCTGCCGGGAGCTGGATGATGATGAGAAGTTCGTCTCGGTCTATGGGACTGAGGAGTACCTGCA
TCCCGACATGTATGAGCGGGCGGTGCTTCCGAAAGCCCCAGCAAAAAGCGTTCGGGGTGACTGTGGATCTC
TGGAGCATTGGAGTGACCTTGTACCATGCAGCCACTGCAGCCTGCCCTTCATCCCCCTTTGGTGGGCCAC
GGCGGAACAAGGAGATCATGTACCGGATCACACGGAGAAGCCGGCTGGGGCCATTGCAGGTGCCCAGAG
GCGGGAGAACGGGCCCCCTGGAGTGGAGCTACACCCTCCCCATCAGCTGCCAGCTGTCACTGGGGCTGCAG
AGCCAGCTGGTGCCCATCCTGGCCAACATCCTGGAGGTGGAGCAGGCCAAGTGCTGGGGCTTCGACCAGT
TCTTTGCGGAGACCAAGTGACATCCTGCAGCGAGTTGTGCTCCATGTCTTCTCCCTGTCCCAGGCAGTCCT
GCACCACATCTATATCCATGCCCCACAACACGATAGCCATTTTCCAGGAGGCCGTGCACAAGCAGACCAGT
GTGGCCCCCGACACCAGGAGTACCTCTTTGAGGGTCACTCTGTGTCTCGAGCCAGCGTCTCAGCAC
AGCAGATCGCCACACGACGGCAAGCAGCCCCCTGACCTCTTCAGCACAGCCATCCCTAAGGGGCTGGC
CTTCAGGGACCTGCTCTGGACGTCCCCAAGTTCGTCCCCAAGTGACCTGCAGGCGGATTACAACACT
CCTAAGGGCGTGTGGGCGCCGGCTACAGGCCCTGCGGCTGGCACGGGCCCTGTGGATGGGCAGGAGC
TAATGTTTCGGGGGCTGCACTGGGTCTATGGAGGTGCTCCAGGCCACATGCAGACGGACTCTGGAAGTGGC
AAGGACATCCCTCCTCTACCTCAGCAGCAGCCTGGGAACTGAGAGGTTTCAGCAGCGTGGCTGGAACGCCCT
GAGATCCAGGAACTGAAGGCGGCTGCAGAACTGAGGTCCAGGCTGCGGACTCTAGCGGAGGTCTCTCCA
GATGCTCCCAAAATATCACGGAGACCCAGGAGAGCCTGAGCAGCCTGAACCGGGAGCTGGTGAAGAGCCG
GGATCAGGTACATGAGGACAGAAAGCATCCAGCAGATTCACTGCTGTTTGGACAAGATGAACCTCATCTAC
AAACAGTTCAGAAGTCTAGGATGAGGCCAGGGCTTGCTACAACGAGGAGCAGATTCAACAAGCTGGATA
AGGTGAATTTTCACTCATTTAGCCAAAAGACTCCTGCAGGTGTTCCAGGAGGAGTGCCTGCAGAAGTATCA
AGCGTCCTTAGTCACACACGGCAAGAGGATGAGGGTGGTGCACGAGACCAGGAACCACTGCGCCTGGTT
GGCTGTTCTGTGGCTGCCTGTAACACAGAAGCCCAGGGGGTCCAGGAGAGTCTCAGCAAGCTCCTGGAAG
AGCTATCTACACAGCTCCTTCAGGACCGAGCAAGGGGGCTCAGGCCTCGCCGCTCCCATAGCTCCTTA
CCCCAGCCCTACACGAAGGACCTGCTTCTCCACATGCAAGAGCTCTGCGAGGGGATGAAGCTGCTGGCA
TCTGACCTCCTGGACAACAACCGCATCATCGAACGGCTAAATAGAGTCCCAGCACCTCCTGATGTCT**AGAG**
CTCCATGGGGACATGAGGCATCCTGAAGCATTAGAATGATTCCAACACTGCTCTTCTGCACCATGAGAC
CAACCCAGGGCAAGATCCCATCCCATCACATCAGCCTACCTCCCTCCTGGCTGCTGGCCAGGATGTGCGC
AGCATTACCTTCCACTGCTTCTCCTGGGAAGCAGCACAGCTGAGACTGGGCACCAAGGCCACCTCTGT
TGGGACCCACAGGAAGAGTGTGGCAGCAACTGCCTGGCTGACCTTTCTATCTTCTCTAGGCTCAGGTAC
TGCTCCTCCATGCCATGGCTGGGCCGTGGGGAGAAGAAGCTCTCATACGCCCTTCCCACTCCCTCTGGTT
TATAGGACTTCACTCCCTAGCCAACAGGAGAGGAGGCCCTCTGGGGTTTCCCCAGGGCAGTAGGTCAAAC
GACCTCATACAGTCTTCTTCTCTTCAAGCGTTTCATGTTGAACACAGCTCTCTCCGCTCCCTTGTGA
TTTCTGAGGGTCAACCACTGAGCCCTCAGGCAACATAGAGAGCCTCCTGTTCTTTCTATGCTTGGTCTGA
CTGAGCCTAAAGTTGAGAAAATGGGTGGCCAAAGGCCAGTGCCAGTGTCTTGGGGCCCCCTTTGGCTCTCC
TCACTCTCTGAGGCTCCAGCTGGTCTGGGACATGCAGCCAGGACTGTGAGTCTGGGCAGGTCCAAGGCC
TGCACCTTCAAGAAGTGGAATAAATGTGGCCTTTGCTTCTGTT

[0896]

[0897] 개시 및 정지 코돈은 굵게 표시된다.

[0898] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000356087를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 192

MQSTANYLWHTDDLGLQGATASVYKARNKKSSELVAVKVFNTTS
YLRPREVQVREFEVLRLKLNHQNIVKLFAVEETGGSRQKVLVMEYCSSGSLLSVLESPE
NAFGLPEDEFLVLRVAGMNLHRENGIVHRDIKPGNIMRLVGEEGQSIYKLTDFGA
ARELDDDEKFVSVYGTEEYLHPDMYERAVLRKPQQKAFGVTVDLWSIGVTLYHAATGS
LPFIFPGGPRRNKEIMYRITTEKPAGAIAGAQRRENGPLEWSYTLPI TCQLSLGLQSQ
LVPI LANI LEVEQAKCWGFDQFFAETSDILQRVVVHVFSLSQAVLHHIYIHAHNTIAI
FQEAVHKQTSVAPRHQEYLFEGHLCVLEPSVSAQHIAHTTASSPLTLFSTAIPKGLAF
RDPALDVPKFPKVDLQADYNTAKGVLGAGYQALRLARALLDGQELMFRGLHWVMEVL
QATCRRTLEVARTSLLYLSSSLGTERFSSVAGTPEIQELKAAAELRSRLRTLAEVLSR
CSQNI TETQESLSSLNRELVKSRDQVHEDRSIQQIQCCLDKMNFIYKQFKKSRMRPGL
GYNEEQIHKLDKVNFSHLAKRLLQVFQEECVQKYQASLVTHGKMRVHVHETRNHLRLV
GCSVAACNTEAQGVQESLSKLLLEELSHQLLQDRAKGAQASPPPIAPYPSPTRKDLLLH
MQELCEGMKLLASDLLDNNRIIERLNRVPAPPDV

[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 GAGGTCCTGCGGAAGCTGAAC (ex4)
- [0907] 역방향 SEQ ID NO:198 CACTCAGCAGGCTCCCACTG (ex5)
- [0908] 정방향 SEQ ID NO:199 CCTGAGGATGAGTTCCTGGTG (ex5)
- [0909] 역방향 SEQ ID NO:200 GTCGCGATGCACAATGCCGTTC (ex6)
- [0910] 정방향 SEQ ID NO:201 GGATGATGATGAGAAGTTCGTCTC
- [0911] 역방향 SEQ ID NO:202 GAACGCTTTTGCTGGGGC (ex7)
- [0912] 정방향 SEQ ID NO:203 CATCCCTTTTGGTGGGCCAC (ex7)
- [0913] 역방향 SEQ ID NO:204 CCGTTCTCCCGCCTCTGG (ex8)
- [0914] 정방향 SEQ ID NO:205 CCTGGAGTGGAGCTACACC (ex8)
- [0915] 역방향 SEQ ID NO:206 CACTTGGCCTGCTCCACCTC (ex9)
- [0916] 정방향 SEQ ID NO:207 GTCCAGGCAGTCCTGCAC (ex9)
- [0917] 역방향 SEQ ID NO:208 GACGCTGGGCTCGAGGACAC (ex10)
- [0918] 정방향 SEQ ID NO:209 GACCCTCTTCAGCACAGCCAT C
- [0919] 역방향 SEQ ID NO:210 GCCGCAGGGCCTGGTAGC (ex12)
- [0920] 정방향 SEQ ID NO:211 GATCCAGGAAGTGAAGGCGGC (ex14)
- [0921] 역방향 SEQ ID NO:212 CCTGATCCCGGCTCTTCAC (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 CTCCTGTTCTTTCTATGCTTGGTCTGACTGAGCCTAAAGTTGAGAAAAATGGGTG
- [0925] GCCAAG
- [0926] SEQ ID NO:214 CATCACCTGCCAGCTGTCACTGGGGCTGCAGAGCC
- [0927] SEQ ID NO:215 CTATATCCATGCCACACACGATAGCCATTTTCC
- [0928] SEQ ID NO:216 GGACGTCCCAAGTTCGTCCCAAGTGGACCTGCAGGCG
- [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 IKBKE 의 아미노산 700-800 내에서 선정된 KLH 컨쥬게이트된 합성 펩타이드인 항원과 래빗 폴리클로날 항체인 Abcam Cat# ab37596 및 인간 IKK iota/IKK epsilon 의 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

[0933] 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  AAGGTGAGCGACTGCAGGCAAACCCGGCGACAGCGCAGCTCGCGTCGACCCTGGCTCCTC
61  TGCCTGCCCCCTCAGGCCCGCCGCTCCTTCAGGATGACGCTGGACGTGGGGCCGGAGGAT
121  GAGCTGCCCGACTGGGCGCGCCGCAAGAGTTTTACCAGAAGTACGACCCTAAGGACGTC
181  ATCGGCAGAGGAGTGAGCTCTGTGGTCCGCGTTGTGTTTCATCGAGCTACTGGCCACGAG
241  TTTGCGGTGAAGATTATGGAAGTGACAGCTGAGCGGCTGAGTCCTGAGCAGCTGGAGGAG
301  GTGCGGGAAGCCACACGCGGAGAGACACACATCCTTCGCCAGGTCGCCGGCCACCCCCAC
361  ATCATCACCTCATCGATTCTACGAGTCTTCTAGCTTCATGTTCTGTTGTTGACCTG
421  ATGCGGAAGGGAGAGCTGTTTGAATCTCACAGAGAAGGTGGCCCTCTCTGAAAAGGAA
481  ACCAGGTCCATCATGCGGTCTCTGCTGGAAGCAGTGAGCTTTCTCCATGCCAACACATT
541  GTGCATCGAGATCTGAAGCCCGAGAATATTCTCCTAGATGACAATATGCAGATCCGACTT
601  TCAGATTTGGGTTCTCCTGCCACTTGGAACTGGCGAGAAGCTTCGAGAGTTGTGTGGG
661  ACCCCAGGGTATCTAGCGCCAGAGATCCTTAAATGCTCCATGGATGAAACCCACCCAGGC
721  TATGGCAAGGAGGTCGACCTCTGGGCTGTGGGGTGATCTTGTTCACACTCCTGGCTGGC
781  TCGCCACCTTCTTGGCACCGGCGGCAGATCCTGATGTTACGCATGATCATGGAGGGCCAG
841  TACCAGTTGAGTTCCCCGAGTGGGATGACCGTTCCAGCACTGTCAAAGACCTGATCTCC
901  AGGCTGCTGCAGGTGGATCCTGAGGCACGCCTGACAGCTGAGCAGGCCCTACAGCACCCC
961  TTCTTTGAGCGTTGTGAAGGCAGCCAACCTGGAACCTCACCCCGCCAGCGGTTCCGG
1021  GTGGCAGTGTGGACAGTGTGGCTGCTGGACGAGTGGCCCTAAGCACCCATCGTGTACGG
1081  CCCTGACCAAGAATGCAGTGTGAGGGACCTTATGCGCTGCGGTGAGTGCAGGACCTC
1141  ATCGACAAGTGTGCTTCCGGCTCTACGGGCACTGGGTAAAGAAAGGGGAGCAGCAGAAC
1201  CGGGCGGCTCTCTTTTCCAGCACCGGCCCTGGGCTTTTCCCATCATGGGCCCTGAAGAG
1261  GAGGGAGACTCTGCTGCTATAACTGAGGATGAGGCGGTGCTTGTGCTGGGCATGACCTC
1321  AATCCAGGGATTCCCAGGAAGCAGAACTCTCCAGAAGAAGGGTTTTGATCATTCAGCT
1381  CCTCTGGGCTCTGGCCTCTGGCCTCAGGCCCCACTAATGATCCTGCTACCTCTTGAAGAC
1441  CAGCCCGGTACCTCTCTCCCACTGGCCAGGACTCTGAGATCAGAGCTGGGGTGGAAGGG
1501  AGCCATTCTGAACGCCACGCTGGCCCGGTGAGTGTGCTGATGCACTGCATATGAAATAAA
1561  ATCTGCTACACGCCAGGG
```

[0935]

[0936] 개시 및 정지 코돈은 굵게 표시된다.

[0937] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000329968 를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

```
SEQ ID NO: 219
1-  MTLDVGPEDLPDWAAAKEFYQKYDPKDVIGRVSSVVRRCVHRATGHEFAVKIMEVTAE
61  RLSPEQLEEVREATRRETHILRQVAGHPHIITLIDSYESSFMFLVFDLMRKGELEFDYLT
121  EKVALSEKETRSIMRSLLEAVSFLHANNIVHRDLKPENILLDDNMQIRLSDFGFSCHLEP
181  GEKLRELCTPGYLAPEILKCSMDETHPGYGKEVDLWACGVILFTLLAGSPPFWHRRQIL
241  MLRMIMEGQYQFSSPEWDDRSSTVKDLISRLQVDPEARLTAEQALQHPFFERCEGSQPW
301  NLTFRQFRVAVVTVLAAGRVALSTHRVRPLTKNALLRDPYALRSVRHLIDNCAFRLYGH
361  WVKKGEGQNNRAALFQHRPPGFPFIMGPEEEGDSAAITEDEAVLVLG
```

[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 CCGCAAAGAGTTTTACCAG

[0942] 역방향 SEQ ID NO:221 TCCATAATCTTACCGCAA

[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 GGAAGGGAGAGCTGTTTGACT
- [0948] 역방향 SEQ ID NO:227 TGTGTGTGGCATGGAGAAAG
- [0949] 정방향 SEQ ID NO:228 TCAGATTTTCGGGTCTCCTG
- [0950] 역방향 SEQ ID NO:229 ATAGCCTGGGTGGGTTCAT
- [0951] 정방향 SEQ ID NO:230 ATGAAACCCACCCAGGCTAT
- [0952] 역방향 SEQ ID NO:231 TGCCTAACATCAGGATCTGC
- [0953] 정방향 SEQ ID NO:232 CGTTCAGCACTGTCAAAGA
- [0954] 역방향 SEQ ID NO:233 CCTTCACAACGCTCAAAGAA
- [0955] 정방향 SEQ ID NO:234 ACCCCTTCTTTGAGCGTTGT
- [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 CCGTTGTGTTTCATCGAGCTA
- [0960] SEQ ID NO:237 CATCACCTCATCGATTCTT
- [0961] SEQ ID NO:238 GGAAGGGAGAGCTGTTTGACT
- [0962] SEQ ID NO:239 AGGAAACCAAGGTCCATCATG
- [0963] SEQ ID NO:240 CAGGGTATCTAGCGCCAGAG
- [0964] SEQ ID NO:241 CCTGTGGGGTGATCTTGTTT
- [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 CTCAACCCAGGGATTCCCAGGAAGCAGAACTCTCCAGAAGAAGGGTTTTGATCA
- [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  GAGCCTCGAAGTCCGCCGGCCAATCGAAGGCGGGCCCCAGCGGCGGTGCGCGCCGCGGC
61  CAGCGCGCGCGGGCGGGGGGGCAGGCGCGCCCCGGACCCAGGATTTATAAAGGCGAGGCC
121  GGGACCGGCGCGCGCTCTCGTCCCCCGCTGTCCCGGCGGCGCAACCGAAGCGCCCCG
181  CCTGATCCGTGTCCGACATGCTGCGCCGCGCTCTGCTGTGCCTGGCCGTGGCCGCCCTGG
241  TGC GCGCGGACGCCCCCGAGGAGGAGGACCACGTCCTGGTGTGCGGAAAAGCAACTTCG
301  CGGAGGCGCTGGCGGCCCCACAAGTACCTGCTGGTGGAGTTCTATGCCCCCTTGGTGTGGCC
361  ACTGCAAGGCTGTGGCCCCCTGAGTATGCCAAAGCCGCTGGGAAGCTGAAGGCAGAAGGTT
421  CCGAGATCAGTTTGGCCAAGGTGGACGCCACGGAGGAGTCTGACCTGGCCCCAGCAGTACG
481  GCGTGC GCGGCTATCCACCATCAAGTTCTTCAGGAATGGAGACACGGCTTCCCCAAGG
541  AATATACAGCTGGCAGAGAGGCTGATGACATCGTGAAGTGGCTGAAGAAGCGCACGGGCC
601  CGGCTGCCACCAACCTGCTGACGGCGCAGCTGCAGAGTCTTGGTGGAGTCCAGCGAGG
661  TGGCTGTCTATCGGCTTCTTCAAGGACGTGGAGTGGACTCTGCCAAGCAGTTTTTGCAGG
721  CAGCAGAGGCCATCGATGACATACCATTTGGGATCACTTCCAACAGTGACGTGTTCTCCA
781  AATACCAGCTCGACAAAGATGGGGTTGTCTCTTTAAGAAGTTTGATGAAGGCCGGAACA
841  ACTTTGAAGGGGAGGTCAACAAGGAGAACCTGCTGGACTTTATCAAACACAACAGCTGC
901  CCCTTGTCATCGAGTTTCAACGAGCAGACAGCCCCGAAGATTTTGGAGGTGAAATCAAGA
961  CTCACATCCTGCTGTTCTTTGCCCAAGAGTGTGTCTGACTATGACGGCAAACCTGAGCAACT
1021  TCAAAACAGCAGCCGAGAGCTTCAAGGGCAAGATCCTGTTTCATCTTCATCGACAGCGACC
1081  ACACCGACAACCAAGCGCATCTCGAGTTCTTTGGCTGAAGAAGGAAGAGTCCCCGGCCG
1141  TCGCCTCATCACCTTGGAGGAGGAGATGACCAAGTACAAGCCGAATCGGAGGAGCTGA
1201  CGGCAGAGAGGATCACAGAGTTCTGCCACCGCTTCTTGGAGGGCAAAATCAAGCCCCACC
1261  TGATGAGCTCAGGAGCTGCCGAGGAGTGGGACAAGCAGCCTGTCAAGGTGCTTGTGGGA
1321  AGAAGTTTGAAGACGTGGCTTTTGATGAGAAAAAACAAGTCTTTGTGGAGTTCTATGCC
1381  CATGGTGTGGTCACTGCAACAGTTGGCTCCCATTTGGGATAAACTGGGAGAGACGTACA
1441  AGGACCATGAGAACATCGTCATCGCCAAGATGGACTCGACTGCCAACGAGGTGGAGGCCG
1501  TCAAAGTGCACAGCTTCCCCCACTCAAGTTCTTTCCTGCCAGTGCCGACAGGACGGTCA
1561  TTGATTACAACGGGGAACGCACGCTGGATGGTTTTAAGAAATTCCTGGAGAGCGGTGGCC
1621  AGGATGGGGCAGGGGATGATGACGATCTCGAGGACCTGGAAGAAGCAGAGGAGCCAGACA
1681  TGGAGGAAGACGATGATCAGAAAGCTGTGAAAGATGAAGTTAATACGCAAGCCAGACC
1741  CGGGCGCTGCCGAGACCCCTCGGGGGCTGCACACCCAGCAGCAGCGCCTCCGAAGC
1801  CTGCGGCTCGCTTGAAGGAGGGCGTCGCCGGAACCCAGGGAACCTCTCTGAAGTGACA
1861  CCTCACCCCTACACACCGTCCGTTACCCCCGCTCTCTCCTTCTGCTTTTCGGTTTTTGG
1921  AAAGGGATCCATCTCCAGGCAGCCACCCCTGGTGGGGCTTGTTCCTGAAACCATGATGT
1981  ACTTTTTCATACATGAGTCTGTCCAGAGTGCTTGCTACCGTGTTCCGAGTCTCGCTGCCT
2041  CCCTCCCGCGGGAGGTTTCTCCTCTTTTGAATTCCTGCTGTGGGATTTTGTAGACATT
2101  TTTTCGACATCAGGGTATTTGTTCCACCTTGGCCAGGCTCCTCGGAGAAGCTTGTCCTCC
2161  GTGTGGGAGGACGAGCGGAGCCGACTGGACATGGTCACTCAGTACCGCCTGCAGTGTGCCA
2221  TGACTGATCATGGCTCTTGCATTTTTGGGTAAATGGAGACTTCCGGATCCTGTCAGGGTG
2281  TCCCCCATGCCGTGGAAGAGGAGCTGGTGGCTGCCAGCCCTGGGGCCCGGCACAGGCCTGG
2341  GCCTTCCCTTCCCTCAAGCCAGGGCTCCTCCTCCTGTCGTGGGCTCATTGTGACCACTG
2401  GCCTCTCTACAGCAGGCTGTGGCCTGTTCAAGGCAGAACCACGACCCCTTGACTCCCGG
2461  GTGGGAGGTGGCCAAGGATGTGGAGCTGAATCAGACGCTGACAGTTCTTCAGGCATTT
2521  CTATTTTACAATCGAATTGAACACATTGGCCAAATAAGTTGAAATTTTACCACCTGT

```

[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  MLRRALLCLAVAALVRADAPEEEDHVLVLRKSNFAEALAAHKYLLVEFYAPWCGHCKALA
61  PEYAKAAGKLKAEGSEIRLAKVDATEESDLAQQYGVRGYPTIKFFRNGDTASPKEYTAGR
121  EADDIVNWLKRTGPAATTLPDGAAAESLVESSEVAVIGFFKDVEDSAKQFLQAAEAID
181  DIPFGITSNSDVFSKYQLDKDGVVLFKKFDEGRNFEFEVTKENLLDFIKHNQLPLVIEF
241  TEQTAPKIFGGEIKTHILLFLPKSVSDYDGKLSNFKTAAESFKGKILFIFIDSDHTDNQR
301  ILEFFGLKKEECPAVRLITLLEEMTKYKPESEELTAERITEFCHRFLEGKIKPHLMSQEL
361  PEDWDKQPVKVLVGKNFEDVAFDEKKNVFEFYAPWCGHCKQLAPIWDKLGETYKDHENI
421  VIAKMDSTANEVEAVKVHSFPTLKFFPASADRTVIDYNGERTLDGFKKFLESQGDGAGD
481  DDDLEDLEEAEEPDMEDDDQKAVKDEL

```

[0978]

[0979] 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: GCTGCGGAAAAGCAACTTC

[0982]	역방향 SEQ ID NO:248 CTGATCTCGGAACCTTCTGC
[0983]	정방향 SEQ ID NO:249 GGCTATCCCACCATCAAGTT
[0984]	역방향 SEQ ID NO:250 TCTTCAGCCAGTTCACGATG
[0985]	정방향 SEQ ID NO:251 GCAGAGTCCTTGGTGAGTC
[0986]	역방향 SEQ ID NO:252 TGGAAGTGATCCCAAATGGT
[0987]	정방향 SEQ ID NO:253 ACCATTTGGGATCACTTCCA
[0988]	역방향 SEQ ID NO:254 GGTGACCTCCCTTCAAAGT
[0989]	정방향 SEQ ID NO:255 CCCCTTGTCATCGAGTTCAC
[0990]	역방향 SEQ ID NO:256 TGCTCAGTTTGCCGTCATAG
[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 TTCTTCCCAACAAGCACCTT
[0995]	정방향 SEQ ID NO:261 AGCCTGTCAAGGTGCTTGTT
[0996]	역방향 SEQ ID NO:262 CAAATGGGAGCCAACTGTTT
[0997]	정방향 SEQ ID NO:263 ACAGCTTCCCACACTCAAG
[0998]	역방향 SEQ ID NO:264 CACCGCTCTCCAGGAATTT
[0999]	정방향 SEQ ID NO:265 GCACGCTGGATGGTTTTAAG
[1000]	역방향 SEQ ID NO:266 TCATCGTCTTCTCCATGTCT
[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 CACAAGTACCTGCTGGTGA
[1004]	SEQ ID NO:268 GGCTTCCCCAAGGAATATA
[1005]	SEQ ID NO:269 GCTTCTTCAAGGACGTGGAG
[1006]	SEQ ID NO:270 CTCGACAAAGATGGGGTTGT
[1007]	SEQ ID NO:271 TCACATCCTGCTGTTCTTGC
[1008]	SEQ ID NO:272 CTATGACGGCAAACGTAGCA
[1009]	SEQ ID NO:273 AAAATCAAGCCCCACCTGAT
[1010]	SEQ ID NO:274 TGAAGACGTGGCTTTTGATG
[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 GGCATTTCTATTTACAAATCGAATTGAACACATTGGCCAAATAAAGTTGAAATTTT
[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 모노클로날 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  AAGTGCTGGGATGACAGGTGTGAGCCACCGCCCCCGCCCCCTCGCCCGCCTTTTGAAGGA
61  GCCTTTTCGTCCTCAAGGGCGAGGCCACTCCCCCCCCGCGAGTTCCATGCCCCCTAGAGGG
121 TCATCGTTCCCGACGGGGAGGTGGCGCCCTCCCCCGGGCCCCGGGCCCCGACCGCCCGTG
181 CTGCCTCCTTCCGGGGCCCTCCTCCGCGATGACGGCGCCGCCAGCAGGCCAGGCGGACTGG
241 GCGGGGCTCCGAGCGGGGACTGGGACCCAGACCGACTAGGGGACTGGGAGCGGGCGGCGC
301 GGCCATGGCGGGCTGCTGCGCCGCGCTGGCGGCCCTTCTGTTCGAGTACGACACGCGCGC
361 CATCGTGCTCATCCGCAGCCGCAAAGTGGGGCTCATGAACCGCGCGCTGCAACTGCTCAT
421 CCTGGCCTACGTCATCGGGTGGGTGTTTGTGTGGGAAAAGGGCTACCAGGAAACTGACTC
481 CGTGGTCAGCTCCGTTACGACCAAGGTCAAGGGCGTGGCTGTGACCAACACTTCTAAACT
541 TTTGAGTCCGATCTGGGATGTGGCGATTATGTGATACCAGCTCAGGAGGAAACTCCCT
601 CTTGTCATGACCAACGTGATCCTCACCATGAACCAGACACAGGGCCTGTGCCCCGAGAT
661 TCCAGATGCGACCACTGTGTGTAATCAGATGCCAGCTGTACTGCCGGCTCTGCCGGCAC
721 CCACAGCAACGGAGTCTCAACAGGCAGGTGCGTAGCTTTCAACGGGTCTGTCAAGACGTG
781 TGAGGTGGCGCCTGGTGCCCGGTGGAGGATGACACACAGTGCCACAACCTGCTTTTTT
841 AAAGGCTGCAGAAAACCTCACTCTTTTGGTTAAGAACAACATCTGGTATCCCAAATTTAA
901 TTTGAGCAAGAGGAATATCCTTCCCAACATCACCCTACTTACCTCAAGTCGTGCATTTA
961 TGATGCTAAAAACAGATCCCTTCTGCCCATATTCCGTCTTGGCAAAATAGTGGAGAACGC
1021 AGGACACAGTTTCCAGGACATGGCCGTGGAGGGAGGCATCATGGGCATCCAGGTCAACTG
1081 GGACTGCAACCTGGACAGAGCCGCTCCTCTGCTTGCCAGGTACTCCTTCCGCCGCT
1141 CGATACACGGGACGTTGAGCACAACGTATCTCCTGGCTACAATTTCAAGTTTGCCAAAGTA
1201 CTACAGAGACCTGGCTGGCAACGAGCAGCGCACGCTCATCAAGGCCTATGGCATCCGCTT
1261 CGACATCATTGTGTTTGGGAAGGCAGGGAATTTGACATCATCCCACTATGATCAACAT
1321 CGGCTCTGGCCTGGCACTGCTAGGCATGGCGACCGTGCTGTGTGACATCATAGTCCTCTA
1381 CTGCATGAAGAAAAGACTCTACTATCGGGAGAAGAAATATAAATATGTGGAAGATTACGA
1441 GCAGGGTCTTGCTAGTGAGCTGGACAGTGAGGCCTACCCACACCTGGGCTCTCCACAG
1501 CCCCATCAAAGAACAGAGAGGAGGAGGAGGAGAAATGGCCACCACATCACCCAGAGAA
1561 ATTTCTGGAATCTGATTGAGTCTCCACTCCACAAGCACTCAGGGTTCCCCAGCAGCTCCT
1621 TGTGTTTGTGTGCAGGATCTGTTTGGCCACTCGGCCAGGAGGTCAGCAGTCTGTTCTTG
1681 GCTGGGTCAACTCTGCTTTTCCGCAACCTGGGGTTGTCGGGGGAGCGCTGGCCCGACGC
1741 AGTGGCACTGCTGTGGCTTTCAGGGCTGGAGCTGGCTTTGCTCAGAAGCCTCCTGTCTCC
1801 AGCTCTCTCCAGGACAGGCCAGTCTCTGAGGCACGGCGGCTCTGTTCAAGCACTTTAT
1861 GCGGCAGGGGAGGCCGCTGGCTGCAGTCACTAGACTTGTAGCAGGCCTGGGCTGCAGGC
1921 TTCCCCCGACCATTCCTGTCAGCCATGCGGCAGAGCTGGCATTTCTCCTCAGAGAAGCG
1981 CTGTGCTAAGGTGATCGAGGACCAGACATTAAGCGTGATTTTCTT

```

[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  MAGCCAALAAFLFEYDTPRIVLIRSRKVGLMNRVQLLILAYVIGWVFVWEKGYQETDSV
61  VSSVTTKVKGVAVTNTSKLGFRIWDVADYVIPAQEENSLEFVMTNVILTMNQTQGLCPEIP
121 DATTVCSDASCTAGSAGTHSNGVSTGRCVAFNGSVKTCEVAAWCPVEDDTHVPQPAFLK
181 AAENFTLLVKNNIWPKNFNSKRNLBNITTTYLKSCIYDAKTDFCPIFRLGKIVENAG
241 HSFQDMAVEGGIMGIQVNWDCNLDRAASLCLPRYSFRRLDTRDVEHNVSPGYNFRFAKYY
301 RDLAGNEQRTLIKAYGIRFDIIVFGKAGKFDIIPMTMINIGSGLALLGMATVLCDIIVLYC
361 MKKRLYYREKKYKYVEDYEQGLASELDQ
ENST00000359949
ENSP00000353032
SEQ ID NO:280
1  MAGCCAALAAFLFEYDTPRIVLIRSRKVGLMNRVQLLILAYVIGWVFVWEKGYQETDSV
61  VSSVTTKVKGVAVTNTSKLGFRIWDVADYVIPAQEENSLEFVMTNVILTMNQTQGLCPEIP
121 DATTVCSDASCTAGSAGTHSNVVC TLIPAF LKAAENFTLLVKNNIWPKNFNSKRNL P
181 NITTTYLKSCIYDAKTDFCPIFRLGKIVENAGHSFQDMAVEGGIMGIQVNWDCNLDRAA
241 SLCLPRYSFRRLDTRDVEHNVSPGYNFRFAKYYRDLAGNEQRTLIKAYGIRFDIIVFGKA
301 GKFDIIPMTMINIGSGLALLGMATVLCDIIVLYCMKKRLYYREKKYKYVEDYEQGLASELD
361 Q
```

[1028]

[1029] P2RX4 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[1030] 정방향 SEQ ID NO:281 AACTGCTCATCCTGGCCTAC

[1031] 역방향 SEQ ID NO:282 GTCGTAACGGAGCTGACCAC

[1032] 정방향 SEQ ID NO:283 GGATGTGGCGGATTATGTG

[1033] 역방향 SEQ ID NO:284 CCTGTGTCTGGTTCATGGTG

[1034] 정방향 SEQ ID NO:285 AGATTCCAGATGCGACCACT

[1035] 역방향 SEQ ID NO:286 CAGACCCGTTGAAAGCTACG

[1036] 정방향 SEQ ID NO:287 TCTGTCAAGACGTGTGAGGTG

[1037] 역방향 SEQ ID NO:288 CCAAAAGAGTGAAGTTTCTGC

[1038] 정방향 SEQ ID NO:289 TTTTGGTTAAGAACAACATCTGG

[1039] 역방향 SEQ ID NO:290 ATATGGGGCAGAAGGGATCT

[1040] 정방향 SEQ ID NO:291 CGCTTCGACATCATTGTGTT

[1041] 역방향 SEQ ID NO:292 TAGCAGTGCCAGGCCAGAG

[1042] 정방향 SEQ ID NO:293 GAAAAGACTCTACTATCGGGAGAA

[1043] 역방향 SEQ ID NO:294 CTGTTCTTTGATGGGGCTGT

[1044] 프라이머의 다른 세트는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.

[1045] P2RX4 검출용 프로브는 목적하는 용도(예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:

[1046] SEQ ID NO:295 TTGTGTGGGAAAAGGGCTAC

[1047] SEQ ID NO:296 TTCGTCATGACCAACGTGAT

[1048] SEQ ID NO:297 TCAGATGCCAGCTGTACTGC

[1049] SEQ ID NO:298 GTGGAGGATGACACACACGT

[1050] SEQ ID NO:299 TCCTTCCCAACATCACCCT

[1051] SEQ ID NO:300 GAAGGCAGGGAAATTTGACA

[1052] SEQ ID NO:301 GGGTCTTGCTAGTGAGCTGG

[1053] 마이크로어레이에 사용된 P2RX4 핵산 검출용 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다

- [1054] SEQ ID NO:302
- [1055] CTCCTCAGAGAAGCGCTGTGCTAAGGTGATCGAGGACCAGACATTAAAGCGTGATTTTCT
- [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 언컨쥬게이트된 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 GCAGGCTTCTTCGGTGCCCCGAGAGGGAGCGGGTGCCCAAGGGGGTGGTCCCTGTGGCAGG
61 TCCCGGGGTGGGGCGCGCGCTCCGGGAAGAGCCTTCCCGAGGTCCCCGCCCCGTACG
121 TGGGCGCCGGCCCCCGCGCGCTGCGGTCCGCTGGTTGGTTCGGGCGCTTGGTCCGGCA
181 GTTGTGCGGTGGGCCAGTGGCCCGTTCGCTCGCTTCTGGGCTCTCATGTTGAAGGTGGGA
241 GGGACACGGGAGCGCCCCGACACCTGAGCCGCGCGGAGAGGAGCCTCGGCCCCGTACCC
301 AGTAAGAAGAGGAGGAGGCCAGGCAGGCAAAAGGAGTCATGGCTTCTGATGCTAGTCATG
361 CGCTGGAAGCTGCCCTGGAGCAAAATGGACGGGATCATTGCAGGCACTAAACAGGTGCAG
421 ATCTTAGTGTAGTGAAGTCTGTGAGCCTGGACTGGCTTCCCGCGCTCTCATGTAACCCCT
481 TCCCGGTGCTCCATCTCATCGAGGACTTGAGGCTGGCCTTGGAGATGCTGGAGCTTCTC
541 AGGAGAGAGCAGCCCTCCTGAGCCAGATCCCTGGCCCAACAGCTGCCTACATAAAGGAAT
601 GGTTTGAAGAGAGCTTGTCCCAGGTAAACCACCACAGTGTGCTAGTAATGAAACCTACC
661 AGGAACGCTTGGCACGTCTAGAAGGGGATAAGGAGTCCCTCATATGTCAGGTGAGTGTC
721 TCACAGACCAAGTAGAAGCCAGGGAGAAAAGATTCGAGACCTGGAAGTGTGTCTGGAAG
781 GACACGAAGTGAAAGTAAAGGCCACTAAGGCTGAAGTCGCCAGCTGCAAGAACAGGTGG
841 CATCTCTTGAGACCCAGAAGCTCGATCTGATGACTGAAGTGTCTGAGCTGAAGCTCAAGC
901 TGGTTGGCATGGAGAGGAGCAGAGAGAGCAGGAGGAGAGCAGAGAAAAGCAGAGGAGT
961 TACTGCAAGAGCTCAGGCACCTCAAAATCAAAGTGAAGAGTTGGAATGAAAGGAATC
1021 AGTAAAGTGAAGTAAAGGCCACTAAGGCTGAAGTCGCCAGCTGCAAGAACAGGTGG
1081 CCCTGAAAGATGCAGAAATGAGCGTCTGCACAGCCAGCTTCCCGGACAGCAGCTCTCC
1141 ACAGTGAGAGTCACACAGAGAGAGACCAAGAAATTCACCTCTGAAAAATGGGGATGGA
1201 CTTTGCTGCTTGCCAATGAAGATAAGGACCGTCGGATAGAGGAGCTTACGGGGCTGTTAA
1261 ACCAGTACCGGAAGTAAAGGAGATTGTGATGGTCACTCAAGGGCCTTCGGAGAGAACTC
1321 TCTCAATCAATGAAGAAGAACCGGAGGGAGGTTTCAGCAAGTGAACGCTACAAATAAGG
1381 ACCCTGAAGATTATTTAAACAAGAGATGCCTCCAAGATGTAGCTCTCTACAGTGGGGC
1441 CACCTCCATTGCCACAGAAATCACTGGAACACAGGGCTCAGAAAAAGCTCTCTGTAGTC
1501 TAGAAGACTTGAGAAAGTGAATCTGTGGATAAGTGTATGGATGGGAACACAGCCCTTCCCGG
1561 TGTTAGAACCAAGGACAGCCCTTTCTTGGCGGAGCACAATATCCCACTTTACCTGGGA
1621 AGCTTTTCAGGAGCCACGCCCAATGGAGAGGCTGCCAAATCTCTCCACCATCTGCCAGC
1681 CTGAGCCACGGGGAGCAGCTGCTGAGGCTGAGAGACACAGAAAGTGGCTGGGACGACA
1741 CTGCTGTGGTCAATGACCTCTCATCCACATCATCGGGCACTGAATCAGGTCTCTCAGTCTC
1801 CTCTGACACCAGATGGTAAACGGAATCCCAAGGCATTAAGAAGTCTTGGGGAAAAATCC
1861 GAAGAACTCAGTCAGGAAATTTCTACACTGACACGCTGGGGATGGCAGAGTTTCGACGAG
1921 GTGGGCTCCGGGCAACCGCAGGGCCAAAGACTCTCTAGGACCAGGGAATCCAAGGGACAGA
1981 AAAGTGACGCCAATGCCCTTTGCCCCAGTGGAGCACAGAGCGTGTGTGTGATGGCTGG
2041 AGGACTTTGGCTGGCTCAGTATGTGATCTTTGCCAGGCAAGTGGGTATCTTCTGGCCACA
2101 CCTTATTGACAGCCACCCCTCAGGACATGGAAGGAGCTAGGAATTAAGCACCACCTCC
2161 ACAGGAAGAAAGCTTTGTTTATGAGTGAAGCCATCAACACCAACAGGAGGAGAAGTCTG
2221 CACTGCTAGACCACATTTGGGTGACAAGGTGGCTTGTGATATTTGGCTTACCCAGTACA
2281 AAGACAGTTTCATGAATCTAGAGTTGACAGACGAATGTGCAATACCTAACTGTGAACG
2341 ATTTACTCTTCTTAAAGTCAACGACCACTACATCATCTCAGCATCAAAATGTGCCATTC
2401 ACGTGTGCTGATGTCAACAAGTTCAACCCCACTGCTGCAACCGCGGCCAGCTGATGAGA
2461 GTAACCTTTCTCCTTCAGAAGTTGTACAGTGGTCCAACCAAGGTGATGGAGTGGTTAC
2521 GATCTGTGGACCTGGCAGAGTATGCACCCAATCTTCGAGGGAGTGGAGTCCATGGAGGCC
2581 TCATTATCTTGAGCCACGCTTCACTGGGGACACCCTGGCTATGCTTCTCAACATCCCCC
2641 CACAAAAGACGCTCCTCAGGCGCCACCTGACCACCAAGTCAATGCCTTGATTGGTCCGG
2701 AGGCTGAACAGGAGAAGCGAGAGAAAATGGCCTCACCAGCTTACACACCACTGACCACCA
2761 CAGCCAAAGTCCGGCCAAGGAACTAGGATTTTACACTTCGGAACATAAGAAAAAAGA
2821 AGTTCGATGAATCGACGGACTACATTTGCCCAATGGAGCCAGTGACGGTGTGATGATA
2881 GTCACAGGGTCTACAGTGGCTACCGGGGCTCAGCCCCCTTGATGCCCTGAACTGGATG
2941 GGCTGGACCAAGTGGGACAGATTAGCTGATGCCCTTGTACCTGCCCTCTGTGCACCTG
3001 AGAGCTCACAGTAACACTGTGTGTGCACCATATAACTGCACCTCACCCCGCACGTGTG
3061 CATGACTCGCAGAGAATATTCAGCAATTGTGTACCCCTGGGCCAGTCTCTTTGAACCTT
3121 GAGGGTGGCCAGGATCTGGAGCTGCATCTCTAAGGGGCCAGGCTTTGGGGACCATTGCCA
3181 AAGGTGGACTCAGGAGGAAAGACACTTAAAGACACTTTTACATGTCTAGTAATTTCTGAT
3241 GTTCATCTTCAGCACCAGTGGAAACACATGAACCTCGATGCGAGGTCCAGAGACCATGGAC
3301 ACTCCACAGGCTCAGCTCTCAGGCACCCCTACACTTCAGTTGAGGGAAAAGCTCAAG
3361 TGCCTTAGGGCCGTGGACCACAGTCTTGGCTGAGATCAAGGGATGAGCAACAGGGACTT
3421 CTGCCACAGTGACAAATGGAATTGTGTTGTGCCCTTACTTCAGAGGTGGTCTCTTCTTCTT
3481 GTAATAAAAGCAATATTTATGC

```

[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  MASDASHALEAALEQMDGIIAGTKTGADLS DGTCEPGLASPASYMNPFPVLHLIEDLRLA
61  LEMLELPQERAAALLSQIPGPTAAYIKWFEEESLSQVNHHSAAASNETYQERLARLEGDKES
121  LILQVSVLTDQVEAQGEKIRDLVCLLEGHQVKLNAAEEMLQQELLSRTSLETQKLDLMT
181  VSELKLLKLVGMEKEQREQEERKAEELLQELRHLKIKVEELENERNQYEWKLKATKAEV
241  AQLQEQVALKDAEIERLHSQLSRTAALHSESHTERDQEIQLKMGMETLLLANEDKDRRI
301  EELTGLLNQYRKVKEIVMVTQGPSERTLSINEEPEGGFSKWNATNKDPEELFKQEMPFR
361  CSSPTVGPPPLPQKSLETRAQKKLSCSLEDLRSESVDKCMDGNQPPFPVLEPKDSPFLAEH
421  KYPTLPGKLSGATPNGEAAKSPTTICQPDATGSSLLRLRDTESGWDDTAVVNDLSSTSSG
481  TESGPQSPLTPDGKRNPKGIKKFWGKIRRTQSGNFYTDTLGMAEFRRGGLRATAGPRLSR
541  TRDSKGQKSDANAPFAQWSTERVCAWLEDFGLAQYVIFARQWVSSGHTLLTATPQDMEKE
601  LGIKHPLHRKKLVLA VKAINTKQEEKSALLDHIWVTRWLD DIGLPQYKQDFHESRVDRRM
661  LQYLTVNDLLFLKVTSQLHHL SIKCAIHVLHVNFNPHCLHRRPADES NLSPSEVVQWSN
721  HRVMEWLRSVDLA EYAPNLRGSGVHGGLIILEPRFTGDTLAML LNIPPQKTLLRRHLTK
781  FNALIGPEAEQE KREKMASPAYTPLTTTAKVRPRKLGFSHFGNIRKKKFDESTDYICPME
841  PSDGVSDSHRVYS GYRGLSPLDAPELDGLDQVGQIS

```

[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 GAAGTCCAGCATCTCCAAG

[1069] 정방향 SEQ ID NO:308 CCCAGGTAAACCACCACAGT

[1070] 역방향 SEQ ID NO:309 CTGGTGTCTCTCCAGACACA

[1071] 정방향 SEQ ID NO:310 TGTGTCTGGAAGGACACCAG

[1072] 역방향 SEQ ID NO:311 TCCTCTGCTCTCTCTGCTC

[1073] 정방향 SEQ ID NO:312 AAGAGCTCAGGCACCTCAAA

[1074] 역방향 SEQ ID NO:313 CTCAGTGTGGAGAGCTGCTG

[1075] 정방향 SEQ ID NO:314 AAACCTTGTCTGCTTGCCAAT

[1076] 역방향 SEQ ID NO:315 TTGAGTGACCATCACAATCTCC

[1077] 정방향 SEQ ID NO:316 TCTCTCAATCAATGAAGAAGAACC

[1078] 역방향 SEQ ID NO:317 TCCAGTGATTTCTGTGGCAAT

[1079] 정방향 SEQ ID NO:318 GCCTCCAAGATGTAGCTCTCC

[1080] 역방향 SEQ ID NO:319 TCCACAGATTCACTTCTCAAGTC

[1081] 정방향 SEQ ID NO:320 CGGAGCACAAATATCCCACT

[1082] 역방향 SEQ ID NO:321 CTTTGGGATTCCGTTTACCA

[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 CAGGCACTAAAACAGGTGCA
- [1091] SEQ ID NO:327 AGGGGATAAGGAGTCCCTCA
- [1092] SEQ ID NO:328 TTGAGACCCAGAAGCTCGAT
- [1093] SEQ ID NO:329 GAAATTGAGCGTCTGCACAG
- [1094] SEQ ID NO:330 TTACGGGGCTGTAAACCAG
- [1095] SEQ ID NO:331 CAGCAAGTGAACGCTACAA
- [1096] SEQ ID NO:332 TGCCACAGAAATCACTGGAA
- [1097] SEQ ID NO:333 ACACAGAAAGTGGCTGGGAC
- [1098] SEQ ID NO:334 TTCTACACTGACACGCTGGG
- [1099] SEQ ID NO:335 GGCCTGGCTCAGTATGTGAT
- [1100] 마이크로어레이에 사용된 PPFIBP2 핵산 검출용 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다
- [1101] SEQ ID NO:336 AGATCAAAGGGATGAGCAACAGGGACTTCTGCCACAGTGACAATGGAATTGTGT
- [1102] TGTGCC
- [1103] PPP1R16A 에 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] PPP1R16A 에 상응하는 mRNA 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENST00000292539을 받고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO:337

GTGAAAAGAGGACTCTCAGGGGCTCACAGGGGCTCTCACTGCTGGTTGGCCCTGCCCTCCCTTCCCCCTC
AGCAGGGTGCCCGGAAGCTGGAACTTGTATCTGGGTAATTAGTTTCAGACCCCTGCACTGAGGCCGGCC
AGGTCTCGGGGCTGCCTCCCATAGGTTGTGCACCCTGACCCCGAGAGGGAGGCGAGGCGCTGCTTGTCTGA
CAGCTAGAGGCTGGCCTGGGGAGCAGGTTTGGGGTGCCCTCCACACTGCCCTCCCTGCCCGGCCCATG
CCCCCAGGGCTGCCTGGGCCTGGTTATTGTGTGGGGCTCCTGACCCAGCCAAGGGCACGAAGCTCTGG
GAAGGGGATGCCCCGAGGGTGCCAGTCCAGCTAGCTGCCCCACCCCTCAGGCCAGCCTGGCCCCCAG
CTCCCCACTCTGGTGCCCCGAGCAGCCCTGTGGGCAAGCAGCCGCCGCC**ATG**GCCGAGCACCTGGAGCTG
CTGGCAGAGATGCCCATGGTGGGCAGGATGAGCACACAGGAGCGGCTGAAGCATGCCAGAAAGCGGCGCG
CCGAGCAGGTGAAGATGTGGGCCCAGGCTGAGAAGGAGGCCAGGGCAAGAAGGTCCTGGGGAGCGTCC
CCGGAAGGAGGCAGCCAGCCAAGGGCTCCTGAAGCAGGTCTCTTCCCTCCCAGTGTGTCTTCTGGAG
GCCGCTGCCCGAAATGACCTGGAAGAAGTCCGCCAGTTCCCTGGGAGTGGGGTCAGCCCTGACTTGGCCA
ACGAGGACGGCCTGACGGCCCTGCACCAAGTGTGCTGATGATTTCCGAGAGATGGTGCAGCAGCTCCT
GGAGGCTGGGGCCAACATCAATGCCTGTGACAGTGTGCTGGACGCCCTCTGCTATGCTGCGGCCACCTGC
GGCCACCTGCACCTGGTGGAGCTGCTCATCGCCAGTGGCGCCAATCTCCTGGCGGTCAACACCGACGGGA
ACATGCCCTATGACCTGTGTGATGATGAGCAGACGCTGGACTGCCTGGAGACTGCCATGGCCGACCGTGG
CATCACCCAGGACAGCATCGAGGCCGCCGGGCCGTGCCAGAACTGCGCATGCTGGACGACATCCGGAGC
CGGCTGCAGGCCGGGCGAGACCTCCATGCCCCCCTGGACCACGGGGCCACGCTGCTGCACGTCGCAGCCG
CCAACGGGTTTCAGCGAGGCGGCTGCCCTGCTGCTGGAACACCGAGCCAGCCTGAGCGCTAAGGACCAAGA
CGGCTGGGAGCCGCTGCACGCCGCGGCCCTACTGGGGCCAGGTGCCCTGGTGGAGCTGCTCGTGGCGCAC
GGGGCCGACCTGAACGCAAGTCCCTGATGGACGAGACGCCCTTGATGTGTGCGGGGACGAGGAGGTGC
GGCCAAGTGTGCTGGAGCTGAAGCACAAGCACGACGCCCTCTGCGCGCCAGAGCCGCCAGCGCTCCTT
GCTGCGCCGCCGACCTCCAGCGCCGGCAGCCGCGGGAAGGTGGTGAAGCGGGTGAGCCTAACCCAGCGC
ACCGACCTGTACCGCAAGCAGCAGCCAGGAGGCCATCGTGTGGCAACAGCCCGCCACCAGCCCGG
AGCCGCCCCGAGACAAAGATGACGCCAGCAGAGCGCAGAGTCAAGCCCGCCCGGAGGAGGACAA
CCCCGAAGTGGTCAAGCCGACAATGGCCGAGTAGGGGGCTCCCCAGTGCAGCATCTATACTCCAAGCGA
CTAGACCGGAGTGTCTCCTACAGCTGAGCCCCCTGGACAGCACCACCCCCACACCTGCTCCACGACA
AGGCCACCCACACCCCTGGCTGACCTGAAGCGCCAGCGAGCTGCTGCCAAGCTGCAGCGACCCCCACCTGA
GGGCCCCGAGAGCCCTGAGACAGCTGAGCCTGGCCTGCTGCTGAGACAGCTGACCCCGAGCTGACTGT
GGCTTCAAGGCAGGCGGGGACCCACCCCTGCTCAAGCTCACAGCCCCGCGGCTGGAGGCTCCCGTGGAGA
GGAGGCCGTGCTGCCTGCTCATG**TG**AGGCTGTTGCTCAGCATGCAGGGGCCCTGTCGCGGGCACAGCCCA
AGGCTGCCTCCCCACGGTGCCTGCCCTGGTGTGCGGGTGCAGCACGGAAACCCCGGCT**TCTACTGTACA**
GGACACTGGCCCTCTCAGGTGAGAAGACATGCCTGGAGGGATGTCTGGCTGCAAAGACTATTTTATCC
TGCAACTCTTGATAAAGGGCTGTTTTGCCATGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAA

[1111]

[1112] 개시 및 정지 코돈은 굵게 표시될 뿐만 아니라 마이크로어레이 프로브에 해당하는 위치로 표시된다.

[1113] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000292539를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 338

MAEHLELLAEMPMVGRMSTQERLKHAQKRRAQQVKMWAQAEKEA
QGKKGPGERPRKEAASQGLLKQVLFPPSVVLLLEAAARNDLLEVRQFLGSGVSPDLANE
DGLTALHQCCIDDFREMVOQLLEAGANINACDSECWTPLHAAATCGHLHLVELLIASG
ANLLAVNTDGNMPYDLCDDEQTLDCLETAMADRGITQDSIEAARAVPELRMLDDIRSR
LQAGADLHAPLDHGATLLHVAAANGFSEAAALLLEHRASLSAKDQDGWEPLHAAAYWG
QVPLVELLLVAHGADLNAKSLMDETPLDVCGDEEVRAKLELKHKHDALLRAQSRQSRSL
LRRRTSSAGSRGKVVRRVSLTQRTDLYRKQHAQEAIVWQQPPPTSPEPPEDNDDRQTG
AELRPPPPPEEDNPEVVRPHNGRVGSGSPVRHLYSKRLDRSVSYQLSPLDSTTPHTLVHD
KAHHTLADLKRQRAAAKLQRPPEGPESPETAEPGLPGDVTVPQPDGFRAGGDPPLL
KLTAPAVEAPVERRPCCLLM

[1114]

[1115] 서열 ENST00000292539 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 및/또는 프라이머 3 과 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[1116] PPP1R16A 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[1117] 정방향 SEQ ID NO:339 GTGTTGCTCTTCTGGAGGCCG (Ex2)

[1118] 역방향 SEQ ID NO:340 GCCGTCAGGCCGTCTCTCGTTG (Ex3)

[1119] 정방향 SEQ ID NO:341 GCTGCCCCAAATGACCTGG (Ex3)

[1120] 역방향 SEQ ID NO:342 CGGAAATCATCAATGCAGC (Ex5)

[1121] 정방향 SEQ ID NO:343 GACGCCTCTGCATGCTGCGG (Ex5)

- [1122] 역방향 SEQ ID NO:344 CACAGGTCATAGGGCATGTTC (Ex6)
- [1123] 정방향 SEQ ID NO:345 GATGAGCAGACGCTGGACTG (Ex6)
- [1124] 역방향 SEQ ID NO:346 CTCCGGATGTCGTCCAGC (Ex7)
- [1125] 정방향 SEQ ID NO:347 CAGGCCGGGGCAGACCTC
- [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 CTGCGCGCCAGAGCCGC
- [1130] 역방향 SEQ ID NO:352 GCGTGCTGCTTGCGGTAC
- [1131] 정방향 SEQ ID NO:353 GCCAGACAGGCGCAGAGCTC
- [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 TCTACTGTACAGGACACTGGCCCTCTCAGGTCAGAAGACATGCCTGGAGGGATGTC
- [1136] TGGCTGCAAAGACTATTTTATCC
- [1137] SEQ ID NO:356 CTGACGGCCCTGCACCAGTGCTGCATTGATGATTTC
- [1138] SEQ ID NO:357 GACTGCCATGGCCGACCGTGGCATCACCCAG
- [1139] SEQ ID NO:358 GCTCGTGGCGCACGGGGCCGACCTGAACGC
- [1140] SEQ ID NO:359 GCGCCGGCAGCCGCGGAAGGTGGTGAGG
- [1141] PPP1R16A 에 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 1 차 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 생물학적 효과를 중재하는 역할은 불분명하게 남아있다. 분명한 것은 그것들이 Ras 에 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

GAATTTCGGGGGGAGGGGGCAGTGTCTCCGAGCCAGGACAGGCATGTTGTTGGGACTGGCGGCCATGGAG
CTGAAGGTGTGGGTGGATGGCATCCAGCGTGTGGTCTGTGGGGTCTCAGAGCAGACCACCTGCCAGGAAG
TGGTCATCGCACTAGCCCAAGCAATAGGCCAGACTGGCCGCTTGTGCTGTGCAGCGGCTTCGGGAGAA
GGAGCGGCAGTTGCTGCCACAAGAGTGTCCAGTGGGCGCCAGGCCACCTGCGGACAGTTTGCCAGCGAT
GTCCAGTTTGTCTGAGGCGCACAGGGCCAGCCTAGCTGGGAGGCCCTCCTCAGACAGCTGTCCACCCC
CGGAACGCTGCCTAATTCGTGCCAGCCTCCCTGTAAAGCCACGGGCTGCGCTGGGCTGTGAGCCCCGCAA
AACACTGACCCCCGAGCCAGCCCCCAGCCTCTCACGCCCTGGGCCTGCGGCCCTGTGACACCCACACCA
GGCTGCTGCACAGACCTGCGGGGCTGGAGCTCAGGGTGCAGAGGAATGCTGAGGAGCTGGGCCATGAGG
CCTTCTGGGAGCAAGAGCTGCGCCGGGAGCAGGCCCGGGAGCGAGAGGGACAGGCACGCTGCAGGCACT
AAGTGGCGGCACTGCTGAGCATGCCGCCGCGCTGCAGGCCCTGGACGCTCAGGCCCGTGGCCTGGAGGCT
GAGCTGCAGCTGGCAGCGGAGGCCCCCTGGGCCCCCCCTCACCTATGGCATCTGCCACTGAGCGCCTGCACC
AGGACCTGGCTGTTCAGGAGCGGCAGAGTGCAGGAGTGCAGGGCAGCCTGGCTCTGGTGAGCCGGGCCCT
GGAGGCAGCAGAGCGAGCCTTGCAGGCTCAGGCTCAGGAGCTGAGAGGAGCTGAACCGAGAGCTCCGTCAG
TGCAACCTGCAGCAGTTTCATCCAGCAGACCGGGGCTGCGCTGCCACCGCCCCACGGCCTGACAGGGGCC
CTCTGGCACTCAGGGCCCTCTGCCTCCAGCCAGAGAGGAGTCCCTCCTGGGCGCTCCCTCTGAGTCCCA
TGCTGGTGCCAGCCTAGGCCCGGAGGTGGCCCCATGACGAGAAGTCTGGAGGTAGCAGCAGCTCCT
GCCCCAGAGTGGTGTCTCTGCGAGCCAGCCCCAGGCTCTGTGACAGCCTAGTGAGGGCTGCAAGACCA
TCTGCCCCGACCACAGAAGGAGTGTGGCGGTCACAGAGGGCTCCTCTGCCAGGCAGTGGGAAGCCCTG
GGTTTGGCCTCAGGAGCTGGGGGTGCAGTGGGGGACTGCCCTAGTCTTGGCAGGTGCGCCAGCACCCCTG
GAGAAGCATGGGGCGTAGCCAGCTCGGAAGTGTGCCAGGCCCAAAGGCCACGACTGCCTGTTGGGGACAG
GAGATGCATGGACAGTGTGCTCAAGCTGTGGGCATGTGCTTGCTGCGGAGAGGTCCCTTCACTGTGTGT
ACACAGCAAGAGCATGTGTGTGCCACTTCCCCCTACCCCAACGTGAAAACCTCAATAAACTGCCCGAAGC

[1147]

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

SEQ ID NO: 361

MLLGLAAMELKVVVDGIQRVVCVSEQTTCQEVVIALAQAIGQTGRFVLVQRLREKERQLLPQECFVGAQ
ATCGQFASDVQFVLRRTGSPSLAGRPSSDSCPPPERCLIRASLPVKPRAALGCEPRKTLTPEPAPSLSRPG
PAAPVTPPTPGCCTDLRGLRLVQRNAEELGHEAFWEQELRREQAREREGQARLQALSAATAEHAARLQAL
DAQARALEAEQLQAAEAPGPPSPMASATERLHQDLAVQERQSAEVQGSLLVSRALAAERALQAQAEEL
EELNRELRLQCNLQQFIQQTGAALPPPPRPDRGPPGTQGPLPPAREESLLGAPSESHAGAQP RP RP RP PHDA
ELLEVAAPAPPEWCPLAAQPQAL

[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 GCCACTGAGCGCCTGC (Ex2)

[1157] 역방향 SEQ ID NO:367 GTCTGCTGGATGAAGT (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 CTCTGAGTCCCATGTGG (EX4)

[1163] 역방향 SEQ ID NO:373 GACACCACTCTGGGGC (EX5)

[1164] 정방향 SEQ ID NO:374 TGCCCAGCCTAGGCCC (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 GAGAGGTCCTTCACTGTGTGTACACAGCAAGAGCATGTGTGTGCCACTTC
- [1169] SEQ ID NO:377 AGTGTCTCCGAGCCAGGACAGGCATGTTGTTGGGACTGGCGGCCATGGAG
- [1170] SEQ ID NO:378 GAGCCGGGCCCTGGAGGCAGCAGAGCGAGCCTTGCAGGCTCAGGCTCAGGAGCTG
- [1171] SEQ ID NO:379 CGGCCTGACAGGGGCCCTCTGGCACTCAGGGCCCTCTGCCTCCAGCCAGAGAGGAG
- [1172] SEQ ID NO:380 GAGGAGCTGGGCCATGAGGCCCTTCTGGGAGCAAGAGCTGCGCCGGGAGCAGGCCCGG
- [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 CTDLRGLELRVQRN에 대한 고트 폴리클로날 항-RASSF7인 Novus Biologicals Cat#NB100-93434를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [1176] 실시예 20: RNF183
- [1177] RNF183은 실시예 1에서 기술된 마이크로레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1 차 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
- CGATTTCAGGGGAGGGAGCAACTGGAGCCTCAGGCCCTCCAGAGTAGTCTGCCTGACCACCCCTGGAGCCCCA
CAGAAGCCCAGGACGTCTCCCGCGAAGCCTCCCGTGTGTGGCTGAGGATGGCTGAGCAGCAGGGCCGGG
AGCTTGAGGCTGAGTGCCTCGTCTGCTGGAACCCCTTCAACAACACGTTCCATACCCCAAAATGCTGGA
TTGCTGCCACTCCTTCTGCGTGGAAATGTCTGGCCACCTCAGCCTTGTGACTCCAGCCCGGCGCCGCTG
CTGTGCCCACTCTGTCTGCCAGCCACAGTGTCTGGCCTCAGGGCAGCCTGTCACTGACTTGCCACGGACA
CTGCCATGCTCGCCCTGCTCCGCTGGAGCCCCACCATGTCTGGAAGGCCATCAGCTGTGCCTCAA
GGACCAGCCCAAGAGCCGCTACTTCTGCGCCAGCCTCAAGTCTACACGCTGGACCTTGCCCCAGCCT
GGGGGCCAGACTGGGCCGCCCCAGACACGGCCTCTGCCACCGTGTCTACGCCATCCTCATCCCCAGCC
ACCACTCTTTGAGGGAGTGTTCCTCGCAACCCTCAGTTCGCGATCTTTGCCTACCTGATGGCCGTCATCCT
CAGTGTCACTCTGTTGCTCATATTTCTCCATCTTTTGGACCAAGCAGTTCCTTTGGGGTGTGGGGTGAGTG
CTGTTCCCGAGACAAGAAACCAACCTTTTTCGGTTGCTGCTGGGTATGGTGACTACGGAGCCTCATTGG
TATTGTCTTCTTTGTAGTGTGTTTATTTTACAATCCAGGGATTGTTTCAAGCCATGTGTTGCTTCTGG
GAACAATTTTAAAAAAAACAAAAAACGAAAGCTTGAAGGACTGGGAGATGTGGAGCGACCTCCGGGT
GTGAGTGTGGCGTCATGGAAGGGCAGAGAAGCGGTTCTGACCACAGAGCTCCACAGCAAGTTGTGCCAAA
GGGCTGCACAGTGGTATCCAGGAACCTGACTAGCCCAATAGCAAGTTGCATTCTCACTGGAGCTGCTT
CAAAATCAGTGCATATTTTTTGTGAGTTGCTCTTTACTATGGGTGCTAAAAAAAATTTGGGA
AGTGAGCTTCAATTTCTGTGGGTAAATGTGTGTTTGTCTCTTTGAATGTCTTGCCACTGGTTGCAGTAA
AAGTGTTCTGTATTTCATTAATAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
- [1179]
- [1180] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000297894를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.
- SEQ ID NO: 383
- MAEQQGREGLEAECPVCWNPFFNTFHTPKMLDCCHSFCVECLAHLVSLVTPARRRLLCPLCRQPTVLASGQPVTDLP
TDTAMLALLRLEPHHVILEGHQLCKDQPKSRYFLRQFQVYTLDLGPQPGGQTGPPPDATASATVSTPILIPSHHS
LRECFRNPQFRIFAYLMAVILSVTLTLLIFISIFWTKQLFLWVG
- [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 GAGAAGCTGGGCTGGAG (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 GGCAGCAATCCAGCATTTTG (EXON4)
- [1190] 정방향 SEQ ID NO:390 CTGCGTGGAATGTCTGGCC (EXON4)
- [1191] 역방향 SEQ ID NO:391 CAAGTCAGTGACAGGCTGC (EXON4)
- [1192] 정방향 SEQ ID NO:392 GTCTACACGCTGGACCTTG (EXON4)
- [1193] 역방향 SEQ ID NO:393 GATGCGGAAGTGAAGGTTG (EXON4)
- [1194] 정방향 SEQ ID NO:394 CTACCTGATGGCCGTCATC (EXON4)
- [1195] 역방향 SEQ ID NO:395 CCAGCAGCAACCGAAAAAG (EXON4)
- [1196] 정방향 d SEQ ID NO:396 CATGCGTGAGGGCTGCA (EXON1)
- [1197] 역방향 SEQ ID NO:397 GTGCTGCTCTCCAGGG (EXON2)
- [1198] 정방향 SEQ ID NO:398 CCG TGGAATCGATTCCAG (EXON2)
- [1199] 역방향 SEQ ID NO:399 CTGTTTCTCATATGGGTCATTG (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 GGACCAGCCCAAGAGCCGCTACTTCCTGCGCCAGCCT
- [1205] SEQ ID NO:403 CGCTGGACCTTGCGCCCCAGCCTGGGGGCCAG
- [1206] SEQ ID NO:404 GTTCCTTTGGGGTGTGGGGTGAGTGCTG
- [1207] 마이크로어레이에 사용된 RNF183 핵산 검출용 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다
- [1208] SEQ ID NO:405
- [1209] CAGTGGTATCCAGGAACCTGACTAGCCCAAATAGCAAGTTGCATTTCTCACTGGAGCTGC
- [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  GCTTCCGGCGGAAGCGGCCTCAACAAGGGAACTTTATTGTGTCCCGTGGGGCAGTCGAGG
61  ATGTCCGGTGAATTACGCGCGGGGCTGTCCGCCGTACGCGGACAAGGGCAAGTGCGGCCTC
121 CCGGAGATCTTCGACCCCCCGGAGGAGCTGGAGCGGAAGGTGTGGGAACTGGCGAGGCTG
181 GTCTGGCAGTCTTCCAGTGTGGTGTCCACACGGGTGCCGGCATCAGCACTGCCTCTGGC
241 ATCCCCGACTTCAGGGACAAACTGGCAGAGCTCCACGGGAACATGTTTGTGGAAGAATGT
301 GCCAAGTGTAAGACGCGAGTACGTCCGAGACACAGTCGTGGGCACCATGGGCCTGAAGGCC
361 ACGGGCCGGCTCTGCACCGTGGCTAAGGCAAGGGGGCTGCGAGCCTGCAGGGGAGAGCTG
421 AGGGACACCATCCTAGACTGGGAGGACTCCCTGCCCGACCGGGACCTGGCACTCGCCGAT
481 GAGGCCAGCAGATCCGGCCAGCGGGAACCTGCCGCTGGCTACCAAGCGCCGGGAGGCC
541 GCCTGGTCATCGTCAACCTGCAGCCCACCAAGCACGACCGCCATGCTGACCTCCGCATCC
601 ATGGCTACGTTGACGAGGTCATGACCCGGCTCATGAAGCACCTGGGGCTGGAGATCCCCG
661 CCTGGGACGGCCCCCGTGTGTCTGGAGAGGGCGCTGCCACCCCTGCCCGCCCGCCACCC
721 CCAAGCTGGAGCCCCAAGGAGGAATCTCCACCCGGATCAACGGCTCTATCCCCGCCGGCC
781 CCAAGCAGGAGCCCTGCGCCACGACAACGGCTCAGAGCCCGCCAGCCCCAAACGGGAGC
841 GGCCCAACAGCCCTGCCCCCCACAGACCCCCAAAAGGGTGAAGGCCAAGGCGGTCCCCA
901 GCTGACCAGGGTGCTTGGGGAGGGTGGGGCTTTTGTAGAACTGTGGATTCTTTTTCTC
961 TCGTGGTCTCACTTTGTACTTGTCTGTCTCCCGGGAGCCTCAGGGCTCTGAGAGCTGT
1021 GCTCCAGGCCAGGGGTTACACCTGCCCTCCGTGGTCCCTCCCTGGGCTCCAGGGGCTCT
1081 GGTGCGGTTCGCGGAAGAAGCCACACCCAGAGGTGACAGGTGAGCCCCGCCACACCCC
1141 AGCCTCTGACTTGCTGTGTGTGCCAGAGGTGAGGCTGGGCCCTCCCTGGTCTCCAGCTTA
1201 AACAGGAGTGAACCTCCTCTGTCCCAGGGCCTCCCTTCTGGGCCCCCTACAGCCCACC
1261 TACCCCTCCTCCATGGGCCCTGCAGGAGGGGAGACCCACCTTGAAGTGGGGGATCAGTAG
1321 AGGCTTGCACTGCCTTTGGGGCTGGAGGGAGACGTGGGTCCACCAGGCTTCTGAAAAGT
1381 CCTCAATGCAATAAAAACAATTTCTTTCTTGCA

```

[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  MSVNYAAGLSPLYADKGKGLPEIFDPPEELERKVVWELARLVWQSSSVVFHTGAGISTASG
61  IPDFRDKLAELHGNMFVEECAKCKTQYVRDVTVGTMGLKATGRLCTVAKARGLRACRGEL
121  RDTILDWEDSLPDRDLALADEASRSGPAGTCRWLPAGEAAWSSSTCSPSTTAMLTAS
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 TTGTGGAAGAATGTGCCAAG

[1221] 역방향 SEQ ID NO:409CCTTAGCCACGGTGCAGAG

[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 GCAGGTTGACGATGACCAG

[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 AAAGGTGGTGTGCAACTTGG
- [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 수로부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:
- [1236] SEQ ID NO:422 TGTAAGACGCAGTACGTCCG
- [1237] SEQ ID NO:423 GACTTCAGGGACAACTGGC
- [1238] SEQ ID NO:424 ACTGGGAGGACTCCCTGC
- [1239] SEQ ID NO:425 TGTAAGACGCAGTACGTCCG
- [1240] SEQ ID NO:426 TGTAAGACGCAGTACGTCCG
- [1241] SEQ ID NO:427 TAGACTGGGAGGACTCCCTG
- [1242] SEQ ID NO:428 GAGTCTGGACCATGGAGGAG
- [1243] 마이크로어레이에 사용된 SIRT6 핵산 검출용 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다
- [1244] SEQ ID NO:429 GAAGTGGGGGATCAGTAGAGGCTTGCACTGCCTTTGGGGCTGGAGGGAGA
- [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, ZO3 로 알려진 TJP3(tight junction protein 3 (zona occludens 3))는 실시예 1에서 기술된 마이크로어레이 실험에 의해 정상 자궁내막 조직과 비교하여 자궁내막암 1 차 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 연결(tight junctions)이라 불리는 세포 표면의 특정 영역에서 초분자 복합체의 형성 및 유지에 연관된다. 밀착 연결은 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 불분명하게 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

ATGAACCTGTGTGGCCTCATGCCATCTTCCCCGCTCCCTCGACCAGGTGGCTGACATGGAGGAGCTGACCATCTGGGAACAGCACACGGCCACACTGTCCAAGGACCCCCCGGGGGCTTTGGCATTGCGATCTCTGGAGGCGAGACCGCGGTGGATCCATGGTTGTATCTGACGTGGTACCTGGAGGGCCGGCGGAGGGCAGGCTACAGACAGGCGACCATCGTCATGGTGAACGGGGTTTCCATGGAGAATGCCACCTCCGCGTTTGCCATTAGATACTAAGACCTGCACCAAGATGGCCAACATCACAGTGAACGTCCTCCGGAGGATCCACCTGCCCGCCACCAAAGCCAGCCCTCCAGCCAGGGCGCCAGGACTCGGATGAAGACGATGGGCCCCAGCGGGTGAGGAGGTGGACAGGGCCGGGGCTATGACGGCGACTCATCCAGTGGCTCCGGCCGCTCCTGGGACGAGCGCTCCCGCCGCGAGGCTTGGTCGCCCGGGCCGGCGAGCCATGGGCGTAGGAGCCAGGTGGTGGCTCTGAGGCCAACGGGCTGGCCCTGGTGTCCGGCTTTAAGCGGCTGCCACGGCAGGACGTGCAGATGAAGCCTGTGAAGTCAGTGTGGTGAAGAGGAGACAGCGAAGAGTTTGGCGTCAAGCTGGGCAGTCAGATCTTCATCAAGCACATTACAGATTCCGGGCTGGCTGCCCGGCACCGTGGGCTGCAGGAAGGAGATCTCATTCTACAGATCAACGGGGTGTCTAGCCAGAACCTGTCACTGAACGACACCCGGCGACTGATTGAGAAGTCAGAAAGGAAGCTAAGCCTGCTGGTGTCTGAGAGATCGTGGGCAGTTTCTGGTGAACATTCCGCTGCTGTCTGTCAGTACAGCGACAGCTCGCCATTGGAGGAAGGCGTGACCATGGCTGATGAGATGTCTCTCCCCCTGCAGACATCTCGGACCTCGCCTCGGAGCTATCGCAGGCCACCACATCCCACATCCCACCACCACCCCGGCATGCTCAGCGGAGCCCCGAGGCCAGCCAGACCGACTCTCCCGTGGAGAGTCCCCGGCTTCGGCGGGAAAGTTTCTAGTAGATTCCAGAACCATCTCGGAACAGATGAGCAACGGTCAGAGTTGCCAGGGAAAGCAGCTATGACATCTACAGATGACCTAGAGCTGAGAGTCAGAGCATGGAGGATCGTGGGTACAGCCCCGACAGCGTGTGGTCCGCTTCTCTAAGGGCAAGAGCATCGGGCTGCGGCTGGCAGGGGGCAATGACGTGGGCATCTTCGTGTCCGGGTGCAGGCGGGCAGCCCCGGCCGAGGGCAGGGCATCCAGGAGGGAGATCAGATTCTGCAGGTGAATGACGTGCCATTCCAGAACCTGACACGGGAGGAGGAGTGCAGTTTCTGCTGGGGTGCACACAGGCGAGGAGATGGAGCTGTGACGCGAGGAAGCAGGACATTTTCTGGAAAATGGTGCAGTCCCGCTGGGTGACTCCTTCTACATCCGCACCTCACTTTGAGCTGTGAGCCCATGCCAGTCCACCGTCTGGCTGGGCTTACCCGTGGCGAGCTCTTCCACGTGCTGGACACGCTGCACCCCGCCCCGGGCAGAGCCACGCACGAGGAGGCCACTGGCTGGCGGTGCGCATGGTCTGACCTGCGGGAGCAAGAGCGGGGCATCATTTCCCAACCAGAGCAGGGCGGAGCAGCTGGCCAGCCTGGAGACTGCCAGAGGGCCGTGGGAGTCCGGGCCCGGCTCCTCCGCGGGCTCCAATGCTCGGGCCGAGTTCTGGCGGTGCGGGGTCTTCTGTCGAGGAGCCAAGAAGACCACTCAGCGGAGCCGTGAGGACCTCTCAGCTCTGACCCGACAGGGCCGCTACCCCGCTACGAACGAGTGGTGTTCGAGAGAAGCCAGTTTCAAGCGCCCGGTAGTGATCTGGGACCCGTGGCCGACATTGCTATGCAGAAAGTTGACTGCTGAGATGCCTGACCAGTTTGAATATCGCAGAGACTGTGTCCAGGACCGACAGCCCTCCAAGATCATCAAACTAGACACCGTGCGGGTGATTGCAGAAAAAGACAAGCATGCGCTCTGGATGTGACCCCTCCGCCATCGAGCGCCTCAACTATGTGCAGTACTACCCCATTTGTGTCTTCTTCATCCCCGAGAGCCGGCCGGCCCTCAAGGCACTGCGCCAGTGGCTGGCGCTGCTCCCGCCGCGCAGCACAGCCGCTCGCCTTACGCAACAAGCCAGAGCTGCGAAAACACAGCAGCCACTCTTTCACAGCCACCATCCCTCTGAATGGCACGAGTGACACCTGGTACCAGGAGCTCAAGGCCATCATTCGAGAGCAGCAGCGGCCCATCTGGACGGCGGAAGATCAGCTGGATGGCTCCTTGGAGGACAACCTAGACCTCCCTCACCACGGCTGGCCGACAGCTCCGCTGACCTCAGCTGCGACAGCCGCGTTAACAGCGACTACGAGACGGACGGCGAGGGCGGCGGTACACGGATGGCGAGGGCTACACAGACGGCGAGGGGGGGCCCTACACGATGTGGATGATGAGCGCCCGCTCCAGCCCTGGCCCGGTCTCGGAGCCCGTGCAGGCAGATGAGTCCAGAGCCCCGAGGGATCGTGGGAGAATCTCGGCTCATCAGGGGGCCAGGTGGACAGCCGCCACCCCCAGGGAGCTGGCGACAGGACAGCATGCGAACCTATGAACGGGAAGCCCTGAAGAAAAAGTTTATGCGAGTACATGATGCGGAGTCTCCGATGAAGACGGCTATGACTGGGGTCCGGCCACTGACCTGTGA

[1252]

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

SEQ ID NO: 431

MNLCGLMPIFPAPLDQVADMEELTIWEQHTATLSKDPRRGFIAISGGRDRPGGSMVVSVDVPPGPAEGRLOTGDHIVMVNGVSMENATSAFAIQILKTCTKMANITVVKRPRRIHLPATKASPSPPGRQDSDEDDGPQRVEVDQGRGYDGDSSSGSGRSWDESRRRPRPGRGRAGSHGRRSPGGGSEANGLALVSGFKRLPRQDVQMKPVKSVLVKRRDSEEFVVKLGQIFIKHITDSGLAARHRLQEGDLILQINGVSSQNLSLNDTRRLIEKSEGLKSLVLVRDRGQFLVNIPPVSDSDSPLEEGVTMADEMSSPPADISDLASELSQAPPSHIPPPPRHAQRSPASQTDSPVESPRLRRESSVDSRTISEPDEQRSELPRESYDIYRVPSQSMEDRGYSPDTRVVRFLKGKISGLRLAGGNDVGI FVSGVQAGSPADGQGIQEGDQILQVNDVPFQNLTRREEAVQFLLGLPPEEMELVTQRKQDIFWKMVQSRVGDSEFYIRTHFELEPSPPSGLGFTRGDVFHVLDLHHPGPGQSHARGGHWLAVRMGRDLREQERGIIPNQSRABQLASLEAAQRAVGVPSSSAGSNARAEFWRLRLGLRRGAKKTTQSRREDLSALTRQGRYPYERVVLRASFKRPVVILGPVADIAMQKLTAEMPDQFEIAETVSRTDSPSKI I KLDITVRVIAEKDKHALLDVTPSAIERLNVVQYYPVIVFFIPIESRPALKALRQWLAPASRRSTRRLYAQAQKLKSHSLFTATIPLNGTSDTWYQELKAI IREQQTRPTWTAEDQLDGSLEDNLDLPHHGLADSSADLSCDSRVNSDYETDGEAGYTDGEGYTDGEGGPYTDVDDEPPAPALARSSPEVQADESQSPDRGRISAHQGAQVDSRHPQGWQRQDSMRTYEREALEKKKFM RVHDAESSDEDDGYDWGPATDL

[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 GGCAAACGCGGAGGTGGCATT C (Exon3)
- [1261] 정방향 SEQ ID NO:436 CGGGGTTTCCATGGAGAATG (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 GAACTGCCCCACGATCTCTCAGC (Exon6)
- [1267] 정방향 SEQ ID NO:442 GATCGTGGGCAGTTCCTGG (Exon6)
- [1268] 역방향 SEQ ID NO:443 GATGTCTGCAGGGGAGAGG (Exon7)
- [1269] 정방향 SEQ ID NO:444 CACCCCGCATGCTCAGCG (Exon7)
- [1270] 역방향 SEQ ID NO:445 CCGAGATGGTTCTTGAATC (Exon8)
- [1271] 정방향 SEQ ID NO:446 GAGTCCCCGGCTTCGGCGG (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 GAGGTCAGCGAGCTGTCTG
- [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 수로부터 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] ACCAAGATGGCCAACATCACAGTGAAACGTCCCGGAGGATCCACCTGCCCCGCC
- [1285] SEQ ID NO:455
- [1286] CAGTGACAGCGACAGCTCGCCATTGGAGGAAGGCGTGACCATGGCTGATGAGAT
- [1287] SEQ ID NO:456
- [1288] CGAGTGGTGTGCGAGAAGCCAGTTTCAAGCGCCCGGTAGTGATCCTGGGACCC
- [1289] TJP3에 대한 다른 프로브는 당 분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.
- [1290] TJP3에 대한 항체로서, 서열 SEQ ID NO:457 DEPPAPALARSSEPVQADESQSPDRGRISAHQGAQVDSRHPQGQWRQDSMRTYEREALKKKFMRVHDAESSDEDGYDWGPATDL (NP_055243, 868 a.a. ~ 953 a.a.)을 갖는 부분 제조함 TJP3에 대해 제기된 마우스 폴리클로날 항체인 Abnova Cat# H00027134-A01, 인간 TJP3 (ZO-3) 단백질의 C-말단 유래 합성 단백질에 대한 래빗 폴리클로날, LifeSpanBiosciences Cat# LS-C18593, 및 인간 TJP3 (ZO-3) 단백질의 C-말단 유래 합성 단백질에 대한 래빗 폴리클로날

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
CTTCCTGGGGCCGCGCTCCAGGGAGCTGTGCCGTCCGCCCGTCCGCTGCCCCGAGGCATTGCCCGAG
C
CAGCCGAGCCGCCAGAGCCGCGGGCGCGGGGTGTGCGGGGCCAACCCAGGATGCTCCCTGCGCC
T
CCTGCCTACCCGGGTCTCTACTGCTCTGGGCGCTGCTACTGTTGCTCTTGGGATCAGCTTCTCCTCAGG
A
TTCTGAAGAGCCCGACAGCTACACGGAATGCACAGATGGCTATGAGTGGGACCCAGACAGCCAGCACTG
C
CGGGATGTCAACGAGTGTCTGACCATCCCTGAGGCCTGCAAGGGGGAAATGAAGTGCATCAACCACTAC
G
GGGGCTACTTGTGCTGCCCCGCTCCGCTGCCGTCATCAACGACCTACACGGCGAGGGACCCCGCCAC
C
AGTGCCTCCCGCTCAACACCCCAACCCCTGCCACCAGGCTATGAGCCCGACGATCAGGACAGCTGTGT
G
GATGTGGACGAGTGTGCCAGGCCCTGCACGACTGTGCCCCAGCCAGGACTGCCATAACTTGCCTGGC
T
CCTATCAGTGCACCTGCCCTGATGGTTACCGCAAGATCGGGCCCGAGTGTGTGGACATAGACGAGTGCC
G
CTACCGCTACTGCCAGCACCGCTGCGTGAACCTGCCTGGCTCCTTCCGCTGCCAGTGCAGCCGGGCTT
C
CAGCTGGGGCCTAACAACCGCTCCTGTGTTGATGTGAACGAGTGTGACATGGGGGCCCCATGCGAGCAG
C
GTGCTTCAACTCCTATGGGACCTTCTGTGTCGCTGCCACCAGGGCTATGAGCTGCATCGGGATGGCT
T
CTCTGCAGTGATATTGATGAGTGTAGCTACTCCAGCTACCTCTGTGAGTACCGCTGCGTCAACGAGCC
A
GGCCGTTTTCTCCTGCCACTGCCACAGGGTTACCAGCTGCTGGCCACACGCCTCTGCCAAGACATTGAT
G
AGTGTGAGTCTGGTGCACACAGTGTCCGAGGCCAAACCTGTGTCAACTTCCATGGGGGCTACCGCT
G
CGTGGACACCAACCGCTGCGTGGAGCCCTACATCCAGGTCTCTGAGAACCGCTGTCTCTGCCCGGCCTC
C
AACCCTCTATGTCGAGAGCAGCCTTCCATCCATTGTGCACCGCTACATGACCATCACCTCGGAGCGGAGC
G
TGCCCGCTGACGTGTTCCAGATCCAGGCGACCTCCGCTCTACCCCGGTGCCTACAATGCCTTTTCAGATCC
G
TGCTGGAAACTCGCAGGGGGACTTTTACATTAGGCATAATCAACAACGTCAGCGCCATGCTGGTCCTCGC
C
CGGCCGGTGACGGGCCCCCGGGAGTACGTGCTGGACCTGGAGATGGTCAACCATGAATTCCCTCATGAGC
T
ACCGGGCCAGCTCTGTACTGAGGCTCACCGTCTTTGTAGGGGCTACACCTTCTGAGGAGCAGGAGGGA
G
CCACCTCCCTGCAGCTACCTAGCTGAGGAGCCTGTTGTGAGGGGCAGAATGAGAAAGGCAATAAAGG
G
AGAAAGAAAGTCTTGGTGGCTGAGGTGGGCGGGTCACACTGCAGGAAGCCTCAGGCTGGGGCAGGGTGG
C
ACTTGGGGGGGCGAGGCCAAGTTCACCTAAATGGGGGTCTCTATATGTTACAGGCCAGGGGCCCCATTG
A
CAGGAGCTGGGAGCTCTGCACCACGAGCTTCACTCAGTACCCCGAGAGGAGGAGGTAACGAGGAGGGCGG
A
CTCCAGGCCCCGGCCAGAGATTTGGACTTGGCTGGCTTGACAGGGGCTTAAGAACTCCACTCTGGAC
A
GCGCCAGGAGGCCCTGGGTTCATTCTTAACCTCTGCCTCAAACCTGTACATTTGGATAAGCCCTAGTAGT
T
CCCTGGGCCTGTTTTTCTATAAAACGAGGCAACTGGACTGTT
```

[1295]

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

SEQ ID NO: 459

```
MLPCASCLPGSLLLWALLLLLLLGSASPQDSEEPDSYTECTDGYE
WDPDSQHCRDVNECLTIPEACKGEMKCIHYGGYLCLEPSAAVINDLHGEGPPPPVPP
AQHPNCPFPGYEPDDQDSCVDVDECAQALHDCRPSQDCHNLPGSYQCTCPDGYRKIGP
ECVDIDECRYRYCQHRCVNLPGSFRCQCEPGFQLGPNNRSCVDVNECDMGAPCEQRCF
NSYGTFLCRCHQGYELHRDGFSCSDIDECSYSSYLQYRCVNEPGRFSCHCPQGYQLL
ATRLCQDIDECESGAHQCSAQTCVNFHGGYRCVDTNRCVEFYIQVSENRLCLCPASNP
LCREQPSSIVHRYMTITSERVSPADVFQIQATSVYPGAYNAFQIRAGNSQGDFYIRQI
NNVSAMLVLARPVGTGPREYVLDLEMTMNSLMSYRASSVLRLTVFVGAYTF
```

[1297]

[1298] EFEMP2 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다

[1299] 정방향 SEQ ID NO:460 TGCTCTGGGATCAGCTTCT

[1300] 역방향 SEQ ID NO:461 CCTCAGGGATGGTCAGACAC

[1301] 정방향 SEQ ID NO:462 TGCCACCAAGGCTATGAG

[1302] 역방향 SEQ ID NO:463 CAGGCAAGTTATGGCAGTCC

[1303] 정방향 SEQ ID NO:464 AACTTGCTGGCTCCTATCA

[1304] 역방향 SEQ ID NO:465 GTGCTGGCAGTAGCGGTAG

[1305] 정방향 SEQ ID NO:466 GGCCTAACACCGCTCCT

[1306] 역방향 SEQ ID NO:467 CGACACAGGAAGGTCCATA

[1307] 정방향 SEQ ID NO:468 TATGGGACCTTCTGTGTGC

[1308] 역방향 SEQ ID NO:469 GATGCAGCGTACTGACAGA

[1309] 정방향 SEQ ID NO:470 GTCAGTACCGCTGCATCAAC

[1310] 역방향 SEQ ID NO:471 CGCACCAGACTCACACTCAT

[1311] 정방향 SEQ ID NO:472 GTGGAGCCCTACATCCAGGT

[1312] 역방향 SEQ ID NO:473 TCCGAGGTGATGGTCATGTA

[1313] 프라이머의 다른 세트는 당분야에서 알려지고/알려지거나 당업자에 의해 손쉽게 디자인될 수 있다.

[1314] EFEMP2 검출용 프로브는 목적하는 용도 (예를 들어, 상기한 프라이머와 적절한 시약을 사용)에 따라 소스의 수로부터 파생될 수 있다. 프로브의 다른 예를 포함한다:

[1315] 마이크로어레이에 사용된 프로브는 다음과 같은 서열을 갖는다

[1316] SEQ ID NO:474 TTCATCCATTGTGCACCGCTACATGACCATCACCTCGGAGCGGAGCGTGC

[1317] SEQ ID NO:475 GAAGAGCCCGACAGCTACAC

[1318] SEQ ID NO:476 CAGGCAAGTTATGGCAGTCC

[1319] SEQ ID NO:477 CCTGATGGTTACCGCAAGAT

[1320] SEQ ID NO:478 GTGAACGAGTGTGACATGGG

[1321] SEQ ID NO:479 ATGGCTTCTCCTGCAGTGAT

[1322] SEQ ID NO:480 ACGCCTCTGCCAAGACATT

[1323] SEQ ID NO:481 ATGTCGAGAGCAGCCTTCAT

[1324] 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 마이크로어레이 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  AGCCGCGGCCTCAACTAAAAGTGGCCATTGACCTTTCAAGCTTTGAGCAGTGATGCAAT
61  AGAATAGTATTTCAAAGAAAAATGCTTATCGAAATTTTGGATCCGGTTTTCCCGTGATTG
121  TTAAGGGTTTTCTTTAAAAAGTAGGTCACATTTCAAGTAGGTCATATTTGGGGGCGGGT
181  GCGCAGACAAGGAGATGAGTTTCCACTAAGGCCAGGGGGCCTCCAACGGGGTTGGAGGTG
241  AGAATCCCAGGTAGGGTAGAGGTGCCGAGATCCTTCCGAATCCCAGCCCTGGGGCGTCAG
301  CCCTGCAGGGAATGGCAGAGACACTCTCCGGAAGTGGGAACCGAGGCCAGTCACCAAGC
361  CCCTTCCGGGCGCGCAGGCGATCAGTGGGTGACCGCGGCTGCGAGGGACTTTGTATCCG
421  TCCTCCAGGATCTGGGGAGAAAGAGCCCCATCCCTTCTCTCTGCCACCATTTTCGGACA
481  CCCCCGAGGGACTCGTTTTTGGGATTCGCACTGACTTCAAGGAAGGACGCGAACCCTTCTC
541  TGACCCACAGCTCGGGCGGCCACCTGTCTTTGCCGCGGTGACCCCTTCTCTCATGACCCTGC
601  GGTGCCTTGAGCCCTCCGGGAATGGCGGGGAAGGGACGCGGAGCCAGTGGGGGACCGCGG
661  GGTGCGGCGGAGGAGCCATCCCCGAGGCGGCGCTCTGGCGAAGGCCCTGCGGGAGCTCG
721  GTCAGACAGGATGGTACTGGGGAAGTATGACTGTTAATGAAGCCAAAGAGAAATTAAGG
781  AGGCACCAGAAAGGAACCTTTCTTGATTAGAGATAGCTCGCATTCAGACTACCTACTAACA
841  TATCTGTTAAACATCAGCTGGACCAACTAATCTTGAATCGAATACCAAGACGGAAAAAT
901  TCAGATTGGACTCTATCATATGTGTCAAATCCAAGCTTAAACAATTTGACAGTGTGGTTC
961  ATCTGATCGACTACTATGTTTCAAGATGTGCAAGGATAAGCGACAGGTCCAGAAGCCCCC
1021  GGAACGGCAGTGTTCACCTTTATCTGACCAAACCGCTCTACACGTCAGCACCATCTCTGC
1081  AGCATCTCTGTAGGCTCACCATTAAACAAATGTACCGGTGCCATCTGGGGACTGCCTTTAC
1141  CAACAAGACTAAAAGATTACTTGAAGAATATAAATCCAGGTATTAAATGTTTCTCTTTT
1201  TTTAAACATGTCTCACATAGAGTATCTCCGAATGCAGCTATGTAAAGAGAAACCAAACT
1261  TGAGTGCTCTGGATAACTATATGGAATGCTTTCTAAGAACAGCTGAAGCTAATCTAATTT
1321  AAATTTAACAGCTTGAAGAGGTAGCTAGGTGTTTAAAGTTCCTCCAGATACTTTTACCTG
1381  AGTGATGCTTCCCTTCCCTAAGGCTGACCAAGACCTGTTGATCCTTTTAGATTAAAAATAA
1441  AATGTCGCATGTAAAGGCTGAAGTCGCGTTTTTATCAGAATGCCTTGCTTCTTAGGTTCT
1501  TTTCCATTATGTCAAAGGTCCAGGCTCCAGTAGGAGAGAAAGACTCCTCATAGGAATAC
1561  TGAAGAAGTGGGAAGGAACCAAGCTGACACAGGCCTCACTGCAATTTGATATGCCTGCTG
1621  ATCAGAGTCTCTTGGGCATTTTATATTTTGCATTCTGATGTACCTAGGAGTTTTGTTAAA
1681  CAGATGATGTATGTGAGTATTTATCCCATTTTATGCAATTAACCAAAATCAACCAAAAAA
1741  GTGACCATGAAGTCCCTGTATTTTGTCTTTTACTACATGTAGGAACCTCTCATGTGAATGAG
1801  TACTGTAGTAATCCATTCTATGGGAGCCTTATTTTCAAGAAATATTTCAAACCTGGTGCAAT
1861  GGAAAAGACTTTCTCTTTTCTTTTAAAGCTAAAGACAAGAATATCATGCTATACAGGTGC
1921  AACTCAATCCCGCTTAATAAAAAACCAATGTAGGTATAGGCATTCTACCCCTTTGAAATAGC
1981  TGTGTCCCAACCTGTTGCCATTGATTTTTTGGAAATGGCTTTAGAAATATCCAAGTTGTC
2041  CTTGAATTGCTTAACCATGGACATAAACAGTTGTCTCCCTTCTACTGTGTAGAATACTTT
2101  GACTTAATTTTCTTCCAGATACAGGGGGATACCTGCCTGTTTTTCAAAGTGTTTATTAC
2161  TGCTGTTACTATTTGATTAGAAATGTATTAAATAAAAAAACCTGATTCT

```

[1328] 개시 및 종결 코돈은 굵게 표시하였다.

[1330] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000339428를 얻고, 과 같은 서열을 가진다

SEQ ID NO: 483

```

1  MTLRLCLEPSGNGGEGTRSQWGTAGSAEESPQAARLAKALRELQGTGWYWGSMTVNEAKE
61  KLKEAPEGTFILIRDSSHSYLLTISVKTSAGPTNLRIEYQDGKFRLDIICVKSKLKQFD
121  SVVHLIDYVYQMKDKRTGPEAPRNGTVHLYLTKPLYTSAPSLQHLCLRLTINKCTGAIWG
181  LPLPTRLKDYLEEYKFQV

```

[1331] SOCS2 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[1333] 정방향 SEQ ID NO:484 AGTCACCAAGCCCCCTCC

[1334] 역방향 SEQ ID NO:485 GCTCTTTCTCCAGATCCT

- [1335] 정방향 SEQ ID NO:486 GGGACTGCCTTTACCAACAA
- [1336] 역방향 SEQ ID NO:487 TTTACATAGCTGCATTTCGGAGA
- [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] AGTGTGGTTCATCTGATCGACTACTATGTTTCAGATGTGCAAGGATAAGCGGACAGGTCCA
- [1342] SEQ ID NO:489 GACTTTGTCATCCGTCCTCC
- [1343] SEQ ID NO:490 ACTTGAAGAATATAAATTCAGGT
- [1344] SOCS2에 대한 항체가 포함되어 있지만 마우스 항인간 SOCS2 폴리클로날 항체, 부분적인 단백질:99aa-198aa 에 대한 언컨쥬게이티드 Cat# H00008835-A01, 마우스 항인간 SOCS2 모노클로날 항체, 부분적인 단백질:99aa-198aa 에 대한 언컨쥬게이티드 클론 3E7 Cat# H00008835-M01 ; 래빗 항인간 SOCS2 폴리클로날 항체, 단백질의 C-말단 부위에 대한 언컨쥬게이티드 Cat# ab74533 ; 에 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 ENSG00000011465로부터 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 GAATCTACAATAAGACAAATTTCAAATCAAGTTGCTCCACTATACTGCATAAGCAGTTTA
61 GAATCTTAAGCAGATGCAAAAAGATAAAGCAAATGGGAGGAAAAAAGGCCGATAAAG
121 TTTCTGGCTACAATACAAGAGACATATCATTACCATATGATCTAATGTGGGTGTCAGCCG
181 GATTGTGTTTCATTGAGGGAAACCTTATTTTTTAACTGTGCTATGGAGTAGAAGCAGGAGG
241 TTTTC AACCTAGTCACAGAGCAGCACCTACCCCTCCTCCTTTCCACACCTGCAAACTCT
301 TTTACTTGGGCTGAATATTTAGTGTAAATTACATCTCAGCTTTGAGGGCTCCTGTGGCAAA
361 TTCCCGGATTAAAGGTTCCCTGGTTGTGAAAATACATGAGATAAATCATGAAGGCCACT
421 ATCATCCTCCTTCTGCTTGACACAAGTTTCTGGGCTGGACCGTTTCAACAGAGAGGCTTA
481 TTTGACTTTATGCTAGAAGATGAGGCTTCTGGGATAGGCCCAGAAGTTCCTGATGACCGC
541 GACTTCGAGCCCTCCCTAGGCCCAGTGTGCCCCTTCCGCTGTCAATGCCATCTTCGAGTG
601 GTCCAGTGTTCTGATTTGGGTCTGGACAAAGTGCCAAAGGATCTTCCCTGACACAACT
661 CTGCTAGACCTGCAAAACAACAAATAACCGAAATCAAAGATGGAGACTTTAAGAACCTG
721 AAGAACCCTTCACGCATTGATTCTTGTCAACAATAAAATTAGCAAAGTTAGTCCTGGAGCA
781 TTTACACCTTTGGTGAAGTTGGAACGACTTTATCTGTCCAAGAATCAGCTGAAGGAATTG
841 CCAGAAAAAATGCCCAAACTCTTCAGGAGCTGCGTGCCCATGAGAATGAGATCACCAA
901 GTGCGAAAAAGTTACTTTCAATGGACTGAACCAGATGATTGTCTATAGAATGGGCACCAAT
961 CCGCTGAAGAGCTCAGGAATTGAAAATGGGGCTTTCCAGGGAATGAAGAAGCTCTCCTAC
1021 ATCCGCTTGTCTGATACCAATATCACCAGCATTCCTCAAGGTCTTCTCCTTCCCTTACG
1081 GAATTACATCTTGATGGCAACAAAATCAGCAGAGTTGATGCAGCTAGCCTGAAAGGACTG
1141 AATAATTTGGCTAAGTTGGGATTGAGTTTCAACAGCATCTCTGCTGTTGACAATGGCTCT
1201 CTGGCCAACACGCTCATCTGAGGGAGCTTCACTTGGACAACAACAGCTTACCAGAGTA
1261 CTGGTGGGCTGGCAGAGCATAAGTACATCCAGGTTGTCTACCTTCATAACAACAATATC
1321 TCTGTAGTTGGATCAAGTGACTTCTGCCCACCTGGACACAACACCAAAAAGGCTTCTTAT
1381 TCGGGTGTGAGTCTTTTCAGCAACCCGGTCCAGTACTGGGAGATACAGCCATCCACCTTC
1441 AGATGTGTCTACGTGCGCTCTGCCATTCAACTCGGAACTATAAGTAATTCTCAAGAAAG
1501 CCCTCATTTTTATAACCTGGCAAAATCTTGTTAATGTCATTGCTAAAAAATAAATAAAG
1561 CTAGATACTGGAAACCTAACTGCAATGTGGATGTTTACCCACATGACTTATTATGCATA
1621 AAGCCAAATTTCCAGTTTAAGTAATTGCCTACAATAAAAAGAAATTTGCCTGCCATTTT
1681 CAGAATCATCTTTTGAAGCTTTCTGTTGATGTTAACTGAGCTACTAGAGATATTCTTATT
1741 TCACTAAATGTAAAATTTGGAGTAAATATATATGTCAATATTTAGTAAAGCTTTTCTTTT
1801 TTAATTTCCAGGAAAAAATAAAAAGAGTATGAGTCTTCTGTAATTCATTGAGCAGTTAGC
1861 TCATTTGAGATAAAGTCAAATGCCAAACACTAGCTCTGTATTAATCCCCATCATTTACTGG
1921 TAAAGCCTCATTTGAATGTGTGAATTCAATACAGGCTATGTAAATTTTTACTAATGTCA
1981 TTATTTTGAAAAATAAATTTAAAAATACATTCAAATTAATTTGTATACAAGCTTAAT
2041 TGTTAATATTTCCCTAAACACAATTTTATGAAGGGAGAAGACATTGGTTTGTGACAATAA
2101 CAGTACATCTTTTCAAGTTCTCAGCTATTTCTTCTACCTCTCCCTATCTTACATTTGAGT
2161 ATGGTAACCTTATGTCATCTATGTTGAATGTAAGCTTATAAAGCACAAAGCATACATTTCC
2221 TGA CTGGTCTAGAGAACTGATGTTTCAATTTACCCCTCTGCTAAATAAATATTAATAACTA
2281 TCATGTG

```

[1349]

[1350] 정지 코돈은 굵게 표시될 뿐만 아니라 마이크로어레이프로브에 해당하는 위치로 표시된다.

[1351] 대응하는 아미노산 서열은 ENSEMBL 기탁번호 ENSP00000052754를 얻고, 다음과 같은 서열을 가진다.

SEQ ID NO: 492

```

1 MKATHILLLLAQVSWAGPFQQRGLFDFMLEDEASGIGPEVPDDRDFEPSLGPVCPFRQCQ
61 HLRVVQCSLDLGLDKVPKDLPPDTLLDLQNNKITEIKDGDGFKNLKNLHALILVNNKISKV
121 SPGAFPLVKLERLYLSKNLQELPEKMPKTLQELRAHENEITKVRKVTFNGLNQMIIVIE
181 LGTNPLKSSGIENGAFQGMKKLSYIRIADTNITSIPQGLPPLSLTELHLDGNKISRVDAA
241 LKGLNNLAKLGLSFNSISAVDNGSLANTPHLRELHLDNNKLTRVPGGLAEHKYIQVVYLH
301 NNNISVVGSSDFCPPGHNTKKASYSGVSLFSNPVQYWEIQPSTFRVYVRSAILGLGNYK

```

[1352]

[1353] 서열 DCN 증폭용 프라이머는 올리고 Calc 및/또는 프라이머 3과 같은 프라이머 설계 소프트웨어를 사용하여 설계할 수 있다.

[1354] DCN 증폭용 프라이머 쌍의 예로는 다음과 같다.

[1355] 정방향 SEQ ID NO:493 AGCTTTGAGGGCTCCTGTG

[1356] 역방향 SEQ ID NO:494 GCAAGCAGAAGGAGGATGAT

[1357] 정방향 SEQ ID NO:495 AATGCCATCTTCGAGTGGTC

[1358] 역방향 SEQ ID NO:496 TGCAGGTCTAGCAGAGTTGTG

[1359] 정방향 SEQ ID NO:497 AACCGAAATCAAAGATGGAGA

[1360] 역방향 SEQ ID NO:498 GTCCAGGTGGGCAGAAGTC

- [1361] 정방향 SEQ ID NO:499 AATGCCATCTTCGAGTGGTC
- [1362] 역방향 SEQ ID NO:500 CTGCTGATTTTGTGCCATC
- [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 GTCCAGGTGGGCAGAAGTC
- [1367] 정방향 SEQ ID NO:505 AACCGAAATCAAAGATGGAGA
- [1368] 역방향 SEQ ID NO:506 CCAAAGGTGTAAATGCTCCAG
- [1369] 정방향 SEQ ID NO:507 GAGATCACCAAAGTGCGAAA
- [1370] 역방향 SEQ ID NO:508 AAAGCCCCATTTTCAATTCC
- [1371] 정방향 SEQ ID NO:509 AATGCCATCTTCGAGTGGTC
- [1372] 역방향 SEQ ID NO:510 AAAGCCCCATTTTCAATTCC
- [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 TTAACTGTGCTATGGAGTAGAAGCAGGAGGTTTCAACCTAGTCACAGAGCA
- [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 TCCTCCTCCCTTACGGAAT
- [1382] SEQ ID NO:516 ATGCAGCTAGCCTGAAAGGA
- [1383] SEQ ID NO:517 CATCCAGGTTGTCTACCTTCA
- [1384] SEQ ID NO:518 TGAAGAACCTTCACGCATTG
- [1385] SEQ ID NO:519 TGTCATAGAACTGGGCACCA
- [1386] SEQ ID NO:520 GTTCTGATTTGGAAGTGGGC
- [1387] DCN에 대한 항체로서, 마우스 항인간 테코린 모노클로날 항체, 제조합 전장의 단백질에 대한 언컨쥬게이티드 Cat# ab54728, 및 항DCN 모노클로날 항체, 제조합 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 tcacgggagaagcaggatac
- [1391] SEQ ID NO:522 cttgctctgggctcttgc
- [1392] SEQ ID NO:523 ccagagattgcctgattcct

[1393] SEQ ID NO:524 cctgcttctcccgtaaatt

[1394] SEQ ID NO:525 agctgggggacatctgtgt

[1395] SEQ ID NO:526 cactcagaaactgggcgatt

[1396] AP1M2

[1397] SEQ ID NO:527 cacatcgaagaatgccaatg

[1398] SEQ ID NO:528 gctccttgaagtattcgcaga

[1399] SEQ ID NO:529 tgctcttcgagctcactgg

[1400] SEQ ID NO:530 cacgcactggtggaatttt

[1401] SEQ ID NO:531 gttcgctacatcaccagagt

[1402] SEQ ID NO:532 gtaaggaagccccgtgttc

[1403] CGN

[1404] SEQ ID NO:533 gagcttaccgaaaagtgga

[1405] SEQ ID NO:534 tctagcttctgccgcttctt

[1406] SEQ ID NO:535 ggagatactcgccaggttga

[1407] SEQ ID NO:536 ccttaagctcctcctgtgtcc

[1408] SEQ ID NO:537 cctctgtgaggaggaaggtag

[1409] SEQ ID NO:538 ttagtagaaccagaagaacatcac

[1410] DDR1

[1411] SEQ ID NO:539 tagagagccacccccgta

[1412] SEQ ID NO:540 ccatatagtcceccactgtaggc

[1413] SEQ ID NO:541 ccactctgctccctgtgtc

[1414] SEQ ID NO:542 ctggcttctcaggtccata

[1415] SEQ ID NO:543 tggggactattaccgtgtgc

[1416] SEQ ID NO:544 acgtcactcgcagtcgtg

[1417] EPS8L2

[1418] SEQ ID NO:545 gcagctcttctccctcaaca

[1419] SEQ ID NO:546 cccactttgctgcttctcc

[1420] SEQ ID NO:547 caagatgagccccaaggac

[1421] SEQ ID NO:548 tgatgacgttggagttggaa

[1422] SEQ ID NO:549 caaggatgaggtcctagaggtg

[1423] SEQ ID NO:550 gatgttgagggcacgta

[1424]	FASTKD1
[1425]	SEQ ID NO:551 tggaaattctggggtatcgt
[1426]	SEQ ID NO:552 gcatcctttgttgacagtgc
[1427]	SEQ ID NO:553 cctgggaatcaaataatcgaaatag
[1428]	SEQ ID NO:554 ccaaaaattccaagcaatcc
[1429]	SEQ ID NO:555 aagaattaacttttctgcatttcca
[1430]	SEQ ID NO:556 cagaacagacacctcagttggt
[1431]	GMIP
[1432]	SEQ ID NO:557 aaccctggccatggagac
[1433]	SEQ ID NO:558 ccgccacttctcaatctcag
[1434]	SEQ ID NO:559 cccagcaccacagtaccc
[1435]	SEQ ID NO:560 ctctgtggagttggaatctcg
[1436]	SEQ ID NO:561 ctggtggcccatctgttc
[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 ggacatccctectctacctca
[1442]	SEQ ID NO:566 ggatctcaggcggtccag
[1443]	SEQ ID NO:567 ctgcctgaggatgagttcct
[1444]	SEQ ID NO:568 gatgcacaatgccgttctc
[1445]	P2RX4
[1446]	SEQ ID NO:569 ccgttacgaccaaggtcaag
[1447]	SEQ ID NO:570 tgacgaagaggagttttcc
[1448]	SEQ ID NO:571 tctgtcaagacgtgtgaggtg
[1449]	SEQ ID NO:572 agtgaagttttctgcagccttta
[1450]	SEQ ID NO:573 tctcctggctacaatttcagg
[1451]	SEQ ID NO:574 atgcataggccttgatgag
[1452]	P4HB
[1453]	SEQ ID NO:575 gcttcccccaaggaatataca
[1454]	SEQ ID NO:576 tcttcagccagttcacgatg
[1455]	SEQ ID NO:577 gcaggggatgatgacgat

[1456] SEQ ID NO:578 cgtcttcctccatgtctgg

[1457] SEQ ID NO:579 ctggagggcaaatcaagc

[1458] SEQ ID NO:580 ttcttccaacaagcacctt

[1459] PHKG2

[1460] SEQ ID NO:581 gcagatccgactttcagatttc

[1461] SEQ ID NO:582 ggggtcccacacaactctc

[1462] SEQ ID NO:583 ttccagcactgtcaaagacct

[1463] SEQ ID NO:584 aaagaaggggtgctgtaggg

[1464] SEQ ID NO:585 aggctatggcaaggaggtc

[1465] SEQ ID NO:586 tgcgtaacatcaggatctgc

[1466] PPFIBP2

[1467] SEQ ID NO:587 aggggataaggagtcctca

[1468] SEQ ID NO:588 ctgggtgtccttcagacaca

[1469] SEQ ID NO:589 gaatggaagctaaggccact

[1470] SEQ ID NO:590 atctttcagggccacctgtt

[1471] SEQ ID NO:591 aatcttcgaggagtgaggtc

[1472] SEQ ID NO:592 cagggtgtccccagtgaa

[1473] PPP1R16A

[1474] SEQ ID NO:593 ccctcccagtgttgtcctt

[1475] SEQ ID NO:594 cccactcccaaggaact

[1476] SEQ ID NO:595 gagtgtggacgcctctg

[1477] SEQ ID NO:596 ttgaccgccaggagattg

[1478] SEQ ID NO:597 atgccctatgacctgtgtgat

[1479] SEQ ID NO:598 gatgctgtcctgggtgatg

[1480] RASSF7

[1481] SEQ ID NO:599 cactagcccaagcaataggc

[1482] SEQ ID NO:600 cactcttgtggcagcaactg

[1483] SEQ ID NO:601 cagcctggctctggtgag

[1484] SEQ ID NO:602 ggagctctcggttcagctc

[1485] SEQ ID NO:603 tctgcctccagccagaga

[1486] SEQ ID NO:604 ctccaggagtctctgcgtcat

[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 tgttgttgaaggggttccag
[1492]	SEQ ID NO:609 tctgccaccgtgtctacg
[1493]	SEQ ID NO:610cggaacactccctcaaaga
[1494]	SIRT6
[1495]	SEQ ID NO:611 agctgaggacaccatccta
[1496]	SEQ ID NO:612 atgtaccagcgtgatggac
[1497]	SEQ ID NO:613 aggatgtcggatgaattacgc
[1498]	SEQ ID NO:614 agaccagcctcgccagtt
[1499]	SEQ ID NO:615 ggtcagccagaacgtgga
[1500]	SEQ ID NO:616 gtggagctctgccagtttgt
[1501]	TJP3
[1502]	SEQ ID NO:617 gtgggcatcttcgtgtcc
[1503]	SEQ ID NO:618 gaatggcacgtcattcacc
[1504]	SEQ ID NO:619 atctggacggcggaagat
[1505]	SEQ ID NO:620 ggtgaggaggtctaggttgt
[1506]	SEQ ID NO:621 tcatcaagcacattacagattcg
[1507]	SEQ ID NO:622 ggctagacaccccgttgat
[1508]	EFEMP2
[1509]	SEQ ID NO:623 actcgcagggggacttttac
[1510]	SEQ ID NO:624 catgagggaattcatggtga
[1511]	SEQ ID NO:625 atcgggatggcttctcct
[1512]	SEQ ID NO:626 tgatgcagcgggtactgaca
[1513]	SEQ ID NO:627 agtaccgctgcatcaacga
[1514]	SEQ ID NO:628 cgcaccagactcacactcat
[1515]	SOCS2
[1516]	SEQ ID NO:629 ggagctcggtcagacagg
[1517]	SEQ ID NO:630 ctaatcaagaaagtctctctggtg
[1518]	SEQ ID NO:631 cagtcaccaagccccttc

[1519] SEQ ID NO:632 aagggatggggctctttct

[1520] SEQ ID NO:633 ggagctcggtcagacagg

[1521] SEQ ID NO:634 gttccttctggtgcctctttt

[1522] DCN

[1523] SEQ ID NO:635 ggagactttaagaacctgaagaacc

[1524] SEQ ID NO:636 cggtccaacttcaccaaagg

[1525] SEQ ID NO:637 ctgtcaatgccatcttcgag

[1526] SEQ ID NO:638 gatcctttggcactttgtcc

[1527] SEQ ID NO:639 caatatcaccagcattcctcaag

[1528] SEQ ID NO:640 ctgctgattttgttgccatc

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

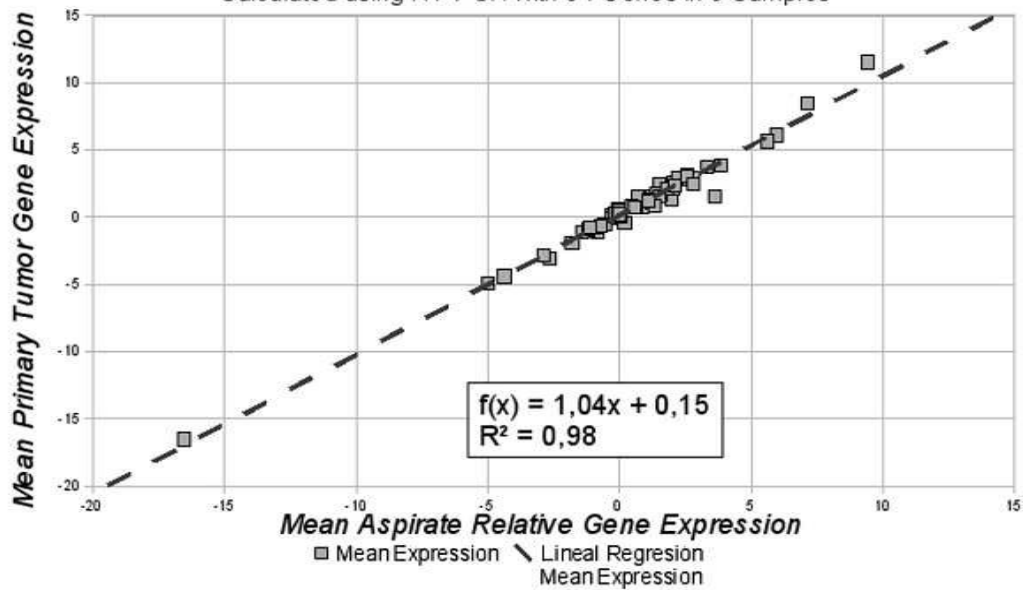
[1530] 상기 발명은 명확한 이해를 목적으로 도면과 실시예의 방식으로 일부 상세히 기술되더라도, 특정 변경과 수정이 첨부된 청구의 범위 내에서 수행될 수 있다.

도면

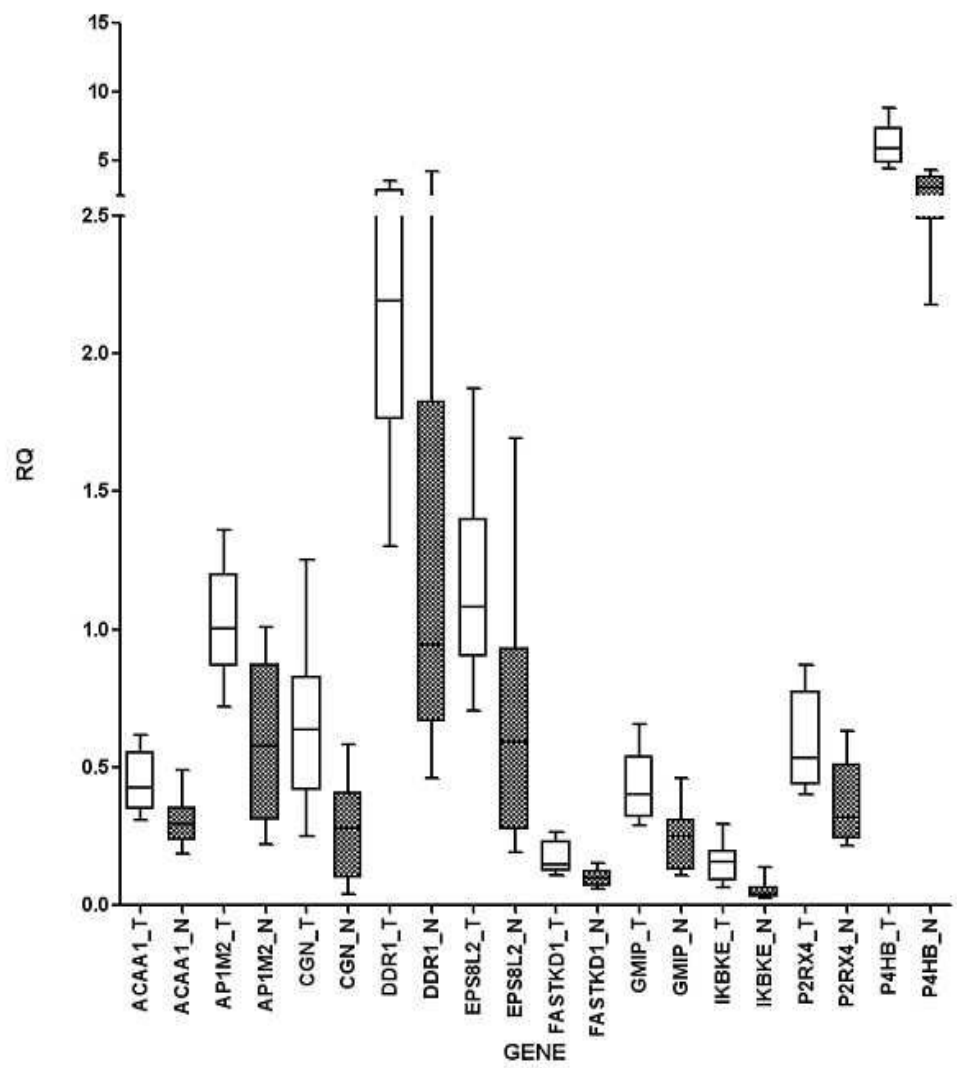
도면1

Gene Expression from Aspirates vs Primary Tumors

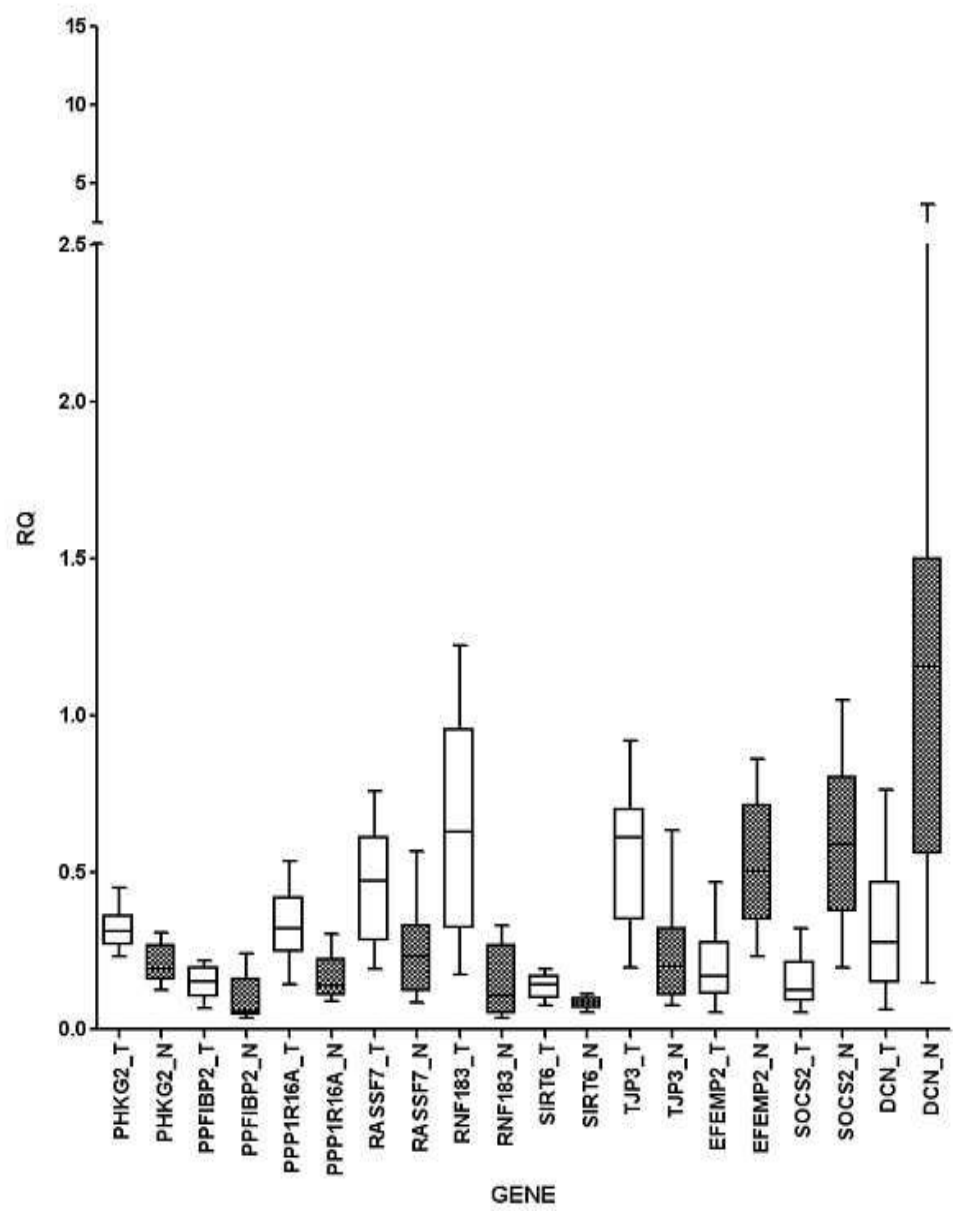
Calculated using RT-PCR with 64 Genes in 9 Samples



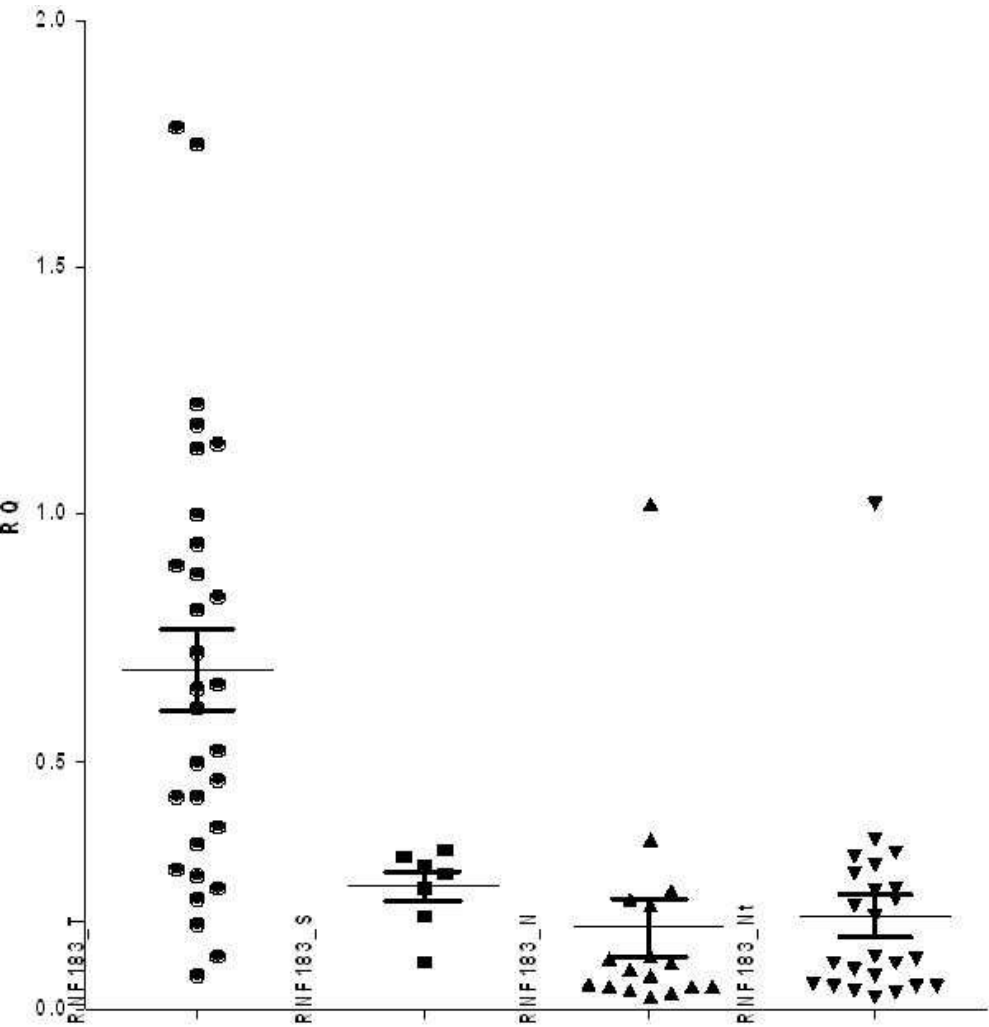
도면2a



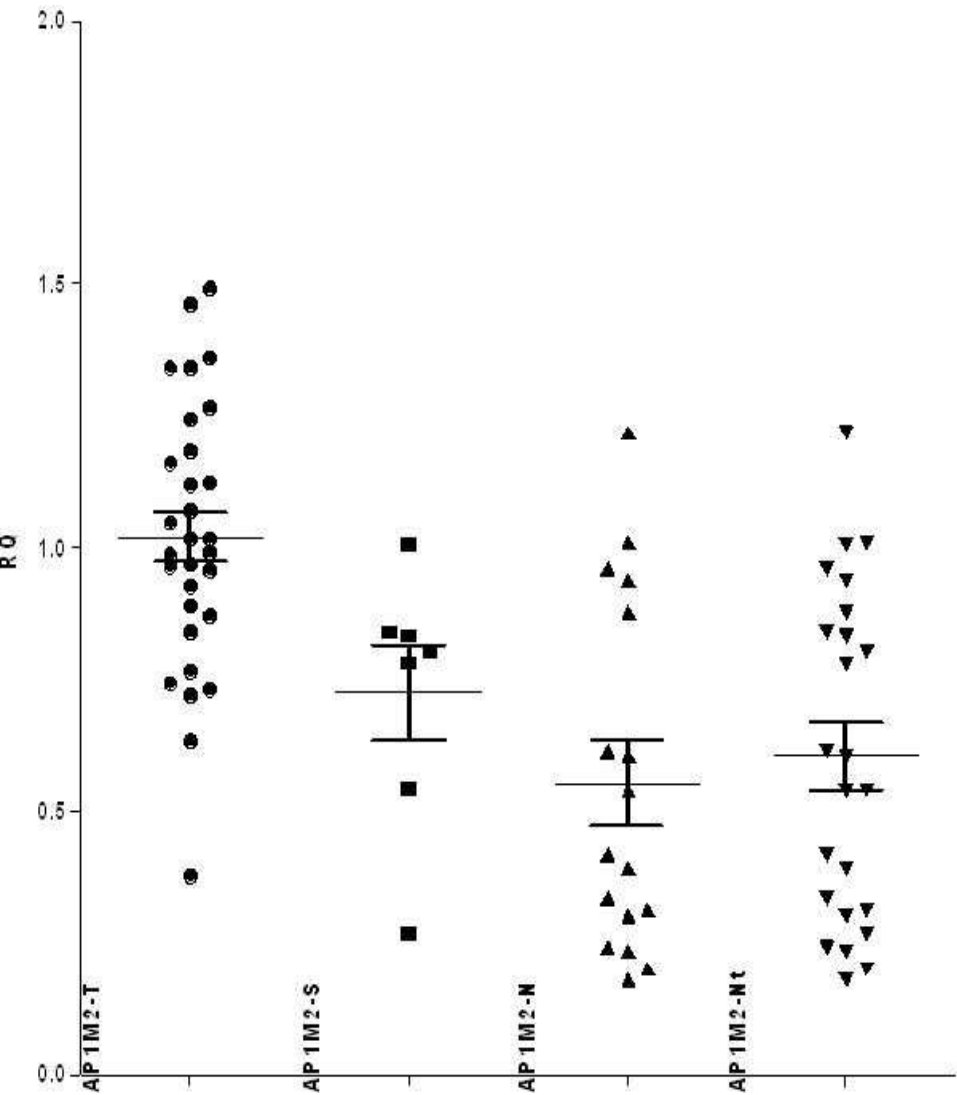
도면2b



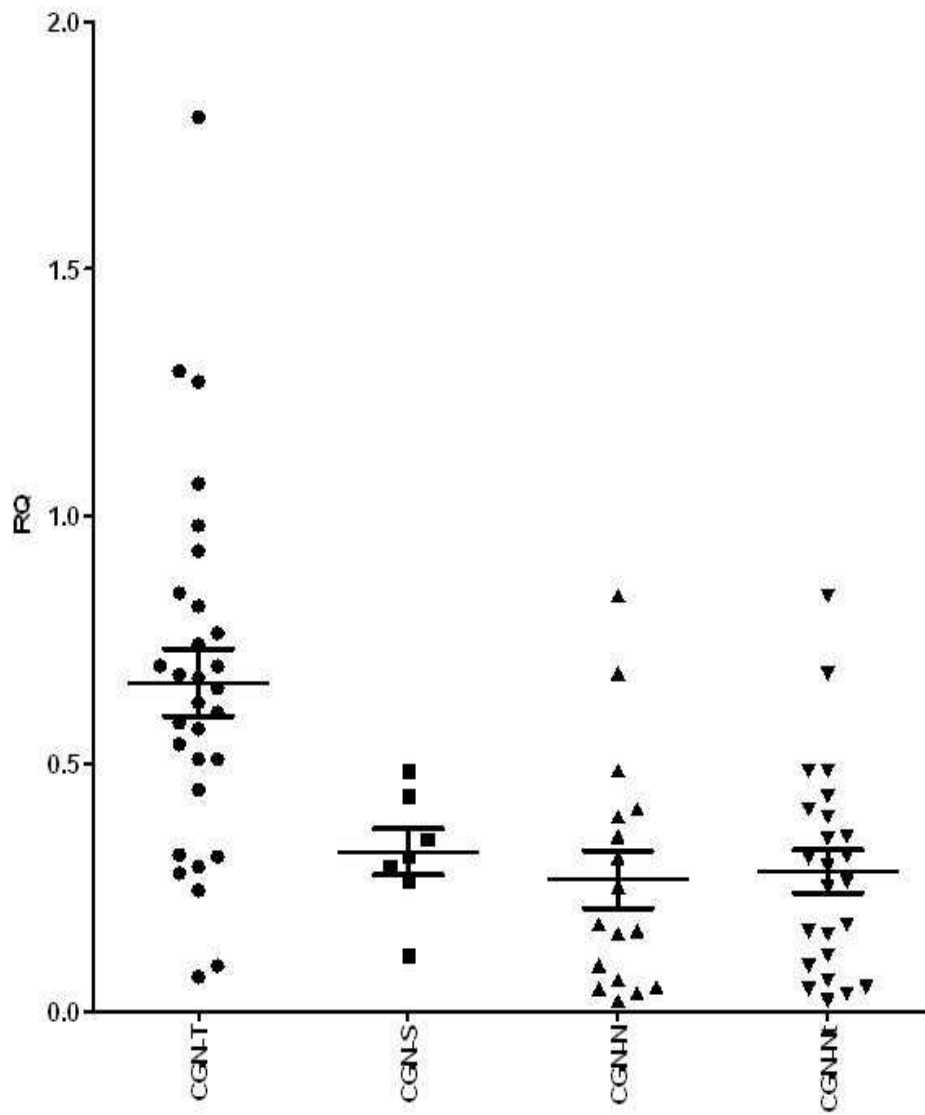
도면3



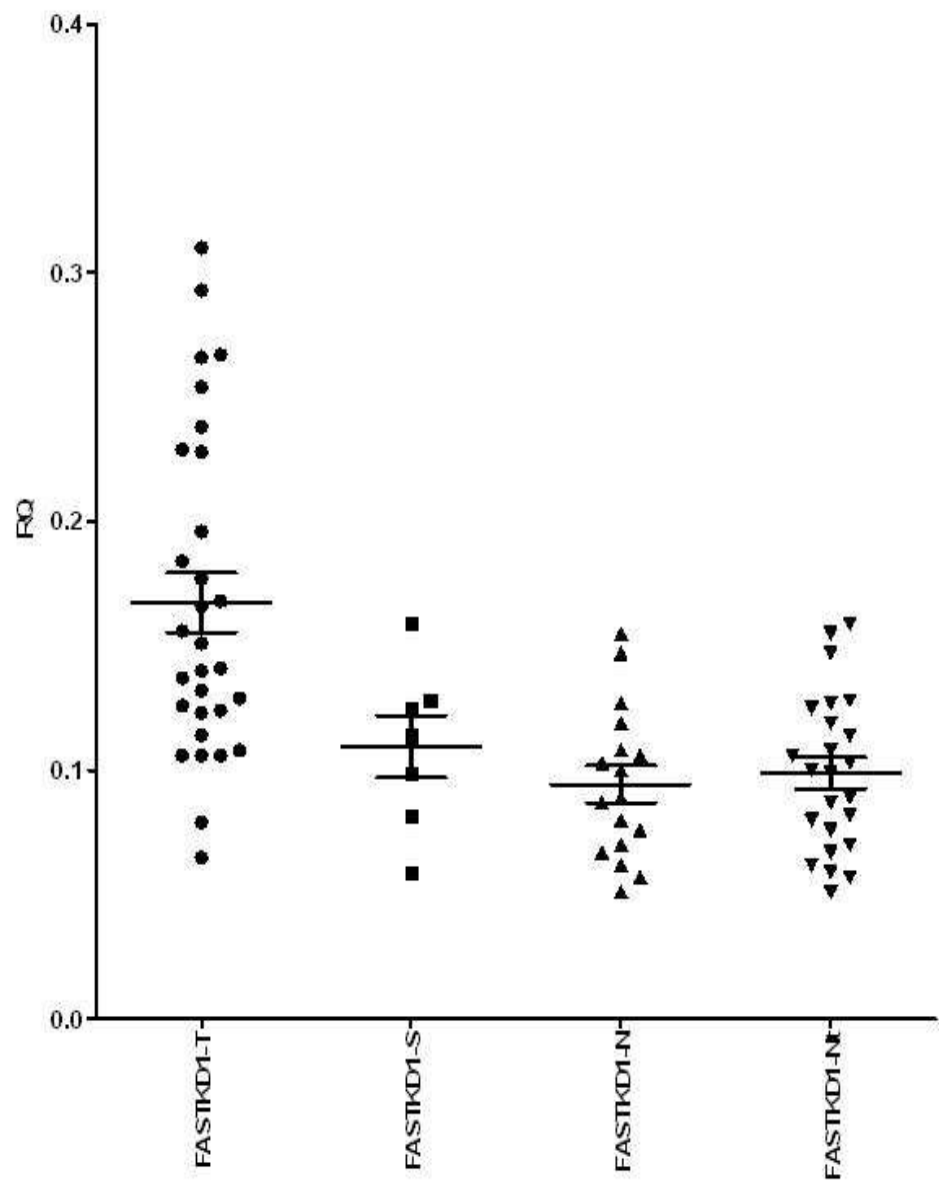
도면4



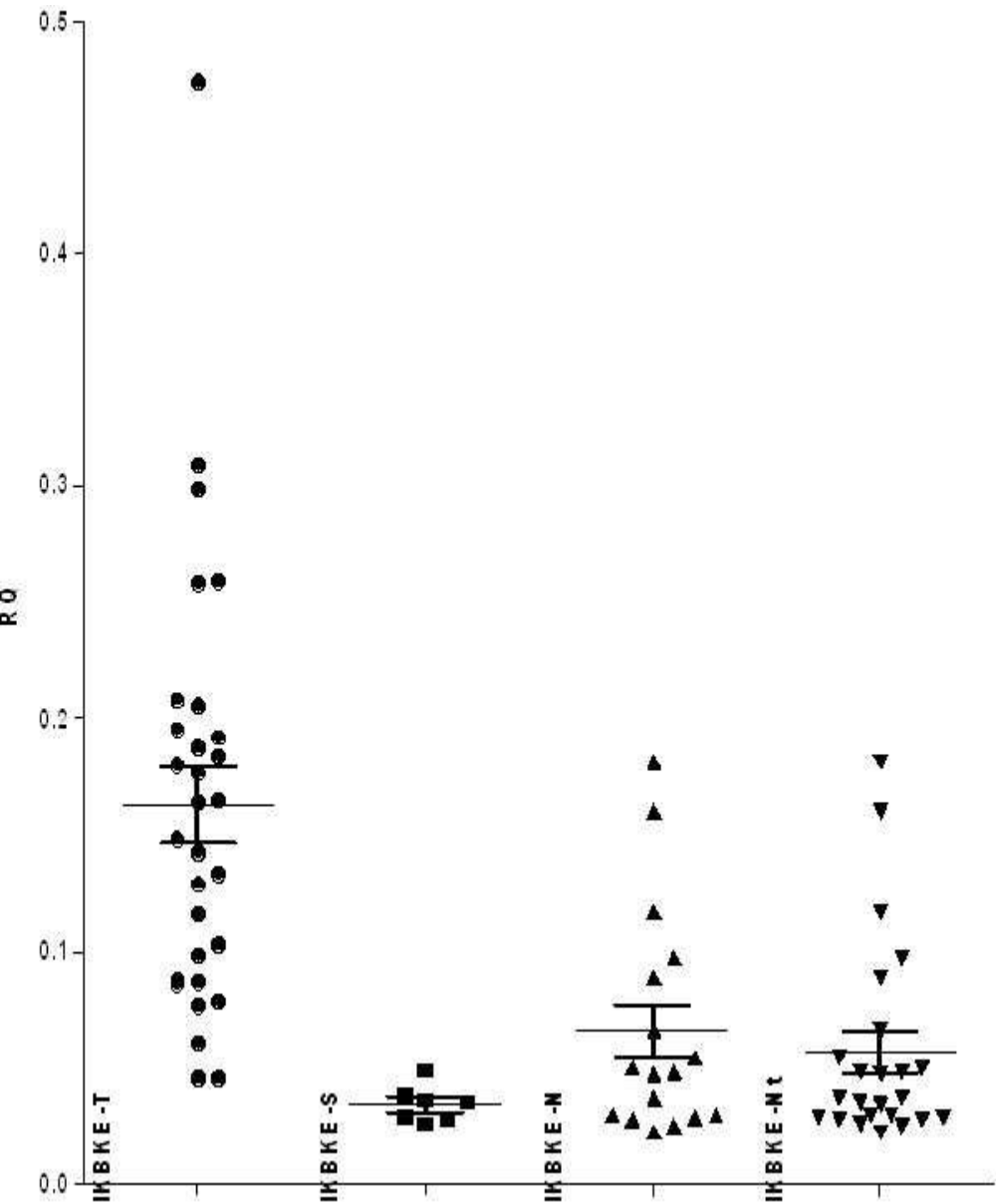
도면5



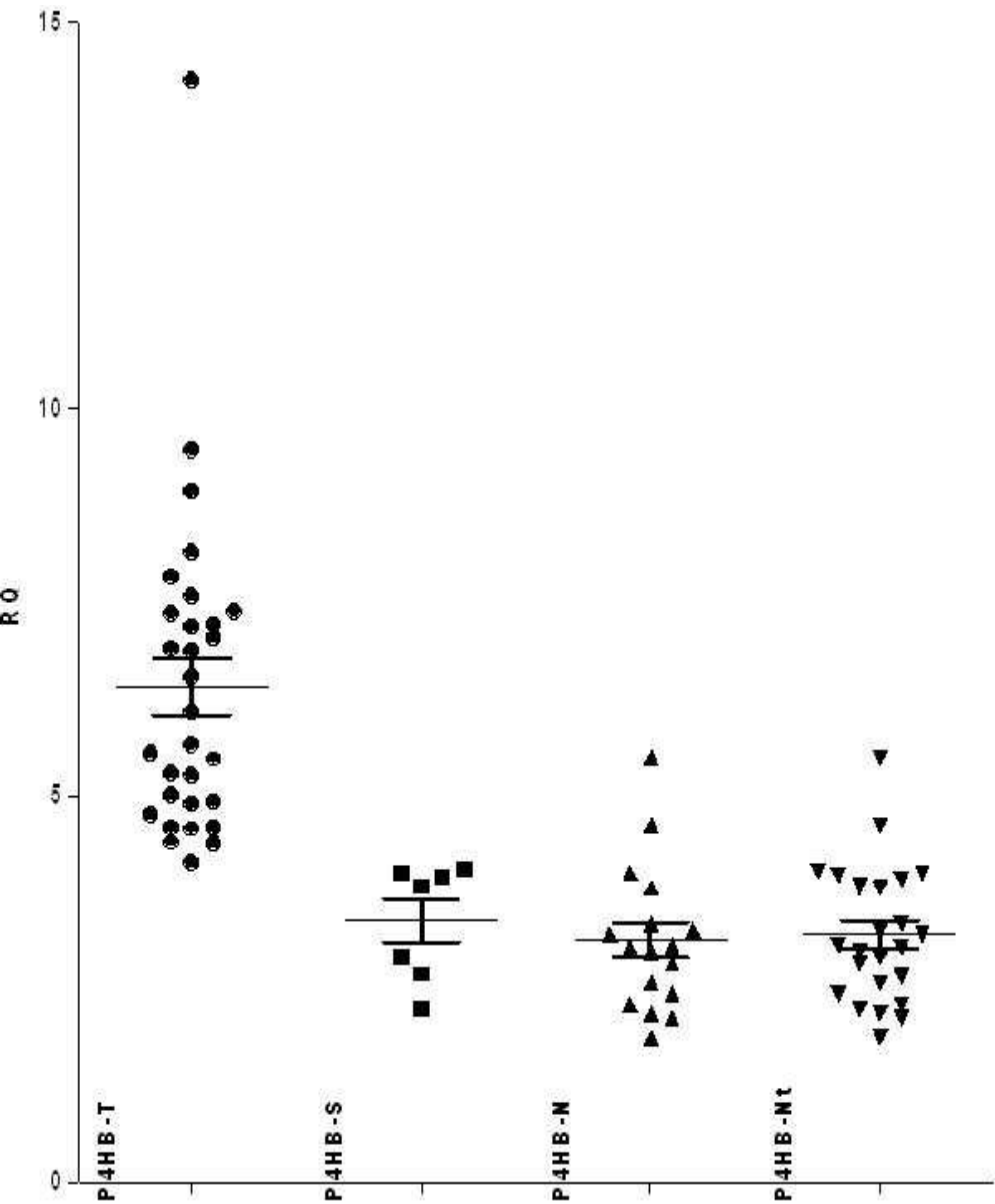
도면6



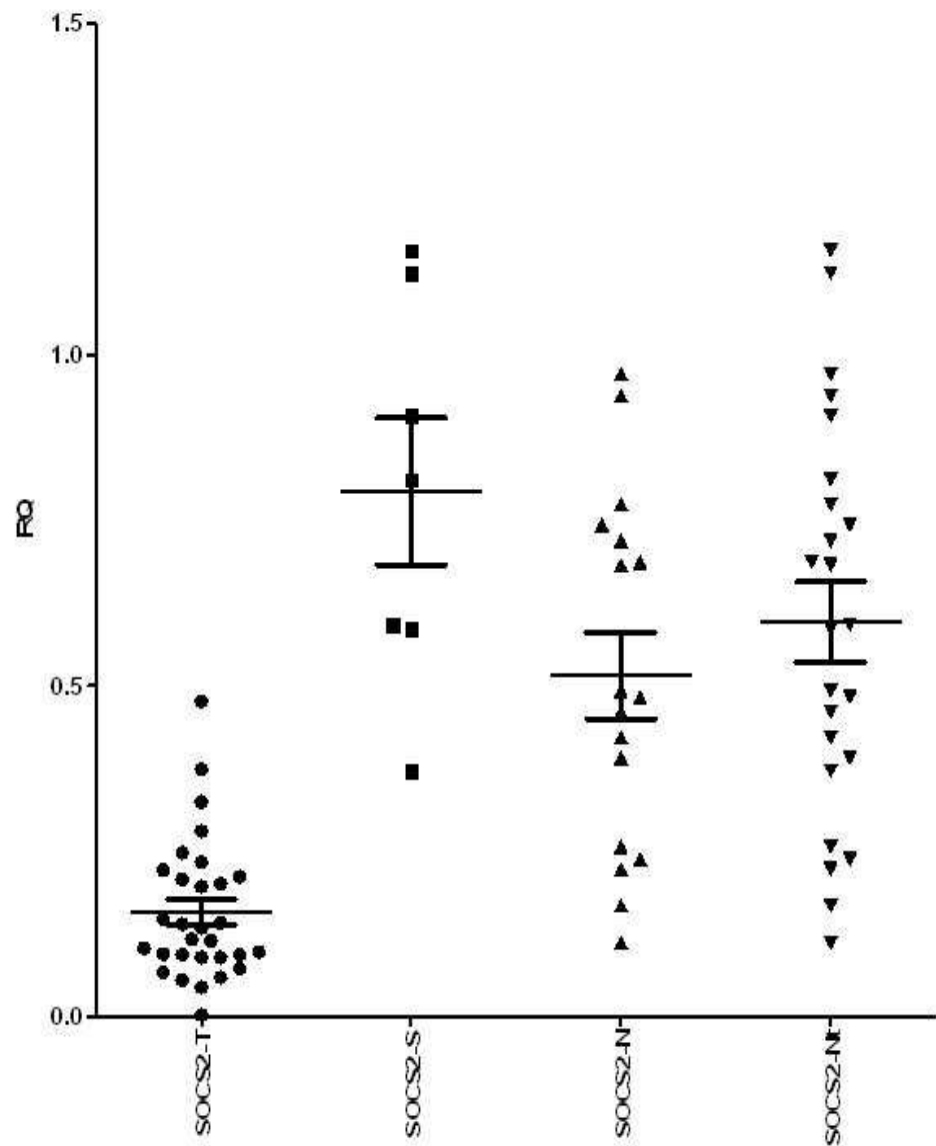
도면7



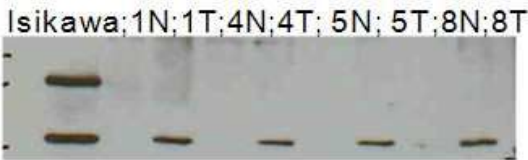
도면8



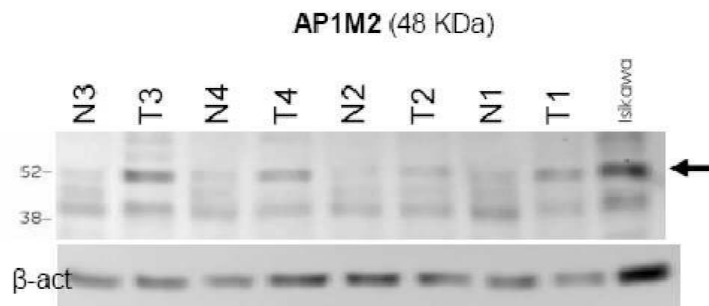
도면9



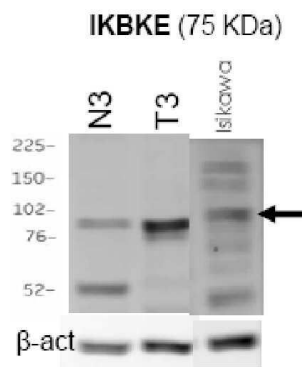
도면10



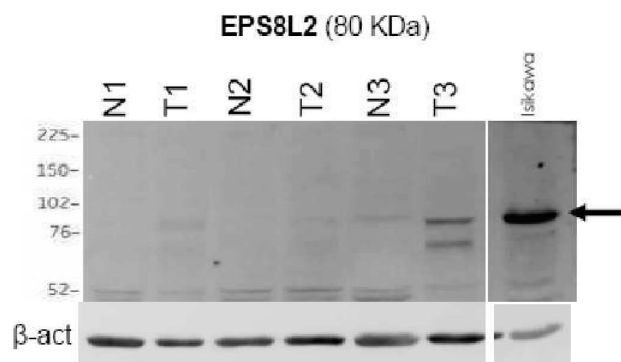
도면11



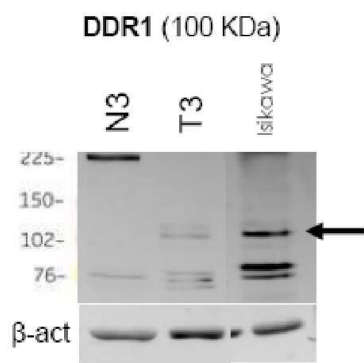
도면12



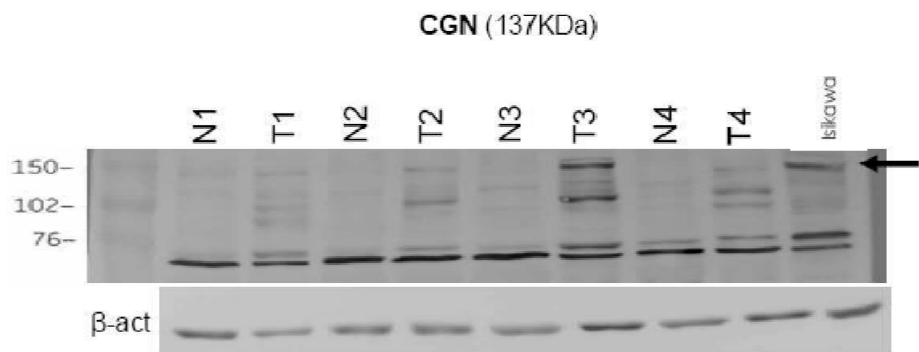
도면13



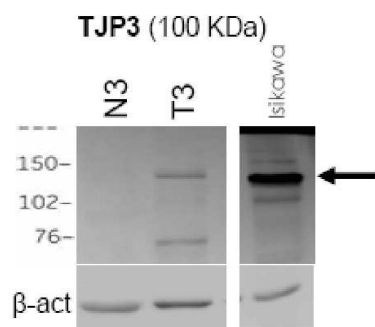
도면14



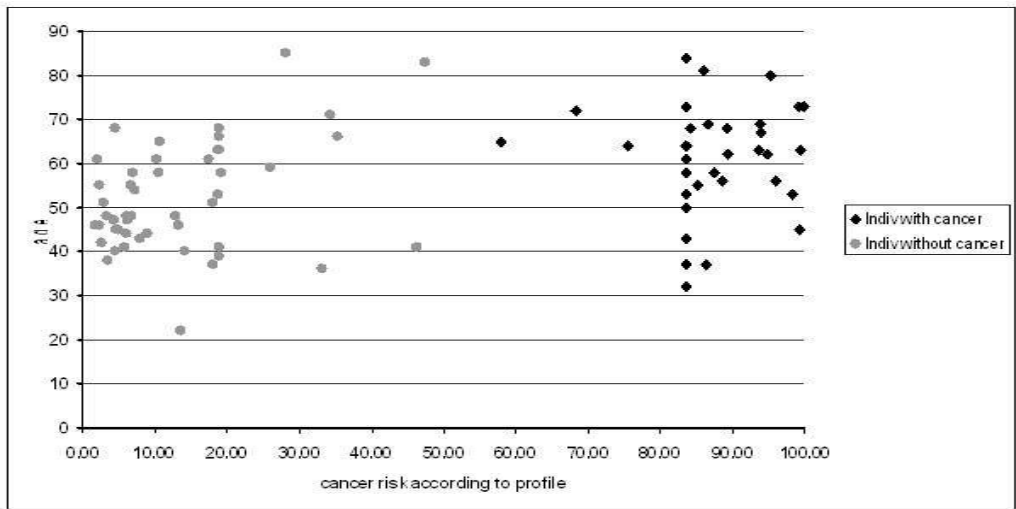
도면15



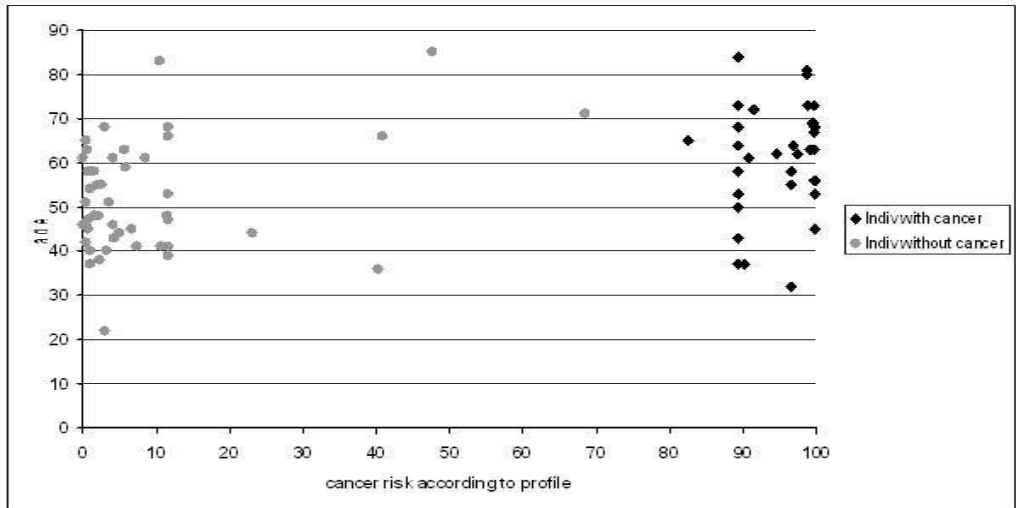
도면16



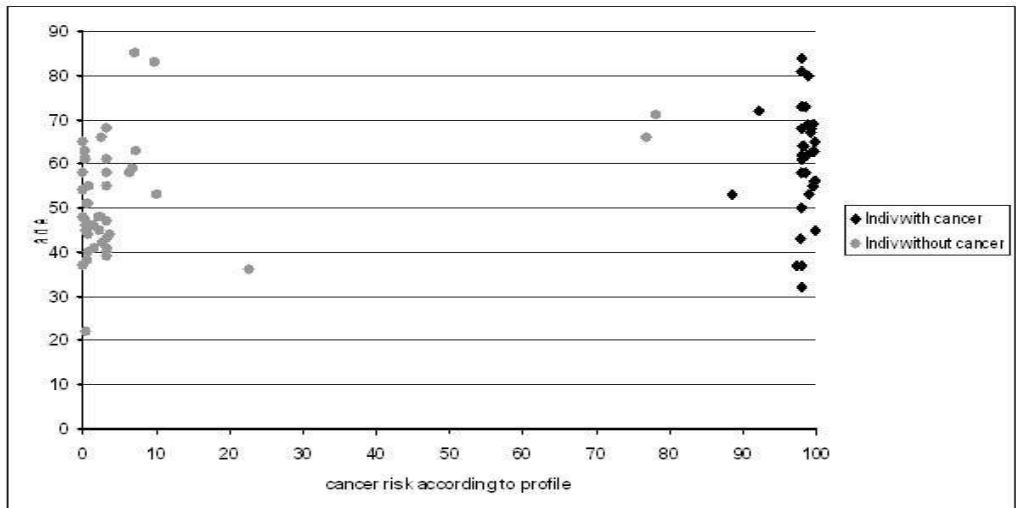
도면17



도면18



도면19



서열 목록

<110> Geadic 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 gcgcgtgtgc ggacggctgt ctgttaactc cgcggtcagt tcccggactg    60
gtggctggtc tgcagggttg acctgcgcaa tgcagaggct gcaggtagtg ctgggccacc    120
tgaggggtcc ggccgattcc ggctggatgc cgcaggccgc gccttgcttg agcggtgccc    180
cgcaggcctc ggccgcggac gtggtggtgg tgcacgggcg gcgcacggcc atctgccggg    240

cgggccgcgg cggcttcaag gacaccacc cgcagagct tctctcggca gtcattgaccg    300
cggttctcaa ggacgtgaat ctgaggccgg aacagctggg ggacatctgt gtcggaaatg    360
tgctgcagcc tggggccggg gcaatcatgg cccgaatcgc ccagtttctg agtgacatcc    420
cggagactgt gcctttgtcc actgtcaata gacagtgttc gtcggggcta caggcagtgg    480
ccagcatagc aggtggcatc agaaatgggt ctatgacat tggcatggcc tgtggggtgg    540
agtccatgtc cciggtgac agagggaacc ctggaaatat tacttcgcgc ttgatggaga    600
aggagaaggc cagagattgc ctgattccta tggggataac ctctgagaat gtggctgagc    660

ggtttggcat ttacgggag aagcaggata cctttgcctt ggcttcccag cagaaggcag    720
caagagccca gagcaagggc tgtttccaag ctgagattgt gcctgtgacc accacgggcc    780
atgatgacaa gggcaccaag aggagcatca ctgtgaccca ggatgagggt atccgcccc    840
gcaccacat ggagggcctg gccaaactga agcctgcctt caagaaagat ggttctacca    900
cagctggaaa ctctagccag gtgagtgatg gggcagctgc catctgctg gcccggaggt    960
ccaagcaga agagttgggc ctteccatcc ttgggtcctt gaggtcttat gcagtggttg   1020
gggtcccacc tgacatcatg ggcatggac ctgcctatgc catcccagta gctttgcaaa   1080

aagcagggct gacagtgagt gacgtggaca tcttcagat caatgaggcc ttgcaagcc   1140

```

aggctgccta ctgtgtggag aagctacgac tccccctga gaaggtgaac cccctggggg 1200
gtgcagtggc cttagggcac ccaactgggct gcaactggggc acgacaggtc atcacgctgc 1260
tcaatgagct gaagcgccgt gggaagaggg catacggagt ggtgtccatg tgcacgagg 1320
ctggaatggg agccgctgcc gtctttgaat accctgggaa ctgagtgagg tcccaggctg 1380
gaggcgctac gcagacagtc ctgctgctct agcagcaagg cagtaacacc acaaaagcaa 1440
aaccacatgg gaaaactcag cactgggtgt ggtggcagtg gacagatcaa ggcacttcaa 1500

ctcatttga aaatgtgaac actgatgaca tggtatagga gtgggtgggg tgttgagcca 1560
cccatcagac cctctttagc tgtgcaagat aaaagcagcc tgggtcacc aggccacaag 1620
gccatggtta attcctaagg caaggcaaat ccatggatga gaagtgaat gggcatagta 1680
aaagtgcag 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

 145 150 155 160
 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 Thr Val His Asp Asp Lys Gly Thr Lys Arg Ser Ile
 225 230 235 240
 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 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
 305 310 315 320
 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 cggcagtcac 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

gtgcctttgt 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
ctcttggtgc cctgtcatc 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 gagtgcgtg 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
agggggttca 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 ctccttctcc 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
agggcaaagg 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
taagacctca ggacccaag 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
tggggtcctg aggtcttatg 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

tctcgaagat gtccacgtca 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

gtggcatcag aaatgggtct 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

agggcaaagg tatcctgctt 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

tgaccagga tgagggtatc 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 cctttgtcca 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

cggttctcaa 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

agtgacatcc 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 cctttgcaag 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
 acagagggaa 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 ttcctatggg 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

atgccatccc 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 ttcgtcgagg 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 cagtcctgct gctctagcag caaggcagta acaccacaaa agcaaaacca 60

<210> 40

<211> 1749

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 40

ggcgcttccg caggaagaag gaagcggcgc cgccatcgcc tcccggcgct ccctccccga 60

ctcctaagtc cttcggcgc caccatgtcc gctcggctg tcttcattct ggacgttaag 120

ggcaagccat tgatcagccg caactacaag ggcatgtgg ccatgagcaa gattgagcac 180

ttcattgcctt tgctggatca gcgggaggag gaaggcgccc tggccccgct gctgagccac 240

 ggccagggtcc acttccatg gatcaaacac agcaacctct acttgggtggc caccacatcg 300
 aagaatgcc aatgcctccct ggtgtactcc ttctgtata agacaataga ggtattctgc 360
 gaatacttca aggagctgga ggaggagagc atccgggaca actttgtcat cgtctacgag 420
 ttgtggagc agtcatgga ctttggcttc ccgcagacca ccgacagcaa gatcctgcag 480
 gagtacatca ctacgagag caacaagctg gagacgggca agtcacgggt gccaccact 540
 gtcaccaacg ctgtgtcctg gcgctccgag ggtatcaagt ataagaagaa cgaggcttc 600
 attgatgtca tagagtctgt caacctgctg gtcaatgcc aacgcagcgt ctttctgagc 660

 gaaatcgtcg gtacatcaa gctcaagggt tttctgtcag gaatgccaga gctgcggctg 720
 ggctcaatg accgcgtgct cttcagctc actggccgca gcaagaaca atcagtagag 780
 ctggaggatg taaaattcca ccagtgcgtg cggctctctc gctttgaca cgaccgacc 840
 atctcttca tccgcctga tgggtacttt gagctcatgt cataccgct cagcaccag 900
 gtcaagccac tgatctggat tgagtctgtc attgagaagt tctccacag ccgcgtggag 960
 atcatggtca agccaaggg gcagtttaag aaacagtcag tggccaacgg tgtggagata 1020
 tctgtgcctg taccagcga tgccgactcc ccagattca agaccagtgt gggcagcgcc 1080

 aagtatgtc cggagagaaa cgtcgtgatt tggagtatta agtctttccc ggggggcaag 1140
 gagtacttga tgcgagccca ctttggcttc ccagtggtg aaaaggaaga ggtggagggc 1200
 cgcccccca tgggggtcaa gtttgagatc ccctacttca ccgtctctgg gatccaggtc 1260
 cgatacatga agatcattga gaaaagtggg taccaggccc tgcctgggt tcgctacatc 1320
 acccagagtg gcgattacca acttcgtacc agctagaagg gagaagagat gggggcttga 1380
 acacggggct tccttacagc ccggtatgca gatttttagag ggagggcagg tgcgggctgt 1440
 gtgtgtctgt gtgagggcag gtctggact tggcagtttc ttgtccag caccgcccc 1500

 ttctcacct ctcttatt ccataggctg ggagagaaac tctctgttc cctcgccctt 1560
 ggagctttcc ccatccctt gattttatat gaagaaatag aagagggtg tgaagtcctc 1620
 ctgcgagtg ctttcttga attacctgcc ttagcgggtg ttgcgggtcc ctcttcaca 1680
 gccgtgagc ccagaggctc 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 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 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 tccgcctcgg ctg 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

caggtccact 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

caaagtgtgc 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 cacttttctc 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
 catgcctttg ctggtacag 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
 gagtacacca 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
 ctccctggtg 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

gctgtcgggtg gtctgcggga 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

caggttgaca 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

atgaagaaat agaagagggg cttgaagtcc tcctcgcgag tgccttcttg 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 ttctatgga tcaaacacag caacctctac ttggtggcca 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 gtattctgcg 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 gtgctcttcg agctcactgg 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 APM2 protein"

<400> 64

tttcccgagg ggcaaggagt acttgatgcg agcccacttt ggcctcccca gtgtgg 56

<210> 65

<211> 5132

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 65

gagggagctc cgaggacgag ggggagggcc ggagctgcgc gtgctgcttt gcccagagccc 60

gagccccgagc ccgagccccga gcccagagccc gagccccgaac gcaagcctgg gagcgcgagag 120

cccggctagg gactcctcct atttatggag caggcaccca acatggctga gccccggggc 180

cccgtagacc atggagtcca gattcgcttc atcacagagc cagtgagtgg tgcagagatg 240

ggcactctac gtcgaggtgg acgacgcccc gctaaggatg caagagccag tacctacggg 300

gttgctgtgc gtgtgcaggg aatcgctggg cagccctttg tgggtgctca cagtggggag 360

aaaggcggtg actcctttgg ggtccaaatc aagggggcca atgaccaagg ggcctcagga 420

gtcttgagct cagatttga actccctgag aaccctact ctcaggtcaa gggatttcct 480

gccccctcgc agagcagcac atctgatgag gaggcctggg cctactggaa tggaaagcta 540

ctccgttccc actcccagc ctcactggca ggccctggcc cagtggatcc tagtaacaga 600

agcaacagca tgctggagct agccccgaaa gtggcttccc caggtagcac cattgacact 660

gtcctcctgt cttcagtga ctcactcatc aacaagttg acagtcaact tggaggccag 720

gccccgggtc ggactggcgc ccgaacacgg atgctacccc ctgaacagcg caaacggagc 780

aagagcctgg acagccgcct cccacgggac acctttgagg aacgggagcg ccagtccacc 840

aaccactgga cctctagcac aaaatatgac aaccatgtgg gcacttcgaa gcagccagcc 900

cagagccaga acctgagtc tctcagtggc tttagccgtt ctcgtcagac tcaggactgg 960

gtccttcaga gttttgagga gccgcggagg agtgcacagg accccacat gctgcagttc 1020

aaatcaactc cagacctcct tcgagaccag caggaggcag ccccaccagg cagtgtggac 1080

catatgaagg ccaccatcta tggcatcctg agggaggga gctcagaaag tgaaacctct 1140

gtgaggagga aggttagttt ggtgctggag aagatgcagc ctctagtgat ggttttctct 1200

ggttttacta aggccgtggc agggcagggt gagcttacc gaaaagtgga ggagctacag 1260

 cgaaagctgg atgaagaggt gaagaagcgg cagaagctag agccatcca agttgggctg 1320
 gagcggcagc tggaggagaa aacagaagag tgcagccgac tgcaggagct gctggagagg 1380
 aggaaggggg agggccagca gagcaacaag gagctccaga acatgaagcg cctcttggac 1440
 cagggtgaag atttacgaca tgggctggag acccaggtga tggagctgca gaacaagctg 1500
 aaacatgtcc agggctctga gcctgctaag gaggtgttac tgaaggacct gttagagacc 1560
 cgggaacttc tggaagaggt cttggagggg aaacagcgag tagaggagca gctgaggctg 1620
 cgggagcggg agttgacagc cctgaagggg gccctgaaag aggaggtagc ctcccgtgac 1680

 caggaggtgg aacatgtccg gcagcagtac cagcgagaca cagagcagct ccgcaggagc 1740
 atgcaagatg caaccagga ccatgcagtg ctggaggccg agaggcagaa gatgtcagcc 1800
 ctigtgcgag ggctgcagag ggagctggag gagacttcag aggagacagg gcattggcag 1860
 agtatgttcc agaagaaca ggaggtatctt agagccacca agcaggaact cctgcagctg 1920
 cgaatggaga aggaggagat ggaagaggag cttggagaga agatagaggt cttgcagagg 1980
 gaattagagc agggccgagc tagtgctgga gatactcgcc aggttgaggt gctcaagaag 2040
 gagctgctcc ggacacagga ggagcttaag gaactgcagg cagaacggca gagccaggag 2100

 gtggctgggc gacaccggga ccgggagttg gagaagcagc tggcggtcct gagggctcag 2160
 gctgatcgag gtcgggagct ggaagaacag aacctccagc tacaaaagac cctccagcaa 2220
 ctgcgacagg actgtgaaga ggcttccaag gctaagatgg tggccgaggc agaggcaaca 2280
 gtgctggggc agcggcgggc cgagctggag acgacgttc gggagacca ggaggaaaat 2340
 gacgaattcc gccggcgcat cctgggtttg gagcagcagc tgaaggagac tcgaggtctg 2400
 gtggatgggt gggaagcggg ggaggcacga ctacgggaca agctgcagcg gctggaggca 2460
 gagaaacagc agctggagga ggccctgaat gcgtcccagg aagaggaggg gagtctggca 2520

 gcagccaagc gggcactgga ggcacgccta gaggaggctc agcgggggct gggccgcctg 2580
 gggcaggagc agcagacact gaaccgggcc ctggaggagg aagggaagca gcgggaggtg 2640
 ctccggcgag gcaaggctga gctggaggag cagaagcggt tgctggacag gactgtggac 2700
 cgactgaaca aggagttaga gaagatcggg gaggactcta agcaagccct gcagcagctc 2760
 caggccccagc tggaggatta taaggaaaag gcccgcgagg aggtggcaga tgcccagcgc 2820
 caggccaagg attgggccag tgaggctgag aagacctctg gaggactgag ccgacttcag 2880
 gatgagatcc agaggctgag gcaggccctg caggcatccc aggtgagcgc ggacacagcc 2940

cggctggaca aagagctact ggcccagcga ctgcaggggc tggagcaaga ggcagagaac 3000
 aagaagcgtt cccaggacga cagggcccgg cagctgaagg gtctcgagga aaaagtctca 3060
 cggctggaaa cagagttaga tgaggagaag aacaccgtgg agctgctaac agatcgggtg 3120
 aatcgtggcc gggaccaggt ggatcagctg aggacagagc tcatgcagga aaggtctgct 3180
 cggcaggacc tggagtgtga caaaatctcc ttggagagac agaacaagga cctgaagacc 3240
 cggttggcca gtcagaagg ctccagaag cctagtcca gcctctctca gcttgagtc 3300
 cagaatcagt tgttcagga gcggctacag gctgaagaga gggagaagac agttctgcag 3360

 tctaccaatc gaaaactgga gcggaaagt aaagaactat ccatccagat tgaagacgag 3420
 cggcagcatg tcaatgacca gaaagaccag ctaagcctga ggggaaggc ttggaagcgt 3480
 caggtggatg aagcagaaga ggaaattgag cgactggacg gcctgaggaa gaaggcccag 3540
 cgtgaggtgg aggagcagca tgaggtcaat gaacagctcc agggccggat caagtctctg 3600
 gagaaggact cctggcgcaa agcttccgc tcagctctg agtcagctct caaaaacgaa 3660
 gggctgagct cagatgagga attcgacagt gtctacgac cctcgtccat tgcactctg 3720
 ctacggaga gcaacctaca gaccagctcc tgttagctcg tggctctcaa ggactcagaa 3780

 accaggtctg aggcctatcc cagcaagtgc tgctctgctc tgcccaccct gggttctgca 3840
 ttctatggg tgaccaatt attcagacct aagacagga ggggtcagag tgatggtgat 3900
 aaaaaaaaa aatcatcagc aataagctga tagatggact ttccactgta ggagtggaca 3960
 tttcaagcca actgagcctt ttctcaagt gccgacacct cctcatctc tcttatagt 4020
 gaaggatggt cagcattagg ctgatgggga ctgagaagga taggaaggga tagaaattgc 4080
 catgtgtata aagctttatt ctttagccct taaccctaag gctcaggga ataccctatg 4140
 ttattgtgct cctggattc ctgcaactca ttttcttcc actctggagc aggggtgagg 4200

 gaatgttatg ggtaacagac atgcaggcat ggtctaccc atttcttgc acaagtatgg 4260
 ggcccatgtg gtagtccca taccctcca gtctctatat tttgtcttc ttctttccc 4320
 ctctttgcca ttctacctt gcatTTTTTc tgcagtgc ttagccaagg caaggagata 4380
 aggatgctct tcttctttt tatactgca cattcatacc tctcaaaga ccagctttc 4440
 cccagccagg gccctcagcc ttccctgctg cccagtgat tgattgagag agctgttggg 4500
 gtttctctgc caatgacccc tgggagaggg actttggtag ggtcatgata aagtggcggg 4560
 ggtctggtcc tgetcagggt ttctatcctt cctctctcc cctctctgt actgtggata 4620

 tggttataag gtggttgac ctgggagccc tgacaactgg ctgcacaaat tccaaaagta 4680
 aaggtgtcag tcctgtggc ctctcttggg gcttctctga ccacatgtgc ccaacttcaa 4740
 taagagaacc aagggacct cattttctga ggtgcttggc tctgattcag ggctttgcaa 4800

ggggttagaa gctgactgta aaaatgggaa gaggcaacgg aagacattta ttctccttt 4860
 ggattttggg gagaaccaag ccctggtagg gaagaggtaa gggggatgat tcacctccat 4920
 atttcctaag caggttgat agggagccgg tggcaggagg aaggctgttt tcacaaatga 4980
 cttgtaatgt cgigattaaa aaaattccia tattcttctg caaatcaaac gtcttttccc 5040

aatccaatcc agccttggtt ttattttaaa ttaaataatta aaattacaca ttatattga 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 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 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 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 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 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	960
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

cagacctcct 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 cagaggtttc 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

agtcggtgc actcttctgt 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

gctgctctc 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

cattttcttc 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

tgcagggttt 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 tccaagttg 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
 tgagcctgct aaggaggtgt 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 cgaggaaaaa 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 atatttccta agcaggttgt ataggagacc 60

<210> 92

<211> 4838

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 92

gtcttccct cgtgggccct gagcgggact gcagccagcc ccctggggcg ccagctttga 60

ggccccgac agctgctctc gggagccgcc tccgacacc cgagccccgc cggcgccctcc 120

cgctcccggc tcccggtcc ttgctccctc cgctccccc gcccctcgcc ccgccgcaa 180

gaggccccgc tcccggtcg gacgcctggg tctgccggga agagcgatga gaggtgtctg 240

aaggtggcta ttactgagc gatggggttg gacttgaagg aatgccaaga gatgctgccc 300

ccacccctt aggcccgagg gatcaggagc tatgggacca gaggccctgt catctttact 360

gtgctgctc ttggtggcaa gtggagatgc tgacatgaag ggacattttg atcctgcaa 420

gtgccctat gccctgggca tgcaggaccg gaccatccca gacagtgaca tctctgcttc 480

cagctcctgg tcagattcca ctgccgcccg ccacagcagg ttggagagca gtgacgggga 540

tggggcctgg tgccccgag ggtcgggtgt tcccaaggag gaggagtact tgcaggtgga 600

tctacaacga ctgcacctgg ttgctctggt gggcacccag ggacggcatg ccgggggcct 660

gggcaaggag ttctcccga gctaccggt gcgttactcc cgggatggtc gccgctggat 720

gggctggaag gaccgctggg gtcaggaggt gatctcaggc aatgaggacc ctgaggagat 780

ggtgctgaag gaccttgggc ccccatggt tgcccactg gttcgcttct accccgggc 840

tgaccgggtc atgagcgtct gtctgcgggt agagctctat ggctgcctct ggagggatgg	900
actctgtct tacaccgcc ctgtggggca gacaatgtat ttatctgagg ccgtgtacct	960
caacgactcc acctatgacg gacataccgt gggcggactg cagtatgggg gtctgggcca	1020
gctggcagat gggtgggtgg ggctggatga ctttaggaag agtcaggagc tgcgggtctg	1080
gccaggtat gactatgtgg gatggagcaa ccacagcttc tccagtggct atgtggagat	1140
ggagtttag tttagccgc tgaggccctt ccaggctatg caggccact gtaacaacat	1200
gcacacgtg ggagccctc tgcctggcgg ggtggaatgt cgcttccgc gtggccctgc	1260
catggcctgg gagggggagc ccatcgcca caacctaggg ggcaacctgg gggacccag	1320
agccgggct gtctcagtgc cccttggcgg ccgtgtggct cgctttctgc agtgccgctt	1380
cctctttgcg gggccctggt tactcttcag cgaatctcc ttcattctctg atgtggtgaa	1440
caattctct ccggcactgg gaggcacctt cccgccagcc ccctggtggc cgcctggccc	1500
acctccacc aacttcagca gcttgagct ggagcccaga ggccagcagc ccgtggccaa	1560
ggccgagggg agcccgaccg ccattctcat cggtgcctg gtggccatca tctgtctct	1620
gtgtctcacc attgcccata tgctctggcg gtgtcactgg cgcaggtcc tcagcaaggc	1680
tgaacggagg gtgttggaag aggagctgac ggttcacctc tctgtccctg gggacactat	1740
cctcatcaac aaccgccag gtcttagaga gccacccccg taccaggagc cccggcctcg	1800
tgggaatccg cccactccg ctccctgtgt cccaatggc tctgcctaca gtggggacta	1860
tatggagcct gagaagccag gcgccccgt tctgccccca cctccccaga acagctccc	1920
ccattatgcc gaggtgaca ttgttacct gcagggcgtc accgggggca acacctatcc	1980
ccattatgcc gaggtgaca ttgttacct gcagggcgtc accgggggca acacctatgc	2040
tgtgcctgca ctgccccag gggcagtcgg ggtatgggcc cccagagtgg atttccctgc	2100
tgtgcctgca ctgccccag gggcagtcgg ggtatgggcc cccagagtgg atttccctgc	2160
atctcgactc cgcttcaagg agaagcttgg cgagggccag tttggggagg tgcacctgcg	2220
atctcgactc cgcttcaagg agaagcttgg cgagggccag tttggggagg tgcacctgtg	2280
tgaggctgac agccctcaag atctggttag tcttgatttc cccctaatg tgcgtaagtg	2340
tgaggctgac agccctcaag atctggttag tcttgatttc cccctaatg tgcgtaaggg	2400
acaccctttg ctggtagctg tcaagatctt acggccagat gccaccaaga atgccagggg	2460
acaccctttg ctggtagctg tcaagatctt acggccagat gccaccaaga atgccaggaa	2520
tgatttcctg aaagaggta agatcatgtc gaggtcaag gacccaaaca tcattcgga	2580
tgatttcctg aaagaggta agatcatgtc gaggtcaag gacccaaaca tcattcggt	2640
gctgggcgtg tgtgtcagg acgacccct ctgcatgatt actgactaca tggagaacct	2700

gctgggcgtg tgtgtgcagg acgaccccct ctgcatgatt actgactaca tggagaacgg 2760

cgacctcaac cagtctcctca gtgcccacca gctggaggac aaggcagccg agggggccgg 2820

cgacctcaac cagtctcctca gtgcccacca gctggaggac aaggcagccg agggggcccc 2880

tggggacggg caggctgcgc agggggccac catcagctac ccaatgctgc tgcattgtgc 2940

tggggacggg caggctgcgc agggggccac catcagctac ccaatgctgc tgcattgtgc 3000

agcccagatc gcctccggca tgcgtatct ggccacactc aactttgtac atcgggacgc 3060

agcccagatc gcctccggca tgcgtatct ggccacactc aactttgtac atcgggacct 3120

ggccacgcgg aactgcctag ttggggaaaa ttccaccatc aaaatcgag actttggcct 3180

ggccacgcgg aactgcctag ttggggaaaa ttccaccatc aaaatcgag actttggcat 3240

gagccggaac ctctatgctg gggactatta ccgtgtgcag ggccgggcag tgctgccccat 3300

gagccggaac ctctatgctg gggactatta ccgtgtgcag ggccgggcag tgctgccccat 3360

ccgttgatg gcctgggagt gcattctcat ggggaagtgc acgactgcga gtgacgtgat 3420

ccgttgatg gcctgggagt gcattctcat ggggaagtgc acgactgcga gtgacgtgtg 3480

ggccttttgt gtgacctgt gggaggtgct gatgctctgt agggcccagc cctttgggtg 3540

ggccttttgt gtgacctgt gggaggtgct gatgctctgt agggcccagc cctttgggca 3600

gctcaccgac gagcaggta tcgagaacgc gggggagtgc ttccgggacc agggccggca 3660

gctcaccgac gagcaggta tcgagaacgc gggggagtgc ttccgggacc agggccggca 3720

ggtgtacctg tcccgccgc ctgctgccc gcagggccta tatgagctga tgcttcggca 3780

ggtgtacctg tcccgccgc ctgctgccc gcagggccta tatgagctga tgcttcgggtg 3840

ctggagccgg gactctgagc agcgaccacc cttttccag ctgcatcggt tcctggcatg 3900

ctggagccgg gactctgagc agcgaccacc cttttccag ctgcatcggt tcctggcaga 3960

ggatgcactc aacacggtgt gaatcacaca tccagctgcc cctccctcag ggagcgatcc 4020

aggggaagcc agtgacacta aaacaagagg acacaatggc acctctgccc ttccctccc 4080

gacagcccat cacctctaat agaggcagt agactgcagg tgggctgggc ccaccaggg 4140

agctgatgcc ctttctccc ttctggaca cactctcatg tccccttct gtcttctctt 4200

cctagaagcc cctgtgccc accagctgg tcctgtggat gggatcctct ccacctct 4260

ctagccatcc cttgggggag ggtggggaga aatataaggat agacactgga catggcccat 4320

tggagacct gggcccaact ggacaacact gattcctgga gaggtggctg cggcccccagc 4380

ttctctctcc ctgtcacaca ctggaccca ctggctgaga atctgggggt gaggaggaca 4440

agaaggagag gaaaatgttt ctttgtcct gtcctgtac ttgtcctcag cttgggcttc 4500
 ttctcctcc atcacctgaa acactggacc tgggggtagc cccgccccag ccctcagtca 4560
 cccccacttc ccacttgacg tctttagctt agaacttctc taagcctata cgtttctgtg 4620
 gagtaaatat tgggattggg gggaaagagg gagcaacggc ccatagcctt ggggttggac 4680
 atctctagt tagctgccac attgattttt ctataatcac ttggggtttg tacatttttg 4740
 gggggagaga cacagatttt tacactaata tatggaccta gcttgaggca attttaatcc 4800
 cctgcactag gcaggtaata ataaaggttg agttttcc 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 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 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 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 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 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
 Gly Gly Asn Thr Tyr Ala Val Pro Ala Leu Pro Pro Gly Ala Val Gly
 545 550 555 560
 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
 Lys Gly His Pro Leu Leu Val Ala Val Lys Ile Leu Arg Pro Asp Ala
 610 615 620
 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 tccagtcct 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

tactcctct ccttgggaaa 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 tggagtcgtt 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 cacatagtca 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 catgttgta 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

acctcccacc 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 aggatgatg 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 ctctgctg 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
 accgcccagg 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

acagcagggtt 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

gtcaggaggt 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 atgactttag 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

agtttgagtt 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

cttgagctg gagcccag 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

agggtgttg 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 acatctctag 60

<210> 125

<211> 3156

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 125

actccgaac ctgtcgtca ggttcctect ctcccggccc cgccccggcc cggccccgcc 60

gagcgtccca cccgcccgcg ggagacctgg cgccccggcc gaggcgcgaa cagacggacg 120

caccggcgag cgccgagggg acaggccgag cgcggggcgc cggaggcagg tgtgggacag 180

gcactggcct cagaccgggg ccacactgag gtctgccctt ctcccgtgg ccgccacca 240

agacaccatg agccagtcgg gggccgtgag ctgctgcccg ggtgccacca atggcagcct 300
 gggccggtcc gacggtgtgg ccaagatgag cccaaggac ctgtttgagc agaggaagaa 360
 gtattccaac tccaacgtca tcatgcacga gacctcgag taccacgtcc agcacctggc 420
 cacattcatc atggacaaga gcgaagccat cacgtctgtg gacgacgcca tccggaagct 480
 ggtgcagctg agctccaagg agaagatctg gaccaggag atgctgctgc aggtgaacga 540
 ccagtcgctg cggctgctgg acatcgagtc acaggaggag ctggaagact tcccgtgcc 600

 cacggtgcag cgcagccaga cggctctcaa ccagctgcgc taccgtctg tgctgctgct 660
 cgtgtgccag gactcggagc agagcaagcc ggatgtccac ttcttccact gcgatgaggt 720
 ggaggcagag ctggtgcacg aggacatcga gagcgcgttg gccgactgcc ggctgggcaa 780
 gaagatgcgg ccgcagaccc tgaagggaca ccaggagaag attcggcagc ggcagtccat 840
 cctgcctcct ccccagggcc cggcgcccat ccccttccag caccgcggcg gggattcccc 900
 ggaggccaag aatcgctgg gcccgaggt gccactcagc gagccaggtt tccgccgtcg 960
 ggagtcgcag gaggagccgc gggccgtgct ggctcagaag atagagaagg agacgcaaat 1020

 cctcaactgc gccctggagc acatcgagtg gtttgtggcc cggtgcaga aggcagccga 1080
 ggctttcaag cagctgaacc agcggaaaaa ggggaagaag aagggaaga aggcgccagc 1140
 agaggcgctc ctacactgc gggcacggcc cccctctgag ggcgagttca tcgactgctt 1200
 ccagaaaatc aagctggcga ttaacttgct ggcaaagctg cagaagcaca tccagaacct 1260
 cagcgccgag gagctcgtgc acttctctt cgggcctctg gacctgatcg tcaacacctg 1320
 cagtggccca gacatcgac gtcctgtctc ctgccactg ctctcccag atgccgtgga 1380
 ctctctgcgc ggccacctgg tccctaagga gatgtcgtg tgggagtcac tgggagagag 1440

 ctggatgcgg cccgttccg agtgcccg gcgagccacag gtgcccctct acgtgcccga 1500
 gtccacagc ggtgggagc ctctgtgga tgtgtgcag gaggccccct gggaggtgga 1560
 ggggctggcg tctccccca tcgaggaggt gattccagt agccgacagt ccataagaaa 1620
 ctcccagaag cacagcccca ctccagagcc ccccccccg ggggatgccc taccaccagt 1680
 cagctcccca catactcaca ggggtacca gccaacacca gccatggcca agtacgtcaa 1740
 gatcctgtat gacttcacag ccgaaatgc caacgagcta tcggtgtca aggatgaggt 1800
 cctagaggtg ctggaggagc gccggcagt gtggaagctg cgcagccgca gcggccaggc 1860

 ggggtacgtg ccctgaaca tcctaggcga ggcgcgaccg gaggacgccg gcgccccgtt 1920
 cgagcaggcc ggtcagaagt actggggccc cgccagccc acccacaagc taccaccaag 1980
 ctccccggg aacaagacg agctcatgca gcacatggac gaggtcaac acgagctcat 2040
 ccgaaaaatc agcaacatca gggcgagcc acagaggcac ttccgctgg agcgagcca 2100

gccccgtgagc cagccgctca cctacgagtc ggggtccggac gaggtccgcg cctggctgga 2160
agccaaggcc ttcagcccg cggatcgtgga gaacctgggc atcctgaccg ggccgcagct 2220
cttctccctc aacaaggagg agctgaagaa agtgtgcggc gaggaggcg tccgctgta 2280

cagccagctc accatgcaga aggccttcct ggagaagcag caaagtgggt cggagctgga 2340
agaactcatg aacaagtttc attccatgaa tcagaggagg ggggaggaca gctaggccca 2400
gtcgccttgg gctggggcct gcggagggga agcccacca caatgcatgg agtattattt 2460
ttatatgtgt atgtattttg tatcaaggac acggaggggg tgtggtgctg gctagaggtc 2520
cctgccccctg tctggaggca caacgcccct cttaggcca aacagtacc aaggcctcag 2580
cccacaccaa gactaatctc agccaaacct gctgcttggg ggtgccagcc cttgtccac 2640
cttctcttga ggccacagaa ctccctgggg ctggggcctc tttctctggc ctcccctgtg 2700

cacctggggg gtcttgccc ctgtgatgt ccccatccc caccacttc tacatccatc 2760
cacacccag ggtgagctgg agctccaggc tggccaggct gaacctcgca cacacgcaga 2820
gttctgctcc ctgagggggg cccgggaggg gctccagcag gaggccgtgg gtgccattcg 2880
ggggaaagtg gggaacgac acacacttca cctgcaaggg ccgacaacgc aggggacacc 2940
gtgccggctt cagacactcc cagcggccac tcttacaggc ccaggactgg agctttctct 3000
ggccaagttt caggccaatg atccccgat ggtgttgggg gtgctggtgt gtcttggtgc 3060
ctggacttga gtctaccct acagatgaga ggtggctgag gcaccagggc taagcaatta 3120

aaccagttaa gtctcccagg aaaaaaaaaa 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 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 Pro Gln Gly Pro Ala Pro Ile
 195 200 205
 Pro Phe Gln His Arg Gly 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 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 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

gtggccccgg 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

gagccagtcc ggggccgtg 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

cgacggtgtg gccaagatga g 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
cgtgggtactg 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
ctccaacgtc 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 tcttcactg 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 tcctggtgc 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 atcgcggtggg 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

gtccagggcg 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

ggtggagggg ctggcgctc 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
gcttccccggg 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 catcgagagc gcgttgcccg 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
gtctcgtgtgc caggactcgg 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 ctcacatgc agaaggcctt cctggagaag cagcaaag 48
<210> 152
<211> 2767
<212> DNA
<213> Homo Sapiens
<400> 152
ataaacctg agatatgagg gttgggcgag acatccgagc ctgtttcgtt ccgtgttggg 60
accaggaata accctgactt ctgagctttc ataaccacag gatcctccag aaaatttgcg 120
gcgcgctgag ggaaacctt gctgaagctg tacattggaa tgcgtttaca gtcattgtaa 180
tggaagcaaa atacatgaag gaaaaactgt tatttgtatc cctgcttatt gcacctgacg 240
actagtgtga gatggttttg ttacctaag aaaacttgtg atataaatga aaaaaacacc 300
tgttttccta gagtcattgg ttacaaatat gcttcgtcta agagctatgt gtccattctc 360

ctggagagtg tticaatttc gacccatcag ttgtgaacca ctaattattc agatgaataa 420
 gtgtacagat gaggagcaaa tgtttggttt tattgaaaga aacaaagcca tactttcaga 480
 aaagcaagtg ggatgtgcat ttgatatgct ttggaagctt caaaagcaga agaccagcct 540
 gttaaaaaat gctgagtatg tcagagacca tcctcaattt cttactcttc ataatttagc 600

tacaaataaa ttcaaattaa tgaatgacga taccttggtg aatgtgttat acgtcacaca 660
 acagtttgct ggtgaggccc atgacccgct agttgaagca ctagttacag aagcatggag 720
 aaggctagaa aggtttgata ttaactgct ctgagaattt tcctcttgcc tagcagatca 780
 gcatttgat tttagtccat taatgggaaa aatagctgat attgttcata ggaacttgga 840
 aaccacacag gacttaagtt cttgtctgt cttgatggtc aacatatctt ctttaatatc 900
 acgacatttt caacaacaac tggatgaaca aacagaactt ctttttgaca ccatagattc 960
 ttctgaggtc aacgttgcaa aaagcatagc aaagtctctt cgaaatgtta gatatcgta 1020

tcaaccacta ttagaaagat gtaataacgt atttttaagt aatgtggacc accttgattt 1080
 ggattccatc agtaaaatac ttagtgtata caaatttcta caatttaata gttttgaatt 1140
 tattataatg gctaaaaaga agctaactga aatgattcct ctgtgtaatc atcctgctag 1200
 ctttgtaaaa ttgtttgtag cattgggacc cattgcagga cctgaagaaa agaaacaact 1260
 taaatcaact atgttattga tgtcagagga cctaactggc gagcaagccc tggcagtgtt 1320
 gggagcaatg ggagatatgg aaagcagaaa ctcatgtctg attaaaagag ttacttcagt 1380
 tctgcataaa catttgatg gctataaacc attagagttg ttgaagataa ctcaagaatt 1440

aacttttctg catttccaaa ggaaggagt ttgtgcgaaa cttagagaat tactgcttag 1500
 ttatttgaaa aatagtttca taccaactga ggtgtctgtt ctggtccgtg ctatttcctt 1560
 gctcccttct ctcacttgg acgaagtggg gatatcccga attgaagccg ttttaccaca 1620
 gtgtgacct aataacctga gtagttttgc cacatctgtt ttaagatgga ttcagcatga 1680
 tcacatgtat ttggataata tgactgcgaa acaactgaaa ctacttcaa aattagatca 1740
 ctatggtcgt cagagactac aacacagcaa cagtttggat ctgttacgga aggaacttaa 1800
 atctctcaaa ggaaacacgt ttctgagtc acttcttgaa gaaatgattg ctactttaca 1860

gcatttcatt gatgatatta attacataaa tgttggggag attgcatctt ttatttctag 1920
 tactgattac ctgactactt tgctactaga taggtagacc tcagtggctg ttcagcagat 1980
 tgaaaagatc catcctttta caatccctgc tattattcgt ccattcagcg tattgaacta 2040
 tgatccacct caaagggatg aatttttggg aacttgcgtg caacatctta attcttactt 2100
 aggtatattg gatcctttta tattagtgtt tcttgggttc tctttggcca cacttgaata 2160
 tttccagaa gatctgctaa aggcaatttt taacatcaaa ttcttagcta gattggattc 2220

tcaacttgaa agtattgggtg gcatggatgg aacacaacag cagattttta aaatgttagc 2280

agaggtaacta ggaggaatca attgtgtaaa agcctcgggtt cttacgcctt attaccacaa 2340

agtagatttt gagtgtatct tggataaaag aaaaaaacct cttccgtatg gaagccataa 2400

tatagcattg ggacaactac cagaaatgcc ctgggaatca aatatcgaaa tagttggatc 2460

aaggctgcca ccaggggctg aaaggattgc ttggaattt ttggattcaa aagcactttg 2520

tagaaatata cctcacatga aaggaaaatc tgctatgaaa aaacgacatt tggaaattct 2580

ggggtatcgt gtaattcaga tttcccagtt tgaatggaac tctatggcac tgtcaacaaa 2640

ggatgctcgg atggactacc tgagagaatg tatatttggga gaagtcaagt catgtttgta 2700

gtttttatattt aaaatgaatg ttatcgtgtg ttacatttgg acctatttta 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 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 taccctgggtg 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

ccatgaccgc ctagttgaag 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 ggcaagagga 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 ctagcagatc 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 gaagggagca 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

aaatgttggg 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

tcaatagct 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 aaagggatga 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

gtgtttcttg gtttctcttt 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

ctgttggtt 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

gcattgggac 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
 tgtgttgctt catatttgta 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 ttcctttca 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
 gacccgctag ttgaagcact 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
 acagaagcat 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
 gaacttggaa 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
 ttgtagcatt gggacccatt 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

ttctggtccg tgctatttcc 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

tgccctggga atcaaataac 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

ggattgcttt ggaatttttg 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 ggatgctcgg atggactacc tgagaga 57

<210> 191

<211> 3263

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 191

gagagagctg agagccagga ctcaagtctg agcttggtgt cccaccgcca caaggaggca 60

gggaagaaac ccactagtc cagctcctgg ggtggcacag acattgcaac tggccctgcc 120

tgtgggtcct aggggccctt ggctaccagg aggctaagaa cactgctcat gaatgacagt 180

gagccctgaa agctctgggg gtgtcaccca gtcccacaag cctgcatccc ctgcagtgga 240

gatgggctca gctcctggac gtgccacaga cagaaagcat aacatacact cgccaggaag 300

agcctttgcc tgactcaggg cagctcagag tgtggggcag aaggtgacca gccagctcag 360

ggcaggagat gcagagcaca gccaatcacc tgtggcacac agatgacctg ctggggcagg 420

gggccactgc cagtgtgtac aaggcccga acaagaaatc cggagagctg gttgctgtga 480

aggtcttcaa cactaccagc tacctgcggc cccgcgaggt gcaggtgagg gagtttgagg 540

tcctgcggaa gctgaaccac cagaacatcg tcaagctctt tgcggtggag gagacgggcg 600

gaagccggca gaaggtactg gtgatggagt actgctccag tgggagcctg ctgagtgtgc 660

tggagagccc tgagaatgcc tttgggctgc ctgaggatga gttcctggtg gtgctgcgct 720

gtgtggtggc cggcatgaac cacctgcggg agaacggcat tgtgcatcgc gacatcaagc 780

cggggaacat catgcgcctc gtaggggagg aggggcagag catctacaag ctgacagact 840

tcggcgtgc cgggagctg gatgatgatg agaagtctgt ctcggtctat gggactgagg 900

agtacctgca tcccacatg tatgagcggg cgggtgcttcg aaagccccag caaaaagcgt 960

tcggggtgac tgtggatctc tggagcattg gactgacatt gtaccatgca gccactggca	1020
gcctgccctt catccccctt ggtggggccac ggcggaacaa ggagatcatg taccggatca	1080
ccacggagaa gccggctggg gccattgcag gtgcccagag gcgggagaaac gggcccctgg	1140
agtggagcta caccctcccc atcacctgcc agctgtcact ggggctgcag agccagctgg	1200
tgccatcct ggccaacatc ctggaggtgg agcaggccaa gtgctggggc ttcgaccagt	1260
tctttcgga gaccagtac atcctgcagc gattgtcgt ccatgtcttc tccctgtccc	1320
aggcagtcct gcaccacatc tataatccatg ccacaaacac gatagccatt ttccaggagg	1380
ccgtgcacaa gcagaccagt gtggccccc gacaccagga gtacctctt gagggtcacc	1440
tctgtgtcct cgagcccagc gtctcagcac agcacatcg ccacacgacg gcaagcagcc	1500
ccctgacctt cttcagcaca gccatcccta aggggctggc cttcaggag cctgctctgg	1560
acgtcccaaa gttcgtcccc aaagtggacc tgcaggcgga ttacaacact gccaaaggcg	1620
tgttggggcg cggtaccag gccctgcggc tggcacgggc cctgttgat gggcaggagc	1680
taatgtttcg ggggctgcac tgggtcatgg aggtgtcca ggccacatgc agacggactc	1740
tggaagtggc aaggacatcc ctctctacc tcagcagcag cctgggaact gagaggttca	1800
gcagcgtggc tggaacgcct gagatccagg aactgaaggc ggctgcagaa ctgaggtcca	1860
ggctgcggac tctagcggag gtctctcca gatgtccca aaatcacg gagaccagg	1920
agagcctgag cagcctgaac cgggagctgg tgaagagccg ggatcaggta catgaggaca	1980
gaagcatcca gcagattcag tctgttttg acaagatgaa cttcatctac aaacagttca	2040
agaagtctag gatgaggcca gggcttggc acaacagga gcagattcac aagctggata	2100
aggtgaattt cagtcattta gccaaaagac tctgcagggt gttccaggag gattgcgtgc	2160
agaagtatca agcgtcctta gtcacacacg gcaagaggat gagggtggcg cacgagacca	2220
ggaaccacct gcgcctggtt ggctgttctg tggctgcctg taacacagaa gccaggggg	2280
tccaggagag tctcagcaag ctcttggaag agctatctca ccagctcctt caggaccgag	2340
caaagggggc tcaggcctcg ccgcctcca tagctcctta cccagccct acacgaaagg	2400
acctgttct ccacatgcaa gagctctgcg aggggatgaa gctgttgga tctgacctec	2460
tggacaacaa ccgcatcatc gaacggctaa atagagtccc agcacctcct gatgtctgag	2520
ctccatgggg cacatgagc atcctgaagc attagaatga ttccaacact gctcttctgc	2580
accatgagac caaccaggc caagatccca tccatcaca tcagcctacc tccctcctgg	2640
ctgttgcca ggatgtgcc agcattacct tccactgcct ttctccctgg gaagcagcac	2700
agctgagact gggcaccagg ccacctctgt tgggaccac aggaagagt gtggcagcaa	2760
ctgcctggct gaccttcta tcttctctag gctcaggtac tgctctcca tgccatggc	2820

tgggccgtgg ggagaagaag ctctcatacg ccttcccact ccctctggtt tataggactt 2880
cactccctag ccaacaggag aggaggcctc ctggggtttc ccagggcag taggtcaaac 2940
gacctcatca cagtcttctt tctctttcaa gcgtttcatg ttgaacacag ctctctccgc 3000

tcccttgtga ttcttgaggg tcaccactgc cagcctcagg caacatagag agcctcctgt 3060
tctttctatg cttggtctga ctgagcctaa agttgagaaa atgggtggcc aaggccagtg 3120
ccagtgtctt ggggccccctt tggtctctcc tctctcttg aggtccagc tggctctggg 3180
acatgcagcc aggactgtga gtctgggcag gtccaaggcc tgcaccttca agaagtggaa 3240
taaattgtggc ctttgcttct 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 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 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 tgcatttc 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

gcaggtagct ggtagtgtg 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

gaggtcctgc 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 agttcctggt 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

gaacgctttt tgctggggc 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

catccctttt 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

gaccctcttc 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
 gatccaggaa 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 gctcttcac 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

ctcctgttct 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 gccacaaca cgatagccat ttccc 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 aagtctgtcc ccaaagtgga 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 agtctcagca agctcctgga agagctatct cac 43

<210> 218

<211> 1578

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 218

aaggtgagcg actgcaggca aaccggcgga cagcgcagct cgcgtcgacc ctggctcctc 60

tgcctgcccc ctcaggcccc cgcctccttc aggatgacgc tggacgtggg gccggaggat 120

gagctgcccc actgggcccgc cgcaaagag tttaccaga agtacgaccc taaggacgtc 180

atcggcagag gagtgagctc tgtggtccgc cgttgtgttc atcgagctac tggccacgag 240

tttgcggtga agattatgga agtgacagct gagcggctga gtcctgagca gctggaggag 300

gtgcgggaag ccacacggcg agagacacac atccttcgcc aggtcgccgg ccacccccac 360

atcatcacc ctcacgattc ctacagctct tctagcttca tgttcctggt gtttgacctg 420

atgcggaagg gagagctgtt tgactatctc acagagaagg tggccctctc tgaaaaggaa 480

accaggtcca tcatgcggtc tctgctggaa gcagtgagct ttctccatgc caacaacatt 540

gtgcatcgag atctgaagcc cgagaatatt ctctagatg acaatatgca gatccgactt 600

tcagatttcg ggttctcctg ccacttgga cctggcgaga agcttcgaga gttgtgtggg 660

acccagggt atctagcgcc agagatcctt aaatgctcca tggatgaaac ccaccaggc 720

tatggcaagg aggtcgacct ctgggcctgt ggggtgatct tgttcacact cctggctggc 780

tcgccacct tctggcaccg gcggcagatc ctgatgttac gcatgatcat ggagggccag 840

taccagtcca gttccccga gtgggatgac cgttcagca ctgtcaaaga cctgatctcc 900

aggctgctgc aggtggatcc tgaggcacgc ctgacagctg agcaggccct acagacccc 960

ttctttgagc gttgtgaagg cagccaaccc tggaacctca ccccccgccg gcggttcagg 1020
gtggcagtggt ggacagtgtt ggctgctgga cgagtggccc taagcaccca tcgtgtacgg 1080
ccactgacca agaatgcact gttgaggggac ccttatgcgc tgcggtcagt gcggcacctc 1140

atcgacaact gtgccttccg gctctacggg cactgggtaa agaaagggga gcagcagaac 1200
cgggcggctc tctttcagga cgggccccct gggccttttc ccatcatggg ccctgaagag 1260
gagggagact ctgtctgtat aactgaggat gaggccgtgc ttgtgctggg ctaggacctc 1320
aaccccaggg attcccagga agcagaactc tccagaagaa gggttttgat cattccagct 1380
cctctgggct ctggcctctg gcctcaggcc cactaatgat cctgctaccc tcttgaagac 1440
cagcccggtg cctctctccc cactggccag gactctgaga tcagagctgg ggtggaaggg 1500
agccattctg aacgccacgc ctggcccggt cagtgtctgca tgcactgcat atgaaataaa 1560

atctgctaca cgccaggg 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	160
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	240
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	320
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

cgcgcaaaga gttttaccag 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 tcaccgcaa 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
 gcttcacgtt cctggtgttt 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 gggccacctt 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

ggaaggaga gctgtttgac 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 ggttctcctg 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 tgggtttcat 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 cccagctat 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

tgcgtaacat 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

cgttcagca 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

accccttctt 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

ccgttggtgtt 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
catcacctc 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
ggaaggaga gctgtttgac 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 agcgccagag 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

cctgtggggt gatctgttc 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 aggccctac 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

ctcaacccca gggattccca ggaagcagaa ctctccagaa gaagggtttt gatcattcca 60

<210> 245

<211> 2578

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400

> 245

gagcctcgaa gtccgccggc caatcgaagg cgggccccag cggcgcgtgc gcgccgcggc 60

cagcgcgcgc gggcgggggg gcaggcgcgc ccgggaccca ggatttataa aggcgaggcc 120

gggaccggcg cgcgctctcg tgcggggcgc tgcggggcgc gcgccaaccg aagcgccccg 180

cctgatccgt gtccgacatg ctgcgccgcg ctctgctgtg cctggccgtg gccgccctgg 240

tgcgcgccga cggccccgag gaggaggacc acgtcctggt gctgcggaaa agcaacttcg 300

cggaggcgct ggcgggccac aagtacctgc tgggtggagtt ctatgccctt tgggtgtggc 360

actgcaaggc tctggcccct gagtatgcca aagccgtgg gaagctgaag gcagaaggtt 420

ccgagatcag gttggccaag gtggacgcca cggaggagtc tgacctggcc cagcagtacg 480

gcgtgcgcgg ctatcccacc atcaagttct tcaggaatgg agacacggct tcccccaagg 540

aatatacagc tggcagagag gctgatgaca tctgaactg gctgaagaag cgcacgggcc 600

cggctgccac caccctgcct gacggcgcag ctgcagagtc cttggtggag tccagcgagg 660

tggctgtcat cggtttcttc aaggacgtgg agtcggactc tgccaagcag tttttgcagg 720

cagcagaggc catcgatgac ataccatttg ggatcattc caacagtgac gtgtttcca 780

aataccagct cgacaaagat ggggttgtcc tctttaagaa gtttgatgaa ggccggaaca 840

actttgaagg ggaggtcacc aaggagaacc tgctggactt tatcaaacac aaccagctgc 900

cccttgtcat cgagttcacc gagcagacag cccgaagat ttttgagggt gaaatcaaga 960

ctcacatcct gctgttcttg cccaagagtg tgtctgacta tgacggcaaa ctgagcaact 1020

tcaaaacagc agccgagagc ttcaaggga agatcctgtt catcttcac gacagcgacc 1080

acaccgacaa ccagcgcatc ctcgagttct ttggcctgaa gaaggaagag tgcccgcccg 1140

tgcgcctcat caccctggag gaggagatga ccaagtacaa gcccgaatcg gaggagctga 1200

cggcagagag gatcacagag ttctgccacc gcttcctgga gggcaaaatc aagccccacc 1260

tgatgagcca ggagctgccg gaggactggg acaagcagcc tgtcaagggtg cttgttggga 1320

agaactttga agacgtggct ttgatgaga aaaaaaacgt ctttgggag ttctatgccc 1380

catggtgtgg tcaactgaaa cagttggctc ccatttggga taaactggga gagacgtaca 1440

aggaccatga gaacatcgct atcgccaaga tggactcgac tgccaacgag gtggaggccg 1500

tcaaagtga cagcttcccc acactcaagt tctttcctgc cagtgcgcac aggacggtca 1560

ttgattacaa cggggaacgc acgctggatg gttttaagaa attcctggag agcgggtggcc 1620

aggatggggc aggggatgat gacgatctcg aggacctgga agaagcagag gagccagaca 1680

tgagggaaga cgatgatcag aaagctgtga aagatgaact gtaatacga aagccagacc 1740

cgggcgctgc cgagaccct cgggggctgc acaccagca gcagcgacg cctccgaagc 1800

ctgcgcctc gcttgaagga gggcgctgcc ggaaccag ggaacctctc tgaagtgaca 1860

cctcacccct acacaccgct cgttcacccc cgtctcttcc ttctgctttt cggtttttgg 1920

aaagggatcc atctccagc agcccacct ggtggggctt gtttctgaa accatgatgt 1980

actttttcat acatgagct gtccagagt ctgtctaccg tgttcggagt ctgctgcct 2040

ccctcccgcg ggaggtttct cctctttttg aaaattccgt ctgtgggatt tttagacatt 2100

tttcgacac agggatattg ttccaccttg gccaggcctc ctcgagaag cttgtcccc 2160

gtgtgggagg gacggagccg gactggacat ggtcactcag taccgcctgc agtgtcgcca 2220

tgactgatca tggtctttgc atttttgggt aaatggagac ttccggatcc tgtcagggtg 2280

tccccatgc ctggaagagg agctggtggc tgccagccct ggggcccggc acaggcctgg 2340

gccttccct tccctcaagc cagggtcct cctcctgtcg tgggctcatt gtgaccactg 2400

gcctctctac agcacggcct gtggcctgtt caaggcagaa ccacgacct tgactcccgg 2460

gtggggaggt ggccaaggat gctggagctg aatcagacgc tgacagttct tcaggcattt 2520

ctatttcaca atcgaattga acacattggc caaataaagt tgaaatttta 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 Ala Leu Val Arg
1 5 10 15
Ala Asp Ala Pro Glu 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

ctgatctcgg aaccttctgc

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 ccatcaagtt

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 gttcacgatg 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

gcagagtcct tggtaggagtc 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

tggaagtgat cccaaatggt 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 ccttcaaagt 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
 ccccttgtea 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
gtcgcgtgtcg 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 ggtgcttggt 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 tggttttaag 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
 tcacgtcttt cctccatgct 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 gcttttggatg 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 ttccacaatc gaattgaaca cattggccaa ataaagttga aattttcccc 60

<210> 278

<211> 2026

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 278

aagtgtctggg atgacaggtg tgagccaccg cccccggccc ctgccccgcc ttttgaagga 60

gcctttcgtc ctcaagggcg aggccactcc cccccgcga gttccatgcc ccctagaggg 120

tcatcgttcc cgacggggag gtggcgccct cccccgggcc cggggcccg accgcccgtg 180

ctgcctcctt ccgggccctc ctccgcgatg acggcgccgc cagcaggcca ggccggactgg 240

gcggggctcc gagcggggac tgggaccag accgactagg ggactgggag cgggcggcgc 300

ggccatggcg ggctgtctcg ccgcgtggc ggccttcctg ttcgagtacg acacccgcg 360

catcgtctc atccgcagcc gcaaagtggg gtcctgaac cgcgccgtgc aactgtcat 420

cctggcctac gtcatcgggt ggggtgttgt gtgggaaaag ggctaccagg aaactgactc 480

cgtaggtcagc tccgttacga ccaaggtcaa gggcgtggct gtgaccaaca cttctaaact 540

tggattccgg atctgggatg tggcggatta tgtgatacca gctcaggagg aaaactccct 600

cttcgtcatg accaacgtga tctcaccat gaaccagaca caggccctgt gccccgagat 660

tccagatcgc accactgtgt gtaaatcaga tgccagctgt actgccggct ctgccggcac 720

ccacagcaac ggagtctcaa caggcagggt ctagctttc aacgggtctg tcaagacgtg 780

tgaggtagcg gcttggtgcc cggtaggagga tgacacacac gtgccacaac ctgctttttt 840

aaaggctgca gaaaacttca ctcttttggg taagaacaac atctggtatc ccaaatttaa 900

tttcagcaag aggaatatcc tteccaacat caccactact tacctcaagt cgtgcattta 960

tgatgctaaa acagatccct tctgccccat attccgtctt ggcaaaatag tggagaacgc 1020

aggacacagt ttccaggaca tggccgtgga gggaggcatc atgggcatcc aggtcaactg 1080

ggactgcaac ctggacagag ccgcctccct ctgcttgccc aggtactcct tccgcgcct 1140

cgatacacgg gacgttgagc acaacgtatc tcttggtac aatttcaggt ttgccaagta 1200

ctacagagac ctggctggca acgagcagcg cacgtcatc aaggcctatg gcatccgctt 1260

cgacatcatt gtgtttggga aggcaggga atttgacatc atcccacta tgatcaacat 1320

cggctctggc ctggcactgc taggcatggc gaccgtgctg tgtgacatca tagtcctcta 1380

ctgcatgaag aaaagactct actatcggga gaagaaatat aaatatgtgg aagattacga 1440

gcagggtctt gctagtgagc tggaccagtg aggcctaccc cacacctggg ctctccacag 1500

ccccatcaaa gaacagagag gaggaggagg gagaaatggc caccacatca cccagagaa 1560

attttggaa tctgatttag tctccactcc acaagcactc agggttcccc agcagctcct 1620

gtgtgttgtg tgcaggatct gtttccccc tcggcccagg aggtcagcag tctgttcttg 1680

gctgggtcaa ctctgtttt cccgaacct ggggttgtcg ggggagcgct ggccccacgc 1740

agtggcactg ctgtggcttt cagggtgga gctggctttg ctcagaagcc tcctgtctcc 1800
 agctctctcc aggacaggcc cagtcctctg aggcacggcg gctctgttca agcactttat 1860
 gcggcagggg aggccgcctg gctgcagtca ctagacttgt agcaggcctg ggctgcaggc 1920
 ttccccccga ccattccctg cagccatgcg gcagagctgg catttctcct 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 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
cagaccggtt 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 gaagttttct 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
ttttggttaa 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
 atatggggca gaagggatct 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 aggccagag 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 tactatcggg 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

ctgttctttg 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

ttgtgtggga 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

ttcgtcatga ccaacgtgat 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
 tcagatgccg 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
 tccttcccaa 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 aaatttgaca

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 aagcgtgtg ctaaggtgat cgaggaccag acattaaagc 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 Lys Tyr Val Glu Asp Tyr Glu Gln

1 5 10

<210> 304

<211> 3502

<212

> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 304

```
gcaggcttct tcggtgcccc agaggagcgc ggtgcccaag ggggtggtcc ctgtggcagg      60
tccccgggtg ggggcgcggc gctccgggaa gagccttcgc cagggtcccc ccccgtcacg      120
tgggcgcccg ccccgccgcg tgcggtcggc ccgctggttg gtcgggcgct tggtcggca      180
gttggtcggc gggccagtgg cccgtcgctc gcttctgggc tctcatgttt gaaggtggga      240
gggacacggg agcggccccg acacctgagc cggccggaga ggagcctcgg ccccgtaacc      300
agtaagaaga ggaggaggcc aggcaggcaa aaggagtcag ggcttctgat gctagtcag      360
cgctggaagc tgcctggag caaatggacg ggatcattgc aggcactaaa acaggtgcag      420

atcttagtga tggtaactgt gagcctggac tggcttcccc ggctcctac atgaaccct      480
tccccgtgct ccatctcacc gaggacttga ggctggcctt ggagatgctg gagcttcctc      540
aggagagagc agccctcctg agccagatcc ctggcccaac agctgcctac ataaaggaat      600
ggtttgaaga gagcttgctc caggtaaacc accacagtgc tgctagtaat gaaacctacc      660
aggaacgctt ggcacgtcta gaaggggata aggagtcctt catattgcag gtgagtgtcc      720
tcacagacca agtagaagcc caggagaaaa agattcgaga cctggaagtg tgtctggaag      780
gacaccaggt gaaactcaat gctgctgaag agatgcttca acaggagctg ctaagccgca      840

catctcttga gaccagaag ctcgatctga tgactgaagt gtctgagctg aagctcaagc      900
tggttggcat ggagaaggag cagagagagc aggaggagaa gcagagaaaa gcagaggagt      960
tactgcaaga gctcaggcac ctcaaatca aagtgaaga gttggaaaat gaaaggaatc     1020
agtatgaatg gaagctaagc gccactaagg ctgaagtgcg ccagctgcaa gaacaggtgg     1080
ccctgaaaga tgcagaaatt gagcgtctgc acagccagct ctcccgaca gcagctctcc     1140
acagtgagag tcacacagag agagaccaag aaattcaacg tctgaaaatg gggatggaaa     1200
ctttgtctgt tgccaatgaa gataaggacc gtcggataga ggagcttacg gggctgttaa     1260

accagtaccg gaaggtaaag gagattgtga tggtcactca agggccttcg gagagaactc     1320
```

tctcaatcaa tgaagaagaa ccggagggag gtttcagcaa gtggaacgct acaaataagg	1380
accctgaaga attattttaa caagagatgc ctccaagatg tagctctcct acagtggggc	1440
cacctccatt gccacagaaa tcaactggaaa ccagggtca gaaaaagctc tcttgtagtc	1500
tagaagactt gagaagtga tctgtggata agtgtatgga tgggaaccag cccttcccgg	1560
tgttagaacc caaggacagc cttttcttgg cggagcacia atatcccact ttacctggga	1620
agctttcagg agccacgccc aatggagagg ctgccaatc tctcccacc atctgccagc	1680
ctgacgccac ggggagcagc ctgctgaggc tgagagacac agaaagtggc tgggacgaca	1740
ctgctgtggt caatgacctc tcatccacat catcgggcac tgaatcaggt cctcagtctc	1800
ctctgacacc agatggtaaa cggaatccca aaggcattaa gaagtcttgg ggaaaaatcc	1860
gaagaactca gtcaggaaat ttctacactg acacgctggg gatggcagag ttctgacgag	1920
gtgggctccg ggcaaccga gggccaagac tctctaggac cagggaactcc aaggacaga	1980
aaagtgacgc caatgcccc tttgccaggt ggagcacaga gcgtgtgtgt gcatggctgg	2040
aggactttgg cctggctcag tatgtgatct ttgccaggca gtgggtatct tctggccaca	2100
ctttattgac agccaccct caggacatgg aaaaggagct aggaattaag caccactec	2160
acaggaagaa gcttgttta gcagtgaag ccatcaacac caaacaggag gagaagtctg	2220
cactgctaga ccacatttgg gtgacaaggt ggcttgatga tattggctta cccagtaca	2280
aagaccattt tcatgaatct agagtgaca gacgaatgct gcaataccta actgtgaacg	2340
atttactctt cttaaaagtc accagccaac tacatcatct cagcatcaa tgtgccattc	2400
acgtgctgca tgtcaacaag ttcaaccccc actgcctgca ccggcggcca gctgatgaga	2460
gtaacctttc tcttcagaa gttgtacagt ggtccaacca cagggtgatg gagtggttac	2520
gatctgtgga cctggcagag tatgcacca atcttcgagg gagtggagtc catggaggcc	2580
tcattatcct ggagccacgc ttcaactggg acacctggc tatgtttctc aacatcccc	2640
cacaaaagac gtcctcagg cgccacctga ccaccaagtt caatgccttg attggtccgg	2700
aggctgaaca ggagaagcga gagaaaatgg cctcaccagc ttacacacca ctgaccacca	2760
cagccaaagt ccggccaagg aaactaggat ttacacactt cggaacata agaaaaaga	2820
agttcgtatg atcgacggac tacatttggc caatggagcc cagtacgggt gtcagtata	2880
gtcacagggt ctacagtggc taccggggcc tcagccccct tgatgccct gaactggatg	2940
ggctggacca ggtgggacag attagctgat gcccttgtca cctgccctct gtgcacctg	3000
agagctcaca gtaacactgt gtgtgtcacc atataactgc acctacccc cgcacgtgtg	3060
catgactcgc agagaatatt ccagcaattg tgtaccttg ggccagtctc ttgaaacct	3120
gagggtggcc aggatctgga gctgcatctc taaggggcca ggctttgggg accattgcca	3180

aaggtggact caggaggaaa gacacttaaa gacactttta catgtctagt aattcttgat 3240
gttcaccttc agcaccagtg gaaacacatg aacttcgatg caggctccaga gaccatggac 3300
actcccacga ggctcagctc tcaggcaccc cctacacttc agttgaggga aaagctcaag 3360

tgccttaggc ccgtggacca cagtcttggc tgagatcaaa gggatgagca acagggactt 3420
ctgccacagt gacaatggaa ttgtgttggtg ccttacttca gaggtgtgtct cttctttctt 3480
gtaataaaag caatatttat 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 Thr Lys Thr Gly Ala Asp Leu Ser Asp Gly

20 25 30

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 Thr Ala Lys Val Arg Pro Arg Lys Leu
805 810 815

Gly Phe Ser His Phe Gly Asn Ile Arg Lys 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 cgctggaag 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

gaagctccag catctccaag 20

<210> 308

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> Source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: orward 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

ctggtgtcct 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 gcacctcaaa 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

ctcactgtgg 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

aaactttgct 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

cggagcaciaa atatcccact 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

ctttgggatt ccgtttacca 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

tggtaaacgg aatcccaaag 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 tggctctaga 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 caataagggtg 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 ggtccctca 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
 gaaattgagc gtctgcacag 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

acacagaaag 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 caatggaatt gtgttggtgcc 60

<210> 337

<211> 2326

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 337

gtgaaaagag gactctcagg ggctcacagg ggctctcact gctggttgcc cctgccctcc 60

cttccccctc agcagggtgc ccggaagctg gaaccttggt atctgggttaa ttagtttcag 120

accctgcact gaggccggcc aggtctcggg gctgcctccc ataggttgtg caccctgacc 180

ccgagaggga ggcgaggcgc tgcttgctga cagctagagg ctggcctggg gagcaggttt 240
 ggggtgccct cccacactgc cctccctgcc ccggcccatg cccccagggt ctgcctgggc 300
 ctggttattg tgtggggcct cctgaccag ccaagggcac gaagctctgg gaaggggatg 360
 cccccagggt tgccagtcca gctagctgcc ccacccctca ggcccagcct ggcccccaag 420
 ctccccactc tggtgccccg agcagccctg tgggcaagca gccgcccga tggccgagca 480
 cctggagctg ctggcagaga tgcccatggt gggcaggatg agcacacagg agcggctgaa 540
 gcatgccag aagcggcgcg ccagcagggt gaagatgtgg gcccaggctg agaaggaggc 600

 ccagggaag aagggtcctg gggagcgtcc ccggaaggag gcagccagcc aagggtcct 660
 gaagcaggtc ctcttccctc ccagtgtgt ccttctggag gccgctgcc gaaatgacct 720
 ggaagaagtc cgccagtcc ttgggagtgg ggtcagccct gacttggcca acgaggacgg 780
 cctgacggcc ctgcaccagt gctgcattga tgatttccga gagatggtgc agcagctcct 840
 ggaggtctggg gccaacatca atgcctgtga cagtgagtgc tggacgcctc tgcattctgc 900
 ggccacctgc ggccacctgc acctggtgga gctgctcctc gccagtggcg ccaatctcct 960
 ggcggtcaac accgacggga acatgcccta tgacctgtgt gatgatgagc agacgtgga 1020

 ctgcctggag actgccatgg ccgaccgtgg catcaccag gacagcatcg aggccgccc 1080
 ggccgtgcca gaactgcga tcttgagca catccggagc cggctgcagg ccggggcaga 1140
 cctccatgcc cccctggacc acggggccac gctgctgcac gtcgcagccg ccaacgggtt 1200
 cagcaggcgg gctgccctgc tcttggaaca ccgagccagc ctgagcgcta aggaccaaga 1260
 ccgctgggag ccgctgcagc ccgccccta ctggggccag gtgcccctgg tggagctgct 1320
 cgtggcgcac ggggcccacc tgaacgaaa gtccctgatg gacgagacgc cccttgatgt 1380
 gtgcggggac gaggaggtgc gggccaagct gctggagctg aagcacaagc acgacgccct 1440

 cctgcgcgcc cagagccgcc agcgtcctt gctgcgcgc cgcacctca gcgccggcag 1500
 ccgcggaag gtggtgaggt ggggtgagct aaccagcgc accgacctgt accgcaagca 1560
 gcagcccgag gaggccatcg tcttgcaaca gccgcccgc accagcccgg agcccccga 1620
 ggacaacgat gaccgccaga caggcgca ga gctcaggccg ccgccccgg aggaggacaa 1680
 cccgaagtgt gtcaggccgc acaatggccg agtagggggc tccccagtgc ggcatctata 1740
 ctccaagca ctagaccgga gtgtctcta ccagctgagc cccctggaca gcaccaccc 1800
 ccacacctg gtccagca aggccacca caccctggct gacctgaagc gccagcgagc 1860

 tgctgccaag ctgcagcgac cccacctga gggggccgag agccctgaga cagctgagcc 1920
 tggctgcct ggtgacacgg tgacccccca gctgactgt ggcttcaggg caggcgggga 1980
 cccacctgt ctcaagctca cagccccggc ggtggaggct cccgtggaga ggaggccgtg 2040

ctgcctgctc atgtgaggct gttgctcagc atgcaggggc cctgtcgcgg gcacagccca 2100
aggctgcctc cccacgggtc gtgccctggt gctgcgggtg cagcacggaa accccggctt 2160
ctactgtaca ggacactggc ccctctcagg tcagaagaca tgcctggagg gatgtctggc 2220
tgcaaagact atttttatcc tgcaactctt gataaagggc tgttttgcca tggaaaaaaa 2280

aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 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 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

gtgttgctct 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

gccgtcaggc cgtcctcggt 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
 gctgccccgaa 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
 cggaaatcat 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: everse 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

ggctcgggtgt 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

cccgcacctc ctggtccc 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 tgcggtac 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 cgcagagctc 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

ctactcggcc attgtgcg 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 cccctctcag gtcagaagac atgcctggag ggatgtctgg 60

ctgcaaagac tatttttata 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 ctgcattgat 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

gcgccggcag ccgcgggaag gtggtgagg 29

<210> 360

<211> 1539

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 360

gaattcgggg ggagggggca gtgtcctccg agccaggaca ggcatgttgt tgggactggc 60

ggccatggag ctgaaggtgt gggatggatgg catccagcgt gtggtctgtg gggctctcaga 120

gcagaccacc tgccaggaag tggatcatgc actagcccaa gcaataggcc agactggccg 180

ctttgtgctt gtgcagcggc ttcgggagaa ggagcggcag ttgctgccac aagagtgtcc 240

agtgggcgcc caggccacct gcggacagtt tgccagcgat gtccagtttg tcctgaggcg 300

cacaggggcc agcctagctg ggagggccctc ctccagacagc tgtccacccc cggaacgctg 360

cctaattcgt gccagcctcc ctgtaaagcc acgggctgcg ctgggctgtg agccccgcaa 420

aacactgacc ccgagccag cccccagcct ctccagccct gggcctgcgg cccctgtgac 480

acccacacca ggctgctgca cagacctgcg gggcctggag ctccaggtgc agaggaatgc 540

tgaggagctg ggccatgagg cttctggga gcaagagctg cgccgggagc agggccggga 600

gcgagaggga caggcacgcc tgcaggcact aagtgcggcc actgctgagc atgccggccg 660

gctgcaggcc ctggacgtc agggccgtgc cctggaggct gagctgcagc tggcagcgga 720

ggcccctggg ccccccctac ctatggcatc tgccactgag cgctgcacc aggacctggc 780

tgttcaggag cggcagagtg cggaggtgca gggcagcctg gctctggtga gccgggccct 840

ggaggcagca gagcgagcct tgcaggctca ggctcaggag ctggaggagc tgaaccgaga 900
gctccgtcag tgcaacctgc agcagttcat ccagcagacc ggggctgcgc tgccaccgcc 960
cccacggcct gacaggggcc ctcttggcac tcagggcct ctgcctccag ccagagagga 1020
gtccctcctg ggcgctcct ctgagtccca tcttggtgcc cagcctaggc cccgaggtgg 1080
cccccatgac gcagaactcc tggaggtagc agcagctcct gcccagagt ggtgtcctct 1140

ggcagcccag cccaggtctc tgtgacagcc tagtgagggc tgcaagacca tcctgcccg 1200
accacagaag gagagtggc ggtcacagag ggctcctctg ccaggcagtg ggaagccctg 1260
ggtttggcct caggagctgg ggggtcagtg ggggactgcc ctagtcttg ccaggtcgcc 1320
cagcacctg gagaagcatg gggcgtagcc agctcggaac ttgccaggcc ccaaaggcca 1380
cgactgcctg ttggggacag gagatgcatg gacagtgtgc tcaagctgtg ggcatgtgct 1440
tgctcgagg agaggtcctt cactgtgtgt acacagcaag agcatgtgtg tgccacttcc 1500
cctaccccaa cgtgaaaacc tcaataaact gccgaagc 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 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 aaggtg	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 ggagggc 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 caggggcc 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

tgcccagcct 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 tcactgtgtg 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 aggcattgtt ttgggactgg cggccatgga g 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

gagccgggcc ctggaggcag cagacgcagc cttgcaggct caggtcagg 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 ggggccctcc tggcactcag 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 cttctgggag caagagctgc gccgggagca ggcccgggag 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 cgcgaagcct ccccggtgtg ggctgaggat 120

ggctgagcag cagggccggg agcttgaggc tgagtgtccc gtctgtgga accccttcaa 180

caacacgttc cataccccc aaatgctgga ttgtgtccac tccttctgcg tggaatgtct 240

ggccacacctc agccttgtga ctccagcccg gcgccgctg ctgtgcccac tctgtcgcca 300
 gcccacagtg ctggcctcag ggcagcctgt cactgacttg cccacggaca ctgccatgct 360

cgccctgctc cgcttggagc cccaccatgt catcctggaa ggccatcagc tgtgcctcaa 420
 ggaccagccc aagagccgct acttcttcg ccagcctcaa gtctacacgc tggaccttgg 480
 cccccagcct gggggccaga ctgggccgcc cccagacacg gcctctgcca ccgtgtctac 540
 gcccacctc atccccagcc accactcttt gagggagtgt ttccgcaacc ctcagttccg 600
 catctttgcc tacctgatgg ccgtcatcct cagtgtcact ctgttgcctc tattctccat 660
 cttttggacc aagcagttcc tttggggtgt ggggtgagt ctgttcccag acaagaaacc 720
 aaacctttt cggttgcctg tgggtatggt gactacggag cctcatttgg tattgtcttc 780

ctttgtagtg ttgtttattt tacaatccag ggattgttca ggccatgtgt ttgcttctgg 840
 gaacaatttt aaaaaaaaaa aaaaaaacga aaagcttgaa ggactgggag atgtggagcg 900
 acctccgggt gtgagtgtgg cgtcatggaa gggcagagaa gcggttctga ccacagagct 960
 ccacagcaag ttgtgcaaaa gggctgcaca gtggtatcca ggaacctgac tagcccaaat 1020
 agcaagtgc atttctcact ggagctgctt caaaatcagt gcatattttt ttgagttgct 1080
 cttttactat ggggtgctaa aaaaaaaaaa aaaattggga agtgagcttc aattctgtgg 1140
 gtaaatgtgt gtttgtttct ctttgaatgt cttgccactg gttgcagtaa aagtgttctg 1200

tattcattaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 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 cagcattttg 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

caagtcagtg 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 gattcccag 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 agcagggccg ggagcttgag gctgagtgcc 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 tcgccctgct cc 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 acttcctgcg 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 tggccccag cctgggggcc 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

gttcctttgg 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 actagcccaa atagcaagtt gcatttctca ctggagctgc 60

<210> 406

<211> 1413

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 406

gcttcggcg gaagcggcct caacaaggga aactttattg ttcccgtagg gcagtcgagg 60

atgtcggtag attacgcggc ggggctgtcg ccgtacgcgg acaaggga gtcggcctc 120

ccggagatct tcgaccccc ggaggagctg gagcggaagg tgtgggaact ggcgaggctg 180

gtctggcagt cttccagtg ggtgtccac acgggtgccg gcatcagcac tgcctctggc 240

atccccgact tcagggacaa actggcagag ctccacggga acatgtttgt ggaagaatgt 300
 gccaaagtga agacgcagta cgtccgagac acagtcgtgg gcaccatggg cctgaaggcc 360
 acgggccggc tctgcaccgt ggctaaggca agggggctgc gagcctgcag gggagagctg 420
 agggacacca tcctagactg ggaggactcc ctgcccgacc gggacctggc actcgccgat 480
 gaggccagca gatccggccc agcgggaacc tgcgctggc taccaagcgc cggggaggcc 540
 gcctggtcat cgtcaacctg cagccaccca agcacgacc ccatgctgac ctccgcatcc 600

atggctacgt tgacgaggtc atgacccggc tcatgaagca cctggggctg gagatccccg 660
 cctgggacgg cccccgtgtg ctggagaggg cgtgccacc cctgccccgc ccgccaccc 720
 ccaagctgga gcccaaggag gaatctccca cccggatcaa cggtctatc cccgccggcc 780
 ccaagcagga gccctgcgcc cagcacaacg gctcagagcc cgccagcccc aaacgggagc 840
 ggcccaccag cctgcccc cagacacccc ccaaaagggt gaaggccaag gcggtcccca 900
 gctgaccagg gtgcttgggg aggggtggggc tttttgtaga aactgtggat tctttttctc 960
 tcgtggtctc actttgttac ttgtttctgt ccccgggagc ctcagggtc tgagagctgt 1020

gtccaggcc aggggttaca cctgccctcc gtggtccctc cctgggctcc aggggcctct 1080
 ggtgcggttc cggaagaag ccacaccca gaggtgacag gtgagcccct gccacacccc 1140
 agcctctgac ttgctgtgtt gtccagaggt gaggtgggc cctccctggt ctccagctta 1200
 aacaggagtg aactccctct gtcccagggt cctccctctt gggcccccta cagccacccc 1260
 taccctctct ccatggggcc tgcaggagg gagaccacc ttgaagtggg ggatcagtag 1320
 aggcttgac tgcctttggg gctggaggga gacgtgggtc caccaggctt ctggaaaagt 1380
 cctcaatgca ataaaaacaa tttctttctt 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 80

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

145 150 155 160

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 ggtgcagag 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

tcttccagtg tgggtgtcca 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 cttccacaaa 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

gcaggttgac 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

gcttcctggt 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

atgtaccag cgtgatggac 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

gcttcctggt 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

ctaggatggt gtcctcagc

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

gagagctgag 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

gtaccagcg tgatggacag

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

aggatgtcgg tgaattacgc 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

aaaggtgggtg tcgaacttgg 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

gagtctggac 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

gaagtggggg atcagtagag gcttgcactg cctttggggc tggagggaga 50

<210> 430

<211> 2859

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 430

atgaacctgt gtggcctcat gcccatcttc cccgctcccc tcgaccaggt ggctgacatg	60
gaggagctga ccatctggga acagcacacg gccacactgt ccaaggaccc ccgccggggc	120
tttggcattg cgatctctgg aggccgagac cggcccgggtg gatccatggt tgtatctgac	180
gtggtacctg gaggccgggc ggaggcgagg ctacagacag gcgaccacat cgtcatgggtg	240
aacggggttt ccatggagaa tgccacctcc gcgtttgcca ttcagatact caagacctgc	300
accaagatgg ccaacatcac agtgaacgt ccccgaggga tccacctgcc cgccacaaaa	360
gccagccctt ccagcccagg gcgccaggac tcggatgaag acgatgggcc ccagcgggtg	420
gaggagggtg accagggccg gggctatgac ggcgactcat ccagtggctc cggccgctcc	480
tgggacgagc gctcccgcg gccgaggcct ggtcgccggg gccgggcccgg cagccatggg	540
cgtaggagcc caggtgggtg ctctgaggcc aacgggctgg ccctgggtgc cggttttaag	600
cggctgccac ggcaggacct gcagatgaag cctgtgaagt cagtgtgtgt gaagaggaga	660
gacagcgaag agtttggcgt caagctgggc agtcagatct tcatcaagca cattacagat	720
tcgggcctgg ctgcccggca ccgtgggctg caggaaggag atctcattct acagatcaac	780
ggggtgtcta gccagaacct gtcactgaac gacaccggc gactgattga gaagtcagaa	840
gggaagctaa gcctgctggt gctgagagat cgtgggcagt tcctggtgaa cattccgct	900
gctgtcagt acagcgacag ctgcccattg gaggaaggcg tgaccatggc tgatgagatg	960
tcctctcccc ctgcagacat ctgggacctc gcctcgagc tatcgaggc accaccatcc	1020
cacatccac caccaccccg gcatgctcag cggagccccg aggccagcca gaccgactct	1080
cccgtggaga gtccccgct tcggcgggaa agttcagtag attccagaac catctcggaa	1140
ccagatgagc aacggtcaga gttgcccagg gaaagcagct atgacatcta cagagtgcc	1200
agcagtcaga gcatggagga tcgtgggtac agccccgaca cgcgtgtggt ccgcttcctc	1260
aagggcaaga gcatcgggct gcggctggca gggggcaatg acgtgggcat cttcgtgtcc	1320
ggggtgcagg cgggcagccc ggccgacggg cagggcaccc aggagggaga tcagattctg	1380
caggtgaatg acgtgccatt ccagaacctg acacgggagg aggcagtga gttcctgctg	1440
gggctgccac caggcgagga gatggagctg gtgacgcaga ggaagcagga cattttctgg	1500
aaaatggtgc agtcccgcgt ggggtgactcc ttctacatcc gcactcactt tgagctggag	1560
cccagtccac cgcttgccct gggcttcacc cgtggcgacg tcttcacgt gctggacacg	1620
ctgcaccccg gccccgggca gagccacgca cgaggaggcc actggctggc ggtgcgcatg	1680
ggtcgtgacc tcggggagca agagcggggc atcattccca accagagcag ggccgagcag	1740
ctggccagcc tggaagctgc ccagagggcc gtgggagtcg ggcccggctc ctccggggc	1800

tccaatgctc gggccgagtt ctggcggctg cggggtcttc gtcgaggagc caagaagacc 1860
actcagcgga gccgtgagga cctctcagct ctgacccgac agggccgcta cccgccctac 1920
gaacgagtgg tgttgcgaga agccagtttc aagcgcccgg tagtgatcct gggacccgtg 1980

gccgacattg ctatgcagaa gttgactgct gagatgcctg accagtttga aatcgagag 2040
actgtgtcca ggaccgacac cccctccaag atcatcaaac tagacaccgt gcgggtgatt 2100
gcagaaaaag acaagcatgc gctcctggat gtgaccccct ccgccatcga gcgcctcaac 2160
tatgtgcagt actaccccat tgttgtcttc ttcattcccc agagccggcc ggccctcaag 2220
gcactgcgcc agtggctggc gcctgcctcc cgccgcagca cccgtgcct ctacgcacaa 2280
gcccagaagc tgcgaaaaca cagcagccac ctcttcacag ccaccatccc tctgaatggc 2340
acgagtgcga cctggtacca ggagctcaag gccatcattc gagagcagca gacgcggccc 2400

atctggacgg cggaagatca gctggatggc tccttggagg acaacctaga cctccctcac 2460
cacggcctgg ccgacagctc cgctgacctc agctgcgaca gccgcgttaa cagcgactac 2520
gagacggacg gcgaggcgcc cgcttacacg gatggcgagg gctacacaga cggcgagggg 2580
gggcctaca cggatgtgga tgatgagccc ccggctccag cctggcccgc gtcctcggag 2640
cccgtgcagg cagatgagtc ccagagcccc agggatcgtg ggagaatctc ggctcatcag 2700
ggggcccagg tggacagccg ccacccccag ggacagtggc gacaggacag catgcgaacc 2760
tatgaacggg aagccctgaa gaaaaagttt atcgagtagc 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

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 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 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 Gly Ala

835 840 845

Tyr Thr Asp Gly Glu Gly Tyr Thr Asp Gly Glu Gly 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

cgggggtttcc 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
 gcgggcaggt 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
 cccgaatctg 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

gaactgcca cgatctctca 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

gacgtgggc 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

caccccgga 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

ccgagatggg 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

gagtcgccg 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
 gtcctgcttc 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 gggaagcct 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 agtgaaacgt ccccgaggga 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
 cagtgcacgc 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
 cgagtgggtg tgcgagaagc cagtttcaag cgcccgttag tgatcctggg 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 cgtctgcccg	60	
caggcattgc ccgagccagc cgagccgccg gagccgcggg ccgcgggggt gtcgcggggc	120	
caaccccagg atgctccctt gcgcctcctg cctaccgggg tctctactgc tctgggcgct	180	
gctactgttg ctcttgggat cagcttctcc tcaggattct gaagagcccg acagctacac	240	
ggaatgcaca gatggctatg agtgggaccc agacagccag cactgccggg atgtcaacga	300	
gtgtctgacc atccctgagg cctgcaaggg ggaaatgaag tgcacacacc actacggggg	360	
ctacttgtgc ctgccccgtt ccgctgccgt catcaacgac ctacacggcg agggaccccc	420	
gccaccagtg cctcccgttc aacaccccaa ccctgcccc ccaggctatg agcccagcga	480	
tcaggacagc tgtgtggatg tggacgagtg tgcccaggcc ctgcacgact gtcgccccag	540	
ccaggactgc cataacttgc ctggtccta tcagtgcacc tgcctgatg gttaccgcaa	600	
gatcggggcc gagtgtgtgg acatagacga gtgccgttac cgctactgcc agcaccgctg	660	
cgtgaacctg cctggtcctt tccgtgccg gtgcgagccg ggcttccagc tggggcctaa	720	
caaccgctcc tgtgttgatg tgaacgagtg tgacatgggg gcccatgcg agcagcgctg	780	
cttcaactcc tatgggacct tctgtgtcgc ctgccaccag ggctatgagc tgcacgggga	840	
tggcttctcc tgcagtata ttgatgagtg tagctactcc agctacctct gtcagtaccg	900	
ctgcgtcaac gagccaggcc gtttctcctg ccaactgcca cagggttacc agctgctggc	960	
cacacgctc tgccaagaca ttgatgagtg tgagtctggt gcgcaccagt gctccgaggc	1020	
ccaaacctgt gtcaacttcc atgggggcta ccgctgcgtg gacaccaacc gctgcgtgga	1080	
gccctacatc caggtctctg agaaccgtg tctctgcccg gcctccaacc ctctatgtcg	1140	

agagcagcct tcattccattg tgcaccgcta catgaccatc acctcggagc ggagcgtgcc 1200
cgctgacgtg ttccagatcc aggcgacctc cgtctacccc ggtgcctaca atgcctttca 1260
gatccgtgct ggaaactcgc aggggggactt ttacattagg caaatcaaca acgtcagcgc 1320
catgctggtc ctgcccggc cggtgacggg cccccgggag tacgtgctgg acctggagat 1380

ggtcaccatg aattccctca tgagctaccg ggccagctct gtactgaggc tcaccgtctt 1440
tgtaggggcc tacaccttct gaggagcagg agggagccac cctccctgca gctaccctag 1500
ctgaggagcc tgttgtgagg ggcagaatga gaaaggcaat aaaggagaa agaaagtcct 1560
ggtggctgag gtggcggggt cacactgcag gaagcctcag gctggggcag ggtggcactt 1620
gggggggcag gccaaagtca cctaaatggg ggtctctata tgttcaggcc caggggcccc 1680
cattgacagg agctgggagc tctgcaccac gagcttcagt caccgcgaga ggagaggagg 1740
taacgaggag ggcgactcc agggcccggc ccagagattt ggacttggct ggcttgcagg 1800

ggtcctaaga aactccactc tggacagcgc caggaggccc tgggttccat tcctaactct 1860
gcctcaaact gtacatttgg ataagcccta gtagttccct gggcctgttt 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 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
385 390 395 400

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

tgctcttggg atcagcttct

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

cctcagggat 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 atggcagtc 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

aacttgctg gctcctatca 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
ggcctaacaa 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
tatgggacct 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

gtcagtagcg ctgcatcaac 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
 tccgaggtga tggatcatgta 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 acatgacat cacctcggag 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 atggcagtc 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 ctgcagtgat 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 caagacatt 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 gtggccattg acctttcaag ctttcgagca gtgatgcaat 60

agaatagtat ttcaaagaaa aatgcttatac gaaattttgg atccggtttt cccgtgattg 120

ttaagggttt cttttaaaaa gtaggtcaca tttcaagtag gtcatatttc gggggcgggt 180

gcgcagacaa ggagatgagt ttccactaag gccagggggc ctccaacggg gttggagggtg 240

agaatcccag gtagggtaga ggtgccgaga tccttccgaa tcccagccct ggggcgtcag 300

ccctgcaggg aatggcagag acactctccg gactgagggg accgaggcca gtcaccaagc 360
cccttccggg cgcgagggc atcagtgggt gaccgcggt gcgagggact ttgtcatccg 420
tcctccagga tctggggaga aagagcccca tcccttctct ctctgccacc atttcggaca 480

ccccgcaggg actcgttttg ggattcgac tgacttcaag gaaggacgcg aacccttctc 540
tgaccccgag tggggcgcc acctgtcttt gccgcggtga cccttctctc atgaccctgc 600
ggtgccttga gccctccggg aatggcgggg aagggacgcg gagccagtgg gggaccgcgg 660
ggtcgcgga ggagccatcc ccgcagggcg cgctctggc gaaggccctg cgggagctcg 720
gtcagacagg atggtactgg ggaagtatga ctgttaatga agccaaagag aaattaaaag 780
aggcaccaga aggaactttc ttgattagag atagctcgca ttcagactac ctactaacia 840
tatctgttaa aacatcagct ggaccaacta atcttcgaat cgaatacaca gacggaaaat 900

tcagattgga ctctatcata tgtgtcaaat ccaagcttaa acaatttgac agtgtggttc 960
atctgatcga ctactatgtt cagatgtgca aggataagcg gacagggtcca gaagccccc 1020
ggaacggcac tgttcacctt tatctgacca aaccgctcta cacgtcagca ccctctctgc 1080
agcatctctg taggtctacc attaacaaat gtaccggtgc catctgggga ctgcctttac 1140
caacaagact aaaagattac ttggaagaat ataaattcca ggtataaatg tttctctttt 1200
tttaaacatg tctcacatag agtatctccg aatgcagcta tgtaaaagag aacaaaaact 1260
tgagtgtctt ggataactat atggaatgct ttctaagaac agctgaagct aatctaattt 1320

aaatttaaca gcttgaagag gtagctaggt gtttaaagtt cctccagata cttttacctg 1380
agtgatgctt cccttctaa ggctgaccaa gacctgttga tccctttaga ttaaaaaata 1440
aatgtcgcat gtaaaggctg aagtcgcgtt tttatcagaat gccttgcctt cttaggttct 1500
tttcattat gtcaaaggct caggtccag taggagagaa agaactctc ataggaatac 1560
tgaagaagtg ggaaggaacc aagctgacac aggcctcact gcaatttgat atgcctgctg 1620
atcagagtct ctggggcatt ttatatcttg cattctgatg tacctaggag ttttgtaaa 1680
cagatgatgt atgtgagat ttatccatt ttatgcaatt aaccaaata accaaaaaaa 1740

gtgaccatga agtctgtat ttgtcttttt actacatgta ggaactctca tgtgaatgag 1800
tactgtagta atccattcta tgggagcctt atttcagaaa ttttcaaac tggtgcaaat 1860
ggaaaagact ttctcttttc ctttaaagct aaagacaaga atatcatgct atacaggtgc 1920
aactcaatcc ccgttaataa aaaccaatgt aggtataggc attctaccct ttgaaatagc 1980
tgtgtcccaa cctgttgcca ttgatttttt ggaatggct ttagaaatat ccaagttgtc 2040
cttgaattgt ctaacatgg acataaacag ttgtctccct tctactgtgt agaatacttt 2100

gacttaattt tcttccagat acaggggat acctgcctgt tttcaaagt gtttatttac 2160

tgctgttact atttgattag aatgtattaa ataaaaaaaa 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

agtcaccaag 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

gtcttttctc 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 tccgtctctcc 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

acttggaaga atataaatc caggt 25

<210> 491

<211> 2287

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<400> 491

gaatctacaa taagacaaat ttcaaatcaa gttgctccac tatactgcat aagcagttta 60

gaatcttaag cagatgcaaa aagaataaag caaatgggag gaaaaaaaaag gccgataaag 120

tttctggcta caatacaaga gacatatcat taccatatga tctaattgtg gtgtcagccg 180

gatttgtttc attgagggaa accttatttt ttaactgtgc tatggagtag aagcaggagg 240

ttttcaacct agtcacagag cagcacctac cccctcctcc tttccacacc tgcaaacctt 300

tttacttggg ctgaatatct agtgtaatta catctcagct ttgagggtc ctgtggcaaa 360

ttcccggtt aaaaagttcc ctggttgtga aaatacatga gataaatcat gaaggccact 420

atcatcctcc ttctgcttgc acaagtttcc tgggctggac cgtttcaaca gagaggctta 480

tttgacttta tgctagaaga tgaggcttct gggataggcc cagaagttcc tgatgaccgc 540

gacttcgagc cctccctagg cccagtgtgc ccttccgct gtcaatgcca tcttcgagt 600

gtccagtgtt ctgatttggg tctggacaaa gtgccaaagg atcttcccc tgacacaact 660

ctgctagacc tgcaaaacaa caaaataacc gaaatcaaag atggagactt taagaacctg 720

aagaaccttc acgcattgat tcttgtcaac aataaaatta gcaaagttag tcctggagca 780

tttacacctt tggatgaagt ggaacgactt tatctgtcca agaactcagct gaaggaattg 840

ccagaaaaaa tgcccaaac tcttcaggag ctgcgtgccc atgagaatga gatcaccaaa 900

gtgcgaaaag ttactttcaa tggactgaac cagatgattg tcatagaact gggcaccaat 960

ccgctgaaga gctcaggaat tgaaaatggg gctttccagg gaatgaagaa gctctcctac 1020

atccgcattg ctgataccaa tatcaccagc attcctcaag gtcttctctc ttccttaacg 1080

gaattacatc ttgatggcaa caaatcagc agagttgatg cagctagcct gaaaggactg 1140

aataatttgg ctaagttggg attgagtttc aacagcatct ctgctgttga caatggctct 1200

ctggccaaca cgcctcatct gagggagctt cacttggaca acaacaagct taccagagta 1260

cctgggtgggc tggcagagca taagtacatc caggttgtct acctcataa caacaatctc 1320

tctgtagttg gatcaagtga cttctgcca cctggacaca acacaaaaa ggcttcttat 1380

tcgggtgtga gtcttttcag caaccgggtc cagtactggg agatacagcc atccaccttc 1440

agatgtgtct acgtgcgctc tgccattcaa ctcggaact ataagtaatt ctcaagaaag 1500
 ccctcatttt tataacctgg caaaatcttg ttaatgtcat tgctaaaaa taaataaaag 1560
 ctagatactg gaaacctaac tgcaatgtgg atgttttacc cacatgactt attatgcata 1620
 aagccaaatt tccagtttaa gtaattgcct acaataaaaa gaaattttgc ctgccatttt 1680
 cagaatcatc ttttgaagct ttctgttgat gttaactgag ctactagaga tattcttatt 1740
 tcactaaatg taaaatttgg agtaaatata tatgtcaata tttagtaaag cttttctttt 1800

ttaatttcca ggaaaaata aaaagagtat gagtcttctg taattcattg agcagttagc 1860
 tcatttgaga taaagtcaaa tgccaaacac tagctctgta ttaatcccca tcattactgg 1920
 taaagcctca ttigaatgtg tgaattcaat acaggctatg taaaattttt actaatgtca 1980
 ttattttgaa aaaataaatt taaaaataca ttcaaaatta ctattgtata caagcttaat 2040
 tgtaatatatt ccctaaacac aattttatga agggagaaga cattggtttg ttgacaataa 2100
 cagtacatct tticaagttc tcagctatctt cttctacctc tccctatctt acatttgagt 2160
 atggtaactt atgtcatcta tgttgaatgt aagcttataa agcacaaagc atacatttcc 2220

tgactgggtct agagaactga tgtttcaatt 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

1 5 10 15

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 Ile

85 90 95

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 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
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	
	agctttgagg 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 tcgagtggtc	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

tcgaggtcta 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

gtccaggtgg gcagaagtc 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 tgttgccatc 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

ccaaaggtgt 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
 aaagcccat tttcaattcc 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 tcgagtggtc 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
aaagcccat tttaattcc 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 gttttcaacc 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
ttcccgatt aaaaggttc 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 ggatcttccc 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 cttacggaat 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 gtctaccttc 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 tcacgcattg 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

tgatcatagaa 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 ggaactgggc 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

tcacgggaga 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

cttgctctgg gctcttgc 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

ccagagattg 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 ctgggcgatt 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

gtctcttgaa 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

tgctcttcga gtcactgg 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 tggaatttt 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 cccgtgttc 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

gagcttacc gaaaagtgga 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

tctagcttct 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

ggagatactc 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 ctctgtgtc 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 gaggaaggtt 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

ttagtagaac cagaagaac 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 ccactgtag 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 aggtccata 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 cagtcgtg 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

gcagctcttc 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

cccactttgc tgettctcc 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

gatgttgtag 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

tggaaattct 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

gcacaccttg 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

cctgggaatc 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 ttttctgcat 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

aaccctggcc 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

ccgccacttc 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
 ctggtggccc 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
 gggtgtggc 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

tggtctaaatg 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

ccgttagcac 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 ggagttttcc 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 tctgcagcct 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

atgccatagg 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

gcaggggatg 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

cgtcttcttc 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

ttcttcccaa 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 ctttcagatt 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

ggggtccac 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

tcggtaacat 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 gattccctca 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

ctggtgtcct 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

atctttcagg 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

aatcttcgag 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 ccagtga 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

ccctcccagt 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

gagtgtctgga 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 ggagattg 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
cactcttgtg 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 ctggtgag 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

tgttgttgaa ggggttcag 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
 atgtaccag 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
 agaccagcct cgccagtt 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

gtggagctct gccagtttgt 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

gtgggcatct 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

ggtgaggag gtctaggtg 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

actcgcaggg ggacttttac 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

catgaggga ttcatggtga 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

atcgggatgg cttctcct 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

agtaccgctg 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

ggagctcggg 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

ctaatcaaga aagttccttc tgggtg 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 gcccccttc 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

aagggatggg gctctttct 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
 gttccttctg gtgcctcttt 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
 ggagacttta 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 catcttcgag 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

gatacctttgg cactttgtcc 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 tgttgccatc 20