República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020016989-7 A2

(22) Data do Depósito: 21/02/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 29/12/2020

(54) Título: MÉTODOS PARA DETECÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA

(51) Int. Cl.: C12Q 1/6886.

(30) Prioridade Unionista: 22/02/2018 US 62/633,675.

(71) Depositante(es): LIQUID BIOPSY RESEARCH LLC.

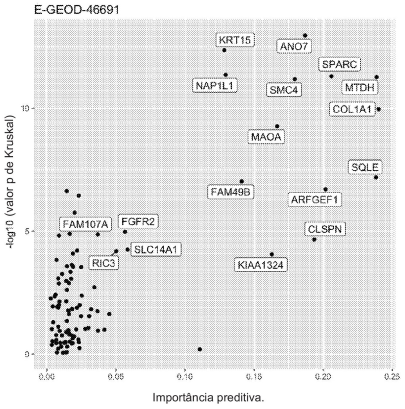
(72) Inventor(es): IRVIN MARK MODLIN; MARK KIDD; IGNAT DROZDOV.

(86) Pedido PCT: PCT US2019018878 de 21/02/2019

(87) Publicação PCT: WO 2019/165021 de 29/08/2019

(85) Data da Fase Nacional: 20/08/2020

(57) Resumo: MÉTODOS PARA DETECÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA. A presente invenção é direcionada a métodos para a detecção de um câncer de próstata, métodos para a determinação se um câncer de próstata é estável ou progressivo, baixa ou alta pontuação de Gleason, métodos para diferenciar hiperplasia benigna da próstata (BPH) de câncer de próstata, métodos para a determinação da integridade de cirurgia e métodos para a avaliação da resposta a uma terapia de câncer de próstata.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MÉTODOS PARA DETECÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA".**

Referência Cruzada aos Pedidos Relacionados

[001] Este pedido reivindica a prioridade e o benefício do Pedido Provisório U.S. No. 62/633.675, depositado em 22 de fevereiro de 2018, cujo conteúdo é aqui incorporado por referência na sua totalidade.

Listagem de Sequências

[002] O presente pedido contém uma Listagem de Sequências que foi submetida em formato ASCII por meio de EFS-Web e é aqui incorporada por referência na sua totalidade. A referida cópia ASCII, criada em 19 de fevereiro de 2019, é chamada de “LBIO-005_001WO_SeqList.txt” e possui um tamanho de 299 KB.

Campo de Invenção

[003] A presente invenção se refere à detecção do câncer de próstata.

Antecedentes da Invenção

[004] O câncer de próstata (PCA) é o quarto câncer mais comumente diagnosticado em todo o mundo e o segundo câncer mais comum em homens. Embora a incidência e a prevalência tenham sido diminuídas, aproximadamente 200.000 homens serão diagnosticados com PCA anualmente nos USA. Vários fatores, incluindo idade e história familiar, suscetibilidade genética e etnia, contribuem para a alta incidência da doença. Enquanto 90% do PCA são diagnosticados enquanto são localizados (não disseminados), o comportamento clínico dos tumores é altamente variável e varia de indolência que pode ser monitorada por meio de espera vigilante ou vigilância ativa (por exemplo, biomarcadores e exame retal digital semestral) até a evolução maligna e doença resistente a andrógenos, disseminação

metastática e morte.

[005] Múltiplos sistemas de estratificação de risco foram desenvolvidos que combinam dados clínicos e informações patológicas, por exemplo, pontuação de Gleason. Estes, incluindo as ferramentas de próxima geração mais recentemente desenvolvidas, são apenas ~70% precisas para prever resultados.

[006] A informação genética molecular está cada vez mais sendo utilizada para informar a patologia e melhores subtipos de câncer. Essas informações têm sido utilizadas tanto como ferramentas de prognóstico quanto para estratificar pacientes para diferentes intervenções terapêuticas. Os cânceres de próstata foram examinados e mutações, alterações no número de cópias do DNA, reorganizações e fusões gênicas foram identificadas. Isso pode estar relacionado a algumas características patológicas. Por exemplo, os tumores de baixo Gleason possuem poucas alterações no número de cópias do DNA, enquanto que os tumores de alto grau apresentam alterações significativas no número de cópias em todo o genoma. Em contraste, mutações pontuais somáticas são relativamente incomuns, com a frequência de mutações variando de 1% (IDH1) a 11% (SPOP). A anormalidade mais comum são as fusões reguladas por andrógeno de ERG e outros membros da família ETS (~50% dos tumores). No entanto, os tumores com fusão não possuem um prognóstico significativamente diferente dos tumores negativos com fusão após a prostatectomia. A variante 7 do receptor de andrógeno (AR-V7), em contraste, está implicada na progressão do câncer de próstata resistente à castração (CRPC) e é considerada potencialmente útil como um biomarcador de seleção de tratamento. No geral, no entanto, há uma compreensão incompleta dos mecanismos moleculares que sustentam a patogênese do PCA e uma ausência de biomarcadores de base molecular que podem ser utilizados para prever a

sensibilidade aos agentes terapêuticos. Consequentemente, o desenvolvimento de métodos de diagnóstico que definam com mais precisão o estado da doença, identificam a sensibilidade à terapia e podem, em última instância, ser utilizados para melhor monitorar a progressão da doença, é fundamental.

[007] A vigilância continua a ser uma abordagem fundamental para monitorar o PCA e detectar recorrência em um estágio inicial. Após a ressecção potencialmente curativa, o monitoramento pode ser garantido por meio da medição de biomarcadores sanguíneos e/ou formação imagem como TC para detectar a doença metastática assintomática mais cedo. O biomarcador atual utilizado para monitoramento é o antígeno específico da próstata (PSA) (também gama-seminoproteína ou calicreína-3). Esta enzima glicoprotéica é codificada pelo gene KLK3 e é secretada pelas células epiteliais da próstata. No entanto, não é um indicador exclusivo de câncer de próstata, mas também pode detectar prostatite ou hiperplasia benigna da próstata (BPH). O uso de PSA isoladamente resulta em biópsias desnecessárias para homens sem câncer ou subdiagnóstico de homens com doença significativa. Isso se baseia nas faixas de baixa sensibilidade (20 a 40%) e especificidade (70 a 90%) com um valor preditivo positivo consequente de apenas 25 a 40%. A United States Preventive Services Task Force (USPSTF) não recomenda o uso de PSA para câncer de próstata. O PSA, no entanto, é incluído em nomogramas clínicos, por exemplo, a pontuação UCSF-CAPRA para o risco de câncer de próstata, que possui alguma utilidade na previsão da sobrevida livre de doença após a cirurgia.

[008] Permanece uma necessidade de ferramentas baseadas em biomarcadores para diagnosticar com precisão o PCA.

Sumario da Invenção

[009] A presente invenção fornece um método para a detecção

de um câncer de próstata em um indivíduo com sua necessidade, o método compreendendo: determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; normalizar o nível de expressão de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC; inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e identificar a presença de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar a ausência de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação

for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0010] A presente invenção fornece um método para a detecção de um câncer de próstata em um indivíduo com sua necessidade, o método compreendendo: (a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão de pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; (d) comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e (e) produzir um relatório, em que o relatório identifica a presença de um câncer de

próstata no indivíduo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identifica a ausência de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0011] A presente invenção também fornece um método para determinar se um câncer de próstata em um indivíduo é estável ou progressivo, o método compreendendo: determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão de pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; normalizar o nível de expressão de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC para o nível de expressão de cada gene de manutenção normal, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC; inserir cada nível de expressão normalizado

em um algoritmo para gerar uma pontuação; comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e identificar que o câncer de próstata é progressivo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar que o câncer de próstata é estável quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0012] A presente invenção fornece um método para determinar se um câncer de próstata em um indivíduo é estável ou progressivo, o método compreendendo: (a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC,*

SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e *XPC*; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; (d) comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e (e) produzir um relatório, em que o relatório identifica que o câncer de próstata é progressivo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identifica que o câncer de próstata é estável quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0013] A presente invenção também fornece um método para determinar se um câncer de próstata em um indivíduo é de baixo ou alto grau, o método compreendendo: determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato com a amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; normalizar o nível de expressão de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1,

EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC; inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e identificar que o câncer de próstata é de alto grau quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar que o câncer de próstata é de baixo grau quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0014] A presente invenção fornece um método para determinar se um câncer de próstata em um indivíduo é de baixo ou alto grau, o método compreendendo: determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; normalizar o nível de expressão de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC para o nível de expressão do gene de

manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC; inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e a produção de um relatório, em que o relatório identifica que o câncer de próstata é de alto grau quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identifica que o câncer de próstata é de baixo grau quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0015] A presente invenção também fornece um método para determinar se um câncer de próstata em um indivíduo é um câncer de próstata com baixa pontuação de Gleason (≤ 6) ou um câncer de próstata com alta pontuação de Gleason (≥ 7), o método compreendendo: (a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89,*

CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; (d) comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e (e) identificar que o câncer de próstata é um câncer de próstata com alta pontuação de Gleason quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar que o câncer de próstata é um câncer de próstata com baixa pontuação de Gleason quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0016] A presente invenção fornece um método para determinar se um câncer de próstata em um indivíduo é um câncer de próstata com baixa pontuação de Gleason (≤ 6) ou um câncer de próstata com alta pontuação de Gleason (≥ 7), o método compreendendo: (a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A,*

PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; (d) comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e (e) produzir um relatório, em que o relatório identifica que o câncer de próstata é um câncer de próstata com alta pontuação de Gleason quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identifica que o câncer de próstata é um câncer de próstata com baixa pontuação de Gleason quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0017] A presente invenção também fornece um método para determinar a integridade da cirurgia em um indivíduo tendo um câncer de próstata, o método compreendendo: determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo após a cirurgia através do contato da amostra de teste

com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; normalizar o nível de expressão de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC; inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e identificar que o câncer de próstata não é completamente removido quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar que o câncer de próstata é completamente removido quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0018] A presente invenção fornece um método para determinar a integridade da cirurgia em um indivíduo tendo um câncer de próstata, o método compreendendo: (a) determinar o nível de expressão de pelo

menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo após a cirurgia através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; (d) comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e (e) produzir um relatório, em que o relatório identifica que o câncer de próstata não é completamente removido quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identifica que o câncer de próstata é completamente removido quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0019] A presente invenção também fornece um método para diferenciar a hiperplasia benigna da próstata de um câncer de próstata em um indivíduo tendo uma próstata aumentada, o método compreendendo: determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; normalizar o nível de expressão de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC; inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e identificar a presença de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for igual ou maior

do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar a presença de hiperplasia benigna da próstata no indivíduo quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0020] A presente invenção fornece um método para diferenciar hiperplasia benigna da próstata de um câncer de próstata em um indivíduo tendo uma próstata aumentada, o método compreendendo: (a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma

pontuação; (d) comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e (e) produzir um relatório, em que o relatório identifica a presença de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identifica a presença de hiperplasia benigna da próstata no indivíduo quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0021] A presente invenção fornece um método para avaliar a resposta de um indivíduo tendo câncer de próstata a uma primeira terapia, o método compreendendo: (1) em um primeiro momento: (a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2,

PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma primeira pontuação; (2) em um segundo momento, em que o segundo momento é após o primeiro momento e após a administração da primeira terapia ao indivíduo: (d) determinar o nível de expressão dos pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores; (e) normalizar o nível de expressão de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC; (f) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma segunda pontuação; (3) comparar a primeira pontuação com a segunda pontuação; e (4) identificar o indivíduo como responsivo à primeira terapia quando a segunda pontuação é significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação ou identificar o indivíduo como não responsivo à primeira terapia quando a segunda pontuação não é significativamente

diminuída em comparação com a primeira pontuação.

[0022] O método precedente pode ainda compreender a continuidade para administrar a primeira terapia ao indivíduo quando a segunda pontuação for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação. O método precedente pode compreender ainda a descontinuidade da administração da primeira terapia ao indivíduo quando a segunda pontuação não for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação. O método precedente pode compreender ainda a administração de uma segunda terapia ao indivíduo quando a segunda pontuação não for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação.

[0023] A presente invenção fornece um método para avaliar a resposta de um indivíduo tendo um câncer de próstata a uma primeira terapia, o método compreendendo: (1) em um primeiro momento: (a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12,*

TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma primeira pontuação; (2) em um segundo momento, em que o segundo momento é após o primeiro momento e após a administração da terapia ao indivíduo: (d) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores; (e) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*; (f) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma segunda pontuação; (3) comparar a primeira

pontuação com a segunda pontuação; e (4) produzir um relatório, em que o relatório identifica que o indivíduo responde à primeira terapia quando a segunda pontuação for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação ou identifica que o indivíduo não responde à primeira terapia quando a segunda pontuação não for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação.

[0024] O método precedente pode ainda compreender a continuidade para administrar a primeira terapia ao indivíduo quando a segunda pontuação for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação. O método precedente pode ainda compreender a descontinuidade da administração da primeira terapia ao indivíduo quando a segunda pontuação não for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação. O método precedente pode compreender ainda a administração de uma segunda terapia ao indivíduo quando a segunda pontuação não for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação.

[0025] A presente invenção também fornece um método para o tratamento de um câncer de próstata em um indivíduo com sua necessidade, o método compreendendo: determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29,*

UNC45A, XPC, e um gene de manutenção; normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*; inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e administrar pelo menos uma primeira terapia ao indivíduo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar a ausência de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0026] Nos métodos da presente invenção, o gene de manutenção pode ser selecionado do grupo consistindo em ALG9, SEPN, YWHAQ, VPS37A, PRRC2B, DOPEY2, NDUFB11, ND4, MRPL19, PSMC4, SF3A1, PUM1, ACTB, GAPD, GUSB, RPLP0, TFRC, MORF4L1, 18S, PPIA, PGK1, RPL13A, B2M, YWHAZ, SDHA, HPRT1, TOX4 e TPT1. O gene de manutenção pode ser TOX4.

[0027] Nos métodos da presente invenção, um valor de corte predeterminado pode ser pelo menos 33% em uma escala de 0 a 100%, ou pelo menos 50% em uma escala de 0 a 100%. Um primeiro valor de corte predeterminado pode ser pelo menos 33% em uma

escala de 0 a 100%, ou pelo menos 50% em uma escala de 0 a 100%.

[0028] Os métodos da presente invenção podem compreender ainda a administração de uma terapia a um indivíduo. Os métodos da presente invenção podem compreender ainda a administração de uma primeira terapia a um indivíduo. Os métodos da presente invenção podem compreender ainda a administração de uma segunda terapia a um indivíduo.

[0029] Nos métodos da presente invenção, uma terapia pode compreender vigilância ativa, radioterapia, cirurgia, crioterapia, terapia hormonal, quimioterapia, tratamento com vacina, tratamento direcionado aos ossos, ou qualquer combinação dos mesmos. Uma primeira terapia pode compreender vigilância ativa, radioterapia, cirurgia, crioterapia, terapia hormonal, quimioterapia, tratamento com vacina, tratamento direcionado ao osso, ou qualquer combinação dos mesmos. Uma segunda terapia pode compreender vigilância ativa, radioterapia, cirurgia, crioterapia, terapia hormonal, quimioterapia, tratamento com vacina, tratamento direcionado ao osso, ou qualquer combinação dos mesmos.

[0030] Em alguns aspectos, a terapia hormonal pode compreender terapia de supressão de andrógenos. Em alguns aspectos, a quimioterapia pode compreender docetaxel, cabazitaxel, mitoxantrona, estramustina ou uma combinação dos mesmos. Em alguns aspectos, um tratamento com vacina pode compreender Sipuleucel-T. Em alguns aspectos, um tratamento direcionado ao osso pode compreender um bifosfonato, denosumab, um corticosteróide, ou uma combinação dos mesmos.

[0031] Nos métodos da presente invenção, um algoritmo pode ser XGB, RF, glmnet, cforest, CART, treebag, knn, nnet, SVM-radial, SVM-linear, NB ou mlp. Um algoritmo pode ser XGB.

[0032] Nos métodos da presente invenção, um primeiro momento

pode ser antes ou após a administração de uma terapia ao indivíduo. Um primeiro momento pode ser antes ou depois da administração de uma primeira terapia ao indivíduo.

[0033] Nos métodos da presente invenção, uma segunda pontuação é significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação quando a segunda pontuação for pelo menos 25% menor que a primeira pontuação.

[0034] Os métodos da presente invenção podem ter uma sensibilidade de pelo menos 92%. Os métodos da presente invenção podem ter uma especificidade de pelo menos 95%.

[0035] Nos métodos da presente invenção, pelo menos um dos pelo menos 38 biomarcadores pode ser RNA, cDNA ou proteína.

[0036] Nos métodos da presente invenção, quando o biomarcador for RNA, o RNA pode ser transcrito reverso para produzir cDNA, e o nível de expressão de cDNA produzido pode ser detectado.

[0037] Nos métodos da presente invenção, o nível de expressão de um biomarcador pode ser detectado através da formação de um complexo entre o biomarcador e uma sonda ou iniciador marcado.

[0038] Nos métodos da presente invenção, quando o biomarcador é uma proteína, a proteína pode ser detectada mediante a formação de um complexo entre a proteína e um anticorpo marcado. A marcação pode ser fluorescente.

[0039] Nos métodos da presente invenção, quando o biomarcador for RNA ou cDNA, o RNA ou cDNA pode ser detectado através da formação de um complexo entre o RNA ou cDNA e uma sonda ou iniciador de ácido nucleico marcado. Por exemplo, uma marcação pode ser uma marcação fluorescente. Um complexo entre o RNA ou cDNA e a sonda ou iniciador de ácido nucleico marcado pode ser um complexo de hibridização.

[0040] Nos métodos da presente invenção, um valor de corte

predeterminado pode ser derivado de uma pluralidade de amostras de referência obtidas de indivíduos que não possuem ou não foram diagnosticados com uma doença neoplásica. A doença neoplásica pode ser câncer de próstata.

[0041] Nos métodos da presente invenção, uma amostra de teste pode ser sangue, soro, plasma ou tecido neoplásico. Uma amostra de referência pode ser sangue, soro, plasma ou tecido não neoplásico.

[0042] Nos métodos da presente invenção, um indivíduo pode ter pelo menos um sintoma de câncer de próstata. Nos métodos da presente invenção, um indivíduo pode ter uma predisposição ou histórico familiar com relação ao desenvolvimento de um câncer de próstata.

[0043] Nos métodos da presente invenção, um indivíduo pode ter sido previamente diagnosticado com câncer de próstata e é testado para recorrência do câncer de próstata.

[0044] Nos métodos da presente invenção, um indivíduo pode ser humano.

[0045] Qualquer um dos aspectos acima pode ser combinado com qualquer outro aspecto.

[0046] A menos que definido de outra forma, todos os termos técnicos e científicos utilizados nesta invenção possuem o mesmo significado como comumente entendido por uma pessoa de habilidade prática na técnica à qual esta divulgação pertence. No relatório descritivo, as formas singulares também incluem o plural, a não ser que o contexto indique claramente o contrário; como exemplos, os termos "um", "uma", "o" e "a" são entendidos de serem singular ou plural e o termo "ou" é considerado inclusivo. A título de exemplo, “um elemento” significa um ou mais elementos. Ao longo do relatório descritivo, a palavra "compreendendo" ou variações tais como "compreende" ou "compreendendo", serão compreendidas como

implicando a inclusão de um elemento declarado, inteiro ou etapa, ou grupo de elementos, inteiros ou etapas, mas não a exclusão de qualquer outro elemento, inteiro ou etapa, ou grupo de elementos, inteiros ou etapas. Cerca de pode ser compreendido como dentro de 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05% ou 0,01% do valor mencionado. A menos que de outra forma fique claro a partir do contexto, todos os valores numéricos aqui fornecidos são modificados pelo termo "cerca de".

[0047] Embora métodos e materiais semelhantes ou equivalentes àqueles descritos nesta invenção possam ser utilizados na prática ou teste da presente invenção, métodos e materiais ilustrativos são agora descritos. Outras características, objetos e vantagens da invenção serão evidentes a partir da descrição e das reivindicações. No relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas singulares também incluem o plural, a menos que o contexto indique claramente o contrário. A não ser que definido de outra maneira, todos os termos técnicos e científicos aqui utilizados possuem o mesmo significado como comumente entendido por uma pessoa de habilidade prática na técnica à qual esta invenção pertence. Todas as patentes e publicações citadas neste relatório descritivo são aqui incorporadas por referência na sua totalidade.

Breve Descrição dos Desenhos

[0048] As FIGs. 1A-1B são gráficos que mostram a visualização de 30 genes marcadores putativos identificados pelo algoritmo Random Forest na coorte de derivação de n = 595 amostras de tecido. (FIG. 1A) Expressão em E-GEOD-46691. (FIG. 1B) Expressão em E-GEOD-46602.

[0049] A FIG. 2 é um diagrama de dispersão de importância preditiva média vs. valores p de Kruskal Wallis. As linhas verticais e horizontais representam o valor p de 0,05 e o valor da Importância

preditiva mediana, respectivamente.

[0050] A FIG. 3 é um gráfico que mostra o agrupamento hierárquico da expressão gênica identificada em que o tecido tumoral PCA e o tecido de controle foram separadamente agrupados. A expressão do gene foi significativamente maior no tecido de PCA.

[0051] A FIG. 4 é um gráfico que mostra o agrupamento da expressão de gene normalizada que separa as linhagens celulares derivadas da próstata em seu tecido de origem (isto é, normal, localizado, metastático).

[0052] A FIG. 5 é um gráfico que mostra a expressão gênica no controle (n = 201), BPH (hiperplasia da próstata, n = 26) e casos de câncer de próstata (n = 125). Os níveis de expressão identificados foram significativamente ($p < 0,0001$) elevados nos casos (63 ± 19%) versus hiperplasia prostática benigna (BPH: 17 ± 13%) e controles (8 ± 9%).

[0053] A FIG. 6 é um gráfico que mostra a análise da curva do operador do receptor. A AUROC foi de 0,97 e o índice Youden J foi de 0,94. A estatística Z foi altamente significativa (38,9; $p < 0,0001$).

[0054] A FIG. 7 é um gráfico que mostra as métricas do ProstaTest para determinar o PCA variando de 92 a 99%.

[0055] A FIG. 8 é um gráfico de avaliação de risco Probit que identifica uma pontuação ProstaTest > 30 com 60% de precisão para prever câncer de próstata em uma amostra de sangue. Isso foi aumentado para > 80% em uma pontuação de teste ≥ 34. As linhas pontilhadas representam o intervalo de confiança de 95%.

[0056] A FIG. 9 é um gráfico que mostra a análise da curva do operador do receptor que compara o ProstaTest com medições de PSA para prever tumores de alto grau (≥ Gleason 7) em comparação com tumores de baixo grau (Gleason 5 + 6). A AUROC foi de 0,98 e o índice Youden J foi de 0,87 pelo ProstaTest. Para PSA, a AUROC foi

de 0,64 e o índice de Youden J foi de 0,42. O ProstaTest foi significativamente melhor do que o PSA para prever o grau (estatística Z: 3,05, p = 0,002).

[0057] A FIG. 10 é um gráfico que mostra o efeito da cirurgia no ProstaTest. Os níveis antes da cirurgia são elevados (80 ± 18%). A cirurgia reduziu os níveis para 22 ± 7% (p < 0,0001), não diferente dos níveis de controle.

[0058] A FIG. 11 é um gráfico que mostra o efeito do tratamento no ProstaTest. Os níveis anteriores ao tratamento são elevados (74 ± 18%). Naqueles que responderam à terapia hormonal, os níveis foram reduzidos para 18 ± 7% (p < 0,0001). Naqueles que necessitaram de quimioterapia, os níveis foram reduzidos para 27 ± 10% (p < 0,001).

Descrição Detalhada da Invenção

[0059] Os detalhes da invenção são apresentados na descrição anexa abaixo.

[0060] São aqui descritos os métodos para quantificar (pontuar) a assinatura molecular do câncer de próstata circulante com alta sensibilidade e especificidade para os propósitos incluindo, mas não limitados a estes, detectar um câncer de próstata, determinar se um câncer de próstata é estável ou progressivo, diferenciar a hiperplasia benigna da próstata (BPH) do câncer de próstata, determinar a integridade da cirurgia e avaliar a resposta a uma terapia do câncer de próstata. Especificamente, a presente invenção se baseia na descoberta de que os níveis de expressão de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*, normalizados pelo nível de expressão de um gene de manutenção, são elevados em

indivíduos tendo câncer de próstata em comparação com indivíduos saudáveis ou indivíduos com BPH.

[0061] Os sintomas de câncer de próstata incluem problemas para urinar, sangue na urina ou sêmen, dificuldade para obter uma ereção, dor nos quadris, costas (coluna), tórax (costelas) ou outras áreas de câncer que se espalhou para os ossos, fraqueza ou dormência nas pernas ou pés, ou mesmo perda de controle da bexiga ou intestino por causa do câncer pressionando a medula espinhal.

[0062] Conforme descrito nos exemplos, as medições das transcrições do câncer de próstata circulante – o ProstaTest – diagnostica o câncer de próstata e as diminuições na pontuação do ProstaTest no sangue se correlaciona com a eficácia das intervenções terapêuticas, tais como cirurgia e quimioterapia. Um perfil de expressão de gene direcionado de RNA de câncer de próstata pode ser isolado do sangue periférico de pacientes. O perfil da expressão é avaliado em um algoritmo e convertido em uma saída (pontuação). Ele pode diagnosticar e identificar doenças ativas e fornecer uma avaliação das respostas de tratamento em conjunto com avaliação clínica padrão e formação imagem.

[0063] Consequentemente, a presente invenção fornece um método para a detecção de um câncer de próstata em um indivíduo com sua necessidade, o método compreendendo: (a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4,*

SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; (d) comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e (e) identificar a presença de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar a ausência de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for menor que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0064] Em alguns aspectos do método precedente, a etapa (e) pode compreender a produção de um relatório, em que o relatório identifica a presença de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identifica a ausência de câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0065] Em alguns aspectos do método precedente, o primeiro valor de corte predeterminado pode ser 33% em uma escala de 0 a

100%.

[0066] Em alguns aspectos, o método precedente pode ainda compreender a administração ao indivíduo de uma primeira terapia. O método precedente pode ainda compreender a administração ao indivíduo de uma primeira terapia quando a pontuação for igual ou maior do que o valor de corte predeterminado.

[0067] A presente invenção também fornece um método para determinar se um câncer de próstata em um indivíduo é estável ou progressivo, o método compreendendo: (a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC,*

SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e *XPC*; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; (d) comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e (e) identificar que o câncer de próstata é progressivo quando a pontuação for igual ou maior que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar que o câncer de próstata é estável quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0068] Em alguns aspectos do método precedentes, a etapa (e) pode compreender a produção de um relatório, em que o relatório identifica que o câncer de próstata é progressivo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identifica que o câncer de próstata é estável quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0069] Em alguns aspectos do método precedente, o primeiro valor de corte predeterminado pode ser 50% em uma escala de 0 a 100%.

[0070] Em alguns aspectos, o método precedente pode compreender ainda a administração ao indivíduo de uma primeira terapia. O método precedente pode compreender ainda a administração ao indivíduo de uma primeira terapia quando a pontuação for igual ou maior do que o valor de corte predeterminado.

[0071] A presente invenção também fornece um método para determinar se um câncer de próstata em um indivíduo é de baixo ou alto grau, o método compreendendo: (a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP,*

COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e XPC; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; (d) comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e (e) identificar que o câncer de próstata é de alto grau quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar que o câncer de próstata é de baixo grau quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0072] Em alguns aspectos do método precedente, a etapa (e) pode compreender a produção de um relatório, em que o relatório identifica que o câncer de próstata é de alto grau quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identifica que o câncer de próstata é de baixo grau quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0073] Em alguns aspectos do método precedente, o primeiro valor de corte predeterminado pode ser 50% em uma escala de 0 a 100%.

[0074] Em alguns aspectos, o método precedente pode compreender ainda a administração ao indivíduo de uma primeira terapia. O método precedente pode compreender ainda a administração ao indivíduo de uma primeira terapia quando a pontuação for igual ou maior do que o valor de corte predeterminado.

[0075] Em alguns aspectos, um câncer de próstata de baixo grau é um câncer de próstata com uma pontuação de Gleason menor ou igual a 6. Em alguns aspectos, um câncer de próstata de alto grau é um câncer de próstata com uma pontuação de Gleason maior ou igual a 7.

[0076] O Gleason Grading System é comumente utilizado na técnica como um parâmetro de prognóstico, muitas vezes utilizado em combinação com outros fatores de prognóstico ou testes, para câncer de próstata. As amostras de biópsia da próstata são examinadas, por exemplo, através de microscópio, e uma pontuação de Gleason é determinado por um patologista, com base no padrão arquitetônico do tumor de próstata. A pontuação de Gleason é baseada no grau de perda da arquitetura normal do tecido glandular (isto é, forma, tamanho e diferenciação das glândulas). A amostra é designada com um grau para o padrão tumoral mais comum e um segundo grau para o próximo padrão tumoral mais comum. Pode haver um padrão primário ou mais comum e depois um padrão secundário ou segundo mais comum que pode ser identificado; alternativamente, pode haver apenas um único grau. Os padrões de Gleason estão associados às seguintes características: Padrão 1 - A próstata cancerosa se parece muito com o tecido normal da próstata. As glândulas são pequenas, bem formadas e compactadas; Padrão 2 - O tecido ainda possui glândulas bem formadas, mas são maiores e têm mais tecido entre

elas; Padrão 3 - O tecido ainda possui glândulas reconhecíveis, mas as células são mais escuras. Em grande ampliação, algumas dessas células deixaram as glândulas e estão começando a invadir o tecido circundante; Padrão 4 - O tecido possui poucas glândulas reconhecíveis. Muitas células estão invadindo o tecido circundante; Padrão 5 - O tecido não possui glândulas reconhecíveis. Muitas vezes, há apenas camadas de células em todo o tecido circundante. Os dois graus são somados para obter uma Gleason Score, também conhecido como soma Gleason.

[0077] A presente invenção também fornece um método para determinar se um câncer de próstata em um indivíduo é um câncer de próstata com baixa pontuação de Gleason (≤ 6) ou câncer de próstata com alta pontuação de Gleason (≥ 7), o método compreendendo: (a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de

expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; (d) comparar a pontuação com um segundo valor de corte predeterminado; e (e) identificar que o câncer de próstata é um câncer de próstata com alta pontuação de Gleason quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar que o câncer de próstata é um câncer de próstata com baixa pontuação de Gleason quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0078] Em alguns aspectos do método precedente, a etapa (e) pode compreender a produção de um relatório, em que o relatório identifica que o câncer de próstata é um câncer de próstata de alta pontuação de Gleason quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identifica que o câncer de próstata é um câncer de próstata de baixa pontuação de Gleason quando a pontuação for menor do que o segundo valor de corte predeterminado.

[0079] Em alguns aspectos do método precedente, o primeiro valor de corte predeterminado pode ser 50% em uma escala de 0 a 100%.

[0080] Em alguns aspectos, o método precedente pode compreender ainda a administração ao indivíduo de uma primeira terapia. O método precedente pode compreender ainda a administração ao indivíduo de uma primeira terapia quando a pontuação for igual ou maior do que o valor de corte predeterminado.

[0081] A presente invenção também fornece um método para determinar a integridade da cirurgia em um indivíduo com câncer de próstata, o método compreendendo: (a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo após a cirurgia através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; (d) comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e (e) identificar que o câncer de próstata não é completamente removido quando a pontuação for igual ou maior do

que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar que o câncer de próstata é completamente removido quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0082] Em alguns aspectos do método precedente, a etapa (e) pode compreender a produção de um relatório, em que o relatório identifica que o câncer de próstata não é completamente removido quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identifica que o câncer de próstata é completamente removido quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0083] Em alguns aspectos do método precedente, o primeiro valor de corte predeterminado pode ser 33% em uma escala de 0 a 100%.

[0084] Em alguns aspectos, o método precedente pode ainda compreender a administração ao indivíduo de uma primeira terapia. O método precedente pode ainda compreender a administração ao indivíduo de uma primeira terapia quando a pontuação for igual ou maior do que o valor de corte predeterminado.

[0085] A presente invenção também fornece um método para diferenciar hiperplasia benigna da próstata de um câncer de próstata em um indivíduo tendo uma próstata aumentada, o método compreendendo: (a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4,*

SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; (d) comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e (e) identificar a presença de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar a presença de hiperplasia benigna da próstata no indivíduo quando a pontuação for menor que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0086] Em alguns aspectos do método precedente, a etapa (e) pode compreender a produção de um relatório, em que o relatório identifica a presença de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identifica a presença de hiperplasia benigna da próstata no indivíduo quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado,

[0087] Em alguns aspectos do método precedente, o primeiro

valor de corte predeterminado pode ser 33% em uma escala de 0 a 100%.

[0088] Em alguns aspectos, o método precedente pode compreender ainda a administração ao indivíduo de uma primeira terapia. O método precedente pode compreender ainda a administração ao indivíduo de uma primeira terapia quando a pontuação for igual ou maior do que o valor de corte predeterminado.

[0089] A presente invenção fornece um método para tratar um câncer de próstata em um indivíduo com sua necessidade, o método compreendendo: (a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A,*

REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e *XPC*; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação; (d) comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e (e) administrar pelo menos uma primeira terapia ao indivíduo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar a ausência de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

[0090] A presente invenção também fornece um método para avaliar a resposta de um indivíduo com câncer de próstata a uma primeira terapia, o método compreendendo: (1) em um primeiro momento: (a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção; (b) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de

cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*; (c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma primeira pontuação; (2) em um segundo momento, em que o segundo momento é após o primeiro momento e após a administração da primeira terapia ao indivíduo: (d) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores; (e) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*; (f) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma segunda pontuação; (3) comparar a primeira pontuação com a segunda pontuação; e (4) identificar o indivíduo como responsivo à primeira terapia quando a segunda pontuação for significativamente diminuída em comparação com a primeira

pontuação ou identificar o indivíduo como não responsivo à primeira terapia quando a segunda pontuação não for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação.

[0091] Em alguns aspectos do método precedente, a etapa (4) pode compreender a produção de um relatório, em que o relatório identifica que o indivíduo é responsivo à primeira terapia quando a segunda pontuação for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação ou identifica que o indivíduo não é responsivo à primeira terapia quando a segunda pontuação não for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação.

[0092] Em alguns aspectos, o método precedente pode ainda compreender a continuidade para administrar a primeira terapia ao indivíduo quando a segunda pontuação for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação. O método precedente pode ainda compreender a descontinuidade da administração da primeira terapia ao indivíduo quando a segunda pontuação não for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação. O método precedente pode compreender ainda a administração de uma segunda terapia ao indivíduo quando a segunda pontuação não for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação.

[0093] Em alguns aspectos do método precedente, a segunda pontuação é significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação quando a segunda pontuação for pelo menos cerca de 10% menor do que a primeira pontuação, ou pelo menos cerca de 20% menor do que a primeira pontuação, ou pelo menos cerca de 25% menor do que a primeira pontuação, ou pelo menos cerca de 30% menor do que a primeira pontuação, pelo menos cerca de 40% menor do que a primeira pontuação, pelo menos cerca de

50% menor do que a primeira pontuação, ou pelo menos cerca de 60% menor do que a primeira pontuação, ou pelo menos cerca de 70% menor do que a primeira pontuação, ou pelo menos cerca de 75% menor do que a primeira pontuação, ou pelo menos cerca de 80% menor do que a primeira pontuação, ou pelo menos cerca de 90% menor do que a primeira pontuação, ou pelo menos cerca de 95% menor do que a primeira pontuação ou pelo menos cerca de 99% menor do que a primeira pontuação. Em alguns aspectos, quando a segunda pontuação não for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação, o indivíduo é considerado não responsivo à terapia.

[0094] Em alguns aspectos do método precedente, um primeiro momento pode ser antes da administração de uma primeira terapia ao indivíduo. Um primeiro momento pode ser após a administração de uma primeira terapia ao indivíduo.

[0095] Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, os genes de manutenção incluem, mas não são limitados a estes, ALG9, SEPN, YWHAQ, VPS37A, PRRC2B, DOPEY2, NDUFB11, ND4, MRPL19, PSMC4, SF3A1, PUM1, ACTB, GAPD, GUSB, RPLP0, TFRC, MORF4L1, 18S, PPIA, PGK1, RPL13A, B2M, YWHAZ, SDHA, HPRT1, TOX4 e TPT1. Em alguns aspectos, o gene de manutenção é TOX4.

[0096] Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, um valor de corte predeterminado pode ser ao redor de 33% em uma escala de 0 a 100%. Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, um valor de corte predeterminado pode ser de ao redor de 50% em uma escala de 0 a 100%. Um valor de corte predeterminado pode ser de ao redor de 60% em uma escala de 0 a 100%. Um valor de corte predeterminado pode ser ao redor de 10%, ou ao redor de 20%, ou ao redor de 30%, ou ao redor de 40%, ou ao redor de 70%,

ou ao redor de 80%, ou ao redor de 90% em uma escala de 0 a 100%.

[0097] Os métodos da presente invenção podem ter uma sensibilidade de pelo menos cerca de 50%, ou pelo menos cerca de 60%, ou pelo menos cerca de 70%, ou pelo menos cerca de 75%, ou pelo menos cerca de 80%, ou pelo menos pelo menos cerca de 85%, ou pelo menos cerca de 90%, ou pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos cerca de 99%. Os métodos da presente invenção podem ter uma sensibilidade maior do que cerca de 50%, ou maior do que cerca de 60%, ou maior do que cerca de 70%, ou maior do que cerca de 75%, ou maior do que cerca de 80%, ou maior do que cerca de 85%, ou maior do que cerca de 90%, ou maior do que cerca de 95%, ou maior do que cerca de 99%.

[0098] Os métodos da presente invenção podem ter uma especificidade de pelo menos cerca de 50%, ou pelo menos cerca de 60%, ou pelo menos cerca de 70%, ou pelo menos cerca de 75%, ou pelo menos cerca de 80%, ou pelo menos pelo menos cerca de 85%, ou pelo menos cerca de 90%, ou pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos cerca de 99%. Os métodos da presente invenção podem ter uma especificidade maior do que cerca de 50%, ou maior do que cerca de 60%, ou maior do que cerca de 70%, ou maior do que cerca de 75%, ou maior do que cerca de 80%, ou maior do que cerca de 85%, ou maior do que cerca de 90%, ou maior do que cerca de 95%, ou maior do que cerca de 99%.

[0099] Os métodos da presente invenção podem ter uma precisão de pelo menos cerca de 50%, ou pelo menos cerca de 60%, ou pelo menos cerca de 70%, ou pelo menos cerca de 75%, ou pelo menos cerca de 80%, ou pelo menos pelo menos cerca de 85%, ou pelo menos cerca de 90%, ou pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos cerca de 99%. Os métodos da presente invenção podem ter uma precisão maior do que cerca de 50%, ou maior do que cerca de 60%,

ou maior do que cerca de 70%, ou maior do que cerca de 75%, ou maior do que cerca de 80%, ou maior do que cerca de 85%, ou maior do que cerca de 90%, ou maior do que cerca de 95%, ou maior do que cerca de 99%.

[00100] Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, um valor de corte predeterminado, por exemplo, um primeiro valor de corte predeterminado, é derivado de uma pluralidade de amostras de referência obtidas de indivíduos que não têm ou não foram diagnosticados com uma doença neoplásica. A pluralidade de amostras de referência pode ser ao redor de 2 a 500, 2 a 200, 10 a 100 ou 20 a 80. Cada amostra de referência produz uma pontuação utilizando o algoritmo, e o primeiro valor de corte predeterminado pode ser, por exemplo, uma média aritmética dessas pontuações. Cada amostra de referência pode ser sangue, soro, plasma ou tecido não neoplásico. Em alguns aspectos, cada amostra de referência é sangue. Em alguns aspectos, cada amostra de referência é do mesmo tipo que a amostra de teste.

[00101] Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, uma amostra de teste pode compreender qualquer fluido biológico obtido de um indivíduo. Em alguns aspectos, uma amostra de teste compreende sangue, soro, plasma, tecido neoplásico ou qualquer combinação dos mesmos. Em alguns aspectos, uma amostra de teste compreende sangue. Em alguns aspectos, uma amostra de teste compreende soro. Em alguns aspectos, uma amostra de teste compreende plasma.

[00102] Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, uma amostra de referência pode compreender qualquer fluido biológico obtido de um indivíduo. Em alguns aspectos, uma amostra de referência compreende sangue, soro, plasma, tecido neoplásico ou qualquer combinação dos mesmos. Em alguns aspectos, uma amostra

de referência compreende sangue. Em alguns aspectos, uma amostra de referência compreende soro. Em alguns aspectos, uma amostra de referência compreende plasma.

[00103] Cada um dos biomarcadores divulgados nesta invenção pode ter uma ou mais variantes de transcrição. Os métodos aqui divulgados podem medir o nível de expressão de qualquer uma das variantes de transcrição para cada biomarcador.

[00104] O nível de expressão pode ser medido de várias maneiras, incluindo, mas não limitadas a estas: medir o mRNA codificado pelos genes selecionados; medir a quantidade de proteína codificada pelos genes selecionados; e medir a atividade da proteína codificada pelos genes selecionados.

[00105] O biomarcador pode ser RNA, cDNA ou proteína. Quando o biomarcador for RNA, o RNA pode ser transcrito reverso para produzir cDNA (tal como por RT-PCR), e o nível de expressão de cDNA produzido é detectado. O nível de expressão do biomarcador pode ser detectado mediante a formação de um complexo entre o biomarcador e uma sonda ou iniciador marcado. Quando o biomarcador for RNA ou cDNA, o RNA ou cDNA é detectado através da formação de um complexo entre o RNA ou cDNA e uma sonda de ácido nucleico ou iniciador marcado. O complexo entre o RNA ou cDNA e a sonda ou iniciador de ácido nucleico marcado pode ser um complexo de hibridização.

[00106] A expressão do gene também pode ser detectada pela análise de microarranjo. A expressão diferencial do gene também pode ser identificada ou confirmada utilizando a técnica de microarranjo. Assim, os biomarcadores de perfil de expressão podem ser medidos em tecido fresco ou fixo, utilizando a tecnologia de microarranjo. Neste método, as sequências de polinucleotídeo de interesse (incluindo cDNAs e oligonucleotídeos) são plaqueadas, ou

dispostas, em um substrato de microchip. As sequências dispostas são então hibridadas com sondas de DNA específicas de células ou tecidos de interesse. A fonte de mRNA é tipicamente RNA total isolado de uma amostra biológica, e tecidos normais ou linhagens celulares correspondentes podem ser utilizados para determinar a expressão diferencial.

[00107] Em algumas modalidades da técnica de microarranjo, inserções amplificadas por PCR de clones de cDNA são aplicadas a um substrato em uma matriz densa. Em algumas modalidades, pelo menos 10.000 sequências de nucleotídeo são aplicadas ao substrato. Os genes microarranjados, imobilizados no microchip em 10.000 elementos cada, são adequados para hibridação sob condições rigorosas. As sondas de cDNA marcadas com fluorescência podem ser geradas através da incorporação de nucleotídeos fluorescentes por transcrição reversa de RNA extraído de tecidos de interesse. As sondas de cDNA marcadas aplicadas ao chip hibridizam com especificidade para cada ponto de DNA na matriz. Após lavagem rigorosa para remover as sondas não especificamente ligadas, o chip de microarranjo é lido oticamente por um dispositivo tal como microscopia confocal a laser ou por outro método de detecção, tal como uma câmera CCD. A quantificação da hibridização de cada elemento disposto leva em conta a avaliação da abundância de mRNA correspondente. Com fluorescência de cor dupla, as sondas de cDNA marcadas separadamente geradas a partir de duas fontes de RNA são hibridizadas em pares com a matriz. A abundância relativa dos transcritos das duas fontes que correspondem a cada gene especificado é assim determinada simultaneamente. A análise de microarranjo pode ser executada por equipamentos comercialmente disponíveis, seguindo os protocolos do fabricante.

[00108] Em algumas modalidades, os biomarcadores podem ser

detectados em uma amostra biológica utilizando qRT-PCR. A primeira etapa no perfil de expressão gênica por RT-PCR é a extração do RNA de uma amostra biológica seguida pela transcrição reversa do modelo de RNA em cDNA e amplificação por uma reação PCR. A etapa de reação de transcrição reversa é geralmente iniciada utilizando iniciadores específicos, hexâmeros aleatórios ou iniciadores de oligo-dT, dependendo do objetivo do perfil de expressão. As duas transcriptases reversas comumente utilizadas são a transcriptase reversa do vírus da mieloblastose avilo (AMV-RT) e a transcriptase reversa do vírus da leucemia murina Moloney (MLV-RT).

[00109] Quando o biomarcador for uma proteína, a proteína pode ser detectada mediante a formação de um complexo entre a proteína e um anticorpo marcado. O marcador pode ser qualquer marcador, por exemplo, um marcador fluorescente, marcador de quimioluminescência, marcador radioativo, etc. Métodos exemplares para detecção de proteína incluem, mas não são limitados a estes, imunoensaio enzimático (EIA), radioimunoensaio (RIA), análise Western blot e ensaio imunossorvente ligado a enzima (ELISA). Por exemplo, o biomarcador pode ser detectado em um ELISA, no qual o anticorpo biomarcador está ligado a uma fase sólida e um conjugado enzima-anticorpo é empregado para detectar e/ou quantificar o biomarcador presente em uma amostra. Alternativamente, um ensaio de western blot pode ser utilizado em que biomarcador solubilizado e separado é ligado ao papel de nitrocelulose. A combinação de um conjugado altamente específico líquido estável com um substrato cromogênico sensível permite a identificação rápida e precisa das amostras.

[00110] Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, os métodos aqui descritos podem ter uma especificidade, sensibilidade e/ou precisão de pelo menos 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99%.

[00111] Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, uma sonda marcada, um iniciador marcado, um anticorpo marcado ou um ácido nucleico marcado pode compreender um marcador fluorescente.

[00112] Qualquer algoritmo que possa gerar uma pontuação para uma amostra através da avaliação de onde esse valor de amostra cai em um modelo de previsão gerado utilizando diferentes técnicas, por exemplo, árvores de decisão, pode ser utilizado nos métodos aqui divulgados. O algoritmo analisa os dados (isto é, níveis de expressão) e, em seguida, atribui uma pontuação. Em algumas modalidades, o algoritmo pode ser um algoritmo de aprendizagem automática. Algoritmos exemplares que podem ser utilizados nos métodos aqui divulgados podem incluir, mas não são limitados a estes, XGBoost (XGB), Random Forest (RF), glmnet, cforest, Classification and Regression Trees for Machine Learning (CART), treebag, K-Nearest Neighbors (kNN), rede neural (nnet), Support Vector Machine radial (SVM-radial), Support Vector Machine linear (SVM-linear), Naïve Bayes (NB), perceptron de múltiplas camadas (mlp) ou qualquer combinação dos mesmos.

[00113] Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, o algoritmo pode ser XGB (também chamado XGBoost). XGB é uma implementação de árvores de decisão com aumento de gradiente, projetadas para velocidade e desempenho.

[00114] Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, uma terapia, por exemplo, uma primeira terapia ou uma segunda terapia, pode compreender vigilância ativa, cirurgia, radioterapia, crioterapia, terapia hormonal, quimioterapia, tratamento com vacina, tratamento direcionada aos ossos, imunoterapia ou qualquer combinação dos mesmos.

[00115] Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, a vigilância ativa pode compreender uma visita ao médico com um teste de sangue do antígeno específico da próstata e exame retal digital a cada 6 meses. A vigilância ativa também pode incluir biópsias de próstata, que podem ser feitas todos os anos.

[00116] Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, a cirurgia pode compreender uma prostatectomia radical.

[00117] Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, a radioterapia pode compreender radiação de feixe externo e braquiterapia.

[00118] A crioterapia, também conhecida como criocirurgia ou crioablação, é o uso de temperaturas muito baixas para congelar e matar as células do câncer de próstata.

[00119] Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, a terapia hormonal pode compreender terapia de privação de andrógeno ou terapia de supressão de andrógeno. O objetivo é reduzir os níveis de hormônios masculinos, chamados andrógenos, no corpo ou impedir que afetem as células do câncer de próstata. A terapia hormonal pode incluir orquiectomia. A terapia hormonal também pode compreender a administração de um composto que reduz o nível de andrógenos, como agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH), antagonistas de LHRH e inibidores de CYP17. Os agonistas de LHRH conhecidos incluem, mas não são limitados a estes, leuprolida, goserelina, triptorelina e histrelina. Antagonistas de LHRH conhecidos incluem degarrelix. Os inibidores de CYP17 conhecidos incluem abiraterona. A terapia hormonal também pode compreender a administração de um antiandrógeno, tal como flutamida, bicalutamida, nilutamida e enzalutamida. A terapia hormonal também pode incluir a administração de um fármaco supressor de andrógeno, tal como estrógenos e cetoconazol.

[00120] Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, a quimioterapia pode compreender docetaxel, cabazitaxel, mitoxantrona, estramustina ou uma combinação dos mesmos.

[00121] Em alguns aspectos dos métodos da presente invenção, o tratamento com vacina pode compreender Sipuleucel-T.

[00122] Se o câncer cresceu fora da próstata, prevenir ou retardar a propagação do câncer para os ossos é o principal objetivo do tratamento. O tratamento direcionado ao osso pode compreender bifosfonatos (por exemplo, ácido zoledrônico), denosumab, corticosteróides, radioterapia externa, radiofármacos (por exemplo, Estrôncio-89, Samário-153 ou Rádio-223) e medicamentos para a dor.

[00123] A resposta de um indivíduo tendo um câncer de próstata a uma terapia também pode ser avaliada através da comparação das pontuações determinadas pelo mesmo algoritmo em diferentes momentos da terapia. Por exemplo, o primeiro momento pode ser antes ou depois da administração da terapia ao indivíduo; o segundo momento é após o primeiro momento e após a administração da terapia ao indivíduo. Uma primeira pontuação é gerada no primeiro momento, e uma segunda pontuação é gerada no segundo momento. Quando a segunda pontuação é significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação, o indivíduo é considerado responsivo à terapia. Em algumas modalidades, a segunda pontuação é significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação quando a segunda pontuação for pelo menos 10% menor do que a primeira pontuação, por exemplo, pelo menos 20% menor do que a primeira pontuação, pelo menos 25% menor do que a primeira pontuação, pelo menos 40% menor do que a primeira pontuação, pelo menos 50% menor do que a primeira pontuação, pelo menos 75% menor do que a primeira pontuação ou pelo menos 90% menor do que a primeira pontuação. Quando a segunda pontuação não diminui

significativamente em comparação com a primeira pontuação, o indivíduo é considerado não responsivo à terapia.

[00124] A informação de sequência dos biomarcadores de câncer de próstata e genes de manutenção é mostrada na Tabela 1.

Tabela 1. Informação de sequência de biomarcador de câncer de próstata/manutenção

Nome do Gene	**Acesso RefSeq**	**Sequência**	**SEQ ID NO:**
AAMP	NM_001087.4	ctgctggggagtcgcctacgcctacttcctgccgggaggaggggctcg agttccgcgtcgtcgcgcagagctgactctgggaggcgtttgggccca gagaagtggatccgccgcttgcgccgcatggagtccgaatcggaaag cggggctgctgctgacacccccccactggagaccctaagcttccatgg tgatgaagagattatcgaggtggtagaacttgatcccggtccgccgga cccagatgacctggcccaggagatggaagatgtggactttgaggaag aagaggaggaagagggcaacgaagagggctgggttctagaacccc aggaaggggtggtcggcagcatggagggccccgacgatagcgagg tcacctttgcattgcactcagcatctgtgttttgtgtgagcctggaccccaa gaccaataccttggcagtgaccgggggtgaagatgacaaagccttcg tatggcggctcagcgatggggagctgctctttgagtgtgcaggccataa agactctgtgacttgtgctggtttcagccatgactccactctagtggccac aggggacatgagtggcctcttgaaagtgtggcaggtggacactaagg aggaggtctggtcctttgaagcgggagacctggagtggatggagtggc atcctcgggcacctgtcctgttggcgggcacagctgacggcaacacct ggatgtggaaagtcccgaatggtgactgcaagaccttccagggtccca actgcccagccacctgtggccgagtcctccctgatgggaagagagct gtggtaggctatgaagatgggaccatcaggatttgggacctgaagcag ggaagccctatccatgtactgaaagggactgagggtcaccagggccc actcacctgtgttgctgccaaccaggatggcagcttgatcctaactggct ctgtggactgccaggccaagctggtcagtgccaccaccggcaaggtg gtgggtgtttttagacctgagactgtggcctcccagcccagcctgggag aaggggaggagagtgagtccaactcggtggagtccttgggcttctgca gtgtgatgcccctggcagctgttggctacctggatgggaccttggccatc tatgacctggctacgcagactcttaggcatcagtgtcagcaccagtcgg gcatcgtgcagctgctgtgggaggcaggcactgccgtggtatatacctg cagcctggatggcatcgtgcgcctctgggacgcccggaccggccgcc tgcttactgactaccggggccacacggctgagatcctggactttgccctc	1

		agcaaagatgcctccctggtggtgaccacgtcaggagaccacaaag cgaaagtattttgtgtccaaaggcctgaccgttaatggctgcagcccctg cctgtgtgtctggtgttgaggggacgaagggacccctgcccctgtctgc cagcagaggcagtagggcacagagggaagaggagggtggggccc tggatgactttccagcctcttcaactgacttgctcccctctccttttcttctctttt agagacccagcccagggccctcccacccttgtccagacctggtgggc ccttcagagggaggggtggacctgtttctctttcactttcatttgctggtgtg agccatggggtgtgtatttgtatgtggggagtaggtgtttgaggttcccgtt ctttcccttcccaagtctctgggggtggaaaggaggaagagatactagt taaagattttaaaaatgtaaataaaatatacttcccagaaaaaaaaaa a	
ANO7	NM_001001891.3	aaagatagatcctgctccaggagccgggaagccttgccctggccagc tgtgctgggcacctcccctgcctgcttcctggcccacttgcaggcaaggt gagggcatgcgaatggctgccactgcctgggcggggctccaagggc cacccctccccaccctctgtcccgcagtgaggacgggactctactgcc gagaccaggctcacgctgagaggtgggccatgacctccgagacctct tccggaagccactgtgccaggagcaggatgctgcggcgacgggccc aggaagaggacagcaccgtcctgatcgatgtgagccccccctgaggc agagaagaggggctcttacgggagcacagcccacgcctcggagcc aggtggacagcaagcggccgcctgcagagctgggagtcctgccaag ccccggatcgcagacttcgtcctcgtttgggaggaggacctgaagcta gacaggcagcaggacagtgccgcccgggacagaacagacatgca caggacctggcgggagacttttctggataatcttcgtgcggctgggctgt gtgtagaccagcaggacgtccaggacgggaacaccacagtgcacta cgccctcctcagcgcctcctgggctgtgctctgctactacgccgaagac ctgcgcctgaagctgcccttgcaggagttacccaaccaggcctccaac tggtcggccggcctgctggcatggctgggcatccccaacgtcctgctgg aggttgtgccagacgtacccccccgagtactactcctgccggttcagagt gaacaagctgccacgcttcctcgggagtgacaaccaggacaccttctt cacaagcaccaagaggcaccaaattctgtttgagatcctggccaaga ccccgtatggccacgagaagaaaaacctgcttgggatccaccagctg ctggcagagggtgtcctcagtgccgccttccccctgcatgacggcccct tcaagacgcccccagagggcccgcaggctccacgcctcaaccagc gccaagtccttttccagcactgggcgcgctggggcaagtggaacaagt accagcccctggaccacgtgcgcaggtacttcggggagaaggtggc cctctacttcgcctggctcgggttttacacaggctggctcctgccagcgg cagtggtgggcacactggtgttcctggtgggctgcttcctggtgttctcag acatacccacgcaggaactgtgtggcagcaaggacagcttcgagatg tgcccactttgcctcgactgccctttctggctgctctccagcgcctgtgccc	2

		tggcccaggccggccggctgttcgaccacggcggcaccgtgttcttca gcttgttcatggcactgtgggccgtgctgctgctggagtactggaagcg gaagagcgccacgctggcctaccgctgggactgctctgactacgagg acactgaggagaggcctcggccccagtttgccgcctcagcccccatg acagccccgaaccccatcacgggtgaggacgagccctacttccctga gaggagccgcgcgcgccgcatgctggccggctctgtggtgatcgtggt gatggtggccgtggtggtcatgtgcctcgtgtctatcatcctgtaccgtgc catcatggccatcgtggtgtccaggtcgggcaacacccttctcgcagcc tgggcctctcgcatcgccagcctcacggggtctgtagtgaacctcgtctt catcctcatcctctccaagatctatgtatccctggcccacgtcctgacac gatgggaaatgcaccgcacccagaccaagttcgaggacgccttcac cctcaaggtgttcatcttccagttcgtcaacttctactcctcacccgtctac attgccttcttcaagggcaggtttgtgggatacccaggcaactaccaca ccttgtttggagtccgcaatgaggagtgcgcggctggaggctgcctgat cgagctggcacaggagctcctggtcatcatggtgggcaagcaggtcat caacaacatgcaggaggtcctcatcccgaagctaaagggctggtggc agaagttccggcttcgctccaagaagaggaaggcgggagcttctgca ggggctagccaggggccctgggaggacgactatgagcttgtgccctgt gagggtctgtttgacgagtacctggaaatggtgctgcagttcggcttcgt caccatcttcgtggccgcctgtccgctcgcgccgctcttcgccctgctca acaactgggtggagatccgcttggacgcgcgcaagttcgtctgcgagt accggcgcccggtggccgagcgcgcccaggacatcggcatctggttc cacatcctggcgggcctcacgcacctggcggtcatcagcaacgccttc ctcctggccttctcgtccgacttcctgccgcgcgcctactaccggtggac ccgcgcccacgacctgcgcggcttcctcaacttcacgctggcgcgagc cccgtcctccttcgccgccgcgcacaaccgcacgtgcaggtatcgggc tttccgggatgacgatggacattattcccagacctactggaatcttcttgc catccgcctggccttcgtcattgtgtttgagcatgtggttttctccgttggcc gcctcctggacctcctggtgcctgacatcccagagtctgtggagatcaa agtgaagcgggagtactacctggctaagcaggcactggctgagaatg aggttctttttggaacgaacggaacaaaggatgagcagcccgagggc tcagagctcagctcccactggacacccttcacggttcccaaggccagc cagctgcagcagtgacgcctggaaggacatctggtggtccttagggg agtggcccctcctgagccctgcgagcagcgtccttttcctcttccctcag gcagcggctgtgtgaaccgctggctgctgttgtgcctcatctctgggcac attgcctgcttccccccagcgccggcttctctcctcagagcgcctgtcact ccatccccggcagggagggaccgtcagctcacaaggccctctttgtttc ctgctcccagacataagcccaaggggcccctgcacccaagggaccc tgtccctcggtggcctccccaggcccctggacacgacagttctcctcag	

		gcaggtgggctttgtggtcctcgccgcccctggccacatcgccctctcct cttacacctggtgaccttcgaatgtttcagagcgcagggccgttctccctc gtgtcctctggacccacccgccccttcctgccctgtttgcgcagggacat cacccacatgccccagctctcggaccctgcagctctgtgtcccaggcc acagcaaaggtctgttgaacccctccctccattcccagttatctgggtcct ctggattcttctgtttcttgaatcaggctctgctttccccctagccactacag gcagcctctgacagtgccgctttacttgcattctgcagcaattacatgtgt ccttttgatccttgcccaacttccctccctctcccagctcctggcccctggc ccagggcccctcttgctgtttttacctctgttccttggggcctagtacccag caagcacccaaatgggggaggttttgggatgagaggaggaaacgtg tatacctgtaacatctggtggctcttcccccagaagtttgtgttcatacata attgttttccacgctggatcataatgtgacgtgcagttctgccctgtgctgg ggagccacatgaagcttcccctggctaacttgctaccccgcagcaatc ccagtgtggccgtctgcttgctaaaaaatggatctgtgctcatctgtattg atgtccttggagttctacaagtggaacttaagtgtcaaaaagaatatgtg gtttttagctgagcgtggtggctcacacctgtaatcccaggactttggga ggctgaggcaggaggattacaaggtcaggagttcgggactagcctgt ccaacatggtgaaaccctgtctttactaaaaatgcaaaaatt	
AR	NM_000044.3	cgagatcccggggagccagcttgctgggagagcgggacggtccgga gcaagcccagaggcagaggaggcgacagagggaaaaagggccg agctagccgctccagtgctgtacaggagccgaagggacgcaccacg ccagccccagcccggctccagcgacagccaacgcctcttgcagcgc ggcggcttcgaagccgccgcccggagctgccctttcctcttcggtgaag tttttaaaagctgctaaagactcggaggaagcaaggaaagtgcctggt aggactgacggctgcctttgtcctcctcctctccaccccgcctcccccca ccctgccttcccccctcccccgtcttctctcccgcagctgcctcagtcgg ctactctcagccaaccccctcaccacccttctccccacccgccccccc gcccccgtcggcccagcgctgccagcccgagtttgcagagaggtaac tcccctttggctgcgagcgggcgagctagctgcacattgcaaagaaggc tcttaggagccaggcgactggggagcggcttcagcactgcagccacg acccgcctggttaggctgcacgcggagagaaccctctgttttcccccac tctctctccacctcctcctgccttccccaccccgagtgcggagccagag atcaaaagatgaaaaggcagtcaggtcttcagtagccaaaaaacaa aacaaacaaaaacaaaaaagccgaaataaaagaaaaagataata actcagttcttatttgcacctacttcagtggacactgaatttggaaggtgg aggattttgttttttctttaagatctgggcatctttgaatctacccttcaagt attaagagacagactgtgagcctagcagggcagatcttgtccaccgtg tgtcttcttctgcacgagactttgaggctgtcagagcgctttttgcgtggttg ctcccgcaagtttccttctctggagcttcccgcaggtgggcagctagctg	3

		cagcgactaccgcatcatcacagcctgttgaactcttctgagcaagag aaggggaggcggggtaagggaagtaggtggaagattcagccaagc tcaaggatggaagtgcagttagggctgggaagggtctaccctcggcc gccgtccaagacctaccgaggagctttccagaatctgttccagagcgt gcgcgaagtgatccagaacccgggccccaggcacccagaggccgc gagcgcagcacctcccggcgccagtttgctgctgctgcagcagcagc agcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagca gcagcagcagcagcaagagactagccccaggcagcagcagcagc agcagggtgaggatggttctccccaagcccatcgtagaggccccaca ggctacctggtcctggatgaggaacagcaaccttcacagccgcagtc ggccctggagtgccaccccgagagaggttgcgtcccagagcctgga gccgccgtggccgccagcaaggggctgccgcagcagctgccagca cctccggacgaggatgactcagctgccccatccacgttgtccctgctgg gccccactttccccggcttaagcagctgctccgctgaccttaaagacat cctgagcgaggccagcaccatgcaactccttcagcaacagcagcag gaagcagtatccgaaggcagcagcagcgggagagcgagggaggc ctcgggggctcccacttcctccaaggacaattacttaggggcacttcg accatttctgacaacgccaaggagttgtgtaaggcagtgtcggtgtcca tgggcctgggtgtggaggcgttggagcatctgagtccaggggaacag cttcgggggggattgcatgtacgccccacttttgggagttccacccgctgt gcgtcccactccttgtgccccattggccgaatgcaaaggttctctgctag acgacagcgcaggcaagagcactgaagatactgctgagtattcccctt tcaagggaggttacaccaaagggctagaaggcgagagcctaggctg ctctggcagcgctgcagcagggagctccgggacacttgaactgccgt ctaccctgtctctctacaagtccggagcactggacgaggcagctgcgt accagagtcgcgactactacaactttccactggctctggccggaccgc cgccccctccgccgcctccccatccccacgctcgcatcaagctggag aacccgctggactacggcagcgcctgggcggctgcggcggcgcagt gccgctatggggacctggcgagcctgcatggcgcgggtgcagcggg acccggttctgggtcaccctcagccgccgcttcctcatcctggcacactc tcttcacagccgaagaaggccagttgtatggaccgtgtggtggtggtgg gggtggtggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcg gcggcggcggcggcgaggcgggagctgtagccccctacggctaca ctcggcccccctcaggggctggcgggccaggaaagcgacttcaccgc acctgatgtgtggtaccctggcggcatggtgagcagagtgccctatccc agtcccacttgtgtcaaaagcgaaatgggcccctggatggatagctact ccggaccttacggggacatgcgtttggagactgccagggaccatgtttt gcccattgactattactttccaccccagaagacctgcctgatctgtggag atgaagcttctgggtgtcactatggagctctcacatgtggaagctgcaa	

		ggtcttcttcaaaagagccgctgaagggaaacagaagtacctgtgcg ccagcagaaatgattgcactattgataaattccgaaggaaaaattgtcc atcttgtcgtcttcggaaatgttatgaagcagggatgactctgggagccc ggaagctgaagaaacttggtaatctgaaactacaggaggaaggaga ggcttccagcaccaccagccccactgaggagacaacccagaagctg acagtgtcacacattgaaggctatgaatgtcagcccatctttctgaatgtc ctggaagccattgagccaggtgtagtgtgtgctggacacgacaacaa ccagcccgactcctttgcagccttgctctctagcctcaatgaactgggag agagacagcttgtacacgtggtcaagtgggccaaggccttgcctggctt ccgcaacttacacgtggacgaccagatggctgtcattcagtactcctgg atggggctcatggtgtttgccatgggctggcgatccttcaccaatgtcaa ctccaggatgctctacttcgcccctgatctggttttcaatgagtaccgcat gcacaagtcccggatgtacagccagtgtgtccgaatgaggcacctctc tcaagagtttggatggctccaaatcacccccaggaattcctgtgcatg aaagcactgctactcttcagcattattccagtggatgggctgaaaaatc aaaaattctttgatgaacttcgaatgaactacatcaaggaactcgatcgt atcattgcatgcaaaagaaaaaatcccacatcctgctcaagacgcttct accagctcaccaagctcctggactccgtgcagcctattgcgagagagc tgcatcagttcacttttgacctgctaatcaagtcacacatggtgagcgtgg actttccggaaatgatggcagagatcatctctgtgcaagtgcccaagat cctttctgggaaagtcaagcccatctatttccacacccagtgaagcattg gaaaccctatttccccaccccagctcatgccccctttcagatgtcttctgc ctgttataactctgcactactcctctgcagtgccttggggaatttcctctatt gatgtacagtctgtcatgaacatgttcctgaattctatttgctgggctttttttt ctctttctctcctttctttttcttcttccctccctatctaaccctcccatggcacct tcagactttgcttcccattgtggctcctatctgtgttttgaatggtgttgtatgc ctttaaatctgtgatgatcctcatatggcccagtgtcaagttgtgcttgttta cagcactactctgtgccagccacacaaacgtttacttatcttatgccacg ggaagtttagagagctaagattatctggggaaatcaaaacaaaaaca agcaaacaaaaaaaaaaaagcaaaaacaaaacaaaaaataagcc aaaaaaccttgctagtgtttttttcctcaaaaataaataaataaataaata aatacgtacatacatacacacatacatacaaacatatagaaatcccca aagaggccaatagtgacgagaaggtgaaaattgcaggcccatgggg agttactgatttttttcatctcctccctccacgggagactttattttctgccaat ggctattgccattagagggcagagtgaccccagagctgagttgggca ggggggtggacagagaggagaggacaaggagggcaatggagcat cagtacctgcccacagccttggtccctgggggctagactgctcaactgt ggagcaattcattatactgaaaatgtgcttgttgttgaaaatttgtctgcat gttaatgcctcacccccaaaccctttttctctctcactctctgcctccaacttc	

		agattgactttcaatagtttttctaagacctttgaactgaatgttctcttcagc caaaacttggcgacttccacagaaaagtctgaccactgagaagaag gagagcagagatttaaccctttgtaaggccccatttggatccaggtctgc tttctcatgtgtgagtcagggaggagctggagccagaggagaagaaa atgatagcttggctgttctcctgcttaggacactgactgaatagttaaact ctcactgccactacctttttccccacctttaaaagacctgaatgaagttttct gccaaactccgtgaagccacaagcaccttatgtcctcccttcagtgttttg tgggcctgaatttcatcacactgcatttcagccatggtcatcaagcctgttt gcttcttttgggcatgttcacagattctctgttaagagcccccaccaccaa gaaggttagcaggccaacagctctgacatctatctgtagatgccagta gtcacaaagatttcttaccaactctcagatcgctggagcccttagacaa actggaaagaaggcatcaaagggatcaggcaagctgggcgtcttgc ccttgtcccccagagatgataccctcccagcaagtggagaagttctcac ttccttctttagagcagctaaaggggctacccagatcagggttgaagag aaaactcaattaccagggtgggaagaatgaaggcactagaaccaga aaccctgcaaatgctcttcttgtcacccagcatatccacctgcagaagtc atgagaagagagaaggaacaaagaggagactctgactactgaatta aaatcttcagcggcaaagcctaaagccagatggacaccatctggtga gtttactcatcatcctcctctgctgctgattctgggctctgacattgcccata ctcactcagattccccacctttgttgctgcctcttagtcagagggaggcca aaccattgagactttctacagaaccatggcttctttcggaaaggtctggtt ggtgtggctccaatactttgccacccatgaactcagggtgtgccctggg acactggttttatatagtcttttggcacacctgtgttctgttgacttcgttcttca agcccaagtgcaagggaaaatgtccacctactttctcatcttggcctctg cctccttacttagctcttaatctcatctgttgaactcaagaaatcaagggc cagtcatcaagctgcccattttaattgattcactctgtttgttgagaggata gtttctgagtgacatgatatgatccacaagggtttccttccctgatttctgca ttgatattaatagccaaacgaacttcaaaacagctttaaataacaaggg agaggggaacctaagatgagtaatatgccaatccaagactgctggag aaaactaaagctgacaggttccctttttggggtgggatagacatgttctg gttttctttattattacacaatctggctcatgtacaggatcacttttagctgtttt aaacagaaaaaaatatccaccactcttttcagttacactaggttacatttt aataggtcctttacatctgttttggaatgattttcatcttttgtgatacacagat tgaattatatcattttcatatctctccttgtaaatactagaagctctcctttaca tttctctatcaaatttttcatctttatgggtttcccaattgtgactcttgtcttcatg aatatatgtttttcatttgcaaaagccaaaaatcagtgaaacagcagtgt aattaaaagcaacaactggattactccaaatttccaaatgacaaaact agggaaaaatagcctacacaagcctttaggcctactctttctgtgcttgg gtttgagtgaacaaaggagattttagcttggctctgttctcccatggatga	

		aaggaggaggatttttttttctttggccattgatgttctagccaatgtaatt gacagaagtctcattttgcatgcgctctgctctacaaacagagttggtat ggttggtatactgtactcacctgtgagggactggccactcagacccactt agctggtgagctagaagatgaggatcactcactggaaaagtcacaag gaccatctccaaacaagttggcagtgctcgatgtggacgaagagtga ggaagagaaaaagaaggagcaccagggagaaggctccgtctgtgc tgggcagcagacagctgccaggatcacgaactctgtagtcaaagaa aagagtcgtgtggcagtttcagctctcgttcattgggcagctcgcctagg cccagcctctgagctgacatgggagttgttggattctttgtttcatagcttttt ctatgccataggcaatattgttgttcttggaaagtttattatttttttaactccct tactctgagaaagggatattttgaaggactgtcatatatctttgaaaaaa gaaaatctgtaatacatatatttttatgtatgttcactggcactaaaaaata tagagagcttcattctgtcctttgggtagttgctgaggtaattgtccaggttg aaaaataatgtgctgatgctagagtccctctctgtccatactctacttctaa atacatataggcatacatagcaagttttatttgacttgtactttaagagaa aatatgtccaccatccacatgatgcacaaatgagctaacattgagcttc aagtagcttctaagtgtttgtttcattaggcacagcacagatgtggcctttc ccccccttctctcccttgatatctggcagggcataaaggcccaggccactt cctctgcccccttcccagccctgcaccaaagctgcatttcaggagactctc tccagacagcccagtaactacccgagcatggcccctgcatagccctg gaaaaataagaggctgactgtctacgaattatcttgtgccagttgccca ggtgagagggcactgggccaagggagtggttttcatgtttgacccacta caaggggtcatgggaatcaggaatgccaaagcaccagatcaaatcc aaaacttaaagtcaaaataagccattcagcatgttcagtttcttggaaaa ggaagtttctacccctgatgcctttgtaggcagatctgttctcaccattaat ctttttgaaaatcttttaaagcagtttttaaaaagagagatgaaagcatca cattatataaccaaagattacattgtacctgctaagataccaaaattcat aagggcaggggggggagcaagcattagtgcctctttgataagctgtcca aagacagactaaaggactctgctggtgactgacttataagagctttgtg ggtttttttttccctaataatatacatgtttagaagaattgaaaataatttcgg gaaaatgggattatgggtccttcactaagtgattttataagcagaactgg ctttccttttctctagtagttgctgagcaaattgttgaagctccatcattgcat ggttggaaatggagctgttcttagccactgtgtttgctagtgcccatgttag cttatctgaagatgtgaaacccttgctgataagggagcatttaaagtact agattttgcactagagggacagcaggcagaaatccttatttctgcccact ttggatggcacaaaaagttatctgcagttgaaggcagaaagttgaaat acattgtaaatgaatatttgtatccatgtttcaaaattgaaatatatatatat atatatatatatatatatatatatatatagtgtgtgtgtgttctgatagcttta actttctctgcatctttatatttggttccagatcacacctgatgccatgtactt	

		gtgagagaggatgcagttttgttttggaagctctctcagaacaaacaag acacctggattgatcagttaactaaaagttttctcccctattgggtttgacc cacaggtcctgtgaaggagcagagggataaaaagagtagaggaca tgatacattgtactttactagttcaagacagatgaatgtggaaagcataa aaactcaatggaactgactgagatttaccacagggaaggcccaaact tggggccaaaagcctacccaagtgattgaccagtggccccctaatgg gacctgagctgttggaagaagagaactgttccttggtcttcaccatccttg tgagagaagggcagtttcctgcattggaacctggagcaagcgctctat ctttcacacaaattccctcacctgagattgaggtgctcttgttactgggtgt ctgtgtgctgtaattctggttttggatatgttctgtaaagattttgacaaatga aaatgtgtttttctctgttaaaacttgtcagagtactagaagttgtatctctgt aggtgcaggtccatttctgcccacaggtagggtgtttttctttgattaagag attgacacttctgttgcctaggacctcccaactcaaccatttctaggtgaa ggcagaaaaatccacattagttactcctcttcagacatttcagctgagat aacaaatcttttggaatttttcacccatagaaagagtggtagatatttga atttagcaggtggagtttcatagtaaaaacagcttttgactcagctttgattt atcctcatttgatttggccagaaagtaggtaatatgcattgattggcttctg attccaattcagtatagcaaggtgctaggtttttttcctttccccacctgtctct tagcctggggaattaaatgagaagccttagaatgggtggcccttgtgac ctgaaacacttcccacataagctacttaacaagattgtcatggagctgc agattccattgcccaccaaagactagaacacacacatatccatacacc aaaggaaagacaattctgaaatgctgtttctctggtggttccctctctggc tgctgcctcacagtatgggaacctgtactctgcagaggtgacaggcca gatttgcattatctcacaaccttagcccttggtgctaactgtcctacagtga agtgcctgggggggttgtcctatcccataagccacttggatgctgacagc agccaccatcagaatgacccacgcaaaaaaaagaaaaaaaaaatt aaaaagtcccctcacaacccagtgacacctttctgctttcctctagactg gaacattgattagggagtgcctcagacatgacattcttgtgctgtccttgg aattaatctggcagcaggagggagcagactatgtaaacagagataa aaattaattttcaatattgaaggaaaaaagaaataagaagagagaga gaaagaaagcatcacacaaagattttcttaaaagaaacaattttgcttg aaatctctttagatggggctcatttctcacggtggcacttggcctccactg ggcagcaggaccagctccaagcgctagtgttctgttctctttttgtaatctt ggaatcttttgttgctctaaatacaattaaaaatggcagaaacttgtttgtt ggactacatgtgtgactttgggtctgtctctgcctctgctttcagaaatgtca tccattgtgtaaaatattggcttactggtctgccagctaaaacttggccac atcccctgttatggctgcaggatcgagttattgttaacaaagagaccca agaaaagctgctaatgtcctcttatcattgttgttaatttgttaaaacataaa gaaatctaaaatttcaaaaaa	

AR-V7		gacactgaatttggaaggtggaggattttgttttttctttaagatctgggc atcttttgaatctacccttcaagtattaagagacagactgtgagcctagc agggcagatcttgtccaccgtgtgtcttcttctgcacgagactttgaggct gtcagagcgctttttgcgtggttgctcccgcaagtttccttctctggagcttc ccgcaggtgggcagctagctgcagcgactaccgcatcatcacagcct gttgaactcttctgagcaagagaaggggaggcggggtaagggaagt aggtggaagattcagccaagctcaaggatggaagtgcagttagggct gggaagggtctaccctcggccgccgtccaagacctaccgaggagctt tccagaatctgttccagagcgtgcgcgaagtgatccagaacccgggc cccaggcacccagaggccgcgagcgcagcacctcccggcgccagt ttgctgctgcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcag cagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc agcagcaagagactagccccaggcagcagcagcagcagcagggt gaggatggttctccccaagcccatcgtagaggccccacaggctacctg gtcctggatgaggaacagcaaccttcacagccgcagtcggccctgga gtgccaccccgagagaggttgcgtcccagagcctggagccgccgtg gccgccagcaaggggctgccgcagcagctgccagcacctccggac gaggatgactcagctgccccatccacgttgtccctgctgggccccacttt ccccggcttaagcagctgctccgctgaccttaaagacatcctgagcga ggccagcaccatgcaactccttcagcaacagcagcaggaagcagta tccgaaggcagcagcagcgggagagcgagggaggcctcgggggc tcccacttcctccaaggacaattacttaggggcacttcgaccatttctg acaacgccaaggagttgtgtaaggcagtgtcggtgtccatgggcctgg gtgtggaggcgttggagcatctgagtccaggggaacagcttcggggg gattgcatgtacgccccactttgggagttccacccgctgtgcgtcccact ccttgtgccccattggccgaatgcaaaggttctctgctagacgacagcg caggcaagagcactgaagatactgctgagtattcccctttcaagggag gttacaccaaagggctagaaggcgagagcctaggctgctctggcagc gctgcagcagggagctccgggacacttgaactgccgtctaccctgtctc tctacaagtccggagcactggacgaggcagctgcgtaccagagtcgc gactactacaactttccactggctctggccggaccgccgccccctccgc cgcctccccatccccacgctcgcatcaagctggagaacccgctggact acggcagcgcctgggcggctgcggcggcgcagtgccgctatgggga cctggcgagcctgcatggcgcgggtgcagcgggacccggttctgggt caccctcagccgccgcttcctcatcctggcacactctcttcacagccga agaaggccagttgtatggaccgtgtggtggtggtgggggtggtggcgg cggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcgaggcggga gctgtagccccctacggctacactcggcccccctcaggggctggcggg ccaggaaagcgacttcaccgcacctgatgtgtggtaccctggcggcat	4

		ggtgagcagagtgccctatcccagtcccacttgtgtcaaaagcgaaat gggcccctggatggatagctactccggaccttacggggacatgcgtttg gagactgccagggaccatgttttgcccattgactattactttccacccca gaagacctgcctgatctgtggagatgaagcttctgggtgtcactatgga gctctcacatgtggaagctgcaaggtcttcttcaaaagagccgctgaag ggaaacagaagtacctgtgcgccagcagaaatgattgcactattgata aattccgaaggaaaaattgtccatcttgtcgtcttcggaaatgttatgaag cagggatgactctgggagaaaaattccgggttggcaattgcaagcatc tcaaaatgaccagaccctgaagaaaggctgacttgcctcattcaaaat gagggctctagagggctctagtggatagtctggagaaacctggcgtct gaggcttaggagcttaggtttttgctcctcaacacagactttgacgttggg gttgggggctactctcttgattgctgactccctccagcgggaccaatagt gttttcctacctcacagggatgttgtgaggacgggctgtagaagtaatag tggttaccactcatgtagttgtgagtatcatgattattgtttcctgtaatgtgg cttggcattggcaaagtgctttttgattgttcttgatcacatatgatgggggc caggcactgactcaggcggatgcagtgaagctctggctcagtcgcttg cttttcgtggtgtgctgccaggaagaaactttgctgatgggactcaaggt gtcaccttggacaagaagcaactgtgtctgtctgaggttcctgtggccat ctttatttgtgtattaggcaattcgtatttccccttaggttctagccttctggat cccagccagtgacctagatcttagcctcaggccctgtcactgagctgaa ggtagtagctgatccacagaagttcagtaaacaaggaccagatttctg cttctccaggagaagaagccagccaacccctctcttcaaacacactga gagactacagtccgactttccctcttacatctagccttactgtagccacac tccttgattgctctctcacatcacatgcttctcttcatcagttgtaagcctctc attcttctcccaagccagactcaaatattgtattgatgtcaaagaagaat cacttagagtttggaatatcttgttctctctctgctccatagcttccatattga caccagtttctttctagtggagaagtggagtctgtgaagccagggaaac acacatgtgagagtcagaaggactctccctgacttgcctggggcctgtc tttcccaccttctccagtctgtctaaacacacacacacacacacacaca cacacacacacacacacacacgctctctctctctcccccccccaaca cacacacactctctctctcacacacacacacatacacacacacttctttc tctttcccctgactcagcaacattctggagaaaagccaaggaaggactt caggaggggagtttccccccttctcagggcagaatttaatctccagacc aacaagaagttccctaatgtggattgaaaggctaatgaggtttatttttaa ctactttctatttgtttgaatgttgcatatttctactagtgaaattttcccttaata aagccattaatacacccaaaaaaaaaaaaaaaa	
C16orf89	NM_001098514.2	ctacgcccaggactggcctaacctccgctgcctaaccgtcatcccccctg cagccacccttcccagagtcctttgcccaggccaccccaggcttcttgg cagccctgccgggccacttgtcttcatgtctgccaggggggaggtggga	5

		aggaggtgggaggagggcgtgcagaggcagtctgggcttggccaga gctcagggtgctgagcgtgtgaccagcagtgagcagaggccggccat ggccagcctggggctgctgctcctgctcttactgacagcactgccaccg ctgtggtcctcctcactgcctgggctggacactgctgaaagtaaagcca ccattgcagacctgatcctgtctgcgctggagagagccaccgtcttccta gaacagaggctgcctgaaatcaacctggatggcatggtgggggtccg agtgctggaagagcagctaaaaagtgtccgggagaagtgggcccag gagcccctgctgcagccgctgagcctgcgcgtggggatgctgggggga gaagctggaggctgccatccagagatccctccactacctcaagctga gtgatcccaagtacctaagagagttccagctgaccctccagcccgggt tttggaagctcccacatgcctggatccacactgatgcctccttggtgtacc ccacgttcgggccccaggactcattctcagaggagagaagtgacgtgt gcctggtgcagctgctgggaaccgggacggacagcagcgagccctg cggcctctcagacctctgcaggagcctcatgaccaagcccggctgctc aggctactgcctgtcccaccaactgctcttcttcctctgggccagaatga gggggtgcacacagggaccactccaacagagccaggactatatcaa cctcttctgcgccaacatgatggacttgaaccgcagagctgaggccat cggatacgcctaccctacccgggacatcttcatggaaaacatcatgttc tgtggaatgggcggcttctccgacttctacaagctccggtggctggagg ccattctcagctggcagaaacagcaggaaggatgcttcggggagcct gatgctgaagatgaagaattatctaaagctattcaatatcagcagcatttt tcgaggagagtgaagaggcgagaaaaacaatttccagatggctgctc ctcccacaacacagccacagcagtggcagccctgggtggcttcctata catcctggcagaataccccccagcaaacagagagccacacccatcc acaccgccaccaccaagcagccgctgagacggacggttccatgcca gctgcctggaggaggaacagacccctttagtcctcatcccttagatcct ggagggcacggatcacatcctgggaagaaggcatctggaggataag caaagccacccgacacccaatcttggaagccctgagtaggcaggg ccagggtaggtgggggccgggagggacccaggtgtgaacggatga ataaagttcaactgcaactgaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa aa	
CHTOP	NM_001206612.1	tttcccgccctctagtcgtgcgcggatctgacgcctgacgtaattgcgta gacgccattttagccggtcagacaagcactggacgtggcggccattttg ttttggacaccgagcaggagctggcggccgctgcagacgaaaggca ggaaagggcaggccgggtgagcagacggatcggccgactagaca gccaaccagcaacaacgaactgagctcgcatactaccgcttacgcat ctaaccaaccgcccatctagctaacccgagcccctccaccgtcaactc aggttcggccggtccccggcccgcctgccggagccgtggtggcagcc ccgggaggagcactggcgtctgtttccttcgattctcgggattcgaagat	6

		ggctgcacagtcagcgccgaaagttgtgctaaaaagcaccaccaag atgtctctaaatgagcgctttactaatatgctgaagaacaaacagccga cgccagtgaatattcgggcttcgatgcagcaacaacagcagctagcc agtgccagaaacagaagactggcccagcagatggagaatagaccc tctgtccaggcagcattaaaacttaagcagaagagcttaaagcagcg cctgggtaagagtaacatccaggcacggttaggccgacccatagggg ccctggccaggggagcaatcggaggacgaggcctacccataatcca gagaggcttgcccagaggaggactacgtgggggacgtgccaccag aaccctacttaggggcgggatgtcactccgaggtcaaaacctgctccg aggtggacgagccgtagctccccgaatgggcttaagaagaggtggtg ttcgaggtcgtggaggtcctgggagaggggggcctagggcgtggagct atgggtcgtggcggaatcggtggtagaggtcggggtatgataggtcgg ggaagaggggctttggaggccgaggccgaggccgtggacgaggg agaggtgcccttgctcgccctgtattgaccaaggagcagctggacaac caattggatgcatatatgtcgaaaacaaaaggacacctggatgctgag ttggatgcctacatggcgcagacagatcccgaaaccaatgattgaagc ctgcccatcctcccatgagagactcttgttagtcaacacatctgtaaata accttgagataacagatgagaagaaatctgattgatgctggatggacct atcacaataggctgtggacttacttgccaccagcttgtgcatttagtgtgtt ccttttacttttgatactgtgttgtatgaaaccctttgtcctttgatttggttttt gtttttgttttttaggggggagggggggtttcccctcctttgcccagacttct ctttgaacacaaatgcattagccttgtggctagaacaccctcttcctacct ctgtctcccctcacttgtcatatgctctgacatgctaacatttcttttgttcatc cctgttgccccacagaaacatcccagaaaaaccggtcagtgttccttc ctccctgatccttaggtttctgaaatagggttctgttacatcctcttcgatag cctgtttaaaatgtttagaaggtctggagctcaaaaatgcgttcttccaca ttgataatttagtaaactgagaacattgacatcactacagggcagcata agaggttgcttacatgtggtagcagctctggtttgattcaagttgctaccat gtacattgacagcacatataccataaccagcgtgttgggttgaattgca ctttctacctttgtatgagatttacagactttccttctgggtttgtatcatgacc agaggggtactatagggttggtttatactgcaatatagaggatcagaag ccatttgatttggtaggtgtgtcagaagggagaatgatggcagacgaa ctgctggaagaggtcagaagatagccatgctaaaatgcaattatatcct catgtttatcccaaactaatcttggacttttccactcattagctttgttttgccc ttgtttcccttgaaggtttaagttcaaccatattctgtcaactgttcagtttca gtggaatcttgtatttctggttcattataacaaactgttcgcttaaatccaaa aaaaaaa	
COL1A1	NM_000088.3	tcgtcggagcagacgggagtttctcctcggggtcggagcaggaggca cgcggagtgtgaggccacgcatgagcggacgctaacccccctcccca	7

		gccacaaagagtctacatgtctagggtctagacatgttcagctttgtgga cctccggctcctgctcctcttagcggccaccgccctcctgacgcacggc caagaggaaggccaagtcgagggccaagacgaagacatcccacc aatcacctgcgtacagaacggcctcaggtaccatgaccgagacgtgt ggaaacccgagccctgccggatctgcgtctgcgacaacggcaaggt gttgtgcgatgacgtgatctgtgacgagaccaagaactgccccggcgc cgaagtccccgagggcgagtgctgtcccgtctgccccgacggctcag agtcacccaccgaccaagaaaccaccggcgtcgagggacccaagg gagacactggcccccgaggcccaaggggacccgcaggcccccctg gccgagatggcatccctggacagcctggacttcccggacccccggga ccccccggacctcccggacccccctggcctcggaggaaactttgctccc cagctgtcttatggctatgatgagaaatcaaccggaggaatttccgtgc ctggccccatgggtccctctggtcctcgtggtctccctggcccccctggtg cacctggtccccaaggcttccaaggtccccctggtgagcctggcgagc ctggagcttcaggtcccatgggtccccgaggtcccccaggtcccccctg gaaagaatggagatgatggggaagctggaaaacctggtcgtcctggt gagcgtgggcctcctgggcctcagggtgctcgaggattgcccggaac agctggcctccctggaatgaagggacacagaggtttcagtggtttggat ggtgccaagggagatgctggtcctgctggtcctaagggtgagcctggc agccctggtgaaaatggagctcctggtcagatgggcccccgtggcctg cctggtgagagaggtcgccctggagcccctggccctgctggtgctcgt ggaaatgatggtgctactggtgctgccgggcccccctggtcccaccggc cccgctggtcctcctggcttccctggtgctgttggtgctaagggtgaagct ggtccccaagggccccgaggctctgaaggtccccagggtgtgcgtgg tgagcctggcccccctggccctgctggtgctgctggccctgctggaaac cctggtgctgatggacagcctggtgctaaaggtgccaatggtgctcctg gtattgctggtgctcctggcttccctggtgcccgaggcccctctggaccc cagggccccggcggccctcctggtcccaagggtaacagcggtgaac ctggtgctcctggcagcaaaggagacactggtgctaagggagagcct ggccctgttggtgttcaaggacccccctggccctgctggagaggaagga aagcgaggagctcgaggtgaacccggacccactggcctgcccgga ccccctggcgagcgtggtggacctggtagccgtggtttccctggcgca gatggtgttgctggtcccaagggtcccgctggtgaacgtggttctcctgg ccctgctggccccaaaggatctcctggtgaagctggtcgtcccggtga agctggtctgcctggtgccaagggtctgactggaagccctggcagccc tggtcctgatggcaaaactggccccccctggtcccgccggtcaagatgg tcgccccggacccccaggcccacctggtgcccgtggtcaggctggtgt gatgggattccctggacctaaaggtgctgctggagagcccggcaagg ctggagagcgaggtgttcccggacccccctggcgctgtcggtcctgctg	

		gcaaagatggagaggctggagctcagggacccccctggccctgctggt cccgctggcgagagaggtgaacaaggccctgctggctcccccggatt ccagggtctccctggtcctgctggtcctccaggtgaagcaggcaaacct ggtgaacagggtgttcctggagaccttggcgcccctggcccctctgga gcaagaggcgagagaggtttccctggcgagcgtggtgtgcaaggtcc ccctggtcctgctggtccccgaggggccaacggtgctcccggcaacg atggtgctaagggtgatgctggtgcccctggagctcccggtagccagg gcgcccctggccttcagggaatgcctggtgaacgtggtgcagctggtct tccagggcctaagggtgacagaggtgatgctggtcccaaaggtgctg atggctctcctggcaaagatggcgtccgtggtctgactggccccattggt cctcctggccctgctggtgcccctggtgacaagggtgaaagtggtccc agcggccctgctggtcccactggagctcgtggtgccccccggagaccgt ggtgagcctggtccccccggccctgctggctttgctggcccccctggtg ctgacggccaacctggtgctaaaggcgaacctggtgatgctggtgcta aaggcgatgctggtccccctggccctgccggacccgctggaccccct ggccccattggtaatgttggtgctcctggagccaaaggtgctcgcggca gcgctggtccccctggtgctactggtttccctggtgctgctggccgagtcg gtcctcctggcccctctggaaatgctggacccccctggccctcctggtcct gctggcaaagaaggcggcaaaggtccccgtggtgagactggccctg ctggacgtcctggtgaagttggtcccccctggtcccccctggccctgctggc gagaaaggatcccctggtgctgatggtcctgctggtgctcctggtactcc cgggcctcaaggtattgctggacagcgtggtgtggtcggcctgcctggt cagagaggagagagaggcttccctggtcttcctggcccctctggtgaa cctggcaaacaaggtccctctggagcaagtggtgaacgtggtccccct ggtcccatgggcccccctggattggctggacccccctggtgaatctggac gtgaggggctcctggtgccgaaggttcccctggacgagacggttctc ctggcgccaagggtgaccgtggtgagaccggccccgctggacccct ggtgctcctggtgctcctggtgccctggccccgttggccctgctggcaa gagtggtgatcgtggtgagactggtcctgctggtcccgccggtcctgtcg gccctgttggcgcccgtggccccgccggaccccaaggcccccgtggt gacaagggtgagacaggcgaacagggcgacagaggcataaaggg tcaccgtggcttctctggcctccagggtccccctggccctcctggctctcc tggtgaacaaggtccctctggagcctctggtcctgctggtccccgaggt ccccctggctctgctggtgctcctggcaaagatggactcaacggtctcc ctggccccattgggccccctggtcctcgcggtcgcactggtgatgctggt cctgttggtccccccggccctcctggacctcctggtccccctggtcctccc agcgctggtttcgacttcagcttcctgccccagccacctcaagagaagg ctcacgatggtggccgctactaccgggctgatgatgccaatgtggttcgt gaccgtgacctcgaggtggacaccaccctcaagagcctgagccagc	

		agatcgagaacatccggagcccagagggcagccgcaagaacccc gcccgcacctgccgtgacctcaagatgtgccactctgactggaagagt ggagagtactggattgaccccaaccaaggctgcaacctggatgccat caaagtcttctgcaacatggagactggtgagacctgcgtgtaccccact cagcccagtgtggcccagaagaactggtacatcagcaagaacccca aggacaagaggcatgtctggttcggcgagagcatgaccgatggattc cagttcgagtatggcggccagggctccgaccctgccgatgtggccatc cagctgaccttcctgcgcctgatgtccaccgaggcctcccagaacatc acctaccactgcaagaacagcgtggcctacatggaccagcagactg gcaacctcaagaaggccctgctcctccagggctccaacgagatcgag atccgcgccgagggcaacagccgcttcacctacagcgtcactgtcgat ggctgcacgagtcacaccggagcctggggcaagacagtgattgaat acaaaaccaccaagacctcccgcctgcccatcatcgatgtggccccct tggacgttggtgccccagaccaggaattcggcttcgacgttggccctgt ctgcttcctgtaaactccctccatcccaacctggctccctcccacccaac caactttccccccaacccggaaacagacaagcaacccaaactgaac cccctcaaaagccaaaaaatgggagacaatttcacatggactttgga aaatatttttttcctttgcattcatctctcaaacttagttttatctttgaccaacc gaacatgaccaaaaaccaaaagtgcattcaaccttaccaaaaaaaaa aaaaaaaaaaagaataaataaataacttttaaaaaaggaagcttggt ccacttgcttgaagacccatgcgggggtaagtccctttctgcccgttggg cttatgaaaccccaatgctgccctttctgctcctttctccacacccccctg gggcctcccctccactccttcccaaatctgtctccccagaagacacagg aaacaatgtattgtctgcccagcaatcaaaggcaatgctcaaacaccc aagtggcccccaccctcagcccgctcctgcccgcccagcacccccag gccctgggggacctggggttctcagactgccaaagaagccttgccatc tggcgctcccatggctcttgcaacatctccccttcgtttttgaggggtcat gccgggggagccaccagcccctcactgggttcggaggagagtcagg aagggccacgacaaagcagaaacatcggatttggggaacgcgtgtc aatcccttgtgccgcagggctgggcgggagagactgttctgttccttgtgt aactgtgttgctgaaagactacctcgttcttgtcttgatgtgtcaccggggc aactgcctgggggcggggatgggggcagggtggaagcggctcccc attttataccaaaggtgctacatctatgtgatgggtggggtggggaggg aatcactggtgctatagaaattgagatgcccccccaggccagcaaatg ttccttttgttcaaagtctatttttattccttgatatttttctttttttttttttttttgtgg atggggacttgtgaatttttctaaaggtgctatttaacatgggaggagag cgtgtgcggctccagcccagcccgctgctcactttccaccctctctccac ctgcctctggcttctcaggcctctgctctccgacctctctcctctgaaaccc tcctccacagctgcagcccatcctcccggctccctcctagtctgtcctgc	

		gtcctctgtccccgggtttcagagacaacttcccaaagcacaaagcag ttttttccccctaggggtgggaggaagcaaaagactctgtacctattttgta tgtgtataataatttgagatgtttttaattattttgattgctggaataaagcatg tggaaatgacccaaacataa	
EDC4	NM_014329.4	tttcttctccggccctggcaggttccgggagcctcggctcgtgggtgccg gaagtggaggcggttggtggggttggcggggctcagcgacgctgcgc gggtggcggtttgcgaactgcgggtggactgtgtagtgaccggcgtcc cgctgtctcgccccgtggcgggtgagcgagggtgcgtggtgcgcggc ggcggcggaacgaacgcggtgcgggcggggcgcccgccgcaggg cccatggcctcctgcgcgagcatcgacatcgaggacgccacgcagc acctgcgggacatcctcaagctggaccggcccgcgggcggccccag tgcagagagcccacggccatccagtgcctacaatggggacctcaatg gacttctggtcccagacccgctctgctcaggtgatagtacctcagcaaa caagactggtcttcggaccatgccacccattaacctgcaagagaagc aggtcatctgtctctcaggagatgatagctccacctgcattgggattttgg ccaaggaggtggagattgtggctagcagtgactctagcatttcaagca aggcccggggaagcaacaaggtgaaaattcagcctgtcgccaagta tgactgggaacagaagtactactatggcaacctgattgctgtgtctaact ccttcttggcctatgccattcgggctgccaacaatggctctgccatggtgc gggtgatcagcgtcagcacttcggagcggaccttgctcaagggcttca caggcagtgtggctgatctggctttcgcgcacctcaactctccacagctg gcctgcctggatgaggcaggcaacctgttcgtgtggcgcttggctctggt taatggcaaaattcaagaagagatcttggtccatattcggcagccaga gggcacgccactgaaccactttcgcaggatcatctggtgccccttcatc cctgaggagagcgaagactgctgtgaggagagcagcccaacagtg gccctgctgcatgaagaccgggctgaggtgtgggacctggacatgctc cgctccagccacagtacctggcctgtggatgttagccagatcaagcag ggcttcattgtggtaaaaggtcatagcacgtgcctcagtgaaggagcc ctctctcctgatgggactgtgctggctactgcgagccacgatggctatgt caagttctggcagatctacattgaggggcaagatgagccaaggtgtct gcacgagtggaaacctcatgatgggcggcccctctcctgcctcctgttct gtgacaaccataagaaacaagaccctgatgtccctttctggaggttcctt attactggtgctgaccagaaccgagagttaaagatgtggtgtacagtat cctggacctgcctgcagactattcgcttctccccagatatcttcagctcag tgagtgtgccccctagcctcaaggtttgcttggacctctcagcagaatac ctgattctcagcgatgtgcaacggaaggtcctctatgtgatggagctgct gcaaaaccaggaggagggccacgcctgcttcagctccatctcggagt tcctgctcacccaccctgtgctgagctttggtatccaggttgtgagtcgct gccggctacggcacactgaggtgctgcctgccgaagaggaaaatga	8

		cagcctgggtgctgatggtacccatggagccggtgccatggagtctgc ggccggtgtgctcatcaagctcttttgtgtgcatactaaggcactgcaag atgtgcagatccgcttccagccacagctgaaccctgatgtggtggcccc actgcccacccacactgcccacgaggacttcacatttggagagtctcg gcccgaactgggctctgagggcctggggtcagccgctcacggctccc agcctgacctccgacgaatcgtggagctgcctgcacctgccgacttcct cagtctgagcagtgagaccaagcccaagttgatgacacctgacgcctt catgacacctagcgcctccttgcagcagatcactgcctctcccagcag cagcagcagcggtagcagcagcagcagcagcagtagcagcagctc ccttacagctgtgtctgccatgagcagcacctcagctgtggacccctcct tgaccaggccacctgaggagctgaccttgagccccaagctgcagctg gatggcagcctgacaatgagcagcagtggcagccttcaggcaagcc cgcgtggcctcctgcctggcctgctcccagccccagctgacaaactga ctcccaaggggccgggccaggtgcctactgccacctctgcactgtccc tggagctgcaggaagtggagcccctggggctaccccaagcctcccct agccgcactcgttcccctgatgtcatctcctcagcttccactgccctgtcc caggacatccctgagattgcatctgaggccctgtcccgtggttttggctc ctctgcaccagagggccttgagccagacagtatggcttcagccgcctc ggcactgcacctgctgtccccacggccccggccagggcccgagctcg gcccccagctcgggcttgatggaggccctggggatggagatcggcat aataccccctccctcctggaggcagccttgacccaggaggcctcgact cctgacagtcaggtttggcccacagcacctgacattactcgtgagacct gcagcaccctggcagaaagccccaggaatggccttcaggaaaagc acaagagcctggccttccaccgaccaccatatcacctgctgcagcaa cgtgacagccaggatgccagtgctgagcaaagtgaccatgatgatga ggtggccagccttgcctctgcttcaggaggctttggcaccaaagttcctg ctccacggctgcctgccaaggactggaagaccaagggatcccctcga acctcacccaagctcaagaggaaaagcaagaaggatgatggggat gcagccatgggatcccggctcacagagcaccaggtggcagagcccc ctgaggactggccagcactaatttggcaacagcagagagagctggc agagctgcggcacagccaggaagagctgctgcagcgtctgtgtaccc aactcgaaggcctgcagagcacagtcacaggccacgtagaacgtgc ccttgagactcggcacgagcaggaacagcggcggctggagcgagc actggctgaggggcagcagcggggagggcagctgcaggagcagct gacacaacagttgtcccaagcactgtcgtcagctgtagctgggcggct agagcgcagcatacgggatgagatcaagaagacagtccctccatgt gtctcaaggagtctggagcctatggcaggccaactgagcaactcagtg gctaccaagctcacagctgtggagggcagcatgaaagagaacatctc caagctgctcaagtccaagaacttgactgatgccatcgcccgagcag	

		ctgcagacacattacaagggccgatgcaggctgcctaccgggaagc cttccagagtgtggtgctgccggcctttgagaagagctgccaggccatg ttccagcaaatcaatgatagcttccggctggggacacaggaatacttgc agcagctagaaagccacatgaagagccggaaggcacgggaacag gaggccagggagcctgtgctagcccagctgcggggcctggtcagca cactgcagagtgccactgagcagatggcagccaccgtggccggcag tgttcgtgctgaggtgcagcaccagctgcatgtggctgtgggcagcctg caggagtccattttagcacaggtacagcgcatcgttaagggtgaggtg agtgtggcgctcaaggagcagcaggccgccgtcacctccagcatcat gcaggccatgcgctcagctgctggcacacctgtcccctctgcccaccttt gactgccaggcccagcaagcccatatcctgcagctgctgcagcaggg ccacctcaatcaggccttccagcaggcgctgacagctgctgacctgaa cctggtgctgtatgtgtgtgaaactgtggacccagcccaggtttttgggc agccaccctgcccgctctcccagcctgtgctcctttccctcatccagcag ctggcatctgaccttggcactcgaactgacctcaagctcagctacctgg aagaggccgtgatgcacctggaccacagtgaccccatcactcggga ccacatgggctccgttatggcccaggtgcgccaaaagctttttcagttcc tgcaggctgagccacacaactcacttggcaaagcagctcggcgtctc agcctcatgctgcatggcctcgtgacccccagcctcccttagctgctaa gcctgccttgcccaggggtgggatggcactgaaggccagcagacag gcctaggctggggcagggtcacggctggcctttacctgctcaggcccc catctctggggtgtttgggggtcagggagcagggagcactggccgtgg tctacagcgtgtggtagtcagaaggtttagctgggcccagggcaggtat tgcgcctgcttgggttctgccatgcctggagcatgaccctgagatcgtga caccacttgagtggaattttccatgttccttttacctctaatttggatcttttgt ttttgaaaaacattgagaaattcaattaaatgcttttggaataaaatggag tatgtgtgtg	
FGFR2	NM_000141.4	ggcggcggctggaggagagcgcggtggagagccgagcgggcggg cggcgggtgcggagcgggcgagggagcgcgcgcggccgccacaa agctcgggcgccgcggggctgcatgcggcgtacctggcccggcgcg gcgactgctctccgggctggcgggggccggccgcgagccccgggggg ccccgaggccgcagcttgcctgcgcgctctgagccttcgcaactcgcg agcaaagtttggtggaggcaacgccaagcctgagtcctttcttcctctcg ttccccaaatccgagggcagcccgcgggcgtcatgcccgcgctcctcc gcagcctggggtacgcgtgaagcccgggaggcttggcgccggcgaa gacccaaggaccactcttctgcgtttggagttgctccccgcaaccccgg gctcgtcgctttctccatcccgacccacgcggggcgcggggacaaca caggtcgcggaggagcgttgccattcaagtgactgcagcagcagcgg cagcgcctcggttcctgagcccaccgcaggctgaaggcattgcgcgta	9

		gtccatgcccgtagaggaagtgtgcagatgggattaacgtccacatgg agatatggaagaggaccggggattggtaccgtaaccatggtcagctg gggtcgtttcatctgcctggtcgtggtcaccatggcaaccttgtccctggc ccggccctccttcagtttagttgaggataccacattagagccagaagag ccaccaaccaaataccaaatctctcaaccagaagtgtacgtggctgc gccaggggagtcgctagaggtgcgctgcctgttgaaagatgccgccgt gatcagttggactaaggatggggtgcacttggggcccaacaatagga cagtgcttattggggagtacttgcagataaagggcgccacgcctagag actccggcctctatgcttgtactgccagtaggactgtagacagtgaaact tggtacttcatggtgaatgtcacagatgccatctcatccggagatgatga ggatgacaccgatggtgcggaagattttgtcagtgagaacagtaacaa caagagagcaccatactggaccaacacagaaaagatggaaaagc ggctccatgctgtgcctgcggccaacactgtcaagtttcgctgcccagc cgggggggaacccaatgccaaccatgcggtggctgaaaaacgggaa ggagtttaagcaggagcatcgcattggaggctacaaggtacgaaacc agcactggagcctcattatggaaagtgtggtcccatctgacaagggaa attatacctgtgtagtggagaatgaatacgggtccatcaatcacacgta ccacctggatgttgtggagcgatcgcctcaccggcccatcctccaagc cggactgccggcaaatgcctccacagtggtcggaggagacgtagagt ttgtctgcaaggtttacagtgatgcccagccccacatccagtggatcaa gcacgtggaaaagaacggcagtaaatacgggcccgacgggctgcc ctacctcaaggttctcaaggccgccggtgttaacaccacggacaaag agattgaggttctctatattcggaatgtaacttttgaggacgctggggaat atacgtgcttggcgggtaattctattgggatatcctttcactctgcatggttg acagttctgccagcgcctggaagagaaaaggagattacagcttcccc agactacctggagatagccatttactgcataggggtcttcttaatcgcctg tatggtggtaacagtcatcctgtgccgaatgaagaacacgaccaaga agccagacttcagcagccagccggctgtgcacaagctgaccaaacg tatccccctgcggagacaggtaacagtttcggctgagtccagctcctcc atgaactccaacaccccgctggtgaggataacaacacgcctctcttca acggcagacacccccatgctggcaggggtctccgagtatgaacttcc agaggacccaaaatgggagtttccaagagataagctgacactgggc aagcccctgggagaaggttgctttgggcaagtggtcatggcggaagc agtgggaattgacaaagacaagcccaaggaggcggtcaccgtggc cgtgaagatgttgaaagatgatgccacagagaaagacctttctgatctg gtgtcagagatggagatgatgaagatgattgggaaacacaagaatat cataaatcttcttggagcctgcacacaggatgggcctctctatgtcatagt tgagtatgcctctaaaggcaacctccgagaatacctccgagcccgga ggccacccgggatggagtactcctatgacattaaccgtgttcctgagga	

		gcagatgaccttcaaggacttggtgtcatgcacctaccagctggccag aggcatggagtacttggcttcccaaaaatgtattcatcgagatttagcag ccagaaatgttttggtaacagaaaacaatgtgatgaaaatagcagact ttggactcgccagagatatcaacaatatagactattacaaaaagacca ccaatgggcggcttccagtcaagtggatggctccagaagccctgtttga tagagtatacactcatcagagtgatgtctggtccttcggggtgttaatgtg ggagatcttcactttaggggctcgccctacccagggattcccgtggag gaacttttaagctgctgaaggaaggacacagaatggataagccagc caactgcaccaacgaactgtacatgatgatgagggactgttggcatgc agtgccctcccagagaccaacgttcaagcagttggtagaagacttgga tcgaattctcactctcacaaccaatgaggaatacttggacctcagccaa cctctcgaacagtattcacctagttaccctgacacaagaagttcttgttctt caggagatgattctgttttttctccagaccccatgccttacgaaccatgcc ttcctcagtatccacacataaacggcagtgttaaaacatgaatgactgt gtctgcctgtccccaaacaggacagcactgggaacctagctacactg agcagggagaccatgcctcccagagcttgttgtctccacttgtatatatg gatcagaggagtaaataattggaaaagtaatcagcatatgtgtaaaga tttatacagttgaaaacttgtaatcttccccaggaggagaagaaggtttct ggagcagtggactgccacaagccaccatgtaacccctctcacctgcc gtgcgtactggctgtggaccagtaggactcaaggtggacgtgcgttctg ccttccttgttaattttgtaataattggagaagatttatgtcagcacacactt acagagcacaaatgcagtatataggtgctggatgtatgtaaatatattc aaattatgtataaatatatattatatatttacaaggagttatttttgtattgatt ttaaatggatgtcccaatgcacctagaaaattggtctctctttttttaatagc tatttgctaaatgctgttcttacacataatttcttaattttcaccgagcagag gtggaaaaatacttttgctttcagggaaaatggtataacgttaatttattaa taaattggtaatatacaaaacaattaatcatttatagttttttttgtaatttaag tggcatttctatgcaggcagcacagcagactagttaatctattgcttgga cttaactagttatcagatcctttgaaaagagaatatttacaatatatgacta atttggggaaaatgaagttttgatttatttgtgtttaaatgctgctgtcagac gattgttcttagacctcctaaatgccccatattaaaagaactcattcatag gaaggtgtttcattttggtgtgcaaccctgtcattacgtcaacgcaacgtct aactggacttcccaagataaatggtaccagcgtcctcttaaaagatgcc ttaatccattccttgaggacagaccttagttgaaatgatagcagaatgtg cttctctctggcagctggccttctgcttctgagttgcacattaatcagattag cctgtattctcttcagtgaattttgataatggcttccagactctttggcgttgg agacgcctgttaggatcttcaagtcccatcatagaaaattgaaacaca gagttgttctgctgatagttttggggatacgtccatctttttaagggattgcttt catctaattctggcaggacctcaccaaaagatccagcctcatacctaca	

		tcagacaaaatatcgccgttgttccttctgtactaaagtattgtgttttgcttt ggaaacacccactcactttgcaatagccgtgcaagatgaatgcagatt acactgatcttatgtgttacaaaattggagaaagtatttaataaaacctgt taatttttatactgacaataaaaatgtttctacagatattaatgttaacaag acaaaataaatgtcacgcaacttatttttttaataaaaaaaaaaaaaaaa	
FXYD7	NM_022006.1	ccccacatcggtccgtcctgcttccagctgctgcagcgcgccttcgccg ccaaagcatccagcagccccctgctccggcccagcatggcgacccc gacccagacccccacaaaggctcctgaggaacctgacccattttacta tgactacaacacggtgcagactgtgggcatgactctggcaaccatcttg ttcctgctgggtatcctcatcgtcatcagcaagaaggtgaagtgcagga aggcggactccaggtctgagagcccaacctgcaaatcctgtaagtctg agcttccctcttcagcccctggtggcggcggcgtgtaacaccttcccga ggaaactccgctgccgaccctgcctgagcgcgggagcctgaggacc gggtggaggcggtggggacccagccgcgcgccgggagcgctcccc ggaatgagccgccccacccacccccaaggctggagccgctgcaccct gctgtccctctccaggccttggcaatgacgatcccccaaagagcccgt ctgcaccccagacccagggcctcaggcctccagctcctgggatccgg gagtccatcccggcccagcacccccagcatccccgtgtatggccccc ctgcacctccttgtctcatccccgaagatccgtccccctggcccctcagt gtccatgtcttgagcttaataaatgtgcatttggtttttcctctg	10
FYCO1	NM_024513.3	accctcttggtgtgcgcgtcatggccgtcagcaccgcgttcccgtcctctt ccgcttggccccagaaagtttcggttctgcccggcggtggacccacga gcgcgtgccaccatggagtctgaccactgctgagcagacagccaccg agggccgaaattctgagccttcctctggacccaggcaggagacatac agacaagaaaggcaaactcaccatggcctccaccaatgcagagag ccagctccagagaatcatccgagacttgcaagatgctgtgacagaact aagcaaagaatttcaggaagcaggggaacccatcacggatgacag caccagcttgcataaattttcttataaacttgagtatctcctgcaatttgatc agaaagagaaggccaccctcctgggcaacaagaaggactactggg attacttctgtgcctgcctggccaaggtgaaaggagccaatgatgggat ccgctttgtcaagtctatctcagagctccgaacatccttggggaaagga agagcatttattcgctactccttggtgcaccagaggttggcagacacctt acagcagtgcttcatgaacaccaaagtgaccagtgactggtactatgc aagaagccccttctgcagccaaagctgagctcggacattgtgggcca actctatgagctgactgaggttcagtttgacctggcgtcgaggggctttg acttggatgctgcctggccaacatttgccaggaggacgctgaccactg gctcttctgcttacctgtggaaaccccctagccgcagctccagcatgag cagcttggtgagcagctacctgcagactcaagagatggtgtccaacttt gacctgaacagcccctaaacaacgaggcattggagggctttgatga	11

		gatgcgactagagctggaccagttggaggtgcgggagaagcagcta cgggagcgcatgcagcagctggacagagagaaccaggagctgag ggcagctgtcagccagcaaggggagcaactgcagacagagaggg agagggggcgcactgcagcggaggacaacgttcgcctcacttgcttg gtagctgagctccagaagcagtgggaggtcacccaggccacccaga acactgtgaaggagctgcagacatgcctgcagggcctggagctagg agcagcagagaaggaggaggactaccacacagccctgcggcggct ggagtccatgctgcagcccttggcacaggagcttgaggccacacggg actcactggacaagaaaaaccagcatttagccagcttcccaggctgg ctagccatggctcagcagaaggcagatacggcatcagacacaaagg gccggcaagaacctattcccagtgatgcggcccaggagatgcagga gctaggggagaagcttcaagccctagaaagggagagaaccaaggt cgaggaggtcaacagacagcagagtgcccaactggaacagctggtc aaggagcttcagctgaaagaggatgcccgggccagcctggagcgcc tggtgaaggagatggccccactccaggaggagttgtctgggaaggga caggaggcagaccagctctggcgacggctgcaggagttgctggccc acacgagctcctgggaggaggagctagcagagttgaggcgggaga aaaaacagcaacaggaggagaaggagctgctggagcaggaggtc aggtctctgacccggcagctgcagttcctggagacccagctggcaca ggtgagccaacatgtgagtgacctggaggagcagaagaagcagctc attcaggacaaagaccacctcagccagcaggtgggtatgctcgagcg gcttgctgggccgcctggcccagaactgccagtggcaggtgagaaga atgaggccctggtccctgtgaactccagtctgcaagaggcctggggga agccagaggaggagcagaggggcctgcaggaggcacagttagac gataccaaggtgcaagagggcagccaggaggaagagctccggca ggccaacagggagctggagaaggagctacagaatgtggtcgggcgt aaccagctcctggagggcaagctgcaagccctgcaggccgattacc aggctttgcagcagcgggaatcagccatccagggctccttggcctccct ggaggccgagcaggccagcatccggcacttgggtgaccagatggag gcgagcttgctggctgtaaggaaggccaaggaggccatgaaagccc agatggcagagaaggaggccattctacagagcaaggagggcgagt gtcagcagctgcgggaggaggtggagcagtgccagcaactggcag aagcccggcacagagagcttagggctctcgagagccagtgccagca gcagacccagctgattgaggtcctcacagcagagaaaggccaacag ggagttggcccacccactgacaatgaagcccgtgagctggctgccca gctagccctgtctcaggcgcagctggaagtccatcagggggaggtcc aacggctgcaggctcaggtggtggacctccaggccaagatgcgggc agccctggatgaccaggacaaggtgcagagccagctaagcatggct gaggccgtcctgagggagcacaaaacccttgtgcagcagctgaagg	

		agcagaatgaagcccttaacagagcccatgtccaggagctgctgcaa tgctcggagcgtgaaggggcactgcaggaggagagggccgatgag gcccagcagagggaggaggagctgcgggccctgcaggaggagct gtcccaggccaaatgcagctccgaggaagcacagctggagcacgct gagctgcaagagcagctgcaccgggccaacacagacacagctgag ctgggcatccaggtttgcgcactgaccgtggaaaaggagcgagtgga ggaggcactggcctgtgctgtccaggagctccaggacgccaaagag gcagcctcaagggagcgagagggcctggagcgccaagtagctggg ctgcagcaagagaaggagagcttgcaggagaagctgaaggcggcc aaggcagcagccggctcactgcctggcctgcaggcccagctcgccc aggcagagcagcgggcccagagcctccaagaggctgcacaccag gagctcaacaccctcaagttccagctgagtgctgaaatcatggactac cagagcagacttaagaatgctggtgaagagtgcaagagcctcaggg gccagcttgaggagcaaggccggcagctgcaggctgctgaggaagc tgtggagaagctgaaggccacccaagcagacatgggagagaagct gagctgcactagcaaccatcttgcagagtgccaggcggccatgctga ggaaggacaaggaggggctgccctgcgtgaagacctagaaagga cccagaaggaactcgaaaaagccacaacaaaaatccaagagtatt acaacaaactctgccaggaggtgacaaatcgtgagaggaatgacca gaagatgcttgctgacctggatgacctcaacagaaccaagaagtatct cgaggagcggctgatagagctgctcagggacaaggatgctctctggc agaagtcagatgccctggaattccagcagaagctcagtgctgaggag agatggctcggagacacagaggcaaaccactgcctcgactgtaagc gggagttcagctggatggtgcggcggcaccactgcaggatatgtggc cgcatcttctgttactactgctgcaacaactacgtcctgagcaagcacg gtggcaaaaaggagcgctgctgccgagcctgtttccagaagctcagtg aaggccctggctcccctgatagcagtggctcaggcactagccaggga gagcccagccctgcactgtcaccagcctcacctgggccccaggccac aggaggccaaggagcaaatacagactacaggccaccggacgacg ctgtgtttgatatcatcacagatgaggaattgtgccagatacaggagtcc ggctcctctttgcctgaaacacccactgaaactgattctctcgacccaaa tgcggctgaacaggatactacatcaacctcgctaacgcctgaggaca ctgaagacatgcccgtggggcaggattcggaaatctgcctgctgaagt ctggagaactgatgatcaaagtacccctcacagtggatgagatcgcca gcttcggggagggtagcagggagctgtttgtgaggtccagcacctaca gcctgatccccatcactgtggccgaggcaggcctcaccatcagctggg tcttctcctctgaccccaagagcatctccttcagtgtggtcttccaggagg ccgaggacacaccgctggatcagtgtaaggtcctcattcccacgaccc gatgcaactcccacaaggagaacatccagggccagctcaaggttcg	

		cacacccggcatctacatgctcatcttcgacaataccttctcaaggtttgt ctctaaaaaggtattttatcacttgacggttgatcggcctgtgatctacgat ggaagtgatttcctgtagcttcagcacctcagtaacttcacttcatccaca ggaaacactgctcttcctcacctgtcacataaagcatttttttaaaaagtc agctgctccaaaatcatcaactcagcccctgggctgcccctcagaggc ggtgtctggggaggactttgtgctcagcactctgcaccggccactcttag cccccgaggcgttgaagggctcaggcaatgtttccattaagtagagact cagctgttgtcacacccaaagggatgctctgccaaaggtttaaacacc caggagaccatcagcctctcctgggagcacagttggctacaggcctct tgtggagagtttcacgggcaggggtgattccaacttctgcctgtggaga gattttctgccctgccccaccagggccctgcatgttggagactgagctg ggtgcactggccatgccctgtgaatcctcaggctgtgacgccctcaggt actcctgggaaaaggaggtacacagccatcatgcgagtcggtgccag gggacccccccggagatcctgaccagctcctccagtcatgctcttgtccc tcactgccccagtaagctggaggctgctccagaactcagcagtgttgg aggggcctctaagctgcactctctttctggccctttgtctgggtgattctgt cctcaaataaagcccttcactcagccagacctctccacagctcaaagc attgccctaagaatcagaagtaaagataatccaagagcaaaaccca ctgtacttggggcctgcaatggctgtgtgtacactacatctaatgcccaa atgccagccagtgtggatgttgtgaccacagagcaggattgtgcattgg ctttagagctactcctcagctgatggcccacttttgtttatataaataagag cttctgccccacctgcagacatgtttactaatgatcatagccaggattag aaccactttcaaacattggggccttcttaacaaaagtctttgataacttaa gaaccaaagtaacagagtaaacagaggcatgatggatccctgggcc ccactcccctcctgacaggttccccaacagcccatttgcccacttccca ctgctcagcccacaccagacctccaggagacatccccccttgaggca gagagatcctgttccctattcccagacaagaattatttaatcttccctgttct ctgtggtccttttcttccccaacaacagatagctcaccttggacagctcttc gtcccttgttcatggaaccagctgcctgcagtcaggccccaggttcttcc atgggtgaacagagcatctgacaaaaggtcccagtttggccaggggt gagggagagagcaccagacaggctatccgagaatctgagagctgg gcccggcagttcctccagctaccttgtgacctaagtccagtcacacatt tcccaaagtttctctttgtcataaccctggtctggctggttttgagggcttga gaatgggtcagggactccaggccaagtccaacagagaccccaaac ccaccacacaccagcagccacaacctcaccaccaacaaagagga cttttgtggggccacaagtaagaggtcatttctggaatggactcagacct ttaaacaggagagttgagcacttccagtcagtttttaagcaaggcatgg ggaacagggaatagaacctttcaaagaggttgcccagagaaaagct gggcctcttgcattcggcttccttggagcagcctcttctggcagaaagcc	

		atcaggtgctcaatcatcttctcctggccaaggctctgaccatgcttagta ctggaatagaggtggccaggcccccagcgactcttcttggcctgatgttt gtcctcacaggcatgccacgtggcctgagatgattcagaacaaatcat gctaactttgaatccatccagccacttgcaaatgataatcagaagtcag cttgttcactgttagaaagaaactaacaaaagagaacccagagcaat ctagaatctttgagtgcttggctttccaaggatactgcggagactctggcc aagctgatgaccttctgaagtgtcactggcaccatatgcaacaagaac caccattcactgagtagctaatgggtttggggcctgggacattccatctg aggtccttcctgaacatgtcactccacagcagaggaccggttgcagctt acccagaaccactcctccaggagagctggatgttttgcgtgcaacacc ttgagcactgactgctattgttcaaaaaaagcctttgctgcattcggagg actgccccgtgccctgaggtgacttcctaactatgtggtttcattagcgaa tttatttttgtgctgggtggacatttgtattttgttaggttgctgtttaagctcaa gtttgctgtgctctctgcagctacaaaacatcttggcatatttaagagtgg cttttataaatagctttattctgatattaatcagattcccaactttactgagaa ttaaggactggggtactttaaagaaatgcaaatagcaattgaagaacc actgctgcaggtggtagccctggctagactgaattacactagaaatca gccagaaggaagcgtccttgggatcccagatcactctttttttttttttaa aaggggcagccccttgatggctcatctctctgaataacagttacgtcttc atatcgataccagatgccttcttcatcatgccactgaagccactcaccac cttcaagaacatgccaacctctgtcagattcacttacccacaaacaag gaggcacgtttggcacaaagtgttgtcctccaggtccaagtggactcta cagagtgcttgacctcaacacactggattccaggtggactggaccaag agcaggcaaagacacgggaactgaaaaactccacagggtttggag aatagaaatgaaaagccacgtcatataactcaagaataaatggtgtttt ggaaattttaaaattatcatcgaaggtggtgaaactatttcaggcccaaa tgaaaggaaatcgccagttggggatgaaatcacagagcctgtgttttat gatatggttggatgtccactgatgaaattttaaaggagtttcagttttaaaa gtgcgcatgattctacatatgagaattctttaggccaagaaactgtccttg gctcagaggtgttgggaattaaagcagagagaagccattcgtgatgctt agaaccaaggatggtcatgtacacaaagaccatcgagacggccattc ttgtttacaaaacacttaccaagaaagcactttgtaggggaactttagta agttcttctcatttcattatgtttcttccaaggaaacaggagagactgaatt aataattctctctttcctcttaagcacttttaaaataataaagtacatcttga aatttggggaggcatctctgatttaaaaaaagaaaaaggctgcttgatg tatgttatgcagagacactctgcctctggtggctgcagagcaataccca agcctcatttggaaggctcaacatttggaattgcactttaattgattaatcc tcaattcatgtggccttacgggatggtgggtctgggaccccaattcattctt atctgccaaagaattatctagaagcacatcaaataccagcaccccac	

		ctgctcaatgggggtggaaaacttttgtatccctaagcatattattttatagt gtctgccatgccatgtggaaatactttatttttaacctcaggatttaaataa agtaaacactatgacatttagaca	
HNRNPU	NM_004501.3	ctcgcgccaggcgagtctccgcgtctccctcgcgaactcggtgaaagg aattggcgccgttcgacaccaggcggatccgctctgcagcacgaacc catctccagccgcagccgcagccgccgcccgggccgaggagcagc cgcagcagccgccaccagtggccgagtgagcggagccgagtttgag gcagcgcctagcggtgaatcggggccctcaccatgagttcctcgcctgt taatgtaaaaaagctgaaggtgtcggagctgaaagaggagctcaag aagcgacgcctttctgacaagggtctcaaggccgagctcatggagcg actccaggctgcgctggacgacgaggaggccgggggccgccccgc catggagcccgggaacggcagcctagacctgggcggggattccgct gggcgctcgggagcaggcctcgagcaggaggccgcggccggcgg cgatgaagaggaggaggaagaggaagaggaggaggaaggaatct ccgctctggacggcgaccagatggagctaggagaggagaacgggg ccgcgggggcggccgactcgggcccgatggaggaggaggaggcc gcctcggaagacgagaacggcgacgatcagggtttccaggaaggg gaagatgagctcggggacgaagaggaaggcgcgggcgacgagaa cgggcacggggagcagcagcctcaaccgccggcgacgcagcagc aacagccccaacagcagcgcggggccgccaaggaggccgcgggg gaagagcagcggccccacctcgctgttcgcggtgacggtggcgccgc ccggggcgaggcagggccagcagcaggcgggaggggacggcaa aacagaacagaaaggcggagataaaaagaggggtgttaaaagac cacgagaagatcatggccgtggatattttgagtacattgaagagaaca agtatagcagagccaaatctcctcagccacctgttgaagaagaagat gaacacttcgatgacacagtggtttgtcttgatacttataattgtgatctac attttaaaatatcaagagatcgtctcagtgcttcttcccttacaatggaga gttttgcttttctttgggctggaggaagagcatcctatggtgtgtcaaaagg caaagtgtgttttgagatgaaggttacagagaagatcccagtaaggca tttatatacaaaagatattgacatacatgaagttcgtattggctggtcacta actacaagtggaatgttacttggtgaagaagaattttcttatgggtattctc taaaaggaataaaaacatgcaactgtgagactgaagattatggagaa aagtttgatgaaaatgatgtgattacatgttttgctaactttgaaagtgatg aagtagaactctcgtatgctaagaatggacaagatcttggcgttgccttc aaaatcagtaaggaagttcttgctggacggccactgttcccgcatgttct ctgccacaactgtgcagttgaatttaattttggtcagaaggaaaagccat attttccaatacctgaagagtatactttcatccagaacgtccccttagagg atcgagttagaggaccaaaggggcctgaagagaagaaagattgtga agttgtgatgatgattggcttgccaggagctggaaaaactacctgggtta	12

		ctaaacatgcagcagaaaatccagggaaatataacattcttggcaca aatactattatggataagatgatggtggcaggttttaagaagcaaatgg cagatactggaaaactgaacacactgttgcagagagccccccagtgt cttgggaaatttattgagattgctgcccgaaagaagcgaaattttattctg gatcagacaaatgtgtctgctgctgcccagaggagaaaaatgtgcctg tttgcaggcttccagcgaaaagctgttgtagtttgcccaaaagatgaag actataagcaaagaacacagaagaaagcagaagtagaggggaaa gacctaccagaacatgcggtcctcaaaatgaaaggaaactttaccctc ccagaggtagctgagtgctttgatgaaataacctatgttgaacttcagaa ggaagaagcccaaaaactcttggagcaatataaggaagaaagcaa aaaggctcttccaccagaaaagaaacagaacactggctcaaagaa aagcaataaaaataagagtggcaagaaccagtttaacagaggtggt ggccatagaggacgtggaggattcaatatgcgtggtggaaatttcaga ggaggagcccctgggaatcgtggcggatataataggaggggcaaca tgccacagagaggtggtggcggtggaggaagtggtggaatcggctat ccataccctcgtgcccctgtttttcctggccgtggtagttactcaaacaga gggaactacaacagaggtggaatgcccaacagagggaactacaac cagaacttcagaggacgaggaaacaatcgtggctacaaaaatcaat ctcagggctacaaccagtggcagcagggtcaattctggggtcagaag ccatggagtcagcattatcaccaaggatattattgaatacccaaataaa acgaactgatacatatttctccaaaaccttcacaagaagtcgactgttttc tttagtaggctaacttttttaaacattccacaagaggaagtgcctgcgggtt ccttttttagaagctttgtgggttgatttttttctttttctttttgtacatttttaattgc agtttaaaagtgaatcgtaagagaacctcagcattgtgcacgataaga gaatgtgtcagtatttcagggttctacattttatctgtaaaatgtgacttttttttt ttttttatcacaacagaagtaaaatgttgctttgtacctggtgtcttttattaag aatttactccccccatttctcacagagaataacagtcgggagtcattgtc acaatataatagaaatgttagcaaccagattcatgtaaggactaagtg gtcctcatgaattgcattaagactctgtactgctcatattacactccatcct ctctgtagtttgctgggtagtggaggggtaagctaaatcatagtttctga caataactgggaaggtttttttcttaaaataacaatggaattggtataattg ggattgaaaactaaaacttggaactaagatagagaagatggagtgtat gtagaagggctgttaaaaatgtaaaacttggttgcattatttgtggaggct caaacttgtgaaggttaataccataatttttccatttgttctgcattttgattct gaaaagaaagctggctttgcccatttcttattaaaaaaacttgttgtaaat ccagttgtctaatgggatctatatgaagttagccatgtctgtatgcccttctc ccacaaaatactgtataactagtgtgcttgtagtagttaactccaccatctt tgtaagctaatgaaattgtgagtcacccatttatatcttaatttttaatcatgt cagttcttgaatgggtatctccttagcctgctgatttctttttctttctaaagaa	

		agtgggtggagaaattaatttagacgtttgtttgcaataaaaagaattcat tttactcttgttttgggattctcgccatcaaggttcaaaatccctttatataact cccaagaggagaaatttattaagtgtgtgctttctggacagcttattcttta ctctgcatagaacatttaggttttaaaaacttaaatgtatactgacaattga tacataattatgaagtaaagttgaattcttcccttcccctcccccccagac aacttttaacatatttaatgaggggaaaaggtactggctgggagaagtt aacactgagtttatcatctttacagaatgctaatgctgtcctcaactgatta ttttatatacatatatatgatacatgaaactctgggatcagatgcttttaga agccatcatgcaagccagtcattgatgtcactgctacacaacactgcta acttgactgtagctatgtaataacattagatcccctaattgtaattatattgg gtttgcacagaacactttaatcttcccctcaccaatgtgaagtgaggaat caggagtcaaactgtagaactaaaatttgacttcagtctagcgtttccttg gtgtttttaggttgctttggtaagtttaggtttgctatatttctgattgcttagaat tttgttttagccctttaaaatcagatcataaatatgaattcatacttctaagg aattttcttgctataagctggagtttaggtgatgtataggttcagttgagac atttttggaacaggcaaatccttagttaacataagatatttaacagttgaa gatagtgtcatggatttttatctttttttagcaagtaatgctaagaaccactgg cctgagctactactcttcagtatacattattaggattgcatagacttactag aggaacagtttcaggttttgatgctaatcagtgttgtgtcctaaagttgtcct ttgtgcctttaaaaagttttggatatatcttctagtttaaaattgcttattaagg aattcattttataattgcagtgggaaagtaatggtcaagtaacactaggt agactatcatgcctgtttagcccagagaatttgggggggagagagaata gataaaaatggcacccagaaaaatgttaaaatctttagtcaagactag aattaatacaattgtctacacttgtatggcagaaataaccttataaagtgtt taaggaattcagagaagggaatgtaccaaataagcaacagggaga aaattaggtaagaagtaagatacgaacgagaaacctgatttattgctc atccttcccttgcctccctaatggcaagcaaaactctgaacatctgaaa aggatgtagttctggacaaatcctgactacccagaggaaactcactgt gagattgctgttgatttgaagggtgctttcactaaggttatattttaaagtag aataacacatgctgagtgtaaactggctttggattggtcagctgcagtag tacaaaaacagcatagaatttgagaaaactaaaactgctatgagata gctatgagaaaactaaaactgctatgagatagaaatgatgtaaaattat gtggaaagttttccctcatatactcacatacagcctttgaagggctctggc tctgaccggttgatggccttgagcgagatgaaatcatgaaattgagtca aatcaatttgacattgaaatgacaagaggaaactcttaaatacataaa aacaagctctcatttgcctaggatagatactgtcttaaaaataaagactg aacctagatgttctgagcactagcaacaaggtattttaacaagtttaaag gaattctctgaaaaagttataaaattattctaggaaacataaccataata gtgttttaagggactttcacctggggattttatattcatgaacagagtgtatt	

		ctgtatttaaaatgtctcatttgtgggaattggatgacatgtttttgataaatt tattcacaatataaattgacttttattctaggaccatgtgaataatgggttc cattgcacaaatacaaatattttaatagcttcttaggcagtggtgtagaca tcttggatataaataattgtagatcttgtatatttgatttttaaaaaactagaa taaacagagaggcataaacatatcttagagtccaagtggtagtgtttag cattggatataataaatggatgttttacaaagtgtttccataattctcttccta tacataaatgtcttgttttcaaaagtggatggaacttggctgggtgtggtg gctcacgcctgtaatcctagcactttgggaggccaaggcgggaggatc acttgagctcaggagtttgagaccatcctgggcaacatagtgagacct ggtctcttgaaaaaaaaaaagtggatggaacttgtagcagagaatttta tctacttctcaacctgcttcagaatacccatttgagatgttcccctggaaa gatgaacacaatactgcatctgaagccatttcttcccacctaacattctta aaatgattagagtctaaactttgtcattcattcctaattctggagctctgag gttgaggtgttcagagtttggtgaataattgggtttaagttttaacattttagt aataataaaagcaaacacatacatgttaaggcctgacaataggttgca atacccatgcattgggactcatacccagcataaatggtgagggactga acattagtgctttgagcaagaattggttaactacctgagatctctaaaac agtaatttgaattactaatacataaaccacaagtctcttcgaattgttaatt gcctaaatttaccctaaaacttagttaacgctgcagtgcctttattaaagct ttttttgggggggggtgtgggcacagctactccataactttaaatttaaa gcatgaaggtgatctagctagtgttagtgcttgagttggtagttacatagg ctgctcttgaatcgtcctgttttctttgcctagtattagcaccacaggtacat atttgtaaaataagcattaaaagtactttgtccagc	
HPN	NM_002151.2	tcgagcccgctttccagggaccctacctgagggcccacaggtgaggc agcctggcctagcaggccccacgccaccgcctctgcctccaggccgc ccgctgctgcggggccaccatgctcctgcccaggcctggagactgac ccgaccccggcactacctcgaggctccgcccccacctgctggacccc agggtcccaccctggcccaggaggtcagccagggaatcattaacaa gaggcagtgacatggcgcagaaggagggtggccggactgtgccatg ctgctccagacccaaggtggcagctctcactgcggggaccctgctactt ctgacagccatcggggcggcatcctgggccattgtggctgttctcctca ggagtgaccaggagccgctgtacccagtgcaggtcagctctgcggac gctcggctcatggtctttgacaagacggaagggacgtggcggctgctg tgctcctcgcgctccaacgccagggtagccggactcagctgcgagga gatgggcttcctcagggcactgacccactccgagctggacgtgcgaa cggcgggcgccaatggcacgtcgggcttcttctgtgtggacgagggga ggctgccccacacccagaggctgctggaggtcatctccgtgtgtgattg ccccagaggccgtttcttggccgccatctgccaagactgtggccgcag gaagctgcccgtggaccgcatcgtgggaggccgggacaccagcttg	13

		ggccggtggccgtggcaagtcagccttcgctatgatggagcacacctc tgtgggggatccctgctctccggggactgggtgctgacagccgcccac tgcttcccggagcggaaccgggtcctgtcccgatggcgagtgtttgccg gtgccgtggcccaggcctctccccacggtctgcagctgggggtgcagg ctgtggtctaccacgggggctatcttccctttcgggaccccaacagcga ggagaacagcaacgatattgccctggtccacctctccagtcccctgcc cctcacagaatacatccagcctgtgtgcctcccagctgccggccaggc cctggtggatggcaagatctgtaccgtgacgggctggggcaacacgc agtactatggccaacaggccggggtactccaggaggctcgagtcccc ataatcagcaatgatgtctgcaatggcgctgacttctatggaaaccaga tcaagcccaagatgttctgtgctggctaccccgagggtggcattgatgc ctgccagggcgacagcggtggtccctttgtgtgtgaggacagcatctct cggacgccacgttggcggctgtgtggcattgtgagttggggcactggct gtgccctggcccagaagccaggcgtctacaccaaagtcagtgacttcc gggagtggatcttccaggccataaagactcactccgaagccagcggc atggtgacccagctctgaccggtggcttctcgctgcgcagcctccaggg cccgaggtgatcccggtggtgggatccacgctgggcctaggatggga cgtttttcttcttgggcccggtccacaggtccaaggacaccctccctcca gggtcctctcttccacagtggcgggcccactcagccccgagaccaccc aacctcaccctcctgacccccatgtaaatattgttctgctgtctgggactc ctgtctaggtgcccctgatgacgggatgctctttaaataataaagatggtt ttgattaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
KRT15	NM_002275.3	cactcaaggtgtgcaggcagctgtgtttgtcaggaaggcagaaggagt tggctttgctttaggggaggagacgaggtcccacaacaccctctgaag ggtatataaggagccccagcgtgcagcctggcctggtacctcctgcca gcatctcttgggtttgctgagaactcacgggctccagctacctggccatg accaccacatttctgcaaacttcttcctccacctttgggggtggctcaacc cgaggggttccctcctggctgggggaggtggctttggtgggggagt ctctctgggggaggtggaagccgaagtatctcagcttcttctgctaggttt gtctcttcagggtcaggaggaggatatgggggtggcatgagggtctgt ggctttggtggaggggctggtagtgttttcggtggaggctttggaggggg cgttggtgggggttttggtggtggctttggtggtggcgatggtggtctcctct ctggcaatgagaaaattaccatgcagaacctcaatgaccgcctggcct cctacctggacaaggtacgtgccctggaggaggccaatgctgacctg gaggtgaagatccatgactggtaccagaagcagaccccaaccagcc cagaatgcgactacagccaatacttcaagaccattgaagagctccgg gacaagatcatggccaccaccatcgacaactcccgggtcatcctgga gatcgacaatgccaggctggctgcggacgacttcaggctcaagtatga gaatgagctggccctgcgccagggcgttgaggctgacatcaacggctt	14

		gcgccgagtcctggatgagctgaccctggccaggactgacctggaga tgcagatcgagggcctgaatgaggagctagcctacctgaagaagaa ccacgaagaggagatgaaggagttcagcagccagctggccggcca ggtcaatgtggagatggacgcagcaccgggtgtggacctgacccgtg tgctggcagagatgagggagcagtacgaggccatggcggagaaga accgccgggatgtcgaggcctggttcttcagcaagactgaggagctga acaaagaggtggcctccaacacagaaatgatccagaccagcaaga cggagatcacagacctgagacgcacgatgcaggagctggagatcg agctgcagtcccagctcagcatgaaagctgggctggagaactcactg gccgagacagagtgccgctatgccacgcagctgcagcagatccagg ggctcattggtggcctggaggcccagctgagtgagctccgatgcgaga tggaggctcagaaccaggagtacaagatgctgcttgacataaagaca cggctggagcaggagatcgctacttaccgcagcctgctcgagggcca ggatgccaagatggctggcattggcatcagggaagcctcttcaggag gtggtggtagcagcagcaatttccacatcaatgtagaagagtcagtgg atggacaggtggtttcttcccacaagagagaaatctaagtgtctattgca ggagaaacgtcccttgccactccccactctcatcaggccaagtggagg actggccagagggcctgcacatgcaaactccagtccctgccttcagag agctgaaaagggtccctcggtcttttatttcagggctttgcatgcgctctatt ccccctctgcctctccccaccttctttggagcaaggagatgcagctgtatt gtgtaacaagctcatttgtacagtgtctgttcatgtaataaagaattacttttt ccttttgcaaataaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
KRT23	NM_001282433.1	aactagcacgtggctcccgcccccagactgcttctttattcattcctaacc tttaccttggcagatgaaatataagattcatcaaccacatttgacagccc atggcaggtttcctgttttccatcgtccctctgcaggtcacagacacaca gagcccagccgtggcaggctcagccggggtccggggctgctaacaa cggctacattcctcccccagggccaagggaaatcctgagcgcaggcc agggttgtttggttttgaggtgtgctgggatgaaaggcaccctggaagtg gaaggttcggtcattcattaattaattacatctataattgagggtttgttctta agagcgagtcctttgaaagtactttccttcaaacagtgactgccacaaa ggcatcagatattcaccaccttctcggctgcctcagcacagcaagcttta ttctgggacctgagatcctgttctgagctggctttcccttctccaggctcgct caccctccctttagagatagtggatggtaagatgaccaatgctcagatt attcttctcattgacaatgccaggatggcagtggatgacttcaacctcaa gtatgaaaatgaacactcctttaagaaagacttggaaattgaagtcga gggcctccgaaggaccttagacaacctgaccattgtcacaacagacc tagaacaggaggtggaaggaatgaggaaagagctcattctcatgaa gaagcaccatgagcaggaaatggagaagcatcatgtgccaagtgac ttcaatgtcaatgtgaaggtggatacaggtcccagggaagatctgatta	15

		aggtcctggaggatatgagacaagaatatgagcttataataaagaag aagcatcgagacttggacacttggtataaagaacagtctgcagccatg tcccaggaggcagccagtccagccactgtgcagagcagacaaggtg acatccacgaactgaagcgcacattccaggccctggagattgacctg cagacacagtacagcacgaaatctgctttggaaaacatgttatccgag acccagtctcggtactcctgcaagctccaggacatgcaagagatcatc tcccactatgaggaggaactgacgcagctacgccatgaactggagcg gcagaacaatgaataccaagtgctgctgggcatcaaaacccacctgg agaaggaaatcaccacgtaccgacggctcctggagggagagagtg aagggacacgggaagaatcaaagtcgagcatgaaagtgtctgcaac tccaaagatcaaggccataacccaggagaccatcaacggaagatta gttctttgtcaagtgaatgaaatccaaaagcacgcatgagaccaatga aagtttccgcctgttgtaaaatctattttcccccaaggaaagtccttgcac agacaccagtgagtgagttctaaaagataccccttggaattatcagactc agaaacttttatttttttttctgtaacagtctcaccagacttctcataatgctct taatatattgcacttttctaatcaaagtgcgagtttatgagggtaaagctct actttcctactgcagccttcagattctcatcattttgcatctattttgtagcca ataaaactccgcactagctgcaaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
MAN2B2	NM_001292038.1	ggaagtgggcctggcaccttcccggcctgccgcagggatggggcag ctgtgctggctgccgctgctggcaccgctcctgttgctgcgaccgccag gggtccagtccgccggccccatccgggccttcgtggtgccccacagcc acatggacgtgggctgggtctacactgtgcaggaaagcatgcgggcg tacgccgccaatgtctacacctcagtggtggaagagctggcccgcgg ccagcagcgccggttcatcgctgtggagcaggagtttttccggctgtggt gggatggcgtcgcctcggaccagcagaaataccaggtccgccagct cctggaggaaggacgcctggaatttgtcatcggaggccaggtcatgc atgacgaggctgtgacgcaccttgatgaccagatcctgcagctcacag aaggacacgggtttctctatgaaacatttgggatccggccacagttctcc tggcacgttgacccgtttggcgcctctgccacgacgcccaccctatttgc gctggcgggcttcaatgcccacctcggctcccggatcgactacgacct gaaggcagccatgcaggaggcccgggggctgcagttcgtgtggcga gggtccccatccctctcagagcggcaggaaatcttcacgcacatcatg gaccagtacagctactgcaccccgtcccacatccctttctccaacaggt caggattttactggaatggcgtggctgtcttccccaagcctccccaagat ggggtgtaccccaacatgagtgagcctgtcaccccagccaacatcaa cctctatgccgagctcggtgtctcggtgcagtatgccacgctgggcgac tacttccgtgccctgcacgctctcaatgtcacctggcgtgtccgcgacca ccacgacttcctgccctattccacagaaccattccaggcctggacggg cttctacacgtcccgcagctcactgaaggggctggcccggcgagcca	16

		gcgccttgttgtatgccggggagtccatgttcacacgctacctgtggccg gccccccgtgggcatctggaccccacctgggccctgcagcagctcca gcagcttcgctgggccgtctccgaggtccagcaccatgatgccatcact gggactgagtcccccaaggtgagagacatgtacgcaacgcacctgg cctcggggatgctgggcatgcgcaagctgatggcctccatcgtcctag atgagctccagccccaggcacccatggcggccagctccgatgcagg acctgcaggacattttgcctcggtctacaacccgctggcctggacggtc accaccatcgtcaccctgactgttggtttccctggagtccgcgtcacaga tgaggcgggccacccagtgccctcgcagatccagaactcaacagag accccatctgcgtatgacctgcttattctgaccacaatcccaggcctcag ttaccggcactacaacatcagacccactgcaggggcccaagagggc acccaggagccggctgccactgtggcgagcacccttcaatttggccgc aggctgaggagacgcaccagccatgcgggcaggtacttggtgcctgt ggcaaacgactgctacattgtgctgctcgaccaggataccaacctgat gcacagcatctgggagagacagagtaaccgaacggtgcgcgtgacc caggaattcctggagtaccacgtcaacggggatgtgaaacagggccc catttccgataactacctgttcacaccgggcaaggccgcggtgcctgcg tgggaagctgtggaaatggagattgtggcgggacagcttgtgactgag atccggcagtacttctacaggaacatgacagcacagaattacacgtat gcaatccgctcccggctcacccatgtgccgcagggccatgacgggga gctgctctgccaccggatagagcaggagtaccaagccggccccctgg agctgaaccgtgaggctgtcctgaggaccagcaccaacctaaacag ccagcaggtcatctactcagacaacaacggctaccagatgcagcgg aggccctacgtttcctatgtgaacaacagcatcgcccggaattactacc ccatggttcagtcggccttcatggaggatggcaaaagcaggcttgtgtt gctgtcggagcgggcacatggcatctccagccaagggaatgggcag gtggaggtcatgctccaccggcggctgtggaacaacttcgactgggac ctgggctacaacctcacgctgaacgacacctcagtcgtccacccagtg ctctggcttctgctgggatcctggtccctcaccactgccctgcgccagag gagcgcactggcgctgcagcacaggcccgtggtgctgttcggagacc tcgctgggactgcgccgaagctcccaggaccccagcagcaagaggc cgtgacgctgcccccgaatcttcacctgcagatcctgagcatccctggc tggcgctacagctccaaccacacggagcactctcagaatctccggaa aggccatcgaggggaagcccaggctgacctccgccgtgtcctgctgc ggctctaccacctgtatgaagtgggcgaggacccagtcctgtctcagc cagtgacagtgaatctggaggctgtgctgcaggcgctggggtccgtgg tggcagtggaggagcgctcgctcacagggacctgggatttgagcatg ctgcaccgctggagctggaggacggggcctggccgccacagaggtg acaccacctctccctcgaggccaccaggaggccccatcatcaccgtc	

		cacccaaaggaaatccggacgttctttattcactttcaacagcagtgag ccctgggcagatgccccggccccagggcttcccccaggaactccatg taacagaacagacccaggacagggaaaagcagtgcggagggatg ggactggggagtcagctgctcatctgcaggctaatggcaggaaatggt catatttgggggtttttccctaatttttttaaacaaaaattacattacaagatcc aggttcttcccccccacactcaatcaagccagccctctcctcttctgtcac gtaaaggatatttggcacactcatgcgtcattcattcacaaaacacaaa cccaggactttctgcctaaggcagagcacaagactcacagcagcacc gaagcgcatctgccgtccgggccctgccaggcttgccaggctgccagt ggtaactgtggacctactgcgtgccacgtgttttcatagactcatcccatg ctggcaacagccctgcaaggggcttggctctgccacagggcaggag aggaagttgtagcgcctagcgagagttccagccccagacgcccacct gtgcctcagggcaccgcctgccgagcagagaaggcacagcagccg tcagagtccatgagaggtgaaaccacacagcagggatgtccaatatc agaactattaatatcaataaaagtataaccttcccaggtctatgcccaa gagaattgaaaacatccatccacacaatacctgtgctcccgcgttcata gcagcattactcaaaagtcaaacggtagcaacaacccaaatgtccat ccacagatgaattaagacatgaagtgtgttctgtccatacaatggaatat tatttggccataaaaaggaaggaaattctgacgcatgccacagcctga gtgaatcctacaaatattacgctaagtgaaagaagccaatcacgagttt atgtgaaatgtccagaataggcaaatctgtgtatcagagacaaagcac attggtggttgccaggtactggaggaagagagaagaggcatgacag ctaacagggacgggctttctttggaagatgatgaaattgtggaatgatg gttgcacaactttgtgaatatactagaaaccaatgaattaaaaactttgg aagatgaaaaaaaaaaaaaaaaa	
MAX	NM_001320415.1	tgcgtgccgccgttgatccggtgctgcagtgaggaggtggttcttgcccg tgttgtgtgtgtgtgagtgagagagcgagtgagtgagtgagtgagtgt gtgtgtgggggggactcggcttgttgttgtcggtgacttccccctcccttc acccctttcccctccccgccgccgctgcagtggccgctccctgggccgt aggaaatgagcgataacgatgacatcgaggtggagagcgacgaag agcaaccgaggtttcaatctgcggctgacaaacgggctcatcataatg cactggaacgaaaacgtagggaccacatcaaagacagctttcacagt ttgcgggactcagtcccatcactccaaggagagaaggcatcccgggc ccaaatcctagacaaagccacagaatatatccagtatatgcgaagga aaaaccacacacaccagcaagatattgacgacctcaagcggcaga atgctcttctggagcagcaaggggaaagcgagagctgatcaagttcttt gttcctggggaattcacttctcttcctccctcatggaagatgcaagtaaaa ggaaattccgtgcactggagaaggcgaggtcaagtgcccaactgca gaccaactacccctcctcagacaacagcctctacaccaacgccaag	17

		ggcagcaccatctctgccttcgatgggggctcggactccagctcggag tctgagcctgaagagccccaaagcaggaagaagctccggatggag gccagctaagccactcggggcaggccagcaataaaaactgtctgtct ccatcgtctcatcctcctttcagttcgttggtagagccctcagaaccattta agagactctttatttttctctttctccctttttttttaaatttttatttttacgtagaa gctcttggacaacagctctcgttctccttccccatttccactgtatatttttaa tgtattcccttcagggattccctgtccccaacaggaatttttaaaccaaaa caccccaacttggcagctttttctgtggaggacagacggccggccgga cctctgagcacatagtgtcctgcccaccctaccagctcctccagccctg ccgggcacatgcccgggggacgcctgccctgcccaggtggcctcctg gcccgccctcacctctgatagactttgtgaatctgaactgctctactttga gaagatgaccggtttggagtaatcagaatgaaccctcctccttttaagg gtttttttttttcctttttctaaaaagctatgtatcgctcctattgaaagaccag atccttagagaagtttgtggtataaaaaggaagtggggacagattcgc agcacagagtcgctggcatgtttcactcctgcttctctcagccagctgttt aagcctgcggcgccagcctcacggagggccgtgtgacactctcgtgg tatgtatgggagatggcagcagtgaagcagcagccaccagggagtg gccatttggggttgggacagggagggtgttttgggtggcatagaggtttt gtattgagggccagtgatgatgttttgatatttatttcctgctacttaaatttg aatctgagtgaattgtacctatttctgatgatgtcggtcttgcaaagcgac agattcataaagtaatgatgaaatctttctttcttcccgtgtgtatttctaaga aatagagccaactgattttgtatgtaaataccaagagcaatttacctggt actaaacccgcaccccagtgcggacccttcccagccctcatcccactt cctttcctactgtcctggaacctgtctccattgtgtgatccagccctggttct ggctgtggtcagcagatgccagtgaagggttttgtgtgtttaggcctcattt ctttgtctttttcctactccgttcctggcatttgctgatttctagtgtatactctgt agtctcagttcgtgtttgattccattccatggaaataaaaagtatgttgtac atactgccgaagaattgtcttgcaagttaaggcttccccctttactataag actataaataaaaacttattttatccttcttaaaaaaaaaaaaaaaaa	
MRPS25	NM_022497.4	gaagcgtctcctgtgcgtctgcgcgggaagtggaacctggctctgggg agaagccgcgtgagatccgcgcgggtgctagctagtccttctcgtcgc tgctcggctcgcggcccgtggggtcggccccgccaccgttgccgccat gcccatgaagggccgcttccccatccgccgcaccctgcaatatctgag ccaggggaacgtggtgttcaaggactccgtgaaggtcatgacagtga attacaacacgcatggggagctgggcgagggcgccaggaagtttgtg tttttcaacatacctcagattcaatacaaaaacccttgggtgcagatcatg atgtttaagaacatgacgccgtcacccttcctgcgattctacttagattctg gggagcaggtcctggtggatgtggagaccaagagcaataaggagat catggagcacatcagaaaaatcttggggaagaatgaggaaaccctc	18

		agggaagaggaggaggagaaaaagcagctttctcacccagccaac ttcggccctcgaaagtactgcctgcgggagtgcatctgtgaagtggaa gggcaggtgccctgccccagcctggtgccattacccaaggagatgag ggggaagtacaaagccgctctgaaagccgatgcccaggactaaggc ccacggtcactgtgggctggggtgatggtgtctgaccagtggggagatt ggaatgggattactttggcccagggaagcccctggttctgtccctggag actctggaaatccttttgcattaaaaggactttacacacctgtgtaaaag gatgtgggagaggagggtctgaagctgagctgctaaatgaatatccct gctctgctggtcaataaaacgcttcctaatagcagcttggcgtgtatctgg tcctagtgaagaggaaggcctgtgtagcagaaaggctttgggcctgag aggttaaggccacagcctgttgacacctgttttggtcctgcgacccttac tggtctccgctggctttgaatcttcctctgggctctactctggagaacataa gggctgctgtggttgagtctggctagcactgtctgtggttggcagtgtgta caccctccgttcagttccttgggggtatttttcagaaatccaaaggcaa cccttcgtgcagtgctcacttttttaagtacagttgattacccttgcctgctg gggggcctagccatgggccagagatggaggagccccagtggctgac aggccagcctcactcaggcacgtacctgctgaccagtcagccactgc caacccatggcccagccactgtgtgcattagcagggaggtttgtaggc catggaggaaatgaggagacaccacctagtggagacattggggccc tgctgggggatggtgtctatagctggctctgctggctccctcaggccct gcttaccaagctctggaggagggagtgctgcattactgagcaccttcctt gttctttcctcataggacactgatgttactgtcactttagttatgctaaagtg gaggtttcagcctccagaagacagcagagccttctagggtcaccttaa gaataggtttagctaggctgggtgtggtggctcatgcctgtaatcccagc actttgggaggctgatgtgggcggatagttgagcccaggagttcgaga ccagcctgggcaacatggcaagaccttgtctctacaaaaagtacaaa aattagatgggtgtggtgtttcgcgtctgtagtcccagctatttgggaagct gaggtgggaggatctcgagcctgcgagatcaaggctgcagtgaatca tgatcgtgcgctactgcactccagcctgggccacagagcaagactgtc tcaagaaaaaaaatttttttaaataagtttaattataaagtgaaggaccag ttggaccacggacccctagaaactcagccaaggagacctgactttatc tgagacaggaaggcagtggttaaaagaattaaaaaaggacagtggt gcttgacagagcaggactgaagttttcattcctctacctgctggggccttg gtcaagtcctaaaagctttccaggtctgtaactggttttgtctgtaaaatgg ggaaaaggttacctttctgccacatgaagtagctggctggtgaaatgat gtcatactacgatgtgtttcattaactgttggagattatcacattaaattgag cagatttggatcttttacatttgatgctcaagtttgattctgtaccagatctgg gtttggggtgatggcttgtcgggggtgggaggggaaggtgggcagag actgatgtataatggacaggtgttccttgagtgacagacttacaaaggg	

		agtgtttaattgaaatctagcatcttgtctctctgctatcagcattttggctgg gtggaaaaagctctcctccacagagagccctcccatgtctgctggtttc agttccccacccaactgactgaagtcttgaccttgataccacctgcctgg gcgttctacttggctgcaagggctcttcagaaagcacctagttccttttgg ctttcatctgcagtgtaggtctccatagctagtgacacacaaagccttatg agagtattccttccctctagggcccaaagaggctgctaaccagcagga atgtcctgaaccaaaaggagtggtgaccattctctagacagaataaat gtctggtccctaatgggacagataactagggtttgagttcaggcttgaca caggagcaatgggcagtgaggtggacagcccagaccctgaaagga cgtgtggagacagcagcagtcctgtggtgcagttactgcctgtgtggcc agcttcacaggcagcagataatttgtggaaataaacattattttctttttttgt tccctgtaggctacttgatcctggatagtttctctttaaacctttgtctttccct attttgtttagtagtgatgaaagatgggtttaaaatatacagaaatggga gaaaattaattagagaaaatgtgaggattttataattgataacatgttctta attttacttgcacaagcagtgttcacagccttattctgaagtgaccacttttc ttctctttgaggcactacctggcagcaccatctaaacctgtatcatctgct gtggtcccagttactcaggaggctgaggcaggaggatcacttgagccc aggaggttgaggctggagtgagccatgactgtaccactgcattccagc ctgggtgacggagtgaggccctatctgcctgccagtgagttctgtcatgc atcagactttggacctcagaattttcacctggaacatgagaggtcagat gacataatgaatatgttctaacttctgaaacttttggagcttgtttttgcccttt gatagcacgtatccttagagaataagcttgccaatttaaggcctgtctgt aatggcatctgaatgttccagcagcctaactgtgctctgctccagaaac atgtgtgtggcttccctacctccacaccaaggagctgccttgctgggtgg atgtaaagactgtcctgccagggtttcccactaaaggtattaataagtcc agtggaccacagagggcccaatccctcttggccgctaaggctaaggt aggagccagagagctgtagagacaggaccaccaggatgcttcatgt ccataacacaagagagcgctgcattgtttgggggccaggcattactact atcatgaagaaaaatgaagagcaggatgcatgttagtctttaattcactt ttaatagtataaacctcatttaggtagtagtattaagccacaacaataatg ccacattgaaacagcatttaataaaatgcataaagctaattcatgcact gcaatactctatatacaaacacaacaatgcaaattcttcttcaagactga agacattgattagatataaaattcagtttaaaaagaacatgctatttttttaa atgccatcacataaacaaagtgatttcacagggagaagaaagctgtat aaagctgcagctttcaacaggttttaaacctggcattaaaatgtaatggc aaaaccaatattttctatattgtgaagggcaaaggttacagaaacggtc ccaagaaaatctaacacccaaattttcctttgatagatagatgcctttaa aagggctggtaatgcagttacattctaacagagaagtccaaactacag gtaaaaactacggcttgtactgtgaaaaatgtgcagcttttcagttataaa	

		actagttgaacactggtttacaagataatccgtagaacagagagactgt agaaaaatattccagcacttgagttgtgtgtggcagcagcatttgagtcc atgaatgctatggtcattaaaataattgattatactttcctaaagaaaagc cattttttaatgcaaagtctactacttccaaatgttattccaaacattaaattt taacagtctatcaatcaataaatgttgaacatttttttctaaaaaaaaa	
NDUFS 2	NM_001166159.1	aaaagccagccaggagctgtgggaggaaacgccctcagtaaagat gaccgcggtcactgttatctaaacgcaagtgaagccgagtcacagga cccggatgttgtcagttcgacggtaaacgaccctgccagcttccaaga gggcggcttcactgtgcgaataggtgagaagccaagaaggaggcgc gctggagttacttccgcccggttctccttcccgcagtctgcagccggagt aagatggcggcgctgagggctttgtgcggcttccggggcgtcgcggcc caggtgctgcggcctggggctggagtccgattgccgattcagcccagc agaggtgttcggcagtggcagccagatgtggaatgggcacagcagttt gggggagctgttatgtacccaagcaaagaaacagcccactggaagc ctccaccttggaatgatgtggaccctccaaaggacacaattgtgaaga acattaccctgaactttgggccccaacacccagcagcgcatggtgtcct gcgactagtgatggaattgagtggggagatggtgcggaagtgtgatcc tcacatcgggctcctgcaccgaggcactgagaagctcattgaatacaa gacctatcttcaggcccttccatactttgaccggctagactatgtgtccat gatgtgtaacgaacaggcctattctctagctgtggagaagttgctaaac atccggcctcctcctcgggcacagtggatccgagtgctgtttggagaaa tcacacgtttgttgaaccacatcatggctgtgaccacacatgccctgga ccttggggccatgacccctttcttctggctgtttgaagaaagggagaag atgtttgagttctacgagcgagtgtctggagcccgaatgcatgctgcttat atccggccaggaggagtgcaccaggacctacccctgggcttatggat gacatttatcagttttctaagaacttctctcttcggcttgatgagttggagga gttgctgaccaacaataggatctggcgaaatcggacaattgacattgg ggttgtaacagcagaagaagcacttaactatggttttagtggagtgatg cttcggggctcaggcatccagtgggacctgcggaagacccagcccta tgatgtttacgaccaggttgagtttgatgttcctgttggttctcgaggggact gctatgataggtacctgtgccgggtggaggagatgcgccagtccctga gaattatcgcacagtgtctaaacaagatgcctcctggggagatcaagg ttgatgatgccaaagtgtctccacctaagcgagcagagatgaagactt ccatggagtcactgattcatcactttaagttgtatactgagggctaccaa gttcctccaggagccacatatactgccattgaggctcccaagggagag tttggggtgtacctggtgtctgatggcagcagccgcccttatcgatgcaa gatcaaggctcctggttttgcccatctggctggtttggacaagatgtctaa gggacacatgttggcagatgtcgttgccatcataggtacgaggcctatt gtgtagtagaggtatcctagacaaaggagttcgggacgcccactggg	19

		gacagaaggagaacacttcctgttcaccataggccatggcatggactc gggtcctcaatcttttgagcacagtaatgggttctggatcttgggtaacac cacttttttgtttgttttgcctcacaacaggaagataagtaacatcacttttt cctccatcctctcacctaggtacccaagatattgtatttggagaagtagat cggtgagcaggggagcagcgtttgatccccccctgcctatcagcttcttct gtggagcctgttcctcactggaaattggcctctgtgtgtgtgtgtgtgtgt gtgtgtgtgtatgttcatgtacacttggctgtcaggctttctgtgcatgtacta aaaaaggagaaattataataaattagccgtcttgcggcccctaggcct aaaaaaaaaaaaaaaaaa	
PPARGC1A	NM_013261.3	tagtaagacaggtgccttcagttcactctcagtaaggggctggttgcctg catgagtgtgtgctctgtgtcactgtggattggagttgaaaaagcttgact ggcgtcattcaggagctggatggcgtgggacatgtgcaaccaggact ctgagtctgtatggagtgacatcgagtgtgctgctctggttggtgaagac cagcctctttgcccagatcttcctgaacttgatctttctgaactagatgtga acgacttggatacagacagctttctgggtggactcaagtggtgcagtga ccaatcagaaataatatccaatcagtacaacaatgagccttcaaacat atttgagaagatagatgaagagaatgaggcaaacttgctagcagtcct cacagagacactagacagtctccctgtggatgaagacggattgccctc atttgatgcgctgacagatggagacgtgaccactgacaatgaggctag tccttcctccatgcctgacggcacccctccaccccaggaggcagaag agccgtctctacttaagaagctcttactggcaccagccaacactcagct aagttataatgaatgcagtggtctcagtacccagaaccatgcaaatca caatcacaggatcagaacaaaccctgcaattgttaagactgagaattc atggagcaataaagcgaagagtatttgtcaacagcaaaagccacaa agacgtccctgctcggagcttctcaaatatctgaccacaaacgatgac cctcctcacaccaaacccacagagaacagaaacagcagcagagac aaatgcacctccaaaaagaagtcccacacacagtcgcagtcacaac acttacaagccaaaccaacaactttatctcttcctctgaccccagagtca ccaaatgaccccaagggttccccatttgagaacaagactattgaacgc accttaagtgtggaactctctggaactgcaggcctaactccacccacca ctcctcctcataaagccaaccaagataacccttttagggcttctccaaag ctgaagtcctcttgcaagactgtggtgccaccaccatcaaagaagccc aggtacagtgagtcttctggtacacaaggcaataactccaccaagaa agggccggagcaatccgagttgtatgcacaactcagcaagtcctcagt cctcactggtggacacgaggaaaggaagaccaagcggcccagtctg cggctgtttggtgaccatgactattgccagtcaattaattccaaaacaga aatactcattaatatatcacaggagctccaagactctagacaactaga aaataaagatgtctcctctgattggcaggggcagatttgttcttccacag attcagaccagtgctacctgagagagactttggaggcaagcaagcag	20

		gtctctccttgcagcacaagaaaacagctccaagaccaggaaatccg agccgagctgaacaagcacttcggtcatcccagtcaagctgtttttgac gacgaagcagacaagaccggtgaactgagggacagtgatttcagta atgaacaattctccaaactacctatgtttataaattcaggactagccatg gatggcctgtttgatgacagcgaagatgaaagtgataaactgagctac ccttgggatggcacgcaatcctattcattgttcaatgtgtctccttcttgttctt cttttaactctccatgtagagattctgtgtcaccacccaaatccttattttctc aaagaccccaaaggatgcgctctcgttcaaggtccttttctcgacacag gtcgtgttcccgatcaccatattccaggtcaagatcaaggtctccaggc agtagatcctcttcaagatcctgctattactatgagtcaagccactacag acaccgcacgcaccgaaattctcccttgtatgtgagatcacgttcaaga tcgccctacagccgtcggcccaggtatgacagctacgaggaatatca gcacgagaggctgaagagggaagaatatcgcagagagtatgagaa gcgagagtctgagagggccaagcaaagggagaggcagaggcaga aggcaattgaagagcgccgtgtgatttatgtcggtaaaatcagacctga cacaacacggacagaactgagggaccgttttgaagtttttggtgaaatt gaggagtgcacagtaaatctgcgggatgatggagacagctatggtttc attacctaccgttatacctgtgatgcttttgctgctcttgaaaatggatacac tttgcgcaggtcaaacgaaactgactttgagctgtacttttgtggacgca agcaatttttcaagtctaactatgcagacctagattcaaactcagatgac tttgaccctgcttccaccaagagcaagtatgactctctggattttgatagttt actgaaagaagctcagagaagcttgcgcaggtaacatgttccctagct gaggatgacagagggatggcgaatacctcatgggacagcgcgtcctt ccctaaagactattgcaagtcatacttaggaatttctcctactttacactct ctgtacaaaaacaaaacaaaacaacaacaatacaacaagaacaa caacaacaataacaacaatggtttacatgaacacagctgctgaagag gcaagagacagaatgatatccagtaagcacatgtttattcatgggtgtc agctttgcttttcctggagtctcttggtgatggagtgtgcgtgtgtgcatgtat gtgtgtgtgtatgtatgtgtgtggtgtgtgtgcttggtttaggggaagtatgt gtgggtacatgtgaggactgggggcacctgaccagaatgcgcaagg gcaaaccatttcaaatggcagcagttccatgaagacacgcttaaaacc tagaacttcaaaatgttcgtattctattcaaaaggaaatatatatatatata tatatatatatatatatatataaattaaaaaggaaagaaaactaacaa ccaaccaaccaaccaaccaaccacaaaccaccctaaaatgacagc cgctgatgtctgggcatcagcctttgtactctgtttttttaagaaagtgcag aatcaacttgaagcaagctttctctcataacgtaatgattatatgacaatc ctgaagaaaccacaggttccatagaactaatatcctgtctctctctctctc tctctctctctctttttttttctttttccttttgccatggaatctgggtgggagagg atactgcgggcaccagaatgctaaagtttcctaacattttgaagtttctgt	

		agttcatccttaatcctgacacccatgtaaatgtccaaaatgttgatcttcc actgcaaatttcaaaagccttgtcaatggtcaagcgtgcagcttgttcag cggttctttctgaggagcggacaccgggttacattactaatgagagttgg gtagaactctctgagatgtgttcagatagtgtaattgctacattctctgatgt agttaagtatttacagatgttaaatggagtatttttatttttatgtatatactata caacaatgttctttttttgttacagctatgcactgtaaatgcagccttctttca aaactgctaaatttttcttaatcaagaatattcaaatgtaattatgaggtga aacaattattgtacactaacatatttagaagctgaacttactgcttatatat atttgattgtaaaaacaaaaagacagtgtgtgtgtctgttgagtgcaaca agagcaaaatgatgctttccgcacatccatcccttaggtgagcttcaatc taagcatcttgtcaagaaatatcctagtcccctaaaggtattaaccacttc tgcgatatttttccacattttcttgtcgcttgtttttctttgaagttttatacactgg atttgttaggggaatgaaattttctcatctaaaatttttctagaagatatcat gattttatgtaaagtctctcaatgggtaaccattaagaaatgtttttatttttctc tatcaacagtagttttgaaactagaagtcaaaaatctttttaaaatgctgtt ttgttttaatttttgtgattttaatttgatacaaaatgctgaggtaataattatag tatgatttttacaataattaatgtgtgtctgaagactatctttgaagccagta tttctttcccttggcagagtatgacgatggtatttatctgtatttttacagttat gcatcctgtataaatactgatatttcattcctttgtttactaaagagacatatt tatcagttgcagatagcctatttattataaattatgagatgatgaaaataat aaagccagtggaaattttctacctaggatgcatgacaattgtcaggttgg agtgtaagtgcttcatttgggaaattcagcttttgcagaagcagtgtttcta cttgcactagcatggcctctgacgtgaccatggtgttgttcttgatgacatt gcttctgctaaatttaataaaaacttcagaaaaacctccattttgatcatc aggatttcatctgagtgtggagtccctggaatggaattcagtaacatttgg agtgtgtattcaagtttctaaattgagattcgattactgtttggctgacatga cttttctggaagacatgatacacctactactcaattgttcttttccttctctcg cccaacacgatcttgtaagatggatttcacccccaggccaatgcagct aattttgatagctgcattcatttatcaccagcatattgtgttctgagtgaatc cactgtttgtcctgtcggatgcttgcttgatttttggcttcttatttctaagtag atagaaagcaataaaaatactatgaaatgaaagaacttgttcacaggt tctgcgttacaacagtaacacatctttaatccgcctaattcttgttgttctgta ggttaaatgcaggtattttaactgtgtgaacgccaaactaaagtttacagt ctttctttctgaattttgagtatcttctgttgtagaataataataaaaagacta ttaagagcaataaattatttttaagaaatcgagatttagtaaatcctattat gtgttcaaggaccacatgtgttctctattttgcctttaaatttttgtgaaccaa ttttaaatacattctccttttttgccctggattgttgacatgagtggaatacttg gtttcttttcttacttatcaaaagacagcactacagatatcatattgaggatt aatttatccccctacccccagcctgacaaatattgttaccatgaagata	

		gttttcctcaatggacttcaaattgcatctagaattagtggagcttttgtatct tctgcagacactgtgggtagcccatcaaaatgtaagctgtgctcctctca ttttattttttattttttgggagagaatatttcaaatgaacacgtgcaccccat catcactggaggcaaatttcagcatagatctgtaggatttttagaagacc gtgggccattgccttcatgccgtggtaagtaccacatctacaattttggta accgaactggtgctttagtaatgtggatttttttctttttaaaagagatgtag cagaataattcttccagtgcaacaaaatcaatttttgctaaacgactccg agaacaacagttgggctgtcaacattcaaagcagcagagagggaac tttgcactattggggtatgatgtttgggtcagttgataaaaggaaacctttt catgcctttagatgtgagcttccagtaggtaatgattatgtgtcctttcttgat ggctgtaatgagaacttcaatcactgtagtctaagacctgatctatagat gacctagaatagccatgtactataatgtgatgattctaaatttgtacctatg tgacagacattttcaataatgtgaactgctgatttgatggagctactttaag atttgtaggtgaaagtgtaatactgttggttgaactatgctgaagaggga aagtgagcgattagttgagcccttgccgggccttttttccacctgccaatt ctacatgtattgttgtggttttattcattgtatgaaaattcctgtgatttttttaa atgtgcagtacacatcagcctcactgagctaataaagggaaacgaat gtttcaaatcta	
PPRC1	NM_001288727.1	gtagttcctttcccacaatcggctgggcgaggcggcgccagcgatcag agcagcgctgggtgttcaggggccaagatggcggcgcgccggggac ggagagacggagtcgcgccgcccccgagtgggggccccggtccgg accctggcgggggagcccgcggcagtggttggggaagtcgaagcca agcgccgtatgggactttgggcgctgtgagcggcggcgagcaggtgc tgctgcatgaggaggcgggtgattctggctttgtcagtctctctcggctgg gcccatctctgagggacaaggacctggaaatggaggagctaatgctg caggatgagacactgctggggaccatgcagagctacatggatgcctc ccttatctccctcattgaggattttgggagccttggagagagcaggttatc tctggaggaccagaatgaagtgtcgctgctcacggctctgacggagat cttggacaatgcagattctgagaacctttctccatttgacagcattcctgat tcggagctgcttgtgtcaccccgggagggctcctctctgcacaagctgct tactctctctcggacacccccagaacgtgacctcatcaccccagttgac ccactggggcccagtacaggcagcagtagagggagtggggttgaaa tgtctcttccagatccctcttgggacttctccccaccctctttcttagagacc tcttcccccaagcttcctagctggagacccccaagatcaagaccacgc tggggccaatccccacctccccagcagcgcagtgatggagaagaag aggaggaggtggccagcttcagtggccagattcttgccggggagcttg acaactgtgtgagcagtatcccggacttccccatgcatttggcctgccct gaggaggaagataaagcaacagcagcagagatggcagtgccagc agctggtgatgagagcatctcctccctgagtgagctggtgcgggccatg	21

		cacccatactgcctgcccaacctcacccacctggcatcacttgaggat gagcttcaggagcagccagatgatttgacactgcctgagggctgcgta gtgctggagattgtggggcaggcagccacagctggcgatgacctgga gatcccagttgtggtgcgacaggtctctcctggaccccggcctgtgctcc tggatgactcgctagagactagttctgccttgcagctgcttatgcctacac tggagtcagagacagaggctgctgtgcccaaggtaaccctctgctctg agaaagaggggttgtcattgaactcagaggagaagctggactcagcc tgcttattgaagcccagggaggtcgtggagccggtggtgcccaagga gcctcagaacccacctgccaatgcagcaccaggttcccagagagctc gaaagggcaggaagaagaagagcaaggagcagccagcagcctgt gtggaaggctatgccaggaggctgaggtcatcttctcgcgggcagtct actgtaggtacagaagtgacctctcaggtagacaacttgcagaaaca gcctcaggaagaacttcaaaaagagtctgggcctctccagggtaagg ggaagccccgggcttgggctcgggcctgggcagctgccttggagaatt ctagccctaagaacttggagagaagtgctggacaaagtagtcctgcta aagaaggccctctagacctctacccaaagctggctgacactatccaa accaatcctataccaacccatctctcattggtcgactctgcccaagcca gccccatgccagttgactctgttgaagctgatcccactgcagttggccct gttctagctggccctgtacctgttgaccctgggttggttgaccttgcttcaa ccagctcagaactggttgagcctctcccggctgagccagtgctgatca acccagtcctggctgactcagcagcagttgaccctgcagtggttcccat ctcagataacttgccaccagttgatgctgtcccgtctggcccagcacca gttgatctagcactggttgaccctgttcctaatgacctgactccagttgac ccagtgctagttaagtccagaccaactgatcccagacgtggtgcagtgt catcagccctgggggggttcagcaccccagctcctcgtggagtcagagt ccttggacccaccaaagaccatcatccctgaagtcaaagaggttgtgg attctctgaaaattgaaagtggtaccagtgctacaacccatgaagcca gacctcggcctctcagcttatctgagtaccggcgacgaaggcagcaa cgccaagcagaaacagaagagagaagtccacagcccccaactgg gaagtggcctagccttccagagactcccacagggctggcagacatcc cttgtcttgtcatcccaccagccccagccaagaagacagctctgcaga gaagccctgaaacacccccttgagatttgccttgtgcctgtaggtcccag ccctgcttctcctagtcctgagccacctgtaagcaaacctgtggcctcat ctcccactgagcaggtgccatcccaggagatgccactgttggcgaga ccttcccctcctgtgcagtctgtgtcccctgctgtgcccacacctccctcg atgtctgctgccctgcctttccctgcaggtgggcttggcatgcccccccagt ctgcccccacctcccttgcagcctcctagtcttccattgtctatggggcca gtactacctgatccgtttactcactatgcccccttgccatcctggccttgtta tcctcatgtgtcccccttctggctatccttgcctgcccccccccaccaacggt	

		gcccctagtgtctggtactcctggtgcctatgccgtgcctcccacttgcag tgtgccttgggcacccccctcctgccccagtctcaccttacagttccacatg tacctatgggcccttgggatggggcccagggcctcaacatgctccattc tggtctactgttcccccacctcctttgcctccagcctccattgggagagct gttccccaacctaaaatggagtctaggggcactccagctggccctcctg aaaatgtacttcccttgtcgatggctcctcccctcagtcttgggctacctgg ccatggagctcctcagacagagcctaccaaggtggaggtcaagcca gtgcctgcatctccccatccgaaacacaaggtgtctgccctggtgcaaa gtccccagatgaaggctctagcatgtgtgtctgctgaaggtgtgactgtt gaggagcctgcatcagagaggctaaagcctgagacccaagagacc aggcccagggagaagccccccttgcctgctaccaaggctgttcccac accaaggcagagcactgtccccaagctgcctgctgtccacccagccc gtctaaggaagctgtccttcctgcctaccccacgtactcagggttctgaa gatgtggtacaggctttcatcagtgagattggaattgaggcatcggacct gtccagtctgctggagcagtttgagaaatcagaagccaaaaaggagt gtcctcctccggctcctgctgacagcttggctgtaggaaactcagggtcc agctgtagttcctctggacgttctcgaagatgctcttcctcttcttcgtcatc atcttcctcttcgtcttcctcatcctcatcatccagttctcgaagccgctcac gatccccatccccccgccggagaagtgacaggaggcggcggtaca gctcttatcgttcacatgaccattaccaaaggcaaagagtgctacaaaa ggagcgtgcaatagaagaaagaagggtggtcttcattggaaagatac ctggccgcatgactcgatcagagctgaaacagaggttctccgtttttgga gagattgaggagtgcaccatccacttccgtgtccaaggggacaactac ggcttcgtcacttatcgctatgctgaggaggcatttgcagccattgagag tggccacaagctgcggcaggcagatgagcagccctttgatctctgcttt gggggccgaaggcagttctgcaagaggagctattctgatcttgactcc aaccgggaagactttgacccagcacctgtaaagagcaaatttgattctc ttgactttgacacattgttgaaacaggcccagaagaacctcaggaggt aaccttgggcccttccctgctatccttttctcctttggaggtgcccaacctc ctccaccccctttcccctactctaggggagagagctgctagtgagatgac tgttttataaagaaatggaaaaaagtgaaataaaaaatatgttgaatca gatttttttaaaaggggtatttgtttttttataacaggtattgaaacaagttaac ttgcattcctatgtaagataggaggggctgaggggatccccagtgtttgg aacataagtcactatgcagactaataaacatcaactagagagaactc ccaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
RAD23A	NM_001270362.1	ggtggtcagcgcgcgcattgcctgccccggaagtggtcggcgcgcgg cgcggcgcgcctgggcgctaagatggcggcggcgtgagttgcatgttg tgtgaggatcccggggccgccgcgtcgctcgggccccgccatggccg tcaccatcacgctcaaaacgctgcagcagcagaccttcaagatccgc	22

		atggagcctgacgagacggtgaaggtgctaaaggagaagatagaa gctgagaagggtcgtgatgccttccccgtggctggacagaaactcatct atgccggcaagatcttgagtgacgatgtccctatcagggactatcgcat cgatgagaagaactttgtggtcgtcatggtgaccaagaccaaagccg gccagggtacctcagcacccccagaggcctcacccacagctgcccc agagtcctctacatccttcccgcctgcccccacctcaggcatgtcccatc ccccacctgccgccagagaggacaagagcccatcagaggaatccg cccccacgacgtccccagagtctgtgtcaggctctgttccctcttcaggt agcagcgggcgagaggaagacgcggcctccacgctagtgacgggc tctgagtatgagacgatgctgacggagatcatgtccatgggctatgagc gagagcgggtcgtggccgccctgagagccagctacaacaacccccca ccgagccgtggagtatctgctcacgggaattcctgggagccccgagc cggaacacggttctgtccaggagagccaggtatcggagcagccggc cacggaagcaggagagaaccccctggagttcctgcgggaccagcc ccagttccagaacatgcggcaggtgattcagcagaaccctgcgctgct gcccgccctgctccagcagctgggccaggagaaccctcagcttttaca gcaaatcagccggcaccaggagcagttcatccagatgctgaacgag ccccctggggagctggcggacatctcagatgtggaggggaggtgg gcgccataggagaggaggccccgcagatgaactacatccaggtgac gccgcaggagaaagaagctatagagaggttgaaggccctgggcttc ccagagagcctggtcatccaggcctatttcgcgtgtgaaaaaaatgag aacttggctgccaacttcctcctgagtcagaactttgatgacgagtgatg ccaggaagccaggccaccgaagcccccaccctaccttattccatga aagttttataaaagaaaaaatatatatatattcatgtttatttaagaaatgg aaaaaaaaatcaaaaatcttaaaaaaaacaagcaaacagtccagctt cctgtcctcctaaagtggcccctgttcccatctcccgggccagacagct gtccccccgtcctcctccccagcccagcctgctcagagaagctggcag gactgggaggcgacagatgggcccctcttggcctctgtcccagctctct gcagccagacggaaaggcggctgcttgcctctccatcctccgaaaaa cccctgaggacccccccccatcctcttctaggatgaggggaagctgga gccccaactttgatcctccattggagtggcccaaatctttccatctagggc aagtcctgaaaggcccaaggcccccctccccagtctggccttggcctcc agcctggagaagggctaacatcagctcattgtcaaggccacccccac cccagaacagaaccgtgtctctgataaaggttttgaagtgaataaagttt taaaaactag	
REPIN1	NM_013400.3	cccggcgggggaggttggggacgggcctggcagttgtgaactcga acctgccgctgtcgccgcggcggggcggggagcgagagtgggccg cggaggccggccttcgggctccatggacgggcgccgcgtccctgcac agcccgccgcagaggtaaggctggcctctctgcagtcagaggtctga	23

		gctctgccatggggataggggtgtctttattactgcagttttctctaacacct gggggctaccggagtgtgggccgaagcaggcgctgcagccgcgga agtatccccaggaacatccccaagaggagctggaaaaagcctcatc cccagctctgcagtctccaggggagctcagtgtctgtttgtccagcttctc agagttgctgtgcagctcggatgtggcataggaaacagcagacacag ggagagggcagcataaggcactgtagggagcagtggccacattttct gcagaggaagaaccgatgctggaacgtcgttgcaggggccccctgg ccatgggcctggcccagccccgactcctttctgggccctcccaggagtc accccagaccctggggaaggagtcccgcgggctgaggcaacaagg cacgtcagtggcccagtctggtgcccaagccccaggcagggcccatc gctgtgcccactgtcgaaggcacttccctggctgggtggctctgtggctt cacacccgccggtgccaggcccggctgcccttgccctgccctgagtgt ggccgtcgctttcgccatgccccccttcttagcactgcaccgccaggtcca tgctgctgccaccccagacctgggctttgcctgccacctctgtgggcag agcttccgaggctgggtggccctggttctgcatctgcgggcccattcag ctgcaaagcggcccatcgcttgtcccaaatgcgagagacgcttctggc gacgaaagcagcttcgagctcatctgcggcggtgccaccctcccgcc ccggaggcccggcccttcatatgcggcaactgtggccggagctttgcc cagtgggaccagctagttgcccacaagcgggtgcacgtagctgaggc cctggaggaggccgcagccaaggctctggggccccggcccagggg ccgccccgcggtgaccgccccccggcccggtggagatgccgtcgac cgccccttccagtgtgcctgttgtggcaagcgcttccggcacaagccca acttgatcgctcaccgccgcgtgcacacgggcgagcggccccacca gtgccccgagtgcgggaagcgctttaccaataagccctatctgacttcg caccggcgcatccacaccggcgagaagccctacccgtgcaaagagt gcggccgccgcttccggcacaaacccaacctgctgtctcacagcaag attcacaagcgatccgaggggtcggcccaggccgccccggcccgg ggagcccccagctgccagccggcccccaggagtccgcggccgagc ccaccccggcggtacctctgaaaccggcccaggagccgccgccag gggccccgccagagcacccgcaggacccgatcgaagccccccct ccctctacagctgcgacgactgcggcaggagcttccggctggagcgct tcctgcgggcccaccagcggcagcacaccggggagcggcccttcac ctgcgccgagtgcgggaagaacttcggcaagaagacgcacctggtg gcgcactcgcgcgtgcactccggcgagcggcccttcgcctgcgagga gtgcggccgccgcttctcccagggcagccatctggcggcgcatcggc gcgaccacgccccgatcggcccttcgtgtgtcccgactgcggcaag gccttccgccacaaaccctacctggcggcgcaccggcgcatccacac cggcgagaagccctacgtctgccccgactgcggcaaagccttcagcc agaagtccaacctggtgtcgcaccggcgcatccacacgggcgagcg	

		gccctacgcctgtcccgactgcgaccgcagcttcagccagaagtcca acctcatcacccaccgcaagagccacatccgggacggcgccttctgc tgtgccatctgtggccagaccttcgacgacgaggagagactcctggcc caccagaagaagcacgatgtctgagacggtgggcggggccgtgttg gctgagagagggctggggtccttcgtggtgggagtcgcagtgggctgg gggtgcctgcctagtgctggagtaggggacaatgggaatcctagagg ggatggaagacgcggggagtgagctgggtgggccctgctagcgaga gaggtcaaccccggtggccagggaacccacttccaagcgcaggga cgccggcctccagctggtgtgtgctaaggctccgtcctgactgccctgtg ccctggaaaagcagcaatagcatccgccccttagagccctctggctag aggagccaccagtggaaaggaagaccctccatcctctggtattaacg ccttaatgcccctgtcttttactgtaagttacttaagatcatttttggaagca ggcgtggtagagtcctgtaaatgaatgctctgggctagatacagcttgg agaacctgctggccttgttagacagcacttgggcctttgccagcagcaa gaggtgaagcgaagccactcttacctctcccttcccctcccacctgccc cctgcgtaggcacccagacttggagagacccgtctgctgttaatacttc catcctcttccttcccaaagagcagatcccaaggcatttactccttggtct gtctcgctttatctgtcgcccctcccagcgctgagagcctcccctggctgt cagcagcactgtgtccaggctcttgtctgaacaccgcagcccctccttc gctccttccagagctcagcatgtcacggcaaggactgccgcattggtg atggagggccagctgaggggaagttgctggtgagtttccttttctccattt ctagcatatggacacctggcctctgcttgagcacttaggtgacaggaac ttccgcacctcctgaggccctggatgattctaattgttagaaattctaattgt tagaaatccttccttataatgaatgaattctgctttcctataatttctacctatt gggccttgttctgttctctggaactaaacagaacaaccatttacccctcct tttcaaactagagaataaagatttggttttagaactggtaaaaaaaaaa aaaaaaaa	
SDR39U1	NM_020195.2	actttacgcaggcgcgttaggtcctagtcgctatgcgtgtgcttgtgggtg gcgggacaggcttcattgggacagccctaacccagctgctgaatgcc agaggccacgaagtgacgttggtctcccgaaagcccgggcccggcc ggatcacgtgggatgagctcgctgcatcggggctgccgagctgcgatg ccgccgtcaacctggccggagagaacatcctcaaccctctccgaaga tggaatgaaaccttccaaaaagaggtaatcggcagccgcctagaga ccacccaattgctggctaaagccatcaccaaagccccacaaccccc aaggcctgggtcttagtcacaggtgtagcttactaccagcccagtctga ctgcggagtatgatgaagacagcccaggaggggactttgacttttctc caacctcgtaaccaaatgggaagctgcagccaggcttcctggagattc tacacgccaggtggtggtgcgctcaggggttgtgctgggccgtggggg tggtgccatgggccacatgctgctgccctttcgcctgggcctgggggc	24

		cccatcggctcaggccaccaattcttcccctggatacacatcggggac ctggcaggaatcctgacccatgcccttgaagcaaaccacgtgcacgg ggtcctgaatggagtggctccatcctccgccactaatgctgagtttgccc agaccttgggtgctgccctgggccgccgagccttcatccctctccccag cgctgtggtgcaagctgtctttgggcgacagcgtgccatcatgctgctgg agggccagaaggtgatcccacagcgaacactggccactggctacca gtattccttcccagagctaggggctgccttaaaggaaattgtagcctaa gtaggtcgtggcaagggcctgaggcctgttcctcacaggcttccaggtt aggcactgtgaataggctcagctcctctagagagctgaagccatctggt tcttagattcctctcccagtcctctttcccattgttctgttgctccaccttattgt ctcaaggccgtaatctcatcaggttgggacattaatcttttcaactccttgt aagatttcccagtttggtttctctacatgtcctgcagctgccccacttctcctt tacgctgtgtagagaatgctctgcagtttaggcaataaaaataaattgtct cactaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
SETBP1	NM_001130110.1	aagcgcggggccggccggggcgcccgccgctcgccgccgcctccg cgcgcccgggggccccggcgccccccgagctagggcggccagctc gcggctcgccgtttgacagatgctcatcgccatggagttgccgcagca gcacctttgggggctcgggcgagcgacgggagccgggatctgagcg agcgccggggccagcggagccggagccgccgggacatggttgcag atctgatctcttctgaacacctcatcgtgtctccatccctgggaatctgacc ctagcaactggaccactttgttcttggaattttgggtgtcctcttttctcacctt tccctttcccttttcccctccccctcctgagaactccggaagactgtaga gattgtcatggagtccagggaaaccttaagcagctcccggcaaagag ggggcgagtcagacttcctgccggtctcctcagccaagcccccagctg ctcctggctgtgcaggagaacctttgctctccactccaggacctgggaa ggggatcccggtgggcggagagcgcatggagccagaggaggagg atgaactaggctcagggcgggatgtggattccaactccaacgcggac agtgagaaatgggtggcaggagatggtttggaagagcaggaattttct atcaaggaggcaaacttcacagagggaagtctgaagctaaagattca gaccacaaagcgggctaagaaaccccccaaagaatttggagaactat atatgtccacctgagatcaagatcaccatcaagcagtctggggaccag aaggtgtcccgtgctggaaaaaatagcaaagccacgaaggaggaa gaaagaagccactccaaaaagaagctcctcacagccagtgaccttg cagccagtgacctcaaaggatttcagccacagattaaagactccagta aggaggaagtctggaagagaagaggaggccaaggcatcccattca aaaagcaattcctgtcccaggaacgtgccatgtgcttctcatgccccg gaacccattccccgcaaaacccggttctctcactcttccttttcacagtga acctgcagtctgggcacaagaagtataacttcgcatggattctgcaaa gcccacacctgtggtcattccctgttctttccattcaacaatggagacttgc	25

		ccaagattgtaaactagtgagtgacagcatttgggcttatgatcttctctg cctgctagctagacattctctctgggtctaaaagataatccaaaaagatc cagcttcacaatgctgccctgaagagataatgcattaggcggccctgat gcagcattcactgtcttccagggcaggcttgatcccatgagtttgcttgct cagacgatcacttaggaaacacatgcctttactctctaggccttttttctag cttgccttgtatcagctatgccatggatctttgctctcttaccccatgctatac agagtatgggctccaagccacagctggcctgtcaagtgtgtgtcgctgg tccaccatgggatacatttagaaacttttatagcaatttgacatttttgtgat atccaagcatgtgattgttttcctacggatttgtcttatagtattttaccaaag tttccacacaaaaagtatggattaaggacaaagtatctggtccttcatca aagatcgtttgataagctctgttctagttaaccaacactgagctttcctagt tttaataaaagagtaggatttggaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
SLC14A1	NM_001128588.3	acacagagcagagtggggctctgagtatataactgttaggtgcctccct ccagcaccatctcctgagaagcactctcccttgtcgtggaggtgggca aatctttatcagccactgccttctgctgccaggaagccagctagagtggt ctttaaagaaaactgggcatctcctgctacttaaaatcaaaaactaccta aaataaagattataaaaaagtaaggatgaatggacggtctttgattggc ggcgctggtgacgcccgtcatggtcctgtttggaaggacccttttggaac taaagctggtgacgcagcgcgcagaggcatcgcccggctaagcttgg ccctggcagatgggtcgcaggaacaggagccagaggaagagatag ccatggaggacagccccactatggttagagtggacagccccactatg gttaggggtgaaaaccaggtttcgccatgtcaagggagaaggtgcttc cccaaagctcttggctatgtcaccggtgacatgaaagaacttgccaac cagcttaaagacaaacccgtggtgctccagttcattgactggattctccg gggcatatcccaagtggtgttcgtcaacaaccccgtcagtggaatcctg attctggtaggacttcttgttcagaaccctggtgggctctcactggctgg ctgggaacagtggtctccactctgatggccctcttgctcagccaggaca ggtcattaatagcatctgggctctatggctacaatgccaccctggtggga gtactcatggctgtcttttcggacaagggagactatttctggtggctgttac tccctgtatgtgctatgtccatgacttgcccaattttctcaagtgcattgaatt ccatgctcagcaaatgggacctccccgtcttcaccctccctttcaacatg gcgttgtcaatgtacctttcagccacaggacattacaatccattctttcca gccaaactggtcatacctataactacagctccaaatatctcctggtctga cctcagtgccctggagttgttgaaatctataccagtgggagttggtcaga tctatggctgtgataatccatggacaggggcattttcctgggagccatc ctactctcctccccactcatgtgcctgcatgctgccataggatcattgctg ggcatagcagcgggactcagtctttcagccccatttgaggacatctactt tggactctggggtttcaacagctctctggcctgcattgcaatgggagga atgttcatggcgctcacctggcaaacccacctcctggctcttggctgtgc	26

		cctgttcacggcctatcttggagtcggcatggcaaactttatggctgaggt tggattgccagcttgtacctggcccttctgtttggccacgctattgttcctca tcatgaccacaaaaaattccaacatctacaagatgcccctcagtaaag ttacttatcctgaagaaaaccgcatcttctacctgcaagccaagaaaag aatggtggaaagccctttgtgagaacaagccccatttgcagccatggtc acgagtcatttctgcctgactgctccagctaacttccagggtctcagcaa actgctgtttttcacgagtatcaactttcatactgacgcgtctgtaatctgttc ttatgctcattttgtattttcctttcaactccaggaatatccttgagcatatga gagtcacatccaggtgatgtgctctggtatggaatttgaaaccccaatg gggccttggcactaagactggaatgtatataaagtcaaagtgctccaa cagaaggaggaagtgaaaacaaactattagtatttattgatattcttggt gtttagctggctcgatgatgttaacagtattaaaaattaaaccccataaa ccaactaagccttatggaattcacagtcacaaaatcgaagttaatccag aattctgtgataagcagcttggctttttttttaaatcaatgcaagttacacatt atagccagaatctgtatcacagaggtgcaagctgacagcagagctca gtccccacttcctgcaaacaatggcctgcaccctatcccttgtgtgtgtga cattctctcatgggacaatgttggggtttttcagactgacaggactgcaa gagggagaaaggaattttgtcaatcaaaattattctgtattgcaacttttct cagagattgcaaaggatttttttaggtagagattatttttccttatgaaaaat gatctgttttaaatgagataaaataggagaagttcctggcttaacctgttct tacatattaaagaaaagttacttactgtatttatgaaatactcagcttaggc atttttactttaacccctaaattgattttgtaaatgccacaaatgcatagaat tgttaccaacctccaaagggctctttaaaatcatatttttttattcatttgagg atgtcttataaagactgaaggcaaaggtcagattgcttacgggtgttattt ttataagttgttgaattccttaatttaaaaaagctcattatttttttgcacactca caatattctctctcagaaatcaatggcatttgaaccaccaaaaagaaat aaagggctgagtgcggtggctcacgcctgtaatcccagcactttgggg agcccaggcgggcagattgcttgaacccaggagttcaagaccagcct gggcagcatggtgaaaccctgtatctacaaaaaatacaaaaattagc caggcatggtggtgggtgcctgtagttccagctacttgggaggctgagg tgggaaaatgacttgagcccaggaggaggaggctgcagtgagctaa gattgcaccactgcactccaacctgggcgacaagagtgaaactgtgtc tctcaaaaaaaaaaaaaaacaaacaaaaacaaaaacaaaacaaa acaaaacaaaacaaaacaggtaaggattcccctgttttcctctctttaatt ttaaagttatcagttccgtaaagtctctgtaaccaaacatactgaagaca gcaacagaagtcacgttcagggactggctcacacctgtaatcccagc actttgggagatggaggtaaaaggatctcttgagcccaggagttcaag accagcttgggcaacatagcaagactccatctcttaaaaaataaaaat agtaacattagccaggtgtagcagcacacatctgcagcagctactcag	

		gaggctgaggtggaaagatcgcttgtgcacagaagttcgaggctgca gtgagctatatgatcatgtcactgcactccagcctgtgtgaccgagcaa gaccctatctcaaaaaaattaattaattaattaattaatttaaaaag gaagtcatgttcatttactttccacttcagtgtgtatcgtgtagtattttggag gttggaaagtgaaacgtaggaatcctgaagatttttttccacttctagtttgc agtgctcagtgcacaatatacattttgctgaatgaataaacagaaatag ggaagtaaacctacaaatattttagggagaagctcacttcttccttttctc aggaaaccaagcaagcaaacatatcgttccaattttaaaacccagtg accaaagcctttggaactatgaatttgcaactgtcataggtttatggatatt gctgtggagaagctcaattttcagtgtttgaactgaaccctttcttgttagg gaacgtgtgaaagaagaattgtggggaaaaaaaagcaagcataac caaagatcatcagcagtgaagaatctaggctgtggctgagagaacca gaggcctctaaaatggacccgagtcgatcttcagaacagggatctacc atgcaggagcttcttgtgctcacacaaatctgtaaatgggaacattgtac attgtcgaatttaaatgatattaattttctcaagctatttttgttactattttccta aaattgaatatttgcagggagcacttatacttttcctaatgtctgtataaca aatttctatgcaagtacatgaataaattatgctcacagctca	
SLC18A2	NM_003054.4	agagccggacggggtaaactgagcggcggcggcggggcgctggg gcggagactgcgacccggagccgcccggactgacggagcccactg cggtgcgggcgttggcgcgggcacggaggacccgggcaggcatcg caagcgaccccgagcggagccccggagccatggccctgagcgagc tggcgctggtccgctggctgcaggagagccgccgctcgcggaagctc atcctgttcatcgtgttcctggcgctgctgctggacaacatgctgctcact gtcgtggtccccatcatcccaagttatctgtacagcattaagcatgagaa gaatgctacagaaatccagacggccaggccagtgcacactgcctcc atctcagacagcttccagagcatcttctcctattatgataactcgactatg gtcaccgggaatgctaccagagacctgacacttcatcagaccgccac acagcacatggtgaccaacgcgtccgctgttccttccgactgtcccagt gaagacaaagacctcctgaatgaaaacgtgcaagttggtctgttgtttg cctcgaaagccaccgtccagctcatcaccaacccttttcataggactact gaccaacagaattggctatccaattcccatatttgcgggattctgcatcat gtttgtctcaacaattatgtttgccttctccagcagctatgccttcctgctgat tgccaggtcgctgcagggcatcggctcgtcctgctcctctgtggctggg atgggcatgcttgccagtgtctacacagatgatgaagagagaggcaa cgtcatgggaatcgccttgggaggcctggccatgggggtcttagtggg ccccccccttcgggagtgtgctctatgagtttgtggggaagacggctccgt tcctggtgctggccgccctggtactcttggatggagctattcagctctttgt gctccagccgtcccgggtgcagccagagagtcagaaggggacacc cctaaccacgctgctgaaggacccgtacatcctcattgctgcaggctcc	27

		atctgctttgcaaacatgggcatcgccatgctggagccagccctgccca tctggatgatggagaccatgtgttcccgaaagtggcagctgggcgttgc cttcttgccagctagtatctcttatctcattggaaccaatatttttgggatactt gcacacaaaatggggaggtggctttgtgctcttctgggaatgataattgtt ggagtcagcattttatgtattccatttgcaaaaaacatttatggactcatag ctccgaactttggagttggttttgcaattggaatggtggattcgtcaatgat gcctatcatgggctacctcgtagacctgcggcacgtgtccgtctatggg agtgtgtacgccattgcggatgtggcattttgtatggggtatgctataggtc cttctgctggtggtgctattgcaaaggcaattggatttccatggctcatga caattattgggataattgatattctttttgcccctctctgctttttttcttcgaagtc cacctgccaaagaagaaaaaatggctattctcatggatcacaactgcc ctattaaaacaaaaatgtacactcagaataatatccagtcatatccgat aggtgaagatgaagaatctgaaagtgactgagatgagatcctcaaaa atcatcaaagtgtttaattgtataaaacagtgtttccagtgacacaactca tccagaactgtcttagtcataccatccatccctggtgaaagagtaaaac caaaggttattatttcctttccatggttatggtcgattgccaacagccttata aagaaaaagaagcttttctaggggtttgtataaatagtgttgaaactttatt ttatgtatttaattttattaaatatcatacaatatattttgatgaaataggtattg tgtaaatctataaatatttgaatccaaaccaaatataatttttttaacttacatt aacaaacatttgggcaaaaatcatattggtaatgagtgtttaaaattaaa gcacacattatctctgagactcttccaacaaagagaaactagaatgaa gtctgaaaaacagaatcaagtaagacagcatgttatatagtgacactg aatgttatttaacttgtagttactatcaatatatttatgcgttaaacagctagt tctctcaagtgtagaggacaagaacttgtgtcagttatcttttgaatccata aatcttagctggcattagttttctatgtaatcacctacctagagagagttgt aaattatatgttaacatgttatctggttggcagcaaacactaaagccaat aaaggaaaaacagtaaatgttccgaaagcagagaaaagcaaccaa acatattgttatgaactaaaagctttccctttaagatgcatacttgtcttact ggatgaagaaaattgagggtacatgtaccttatactgtcaaggttgttta aacatgataaggttaatcgccatctacttcaagttttagaaaaggaaac aagaagctgaaaacagctgctctgactttaatatctgactatatctttgat ctgtttgcaggtcatccaagtgttttctaggaatatatttatttttaggttgtctg aaactactatttttttagactcctgaaagttgttcacatcaatgtgaagaca aattttaaatgaaaatgaagaatgaaattatgtcttgaatcatatattaag aagtaaaaataatagtgatcaggcagaaaagaaaaatggaacatct aaaaatgtatgtgctaactatatcatccagtgtgcagtgttgtgtatttttcta agcatgacaacattgatgtgccttttcagtgtaacagcaaatactgttagt gaacattgtcaatttatgtcattttgttaagagatatgactggagtgtgcag tgtggaatgtctctaatactacttgtgaatcctgcagttctataatcataaa	

		caaaaattacttagtttcgttaagctaagattgtgtttgtgttaacttcgacat caaggagcaaagaactttagaacagactcctcaatcttgtgactttctta ttctctaggaaagtaacacttcgtttcatgaagcttttctgtggggcttcgat tatttcaagtctggtttctaagtgcagtgtgtttgaagcaaacgaacttcca actcacttatttggcattgggcaacttggccaagtctgccactttggaaga tggctctggaggaaactctcatatggctaaaaaggcaggctagtttctta cttctacaggggtagagccttaaaaaagaacgtgctacaaattggttct ctttgagggtttctggttctccctgcccccaataccatatactttattgcaatt ttatttttgcctttacggctctgtgtctttctgcaagaaggcctggcaaaggt atgcctgctgttggtccctcgggataagataaaatataaataaaaccttc agaactgttttggagcaaaagatagcttgtacttggggaaaaaaattct aagttcttttatatgactaatattcttggttagcaagactggaaagaggtgt ttttttaaaatgtacataccagaacaaagaacatacagctctctgaacat ttatttttgaacagaggtggtttttatgtttggacctggtaatacagataca aaaactttaatgaggtagcaatgaatattcaactgtttgactgctaagtgt atctgtccatattttagcaagtttacttaataaatcttctgaaccatgaaaa aaaaaaaaa	
SMC4	NM_001002800.2	gccctcttctgaagaggcgtttctggaccactgagccccgcctcccact gtgagcggaaccctaccgtttttaaaaaaatctttttcaaaacttgccag gttgtctttccaaatatttttaataatagtgctgctgctgtagaccacagag aaaagaatccctcgctcttccttttcacttagtagaaacttctaccgcgta ggtcccgccaggagttcgcgcatgcgcaggagcgacaataagatgg cggtgataatcgccgcacttttttttcaaattagtggatcccagaaatcatt gcgcgcatttgtaacgaatttccgttcgagtttgtattttaggcgccattttc gagtgaaggacccggagccgaaacaccggtaggagcggggaggt gggtactacacaaccgtctccagccttggtctgagtggactgtcctgca gcgaccatgccccgtaaaggcacccagccctccactgcccggcgca gagaggaagggccgccgccgccgtcccctgacggcgccagcagcg acgcggagcctgagccgccgtccggccgcacggagagcccagcca ccgccgcagagactgcaagtgaggaacttgataatagaagtttagaa gagattttgaacagcattcctcctcccccgcctccagcaatgaccaatg aagctggagctcctcggcttatgataactcatattgtaaaccagaacttc aaatcctatgctggggagaaaattctgggacctttccataagcgcttttcc tgtattatcgggccaaatggcagtggcaaatccaatgttattgattctatg ctttttgtgtttggctatcgagcacaaaaaataagatctaaaaaactctca gtattaatacataattctgatgaacacaaggacattcagagttgtacagt agaagttcattttcaaaagataattgataaggaaggggatgattatgaa gtcattcctaacagtaatttctatgtatccagaacggcctgcagagataa tacttctgtctatcacataagtggaaagaaaaagacatttaaggatgttg	28

		gaaatcttcttcgaagccatggaattgacttggaccataatagatttttaat tttacagggtgaagttgaacaaattgctatgatgaaaccaaaaggcca gactgaacacgatgagggtatgcttgaatatttagaagatataattggtt gtggacggctaaatgaacctattaaagtcttgtgtcggagagttgaaat attaaatgaacacagaggagagaagttaaacagggtaaagatggtg gaaaaggaaaaggatgccttagaaggagagaaaaacatagctatc gaatttcttaccttggaaaatgaaatatttagaaaaaagaatcatgtttgt caatattatatttatgagttgcagaaacgaattgctgaaatggaaactca aaaggaaaaaattcatgaagataccaaagaaattaatgagaagagc aatatactatcaaatgaaatgaaagctaagaataaagatgtaaaagat acagaaaagaaactgaataaaattacaaaatttattgaggagaataa agaaaaatttacacagctagatttggaagatgttcaagttagagaaaa gttaaaacatgccacgagtaaagccaaaaaactggagaaacaactt caaaaagataaagaaaaggttgaagaatttaaaagtatacctgccaa gagtaacaatatcattaatgaaacaacaaccagaaacaatgccctcg agaaggaaaaagagaaagaagaaaaaaaattaaaggaagttatg gatagccttaaacaggaaacacaagggcttcagaaagaaaaagaa agtcgagagaaagaacttatgggtttcagcaaatcggtaaatgaagc acgttcaaagatggatgtagcccagtcagaacttgatatctatctcagtc gtcataatactgcagtgtctcaattaactaaggctaaggaagctctaatt gcagcttctgagactctcaaagaaaggaaagctgcaatcagagatat agaaggaaaactccctcaaactgaacaagaattaaaggagaaaga aaaagaacttcaaaaacttacacaagaagaaacaaactttaaaagttt ggttcatgatctctttcaaaaagttgaagaagcaaagagctcattagca atgaatcgaagtaggggggaaagtccttgatgcaataattcaagaaaa aaaatctggcaggattccaggaatatatggaagattgggggacttagg agccattgatgaaaaatacgacgtggctatatcatcctgttgtcatgcac tggactacattgttgttgattctattgatatagcccaagaatgtgtaaacttc cttaaaagacaaaatattggagttgcaacctttataggtttagataagat ggctgtatgggcgaaaaagatgaccgaaattcaaactcctgaaaata ctcctcgtttatttgatttagtaaaagtaaaagatgagaaaattcgccaag ctttttattttgctttacgagataccttagtagctgacaacttggatcaagcc acaagagtagcatatcaaaaagatagaagatggagagtggtaacttt acagggacaaatcatagaacagtcaggtacaatgactggtggtggaa gcaaagtaatgaaaggaagaatgggttcctcacttgttattgaaatctct gaagaagaggtaaacaaaatggaatcacagttgcaaaacgactcta aaaaagcaatgcaaatccaagaacagaaagtacaacttgaagaaa gagtagttaagttacggcatagtgaacgagaaatgaggaacacacta gaaaaatttactgcaagcatccagcgtttaatagagcaagaagaatatt	

		tgaatgtccaagttaaggaacttgaagctaatgtacttgctacagcccct gacaaaaaaaagcagaaattgctagaagaaaacgttagtgctttcaa aacagaatatgatgctgtggctgagaaagctggtaaagtagaagctg aggttaaacgcttacacaataccatcgtagaaatcaataatcataaact caaggcccaacaagacaaacttgataaaataaataagcaattagatg aatgtgcttctgctattactaaagcccaagtagcaatcaagactgctgac agaaaccttcaaaaggcacaagactctgtcttgcgtacagagaaaga aataaaagatactgagaaagaggtggatgacctaacagcagagctg aaaagtcttgaggacaaagcagcagaggtcgtaaagaatacaaatg ctgcagaggaatccttaccagagatccagaaagaacatcgcaatctg cttcaagaattaaaagttattcaagaaaatgaacatgctcttcaaaaag atgcacttagtattaagttgaaacttgaacaaatagatggtcacattgctg aacataattctaaaataaaatattggcacaaagagatttcaaaaatatc actgcatcctatagaagataatcctattgaagagatttcggttctaagcc cagaggatcttgaagcgatcaagaatccagattctataacaaatcaaa ttgcacttttggaagcccggtgtcatgaaatgaaaccaaacctcggtgc catcgcagagtataaaaagaaggaagaattgtatttgcaacgggtag cagaattggacaaaattacttatgaaagagacagttttagacaggcat atgaagatcttcggaaacaaaggcttaatgaatttatggcaggtttttata taataacaaataaattaaaggaaaattaccaaatgcttactttgggagg ggacgccgaactcgagcttgtagacagcttggatcctttctctgaagga atcatgttcagtgttcgaccacctaagaaaagttggaaaaagatcttca acctttcgggaggagagaaaacacttagttcattggctttagtatttgctct tcaccactacaagcccactccccttacttcatggatgagattgatgcag cccttgattttaaaaatgtgtccattgttgcattttatatatatgaacaaaca aaaaatgcacagttcataataatttctcttcgaaataatatgtttgagatttc ggatagacttattggaatttacaagacatacaacataacaaaaagtgtt gctgtaaatccaaaagaaattgcatctaagggactttgttgaactttatgc tgaagattcttcaagttgattcagtgtattactgatttttttctatttgtaaagg attatgagttgtataaaatacatactccctaaactagatcatgaaactggt ttctgttttatgcagttgtcatttgtaaagtctaataaaatattctctataattgc ttctagattacaaaaatatgacaatcttgtaagtagcagactatggaga aaaatgagttacctggagggtcaggtaacttgccaaactaaaaagtat gttagttgaggcaaagtcctaagcaaggttgtgctatcaaggctcagca taccttcgtgggcctttgatttaccaacactggaaatgcctgccaactaat cttggatagattctttaaggcattccacttagcttgccagttgagacaatc accacagttattacccaaatactatgaacatatttttgtaaaccagtcattc tgaattatagtgatgagaatttaaatatatgcttttctagaatttgatgtttga ccatttatgacttaattaccagagagccagtaaattaggacagtgtttca	

		acaagcctaggctatctcgtaagttgaaaaatatcccactatagttgcttc atgagtatgaagtaagatggcctctgatttacactggttcaatttacaaatt ttcaactttatgataggtttatccgggtactaaatgcatttcaacttgatagtt tcaacttatgataggtttaccaggatgtagtcccactgttgaggagcatct atttaggggttaattactttagtaataagtggaaagtaagataccttgagt aatgtttgcctataaaattgtcagcgtatttttacactattggctcaagaatg ttataatgctaagggacataagttggcaaccacttggtttttggaaggact ttcggtattgtattagaagtctgccctagctgttaaatttctgggtatttatcct aaggaattaattaaagagttaattgttcctttcttcagtgggccattgtttta gatatttaaaaaatccaacagtttctatcataatgtaactgtaaaaatgta aacacattattagcatggacttttaaataaagatttaaagaaagcaaga tcggaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
SPARC	NM_001309443.1	gggagaaggaggaggccgggggaaggaggagacaggaggagg agggaccacggggtggaggggagatagacccagcccagagctctg agtggtttcctgttgcctgtctctaaacccctccacattcccgcggtccttc agactgcccggagagcgcgctctgcctgccgcctgcctgcctgccact gagggttcccagcaccatgagggcctggatcttctttctcctttgcctggc cgggagggccttggcagcccctcaagaagccctgcctgatgagaca gaggtggtggaagaaactgtggcagaggtgactgaggtatctgtggg agctaatcctgtccaggtggaagtaggagaatttgatgatggtgcaga ggaaaccgaagaggaggtggtggcggaaaatccctgccagaacca ccactgcaaacacggcaaggtgtgcgagctggatgagaacaacacc cccatgtgcgtgtgccaggaccccaccagctgcccagcccccattggc gagtttgagaaggtgtgcagcaatgacaacaagaccttcgactcttcct gccacttctttgccacaaagtgcaccctggagggcaccaagaagggc cacaagctccacctggactacatcgggccttgcaaatacatccccccctt gcctggactctgagctgaccgaattccccctgcgcatgcgggactggct caagaacgtcctggtcaccctgtatgagagggatgaggacaacaacc ttctgactgagaagcagaagctgcgggtgaagaagatccatgagaat gagaagcgcctggaggcaggagaccaccccgtggagctgctggcc cgggacttcgagaagaactataacatgtacatcttccctgtacactggc agttcggccagctggaccagcaccccattgacgggtacctctcccaca ccgagctggctccactgcgtgctcccctcatccccatggagcattgcac cacccgctttttcgagacctgtgacctggacaatgacaagtacatcgcc ctggatgagtgggccggctgcttcggcatcaagcagaaggatatcga caaggatcttgtgatctaaatccactccttccacagtaccggattctctctt taaccctccccttcgtgtttcccccaatgtttaaaatgtttggatggtttgttgt tctgcctggagacaaggtgctaacatagatttaagtgaatacattaacg gtgctaaaaatgaaaattctaacccaagacatgacattcttagctgtaa	29

		cttaactattaaggccttttccacacgcattaatagtcccatttttctcttgcc atttgtagctttgcccattgtcttattggcacatgggtggacacggatctgc tgggctctgccttaaacacacattgcagcttcaacttttctctttagtgttctg tttgaaactaatacttaccgagtcagactttgtgttcatttcatttcagggtct tggctgcctgtgggcttccccaggtggcctggaggtgggcaaaggga agtaacagacacacgatgttgtcaaggatggttttgggactagaggctc agtggtgggagagatccctgcagaacccaccaaccagaacgtggttt gcctgaggctgtaactgagagaaagattctggggctgtgttatgaaaat atagacattctcacataagcccagttcatcaccatttcctcctttacctttca gtgcagtttcttttcacattaggctgttggttcaaacttttgggagcacgga ctgtcagttctctgggaagtggtcagcgcatcctgcagggcttctcctcct ctgtcttttggagaaccagggctcttctcaggggctctagggactgccag gctgtttcagccaggaaggccaaaatcaagagtgagatgtagaaagtt gtaaaatagaaaaagtggagttggtgaatcggttgttctttcctcacattt ggatgattgtcataaggtttttagcatgttcctcctttttcttcaccctccccttttt ttcttctattaatcaagagaaacttcaaagttaatgggatggtcggatctc acaggctgagaactcgttcacctccaagcatttcatgaaaaagctgctt cttattaatcatacaaactctcaccatgatgtgaagagtttcacaaatcctt caaaataaaaagtaatgacttagaaactgccttcctgggtgatttgcatg tgtcttagtcttagtcaccttattatcctgacacaaaaacacatgagcata catgtctacacatgactacacaaatgcaaacctttgcaaacacattatg cttttgcacacacacacctgtacacacacaccggcatgtttatacacag ggagtgtatggttcctgtaagcactaagttagctgttttcatttaatgacctg tggtttaaccctttgatcactaccaccattatcagcaccagactgagca gctatatccttttattaatcatggtcattcattcattcattcacaaaatat ttatgatgtatttactctgcaccaggtcccatgccaagcactggggacac agttatggcaaagtagacaaagcatttgttcatttggagcttagagtcca ggaggaatacattagataatgacacaatcaaatataaattgcaagatg tcacaggtgtgatgaagggagagtaggagagaccatgagtatgtgta acaggaggacacagcattattctagtgctgtactgttccgtacggcagc cactacccacatgtaacttttaagatttaaatttaaattagttaacattcaa aacgcagctccccaatcacactagcaacatttcaagtgcttgagagcc atgcatgattagtggttaccctattgaataggtcagaagtagaatcttttca tcatcacagaaagttctattggacagtgctcttctagatcatcataagact acagagcacttttcaaagctcatgcatgttcatcatgttagtgtcgtattttg agctggggttttgagactccccttagagatagagaaacagacccaag aaatgtgctcaattgcaatgggccacatacctagatctccagatgtcattt cccctctcttattttaagttatgttaagattactaaaacaataaaagctcct aaaaaatcaaactgtattctggtgttctcttctacacagtgggagggcga	

		gcagtaggagagattggcccatttggtgctggccatttgaggaatgcaa gcccagcactagtctcataatctctaggaatctgtagagagaggaattg aagtaaatttcagcattggctcattcagtcattcggcgacattcatcaggt acctgcaatgtgttaggggatcttatgagtaggcagcgtgcgtgatcctt gctcccctggagctttctaacattctagcaggcagaccacacataaattt gcaatactgtttctgataaaaacgtgctgtaaaggaaataaagcagag aactatcatggaaaaaaaaaaaaaaaaa	
SQLE	NM_003129.3	gtctgggccgagcccgcccagctggctgagacgcgtggagcctggc ggcgagtgggggcgtgcgacggttactctggttactggggccgcgccg cgctggcgagagccgccgcccgcgagggatgctggtgaggaagcc gtcgggagccgccgccgccatctgagggaggtaccctggaaaccac cttttatcggtggggaagtgcagtcgcggtgggcggctctgggggcca gcgaaacgggaggcctctaaatctttaggttggggctgcattgccctgg agccgcactcttgagtccgaggccatcttttgttggagaaggcgtcggc gttggcgttttcccgaggttgggctgtacagtgtctccgtccgcggaaaa agaagcctctgaacccgcgccggcccgcagcccccgtgccttccggc cgctgctcgccgtcgccagaggctaggccacgtttcccccagtgccga ggtgtttctgtgaccctccctccactcccattcccttctgaaagggcacct gctcttggtgagaaaagaaattatagcacgaagagccagtatcagaa gagtatccatcacccgcagcaaccgctcagggaacaccatcaaaaa agaaaaaaagggaatatctggatttcctgggcgaggaggagcgagt ctgctcgggagctgttccagcaggcgatttttaaatactgctttctacgcc ctatacaacttggcttcacatacttttacactaactttatatgatttttaaaaa ctggtctgatcggacttctcgtcctgggacactgtttactggagtctggcc ggctctccgtgctcctcttggtacctcattttggggagaaccttaaaccca ctcgagcagataatctccgccttgaccggtgccaccaaagaagccttg gaaccatgtggacttttctgggcattgccactttcacctatttttataagaa gttcggggacttcatcactttggccaacagggaggtcctgttgtgcgtgct ggtgttcctctcgctgggcctggtgctctcctaccgctgtcgccaccgaa acgggggtctcctcgggcgccagcagagcggctcccagttcgccctct tctcggatattctctcaggcctgcctttcattggcttcttctgggccaaatcc ccccctgaatcagaaaataaggagcagctcgaggccaggaggcgc agaaaaggaaccaatatttcagaaacaagcttaataggaacagctgc ctgtacatcaacatcttctcagaatgacccagaagttatcatcgtgggag ctggcgtgcttggctctgctttggcagctgtgctttccagagatggaaga aaggtgacagtcattgagagagacttaaaagagcctgacagaatagt tggagaattcctgcagccgggtggttatcatgttctcaaagaccttggtct tggagatacagtggaaggtcttgatgcccaggttgtaaatggttacatg attcatgatcaggaaagcaaatcagaggttcagattccttaccctctgtc	30

		agaaaacaatcaagtgcagagtggaagagctttccatcacggaagat tcatcatgagtctccggaaagcagctatggcagagcccaatgcaaagt ttattgaaggtgttgtgttacagttattagaggaagatgatgttgtgatggg agttcagtacaaggataaagagactggagatatcaaggaactccatg ctccactgactgttgttgcagatgggcttttctccaagttcaggaaaagcc tggtctccaataaagtttctgtatcatctcattttgttggctttcttatgaagaa tgcaccacagtttaaagcaaatcatgctgaacttattttagctaacccga gtccagttctcatctaccagatttcatccagtgaaactcgagtacttgttga cattagaggagaaatgccaaggaatttaagagaatacatggttgaaa aaatttacccacaaatacctgatcacctgaaagaaccattcttagaagc cactgacaattctcatctgaggtccatgccagcaagcttccttcctccttc atcagtgaagaaacgaggtgttcttcttttgggagacgcatataatatga ggcatccacttactggtggaggaatgactgttgcttttaaagatataaaa ctatggagaaaactgctaaagggtatccctgacctttatgatgatgcag ctattttcgaggccaaaaaatcattttactgggcaagaaaaacatctcat tcctttgtcgtgaatatccttgctcaggctctttatgaattattttctgccacag atgattccctgcatcaactaagaaaagcctgttttctttatttcaaacttggt ggcgaatgtgttgcgggtcctgttgggctgctttctgtattgtctcctaaccc tctagttttaattggacacttctttgctgttgcaatctatgccgtgtatttttgctt taagtcagaaccttggattacaaaacctcgagcccttctcagtagtggtg ctgtattgtacaaagcgtgttctgtaatatttcctctaatttactcagaaatg aagtatatggttcattaagcttaaaggggaaccatttgtgaatgaatattt ggaacttaccaagtcctaagagacttttggaagaggatatatatagcat agtaccataccacttataaagtggaaactcttggaccaagatttggatta atttgtttttgaagtttttttgtatataaatatgtaaatacatgctttaatttgcaat ttaaaatgaaggggttaaataagttagacatttaaaagaaatgattgtta ccataaattagtgctaatgctgaggagaactacagtttttctttttgaatttag tatttgagatgagttgttgggacatgcaaataaaatgaagaatgaa	
STRIP1	NM_001270768.1	attttacccagcccctgttcaagatggagttgctgtggttcacacatctctg acaaaaatacagggctattcggagtcaccagacctggagtttgagtat gctgacacagacaagtgggctgcagagctctcggagctttacagctac acggaagggccagaattcctgatgaatcgaaaatgctttgaggagga cttccggatccatgtgacagacaagaagtggactgagctggatacca accagcaccggacccatgccatgaggctcctggatggcttggaagtc actgccagggagaagagactcaaggtggctcgagcaattctctatgtt gctcaaggcacgtttggggagtgcagctcggaggcagaggtgcagtc ctggatgcgctacaacatctttctcctcctggaggtgggcacgttcaatg ctttggtggagcttctgaacatggaaatagacaacagtgccgcctgca gcagtgctgtgaggaagcctgccatctccctggctgacagcacagac	31

		ctcagggtcctgctcaacatcatgtacctgatagtggagaccgttcatca ggagtgtgagggtgacaaggctgagtggaggaccatgcggcagacc ttcagagccgagctgggctccccgctgtacaacaatgagccatttgcc atcatgctgtttgggatggtgaccaaattttgcagtggtcacgcccctcac tttcccatgaagaaagttctcttgctgctctggaagacagtattgtgcacg ctaggcggctttgaggagctgcagagcatgaaggctgagaagcgca gcatcctgggcctccccccgcttcctgaggacagcatcaaagtgattcg caacatgagagcagcctctccaccagcatctgcttcagacttgattgag cagcagcagaaacggggccgccgagagcacaaggctctgataaag caggacaacctagatgccttcaacgagcgggatccctacaaggctga tgactctcgagaagaggaagaggagaatgatgatgacaacagtctg gaggggagacgtttcccctggaacgggatgaagtgatgcctccccc gctacagcacccacagactgacaggctgacttgccccaaagggctcc cgtgggctcccaaggtcagagagaaagacattgagatgttccttgagt ccagccgcagcaaatttataggttacactctaggcagtgacacgaaca cagtggtggggctgcccaggccaatccacgaaagcatcaagactctg aaacagcacaagtacacgtcgattgcagaggtccaggcacagatgg aggaggaatacctccgctcccctctctcaggggagaagaagaagtt gagcaagtccctgcagaaaccctctaccaaggcttgctccccagcctg cctcagtatatgattgccctcctgaagatcctgttggctgcagcacccac ctcaaaagccaaaacagactcaatcaacatcctagcggacgtcttgc ctgaggagatgcccaccacagtgttgcagagcatgaagctgggggtg gatgtaaaccgccacaaagaggtcattgttaaggccatttctgctgtcct gctgctgctgctcaagcactttaagttgaaccatgtctaccagtttgaata catggcccagcacctggtgtttgccaactgcattcctttgatcctaaagtt cttcaatcaaaacatcatgtcctacatcactgccaagaacagcatttctg tcctggattaccctcactgcgtggtgcatgagctgccagagctgacggc ggagagtttggaagcaggtgacagtaaccaattttgctggaggaacct cttttcttgtatcaatctgcttcggatcttgaacaagctgacaaagtggaa gcattcaaggacaatgatgctggtggtgttcaagtcagcccccatcttga agcgggccctaaaggtgaaacaagccatgatgcagctctatgtgctg aagctgctcaaggtacagaccaaatacttggggcggcagtggcgaa agagcaacatgaagaccatgtctgccatctaccagaaggtgcggcat cggctgaacgacgactgggcatacggcaatgatcttgatgcccggcct tgggacttccaggcagaggagtgtgcccttcgtgccaacattgaacgct tcaacgcccggcgctatgaccgggcccacagcaaccctgacttcctg ccagtggacaactgcctgcagagtgtcctgggccaacgggtggacct ccctgaggactttcagatgaactatgacctctggttagaaagggaggtc ttctccaagcccatttcctgggaagagctgctgcagtgaggctgttggtta	

		ggggactgaaatggagagaaaagatgatctgaaggtacctgtggga ctgtcctagttcattgctgcagtgctcccatcccccaccaggtggcagca cagccccactgtgtcttccgcagtctgtcctgggcttgggtgagcccagc ttgacctccccttggttcccagggtcctgctccgaagcagtcatctctgcc tgagatccattcttcctttacttcccccacccctcctctcttggatatggttggtt ttggctcatttcacaatcagcccaaggctgggaaagctggaatgggat gggaacccctccgccgtgcatctgaatttcaggggtcatgctgatgcct ctcgagacatacaaatccttgctttgtcagcttgcaaaggaggagagttt aggattagggccagggccagaaagtcggtatcttggttgtgctctgggg tgggggtggggtgtttctgatgttattccagcctcctgctacattatatcca gaagtaattgcggaggctccttcagctgcctcagcactttgattttggaca gggacaaggtaggaagagaagcttcccttaaccagaggggccatttttt ccttttggctttcgagggcctgtaaatatctatatataattctgtgtgtattctg tgtcatgttggggtttttaatgtgattgtgtattctgtttacattaaaaagaag caaaaataaaaaaaaaaaaa	
STX12	NM_177424.2	gcacgcagccttagctccttccccgcccttgctcttcccagtttctccgtca gcctgcgggtcccggctggcggctgcttccggtaggagagcggtgtag agcgagcaggtctcagctcctcgtcatgtcatacggtcccttagacatgt accggaacccggggccctcggggccccagctccgggacttcagcag catcatccagacgtgcagcggcaacatccagcggatcagccaagcc actgctcagataaagaatttgatgagccagctaggaactaagcagga ctcaagcaagctacaggaaaatctgcaacagttacaacactccacaa atcagctcgccaaggaaacaaatgaattgctgaaagaattagggtcct tgccccttcccttatctacttcagaacagcgccagcagagacttcagaa ggaacgcctcatgaatgacttctctgcagccttaaacaatttccaggctg tgcagagaagggtatctgaaaaggaaaaggagagtattgccagagc aagagctggatctcgtctttctgcagaagagaggcaaagagaggagc agctggtctcatttgacagccatgaggagtggaaccagatgcagagc caggaggatgaggtggccatcactgagcaggatttggaacttattaaa gaaagagaaacggcaattcggcagctggaggctgacattttggatgtc aatcagatatttaaagatttggccatgatgatccatgaccagggtgatct gattgatagcatagaagccaatgtggaaagctcagaggtgcacgtcg aaagagccactgaacagttacagcgagctgcttactatcagaaaaaa tctcgcaagaagatgtgtatcctggtgcttgtcctgtcagtgattattctaat cttgggacttattatctggctagtttataaaacgaagtgattgcctccgatc gttctcccgctgagctgttttcaagggcaagtgcttgttgaagtcttgccag aacaaactgatcacaagaagacagcatatatcagaacgtcctgtaat catttagttagaaactaactactaactagtctttggaattcgtgacctatgg agacagtaattatcaatttattgattctattgatttctcaaattaggaattaa	32

		cttatgtggattttgcttcctcttgtattctgattgcccttcatcccaagtgttta ctgaaaattccattctagatattcttgttttgacaaatgacactacagtctc gtaatattgtcttttatgtatatacaaaatttacctttttactagcatctgagat agagttactttctggtacccagtatattggagtctgtcagaaactctataat aggccaccagtttttattatttaacatttttatttgaatttctaagaagcctatt ctctatctattttgaaagattttggcactatatttaattggaaggtaaaatatt gtacatgtgatccagagtaaatgagaagtctctatctgagctggtcagtt actggagtacatgttactaatctgggtttaaagtttacttcattatctgctagt gtcatccacagcagttcatcctcatccacactaagccatcctgttagctttt aaaggaagttaatttaattaacattaatatactctatgggctccctctccc acctgtctgcatagaaaggcagaattagacatagcatgctttggaaaa gcaaataggaattgttgggaatgatttaatcttgttgttgttgttgttgttc acttgtggttctacattcctggtgaatgatgaatgttgctgtcaaagggctg ccccctaccttataagggttgctgggcatttgaaggcaggaagattttta aagatagattgaggttggtttaaaattattcctgtaaaccaacaataaag caaagaagaggttcatttttgtaaataacactggtttcaaatagtgatgtt agacttaacctaatttataaacaagagattaatatctccatgcatagtttta gacaaaaaaaagatgtttcaataaaattactgtcttgtaatataaatgttgt ccacttccctttccacaggcctagaacagttaaagggaacataatttgtt taggctcccacataaatgtgaatctggccaacaactttggttcatccttta gtgaattagaggatttggctaccctgagtatatttatattcatttcttctgttct ccttctgttattatacttaatcttctaaactaaactaatgtgaacagtaggg aagcaagggcccaaatgcataagtttctttgcactgttgcacttacttaat acaaataaatgtttttttaaagcttttgtagtatgtttttatgagttaacatccta atgtggtaggtattaggtaatgtgctgtcatgagaaaaattgagacttcc aagaaaactggacaccaggtgagggttggtttggagacggaataggt gtagctgcctttccttgaaaaacagtgtgtagagatggctgagtgcaatg gctcacacttgtaatcccaacactttggaaggctgaggcgggaggatc agtatatcggtacgtctgagcccaagagttcaagatcagcctgggcag tatagcaagaccccatctccatttttttttttaatgatttttttaattaaaaaaaa gaacaacaggatagagctgttggggtggcacagtggcccaaagagc agcttcagagataattccttggttctatgatccctgtttaactccaaattaca gtcggacttggatacatcatttgtaacattgtaggaaagaaaaaagtctt ggttgtgaaaaacgatttgcatttgggtaaaataaagtgaccatgcttttg ttctgtaatactgtgtgacctgtggttgttgtaatggtgatcatggagagca aatatgaacttggcctggattttaaatggcctagaatttgtggtagttgcca aagaggttctcctaggtggtcttaataaacctattcacagaattctcctta aaaaaaaaaaaaaaaaaa	
TMPRS	DQ204772.1	taggcgcgagctaagcaggaggcggaggcggaggcggagggcga	33

S2_1		ggggcggggagcgccgcctggagcgcggcaggaagccttatcagtt gtgagtgaggaccagtcgttgtttgagtgtgcctacggaacgccacacc tggctaagacagagatgaccgcgtcctcctccagcgactatggacag acttccaagatgagcccacgcgtccctcagcaggattggctgtctcaac ccccagccagggtcaccatcaaaatggaatgtaaccctagccaggtg aatggctcaag	
TMPRSS2_2	OM_TMPRSS2-ERG_T2E4_COSF28.0	gggaacaaaagctggagctccaccgcggtggcggccgctctagccc tcaaggaactctcctgatgaatgcagtgtggccaaaggcgggaagat ggtgggcagcccagacaccgttgggatgaactacggcagctacatgg aggagaagcacatgccacccccaaacatgaccacgaacgagcgc agagttatcgtgccagcagatcctacgctatggagtacagaccatgtgc ggcagtggctggagtgggcggtgaaagaatatggccttccagacgtc aacatcttgttattccagaacatcgatgggaaggaactgtgcaagatga ccaaggacgacttccagaggctcacccccagctacaacgccgacat ccttctctcacatctccactacctcagagagactcctcttccacatttgact tcagatgatgttgataaagccttacaaaactctccacggttaatgcatgc tagaaacacaggggtgcagcttttatttttcccaaatacttcagtatatcc tgaagctacgcaaagaattacaactaggccagatttaccatatgagcc ccccaggagatcagcctggaccggtcacggccaccccacgccccag tcgaaagctgctcaaccatctccttccacagtgcccaaaactgaagac cagcgtcctcagttagaaccttatcagattcttggaccaacaagtagcc gccttgcaaatccaggcagtggccagatccagctttggcagttcctcct ggagctcctgtcggacagctccaactccagctgcatcacctgggaag gcaccaacggggagttcaagatgacggatcccgacgaggtggcccg gcgctggggagagcggaagagcaaacccaacatgaactacgataa gctcagccgcgccctccgttactactatgacaagaacatcatgaccaa ggtccatgggaagcgctacgcctacaagttcgacttccacgggatcgc ccaggccctccagccccacccccggagtcatctctgtacaagtaccc ctcagacctcccgtacatgggctcctatcacgcccacccacagaagat gaactttgtggcgccccacctccagccctccccgtgacatcttccagttt ttttgctgccccaaacccatactggaattcaccaactgggggtatatacc ccaacactaggctccccaccagccatatgccttctcatctgggcactta ctactaaagacctggcggaggcttttcccatcagcgtgcattcaccagc ccatcgccacaaactctatcggagaacatgaatcaaaagtgcctcaa gaggaatgaaaaaagctttactggggctggggaaggaagccgggg aagagatccaaagactcttgggagggagttactgaagtcttactgaagt cttactacagaaatgaggaggatgctaaaaatgtcacgaatatggaca tatcatctgtggactgaccttgtaaaagacagtgtatgtagaagcatgaa gtcttaaggacaaagtgccaaagaaagtggtcttaagaaatgtataaa	34

		ctttagagtagagtttgaatcccactaatgcaaactgggatgaaactaa agcaatagaaacaacacagttttgacctaacataccgtttataatgcca ttttaaggaaaactacctgtatttaaaaatagaaacatatcaaaaacaa gagaaaagacacgagagagactgtggcccatcaacagacgttgata tgcaactgcatggcatgtgctgttttggttgaaatcaaatacattccgtttg atggacagctgtcagctttctcaaactgtgaagatgacccaaagtttcca actcctttacagtattaccgggactatgaactaaaaggtgggactgagg atgtgtatagagtgagcgtgtgattgtagacagaggggtgaagaagga ggaggaagaggcagagaaggaggagaccagggctgggaaagaa acttctcaagcaatgaagactggactcaggacatttggggactgtgtac aatgagttatggagactcgagggttcatgcagtcagtgttataccaaac ccagtgttaggagaaaggacacagcgtaatggagaaaggggaagt agtagaattcagaaacaaaaatgcgcatctctttctttgtttgtcaaatga aaattttaactggaattgtctgatatttaagagaaacattcaggacctcat cattatgtgggggctttgttctccacagggtcaggtaagagatggccttct tggctgccacaatcagaaatcacgcaggcattttgggtaggcggcctc cagttttcctttgagtcgcgaacgctgtgcgtttgtcagaatgaagtatac aagtcaatgtttttccccctttttatataataattatataacttatgcatttatac actacgagttgatctcggccagccaaagacacacgacaaaagagac aatcgatataatgtggccttgaattttaactctgtatgcttaatgtttacaata tgaagttattagttcttagaatgcagaatgtatgtaataaaataagcttgg cctagcatggcaaatcagatttatacaggagtctgcatttgcacttttttta gtgactaaagttgcttaatgaaaacatgtgctgaatgttgtggattttgtgtt ataatttactttgtccaggaacttgtgcaagggagagccaaggaaatag gatgtttggcacccaaatggcgtcagcctctccaggtccttcttgcctccc ctcctgtcttttatttctagccccttttggaacagaaggaccccgggtttca cattggagcctccatatttatgcctggaatggaaagaggcctatgaagc tggggttgtcattgagaaattctagttcagcacctggtcacaaatcaccct taattcctgctatgattaaaatacatttgttgaacagtgaacaagctacca ctcgtaaggcaaactgtattattactggcgggcggatcccccgggctgc aggaattcgatatcaagcttatcgataccgtcga	
TRIM29	NM_012101.3	ctcctcacaggtgtgtctctagtcctcgtggttgcctgccccactccctgcc gagacgcctgccagaaaggtcacctatcctgaaccccagcaagcctg aaacagctcagccaagcaccctgcgatggaagctgcagatgcctcc aggagcaacgggtcgagcccagaagccagggatgcccggagccc gtcgggccccagtggcagcctggagaatggcaccaaggctgacggc aaggatgccaagaccaccaacgggcacggcggggaggcagctga gggcaagagcctgggcagcgccctgaagccaggggaaggtagga gcgccctgttcgcgggcaatgagtggcggcgacccatcatccagtttgt	35

		cgagtccggggacgacaagaactccaactacttcagcatggactctat ggaaggcaagaggtcgccgtacgcagggctccagctgggggctgcc aagaagccacccgttacctttgccgaaaagggcgagctgcgcaagtc cattttctcggagtcccggaagcccacggtgtccatcatggagcccgg ggagacccggcggaacagctacccccgggccgacacgggccttttt cacggtccaagtccggctccgaggaggtgctgtgcgactcctgcatcg gcaacaagcagaaggcggtcaagtcctgcctggtgtgccaggcctcc ttctgcgagctgcatctcaagccccacctggagggcgccgccttccga gaccaccagctgctcgagcccatccgggactttgaggcccgcaagtgt cccgtgcatggcaagacgatggagctcttctgccagaccgaccagac ctgcatctgctacctttgcatgttccaggagcacaagaatcatagcacc gtgacagtggaggaggccaaggccgagaaggagacggagctgtca ttgcaaaaggagcagctgcagctcaagatcattgagattgaggatgaa gctgagaagtggcagaaggagaaggaccgcatcaagagcttcacc accaatgagaaggccatcctggagcagaacttccgggacctggtgcg ggacctggagaagcaaaaggaggaagtgagggctgcgctggagca gcgggagcaggatgctgtggaccaagtgaaggtgatcatggatgctct ggatgagagagccaaggtgctgcatgaggacaagcagacccggga gcagctgcatagcatcagcgactctgtgttgtttctgcaggaatttggtgc attgatgagcaattactctctcccccaccctgcccacctatcatgtcct gctggaggggagggcctgggacagtcactaggcaacttcaaggac gacctgctcaatgtatgcatgcgccacgttgagaagatgtgcaaggcg gacctgagccgtaacttcattgagaggaaccacatggagaacggtgg tgaccatcgctatgtgaacaactacacgaacagcttcgggggtgagtg gagtgcaccggacaccatgaagagatactccatgtacctgacaccca aaggtggggtccggacatcataccagccctcgtctcctggccgcttcac caaggagaccacccagaagaatttcaacaatctctatggcaccaaag gtaactacacctcccgggtctgggagtactcctccagcattcagaactct gacaatgacctgcccgtcgtccaaggcagctcctccttctccctgaaag gctatccctccctcatgcggagccaaagccccaaggcccagccccag acttggaaatctggcaagcagactatgctgtctcactaccggccattcta cgtcaacaaaggcaacgggattgggtccaacgaagccccatgagct cctggcggaaggaacgaggcgccacacccctgctcttcctcctgacc ctgctgctcttgccttctaagctactgtgcttgtctgggtgggagggagcct ggtcctgcacctgccctctgcagccctctgccagcctcttgggggcagtt ccggcctctccgacttccccactggccacactccattcagactcctttcct gccttgtgacctcagatggtcaccatcattcctgtgctcagaggccaacc catcacaggggtgagataggttggggcctgccctaacccgccagcct cctcctctcgggctggatctgggggctagcagtgagtacccgcatggta	

		tcagcctgcctctcccgcccacgccctgctgtctccaggcctatagacgt ttctctccaaggccctatcccccaatgttgtcagcagatgcctggacagc acagccacccatctcccattcacatggcccacctcctgcttcccagagg actggccctacgtgctctctctcgtcctacctatcaatgcccagcatggc agaacctgcagcccttggccactgcagatggaaacctctcagtgtcttg acatcaccctacccaggcggtgggtctccaccacagccactttgagtct gtggtccctggagggtggcttctcctgactggcaggatgaccttagcca agatattcctctgttccctctgctgagataaagaattcccttaacatgatat aatccacccatgcaaatagctactggcccagctaccatttaccatttgcc tacagaatttcattcagtctacactttggcattctctctggcgatggagtgt ggctgggctgaccgcaaaaggtgccttacacactgcccccaccctca gccgttgccccatcagaggctgcctcctccttctgattacccccatgttg catatcagggtgctcaaggattggagaggagacaaaaccaggagca gcacagtggggacatctcccgtctcaacagccccaggcctatggggg ctctggaaggatgggccagcttgcaggggttggggagggagacatcc agcttgggctttccccttggaataaaccattggtctgtcaaaaaaaaaa aaaaaaaaa	
UNC45A	NM_001039675.1	acttaacaaccgaagtaacccgcaatgcggaagggcgaggggattg cgagtcaccgagtttcccgcgcggcttgagtcacggcctagaaagag agatgttggggttcccaggaccaggacagaggtggtagtgaactctca tgggcatccagagaaggtcaggccccttgctgacaggcctatctgtgg ggctactgctgctcttcagctgggtgacccttgtccagccaacctctctct cagctctggtccaccaccctcacttgtgccagaccacccgggatgtcc atggccgtcactaccctggtttcttttgccctcgtctgtctgattctccagag gaagcctactgctgccacctgcaggctgcaggggctcctgctgcacc cgggctgaatttgaggccctgtaccaagtcaatctgtccgctcttccgcc cccgcccatcctcaggggcccaggcccgctcctagtgctgggcctcta caacctactggttgtgaccctgatgaccgtagacctcgtgcacttctgct gcggtcggggccggagtctgggctggagccaccgcaggcctccctct gggtcctccgccgcgagctccctgcaggtctctgcggggacagcttag gtgcgcccggagcttgcctgcacctgcgatccagagccaagcgcccc gcccctgcccgggcgcgctccctccttagccctgcccctctctgacccc acctccgacgcaagagtggggcggggcagctgccggtggcgtcccg aacccagactcgccccgccccagagactgcgcctgcgcgggcacg agacaacctctccgcgatgactgccagctcagtggagcagctgcgga aggagggcaatgagctgttcaaatgtggagactacgggggcgccctg gcggcctacactcaggccctgggtctggacgcgacgccccaggacc aggccgttctgcaccggaaccgggccgcctgccacctcaagctggaa gattacgacaaagcagaaacagaggcatccaaagccattgaaaag	36

		gatggtggggatgtcaaagcactctaccggcggagccaagccctaga gaagctgggccgcctggaccaggctgtccttgacctgcagagatgtgt gagcttggagcccaagaacaaagttttccaggaggccttgcggaaca tcgggggccagattcaggagaaggtgcgatacatgtcctcgacggat gccaaagtggaacagatgtttcagatactgttggacccagaagagaa gggcactgagaaaaagcaaaaggcttctcagaacctggtggtgctgg ccagggaggatgctggagcggagaagatcttccggagtaatggggtt cagctcttgcaacgtttactggacatgggagagactgacctcatgctgg cggctctgcgtacgctggttggcatttgctctgagcatcagtcacggaca gtggcaaccctgagcatactgggaactcggcgagtagtctccatcctg ggcgtggaaagccaggctgtgtccctggctgcctgccacctgctgcag gttatgtttgatgccctcaaggaaggtgtcaaaaaaggcttccgaggca aagaaggtgccatcattgtggatcctgcccgggagctgaaggtcctcat cagtaacctcttagatctgctgacagaggtgggggtctctggccaaggc cgagacaatgccctgaccctcctgattaaagcggtgccccggaagtct ctcaaggaccccaacaacagcctcaccctctgggtcatcgaccaagg tctgaaaaagattttggaagtgggggctctctacaggaccctcctggg gagctcgcagtgaccgcaaacagccgcatgagcgcctctattctcctc agcaagctctttgatgacctcaagtgtgatgcggagagggagaatttcc acagactttgtgaaaactacatcaagagctggtttgagggccaagggc tggccgggaagctacgggccatccagacggtgtcctgcctcctgcag ggcccatgtgacgctggcaaccgggccttggagctgagcggtgtcatg gagagtgtgattgctctgtgtgcctctgagcaggaggaggagcagctg gtggccgtggaggctctgatccatgcagccggcaaggctaagcgggc ctcattcatcactgccaatggtgtctcgctgctgaaggacctatataagtg cagcgagaaggacagcatccgcatccgggcgctagtgggactctgta agctcggttcggctggagggactgacttcagcatgaagcagtttgctga aggctccactctcaaactggctaagcagtgtcgaaagtggctgtgcaat gaccagatcgacgcaggcactcggcgctgggcagtggagggcctgg cttacctgacctttgatgccgacgtgaaggaagagtttgtggaggatgc ggctgctctgaaagctctgttccagctcagcaggttggaggagaggtc agtgctctttgcggtggcctcagcgctggtgaactgcaccaacagctat gactacgaggagcccgaccccaagatggtggagctggccaagtatg ccaagcagcatgtgcccgagcagcaccccaaggacaagccaagctt cgtgcgggctcgggtgaagaagctgctggcagcgggtgtggtgtcgg ccatggtgtgcatggtgaagacggagagccctgtgctgaccagttcctg cagagagctgctctccagggtcttcttggctttagtggaagaggtagag gaccgaggcactgtggttgcccagggaggcggcagggcgctgatcc cgctggccctggaaggcacggacgtggggcagacaaaggcagccc	

		aggcccttgccaagctcaccatcacctccaacccggagatgaccttcc ctggcgagcggatctatgaggtggtccggcccctcgtctccctgttgcac ctcaactgctcaggcctgcagaacttcgaggcgctcatggccctaaca aacctggctgggatcagcgagaggctccggcagaagatcctgaagg agaaggctgtgcccatgatagaaggctacatgtttgaggagcatgaga tgatccgccgggcagccacggagtgcatgtgtaacttggccatgagca aggaggtgcaggacctcttcgaagcccagggcaatgaccgactgaa gctgctggtgctgtacagtggagaggatgatgagctgctacagcgggc agctgccgggggcttggccatgcttacctccatgcggcccacgctctgc agccgcattccccaagtgaccacacactggctggagatcctgcaggc cctgcttctgagctccaaccaggagctgcagcaccggggtgctgtggt ggtgctgaacatggtggaggcctcgagggagattgccagcaccctga tggagagtgagatgatggagatcttgtcagtgctagctaagggtgacc acagccctgtcacaagggctgctgcagcctgcctggacaaagcagtg gaatatgggcttatccaacccaaccaagatggagagtgagggggttgt ccctgggcccaaggctcatgcacacgctacctattgtggcacggaga gtaaggacggaagcagctttggctggtggtggctggcatgcccaatac tcttgcccatcctcgcttgctgccctaggatgtcctctgttctgagtcagcg gccacgttcagtcacacagccctgcttggccagcactgcctgcagcct cactcagaggggccctttttctgtactactgtagtcagctgggaatgggg aaggtgcatcccaacacagcctgtggatcctggggcatctggaaggg cgcacacatcagcagcctcaccagctgtgagcctgctatcaggcctgc ccctccaataaaagtgtgtagaactccaaaaaaaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaaaa	
XPC	NM_004628.4	cgaaggggcgtggccaagcgcaccgcctcggggcggggccggcgt tctagcgcatcgcggccgggtgcgtcactcgcgaagtggaatttgccc agacaagcaacatggctcggaaacgcgcggccggcggggagccg cggggacgcgaactgcgcagccagaaatccaaggccaagagcaa ggcccggcgtgaggaggaggaggaggatgcctttgaagatgagaa acccccaaagaagagccttctctccaaagtttcacaaggaaagagga aaagaggctgcagtcatcctgggggttcagcagatggtccagcaaaa aagaaagtggccaaggtgactgttaaatctgaaaacctcaaggttata aaggatgaagccctcagcgatggggatgacctcagggactttccaag tgacctcaagaaggcacaccatctgaagagaggggctaccatgaat gaagacagcaatgaagaagaggaagaaagtgaaaatgattgggaa gaggttgaagaacttagtgagcctgtgctgggtgacgtgagagaaagt acagccttctctcgatctcttctgcctgtgaagccagtggagatagagatt gaaacgccagagcaggcgaagacaagagaaagaagtgaaaaga taaaactggagtttgagacatatcttcggagggcgatgaaacgtttcaat	37

		aaaggggtccatgaggacacacacaaggttcaccttctctgcctgcta gcaaatggcttctatcgaaataacatctgcagccagccagatctgcatg ctattggcctgtccatcatcccagcccgctttaccagagtgctgcctcga gatgtggacacctactacctctcaaacctggtgaagtggttcattggaac atttacagttaatgcagaactttcagccagtgaacaagataacctgcag actacattggaaaggagatttgctatttactctgctcgagatgatgagga attggtccatatattcttactgattctccgggctctgcagctcttgacccgg ctggtattgtctctacagccaattcctctgaagtcagcaacagcaaagg gaaagaaaccttccaaggaaagattgactgcggatccaggaggctc ctcagaaacttccagccaagttctagaaaaccacaccaaaccaaag accagcaaaggaaccaaacaagaggaaacctttgctaagggcacct gcaggccaagtgccaaagggaagaggaacaagggaggcagaaa gaaacggagcaagccctcctccagcgaggaagatgagggcccagg agacaagcaggagaaggcaacccagcgacgtccgcatggccggg agcggcgggtggcctccagggtgtcttataaagaggagagtgggagt gatgaggctggcagcggctctgattttgagctctccagtggagaagcct ctgatccctctgatgaggattccgaacctggccctccaaagcagagga aagcccccgctcctcagaggacaaaggctgggtccaagagtgcctcc aggacccatcgtgggagccatcgtaaggacccaagcttgccagcgg catcctcaagctcttcaagcagtaaaagaggcaagaaaatgtgcagc gatggtgagaaggcagaaaaaagaagcatagctggtatagaccagt ggctagaggtgttctgtgagcaggaggaaaagtgggtatgtgtagact gtgtgcacggtgtggtgggccagcctctgacctgttacaagtacgccac caagcccatgacctatgtggtgggcattgacagtgacggctgggtccg agatgtcacacagaggtacgacccagtctggatgacagtgacccgca agtgccgggttgatgctgagtggtgggccgagaccttgagaccatacc agagcccatttatggacagggagaagaaagaagacttggagtttcag gcaaaacacatggaccagcctttgcccactgccattggcttatataaga accaccctctgtatgccctgaagcggcatctcctgaaatatgaggccat ctatcccgagacagctgccatccttgggtattgtcgtggagaagcggtct actccagggattgtgtgcacactctgcattccagggacacgtggctgaa gaaagcaagagtggtgaggcttggagaagtaccctacaagatggtg aaaggcttttctaaccgtgctcggaaagcccgacttgctgagccccag ctgcgggaagaaaatgacctgggcctgtttggctactggcagacaga ggagtatcagcccccagtggccgtggacgggaaggtgccccggaac gagtttgggaatgtgtacctcttcctgcccagcatgatgcctattggctgtg tccagctgaacctgcccaatctacaccgcgtggcccgcaagctggac atcgactgtgtccaggccatcactggctttgatttccatggcggctactcc catcccgtgactgatggatacatcgtctgcgaggaattcaaagacgtgc	

		tcctgactgcctgggaaaatgagcaggcagtcattgaaaggaaggag aaggagaaaaaggagaagcgggctctagggaactggaagttgctg gccaaaggtctgctcatcagggagaggctgaagcgtcgctacgggcc caagagtgaggcagcagctccccacacagatgcaggaggtggactc tcttctgatgaagaggaggggaccagctctcaagcagaagcggcca ggatactggctgcctcctggcctcaaaaccgagaagatgaagaaaa gcagaagctgaagggtgggcccaagaagaccaaaagggaaaaga aagcagcagcttcccacctgttcccatttgagcagctgtgagctgagcg cccactagaggggcacccaccagttgctgctgccccactacaggccc cacacctgccctgggcatgcccagcccctggtggtgggggcttctctgc tgagaaggcaaactgaggcagcatgcacggaggcggggtcagggg agacgaggccaagctgaggaggtgctgcaggtcccgtctggctccag cccttgtcagattcacccagggtgaagccttcaaagctttttgctaccaa agcccactcacccttgagctacagaacactttgctaggagatactcttc tgcctcctagacctgttctttccatctttagaaacatcagtttttgtatggaag ccaccgggagatttctggatggtggtgcatccgtgaatgcgctgatcgtt tcttccagttagagtcttcatctgtccgacaagttcactcgcctcggttgcg gacctaggaccatttctctgcaggccacttaccttcccctgagtcaggctt actaatgctgccctcactgcctctttgcagtaggggagagagcagaga agtacaggtcatctgctgggatctagttttccaagtaacattttgtggtgac agaagcctaaaaaaagctaaaatcaggaaagaaaaggaaaaata cgaattgaaaattaaggaaatgttagtaaaatagatgagtgttaaacta gattgtattcattactagataaaatgtataaagctctctgtactaaggaga aatgacttttataacattttgagaaaataataaagcatttatctaaaaaaa aaaa	
ALG9	NM_001077690.1	gtcttttgtccctcggcggacaccgtttgccagccaaagctatgtctgcgc gctcaccgacttcatagggtgccgaattctttttccccaggcttgccatg gctagtcgaggggctcggcagcgcctgaagggcagcggggccagc agtggggatacggccccggctgcggacaagctgcgggagctgctgg gcagccgagaggcgggcggcgcggagcaccggaccgagttatctg ggaacaaagcaggacaagtctgggcacctgaaggatctactgctttc aagtgtctgctttcagcaaggttatgtgctgctctcctgagcaacatctctg actgtgatgaaacattcaactactgggagccaacacactacctcatcta tggggaagggtttcagacttgggaatattccccagcatatgccattcgct cctatgcttacctgttgcttcatgcctggccagctgcatttcatgcaagaat tctacaaactaataagattcttgtgttttacttttgcgatgtcttctggcttttgt gagctgtatttgtgaactttacttttacaaggctgtgtgcaagaagtttggg ttgcacgtgagtcgaatgatgctagccttcttggttctcagcactggcatgt tttgctcatcatcagcattccttcctagtagcttctgtatgtacactacgttga	38

		tagccatgactggatggtatatggacaagacttccattgctgtgctggga gtagcagctggggctatcttaggctggccattcagtgcagctcttggttta cccattgcctttgatttgctggtcatgaaacacaggtggaagagtttctttc attggtcgctgatggccctcatactatttctggtgcctgtggtggtcattgac agctactattatgggaagttggtgattgcaccactcaacattgttttgtata atgtctttactcctcatggacctgatctttatggtacagaaccctggtatttct atttaattaatggatttctgaatttcaatgtagcctttgctttggctctcctagt cctaccactgacttctcttatggaatacctgctgcagagatttcatgttcag aatttaggccacccgtattggcttaccttggctccaatgtatatttggtttat aattttcttcatccagcctcacaaagaggagagatttcttttccctgtgtatc cacttatatgtctctgtggcgctgtggctctctctgcacttcagaaatgttac cactttgtgtttcaacgatatcgcctggagcactatactgtgacatcgaatt ggctggcattaggaactgtcttcctgtttgggctcttgtcattttctcgctctgt ggcactgttcagaggatatcacgggccccttgatttgtatccagaatttta ccgaattgctacagacccaaccatccacactgtcccagaaggcagac ctgtgaatgtctgtgtgggaaaagagtggtatcgatttcccagcagcttc cttcttcctgacaattggcagcttcagttcattccatcagagttcagaggtc agttaccaaaaccttttgcagaaggacctctggccacccggattgttcct actgacatgaatgaccagaatctagaagagccatccagatatattgat atcagtaaatgccattatttagtggatttggacaccatgagagaaacac cccgggagccaaaatattcatccaataaagaagaatggatcagcttg gcctatagaccattccttgatgcttctagatcttcaaagctgctgcgggca ttctatgtccccttcctgtcagatcagtatacagtgtacgtaaactacacc atcctcaaaccccggaaagcaaagcaaatcaggaagaaaagtgga ggttagcaacacacctgtggccccaaaggacaaccatcttgttaactat tgattccagtgacctgactccctgcaagtcatcgcctgtaacatttgtaat aaaggtcttctgacatgaatactggaatctgggtgctctgggctagtcaa agtctatttcaaagtctaatcaaagtcacatttgctccctgtgtgtgtctctgt tctgcatgtaaacttttgcagctaggcagagaaaggccctaaagcac agatagatatattgctccacatctcattgtttttcctctgttcaattatttacta gaccggagaagagcagaaccaacttacaggaagaattgaaaatcct ggtactggatggctgtgataagctgttctccacactctggcctggcatctg agaactagcaagcctctcttaggccatatgggcttctccaccaaagctg tttggcagctcctagcagaccttcttattgaaatcctcatgctgaaaatga acacagcctagttgccaacccacatgtccttttcacctccagcaagact aagcttctttaaagcacttcacaggactaggaccctgtcctggagctatc tcaggaaaaaggtgaccatttgaggaactgtgacctaattttattataat gatgcctctaattttcatttcctttacaaccaactgtaactataaggttgtatt gctttttgttcagttttagcatgctatttttttgaattctagactcctccatgtga	

		agatatcaacagacaaaactacaactgtataggacatatttggagaaa attctatcaattgatacatttggatgacatcacatttttaagtaatgtaatctg aggccattgctgaggaaattaagaattttccttttttttaaccacccccagt gaaaaggatcagtgtatatttatagcacctatttttagttctgtctgttgtga ggcacatcctgcatggggcacttctagtcaaataggcaatgataagga cctaattaaaatgtgataagtgtatactattactttaaaagcctttacagtc agtacttcagtttacaaggcactttcacagcatctcgtttgatcctcacagt cacaacatgtggtagacaaggcaggtgatttttatccccattttacagat aaggaaacaggctgcgggtggggagtgaggggaggtaaagatagtt agttgcctaaggtcacacagccagtaagtaatagagctgggactgga acccaggtttccttactctcatctattgctcctccatattcctcactcaacca tgaaaacattacttgaaaggactgatgaggttaaccagagacctaact gatattgtaactttctattttaaggaagaattgtgtctgtatttgagttctttgg agcctccagtctgcctgtgtgttagaccagcacagcagtgctgtgtgatg cagcctgacctgtggcaggaaagtagtgcttctgtttggaagtcatgttct tttgcagccacacaggatccaaatatcagtactattcctgtagtcaatctg gggtcacattataggtgccttatttccctaagggtaactgatctgaatatct gcaaataggatgaatctatttttcagaagttccatctttcatttttcttttttttttt gagacagagtctcattctgtcgcccatgctggagtgcagtggcgcgatc tcggctcgctgcaacctctgcctcccaggttgaagcaattctcatgcctc agccacccgagtagctgggattacaggcatgcgccatcatgcccagc taatttatgtatttttagtagagttggagtttcaccatgttggccaggctggtc ttggactcctgacctcaggtcatccacccgcctcagcctcccaaagtgc tggtattacaggcgtgagccaccgcacccagccccatctttcattttcaa agagaagggcattctaataggaactggtgccaagagagaagaaaa gaagtgataacagaagaaatggctagttacaatattaaaaagctcctct ttgagatctcctctgcaggaatatcagagacggagttgaagcgctgga gaggtaataggtctagacagtacagaacaataactggggagtgtgtg aggatagactgggctccccttgcttgaaagatctctggcatttaattctc aattcttgattactattttccagtgtaaaactagcacatatgatctgactac aggacagagaattttaagtgaaacatttgccttacttgcagtaataatgt gctgttcttcacagtagctaaggccctctatgtttcccagaggtaaataag aatccaggaatggaggtccatctgtgatgaatggctttttctaatcaaag tagtataatgctgttttatctgttttgtcatcttgttttttttttttttaaaaaaaca aaaccttaattataatatagcgcaaagaaaggccaggactgatgcag ggattccttggaaatatcagttcctatcacttttaaaacctgattttggatct ctctgttctatgtatgtctttagtgagagcacaatacatggcagaacgctg tgccaaatgttataggtaaggaatatagaaatgaatgttttttgttgtgaag gtgttttcatgtgatattttataaacacattttaaaaaatctccatcacttttta	

		gtataggaaggatagctttgcctgggaaaaacagtttcaacacacctg ctcagagtagcagttctccctcaaaaaagcagtgttcagcctgcactga ctgttctgcttgccaaaaggaggaagcatgcaagatacttatttctccat agattgtggagtatagagggatgtgggactacagattattatttttttccc cgagacagagtcttgctctgtcgcccaggttggaacacaatggcacga cctcagctcactgcaacctctgtctcccgggttcaagcaattctcctgctt cagcctcctgagtagctgggattacaggcacacaccaccaccgcact cagctaatttttgtatttttagtagaggtggggttttaccatgttggccaggct ggtcttaaactcctgaccttgtaatcatcccgcctcggcctcctaaagtgc taggattacaggcatgagccaccgcacccggcccagataatttttaata gcctttgatcatggggtgagtgagggagtaggtatacttggcaaatgca tggttctctgatttctagctctaaagcagccttatctgaatccccaaatcttg tgatgctgagtaccattactgaaccagtctgcacggtaggcatctgctac caaaatttacctcctacctggtaggtgtcatctgataagaaagaagaca ggttattttaatttttgagataatcacagaaaattgcagcccatactctttat taccgaattcaagtttggaaatagacccttttgttttaaatcatgatgggtctt tatcccaatcatttatctgggtcatttttccaactttggagttctaggaaaga accttgaaaacctgatatgattctgcagcatgaggtctacggtgaccatt tgggcaaagctccagtggcaatcatttattgtgttttgcatttcctgggattt attgaaataagaattcactgtgattatgtagtcttctggctagtatcaggca gctctgcttttaatttggttaattttattttctctgaagagggagaagaggta caatttaatcttggcctccacaagcatattaaagctcacgtgttaatcagt gcattcttatgctcctacattaaatgccttgggtaaatggataaatggaca tgtgcccagctttaatttttttttgcaacagaaagatcagacttccgtatggc atcgttggatttcagaggctttctggtgtatctgtaaatctgaatgttgccttc tgccagtctgtataaccaggtgattcatgctgcaaatgaaatcaggaag cagtaaagtgttaaagcaagagtattgtccaattcacttgtcttcctgatc cttgtactttatttcacgtgtcggtgtttacattacatacttatatttcctgtgaa agaaagagttaaataaattgtagcagtttga	
SEPN	NM_031475.2	agcggagcgccaggcagcgcggagcggaggccaggcccacagc cgctccgcctcccggcccgcagatccccgacggccgcaccgcgggc tcctctggcccgcaagaacacgtgcatggcgtcctggggaaggcgct gagtgcggagtcgcggcgccgcacgcggcaccatggccctggagc aggcgctgcaggcggcgcggcagggcgagctggacgtgctgaggtc gctgcacgccgcaggcctcctggggccctcgctgcgcgacccgctgg acgcgctgcccgtgcaccacgcggcccgcgctgggaagctgcactgt ctgcgcttcctggtggaggaagccgccctccccgccgcggcccgcgc ccgcaacggcgccacaccggcccacgacgcctccgccaccggcca cctcgcctgcctgcagtggctgctgtcgcagggcggctgcagagtgca	39

		ggacaaagacaattctggtgccacagtcttgcatctggctgcccgcttc ggccaccccgaggtggtgaactggctcttgcatcatggcggtggggac cccaccgcggccacagacatgggcgccctgcctatccactacgctgc cgccaaaggagacttcccctccctgaggcttctcgtcgagcactaccct gagggagtgaatgcccaaaccaagaacggtgccacgcccctgtacc tggcgtgccaggagggccacctggaggtgacccagtacctggtgcag gaatgcggcgcagacccgcacgcgcgcgcccacgacggcatgacc ccgctgcacgccgcggcgcagatgggccacagcccagtcatcgtgtg gttggtgagctgcaccgacgtgagcctgtccgagcaggacaaagacg gcgccaccgccatgcacttcgcggcgagccgcggccacaccaaggt gctcagctggctgctgctgcacggcggggagatctcggctgacctgtg gggcgggaccccgctgcacgacgccgccgagaacggggagctag agtgctgccagatcctggtagtgaacggcgcggagctggacgtccgc gaccgcgacgggtacacggccgccgacctgtcggacttcaacggcc acagccactgcacccgctacctgcgcacggtggagaacctgagcgtg gagcaccgcgtgctttcccgggatccatccgcagagctggaggctaa gcagccggattcaggcatgtcctcacccaataccacggtgtcggtcca gccgctgaactttgacctcagctcgcctaccagcaccctctccaactac gactcctgctcctccagccactccagcatcaagggccagcaccctcca tgtgggctttccagcgctagagctgcagacatacagagctacatggac atgctgaacccggagctgggcctgcctcggggcacgattgggaagcc cacacccccaccacccccacccagcttccccccgccacccccgccc ccaggcacccaactgcccccacccccacctggctacccagctcccaa gcctcctgtaggaccacaggcagctgacatctacatgcagaccaaga acaaactccgccacgtggagacagaggccctcaagaaggagctga gctcctgtgacggccacgacgggctgcggaggcaggactccagccg caagccccgcgccttcagcaagcagcccagcacgggggactactac cggcagctgggccgctgccccggcgagacgctggccgcacgcccg ggcatggcgcacagcgaggaggtgcgtgcccgccagcccgcgcgc gccggctgcccgcgcctcggccctgccgcccgcggctcactcgaagg cccctccgctcccccgcaggcggcgctgcttcctgggaaccatgttcct aacggctgcgccgcggaccccaaggcgtccagggagctgccaccg ccgcccccaccgccgccgccgcccctgccggaggccgcgagttcgc caccgccggccccgcctctgcccctcgagagcgctggccctggctgc gggcagcgccgctcctcctcgtccaccggcagcaccaagtctttcaac atgatgtccccgacgggcgacaactcggagctactggctgagattaag gcaggcaagagcctgaagccgacgccccagagcaaggggctgac cacagtgttctcaggcatcgggcagccggccttccagcccgattcgcc gctgccttctgtgtcacctgcactgtcaccagtccggagccccacaccg	

		ccagctgcggggtttcagccgctgctcaatggaagcttggttcccgtgc cgcccactactcctgcgccgggagtgcagctggacgtggaggctctca tccccacgcacgatgagcagggccggcccatccccgagtggaagcg ccaggtgatggtgcgcaagatgcagctgaagatgcaggaggaggag gagcagaggcggaaggaggaggaggaggaggcccggctggcca gcatgcccgcctggaggcgggacctcctgcggaagaagctggaaga agagagggagcagaagcggaaagaggaggagcgacagaagca ggaggagctgcggcgggagaaggaacagtcagagaagctgcgga cgctgggctacgatgagagcaagctggcgccctggcagcgacaggt catcctgaagaaggggacatcgctaagtactagaggccgcagactc ctgtccgcagcctcgcagctccgtggggccctccgccccagccccag ccagccaggccctggtggaaaggctgggagccgcacagccctcccc tcctgcgctggaaaccctccctgacccccacccctggccccccgtatccc cagcccttggcaacactggagtgcacacgccgccacggttgcccaga aaaagtgcccaagctgctgacgcaaacaacaacaaatgctgcttattt gcatgccgacttacatatatttgcatgttcgttgactatcaaagagtgcag agctctccccagccccgtgggtggtgactttgttttcctgcggggctcagc cccctccaggatgcagccccctcccccgcaccccggaaccggcgtc gctggcgcatcctgggtggaggcaggccccgagctcggggaagggg ttttcccttcctctctgacccagatctgcgcgcggcctagcccgggcctca tttcttatccccgccaagggtttcctctcagtcatttgtttaccagaaacatg aaaactgcctgtctggccgggccgcacttgtggcccccgggacccca cctctggccccacctccctcaagtctgcgccccgtccccagccagacc cactcgctgccgggacccttttcactgccccggtggagtgaatagagga tgaggggccctgaccctgtgtctccaactgctgcaccccatcccgaccc tgtctccgccacctcgcagccccattaaagcgctctcatctgggctccg gttcactca	
YWHAQ	NM_006826.3	ttgggcggtggaccgcccctcggccccggggtaggctgacacggga gggtcctcagctaaagccaaaagcagatcaaagtggtgggactcgc gtcgcggccgcggagacgtgaagctctcgaggctcctcccgctgcgg gtcggcgctcgccctcgctctcctcgccctccgccccggccccggccc cgcgcccgccatggagaagactgagctgatccagaaggccaagctg gccgagcaggccgagcgctacgacgacatggccacctgcatgaag gcagtgaccgagcagggcgccgagctgtccaacgaggagcgcaac ctgctctccgtggcctacaagaacgtggtcgggggccgcaggtccgcc tggagggtcatctctagcatcgagcagaagaccgacacctccgacaa gaagttgcagctgattaaggactatcgggagaaagtggagtccgagct gagatccatctgcaccacggtgctggaattgttggataaatatttaatag ccaatgcaactaatccagagagtaaggtcttctatctgaaaatgaagg	40

		gtgattacttccggtaccttgctgaagttgcgtgtggtgatgatcgaaaac aaacgatagataattcccaaggagcttaccaagaggcatttgatataa gcaagaaagagatgcaacccacacacccaatccgcctggggcttgc tcttaacttttctgtattttactatgagattcttaataacccagagcttgcctgc acgctggctaaaacggcttttgatgaggccattgctgaacttgatacact gaatgaagactcatacaaagacagcaccctcatcatgcagttgcttag agacaacctaacactttggacatcagacagtgcaggagaagaatgtg atgcggcagaaggggctgaaaactaaatccatacagggtgtcatcctt ctttccttcaagaaaccttttacacatctccattccttattccacttggatttc ctatagcaaagaaacccattcatgtgtatggaatcaactgtttatagtcttt tcacactgcagctttgggaaaacttcattccttgatttgtgtttgtcttggcctt cctggtgtgcagtactgctgtagaaaagtattaatagcttcatttcatataa acataagtaactcccaaacacttatgtagaggactaaaaatgtatctgg tatttaagtaatctgaaccagttctgcaagtgactgtgttttgtattactgtga aaataagaaaatgtagttaattacaatttaaagagtattccacataactt cttaatttctacattccctcccttactcttcgggggtttcctttcagtaagcaa cttttccatgctcttaatgtattccttttagtaggaatccggaagtattagatt gaatggaaaagcacttgccatctctgtctaggggtcacaaattgaaatg gctcctgtatcacatacggaggtcttgtgtatctgtggcaacagggagttt ccttattcactctttatttgctgctgtttaagttgccaacctcccctcccaata aaaattcacttacacctcctgcctttgtagttctggtattcactttactatgtg atagaagtagcatgttgctgccagaatacaagcattgcttttggcaaatt aaagtgcatgtcatttcttaatacactagaaaggggaaataaattaaag tacacaagtccaagtctaaaactttagtacttttccatgcagatttgtgcac atgtgagagggtgtccagtttgtctagtgattgttatttagagagttggacc actattgtgtgttgctaatcattgactgtagtcccaaaaaagccttgtgaa aatgttatgccctatgtaacagcagagtaacataaaataaaagtacattt tataaaccatttactatggctttgtaacaattgcatacccatattttaaggg acaggtgaatttactactttctaaagtttattgatacttccctttatgtaaaat gtagtagtgatacctatatttccacattgtgcattgtgacacacttgtctag ggatgcctggaagtgtataaaattggactgcatttcttagagtgttttacta tagatcagtctcatgggccatctcttcctcagatgtaaatgatatctggtta agtgttatatggaataaagtggacattttaaaactagcaaagttaaaaa aaaaaaaaaaaaaaa	
VPS37A	NM_001145152.1	gcagaggggcggagagcgcccccgggggcggggcacgcaagtg acggcggcgcgggtggtggagcgctgggcggccaggctccctggct ggccggtttgggcgtctgggccgtgaaggtgggacctcctgttccgggc cgcaagtttccctctccagccgcccgccgttcgtagcatgtcccccaga actcggggagcgcaggcaggacaggcttagagaagacgcggtccc	41

		cagcgcttgggccacggacgtcccaccccgctcctctgtcgctggaga accgccgggccgagccactgggagaagcaggccagagccttccag ggcctccggcccgtggacccgaggaggatgagctggctttttcccctg accaagagcgcctcctcctccgcggctgggtcccccggtggcctcacc agcctccagcagcagaagcagcgcctgatcgagtccctccggaactc acactccagattgcttcctccacagtttcctcaggaaaaaccagtgatc agtgtttatccaccaatacgacatcacttaatggataaacaaggagtgt atgttacctctccattagtaaacaattttacaatgcactcagatcttggaa aaattattcagagtctgttggatgagttttggaagaatcctccagttttagct cctacttcaacagcatttccttatctatacagtaacccaagtgggatgtct ccttatgcttctcagggttttccatttcttcctccatatcctccacaagaagc aaacaggagtatcacttctttatctgttgctgacactgtttcttcttcaacaa caagtcataccacagccaagcctgccgctccttcatttggtgtcctttcaa atctgccattacccattcccacagtggatgcttcaataccgacaagcca aaatggttttgggtacaagatgccagatgtccctgatgcatttccagaac tctcagaactaagtgtgtcacaactcacagatatgaatgaacaagagg aggtattactagaacagtttctgactttgcctcaactaaaacaaattatta ccgacaaagatgacttagtaaaaagtattgaggaactagcaagaaa aaatctccttttggagcccagcttggaagccaaaagacaaactgtttta gataagtatgaattacttacacagatgaagtccactttcgaaaagaaga tgcaaaggcagcatgaacttagtgagagctgtagtgcaagtgcccttc aggcaagattgaaagtagctgcacatgaagctgaggaagaatctgat aatattgcagaagacttcttggagggaaagatggaaatagatgattttct cagtagcttcatggaaaagagaacaatttgccactgtagaagagcca aggaagagaaacttcagcaggcgatagcaatgcacagccaatttcat gctccactatagattttcctggaaacatgaactgccaagagaggaatg ggacacaaaaccaaacactgttttatatttatggtttgcaaactggcattt catcagtggctaaattcacagatatcctatatagattgtatacagaactg agactgattttgtaccgattagaatgattgctatgatctttgagaaatttttct gcactatttgcactgaaatgtttatttattgttgataaattgtatcatatttaag ttccactgctgttcctcttaccttgattaaatgcctatgcatgtacttttagcta gtttttaatattttataaaacttcatttaaatttgtatttttaacttgaagttccatt tctttatcaaggatggtatttagatttttttcctcttaacctttttttcaaaaactat tttcaactgtgaggaaacccttatttttctttctttgtggataaaactttcaaa agcaatttaagatattcatagtgttaggaaacaccaaacctgcctatgtg ccatctcacaaaagaaacttttaatacctacaataaatcaaaagaata aaccagctgttcttatatattgtttcatttttaaaactaaagatgcatttaaga agcaatacaagtaaatattttacctaataggaaaaaaaaaagttgcctt tcatttaaaccattccaacagaaattcttatgctaatttaaaacatatatat	

		atctggtaggtttgtggttggataggttttctaaattcctaatgttaaaaaca atctttatgttaatatacactaaatctatacacaaaaaaagtcagtgaact tttctgacctttactgtgagttacctttttcctaagaggaaagctatagtaata agtaaaatttaatttttaggcaatcctgatttttaatgaatttaattgagtgttc ttgtatactacattgagcagtttgcttctataccgtgtcacaaaattcatgta tttcttgagaagccctaaaagctcataaaggaaaatgccgtgaactatg tagctcaggcttggtaaggtgccatctaaattacaaaacaaactaatgc ataattttgcttaaatttcatcccagtatgattgtcttcccaacaccagcata tagtatagattgtctgtctttttatatttttagttcttcctgtacatgttttggca ataaagttataggaagaacaaaattattttgttagaattaaaacatgctta atatttagtctgtttgtggagggcaggtattcacgtggactgagatacaat gttggatacagaaaataactttcattgtcttcctgacactgtgctaaggac atgctgttaaagcttcaaagtgaccagatgaggaaggaataattaatta ttactcctgatttgtagataactgaggtaagagtgtttcaaatttatgatagt cttttgggtattcagaaaccttccttatactgcactggccaccagagctta attttcccagcagttacagcaatgggagatagaacagtctcaatcttttg ccaaccatcaggttcctagaaaccaggtaggtgtatcccataacaagg gaggagcataccacagcccctcatttgattaattcatttgatctatctatgtt attaagtacctactaggaataaggcattgtggaaatactatacaaagat aaacattgtttagatgcttatctactttccttttcaccagaaaaacagaaa aaaaagaaacattttcttacagagtaaaaatgttctacataatcacatga gtagttcatctcagtgtttttattctttaaagttgaactatcccagtttcattct ataccattcattggataaccttgttacaacccagtcatgaaacagagca gtgtgatcagttatctgcatttaacaaatagacaaatcagtttacataaag gttatgtatgtcacccacgatgaaaagaatctgcatttgaatatgcccgt atgaatgtgggttctgtttttgcaacagagattaagtgaccatttttctaatt ttatggctatatattttcttcataaaaattggtcacatcggagaagcagtgc cacaggaaaaatgaaatgcatgtgaaagtttgtattctgattttacaaga tgagatagaaatcagaattaaagaggaatacttaggagttactaggct aatcagtgtacgaatttgtcataggtagagatttaaaggttaatatcttaa aatagaagaaaattctaaatcaatcaatcagtgagatataaactaaac agacccacttcaaagttgaaagaaatttctaggcataaattgagactag gaaatttatatcagaatagagggtgcttgacacatatatatgcttaaattg aaggacagctcagattcatttttaggagaagaaagtaaactaatgtgct cttaaagaataaaaatttattctatggtttctgtctctgatcatcaccttccat tctataaaaagctcagttactgatttgctgggtcatggtcaaaattcttacc tatttatttcatatcaactttaaaaaataaattacttgcattctatatattacta attgggaagtaatatgcctcaaatcagttttatactggattattccctatgct ttaaaccactgctctcaataaaacacttcctgattaatgtttgattattagat	

		attttagtcttgttggggatattttagtcttgttgggttagccatgctctgaag aatctgtgaaagtacagtaaagttttaataagcaataaatgtaacctttta tataaatctcagtgctaggttaacttctaataagcagacgaacatgttac ataaattataatgtctgtcttgtaaaaaagttgaggggactaaaagtttat gactctgatatggaagttgtcatattaaaaaactacattttaaaacatcaa atatttatactatttgcttttcaaataaaagcatagtgctgtttggcata	
PRRC2B	NM_013318.3	gcagatcgggagcggtgccgagaaaaatttccttactagatgacatttc atcgcaatgtccgatcgtttggggcaaattaccaagggcaaggatggg aaaagcaagtactcgactctcagcctgtttgataagtataaaggaaaat cagtagacgcgattagatcctcagttattcctagacatggcttacagagt cttgggaaagttgctgcagcccggcgcatgccaccgcctgcaaacctg ccaagcttgaagtctgaaaacaaaggaaacgaccccaacatcgtgat agtacccaaggacgggacgggatgggcaaacaagcaggatcagc aagacccaaagagttccagtgcgacggcctctcagccgccggagtc gctgccgcagccgggtttgcagaaatctgtctccaatttgcagaaaccg acacagtcaatcagtcaggagaatacaaattcagtgccaggtggacc aaagtcatgggcacagctgaatggaaagccagtaggacacgaaggt ggtttaaggggctcaagccgactgttatccttctctcccgaggaatttccg acgctgaaagcagctggagggcaggacaaggctggcaaagaaaa gggcgtcttagatctgtcgtatgggccaggaccaagcctccgccctca gaatgtgacaagctggagggagggcggtgggcgacacataatttctg ccacgtctctgagcacctccccaactgagctgggcagcaggaactcg agtacgggagatggagccccctcctcggcatgtaccagcgattctaag gacccctctctccgcccggctcagcctgtccgaaaaggggcttcacag ttcatgggaaatgtataccacccacctacataccatgacatgcttcctgc ttttatgtgttcgccgaagtcatcagaaaaccagggtacagtggaacga ggctcttttccccttcctcagctccgccttgaacctcgagttccttttagaca gttccagatgaatgaccaagacggaaaagaaaacaggctgggattgt ctcgcccactccgcccactaaggcagctggtggagcgggcaccacg gcccaccattatcaatgcggaaaacctgaagggccttgacgatctgga cgccgatgccgatgatggctgggcaggcctccatgaagaagtggact attctgagaaactgaagttcagtgatgatgaagaggaggaagaagttg tgaaggacggcaggccaaagtggaacagttgggaccctaggaggc agcggcagttgtcaatgagctctgcagacagtgcggacgctaagcgg actcgagaggaagggaaggactgggctgaagcagtgggtgcgtccc gtgtggtccgaaaggcgccagaccctcagccaccgcccaggaagctt catggctgggcaccaggccctgactaccagaagtcatcaatgggcag catgttccggcaacagtccatcgaggacaaggaggacaagccccca ccaaggcagaagttcattcagtcagagatgtccgaggcggtggagcg	42

		agcccgaaagcgccgggaagaagaggagcgccgagcccgggag gagaggctggccgcctgtgctgccaaactcaagcagctggaccaga agtgtaagcaggcacgaaaggcaggtgaggcccggaagcaggca gagaaggaagtgccctggtctccaagtgctgagaaggcatctcccca ggaaaacggccctgctgtccacaaaggctccccagaattccctgccc aagagacccccaccacattcccagaagaggcacccacagtgtcccc agcagtggcacagagcaacagcagtgaggaagaggccagagagg ctgggtcccctgcacaggagttcaagtatcagaagtcccttcctccccg attccagcgccagcagcagcaacaacagcaggagcagctgtacaa gatgcagcactggcagccggtgtacccccgccgtcccacccccagc gcacctttacccacaccacccccagatgttgggcttcgatcccaggtg gatgatgatgccttcctacatggacccacgtatcacgcccactcggacc ccggtggacttctacccctccgccctgcatccctcaggactgatgaagc ccatgatgccccaggagtccctcaatgggacaggctgtcgctctgagg atcagaactgtgtgcccccactccaagaaagaaaagtgacccccatc gactcacccccctgtgtggagcccagagggctacatggcactgcagag caagggctacccgctcccgcacccgaagtcgagtgacaccttggctat ggacatgcgtgtcaggaatgaaagctctttctctgcctcactcggaagg gcaggggcgtaagtgctcagcgcgatctctttgaggagagagggga ggagtacttgagtgcttttgacaagaaggcccaagcagactttgacag ctgtatctcttctcaaagaataggccaggagcttttgtttccaccccaaga aaatgttcaggatgcaggtgctcctgggggtcacacccaaaacctcag gtgttccccattggagcctgactttgtcccagatgagaaaaagccagag tgtggcagttgggatgttagccaccagccagagaccgctgacacagc ccatggtgttgagcgggagacaccccgggaggggacggcctttaaca tctcctcctgggacaagaacgggagccccaacaaacagccatcctcg gagcctgaatggactcccgagccccggagctccagcagccagcacc cggagcagacgggcaggacccggaggtcgggacccatcaagaaa ccagtcctgaaagccctcaaggtggaagacaaggagaaggagcttg agaagattaagcaggagctaggggaggagagtacccggctggcca aggagaaggagcagagccccacggcagaaaaggatgaggacga agagaacgatgcctctctggccaactcctccaccaccactttggagga caaaggccctggccatgccacttttggccgcgaggccaccaaatttga agaggaggagaaacctgacaaggcctgggaagccagacccccac gagagtccagcgatgttccccccatgaagagaaataactggatctttat tgatgaggagcaagcctttggggtcagaggacaggcccggggccgg ggccgtggtttcagagagttcacttttcgtggtcggcctgctggcggaaa tgggagcggcctctgtggtgggggggtcctgggggcccgcagcatcta ctgcagcagtcagcgcagcggccgtggccggggcctgcgagagtttg	

		cgcggccagaggactgccccagagccaagccccgacggagagttg ccagtgagacccatagcgagggctcagagtatgaagaacttcccaag cgccgccggcagaggggctccgagaacgggaatgaaggctcgctc ctggagagggaggagagcaccttgaagaagggcgactgcagagatt cttggcggtccaacaaggggtgctctgaggaccacagcggtctagatg ccaagagccgaggccctcgggcctttgggcgagccctccctccccgg ctgagcaattgcgggtatggacggagaaccttcgtctccaaagagtca ccccactggcagagcaaaagtccaggcagctcttggcaggaatatgg cccttccgacacatgcggatcccggcgacctacagacagagactatgt cccagattcctacagacaccctgacgcatttggtggccggggctttgag gacagccgcgcggaggacaagagatccttcttccaagatgaacacgt ggcagattctgaaaatgcagagaaccggcccttcaggagaaggcgc cccccacgccaagataagcccccctcgattccggcgcctccggcaaga gcgggagtccctgggcctgtggggacccgaggaggagccccacctg ctggcaggtcagtggccaggcaggcccaaactgtgttctggggacaa gagtggcactgtgggccgcaggtcccctgagctctcctaccagaactc ctccgatcacgccaatgaggagtgggagacggcctccgaaagcagc gacttcagcgagcggcgggagcggcgggaaggccctgggtccgag cccgactcccaggtggatggtggcctgtcgggggctagtttgggtgag aagaaggagctggccaagaggagcttctccagtcagagacccgtgg ttgacagacagagccgaaagctggagccgggagggtttggggagaa gcccgttaggccaggtggtggtgacacctcccctcgctatgagagcca acagaatgggacgcctttgaaagtgaaaagatccccagacgaggcc ttgcctggaggtcttagtggctgcagcagtgggagtggccactccccct atgccctggagcgggcagcccatgccagtgctgaccttcccgaagcct ccagtaaaaaggcagagaaggaggccaagttggctgctccgaggg caggtgaacagggagaggccatgaaacagtttgacctgaactatgga agtgccatcattgaaaattgcgggtccagccccggggaggagagtga ggtgggttctatggtgggcgaaggcttcatcgaagtcctgaccaagaa gcagcgccgcctgctggaggaagagagaagaaagaaggagcagg ccgtgcaggtgcctgtcaaaggtcgaggcctttcctcccgtattcctcctc gatttgcaaaaaagcagaacaacttatgtctggagcaaggtgacgtga ccgtgcctggcagcagcctgggcactgagatctgggagagcagcag ccaggctctccctgtgcaggccccagccaacgactcctggaggaaag ctgtcactgccttcagcagcaccgagactggctctgcggagcagggttt taagagcagccagggagatagtggcgttgacttgagtgccgagtctcg ggagtcgtctgcgacctcctcgcagcgcagctccccatatgggactctg aagccagaggagatgagcgggcccggcctggcggaacccaaggc cgacagccacaaggagcaggctccaaagccatctgagcagaagga	

		ttcagaacaaggctctggacagagcaaggagcacagaccaggacc catcggcaacgagcgttctctgaaaaacagaaagggctcggagggg gccgagcggctgcaaggggctgtcgtcccgcctgttaacggggtgga gattcacgtggactccgtgctgcctgtgccacccattgaatttggagtca gtccaaaagactccgatttcagcttgccacctggttctgcctctggtccta ctgggagtccagttgttaaacttcaggatgccttggccagtaatgcagg gttaacacagagtatccccatcctgcggcgggaccatcacatccaga gggccatcggtctctccccaatgtccttccccaccgccgaccttactctg aagatggagtctgcgcgcaaggcttgggaaaactccccccagtttgccg gagcagagctctccaggcggcgctggctcaggcatccagcctccatc ctctgtgggtgcctccagcggggtcaactacagctccttcggtggagtgt ccatgccacccatgcctgtggcctctgtagcaccttctgcttctatgccag gcagccacctcccgcccctgtacctggatggccatgtgtttgcaagtca gccccggctggttcctcaaacgatacctcagcagcagagttaccaaca ggccgccgctgcccagcagatcccgatctcccttcacacatctctgcag gcacaagctcagcttggactgaggggtgggcttcctgtgtcccagtccc aggagatcttcagctccttgcagcccttcagatctcaggtgtacatgcac cccagcctgtcaccgcccagcaccatgatcctctctgggggcacagcc ttgaagcctccatactcggcgttcccaggcatgcagcccttggagatgg tgaagccgcagtctggctcaccctaccagcccatgagcgggaaccaa gccctggtctacgagggccagctcagccaggctgctggcctgggtgcc tcccagatgttggactcccagctcccacagctgaccatgccactgcctc ggtacggctccgggcagcagccactgatcctgccccagtctattcagct gccacctgggcagagcctctccgttggggccccccgaaggattcctcc gcccgggtcccagccgccagtcctgaacaccagcagagagccctct cagatggagatgaaaggcttccactttgccgacagtaaacagaatgtc ccttcaggaggccccgtgccatcgccacagacctacaggcctagctct gctagccccagtgggaagccctctggatcagcagttaacatgggctct gtgcagggacactacgtgcaacaggcaaaacaacgagtggatgag aaacccagcctgggagccgtgaagctgcaggaggccccctcggctg cctcccagatgaagcgaaccggagcgatcaagcctcgggctgtcaa agtggaggagagtaaggcctgacagtgcctggctgccacctcgcctct ccctactgaggacggtgccgccatgcggcctcgacacagccgacact cgggagcctcaccagatccaccgtccaaatgcgtggcccagactgag agacctccctcctctccactcccgaaagctccgttgtcaaccagcttgca cccgtggatatatggcattgacccgcttgctttgatacgaaacaaaaaa gcagacgactccttcatcccatctgctcctaccgtgactgtggagtgacg cctcctgtgcagtgcagatttgccctccctgcctcctccctgtcctgccgc gcagccagggcgccttctcagcagtgcttccggcccagccgcccatcc	

		ctaggcacagtgatttggcagcagggtcattttactttgaggcttttgtttta aaatgtagccaaggtttttacaaaggggaaaggaaaagaaaacaaa aacgcaagctccatgtgtatagctgaacttttatatgtttcttgccagcccc tccgctcccttccatctctagcctctgtcctgtttagtttgatacgtcactgca gtaccttaagaggtgactcttaagaatgcatcccctcctgattcctcagct ggttcacccttgaggttatttgcaaaaagaaaaggaggttcttgagggc accgattgcgagcattctggtgcctggctccccgcctgggaagcgatg gggtgctcagagcagcaggcaggttgggggaggggggggtcata gttgggttccagctcctggcttgatgagcccagggcgcttacaggcagc ccatgaagttgatgacagttttagcatgagaatcacacagggtccctgt cctgggctcctctaaagccagtggatgtgctgggcaccagagacaaat catggagatggctgctggtggctcccaggttggcccagatggggtgag ctgacataccacaggcccatcccaggccccgtgggctctgcttctggg gctccataccctgccctgcaggggtgctgtgtttttcacacatttctttccct gaagccttctgtaacctgtcattttccttccttcctcttccggagcctgctgct ttctctggacctgtctccacctcccacacagctcatcgtgaacaccactt ggtgatggagggagtggacccgtgtgtggtccccaagtgaggccact gggagtttgtccttttcctcctttgcttcactcccagcagcagacccaggtt gtcaggacaggagggcctgagctaagcagtaggcatcagtctcgtttg tcttcagacggcgggggcaggtccagggtgaggctgggtggagggct gaccaaggtccaaagggcctgcgcagcctccgggagggcagcttct ccagccagaggcttgtgtgagccatcgtgtgctgggcttgtttttaagtaa gaaacaaggaaatcactccagattctgtcattccaaggaaagggaag gggacagttcaggtttctcagctgttcttaggggtcactgagcgtctacct cctcctccagaggaggctggctcagaacacctagaggaggggggccg gggatgcacccccccaccagaggctgccttcagcgtctcacgggtgca ggacagcgctcaggcttgggctctaagctctgtgtctagtgtagaacat ggggaaggagcatcttaggaactgctgaagtaacttcttactgctctca caattctaaggaagcgggagaacggcctcctaccaacagcgcccac cccagagctgcctgggaaagggcagttttactgaaaggtgctttactgtt cacctgcatctttcagcagctcccctcctgccctcacctggtcttttccctct ttatcccaagcctttatgcttgagtcccttccccaggggctgcccacccg acagttccaggcattccctacctgagcttcttgtctgcttttccttctcccact gcaagcggctgcttgtggggcctgggatgagccctctctgtccccaccg gccctccttgccaagccattcctgggtgagttcaggcctgcgggagcca cacattcatctccacctggacacttgagccgcatggccagacccctccc acctgatgcggtggtgcgtgtgatttgtcaaaagaaagccttctggatgc tgttaagatgtacccttcaggtgaacctggtatcagacccacagtacttg ctgtttgagaaaaaataaaaacaaaaaggtcacctgttctccagcccctt	

		ttctcttacctggtatttccttcctttctcctcccccaccccaaataaaaaaa caaaaaacactagaatttatttatatgtattgatgttgtaggtctaggtgaa aaaaaaagaagtaaatgtttcactgctctatttatatataatgtctgaatta attctgtgcaggaaaggccaggaaattgcatgtgaagttcggtgcagtc accacctgtgtgtgacctgagctgcagtctcttcgctgagatgcaggtttt aaatgagacttgggggctgagggcaggcctcaggcctcccagcgc cccaacccctccttggtctaatgaaatgcagttcttagtgcagagatgtttt aaggtgcaatatatctcttcctttcccgtggttttagagccaagctcaaggt agtaggacgtagggtcttattttgttttcaaaccccccatcctcagagcgca gatacatgcagaggcttctgccaggataccacggggccttagtggga acaggtggagaccagcacttccctttcctgctgctgaggtagggattgg ggggtcagaacccactcacttttgcctgttaaagttgccctcctgacgct ggcagctctgccttggtcactggggatgcggctcgttgctcagccacca gtggccttgcggtattgtccaccatccactagagtgggatgaagtccag agtgtgggtatacatctcagatgcccatctacccactggggacttcaatg ccagctgcatttggtttggttttcttaactgttggcttctccccacagcgttttt gttttttttaaacattcatattgttttcaaacttggaattcatagacactctgg ctctaggttccttaaggggggaaaacaaaagatgactttatttcacattca agaaaatcagttcagttccaaagctgtggtccttccagccacttctaggg acactggggaaccttgttaaacgttgacatcagtgctctccagccgtgct gtcaccctcctatcttctggatctgccttcgcgatggtcagtgacagcttct ggaagctgagcacacacaggtgcacagccatgctgtggtctggcctg ctacggcagcatggcagctctggtggagccttctcccttgccatttggttc ccctgtgccaagtagctgcaggctgcccctcaaatcttcatttgtccctttt cacttcctgcagaacaagcctgggttagagggtctgctggaaatggcct ttgaagaccaaggataccaggatgtgtgcactctgtcgtgttctgtgatg aatgggaaacgtaggcttccagaaagccagctctcttctgaaatgtga cggacctaagcaggaagtcatccaggacaggagtggctcagtgttgg ggatggacgctgtcgcccagccatgctccaccagggccaccaatgtgt agttggctggtggtcttcgggcatgtgagacctgctcttcactgtttccacc ccacttggtggcctccaggatggtagtggcaccctcagagccccatctt cagcatgttctgaagcctcagagtggaaattcctgctaaggctctgtgtg gacgcctttctcccgtgatctaaaggggacactgtactcaagcttttgac ctcatgccttgtgtagtaaaaaaggatttgggggttttgtttggttcctgag agggttgtgttttgtttttgtttccttttgtttatgttttggcctttcctctttgtctttcc atgtagaccagatatttgaaagggcagacgatggctagaggtgtaatg tgcagcttgtttatacggtattttgggaaacttaccttggatgggaaatcga atcgtggattcaccaggccggtgctggcacactcaccctcgccctttcc ctccggttcagtacctattgtttctcctttcaaatatgtgattgtactagctcttt	

		ccatatgaaagaattctccttatttaaataaaaaaagtttaaaaa	
DOPEY 2	NM_005128.3	tcccacagtgcctggcccagaagccttgctaaatatttgaacaggattg cccaatacttttctgctgtgagaatgtaagatggatccagaagagcagg agctcttaaatgattacagatacagaagctactcttcagtgattgaaaag gctttgagaaattttgagtcctcgagtgaatgggcggatctcatatcttca cttggcaaactcaacaaggctcttcagagtaacctgaggtactccttgtt gccaagacggctcctcatcagcaaaagattagctcagtgtttgcaccct gccctgcccagtggtgtccacttaaaagctctggaaacctacgagatta tctttaaaatcgtggggaccaaatggctggccaaggacttgtttctgtac agctgcgggttatttcctctcctggcacacgcggcggtgtcggtgaggc cggtgctgctcaccctgtacgagaagtacttcctcccactgcagaagct gctcctgcccagtctgcaggccttcatcgtgggcctgctgcccggccttg aagagggctccgagatctccgacagaacggatgctctgctcctgaga ctgtcgctggtggttggcaaagaggtgttttacaccgccctctgggggga gcgtcctggccagcccgtccatccgcctccctgcctcagtcttcgtggtg ggccacatcaacagggatgcccccggccgggagcagaagtacatg ctggggaccaatcaccaactcacggtgaagtctttgcgtgcctccctgtt ggactcaaatgttcttgtgcaaagaaataatctggaaatcgttctgtttttct tcccattttatacctgtctggattccaatgagagagccatccccctcctca gatctgacatcgtgcgcattctctcagccgccacccagaccctactgag aagggacatgtccctgaacagaagactgtatgcatggttactaggctc agacataaaaggaaataccgttgtgccagaatctgaaatctcaaattct tatgaagaccagtcgtcttatttttttgaaaaatactccaaggatcttttagtt gagggtttggctgagatattgcatcagaagttcatagatgctgacgtgg aggaacgccatcatgcatacctgaagccttttcgcgtcctcatcagtctg cttgacaagccagaaatagggcctcaagtggttgggaatttgtttctcga agtcatcagggccttttattcttactgcagagatgcccttggctctgatctta aacttagctacacccagagtggaaattcgctgataagtgcaatcaagg aaaacagaaatgcctctgagattgtcaaaacggtaaatttgctgataac ttctctaagcacagactttctctgggattatatgacaaggtgttttgaggaa tgctttagaccagtgaagcagcgttacagcgtgaggaacagcgtcag ccctccccccacggtctcggagctctgcgccctcctggtcttcctgctgg atgtcattcctttggaactttactctgaggtgcaaacccagtatctccctca ggtgctcggctgcctggtgcagcctcttgctgaggacatggaggcctta agtttacctgaactcacgcatgccttgaagacgtgtttcaaggtgctcag caaagtccagatgcctccttcctacctcgacacggagtccaccagcgg aacctcgagtccagtaaaaggtgaaaacggcaaaataattttggaaa caaaggcagtgattcccggtgacgaagatgcttcgtttccccctctgaa gtctgaggacagtgggatcgggctcagtgcctcgtcaccggagctctct	43

		gagcacttgagggttcctcgagtttctctggaaagggacgacgtttgga agaagggcgggagcatgcagaggacgtttctttgcatccaagagcta atcgccaactttgccagcaagaacatttttggagtacagctgacagcgt caggagaagaaagcaagtccgaggagcctgcagggaagagggac agggatgggacgcagagcctggcagccaatgattccagcaggaag aactcttgggagcccaagcccatcactgtgcctcagttcaagcagatg ctgtcagacttgttcacagcacgagggtctccattcaagacaaaaagtt cagagtcaccatcgtcttcgcccagcagccctgccaggaaaaacggg ggagaatgggatgttgagaaggtggtcattgacctgggggttccagg gaggaacgcagggaggcctttgccgccgcctgccacctgctgctgga ttgtgccactttccctgtctacctgtccgaggaagagaccgagcagctct gtgcaacgctcttccagctgccaggagccggtgattccagttttccatctt ggctgaagtccctcatgactatttgctgctgtgtgactgactgctacctcc agaacgtggccatttccactctgctggaagtgataaaccattcccagtc cctggcgcttgtcattgaagacaagatgaaacgctataagagctctgg acacaaccctttttttggcaagctgcagatggtgacggttcctcccattgc tccagggatattgaaagtcattgcagagaaaacagatttctatcagagg gtggctcgtgtgctttggaatcagctgaacaaagagacccgggagcat cacgtcacctgcgtagaattgttctaccggctgcactgcctggcccctac ggccaacatctgcgaggacatcatctgccatgccctcctggaccctga caagggaacaaggctggaagctctgtttagattttccgtgatctggcatc tgacaagagagatccaaggcagtcgagtaacatctcacaatcgctcct ttgataggtccttgtttgtcgtgctggacagcctggcctgcacggatggtg ccatcggtgcggcagcccagggctggctggtgcgtgcgctctccctcg gggacgtggctcgcatcctcgaacccgtgctcctgctgctgctgcagcc aaaaacccagagaacctccatccactgcctcaagcaggagaactcg gccgatgacttgcaccgttggtttaacaggaagaaaacctctttcagag aggcatgcgcagtgcccgagcctcaggagagcggctctgaagagca cctgcctctgagccagttcaccacagtggaccgtgaagccatttgggcc gaagtggagaaggagcccgagaagtacccgctgcgaggcgagctg agcgaggaagagctgccctactacgtggagcttccagacaggacgg cccacggcgccccggacagcagcgagcacaccgagtctgcagata caagctcctgccacacggacagcgagaacacgtcctccttctcctccc cttcccacgacctgcaggagctgagcaacgaagagaactgctgtgca cccatccccatgggggcagggcgtaccccaagcgctcggccctgct ggcggccttccagtcagaaagcttcaaggctggggccaagttaagcct ggtgcgggtggactcggacaagacgcaggcttctgagtcgttctccag cgacgaggaggcggacttggagctccaggccctcaccacatccagg ctgctaaagcagcagcgggaaaggcaggaggccgtcgaggccttgt	

		tcaagcacatcctgctctacctgcagccctacgactctcggcgggtcct ctatgccttctcggtgctggaggctgtgctcaaaaccaaccctaaggaa ttcatcgaggctgtgtccaggactagcatggataccagctccaccgcg cacctcaacctcatctccaacctcctcgctcgccaccaggaggccctc attggccagagtttctacggaaagctccagacccaggtccccaacgtg tgcccccactctctgctcctggagctgctcacctacctctgcctgagcttc ctgcgctcctactacccttgctatttgaaggtctcgcaccgagacattctc ggcaaccgggacgtgcaggtcaaaagtgtcgaggttttgatcaggata atgatgcagctggtctcagtggccaagtcttcggaagggaagaacgtg gagttcatccacagcttgctgcagaggtgcaaagttcaggagtttgtcct gctctccctgtcggcgtccatgtacacgagccagaagcgctacgggct ggccaccgcccaccacggcagggccctgccagaggacagcctctttt gaggagagtctcattaacttgggtcaggaccagatctggagtgagcac ccgctgcagattgagctgctgaagctgctgcaggtgctgattgtcttgga acaccacctgggtcgggcccatgaggaggcggaaaaccagcccga cctgtcccgggagtggcagagagccctgaacttccagcaggccatca gcgccctgcagtacgtgcagccccacccctcacctcccagggtcttct ggtctctgcggtggtgaggggtctgcagcccgcctacggttacggcatg catccggcctgggtgagcttggtcacgcattccttgccctacttcggaaa gtccctgggctggacggtgacacccttgttgtccagatttgcaaaaactt ggatgacttggtcaagcagtatgaaagcgaatctgtgaagctctctgtc agcacaacctccaagagggaaaacatttctccagattatccactacc cttctagaaggtctaacgaccattagtcatttttgtcttttggaacaagcca accaaaacaaaaagaccatggctgcaggtgatcctgccaacttgagg aatgccagaaatgccattttggaagagctgcctcgaactgttaacacca tggcccttctctggaatgttctcagaaaggaggagactcaaaagagac ctgtcgatctcctaggggccacgaagggatcctcttccgtttactttaaaa ccaccaaaaccataagacaaaaaattttagacttcttaaaccccttgac ggcccatcttggggttcagttgacagcggctgttgcggcagtgtggagc agaaagaaagcccagcgtcacagtaagatgaagattatcccaacgg caagtgcatcccagctaacccttgtcgacttggtgtgtgcactcagcacc ctgcagactgacacgctgctgcacctggtgaaggaggtggtgaagag gccaccccaagtcaaaggggtgatgagaaatcgcccctagtggac attcctgtgttgcagttttgctatgcttttctccaaaggctcccagtaccagc cttgcaagagaacttttcttcactgttgggagtattgaaagagtctgtaca gttgaatctagccccacctgggtattttctgcttctcagcatgctgaatgac tttgtaacaagaactcccaacctggaaaacaagaaggaccaaaaag acctgcaggaaatcactcagaaaatcctagaagctgtggggaacatt gccggctcttccttggagcaaaccagctggctaagcagaaacctgga	

		agtgaaggcccaacctcaggcctctctagaagaatctgatgctgagga ggacctgtatgatgctgctgcagcttcagcaatggtgtcttcatccgccc cgtcggtgtacagcgtgcaagccctctctctcctggcagaggtactggc ttccctcctggacatggtttatcgaagtgatgagaaggagaaagctgtg ccgttaatctcccgtctgctttactatgtttttccatacttacgcaaccacagt gcctacaatgctcccagcttccgggctggcgctcagctgctgagctccc tgagtggctatgcctacacaaagcgagcctggaggaaggaggtcctg gagctgtttctcgaccccgctttctttcagatggatacttcctgtgttcattgg aagtccattattgaccatcttttgactcatgagaaaacaatgtttaaggatt taatgaacatgcagagcagttctttgaaactattctcaagttttgaacaga aagccatgctgttaaagcgccaggcttttgctgtcttcagtggagaactt gatcaataccacctttaccttccactgatacaagaacgcctgacagac aatctcagagttggacagacatccatagttgctgctcagatgtttctttttt cagagttttgctgctaagaatatctcctcaacatttgacttcattgtggcca ataatggtctctgaattgattcagacattcacacagcttgaagaagatct aaaagatgaagatgagtcattgagaagcaccaacaaagtaaacag aacgaaagtttcagtcccggatgcaaatggaccctcagtgggggaga taccccagagtgaactcatcttgtatttatcagcttgcaaattcttggacac agcgctttcttttccacctgacaagatgccattatttcaaatttataggtgg gcatttattccagaagtggacacagagggccctgccttcctgtcggatgt agaggagaatcaccaagaatgcaaaccccacactgtcaggattctag aacttctaaaattaaagtttggggaaatcagtagctctgatgagatcacc atgaagagtgaattcccgcttctgcgccaacattctgtttccagcatcag gcagttgatgccattcttcatgactctaaatggtgcatttaagacccaga gacagctgcctgctgatagcccaggaactccattcttggactttcctgtc acagatagcccaaggatcttaaaacaactggaagaatgcatcgaata tgattttctggaacatccagaatgttaaccatgtgagagagaatatgttta atccatgtattggtactttactgaaaaccaggttatattctaaagaagaaa gaaggcaggatagtgcttttgaacaagcctatttccattttgaaagtagat ttcaggctaggtgcggtggctcacacctgtaatctcagcactttgggagg ccaaggcaggcagatcacttgaggtcaggagttcgagaccagcctga ccaacatggtgagaccctgtctctactaaaaatacaaaaattagctgg gtgtggtggcggcgcctgtaatcccagctacttgggaggctaaggcat gagaattgcttgaacccaggaggtggaggctgcagtgagccgagatc acgacactgcactccagctgtgtgacagaatgagaccatctccaaaa aaaaaaaaaagtagatttcagataatttactgttcagcaacaggacac acctccctaaatgccttgtaatatatttgaatctgattctgcatttcttcctca atttatgtaatgaaaataaaattaatatatcatctaacagtagcacaaaa tttgtaatatgaagtaaagtatgaagataatgaagaagttgttttctttgttg	

		aagcagttatatgggtctttctcagtatatttctcttttctctaaaagtttaaac ttattaaaagaatgttatttttaacctttcaaaaaaaaaaa	
NDUFB 11	NM_019056.6	gctctggccggccccggcgattggtcaccgcccgctaggggacagcc ctggcctcctctgattggcaagcgctggccacctccccacacccttgc gaacgctcccctagtggagaaaaggagtagctattagccaattcggc agggcccgctttttagaagcttgatttcctttgaagatgaaagactagcg gaagctctgcctctttccccagtgggcgagggaactcggggcgattgg ctgggaactgtatccacccaaatgtcaccgatttcttcctatgcaggaaa tgagcagacccatcaataagaaatttctcagcctggccgaaaatggtt ggccccacgaagccacgacaactggaggcaaagagggttgctcaa cgccccgcctcattggaaaaccaaatcagatctgggacctatatagcg tggcggaggcggggcgatgattgtcgcgctcgcacccactgcagctg cgcacagtcgcatttctttccccgcccctgagaccctgcagcaccatctg tcatggcggctgggctgtttggtttgagcgctcgccgtcttttggcggcag cggcgacgcgagggctcccggccgcccgcgtccgctgggaatctag cttctccaggactgtggtcgccccgtccgctgtggcgggaaagcggcc cccagaaccgaccacaccgtggcaagaggacccagaacccgagg acgaaaacttgtatgagaagaacccagactcccatggttatgacaag gaccccgttttggacgtctggaacatgcgacttgtcttcttctttggcgtctc catcatcctggtccttggcagcacctttgtggcctatctgcctgactacag gtgcacagggtgtccaagagcgtgggatgggatgaaagagtggtccc gccgcgaagctgagaggcttgtgaaataccgagaggccaatggcctt cccatcatggaatccaactgcttcgaccccagcaagatccagctgcca gaggatgagtgaccagttgctaagtggggctcaagaagcaccgcctt ccccacccccctgcctgccattctgacctcttctcagagcacctaattaaa ggggctgaaagtctgaaaaaaaaaaaaaaa	44
ND4	NC_012920.1	atgctaaaactaatcgtcccaacaattatattactaccactgacatgactt tccaaaaaacacataatttgaatcaacacaaccacccacagcctaatt attagcatcatccctctactatttttttaaccaaatcaacaacaacctattta gctgttccccaacctttttcctccgacccccctaacaaccccccctcctaata ctaactacctgactcctacccctcacaatcatggcaagccaacgccac ttatccagtgaaccactatcacgaaaaaaactctacctctctatactaat ctccctacaaatctccttaattataacattcacagccacagaactaatca tattttatatcttcttcgaaaccacacttatccccaccttggctatcatcacc cgatgaggcaaccagccagaacgcctgaacgcaggcacatacttcc tattctacaccctagtaggctcccttcccctactcatcgcactaatttacac tcacaacaccctaggctcactaaacattctactactcactctcactgccc aagaactatcaaactcctgagccaacaacttaatatgactagcttacac aatagcttttatagtaaagatacctctttacggactccacttatgactccct	45

		aaagcccatgtcgaagcccccatcgctgggtcaatagtacttgccgca gtactcttaaaactaggcggctatggtataatacgcctcacactcattctc aacccccctgacaaaacacatagcctacccctttccttgtactatccctatg aggcataattataacaagctccatctgcctacgacaaacagacctaaa atcgctcattgcatactcttcaatcagccacatagccctcgtagtaacag ccattctcatccaaaccccctgaagcttcaccggcgcagtcattctcata atcgcccacgggcttacatcctcattactattctgcctagcaaactcaaa ctacgaacgcactcacagtcgcatcataatcctctctcaaggacttcaa acttactcccactaatagctttttgatgacttctagcaagcctcgctaacct cgccttacccccccactattaacctactgggagaactctctgtgctagtaa ccacgttctcctgatcaaatatcactctcctacttacaggactcaacatac tagtcacagccctatactccctctacatatttaccacaacacaatggggc tcactcacccaccacattaacaacataaaaccctcattcacacgagaa aacaccctcatgttcatacacctatcccccattctcctcctatccctcaac cccgacatcattaccgggttttcctctt	
MORF4L1	NM_001265603.1	cggcgtgccctggggcggcgcgggcgcaggggcgcgtgcgcggcg ggctgtcgttggctggagcagcggctgcgcgggtcgcggtgctgtgag gtctgcgggcgctggcaaatccggcccaggatgtagagctggcagtg cctgacggcgcgtctgacgcggagttgggtggggtagagagtagggg gcggtagtcgggggtggtgggagaaggaggaggcggcgaatcactt ataaatggcgccgaagcaggacccgaagcctaaattccaggaggtt gggatgaatgggttccggagagcagagtactcaaatacgtggacacc aatttgcagaaacagcgagaacttcaaaaagccaatcaggagcagt atgcagaggggaagatgagaggggctgccccaggaaagaagacat ctggtctgcaacagaaaaatgttgaagtgaaaacgaaaaagaacaa acagaaaacacctggaaatggagatggtggcagtaccagtgagacc cctcagcctcctcggaagaaaagggcccgggtagatcctactgttgaa aatgaggaaacattcatgaacagagttgaagttaaagtaaagattcct gaagagctaaaaccgtggcttgttgatgactgggacttaattaccaggc aaaaacagctcttttatcttcctgccaagaagaatgtggattccattcttg aggattatgcaaattacaagaaatctcgtggaaacacagataataag gagtatgcggttaatgaagttgtggcagggataaaagaatacttcaac gtaatgttgggtacccagctactctataaatttgagagaccacagtatgc tgaaattcttgcagatcatcccgatgcacccatgtcccaggtgtatggag cgccacatctcctgagattatttgtacgaattggagcaatgttggcttata cacctctggatgagaagagccttgctttattactcaattatcttcacgatttc ctaaagtacctggcaaagaattctgcaactttgttcagtgccagcgatta tgaagtggctcctcctgagtaccatcggaaagctgtgtgagaggcactc tcactcacttatgtttggatctccgtaaacacatttttgttcttagtctatctctt	46

		gtacaaacgatgtgctttgaagatgttagtgtataacaattgatgtttgtttt ctgtttgattttaaacagagaaaaaataaaaggggtaatagctccttttt tcttctttctttttttttttcatttcaaaattgctgccagtgttttcaatgatggaca acagagggatatgctgtagagtgttttattgcctagttgacaaagctgcttt tgaatgctggtggttctattcctttgacactacgcacttttataatacatgtta atgctatatgacaaaatgctctgattcctagtgccaaaggttcaattcagt gtatataactgaacacactcatccatttgtgcttttgtttttttttatggtgctta aagtaaagagcccatcctttgcaagtcatccatgttgttacttaggcatttt atcttggctcaaattgttgaagaatggtggcttgtttcatggtttttgtatttgt gtctaatgcacgttttaacatgatagacgcaatgcattgtgtagctagtttt ctggaaaagtcaatcttttaggaattgtttttcagatcttcaataaatttttttctt taaatttcaaagaacaaaaaaaaaaaaaaa	
MRPL19	NM_014763.3	gtagtcttgacgtgagctagctggcatggcggcctgcattgcagcggg gcactgggctgcaatgggcctaggccggagtttccaagccgccagga ctctgctccccccgccggcctctatcgcctgcagggtccacgcggggc ctgtccggcagcagagcactgggccttccgagcccggtgcgttccaac cgccgccgaaaccggtcatcgtggacaagcaccgccccgtggaacc ggaacgcaggttcttgagtcctgaattcattcctcgaaggggaagaac agatcctctgaaatttcaaatagaaagaaaagatatgttagaaaggag aaaagtactccacattccagagttctatgttggaagtattcttcgtgttact acagctgacccatatgccagtggaaaaatcagccagtttctggggattt gcattcagagatcaggaagaggacttggagctactttcatccttaggaa tgttatcgaaggacaaggtgtcgagatttgctttgaactttataatcctcgg gtccaggagattcaggtggtcaaattagagaaacggctggatgatagc ttgctatacttacgagatgcccttcctgaatatagcacttttgatgtgaatat gaagccagtagtacaagagcctaaccaaaaagttcctgttaatgagct gaaagtaaaaatgaagcctaagccctggtctaaacgctgggaacgtc caaattttaatattaaaggaatcagatttgatctttgtttaactgaacagca aatgaaagaagctcagaagtggaatcagccatggcttgaatttgatat gatgagggaatatgatacttcaaaaattgaagctgcaatatggaagga aattgaagcgtcgaaaaggtcttgattctgagaatgaatttggttagttgc agaagatacattggctctaagaggatatattttgagaccaatttaatttca tttataagaacatagtaattaagtgaactaagcattcattgttttattaatac ttttttttctaaaataaaacttgtacaccagtttattactctaaaaagagaatt acacatgccaaatggaccaatgtccatttgcttattggaggcaaagcta caatagaagtcagagcatcaccagaatggtctttaatgagcatggaac ctgagcaaagggaataggtgggatgaatttttttttttaattgtgaaacaatt cataagcacaatatgatttacagaataataaacattcatgtacccactat caggttaagaaatagaacatttattaatatgtaggaatgttaagaaataa	47

		aacatttaataagatctcagaagactccagtaaatctgcaattgtatctct ctccttttaaatgtaaatatcatcttgacttgttaattattcccttgcatttctttt agtttactgccaacacatatattcttcaacaatatatttaattttgaaaaac ctgaaaaaaaaaacctgttagcaagtataaaggggcagtattactatt attgcatgaaggcttcaagggaaacgttacagtctttgggtcatagtctg gcttcagcttcctctgagagtttacagaggccaattttgagcaaattcatg gctaaggttatgagtgagttctgctaaacagaaggctcaccacaaggt atctggcaggattatactgggtagctggatgttgcagaaatgtggttaga ggaagtaaactgtttttgatgctcacagcatgatgaatcaaactctgtat cttaggattaggttaaaacaataccttggtatgatatgagtgttgttgctg atccatgcagcatggattggaaagctggggtataagcacacatgctaa agaaaaacatgtaatttggtccatactcacctggatatactgttcctcag gttaaaaaatacagtactatcctaaatcttgaaggcaactctcagcctat ccattgagttaccttcagatctgccctctggttcctagctgtcttgggacta acttctttcctgcgctcagctgttttctggattccatgttttccattttattgagta ctaacttgttttgctgcagcacatcctttggtagcttctagaggaagtttgtg tggaggtaaaatttttgagaccttgcatgtctcatgtttgattgatactttata cgtttaggtaggaggtaattttccttcaggactttaaaaatattgttgctcca ttttctttgtttctattgttgtattgagaaatccaatgccattttgatttccccatc ataaatttcatgatgatgtgtcttggtgtgggtctatatttatccattgtattgg gttttaggtgaacccttccagatagtaactcatttctgtcagttctgggaaa cacttagcattggttgatgatttattctctgctgctttgttctcccaactattattt ggatgttggatatccagcactgggtatctattttcttacctccctcccttgac cccagtctctgtttttagctctttagctcaatcttccaactctttgctattgtatt ttaaaatcttaagacccccttcttgatttgtagaagttccttttcttacaaccaa aaagcctttatctatggatttgttcacagataaggggtattcaatatagtgt attttttttttcatttaaaattgtttgcgcatctatttcctccaaatttctttctgtattt atttttttgttgtctatatttcagacttttccaggatatctgataatctttggctgtc ttcttatggttgaaagagggactaaaaagcttggaaagcctttgggttgt gggaaggggctgtctttaggattatctgaatgggctttttgggagtcccct cctccacatgaatattttggttttgtcagattccctagaatagaggcttcca atctccttcctggaggggtctgtccaggaaggagattgtctaggggtctg tcagacagcagctttcagctacttccttgatctttttcactaatgattatatag tcatctaactactgtcaacaagtaatagatatcctatccttcacttgtttaga ttatttgctgagataacctctcaaaagaacctctcaaaataaaaggttaa caagagcctatatcttatatttttcttctctttatcttgttagaagatagctatta aaacctgttctttttctgtcttgataaacacacttcaatcttggtagaatggt agatgggacagtatattttaggacctaaagctctgcaaatgtatgatcag cttgtaagtacaggtgctcaaaaacatgtaaacaatcatgctttttactct	

		gtaggaatatctttaaaattcttgtgaatttttccccagaagtaaagcaaat cttcccccagaaataaaattaaatgtgcataatctaaagctttttttttttatt gtggtaggatatatatataaaacataatttgccattgtaaacattttaaatttt acaagtcagaggcattaattacatcacaatgttgtgaaattattactacta tttccaaaattttctcatcaccccaaactgaaactctgtaactgttgagca ataacctcattcctgtatctctcccaaccccaggtaacctcaaatctttcttt ttatctttgagacaaggtctcattctatcactcaggtaggagtgcagtggt gtgatcatagctcattgcagcctcaaaatcctgggctcaagcaatcctc cttgagtagctaagactataggcacacattaactgcgcctggctgatttt gttttttgtagagatgtggtcttgctatgtttcccatgctggtcttgagttcctg gcctcaagcagtccttaagattcatccatgttgtggcatgtgtcagaatttc atttgtttttatgactaaataatattccattgtatgtatatacattttgttcatcca tcttctgatgaacactgggatatgtctacctttttggctattgtgaataatgct gcagtaaacattgacataacaagtatgtatttgattgcctgtttctaagttct tttgggtatacatcttgagtagaattgctagataatgtcatgttttatttctctt gtgatttcttcttcgatcccctggttgagtgtgttaatttctacatgtttatgaat ttcccactgtttttttgttattgatttccaagttcattccattgtgattagagaag atacttagtatgattttaatgtttttgagaattggtgtgtggcctgatagatgg tctgtcctggagaatgttcctcatacacttgagcaaaatatttatcatgcta ttgttgactgtagttttctatatgtctcttaggtcaaggtggtttacaatgtgtt aaggttctctttttttaaaaaaatttttgcacagagtatctttttctatgtgttcc atgtatttgtgtctttggagctatagtctcttgtagacagcatatcactatctt gttttgttttgtttttttctgtccattctgccaatttctgccttttgattggaaaattta atccatttgcatttaaagtaattaaggaaggactttcttctaccatttaaca cttcttctatatgtcatatacttttttggcccctcatttcctctttatggccttctttt ctgttttttttgtagtgaactagtctgattctctttccactccccttttgtgtatatttg ttagatgttttatttgtggttgctatggggattatagttaacatcctacactta aaacaatctaatttaaactgataccaatttaccttcaatagcatacaaaa tctctactcctgtaaagctctgcccctgccccccttatgttattgatggcac aaattgcctaataaataatttatagttatttgtatgagtttgtctttttaaatcatt taggaaataaaaagtggagttagaaaacagtatgatagtaatactgac ttttatatttgtcaatatatttatcttattttggatccttatttcattatatagatttg agttactgtctagtgcccttccatttcggcccaaaggattcccttatgcattt cttgcagggcaagtctaattgtaataaactccctcagcttttgttttatctga gaatgtcttgatttctcccttatttttgatggataattttgccagatacatgaat ttttggtaacagtatttttctttcagcactttaaatatgtcatcccactaccttct gacttcatggtttctcatgagatattagatgttataaaatttgaggattcctc attcttgatgagtcagttctgtcttattgcttttcggatttgctcagcttttgtcttt tgacagtttgattataacgcggctcagtgtgggtctctgagtttatcccact	

		tagagtttgttgagtttcttggagtcatagatttatgtcttttatcaaattttgga catatttggctattatttcttcaatttttttcactgcttctttctttttccttctgaaata ttcttaatgtatatgttggtctgtttgatgctgtctcaccagtttcttaggctgtg ttctcttttgttcctcagacttgattattgcagttgccccttcttttttatttttttcaagt ttgttgattcttctccctgttcagatcaactgttgaactcctctagtgaatttatt tcagttactgtacttttcagctccaagatttatctttggttccttttttataacgtct gtgtctttattgatattctcattttgttcatatgtctctttcttcctttagttctttgtcc atgttttcctttagctctttgggcttatttaagacaattgtttaaagtctttgcat agtaagtccaatgtctgtgtttcttcagggatggttttcattattttgttttcaat gagccatactttcctgtgtctttgtatgctgtctttttgttgttgaaaactgtatg tttgaacatcataacgtggtggccctgaaaatcagatattccccccttcct gagagttagttttatttttattattgaagattgtagcagtctattgctacatgtg cagtcatttccaaactatttttgcaaagactgtattccttctgtgtgtcatcac tgaagtctctgttccttagtttgtgtttaatagtttgacatagatttccttgaaa ggagttaaaactagcagaaaaatctctctcccagtctttccagtctttgta gattggttctgtgctgggcttttccattaatacttagccaggcttgtactgag cctaacaatcaggcccaaaagcgtagggtctttgcagatcttgtctgag catgcttcttgctgtgtatgcacgtagttttctaaatctccctgtatgtgctgtt gaatattctaatttcccaaagaaactcctttgcagctttttctcacagaaca tagatggtttttggatatcttgaccatagtctttcgacccaggtgtttgcggt tgttagttcaccttacacttttttcaagcattgcctactgcttacgatgagtgc tctgtcaatcctttaagtagccccagacaggctaccagagacttaaaca agaatttgtaagttctgctcagcttcctctagaaatggggatcagggtcc aagacagaatgcagttgctgatttcaagactgctgcaacaccaggga gcttgtgggggaagggcaagcagaaatgtcacaaagctttcttgccatt ttaaagttgcctgttcttgactcagcatttgcttcattgctataaacttttact gtttttcagagttctgataaaattggctatgcctgttcctgctttaaaaaatat atatatatttttttagggattggggtctcactatactgaccaggctggtcttga acttctggcctcaagccatcctctcatttcagcttcccaaagtgctgcaatt acacgcgtgaaccaccacacccagcccctgcttgtttttcaatgtgccta ctccaccatgttgctcaagtatgtatattttctaaactaccttgtagtgttgtg atgggaaataaatccctgagccttttgaataactcagagagatcaaaa acttagtttatcctattcgaaggattagaaaaatgatatatctttcacttttttc agggataggctcctcattagaaggctcctatgtgccgatgctgtacaag acatttcatttctcttaatgtttacaacaagcttgttgccaaggctgatcttg aactcctggcctcaaacgatcctcccagctcagtctcacaaagtgttgg gatgtctggccaactaatgactatcttaactcttgtgtttcaatgtttatgcct tcttttatcttgactgattgtatgactatgtcttctagaacaatgttgaacaga aatggtgagagcagacatccttgctttaatatttcaccattatatatgatgtt	

		aggtatagatttttctcacagatgcctttatcagattgaggaatttatattcc tactttgccgaaaggtttttgtagtatgaggggtgctgaattttgtcaaac actttttcggtaataattgagatgattggttctgcagtcatcgagatgtgga ttttctcctttattctgttcgtgagtgattacactggttgactaatgttaaaaca accttactttccaggaataaaccctattatctttttataca	
PSMC4	NM_153001.2	tgcgggtacggacagcgcatgagcttatgttgagggcggagcccaga ccagcccttcgtcctatcctgcccttccagcacctctcagccgtaacttaa actacacttcccagaagcctcctcagccagggacttccgttgtcgtcag cggaagcggtgacagatcatcccaggccacacagaggccggcttgg tcactatggaggagataggcatcttggtggagaaggctcaggatgag atcccagcactgtccgtgtcccggccccagaccggcctgtccttcctgg gccctgagcctgaggacctggaggacctgtacagccgctacaagga ggaggtgaagcgaatccaaagcatcccgctggtcatcggacaatttct ggaggctgtggatcagaatacagccatcgtgggctctaccacaggctc caactattatgtgcgcatcctgagcaccatcgatcgggagctgctcaag cccaacgcctcagtggccctccacaagcacagcaatgcactggtgga cgtgctgcccccccgaagccgacagcagcatcatgatgctcacctcag accagaagccagatgtgatgtacgcggacatcggaggcatggacat ccagaagcaggaggtgcgggaggccgtggagctcccgctcacgcat ttcgagctctacaagcagatcggcatcgatccccccccgaggcgtcctc atgtatggcccacctggctgtgggaagaccatgttggcaaaggcggtg gcacatcacacaacagctgcattcatccgggtcgtgggctcggagtttg tacagaagtatctgggtgagggcccccgcatggtccgggatgtgttccg cctggccaaggagaatgcacctgccatcatcttcatagacgagattgat gccatcgccaccaagagattcgatgctcagacaggggccgacaggg aggttcagaggatcctgctggagctgctgaatcagatggatggatttgat cagaatgtcaatgtcaaggtaatcatggccacaaacagagcagaca ccctggatccggccctgctacggccaggacggctggaccgtaaaatt gaatttccacttcctgaccgccgccagaagagattgattttctccactatc actagcaagatgaacctctctgaggaggttgacttggaagactatgtgg cccggccagataagatttcaggagctgatattaactccatctgtcagga gagtggaatgttggctgtccgtgaaaaccgctacattgtcctggccaag gacttcgagaaagcatacaagactgtcatcaagaaggacgagcagg agcatgagttttacaagtgacccttcccttccctccaccacaccactcag gggctggggcttctctcgcacccccagcacctctgtcccaaaacctcat tccctttttttctttacccaggattggtttcttcaataaatagataagatcgaat ccatttaatttcttcttagaagtttaactcctttggagaatgtgggccttgaat aggatcctctgggtccctcttaatctgacagatgagcagacgaggtgca tggcctgggttgcagcttgagagaaccaaaatattcaaaccagatgac	48

		ttccaaaatgtggggaaagggatggaaaatgaacctgagatggagtc cttaatcacgggataaagccctgtgcatctccctcatttcctacaggtaa aagacagtaaagaaattcaggtcacaggccttgggagttcataggaa ggagatgtccagtgctgtccagtagaacttt	
SF3A1	NM_005877.5	ggtcccggaagtgcgccagtcgtaccttcgcggccgcaactcgctcgg ccgccgccatcttgcgagctcgtcgtactgaccgagcggggaggctgt cttgaggcggcaccgctcaccgacaccgaggcggactggcagccct gagcgtcgcagtcatgccggccggacccgtgcaggcggtgcccccg ccgccgcccgtgcccacggagcccaaacagcccacagaagaaga agcatcttcaaaggaggattctgcaccttctaagccagttgtggggatta tttaccctcctccagaggtcagaaatattgttgacaagactgccagctttg tggccagaaacgggcctgaatttgaagctaggatccgacagaacga gatcaacaaccccaagttcaactttctgaaccccaatgacccttaccat gcctactaccgccacaaggtcagcgagttcaaggaagggaaggctc aggagccgtccgccgccatccccaaggtcatgcagcagcagcagca gaccacccagcagcagctgccccagaaggtccaagcccaagtaatc caagagaccatcgtgcccaaagagcctcctcctgagtttgagttcattg ctgatcctccctctatctcagccttcgacttggatgtggtgaagctgacgg ctcagtttgtggccaggaatgggcgccagtttctgacccagctgatgca gaaagagcagcgcaactaccagtttgactttctccgcccacagcaca gcctcttcaactacttcacgaagctagtggaacagtacaccaagatctt gattccacccaaaggtttattttcaaagctcaagaaagaggctgaaaa cccccgagaagttttggatcaggtgtgttaccgagtggaatgggccaa attccaggaacgtgagaggaagaaggaagaagaggagaaggaga aggagcgggtggcctatgctcagatcgactggcatgattttgtggtggtg gaaacagtggacttccaacccaatgagcaagggaacttccctccccc caccacgccagaggagctgggggcccgaatcctcattcaggagcgc tatgaaaagtttggggagagtgaggaagttgagatggaggtcgagtct gatgaggaggatgacaaacaggagaaggcggaggagcctccttcc cagctggaccaggacacccaagtacaagatatggatgagggttcag atgatgaagaagaagggcagaaagtgccccccacccccagagacac ccatgcctccacctctgcccccaactccagaccaagtcattgtccgcaa ggattatgatcccaaagcctccaagcccttgcctccagcccctgctcca gatgagtatcttgtgtcccccattactggggagaagatccccgccagca aaatgcaggaacacatgcgcattggacttcttgaccctcgctggctgga gcagcgggatcgctccatccgtgagaagcagagcgatgatgaggtgt acgcaccaggtctggatattgagagcagcttgaagcagttggctgagc ggcgtactgacatcttcggtgtagaggaaacagccattggtaagaaga tcggtgaggaggagatccagaagccagaggaaaaggtgacctggg	49

		atggccactcaggcagcatggcccggacccagcaggctgcccaggc caacatcaccctccaggagcagattgaggccattcacaaggccaaa ggcctggtgccagaggatgacactaaagagaagattggccccagca agcccaatgaaatccctcaacagccaccgccaccatcttcagccacc aacatccccagctcggctccacccatcacttcagtgccccgaccaccc acaatgccacctccagttcgtactacagttgtctccgcagtacccgtcat gccccggcccccaatggcatctgtggtccggctgcccccaggctcagt gatcgcccccatgccgcccatcatccacgcgcccagaatcaacgtgg tgcccatgcctccctcggcccctcctattatggcccccccgcccacccccc catgattgtgccaacagcctttgtgcctgctccacctgtggcacctgtccc agctccagccccaatgccccctgtgcatcccccacctcccatggaaga tgagcccacctccaaaaaactgaagacagaggacagcctcatgcca gaggaggagttcctgcgcagaaacaagggtccagtgtccatcaaagt ccaggtgcccaacatgcaggataagacggaatggaaactgaatggg caggtgctggtcttcaccctcccactcacggaccaggtctctgtcattaa ggtgaagattcatgaagccacaggcatgcctgcagggaaacagaag ctacagtatgagggtatcttcatcaaagattccaactcactggcttactac aacatggccaatggcgcagtcatccacctggccctcaaggagagag gcgggaggaagaagtagacaagaggaacctgctgtcaagtccctgc cattttgcctctcctgtctcccacccctgccccagacccaggagccccc ctgaggctttgccttgcctgcatatttgtttcgctcttactcagtttgggaattc aaattgtcctgcagaggttcattcccctgacccttccccacattggtaag agtagctgggttttctaagccactctctggaatctctttgtgttagggtctcg atttgaggacattcatttcttcagcagcccattagcaactgagagcccag ggatgtcctacaggatagtttcatagtgacaggtggcacttggctaatag aatatggctgatattgtcattaatcattttgtaccttgacatgggttgtctaat aaaactcggacccttcttgtgaaatcagttaaataagacttgtctcggtc acctgtgccctgtccagactcgaggcagtggtaacactgcacagtgct atgtggcttctctttgaggatttttgggttttgtaactaaattcttgctgccctc atacttttttatgtattagaatcatattcgtattgccctttttaaaacattgggatc ctccaaaggcctgccccatgtatttaacagtaatacaggaagcatggc aggcaccatgcaaaccaaggatggatggtgcagtccctgtgtcagtg ggcggtggtttcctgctggcctggaatcactcatcacctgattgattggct ctgtggtcctgggcaggtgcctcataggtgtgtggatatgatgacgtttctt taaaatgtatgtatttaacaaatacttaattgtattaaggtcatgtaccaag gatttgataaagtttaaataatttactctctacttttatccattttatccattttaa ctcatgtaatcctcatgtgagtattcctgtttaacacttgagtaaactgagg cacagagaacataagttgcatgccatagtcacacactgtgaaagtga aaagagaatgtgtgcaaaacacgtcacagtcctggtttctgagtaaag	

		gcaggctgttatctttagaatcaagctatcacagggagataggcaatgc tgtgggtgttggaggaaggtgagagcctgttgctaacaatttcctggtttt aaagctaaggctgattttattgggaagatctcacatgtgtggcccctg agagttcccagtgccttttatttgcagtccttccatttggacctcctagctgc cccatcaggtcatctccagggctcagaggggtgagaccatttcccaag gtcacagaaccagctctctagtcaccaccctgcctctccctctcaccca gagtcagtaccagttttatggctttattacaaactgctgggtccctcccattt tcaacttgattgatgggatgtcatcccttatcctgtctgacatttgcctctgg cctggttgctagaagtttgccccaggggcaagagttgaaatttggcttcc tgaggtgggctttgtggtttgcgtccctaaagtgagcccactactggttgc ttgtccatggccaacaccagaaatcccctgagcactacctgggtctcatt ccaagaaggaagagggtcaggagacctggggagtctcatattccaa gttcttctttctttctgggagcagtgggcagttcatggtgttagggcactca cccccacagactggcaaaccctgcaggacttccgtggctgaggctgtg accggaggccaggaatgccgttgggtggattgtgagtgaatgggccct ttgagctgccctctagagagcaaatccagtttcctggagctcctgaatga atatctgtactggctcgctcagatgcagaagctccattgaccatgaggc cttgtgaacatcagtggccacaggcccagtgtgctgcttggcactgcac tagtttaggacctgcagcatgtaggtagcgtcctagtgtttataatacaaa gctgctctgcacagcttttctgattcttcttgcaatctcctgaggattatctgc cccatttttaaaacgaggtggaatacccaaggtcatgtagccagtgagt gctctggaaagccaaagcagctcatcccttcctggggaccacactgct ctgctccaccagaccacactatgaaataggaataagtgctcctgttgca ggactgctgggaaaacaggtggtgtgggacttaagtcaccataattttg aagacttgcatgcagagggctccaggaattgtagacattaaggaatttc actttcagttctacccactacttaagtacttgtcatgtactcttagaggagg ccagtaatgatcagaaccattttactttaaaattaataatattgtattagag aatatattaaatggttatattgggttatgttaggatatatacttgaatggaa atacatgtactattagcaatcatatttcatttatccctgtaattagacaaga aagcataatatagctctactcatgggtacacataccagtgtataagatttt tagaagtttacttttaaaaataaaagcaaaatgtaagatcttaaaaaaa aaaaaaaaaaa	
PUM1	NM_001020658.1	agtgggccgccatgttgtcggagtgaaaggtaaaggggagcgagag cgccagagagagaagatcgggggggctgaaatccatcttcatcctacc gctccgcccgtgttggtggaatgagcgttgcatgtgtcttgaagagaaa agcagtgctttggcaggactctttcagcccccacctgaaacatcaccct caagaaccagctaatcccaacatgcctgttgttttgacatctggaacag ggtcgcaagcgcagccacaaccagctgcaaatcaggctcttgcagct gggactcactccagccctgtcccaggatctataggagttgcaggccgtt	50

		cccaggacgacgctatggtggactacttctttcagaggcagcatggtga gcagcttgggggaggaggaagtggaggaggcggctataataatagc aaacatcgatggcctactggggataacattcatgcagaacatcaggtg cgttccatggatgaactgaatcatgattttcaagcacttgctctggaggg aagagcgatgggagagcagctcttgccaggtaaaaagttttgggaaa cagatgaatccagcaaagatggaccaaaaggaatattcctgggtgat caatggcgagacagtgcctggggaacatcagatcattcagtttcccag ccaatcatggtgcagagaagacctggtcagagtttccatgtgaacagt gaggtcaattctgtactgtccccacgatcggagagtgggggactaggc gttagcatggtggagtatgtgttgagctcatccccgggcgattcctgtcta agaaaaggaggatttggcccaagggatgcagacagtgatgaaaac gacaaaggtgaaaagaagaacaagggtacgtttgatggagataagc taggagatttgaaggaggagggtgatgtgatggacaagaccaatggtt taccagtgcagaatgggattgatgcagacgtcaaagattttagccgtac ccctggtaattgccagaactctgctaatgaagtggatcttctgggtccaa accagaatggttctgagggcttagcccagctgaccagcaccaatggtg ccaagcctgtggaggatttctccaacatggagtcccagagtgtcccctt ggaccccatggaacatgtgggcatggagcctcttcagtttgattattcag gcacgcaggtacctgtggactcagcagcagcaactgtgggacttttga ctacaattctcaacaacagctgttccaaagacctaatgcgcttgctgtcc agcagttgacagctgctcagcagcagcagtatgcactggcagctgctc atcagccgcacatcggtttagctcccgctgcgtttgtccccaatccatac atcatcagcgctgctccccccagggacggacccctacacagctggattg gctgcagcagcgacactaggcccagctgtggtccctcaccagtattat ggagttactccctggggagtctaccctgccagtcttttccagcagcaag ctgccgctgccgctgcagcaactaattcagctaatcaacagaccaccc cacaggctcagcaaggacagcagcaggttctccgtggaggagccag ccaacgtcctttgaccccaaaccagaaccagcagggacagcaaacg gatccccttgtggcagctgcagcagtgaattctgcccttgcatttggaca aggtctggcagcaggcatgccaggttatccggtgttggctcctgctgctt actatgaccaaactggtgcccttgtagtgaatgcaggcgcgagaaatg gtcttggagctcctgttcgacttgtagctcctgccccagtcatcattagttcc tcagctgcacaagcagctgttgcagcagccgcagcttcagcaaatgg agcagctggtggtcttgctggaacaacaaatggaccatttcgccctttag gaacacagcagcctcagccccagccccagcagcagcccaataaca acctggcatccagttctttctacggcaacaactctctgaacagcaattca cagagcagctccctcttctcccagggctctgcccagcctgccaacacat ccttgggattcggaagtagcagttctctcggcgccaccctgggatccgc ccttggagggtttggaacagcagttgcaaactccaacactggcagtgg	

		ctcccgccgtgactccctgactggcagcagtgacctttataagaggac atcgagcagcttgacccccattggacacagtttttataacggccttagctt ttcctcctctcctggacccgtgggcatgcctctccctagtcagggaccag gacattcacagacaccacctccttccctctcttcacatggatcctcttcaa gcttaaacctgggaggactcacgaatggcagtggaagatacatctctg ctgctccaggcgctgaagccaagtaccgcagtgcaagcagcgcctcc agcctcttcagcccgagcagcactcttttctcttcctctcgtttgcgatatgg aatgtctgatgtcatgccttctggcaggagcaggcttttggaagattttcg aaacaaccggtaccccaatttacaactgcgggagattgctggacatat aatggaattttcccaagaccagcatgggtccagattcattcagctgaaa ctggagcgtgccacaccagctgagcgccagcttgtcttcaatgaaatc ctccaggctgcctaccaactcatggtggatgtgtttggtaattacgtcattc agaagttctttgaatttggcagtcttgaacagaagctggctttggcagaa cggattcgaggccacgtcctgtcattggcactacagatgtatggctgcc gtgttatccagaaagctcttgagtttattccttcagaccagcaggtaatta atgagatggttcgggaactagatggccatgtcttgaagtgtgtgaaaga tcagaatggcaatcacgtggttcagaaatgcattgaatgtgtacagccc cagtctttgcaatttatcatcgatgcgtttaagggacaggtatttgccttatc cacacatccttatggctgccgagtgattcagagaatcctggagcactgt ctccctgaccagacactccctattttagaggagcttcaccagcacacag agcagcttgtacaggatcaatatggaaattatgtaatccaacatgtactg gagcacggtcgtcctgaggataaaagcaaaattgtagcagaaatccg aggcaatgtacttgtattgagtcagcacaaatttgcaagcaatgttgtgg agaagtgtgttactcacgcctcacgtacggagcgcgctgtgctcatcga tgaggtgtgcaccatgaacgacggtccccacagtgccttatacaccat gatgaaggaccagtatgccaactacgtggtccagaagatgattgacgt ggcggagccaggccagcggaagatcgtcatgcataagatccggccc cacatcgcaactcttcgtaagtacacctatggcaagcacattctggcca agctggagaagtactacatgaagaacggtgttgacttagggcccatct gtggccccccctaatggtatcatctgaggcagtgtcacccgctgttccctc attcccgctgacctcactggcccactggcaaatccaaccagcaacca gaaatgttctagtgtagagtctgagacgggcaagtggttgctccaggatt actccctcctccaaaaaaggaatcaaatccacgagtggaaaagcctttt gtaaatttaattttattacacataacatgtactatttttttttaattgactaattgc cctgctgttttactggtgtataggatacttgtacataggtaaccaatgtaca tgggaggccacatattttgttcactgttgtatctatatttcacatgtggaaac tttcagggtggttggtttaacaaaaaaaaaaaagctttaaaaaaaaaag aaaaaaaggaaaaggtttttagctcatttgcctggccggcaagttttgca aatagctcttccccacctcctcattttagtaaaaaacaaacaaaaacaa	

		aaaaacctgagaagtttgaattgtagttaaatgaccccaaactggcattt aacactgtttataaaaaatatatatatatatatatatatataatgaaaaa ggtttcagagttgctaaagcttcagtttgtgacattaagtttatgaaattcta aaaaatgccttttttggagactatattatgctgaagaaggctgttcgtgag gaggagatgcgagcacccagaacgtcttttgaggctgggcgggtgtg attgtttactgcctactggatttttttctattaacattgaaaggtaaaatctgat tatttagcatgagaaaaaaaaatccaactctgcttttggtcttgcttctata aatatatagtgtatacttggtgtagactttgcatatatacaaatttgtagtatt ttcttgttttgatgtctaatctgtatctataatgtaccctagtagtcgaacata cttttgattgtacaattgtacatttgtatacctgtaatgtaaatgtggagaag tttgaatcaacataaacacgttttttggtaagaaaagagaattagccagc cctgtgcattcagtgtatattctcacctttatggtcgtagcatatagtgttgt atattgtaaattgtaatttcaaccagaagtaaatttttttctttttgaaggaata aatgttctttatacagcctagttaatgtttaaaaagaaaaaaatagcttgg ttttatttgtcatctagtctcaagtatagcgagattctttctaaatgttattcaa gattgagttctcactagtgtttttttaatcctaaaaaagtaatgttttgattttgt gacagtcaaaaggacgtgcaaaagtctagccttgcccgagctttcctta caatcagagcccctctcaccttgtaaagtgtgaatcgcccttccctttgta cagaagatgaactgtattttgcattttgtctacttgtaagtgaatgtaacat actgtcaattttccttgtttgaatatagaattgtaacactacacggtgtacat ttccagagccttgtgtatatttccaatgaacttttttgcaagcacacttgtaa ccatatgtgtataattaacaaacctgtgtatgcttatgcctgggcaactatt ttttgtaactcttgtgtagattgtctctaaacaatgtgtgatctttatttttgaaa aatacagaactttggaatctgaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa aaaaaaa	
ACTB	NM_001101.4	gagtgagcggcgcggggccaatcagcgtgcgccgttccgaaagttgc cttttatggctcgagcggccgcggcggcgccctataaaacccagcggc gcgacgcgccaccaccgccgagaccgcgtccgccccgcgagcaca gagcctcgcctttgccgatccgccgcccgtccacacccgccgccagct caccatggatgatgatatcgccgcgctcgtcgtcgacaacggctccgg catgtgcaaggccggcttcgcgggcgacgatgccccccgggccgtctt cccctccatcgtggggcgccccaggcaccagggcgtgatggtgggca tgggtcagaaggattcctatgtgggcgacgaggcccagagcaagag aggcatcctcaccctgaagtaccccatcgagcacggcatcgtcacca actgggacgacatggagaaaatctggcaccacaccttctacaatgag ctgcgtgtggctcccgaggagcaccccgtgctgctgaccgaggcccc cctgaaccccaaggccaaccgcgagaagatgacccagatcatgtttg agaccttcaacaccccagccatgtacgttgctatccaggctgtgctatcc ctgtacgcctctggccgtaccactggcatcgtgatggactccggtgacg	51

		gggtcacccacactgtgcccatctacgaggggtatgccctcccccatg ccatcctgcgtctggacctggctggccgggacctgactgactacctcat gaagatcctcaccgagcgcggctacagcttcaccaccacggccgag cgggaaatcgtgcgtgacattaaggagaagctgtgctacgtcgccctg gacttcgagcaagagatggccacggctgcttccagctcctccctggag aagagctacgagctgcctgacggccaggtcatcaccattggcaatga gcggttccgctgccctgaggcactcttccagccttccttcctgggcatgg agtcctgtggcatccacgaaactaccttcaactccatcatgaagtgtga cgtggacatccgcaaagacctgtacgccaacacagtgctgtctggcg gcaccaccatgtaccctggcattgccgacaggatgcagaaggagatc actgccctggcacccagcacaatgaagatcaagatcattgctcctcctg agcgcaagtactccgtgtggatcggcggctccatcctggcctcgctgtc caccttccagcagatgtggatcagcaagcaggagtatgacgagtccg gcccctccatcgtccaccgcaaatgcttctaggcggactatgacttagtt gcgttacaccctttcttgacaaaacctaacttgcgcagaaaacaagatg agattggcatggctttatttgttttttttgttttgttttggttttttttttttttttggcttga ctcaggatttaaaaactggaacggtgaaggtgacagcagtcggttgga gcgagcatcccccaaagttcacaatgtggccgaggactttgattgcac attgttgttttttttaatagtcattccaaatatgagatgcgttgttacaggaagt cccttgccatcctaaaagccaccccacttctctctaaggagaatggccc agtcctctcccaagtccacacaggggaggtgatagcattgctttcgtgta aattatgtaatgcaaaatttttttaatcttcgccttaatacttttttatttgttttat tttgaatgatgagccttcgtgccccccctttccccctttttgtcccccaactt gagatgtatgaaggcttttggtctccctgggagtgggtggaggcagcca gggcttacctgtacactgacttgagaccagttgaataaaagtgcacacc ttaaaaatgaggaaaaaaaaaaaaaaaaa	
GAPD	NM_002046.6	gctctctgctcctcctgttcgacagtcagccgcatcttcttttgcgtcgcca gccgagccacatcgctcagacaccatggggaaggtgaaggtcggag tcaacggatttggtcgtattgggcgcctggtcaccagggctgcttttaact ctggtaaagtggatattgttgccatcaatgacccttcattgacctcaact acatggtttacatgttccaatatgattccacccatggcaaattccatggca ccgtcaaggctgagaacgggaagcttgtcatcaatggaaatcccatca ccatcttccaggagcgagatccctccaaaatcaagtggggcgatgctg gcgctgagtacgtcgtggagtccactggcgtcttcaccaccatggaga aggctggggctcatttgcaggggggagccaaaagggtcatcatctctg ccccctctgctgatgcccccatgttcgtcatgggtgtgaaccatgagaa gtatgacaacagcctcaagatcatcagcaatgcctcctgcaccaccaa ctgcttagcacccctggccaaggtcatccatgacaactttggtatcgtgg aaggactcatgaccacagtccatgccatcactgccacccagaagact	52

		gtggatggcccctccgggaaactgtggcgtgatggccgcggggctctc cagaacatcatccctgcctctactggcgctgccaaggctgtgggcaag gtcatccctgagctgaacgggaagctcactggcatggccttccgtgtcc ccactgccaacgtgtcagtggtggacctgacctgccgtctagaaaaac ctgccaaatatgatgacatcaagaaggtggtgaagcaggcgtcggag ggccccctcaagggcatcctgggctacactgagcaccaggtggtctcc tctgacttcaacagcgacacccactcctccacctttgacgctggggctg gcattgccctcaacgaccactttgtcaagctcatttcctggtatgacaac gaatttggctacagcaacagggtggtggacctcatggcccacatggcc tccaaggagtaagacccctggaccaccagccccagcaagagcaca agaggaagagagagaccctcactgctggggagtccctgccacactc agtcccccaccacactgaatctcccctcctcacagttgccatgtagacc ccttgaagaggggaggggcctagggagccgcaccttgtcatgtaccat caataaagtaccctgtgctcaaccagttaaaaaaaaaaaaaaaaaa aaa	
GUSB	NM_000181.3	gtcctcaaccaagatggcgcggatggcttcaggcgcatcacgacacc ggcgcgtcacgcgacccgccctacgggcacctcccgcgcttttcttagc gccgcagacggtggccgagcgggggaccgggaagcatggcccgg gggtcggcggttgcctgggcggcgctcgggccgttgttgtggggctgcg cgctggggctgcagggcgggatgctgtacccccaggagagcccgtc gcgggagtgcaaggagctggacggcctctggagcttccgcgccgact tctctgacaaccgacgccggggcttcgaggagcagtggtaccggcgg ccgctgtgggagtcaggccccaccgtggacatgccagttccctccagc ttcaatgacatcagccaggactggcgtctgcggcattttgtcggctgggt gtggtacgaacgggaggtgatcctgccggagcgatggacccaggac ctgcgcacaagagtggtgctgaggattggcagtgcccattcctatgcca tcgtgtgggtgaatggggtcgacacgctagagcatgaggggggctac ctccccttcgaggccgacatcagcaacctggtccaggtggggcccctg ccctcccggctccgaatcactatcgccatcaacaacacactcaccccc accaccctgccaccagggaccatccaatacctgactgacacctccaa gtatcccaagggttactttgtccagaacacatattttgacttttcaactacg ctggactgcagcggtctgtacttctgtacacgacacccaccacctacat cgatgacatcaccgtcaccaccagcgtggagcaagacagtgggctg gtgaattaccagatctctgtcaagggcagtaacctgttcaagttggaagt gcgtcttttggatgcagaaaacaaagtcgtggcgaatgggactgggac ccagggccaacttaaggtgccaggtgtcagcctctggtggccgtacct gatgcacgaacgccctgcctatctgtattcattggaggtgcagctgactg cacagacgtcactggggcctgtgtctgacttctacacactccctgtggg gatccgcactgtggctgtcaccaagagccagttcctcatcaatgggaa	53

		acctttctatttccacggtgtcaacaagcatgaggatgcggacatccga gggaagggcttcgactggccgctgctggtgaaggacttcaacctgcttc gctggcttggtgccaacgctttccgtaccagccactacccctatgcaga ggaagtgatgcagatgtgtgaccgctatgggattgtggtcatcgatgag tgtcccggcgtgggcctggcgctgccgcagttcttcaacaacgtttctctg catcaccacatgcaggtgatggaagaagtggtgcgtagggacaaga accaccccgcggtcgtgatgtggtctgtggccaacgagcctgcgtccc acctagaatctgctggctactacttgaagatggtgatcgctcacaccaa atccttggacccctcccggcctgtgacctttgtgagcaactctaactatgc agcagacaaggggctccgtatgtggatgtgatctgtttgaacagctac tactcttggtatcacgactacgggcacctggagttgattcagctgcagct ggccacccagtttgagaactggtataagaagtatcagaagcccattatt cagagcgagtatggagcagaaacgattgcagggtttcaccaggatcc acctctgatgttcactgaagagtaccagaaaagtctgctagagcagta ccatctgggtctggatcaaaaacgcagaaaatacgtggttggagagct catttggaattttgccgatttcatgactgaacagtcaccgacgagagtgc tggggaataaaaaggggatcttcactcggcagagacaaccaaaaag tgcagcgttccttttgcgagagagatactggaagattgccaatgaaacc aggtatccccactcagtagccaagtcacaatgtttggaaaacagcctgt ttacttgagcaagactgataccacctgcgtgtcccttcctccccgagtca gggcgacttccacagcagcagaacaagtgcctcctggactgttcacg gcagaccagaacgtttctggcctgggttttgtggtcatctattctagcagg gaacactaaaggtggaaataaaagattttctattatggaaataaagagt tggcatgaaagtggctactgaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
RPLP0	NM_001002.3	gtctgacgggcgatggcgcagccaatagacaggagcgctatccgcg gtttctgattggctactttgttcgcattataaaaggcacgcgcgggcgcg aggcccttctctcgccaggcgtcctcgtggaagtgacatcgtctttaaac cctgcgtggcaatccctgacgcaccgccgtgatgcccagggaagaca gggcgacctggaagtccaactacttccttaagatcatccaactattggat gattatccgaaatgtttcattgtgggagcagacaatgtgggctccaagc agatgcagcagatccgcatgtcccttcgcgggaaggctgtggtgctgat gggcaagaacaccatgatgcgcaaggccatccgagggcacctgga aaacaacccagctctggagaaactgctgcctcatatccgggggaatgt gggctttgtgttcaccaaggaggacctcactgagatcagggacatgttg ctggccaataaggtgccagctgctgcccgtgctggtgccattgccccat gtgaagtcactgtgccagcccagaacactggtctcgggcccgagaag acctccttttccaggctttaggtatcaccactaaaatctccaggggcacc attgaaatcctgagtgatgtgcagctgatcaagactggagacaaagtg ggagccagcgaagccacgctgctgaacatgctcaacatctccccttc	54

		tcctttgggctggtcatccagcaggtgttcgacaatggcagcatctacaa ccctgaagtgcttgatatcacagaggaaactctgcattctcgcttcctgg agggtgtccgcaatgttgccagtgtctgtctgcagattggctacccaact gttgcatcagtaccccattctatcatcaacgggtacaaacgagtcctgg ccttgtctgtggagacggattacaccttcccacttgctgaaaaggtcaag gccttcttggctgatccatctgcctttgtggctgctgcccctgtggctgctgc caccacagctgctcctgctgctgctgcagccccagctaaggttgaagc caaggaagagtcggaggagtcggacgaggatatgggatttggtctctt tgactaatcaccaaaaagcaaccaacttagccagttttatttgcaaaac aaggaaataaaggcttacttctttaaaaagtaaaaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaa	
TFRC	NM_003234.3	agagcgtcgggatatcgggtggcggctcgggacggaggacgcgcta gtgtgagtgcgggcttctagaactacaccgaccctcgtgtcctcccttcat cctgcggggctggctggagcggccgctccggtgctgtccagcagccat agggagccgcacggggagcgggaaagcggtcgcggccccaggcg gggcggccgggatggagcggggccgcgagcctgtggggaagggg ctgtggcggcgcctcgagcggctgcaggttcttctgtgtggcagttcaga atgatggatcaagctagatcagcattctctaacttgtttggtggagaacc attgtcatatacccggttcagcctggctcggcaagtagatggcgataac agtcatgtggagatgaaacttgctgtagatgaagaagaaaatgctgac aataacacaaaggccaatgtcacaaaaccaaaaaggtgtagtggaa gtatctgctatgggactattgctgtgatcgtctttttcttgattggatttatgatt ggctacttgggctattgtaaaggggtagaaccaaaaactgagtgtgag agactggcaggaaccgagtctccagtgagggaggagccaggagag gacttccctgcagcacgtcgcttatattgggatgacctgaagagaaagt tgtcggagaaactggacagcacagacttcaccggcaccatcaagctg ctgaatgaaaattcatatgtccctcgtgaggctggatctcaaaaagatg aaaatcttgcgttgtatgttgaaaatcaatttcgtgaatttaaactcagcaa agtctggcgtgatcaacattttgttaagattcaggtcaaagacagcgctc aaaactcggtgatcatagttgataagaacggtagacttgtttacctggtg gagaatcctgggggttatgtggcgtatagtaaggctgcaacagttactg gtaaactggtccatgctaattttggtactaaaaaagattttgaggatttata cactcctgtgaatggatctatagtgattgtcagagcagggaaaatcacc tttgcagaaaaggttgcaaatgctgaaagcttaaatgcaattggtgtgtt gatatacatggaccagactaaatttcccattgttaacgcagaactttcatt ctttggacatgctcatctggggacaggtgacccttacacacctggattcc cttccttcaatcacactcagtttccaccatctcggtcatcaggattgcctaa tatacctgtccagacaatctccagagctgctgcagaaaagctgtttggg aatatggaaggagactgtccctctgactggaaaacagactctacatgt	55

		aggatggtaacctcagaaagcaagaatgtgaagctcactgtgagcaa tgtgctgaaagagataaaaattcttaacatctttggagttattaaaggcttt gtagaaccagatcactatgttgtagttggggcccagagagatgcatgg ggccctggagctgcaaaatccggtgtaggcacagctctcctattgaaa cttgcccagatgttctcagatatggtcttaaaagatgggtttcagcccagc agaagcattatctttgccagttggagtgctggagactttggatcggttggt gccactgaatggctagagggataccttcgtccctgcatttaaaggctttc acttatattaatctggataaagcggttcttggtaccagcaacttcaaggttt ctgccagcccactgttgtatacgcttattgagaaaacaatgcaaaatgt gaagcatccggttactgggcaatttctatatcaggacagcaactgggcc agcaaagttgagaaactcactttagacaatgctgctttccctttccttgcat attctggaatcccagcagtttctttctgtttttgcgaggacacagattatcctt atttgggtaccaccatggacacctataaggaactgattgagaggattcc tgagttgaacaaagtggcacgagcagctgcagaggtcgctggtcagtt cgtgattaaactaacccatgatgttgaattgaacctggactatgagaggt acaacagccaactgctttcatttgtgagggatctgaaccaatacagagc agacataaaggaaatgggcctgagtttacagtggctgtattctgctcgtg gagacttcttccgtgctacttccagactaacaacagatttcgggaatgct gagaaaacagacagatttgtcatgaagaaactcaatgatcgtgtcatg agagtggagtatcacttcctctctccctacgtatctccaaaagagtctcct ttccgacatgtcttctggggctccggctctcacacgctgccagctttactg gagaacttgaaactgcgtaaacaaaataacggtgcttttaatgaaacg ctgttcagaaaccagttggctctagctacttggactattcagggagctgc aaatgccctctctggtgacgtttgggacattgacaatgagttttaaatgtg atacccatagcttccatgagaacagcagggtagtctggtttctagacttg tgctgatcgtgctaaattttcagtagggctacaaaacctgatgttaaaatt ccatcccatcatcttggtactactagatgtctttaggcagcagcttttaata cagggtagataacctgtacttcaagttaaagtgaataaccacttaaaaa atgtccatgatggaatattcccctatctctagaattttaagtgctttgtaatg ggaactgcctctttcctgttgttgttaatgaaaatgtcagaaaccagttatg tgaatgatctctctgaatcctaagggctggtctctgctgaaggttgtaagt ggtcgcttactttgagtgatcctccaacttcatttgatgctaaataggagat accaggttgaaagaccttctccaaatgagatctaagcctttccataagg aatgtagctggtttcctcattcctgaaagaaacagttaactttcagaaga gatgggcttgttttcttgccaatgaggtctgaaatggaggtccttctgctgg ataaaatgaggttcaactgttgattgcaggaataaggccttaatatgtta acctcagtgtcatttatgaaaagaggggaccagaagccaaagactta gtatattttctttcctctgtcccttcccccataagcctccatttagttctttgttat ttttgtttcttccaaagcacattgaaagagaaccagtttcaggtgtttagttg	

		cagactcagtttgtcagactttaaagaataatatgctgccaaattttggcc aaagtgttaatcttaggggagagctttctgtccttttggcactgagatattta ttgtttatttatcagtgacagagttcactataaatggtgtttttttaatagaata taattatcggaagcagtgccttccataattatgacagttatactgtcggtttt ttttaaataaaagcagcatctgctaataaaacccaacagatactggaa gttttgcatttatggtcaacacttaagggttttagaaaacagccgtcagcc aaatgtaattgaataaagttgaagctaagatttagagatgaattaaattt aattaggggttgctaagaagcgagcactgaccagataagaatgctggt tttcctaaatgcagtgaattgtgaccaagttataaatcaatgtcacttaaa ggctgtggtagtactcctgcaaaattttatagctcagtttatccaaggtgta actctaattcccattttgcaaaatttccagtacctttgtcacaatcctaaca cattatcgggagcagtgtcttccataatgtataaagaacaaggtagttttt acctaccacagtgtctgtatcggagacagtgatctccatatgttacacta agggtgtaagtaattatcgggaacagtgtttcccataattttcttcatgcaa tgacatcttcaaagcttgaagatcgttagtatctaacatgtatcccaactc ctataattccctatcttttagttttagttgcagaaacattttgtggtcattaagc attgggtgggtaaattcaaccactgtaaaatgaaattactacaaaatttg aaatttagcttgggtttttgttacctttatggtttctccaggtcctctacttaatg agatagtagcatacatttataatgtttgctattgacaagtcattttaactttat cacattatttgcatgttacctcctataaacttagtgcggacaagttttaatcc agaattgacctttgacttaaagcagagggactttgtatagaaggtttgg gggctgtggggaaggagagtcccctgaaggtctgacacgtctgcctac ccattcgtggtgatcaattaaatgtaggtatgaataagttcgaagctccgt gagtgaaccatcattataaacgtgatgatcagctgtttgtcatagggcag ttggaaacggcctcctagggaaaagttcatagggtctcttcaggttctta gtgtcacttacctagatttacagcctcacttgaatgtgtcactactcacagt ctctttaatcttcagttttatctttaatctcctctttttatcttggactgacatttagc gtagctaagtgaaaaggtcatagctgagattcctggttcgggtgttacgc acacgtacttaaatgaaagcatgtggcatgttcatcgtataacacaatat gaatacagggcatgcattttgcagcagtgagtctcttcagaaaacccttt tctacagttagggttgagttacttcctatcaagccagtacgtgctaacag gctcaatattcctgaatgaaatatcagactagtgacaagctcctggtctt gagatgtcttctcgttaaggagatgggccttttggaggtaaaggataaa atgaatgagttctgtcatgattcactattctagaacttgcatgacctttactg tgttagctctttgaatgttcttgaaattttagactttctttgtaaacaaatgata tgtccttatcattgtataaaagctgttatgtgcaacagtgtggagattccttg tctgatttaataaaatacttaaacactgaaaaaaaaaaa	
18S	X03205.1	tacctggttgatcctgccagtagcatatgcttgtctcaaagattaagccat gcatgtctaagtacgcacggccggtacagtgaaactgcgaatggctca	56

		ttaaatcagttatggttcctttggtcgctcgctcctctcccacttggataact gtggtaattctagagctaatacatgccgacgggcgctgacccccttcgc gggggggatgcgtgcatttatcagatcaaaaccaacccggtcagccc ctctccggccccggccgggggcgggcgccggcggctttggtgactct agataacctcgggccgatcgcacgccccccgtggcggcgacgaccc attcgaacgtctgccctatcaactttcgatggtagtcgccgtgcctaccat ggtgaccacgggtgacggggaatcagggttcgattccggagaggga gcctgagaaacggctaccacatccaaggaaggcagcaggcgcgca aattacccactcccgacccggggaggtagtgacgaaaaataacaata caggactctttcgaggccctgtaattggaatgagtccactttaaatccttta acgaggatccattggagggcaagtctggtgccagcagccgcggtaat tccagctccaatagcgtatattaaagttgctgcagttaaaaagctcgtag ttggatcttgggagcgggcgggcggtccgccgcgaggcgagccacc gcccgtccccgcccccttgcctctcggcgccccctcgatgctcttagctga gtgtcccgcggggcccgaagcgtttactttgaaaaaattagagtgttca aagcaggcccgagccgcctggataccgcagctaggaataatggaat aggaccgcggttctattttgttggttttcggaactgaggccatgattaaga gggacggccgggggcattcgtattgcgccgctagaggtgaaattcttg gaccggcgcaagacggaccagagcgaaagcatttgccaagaatgtt ttcattaatcaagaacgaaagtcggaggttcgaagacgatcagatacc gtcgtagttccgaccataaacgatgccgaccggcgatgcggcggcgtt attcccatgacccgccgggcagcttccgggaaaccaaagtctttgggtt ccgggggggagtatggttgcaaagctgaaacttaaaggaattgacgga agggcaccaccaggagtggagcctgcggcttaatttgactcaacacg ggaaacctcacccggcccggacacggacaggattgacagattgata gctctttctcgattccgtgggtggtggtgcatggccgttcttagttggtgga gcgatttgtctggttaattccgataacgaacgagactctggcatgctaac tagttacgcgacccccgagcggtcggcgtcccccaacttcttagaggg acaagtggcgttcagccacccgagattgagcaataacaggtctgtgat gcccttagatgtccggggctgcacgcgcgctacactgactggctcagc gtgtgcctaccctacgccggcaggcgcgggtaacccgttgaaccccat tcgtgatggggatcggggattgcaattattccccatgaacgaggaattc ccagtaagtgcgggtcataagcttgcgttgattaagtccctgccctttgta cacaccgcccgtcgctactaccgattggatggtttagtgaggccctcgg atcggccccgccggggtcggcccacggccctggcggagcgctgaga agacggtcgaacttgactatctagaggaagtaaaagtcgtaacaaggt ttccgtaggtgaacctgcggaaggatcatta	
PPIA	NM_021130.4	ggggccgaacgtggtataaaaggggcgggaggccaggctcgtgcc gttttgcagacgccaccgccgaggaaaaccgtgtactattagccatggt	57

		caaccccaccgtgttcttcgacattgccgtcgacggcgagcccttgggc cgcgtctcctttgagctgtttgcagacaaggtcccaaagacagcagaa aattttcgtgctctgagcactggagagaaaggatttggttataagggttcc tgctttcacagaattattccagggtttatgtgtcagggtggtgacttcacac gccataatggcactggtggcaagtccatctatggggagaaatttgaag atgagaacttcatcctaaagcatacgggtcctggcatcttgtccatggca aatgctggacccaacacaaatggttcccagtttttcatctgcactgccaa gactgagtggttggatggcaagcatgtggtgtttggcaaagtgaaaga aggcatgaatattgtggaggccatggagcgctttgggtccaggaatgg caagaccagcaagaagatcaccattgctgactgtggacaactcgaat aagtttgacttgtgttttatcttaaccaccagatcattccttctgtagctcagg agagcacccctccaccccatttgctcgcagtatcctagaatctttgtgctc tcgctgcagttccctttgggttccatgttttccttgttccctcccatgcctagct ggattgcagagttaagtttatgattatgaaataaaaactaaataacaatt gtcctcgtttgagttaagagtgttgatgtaggctttattttaagcagtaatgg gttacttctgaaacatcacttgtttgcttaattctacacagtacttagatttttt tactttccagtcccaggaagtgtcaatgtttgttgagtggaatattgaaaat gtaggcagcaactgggcatggtggctcactgtctgtaatgtattacctga ggcagaagaccacctgagggtaggagtcaagatcagcctgggcaa catagtgagacgctgtctctacaaaaaataattagcctggcctggtggt gcatgcctagtcctagctgatctggaggctgacgtgggaggattgcttg agcctagagtgagctattatcatgccactgtacagcctgggtgttcacag atcttgtgtctcaaaggtaggcagaggcaggaaaagcaaggagcca gaattaagaggttgggtcagtctgcagtgagttcatgcatttagaggtgtt cttcaagatgactaatgtcaaaaattgagacatctgttgcggttttttttttttt ttttcccctggaatgcagtggcgtgatctcagctcactgcagcctccgcct cctgggttcaagtgattctagtgcctcagcctcctgagtagctgggataat gggcgtgtgccaccatgcccagctaatttttgtatttttagtatagatgggg tttcatcattttgaccaggctggtctcaaactcttgacctcagctgatgcgc ctgccttggcctcccaaactgctgagattacagatgtgagccaccgcac cctacctcattttctgtaacaaagctaagcttgaacactgttgatgttcttga gggaagcatattgggctttaggctgtaggtcaagtttatacatcttaattat ggtggaattcctatgtagagtctaaaaagccaggtacttggtgctacagt cagtctccctgcagagggttaaggcgcagactacctgcagtgaggag gtactgcttgtagcatatagagcctctccctagctttggttatggaggcttt gaggttttgcaaacctgaccaatttaagccataagatctggtcaaaggg ataccttcccactaaggacttggtttctcaggaaattatatgtacagtgct tgctggcagttagatgtcaggacaatctaagctgagaaaaccccttctct gcccaccttaacagacctctagggttcttaacccagcaatcaagtttgcc	

		tatcctagaggtggcggatttgatcatttggtgtgttgggcaatttttgtttta ctgtctggttccttctgcgtgaattaccaccaccaccacttgtgcatctcag tcttgtgtgttgtctggttacgtattccctgggtgataccattcaatgtcttaat gtacttgtggctcagacctgagtgcaaggtggaaataaacatcaaaca tcttttcattatcccta	
PGK1	NM_000291.3	gagagcagcggccgggaaggggcggtgcgggaggcggggtgtgg ggcggtagtgtgggccctgttcctgcccgcgcggtgttccgcattctgca agcctccggagcgcacgtcggcagtcggctccctcgttgaccgaatca ccgacctctctccccagctgtatttccaaaatgtcgctttctaacaagctg acgctggacaagctggacgttaaagggaagcgggtcgttatgagagt cgacttcaatgttcctatgaagaacaaccagataacaaacaaccaga ggattaaggctgctgtcccaagcatcaaattctgcttggacaatggagc caagtcggtagtccttatgagccacctaggccggcctgatggtgtgccc atgcctgacaagtactccttagagccagttgctgtagaactcaaatctct gctgggcaaggatgttctgttcttgaaggactgtgtaggcccagaagtg gagaaagcctgtgccaacccagctgctgggtctgtcatcctgctggag aacctccgctttcatgtggaggaagaagggaagggaaaagatgcttct gggaacaaggttaaagccgagccagccaaaatagaagctttccgag cttcactttccaagctaggggatgtctatgtcaatgatgcttttggcactgct cacagagcccacagctccatggtaggagtcaatctgccacagaagg ctggtgggtttttgatgaagaaggagctgaactactttgcaaaggccttg gagagcccagagcgacccttcctggccatcctgggcggagctaaagt tgcagacaagatccagctcatcaataatatgctggacaaagtcaatga gatgattattggtggtggaatggcttttaccttccttaaggtgctcaacaac atggagattggcacttctctgtttgatgaagagggagccaagattgtcaa agacctaatgtccaaagctgagaagaatggtgtgaagattaccttgcct gttgactttgtcactgctgacaagtttgatgagaatgccaagactggcca agccactgtggcttctggcatacctgctggctggatgggcttggactgtg gtcctgaaagcagcaagaagtatgctgaggctgtcactcgggctaag cagattgtgtggaatggtcctgtgggggtatttgaatgggaagcttttgcc cggggaaccaaagctctcatggatgaggtggtgaaagccacttctag gggctgcatcaccatcataggtggtggagacactgccacttgctgtgcc aaatggaacacggaggataaagtcagccatgtgagcactgggggtg gtgccagtttggagctcctggaaggtaaagtccttcctggggtggatgct ctcagcaatatttagtactttcctgccttttagttcctgtgcacagcccctaa gtcaacttagcattttctgcatctccacttggcattagctaaaaccttccat gtcaagattcagctagtggccaagagatgcagtgccaggaaccctta aacagttgcacagcatctcagctcatcttcactgcaccctggatttgcat acattcttcaagatcccatttgaatttttagtgactaaaccattgtgcattct	58

		agagtgcatatatttatattttgcctgttaaaaagaaagtgagcagtgtta gcttagttctctttttgatgtaggttattatgattagctttgtcactgtttcactact cagcatggaaacaagatgaaattccatttgtaggtagtgagacaaaat tgatgatccattaagtaaacaataaaagtgtccattgaaaccgtgatttttt ttttttttcctgtcatactttgttaggaagggtgagaatagaatcttgaggaa cggatcagatgtctatattgctgaatgcaagaagtggggcagcagcag tggagagatgggacaattagataaatgtccattctttatcaagggcctac tttatggcagacattgtgctagtgcttttattctaacttttatttttatcagttaca catgatcataatttaaaaagtcaaggcttataacaaaaaagccccagc ccattcctcccattcaagattcccactccccagaggtgaccactttcaac tcttgagtttttcaggtatatacctccatgtttctaagtaatatgcttatattgtt cacttctttttttttattttttaaagaaatctatttcataccatggaggaaggct ctgttccacatatatttccacttcttcattctctcggtatagttttgtcacaatta tagattagatcaaaagtctacataactaatacagctgagctatgtagtat gctatgattaaatttacttatgtaaaaaaaaaaaaaaaaaa	
RPL13A	NM_012423.3	cacttctgccgcccctgtttcaagggataagaaaccctgcgacaaaac ctcctccttttccaagcggctgccgaagatggcggaggtgcaggtcctg gtgcttgatggtcgaggccatctcctgggccgcctggcggccatcgtgg ctaaacaggtactgctgggccggaaggtggtggtcgtacgctgtgaag gcatcaacatttctggcaatttctacagaaacaagttgaagtacctggct ttcctccgcaagcggatgaacaccaacccttcccgaggcccctaccac ttccgggcccccagccgcatcttctggcggaccgtgcgaggtatgctgc cccacaaaaccaagcgaggccaggccgctctggaccgtctcaaggt gtttgacggcatcccaccgccctacgacaagaaaaagcggatggtgg ttcctgctgccctcaaggtcgtgcgtctgaagcctacaagaaagtttgcc tatctggggcgcctggctcacgaggttggctggaagtaccaggcagtg acagccaccctggaggagaagaggaaagagaaagccaagatcca ctaccggaagaagaaacagctcatgaggctacggaaacaggccga gaagaacgtggagaagaaaattgacaaatacacagaggtcctcaag acccacggactcctggtctgagcccaataaagactgttaattcctcatg cgttgcctgcccttcctccattgttgccctggaatgtacgggacccaggg gcagcagcagtccaggtgccacaggcagccctgggacataggaag ctgggagcaaggaaagggtcttagtcactgcctcccgaagttgcttga aagcactcggagaattgtgcaggtgtcatttatctatgaccaataggaa gagcaaccagttactatgagtgaaagggagccagaagactgattgga gggccctatcttgtgagtggggcatctgttggactttccacctggtcatata ctctgcagctgttagaatgtgcaagcacttggggacagcatgagcttgc tgttgtacacagggtatttctagaagcagaaatagactgggaagatgc acaaccaaggggttacaggcatcgcccatgctcctcacctgtattttgta	59

		atcagaaataaattgcttttaaagaaaaaaaaaaaaaaaaa	
B2M	NM_004048.2	aatataagtggaggcgtcgcgctggcgggcattcctgaagctgacag cattcgggccgagatgtctcgctccgtggccttagctgtgctcgcgctact ctctctttctggcctggaggctatccagcgtactccaaagattcaggttta ctcacgtcatccagcagagaatggaaagtcaaatttcctgaattgctat gtgtctgggtttcatccatccgacattgaagttgacttactgaagaatgga gagagaattgaaaaagtggagcattcagacttgtctttcagcaaggact ggtctttctatctcttgtactacactgaattcacccccactgaaaaagatg agtatgcctgccgtgtgaaccatgtgactttgtcacagcccaagatagtt aagtgggatcgagacatgtaagcagcatcatggaggtttgaagatgcc gcatttggattggatgaattccaaattctgcttgcttgctttttaatattgatat gcttatacacttacactttatgcacaaaatgtagggttataataatgttaac atggacatgatcttctttataattctactttgagtgctgtctccatgtttgatgt atctgagcaggttgctccacaggtagctctaggagggctggcaactta gaggtggggagcagagaattctcttatccaacatcaacatcttggtcag atttgaactcttcaatctcttgcactcaaagcttgttaagatagttaagcgt gcataagttaacttccaatttacatactctgcttagaatttgggggaaaatt tagaaatataattgacaggattattggaaatttgttataatgaatgaaaca ttttgtcatataagattcatatttacttcttatacatttgataaagtaaggcat ggttgtggttaatctggtttatttttgttccacaagttaaataaatcataaaa cttgatgtgttatctctta	60
YWHAZ	NM_003406.3	ctttctccttcccctttcttccgggctcccgtcccggctcatcacccggcctg tggcccactcccaccgccagctggaaccctggggactacgacgtccc tcaaaccttgcttctaggagataaaaagaacatccagtcatggataaa aatgagctggttcagaaggccaaactggccgagcaggctgagcgat atgatgacatggcagcctgcatgaagtctgtaactgagcaaggagctg aattatccaatgaggagaggaatcttctctcagttgcttataaaaatgttgt aggagcccgtaggtcatcttggagggtcgtctcaagtattgaacaaaa gacggaaggtgctgagaaaaaacagcagatggctcgagaatacag agagaaaattgagacggagctaagagatatctgcaatgatgtactgtc tcttttggaaaagttcttgatccccaatgcttcacaagcagagagcaaa gtcttctatttgaaaatgaaaggagattactaccgttacttggctgaggttg ccgctggtgatgacaagaaagggattgtcgatcagtcacaacaagca taccaagaagcttttgaaatcagcaaaaaggaaatgcaaccaacac atcctatcagactgggtctggcccttaacttctctgtgttctattatgagattc tgaactccccagagaaagcctgctctcttgcaaagacagcttttgatga agccattgctgaacttgatacattaagtgaagagtcatacaaagacag cacgctaataatgcaattactgagagacaacttgacattgtggacatcg gatacccaaggagacgaagctgaagcaggagaaggaggggaaa	61

		attaaccggccttccaacttttgtctgcctcattctaaaatttacacagtag accatttgtcatccatgctgtcccacaaatagtttttgtttacgatttatgac aggtttatgttacttctatttgaatttctatatttcccatgtggtttttatgtttaat attaggggagtagagccagttaacatttagggagttatctgttttcatcttg aggtggccaatatggggatgtggaatttttatacaagttataagtgtttgg catagtacttttggtacattgtggcttcaaaagggccagtgtaaaactgct tccatgtctaagcaaagaaaactgcctacatactggtttgtcctggcggg gaataaaagggatcattggttccagtcacaggtgtagtaattgtgggta ctttaaggtttggagcacttacaaggctgtggtagaatcataccccatgg ataccacatattaaaccatgtatatctgtggaatactcaatgtgtacacct ttgactacagctgcagaagtgttcctttagacaaagttgtgacccatttta ctctggataagggcagaaacggttcacattccattatttgtaaagttacct gctgttagctttcattatttttgctacactcattttatttgtatttaaatgttttagg caacctaagaacaaatgtaaaagtaaagatgcaggaaaaatgaatt gcttggtattcattacttcatgtatatcaagcacagcagtaaaacaaaaa cccatgtatttaacttttttttaggatttttgcttttgtgatttttttttttttgatacttg cctaacatgcatgtgctgtaaaaatagttaacagggaaataacttgaga tgatggctagctttgtttaatgtcttatgaaattttcatgaacaatccaagca taattgttaagaacacgtgtattaaattcatgtaagtggaataaaagtttta tgaatggacttttcaactactttctctacagcttttcatgtaaattagtcttggt tctgaaacttctctaaaggaaattgtacatttttttgaaatttattccttattccc tcttggcagctaatgggctcttaccaagtttaaacacaaaatttatcataa caaaaatactactaatataactactgtttccatgtcccatgatcccctctct tcctccccaccctgaaaaaaatgagttcctatttttttctgggagaggggg ggattgattagaaaaaaatgtagtgtgttccatttaaaatttttggcatatgg cattttctaacttaggaagccacaatgttcttggcccatcatgacattgggt agcattaactgtaagttttgtgcttccaaatcacttttttggttttttaagaatttct tgatactcttatagcctgccttcaattttgatcctttattctttctatttgtcaggt gcacaagattaccttcctgttttagccttctgtcttgtcaccaaccattcttac ttggtggccatgtacttggaaaaaggccgcatgatctttctggctccactc agtgtctaaggcaccctgcttcctttgcttgcatcccacagactatttccct catcctatttactgcagcaaatctctccttagttgatgagactgtgtttatctc cctttaaaaccctacctatcctgaatggtctgtcattgtctgcctttaaaatc cttcctctttcttcctcctctattctctaaataatgatggggctaagttatacc caaagctcactttacaaaatatttcctcagtactttgcagaaaacaccaa acaaaaatgccattttaaaaaaggtgtatttttttcttttagaatgtaagctcc tcaagagcagggacaatgttttctgtatgttctattgtgcctagtacactgt aaatgctcaataaatattgatgatgggaggcagtgagtcttgatgataa gggtgagaaactgaaatcccaaacactgttttgttgcttgttttattatgac	

		ctcagattaaattgggaaatattggccctttgaataattgtcccaaatatt acattcaaataaaagtgcaatggagaaaaaaaaaaa	
SDHA	NM_004168.3	actgcagccccgctcgactccggcgtggtgcgcaggcgcggtatccc ccctcccccgccagctcgaccccggtgtggtgcgcaggcgcagtctgc gcagggactggcgggactgcgcggcggcaacagcagacatgtcgg gggtccggggcctgtcgcggctgctgagcgctcggcgcctggcgctg gccaaggcgtggccaacagtgttgcaaacaggaacccgaggttttca cttcactgttgatgggaacaagagggcatctgctaaagtttcagattcca tttctgctcagtatccagtagtggatcatgaatttgatgcagtggtggtagg cgctggaggggcaggcttgcgagctgcatttggcctttctgaggcagg gtttaatacagcatgtgttaccaagctgtttcctaccaggtcacacactgtt gcagcacagggaggaatcaatgctgctctggggaacatggaggagg acaactggaggtggcatttctacgacaccgtgaagggctccgactggc tgggggaccaggatgccatccactacatgacggagcaggcccccgc cgccgtggtcgagctagaaaattatggcatgccgtttagcagaactga agatgggaagatttatcagcgtgcatttggtggacagagcctcaagtttg gaaagggcgggcaggcccatcggtgctgctgtgtggctgatcggact ggccactcgctattgcacaccttatatggaaggtctctgcgatatgatac cagctattttgtggagtattttgccttggatctcctgatggagaatggggag tgccgtggtgtcatcgcactgtgcatagaggacgggtccatccatcgca taagagcaaagaacactgttgttgccacaggaggctacgggcgcacc tacttcagctgcacgtctgcccacaccagcactggcgacggcacggc catgatcaccagggcaggccttccttgccaggacctagagtttgttcagt tccaccctacaggcatatatggtgctggttgtctcattacggaaggatgtc gtggagagggaggcattctcattaacagtcaaggcgaaaggtttatgg agcgatacgcccctgtcgcgaaggacctggcgtctagagatgtggtgt ctcggtccatgactctggagatccgagaaggaagaggctgtggccctg agaaagatcacgtctacctgcagctgcaccacctacctccagagcag ctggccacgcgcctgcctggcatttcagagacagccatgatcttcgctg gcgtggacgtcacgaaggagccgatccctgtcctccccaccgtgcatt ataacatgggcggcattcccaccaactacaaggggcaggtcctgagg cacgtgaatggccaggatcagattgtgcccggcctgtacgcctgtggg gaggccgcctgtgcctcggtacatggtgccaaccgcctcggggcaaa ctcgctcttggacctggttgtctttggtcgggcatgtgccctgagcatcga agagtcatgcaggcctggagataaagtccctccaattaaaccaaacg ctggggaagaatctgtcatgaatcttgacaaattgagatttgctgatgga agcataagaacatcggaactgcgactcagcatgcagaagtcaatgc aaaatcatgctgccgtgttccgtgtgggaagcgtgttgcaagaaggttgt gggaaaatcagcaagctctatggagacctaaagcacctgaagacgtt	62

		cgaccggggaatggtctggaacacggacctggtggagaccctggag ctgcagaacctgatgctgtgtgcgctgcagaccatctacggagcagag gcacggaaggagtcacggggcgcgcatgccagggaagactacaa ggtgcggattgatgagtacgattactccaagcccatccaggggcaaca gaagaagccctttgaggagcactggaggaagcacaccctgtcctatgt ggacgttggcactgggaaggtcactctggaatatagacccgtgatcga caaaactttgaacgaggctgactgtgccaccgtcccgccagccattcg ctcctactgatgagacaagatgtggtgatgacagaatcagcttttgtaatt atgtataatagctcatgcatgtgtccatgtcataactgtcttcatacgcttct gcactctggggaagaaggagtacattgaagggagattggcacctagt ggctgggagcttgccaggaacccagtggccagggagcgtggcactta cctttgtcccttgcttcattcttgtgagatgataaaactgggcacagctctta aataaaatataaatgaacaaactttcttttatttccaaatccatttgaaatat tttactgttgtgactttagtcatatttgttgacctaaaaatcaaatgtaatcttt gtattgtgttacatcaaaatccagatattttgtatagtttctttttttctttttctttct ttttttttttgagacaggatcggtgcagtagtacaatcacagctcactgca gcctcaaactcctgggcagctcaggtgatcttcctgactcagccttctga gtagttggggctacaggtgtgcaccaccatgcccagctcatttattttgta attgtagggacagggtctcactgtgttgcctaggctggtctcaagtgatc ctccctccttggcctcccaaggtgctggaattataggtgtgaacaaacc aaaaaaaaaaaaaa	
HPRT1	NM_000194.2	ggcggggcctgcttctcctcagcttcaggcggctgcgacgagccctca ggcgaacctctcggctttcccgcgcggcgccgcctcttgctgcgcctcc gcctcctcctctgctccgccaccggcttcctcctcctgagcagtcagccc gcgcgccggccggctccgttatggcgacccgcagccctggcgtcgtg attagtgatgatgaaccaggttatgaccttgatttattttgcatacctaatca ttatgctgaggatttggaaagggtgtttattcctcatggactaattatggac aggactgaacgtcttgctcgagatgtgatgaaggagatgggaggccat cacattgtagccctctgtgtgctcaaggggggctataaattctttgctgac ctgctggattacatcaaagcactgaatagaaatagtgatagatccattc ctatgactgtagattttatcagactgaagagctattgtaatgaccagtcaa caggggacataaaagtaattggtggagatgatctctcaactttaactgg aaagaatgtcttgattgtggaagatataattgacactggcaaaacaatg cagactttgctttccttggtcaggcagtataatccaaagatggtcaaggt cgcaagcttgctggtgaaaaggaccccacgaagtgttggatataagc cagactttgttggatttgaaattccagacaagtttgttgtaggatatgccctt gactataatgaatacttcagggatttgaatcatgtttgtgtcattagtgaaa ctggaaaagcaaaatacaaagcctaagatgagagttcaagttgagttt ggaaacatctggagtcctattgacatcgccagtaaaattatcaatgttct	63

		agttctgtggccatctgcttagtagagctttttgcatgtatcttctaagaatttt atctgttttgtactttagaaatgtcagttgctgcattcctaaactgtttatttgc actatgagcctatagactatcagttccctttgggcggattgttgtttaacttg taaatgaaaaaattctcttaaaccacagcactattgagtgaaacattga actcatatctgtaagaaataaagagaagatatattagttttttaattggtatt ttaatttttatatatgcaggaaagaatagaagtgattgaatattgttaattat accaccgtgtgttagaaaagtaagaagcagtcaattttcacatcaaag acagcatctaagaagttttgttctgtcctggaattattttagtagtgtttcagt aatgttgactgtattttccaacttgttcaaattattaccagtgaatctttgtca gcagttccctttaaatgcaaatcaataaattcccaaaaatttaaaaaaa aaaaaaaaaaaaaaa	
TOX4	NM_001303523.1	agcagagagaacacacgtccttgcggaagtgacggcagttccgagtc cagtgggggcggtgggagcgatgagggtctgagacggtgggagcg gttgtgtgaagatggagacattccatacaccaagcttgggtgatgagga atttgaaatcccacctatctccttggattctgatccctcattggctgtctcag atgtggttggccactttgatgacctggcagacccttcctcttcacaggatg gcagtttttcagcccagtatggggtccagacattggacatgcctgtgggc atgacccatggcttgatggagcagggcgggggctcctgagtggggg cttgaccatggacttggaccactctataggaactcagtatagtgccaac ccacctgttacaattgatgtaccaatgacagacatgacatctggcttgat ggggcatagccagttgaccaccattgatcagtcagaactgagttccca gctgggtttgagcctaggggtggcaccatcctgccacctgcccagtc acctgaagatcgtctttcaaccacccttcacctactagttcacttcacga ggatggtgttgaggatttccggaggcaacttcccagccagaagacagt cgtggtggaagcagggaaaaagcagaaggccccaaagaagagaa aaaagaaagatcctaatgaacctcagaaaccagtttcagcatatgcttt attctttcgtgatacacaggctgccatcaagggacagaatcctaatgcc acttttggtgaggtttcaaaaattgtggcctccatgtgggatagtcttggag aggagcaaaaacaggtatataagaggaaaactgaggctgccaaga aagagtatctgaaggcactggctgcttacaaagacaaccaggagtgt caggccactgtggaaacagtggaattggatccagcaccaccatcaca aactccttctccacctcctatggctactgttgacccagcatctccagcacc agcttcaatagagccccctgccctgtccccatccattgttgttaactccac cctttcatcctatgtggcaaaccaggcatcttctggagctgggggtcagc ccaatatcaccaagttgattattaccaaacaaatgttgccctcttctattac tatgtctcaaggagggatggttactgttatcccagccacagtggtgacct cccgggggctccaactaggccaaaccagtacagctactatccagccc agtcaacaagcccagattgtcactcggtcagtgttgcaggcagcagca gctgctgctgctgctgcttctatgcaactgcctccaccccgactacagcc	64

		ccctccattacaacagatgccacagcccccgactcagcagcaagtta ccattctgcagcagcctcctccactccaggccatgcaacagcctccac ctcagaaagttcgaatcaatttacagcaacagcctcctcctctgcagat caagagtgtgcctctacccactttgaaaatgcagactaccttagtccca ccaactgtggaaagtagtcctgagcggcctatgaacaacagccctga ggcccatacagtggaggcaccttctcctgagactatctgtgagatgatc acagatgtagttcctgaggttgagtctccttctcagatggatgttgaattgg tgagtgggtctcctgtggcactctcaccccagcctcgatgtgtgaggtct ggttgtgagaaccctcccattgtgagtaaggactgggacaatgaatact gcagcaatgagtgtgtggtgaagcactgcagggatgtattcttggcctg ggtagcctctagaaattcaaacacagtggtgtttgtgaaatagtccttcct gttctccaagccagtgaagagttatctgctgggaaagtgtccaagagc ctgtttttgaaacacaagctgggcttctggtagtgcctcatcacaacccat gatggctgttcatgtttcacccctttttcttccttcagcagaggccaggctat ggagcagggccactgaatttgctgtaatctggagatgctttttactttcaa ccataagcggtaatagcagaggaaagggtgaagggagtctgggca agcaaagcatagagatggtggggtggtggtggggttgaagaaacttgt tggtataattgtcataggacttgcctaaaatattattaaaattacgggagt gtactcagctttgagcctaggagaaaatgccactgtgtgcatccatttta aagggttccctcataaaaaaatgttattccccattatcacatcagtacact gctttgaaaacaaaactttcaacatgggcatactgggctacatggaaa atgacatcacccaggagtgatttctctttatatatattatttctgcagttacc atccttatctgagttatcacagttcatgaatctaagaggcggaactctac atcattagtaagaggttccaccaaagtctaaagttgtattcacttgtgtttg atgaactatctttaaaagaccataggtctatcattatttcttagacataatct aaagaaaaacagactagagaagccacctggttgtaacagaataagc agaagtttacagcatgatagtccaagtggtgataactttaaataaaactc aaatttttactgtttgtagacaggaatgctgtcctagagaacctcctcctca accagctacgtacatagttttatcctatgcattcctgttttctgtgtgttttttgtt ttttttttttttttttttttttgagacagagtctcgctctgtcacccaggctggagt gcagtggtgcgacctcagctcactgaaacctctgcctcccgggttcaag cgattctcctgcatcagcctcccgagtagctaggattacaggcgcccgc cactacgcccagctaatttgtggtatttttagtagagacagggtttcacca tgttggccaggctggtctcgaactcctgacctcatgatccgcccgccttg acctcccaaagtgctgggattacaggcatgagccaccgcacccagcc tgcattcctgtttttttaatggttttggagggtagcagtagagatggggtctc actatgttgcccagtctagtcttgaactcctgggctacagttaccctcctac ctcggcttcccaaagtgctcggattacaggtgtgagccactgtgcctag cctataatgatcattttaatgtttcccatgcactcatttagtttgaaccttcac	

		agcaacccaatgaggtaatactcccatttcacatataatactgagagat gagttgcacaagattatacactgttaagtagcagagccagaatggactt cagaatcccaactacaatacaaatgtttatttaaataaagaagaaagct attgtacaaatatcactcttcaggtttagcttacagagccatggctatgga ttcttagctctgtaaggaagtgcttctataaattcttaggtttagagatgata ccatctgggtacctttgcttgaaccgtgcaaccacatctgggtctagtag gtggatcccatccagttggtttccaagggtgatcctgaaacagtgtaaa aggaggggcaaaccagaaatcctggaattagagggtttaatattgtta aaaaatgcataccaaatgaagactgcctatcatcatatcaaatatgcc aattctaaaaagagcttaacattagaatagtatatggtagaattactagtt cagaattggcatagattctggtgttaaaatagactggatctgtattatctg agggttagtaactaatgcttagccaggcctgcttcacagagttgctacca gggagtattctttggataagcaaaatgctagcagcatgtgttttaagctct gttaaggggtgaaagatgtaattattgacagattaaatagataacttcgt aaccaccaggggggcagattcaatacatcacagaatggctgaggaag atccttgggttgtgaagagagtagaaaccctagggagcagtgcttttgg gtcctagaacctgttgagtttctaatgaatatttgtagaatctcataaaaca gtttaaatacaagcttaagtggcttatgaatcctgtgaagctcatttatgga ctagtgtaaaacaatgtgaagctctactaagttctgtccttaatcataaat aatagccccttgaggactagcctgttctctggtcaccttaccagttgggtt gcacattgtgtggtcgtccaaataactcaatcttgcgagtgccaggaga tagtctttcaatcatgccatagatttcatctggtttatgactggtggaacga acctaggaaataaaaactagctgctttttaagttacacaagaaaaaa	
TPT1	NM_001286272.1	cttcgtgccacgtcaccgcctgcgtcgcttccggaggcgcagcgggcg atgacgtagagggacgtgccctctatatgaggttggggagcggctgag tcggccttttccgcccgctccccctcccccgagcgccgctccggctg caccgcgctcgctccgagtttcaggctcgtgctaagctagcgccgtcgt cgtctcccttcagtcgccatcatgattatctaccgggacctcatcagcca cgatgagatgttctccgacatctacaagatccgggagatcgcggacgg gttgtgcctggaggtggaggggaagatggtcagtaggacagaaggta acattgatgactcgctcattggtggaaatgcctccgctgaaggccccga gggcgaaggtaccgaaagcacagtaatcactggtgtcgatattgtcat gaaccatcacctgcaggaaacaagtttcacaaaagaagcctacaag aagtacatcaaagattacatgaaatcaatcaaagggaaacttgaaga acagagaccagaaagagtaaaacctttatgacaggggctgcagaa caaatcaagcacatccttgctaatttcaaaaactaccagttctttattggtg aaaacatgaatccagatggcatggttgctctattggactaccgtgagga tggtgtgaccccatatatgattttctttaaggatggtttagaaatggaaaa atgtgatgcaaaagaaagaaatccctgcgctttctgtctgtctttgtggcg	65

		gcccagattgaattggggaatacatctttagcctggaaatgtaggctgc atgttaatggtaatgtaacttttgcagtgtaatgtttgaaaaatattaatgta gtttttgcttttacagtaacaaatgtggcaattattttggatctatcacctgtc atcataactggcttctgcttgtcatccacacaacaccaggacttaagac aaatgggactgatgtcatcttgagctcttcatttattttgactgtgatttatttg gagtggaggcattgtttttaagaaaaacatgtcatgtaggttgtctaaaa ataaaatgcatttaaactcatttgagagaatgccttttagtttaatgcatatt taaactaaattgatcctgtagtgttcctggagaagctagagcctgattgta ggctactactcatcaattaacttctacagtggagactacttctgggactgg aatataaaaaagaatcaaaggttctgattttgagttgcaataaagggaa agaccatgctcatagcagtgccaacatctgaagtgtggagccttaccc atttcatcacctacaacggaagtagttaactggaagagattaccaaga gaataaaaagagactcattcagtggaagcaactttgtctcagcttatttc acataaagagagcgaagtcttttgggatgaatgttaattaaactccctgg taactagaacagggactggcaaactagcctatctgaccacctgttttgta cactttaaggtggttggttgccttttaaatggttgaggggaaaagaatac cttgtgggatatggaatttaagttcgagtccagttttattggaacgtggcta tgcttattcatttatggattgactgtggctgttgtcagtgcatgagcagagtt gtgtctaacagactagagcctgcaagtttgccagcccctgatttaaaag atgaaggtacacagaatgtgggctggctggtgggcaaaggggtaaa aatgttctctatattgtatctgaaaagatggggtgtctgaataagaaaatg catctatttgacagacctggagcagttgctatctgctgctatggtttccacc acagatgcaagaagaacatgtccttgcgctttccgtctgtctaattgtggc agctgagattgaatagaggaatacaggaggaaaaaaagcgggaag agtttttgaggcaggtcggtcacccaggcttgtagtgcagtggcacaag caactcactgcattctctgcatcctgtgctcaagccattttcccacctcagt ctcactagttgctgggactgcaggcatgcacccctatgcccagctaattt ttgtagagaccgagtatcgcttagttgcccagggtggtctcaactcctgg gctcaaggagatctgcccacctcagcctcccaaagtgcaggcctagc ctgggaggggaattttcaaaacgtgagttttgggaaatagtctatcagcc ttacctggttgattacacttgtaaaagaaagattaaaagcaggccagtg actctggtctgcttgaacatgtgaatgtagtggtttgagcaatctggagttt gccctagtgtcaaattccagactgtccatagtgtccaaaacctgaggca gatactaatgttaacccccagcaccccgtgattggaaacaaacctaaa tacgtattgggaacttaatagcaattttaagcattctgatagatttttgtag ggatggggtcatgccatgtggcccaggctggtctgaaaactctggcctc aagtgatctcaagctttggccttctaaagtgttgggattacaggtgtgagg cattgcacctggcttagcgttctgatttgacattgtaatgaaaagtgtgagt ctcatctacagggccttttgtcctctgaaatgatagcaggaagggaatttt	

		caggcagtggtcaaagctggggaaaccaggatagtgaagaaggcct tgaggtgagagatggaagctaattggtgaactagccttggaagcctga aacagacaagtagcaattcagagactttgtgggctccactgctccaact tgttttgaagattttcagttctgcagaagaggtatttccccagttgtcctttca gtgctcttagctgttttcccaacatccagatccaatcaaggctgggacat agcattttatcatgtctatttaagtcagaagtgatgaaccccagctgtttac ctcatggtaaacctttgaagattccaggtagaatcttctcagactttgaag actgtctcattttatatctttttctcgttattcctagggtcaagacgttttgggc aagaataaggatgtgaacatcagaaagctcataacattttgtttttgatg ctaagtttaacaaaggcatgctttagtagcctgtgggccctagggtttgtt aaagtgtggagaacaactgagtggagcaagaggacttttctaggaag gtccttgtaatgtgacatttgaaaacaaatgaaggtgtggaagtaggcc atgtggatatcaggacaaaccattccaggccaagacaacagcagtta gtctggagtgtgatgtgttctgggaaaaaagtggccactttgctaaccca agaagacaggaagggttgtaaagcagtgggagtgtgcaaggaagg aagaccagacctcaaggaaaccacaggcgctctgagcagaagagtt acatgatatgactcaaatttttaaaggatcactttggctgccaggtggca gggtaaaagcatagaataattgtgtataatgtgtttttaaggcaaagata gtggcttagtctagggtagtagactgaggtggtaggaaatgaagatag agacaacaggatatgctggtgggtgaggatggatttaatgttgatacaa gtattttggtctgagcgtttggaagaaagttggcactgaggtgggaagtc gagtttagttttgttagttttggatgtgttaagtttgagatgctgattcttcaga gaagtctaagctggagaactatatagagagtggaaagataacaatag acattgaaagccatgatacaggataaggtcatttggagagaggatag actgcattccaacatgagattggttgacaaagagaaaccaacaaagg taattaagaggtgctcccactgcacttgtactcagaaggctgaggtagg attgttagaggccagcctgggcaccacagggagaccccatctctaaa atttagccaggaaccatggctcatgcctgtagccccaggaatttgggag gctgagtggggaggatcgcttgaggtcaggagtttgagaccagcctgg gcaacatagggagacctaaaaaaattaattgggcatctgtagtcccag ctactcaggcggctgagctgagaggatggcttgagtccgagagattga gggtgcagtgagctgtgatcataccactgcactccagcctgggcggca gtgagacactatctgaaaaaagtttaaaaattttaaaaaagaaggaac tgcccctgaggtaagaaccaagggagggcctcccagaggtcaggtg gaaaaagttttaggaaggaggaagtagtcaacagggttacctgttgca aagtacttaagtaatatgaggcctgatagtggtaaacttgactaccgttg gatttcactagtgggaaaggaagtctaattaaaatgcactcaagagact aacagtcgcaggcatgaaatacaatacaggtacatggttttttattatgtg tgcatctgcttcagtaataggtgtgaattactcatttggatcattaggagttt	

		caaaatctagttaaatgactagatttttgttgatgtaaattctgtcattctga actgcagggattgtcagtaacttaactgcaaactaaactggtgataatta tggtaaaattgcaagacgagcaataaatctcaaccaacttgagagaa cactgataa	

Definições

[00125] Os artigos "um" e "uma" são utilizados nesta divulgação para se referir a um ou mais de um (ou seja, a pelo menos um) do objeto gramatical do artigo. A título de exemplo, “um elemento” significa um elemento ou mais de um elemento.

[00126] O termo "e/ou" é utilizado nesta divulgação para significar "e" ou "ou", a menos que indicado de outra forma.

[00127] Como aqui utilizado, os termos "polinucleotídeo" e "molécula de ácido nucleico" são utilizados de modo trocável para significar uma forma polimérica de nucleotídeos de pelo menos 10 bases ou pares de bases de comprimento, ribonucleotídeos ou desoxinucleotídeos ou uma forma modificada de qualquer tipo de nucleotídeo, e pretende incluir formas de DNA de fita simples e dupla. Tal como aqui utilizado, uma molécula de ácido nucleico ou sequência de ácido nucleico que serve como uma sonda em uma análise de microarranjo compreende de preferência uma cadeia de nucleotídeos, mais preferivelmente DNA e/ou RNA. Em outras modalidades, uma molécula de ácido nucleico ou sequência de ácido nucleico compreende outros tipos de estrutura de ácido nucleico, tais como, por exemplo, uma hélice de DNA/RNA, ácido nucleico de peptídeo (PNA), ácido nucleico bloqueado (LNA) e/ou uma ribozima. Portanto, como aqui utilizado, o termo "molécula de ácido nucleico" também abrange uma cadeia que compreende nucleotídeos não naturais, nucleotídeos modificados e/ou blocos de reforço não nucleotídicos que apresentam a mesma função que os nucleotídeos naturais.

[00128] Conforme utilizado nesta invenção, os termos "hibridar",

"hibridação", "hibrida" e semelhantes, utilizados no contexto de polinucleotídeos, destinam-se a se referir às condições de hibridação convencionais, tais como hibridação em 50% formamida/6XSSC/0,1% SDS/100 µg/ml ssDNA, em que as temperaturas para hibridação estão acima de 37 graus centígrados e as temperaturas para lavagem em 0,1 XSSC/SDS 0,1% estão acima de 55 graus C, e de preferência às condições de hibridação rigorosas.

[00129] Conforme aqui utilizado, o termo "normalização" ou "normalizar" se refere à expressão de um valor diferencial em termos de um valor padrão para ajustar os efeitos que surgem da variação técnica devido ao manuseio da amostra, preparação da amostra e métodos de medição ao invés da variação biológica de concentração de biomarcador em uma amostra. Por exemplo, quando se mede a expressão de uma proteína diferencialmente expressa, o valor absoluto para a expressão da proteína pode ser expresso em termos de um valor absoluto para a expressão de uma proteína padrão que é substancialmente constante na expressão.

[00130] Os termos "diagnose" e "diagnóstico" também abrangem os termos "prognose" e "prognóstico", respectivamente, assim como as aplicações de tais procedimentos ao longo de dois ou mais momentos para monitorar o diagnóstico e/ou prognóstico ao longo do tempo, e modelagem estatística com base nisso. Além disso, o termo diagnóstico inclui: a. previsão (determinar se um paciente provavelmente desenvolverá doença agressiva (hiperproliferativa/invasiva)), b. prognóstico (prever se um paciente provavelmente terá um resultado melhor ou pior em um momento pré-selecionado no futuro), c. seleção de terapia, d. monitoramento terapêutico de medicamentos e e. monitoramento de recaída.

[00131] "Precisão" refere-se ao grau de conformidade de uma quantidade medida ou calculada (um valor relatado de teste) com seu

valor real (ou verdadeiro). A precisão clínica está relacionada à proporção de resultados verdadeiros (verdadeiros positivos (TP) ou verdadeiros negativos (TN)) versus resultados classificados incorretamente (falsos positivos (FP) ou falsos negativos (FN)) e pode ser mencionada como uma sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos (PPV) ou valores preditivos negativos (NPV), ou como probabilidade, razões de probabilidade de não ocorrência, entre outras medidas.

[00132] O termo "amostra biológica" como aqui utilizado, refere-se a qualquer amostra de origem biológica contendo potencialmente um ou mais biomarcadores. Exemplos de amostras biológicas incluem tecidos, órgãos ou fluidos corporais, tais como sangue total, plasma, soro, tecido, lavagem ou qualquer outra amostra utilizada para detecção de doenças.

[00133] O termo "indivíduo" conforme aqui utilizado, refere-se a um mamífero, de preferência um ser humano. Em algumas modalidades, o indivíduo possui pelo menos um sintoma de câncer de próstata. Em algumas modalidades, o indivíduo possui uma predisposição ou histórico familiar para o desenvolvimento de câncer de próstata. O indivíduo também pode ser previamente diagnosticado com câncer de próstata e é testado com relação à recorrência do câncer. Em algumas modalidades, o indivíduo tem hiperplasia benigna da próstata.

[00134] "Tratar" ou "tratamento" como aqui utilizado no que diz respeito a uma condição, pode referir-se à prevenir a condição, retardar o início ou a taxa de desenvolvimento da condição, reduzir o risco de desenvolver a condição, prevenir ou atrasar o desenvolvimento de sintomas associados à condição, reduzir ou encerrar os sintomas associados à condição, gerar uma regressão completa ou parcial da condição, ou alguma combinação dos mesmos.

[00135] Os níveis de biomarcadores podem mudar devido ao

tratamento da doença. As mudanças nos níveis de biomarcadores podem ser medidas pela presente invenção. Mudanças nos níveis de biomarcadores podem ser utilizadas para monitorar a progressão da doença ou terapia.

[00136] "Alterado", "modificado" ou "significativamente diferente" refere-se a uma mudança detectável ou diferença de um estado, perfil, medição razoavelmente comparável, ou semelhante. Essas mudanças podem ser todas ou nenhuma. Elas podem ser incrementais e não precisam ser lineares. Elas podem ser em ordens de magnitude. Uma mudança pode ser um aumento ou diminuição de 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 100% ou mais, ou qualquer valor entre 0% e 100%. Alternativamente, a mudança pode ser 1 vez, 1,5 vezes, 2 vezes, 3 vezes, 4 vezes, 5 vezes ou mais, ou qualquer valor entre 1 vez e 5 vezes. A mudança pode ser estatisticamente significativa com um valor de p de 0,1, 0,05, 0,001 ou 0,0001.

[00137] O termo "doença estável" refere-se a um diagnóstico para a presença de um câncer de próstata, no entanto, o câncer de próstata foi tratado e permanece em uma condição estável, isto é, uma condição que não é progressiva, conforme determinado pelos dados de formação imagem e/ou melhor avaliação clínica.

[00138] O termo "doença progressiva" refere-se a um diagnóstico para a presença de um estado altamente ativo de um câncer de próstata, isto é, um que não foi tratado e não está estável ou foi tratado e não respondeu à terapia, ou foi tratado e a doença ativa permanece, conforme determinado por dados de formação imagem e/ou melhor avaliação clínica.

[00139] O termo "doença neoplásica" refere-se a qualquer crescimento anormal de células ou tecidos benignos (não cancerosos) ou malignos (cancerosos). Por exemplo, a doença neoplásica pode ser

um câncer de próstata.

[00140] O termo "tecido neoplásico" se refere a uma massa de células que crescem anormalmente.

[00141] O termo "tecido não neoplásico" refere-se a uma massa de células que crescem normalmente.

[00142] O termo "imunoterapia" pode se referir à ativação da imunoterapia ou à supressão da imunoterapia. Como será observado por aqueles da técnica, a ativação da imunoterapia se refere ao uso de um agente terapêutico que induz, aumenta ou promove uma resposta imune, incluindo, por exemplo, uma resposta de células T, enquanto que a supressão da imunoterapia se refere ao uso de um agente terapêutico que interfere, suprime ou inibe uma resposta imune, incluindo, por exemplo, uma resposta de células T. A ativação da imunoterapia pode compreender o uso de inibidores do ponto de verificação. A imunoterapia de ativação pode compreender a administração a um indivíduo de um agente terapêutico que ativa uma molécula do ponto de verificação estimuladora. As moléculas de ponto de verificação estimuladora incluem, mas não são limitadas a estas, CD27, CD28, CD40, CD122, CD137, OX40, GITR e ICOS. Os agentes terapêuticos que ativam uma molécula do ponto de verificação estimuladora incluem, mas não são limitados a estes, MEDI0562, TGN1412, CDX-1127, lipocalina.

[00143] O termo "anticorpo" nessa invenção é utilizado no sentido mais amplo e abrange várias estruturas de anticorpos, incluindo, mas não limitado a anticorpos monoclonais, anticorpos policlonais, anticorpos multiespecíficos (por exemplo, anticorpos biespecíficos) e fragmentos de anticorpos, contanto que apresentem a atividade de ligação ao antígeno desejada. Um anticorpo que se liga a um alvo refere-se a um anticorpo que é capaz de se ligar ao alvo com afinidade suficiente de tal modo que o anticorpo seja útil como um agente de

diagnóstico e/ou terapêutico no direcionamento do alvo. Em uma modalidade, a extensão da ligação de um anticorpo antialvo a uma proteína não alvo não relacionada é menor do que cerca de 10% da ligação do anticorpo ao alvo conforme medido, por exemplo, através de um radioimunoensaio (RIA) ou ensaio biacore. Em certas modalidades, um anticorpo que se liga a um alvo possui uma constante de dissociação (Kd) de < 1 μM, < 100 nM, < 10 nM, < 1 nM, < 0,1 nM, < 0,01 nM ou < 0,001 nM (por exemplo, 108 M ou menos, por exemplo, de 108 M a 1013 M, por exemplo, de 109 M a 1013 M). Em certas modalidades, um anticorpo antialvo se liga a um epítopo de um alvo que é conservado entre diferentes espécies.

[00144] Um "anticorpo de bloqueio" ou um "anticorpo antagonista" é aquele que parcial ou totalmente bloqueia, inibe, interfere ou neutraliza uma atividade biológica normal do antígeno ao qual se liga. Por exemplo, um anticorpo antagonista pode bloquear a sinalização através de um receptor de células imunes (por exemplo, um receptor de células T), de modo a restaurar uma resposta funcional através de células T (por exemplo, proliferação, produção de citocinas, morte de células alvo) de um estado disfuncional para a estimulação de antígeno.

[00145] Um "anticorpo agonista" ou "anticorpo ativador" é aquele que imita, promove, estimula ou aumenta uma atividade biológica normal do antígeno ao qual se liga. Os anticorpos agonistas também podem aumentar ou iniciar a sinalização pelo antígeno ao qual se ligam. Em algumas modalidades, os anticorpos agonistas provocam ou ativam a sinalização sem a presença do ligante natural. Por exemplo, um anticorpo agonista pode aumentar a proliferação de células T de memória, aumentar a produção de citocinas por células T de memória, inibir a função de células T reguladoras e/ou inibir a supressão de células T reguladoras da função de células T efetoras, tal como a

proliferação de células T efetoras e/ou a produção de citocinas.

[00146] Um "fragmento de anticorpo" refere-se a uma molécula diferente de um anticorpo intacto que compreende uma parte de um anticorpo intacto que se liga ao antígeno ao qual o anticorpo intacto se liga. Exemplos de fragmentos de anticorpo incluem, mas não são limitados a estes, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')2; *diabodies*; anticorpos lineares; moléculas de anticorpo de cadeia simples (por exemplo, scFv); e anticorpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticorpos.

[00147] A administração de quimioterapia a um indivíduo pode compreender a administração de uma dose terapeuticamente eficaz de pelo menos um agente quimioterápico. Os agentes quimioterápicos incluem, mas não são limitados a estes, Ácido 13-cis-Retinóico, 2-CdA, 2-Clorodeoxiadenosina, 5-Azacitidina, 5-Fluorouracila, 5-FU, 6-Mercaptopurina, 6-MP, 6-TG, 6-Tioguanina, Abemaciclib, Aceato de Abiraterona, Abraxane, Accutane, Actinomicina-D, Adcetris, Ado-Trastuzumab Emtansine, Adriamicina, Adrucil, Afatinib, Afinitor, Agrilina, Ala-Cort, Aldesleucina, Alemtuzumab, Alecensa, Alectinib, Alimta, Alitretinoína, Alkaban-AQ, Alkeran, Ácido All-transretinóico, Alfa Interferon, Altretamina, Alunbrig, Ametopterina, Amifostina, Aminoglutetimida, Anagrelide, Anandron, Anastrozol, Apalutamida, Arabinosilcitosina, Ara-C, Aranesp, Aredia, Arimidex, Aromasin, Arranon, Trióxido de Arsênico, Arzerra, Asparaginase, Atezolizumab, Atra, Avastina, Avelumab, Axicabtagene Ciloleucel, Axitinib, Azacitidina, Bavencio, Bcg, Beleodaq, Belinostat, Bendamustina, Bendeka, Besponsa, Bevacizumab, Bexarotene, Bexxar, Bicalutamida, Bicnu, Blenoxane, Bleomicina, Blinatumomab, Blincyto, Bortezomib, Bosulif, Bosutinib, Brentuximab Vedotin, Brigatinib, Busulfan, Busulfex, C225, Cabazitaxel, Cabozantinib, Leucovorina Cálcica, Campath, Camptosar, Camptotecina-11, Capecitabina, Caprelsa, Carac,

Carboplatina, Carfilzomib, Carmustina, Carmustine Wafer, Casodex, CCI-779, Ccnu, Cddp, Ceenu, Ceritinib, Cerubidina, Cetuximab, Clorambucila, Cisplatina, Citrovorum Factor, Cladribine, Clofarabine, Clolar, Cobimetinib, Cometriq, Cortisona, Cosmegen, Cotellic, Cpt-11, Crizotinib, Ciclofosfamida, Cyramza, Cytadren, Citarabina, Citarabina Lipossomal, Cytosar-U, Cytoxan, Dabrafenib, Dacarbazine, Dacogen, Dactinomicina, Daratumumab, Darbepoetina Alfa, Darzalex, Dasatinib, Daunomicina, Daunorrubicina, Daunorrubicina Citarabina (Lipossomal), cloridreto de daunorrubicina, Daunorrubicina Lipoasomal, DaunoXome, Decadron, Decitabina, Degarelix, Delta-Cortef, Deltasone, Denileucina Diftitox, Denosumab, DepoCyt, Dexametasona, Acetato de Dexametasone, Fosfato de Dexametasona Sódica, Dexasone, Dexrazoxane, Dhad, Dic, Diodex, Docetaxel, Doxil, Doxorrubicina, Doxorrubicina Lipossomal, Droxia, DTIC, Dtic-Dome, Duralone, Durvalumab, Eculizumab, Efudex, Ellence, Elotuzumab, Eloxatina, Elspar, Eltrombopag, Emcyt, Empliciti, Enasidenib, Enzalutamida, Epirrubicina, Epoetina Alfa, Erbitux, Eribulina, Erivedge, Erleada, Erlotinib, Erwinia L-asparaginase, Estramustina, Etiol, Etopofos, Etoposide, Fosfato de Etoposide, Eulexin, Everolimus, Evista, Exemestane, Fareston, Farydak, Faslodex, Femara, Filgrastim, Firmagon, Floxuridina, Fludara, Fludarabina, Fluoroplex, Fluorouracila, Fluorouracila (creme), Fluoximesterona, Flutamida, Ácido Folínico, Folotyn, Fudr, Fulvestrant, G-Csf, Gazyva, Gefitinib, Gencitabina, Gemtuzumab ozogamicina, Gemzar, Gilotrif, Gleevec, Gleostina, Gliadel Wafer, Gm-Csf, Goserelina, Granix, fator estimulador de colônias de granulócitos, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos, Halaven, Halotestin, Herceptina, Hexadrol, Hexaleno, Hexametilmelamina, Hmm, Hycamtin, Hydrea, Acetato de Hidrocort, Hidrocortisona, Fosfato de Hidrocortisona Sódica, Succinato de Hidrocortisona Sódica, Fosfato de Hidrocortona, Hidroxiuréia, Ibrance,

Ibritumomab, Ibritumomab Tiuxetan, Ibrutinib, Iclusig, Idamicina, Idarrubicina, Idelalisib, Idhifa, Ifex, IFN-alfa, Ifosfamida, IL-11, IL-2, Imbruvica, Mesilato de Imatinib, Imfinzi, Imidazol Carboxamida, Imlygic, Inlyta, Inotuzumab Ozogamicina, Interferon-Alfa, Interferon Alfa-2b (Conjugado de PEG), Interleucina-2, Interleucina-11, Íntron A (interferon alfa-2b), Ipilimumab, Iressa, Irinotecan, Irinotecan (Lipossomal), Isotretinoína, Istodax, Ixabepilone, Ixazomib, Ixempra, Jakafi, Jevtana, Kadcyla, Keytruda, Kidrolase, Kisqali, Kymriah, Kyprolis, Lanacort, Lanreotide, Lapatinib, Lartruvo, L-Asparaginase, Lbrance, Lcr, Lenalidomida, Lenvatinib, Lenvima, Letrozol, Leucovorin, Leukeran, Leucina, Leuprolide, Leurocristina, Leustatina, Ara-C Lipossomal, Liquid Pred, Lomustina, Lonsurf, L-PAM, L-Sarcolysin, Lupron, Lupron Depot, Lynparza, Marqibo, Matulane, Maxidex, Mecloretamina, Cloridreto de Mecloretamina, Medralone, Medrol, Megace, Megestrol, Acetato de Megestrol, Mekinist, Mercaptopurina, Mesna, Mesnex, Metotrexato, Metotrexato Sódico, Metilprednisolona, Meticorten, Midostaurina, Mitomicina, Mitomicina-C, Mitoxantrona, M-Prednisol, MTC, MTX, Mustargen, Mustina, Mutamicina, Myleran, Mylocel, Mylotarg, Navelbina, Necitumumab, Nelarabina, Neosar, Neratinib, Nerlynx, Neulasta, Neumega, Neupogen, Nexavar, Nilandron, Nilotinib, Nilutamida, Ninlaro, Nipent, Niraparib, Mostarda de Nitrogênio, Nivolumab, Nolvadex, Novantrone, Nplate, Obinutuzumab, Octreotide, Acetato de Octreotide, Odomzo, Ofatumumab, Olaparib, Olaratumab, Omacetaxina, Oncospar, Oncovin, Onivyde, Ontak, Onxal, Opdivo, Oprelvekin, Orapred, Orasone, Osimertinib, Otrexup, Oxaliplatina, Paclitaxel, ligado à Proteína do Paclitaxel, Palbociclib, Pamidronato, Panitumumab, Panobinostat, Panretina, Paraplatina, Pazopanib, Pediapred, Peg Interferon, Pegaspargase, Pegfilgrastim, Peg-Intron, PEG-L-asparaginase, Pembrolizumab, Pemetrexed, Pentostatina, Perjeta, Pertuzumab, Mostarda de Fenilalanina, Platinol,

Platinol-AQ, Pomalidomida, Pomalyst, Ponatinib, Portrazza, Pralatrexato, Prednisolona, Prednisona, Prelone, Procarbazine, Procrit, Proleucina, Prolia, Prolifeprospan 20 com Implante de Carmustina, Promacta, Provenge, Purinethol, Dicloreto de Rádio 223, Raloxifeno, Ramucirumab, Rasuvo, Regorafenib, Revlimid, Rheumatrex, Ribociclib, Rituxan, Rituxan Hycela, Rituximab, Rituximab Hialurodinase, Roferon-A (Interferon Alfa-2a), Romidepsin, Romiplostim, Rubex, Cloridreto de Rubidomicina, Rubraca, Rucaparib, Ruxolitinib, Rydapt, Sandostatina, Sandostatina LAR, Sargramostim, Siltuximab, Sipuleucel-T, Soliris, Solu-Cortef, Solu-Medrol, Somatulina, Sonidegib, Sorafenib, Sprycel, Sti-571, Stivarga, Streptozocina, SU11248, Sunitinib, Sutent, Sylvant, Synribo, Tafinlar, Tagrisso, Talimogene Laherparepvec, Tamoxifen, Tarceva, Targretin, Tasigna, Taxol, Taxotere, Tecentriq, Temodar, Temozolomida, Temsirolimus, Teniposide, Tespa, Talidomida, Talomida, TheraCys, Tioguanina, Tioguanina Tablóide, Tiofosfoamida, Thioplex, Tiotepa, Tice, Tisagenlecleucel, Toposar, Topotecan, Toremifeno, Torisel, Tositumomab, Trabectedina, Trametinib, Trastuzumab, Treanda, Trelstar, Tretinoína, Trexall, Trifluridina/Tipiricil, Pamoato de Triptorelina, Trisenox, Tspa, T-VEC, Tykerb, Valrubicina, Valstar, Vandetanib, VCR, Vectibix, Velban, Velcade, Vemurafenib, Venclexta, Venetoclax, VePesid, Verzenio, Vesanóide, Viadur, Vidaza, Vinblastina, Sulfato de Vinblastina, Vincasar Pfs, Vincristina, Vincristina Lipossomal, Vinorrelbina, Tartarato de Vinorrelbina, Vismodegib, Vlb, VM-26, Vorinostat, Votrient, VP-16, Vumon, Vyxeos, Cápsulas de Xalkori, Xeloda, Xgeva, Xofigo, Xtandi, Yervoy, Yescarta, Yondelis, Zaltrap, Zanosar, Zarxio, Zejula, Zelboraf, Zevalina, Zinecard, Ziv-aflibercept, Zoladex, Ácido Zoledrônico, Zolinza, Zometa, Zydelig, Zykadia, Zytiga, ou qualquer combinação dos mesmos.

[00148] Os termos "quantidade eficaz" e "quantidade

terapeuticamente eficaz" de um agente ou composto são utilizados no sentido mais amplo para se referir a uma quantidade não tóxica, mas suficiente, de um agente ativo ou composto para fornecer o efeito ou benefício desejado.

[00149] O termo "benefício" é utilizado no sentido mais amplo e se refere a qualquer efeito desejável e inclui especificamente o benefício clínico conforme definido nesta invenção. O benefício clínico pode ser medido através da avaliação de vários desfechos, por exemplo, inibição, até certo ponto, da progressão da doença, incluindo desaceleração e parada completa; redução no número de episódios e/ou sintomas da doença; redução no tamanho da lesão; inibição (isto é, redução, desaceleração ou parada completa) da infiltração de células da doença em órgãos periféricos adjacentes e/ou tecidos; inibição (isto é, redução, desaceleração ou parada completa) da propagação da doença; diminuição da resposta autoimune, que pode, mas não necessariamente, resultar na regressão ou ablação da lesão da doença; alívio, até certo ponto, de um ou mais sintomas associados ao distúrbio; aumento na extensão da apresentação livre de doença após o tratamento, por exemplo, sobrevida livre de progressão; aumento da sobrevida geral; maior taxa de resposta; e/ou diminuição da mortalidade em um determinado momento após o tratamento.

[00150] Os termos "câncer" e "canceroso" referem-se ou descrevem a condição fisiológica em mamíferos que é tipicamente caracterizada por crescimento celular desregulado. Incluídos nesta definição estão os cânceres benignos e malignos. Exemplos de câncer incluem, mas não são limitados a estes, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma e leucemia. Exemplos mais específicos de tais cânceres incluem carcinoma adrenocortical, carcinoma urotelial da bexiga, carcinoma invasivo da mama, carcinoma de células escamosas cervicais, adenocarcinoma endocervical, colangiocarcinoma, adenocarcinoma de

cólon, neoplasma linfóide, neoplasma difuso de grandes células B, carcinoma esofágico, glioblastoma multiforme, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, cromófobo de rim, carcinoma de células claras renais, carcinoma de células papilares renais, leucemia mielóide aguda, glioma de grau inferior do cérebro, carcinoma hepatocelular de fígado, adenocarcinoma de pulmão, carcinoma de células escamosas de pulmão, mesotelioma, cistadenocarcinoma seroso de ovário, adenocarcinoma pancreático, feocromocitoma, paraganglioma, adenocarcinoma da próstata, adenocarcinoma do reto, sarcoma, melanoma cutâneo da pele, adenocarcinoma do estômago, tumores das células germinativas testiculares, carcinoma da tiróide, timoma, carcinossarcoma uterino, melanoma uveal. Outros exemplos incluem câncer de mama, câncer de pulmão, linfoma, melanoma, câncer de fígado, câncer colorretal, câncer de ovário, câncer de bexiga, câncer renal ou câncer gástrico. Outros exemplos de câncer incluem câncer neuroendócrino, câncer pulmonar não de pequenas células (NSCLC), câncer pulmonar de pequenas células, câncer de tireóide, câncer de endométrio, câncer biliar, câncer de esôfago, câncer anal, câncer salivar, câncer vulvar ou câncer cervical.

[00151] O termo "tumor" refere-se a todo o crescimento e proliferação de células neoplásicas, sejam malignas ou benignas, e todas as células e tecidos pré-cancerosos e cancerosos. Os termos "câncer", "canceroso", "distúrbio proliferativo celular", "distúrbio proliferativo" e "tumor" não são mutuamente exclusivos, conforme aqui referido.

[00152] Como aqui utilizado, o termo "cerca de" quando utilizado em conjunto com valores e/ou intervalos numéricos geralmente se refere a esses valores numéricos e/ou faixas próximas a um valor e/ou intervalo numérico recitado. Em alguns casos, o termo "cerca de" pode significar dentro de ± 10% do valor recitado. Por exemplo, em alguns

casos, "cerca de 100 [unidades]" pode significar dentro de ± 10% de 100 (por exemplo, de 90 a 110).

Exemplos

[00153] A divulgação é ainda ilustrada pelos seguintes exemplos, que não devem ser interpretados como limitativos desta invenção no escopo ou espírito aos procedimentos específicos aqui descritos. Deve ficar entendido que os exemplos são fornecidos para ilustrar certas modalidades e que nenhuma limitação ao escopo da divulgação se destina a eles. Deve ficar ainda entendido que pode ser necessário recorrer a várias outras modalidades, modificações e seus equivalentes, que podem ser sugeridos àqueles versados na técnica sem se afastar do espírito da presente invenção e/ou escopo das reivindicações anexas.

EXEMPLO 1. Derivação de um painel de genes de 38 marcadores

[00154] Dois conjuntos de dados de microarranjo (E-GEOD-46691 e E-GEOD-46602, Tabela 2) foram utilizados como coortes de derivação (n = 595 amostras). O algoritmo Random Forest foi aplicado a cada conjunto de dados para identificar os conjuntos mais importantes de transcrições que são preditivos da diversidade fenotípica dentro de cada conjunto. Cada conjunto de dados de microarranjo compreendia 22.011 e 54.675 conjuntos de sondas, respectivamente. O algoritmo de seleção de marcador Random Forest-drive identificou n = 129 transcrições como preditivas de progressão da doença nos dois conjuntos de dados. Destes, n = 30 apresentaram altas pontuações de Importância Preditiva em ambos os conjuntos de dados (FIGs. 1A-1B). Três conjuntos de dados de microarranjo (E-GEOD-62116, E-GEOD-62667, E-GEOD-72220, Tabela 2) foram então utilizados para validar a assinatura putativa do câncer de próstata. Para cada transcrição através da coorte de validação (n = 564 amostras), os valores p de Importância Preditiva e Kruskal-Wallis foram obtidos e calculados a

média entre os três conjuntos de dados (FIG. 2). O exame da literatura identificou a variante ARv7, o gene de fusão ERG-TRMS22 e a sinalização AR1/AR2 como conjuntos de genes adicionais a serem incluídos e avaliados.

[00155] A avaliação de transcritos em um conjunto de dados preliminar de amostras de sangue de câncer de próstata (n = 20) e sangue normal compatível (n = 20) confirmou a expressão dos 37 genes como marcadores de PCA (Tabela 3). Estes genes demonstraram ser altamente expressos no tecido tumoral de PCA em comparação com a próstata normal e isso pode ser utilizado para diferenciar efetivamente o tumor do controle (FIG. 3). Eles também diferenciaram sete linhagens celulares de PCA diferentes, 22Rv1 e E006AA-hT (localizadas); VCaP; PC-3; LNCaP; DU145 e MDA PCa2b (todas metastáticas) de duas linhagens epiteliais da próstata normais: PWR-1E e RWPE-1 (FIG. 4). Estes dados demonstram que os transcritos alvos candidatos são produzidos por células epiteliais da próstata transformadas neoplásicas e são detectáveis no sangue.

[00156] Um modelo de inteligência artificial da doença de câncer de próstata foi construído utilizando a expressão gênica normalizada desses 37 marcadores no sangue total de Controles (n = 100) e amostras de PCA (n = 21). O conjunto de dados foi dividido aleatoriamente em divisões de treinamento e teste para criação e validação de modelo, respectivamente. Doze algoritmos foram avaliados (XGB, RF, glmnet, cforest, CART, treebag, knn, nnet, SVM-radial, SVM-linear, NB e mlp). O algoritmo de melhor desempenho (XGB - “reforço de gradiente”) previu melhor os dados de treinamento. No conjunto de testes, o XGB produziu pontuações de probabilidade que previram a amostra. Cada pontuação de probabilidade reflete a “certeza” de um algoritmo de que uma amostra desconhecida pertence à classe “Controle” ou “PCA”. Por exemplo, uma amostra

desconhecida S1 pode ter o seguinte vetor de probabilidade [Controle = 20%, PCA = 80%]. Esta amostra seria considerada uma amostra de PCA.

Tabela 2. Resumo de todos os conjuntos de dados de microarranjo públicos que foram utilizados para a assinatura do gene específico de câncer de próstata derivado.

Número de Acesso	Contagem de Amostra	Descrição do Conjunto de Dados
E-GEOD-46691	545	*Pontuação de Gleason 5 - 10* Pontuação 5 (n = 3) Pontuação 6 (n = 60) Pontuação 7 (n = 271) Pontuação 8 (n = 68) Pontuação 9 (n = 134) Pontuação 10 (n = 9)
E-GEOD-46602	50	Glândulas Benignas da Próstata (n = 14) Tumor da Próstata (n = 36)
E-GEOD-62116	235	*Pontuação de Gleason 5 - 10* Pontuação 5 (n = 1) Pontuação 6 (n = 17) Pontuação 7 (n = 119) Pontuação 8 (n = 39) Pontuação 9 (n = 58) Pontuação 10 (n = 1)
E-GEOD-62667	182	Pontuação de Gleason 6 - 9 Pontuação 6 (n = 25) Pontuação 7 (n = 112) Pontuação 8 (n = 23) Pontuação 9 (n = 22)
E-GEOD-72220	147	Tecido Normal (n = 90) Tecido Tumoral (n = 57

Tabela 3. Painel de gene marcador de PCA 37 (não incluindo o gene

de manutenção)

Gene Biomarcador do Câncer de Próstata		Localização do Cromossoma NCBI	UniGene ID	RefSeq	Limite de Éxon	Local do Ensaio	Comprimento do Produto Amplificado
Símbolo	Nome						
AAMP	Proteína celular migratória angioassociada	Chr.2: 218264129 - 218270209	Hs.83347	NM_001087.4	2 - 3	395	58
ANO7	Anoctamina 7	Chr.2: 241188509 - 241239602	Hs.163909	NM_001001891.3	5 - 6	686	60
AR	Receptor de andrógeno	Chr.X: 67544032 - 67730619	Hs.76704	NM_000044.3	2 - 3	2882	144
AR-V7	variante 7 do transcrito do receptor de andrógeno	Truncamento AR					73
C16orf89	estrutura de leitura aberta 89 do cromossomo 16	Chr.16: 5042772 - 5066145	Hs.11782	NM_001098514.2	5 - 6	995	75
CHTOP	Alvo de cromatina de PRMT1	Chr.1: 153633982 - 153646306	Hs.611057	NM_001206612.1	2 - 3	445	66
COL1A1	Colágeno tipp I alfa 1	Chr.17: 50184096 - 50201648	Hs.172928	NM_000088.3	1 - 2	230	66
EDC4	Intensificador da decapagem de mRNA 4	Chr.16: 67873023 - 67884514	Hs.75682	NM_014329.4	27 - 28	4089	72
FGFR2	receptor de fator de crescimento de fibroblasto 2	Chr.10: 121478330 - 121598656	Hs.533683	NM_000141.4	13 - 14	2516	74
FXYD7	Domínio FXYD contendo regulador de transporte de íons 7	Chr.19: 35143250 - 35154302	Hs.134729	NM_022006.1	5 - 6	300	89

FYCO1	FYVE e domínio da bobina enrolada contendo 1	Chr.3: 45917899 - 45995824	Hs.200227	NM_024513.3	11 - 12	3651	59
HNRNPU	ribonucleoproteína U nuclear heterogênea	Chr.1: 244842123 - 244864720	Hs.106212	NM_004501.3	8 - 9	1773	79
HPN	Hepsina	Chr.19: 35040506 - 35066573	Hs.182385	NM_002151.2	10 - 11	1052	89
KRT15	queratina 15	Chr.17: 41513745 - 41522413	Hs.654570	NM_002275.3	7 - 8	1461	81
KRT23	queratina 23	Chr.17: 40922696 - 40937643	Hs.9029	NM_001282433.1	5 - 6	1045	90
MAN2B2	manosidase alfa classe 2B membro 2	Chr.4: 6575174 - 6622403	Hs.188464	NM_001292038.1	5 - 6	716	55
MAX	Fator X associado a MYC	Chr.14: 65006101 - 65102695	Hs.285354	NM_001320415.1	3 - 4	377	61
MRPS25	proteína ribossômica mitocondrial S25	Chr.3: 15042251 - 15065337	Hs.657764	NM_022497.4	2 - 3	380	80
NDUFS2	Subunidade do núcleo NADH:ubiquinona S2	Chr.1: 161197377 - 161214395	Hs.173611	NM_001166159.1	3 - 4	632	80
PPARGC1A	Coativador PPARG 1 alfa	Chr.4: 23792021 - 24472975	Hs.527078	NM_013261.3	7 - 8	998	83
PPRC1	receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma, relacionado ao coativador 1	Chr.10: 102132994 - 102150333	Hs.533551	NM_001288727.1	1 - 2	224	55
RAD23A	Homólogo A RAD23, proteína de reparo de excisão de nucleotídeo	Chr.19: 12945814 - 12953643	Hs.643267	NM_001270362.1	1 - 2	203	74

REPIN1	Iniciador de replicação 1	Chr.7: 150368228 - 150374044	Hs.647086	NM_013400.3	3 - 4	474	70
SDR39U1	membro 1 da família 39U de desidrogenase/redutase de cadeia curta	Chr.14: 24439766 - 24442905	Hs.643552	NM_020195.2	4 - 5	358	91
SETBP1	Proteína de ligação SET 1	Chr.18: 44680173 - 45068510	Hs.435458	NM_001130110.1	2 - 3	882	70
SLC14A1	família de portadores de soluto 14 membro 1 (grupo sanguíneo Kidd)	Chr.18: 45724123 - 45752520	Hs.101307	NM_001128588.3	7 - 8	1057	80
SLC18A2	família de portador de soluto 18 membro A2	Chr.10: 117241073 - 117279430	Hs.596992	NM_003054.4	15 - 16	1605	145
SMC4	manutenção estrutural dos cromossomos 4	Chr.3: 160399304 - 160434962	Hs.58992	NM_001002800.2	5 - 6	1134	91
SPARC	proteína secretada acídica e rica em cisteína	Chr.5: 151661096 - 151687054	Hs.111779	NM_001309443.1	6 - 7	650	76
SQLE	esqualeno epoxidase	Chr.8: 124998478 - 125022283	Hs.71465	NM_003129.3	9 - 10	2368	109
STRIP1	proteína 1 de interação com estriatina	Chr.1: 110031577 - 110054641	Hs.584996	NM_001270768.1	12 - 13	1303	64
STX12	Sintaxina 12	Chr.1: 27773183 - 27824452	Hs.523855	NM_177424.2	1 - 2	248	70
TMPRSS2_1	Fusão TMPRSS2-ERG	Fusão de éxon 1 TMPRSS2 e éxon 4 ERG		DQ204772.1		49	106
TMPRSS2_2	Fusão TMPRSS2-ERG			OM_TMPRSS2-ERG_T2E4_COSF28.0		58	88

TRIM29	motivo tripartido contendo 29	Chr.11: 120111286 - 120138179	Hs.504115	NM_012101.3	2 - 3	1025	62
UNC45A	unc-45 miosina chaperona A	Chr.15: 90929980 - 90954093	Hs.389461	NM_001039675.1	20 - 21	3095	62
XPC	Subunidade do complexo XPC, reconhecimento de danos ao DNA e fator de reparo	Chr.3: 14145147 - 14178672	Hs.475538	NM_004628.4	2 - 3	403	104

EXEMPLO 2. Utilidade Clínica

[00157] As pontuações ProstaTest foram significativamente ($p < 0,001$) elevadas no PCA (63 ± 19%) em comparação com homens com hiperplasia benigna da próstata (17 ± 13%) e controles (8 ± 9%) (FIG. 5). Não houve diferença nos níveis entre os controles e hiperplasia. Os dados (análise e métricas do operador receptor) para a utilidade do teste para diferenciar pacientes com câncer de próstata ($n = 125$) de controles ($n = 201$) na validação estão incluídos na FIG. 6. A pontuação apresentou uma área sob a curva (AUROC) de 0,97. As métricas são: sensibilidade: 92% e especificidade: 99% (FIG. 7). O índice J de Youden é 0,94 e a estatística Z para diferenciar controles foi de 38,9.

[00158] Um gráfico de avaliação de risco Probit identificou uma pontuação ProstaTest > 30 com 50% de precisão para prever o PCA em uma amostra de sangue (FIG. 8). Isso foi aumentado para 60% em uma pontuação ProstaTest ≥ 32 e foi > 80% em uma pontuação > 34. A ferramenta pode, portanto, diferenciar com precisão entre controles e doenças de câncer de próstata.

[00159] As pontuações ProstaTest foram significativamente ($p < 0,001$) elevadas em alto grau (pontuação de Gleason ≥ 7: 70 ± 19%)

em comparação com baixo grau (Gleason 5 + 6) PCA (41 ± 7%). Os dados (análise e métricas do operador receptor) para a utilidade do teste em diferenciar pontuações de alto e baixo grau estão incluídos na FIG. 9. O escore apresentou uma área sob a curva (AUROC) de 0,98. As métricas são: sensibilidade: 100% e especificidade: 88%. O índice J de Youden é 0,87. Os níveis de PSA, em comparação, apresentaram um AUROC de 64%. A sensibilidade e especificidade foram 54% e 87%, respectivamente. A estatística Z para diferenciar o ProstaTest do PSA foi de 3,05 (p = 0,002).

[00160] A avaliação específica de uma coorte de PCA antes e após a cirurgia identificou que a remoção completa de um tumor e nenhuma evidência de doença estava associada a uma diminuição significativa (p < 0,0001) no ProstaTest (FIG. 10). Os níveis não foram significativamente diferentes dos controles ou daqueles com hiperplasia da próstata. A avaliação de coorte separada identificou que os pacientes que se submeteram e responderam à terapia apresentaram uma pontuação significativamente mais baixa (p < 0,001) do que aqueles com diagnóstico de doença (FIG. 11). As terapias incluíram hormônio e quimioterapia. A ferramenta pode, portanto, identificar com precisão a resposta ao tratamento na doença de câncer de próstata.

Referências:

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013; 49: 1374-403. doi: 10.016/j.ejca.2012.12.027. Epub 3 Feb 26.

Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, Ward EM. Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. JAMA. 2015; 314: 2054-61. doi: 10.1001/jama.2015.14905.

Nam RK, Satkunavisam R, Chin JL, Izawa J, Trachtenberg J, Rendon R, Bell D, Singal R, Sherman C, Sugar L, Chagin K, Kattan WM. Next-generation prostate cancer risk calculator for primary care physicians. Can Urol Assoc J. 2017; 1.

The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. Cell. 2015; 163: 1011-25. doi: 10.6/j.cell.2015.10.025.

Lalonde E, Ishkanian AS, Sykes J, Fraser M, Ross-Adams H, Erho N, Dunning MJ, Halim S, Lamb AD, Moon NC, Zafarana G, Warren AY, Meng X, et al. Tumour genomic and microenvironmental heterogeneity for integrated prediction of 5-year biochemical recurrence of prostate cancer: a retrospective cohort study. Lancet Oncol. 2014; 15: 1521-32. doi: 10.016/S470-2045(14)71021-6. Epub 2014 Nov 13.

Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, Demichelis F, Blattner M, Theurillat JP, White TA, Stojanov P, Van Allen E, Stransky N, Nickerson E, Chae SS, Boysen G, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. Nat Genet. 2012; 44: 685-9. doi: 10.1038/ng.2279.

Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. Science. 2005; 310: 644-8. doi: 10.1126/science.1117679.

Pettersson A, Graff RE, Bauer SR, Pitt MJ, Lis RT, Stack EC, Martin NE, Kunz L, Penney KL, Ligon AH, Suppan C, Flavin R, Sesso HD, et al. The TMPRSS2:ERG rearrangement, ERG expression, and prostate cancer outcomes: a cohort study and meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2012; 21: 1497-509. doi: 10.158/055-9965.EPI-12-0042. Epub 2012 Jun 26.

Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Wang H, Chen Y, Nakazawa M, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J.

Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. JAMA Oncol. 2015; 1: 582-91. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1341.

Velonas VM, Woo HH, dos Remedios CG, Assinder SJ. Current status of biomarkers for prostate cancer. Int J Mol Sci. 2013; 14: 11034-60. doi: 10.3390/ijms140611034.

Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Maattanen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. Lancet. 2014; 384: 2027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0. Epub 2014 Aug 6.

Schroder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RC, Gosselaar C, Bangma CH, Roobol MJ. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics. Eur Urol. 2008; 53: 468-77. doi: 10.1016/j.eururo.2007.10.047. Epub Nov 5.

Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, Carroll PR. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment pontuação: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. J Urol. 2005; 173: 1938-42. doi: 10.097/01.ju.0000158155.33890.e7.

Troyer DA, Lucia MS, de Bruine AP, Mendez-Meza R, Baldewijns MM, Dunscomb N, Van Engeland M, McAskill T, Bierau K, Louwagie J, Bigley JW. Prostate cancer detected by methylated gene markers in histopathologically cancer-negative tissues from men with subsequent positive biopsies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18: 2717-22. doi: 10.1158/055-9965.EPI-09-0068. Epub 2009 Sep 15.

Van Neste L, Partin AW, Stewart GD, Epstein JI, Harrison DJ, Van

Criekinge W. Risk pontuação predicts high-grade prostate cancer in DNA-methylation positive, histopathologically negative biopsies. Prostate. 2016; 76: 1078-87. doi: 10.02/pros.23191. Epub 2016 Apr 28.

Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, Delree P, Delga A, McNeill SA, O'Donnell M, Clark J, Van Criekinge W, Bigley J, Harrison DJ. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. J Urol. 2013; 189: 1110-6. doi: 10.016/j.juro.2012.08.219. Epub Oct 8.

Day JR, Jost M, Reynolds MA, Groskopf J, Rittenhouse H. PCA3: from basic molecular science to the clinical lab. Cancer Lett. 2011; 301: 1-6. doi: 10.1016/j.canlet.2010.10.019. Epub Nov 18.

Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, Brothman AR, Berney DM, Reid JE, Mesher D, Speights VO, Stankiewicz E, Foster CS, Moller H, Scardino P, Warren JD, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. Lancet Oncol. 2011; 12: 245-55. doi: 10.1016/S470-2045(10)70295-3.

Erho N, Crisan A, Vergara IA, Mitra AP, Ghadessi M, Buerki C, Bergstralh EJ, Kollmeyer T, Fink S, Haddad Z, Zimmermann B, Sierocinski T, Ballman KV, et al. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. PLoS One. 2013; 8: e66855. doi: 10.1371/journal.pone.0066855. Print 2013.

Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, Ghadessi M, Buerki C, Mitra AP, Crisan A, Erho N, Vergara IA, Lam LL, Carlson R, Thompson DJ, Haddad Z, et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. J Urol. 2013; 190: 2047-53. doi: 10.1016/j.juro.2013.06.017. Epub Jun 11.

Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, Cherbavaz DB, Clark-Langone

KM, Snable J, Watson D, Falzarano SM, Magi-Galluzzi C, Klein EA, Quale C. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay - a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. BMC Genomics. 2013; 14:690.: 10.1186/471-2164-14-690.

Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, Simko JP, Falzarano SM, Maddala T, Chan JM, Li J, Cowan JE, Tsiatis AC, Cherbavaz DB, Pelham RJ, Tenggara-Hunter I, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. Eur Urol. 2014; 66: 550-60. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.004. Epub May 16.

Zhao SG, Evans JR, Kothari V, Sun G, Larm A, Mondine V, Schaeffer EM, Ross AE, Klein EA, Den RB, Dicker AP, Karnes RJ, Erho N, et al. The Landscape of Prognostic Outlier Genes in High-Risk Prostate Cancer. Clin Cancer Res. 2016; 22: 1777-86. doi: 10.158/078-0432.CCR-15-1250. Epub 2015 Dec 2.

Zhao SG, Chang SL, Spratt DE, Erho N, Yu M, Ashab HA, Alshalalfa M, Speers C, Tomlins SA, Davicioni E, Dicker AP, Carroll PR, Cooperberg MR, et al. Development and validation of a 24-gene predictor of response to postoperative radiotherapy in prostate cancer: a matched, retrospective analysis. Lancet Oncol. 2016; 17: 1612-20. doi: 10.016/S470-2045(16)30491-0. Epub 2016 Oct 12.

Ross RW, Galsky MD, Scher HI, Magidson J, Wassmann K, Lee GS, Katz L, Subudhi SK, Anand A, Fleisher M, Kantoff PW, Oh WK. A whole-blood RNA transcript-based prognostic model in men with castration-resistant prostate cancer: a prospective study. Lancet Oncol. 2012; 13: 1105-13. doi: 10.016/S470-2045(12)70263-2. Epub 2012 Oct 9.

Olmos D, Brewer D, Clark J, Danila DC, Parker C, Attard G, Fleisher M, Reid AH, Castro E, Sandhu SK, Barwell L, Oommen NB, Carreira S, et al. Prognostic value of blood mRNA expression signatures in

castration-resistant prostate cancer: a prospective, two-stage study. Lancet Oncol. 2012; 13: 1114-24. doi: 10.016/S470-2045(12)70372-8. Epub 2012 Oct 9.

Danila DC, Anand A, Schultz N, Heller G, Wan M, Sung CC, Dai C, Khanin R, Fleisher M, Lilja H, Scher HI. Analytic and clinical validation of a prostate cancer-enhanced messenger RNA detection assay in whole blood as a prognostic biomarker for survival. Eur Urol. 2014; 65: 1191-7. doi: 10.016/j.eururo.2013.07.006. Epub Jul 26.

Wang L, Gong Y, Chippada-Venkata U, Heck MM, Retz M, Nawroth R, Galsky M, Tsao CK, Schadt E, de Bono J, Olmos D, Zhu J, Oh WK. A robust blood gene expression-based prognostic model for castration-resistant prostate cancer. BMC Med. 2015; 13:201.: 10.1186/s12916-015-0442-0.

Kohli M, Young CY, Tindall DJ, Nandy D, McKenzie KM, Bevan GH, Donkena KV. Whole blood defensin mRNA expression is a predictive biomarker of docetaxel response in castration-resistant prostate cancer. Onco Targets Ther. 2015; 8:1915-22.: 10.2147/OTT.S86637. eCollection 2015.

Diaz-Uriarte R, Alvarez de Andres S. Gene selection and classification of microarray data using random forest. BMC Bioinformatics. 2006; 7: 3. doi: 10.1186/1471-2105-7-3.

Equivalentes

[00161] Embora a presente invenção tenha sido descrita em conjunto com as modalidades específicas apresentadas acima, muitas alternativas, modificações e outras variações das mesmas serão evidentes para aqueles de habilidade prática na técnica. Todas essas alternativas, modificações e variações destinam-se a cair dentro do espírito e escopo da presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para a detecção de um câncer de próstata em um indivíduo com sua necessidade, caracterizado pelo fato de que compreende:

determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção;

normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*;

inserir cada nível de expressão normalizado em um

algoritmo para gerar uma pontuação;

comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e

identificar a presença de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar a ausência de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

2. Método para determinar se um câncer de próstata em um indivíduo é estável ou progressivo, caracterizado pelo fato de que compreende:

determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção;

normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP,*

ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e *XPC*;

inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação;

comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e

identificar que o câncer de próstata é progressivo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar que o câncer de próstata é estável quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

3. Método para determinar se um câncer de próstata em um indivíduo é de baixo ou alto grau, caracterizado pelo fato de que compreende:

determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção;

normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP,*

ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*;

inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação;

comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e

identificar que o câncer de próstata é de alto grau quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar que o câncer de próstata é de baixo grau quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

4. Método para determinar a integridade da cirurgia em um indivíduo com câncer de próstata, caracterizado pelo fato de que compreende:

determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo após a cirurgia, através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os 38 biomarcadores compreendem *AAMP,*

ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC, e um gene de manutenção;

normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*;

inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação;

comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e

identificar que o câncer de próstata não é completamente removido quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar que o câncer de próstata é completamente removido quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

5. Método para diferenciar hiperplasia benigna da próstata

de um câncer de próstata em um indivíduo com próstata aumentada, caracterizado pelo fato de que compreende:

determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção;

normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*;

inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação;

comparar a pontuação com um primeiro valor de corte

predeterminado; e

identificar a presença de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identificar a presença de hiperplasia benigna da próstata no indivíduo quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

6. Método para avaliar a resposta de um indivíduo tendo um câncer de próstata a uma primeira terapia, caracterizado pelo fato de que compreende:

(1) em um primeiro momento:

(a) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção;

(b) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2,*

FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A e *XPC*;

(c) inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma primeira pontuação;

(2) em um segundo momento, em que o segundo momento é após o primeiro momento e após a administração da primeira terapia ao indivíduo:

(d) determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores;

(e) normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*;

(f) inserir cada nível de expressão normalizado em um

algoritmo para gerar uma segunda pontuação;

(3) comparar a primeira pontuação com a segunda pontuação; e

(4) identificar o indivíduo como responsivo à primeira terapia quando a segunda pontuação for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação ou identificar o indivíduo como não responsivo à primeira terapia quando a segunda pontuação não diminui significativamente em comparação com a primeira pontuação.

7. Método para o tratamento de câncer de próstata em um indivíduo com sua necessidade, caracterizado pelo fato de que compreende:

determinar o nível de expressão de pelo menos 38 biomarcadores de uma amostra de teste do indivíduo através do contato da amostra de teste com uma pluralidade de agentes específicos para detectar a expressão dos pelo menos 38 biomarcadores, em que os pelo menos 38 biomarcadores compreendem *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, e um gene de manutenção;

normalizar o nível de expressão de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC* para o nível de expressão do gene de manutenção, obtendo

assim um nível de expressão normalizado de cada um de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2_1, TMPRSS2_2, TRIM29, UNC45A* e *XPC*;

inserir cada nível de expressão normalizado em um algoritmo para gerar uma pontuação;

comparar a pontuação com um primeiro valor de corte predeterminado; e

administrar pelo menos uma primeira terapia ao indivíduo quando a pontuação for igual ou maior do que o primeiro valor de corte predeterminado ou identifica a ausência de um câncer de próstata no indivíduo quando a pontuação for menor do que o primeiro valor de corte predeterminado.

8. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o gene de manutenção é selecionado a partir do grupo que consiste em *ALG9, SEPN, YWHAQ, VPS37A, PRRC2B, DOPEY2, NDUFB11, ND4, MRPL19, PSMC4, SF3A1, PUM1, ACTB, GAPD, GUSB, RPLP0, TFRC, MORF4L1, 18S, PPIA, PGK1, RPL13A, B2M, YWHAZ, SDHA, HPRT1*, *TOX4* e *TPT1*.

9. Método de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o gene de manutenção é *TOX4*.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5 ou 7, caracterizado pelo fato de que o primeiro valor de corte predeterminado é de pelo menos 33% em uma escala de 0 a 100%.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que o primeiro valor de corte

predeterminado é de pelo menos 50% em uma escala de 0 a 100%.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que possui uma sensibilidade de pelo menos 92%.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizado pelo fato de que possui uma especificidade de pelo menos 95%.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, caracterizado pelo fato de que pelo menos um dos pelo menos 38 biomarcadores é RNA, cDNA ou proteína.

15. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que quando o biomarcador for RNA, o RNA é transcrito reverso para produzir cDNA e o nível de expressão de cDNA produzido é detectado.

16. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de que o nível de expressão do biomarcador é detectado pela formação de um complexo entre o biomarcador e uma sonda ou iniciador marcado.

17. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, caracterizado pelo fato de que o primeiro valor de corte predeterminado é derivado de uma pluralidade de amostras de referência obtidas de indivíduos que não possuem ou não foram diagnosticados com uma doença neoplásica.

18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a doença neoplásica é o câncer de próstata.

19. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, caracterizado pelo fato de que a amostra de teste é sangue, soro, plasma ou tecido neoplásico.

20. Método de acordo com a reivindicação 17,

caracterizado pelo fato de que cada amostra de referência é sangue, soro, plasma ou tecido não neoplásico.

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que ainda compreende o tratamento do indivíduo identificado como tendo um câncer de próstata através da administração de pelo menos uma terapia, em que a pelo menos uma terapia compreende vigilância ativa, cirurgia, radioterapia, crioterapia, terapia hormonal, quimioterapia, tratamento com vacina, tratamento direcionado ao osso ou uma combinação dos mesmos.

22. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que quando a pelo menos uma terapia compreende terapia hormonal, a terapia hormonal compreende terapia de supressão de andrógeno.

23. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que quando a pelo menos uma terapia compreende quimioterapia, a quimioterapia compreende docetaxel, cabazitaxel, mitoxantrona, estramustina ou uma combinação dos mesmos.

24. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que quando a pelo menos uma terapia compreende o tratamento com vacina, o tratamento com vacina compreende Sipuleucel-T.

25. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que quando a pelo menos uma terapia compreende tratamento direcionado ao osso, o tratamento direcionado ao osso compreende um bifosfonato, denosumab, um corticosteróide ou uma combinação dos mesmos.

26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 25, caracterizado pelo fato de que o algoritmo é

XGB, RF, glmnet, cforest, CART, treebag, knn, nnet, SVM-radial, SVM-linear, NB ou mlp.

27. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que o algoritmo é XGB.

28. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o primeiro momento é anterior à administração da primeira terapia ao indivíduo.

29. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o primeiro momento é após a administração da primeira terapia ao indivíduo.

30. Método de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a segunda pontuação é significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação quando a segunda pontuação for pelo menos 25% menor do que a primeira pontuação.

31. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 ou de 28 a 30, caracterizado pelo fato de que ainda compreende continuar a administração da primeira terapia ao indivíduo quando a segunda pontuação for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação.

32. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 ou de 28 a 30, caracterizado pelo fato de que ainda compreende a descontinuidade da administração da primeira terapia ao indivíduo quando a segunda pontuação não for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação.

33. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 6, 30 ou 32, caracterizado pelo fato de que ainda compreende a administração de uma segunda terapia ao indivíduo quando a segunda pontuação não for significativamente diminuída em comparação com a primeira pontuação.

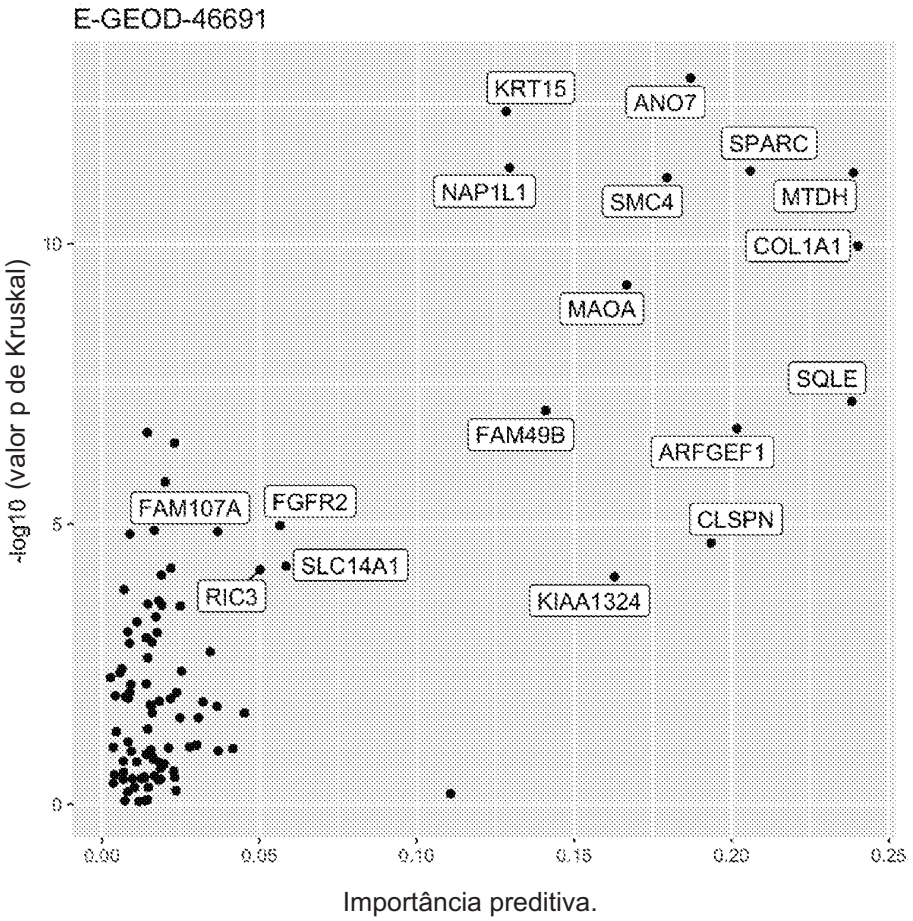

E-GEOD-46691
KRT15
ANO7
SPARC
NAP1L1
SMC4
MTDH
COL1A1
MAOA
SQLE
FAM49B
ARFGEF1
FAM107A
FGFR2
CLSPN
SLC14A1
RIC3
KIAA1324
-log10 (valor p de Kruskal)
10
5
0
0.00
0.05
0.10
0.15
0.20
0.25
Importância preditiva.

FIG. 1A

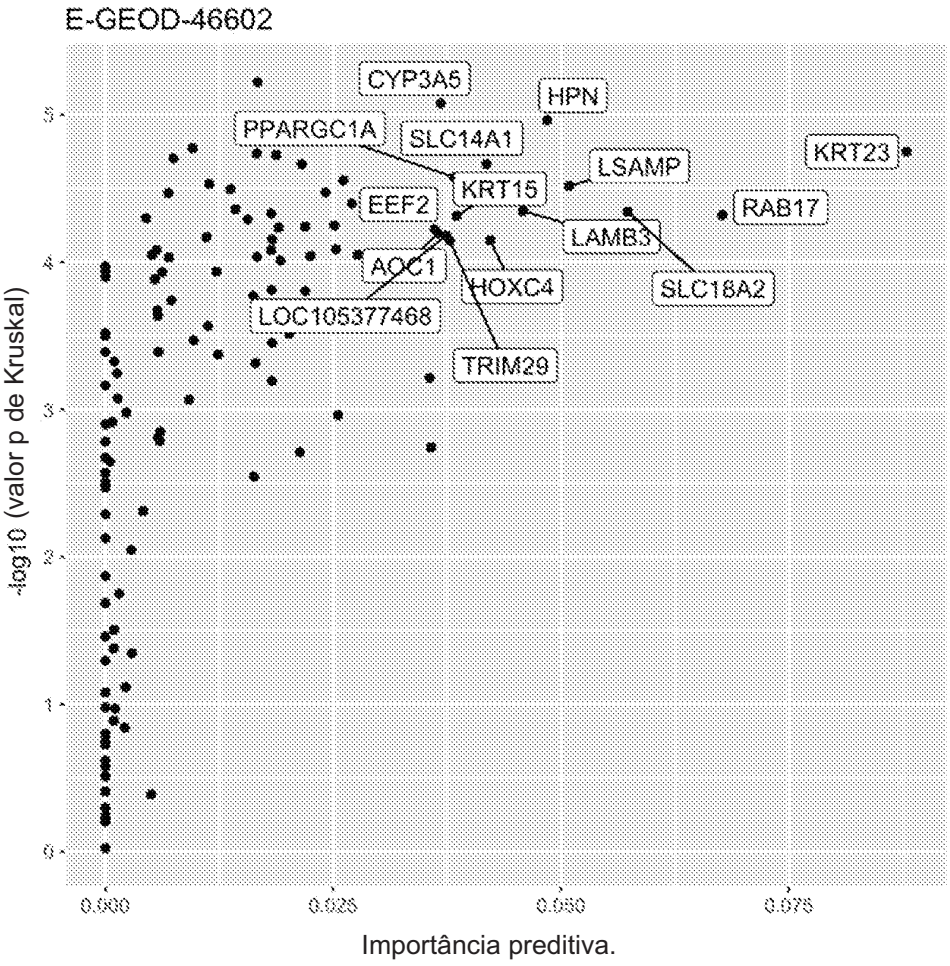

E-GEOD-46602
CYP3A5
HPN
PPARGC1A
SLC14A1
KRT23
LSAMP
KRT15
EEF2
RAB17
LAMB3
AOC1
HOXC4
SLC18A2
LOC105377468
TRIM29
-log10 (valor p de Kruskal)
0
1
2
3
4
5
0.000
0.025
0.050
0.075
Importância preditiva.

FIG. 1B

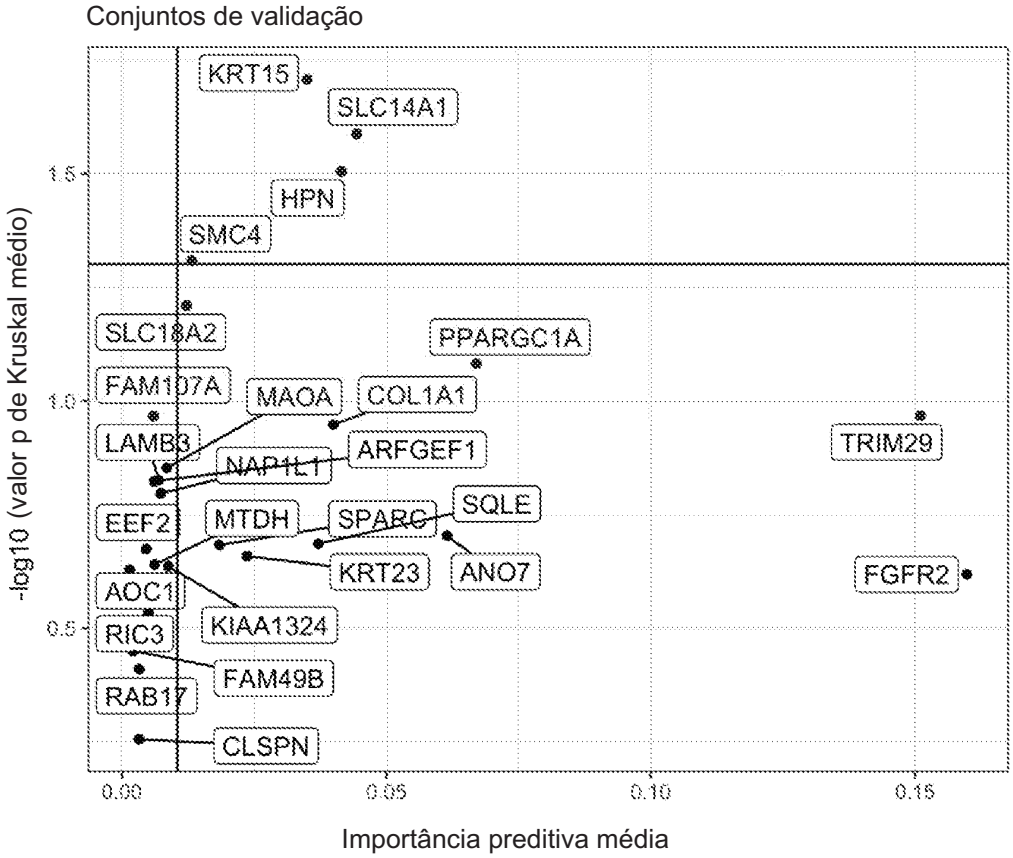

Conjuntos de validação
KRT15
SLC14A1
HPN
SMC4
SLC18A2
PPARGC1A
FAM107A
MAOA
COL1A1
LAMB3
ARFGEF1
TRIM29
NAP1L1
EEF2
MTDH
SPARC
SQLE
KRT23
ANO7
FGFR2
AOC1
KIAA1324
RIC3
FAM49B
RAB17
CLSPN
1.5
1.0
0.5
0.00
0.05
0.10
0.15
-log10 (valor p de Kruskal médio)
Importância preditiva média

FIG. 2

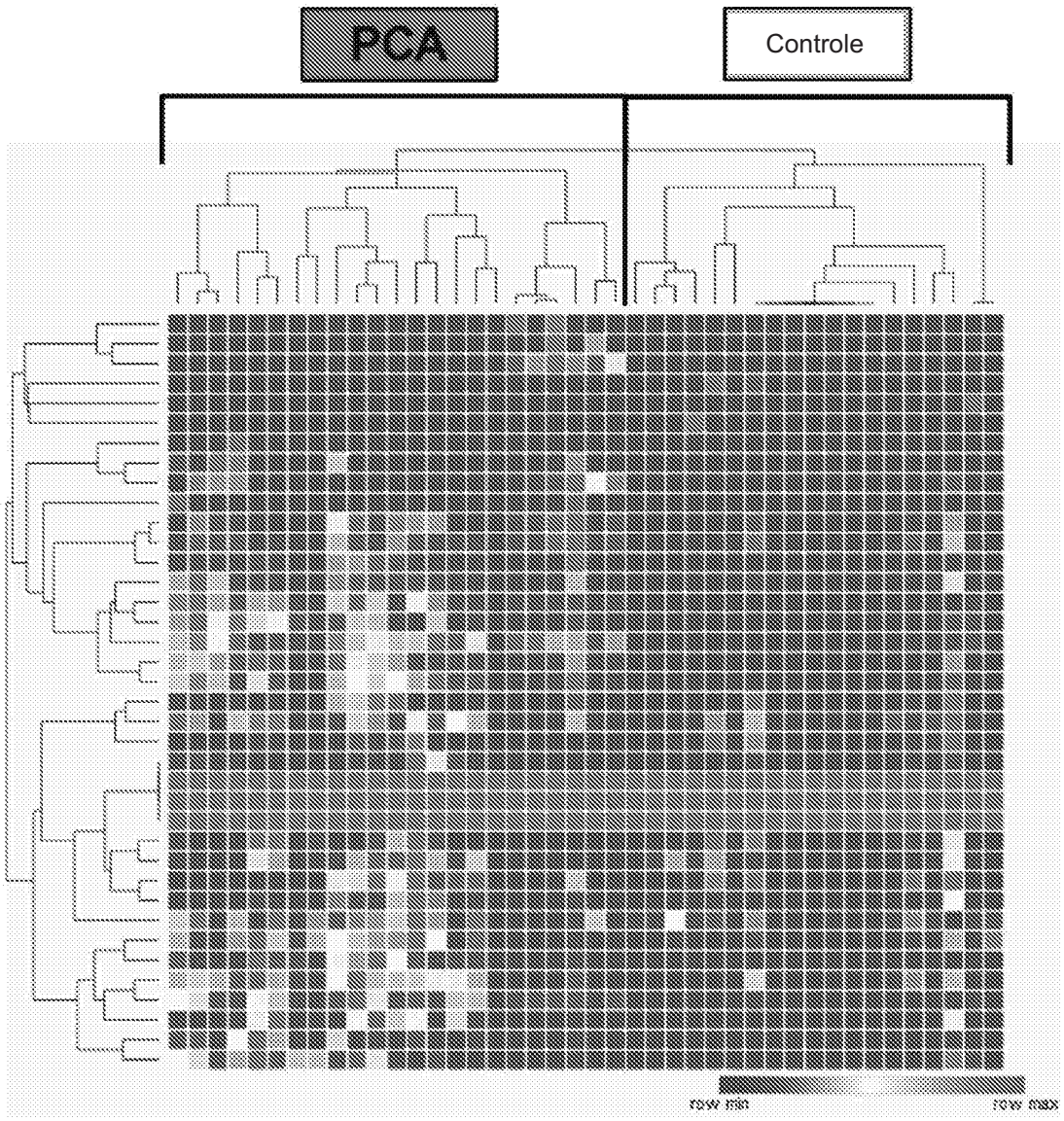


FIG. 3

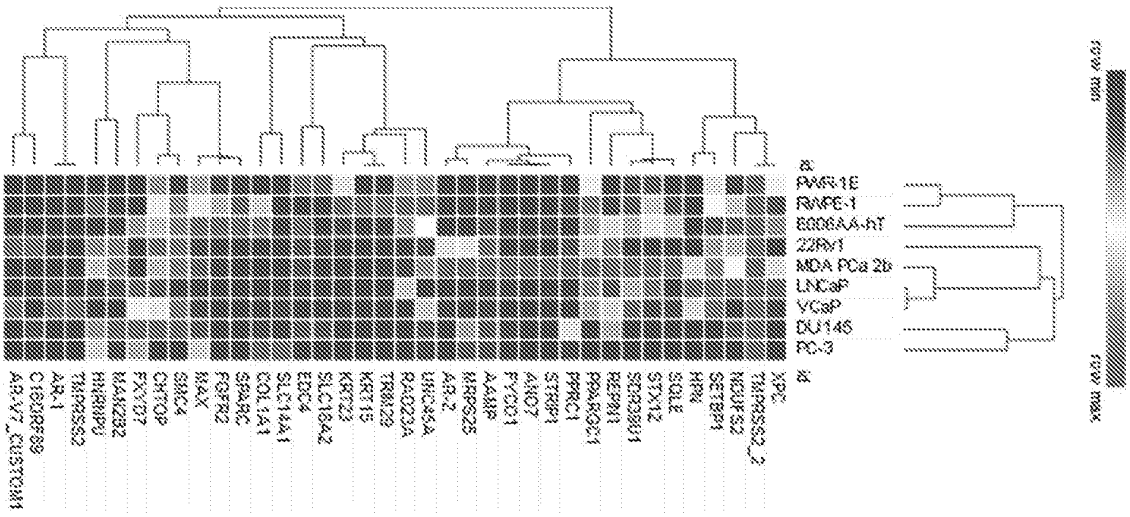

PAMR-1E
RWPE-1
BG06AA-hT
22RV1
MDA PCa 2b
LNCaP
VCaP
DU145
PC-3
AR-V7_CUSTOM1
C16ORF89
AR-1
TMPRSS2
HNRNPU
MAMZB2
FXYD7
CHTOP
SMC4
RAX
FGFR2
SPARC
COL1A1
SLC14A1
EDC4
SLC16A2
KRT23
KRT15
TRIM22
RAD23A
UMCA5A
AR-2
MRPS25
AAMP
FYCO1
ANO7
STRIP1
PPIC1
PRAMGC1
REPIN1
SDR39U1
STX12
SQLE
HRH
SETBP1
MDUF52
TMPRSS2_2
XPC
max
row min

FIG. 4

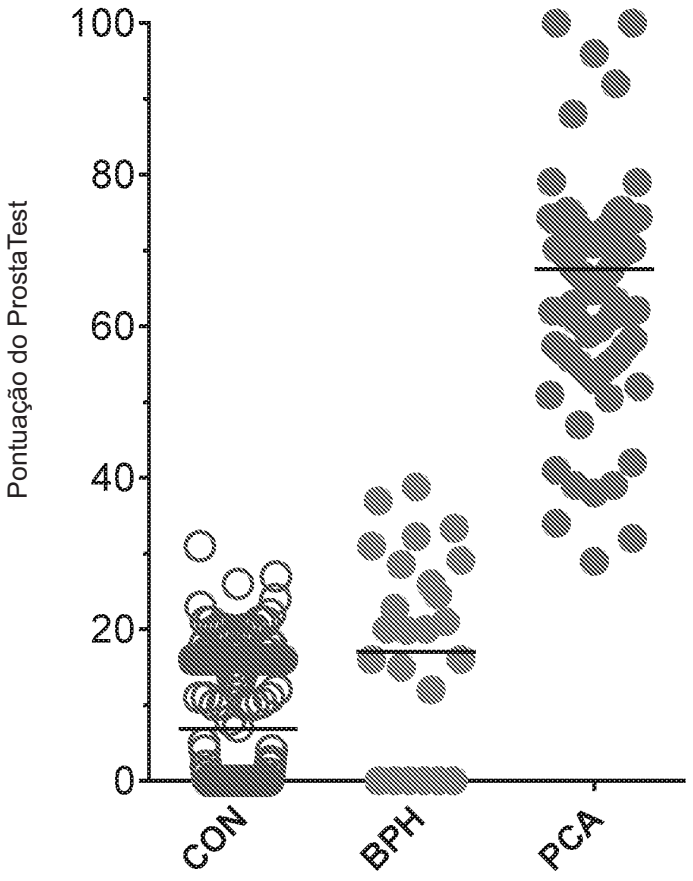


FIG. 5

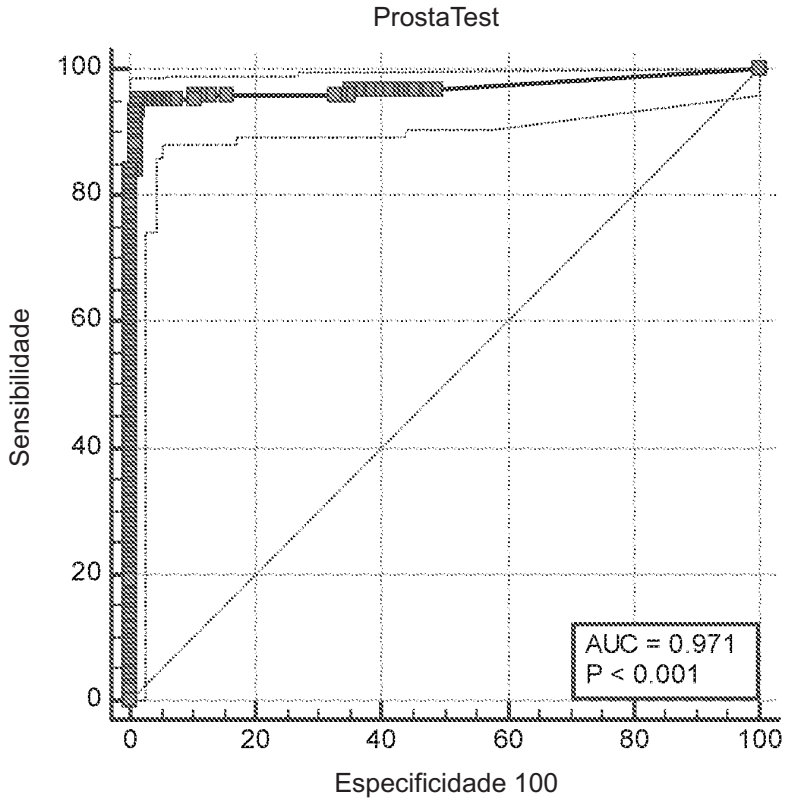

ProstaTest
Sensibilidade
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
80
100
Especificidade 100
AUC = 0.971
P < 0.001

FIG. 6

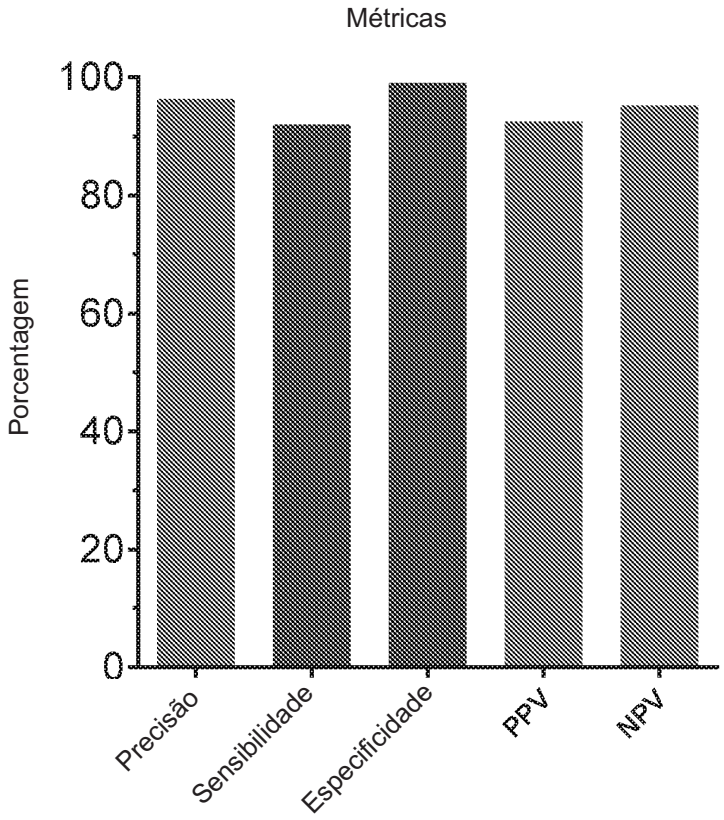

Métricas
Porcentagem
100
80
60
40
20
0
Precisão
Sensibilidade
Especificidade
PPV
NPV

FIG. 7

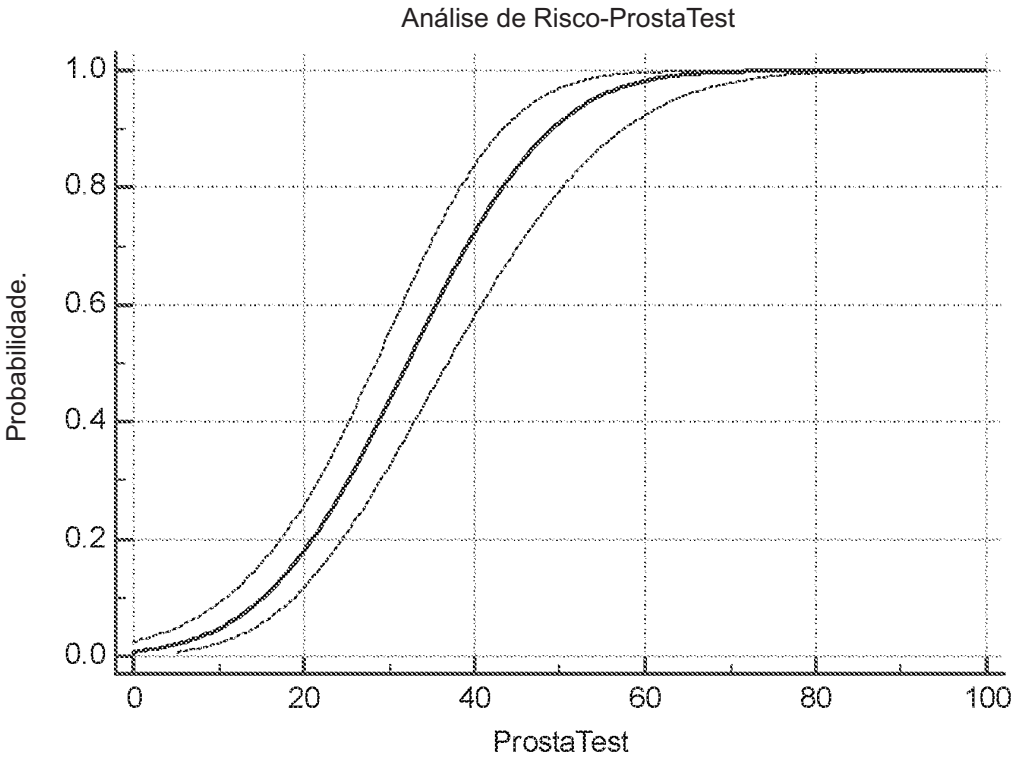

Análise de Risco-ProstaTest
Probabilidade.
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
20
40
60
80
100
ProstaTest

FIG. 8

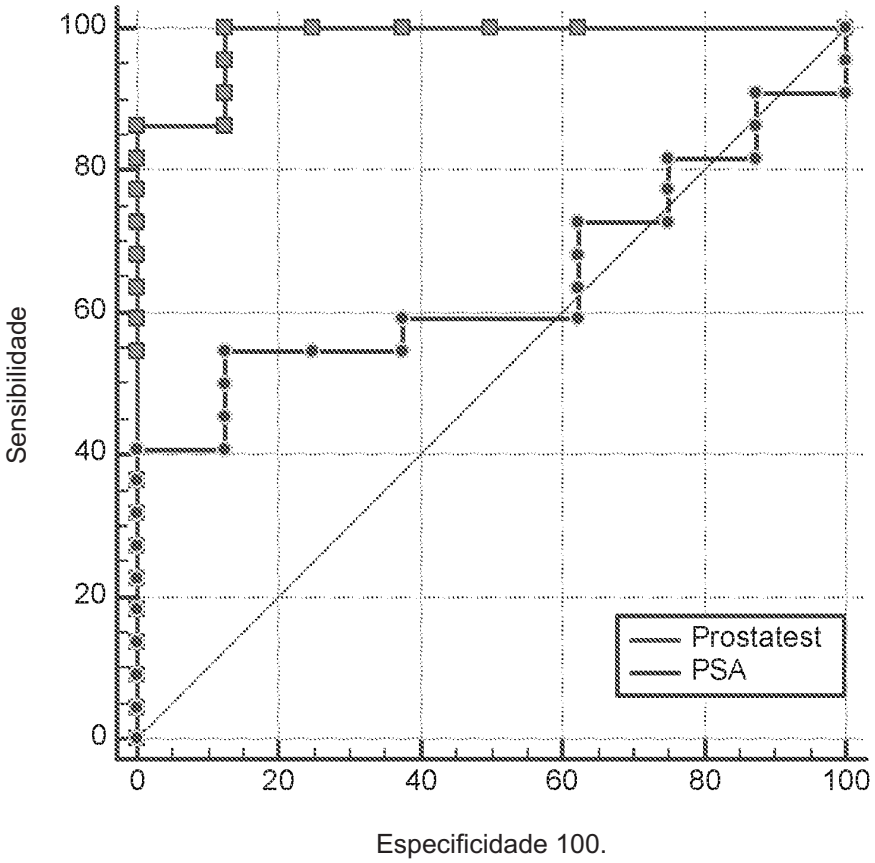

100
80
60
40
20
0
Sensibilidade
0
20
40
60
80
100
Especificidade 100.
Prostatest
PSA

FIG. 9

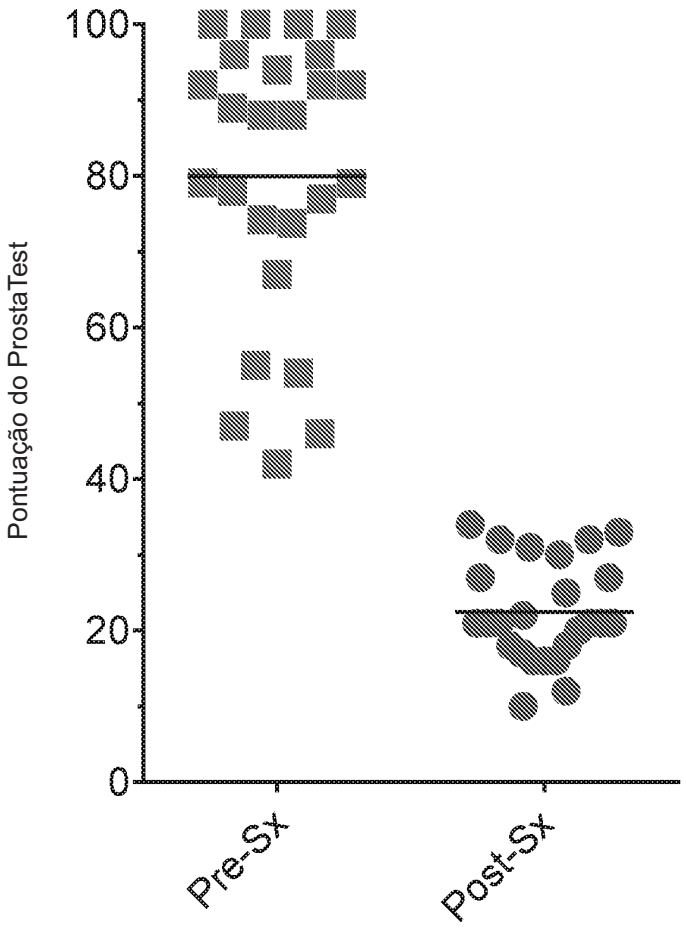


FIG. 10

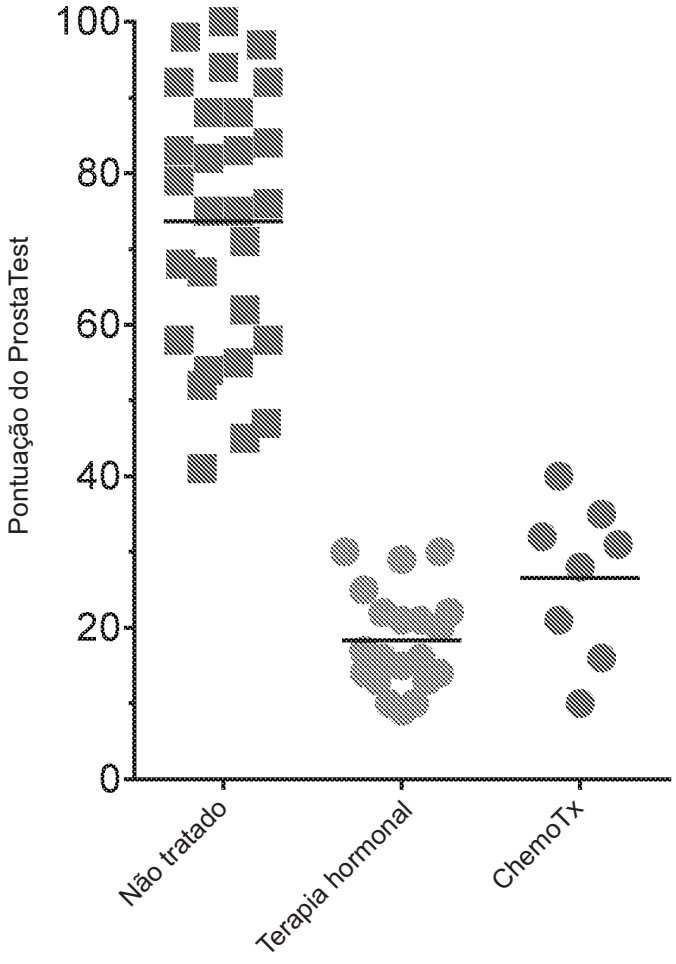

100
80
60
40
20
0
Pontuação do ProstaTest
Não tratado
Terapia hormonal
ChemoTx

FIG. 11

RESUMO

Patente de Invenção: **"MÉTODOS PARA DETECÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA".**

A presente invenção é direcionada a métodos para a detecção de um câncer de próstata, métodos para a determinação se um câncer de próstata é estável ou progressivo, baixa ou alta pontuação de Gleason, métodos para diferenciar hiperplasia benigna da próstata (BPH) de câncer de próstata, métodos para a determinação da integridade de cirurgia e métodos para a avaliação da resposta a uma terapia de câncer de próstata.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

Código de Controle

Campo 1



Campo 2



Outras Informações:

- Nome do Arquivo: Listagem de sequência - P248705.TXT
- Data de Geração do Código: 20/08/2020
- Hora de Geração do Código: 13:57:17
- Código de Controle:
    - Campo 1: E6917C193A540658
    - Campo 2: B66B2745F51B9FB9