



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0119474
(43) 공개일자 2021년10월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6886 (2018.01) G16B 30/10 (2019.01)
G16B 35/20 (2019.01)
(52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2018.05)
G16B 30/10 (2019.02)
(21) 출원번호 10-2021-7026751
(22) 출원일자(국제) 2020년01월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년08월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/015059
(87) 국제공개번호 WO 2020/154665
국제공개일자 2020년07월30일
(30) 우선권주장
62/796,384 2019년01월24일 미국(US)

(71) 출원인
메이오 파운데이션 포 메디칼 에듀케이션 앤드 리
써치
미국 55905 미네소타주 록체스터 퍼스트 스트리트
에스.더블유. 200
이그젝트 싸이언스 디블롭먼트 컴패니, 엘엘씨
미국 위스콘신주 53719 매디슨 인데버 레인 5505
(72) 발명자
테일러, 윌리엄 알.
미국 55905 미네소타주 록체스터 퍼스트 스트리트
에스.더블유. 200 메이오 파운데이션 포 메디칼
에듀케이션 앤드 리써치 내
키셀, 존 비.
미국 55905 미네소타주 록체스터 퍼스트 스트리트
에스.더블유. 200 메이오 파운데이션 포 메디칼
에듀케이션 앤드 리써치 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 122 항

(54) 발명의 명칭 **자궁내막암 검출**

(57) 요약

본원에는 자궁내막암(endometrial cancer, EC) 스크리닝을 위한 기술, 배타적이지는 않지만 특히 자궁내막암 및 다양한 하위 유형의 자궁내막암의 존재를 검출하기 위한 방법, 조성물 및 관련 용도에 대한 기술이 제공된다.

(52) CPC특허분류

G16B 35/20 (2019.02)
C12Q 2537/143 (2013.01)
C12Q 2600/154 (2013.01)

(72) 발명자

마호니, 더글라스 더블유.

미국 55905 미네소타주 록체스터 퍼스트 스트리트
에스.더블유. 200 메이오 파운데이션 포 메디칼 에
듀케이션 앤드 리써치 내

알퀴스트, 데이비드 에이.

미국 55905 미네소타주 록체스터 퍼스트 스트리트
에스.더블유. 200 메이오 파운데이션 포 메디칼 에
듀케이션 앤드 리써치 내

알라위, 하킴 티.

미국 위스콘신 53719 매디슨 차머니 드라이브 441
이그젝트 싸이언스 디블롭먼트 컴패니, 엘엘씨 내

지아코우모파울로스, 마리아

미국 위스콘신 53719 매디슨 차머니 드라이브 441
이그젝트 싸이언스 디블롭먼트 컴패니, 엘엘씨 내

명세서

청구범위

청구항 1

인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형시키는 시약으로 처리하는 단계;

선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 처리된 게놈 DNA를 증폭하는 단계; 및

중합효소 연쇄 반응, 핵산 시퀀싱, 질량 분석법, 메틸화 특이적 뉴클레아제, 질량 기반 분리 및 표적 포획에 의해 상기 하나 이상의 유전자의 메틸화 수준을 결정하는 단계를 통해,

인간 개체의 생물학적 샘플에서 하나 이상의 유전자에 대한 메틸화 수준을 측정하는 단계를 포함하는 방법으로

상기 하나 이상의 유전자가 다음 그룹으로부터 선택되는 방법:

(i) AFF3, AIM1_A, AMIG03_A, BMP4_B, C17orf107_A, C1orf70_B, C5orf52, CLDN7, DIDO1_A, EEF1A2, EMX20S, FEV, FKBP11_A, GDF6, GDF7_A, JSRP1_A, KCTD15_A, KLHL21, LRRC8D_A, NBPF8, MAX.chr10.130339363-130339534, MAX.chr10.22624479-22624553, MAX.chr14.103021656-103021718, MAX.chr8.145103829-145103992, MAX.chr8.145104263-145104422, MDFI_B, MIAT_A, MMP23B, NDRG2, OBSCN_A, PCOLCE, PYCARD, SEPT9_B, SLC6A3_A, SLC8A3_B, SQSTM1, VILL, ZNF302, ZNF323_A, ZNF506, 및 ZNF90;

(ii) EMX20S, CYTH2, C17orf107_A, DIDO1_A, GDF6, NBPF8, MAX.chr14.103021656-103021718, JSRP1_A, GATA2_B, 및 SFMBT2_B;

(iii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 MPZ_A;

(iv) EMX20S, CYTH2, NBPF8, MAX.chr10.22624479-22624553;

(v) ANKRD35, ARL5C, ARRB1, BCL2L11_A, BCL2L11_B, BCL2L11_C, BZRAP1, C16orf54, C17orf101, C6orf132, CACNA2D4, DEDD2, EPS15L1, FAIM2, FAM125B, FAM189B, FAM78A, FOXP4, GYPC_A, GYPC_B, IFFO1_A, IFFO1_B, ITPKA, KLF16, LIMD2, LOC389333, LOC440925_A, LOC646278, LYL1, LYPLAL1, MAX.chr11.32355226-32355251, MAX.chr14.102172621-102172686, MAX.chr14.105512122-105512239, MAX.chr15.95128144-95128248, MAX.chr16.11327016-11327312, MAX.chr3.187676577-187676668, MAX.chr4.174430676-174430847, MAX.chr8.145900783-145900914, MAX.chr8.80804237-80804301, N4BP3, NCOR2, NFATC1_A, NFATC1_B, NKX2-6, NR2F6, OSM, PALLD_C, PIK3CD, PRKAR1B, RAD52, STX16_A, SUCLG2, TNFRSF1B, TNFRSF4, ZDHHC18, 및 ZNF671_A;

(vi) DIDO1_A, NDRG4, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, EMX20S, SEPT9_B, NBPF8, EEF1A2, AIM1_A, BMP4_B, MAX.chr8.145103829-145103992, OBSCN, PYCARD, GDF6, MDFI_B, MIAT_A, SCL8A3, ZNF323_A, SQSTM1, AFF3, C1orf70, GDF7_A, JSRP1_A, LRRC8D_A, FEV, 및 MAX.chr8.145104263-145104422;

(vii) ZNF323_A, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, DIDO1_A, MDFI_B, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, SEPT9_B, 및 STX16_A;

(viii) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MDFI_B, GDF7_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX20S, LRRC34, NBPF8, SEPT9_B, EEF1A2, LRRC41_C, VILL, 및 MPZ_A;

(ix) MAX.chr7:104624386-104624529, EMX20S, DIDO1_B, 및 OBSCN_B;

(x) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, MDFI_B, DLL4, GDF7_A, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2, MMP23B, EMX20S, MAX.chr17.73073716-73073814, NBPF8, SEPT9_B, LOC440925_A, STX16_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, 및 NFIC;

(xi) EMX20S, DIDO1_A, SBN02, AMIG03_A, PCOLCE, CLDN7, CYTH2, OBSCN_A, AHSA2, DLL4, EMX2,

MAX.chr14.74100620-74100870, LRRC4, PPP2R5C_A, SQSTM1, MAX.chr17.73073716-73073814, CYP11A1, ACOXL_A, 및 AIM1_B;

(xii) EMX20S, 및 LRRC34;

(xiii) ZNF506, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 VILL;

(xiv) TRH, MAX.chr7:104624386-104624529, EMX20S, DIDO1_B, 및 ST3GAL2_B;

(xv) SFMBT2_B, SMTN, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, EMX20S, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, 및 VILL;

(xvi) EMX20S, KANK1, Clorf70_B, AMIGO3_A, DIDO1_A, LRRC41_C, NFIC, FKBP11_A, C17orf107_A, SMTN, LRRC41_B, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr7.104624356-104624730, MIAT_B;

(xvii) MAX.chr7.104624356-104624730, EMX20S, 및 LRRC41_C;

(xviii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, EMX20S, LRRC41_C, 및 VILL;

(xix) EMX20S, 및 LRRC41_D;

(xx) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, CYP11A1, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, GDGF6, DLL4, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MIAT_B, KANK1, EMX20S, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, NFIC, VILL, MPZ_A;

(xxi) MAX.chr10.130339363-130339534, SFMBT2_C, CYTH2, SLC6A3, VILL, EMX20S, MAX.chr10.22624479-22624553, GDF6, ZNF90, ZNF506, JSRP1_A, c5orf52, SFMBT2_B, NBPF8, RHBDL1_A, DIDO1_A, KANK1, 및 GATA2_B;

(xxii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, SBNO2, NBPF8, 및 VILL;

(xxiii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 MPZ_A;

(xxiv) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, KANK1, SBNO2, c5orf52, EMX206, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, VILL, 및 MPZ_A;

(xxv) TSPYL5, TRH, JAM3, FAM19A5, PTGDR, SFMBT2_E, JSRP1_B, 및 ARL5C;

(xxvi) TSPYL5, MPZ_B, TRH, CNTN4, FAM19A5, GLT1D1, RYR2_F, PTGDR, EMX20S, MAX.chr10:22624470-22624553, SPDYA_B, SFMBT2_E, 및 JSRP1_B; 및

(xxvii) TSPYL5, MPZ_B, TRH, 및 PTGDR.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 DNA를 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형시키는 시약으로 처리하는 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 시약이 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이설파이트(bisulfite) 시약 중 하나 이상을 포함하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 DNA를 바이설펜아이트 시약으로 처리하여 바이설펜아이트 처리된 DNA를 생성하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 측정이 다중 증폭을 포함하는 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 하나 이상의 메틸화 마커 유전자의 양을 측정하는 단계는 메틸화 특이적 PCR, 정량 메틸화 특이적 PCR, 메틸화 특이적 DNA 제한 효소 분석, 정량 바이설펜아이트 파이로시퀀싱(quantitative bisulfite pyrosequencing), 플랩 엔도뉴클레아제 검정(flap endonuclease assay), PCR-플랩 검정 및 바이설펜아이트 계층 시퀀싱 PCR로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 방법을 사용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 샘플이 혈장 샘플, 혈액 샘플 또는 조직 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직) 중 하나 이상을 포함하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트가 표 10 또는 22에 열거된 것인 방법.

청구항 9

a) 샘플의 DNA에서 하나 이상의 메틸화 마커 유전자의 양을 측정하는 단계로서, 상기 하나 이상의 메틸화 마커 유전자는 다음 그룹 중 하나로부터 선택된 하나 이상의 유전자인 단계:

(i) AFF3, AIM1_A, AMIG03_A, BMP4_B, C17orf107_A, C1orf70_B, C5orf52, CLDN7, DIDO1_A, EEF1A2, EMX20S, FEV, FKBP11_A, GDF6, GDF7_A, JSRP1_A, KCTD15_A, KLHL21, LRRC8D_A, NBPF8, MAX.chr10.130339363-130339534, MAX.chr10.22624479-22624553, MAX.chr14.103021656-103021718, MAX.chr8.145103829-145103992, MAX.chr8.145104263-145104422, MDFI_B, MIAT_A, MMP23B, NDRG2, OBSCN_A, PCOLCE, PYCARD, SEPT9_B, SLC6A3_A, SLC8A3_B, SQSTM1, VILL, ZNF302, ZNF323_A, ZNF506, 및 ZNF90;

(ii) EMX20S, CYTH2, C17orf107_A, DIDO1_A, GDF6, NBPF8, MAX.chr14.103021656-103021718, JSRP1_A, GATA2_B, 및 SFMBT2_B;

(iii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 MPZ_A;

(iv) EMX20S, CYTH2, NBPF8, MAX.chr10.22624479-22624553;

(v) ANKRD35, ARL5C, ARRB1, BCL2L11_A, BCL2L11_B, BCL2L11_C, BZRAP1, C16orf54, C17orf101, C6orf132, CACNA2D4, DEDD2, EPS15L1, FAIM2, FAM125B, FAM189B, FAM78A, FOXP4, GYPC_A, GYPC_B, IFFO1_A, IFFO1_B, ITPKA, KLF16, LIMD2, LOC389333, LOC440925_A, LOC646278, LYL1, LYPLAL1, MAX.chr11.32355226-32355251, MAX.chr14.102172621-102172686, MAX.chr14.105512122-105512239, MAX.chr15.95128144-95128248, MAX.chr16.11327016-11327312, MAX.chr3.187676577-187676668, MAX.chr4.174430676-174430847, MAX.chr8.145900783-145900914, MAX.chr8.80804237-80804301, N4BP3, NCOR2, NFATC1_A, NFATC1_B, NKX2-6, NR2F6, OSM, PALLD_C, PIK3CD, PRKAR1B, RAD52, STX16_A, SUCLG2, TNFRSF1B, TNFRSF4, ZDHHC18, 및 ZNF671_A;

(vi) DIDO1_A, NDRG4, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, EMX20S, SEPT9_B, NBPF8, EEF1A2, AIM1_A, BMP4_B, MAX.chr8.145103829-145103992, OBSCN, PYCARD, GDF6, MDFI_B, MIAT_A, SCL8A3, ZNF323_A, SQSTM1, AFF3, C1orf70, GDF7_A, JSRP1_A, LRRC8D_A, FEV, 및 MAX.chr8.145104263-145104422;

(vii) ZNF323_A, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, DIDO1_A, MDFI_B, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, SEPT9_B, 및 STX16_A;

(viii) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MDFI_B, GDF7_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX20S, LRRC34, NBPF8, SEPT9_B, EEF1A2, LRRC41_C, VILL, 및 MPZ_A;

- (ix) MAX.chr7:104624386-104624529, EMX20S, DIDO1_B, 및 OBSCN_B;
- (x) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, MDFI_B, DLL4, GDF7_A, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2, MMP23B, EMX20S, MAX.chr17.73073716-73073814, NBPF8, SEPT9_B, LOC440925_A, STX16_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, 및 NFIC;
- (xi) EMX20S, DIDO1_A, SBNO2, AMIG03_A, PCOLCE, CLDN7, CYTH2, OBSCN_A, AHS2, DLL4, EMX2, MAX.chr14.74100620-74100870, LRRC4, PPP2R5C_A, SQSTM1, MAX.chr17.73073716-73073814, CYP11A1, ACOXL_A, 및 AIM1_B;
- (xii) EMX20S, 및 LRRC34;
- (xiii) ZNF506, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 VILL;
- (xiv) TRH, MAX.chr7:104624386-104624529, EMX20S, DIDO1_B, 및 ST3GAL2_B;
- (xv) SFMBT2_B, SMTN, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, EMX20S, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, 및 VILL;
- (xvi) EMX20S, KANK1, C1orf70_B, AMIG03_A, DIDO1_A, LRRC41_C, NFIC, FKBP11_A, C17orf107_A, SMTN, LRRC41_B, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr7.104624356-104624730, MIAT_B;
- (xvii) MAX.chr7.104624356-104624730, EMX20S, 및 LRRC41_C;
- (xviii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, EMX20S, LRRC41_C, 및 VILL;
- (xix) EMX20S, 및 LRRC41_D;
- (xx) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, CYP11A1, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, GDGF6, DLL4, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MIAT_B, KANK1, EMX20S, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, NFIC, VILL, MPZ_A;
- (xxi) MAX.chr10.130339363-130339534, SFMBT2_C, CYTH2, SLC6A3, VILL, EMX20S, MAX.chr10.22624479-22624553, GDF6, ZNF90, ZNF506, JSRP1_A, c5orf52, SFMBT2_B, NBPF8, RHBDL1_A, DIDO1_A, KANK1, 및 GATA2_B;
- (xxii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, SBNO2, NBPF8, 및 VILL;
- (xxiii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 MPZ_A;
- (xxiv) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, KANK1, SBNO2, c5orf52, EMX206, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, VILL, 및 MPZ_A;
- (xxv) TSPYL5, TRH, JAM3, FAM19A5, PTGDR, SFMBT2_E, JSRP1_B, 및 ARL5C;
- (xxvi) TSPYL5, MPZ_B, TRH, CNTN4, FAM19A5, GLT1D1, RYR2_F, PTGDR, EMX20S, MAX.chr10:22624470-22624553, SPDYA_B, SFMBT2_E, 및 JSRP1_B; 및
- (xxvii) TSPYL5, MPZ_B, TRH, 및 PTGDR;

b) 상기 DNA에서 하나 이상의 기준 마커(reference marker)의 양을 측정하는 단계;

c) 상기 DNA에서 측정된 상기 하나 이상의 메틸화 마커 유전자의 양에 대한 값을 상기 DNA에서 측정된 상기 기준 마커 유전자의 양의 백분율로 계산하는 단계로서, 상기 값은 상기 샘플에서 측정된 상기 하나 이상의 메틸화 마커 DNA의 양을 나타내는 단계를 포함하는, 샘플 특성화 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 하나 이상의 기준 마커가 *B3GALT6* DNA 및 β -액틴 DNA로부터 선택된 하나 이상의 기준 마커를 포함하는 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 샘플이 혈장 샘플, 혈액 샘플 또는 조직 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직) 중 하나 이상을 포함하는 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 DNA가 샘플에서 추출되는 방법.

청구항 13

제9항에 있어서, 상기 DNA를 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형시키는 시약으로 처리하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 시약이 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이설파이트 시약 중 하나 이상을 포함하는 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 DNA를 바이설파이트 시약으로 처리하여 바이설파이트 처리된 DNA를 생성하는 방법.

청구항 16

제14항에 있어서, 변형된 DNA가 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 증폭되는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트가 표 10 또는 22에 열거된 것인 방법.

청구항 18

제9항에 있어서, 메틸화 마커 유전자의 양을 측정하는 단계는 중합효소 연쇄 반응, 핵산 시퀀싱, 질량 분석법, 메틸화 특이적 뉴클레아제, 질량 기반 분리 및 표적 포획 중 하나 이상을 사용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 측정이 다중 증폭을 포함하는 방법.

청구항 20

제18항에 있어서, 하나 이상의 메틸화 마커 유전자의 양을 측정하는 단계는 메틸화 특이적 PCR, 정량 메틸화 특이적 PCR, 메틸화 특이적 DNA 제한 효소 분석, 정량 바이설파이트 파이로시퀀싱, 플랩 엔도뉴클레아제 검정, PCR-플랩 검정 및 바이설파이트 게놈 시퀀싱 PCR로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 방법을 사용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 21

(a) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 바이설파이트로 처리하는 단계;

선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 바이설파이트 처리된 게놈 DNA를 증폭하는 단계;

및

메틸화 특이적 PCR, 정량 메틸화 특이적 PCR, 메틸화 민감성 DNA 제한 효소 분석, 정량 바이설파이트 파이로시퀀싱 또는 바이설파이트 게놈 시퀀싱 PCR에 의해 CpG 부위의 메틸화 수준을 결정하는 단계를 통해 인간 개체의 생물학적 샘플에서 다음 그룹 중 하나로부터 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 단계:

(i) AFF3, AIM1_A, AMIG03_A, BMP4_B, C17orf107_A, Clorf70_B, C5orf52, CLDN7, DIDO1_A, EEF1A2, EMX20S, FEV, FKBP11_A, GDF6, GDF7_A, JSRP1_A, KCTD15_A, KLHL21, LRRC8D_A, NBPF8, MAX.chr10.130339363-130339534, MAX.chr10.22624479-22624553, MAX.chr14.103021656-103021718, MAX.chr8.145103829-145103992, MAX.chr8.145104263-145104422, MDFI_B, MIAT_A, MMP23B, NDRG2, OBSCN_A, PCOLCE, PYCARD, SEPT9_B, SLC6A3_A, SLC8A3_B, SQSTM1, VILL, ZNF302, ZNF323_A, ZNF506, 및 ZNF90;

(ii) EMX20S, CYTH2, C17orf107_A, DIDO1_A, GDF6, NBPF8, MAX.chr14.103021656-103021718, JSRP1_A, GATA2_B, 및 SFMBT2_B;

(iii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 MPZ_A;

(iv) EMX20S, CYTH2, NBPF8, MAX.chr10.22624479-22624553; 및

(v) ANKRD35, ARL5C, ARRB1, BCL2L11_A, BCL2L11_B, BCL2L11_C, BZRAP1, C16orf54, C17orf101, C6orf132, CACNA2D4, DEDD2, EPS15L1, FAIM2, FAM125B, FAM189B, FAM78A, FOXP4, GYPC_A, GYPC_B, IFFO1_A, IFFO1_B, ITPKA, KLF16, LIMD2, LOC389333, LOC440925_A, LOC646278, LYL1, LYPLAL1, MAX.chr11.32355226-32355251, MAX.chr14.102172621-102172686, MAX.chr14.105512122-105512239, MAX.chr15.95128144-95128248, MAX.chr16.11327016-11327312, MAX.chr3.187676577-187676668, MAX.chr4.174430676-174430847, MAX.chr8.145900783-145900914, MAX.chr8.80804237-80804301, N4BP3, NCOR2, NFATC1_A, NFATC1_B, NKX2-6, NR2F6, OSM, PALLD_C, PIK3CD, PRKAR1B, RAD52, STX16_A, SUCLG2, TNFRSF1B, TNFRSF4, ZDHHC18, 및 ZNF671_A;

(b) 상기 메틸화 수준을 EC가 없는 대조군 샘플에서 상응하는 유전자 세트의 메틸화 수준과 비교하는 단계; 및

(c) 상기 하나 이상의 유전자에서 측정된 메틸화 수준이 각 대조군 샘플에서 측정된 메틸화 수준보다 높을 때 상기 개체가 EC를 갖는지 결정하는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플의 특성화 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트가 표 10 또는 22에 열거된 것인 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 혈장 샘플, 혈액 샘플 또는 조직 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직)인 방법.

청구항 24

제21항에 있어서, 상기 하나 이상의 유전자가 표 1, 8 또는 21에 제시된 게놈 좌표에 의해 기술되는 방법.

청구항 25

제21항에 있어서, 상기 CpG 부위가 코딩 영역 또는 조절 영역에 존재하는 방법.

청구항 26

제21항에 있어서, 상기 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 단계는 상기 CpG 부위의 메틸화 점수의 결정 및 상기 CpG 부위의 메틸화 빈도의 결정으로 이루어진 군으로부터 선택된 결정을 포함하는 방법.

청구항 27

(a) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 바이설파이트로 처리하는 단계;

선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 바이선허과이트 처리된 게놈 DNA를 증폭하는 단계; 및

메틸화 특이적 PCR, 정량 메틸화 특이적 PCR, 메틸화 민감성 DNA 제한 효소 분석, 정량 바이선허과이트 파이로시퀀싱 또는 바이선허과이트 게놈 시퀀싱 PCR에 의해 CpG 부위의 메틸화 수준을 결정하는 단계를 통해, 인간 개체의 생물학적 샘플에서 다음 그룹 중 하나로부터 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 단계:

(i) DIDO1_A, NDRG4, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, EMX20S, SEPT9_B, NBPF8, EEF1A2, AIM1_A, BMP4_B, MAX.chr8.145103829-145103992, OBSCN, PYCARD, GDF6, MDFI_B, MIAT_A, SCL8A3, ZNF323_A, SQSTM1, AFF3, C1orf70, GDF7_A, JSRP1_A, LRRC8D_A, FEV, 및 MAX.chr8.145104263-145104422;

(ii) ZNF323_A, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, DIDO1_A, MDFI_B, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, SEPT9_B, 및 STX16_A;

(iii) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MDFI_B, GDF7_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX20S, LRRC34, NBPF8, SEPT9_B, EEF1A2, LRRC41_C, VILL, 및 MPZ_A;

(iv) MAX.chr7:104624386-104624529, EMX20S, DIDO1_B, 및 OBSCN_B; 및

(v) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, MDFI_B, DLL4, GDF7_A, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2, MMP23B, EMX20S, MAX.chr17.73073716-73073814, NBPF8, SEPT9_B, LOC440925_A, STX16_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, 및 NFIC;

(b) 상기 메틸화 수준을 EC가 없는 대조군 샘플에서 상응하는 유전자 세트의 메틸화 수준과 비교하는 단계; 및

(c) 상기 하나 이상의 유전자에서 측정된 메틸화 수준이 각 대조군 샘플에서 측정된 메틸화 수준보다 높을 때 상기 개체가 투명 세포(clear cell) EC를 갖는지 결정하는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플의 특성화 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트가 표 10 또는 22에 열거된 것인 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 혈장 샘플, 혈액 샘플 또는 조직 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직)인 방법.

청구항 30

제27항에 있어서, 상기 하나 이상의 유전자가 표 1, 8 또는 21에 제시된 게놈 좌표에 의해 기술되는 방법.

청구항 31

제27항에 있어서,

상기 생물학적 샘플이 조직 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 i, ii, iii 또는 iv로부터 선택되고;

상기 생물학적 샘플이 혈장 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 v에 속하는 것인 방법.

청구항 32

제27항에 있어서, 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 단계는 상기 CpG 부위의 메틸화 점수의 결정 및 상기 CpG 부위의 메틸화 빈도의 결정으로 이루어진 군으로부터 선택된 결정을 포함하는 것인 방법.

청구항 33

(a) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 바이선패이트로 처리하는 단계;

선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 바이선패이트 처리된 게놈 DNA를 증폭하는 단계; 및

메틸화 특이적 PCR, 정량 메틸화 특이적 PCR, 메틸화 민감성 DNA 제한 효소 분석, 정량 바이선패이트 파이로시퀀싱 또는 바이선패이트 게놈 시퀀싱 PCR에 의해 CpG 부위의 메틸화 수준을 결정하는 단계를 통해, 인간 개체의 생물학적 샘플에서 다음 그룹 중 하나로부터 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 단계:

(i) EMX2OS, DIDO1_A, SBN02, AMIGO3_A, PCOLCE, CLDN7, CYTH2, OBSCN_A, AHS2, DLL4, EMX2, MAX.chr14.74100620-74100870, LRRC4, PPP2R5C_A, SQSTM1, MAX.chr17.73073716-73073814, CYP11A1, ACOXL_A, 및 AIM1_B;

(ii) EMX2OS, 및 LRRC34;

(iii) ZNF506, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 VILL;

(iv) TRH, MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 ST3GAL2_B; 및

(v) SFMBT2_B, SMTN, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, 및 VILL;

(b) 상기 메틸화 수준을 EC가 없는 대조군 샘플에서 상응하는 유전자 세트의 메틸화 수준과 비교하는 단계; 및

(c) 상기 하나 이상의 유전자에서 측정된 메틸화 수준이 각 대조군 샘플에서 측정된 메틸화 수준보다 높을 때 상기 개체가 암육종증(carcinosarcoma) EC를 갖는지 결정하는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플의 특성화 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트가 표 10 또는 22에 열거된 것인 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 혈장 샘플, 혈액 샘플 또는 조직 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직)인 방법.

청구항 36

제33항에 있어서, 상기 하나 이상의 유전자가 표 1, 8 또는 21에 제시된 게놈 좌표에 의해 기술되는 방법.

청구항 37

제33항에 있어서,

상기 생물학적 샘플이 조직 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 i, ii, iii 또는 iv로부터 선택되고;

상기 생물학적 샘플이 혈장 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 v에 속하는 것인 방법.

청구항 38

제33항에 있어서, 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 상기 단계는 상기 CpG 부위의 메틸화 점수의 결정 및 상기 CpG 부위의 메틸화 빈도의 결정으로 이루어진 군으로부터 선택된 결정을 포함하는 것인 방법.

청구항 39

(a) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 바이선패이트로 처리하는 단계;

선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 바이선패이트 처리된 게놈 DNA를 증폭하는 단계;

및

메틸화 특이적 PCR, 정량 메틸화 특이적 PCR, 메틸화 민감성 DNA 제한 효소 분석, 정량 바이설파이트 파이로시퀀싱 또는 바이설파이트 게놈 시퀀싱 PCR에 의해 CpG 부위의 메틸화 수준을 결정하는 단계를 통해, 인간 개체의 생물학적 샘플에서 다음 그룹 중 하나로부터 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 단계:

(i) EMX2OS, KANK1, Clorf70_B, AMIGO3_A, DIDO1_A, LRRC41_C, NFIC, FKBP11_A, C17orf107_A, SMTN, LRRC41_B, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr7.104624356-104624730, MIAT_B;

(ii) MAX.chr7.104624356-104624730, EMX2OS, 및 LRRC41_C;

(iii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, EMX2OS, LRRC41_C, 및 VILL;

(iv) EMX2OS, 및 LRRC41_D; 및

(v) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, CYP11A1, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, GDGF6, DLL4, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MIAT_B, KANK1, EMX2OS, NBP8, LOC440925_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, NFIC, VILL, MPZ_A;

(b) 상기 메틸화 수준을 EC가 없는 대조군 샘플에서 상응하는 유전자 세트의 메틸화 수준과 비교하는 단계; 및

(c) 상기 하나 이상의 유전자에서 측정된 메틸화 수준이 각 대조군 샘플에서 측정된 메틸화 수준보다 높을 때 상기 개체가 장액성(serous) EC를 갖는지 결정하는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플의 특성화 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트가 표 10 또는 22에 열거된 것인 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 혈장 샘플, 혈액 샘플 또는 조직 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직)인 방법.

청구항 42

제39항에 있어서, 상기 하나 이상의 유전자가 표 1, 8 또는 21에 제시된 게놈 좌표에 의해 기술되는 방법.

청구항 43

제39항에 있어서,

상기 생물학적 샘플이 조직 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 i, ii, iii 또는 iv로부터 선택되고;

상기 생물학적 샘플이 혈장 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 v에 속하는 것인 방법.

청구항 44

제39항에 있어서, 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 상기 단계는 상기 CpG 부위의 메틸화 점수의 결정 및 상기 CpG 부위의 메틸화 빈도의 결정으로 이루어진 군으로부터 선택된 결정을 포함하는 것인 방법.

청구항 45

(a) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 바이설파이트로 처리하는 단계;

선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 바이설파이트 처리된 게놈 DNA를 증폭하는 단계; 및

메틸화 특이적 PCR, 정량 메틸화 특이적 PCR, 메틸화 민감성 DNA 제한 효소 분석, 정량 바이설파이트 파이로시퀀싱 또는 바이설파이트 게놈 시퀀싱 PCR에 의해 CpG 부위의 메틸화 수준을 결정하는 단계를 통해, 인간 개체의 생물학적 샘플에서 다음 그룹 중 하나로부터 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정

하는 단계:

(i) MAX.chr10.130339363-130339534, SFMBT2_C, CYTH2, SLC6A3, VILL, EMX2OS, MAX.chr10.22624479-22624553, GDF6, ZNF90, ZNF506, JSRP1_A, c5orf52, SFMBT2_B, NBPF8, RHBDL1_A, DIDO1_A, KANK1, 및 GATA2_B;

(ii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, SBNO2, NBPF8, 및 VILL;

(iii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 MPZ_A;

(iv) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, KANK1, SBNO2, c5orf52, EMX206, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, VILL, 및 MPZ_A;

(v) TSPYL5, TRH, JAM3, FAM19A5, PTGDR, SFMBT2_E, JSRP1_B, 및 ARL5C;

(vi) TSPYL5, MPZ_B, TRH, CNTN4, FAM19A5, GLT1D1, RYR2_F, PTGDR, EMX2OS, MAX.chr10:22624470-22624553, SPDYA_B, SFMBT2_E, 및 JSRP1_B; 및

(vii) TSPYL5, MPZ_B, TRH, 및 PTGDR;

(b) 상기 메틸화 수준을 EC가 없는 대조군 샘플에서 상응하는 유전자 세트의 메틸화 수준과 비교하는 단계; 및

(c) 상기 하나 이상의 유전자에서 측정된 메틸화 수준이 각 대조군 샘플에서 측정된 메틸화 수준보다 높을 때 상기 개체가 자궁내막양(endometrioid) EC를 갖는지 결정하는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플의 특성화 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트가 표 10 또는 22에 열거된 것인 방법.

청구항 47

제45항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 혈장 샘플, 혈액 샘플 또는 조직 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직)인 방법.

청구항 48

제45항에 있어서, 상기 하나 이상의 유전자가 표 1, 8 또는 21에 제시된 게놈 좌표에 의해 기술되는 방법.

청구항 49

제45항에 있어서,

상기 생물학적 샘플이 조직 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 i, ii, iii, v, vi 및 vii로부터 선택되고;

상기 생물학적 샘플이 혈장 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 iv에 속하는 것인 방법.

청구항 50

제45항에 있어서, 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 상기 단계는 상기 CpG 부위의 메틸화 점수의 결정 및 상기 CpG 부위의 메틸화 빈도의 결정으로 이루어진 군으로부터 선택된 결정을 포함하는 것인 방법.

청구항 51

(a) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 바이설파이트로 처리하는 단계;

선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 바이설파이트 처리된 게놈 DNA를 증폭하는 단계; 및

메틸화 특이적 PCR, 정량 메틸화 특이적 PCR, 메틸화 민감성 DNA 제한 효소 분석, 정량 바이설파이트 파이로시퀀싱 또는 바이설파이트 계놈 시퀀싱 PCR에 의해 CpG 부위의 메틸화 수준을 결정하는 단계를 통해, 인간 개체의 생물학적 샘플에서 다음 그룹 중 하나로부터 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 단계를 포함하는 방법:

(i) AFF3, AIM1_A, AMIG03_A, BMP4_B, C17orf107_A, C1orf70_B, C5orf52, CLDN7, DIDO1_A, EEF1A2, EMX20S, FEV, FKBP11_A, GDF6, GDF7_A, JSRP1_A, KCTD15_A, KLHL21, LRRC8D_A, NBPF8, MAX.chr10.130339363-130339534, MAX.chr10.22624479-22624553, MAX.chr14.103021656-103021718, MAX.chr8.145103829-145103992, MAX.chr8.145104263-145104422, MDFI_B, MIAT_A, MMP23B, NDRG2, OBSCN_A, PCOLCE, PYCARD, SEPT9_B, SLC6A3_A, SLC8A3_B, SQSTM1, VILL, ZNF302, ZNF323_A, ZNF506, 및 ZNF90;

(ii) EMX20S, CYTH2, C17orf107_A, DIDO1_A, GDF6, NBPF8, MAX.chr14.103021656-103021718, JSRP1_A, GATA2_B, 및 SFMBT2_B;

(iii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 MPZ_A;

(iv) EMX20S, CYTH2, NBPF8, MAX.chr10.22624479-22624553;

(v) ANKRD35, ARL5C, ARRB1, BCL2L11_A, BCL2L11_B, BCL2L11_C, BZRAP1, C16orf54, C17orf101, C6orf132, CACNA2D4, DEDD2, EPS15L1, FAIM2, FAM125B, FAM189B, FAM78A, FOXP4, GYPC_A, GYPC_B, IFFO1_A, IFFO1_B, ITPKA, KLF16, LIMD2, LOC389333, LOC440925_A, LOC646278, LYL1, LYPLAL1, MAX.chr11.32355226-32355251, MAX.chr14.102172621-102172686, MAX.chr14.105512122-105512239, MAX.chr15.95128144-95128248, MAX.chr16.11327016-11327312, MAX.chr3.187676577-187676668, MAX.chr4.174430676-174430847, MAX.chr8.145900783-145900914, MAX.chr8.80804237-80804301, N4BP3, NCOR2, NFATC1_A, NFATC1_B, NKX2-6, NR2F6, OSM, PALLD_C, PIK3CD, PRKAR1B, RAD52, STX16_A, SUCLG2, TNFRSF1B, TNFRSF4, ZDHHC18, 및 ZNF671_A;

(vi) DIDO1_A, NDRG4, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, EMX20S, SEPT9_B, NBPF8, EEF1A2, AIM1_A, BMP4_B, MAX.chr8.145103829-145103992, OBSCN, PYCARD, GDF6, MDFI_B, MIAT_A, SCL8A3, ZNF323_A, SQSTM1, AFF3, C1orf70, GDF7_A, JSRP1_A, LRRC8D_A, FEV, 및 MAX.chr8.145104263-145104422;

(vii) ZNF323_A, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, DIDO1_A, MDFI_B, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, SEPT9_B, 및 STX16_A;

(viii) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MDFI_B, GDF7_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX20S, LRRC34, NBPF8, SEPT9_B, EEF1A2, LRRC41_C, VILL, 및 MPZ_A;

(ix) MAX.chr7:104624386-104624529, EMX20S, DIDO1_B, 및 OBSCN_B;

(x) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, MDFI_B, DLL4, GDF7_A, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2, MMP23B, EMX20S, MAX.chr17.73073716-73073814, NBPF8, SEPT9_B, LOC440925_A, STX16_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, 및 NFIC;

(xi) EMX20S, DIDO1_A, SBNO2, AMIG03_A, PCOLCE, CLDN7, CYTH2, OBSCN_A, AHS2, DLL4, EMX2, MAX.chr14.74100620-74100870, LRRC4, PPP2R5C_A, SQSTM1, MAX.chr17.73073716-73073814, CYP11A1, ACOXL_A, 및 AIM1_B;

(xii) EMX20S, 및 LRRC34;

(xiii) ZNF506, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 VILL;

(xiv) TRH, MAX.chr7:104624386-104624529, EMX20S, DIDO1_B, 및 ST3GAL2_B;

(xv) SFMBT2_B, SMTN, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, DLL4,

MAX.chr10.22624479-22624553, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, EMX20S, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, 및 VILL;

(xvi) EMX20S, KANK1, Clorf70_B, AMIGO3_A, DIDO1_A, LRRC41_C, NFIC, FKBP11_A, C17orf107_A, SMTN, LRRC41_B, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr7.104624356-104624730, MIAT_B;

(xvii) MAX.chr7.104624356-104624730, EMX20S, 및 LRRC41_C;

(xviii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, EMX20S, LRRC41_C, 및 VILL;

(xix) EMX20S, 및 LRRC41_D;

(xx) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, CYP11A1, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, GDF6, DLL4, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MIAT_B, KANK1, EMX20S, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, NFIC, VILL, MPZ_A;

(xxi) MAX.chr10.130339363-130339534, SFMBT2_C, CYTH2, SLC6A3, VILL, EMX20S, MAX.chr10.22624479-22624553, GDF6, ZNF90, ZNF506, JSRP1_A, c5orf52, SFMBT2_B, NBPF8, RHBDL1_A, DIDO1_A, KANK1, 및 GATA2_B;

(xxii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, SBN02, NBPF8, 및 VILL;

(xxiii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 MPZ_A;

(xxiv) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, KANK1, SBN02, c5orf52, EMX206, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, VILL, 및 MPZ_A;

(xxv) TSPYL5, TRH, JAM3, FAM19A5, PTGDR, SFMBT2_E, JSRP1_B, 및 ARL5C;

(xxvi) TSPYL5, MPZ_B, TRH, CNTN4, FAM19A5, GLT1D1, RYR2_F, PTGDR, EMX20S, MAX.chr10:22624470-22624553, SPDYA_B, SFMBT2_E, 및 JSRP1_B; 및

(xxvii) TSPYL5, MPZ_B, TRH, 및 PTGDR.

청구항 52

제51항에 있어서, 상기 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트가 표 10 또는 22에 열거된 것인 방법.

청구항 53

제51항에 있어서, 상기 생물학적 샘플이 혈장 샘플, 혈액 샘플 또는 조직 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직)인 방법.

청구항 54

제51항에 있어서, 상기 하나 이상의 유전자가 표 1, 8 또는 21에 제시된 계놈 좌표에 의해 기술되는 방법.

청구항 55

제51항에 있어서,

상기 생물학적 샘플이 조직 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 i, ii, iii, vi, vii, viii, ix, xi, xii, xiii, xiv, xvi, xvii, xviii, xix, xxi, xxii, xxiii, xxv, xxvi 또는 xxvii로부터 선택되고;

상기 생물학적 샘플이 혈장 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 v, x, xv 또는 xxiv에 속하는 것인 방법.

청구항 56

제51항에 있어서, 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 상기 단계는 상기 CpG 부위의 메틸화 점수의 결정 및 상기 CpG 부위의 메틸화 빈도의 결정으로 이루어진 군으로부터 선택된 결정을 포함하는 것인 방법.

청구항 57

대상체에서 수득한 샘플에서 자궁내막암을 스크리닝하는 방법으로서, 상기 방법은 다음을 포함하는 방법:

1) 다음 그룹 중 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택된 애너테이션(annotation)을 갖는 염색체 영역을 포함하는 DNA 메틸화 마커의 메틸화 상태를 검정하는 단계:

(i) AFF3, AIM1_A, AMIG03_A, BMP4_B, C17orf107_A, C1orf70_B, C5orf52, CLDN7, DIDO1_A, EEF1A2, EMX20S, FEV, FKBP11_A, GDF6, GDF7_A, JSRP1_A, KCTD15_A, KLHL21, LRRC8D_A, NBPF8, MAX.chr10.130339363-130339534, MAX.chr10.22624479-22624553, MAX.chr14.103021656-103021718, MAX.chr8.145103829-145103992, MAX.chr8.145104263-145104422, MDFI_B, MIAT_A, MMP23B, NDRG2, OBSCN_A, PCOLCE, PYCARD, SEPT9_B, SLC6A3_A, SLC8A3_B, SQSTM1, VILL, ZNF302, ZNF323_A, ZNF506, 및 ZNF90;

(ii) EMX20S, CYTH2, C17orf107_A, DIDO1_A, GDF6, NBPF8, MAX.chr14.103021656-103021718, JSRP1_A, GATA2_B, 및 SFMBT2_B;

(iii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 MPZ_A;

(iv) EMX20S, CYTH2, NBPF8, MAX.chr10.22624479-22624553; 및

(v) ANKRD35, ARL5C, ARRB1, BCL2L11_A, BCL2L11_B, BCL2L11_C, BZRAP1, C16orf54, C17orf101, C6orf132, CACNA2D4, DEDD2, EPS15L1, FAIM2, FAM125B, FAM189B, FAM78A, FOXP4, GYPC_A, GYPC_B, IFFO1_A, IFFO1_B, ITPKA, KLF16, LIMD2, LOC389333, LOC440925_A, LOC646278, LYL1, LYPLAL1, MAX.chr11.32355226-32355251, MAX.chr14.102172621-102172686, MAX.chr14.105512122-105512239, MAX.chr15.95128144-95128248, MAX.chr16.11327016-11327312, MAX.chr3.187676577-187676668, MAX.chr4.174430676-174430847, MAX.chr8.145900783-145900914, MAX.chr8.80804237-80804301, N4BP3, NCOR2, NFATC1_A, NFATC1_B, NKX2-6, NR2F6, OSM, PALLD_C, PIK3CD, PRKAR1B, RAD52, STX16_A, SUCLG2, TNFRSF1B, TNFRSF4, ZDHHC18, 및 ZNF671_A; 및

2) 상기 마커의 메틸화 상태가 자궁내막암이 없는 대상체에서 검정된 마커의 메틸화 상태와 다를 때 대상체를 자궁내막암을 갖는 것으로 확인하는 단계.

청구항 58

제57항에 있어서, 복수의 마커를 검정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 59

제57항에 있어서, 상기 마커가 높은 CpG 밀도 프로모터에 있는 방법.

청구항 60

제57항에 있어서, 상기 샘플이 대변 샘플, 조직 샘플, 자궁내막 조직 샘플, 혈장 샘플 또는 소변 샘플인 방법.

청구항 61

제57항에 있어서, 상기 검정이 메틸화 특이적 중합효소 연쇄 반응, 핵산 시퀀싱, 질량 분석법, 메틸화 특이적 뉴클레아제, 질량 기반 분리 또는 표적 포획을 사용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 62

제57항에 있어서, 상기 검정이 메틸화 특이적 올리고뉴클레오타이드의 사용을 포함하는 방법.

청구항 63

제57항에 있어서,

상기 샘플이 조직 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 i, ii, iii, v, vi 또는 vii로부터 선택되고;

상기 샘플이 혈장 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 iv에 속하는 것인 방법.

청구항 64

대상체에서 수득한 샘플에서 투명 세포 자궁내막암을 스크리닝하는 방법으로서, 상기 방법은 다음을 포함하는 방법:

1) 다음 그룹 중 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함하는 DNA 메틸화 마커의 메틸화 상태를 검정하는 단계:

(i) DIDO1_A, NDRG4, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, EMX2OS, SEPT9_B, NBPF8, EEF1A2, AIM1_A, BMP4_B, MAX.chr8.145103829-145103992, OBSCN, PYCARD, GDF6, MDFI_B, MIAT_A, SCL8A3, ZNF323_A, SQSTM1, AFF3, Clorf70, GDF7_A, JSRP1_A, LRRC8D_A, FEV, 및 MAX.chr8.145104263-145104422;

(ii) ZNF323_A, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, DIDO1_A, MDFI_B, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, SEPT9_B, 및 STX16_A;

(iii) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MDFI_B, GDF7_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, SEPT9_B, EEF1A2, LRRC41_C, VILL, 및 MPZ_A;

(iv) MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 OBSCN_B; 및

(v) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, MDFI_B, DLL4, GDF7_A, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2, MMP23B, EMX2OS, MAX.chr17.73073716-73073814, NBPF8, SEPT9_B, LOC440925_A, STX16_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, 및 NFIC, 및

2) 상기 마커의 메틸화 상태가 투명 세포 자궁내막암이 없는 대상체에서 검정된 마커의 메틸화 상태와 다를 때 대상체를 투명 세포 자궁내막암을 갖는 것으로 확인하는 단계.

청구항 65

제64항에 있어서, 복수의 마커를 검정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 66

제64항에 있어서, 상기 마커가 높은 CpG 밀도 프로모터에 있는 방법.

청구항 67

제64항에 있어서, 상기 샘플이 대변 샘플, 조직 샘플, 자궁내막 조직 샘플, 혈장 샘플 또는 소변 샘플인 방법.

청구항 68

제64항에 있어서, 상기 검정이 메틸화 특이적 중합효소 연쇄 반응, 핵산 시퀀싱, 질량 분석법, 메틸화 특이적 뉴클레아제, 질량 기반 분리 또는 표적 포획을 사용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 69

제64항에 있어서, 상기 검정이 메틸화 특이적 올리고뉴클레오타이드의 사용을 포함하는 방법.

청구항 70

제64항에 있어서,

상기 샘플이 조직 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 i, ii, iii, v, vi 또는 vii로부터 선택되고;

상기 샘플이 혈장 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 iv에 속하는 것인 방법.

청구항 71

대상체에서 수득한 샘플에서 암육종증 자궁내막암을 스크리닝하는 방법으로서, 상기 방법은 다음을 포함하는 방법:

1) 다음 그룹 중 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함하는 DNA 메틸화 마커의 메틸화 상태를 검정하는 단계:

(i) EMX2OS, DIDO1_A, SBN02, AMIGO3_A, PCOLCE, CLDN7, CYTH2, OBSCN_A, AHS2, DLL4, EMX2, MAX.chr14.74100620-74100870, LRRC4, PPP2R5C_A, SQSTM1, MAX.chr17.73073716-73073814, CYP11A1, ACOXL_A, 및 AIM1_B;

(ii) EMX2OS, 및 LRRC34;

(iii) ZNF506, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 VILL;

(iv) TRH, MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 ST3GAL2_B; 및

(v) SFMBT2_B, SMTN, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, 및 VILL, 및

2) 상기 마커의 메틸화 상태가 암육종증 자궁내막암이 없는 대상체에서 검정된 마커의 메틸화 상태와 다를 때 대상체를 암육종증 자궁내막암을 갖는 것으로 확인하는 단계.

청구항 72

제71항에 있어서, 복수의 마커를 검정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 73

제71항에 있어서, 상기 마커가 높은 CpG 밀도 프로모터에 있는 방법.

청구항 74

제71항에 있어서, 상기 샘플이 대변 샘플, 조직 샘플, 자궁내막 조직 샘플, 혈장 샘플 또는 소변 샘플인 방법.

청구항 75

제71항에 있어서, 상기 검정이 메틸화 특이적 중합효소 연쇄 반응, 핵산 시퀀싱, 질량 분석법, 메틸화 특이적 뉴클레아제, 질량 기반 분리 또는 표적 포획을 사용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 76

제71항에 있어서, 상기 검정이 메틸화 특이적 올리고뉴클레오타이드의 사용을 포함하는 방법.

청구항 77

제71항에 있어서,

상기 샘플이 조직 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 i, ii, iii, v, vi 또는 vii로부터 선택되고;

상기 샘플이 혈장 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 iv에 속하는 것인 방법.

청구항 78

대상체에서 수득한 샘플에서 장액성 자궁내막암을 스크리닝하는 방법으로서, 상기 방법은 다음을 포함하는

방법:

1) 다음 그룹 중 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함하는 DNA 메틸화 마커의 메틸화 상태를 검정하는 단계:

(i) EMX2OS, DIDO1_A, SBNO2, AMIGO3_A, PCOLCE, CLDN7, CYTH2, OBSCN_A, AHS2, DLL4, EMX2, MAX.chr14.74100620-74100870, LRRC4, PPP2R5C_A, SQSTM1, MAX.chr17.73073716-73073814, CYP11A1, ACOXL_A, 및 AIM1_B;

(ii) EMX2OS, 및 LRRC34;

(iii) ZNF506, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 VILL;

(iv) TRH, MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 ST3GAL2_B; 및

(v) SFMBT2_B, SMTN, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, 및 VILL, 및

2) 상기 마커의 메틸화 상태가 장액성 자궁내막암이 없는 대상체에서 검정된 마커의 메틸화 상태와 다를 때 대상체를 장액성 자궁내막암을 갖는 것으로 확인하는 단계.

청구항 79

제78항에 있어서, 복수의 마커를 검정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 80

제78항에 있어서, 상기 마커가 높은 CpG 밀도 프로모터에 있는 방법.

청구항 81

제78항에 있어서, 상기 샘플이 대변 샘플, 조직 샘플, 자궁내막 조직 샘플, 혈장 샘플 또는 소변 샘플인 방법.

청구항 82

제78항에 있어서, 상기 검정이 메틸화 특이적 중합효소 연쇄 반응, 핵산 시퀀싱, 질량 분석법, 메틸화 특이적 뉴클레아제, 질량 기반 분리 또는 표적 포획을 사용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 83

제78항에 있어서, 상기 검정이 메틸화 특이적 올리고뉴클레오타이드의 사용을 포함하는 방법.

청구항 84

제78항에 있어서,

상기 샘플이 조직 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 i, ii, iii, v, vi 또는 vii로부터 선택되고;

상기 샘플이 혈장 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 iv에 속하는 것인 방법.

청구항 85

대상체에서 취득한 샘플에서 자궁내막암 자궁내막암을 스크리닝하는 방법으로서, 상기 방법은 다음을 포함하는 방법:

1) 다음 그룹 중 하나로 이루어진 그룹으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함하는 DNA 메틸화 마커의 메틸화 상태를 검정하는 단계:

(i) MAX.chr10.130339363-130339534, SFMBT2_C, CYTH2, SLC6A3, VILL, EMX2OS, MAX.chr10.22624479-22624553, GDF6, ZNF90, ZNF506, JSRP1_A, c5orf52, SFMBT2_B, NBPF8, RHBDL1_A, DIDO1_A, KANK1, 및 GATA2_B;

(ii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, SBN02, NBPF8, 및 VILL;

(iii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 MPZ_A;

(iv) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, KANK1, SBN02, c5orf52, EMX206, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, VILL, 및 MPZ_A;

(v) TSPYL5, TRH, JAM3, FAM19A5, PTGDR, SFMBT2_E, JSRP1_B, 및 ARL5C;

(vi) TSPYL5, MPZ_B, TRH, CNTN4, FAM19A5, GLT1D1, RYR2_F, PTGDR, EMX20S, MAX.chr10:22624470-22624553, SPDYA_B, SFMBT2_E, 및 JSRP1_B; 및

(vii) TSPYL5, MPZ_B, TRH, 및 PTGDR, 및

2) 상기 마커의 메틸화 상태가 자궁내막양 자궁내막암이 없는 대상체에서 검정된 마커의 메틸화 상태와 다를 때 대상체를 자궁내막양 자궁내막암을 갖는 것으로 확인하는 단계.

청구항 86

제85항에 있어서, 복수의 마커를 검정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 87

제85항에 있어서, 상기 마커가 높은 CpG 밀도 프로모터에 있는 방법.

청구항 88

제85항에 있어서, 상기 샘플이 대변 샘플, 조직 샘플, 자궁내막 조직 샘플, 혈장 샘플 또는 소변 샘플인 방법.

청구항 89

제85항에 있어서, 상기 검정이 메틸화 특이적 중합효소 연쇄 반응, 핵산 시퀀싱, 질량 분석법, 메틸화 특이적 뉴클레아제, 질량 기반 분리 또는 표적 포획을 사용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 90

제85항에 있어서, 상기 검정이 메틸화 특이적 올리고뉴클레오타이드의 사용을 포함하는 방법.

청구항 91

제85항에 있어서,

상기 샘플이 조직 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 i, ii, iii, v, vi 또는 vii로부터 선택되고;

상기 샘플이 혈장 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 iv에 속하는 것인 방법.

청구항 92

다음을 포함하는 인간 환자의 샘플을 특성화하는 방법:

a) 인간 환자의 샘플에서 DNA를 수득하는 단계;

b) 다음 그룹 중 하나로 이루어진 그룹에서 에너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함하는 DNA 메틸화 마커의 메틸화 상태를 건정하는 단계:

(i) AFF3, AIM1_A, AMIG03_A, BMP4_B, C17orf107_A, C1orf70_B, C5orf52, CLDN7, DIDO1_A, EEF1A2, EMX20S, FEV, FKBP11_A, GDF6, GDF7_A, JSRP1_A, KCTD15_A, KLHL21, LRRC8D_A, NBPF8, MAX.chr10.130339363-130339534, MAX.chr10.22624479-22624553, MAX.chr14.103021656-103021718, MAX.chr8.145103829-145103992,

MAX.chr8.145104263-145104422, MDFI_B, MIAT_A, MMP23B, NDRG2, OBSCN_A, PCOLCE, PYCARD, SEPT9_B, SLC6A3_A, SLC8A3_B, SQSTM1, VILL, ZNF302, ZNF323_A, ZNF506, 및 ZNF90;

(ii) EMX2OS, CYTH2, C17orf107_A, DIDO1_A, GDF6, NBPF8, MAX.chr14.103021656-103021718, JSRP1_A, GATA2_B, 및 SFMBT2_B;

(iii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 MPZ_A;

(iv) EMX2OS, CYTH2, NBPF8, MAX.chr10.22624479-22624553;

(v) ANKRD35, ARL5C, ARRB1, BCL2L11_A, BCL2L11_B, BCL2L11_C, BZRAP1, C16orf54, C17orf101, C6orf132, CACNA2D4, DEDD2, EPS15L1, FAIM2, FAM125B, FAM189B, FAM78A, FOXP4, GYPC_A, GYPC_B, IFFO1_A, IFFO1_B, ITPKA, KLF16, LIMD2, LOC389333, LOC440925_A, LOC646278, LYL1, LYPLAL1, MAX.chr11.32355226-32355251, MAX.chr14.102172621-102172686, MAX.chr14.105512122-105512239, MAX.chr15.95128144-95128248, MAX.chr16.11327016-11327312, MAX.chr3.187676577-187676668, MAX.chr4.174430676-174430847, MAX.chr8.145900783-145900914, MAX.chr8.80804237-80804301, N4BP3, NCOR2, NFATC1_A, NFATC1_B, NKX2-6, NR2F6, OSM, PALLD_C, PIK3CD, PRKAR1B, RAD52, STX16_A, SUCLG2, TNFRSF1B, TNFRSF4, ZDHHC18, 및 ZNF671_A;

(vi) DIDO1_A, NDRG4, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, EMX2OS, SEPT9_B, NBPF8, EEF1A2, AIM1_A, BMP4_B, MAX.chr8.145103829-145103992, OBSCN, PYCARD, GDF6, MDFI_B, MIAT_A, SCL8A3, ZNF323_A, SQSTM1, AFF3, C1orf70, GDF7_A, JSRP1_A, LRRC8D_A, FEV, 및 MAX.chr8.145104263-145104422;

(vii) ZNF323_A, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, DIDO1_A, MDFI_B, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, SEPT9_B, 및 STX16_A;

(viii) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MDFI_B, GDF7_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, SEPT9_B, EEF1A2, LRRC41_C, VILL, 및 MPZ_A;

(ix) MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 OBSCN_B;

(x) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, MDFI_B, DLL4, GDF7_A, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2, MMP23B, EMX2OS, MAX.chr17.73073716-73073814, NBPF8, SEPT9_B, LOC440925_A, STX16_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, 및 NFIC;

(xi) EMX2OS, DIDO1_A, SBNO2, AMIGO3_A, PCOLCE, CLDN7, CYTH2, OBSCN_A, AHSA2, DLL4, EMX2, MAX.chr14.74100620-74100870, LRRC4, PPP2R5C_A, SQSTM1, MAX.chr17.73073716-73073814, CYP11A1, ACOXL_A, 및 AIM1_B;

(xii) EMX2OS, 및 LRRC34;

(xiii) ZNF506, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 VILL;

(xiv) TRH, MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 ST3GAL2_B;

(xv) SFMBT2_B, SMTN, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, AHSA2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, 및 VILL;

(xvi) EMX2OS, KANK1, C1orf70_B, AMIGO3_A, DIDO1_A, LRRC41_C, NFIC, FKBP11_A, C17orf107_A, SMTN, LRRC41_B, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr7.104624356-104624730, MIAT_B;

(xvii) MAX.chr7.104624356-104624730, EMX2OS, 및 LRRC41_C;

(xviii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, EMX2OS, LRRC41_C, 및 VILL;

(xix) EMX2OS, 및 LRRC41_D;

(xx) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, CYP11A1, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHSA2, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, GDF6, DLL4, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MIAT_B, KANK1, EMX2OS, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, NFIC, VILL, MPZ_A;

(xxi) MAX.chr10.130339363-130339534, SFMBT2_C, CYTH2, SLC6A3, VILL, EMX2OS, MAX.chr10.22624479-22624553, GDF6, ZNF90, ZNF506, JSRP1_A, c5orf52, SFMBT2_B, NBPF8, RHBDL1_A, DIDO1_A, KANK1, 및 GATA2_B;

(xxii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, SBNO2, NBPF8, 및 VILL;

(xxiii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 MPZ_A;

(xxiv) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHSA2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, KANK1, SBNO2, c5orf52, EMX206, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, VILL, 및 MPZ_A;

(xxv) TSPYL5, TRH, JAM3, FAM19A5, PTGDR, SFMBT2_E, JSRP1_B, 및 ARL5C;

(xxvi) TSPYL5, MPZ_B, TRH, CNTN4, FAM19A5, GLT1D1, RYR2_F, PTGDR, EMX2OS, MAX.chr10:22624470-22624553, SPDYA_B, SFMBT2_E, 및 JSRP1_B; 및

(xxvii) TSPYL5, MPZ_B, TRH, 및 PTGDR;

c) 상기 하나 이상의 DNA 메틸화 마커의 검정된 메틸화 상태를 자궁내막암, 투명 세포 자궁내막암, 암육종증 자궁내막암, 자궁내막양 자궁내막암 및/또는 장액성 자궁내막암이 없는 인간 환자에 대한 하나 이상의 DNA 메틸화 마커에 대한 메틸화 수준 기준과 비교하는 단계.

청구항 93

제92항에 있어서, 상기 샘플이 대변 샘플, 조직 샘플, 자궁내막 조직 샘플, 혈장 샘플 또는 소변 샘플인 방법.

청구항 94

제92항에 있어서, 복수의 DNA 메틸화 마커를 검정하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 95

제92항에 있어서,

상기 생물학적 샘플이 조직 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 i, ii, iii, vi, vii, viii, ix, xi, xii, xiii, xiv, xvi, xvii, xviii, xix, xxi, xxii, xxiii, xxv, xxvi 또는 xxvii로부터 선택되고;

상기 샘플이 혈장 샘플이면 상기 하나 이상의 유전자가 그룹 v, x, xv 또는 xxiv에 속하는 것인 방법.

청구항 96

제92항에 있어서, 상기 검정이 메틸화 특이적 증합효소 연쇄 반응, 핵산 시퀀싱, 질량 분석법, 메틸화 특이적 뉴클레아제, 질량 기반 분리 또는 표적 포획을 사용하는 것을 포함하는 방법.

청구항 97

제92항에 있어서, 상기 검정이 메틸화 특이적 올리고뉴클레오타이드의 사용을 포함하는 방법.

청구항 98

제92항에 있어서, 상기 메틸화 특이적 올리고뉴클레오타이드가 표 10 또는 22에 언급된 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트 또는 표 23으로부터 선택된 프로브로부터 선택되는 방법.

청구항 99

DMR을 포함하는 핵산을 바이설파이트 시약과 반응시켜 바이설파이트 반응된 핵산을 생성하는 단계; 상기 바이설파이트 반응된 핵산을 시퀀싱하여 상기 바이설파이트 반응된 핵산의 뉴클레오타이드 서열을 제공하는 단계; 상기 바이설파이트 반응된 핵산의 상기 뉴클레오타이드 서열을 자궁내막암이 없는 대상체의 DMR을 포함하는 핵산의 뉴클레오타이드 서열과 비교하여 두 서열의 차이를 확인하는 단계를 포함하는, 인간 대상체로부터 수득한 샘플을 특성화하기 위한 방법.

청구항 100

샘플의 메틸화 상태를 결정하도록 구성된 분석 구성 요소, 상기 샘플의 메틸화 상태를 데이터베이스에 기록된 대조용 샘플 또는 기준 샘플 메틸화 상태와 비교하도록 구성된 소프트웨어, 및 메틸화 상태의 조합을 기반으로 단일 값을 결정하고 사용자에게 자궁내막암 관련 메틸화 상태를 경고하도록 구성된 경고 구성 요소를 포함하는, 인간 대상체로부터 수득한 샘플을 특성화하기 위한 시스템.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 EC 관련 메틸화 상태가 자궁내막암, 투명 세포 자궁내막암, 암육종증 자궁내막암, 자궁내막양 자궁내막암 및 장액성 자궁내막암 중 하나 이상에 대한 것인 시스템.

청구항 102

제100항에 있어서, 상기 샘플이 DMR을 포함하는 핵산을 포함하는 시스템.

청구항 103

제100항에 있어서, 핵산을 분리하기 위한 구성 요소를 추가로 포함하는 시스템.

청구항 104

제100항에 있어서, 샘플을 수집하기 위한 구성 요소를 추가로 포함하는 시스템.

청구항 105

제100항에 있어서, 상기 샘플이 대변 샘플, 조직 샘플, 자궁내막 조직 샘플, 혈장 샘플 또는 소변 샘플인 시스템.

청구항 106

제100항에 있어서, 상기 데이터베이스가 DMR을 포함하는 핵산 서열을 포함하는 시스템.

청구항 107

제100항에 있어서, 상기 데이터베이스가 자궁내막암, 투명 세포 자궁내막암, 암육종증 자궁내막암, 자궁내막양 자궁내막암 및/또는 장액성 자궁내막암 중 하나 이상이 없는 대상체로부터의 핵산 서열을 포함하는 시스템.

청구항 108

- 1) 바이설파이트 시약; 및
- 2) 표 1, 8 및 21의 DMR 1-499로 이루어진 군으로부터 선택된 DMR의 서열을 포함하고 자궁내막암이 없는 대상체와 관련된 메틸화 상태를 갖는 대조용 핵산을 포함하는 키트.

청구항 109

바이설파이트 시약 및 서열 번호 1-288에 따른 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 키트.

청구항 110

대상체로부터 샘플을 획득하기 위한 샘플 수집기; 상기 샘플에서 핵산을 분리하기 위한 시약; 바이설파이트 시약; 및 서열 번호 1-288에 따른 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 키트.

청구항 111

제110항에 있어서, 상기 샘플이 대변 샘플, 조직 샘플, 자궁내막 조직 샘플, 혈장 샘플 또는 소변 샘플인 키트.

청구항 112

DMR 및 바이설파이트 시약을 포함하는 핵산을 포함하는 조성물.

청구항 113

서열 번호 1-288에 따른 DMR 및 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 핵산을 포함하는 조성물.

청구항 114

DMR 및 메틸화 민감성 제한 효소를 포함하는 핵산을 포함하는 조성물.

청구항 115

DMR 및 중합효소를 포함하는 핵산을 포함하는 조성물.

청구항 116

DMR을 포함하는 핵산을 바이설파이트 시약과 반응시켜 바이설파이트 반응된 핵산을 생성하는 단계; 상기 바이설파이트 반응된 핵산을 시퀀싱하여 상기 바이설파이트 반응된 핵산의 뉴클레오타이드 서열을 제공하는 단계; 상기 바이설파이트 반응된 핵산의 상기 뉴클레오타이드 서열을 자궁내막암이 없는 대상체의 DMR을 포함하는 핵산의 뉴클레오타이드 서열과 비교하여 두 서열의 차이를 확인하는 단계; 및 차이가 있을 때 대상체를 자궁내막암을 갖는 것으로 확인하는 단계를 포함하는, 대상체로부터 획득한 샘플에서 자궁내막암을 스크리닝하기 위한 방법.

청구항 117

샘플의 메틸화 상태를 결정하도록 구성된 분석 구성 요소, 상기 샘플의 메틸화 상태를 데이터베이스에 기록된 대조용 샘플 또는 기준 샘플 메틸화 상태와 비교하도록 구성된 소프트웨어, 및 메틸화 상태의 조합을 기반으로 단일 값을 결정하고 사용자에게 자궁내막암 관련 메틸화 상태를 경고하도록 구성된 경고 구성 요소를 포함하는, 대상체로부터 획득한 샘플에서 자궁내막암을 스크리닝하기 위한 시스템.

청구항 118

제117항에 있어서, 상기 샘플이 표 1, 8 및 21의 DMR 1-499로 이루어진 군으로부터 선택된 메틸화 가변 영역 (differentially methylated region, DMR)의 염기를 포함하는 DNA 메틸화 마커를 포함하는 핵산을 포함하는 시스템.

청구항 119

제118항에 있어서, 핵산을 분리하기 위한 구성 요소를 추가로 포함하는 시스템.

청구항 120

제118항에 있어서, 샘플을 수집하기 위한 구성 요소를 추가로 포함하는 시스템.

청구항 121

제118항에 있어서, 대변 샘플, 자궁내막 조직 샘플 및/또는 혈장 샘플을 수집하기 위한 구성 요소를 추가로 포함하는 시스템.

청구항 122

제118항에 있어서, 상기 데이터베이스가 자궁내막암이 없는 대상체로부터의 핵산 서열을 포함하는 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2019년 1월 24일에 출원된 미국 가특허출원 제62/796,384호를 우선권 주장하며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본원에는 자궁내막암(EC) 스크리닝을 위한 기술, 배타적이지는 않지만 특히 자궁내막암 및 다양한 하위 유형의 자궁내막암의 존재를 검출하기 위한 방법, 조성물 및 관련 용도에 대한 기술이 제공된다.

배경 기술

[0005] 자궁내막암(EC)은 미국과 다른 많은 선진국에서 가장 흔한 부인과 악성 종양이라는 사실에도 불구하고 EC에 대한 조기 발견 접근법은 부족하다(참조: Siegel, R.L., 등, Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin, 2016. 66(1): p. 7-30; Parkin, D., 등, Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin., 2005. 55(2): p. 74-108). 위험이 낮은 초기 EC는 5년 생존율(OS)이 95% 초과로 우수한 예후를 보이지만, III 기 또는 IV 기 진단시에는 각각 68% 및 17%로 냉정하다(참조: Fridley, B.L., 등, PLoS ONE, 2010. 5(9): p. e12693). 대부분의 EC는 낮은 등급의 자궁내막암 조직학이며 증식 전구체가 선행된다; 그러나 이보다 공격적인 등급 3 자궁내막암, 장액성, 투명 세포 및 암육종증 조직학은 새로 진단된 EC의 10-15%를 구성하며 매우 치명적일 수 있다(참조: Felix, A.S., 등, Cancer Causes Control, 2010. 21(11): p. 1851-6; Moore, K.N. 및 A.N. Fader, Clin Obstet Gynecol, 2011. 54(2): p. 278-91; Cancer Genome Atlas Research, N., 등, Nature, 2013. 497(7447): p. 67-73; Hussein, Y.R., 등, Int J Gynecol Pathol, 2016. 35(1): p. 16-24). 조기 발견은 치료 가능성을 높인다(참조: Mariani, A., 등, Gynecologic Oncology, 2008. 109(1): p. 11-18).

[0006] EC 및 다양한 하위 유형의 EC를 검출하는 개선된 방법이 필요하다.

[0007] 본 발명은 이러한 요구를 해결한다.

발명의 내용

[0008] 메틸화 DNA는 대부분의 종양 유형 조직에서 잠재적인 바이오마커 부류로 연구되었다. 많은 경우, DNA 메틸트랜스퍼라제는 유전자 발현의 후성 제어로서 사이토신-포스페이트-구아닌(CpG) 섬 부위의 DNA에 메틸 그룹을 부가한다. 생물학적으로 매력적인 메커니즘에서, 종양 억제 유전자의 프로모터 영역에서 획득된 메틸화 이벤트는 발현을 침묵시키는 것으로 생각되며, 따라서 종양 발생에 기여한다. DNA 메틸화는 RNA 또는 단백질 발현보다 화학적 및 생물학적으로 더 안정적인 진단 도구일 수 있다(Laird (2010) Nat Rev Genet 11: 191-203). 또한 산발성 결장암과 같은 다른 암에서 메틸화 마커는 탁월한 특이성을 제공하며 개별 DNA 돌연변이보다 더 광범위하게 정보를 제공하고 민감하다(Zou 등 (2007) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 16: 2686-96).

[0009] CpG 섬의 분석은 동물 모델과 인간 세포주에 적용될 때 중요한 발견을 가져 왔다. 예를 들어, Zhang과 동료들은 동일한 CpG 섬의 다른 부분으로부터의 앰플리콘(amplicon)이 다른 수준의 메틸화를 가질 수 있음을 발견했다(Zhang 등 (2009) PLoS Genet 5: e1000438). 또한, 메틸화 수준은 고도로 메틸화된 서열과 메틸화되지 않은 서열 사이에 이중 모드로 분포되어 DNA 메틸트랜스퍼라제 활성의 바이너리(binary) 스위치 유사 패턴을 추가로 지원한다(Zhang 등 (2009) PLoS Genet 5: e1000438). 생체 내 무린 조직 및 시험관 내 세포주의 분석은 고 CpG 밀도 프로모터(HCP, 300 염기쌍 영역 내에서 >7% CpG 서열을 갖는 것으로 정의됨)의 약 0.3%만이 메틸화된 반면 저 CpG 밀도 영역(LCP, 300 염기쌍 영역 내에서 <5% CpG 서열을 갖는 것으로 정의됨)은 동적 조직 특이적 패턴으로 자주 메틸화되는 경향이 있다는 것을 입증하였다(Meissner 등 (2008) Nature 454: 766-70). HCP에는 유비쿼터스 하우스키핑 유전자와 고도로 조절된 발달 유전자에 대한 프로모터가 포함된다. >50%로 메틸화된 HCP 부위 중에는 Wnt 2, NDRG2, SFRP2 및 BMP3와 같은 여러 확립된 마커가 있다(Meissner 등 (2008) Nature 454: 766-70).

[0010] DNA 메틸트랜스퍼라제에 의한 사이토신-포스페이트-구아닌(CpG) 섬 부위에서 DNA의 후성 메틸화는 대부분의 종양 유형의 조직에서 잠재적인 바이오마커 부류로 연구되었다. 생물학적으로 매력적인 메커니즘에서, 종양 억제 유전자의 프로모터 영역에서 획득된 메틸화 이벤트는 발현을 침묵시키는 것으로 생각되며, 이는 종양 발생에 기

여한다. DNA 메틸화는 RNA 또는 단백질 발현보다 화학적 및 생물학적으로 더 안정적인 진단 도구일 수 있다. 또한 산발성 결장암과 같은 다른 암에서 비정상적인 메틸화 마커는 개별 DNA 돌연변이보다 더 광범위하게 정보를 제공하고 민감하며 탁월한 특이성을 제공한다.

[0011] 새로운 메틸화 마커를 검색하기 위해 여러 가지 방법을 사용할 수 있다. CpG 메틸화의 마이크로어레이 기반 심문은 합리적이고 높은 처리량 접근 방식이지만, 이 전략은 알려진 관심 영역, 주로 확립된 종양 억제 프로모터 쪽으로 편향된다. 게놈 차원의 DNA 메틸화 분석을 위한 대체 방법이 지난 10년 동안 개발되었다. 세 가지 기본 접근 방식이 있다. 첫 번째 방법은 특정 메틸화 부위를 인식하는 제한 효소에 의한 DNA 분해를 사용한 다음, 정량화 단계에서 DNA를 증폭하는 데 사용되는 프라이머(primer) 또는 효소 인식 부위로 제한된 메틸화 데이터를 제공하는 몇 가지 가능한 분석 기술(예컨대 메틸화 특이적 PCR; MSP)이다. 두 번째 접근법은 메틸-사이토신 또는 기타 메틸화 특이적 결합 도메인에 대한 항체를 사용하여 게놈 DNA의 메틸화 분석을 강화한 다음 마이크로어레이 분석 또는 시퀀싱을 통해 단편을 기준 게놈에 매핑한다. 이 접근법은 단편 내 모든 메틸화 부위의 단일 뉴클레오타이드 분해능을 제공하지 않는다. 세 번째 접근법은 DNA의 바이설파이트 처리로 시작하여 모든 메틸화되지 않은 사이토신을 우라실로 전환한 다음 제한 효소 분해 및 어댑터 리간드에 결합한 후 모든 단편의 완전한 시퀀싱을 수행한다. 제한 효소의 선택은 CpG 밀집 영역에 대한 단편을 풍부하게 하여 분석 중에 여러 유전자 위치에 매핑될 수 있는 중복 서열의 수를 줄일 수 있다.

[0012] RRBS는 모든 CpG 섬의 80-90%의 단일 뉴클레오타이드 분해능에서 CpG 메틸화 상태 데이터를 생성하고 중간 내지 높은 관독 범위에서 종양 억제 프로모터의 대부분을 생성한다. 암 사례-대조군 연구에서 이러한 관독 값을 분석하면 메틸화 가변 영역(DMR)이 식별된다. 췌장암 표본에 대한 이전의 RRBS 분석에서 수백 개의 DMR이 발견되었는데, 그 중 다수는 발암과 관련이 없었으며 그 중 다수는 애너테이션(annotation)이 없었다. 독립 조직 샘플 세트에 대한 추가 검증 연구는 성능면에서 100% 민감하고 특이적인 마커 CpG를 확인했다.

[0013] EC는 자발적으로 종양 세포를 제거하고(참조: Chin, A.B., 등, *American Journal of Obstetrics 및 Gynecology*, 2000. 182 (6): p. 1278-1282) 최소 침습적 방법을 통한 EC 바이오마커의 검출이 유망한 접근 방식이다(참조: Kinde, I., 등, *Science Translational Medicine*, 2013. 5(167): p. 167ra4; Bakkum-Gamez, J.N., 등, *Gynecologic Oncology*, 2015. 137(1): p. 14-22; Wentzensen, N., 등, *International Journal of Cancer*, 2014. 135(8): p. 1860-1868; Fiegl H, G.C., 등, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004. 13(5): p. 882-8); 그러나 마커의 최적화, 수집 방법의 표준화 및 특이성 개선이 필요하다. DNA 메틸화는 EC 발암의 초기 이벤트이다(참조: Tao, M.H. 및 J.L. Freudenheim, *Epigenetics*, 2010. 5(6): p. 491-8); RASSF1은 EC에 인접한 형태학적으로 정상으로 보이는 자궁내막에서 메틸화된다(참조: Fiegl H, G.C., 등, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004. 13(5): p. 882-8; Pijnenborg, J., 등, *Annals of Oncology*, 2007. 18(3): p. 491-497; Suehiro, Y., 등, *Clinical Cancer Research*, 2008. 14(11): p. 3354-3361; Arafa, M., 등, *Histopathology*, 2008. 53(5): p. 525-532); MLH1 메틸화는 비정형 증식에서 발생한다(참조: Suehiro, Y., 등, *Clinical Cancer Research*, 2008. 14(11): p. 3354-3361; Horowitz, N., 등, *Gynecologic Oncology*, 2002. 86(1): p. 62-68; Xiong, Y., 등, *Gynecologic Oncology*, 2006. 103(1): p. 321-328; Banno K, Y.M., 등, *Oncol Rep*, 2006. 16(6): p. 1189-96; Zigelboim, I., 등, *Clinical Cancer Research*, 2007. 13(10): p. 2882-2889; Guida M, S.F., 등, *Eur J Gynaecol Oncol.*, 2009. 30(3): p. 267-70). 이들 및 다른 유전자는 EC에서 메틸화로 확립되고(참조: Fiegl H, G.C., 등, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004. 13(5): p. 882-8; Suehiro, Y., 등, *Clinical Cancer Research*, 2008. 14(11): p. 3354-3361; Zigelboim, I., 등, *Clinical Cancer Research*, 2007. 13(10): p. 2882-2889; Wentzensen, N., 등, *International Journal of Cancer*, 2014: p. [Epub ahead of print]; Tao MH, F.J., *DNA methylation in EC. Epigenetics*, 2010. 5(6): p. 491-8; Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*, 2013. 497(7447): p. 67-73; Huang, Y.-W., 등, *Gynecologic Oncology*, 2010. 117(2): p. 239-247; Xiong, Y., 등, *Gynecologic Oncology*, 2005. 99(1): p. 135-141; Sasaki, M., 등, *Cancer Research*, 2001. 61(1): p. 97-102; Sasaki, M., 등, *Molecular 및 Cellular Endocrinology*, 2003. 202(1-2): p. 201-207) 피사성 종양 세포에서 방출된 무세포 메틸화 DNA는 매력적인 표적이며 객담, 혈장, 복막액, 대변, 유두 흡인물(nipple aspirate), 소변, 체장액 및 질액을 포함한 다양한 생물학적 유체에서 검출되었다(참조: Bakkum-Gamez, J.N., 등, *Gynecologic Oncology*, 2015. 137(1): p. 14-22; Fiegl H, G.C., 등, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2004. 13(5): p. 882-8; Duffy MJ, N.R., 등, *Eur J Cancer*, 2009. 45(3): p. 335-46; Ahlquist, D.A., 등, *Gastroenterology*, 2012. 142(2): p. 248-256; Duffy, M.J., 등, *Eur J Cancer*, 2009. 45(3): p. 335-46; Kisiel, J.B., 등, *Clinical Cancer Research*, 2015. 21(19): p. 4473-4481).

- [0014] 본원에는 EC 스크리닝을 위한 기술, 배타적이지는 않지만 특히 EC 및 다양한 하위 유형의 EC(예를 들어, 투명 세포 EC, 암육종증 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC)의 존재를 검출하기 위한 방법, 조성물 및 관련 용도에 대한 기술이 제공된다.
- [0015] 실제로, 실시예 I, II 및 III에 기술된 바와 같이, 본 발명에 대한 실시양태를 확인하기 위한 과정 동안 수행된 실험은 비종양성 대조군 DNA로부터 자궁내막 유래 DNA의 암을 구별하기 위한 새로운 세트의 메틸화 가변 영역(DMR)을 확인하였다.
- [0016] 이러한 실험은 EC 조직(및 다양한 하위 유형의 EC 조직)을 양성 자궁내막 조직과 구별하는 499개의 새로운 DNA 메틸화 마커를 나열하고 설명한다(표 1, 8 및 21, 실시예 1, 2 및 3 참조).
- [0017] 이러한 499개의 새로운 DNA 메틸화 마커로부터 추가 실험을 통해 EC 조직을 양성 자궁내막 조직과 구별할 수 있는 다음 마커 및/또는 마커 패널을 확인했다:
- [0018] ● AFF3, AIM1_A, AMIGO3_A, BMP4_B, C17orf107_A, C1orf70_B, C5orf52, CLDN7, DIDO1_A, EEF1A2, EMX2OS, FEV, FKBP11_A, GDF6, GDF7_A, JSRP1_A, KCTD15_A, KLHL21, LRRC8D_A, NBPF8, MAX.chr10.130339363-130339534, MAX.chr10.22624479-22624553, MAX.chr14.103021656-103021718, MAX.chr8.145103829-145103992, MAX.chr8.145104263-145104422, MDFI_B, MIAT_A, MMP23B, NDRG2, OBSCN_A, PCOLCE, PYCARD, SEPT9_B, SLC6A3_A, SLC8A3_B, SQSTM1, VILL, ZNF302, ZNF323_A, ZNF506, 및 ZNF90(참조: 표 2, 실시예 1);
- [0019] ● EMX2OS, CYTH2, C17orf107_A, DIDO1_A, GDF6, NBPF8, MAX.chr14.103021656-103021718, JSRP1_A, GATA2_B, 및 SFMBT2_B(참조: 표 3, 실시예 1);
- [0020] ● SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 MPZ_A(참조: 표 15, 실시예 1); 및
- [0021] ● EMX2OS, CYTH2, NBPF8, MAX.chr10.22624479-22624553(참조: 표 20, 실시예 1).
- [0022] 이러한 499개의 새로운 DNA 메틸화 마커로부터 추가 실험을 통해 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 백혈구 샘플, 혈청 샘플)에서 EC를 검출하기 위한 다음 마커 및/또는 마커 패널을 확인했다:
- [0023] ● ANKRD35, ARL5C, ARRB1, BCL2L11_A, BCL2L11_B, BCL2L11_C, BZRAP1, C16orf54, C17orf101, C6orf132, CACNA2D4, DEDD2, EPS15L1, FAIM2, FAM125B, FAM189B, FAM78A, FOXP4, GYPC_A, GYPC_B, IFFO1_A, IFFO1_B, ITPKA, KLF16, LIMD2, LOC389333, LOC440925_A, LOC646278, LYL1, LYPLAL1, MAX.chr11.32355226-32355251, MAX.chr14.102172621-102172686, MAX.chr14.105512122-105512239, MAX.chr15.95128144-95128248, MAX.chr16.11327016-11327312, MAX.chr3.187676577-187676668, MAX.chr4.174430676-174430847, MAX.chr8.145900783-145900914, MAX.chr8.80804237-80804301, N4BP3, NCOR2, NFATC1_A, NFATC1_B, NKX2-6, NR2F6, OSM, PALLD_C, PIK3CD, PRKAR1B, RAD52, STX16_A, SUCLG2, TNFRSF1B, TNFRSF4, ZDHHC18, 및 ZNF671_A(참조: 표 9, 실시예 1).
- [0024] 이러한 499개의 새로운 DNA 메틸화 마커로부터 추가 실험을 통해 투명 세포 EC 조직을 양성 자궁내막 조직과 구별할 수 있는 다음 마커 및/또는 마커 패널을 확인했다:
- [0025] ● DIDO1_A, NDRG4, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, EMX2OS, SEPT9_B, NBPF8, EEF1A2, AIM1_A, BMP4_B, MAX.chr8.145103829-145103992, OBSCN, PYCARD, GDF6, MDFI_B, MIAT_A, SCL8A3, ZNF323_A, SQSTM1, AFF3, C1orf70, GDF7_A, JSRP1_A, LRRC8D_A, FEV, 및 MAX.chr8.145104263-145104422(참조: 표 4, 실시예 1);
- [0026] ● ZNF323_A, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, DIDO1_A, MDFI_B, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, SEPT9_B, 및 STX16_A(참조: 표 11, 실시예 1);
- [0027] ● SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MDFI_B, GDF7_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, SEPT9_B, EEF1A2, LRRC41_C, VILL, 및 MPZ_A(참조: 표 16, 실시예 1); 및
- [0028] ● MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 OBSCN_B(참조: 표 24, 실시예 3).
- [0029] 이러한 499개의 새로운 DNA 메틸화 마커로부터 추가 실험을 통해 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 백혈구 샘플, 혈청 샘플)에서 투명 세포 EC를 검출하기 위한 다음 마커 및/또는 마커 패널을 확인했다:
- [0030] ● SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2,

CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, MDFI_B, DLL4, GDF7_A, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2, MMP23B, EMX2OS, MAX.chr17.73073716-73073814, NBPF8, SEPT9_B, LOC440925_A, STX16_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, 및 NFIC.

- [0031] 이러한 499개의 새로운 DNA 메틸화 마커로부터 추가 실험을 통해 암육종증 EC 조직을 양성 자궁내막 조직과 구별할 수 있는 다음 마커 및/또는 마커 패널을 확인했다:
- [0032] ● EMX2OS, DIDO1_A, SBNO2, AMIG03_A, PCOLCE, CLDN7, CYTH2, OBSCN_A, AHS2, DLL4, EMX2, MAX.chr14.74100620-74100870, LRRC4, PPP2R5C_A, SQSTM1, MAX.chr17.73073716-73073814, CYP11A1, ACOXL_A, 및 AIM1_B(참조: 표 5, 실시예 1);
- [0033] ● EMX2OS, 및 LRRC34(참조: 표 13, 실시예 1);
- [0034] ● ZNF506, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 VILL(참조: 표 18, 실시예 1); 및
- [0035] ● TRH, MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 ST3GAL2_B(참조: 표 24, 실시예 3).
- [0036] 이러한 499개의 새로운 DNA 메틸화 마커로부터 추가 실험을 통해 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 백혈구 샘플, 혈청 샘플)에서 암육종증 EC를 검출하기 위한 다음 마커 및/또는 마커 패널을 확인했다:
- [0037] ● SFMBT2_B, SMTN, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, 및 VILL(참조: 표 13, 실시예 1).
- [0038] 이러한 499개의 새로운 DNA 메틸화 마커로부터 추가 실험을 통해 장액성 EC 조직을 양성 자궁내막 조직과 구별할 수 있는 다음 마커 및/또는 마커 패널을 확인했다:
- [0039] ● EMX2OS, KANK1, C1orf70_B, AMIG03_A, DIDO1_A, LRRC41_C, NFIC, FKBP11_A, C17orf107_A, SMTN, LRRC41_B, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr7.104624356-104624730, MIAT_B(참조: 표 7, 실시예 1);
- [0040] ● MAX.chr7.104624356-104624730, EMX2OS, 및 LRRC41_C(참조: 표 12, 실시예 1);
- [0041] ● MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, EMX2OS, LRRC41_C, 및 VILL(참조: 표 17, 실시예 1); 및
- [0042] ● EMX2OS, 및 LRRC41_D(참조: 표 24, 실시예 3).
- [0043] 이러한 499개의 새로운 DNA 메틸화 마커로부터 추가 실험을 통해 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 백혈구 샘플, 혈청 샘플)에서 장액성 EC를 검출하기 위한 다음 마커 및/또는 마커 패널을 확인했다:
- [0044] ● SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, CYP11A1, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, GDF6, DLL4, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MIAT_B, KANK1, EMX2OS, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, NFIC, VILL, MPZ_A(참조: 표 12, 실시예 1).
- [0045] 이러한 499개의 새로운 DNA 메틸화 마커로부터 추가 실험을 통해 자궁내막양 EC 조직을 양성 자궁내막 조직과 구별할 수 있는 다음 마커 및/또는 마커 패널을 확인했다:
- [0046] ● MAX.chr10.130339363-130339534, SFMBT2_C, CYTH2, SLC6A3, VILL, EMX2OS, MAX.chr10.22624479-22624553, GDF6, ZNF90, ZNF506, JSRP1_A, c5orf52, SFMBT2_B, NBPF8, RHBDL1_A, DIDO1_A, KANK1, 및 GATA2_B(참조: 표 6, 실시예 1);
- [0047] ● MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, SBNO2, NBPF8, 및 VILL(참조: 표 14, 실시예 1); 및
- [0048] ● SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 MPZ_A(참조: 표 19, 실시예 1).
- [0049] 이러한 499개의 새로운 DNA 메틸화 마커로부터 추가 실험을 통해 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 전혈 샘플,

백혈구 샘플, 혈청 샘플)에서 자궁내막양 EC를 검출하기 위한 다음 마커 및/또는 마커 패널을 확인했다:

- [0050] ● SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, KANK1, SBNO2, c5orf52, EMX206, LRRC34, NBPFF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, VILL, 및 MPZ_A(참조: 표 14, 실시예 1).
- [0051] 이러한 499개의 새로운 DNA 메틸화 마커로부터 추가 실험을 통해 자궁내막양 EC 등급 1 조직을 양성 자궁내막 조직과 구별할 수 있는 다음 마커 및/또는 마커 패널을 확인했다:
- [0052] ● TSPYL5, TRH, JAM3, FAM19A5, PTGDR, SFMBT2_E, JSRP1_B, 및 ARL5C(참조: 표 25, 실시예 3).
- [0053] 이러한 499개의 새로운 DNA 메틸화 마커로부터 추가 실험을 통해 자궁내막양 EC 등급 2 조직을 양성 자궁내막 조직과 구별할 수 있는 다음 마커 및/또는 마커 패널을 확인했다:
- [0054] ● TSPYL5, MPZ_B, TRH, CNTN4, FAM19A5, GLT1D1, RYR2_F, PTGDR, EMX20S, MAX.chr10:22624470-22624553, SPDYA_B, SFMBT2_E, 및 JSRP1_B(참조: 표 25, 실시예 3).
- [0055] 이러한 499개의 새로운 DNA 메틸화 마커로부터 추가 실험을 통해 자궁내막양 EC 등급 3 조직을 양성 자궁내막 조직과 구별할 수 있는 다음 마커 및/또는 마커 패널을 확인했다:
- [0056] ● TSPYL5, MPZ_B, TRH, 및 PTGDR(참조: 표 25, 실시예 3).
- [0057] 본원에 기술된 바와 같이, 이 기술은 EC 전체 및 다양한 유형의 EC(예를 들어, 투명 세포 EC, 암육종 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC)에 대해 높은 차별성을 갖는 다수의 메틸화 DNA 마커 및 이의 서브세트(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 마커 세트)를 제공한다. 실험은 EC 스크리닝 또는 진단을 위해 높은 특이성을 제공하기 위해 높은 신호 대 잡음 비율 및 낮은 배경 수준을 제공하는 마커를 식별하기 위해 후보 마커에 선택 필터를 적용했다.
- [0058] 일부 실시양태에서, 이 기술은 생물학적 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직 샘플, 혈액 샘플)에서 본원에서 확인된 하나 이상의 마커의 존재 및 메틸화 상태를 평가하는 것과 관련된다. 이들 마커는, 예를 들어, 표 1, 8 및 21에 제공된 바와 같이 본원에서 논의된 바와 같은 하나 이상의 메틸화 가변 영역(DMR)을 포함한다. 메틸화 상태는 이 기술의 실시양태에서 평가된다. 따라서 본원에서 제공하는 기술은 유전자의 메틸화 상태를 측정하는 방법에 제한이 없다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 메틸화 상태는 게놈 스캐닝 방법에 의해 측정된다. 예를 들어, 한 가지 방법은 제한 랜드마크 게놈 스캔(Kawai 등 (1994) *Mol. Cell. Biol.* 14: 7421-7427)을 포함하고, 다른 예는 메틸화 민감성 임의 프라이밍 PCR(Gonzalzo 등 (1997) *Cancer Res.* 57: 594-599)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 특정 CpG 부위에서 메틸화 패턴의 변화는 메틸화 민감성 제한 효소로 게놈 DNA를 분해한 후 관심 영역의 서던 분석(Southern analysis)(분해-서던 방법(digestion-Southern method))에 의해 모니터링된다. 일부 실시양태에서, 메틸화 패턴의 변화를 분석하는 것은 PCR 증폭 전에 메틸화 민감성 제한 효소 또는 메틸화 의존성 제한 효소로 게놈 DNA를 분해하는 것을 포함하는 PCR 기반 프로세스를 포함한다(Singer-Sam 등 (1990) *Nucl. Acids Res.* 18: 687). 또한 메틸화 분석의 시작점으로 DNA의 바이설파이트 처리를 활용하는 다른 기술이 보고되었다. 여기에는 메틸화 특이적 PCR(MSP)(Herman 등 (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 9821-9826) 및 바이설파이트 변환 DNA로부터 증폭된 PCR 산물의 제한 효소 분해(Sadri and Hornsby (1996) *Nucl. Acids Res.* 24: 5058-5059; 및 Xiong and Laird (1997) *Nucl. Acids Res.* 25: 2532-2534)가 포함된다. PCR 기술이 유전자 돌연변이의 검출(Kuppuswamy 등 (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 1143-1147) 및 대립 유전자 특이 발현의 정량화(Szabo and Mann (1995) *Genes Dev.* 9: 3097-3108; and Singer-Sam 등 (1992) *PCR Methods Appl.* 1: 160-163)를 위해 개발되었다. 이러한 기술은 PCR 생성된 템플릿(template)에 어닐링하고 검정할 단일 뉴클레오타이드의 5'를 즉시 종료하는 내부 프라이머를 사용한다. 미국 특허 제7,037,650호에 설명된 바와 같은 "정량 Ms-SNuPE 검정"을 사용하는 방법이 일부 실시양태에서 사용된다.
- [0059] 메틸화 상태를 평가할 때, 메틸화 상태는 종종 해당 특정 부위를 포함하는 샘플의 총 DNA 집단에 관한 특정 부위에서(예를 들어, 단일 뉴클레오타이드, 특정 영역 또는 유전자좌(locus)에서, 더 긴 관심 서열, 예를 들어, DNA의 최대 ~ 100-bp, 200-bp, 500-bp, 1000-bp 서브서열 또는 그 이상에서) 메틸화되는 DNA의 개별 가닥의 비율 또는 백분율로 표현된다. 전통적으로, 메틸화되지 않은 핵산의 양은 교정기(calibrator)를 사용하는 PCR에 의해 결정된다. 그런 다음 알려진 양의 DNA를 바이설파이트 처리하고 생성된 메틸화 특이적 서열을 실시간 PCR 또는 기타 지수 증폭, 예를 들어, QuARTS 검정을 사용하여 결정한다(예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 미국

특허 제8,361,720호; 및 미국 특허출원공보 제2012/0122088호 및 제2012/0122106호에 의해 제공되는 바와 같음).

[0060] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 방법은 외부 표준을 사용하여 메틸화되지 않은 표적에 대한 표준 곡선을 생성하는 것을 포함한다. 표준 곡선은 적어도 두 지점에서 구성되며 메틸화되지 않은 DNA에 대한 실시간 Ct 값을 알려진 정량 표준과 관련시킨다. 그런 다음, 메틸화 표적에 대한 두 번째 표준 곡선이 최소 두 지점과 외부 표준으로 구성된다. 이 두 번째 표준 곡선은 메틸화 DNA에 대한 Ct를 알려진 정량 표준과 관련시킨다. 다음으로, 메틸화 집단 및 메틸화되지 않은 집단에 대해 테스트 샘플 Ct 값이 결정되고 DNA의 계층 증가물은 처음 두 단계에서 생성된 표준 곡선에서 계산된다. 관심 부위의 메틸화 백분율은 집단의 총 DNA 양에 대한 메틸화 DNA의 양으로부터, 예를 들어, $(\text{메틸화 DNA 수}) / (\text{메틸화 DNA 수} + \text{메틸화되지 않은 DNA 수}) \times 100$ 으로부터 계산된다.

[0061] 또한 본원에는 상기 방법을 실행하기 위한 조성물 및 키트가 제공된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 하나 이상의 마커에 특이적인 시약(예를 들어, 프라이머, 프로브(probe))은 단독으로 또는 세트(예를 들어, 복수의 마커를 증폭하기 위한 프라이머 쌍 세트)로 제공된다. 검출 검정을 수행하기 위한 추가 시약도 제공될 수 있다(예를 들어, QuARTS, PCR, 시퀀싱, 바이셀과이트 또는 기타 검정을 수행하기 위한 효소, 완충액, 양성 및 음성 대조군). 일부 실시양태에서, 키트는 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형할 수 있는 시약(예를 들어, 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이셀과이트 시약)을 함유한다. 일부 실시양태에서, 방법 수행에 필요하거나, 충분하거나, 유용한 하나 이상의 시약을 함유하는 키트가 제공된다. 시약을 함유하는 반응 혼합물도 제공된다. 추가로 반응 혼합물을 완성하기 위해 서로 및/또는 테스트 샘플에 첨가될 수 있는 복수의 시약을 함유하는 마스터 믹스 시약 세트가 제공된다.

[0062] 일부 실시양태에서, 본원에 설명된 기술은 본원에 설명된 방법에 의해 제공되는 바와 같은 일련의 산술 또는 논리 연산을 수행하도록 설계된 프로그램 가능한 기계와 관련된다. 예를 들어, 상기 기술의 일부 실시양태는 컴퓨터 소프트웨어 및/또는 컴퓨터 하드웨어와 관련된다(예를 들어, 구현됨). 일 측면에서, 상기 기술은 메모리 형태, 산술 및 논리 연산을 수행하기 위한 부재, 및 데이터를 관독하고 조작하고 저장하기 위한 일련의 명령어(예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 방법)를 실행하기 위한 처리 부재(예를 들어, 마이크로프로세서)를 포함하는 컴퓨터에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 마이크로프로세서는, 모두 본원에 기술되거나 당 업계에 공지된, (예를 들어, 하나 이상의 DMR, 예를 들어, 표 1, 8 및 21에 제공된 바와 같은 DMR 1-499의) 메틸화 상태의 결정; (예를 들어, 하나 이상의 DMR, 예를 들어, 표 1, 8 및 21에 제공된 바와 같은 DMR 1-499의) 메틸화 상태의 비교; 표준 곡선의 생성; Ct 값의 결정; (예를 들어, 하나 이상의 DMR, 예를 들어, 표 1, 8 및 21에 제공된 바와 같은 DMR 1-499의) 메틸화 비율, 빈도 또는 백분율의 계산; CpG 섬의 식별; 검정 또는 마커의 특이성 및/또는 민감도의 결정; ROC 곡선 및 관련 AUC의 계산고; 서열 분석을 위한 시스템의 일부이다.

[0063] 일부 실시양태에서, 마이크로프로세서 또는 컴퓨터는 암 부위를 예측하기 위해 알고리즘에서 메틸화 상태 데이터를 사용한다.

[0064] 일부 실시양태에서, 소프트웨어 또는 하드웨어 구성 요소는 다중 검정 결과를 수신하고 다중 검정(예를 들어, 다중 DMR, 예를 들어, 표 2, 18 및 26에 제공된 바와 같은 다중 DMR의 메틸화 상태 결정) 결과를 기반으로 암 위험을 나타내는 사용자에게 보고할 단일 값 결과를 결정한다. 관련 실시양태는 다중 검정 결과, 예를 들어, 다중 마커(예를 들어, 다중 DMR, 예를 들어, 표 1, 8 및 21에 제공된 바와 같은 다중 DMR)의 메틸화 상태 결정 결과의 수학적 조합(예를 들어, 가중 조합, 선형 조합)을 기반으로 위험 인자를 계산한다. 일부 실시양태에서, DMR의 메틸화 상태는 차원을 정의하고 다차원 공간에서 값을 가질 수 있으며 다중 DMR의 메틸화 상태에 의해 정의된 좌표는, 예를 들어, 암 위험과 관련된 사용자에게 보고할 결과이다.

[0065] 일부 실시양태는 저장 매체 및 메모리 구성 요소를 포함한다. 메모리 구성 요소(예를 들어, 휘발성 및/또는 비휘발성 메모리)는 명령어(예를 들어, 본원에 제공된 바와 같은 프로세스의 실시양태) 및/또는 데이터(예를 들어, 메틸화 측정, 시퀀스 및 이와 관련된 통계적 설명과 같은 작업물)를 저장하는 데 사용된다. 일부 실시양태는 또한 CPU, 그래픽 카드 및 사용자 인터페이스 중 하나 이상을 포함하는(예를 들어, 디스플레이와 같은 출력 장치 및 키보드와 같은 입력 장치를 포함하는) 시스템에 관한 것이다.

[0066] 이 기술과 관련된 프로그래밍 가능한 기계는 현존하는 종래 기술 및 개발 중이거나 아직 개발되지 않은 기술로 구성된다(예를 들어, 양자 컴퓨터, 화학 컴퓨터, DNA 컴퓨터, 광학 컴퓨터, 스핀트로닉스(spintronic) 기반 컴퓨터 등).

[0067] 일부 실시양태에서, 상기 기술은 데이터를 전송하기 위한 유선(예를 들어, 금속 케이블, 광섬유) 또는 무선 전

송 매체를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태는 네트워크(예를 들어, 근거리 통신망(LAN), 광역 통신망(WAN), 애드혹 네트워크(ad-hoc network), 인터넷 등)를 통한 데이터 전송에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 프로그램 가능한 기계는 피어(peer)와 같은 네트워크 상에 존재하고, 일부 실시양태에서 프로그램 가능한 기계는 클라이언트/서버 관계를 갖는다.

[0068] 일부 실시양태에서, 데이터는 하드 디스크, 플래시 메모리, 광학 매체, 플로피 디스크 등과 같은 컴퓨터 판독 가능한 저장 매체에 저장된다.

[0069] 일부 실시양태에서, 본원에 제공된 기술은 본원에 설명된 바와 같은 방법을 수행하기 위해 협력하여 동작하는 복수의 프로그램 가능한 장치와 관련된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, (예를 들어, 네트워크에 의해 연결된) 복수의 컴퓨터는 데이터를 수집하고 처리하기 위해 병렬로, 예를 들어, 클러스터 컴퓨팅 또는 그리드 컴퓨팅의 구현으로, 또는 이더넷(Ethernet), 광섬유와 같은 종래 네트워크 인터페이스를 통해 또는 무선 네트워크 기술을 통해 네트워크(개인, 공용 또는 인터넷)에 연결된 (온보드 CPU, 스토리지, 전원 공급 장치, 네트워크 인터페이스 등을 갖는) 완전한 컴퓨터에 의존하는 일부 다른 분산된 컴퓨터 구성(computer architecture)으로 작동할 수 있다.

[0070] 예를 들어, 일부 실시양태는 컴퓨터 판독 가능한 매체를 포함하는 컴퓨터를 제공한다. 상기 실시양태는 프로세서에 결합된 랜덤 액세스 메모리(RAM)를 포함한다. 상기 프로세서는 메모리에 저장된 컴퓨터 실행 가능 프로그램 명령어를 실행한다. 이러한 프로세서는 마이크로프로세서, ASIC, 상태 머신 또는 기타 프로세서를 포함할 수 있으며, 인텔 코퍼레이션(Intel Corporation)(Santa Clara, California) 및 모토로라 코퍼레이션(Motorola Corporation)(Schaumburg, Illinois)의 프로세서와 같은 여러 컴퓨터 프로세서 중 임의의 것일 수 있다. 이러한 프로세서는 프로세서에 의해 실행될 때 프로세서가 본원에 설명된 단계를 수행하게 하는 명령어를 저장하는 컴퓨터 판독 가능한 매체와 같은 매체를 포함하거나 그와 통신할 수 있다.

[0071] 컴퓨터 판독 가능한 매체의 실시양태는 컴퓨터 판독 가능한 명령어를 프로세서에 제공할 수 있는 전자, 광학, 자기 또는 기타 저장 또는 전송 장치를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 적합한 매체의 다른 예는 플로피 디스크, CD-ROM, DVD, 자기 디스크, 메모리 칩, ROM, RAM, ASIC, 환경 설정된 프로세서(configured processor), 모든 광학 매체, 모든 자기 테이프 또는 기타 자기 매체, 또는 컴퓨터 프로세서가 명령어를 판독할 수 있는 임의의 기타 매체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 또한, 다양한 다른 형태의 컴퓨터 판독 가능한 매체는 라우터, 개인 또는 공용 네트워크, 또는 유선 및 무선 둘 다의 기타 전송 장치 또는 채널을 포함하여 컴퓨터에 명령어를 전송하거나 전달할 수 있다. 명령어는, 예를 들어, C, C++, C#, Visual Basic, Java, Python, Perl 및 JavaScript를 포함하는 임의의 적절한 컴퓨터 프로그래밍 언어의 코드를 포함할 수 있다.

[0072] 일부 실시양태에서 컴퓨터는 네트워크에 연결된다. 컴퓨터는 또한 마우스, CD-ROM, DVD, 키보드, 디스플레이 또는 기타 입력 또는 출력 장치와 같은 여러 외부 또는 내부 장치를 포함할 수 있다. 컴퓨터의 예로는 개인용 컴퓨터, 휴대 정보 단말기(digital assistant), 개인 휴대 정보 단말기(personal digital assistant), 휴대폰(cellular phone), 이동 전화(mobile phone), 스마트폰, 호출기, 디지털 태블릿(digital tablet), 랩톱 컴퓨터(laptop computer), 인터넷 기기 및 기타 프로세서 기반 장치가 있다. 일반적으로 본원에 제공된 기술의 측면과 관련된 컴퓨터는 본원에 제공된 기술을 포함하는 하나 이상의 프로그램을 지원할 수 있는 Microsoft Windows, Linux, UNIX, Mac OS X 등과 같은 임의의 운영 체제에서 작동하는 모든 유형의 프로세서 기반 플랫폼일 수 있다. 일부 실시양태는 다른 애플리케이션 프로그램(예를 들어, 애플리케이션)을 실행하는 개인용 컴퓨터를 포함한다. 응용 프로그램은 메모리에 함유될 수 있으며, 예를 들어, 워드 프로세싱 응용 프로그램, 스프레드시트 응용 프로그램, 이메일 응용 프로그램, 인스턴트 메신저 응용 프로그램, 프레젠테이션 응용 프로그램, 인터넷 브라우저 응용 프로그램, 달력/오거나이저 응용 프로그램 및 클라이언트 장치에서 실행할 수 있는 응용 프로그램을 포함할 수 있다.

[0073] 상기 기술과 관련하여 본원에 설명된 이러한 모든 구성 요소, 컴퓨터 및 시스템은 논리적이거나 가상적일 수 있다.

[0074] 따라서, 본원에서는 대상체로부터 취득된 샘플에서 EC 및/또는 다양한 형태의 EC(예를 들어, 투명 세포 EC, 암 육종중 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC)를 스크리닝하는 방법과 관련된 기술을 제공하며, 상기 방법은 대상체(예를 들어, 자궁내막 조직)로부터 취득한 샘플(예를 들어, 혈액 샘플)에서 마커의 메틸화 상태를 검정하고 상기 마커의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 마커의 메틸화 상태와 다를 때 대상체가 EC 및/또는 특정 형태의 EC를 갖는 것으로 확인하는 것을 포함하며, 여기서 상기 마커는 표 1, 8 및 21에 제공된 바와 같은 DMR 1-499로 이루어진 군으로부터 선택된 메틸화 가변 영역(DMR)의 염기를 포함한다.

- [0075] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: AFF3, AIM1_A, AMIGO3_A, BMP4_B, C17orf107_A, C1orf70_B, C5orf52, CLDN7, DIDO1_A, EEF1A2, EMX2OS, FEV, FKBP11_A, GDF6, GDF7_A, JSRP1_A, KCTD15_A, KLHL21, LRRC8D_A, NBPf8, MAX.chr10.130339363-130339534, MAX.chr10.22624479-22624553, MAX.chr14.103021656-103021718, MAX.chr8.145103829-145103992, MAX.chr8.145104263-145104422, MDFI_B, MIAT_A, MMP23B, NDRG2, OBSCN_A, PCOLCE, PYCARD, SEPT9_B, SLC6A3_A, SLC8A3_B, SQSTM1, VILL, ZNF302, ZNF323_A, ZNF506, 및 ZNF90(참조: 표 2, 실시예 1).
- [0076] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: EMX2OS, CYTH2, C17orf107_A, DIDO1_A, GDF6, NBPf8, MAX.chr14.103021656-103021718, JSRP1_A, GATA2_B, 및 SFMBT2_B(참조: 표 3, 실시예 1).
- [0077] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPf8, 및 MPZ_A(참조: 표 15, 실시예 1).
- [0078] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: EMX2OS, CYTH2, NBPf8, MAX.chr10.22624479-22624553(참조: 표 20, 실시예 1).
- [0079] 대상체로부터 수득한 샘플이 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 백혈구 샘플, 혈청 샘플)인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: ANKRD35, ARL5C, ARRB1, BCL2L11_A, BCL2L11_B, BCL2L11_C, BZRAP1, C16orf54, C17orf101, C6orf132, CACNA2D4, DEDD2, EPS15L1, FAIM2, FAM125B, FAM189B, FAM78A, FOXP4, GYPC_A, GYPC_B, IFFO1_A, IFFO1_B, ITPKA, KLF16, LIMD2, LOC389333, LOC440925_A, LOC646278, LYL1, LYPLAL1, MAX.chr11.32355226-32355251, MAX.chr14.102172621-102172686, MAX.chr14.105512122-105512239, MAX.chr15.95128144-95128248, MAX.chr16.11327016-11327312, MAX.chr3.187676577-187676668, MAX.chr4.174430676-174430847, MAX.chr8.145900783-145900914, MAX.chr8.80804237-80804301, N4BP3, NCOR2, NFATC1_A, NFATC1_B, NKX2-6, NR2F6, OSM, PALLD_C, PIK3CD, PRKAR1B, RAD52, STX16_A, SUCLG2, TNFRSF1B, TNFRSF4, ZDHHC18, 및 ZNF671_A(참조: 표 9, 실시예 1).
- [0080] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 투명 세포 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: DIDO1_A, NDRG4, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, EMX2OS, SEPT9_B, NBPf8, EEF1A2, AIM1_A, BMP4_B, MAX.chr8.145103829-145103992, OBSCN, PYCARD, GDF6, MDFI_B, MIAT_A, SCL8A3, ZNF323_A, SQSTM1, AFF3, C1orf70, GDF7_A, JSRP1_A, LRRC8D_A, FEV, 및 MAX.chr8.145104263-145104422(참조: 표 4, 실시예 1).
- [0081] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 투명 세포 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: ZNF323_A, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, DIDO1_A, MDFI_B, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, SEPT9_B, 및 STX16_A(참조: 표 11, 실시예 1).
- [0082] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 투명 세포 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MDFI_B, GDF7_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2OS, LRRC34, NBPf8, SEPT9_B, EEF1A2, LRRC41_C, VILL, 및 MPZ_A(참조: 표 16, 실시예 1).
- [0083] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 투명 세포 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 OBSCN_B(참조: 표 24, 실시예 3).
- [0084] 대상체로부터 수득한 샘플이 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 백혈구 샘플, 혈청 샘플)인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화

상태와 다르면 대상체는 투명 세포 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, MDFI_B, DLL4, GDF7_A, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2, MMP23B, EMX2OS, MAX.chr17.73073716-73073814, NBPF8, SEPT9_B, LOC440925_A, STX16_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, 및 NFIC.

- [0085] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 암육종 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: EMX2OS, DIDO1_A, SBNO2, AMIGO3_A, PCOLCE, CLDN7, CYTH2, OBSCN_A, AHS2, DLL4, EMX2, MAX.chr14.74100620-74100870, LRRC4, PPP2R5C_A, SQSTM1, MAX.chr17.73073716-73073814, CYP11A1, ACOXL_A, 및 AIM1_B(참조: 표 5, 실시예 1).
- [0086] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 암육종 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: EMX2OS, 및 LRRC34(참조: 표 13, 실시예 1).
- [0087] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 암육종 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: ZNF506, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 VILL(참조: 표 18, 실시예 1).
- [0088] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 암육종 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: TRH, MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 ST3GAL2_B(참조: 표 24, 실시예 3).
- [0089] 대상체로부터 수득한 샘플이 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 백혈구 샘플, 혈청 샘플)인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 암육종 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: SFMBT2_B, SMTN, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, 및 VILL(참조: 표 13, 실시예 1).
- [0090] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 장액성 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: EMX2OS, KANK1, Clorf70_B, AMIGO3_A, DIDO1_A, LRRC41_C, NFIC, FKBP11_A, C17orf107_A, SMTN, LRRC41_B, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr7.104624356-104624730, MIAT_B(참조: 표 7, 실시예 1).
- [0091] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 장액성 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: MAX.chr7.104624356-104624730, EMX2OS, 및 LRRC41_C(참조: 표 12, 실시예 1).
- [0092] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 장액성 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, EMX2OS, LRRC41_C, 및 VILL(참조: 표 17, 실시예 1).
- [0093] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 장액성 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: EMX2OS, 및 LRRC41_D(참조: 표 24, 실시예 3).
- [0094] 대상체로부터 수득한 샘플이 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 백혈구 샘플, 혈청 샘플)인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 장액성 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, CYP11A1, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, GDGF6, DLL4, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MIAT_B, KANK1,

EMX2OS, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, NFIC, VILL, MPZ_A(참조: 표 12, 실시예 1).

- [0095] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 자궁내막양 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: MAX.chr10.130339363-130339534, SFMBT2_C, CYTH2, SLC6A3, VILL, EMX2OS, MAX.chr10.22624479-22624553, GDF6, ZNF90, ZNF506, JSRP1_A, c5orf52, SFMBT2_B, NBPF8, RHBDL1_A, DIDO1_A, KANK1, 및 GATA2_B(참조: 표 6, 실시예 1).
- [0096] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 자궁내막양 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, SBN02, NBPF8, 및 VILL(참조: 표 14, 실시예 1).
- [0097] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 자궁내막양 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 MPZ_A(참조: 표 19, 실시예 1).
- [0098] 대상체로부터 수득한 샘플이 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 백혈구 샘플, 혈청 샘플)인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 자궁내막양 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, KANK1, SBN02, c5orf52, EMX206, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, VILL, 및 MPZ_A(참조: 표 14, 실시예 1).
- [0099] 대상체로부터 수득된 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 자궁내막양 등급 1 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: TSPYL5, TRH, JAM3, FAM19A5, PTGDR, SFMBT2_E, JSRP1_B, 및 ARL5C(참조: 표 25, 실시예 3).
- [0100] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 자궁내막양 등급 2 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: TSPYL5, MPZ_B, TRH, CNTN4, FAM19A5, GLT1D1, RYR2_F, PTGDR, EMX2OS, MAX.chr10:22624470-22624553, SPDYA_B, SFMBT2_E, 및 JSRP1_B(참조: 표 25, 실시예 3).
- [0101] 대상체로부터 수득한 샘플이 자궁내막 조직인 일부 실시양태에서 다음 마커 중 하나 이상의 메틸화 상태가 EC가 없는 대상체에서 검정된 하나 이상의 마커의 메틸화 상태와 다르면 대상체는 자궁내막양 등급 3 EC를 갖는다는 것을 가리킨다: TSPYL5, MPZ_B, TRH, 및 PTGDR(참조: 표 25, 실시예 3).
- [0102] 이 기술은 EC 및/또는 다양한 형태의 EC(예를 들어, 투명 세포 EC, 암육종 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC)를 식별하고 구별하는 것과 관련이 있다. 일부 실시양태는 복수의 마커를 검정하는 것을 포함하는, 예를 들어, 2개 내지 11개 내지 100개 또는 120개 또는 499개의 마커를 검정하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0103] 이 기술은 평가된 메틸화 상태에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서 샘플에서 마커의 메틸화 상태를 평가하는 것은 하나의 염기의 메틸화 상태를 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 샘플에서 마커의 메틸화 상태를 검정하는 것은 복수의 염기에서 메틸화 정도를 결정하는 것을 포함한다. 더욱이, 일부 실시양태에서 마커의 메틸화 상태는 마커의 정상 메틸화 상태에 비해 마커의 증가된 메틸화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 마커의 메틸화 상태는 마커의 정상 메틸화 상태에 비해 마커의 감소된 메틸화를 포함한다. 일부 실시양태에서, 마커의 메틸화 상태는 마커의 정상 메틸화 상태에 비해 마커의 다른 패턴의 메틸화를 포함한다.
- [0104] 또한, 일부 실시양태에서 마커는 100개 이하의 염기의 영역이고, 마커는 500개 이하의 염기의 영역이고, 마커는 1000개 이하의 염기의 영역이고, 마커는 5000개 이하의 염기의 영역이거나, 일부 실시양태에서, 마커는 하나의 염기이다. 일부 실시양태에서 마커는 높은 CpG 밀도 프로모터에 있다.
- [0105] 이 기술은 샘플 유형에 의해 제한되지 않는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 샘플은 대변 샘플, 조직 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직 샘플), 혈액 샘플(예를 들어, 혈장, 백혈구, 혈청, 전혈), 배설물 또는 소변 샘플이다.
- [0106] 또한, 이 기술은 메틸화 상태를 결정하는 데 사용되는 방법에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 검정은 메

틸화 특이적 증합효소 연쇄 반응, 핵산 시퀀싱, 질량 분석법, 메틸화 특이적 뉴클레아제, 질량 기반 분리 또는 표적 포획을 사용하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 검정은 메틸화 특이적 올리고뉴클레오타이드의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이 기술은 메틸화 상태, 예를 들어, 합성에 의한 시퀀싱, 실시간(예를 들어, 단일 분자) 시퀀싱, 비드 에멀전 시퀀싱, 나노포어 시퀀싱 등을 결정하기 위해 대량 병렬 시퀀싱(massively parallel sequencing)(예를 들어, 차세대 시퀀싱)을 사용한다.

- [0107] 이 기술은 DMR을 검출하기 위한 시약을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서는 서열 번호 1-499에 의해 제공된 서열을 포함하는 올리고 뉴클레오타이드 세트가 제공된다(표 1, 8 및 21 참조). 일부 실시양태에서 DMR에서 염기를 갖는 염색체 영역에 상보적인 서열을 포함하는 올리고뉴클레오타이드, 예를 들어, DMR의 메틸화 상태에 민감한 올리고뉴클레오타이드가 제공된다.
- [0108] 이 기술은 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 AFF3, AIM1_A, AMIGO3_A, BMP4_B, C17orf107_A, C1orf70_B, C5orf52, CLDN7, DIDO1_A, EEF1A2, EMX2OS, FEV, FKBP11_A, GDF6, GDF7_A, JSRP1_A, KCTD15_A, KLHL21, LRRC8D_A, NBPF8, MAX.chr10.130339363-130339534, MAX.chr10.22624479-22624553, MAX.chr14.103021656-103021718, MAX.chr8.145103829-145103992, MAX.chr8.145104263-145104422, MDFI_B, MIAT_A, MMP23B, NDRG2, OBSCN_A, PCOLCE, PYCARD, SEPT9_B, SLC6A3_A, SLC8A3_B, SQSTM1, VILL, ZNF302, ZNF323_A, ZNF506, 및 ZNF90(참조: 표 2, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0109] 이 기술은 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 EMX2OS, CYTH2, C17orf107_A, DIDO1_A, GDF6, NBPF8, MAX.chr14.103021656-103021718, JSRP1_A, GATA2_B, 및 SFMBT2_B(참조: 표 3, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0110] 이 기술은 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 MPZ_A(참조: 표 15, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0111] 이 기술은 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 EMX2OS, CYTH2, NBPF8, MAX.chr10.22624479-22624553(참조: 표 20, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0112] 이 기술은 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 ANKRD35, ARL5C, ARRB1, BCL2L11_A, BCL2L11_B, BCL2L11_C, BZRAP1, C16orf54, C17orf101, C6orf132, CACNA2D4, DEDD2, EPS15L1, FAIM2, FAM125B, FAM189B, FAM78A, FOXP4, GYPC_A, GYPC_B, IFFO1_A, IFFO1_B, ITPKA, KLF16, LIMD2, LOC389333, LOC440925_A, LOC646278, LYL1, LYPLAL1, MAX.chr11.32355226-32355251, MAX.chr14.102172621-102172686, MAX.chr14.105512122-105512239, MAX.chr15.95128144-95128248, MAX.chr16.11327016-11327312, MAX.chr3.187676577-187676668, MAX.chr4.174430676-174430847, MAX.chr8.145900783-145900914, MAX.chr8.80804237-80804301, N4BP3, NCOR2, NFATC1_A, NFATC1_B, NKX2-6, NR2F6, OSM, PALLD_C, PIK3CD, PRKAR1B, RAD52, STX16_A, SUCLG2, TNFRSF1B, TNFRSF4, ZDHHC18, 및 ZNF671_A(참조: 표 9, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0113] 이 기술은 투명 세포 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 DIDO1_A, NDRG4, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, EMX2OS, SEPT9_B, NBPF8, EEF1A2, AIM1_A, BMP4_B, MAX.chr8.145103829-145103992, OBSCN, PYCARD, GDF6, MDFI_B, MIAT_A, SCL8A3, ZNF323_A, SQSTM1, AFF3, C1orf70, GDF7_A, JSRP1_A, LRRC8D_A, FEV, 및 MAX.chr8.145104263-145104422(참조: 표 4, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0114] 이 기술은 투명 세포 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 ZNF323_A, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, DIDO1_A, MDFI_B, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, SEPT9_B, 및 STX16_A(참조: 표 11, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0115] 이 기술은 투명 세포 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MDFI_B, GDF7_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718,

EMX2OS, LRRC34, NBPF8, SEPT9_B, EEF1A2, LRRC41_C, VILL, 및 MPZ_A(참조: 표 16, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.

- [0116] 이 기술은 투명 세포 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 OBSCN_B(참조: 표 24, 실시예 3)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0117] 이 기술은 투명 세포 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, MDFI_B, DLL4, GDF7_A, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2, MMP23B, EMX2OS, MAX.chr17.73073716-73073814, NBPF8, SEPT9_B, LOC440925_A, STX16_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, 및 NFIC(참조: 표 11, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0118] 이 기술은 암육종증 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 EMX2OS, DIDO1_A, SBNO2, AMIGO3_A, PCOLCE, CLDN7, CYTH2, OBSCN_A, AHS2, DLL4, EMX2, MAX.chr14.74100620-74100870, LRRC4, PPP2R5C_A, SQSTM1, MAX.chr17.73073716-73073814, CYP11A1, ACOXL_A, 및 AIM1_B(참조: 표 5, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0119] 이 기술은 암육종증 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 EMX2OS, 및 LRRC34(참조: 표 13, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0120] 이 기술은 암육종증 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 ZNF506, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 VILL(참조: 표 18, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0121] 이 기술은 암육종증 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 TRH, MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 ST3GAL2_B(참조: 표 24, 실시예 3)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0122] 이 기술은 암육종증 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 SFMBT2_B, SMTN, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, 및 VILL(참조: 표 13, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0123] 이 기술은 장액성 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 EMX2OS, KANK1, C1orf70_B, AMIGO3_A, DIDO1_A, LRRC41_C, NFIC, FKBP11_A, C17orf107_A, SMTN, LRRC41_B, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr7.104624356-104624730, MIAT_B(참조: 표 7, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0124] 이 기술은 장액성 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 MAX.chr7.104624356-104624730, EMX2OS, 및 LRRC41_C(참조: 표 12, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0125] 이 기술은 장액성 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, EMX2OS, LRRC41_C, 및 VILL(참조: 표 17, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0126] 이 기술은 장액성 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 EMX2OS, 및 LRRC41_D(참조: 표 24, 실시예 3)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0127] 이 기술은 장액성 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, CYP11A1, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A,

GDF6, DLL4, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MIAT_B, KANK1, EMX20S, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, NFIC, VILL, MPZ_A(참조: 표 12, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.

- [0128] 이 기술은 자궁내막양 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 MAX.chr10.130339363-130339534, SFMBT2_C, CYTH2, SLC6A3, VILL, EMX20S, MAX.chr10.22624479-22624553, GDF6, ZNF90, ZNF506, JSRP1_A, c5orf52, SFMBT2_B, NBPF8, RHBDL1_A, DIDO1_A, KANK1, 및 GATA2_B(참조: 표 6, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0129] 이 기술은 자궁내막양 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, SBN02, NBPF8, 및 VILL(참조: 표 14, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0130] 이 기술은 자궁내막양 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 MPZ_A(참조: 표 19, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0131] 이 기술은 자궁내막양 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, KANK1, SBN02, c5orf52, EMX206, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, VILL, 및 MPZ_A(참조: 표 14, 실시예 1)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0132] 이 기술은 자궁내막양 등급 1 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 TSPYL5, TRH, JAM3, FAM19A5, PTGDR, SFMBT2_E, JSRP1_B, 및 ARL5C(참조: 표 25, 실시예 3)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0133] 이 기술은 자궁내막양 등급 2 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 TSPYL5, MPZ_B, TRH, CNTN4, FAM19A5, GLT1D1, RYR2_F, PTGDR, EMX20S, MAX.chr10:22624470-22624553, SPDYA_B, SFMBT2_E, 및 JSRP1_B(참조: 표 25, 실시예 3)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0134] 이 기술은 자궁내막양 등급 3 EC를 식별하기 위해 사용되는 마커의 다양한 패널을 제공하는데, 예를 들어, 일부 실시양태에서 상기 마커는 TSPYL5, MPZ_B, TRH, 및 PTGDR(참조: 표 25, 실시예 3)인 애너테이션을 갖는 염색체 영역을 포함한다.
- [0135] 키트 실시양태가 제공되며, 예를 들어, 키트는 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형할 수 있는 시약(예를 들어, 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이설파이트 시약); 및 (표 1, 8 및 21로부터의) DMR 1-499로 이루어진 균으로부터 선택된 DMR로부터의 서열을 포함하고 EC가 없는 대상체와 관련된 메틸화 상태를 갖는 대조군 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 본원에 설명된 바와 같은 바이설파이트 시약 및 올리고뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 키트는 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형할 수 있는 시약(예를 들어, 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이설파이트 시약); 및 (표 1, 8 및 21로부터의) DMR 1-499로 이루어진 균으로부터 선택된 DMR로부터의 서열을 포함하고 EC를 갖는 대상체와 관련된 메틸화 상태를 갖는 대조군 핵산을 포함한다. 일부 키트 실시양태는 대상체로부터 샘플(예를 들어, 대변 샘플; 자궁내막 조직 샘플; 혈액 샘플)을 획득하기 위한 샘플 수집기; 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형할 수 있는 시약(예를 들어, 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이설파이트 시약); 및 본원에 설명된 올리고뉴클레오타이드를 포함한다.
- [0136] 이 기술은 조성물(예를 들어, 반응 혼합물)의 실시양태와 관련된다. 일부 실시양태에서, DMR을 포함하는 핵산 및 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형할 수 있는 시약(예를 들어, 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이설파이트 시약)을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태는 DMR을 포함하는 핵산 및 본원에 설명된 바와 같은 올리고뉴클레오타이드를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태는 DMR을 포함하는 핵산 및 메틸화 민감성 제한 효소를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시양태는 DMR을 포함하는 핵산 및 중합 효소를 포함하는 조성물을 제공한다.

- [0137] 대상체로부터 수득한 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직 샘플; 혈액 샘플; 대변 샘플)에서 EC 및/또는 다양한 형태의 EC(예를 들어, 투명 세포 EC, 암육종증 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC)에 대한 스크리닝을 위한 추가 관련 방법 실시양태가 제공되는데, 예를 들어, 방법은 (표 1, 8 및 21로부터의) DMR 1-499 중 하나 이상인 DMR의 염기를 포함하는 샘플에서 마커의 메틸화 상태를 결정하는 단계; 대상체 샘플로부터의 마커의 메틸화 상태를 EC(예를 들어, EC, 투명 세포 EC, 암육종증 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC)가 없는 대상체로부터의 정상 대조군 샘플의 마커의 메틸화 상태와 비교하는 단계; 및 대상체 샘플의 메틸화 상태와 정상 대조군 샘플의 메틸화 상태 차이의 신뢰 구간 및/또는 p 값을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 신뢰 구간은 90%, 95%, 97.5%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9% 또는 99.99%이고 p 값은 0.1, 0.05, 0.025, 0.02, 0.01, 0.005, 0.001, 또는 0.0001이다. 방법의 일부 실시양태는 DMR을 포함하는 핵산을 메틸화 특이적 방식으로 핵산을 변형할 수 있는 시약(예를 들어, 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이설파이트 시약)과 반응시켜, 예를 들어, 메틸화 특이적 방식으로 변형된 핵산을 생산하는 단계; 메틸화 특이적 방식으로 변형된 핵산의 염기 서열을 시퀀싱하여 메틸화 특이적 방식으로 변형된 핵산의 뉴클레오타이드 서열을 제공하는 단계; 메틸화 특이적 방식으로 변형된 핵산의 뉴클레오타이드 서열을 EC 및/또는 EC 형태가 없는 대상체의 DMR을 포함하는 핵산의 뉴클레오타이드 서열과 비교하여 두 서열의 차이를 확인하는 단계; 및 차이가 있을 때 대상체를 EC(예를 들어, EC 및/또는 EC의 형태: 투명 세포 EC, 암육종증 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC)를 갖는 것으로 확인하는 단계를 포함한다.
- [0138] 대상체로부터 수득한 샘플에서 EC를 스크리닝하기 위한 시스템이 상기 기술에 의해 제공된다. 시스템의 예시적인 실시양태는, 예를 들어, 대상체로부터 수득한 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직 샘플; 혈액 샘플; 대변 샘플)에서 EC 및/또는 다양한 형태의 EC(예를 들어, 투명 세포 EC, 암육종증 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC)를 스크리닝하기 위한 시스템을 포함하며, 상기 시스템은 샘플의 메틸화 상태를 결정하도록 구성된 분석 구성 요소, 샘플의 메틸화 상태를 데이터베이스에 기록된 대조용 샘플 또는 기준 샘플 메틸화 상태와 비교하도록 구성된 소프트웨어 구성 요소, 및 사용자에게 EC 관련 메틸화 상태를 경고하도록 구성된 경고 구성 요소를 포함한다. 경고는 일부 실시양태에서 다중 검정(예를 들어, 표 1, 8 및 21에 제공된 바와 같이 다중 마커, 예를 들어, DMR의 메틸화 상태 결정)으로부터 결과를 수신하고 여러 결과를 기반으로 보고하기 위한 값 또는 결과를 계산하는 소프트웨어 구성 요소에 의해 결정된다. 일부 실시양태는 사용자(예를 들어, 의사, 간호사, 임상의 등)에게 보고하기 위한 값 또는 결과 및/또는 경고를 계산하는 데 사용하기 위해 본원에 제공된 각 DMR과 연관된 가중치 매개 변수의 데이터베이스를 제공한다. 일부 실시양태에서 다중 검정으로부터의 모든 결과가 보고되고 일부 실시양태에서 하나 이상의 결과가 대상체에서 암 위험을 나타내는 다중 검정으로부터의 하나 이상의 결과의 복합에 기초하여 점수, 값 또는 결과를 제공하기 위해 사용된다.
- [0139] 시스템의 일부 실시양태에서, 샘플은 DMR을 포함하는 핵산을 포함한다. 일부 실시양태에서, 시스템은 핵산을 분리하기 위한 구성 요소, 샘플을 수집하기 위한 구성 요소, 예컨대 대변 샘플을 수집하기 위한 구성 요소를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 시스템은 DMR을 포함하는 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서 데이터베이스는 EC 및/또는 특정 유형의 EC(예를 들어, 투명 세포 EC, 암육종증 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC)가 없는 대상체로부터의 핵산 서열을 포함한다. 또한, 핵산, 예를 들어, 핵산 세트가 제공되며, 각 핵산은 DMR을 포함하는 서열을 갖는다. 일부 실시양태에서, 핵산 세트는 각각의 핵산이 EC 및/또는 특정 유형의 EC가 없는 대상체로부터의 서열을 갖는다. 관련 시스템 실시양태는 설명된 바와 같은 핵산 세트 및 이 핵산 세트와 관련된 핵산 서열의 데이터베이스를 포함한다. 일부 실시양태는 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형할 수 있는 시약(예를 들어, 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이설파이트 시약)을 추가로 포함한다. 그리고, 일부 실시양태는 핵산 시퀀서를 추가로 포함한다.
- [0140] 특정 실시양태에서, 인간 환자의 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직 샘플; 혈액 샘플; 대변 샘플)을 특성화하는 방법이 제공된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 이러한 실시양태는 인간 환자의 샘플로부터 DNA를 수득하는 단계; 표 1, 8 및 21의 DMR 1-499로 이루어진 군에서 선택된 메틸화 가변 영역(DMR)의 염기를 포함하는 DNA 메틸화 마커의 메틸화 상태를 검정하는 단계; 및 하나 이상의 DNA 메틸화 마커의 검정된 메틸화 상태를 EC 및/또는 특정 유형의 EC(예를 들어, 투명 세포 EC, 암육종증 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC)가 없는 인간 환자에 대한 하나 이상의 DNA 메틸화 마커에 대한 메틸화 수준 기준과 비교하는 단계를 포함한다.
- [0141] 이러한 방법은 인간 환자의 특정 유형의 샘플로 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 샘플은 자궁내막 조직 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 대변 샘플, 조직 샘플, 자궁내막 조직 샘플, 혈액 샘플(예를 들어, 백혈구 샘플, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 혈청 샘플) 또는 소변 샘플이다.
- [0142] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 복수의 DNA 메틸화 마커를 검정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이

러한 방법은 2 내지 11개의 DNA 메틸화 마커를 검정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 12 개 내지 120개의 DNA 메틸화 마커를 검정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 2개 내지 499 개의 DNA 메틸화 마커를 검정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 샘플에서 하나 이상의 DNA 메틸화 마커의 메틸화 상태를 검정하는 것을 포함하며, 하나의 염기의 메틸화 상태를 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 샘플에서 하나 이상의 DNA 메틸화 마커의 메틸화 상태를 검정하는 것을 포함 하며, 복수의 염기에서 메틸화 정도를 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 순방향 가닥 의 메틸화 상태를 검정하거나 역방향 가닥의 메틸화 상태를 검정하는 것을 포함한다.

- [0143] 일부 실시양태에서, DNA 메틸화 마커는 100개 이하의 염기 영역이다. 일부 실시양태에서, DNA 메틸화 마커는 500개 이하의 염기 영역이다. 일부 실시양태에서, DNA 메틸화 마커는 1000개 이하의 염기 영역이다. 일부 실시 양태에서, DNA 메틸화 마커는 5000개 이하의 염기 영역이다. 일부 실시양태에서, DNA 메틸화 마커는 하나의 염 기이다. 일부 실시양태에서, DNA 메틸화 마커는 높은 CpG 밀도 프로모터에 있다.
- [0144] 일부 실시양태에서, 검정은 메틸화 특이적 중합 효소 연쇄 반응, 핵산 서열 분석, 질량 분석법, 메틸화 특이적 뉴클레아제, 질량 기반 분리 또는 표적 포획을 사용하는 것을 포함한다.
- [0145] 일부 실시양태에서, 검정은 메틸화 특이적 올리고뉴클레오타이드의 사용을 포함한다. 일부 실시양태에서, 메틸 화 특이적 올리고뉴클레오타이드는 서열 번호 1-499(표 1, 8 및 21)로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0146] 일부 실시양태에서, AFF3, AIM1_A, AMIG03_A, BMP4_B, C17orf107_A, C1orf70_B, C5orf52, CLDN7, DIDO1_A, EEF1A2, EMX2OS, FEV, FKBP11_A, GDF6, GDF7_A, JSRP1_A, KCTD15_A, KLHL21, LRRC8D_A, NBPF8, MAX.chr10.130339363-130339534, MAX.chr10.22624479-22624553, MAX.chr14.103021656-103021718, MAX.chr8.145103829-145103992, MAX.chr8.145104263-145104422, MDFI_B, MIAT_A, MMP23B, NDRG2, OBSCN_A, PCOLCE, PYCARD, SEPT9_B, SLC6A3_A, SLC8A3_B, SQSTM1, VILL, ZNF302, ZNF323_A, ZNF506 및 ZNF90(참조: 표 2, 실시예 1)으로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0147] 일부 실시양태에서, EMX2OS, CYTH2, C17orf107_A, DIDO1_A, GDF6, NBPF8, MAX.chr14.103021656-103021718, JSRP1_A, GATA2_B 및 SFMBT2_B(참조: 표 3, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0148] 일부 실시양태에서, SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 MPZ_A(참조: 표 15, 실시예 1)로 이루어진 군으로 부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0149] 일부 실시양태에서, EMX2OS, CYTH2, NBPF8, MAX.chr10.22624479-22624553(참조: 표 20, 실시예 1)으로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0150] 일부 실시양태에서, ANKRD35, ARL5C, ARRB1, BCL2L11_A, BCL2L11_B, BCL2L11_C, BZRAP1, C16orf54, C17orf101, C6orf132, CACNA2D4, DEDD2, EPS15L1, FAIM2, FAM125B, FAM189B, FAM78A, FOXP4, GYPC_A, GYPC_B, IFFO1_A, IFFO1_B, ITPKA, KLF16, LIMD2, LOC389333, LOC440925_A, LOC646278, LYL1, LYPLAL1, MAX.chr11.32355226-32355251, MAX.chr14.102172621-102172686, MAX.chr14.105512122-105512239, MAX.chr15.95128144-95128248, MAX.chr16.11327016-11327312, MAX.chr3.187676577-187676668, MAX.chr4.174430676-174430847, MAX.chr8.145900783-145900914, MAX.chr8.80804237-80804301, N4BP3, NCOR2, NFATC1_A, NFATC1_B, NKX2-6, NR2F6, OSM, PALLD_C, PIK3CD, PRKAR1B, RAD52, STX16_A, SUCLG2, TNFRSF1B, TNFRSF4, ZDHHC18, 및 ZNF671_A(참조: 표 9, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색 체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0151] 일부 실시양태에서, DIDO1_A, NDRG4, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, EMX2OS, SEPT9_B, NBPF8, EEF1A2, AIM1_A, BMP4_B, MAX.chr8.145103829-145103992, OBSCN, PYCARD, GDF6, MDFI_B, MIAT_A, SCL8A3, ZNF323_A, SQSTM1, AFF3, C1orf70, GDF7_A, JSRP1_A, LRRC8D_A, FEV 및 MAX.chr8.145104263-145104422(참조: 표 4, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0152] 일부 실시양태에서, ZNF323_A, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, DIDO1_A, MDFI_B, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, SEPT9_B 및 STX16_A(참조: 표 11, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0153] 일부 실시양태에서, SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A,

OBSCN_A, DIDO1_A, MDFI_B, GDF7_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, SEPT9_B, EEF1A2, LRRC41_C, VILL, 및 MPZ_A(참조: 표 16, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.

- [0154] 일부 실시양태에서, MAX.chr7 : 104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B 및 OBSCN_B(참조: 표 24, 실시예 3)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0155] 일부 실시양태에서, SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, MDFI_B, DLL4, GDF7_A, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2, MMP23B, EMX2OS, MAX.chr17.73073716-73073814, NBPF8, SEPT9_B, LOC440925_A, STX16_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, 및 NFIC(참조: 표 11, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0156] 일부 실시양태에서, EMX2OS, DIDO1_A, SBNO2, AMIGO3_A, PCOLCE, CLDN7, CYTH2, OBSCN_A, AHS2, DLL4, EMX2, MAX.chr14.74100620-74100870, LRRC4, PPP2R5C_A, PPP2R5C_A, SQSTM1, MAX.chr17.73073716-73073814, CYP11A1, ACOXL_A 및 AIM1_B(참조: 표 5, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0157] 일부 실시양태에서, EMX2OS 및 LRRC34(참조: 표 13, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0158] 일부 실시양태에서, ZNF506, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8 및 VILL(참조: 표 18, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0159] 일부 실시양태에서, TRH, MAX.chr7 : 104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B 및 ST3GAL2_B(참조: 표 24, 실시예 3)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0160] 일부 실시양태에서, SFMBT2_B, SMTN, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, 및 VILL(참조: 표 13, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0161] 일부 실시양태에서, EMX2OS, KANK1, Clorf70_B, AMIGO3_A, DIDO1_A, LRRC41_C, NFIC, FKBP11_A, C17orf107_A, SMTN, LRRC41_B, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr7.104624356-104624730, MIAT_B (참조: 표 7, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0162] 일부 실시양태에서, MAX.chr7.104624356-104624730, EMX2OS 및 LRRC41_C(참조: 표 12, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0163] 일부 실시양태에서, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, EMX2OS, LRRC41_C 및 VILL(참조: 표 17, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0164] 일부 실시양태에서, EMX2OS 및 LRRC41_D(참조: 표 24, 실시예 3)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0165] 일부 실시양태에서, SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, CYP11A1, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, GDF6, DLL4, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MIAT_B, KANK1, EMX2OS, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, NFIC, VILL, MPZ_A(참조: 표 12, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0166] 일부 실시양태에서, MAX.chr10.130339363-130339534, SFMBT2_C, CYTH2, SLC6A3, VILL, EMX2OS, MAX.chr10.22624479-22624553, GDF6, ZNF90, ZNF506, JSRP1_A, c5orf52, SFMBT2_B, NBPF8, RHBDL1_A, DIDO1_A, KANK1, 및 GATA2_B(참조: 표 6, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체

영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.

- [0167] 일부 실시양태에서, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, SBN02, NBPF8, 및 VILL(참조: 표 14, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0168] 일부 실시양태에서, SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 MPZ_A(참조: 표 19, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0169] 일부 실시양태에서, SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, KANK1, SBN02, c5orf52, EMX206, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, VILL, 및 MPZ_A(참조: 표 14, 실시예 1)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0170] 일부 실시양태에서, TSPYL5, TRH, JAM3, FAM19A5, PTGDR, SFMBT2_E, JSRP1_B, 및 ARL5C(참조: 표 25, 실시예 3)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0171] 일부 실시양태에서, TSPYL5, MPZ_B, TRH, CNTN4, FAM19A5, GLT1D1, RYR2_F, PTGDR, EMX20S, MAX.chr10:22624470-22624553, SPDYA_B, SFMBT2_E, 및 JSRP1_B(참조: 표 25, 실시예 3)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0172] 일부 실시양태에서, TSPYL5, MPZ_B, TRH 및 PTGDR(참조: 표 25, 실시예 3)로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역은 DNA 메틸화 마커를 포함한다.
- [0173] 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 2개의 DNA 메틸화 마커의 메틸화 상태를 결정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 표 1, 8 및/또는 21의 행에 제공된 DNA 메틸화 마커 쌍의 메틸화 상태를 결정하는 것을 포함한다.
- [0174] 특정 실시양태에서, 이 기술은 인간 환자로부터 수득한 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직 샘플, 백혈구 샘플, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 혈청 샘플, 대변 샘플)을 특성화하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 이러한 방법은 표 1, 8 또는 21의 DMR 1-499로 이루어진 군으로부터 선택된 DMR의 염기를 포함하는 샘플에서 DNA 메틸화 마커의 메틸화 상태를 결정하는 단계; 환자 샘플의 DNA 메틸화 마커의 메틸화 상태를 EC 및/또는 특정 형태의 EC(예를 들어, 투명 세포 EC, 암육종증 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC)가 없는 인간 대상체의 정상 대조군 샘플의 DNA 메틸화 마커의 메틸화 상태와 비교하는 단계; 및 인간 환자의 메틸화 상태와 정상 대조군 샘플의 메틸화 상태의 차이의 신뢰 구간 및/또는 p 값을 결정하는 단계를 포함한다. 일부 실시양태에서, 신뢰 구간은 90%, 95%, 97.5%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9% 또는 99.99%이고 p 값은 0.1, 0.05, 0.025, 0.02, 0.01, 0.005, 0.001, 또는 0.0001이다.
- [0175] 특정 실시양태에서, 이 기술은 인간 대상체로부터 수득한 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직 샘플; 백혈구 샘플; 혈장 샘플; 전혈 샘플; 혈청 샘플; 대변 샘플)을 특성화하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 DMR을 포함하는 핵산을 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형할 수 있는 시약(예를 들어, 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이실라이트 시약)과 반응시켜 메틸화 특이적 방식으로 변형된 핵산을 생성하는 단계; 메틸화 특이적 방식으로 변형된 핵산을 시퀀싱하여 메틸화 특이적 방식으로 변형된 핵산의 뉴클레오타이드 서열을 제공하는 단계; 메틸화 특이적 방식으로 변형된 핵산의 뉴클레오타이드 서열을 EC가 없는 대상체의 DMR을 포함하는 핵산의 뉴클레오타이드 서열과 비교하여 두 서열의 차이를 확인하는 단계를 포함한다.
- [0176] 특정 실시양태에서, 이 기술은 인간 대상체로부터 수득한 샘플(예를 들어, 자궁내막 조직 샘플; 혈장 샘플; 대변 샘플)을 특성화하기 위한 시스템을 제공하며, 상기 시스템은 샘플의 메틸화 상태를 결정하도록 구성된 분석 구성 요소, 샘플의 메틸화 상태를 데이터베이스에 기록된 대조용 샘플 또는 기준 샘플 메틸화 상태와 비교하도록 구성된 소프트웨어 구성 요소, 및 메틸화 상태의 조합을 기반으로 단일 값을 결정하고 사용자에게 EC 관련 메틸화 상태를 경고하도록 구성된 경고 구성 요소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 샘플은 DMR을 포함하는 핵산을 포함한다.
- [0177] 일부 실시양태에서, 이러한 시스템은 핵산을 분리하기 위한 성분을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 이러

한 시스템은 샘플을 수집하기 위한 구성 요소를 추가로 포함한다.

[0178] 일부 실시양태에서, 샘플은 대변 샘플, 조직 샘플, 자궁내막 조직 샘플, 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 백혈구 샘플, 전혈 샘플, 혈청 샘플) 또는 소변 샘플이다.

[0179] 일부 실시양태에서, 데이터베이스는 DMR을 포함하는 핵산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 데이터베이스는 EC가 없는 대상체로부터의 핵산 서열을 포함한다.

[0180] 추가 실시양태는 본원에 함유된 교시에 기초하여 관련 기술 분야의 숙련자에게 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0181] 도 1: 교차 검증된 3-MDM 패널은 0.98의 AUC로 97% 특이성 및 97% 민감도로 전체 EC를 BE와 구별한 rPART 모델링(*EMX2OS*, *NBPF8*, *SFMBT2*)에서 과생되었다. 데이터는 상보성 시각화를 허용하는 히트 매트릭스 형식(heat matrix format)으로 플로팅되었다.

도 2: 61개의 메틸화 마커에 사용되는 마커 염색체 영역(예를 들어, EC 조직과 정상 자궁내막 조직을 구별하는 메틸화 영역) 및 관련 프라이머 및 프로브 정보.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0182] 정의

[0183] 본 기술에 대한 이해를 돕기 위해 여러 용어와 구문이 아래에 정의되어 있다. 추가 정의가 상세한 설명 전체에 명시되어 있다.

[0184] 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐, 다음 용어는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한, 본원에서 명시적으로 연관된 의미를 취한다. 본원에 사용된 "한 실시양태에서"라는 문구는 반드시 동일한 실시양태를 지칭하는 것은 아니지만, 그럴 수도 있다. 또한, 본원에 사용된 "다른 실시양태에서"라는 문구는 반드시 다른 실시양태를 지칭하는 것은 아니지만, 그럴 수도 있다. 따라서, 후술하는 바와 같이, 본 발명의 다양한 실시양태는 본 발명의 범위 또는 사상을 벗어나지 않고 쉽게 결합될 수 있다.

[0185] 또한, 본원에 사용된 용어 "또는"은 포괄적인 "또는" 연산자이며 문맥이 달리 명시하지 않는 한 "및/또는"이라는 용어와 동일하다. "기반"이라는 용어는 배타적이지 않으며 문맥에서 달리 명시하지 않는 한 설명되지 않은 추가 요소를 기반으로 할 수 있다. 또한, 명세서 전반에 걸쳐 "a", "an" 및 "the"의 의미는 복수형 언급을 포함한다. "~ 내에(in)"의 의미는 "~ 내에" 및 "~ 상에(on)"를 포함한다.

[0186] 본원의 청구범위에 사용된 연결구(transitional phrase) "본질적으로 이루어진"은, *In re Herz*, 537 F.2d 549, 551-52, 190 USPQ 461, 463 (CCPA 1976)에 논의된 바와 같이, 청구범위를 특정 재료 또는 단계 "및 청구된 발명의 기본 및 신규 특성(들)에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들"로 제한한다. 예를 들어, 언급된 요소로 "본질적으로 이루어진" 조성물은 오염 물질이 비록 존재하더라도 순수한 조성물, 즉 언급된 요소로 "이루어진" 조성물과 비교하여 언급된 조성물의 기능을 변경하지 않는 수준으로 언급되지 않은 오염 물질을 함유할 수 있다.

[0187] 본원에 사용된 "핵산" 또는 "핵산 분자"는 일반적으로 변형되지 않거나 변형된 DNA 또는 RNA일 수 있는 임의의 리보핵산 또는 데옥시리보핵산을 지칭한다. "핵산"은 제한 없이 단일 가닥 및 이중 가닥 핵산을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "핵산"은 또한 하나 이상의 변형된 염기를 함유하는 상술한 바와 같은 DNA를 포함한다. 따라서 안정성이나 다른 이유로 변형된 백본을 가진 DNA는 "핵산"이다. 본원에 사용된 용어 "핵산"은 이러한 화학적으로, 효소적으로 또는 대사적으로 변형된 형태의 핵산뿐만 아니라, 예를 들어, 단순 및 복합 세포를 포함하는 바이러스 및 세포의 특징적인 DNA의 화학적 형태를 포함한다.

[0188] 용어 "올리고뉴클레오타이드" 또는 "폴리뉴클레오타이드" 또는 "뉴클레오타이드" 또는 "핵산"은 2개 이상, 바람직하게는 3개 이상, 및 일반적으로 10개 이상의 데옥시리보뉴클레오타이드 또는 리보뉴클레오타이드를 갖는 분자를 지칭한다. 정확한 크기는 많은 요인에 따라 달라지며, 이는 공극적인 기능 또는 올리고뉴클레오타이드의 사용에 따라 달라진다. 올리고뉴클레오타이드는 화학적 합성, DNA 복제, 역전사 또는 이들의 조합을 포함하는 임의의 방식으로 생성될 수 있다. DNA의 전형적인 데옥시리보뉴클레오타이드는 티민, 아데닌, 사이토신 및 구아닌이다. RNA의 전형적인 리보뉴클레오타이드는 우라실, 아데닌, 사이토신 및 구아닌이다.

[0189] 본원에 사용된, 핵산의 "유전자좌" 또는 "영역"이라는 용어는 핵산의 하위 영역, 예를 들어, 염색체상의

유전자, 단일 뉴클레오타이드, CpG 섬 등을 지칭한다.

- [0190] 용어 "상보적(complementary)" 및 "상보성(complementarity)"은 염기쌍 규칙에 의해 관련된 뉴클레오타이드(예를 들어, 1개의 뉴클레오타이드) 또는 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 뉴클레오타이드 서열)를 지칭한다. 예를 들어, 서열 5'-A-G-T-3'는 서열 3'-T-C-A-5'에 상보적이다. 상보성은 염기쌍 규칙에 따라 핵산 염기의 일부만 일치하는 "부분적"일 수 있다. 또는, 핵산 사이에 "완전한" 또는 "전체" 상보성이 있을 수 있다. 핵산 가닥 사이의 상보성의 정도는 핵산 가닥 사이의 하이브리드화의 효율성과 강도에 영향을 미친다. 이것은 증폭 반응과 핵산 사이의 결합에 의존하는 검출 방법에서 특히 중요하다.
- [0191] 용어 "유전자"는 RNA, 또는 폴리펩타이드 또는 이의 전구체의 생산에 필요한 코딩 서열을 포함하는 핵산(예를 들어, DNA 또는 RNA) 서열을 지칭한다. 기능성 폴리펩타이드는 폴리펩타이드의 원하는 활성 또는 기능적 특성(예를 들어, 효소 활성, 리간드 결합, 신호 전달 등)이 유지되는 한 전장 코딩 서열 또는 코딩 서열의 임의의 부분(portion)에 의해 코딩될 수 있다. 유전자와 관련하여 사용될 때 용어 "부분"은 그 유전자의 단편을 의미한다. 단편은 몇 개의 뉴클레오타이드부터 전체 유전자 서열에서 하나의 뉴클레오타이드를 뺀 크기까지 다양하다. 따라서 "유전자의 적어도 일부를 포함하는 뉴클레오타이드"는 유전자의 단편 또는 전체 유전자를 포함할 수 있다.
- [0192] 용어 "유전자"는 또한 구조적 유전자의 코딩 영역을 포괄하고 유전자가 전장 mRNA(예를 들어, 코딩, 조절, 구조 및 기타 서열 포함)의 길이에 해당하도록, 예를 들어, 양 말단에서 약 1kb의 거리에 대해 5' 및 3' 말단 모두에서 코딩 영역에 인접하여 위치하는 서열을 포함한다. 코딩 영역의 5'에 위치하고 mRNA에 존재하는 서열은 5' 비번역(non-translated) 또는 미번역(untranslated) 서열로 지칭된다. 코딩 영역의 3' 또는 다운스트림에 위치하고 mRNA에 존재하는 서열은 3' 비번역 또는 3' 미번역 서열로 지칭된다. 용어 "유전자"는 유전자의 cDNA 및 게놈 형태를 모두 포함한다. 일부 유기체(예를 들어, 진핵생물)에서, 유전자의 게놈 형태 또는 클론은 "인트론(intron)" 또는 "개재 영역(intervening region)" 또는 "개재 서열(intervening sequence)"이라고 하는 비코딩 서열로 중단된 코딩 영역을 함유한다. 인트론은 핵 RNA(hnRNA)로 전사되는 유전자의 일부이다; 인트론은 인핸서(enhancer)와 같은 조절 요소를 함유할 수 있다. 인트론은 핵 또는 1차 성적표에서 제거되거나 "분리"된다. 따라서 인트론은 메신저 RNA(mRNA) 전사체에 없다. mRNA는 번역 중에 기능하여 초기(nascent) 폴리펩타이드에서 아미노산의 서열 또는 순서를 지정한다.
- [0193] 인트론을 함유하는 것 외에도, 유전자의 게놈 형태는 RNA 전사체에 존재하는 서열의 5' 및 3' 말단 모두에 위치한 서열을 포함할 수도 있다. 이들 서열은 "플랭킹(flanking)" 서열 또는 영역으로 지칭된다(이들 플랭킹 서열은 mRNA 전사체에 존재하는 비번역 서열에 대해 5' 또는 3'에 위치함). 5' 플랭킹 영역은 유전자의 전사를 제어하거나 전사에 영향을 미치는 프로모터 및 인핸서와 같은 조절 서열을 함유할 수 있다. 3' 플랭킹 영역은 전사의 종결, 전사 후 절단 및 폴리아데닐화를 지시하는 서열을 함유할 수 있다.
- [0194] 유전자를 언급할 때 용어 "야생형"은 자연 발생 공급원으로부터 분리된 유전자의 특성이 있는 유전자를 지칭한다. 유전자 산물을 언급할 때 용어 "야생형"은 자연 발생 공급원으로부터 분리된 유전자 산물의 특성이 있는 유전자 산물을 지칭한다. 대상물에 적용되는 용어 "자연 발생"은 대상물이 자연에서 발견될 수 있다는 사실을 의미한다. 예를 들어, 자연의 공급원으로부터 분리될 수 있고 실험실에서 사람의 손에 의해 의도적으로 변형되지 않은 유기체(바이러스 포함)에 존재하는 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 서열은 자연 발생인 것이다. 야생형 유전자는 종종 집단에서 가장 빈번하게 관찰되는 유전자 또는 대립 유전자이며, 따라서 유전자의 "정상" 또는 "야생형" 형태로 임의로 지정된다. 대조적으로, 유전자 또는 유전자 산물을 언급할 때 용어 "변형된" 또는 "돌연변이"는 야생형 유전자 또는 유전자 산물과 비교할 때 각각 서열 및/또는 기능적 특성(예를 들어, 변경된 특성)에서 변형을 나타내는 유전자 또는 유전자 산물을 지칭한다. 자연 발생 돌연변이는 분리될 수 있음을 주목한다; 이들은 야생형 유전자 또는 유전자 산물과 비교할 때 특성이 변경되었다는 사실로 확인된다.
- [0195] 용어 "대립 유전자"는 유전자의 변이를 지칭하며; 변이는 변이체 및 돌연변이체, 다형성 유전자좌, 및 단일 뉴클레오타이드 다형성 유전자좌, 프레임시프트(frameshift) 및 스플라이스 돌연변이를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 대립 유전자는 집단에서 자연 발생하거나 집단의 임의의 특정 개체의 일생 동안 발생할 수 있다.
- [0196] 뉴클레오타이드 서열에 관하여 사용될 때 용어 "변이체" 및 "돌연변이체"는 하나 이상의 뉴클레오타이드가 다른, 일반적으로 관련된 뉴클레오타이드 산 서열과 다른 핵산 서열을 지칭한다. "변이"는 2개의 다른 뉴클레오타이드 서열 간의 차이이다; 전형적으로 하나의 서열이 기준 서열이다.
- [0197] "증폭"은 템플릿 특이성을 포함하는 핵산 복제의 특별한 경우이다. 이는 비특이적 템플릿 복제(예를 들어, 템플

릿에 따라 다르지만 특정 템플릿에 의존하지 않는 복제)와 대조된다. 여기서 템플릿 특이성은 복제 충실도(예를 들어, 적절한 폴리뉴클레오타이드 서열의 합성) 및 뉴클레오타이드(리보- 또는 데옥시리보-) 특이성과 구별된다. 템플릿 특이성은 "표적" 특이성 측면에서 자주 설명된다. 표적 서열은 다른 핵산으로부터 분류하고자 하는 의미에서 "표적"이다. 증폭 기술은 주로 이러한 분류를 위해 설계되었다.

[0198]

핵산과 관련하여 용어 "증폭하는(amplifying)" 또는 "증폭(amplification)"은 전형적으로 소량의 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, 단일 폴리뉴클레오타이드 분자)로부터 시작하는 폴리뉴클레오타이드의 다중 카피 또는 폴리뉴클레오타이드의 일부의 생성을 의미하고, 여기서 증폭 산물 또는 앰플리콘이 일반적으로 검출될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드의 증폭은 다양한 화학적 및 효소적 과정을 포함한다. 중합효소 연쇄 반응(PCR) 또는 리가아제 연쇄 반응(ligase chain reaction, LCR; 예를 들어, 미국 특허 제5,494,810호 참조; 그 전체가 본원에 참조로 포함됨) 동안 표적 또는 템플릿 DNA 분자의 하나 또는 몇 개의 카피로부터 다중 DNA 카피의 생성은 증폭의 형태이다. 추가 유형의 증폭은 대립 유전자 특이적 PCR(예를 들어, 미국 특허 제5,639,611호 참조; 그 전체가 본원에 참조로 포함됨), 어셈블리 PCR(참조: 예를 들어, 미국 특허 제5,965,408호; 그 전체가 본원에 참조로 포함됨), 헬리카제 의존적 증폭(참조: 예를 들어, 미국 특허 제7,662,594호; 그 전체가 본원에 참조로 포함됨), 핫-스타트 PCR(참조: 예를 들어, 미국 특허 제5,773,258호 및 제5,338,671호; 각각 그 전체가 본원에 참조로 포함됨), 서열간 특이적 PCR, 역 PCR(참조: 예를 들어, Triglia, 등 (1988) *Nucleic Acids Res.*, 16: 8186; 그 전체가 본원에 참조로 포함됨), 결합 매개된 PCR(참조: 예를 들어, Guilfoyle, R. 등, *Nucleic Acids Research*, 25: 1854-1858 (1997); 미국 특허 제5,508,169호; 각각 그 전체가 본원에 참조로 포함됨), 메틸화 특이적 PCR(참조: 예를 들어, Herman, 등, (1996) *PNAS* 93(13) 9821-9826 참조; 그 전체가 본원에 참조로 포함됨), 미니프라이머 PCR, 다중 결합 의존성 프로브 증폭(참조: 예를 들어, Schouten, 등, (2002) *Nucleic Acids Research* 30(12): e57; 그 전체가 본원에 참조로 포함됨), 다중 PCR(참조: 예를 들어, Chamberlain, 등, (1988) *Nucleic Acids Research* 16(23) 11141-11156; Ballabio, 등, (1990) *Human Genetics* 84(6) 571-573; Hayden, 등, (2008) *BMC Genetics* 9:80; 각각 그 전체가 본원에 참조로 포함됨), 네스티드(nested) PCR, 중첩-확장 PCR(참조: 예를 들어, Higuchi, 등, (1988) *Nucleic Acids Research* 16(15) 7351-7367; 그 전체가 본원에 참조로 포함됨), 실시간 PCR(참조: 예를 들어, Higuchi, 등, (1992) *Biotechnology* 10: 413-417; Higuchi, 등, (1993) *Biotechnology* 11: 1026-1030; 각각 그 전체가 본원에 참조로 포함됨), 역전사 PCR(참조: 예를 들어, Bustin, SA (2000) *J. Molecular Endocrinology* 25: 169-193 참조; 그 전체가 본원에 참조로 포함됨), 고체상 PCR, 열 비대칭 인터레이스(thermal asymmetric interlaced) PCR 및 터치다운(Touchdown) PCR(참조: 예를 들어, Don, 등, *Nucleic Acids Research* (1991) 19(14) 4008; Roux, K. (1994) *Biotechniques* 16(5) 812-814; Hecker, 등, (1996) *Biotechniques* 20(3) 478-485; 각각 그 전체가 본원에 참조로 포함됨)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 폴리뉴클레오타이드 증폭은 또한 디지털 PCR을 사용하여 수행할 수 있다(참조: 예를 들어, Kalinina, 등, *Nucleic Acids Research*. 25: 1999-2004, (1997); Vogelstein and Kinzler, *Proc Natl Acad Sci USA*. 96: 9236-41, (1999); 국제 특허 공개 제W005023091A2호; 미국 특허출원공보 제20070202525호; 각각 그 전체가 본원에 참조로 포함됨).

[0199]

용어 "중합효소 연쇄 반응"("PCR")은 클로닝 또는 정제 없이 게놈 또는 기타 DNA 또는 RNA의 혼합물에서 표적 서열의 세그먼트 농도를 증가시키는 방법을 설명하는 K.B. Mullis 미국 특허 제4,683,195호, 제4,683,202호 및 제4,965,188호의 방법을 지칭한다. 표적 서열을 증폭하기 위한 이 과정은 원하는 표적 서열을 함유하는 DNA 혼합물에 과량의 2개의 올리고뉴클레오타이드 프라이머를 도입한 다음, DNA 중합효소의 존재하에 정확한 순서의 열 순환을 도입하는 것으로 구성된다. 상기 2개의 프라이머는 이중 가닥 표적 서열의 각 가닥에 대해 상보적이다. 증폭을 수행하기 위해, 상기 혼합물을 변성시키고 상기 프라이머를 표적 분자 내의 상보적 서열에 어닐링한다. 어닐링 후, 상기 프라이머는 새로운 쌍의 상보적 가닥을 형성하기 위해 중합효소로 확장된다. 변성, 프라이머 어닐링 및 중합효소 연장 단계를 여러 번 반복(즉, 변성, 어닐링 및 연장은 하나의 "주기"를 구성한다; 여러 "주기"가 있을 수 있다)하여 원하는 표적 서열의 고농도의 증폭된 세그먼트를 획득할 수 있다. 원하는 표적 서열의 증폭된 세그먼트의 길이는 서로에 대한 프라이머의 상대적 위치에 의해 결정되므로, 이 길이는 제어 가능한 매개변수이다. 공정의 반복적인 측면으로 인해, 이 방법은 "중합효소 연쇄 반응"("PCR")으로 지칭된다. 표적 서열의 원하는 증폭된 세그먼트가 상기 혼합물에서 우세한 서열(농도 측면)이 되기 때문에, 이들은 "PCR 증폭"이라고 하며 "PCR 산물" 또는 "앰플리콘"이다. 당해 분야의 기술자는 용어 "PCR"이, 예를 들어, 실시간 PCR, 중첩된 PCR, 역전사 PCR(RT-PCR), 단일 프라이머 및 임의로 프라이밍된 PCR 등을 사용하는 원래 기재된 방법의 많은 변이체를 포함한다는 것을 이해할 것이다.

[0200]

템플릿 특이성은 효소 선택에 의해 대부분의 증폭 기술에서 달성된다. 증폭 효소는 사용되는 조건에서 이중의 핵산 혼합물에서 특정 핵산 서열만 처리하는 효소이다. 예를 들어, Q-베타 복제효소(Q-beta replicase)의 경우

MDV-1 RNA는 상기 복제효소에 대한 특정 템플릿이다(Kacian 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 69: 3038 [1972]). 다른 핵산은 이 증폭 효소에 의해 복제되지 않는다. 유사하게, T7 RNA 중합효소의 경우, 이 증폭 효소는 자체 프로모터에 대해 엄격한 특이성을 가지고 있다(Chamberlin 등, Nature, 228: 227 [1970]). T4 DNA 리가아제의 경우, 이 효소는 결찰 접합부에서 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 기질과 템플릿 사이에 불일치가 있는 2개의 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드를 결찰하지 않는다(Wu and Wallace (1989) Genomics 4: 560). 마지막으로, 고온에서 기능할 수 있는 능력으로 인해 내열성 템플릿 의존성 DNA 중합 효소(예를 들어, Taq 및 Pfu DNA 중합효소)는 경계가 있는 서열에 대해 높은 특이성을 나타내므로 프라이머에 의해 정의된다; 상기 고온은 비표적 서열과의 혼성화가 아닌 표적 서열과의 프라이머 혼성화를 선호하는 열역학적 조건을 초래한다(H.A. Erlich (ed.), PCR Technology, Stockton Press [1989]).

[0201] 본원에 사용된 용어 "핵산 검출 검정"은 관심 핵산의 뉴클레오타이드 조성을 결정하는 임의의 방법을 지칭한다. 핵산 검출 검정은 DNA 시퀀싱 방법, 프로브 혼성화 방법, 구조 특이적 절단 검정(예를 들어, INVADER 검정 (Hologic, Inc.)이고, 예를 들어, 모든 목적을 위해 각각 그 전체가 본원에 참조로 포함된 미국 특허 제 5,846,717호, 제5,985,557호, 제5,994,069호, 제6,001,567호, 제6,090,543호 및 제6,872,816호; Lyamichev 등, Nat. Biotech., 17: 292 (1999), Hall 등, PNAS, USA, 97: 8272 (2000) 및 미국 특허 제9,096,893호에 기술되어 있음); 효소 불일치 절단 방법(예를 들어, Variagenics, 그 전체가 본원에 참조로 포함된 미국 특허 제 6,110,684호, 제5,958,692호, 제5,851,770호); 상술한 중합효소 연쇄 반응(PCR); 분지형 혼성화 방법(예를 들어, Chiron, 그 전체가 본원에 참조로 포함된 미국 특허 제5,849,481호, 제5,710,264호, 제5,124,246호 및 제 5,624,802호); 롤링 서클 복제(예를 들어, 그 전체가 본원에 참조로 포함된 미국 특허 제6,210,884호, 제 6,183,960호 및 제6,235,502호); NASBA(예를 들어, 그 전체가 본원에 참조로 포함된 미국 특허 제5,409,818 호); 분자 비콘(beacon) 기술(예를 들어, 그 전체가 본원에 참조로 포함된 미국 특허 제6,150,097호); E-센서 기술(Motorola, 그 전체가 본원에 참조로 포함된 미국 특허 제6,248,229호, 제6,221,583호, 제6,013,170호 및 6,063,573호); 사이클링 프로브 기술(예를 들어, 그 전체가 본원에 참조로 포함된 미국 특허 제5,403,711호, 제 5,011,769호 및 제5,660,988호); Dade Behring 신호 증폭 방법(예를 들어, 그 전체가 본원에 참조로 포함된 미국 특허 제6,121,001호, 제6,110,677호, 제5,914,230호, 제5,882,867호 및 제5,792,614호); 리가아제 연쇄 반응(예를 들어, Baranay Proc. Natl. Acad. Sci USA 88, 189-93 (1991)); 및 샌드위치 혼성화 방법(예를 들어, 그 전체가 본원에 참조로 포함된 미국 특허 제5,288,609호)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0202] 용어 "증폭 가능한 핵산"은 임의의 증폭 방법에 의해 증폭될 수 있는 핵산을 지칭한다. "증폭 가능한 핵산"은 일반적으로 "샘플 템플릿"을 포함하는 것으로 고려된다.

[0203] 용어 "샘플 템플릿"은 "표적"(아래 정의됨)의 존재에 대해 분석된 샘플에서 유래한 핵산을 의미한다. 대조적으로, "배경 템플릿"은 샘플에 존재하거나 존재하지 않을 수 있는 샘플 템플릿 이외의 핵산과 관련하여 사용된다. 배경 템플릿은 대부분 우연에 의한 것이다. 이것은 캐리오버(carryover)의 결과이거나 샘플로부터 정제하려는 핵산 오염 물질의 존재 때문일 수 있다. 예를 들어, 검출되지 않은 유기체로부터의 핵산은 테스트 샘플에서 배경으로 존재할 수 있다.

[0204] 용어 "프라이머"는, 예를 들어, 제한 분해(restriction digest)로부터의 핵산 단편으로서 자연 발생하거나 합성적으로 생성되는 올리고뉴클레오타이드를 지칭하며, 이는 핵산 템플릿 가닥에 상보적인 프라이머 확장 산물의 합성이 유도되는 조건하에(예를 들어, 뉴클레오타이드, 및 DNA 중합 효소와 같은 유도제의 존재하에 적절한 온도 및 pH에서) 배치될 때 합성 개시점으로서 작용할 수 있다. 프라이머는 증폭에서 최대 효율을 위해 바람직하게는 단일 가닥이지만, 대안적으로 이중 가닥일 수 있다. 이중 가닥이면, 프라이머는 확장 산물을 준비하는 데 사용되기 전에 먼저 그 가닥을 분리하기 위해 처리된다. 바람직하게는, 프라이머는 올리고데옥시리보뉴클레오타이드이다. 프라이머는 유도제의 존재하에 연장 산물의 합성을 프라이밍하기에 충분히 길어야 한다. 프라이머의 정확한 길이는 온도, 프라이머 공급원 및 방법 사용을 포함한 여러 요인에 따라 달라진다.

[0205] 용어 "프로브"는 정제된 제한 분해에서와 같이 자연 발생하던 합성, 재조합 또는 PCR 증폭에 의해 생성되는 관계없이 다른 관심 올리고뉴클레오타이드에 혼성화할 수 있는 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, 뉴클레오타이드 서열)를 지칭한다. 프로브는 단일 가닥 또는 이중 가닥일 수 있다. 프로브는 특정 유전자 서열의 검출, 식별 및 분리에 유용하다(예를 들어, "포획 프로브(capture probe)"). 본 발명에 사용되는 임의의 프로브는 일부 실시양태에서 임의의 "리포터 분자(reporter molecule)"로 표지(label)될 수 있으며, 이에 제한되지는 않지만 효소(예를 들어, ELISA 뿐만 아니라 효소 기반 조직화학 검정), 형광, 방사성 및 발광 시스템을 포함하는 임의의 검출 시스템에서 검출될 수 있는 것으로 고려된다. 본 발명이 임의의 특정 검출 시스템 또는 표지로 제한되는 것은

아니다.

- [0206] 본원에 사용된 용어 "표적"은, 예를 들어, 프로브 결합, 증폭, 분리, 포획 등에 의해 다른 핵산으로부터 분류하고자 하는 핵산을 지칭한다. 예를 들어, 종합효소 연쇄 반응과 관련하여 사용될 때, "표적"은 종합효소 연쇄 반응에 사용되는 프라이머에 의해 결합된 핵산의 영역을 지칭하는 반면, 표적 DNA가 증폭되지 않은 검정에서 사용될 때, 예를 들어, 침습성 절단 검정의 일부 실시양태에서, 표적은 프로브 및 침습성 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, INVADER 올리고뉴클레오타이드)가 결합하여 침습성 절단 구조를 형성하여 표적 핵산의 존재가 검출될 수 있는 부위를 포함한다. "세그먼트"는 표적 서열 내의 핵산 영역으로 정의된다.
- [0207] 본원에 사용된 "메틸화"는 사이토신의 C5 또는 N4 위치, 아데닌의 N6 위치, 또는 다른 유형의 핵산 메틸화에서의 사이토신 메틸화를 지칭한다. 일반적인 시험관 내 DNA 증폭 방법은 증폭 템플릿의 메틸화 패턴을 유지하지 않기 때문에 시험관 내 증폭된 DNA는 일반적으로 메틸화되지 않는다. 그러나, "메틸화되지 않은 DNA" 또는 "메틸화 DNA"는 또한 본래 템플릿이 각각 메틸화되지 않은 또는 메틸화된 증폭된 DNA를 지칭할 수 있다.
- [0208] 따라서, 본원에 사용된 "메틸화 뉴클레오타이드" 또는 "메틸화 뉴클레오타이드 염기"는 뉴클레오타이드 염기상의 메틸 모이어티의 존재를 지칭하며, 여기서 메틸 모이어티는 인식된 전형적인 뉴클레오타이드 염기에 존재하지 않는다. 예를 들어, 사이토신은 피리미딘 고리에 메틸 모이어티를 함유하지 않지만 5-메틸사이토신은 피리미딘 고리의 5 위치에 메틸 모이어티를 함유한다. 따라서 사이토신은 메틸화 뉴클레오타이드가 아니며 5-메틸사이토신은 메틸화 뉴클레오타이드이다. 또 다른 예에서, 티민은 피리미딘 고리의 5 위치에 메틸 모이어티를 함유한다; 그러나, 본원의 목적상 티민은 DNA의 전형적인 뉴클레오타이드 염기이기 때문에 DNA에 존재할 때 메틸화 뉴클레오타이드로 간주되지 않는다.
- [0209] 본원에 사용된 "메틸화 핵산 분자"는 하나 이상의 메틸화 뉴클레오타이드를 함유하는 핵산 분자를 지칭한다.
- [0210] 본원에 사용된, 핵산 분자의 "메틸화 상태(methylation state)", "메틸화 프로파일(methylation profile)" 및 "메틸화 정도(methylation status)"는 핵산 분자에 하나 이상의 메틸화 뉴클레오타이드 염기가 존재하지 않는 것을 지칭한다. 예를 들어, 메틸화 사이토신을 함유하는 핵산 분자는 메틸화된 것으로 간주된다(예를 들어, 핵산 분자의 메틸화 상태는 메틸화됨). 메틸화 뉴클레오타이드를 함유하지 않는 핵산 분자는 메틸화되지 않은 것으로 간주된다.
- [0211] 특정 핵산 서열(예를 들어, 유전자 마커 또는 본원에 기술된 DNA 영역)의 메틸화 상태는 서열 내 모든 염기의 메틸화 상태를 나타낼 수 있거나, 서열 내 (예를 들어, 하나 이상의 사이토신의) 염기의 서브세트의 메틸화 상태를 나타낼 수 있거나, 메틸화가 발생하는 서열 내 위치에 대한 정확한 정보를 제공하거나 제공하지 않고 서열 내 국소적 메틸화 밀도에 관한 정보를 나타낼 수 있다.
- [0212] 핵산 분자에서 뉴클레오타이드 유전자좌의 메틸화 상태는 핵산 분자의 특정 유전자좌에서 메틸화 뉴클레오타이드의 존재 또는 부재를 의미한다. 예를 들어, 핵산 분자의 7번째 뉴클레오타이드에 존재하는 뉴클레오타이드가 5-메틸사이토신일 때, 핵산 분자의 7번째 뉴클레오타이드에서의 사이토신의 메틸화 상태는 메틸화된다. 유사하게, 핵산 분자의 7번째 뉴클레오타이드에 존재하는 뉴클레오타이드가 사이토신(5-메틸사이토신이 아님)일 때, 핵산 분자의 7번째 뉴클레오타이드에서의 사이토신의 메틸화 상태는 메틸화되지 않는다.
- [0213] 메틸화 상태는 선택적으로 (예를 들어, 메틸화 빈도, 분율, 비율, 백분율 등을 나타내는) "메틸화 값"으로 표시되거나 나타낼 수 있다. 메틸화 값은, 예를 들어, 메틸화 의존성 제한 효소로 제한 분해 후 존재하는 온전한 핵산의 양을 정량화하여 또는 바이실라이트 반응 후 증폭 프로파일을 비교하여 또는 바이실라이트 처리된 핵산과 처리되지 않은 핵산의 서열을 비교하여 생성할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 메틸화 값과 같은 값은 메틸화 상태를 나타내므로 유전자좌의 여러 카피에 걸쳐 메틸화 정도의 정량 지표로 사용될 수 있다. 이것은 샘플에서 서열의 메틸화 정도를 역치 또는 기준 값과 비교하는 것이 바람직한 경우에 특히 유용하다.
- [0214] 본원에 사용된 "메틸화 빈도" 또는 "메틸화 백분율(%)"은 분자 또는 유전자좌가 메틸화되지 않은 경우의 수에 비해 분자 또는 유전자좌가 메틸화되는 경우의 수를 의미한다.
- [0215] 따라서, 메틸화 상태는 핵산(예를 들어, 게놈 서열)의 메틸화 정도를 설명한다. 또한, 메틸화 상태는 메틸화와 관련된 특정 게놈 유전자좌에서 핵산 세그먼트의 특성을 나타낸다. 이러한 특성에는 이 DNA 서열 내의 임의의 사이토신(C) 잔기가 메틸화되었는지 여부, 메틸화 C 잔기(들)의 위치, 핵산의 임의의 특정 영역 전체에 걸친 메틸화 C의 빈도 또는 백분율, 및, 예를 들어, 대립 유전자의 기원 차이로 인한 메틸화의 대립 유전자 차이가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 용어 "메틸화 상태", "메틸화 프로파일" 및 "메틸화 정도"는 또한 생물학적 샘플에서 핵산의 임의의 특정 영역에 걸친 메틸화 C 또는 비메틸화 C의 상대 농도, 절대 농도 또는 패턴을 지칭한다.

예를 들어, 핵산 서열 내의 사이토신(C) 잔기(들)가 메틸화되면 "과메틸화" 또는 "증가된 메틸화"로 지칭될 수 있는 반면, DNA 서열 내의 사이토신(C) 잔기(들)가 메틸화되지 않으면 "저메틸화" 또는 "감소된 메틸화"로 지칭될 수 있다. 마찬가지로, 핵산 서열 내의 사이토신(C) 잔기(들)가 (예를 들어, 다른 영역 또는 다른 개체 등으로부터의) 다른 핵산 서열과 비교하여 메틸화되면, 그 서열은 다른 핵산 서열과 비교하여 과메틸화되거나 메틸화가 증가된 것으로 간주된다. 대안적으로, DNA 서열 내의 사이토신(C) 잔기(들)가 (예를 들어, 다른 영역 또는 다른 개체 등으로부터의) 다른 핵산 서열과 비교하여 메틸화되지 않으면, 그 서열은 다른 핵산 서열과 비교하여 저메틸화되거나 메틸화가 감소된 것으로 간주된다. 추가로, 본원에 사용된 용어 "메틸화 패턴"은 핵산 영역에 걸친 메틸화 및 비메틸화 뉴클레오타이드의 집합적 부위를 지칭한다. 메틸화 및 비메틸화 뉴클레오타이드의 수가 영역 전체에서 동일하거나 유사하지만 메틸화 및 비메틸화 뉴클레오타이드의 위치가 다를 때 2개의 핵산은 동일하거나 유사한 메틸화 빈도 또는 메틸화 백분율을 가질 수 있지만 다른 메틸화 패턴을 가질 수 있다. 서열은 정도(예를 들어, 하나가 다른 것에 비해 메틸화가 증가 또는 감소함), 빈도 또는 메틸화 패턴면에서 다를 때 "차등적으로 메틸화"된다고 하거나 "메틸화 차이" 또는 "다른 메틸화 상태"를 갖는다고 한다. 용어 "차등 메틸화"는 암 음성 샘플에서 핵산 메틸화의 수준 또는 패턴과 비교한 암 양성 샘플에서 핵산 메틸화의 수준 또는 패턴의 차이를 의미한다. 또한, 수술 후 암이 재발한 환자와 재발하지 않은 환자 간의 수준이나 패턴의 차이를 지칭할 수도 있다. 차등 메틸화 및 DNA 메틸화의 특정 수준 또는 패턴은, 예를 들어, 올바른 컷오프(cut-off) 또는 예측 특성이 정의되면 예후 및 예측 바이오마커이다.

[0216] 메틸화 상태 빈도는 개체 집단 또는 단일 개체의 샘플을 설명하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 메틸화 상태 빈도가 50%인 뉴클레오타이드 유전자좌는 사례의 50%가 메틸화되고 사례의 50%는 메틸화되지 않는다. 이러한 빈도는, 예를 들어, 뉴클레오타이드 유전자좌 또는 핵산 영역이 개체 집단 또는 핵산 집합에서 메틸화되는 정도를 설명하는 데 사용될 수 있다. 따라서, 핵산 분자의 첫 번째 집단 또는 풀의 메틸화가 핵산 분자의 두 번째 집단 또는 풀의 메틸화와 다를 때, 첫 번째 집단 또는 풀의 메틸화 상태 빈도는 두 번째 집단 또는 풀의 메틸화 상태 빈도와 다를 것이다. 이러한 빈도는 또한, 예를 들어, 단일 개체에서 뉴클레오타이드 유전자좌 또는 핵산 영역이 메틸화되는 정도를 설명하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 이러한 빈도는 조직 샘플의 세포 그룹이 뉴클레오타이드 유전자좌 또는 핵산 영역에서 메틸화되거나 메틸화되지 않는 정도를 설명하는 데 사용될 수 있다.

[0217] 본원에 사용된 "뉴클레오타이드 유전자좌"는 핵산 분자에서 뉴클레오타이드의 위치를 의미한다. 메틸화 뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 유전자좌는 핵산 분자에서 메틸화 뉴클레오타이드의 위치를 의미한다.

[0218] 전형적으로, 인간 DNA의 메틸화는 인접한 구아닌 및 사이토신을 포함하는 디 뉴클레오타이드 서열에서 발생하며, 여기서 사이토신은 구아닌의 5'에 위치한다(CpG 디뉴클레오타이드 서열이라고도 함). CpG 디뉴클레오타이드 내의 대부분의 사이토신은 인간 게놈에서 메틸화되지만, 일부는 CpG 섬으로 알려진 특정 CpG 디뉴클레오타이드가 풍부한 게놈 영역에서 메틸화되지 않은 채로 남아 있다(참조: 예를 들어, Antequera 등 (1990) *CeII* 62 : 503-514).

[0219] 본원에 사용된 "CpG 섬"은 전체 게놈 DNA에 비해 증가된 수의 CpG 디뉴클레오타이드를 함유하는 게놈 DNA의 G:C가 풍부한 영역을 지칭한다. CpG 섬은 길이가 적어도 100개, 200개 또는 그 이상의 염기쌍일 수 있으며, 여기서 상기 영역의 G:C 함량은 적어도 50%이고 예상 빈도에 대한 관찰된 CpG 빈도의 비율은 0.6이다; 일부 사례에서 CpG 섬은 길이가 적어도 500개의 염기쌍일 수 있으며, 여기서 상기 영역의 G:C 함량은 55% 이상이고 예상 빈도에 대한 관찰된 CpG 빈도의 비율은 0.65이다. 예상 빈도에 대한 관찰된 CpG 빈도는 Gardiner-Garden 등 (1987) *J. Mol. Biol.* 196: 261-281에 제공된 방법에 따라 계산할 수 있다. 예를 들어, 예상 빈도에 대한 관찰된 CpG 빈도는 공식 $R = (A \times B) / (C \times D)$ 에 따라 계산할 수 있는데, 여기서 R은 예상 빈도에 대한 관찰된 CpG 빈도의 비율이고, A는 분석된 서열의 CpG 디뉴클레오타이드의 수이고, B는 분석된 서열의 총 뉴클레오타이드 수이고, C는 분석된 서열의 총 C 뉴클레오타이드 수이고, D는 분석된 서열의 총 G 뉴클레오타이드 수이다. 메틸화 상태는 일반적으로, 예를 들어, 프로모터 영역의 CpG 섬으로 결정된다. 인간 게놈의 다른 서열은 CpA 및 CpT와 같은 DNA 메틸화에 취약하다는 것을 알 수 있을 것이다(참조: Ramsahoye (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 5237-5242; Salmon 및 Kaye (1970) *Biochim. Biophys. Acta.* 204: 340-351; Grafstrom (1985) *Nucleic Acids Res.* 13: 2827-2842; Nyce (1986) *Nucleic Acids Res.* 14: 4353-4367; Woodcock (1987) *Biochem. Biophys. Res. Commun* 145: 888-894).

[0220] 본원에 사용된 "메틸화 특이적 시약"은 핵산 분자의 메틸화 상태의 함수로서 핵산 분자의 뉴클레오타이드를 변형하는 시약을 지칭하거나, 메틸화 특이적 시약을 지칭하고, 핵산 분자의 메틸화 상태를 반영하는 방식으로 핵산 분자의 뉴클레오타이드 서열을 변경할 수 있는 화합물 또는 조성물 또는 다른 제제를 지칭한다. 핵산 분자를 그러한 시약으로 처리하는 방법은, 원하는 경우, 뉴클레오타이드 서열의 원하는 변화를 달성하기 위해 추가 단

계와 함께 핵산 분자를 상기 시약과 접촉시키는 것을 포함할 수 있다. 이러한 방법은 메틸화되지 않은 뉴클레오타이드(예를 들어, 각각의 메틸화되지 않은 사이토신)가 다른 뉴클레오타이드로 변형되는 방식으로 적용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 이러한 시약은 메틸화되지 않은 사이토신 뉴클레오타이드를 탈아미노화하여 데옥시 우라실 잔기를 생성할 수 있다. 이러한 시약의 예는 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이실파이트 시약을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

- [0221] 메틸화 특이적 시약에 의한 핵산 뉴클레오타이드 서열의 변화는 각각의 메틸화 뉴클레오타이드가 다른 뉴클레오타이드로 변형되는 핵산 분자를 생성할 수도 있다.
- [0222] 용어 "메틸화 검정"은 핵산 서열 내에서 하나 이상의 CpG 디뉴클레오타이드 서열의 메틸화 상태를 결정하기 위한 임의의 검정을 지칭한다.
- [0223] 용어 "MS AP-PCR"(Methylation-Sensitive Arbitrarily-Primed Polymerase Chain Reaction)은 CG가 풍부한 프라이머를 사용하여 게놈을 전체적으로 스캔하여 CpG 디뉴클레오타이드를 함유할 가능성이 가장 큰 영역에 초점을 맞출 수 있고 Gonzalzo 등 (1997) *Cancer Research* **57**: 594-599에 기술되어 있는 당해 분야에서 인식된 기술을 말한다.
- [0224] 용어 "MethyLight™"는 Eads 등 (1999) *Cancer Res.* **59**: 2302-2306에 의해 기술된 당해 분야에서 인식된 형광 기반 실시간 PCR 기술을 의미한다.
- [0225] 용어 "HeavyMethyl™"은 증폭 프라이머 사이의 CpG 위치를 커버하거나 증폭 프라이머에 의해 커버되는 CpG 위치를 덮는 메틸화 특이적 차단 프로브(본원에서는 차단제로도 지칭됨)가 핵산 샘플의 메틸화 특이적 선택적 증폭을 가능하게 하는 검정을 지칭한다.
- [0226] 용어 "HeavyMethyl™ MethyLight™" 검정은 MethyLight™ 검정의 변형인 HeavyMethyl™ MethyLight™ 검정을 지칭하며, 여기서 MethyLight™ 검정은 증폭 프라이머 사이의 CpG 위치를 커버하는 메틸화 특이적 차단 프로브와 결합된다.
- [0227] 용어 "Ms-SNuPE"(Methylation-sensitive Single Nucleotide Primer Extension)는 Gonzalzo & Jones (1997) *Nucleic Acids Res.* **25**: 2529-2531에 기술된 당해 분야에서 인식된 검정을 지칭한다.
- [0228] 용어 "MSP"(Methylation-specific PCR)는 문헌(Herman 등 (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**: 9821-9826) 및 미국 특허 제5,786,146호에 기술된 당해 분야에서 인식된 메틸화 검정을 지칭한다.
- [0229] 용어 "COBRA"(Combined Bisulfite Restriction Analysis)는 Xiong & Laird (1997) *Nucleic Acids Res.* **25**: 2532-2534에 기술된 당해 분야에서 인식된 메틸화 검정을 지칭한다.
- [0230] 용어 "MCA"(Methylated CpG Island Amplification)는 Toyota 등 (1999) *Cancer Res.* **59**: 2307-12 및 WO 00/26401A1에 기술된 메틸화 검정을 지칭한다.
- [0231] 본원에 사용된 "선택된 뉴클레오타이드"는 핵산 분자(DNA의 경우 C, G, T 및 A, RNA의 경우 C, G, U 및 A)에서 전형적으로 발생하는 4개의 뉴클레오타이드 중 하나의 뉴클레오타이드를 지칭하며, 전형적으로 발생하는 뉴클레오타이드의 메틸화 유도체를 포함하고(예를 들어, C가 선택된 뉴클레오타이드일 때, 메틸화 C와 메틸화되지 않은 C는 모두 선택된 뉴클레오타이드의 의미에 포함됨), 반면 메틸화된 선택된 뉴클레오타이드는 특히 메틸화된 전형적으로 발생하는 뉴클레오타이드를 지칭하고 메틸화되지 않은 선택된 뉴클레오타이드는 특히 메틸화되지 않은 전형적으로 발생하는 뉴클레오타이드를 지칭한다.
- [0232] 용어 "메틸화 특이적 제한 효소"는 인식 부위의 메틸화 상태에 따라 핵산을 선택적으로 분해하는 제한 효소를 지칭한다. 인식 부위가 메틸화되지 않았거나 반메틸화되면 특별히 절단하는 제한 효소(메틸화 민감성 효소)의 경우, 인식 부위가 한 가닥 또는 두 가닥 모두에서 메틸화되면 절단은 일어나지 않을 것이다(또는 현저히 감소된 효율성으로 발생한다). 인식 부위가 메틸화될 때 특별히 절단하는 제한 효소(메틸화 의존성 효소)의 경우, 인식 부위가 메틸화되지 않으면 절단은 일어나지 않을 것이다(또는 현저히 감소된 효율성으로 발생한다). 바람직한 것은 인식 서열이 CG 디뉴클레오타이드(예를 들어, CGCG 또는 CCCGGG와 같은 인식 서열)를 함유하는 메틸화 특이적 제한 효소이다. 일부 실시양태에 대해 추가로 바람직한 것은 이 디뉴클레오타이드의 사이토신이 탄소 원자 C5에서 메틸화되면 절단되지 않는 제한 효소이다.
- [0233] 본원에서 사용된 "다른 뉴클레오타이드"는 선택된 뉴클레오타이드와 화학적으로 다른 뉴클레오타이드를 지칭하며, 전형적으로 다른 뉴클레오타이드는 선택된 뉴클레오타이드와 다른 왓슨-크릭(Watson-Crick) 염기쌍 특성을

가지며, 이에 따라 선택된 뉴클레오타이드에 상보적인 전형적으로 발생하는 뉴클레오타이드는 다른 뉴클레오타이드에 상보적인 전형적으로 발생하는 뉴클레오타이드와 동일하지 않다. 예를 들어, C가 선택된 뉴클레오타이드일 때, U 또는 T는 다른 뉴클레오타이드일 수 있는데, 이는 G에 대한 C의 상보성 및 A에 대한 U 또는 T의 상보성에 의해 예시된다. 본원에 사용된 바와 같이, 선택된 뉴클레오타이드에 상보적이거나 다른 뉴클레오타이드에 상보적인 뉴클레오타이드는 높은 엄격성 조건하에서 4개의 전형적으로 발생하는 뉴클레오타이드 중 3개와의 상보적 뉴클레오타이드의 염기쌍보다 더 높은 친화도로 선택된 뉴클레오타이드 또는 다른 뉴클레오타이드와 염기쌍을 이루는 뉴클레오타이드를 지칭한다. 상보성의 예는 DNA(예를 들어, A-T 및 C-G) 및 RNA(예를 들어, A-U 및 C-G)의 왓슨-크릭 염기쌍이다. 따라서, 예를 들어, 높은 엄격성 조건하에서 G, A 또는 T와 G 염기쌍보다 C와 G 염기쌍이 더 높은 친화성을 갖고, 따라서 C가 선택된 뉴클레오타이드일 때, G는 선택된 뉴클레오타이드에 대해 상보적인 뉴클레오타이드이다.

[0234] 본원에 사용된, 주어진 마커(또는 함께 사용된 마커 세트)의 "민감도"는 신생물 샘플과 비신생물 샘플을 구별하는 역치를 초과하는 DNA 메틸화 값을 보고하는 샘플의 백분율을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 양성 역치를 초과하는 DNA 메틸화 값(예를 들어, 질병과 관련된 범위)을 보고하는 조직학 확인된 신생물로 정의되고, 위음성(false negative)은 역치를 미만의 DNA 메틸화 값(예를 들어, 질병과 관련 없는 범위)을 보고하는 조직학 확인된 신생물로 정의된다. 따라서 민감도 값은 알려진 질병 샘플에서 수득한 주어진 마커에 대한 DNA 메틸화 측정이 질병 관련 측정 범위에 있을 확률을 반영한다. 본원에 정의된 바와 같이, 계산된 민감도 값의 임상 관련성은 주어진 마커가 해당 상태를 가진 대상체에게 적용될 때 임상 상태의 존재를 감지할 확률의 추정을 나타낸다.

[0235] 본원에 사용된, 주어진 마커(또는 함께 사용된 마커 세트)의 "특이성"은 신생물 샘플과 비신생물 샘플을 구별하는 역치 미만의 DNA 메틸화 값을 보고하는 비신생물 샘플의 백분율을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 음성은 역치 미만의 DNA 메틸화 값(예를 들어, 질병과 관련 없는 범위)을 보고하는 조직학 확인된 비신생물 샘플로 정의되고, 위양성(false positive)은 역치를 초과하는 DNA 메틸화 값(예를 들어, 질병과 관련된 범위)을 보고하는 조직학 확인된 비신생물 샘플로 정의된다. 따라서 특이성 값은 알려진 비신생물 샘플에서 수득한 주어진 마커에 대한 DNA 메틸화 측정이 질환 관련이 아닌 측정 범위에 있을 확률을 반영한다. 본원에 정의된 바와 같이, 계산된 특이성 값의 임상 관련성은 주어진 마커가 해당 상태가 없는 환자에게 적용될 때 임상 상태의 부재를 감지할 확률의 추정을 나타낸다.

[0236] 본원에 사용된 용어 "AUC"는 "곡선 아래 면적(area under a curve)"의 약어이다. 특히 수신자 작동 특성(Receiver Operating Characteristic, ROC) 곡선 아래 면적을 나타낸다. ROC 곡선은 진단 테스트의 여러 가능한 컷 포인트에 대한 위양성 비율에 대한 참양성(true positive) 비율의 플롯이다. 선택된 컷 포인트에 따라 민감도와 특이성 사이의 균형을 보여준다(민감도의 임의의 증가는 특이성의 감소를 동반한다). ROC 곡선 아래 면적(AUC)은 진단 테스트의 정확도에 대한 척도이다(면적이 클수록 좋다; 최적 값은 1이다; 무작위 테스트는 0.5 면적의 대각선에 ROC 곡선을 배치한다; 참고: J. P. Egan. (1975) *Signal Detection Theory and ROC Analysis*, Academic Press, New York).

[0237] 본원에 사용된 용어 "신생물"은 조직의 임의의 새로운 비정상 성장을 지칭한다. 따라서 신생물은 전악성 신생물(premalignant neoplasm) 또는 악성 신생물일 수 있다.

[0238] 본원에 사용된 용어 "신생물 특이적 마커"는 신생물의 존재를 표시하기 위해 사용될 수 있는 임의의 생물학적 물질 또는 요소를 지칭한다. 생물학적 물질의 예는 제한 없이 핵산, 폴리펩타이드, 탄수화물, 지방산, 세포 성분(예를 들어, 세포막 및 미토콘드리아) 및 전체 세포를 포함한다. 일부 예에서, 마커는 특정 핵산 영역(예를 들어, 유전자, 유전자 내 영역, 특정 유전자좌 등)이다. 마커인 핵산 영역은, 예를 들어, "마커 유전자", "마커 영역", "마커 서열", "마커 유전자좌" 등으로 지칭될 수 있다.

[0239] 본원에 사용된 용어 "선종(adenoma)"은 선 기원(glandular origin)의 양성 종양을 지칭한다. 이러한 성장은 양성이지만 시간이 지남에 따라 악성으로 진행될 수 있다.

[0240] 용어 "전암성(pre-cancerous)" 또는 "전신생물성(pre-neoplastic)" 및 이의 등가물은 악성 형질전환을 겪고 있는 임의의 세포 증식성 장애를 지칭한다.

[0241] 신생물, 선종, 암 등의 "부위"는 신생물, 선종, 암 등이 있는 대상체의 신체의 조직, 기관, 세포 유형, 해부학적 영역, 신체 부위 등이다.

[0242] 본원에 사용된 "진단" 테스트 애플리케이션은 대상체의 질병 상태 또는 병태의 검출 또는 식별, 대상체가 주어진 질병 또는 상태에 걸릴 가능성 결정, 질병 또는 병태가 있는 대상체가 치료에 반응할 가능성 결정, 질병 또

는 병태(또는 이의 가능성이 있는 진행 또는 퇴행)가 있는 대상체의 예후 결정, 및 질병 또는 병태가 있는 대상체에 대한 치료 효과 결정을 포함한다. 예를 들어, 진단은 신생물에 걸린 대상체의 존재 또는 가능성, 또는 그러한 대상체가 화합물(예를 들어, 약제, 예를 들어, 약물) 또는 다른 치료에 유리하게 반응할 가능성을 검출하기 위해 사용될 수 있다.

[0243] "단리된 올리고뉴클레오타이드"에서와 같이 핵산과 관련하여 사용될 때 용어 "단리된"은 천연 공급원에서 통상적으로 결합되는 적어도 하나의 오염 핵산으로부터 확인 및 분리된 핵산 서열을 지칭한다. 단리된 핵산은 자연에서 발견되는 것과 다른 형태 또는 설정으로 존재한다. 반대로, DNA 및 RNA와 같은 단리되지 않은 핵산은 자연에 존재하는 상태로 발견된다. 단리되지 않은 핵산의 예는 다음을 포함한다: 인접 유전자에 근접한 숙주 세포 염색체에서 발견되는 주어진 DNA 서열(예를 들어, 유전자); 다수의 단백질을 코딩하는 수많은 다른 mRNA와의 혼합물로 세포에서 발견되는 특정 단백질을 코딩하는 특정 mRNA 서열과 같은 RNA 서열. 그러나 특정 단백질을 코딩하는 단리된 핵산은, 예를 들어, 일반적으로 단백질을 발현하는 세포의 핵산을 포함하는데, 여기서 상기 핵산은 자연 세포와 다른 염색체 위치에 있거나 자연에서 발견되는 것과 다른 핵산이 옆에 있다. 단리된 핵산 또는 올리고뉴클레오타이드는 단일 가닥 또는 이중 가닥 형태로 존재할 수 있다. 단리된 핵산 또는 올리고뉴클레오타이드가 단백질을 발현하는 데 사용되는 경우, 올리고뉴클레오타이드는 최소한 센스 또는 코딩 가닥을 포함하지만(즉, 올리고뉴클레오타이드는 단일 가닥일 수 있음) 센스 및 안티센스 가닥 둘 다를 포함할 수 있다(즉, 올리고뉴클레오타이드는 이중 가닥일 수 있음). 단리된 핵산은 자연적 또는 전형적 환경으로부터 분리된 후 다른 핵산 또는 분자와 결합될 수 있다. 예를 들어, 단리된 핵산은, 예를 들어, 이중 발현을 위해 그것이 배치된 숙주 세포에 존재할 수 있다.

[0244] 용어 "정제된"은 자연 환경에서 제거되거나 단리되거나 분리된 핵산 또는 아미노산 서열인 분자를 의미한다. 따라서 "단리된 핵산 서열"은 정제된 핵산 서열일 수 있다. "실질적으로 정제된" 분자는 자연적으로 결합된 다른 성분이 적어도 60%, 바람직하게는 적어도 75%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%가 없다. 본원에 사용된 용어 "정제된" 또는 "정제하다"는 또한 샘플에서 오염 물질을 제거하는 것을 지칭한다. 오염 단백질을 제거하면 샘플에서 관심 폴리펩타이드 또는 핵산의 비율이 증가한다. 또 다른 예에서, 재조합 폴리펩타이드는 식물, 박테리아, 효모 또는 포유류 숙주 세포에서 발현되고 폴리펩타이드는 숙주 세포 단백질의 제거에 의해 정제된다; 이에 의해 재조합 폴리펩타이드의 비율이 샘플에서 증가한다.

[0245] 주어진 폴리뉴클레오타이드 서열 또는 폴리펩타이드를 "포함하는 조성물" 용어는 광범위하게 주어진 폴리뉴클레오타이드 서열 또는 폴리펩타이드를 함유하는 임의의 조성물을 지칭한다. 상기 조성물은 염(예를 들어, NaCl), 세제(예를 들어, SDS) 및 기타 성분(예를 들어, 덴하르트 용액(Denhardt's solution), 분유, 연어 정자 DNA 등)을 함유하는 수용액을 포함할 수 있다.

[0246] 용어 "샘플"은 가장 넓은 의미로 사용된다. 어떤 의미에서 이것은 동물 세포 또는 조직을 나타낼 수 있다. 다른 의미에서 이것은 생물학 및 환경 샘플뿐만 아니라 임의의 공급원에서 수득한 표본 또는 배양물을 의미한다. 생물학적 샘플은 식물이나 동물(인간 포함)에서 수득할 수 있으며 체액, 고체, 조직 및 가스를 포함한다. 환경 샘플은 표면 물질, 토양, 물 및 산업 샘플과 같은 환경 재료가 포함된다. 이러한 예는 본 발명에 적용 가능한 샘플 유형을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0247] 본원에 사용된, 일부 상황에서 사용되는 "원격 샘플(remote sample)"은 세포, 조직 또는 기관 공급원 샘플이 아닌 현장에서 간접적으로 수집된 샘플과 관련된다.

[0248] 본원에 사용된 용어 "환자" 또는 "대상체"는 본 기술에 의해 제공되는 다양한 테스트를 받을 유기체를 지칭한다. 용어 "대상체"는 동물, 바람직하게는 인간을 포함한 포유동물을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 더욱더 바람직한 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 또한 진단 방법과 관련하여, 바람직한 대상체는 척추동물 대상체이다. 바람직한 척추동물은 온혈 동물이다; 바람직한 온혈 척추동물은 포유동물이다. 바람직한 포유동물은 가장 바람직하게는 인간이다. 본원에 사용된 용어 "대상체"는 인간 및 동물 대상체를 모두 포함한다. 따라서 수의학적 치료 용도가 본원에서 제공된다. 따라서 본 기술은 인간과 같은 포유동물뿐만 아니라 시베리아 호랑이와 같이 멸종 위기에 처한 중요한 포유동물; 인간이 소비하기 위해 농장에서 자란 동물과 같이 경제적으로 중요한 동물; 및/또는 인간에게 사회적으로 중요한 동물, 예컨대 애완동물 또는 동물원에 기르는 동물을 진단한다. 그러한 동물의 예는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 고양이 및 개와 같은 육식 동물; 돼지(pig), 거세돼지(hog) 및 멧돼지(wild boar)를 포함한 돼지(swine); 소, 황소, 양, 기린, 사슴, 염소, 들소 및 낙타와 같은 반추 동물 및/또는 유제류(ungulate); 기각류(pinniped); 및 말. 따라서 가축 돼지, 반추 동물, 유제류, 말(경마 포함) 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 가축도 진단하다. 지금 개시되는 주제는

대상체의 폐암을 진단하기 위한 시스템을 추가로 포함한다. 예를 들어, 상기 시스템은 생물학적 샘플을 수집한 대상체의 폐암 위험을 스크리닝하거나 폐암을 진단하는 데 사용할 수 있는 상용 키트로서 제공될 수 있다. 본 기술에 따라 제공되는 예시적인 시스템은 본원에 기술된 마커의 메틸화 상태를 평가하는 것을 포함한다.

[0249] 본원에 사용된 용어 "키트"는 물질을 전달하기 위한 임의의 전달 시스템을 지칭한다. 반응 검정의 맥락에서, 이러한 전달 시스템은 반응 시약(예를 들어, 적절한 용기 내 올리고뉴클레오타이드, 효소 등) 및/또는 보조물(supporting materials)(예를 들어, 완충액, 검정 등을 수행하기 위한 서면 설명서)을 한 위치에서 다른 위치로 저장, 운반 또는 전달하는 시스템을 포함한다. 예를 들어, 키트는 관련 반응 시약 및/또는 보조물이 들어있는 하나 이상의 인클로저(enclosure)(예를 들어, 상자)를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "프래그먼트 키트(fragmented kit)"는 각각 전체 키트 구성 요소의 일부를 함유하는 2개 이상의 개별 용기를 포함하는 전달 시스템을 지칭한다. 상기 용기는 의도된 수령인에게 함께 또는 별도로 전달될 수 있다. 예를 들어, 첫 번째 용기에는 검정에 사용하기 위한 효소가 들어있을 수 있는 반면, 두 번째 용기에는 올리고뉴클레오타이드가 들어 있다. 용어 "프래그먼트 키트"는 연방 식품, 의약품 및 화장품법(Federal Food, Drug, and Cosmetic Act)의 섹션 520(e)에 따라 규제되는 분석물 특정 시약(Analyte specific reagents, ASR)을 함유하는 키트를 포함하는 것으로 의도되나 이에 제한되지 않는다. 실제로, 각각 전체 키트 구성 요소의 일부를 함유하는 2개 이상의 개별 용기를 포함하는 전달 시스템은 용어 "프래그먼트 키트"에 포함된다. 대조적으로, "통합 키트(combined kit)"는 단일 용기(예를 들어, 각각의 원하는 구성 요소를 수용하는 단일 박스)에 모든 반응 검정 구성 요소를 포함하는 전달 시스템을 지칭한다. 용어 "키트"는 프래그먼트 키트와 통합 키트를 모두 포함한다.

[0250] 본원에 사용된 용어 "정보"는 사실 또는 데이터의 임의의 수집물을 지칭한다. 인터넷을 포함하되 이에 제한되지 않는 컴퓨터 시스템(들)을 사용하여 저장 또는 처리되는 정보와 관련하여, 이 용어는 임의의 형식(예를 들어, 아날로그, 디지털, 광학 등)으로 저장된 임의의 데이터를 지칭한다. 본원에 사용된 용어 "대상체와 관련된 정보"는 대상체(예를 들어, 인간, 식물 또는 동물)에 관한 사실 또는 데이터를 지칭한다. 용어 "게놈 정보"는 핵산 서열, 유전자, 메틸화 백분율, 대립 유전자 빈도, RNA 발현 수준, 단백질 발현, 유전자형과 관련된 표현형 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 게놈에 관한 정보를 지칭한다. "대립 유전자 빈도 정보"는 대립 유전자 신원, 대립 유전자의 존재와 대상체(예를 들어, 인간 대상체)의 특성 사이의 통계적 상관 관계, 개체 또는 집단에서 대립 유전자의 존재 또는 부재, 하나 이상의 특정한 특징을 갖는 개체에게 대립 유전자가 존재할 가능성의 백분율 등을 포함하되 이에 제한되지 않는 대립 유전자 빈도와 관련된 사실 또는 데이터를 지칭한다.

[0251] **상세한 설명**

[0252] 다양한 실시양태의 이 상세한 설명에서, 설명의 목적으로, 개시된 실시양태의 완전한 이해를 제공하기 위해 다수의 특정 세부 사항이 제시된다. 그러나 당해 분야의 기술자는 이러한 다양한 실시양태가 이러한 특정 세부 사항을 포함하거나 포함하지 않고 실시될 수 있음을 인식할 것이다. 다른 경우에는 구조와 장치가 블록 다이어그램 형식으로 표시된다. 또한, 당해 분야의 기술자는 방법이 제시되고 수행되는 특정 순서가 예시적이라는 것을 쉽게 인식할 수 있으며, 그 순서가 변경될 수 있으며 본원에 개시된 다양한 실시양태의 사상 및 범위 내에 여전히 남아 있는 것으로 생각된다.

[0253] EC 스크리닝을 위한 기술, 배타적이지는 않지만 특히 EC 및/또는 특정 형태의 EC(예를 들어, 투명 세포 EC, 암 육종종 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC)의 존재를 검출하기 위한 방법, 조성물 및 관련 용도에 대한 기술이 본원에 제공된다. 상기 기술이 본원에 설명되어 있으므로, 사용된 섹션 제목은 구성 목적으로만 사용되며 어떤 방식이든 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0254] 실제로, 실시예 1, 2 및 3에 기술된 바와 같이, 본 발명의 실시양태를 확인하기 위한 과정 동안 수행된 실험은 비신생물성 대조군 DNA로부터 자궁내막 유래 DNA의 압을 구별하기 위한 499개의 메틸화 가변 영역(DMR)의 새로운 세트를 확인하였다. 이 499개의 새로운 DNA 메틸화 마커로부터 추가 실험을 통해 정상 자궁내막 조직과 다른 유형의 EC를 구별할 수 있는 마커를 확인하였다. 예를 들어, 1) EC와 정상 자궁내막 조직의 구별; 2) 투명 세포 EC와 정상 자궁내막 조직의 구별; 3) 장액성 EC와 정상 자궁내막 조직의 구별; 4) 암육종종 EC와 정상 자궁내막 조직의 구별; 및 5) 자궁내막양 EC와 정상 자궁내막 조직의 구별이 가능한 별도의 DMR 세트가 확인되었다.

[0255] 본원의 개시 내용이 특정 예시된 실시양태를 언급하지만, 이들 실시양태는 제한이 아닌 예로서 제시된다는 것을 이해해야 한다.

[0256] 특정 측면에서, 본 기술은 EC와 같은 암을 식별, 결정 및/또는 분류하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 상기 방법은 대상체로부터 단리된 생물학적 샘플(예를 들어, 대변 샘플, 자궁내막 조직 샘플, 혈장 샘플)에서 적어도

하나의 메틸화 마커의 메틸화 상태를 결정하는 것을 포함하며, 여기서 마커의 메틸화 상태의 변화는 EC의 존재, 부류 또는 부위를 나타낸다. 특정 실시양태는 EC 및 다양한 유형의 EC(예를 들어, 투명 세포 EC, 암육종증 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC)의 진단(예를 들어, 스크리닝)에 사용되는 메틸화 가변 영역(DMR, 예를 들어, DMR 1-499, 표 1, 8 및 21 참조)을 포함하는 마커에 관한 것이다.

[0257] 본원에 제공되고 표 1, 8 및 21에 나열된 DMR(예를 들어, DMR 1-499와 같은 DMR)을 포함하는 적어도 하나의 마커, 마커 영역 또는 마커의 염기의 메틸화 분석이 분석되는 실시양태에 추가하여, 본 기술은 또한 암, 특히 EC의 검출을 위해 유용한 DMR을 포함하는 적어도 하나의 마커, 마커 영역 또는 마커의 염기를 포함하는 마커 패널을 제공한다.

[0258] 본 기술의 일부 실시양태는 DMR을 포함하는 적어도 하나의 마커, 마커 영역 또는 마커의 염기의 CpG 메틸화 정도의 분석을 기반으로 한다.

[0259] 일부 실시양태에서, 본 기술은 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형시키는 시약(예를 들어, 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이설파이트 시약)과 DMR(예를 들어, DMR 1-499, 표 1, 8 및 21 참조)을 포함하는 적어도 하나의 마커 내에서 CpG 디뉴클레오타이드 서열의 메틸화 상태를 결정하기 위한 하나 이상의 메틸화 검정과의 조합 사용을 제공한다. 게놈 CpG 디뉴클레오타이드는 메틸화되거나 메틸화되지 않을 수 있다(대안으로 각각 업- 및 다운-메틸화라고도 함). 그러나 본 발명의 방법은 원격 샘플(예를 들어, 혈액, 기관 유출물 또는 대변)의 배경 내에서 이중 특성의 생물학적 샘플, 예를 들어, 저농도 종양 세포 또는 그로부터 유래된 생물학적 물질의 분석에 적합하다. 따라서 이러한 샘플 내 CpG 위치의 메틸화 상태를 분석할 때 특정 CpG 위치에서 메틸화 수준(예를 들어, 백분율, 분율, 비, 비율 또는 정도)을 결정하기 위해 정량 검정을 사용할 수 있다.

[0260] 본 기술에 따르면, DMR을 포함하는 마커에서 CpG 디뉴클레오타이드 서열의 메틸화 상태의 결정은 EC와 같은 암의 진단 및 특성화 모두에 유용하다.

[0261] **마커 조합**

[0262] 일부 실시양태에서, 본 기술은 표 1, 8 및 21의 DMR(예를 들어, DMR 번호 1-499)을 포함하는 마커 조합의 메틸화 상태를 평가하는 것에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 하나 초과와 마커의 메틸화 상태를 평가하는 것은 대상체에서 신생물(예를 들어, EC)을 확인하기 위한 스크리닝 또는 진단의 특이성 및/또는 민감도를 증가시킨다.

[0263] 예를 들어, 예측 특이성 및 민감도와 관련된 통계적 기술로 식별되는 것과 같이 다양한 마커 조합에 의해 다양한 암이 예측된다. 이 기술은 일부 암에 대한 예측 조합 및 검증된 예측 조합을 식별하는 방법을 제공한다.

[0264] **메틸화 상태를 검정하는 방법**

[0265] 특정 실시양태에서, 5-메틸사이토신의 존재에 대한 핵산 분석 방법은 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형시키는 시약으로 DNA를 처리하는 것을 포함한다. 이러한 시약의 예는 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이설파이트 시약을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0266] 5-메틸사이토신의 존재에 대해 핵산을 분석하는 데 자주 사용되는 방법은 DNA에서 5-메틸사이토신의 검출을 위해 Frommer 등에 의해 설명된 바이설파이트 방법 또는 이의 변형을 기반으로 한다(Frommer 등 (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 1827-31; 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 본원에 명시적으로 포함됨). 5-메틸사이토신을 매핑하는 바이설파이트 방법은 5-메틸사이토신이 아닌 사이토신이 아황산수소 이온(바이설파이트라고도 알려짐)과 반응한다는 관찰을 기반으로 한다. 상기 반응은 일반적으로 다음 단계에 따라 수행된다; 첫째, 사이토신이 아황산수소와 반응하여 설폰화 사이토신을 형성한다. 다음으로, 설폰화 반응 중간체의 자발적 탈아미노화로 설폰화 우라실을 생성한다. 마지막으로, 설폰화 우라실이 알칼리 조건에서 탈설폰화되어 우라실을 형성한다. 우라실 염기가 아데닌과 쌍을 이루고(따라서 티민처럼 행동함), 5-메틸사이토신 염기가 구아닌과 쌍을 이루어(따라서 사이토신처럼 행동함) 검출이 가능하다. 이것은, 예를 들어, 바이설파이트 게놈 시퀀싱(Grigg G, & Clark S, *Bioessays* (1994) 16: 431-36; Grigg G, *DNA Seq.* (1996) 6: 189-98), 예를 들어, 미국 특허 제 5,786,146호에 개시된 바와 같은 메틸화 특이적 PCR(MSP)에 의해, 또는 서열 특이적 프로브 절단을 포함하는 분석, 예를 들어, QuARTS 플랩 엔도뉴클레아제 분석(참조: 예를 들어, Zou 등 (2010) "Sensitive quantification of methylated markers with a novel methylation specific technology" *Clin Chem* 56: A199; 및 미국 특허 제 8,361,720호; 제 8,715,937호; 제 8,916,344호; 및 제 9,212,392호)을 사용하여 메틸화 사이토신을 비메틸화 사이토신과 구별할 수 있게 한다.

- [0267] 일부 기존 기술은 분석할 DNA를 아가로스 매트릭스에 둘러싸서 DNA의 확산 및 재생을 방지하고(바이설파이트는 단일 가닥 DNA와만 반응함) 침전 및 정제 단계를 빠른 투석으로 대체하는 방법과 관련이 있다(Olek A, 등 (1996) "A modified and improved method for bisulfite based cytosine methylation analysis" *Nucleic Acids Res.* 24: 5064-6). 따라서 메틸화 상태에 대해 개별 세포를 분석하여 방법의 유용성과 민감도를 설명할 수 있다. 5-메틸사이토신 검출을 위한 통상적인 방법의 개요는 Rein, T., 등 (1998) *Nucleic Acids Res.* 26: 2255에 의해 제공된다.
- [0268] 바이설파이트 기술은 전형적으로 바이설파이트 처리 후 알려진 핵산의 짧은 특정 단편을 증폭한 다음, 시퀀싱 (Olek & Walter (1997) *Nat. Genet.* 17: 275-6) 또는 프라이머 확장 반응(Gonzalzo & Jones (1997) *Nucleic Acids Res.* 25: 2529-31; WO 95/00669; 미국 특허 제6,251,594호)을 통해 생성물을 검정하여 개별 사이토신 위치를 분석하는 것을 포함한다. 일부 방법은 효소 분해를 사용한다(Xiong & Laird (1997) *Nucleic Acids Res.* 25: 2532-4). 혼성화에 의한 검출도 당해 분야에 기술되어 있다(Olek 등, WO 99/28498). 또한, 개별 유전자와 관련하여 메틸화 검출을 위한 바이설파이트 기술의 사용이 설명되었다(Grigg & Clark (1994) *Bioessays* 16 : 431-6; Zeschnick 등 (1997) *Hum Mol Genet.* 6: 387-95; Feil 등 (1994) *Nucleic Acids Res.* 22: 695; Martin 등 (1995) *Gene* 157: 261-4; WO 9746705; WO 9515373).
- [0269] 본 기술에 따른 바이설파이트 처리와 함께 다양한 메틸화 검정 절차를 사용할 수 있다. 이러한 검정은 핵산 서열 내에서 하나 또는 복수의 CpG 디뉴클레오타이드(예를 들어, CpG 섬)의 메틸화 상태를 결정할 수 있게 한다. 이러한 검정은 다른 기술 중에서도 바이설파이트 처리된 핵산의 시퀀싱, PCR(서열 특이적 증폭용), 서던 블롯 분석 및 메틸화 특이적 제한 효소, 예를 들어, 메틸화 민감성 또는 메틸화 의존성 효소의 사용을 포함한다.
- [0270] 예를 들어, 바이설파이트 처리를 사용함으로써 메틸화 패턴 및 5-메틸사이토신 분포 분석을 위해 게놈 시퀀싱이 단순화되었다(Frommer 등 (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 1827-1831). 또한, 바이설파이트 전환된 DNA에서 증폭된 PCR 산물의 제한 효소 분해는, 예를 들어, Sadri & Hornsby (1997) *Nucl. Acids Res.* 24: 5058-5059에 의해 기술된 바와 같이 또는 COBRA(Combined Bisulfite Restriction Analysis)(Xiong & Laird (1997) *Nucleic Acids Res.* 25: 2532-2534)로 알려진 방법으로 구현되는 바와 같이 메틸화 상태를 평가하는 데 사용된다.
- [0271] COBRA™ 분석은 소량의 게놈 DNA에서 특정 유전자좌에서 DNA 메틸화 수준을 결정하는 데 유용한 정량 메틸화 검정이다(Xiong & Laird, *Nucleic Acids Res.* 25: 2532-2534, 1997). 간단히 말해서, 제한 효소 분해는 중아황산 나트륨 처리된 DNA의 PCR 산물에서 메틸화 의존적 서열 차이를 밝히는 데 사용된다. 메틸화 의존적 서열 차이는 Frommer 등에 의해 설명된 절차에 따라 표준 바이설파이트 처리에 의해 먼저 게놈 DNA에 도입된다(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89: 1827-1831, 1992). 바이설파이트 변환된 DNA의 PCR 증폭은 관심 CpG 섬에 특이적인 프라이머의 사용에 이은 제한 엔도뉴클레아제 분해, 겔 전기영동 및 특정 표지된 혼성화 프로브를 사용한 검출을 사용하여 수행된다. 원래 DNA 샘플의 메틸화 수준은 광범위한 DNA 메틸화 수준에 걸쳐 선형 정량 방식으로 분해 및 분해되지 않은 PCR 산물의 상대적인 양으로 표시된다. 또한, 이 기술은 미세절개된(microdissected) 파라핀 봉입 조직 샘플에서 수득한 DNA에 안정적으로 적용될 수 있다.
- [0272] COBRA™ 분석을 위한 전형적인 시약(예를 들어, 전형적인 COBRA™ 기반 키트에서 발견될 수 있는 것)은 다음을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다: 특정 유전자좌를 위한 PCR 프라이머(예를 들어, 특정 유전자, 마커, DMR, 유전자 영역, 마커 영역, 바이설파이트 처리된 DNA 서열, CpG 섬 등); 제한 효소 및 적절한 완충액; 유전자 혼성화 올리고뉴클레오타이드; 대조군 혼성화 올리고뉴클레오타이드; 올리고뉴클레오타이드 프로브용 키나제 라벨링 키트; 및 표지된 뉴클레오타이드. 추가로, 바이설파이트 전환 시약은 다음을 포함할 수 있다: DNA 변성 완충액; 선포화 완충액; DNA 회수 시약 또는 키트(예를 들어, 침전, 한외 여과, 친화성 컬럼); 탈선포화 완충액; 및 DNA 회수 성분. "MethyLight™"(형광 기반 실시간 PCR 기술)(Eads 등, *Cancer Res.* 59: 2302-2306, 1999), Ms-SNuPE™(메틸화 민감성 단일 뉴클레오타이드 프라이머 확장) 반응(Gonzalzo & Jones, *Nucleic Acids Res.* 25: 2529-2531, 1997), 메틸화 특이적 PCR("MSP"; Herman 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 9821-9826, 1996; 미국 특허 제5,786,146호) 및 메틸화 CpG 섬 증폭("MCA"; Toyota 등, *Cancer Res.* 59: 2307-12, 1999)과 같은 분석은 단독으로 또는 이러한 방법 중 하나 이상과 함께 사용된다.
- [0273] "HeavyMethyl™" 검정 기술은 바이설파이트 처리된 DNA의 메틸화 특이적 증폭을 기반으로 메틸화 차이를 평가하는 정량 방법이다. 증폭 프라이머 사이에 CpG 위치를 덮는 또는 증폭 프라이머에 의해 덮이는 메틸화 특이적 차단 프로브("차단제")는 핵산 샘플의 메틸화 특이적 선택적 증폭을 가능하게 한다.
- [0274] 용어 "HeavyMethyl™ MethyLight™" 검정은 MethyLight™ 검정의 변형인 HeavyMethyl™ MethyLight™ 검정을

지칭하며, 여기서 MethyLight™ 검정은 증폭 프라이머 사이의 CpG 위치를 덮는 메틸화 특이적 차단 프로브와 결합된다. HeavyMethyl™ 검정은 또한 메틸화 특정 증폭 프라이머와 함께 사용할 수 있다.

[0275] HeavyMethyl™ 분석을 위한 전형적인 시약(예를 들어, 전형적인 MethyLight™ 기반 키트에서 발견될 수 있는 것)은 다음을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다: 특정 유전자좌를 위한 PCR 프라이머(예를 들어, 특정 유전자, 마커, 유전자 영역, 마커 영역, 바이설파이트 처리된 DNA 서열, CpG 섬, 또는 바이설파이트 처리된 DNA 서열 또는 CpG 섬 등); 차단 올리고뉴클레오타이드; 최적화된 PCR 완충액 및 데옥시뉴클레오타이드; 및 Taq 중합효소. MSP(메틸화 특이적 PCR)를 사용하면 메틸화 민감성 제한 효소의 사용과 관계없이 CpG 섬 내의 거의 모든 CpG 부위 그룹의 메틸화 상태를 평가할 수 있다(Herman 등 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 9821-9826, 1996; 미국 특허 제5,786,146호). 간단히 말해서, DNA는 메틸화되지 않았지만 메틸화되지 않은 사이토신을 우라실로 전환하는 중아황산나트륨에 의해 변형되고, 산물은 메틸화 DNA 대 메틸화되지 않은 DNA에 특이적인 프라이머로 증폭된다. MSP는 소량의 DNA만 필요하고 주어진 CpG 섬 유전자좌의 0.1% 메틸화 대립 유전자에 민감하며 파라핀 봉입된 샘플에서 추출한 DNA에서 수행할 수 있다. MSP 분석을 위한 전형적인 시약(예를 들어, 전형적인 MSP 기반 키트에서 발견될 수 있는 것)은 다음을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다: 특정 유전자좌(예를 들어, 특정 유전자, 마커, 유전자 영역, 마커 영역, 바이설파이트 처리된 DNA 서열, CpG 섬 등)에 대한 메틸화 및 메틸화되지 않은 PCR 프라이머; 최적화된 PCR 완충액 및 데옥시뉴클레오타이드, 및 특정 프로브.

[0276] MethyLight™ 검정은 PCR 단계 후에 추가 조작이 필요하지 않은 형광 기반 실시간 PCR(예를 들어, TaqMan®)을 활용하는 고처리량 정량 메틸화 검정이다(Eads 등, Cancer Res. 59: 2302-2306, 1999). 간단히 말해서 MethyLight™ 공정은 중아황산나트륨 반응에서 표준 절차에 따라 메틸화 의존적 서열 차이의 혼합 풀로 전환되는 게놈 DNA의 혼합 샘플로 시작된다(바이설파이트 공정은 메틸화되지 않은 사이토신 잔기를 우라실로 전환한다). 형광 기반 PCR은, 예를 들어, 알려진 CpG 디뉴클레오타이드와 겹치는 PCR 프라이머를 사용하여 "편향된(biased)" 반응으로 수행된다. 서열 식별은 증폭 과정 수준과 형광 검출 과정 수준 모두에서 발생한다.

[0277] MethyLight™ 검정은 핵산, 예를 들어, 게놈 DNA 샘플에서 메틸화 패턴에 대한 정량 테스트로 사용되며, 프로브 혼성화 수준에서 서열 식별이 발생한다. 정량적 버전에서 PCR 반응은 특정 추정 메틸화 부위와 겹치는 형광 프로브의 존재하에 메틸화 특이적 증폭을 제공한다. 투입 DNA의 양에 대한 편향되지 않은 제어는 프라이머도 프로브도 어떠한 CpG 디뉴클레오타이드 위에도 놓이지 않는 반응에 의해 제공된다. 대안으로, 게놈 메틸화에 대한 정성 테스트는 알려진 메틸화 부위를 덮지 않는 대조군 올리고뉴클레오타이드(예를 들어, HeavyMethyl™ 및 MSP 기술의 형광 기반 버전) 또는 잠재적인 메틸화 부위를 덮는 올리고뉴클레오타이드로 편향된 PCR 풀을 프로빙하여 달성된다.

[0278] MethyLight™ 공정은 임의의 적합한 프로브(예를 들어, "TaqMan®" 프로브, Lightcycler® 프로브 등)와 함께 사용된다. 예를 들어, 일부 응용 분야에서는 이중 가닥 게놈 DNA를 중아황산나트륨으로 처리하고, 예를 들어, MSP 프라이머 및/또는 HeavyMethyl 차단제 올리고뉴클레오타이드를 사용하는 TaqMan® 프로브, 및 TaqMan® 프로브를 사용하는 두 세트의 PCR 반응 중 하나에 적용한다. TaqMan® 프로브는 형광 "리포터" 및 "소광제(quencher)" 분자로 이중 표지되어 있으며 상대적으로 높은 GC 함량 영역에 특이적으로 설계되어 정방향 또는 역방향 프라이머보다 PCR 사이클에서 약 10°C 더 높은 온도에서 녹는다. 이를 통해 TaqMan® 프로브는 PCR 어닐링/확장 단계 동안 완전히 혼성화 상태를 유지할 수 있다. Taq 중합효소가 PCR 동안 새로운 가닥을 효소적으로 합성하면, 결국 어닐링된 TaqMan® 프로브에 도달하게 된다. Taq 중합효소 5'→3' 엔도뉴클레아제 활성은 TaqMan® 프로브를 분해하여 실시간 형광 검출 시스템을 사용하여 비소멸 신호의 정량 검출을 위해 형광 리포터 분자를 방출함으로써 TaqMan® 프로브를 대체한다.

[0279] MethyLight™ 분석을 위한 전형적인 시약(예를 들어, 전형적인 MethyLight™ 기반 키트에서 발견될 수 있는 것)은 다음을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다: 특정 유전자좌(예를 들어, 특정 유전자, 마커, 유전자 영역, 마커 영역, 바이설파이트 처리된 DNA 서열, CpG 섬 등)에 대한 PCR 프라이머; TaqMan® 또는 Lightcycler® 프로브; 최적화된 PCR 완충액 및 데옥시뉴클레오타이드; 및 Taq 중합효소.

[0280] QM™(정량 메틸화) 검정은 게놈 DNA 샘플의 메틸화 패턴에 대한 대체 정량 테스트로, 프로브 혼성화 수준에서 서열 식별이 발생한다. 이 정량 버전에서 PCR 반응은 특정 추정 메틸화 부위와 겹치는 형광 프로브의 존재하에 편향되지 않은 증폭을 제공한다. 투입 DNA의 양에 대한 편향되지 않은 제어는 프라이머도 프로브도 어떠한 CpG 디뉴클레오타이드 위에도 놓이지 않는 반응에 의해 제공된다. 대안으로, 게놈 메틸화에 대한 정성 테스트는 알려진 메틸화 부위를 덮지 않는 대조군 올리고뉴클레오타이드(HeavyMethyl™ 및 MSP 기술의 형광 기반 버전) 또는 잠재적인 메틸화 부위를 덮는 올리고뉴클레오타이드로 편향된 PCR 풀을 조사하여 달성된다.

- [0281] QM™ 프로세스는 증폭 프로세스에서 "TaqMan®" 프로브, Lightcycler® 프로브와 같은 적합한 프로브와 함께 사용할 수 있다. 예를 들어, 이중 가닥 게놈 DNA는 중아황산나트륨으로 처리되고 편향되지 않은 프라이머와 TaqMan® 프로브에 적용된다. TaqMan® 프로브는 형광 "리포터" 및 "소광제" 분자로 이중 표지되어 있으며 상대적으로 높은 GC 함량 영역에 특이적으로 설계되어 PCR 주기에서 정방향 또는 역방향 프라이머보다 약 10°C 높은 온도에서 녹는다. 이를 통해 TaqMan® 프로브는 PCR 어닐링/확장 단계 동안 완전히 혼성화 상태를 유지할 수 있다. Taq 중합효소가 PCR 동안 새로운 가닥을 효소로 합성하면 결국 어닐링된 TaqMan® 프로브에 도달하게 된다. Taq 중합효소 5'→3' 엔도뉴클레아제 활성은 TaqMan® 프로브를 분해하여 실시간 형광 검출 시스템을 사용하여 비소멸 신호의 정량 검출을 위해 형광 리포터 분자를 방출함으로써 TaqMan® 프로브를 대체한다. QM™ 분석을 위한 전형적인 시약(예를 들어, 전형적인 QM™ 기반 키트에서 찾을 수 있는 것)은 다음을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다: 특정 유전자좌를 위한 PCR 프라이머(예를 들어, 특정 유전자, 마커, 유전자 영역, 마커 영역, 바이설파이트 처리된 DNA 서열, CpG 섬 등); TaqMan® 또는 Lightcycler® 프로브; 최적화된 PCR 완충액 및 데옥시뉴클레오타이드; 및 Taq 중합효소.
- [0282] Ms-SNuPE™ 기술은 DNA의 바이설파이트 처리 후 단일 뉴클레오타이드 프라이머 확장을 기반으로 특정 CpG 부위에서 메틸화 차이를 평가하는 정량 방법이다(Gonzalzo & Jones, *Nucleic Acids Res.* 25:2529-2531, 1997). 간단히 말해서, 게놈 DNA는 중아황산나트륨과 반응하여 메틸화되지 않은 사이토신을 우라실로 변환하는 반면 5-메틸사이토신은 변하지 않은 채로 둔다. 원하는 표적 서열의 증폭은 바이설파이트 변환된 DNA에 특이적인 PCR 프라이머를 사용하여 수행되며, 결과 산물은 분리되어 관심 CpG 부위에서 메틸화 분석을 위한 템플릿으로 사용된다. 소량의 DNA를 분석할 수 있으며(예를 들어, 미세절개된 병리학 절편) CpG 부위에서 메틸화 상태를 결정하기 위한 제한 효소의 사용을 피할 수 있다.
- [0283] Ms-SNuPE™ 분석을 위한 전형적인 시약(예를 들어, 전형적인 Ms-SNuPE™ 기반 키트에서 찾을 수 있는 것)은 다음을 포함할 수 있으나 이에 제한되지 않는다: 특정 유전자좌를 위한 PCR 프라이머(예를 들어, 특정 유전자, 마커, 유전자 영역, 마커 영역, 바이설파이트 처리된 DNA 서열, CpG 섬 등); 최적화된 PCR 완충액 및 데옥시뉴클레오타이드; 겔 추출 키트; 양성 대조군 프라이머; 특정 유전자좌를 위한 Ms-SNuPE™ 프라이머; 반응 완충액 (MS-SNuPE 반응용); 및 표지된 뉴클레오타이드. 추가로, 바이설파이트 변환 시약은 다음을 포함할 수 있다: DNA 변성 완충액; 설폰화 완충액; DNA 회수 시약 또는 키트(예를 들어, 침전, 한외여과, 친화성 걸름); 탈설폰화 완충액; 및 DNA 회수 성분.
- [0284] 감소된 표현 바이설파이트 시퀀싱(Reduced Representation Bisulfite Sequencing, RRBS)은 모든 메틸화되지 않은 사이토신을 우라실로 변환하기 위한 핵산의 바이설파이트 처리로 시작하여 제한 효소 분해(예를 들어, MspI와 같은 CG 서열을 포함하는 부위를 인식하는 효소에 의함) 및 어댑터 리간드에 결합한 후 단편의 완전한 시퀀싱으로 시작된다. 제한 효소의 선택은 CpG 밀집 영역에 대한 단편을 풍부하게 하여 분석 중에 여러 유전자 위치에 매핑될 수 있는 중복 서열의 수를 줄인다. 이와 같이, RRBS는 시퀀싱을 위한 제한 단편의 서브세트(예를 들어, 분취 겔 전기영동을 사용한 크기 선택)를 선택함으로써 핵산 샘플의 복잡성을 줄인다. 전체 게놈 바이설파이트 시퀀싱과는 달리, 제한 효소 분해에 의해 생성되는 모든 단편은 적어도 하나의 CpG 디뉴클레오타이드에 대한 DNA 메틸화 정보를 함유한다. 따라서 RRBS는 이러한 영역에서 높은 빈도의 제한 효소 절단 부위를 사용하여 프로모터, CpG 섬 및 기타 게놈 특징에 대해 샘플을 풍부하게 하여 하나 이상의 게놈 유전자좌의 메틸화 상태를 평가하는 검정을 제공한다.
- [0285] RRBS에 대한 전형적인 프로토콜은 MspI와 같은 제한 효소를 이용한 핵산 샘플 분해, 오버행 및 A-테일링 채우기, 어댑터 연결, 바이설파이트 전환 및 PCR 단계로 구성된다. 예를 들어, 문헌 등 (2005) "Genome-scale DNA methylation mapping of clinical samples at single-nucleotide resolution" *Nat Methods* 7: 133-6; Meissner 등 (2005) "Reduced representation bisulfite sequencing for comparative high-resolution DNA methylation analysis" *Nucleic Acids Res.* 33: 5868-77 참조.
- [0286] 일부 실시양태에서, 정량 대립 유전자 특이적 실시간 표적 및 신호 증폭(quantitative allele-specific real-time target and signal amplification, QuARTS) 검정을 사용하여 메틸화 상태를 평가한다. 1차 반응에서 증폭(반응 1) 및 표적 프로브 절단(반응 2); 및 2차 반응에서 FRET 절단 및 형광 신호 생성(반응 3)을 포함하여 각 QuARTS 분석에서 세 가지 반응이 순차적으로 발생한다. 표적 핵산이 특정 프라이머로 증폭되면 플랩 서열이 있는 특정 검출 프로브가 앰플리콘에 느슨하게 결합한다. 표적 결합 부위에 특이적인 침습성 올리고뉴클레오타이드의 존재는 5' 뉴클레아제, 예를 들어, FEN-1 엔도뉴클레아제가 검출 프로브와 플랩 서열 사이를 절단함으로써 플랩 서열을 방출하게 한다. 플랩 서열은 해당 FRET 카세트의 비헤어핀 부분(non-hairpin portion)에 상보적이다. 따라서 플랩 서열은 FRET 카세트에서 침습성 올리고뉴클레오타이드로서 기능하고 FRET 카세트 형광단과 형

광 신호를 생성하는 소광제 사이의 절단에 영향을 미친다. 절단 반응은 표적당 여러 개의 프로브를 절단하여 플랩당 여러 개의 형광단을 방출함으로써 지수 신호 증폭을 제공할 수 있다. QuARTS는 다양한 염료가 포함된 FRET 카세트를 사용하여 단일 반응으로 여러 표적을 검출할 수 있다. 예를 들어, 각각 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된 Zou 등 (2010) "Sensitive quantification of methylated markers with a novel methylation specific technology" *Clin Chem* **56**: A199), 및 미국 특허 제8,361,720호; 제8,715,937호; 제8,916,344호; 및 제9,212,392호 참조.

[0287] 용어 "바이설파이트 시약"은 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드 서열과 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드 서열을 구별하기 위해 본원에 개시된 바와 같이 유용한 바이설파이트, 디설파이트, 아황산수소 또는 이들의 조합을 포함하는 시약을 지칭한다. 상기 치료 방법은 당해 분야에 공지되어 있다(예를 들어, 각각 그 전체가 참조로 포함된 PCT/EP2004/011715 및 WO 2013/116375). 일부 실시양태에서, 바이설파이트 처리는 n-알킬렌글리콜 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(DME)와 같은 변성 용매의 존재하에, 또는 디옥산 또는 디옥산 유도체의 존재하에 수행된다. 일부 실시양태에서 변성 용매는 1% 내지 35%(v/v) 농도로 사용된다. 일부 실시양태에서, 바이설파이트 반응은 크로만 유도체, 예를 들어, 6-하이드록시-2,5,7,8,-테트라메틸크로만 2-카복실산 또는 트리하이드록시벤존산 및 그의 유도체, 예를 들어, 갈산과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 스캐빈저의 존재하에 수행된다(참조: 그 전체가 참조로 포함된 PCT/EP2004/011715). 특정 바람직한 실시양태에서, 바이설파이트 반응은, 예를 들어, WO 2013/116375에 기술된 바와 같이 아황산수소암모늄으로 처리하는 것을 포함한다.

[0288] 일부 실시양태에서, 처리된 DNA의 단편은 본 발명에 따른 프라이머 올리고뉴클레오타이드 세트(예를 들어, 표 10, 19 및 20 참조) 및 증폭 효소를 사용하여 증폭한다. 여러 DNA 세그먼트의 증폭은 하나의 동일한 반응 용기에서 동시에 수행할 수 있다. 일반적으로 증폭은 중합효소 연쇄 반응(PCR)을 사용하여 수행한다. 앰플리콘은 일반적으로 길이가 100 내지 2000개인 염기쌍이다.

[0289] 상기 방법의 또 다른 실시양태에서, DMR(예를 들어, DMR 1-499, 표 1, 8 및 21)을 포함하는 마커 내부 또는 근처의 CpG 위치의 메틸화 상태는 메틸화 특이적 프라이머 올리고뉴클레오타이드를 사용하여 검출할 수 있다. 이 기술(MSP)은 허먼(Herman)의 미국 특허 제6,265,171호에 기술되어 있다. 바이설파이트 처리된 DNA의 증폭을 위한 메틸화 상태 특이적 프라이머를 사용하면 메틸화 핵산과 메틸화되지 않은 핵산을 구별할 수 있다. MSP 프라이머 쌍은 바이설파이트 처리된 CpG 디뉴클레오타이드에 혼성화하는 하나 이상의 프라이머를 함유한다. 따라서 상기 프라이머의 서열은 하나 이상의 CpG 디뉴클레오타이드를 포함한다. 메틸화되지 않은 DNA에 특이적인 MSP 프라이머는 CpG의 C 위치에 "T"를 함유한다.

[0290] 증폭을 통해 수득한 단편은 직접 또는 간접적으로 검출 가능한 표지를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 상기 표지는 형광 표지, 방사성핵종(radionuclide) 또는 질량 분광계에서 검출될 수 있는 전형적인 질량을 갖는 분리 가능한 분자 단편이다. 상기 표지가 질량 표지인 경우, 일부 실시양태에서는 표지된 앰플리콘이 단일 양 또는 음의 순전하를 가져 질량 분석기에서 더 나은 편향성이 허용된다. 검출은, 예를 들어, 매트릭스 보조 레이저 탈착/이온화 질량 분석법(matrix assisted laser desorption/ionization mass spectrometry, MALDI) 또는 전자 분무 질량 분석법(electron spray mass spectrometry, ESI)을 사용하여 수행하고 시각화할 수 있다.

[0291] 이들 분석 기술에 적합한 DNA를 분리하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 특히, 일부 실시양태는 그 전체가 본원에 참조로 포함된 미국 특허출원 제13/470,251호("Isolation of Nucleic Acids")에 기술된 바와 같은 핵산 단리를 포함한다.

[0292] 일부 실시양태에서, 본원에 기술된 마커는 대변 샘플에 대해 수행된 QUARTS 검정에 사용된다. 일부 실시양태에서, DNA 샘플을 생성하는 방법, 특히 소량(예를 들어, 100마이크로리터 미만, 60마이크로리터 미만)의 고도로 정제된 소량의 핵산을 포함하고 DNA 샘플을 테스트하는 데 사용되는 검정(예를 들어, PCR, INVADER, QuARTS 검정 등)을 저해하는 물질이 실질적으로 및/또는 효과적으로 없는 DNA 샘플을 생성하는 방법이 제공된다. 이러한 DNA 샘플은 환자로부터 채취한 샘플에 존재하는 유전자, 유전자 변이체(예를 들어, 대립 유전자) 또는 유전자 변형(gene modification)(예를 들어, 메틸화)의 존재를 정성 검출하거나 그 활성, 발현 또는 양을 정량 측정하는 진단 검정에 사용된다. 예를 들어, 일부 암은 특정 돌연변이 대립 유전자 또는 특정 메틸화 상태의 존재와 상관관계가 있으며, 따라서 이러한 돌연변이 대립 유전자 또는 메틸화 상태를 검출 및/또는 정량화하면 암의 진단 및 치료에 예측 가치가 있다. 많은 귀중한 유전자 마커가 샘플에 극히 적은 양으로 존재하며 이러한 마커를 생성하는 많은 이벤트는 드물다. 결과적으로, PCR과 같은 민감한 검출 방법조차도 검정의 검출 임계값을 충족하거나 대체하기에 충분한 적은 양의 표적을 제공하기 위해 많은 양의 DNA가 필요하다. 더욱이, 이러한 적은 양의 억제 물질의 존재는 이러한 적은 양의 표적을 검출하기 위한 이러한 검정의 정확성과 정밀도를 손상시킨다. 따

라서 이러한 DNA 샘플을 생산하기 위해 부피 및 농도의 필수 관리를 제공하는 방법이 본원에 제공된다.

[0293] 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액, 혈청, 백혈구, 혈장 또는 타액을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 이러한 샘플은 당업자에게 명백한 바와 같이 당해 분야에 공지된 임의의 수의 수단에 의해 취득될 수 있다. 무세포 또는 실질적으로 무세포 샘플은 원심분리 및 여과를 포함하나 이에 제한되지 않는 당해 분야의 기술자에게 공지된 다양한 기술을 샘플에 적용함으로써 취득할 수 있다. 샘플을 취득하기 위해 침습적 기술을 사용하지 않는 것이 일반적으로 바람직하지만, 조직 균질물, 조직 절편 및 생검 표본과 같은 샘플을 취득하는 것이 여전히 바람직할 수 있다. 이 기술은 샘플을 준비하고 테스트를 위한 핵산을 제공하는 데 사용되는 방법에 제한되지 않는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, DNA는, 예를 들어, 미국 특허 제8,808,990호 및 제9,169,511호, 및 WO 2012/155072에 기술된 바와 같은 직접 유전자 포획을 이용하여 또는 관련 방법에 의해 대변 샘플에서 또는 혈액 또는 혈장 샘플에서 단리된다.

[0294] 마커 분석은 하나의 테스트 샘플 내에서 추가 마커를 사용하여 개별적으로 또는 동시에 수행할 수 있다. 예를 들어, 여러 샘플을 효율적으로 처리하고 잠재적으로 더 큰 진단 및/또는 예후 정확도를 제공하기 위해 여러 마커를 하나의 테스트로 결합할 수 있다. 또한, 당해 분야의 기술자는 동일한 대상체로부터 여러 샘플을 (예를 들어, 연속인 시점에서) 테스트하는 값을 인식할 것이다. 이러한 일련의 샘플 테스트를 통해 시간에 따른 마커 메틸화 상태의 변화를 식별할 수 있다. 메틸화 상태의 변화 및 메틸화 상태 변화의 부재는 질병 정도에 대한 유용한 정보를 제공할 수 있는데, 여기에는 이벤트 발생 후 대략적인 시간, 구체 가능한 조직의 존재 및 양, 약물 요법의 적절성, 다양한 요법의 효과 및 미래 이벤트의 위험을 포함하여 대상체의 결과 식별을 식별하는 것이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 바이오마커 분석은 다양한 물리적 형식으로 수행할 수 있다. 예를 들어, 마이크로타이터 플레이트 또는 자동화를 사용하여 많은 수의 테스트 샘플을 쉽게 처리할 수 있다. 대안으로 단일 샘플 형식을 개발하여, 예를 들어, 외래 수송 또는 응급실 설정으로 적시에 즉각적인 치료 및 진단을 수행할 수 있다.

[0295] 상기 기술의 실시양태는 키트 형태로 제공되는 것이 고려된다. 키트는 본원에 기술된 조성물, 장치, 기구 등의 실시양태, 및 키트 사용 설명서를 포함한다. 이러한 설명서는 샘플에서 분석물을 준비하기 위해, 예를 들어, 샘플을 수집하고 샘플에서 핵산을 준비하기 위해 적절한 방법을 설명한다. 키트의 개별 구성 요소는 적절한 용기 및 포장(예를 들어, 바이알, 상자, 블리스터 팩, 앰플, 병(jar), 병(bottle), 튜브 등)에 포장되고 구성 요소는 편리한 보관, 배송 및/또는 키트 사용자에게 의한 사용을 위해 적절한 용기(예를 들어, 상자 또는 상자들)에 함께 포장된다. 액체 구성 요소(예를 들어, 완충액)는 사용자에게 의해 재구성될 동결 건조된 형태로 제공될 수 있음을 이해한다. 키트는 키트의 성능을 평가, 검증 및/또는 보장하기 위한 대조군 또는 기준을 포함할 수 있다. 예를 들어, 샘플에 존재하는 핵산의 양을 검정하기 위한 키트는 비교를 위한 동일한 또는 다른 핵산의 알려진 농도를 포함하는 대조군과, 일부 실시양태에서는 대조군 핵산에 특이적인 검출 시약(예를 들어, 프라이머)을 포함할 수 있다. 키트는 임상 환경에서 사용하기에 적합하며, 일부 양태에서는 사용자의 집에서 사용하기에 적합하다. 키트의 구성 요소는 일부 실시양태에서 샘플로부터 핵산 용액을 준비하기 위한 시스템의 기능을 제공한다. 일부 실시양태에서, 시스템의 특정 구성 요소는 사용자에게 의해 제공된다.

[0296] **방법**

[0297] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0298] 1) 대상체로부터 취득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 AFF3, AIM1_A, AMIGO3_A, BMP4_B, C17orf107_A, C1orf70_B, C5orf52, CLDN7, DIDO1_A, EEF1A2, EMX2OS, FEV, FKBP11_A, GDF6, GDF7_A, JSRP1_A, KCTD15_A, KLHL21, LRRC8D_A, NBPF8, MAX.chr10.130339363-130339534, MAX.chr10.22624479-22624553, MAX.chr14.103021656-103021718, MAX.chr8.145103829-145103992, MAX.chr8.145104263-145104422, MDFI_B, MIAT_A, MMP23B, NDRG2, OBSCN_A, PCOLCE, PYCARD, SEPT9_B, SLC6A3_A, SLC8A3_B, SQSTM1, VILL, ZNF302, ZNF323_A, ZNF506, 및 ZNF90으로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0299] 2) EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0300] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0301] 1) 대상체로부터 취득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 EMX2OS, CYTH2, C17orf107_A, DIDO1_A, GDF6, NBPF8, MAX.chr14.103021656-103021718, JSRP1_A, GATA2_B, 및

SFMBT2_B로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0302] 2) EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0303] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0304] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 MPZ_A로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0305] 2) EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0306] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0307] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 EMX20S, CYTH2, NBPF8, MAX.chr10.22624479-22624553으로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0308] 2) EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0309] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다 :

[0310] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 백혈구 샘플, 혈청 샘플)로부터 분리된 게놈 DNA)을 ANKRD35, ARL5C, ARRB1, BCL2L11_A, BCL2L11_B, BCL2L11_C, BZRAP1, C1orf54, C17orf101, C6orf132, CACNA2D4, DEDD2, EPS15L1, FAIM2, FAM125B, FAM189B, FAM78A, FOXP4, GYPC_A, GYPC_B, IFFO1_A, IFFO1_B, ITPKA, KLF16, LIMD2, LOC389333, LOC440925_A, LOC646278, LYL1, LYPLAL1, MAX.chr11.32355226-32355251, MAX.chr14.102172621-102172686, MAX.chr14.105512122-105512239, MAX.chr15.95128144-95128248, MAX.chr16.11327016-11327312, MAX.chr3.187676577-187676668, MAX.chr4.174430676-174430847, MAX.chr8.145900783-145900914, MAX.chr8.80804237-80804301, N4BP3, NCOR2, NFATC1_A, NFATC1_B, NKX2-6, NR2F6, OSM, PALLD_C, PIK3CD, PRKAR1B, RAD52, STX16_A, SUCLG2, TNFRSF1B, TNFRSF4, ZDHHC18, 및 ZNF671_A로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0311] 2) EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0312] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0313] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 DIDO1_A, NDRG4, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, EMX20S, SEPT9_B, NBPF8, EEF1A2, AIM1_A, BMP4_B, MAX.chr8.145103829-145103992, OBSCN, PYCARD, GDF6, MDFI_B, MIAT_A, SCL8A3, ZNF323_A, SQSTM1, AFF3, C1orf70, GDF7_A, JSRP1_A, LRRC8D_A, FEV, 및 MAX.chr8.145104263-145104422로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0314] 2) 투명 세포 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0315] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0316] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 ZNF323_A, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, DIDO1_A, MDFI_B, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, SEPT9_B, 및 STX16_A로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

- [0317] 2) 투명 세포 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.
- [0318] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0319] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MDFI_B, GDF7_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, SEPT9_B, EEF1A2, LRRC41_C, VILL, 및 MPZ_A로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및
- [0320] 2) 투명 세포 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.
- [0321] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0322] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 OBSCN_B로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및
- [0323] 2) 투명 세포 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.
- [0324] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다 :
- [0325] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 백혈구 샘플, 혈청 샘플)로부터 분리된 게놈 DNA)을 SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, MDFI_B, DLL4, GDF7_A, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2, MMP23B, EMX2OS, MAX.chr17.73073716-73073814, NBPF8, SEPT9_B, LOC440925_A, STX16_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, 및 NFIC로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및
- [0326] 2) 투명 세포 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.
- [0327] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0328] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 EMX2OS, DIDO1_A, SBN02, AMIG03_A, PCOLCE, CLDN7, CYTH2, OBSCN_A, AHS2, DLL4, EMX2, MAX.chr14.74100620-74100870, LRRC4, PPP2R5C_A, SQSTM1, MAX.chr17.73073716-73073814, CYP11A1, ACOXL_A, 및 AIM1_B로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및
- [0329] 2) 암육종 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.
- [0330] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0331] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 EMX2OS, 및 LRRC34로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및
- [0332] 2) 암육종 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.
- [0333] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0334] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 ZNF506, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS,

NBPF8, 및 VILL로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0335] 2) 암육종증 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0336] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0337] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 TRH, MAX.chr7:104624386-104624529, EMX20S, DIDO1_B, 및 ST3GAL2_B로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0338] 2) 암육종증 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0339] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다 :

[0340] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 백혈구 샘플, 혈청 샘플)로부터 분리된 게놈 DNA)을 SFMBT2_B, SMTN, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, EMX20S, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, 및 VILL로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0341] 2) 암육종증 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0342] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0343] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 EMX20S, KANK1, C1orf70_B, AMIG03_A, DIDO1_A, LRRC41_C, NFIC, FKBP11_A, C17orf107_A, SMTN, LRRC41_B, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr7.104624356-104624730, MIAT_B로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0344] 2) 장액성 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0345] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0346] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 MAX.chr7.104624356-104624730, EMX20S, 및 LRRC41_C로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0347] 2) 장액성 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0348] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0349] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, EMX20S, LRRC41_C, 및 VILL로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0350] 2) 장액성 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0351] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0352] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 EMX20S, 및 LRRC41_D로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커

내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0353] 2) 장액성 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0354] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다 :

[0355] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 백혈구 샘플, 혈청 샘플)로부터 분리된 게놈 DNA)을 SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, CYP11A1, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, GDF6, DLL4, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MIAT_B, KANK1, EMX20S, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, NFIC, VILL, MPZ_A로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0356] 2) 장액성 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0357] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0358] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 MAX.chr10.130339363-130339534, SFMBT2_C, CYTH2, SLC6A3, VILL, EMX20S, MAX.chr10.22624479-22624553, GDF6, ZNF90, ZNF506, JSRP1_A, c5orf52, SFMBT2_B, NBPF8, RHBDL1_A, DIDO1_A, KANK1, 및 GATA2_B로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0359] 2) 자궁내막양 EC 1 등급을 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0360] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0361] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, SBNO2, NBPF8, 및 VILL로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0362] 2) 자궁내막양 EC 2등급을 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0363] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0364] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 MPZ_A로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0365] 2) 자궁내막양 EC 3등급을 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

[0366] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다 :

[0367] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 혈액 샘플(예를 들어, 혈장 샘플, 전혈 샘플, 백혈구 샘플, 혈청 샘플)로부터 분리된 게놈 DNA)을 SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, KANK1, SBNO2, c5orf52, EMX206, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, VILL, 및 MPZ_A로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및

[0368] 2) 자궁내막양 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.

- [0369] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0370] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 TSPYL5, TRH, JAM3, FAM19A5, PTGDR, SFMBT2_E, JSRP1_B, 및 ARL5C로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및
- [0371] 2) 자궁내막양 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.
- [0372] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0373] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 TSPYL5, MPZ_B, TRH, CNTN4, FAM19A5, GLT1D1, RYR2_F, PTGDR, EMX2OS, MAX.chr10:22624470-22624553, SPDYA_B, SFMBT2_E, 및 JSRP1_B로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및
- [0374] 2) 자궁내막양 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.
- [0375] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0376] 1) 대상체로부터 수득한 핵산(예를 들어, 게놈 DNA, 예를 들어, 자궁내막 조직에서 분리된 게놈 DNA)을 TSPYL5, MPZ_B, TRH, 및 PTGDR로 이루어진 군으로부터 선택된 애너테이션을 갖는 염색체 영역으로부터 선택된 적어도 하나의 마커 내에서 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약과 접촉시키는 단계; 및
- [0377] 2) 자궁내막양 EC를 검출(예를 들어, 80% 이상의 민감도와 80% 이상의 특이성으로 제공됨)하는 단계.
- [0378] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0379] 1) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형하는 시약(예를 들어, 시약은 바이설파이트 시약, 메틸화 민감성 제한 효소 또는 메틸화 의존성 제한 효소이다)으로 처리하여 인간 개체의 생물학적 샘플에서 하나 이상의 유전자에 대한 메틸화 수준을 측정하는 단계로서, 상기 하나 이상의 유전자는 다음 그룹 중 하나에서 선택되는 단계:
- [0380] (i) AFF3, AIM1_A, AMIG03_A, BMP4_B, C17orf107_A, C1orf70_B, C5orf52, CLDN7, DIDO1_A, EEF1A2, EMX2OS, FEV, FKBP11_A, GDF6, GDF7_A, JSRP1_A, KCTD15_A, KLHL21, LRRC8D_A, NBPF8, MAX.chr10.130339363-130339534, MAX.chr10.22624479-22624553, MAX.chr14.103021656-103021718, MAX.chr8.145103829-145103992, MAX.chr8.145104263-145104422, MDFI_B, MIAT_A, MMP23B, NDRG2, OBSCN_A, PCOLCE, PYCARD, SEPT9_B, SLC6A3_A, SLC8A3_B, SQSTM1, VILL, ZNF302, ZNF323_A, ZNF506, 및 ZNF90;
- [0381] (ii) EMX2OS, CYTH2, C17orf107_A, DIDO1_A, GDF6, NBPF8, MAX.chr14.103021656-103021718, JSRP1_A, GATA2_B, 및 SFMBT2_B;
- [0382] (iii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 MPZ_A;
- [0383] (iv) EMX2OS, CYTH2, NBPF8, MAX.chr10.22624479-22624553; 및
- [0384] (v) ANKRD35, ARL5C, ARRB1, BCL2L11_A, BCL2L11_B, BCL2L11_C, BZRAP1, C16orf54, C17orf101, C6orf132, CACNA2D4, DEDD2, EPS15L1, FAIM2, FAM125B, FAM189B, FAM78A, FOXP4, GYPC_A, GYPC_B, IFFO1_A, IFFO1_B, ITPKA, KLF16, LIMD2, LOC389333, LOC440925_A, LOC646278, LYL1, LYPLAL1, MAX.chr11.32355226-32355251, MAX.chr14.102172621-102172686, MAX.chr14.105512122-105512239, MAX.chr15.95128144-95128248, MAX.chr16.11327016-11327312, MAX.chr3.187676577-187676668, MAX.chr4.174430676-174430847, MAX.chr8.145900783-145900914, MAX.chr8.80804237-80804301, N4BP3, NCOR2, NFATC1_A, NFATC1_B, NKX2-6, NR2F6, OSM, PALLD_C, PIK3CD, PRKAR1B, RAD52, STX16_A, SUCLG2, TNFRSF1B, TNFRSF4, ZDHHC18, 및 ZNF671_A;
- [0385] 2) 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 처리된 게놈 DNA를 증폭하는 단계; 및
- [0386] 3) 중합효소 연쇄 반응, 핵산 시퀀싱, 질량 분석법, 메틸화 특이적 뉴클레아제, 질량 기반 분리 및 표적 포획에

의해 상기 하나 이상의 유전자의 메틸화 수준을 결정하는 단계.

[0387] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0388] 1) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형하는 시약(예를 들어, 시약은 바이설파이트 시약, 메틸화 민감성 제한 효소 또는 메틸화 의존성 제한 효소이다)으로 처리하여 인간 개체의 생물학적 샘플에서 하나 이상의 유전자에 대한 메틸화 수준을 측정하는 단계로서, 상기 하나 이상의 유전자는 다음 그룹 중 하나에서 선택되는 단계:

[0389] (i) DIDO1_A, NDRG4, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, EMX2OS, SEPT9_B, NBPF8, EEF1A2, AIM1_A, BMP4_B, MAX.chr8.145103829-145103992, OBSCN, PYCARD, GDF6, MDFI_B, MIAT_A, SCL8A3, ZNF323_A, SQSTM1, AFF3, Clorf70, GDF7_A, JSRP1_A, LRRC8D_A, FEV, 및 MAX.chr8.145104263-145104422;

[0390] (ii) ZNF323_A, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, DIDO1_A, MDFI_B, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, SEPT9_B, 및 STX16_A;

[0391] (iii) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MDFI_B, GDF7_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, SEPT9_B, EEF1A2, LRRC41_C, VILL, 및 MPZ_A;

[0392] (iv) MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 OBSCN_B; 및

[0393] (v) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, MDFI_B, DLL4, GDF7_A, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2, MMP23B, EMX2OS, MAX.chr17.73073716-73073814, NBPF8, SEPT9_B, LOC440925_A, STX16_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, 및 NFIC;

[0394] 2) 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 처리된 게놈 DNA를 증폭하는 단계; 및

[0395] 3) 중합효소 연쇄 반응, 핵산 시퀀싱, 질량 분석법, 메틸화 특이적 뉴클레아제, 질량 기반 분리 및 표적 포획에 의해 상기 하나 이상의 유전자의 메틸화 수준을 결정하는 단계.

[0396] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0397] 1) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형하는 시약(예를 들어, 시약은 바이설파이트 시약, 메틸화 민감성 제한 효소 또는 메틸화 의존성 제한 효소이다)으로 처리하여 인간 개체의 생물학적 샘플에서 하나 이상의 유전자에 대한 메틸화 수준을 측정하는 단계로서, 상기 하나 이상의 유전자는 다음 그룹 중 하나에서 선택되는 단계:

[0398] (i) EMX2OS, DIDO1_A, SBN02, AMIG03_A, PCOLCE, CLDN7, CYTH2, OBSCN_A, AHS2, DLL4, EMX2, MAX.chr14.74100620-74100870, LRRC4, PPP2R5C_A, SQSTM1, MAX.chr17.73073716-73073814, CYP11A1, ACOXL_A, 및 AIM1_B;

[0399] (ii) EMX2OS, 및 LRRC34;

[0400] (iii) ZNF506, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 VILL;

[0401] (iv) TRH, MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 ST3GAL2_B; 및

[0402] (v) SFMBT2_B, SMTN, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, 및 VILL;

[0403] 2) 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 처리된 게놈 DNA를 증폭하는 단계; 및

[0404] 3) 중합효소 연쇄 반응, 핵산 시퀀싱, 질량 분석법, 메틸화 특이적 뉴클레아제, 질량 기반 분리 및 표적 포획에 의해 상기 하나 이상의 유전자의 메틸화 수준을 결정하는 단계.

[0405] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

- [0406] 1) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형하는 시약(예를 들어, 시약은 바이설파이트 시약, 메틸화 민감성 제한 효소 또는 메틸화 의존성 제한 효소이다)으로 처리하여 인간 개체의 생물학적 샘플에서 하나 이상의 유전자에 대한 메틸화 수준을 측정하는 단계로서, 상기 하나 이상의 유전자는 다음 그룹 중 하나에서 선택되는 단계:
- [0407] (i) EMX2OS, KANK1, Clorf70_B, AMIGO3_A, DIDO1_A, LRRC41_C, NFIC, FKBP11_A, C17orf107_A, SMTN, LRRC41_B, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr7.104624356-104624730, MIAT_B;
- [0408] (ii) MAX.chr7.104624356-104624730, EMX2OS, 및 LRRC41_C;
- [0409] (iii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, EMX2OS, LRRC41_C, 및 VILL;
- [0410] (iv) EMX2OS, 및 LRRC41_D; 및
- [0411] (v) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, CYP11A1, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, GDF6, DLL4, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MIAT_B, KANK1, EMX2OS, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, NFIC, VILL, MPZ_A;
- [0412] 2) 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 처리된 게놈 DNA를 증폭하는 단계; 및
- [0413] 3) 중합효소 연쇄 반응, 핵산 시퀀싱, 질량 분석법, 메틸화 특이적 뉴클레아제, 질량 기반 분리 및 표적 포획에 의해 상기 하나 이상의 유전자의 메틸화 수준을 결정하는 단계.
- [0414] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0415] 1) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형하는 시약(예를 들어, 시약은 바이설파이트 시약, 메틸화 민감성 제한 효소 또는 메틸화 의존성 제한 효소이다)으로 처리하여 인간 개체의 생물학적 샘플에서 하나 이상의 유전자에 대한 메틸화 수준을 측정하는 단계로서, 상기 하나 이상의 유전자는 다음 그룹 중 하나에서 선택되는 단계:
- [0416] (i) MAX.chr10.130339363-130339534, SFMBT2_C, CYTH2, SLC6A3, VILL, EMX2OS, MAX.chr10.22624479-22624553, GDF6, ZNF90, ZNF506, JSRP1_A, c5orf52, SFMBT2_B, NBPF8, RHBDL1_A, DIDO1_A, KANK1, 및 GATA2_B;
- [0417] (ii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, SBNO2, NBPF8, 및 VILL;
- [0418] (iii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 MPZ_A;
- [0419] (iv) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, KANK1, SBNO2, c5orf52, EMX206, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, VILL, 및 MPZ_A;
- [0420] (v) TSPYL5, TRH, JAM3, FAM19A5, PTGDR, SFMBT2_E, JSRP1_B, 및 ARL5C;
- [0421] (vi) TSPYL5, MPZ_B, TRH, CNTN4, FAM19A5, GLT1D1, RYR2_F, PTGDR, EMX2OS, MAX.chr10:22624470-22624553, SPDYA_B, SFMBT2_E, 및 JSRP1_B; 및
- [0422] (vii) TSPYL5, MPZ_B, TRH, 및 PTGDR.
- [0423] 2) 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 처리된 게놈 DNA를 증폭하는 단계; 및
- [0424] 3) 중합효소 연쇄 반응, 핵산 시퀀싱, 질량 분석법, 메틸화 특이적 뉴클레아제, 질량 기반 분리 및 표적 포획에 의해 상기 하나 이상의 유전자의 메틸화 수준을 결정하는 단계.
- [0425] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0426] 1) 샘플의 DNA에서 적어도 하나의 메틸화 마커 유전자의 양을 측정하는 단계로서, 상기 하나 이상의 유전자는 다음 그룹 중 하나에서 선택되는 단계:

- [0427] (i) AFF3, AIM1_A, AMIG03_A, BMP4_B, C17orf107_A, C1orf70_B, C5orf52, CLDN7, DIDO1_A, EEF1A2, EMX2OS, FEV, FKBP11_A, GDF6, GDF7_A, JSRP1_A, KCTD15_A, KLHL21, LRRC8D_A, NBPF8, MAX.chr10.130339363-130339534, MAX.chr10.22624479-22624553, MAX.chr14.103021656-103021718, MAX.chr8.145103829-145103992, MAX.chr8.145104263-145104422, MDFI_B, MIAT_A, MMP23B, NDRG2, OBSCN_A, PCOLCE, PYCARD, SEPT9_B, SLC6A3_A, SLC8A3_B, SQSTM1, VILL, ZNF302, ZNF323_A, ZNF506, 및 ZNF90;
- [0428] (ii) EMX2OS, CYTH2, C17orf107_A, DIDO1_A, GDF6, NBPF8, MAX.chr14.103021656-103021718, JSRP1_A, GATA2_B, 및 SFMBT2_B;
- [0429] (iii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 MPZ_A;
- [0430] (iv) EMX2OS, CYTH2, NBPF8, MAX.chr10.22624479-22624553; 및
- [0431] (v) ANKRD35, ARL5C, ARRB1, BCL2L11_A, BCL2L11_B, BCL2L11_C, BZRAP1, C16orf54, C17orf101, C6orf132, CACNA2D4, DEDD2, EPS15L1, FAIM2, FAM125B, FAM189B, FAM78A, FOXP4, GYPC_A, GYPC_B, IFFO1_A, IFFO1_B, ITPKA, KLF16, LIMD2, LOC389333, LOC440925_A, LOC646278, LYL1, LYPLAL1, MAX.chr11.32355226-32355251, MAX.chr14.102172621-102172686, MAX.chr14.105512122-105512239, MAX.chr15.95128144-95128248, MAX.chr16.11327016-11327312, MAX.chr3.187676577-187676668, MAX.chr4.174430676-174430847, MAX.chr8.145900783-145900914, MAX.chr8.80804237-80804301, N4BP3, NCOR2, NFATC1_A, NFATC1_B, NKX2-6, NR2F6, OSM, PALLD_C, PIK3CD, PRKAR1B, RAD52, STX16_A, SUCLG2, TNFRSF1B, TNFRSF4, ZDHHC18, 및 ZNF671_A;
- [0432] 2) 상기 DNA에서 적어도 하나의 기준 마커의 양을 측정하는 단계; 및
- [0433] 3) 상기 DNA에서 측정된 적어도 하나의 메틸화 마커 유전자의 양에 대한 값을 상기 DNA에서 측정된 기준 마커 유전자의 양에 대한 백분율로 계산하는 단계로서, 상기 값은 상기 샘플에서 측정된 적어도 하나의 메틸화 마커 DNA의 양을 나타내는 단계.
- [0434] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0435] 1) 샘플의 DNA에서 적어도 하나의 메틸화 마커 유전자의 양을 측정하는 단계로서, 상기 하나 이상의 유전자는 다음 그룹 중 하나에서 선택되는 단계:
- [0436] (i) DIDO1_A, NDRG4, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, EMX2OS, SEPT9_B, NBPF8, EEF1A2, AIM1_A, BMP4_B, MAX.chr8.145103829-145103992, OBSCN, PYCARD, GDF6, MDFI_B, MIAT_A, SCL8A3, ZNF323_A, SQSTM1, AFF3, C1orf70, GDF7_A, JSRP1_A, LRRC8D_A, FEV, 및 MAX.chr8.145104263-145104422;
- [0437] (ii) ZNF323_A, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, DIDO1_A, MDFI_B, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, SEPT9_B, 및 STX16_A;
- [0438] (iii) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MDFI_B, GDF7_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, SEPT9_B, EEF1A2, LRRC41_C, VILL, 및 MPZ_A;
- [0439] (iv) MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 OBSCN_B; 및
- [0440] (v) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, MDFI_B, DLL4, GDF7_A, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2, MMP23B, EMX2OS, MAX.chr17.73073716-73073814, NBPF8, SEPT9_B, LOC440925_A, STX16_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, 및 NFIC;
- [0441] 2) 상기 DNA에서 적어도 하나의 기준 마커의 양을 측정하는 단계; 및
- [0442] 3) 상기 DNA에서 측정된 적어도 하나의 메틸화 마커 유전자의 양에 대한 값을 상기 DNA에서 측정된 기준 마커 유전자의 양에 대한 백분율로 계산하는 단계로서, 상기 값은 상기 샘플에서 측정된 적어도 하나의 메틸화 마커 DNA의 양을 나타내는 단계.
- [0443] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

- [0444] 1) 샘플의 DNA에서 적어도 하나의 메틸화 마커 유전자의 양을 측정하는 단계로서, 상기 하나 이상의 유전자는 다음 그룹 중 하나에서 선택되는 단계:
- [0445] (i) EMX2OS, DIDO1_A, SBNO2, AMIGO3_A, PCOLCE, CLDN7, CYTH2, OBSCN_A, AHS2, DLL4, EMX2, MAX.chr14.74100620-74100870, LRRC4, PPP2R5C_A, SQSTM1, MAX.chr17.73073716-73073814, CYP11A1, ACOXL_A, 및 AIM1_B;
- [0446] (ii) EMX2OS, 및 LRRC34;
- [0447] (iii) ZNF506, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 VILL;
- [0448] (iv) TRH, MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 ST3GAL2_B; 및
- [0449] (v) SFMBT2_B, SMTN, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, 및 VILL;
- [0450] 2) 상기 DNA에서 적어도 하나의 기준 마커의 양을 측정하는 단계; 및
- [0451] 3) 상기 DNA에서 측정된 적어도 하나의 메틸화 마커 유전자의 양에 대한 값을 상기 DNA에서 측정된 기준 마커 유전자의 양에 대한 백분율로 계산하는 단계로서, 상기 값은 상기 샘플에서 측정된 적어도 하나의 메틸화 마커 DNA의 양을 나타내는 단계.
- [0452] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0453] 1) 샘플의 DNA에서 적어도 하나의 메틸화 마커 유전자의 양을 측정하는 단계로서, 상기 하나 이상의 유전자는 다음 그룹 중 하나에서 선택되는 단계:
- [0454] (i) EMX2OS, KANK1, Clorf70_B, AMIGO3_A, DIDO1_A, LRRC41_C, NFIC, FKBP11_A, C17orf107_A, SMTN, LRRC41_B, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr7.104624356-104624730, MIAT_B;
- [0455] (ii) MAX.chr7.104624356-104624730, EMX2OS, 및 LRRC41_C;
- [0456] (iii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, EMX2OS, LRRC41_C, 및 VILL;
- [0457] (iv) EMX2OS, 및 LRRC41_D; 및
- [0458] (v) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, CYP11A1, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, GDF6, DLL4, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MIAT_B, KANK1, EMX2OS, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, NFIC, VILL, MPZ_A;
- [0459] 2) 상기 DNA에서 적어도 하나의 기준 마커의 양을 측정하는 단계; 및
- [0460] 3) 상기 DNA에서 측정된 적어도 하나의 메틸화 마커 유전자의 양에 대한 값을 상기 DNA에서 측정된 기준 마커 유전자의 양에 대한 백분율로 계산하는 단계로서, 상기 값은 상기 샘플에서 측정된 적어도 하나의 메틸화 마커 DNA의 양을 나타내는 단계.
- [0461] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0462] 1) 샘플의 DNA에서 적어도 하나의 메틸화 마커 유전자의 양을 측정하는 단계로서, 상기 하나 이상의 유전자는 다음 그룹 중 하나에서 선택되는 단계:
- [0463] (i) MAX.chr10.130339363-130339534, SFMBT2_C, CYTH2, SLC6A3, VILL, EMX2OS, MAX.chr10.22624479-22624553, GDF6, ZNF90, ZNF506, JSRP1_A, c5orf52, SFMBT2_B, NBPF8, RHBDL1_A, DIDO1_A, KANK1, 및 GATA2_B;
- [0464] (ii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, SBNO2, NBPF8, 및 VILL;
- [0465] (iii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 MPZ_A;

- [0466] (iv) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, KANK1, SBN02, c5orf52, EMX206, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, VILL, 및 MPZ_A;
- [0467] (v) TSPYL5, TRH, JAM3, FAM19A5, PTGDR, SFMBT2_E, JSRP1_B, 및 ARL5C;
- [0468] (vi) TSPYL5, MPZ_B, TRH, CNTN4, FAM19A5, GLT1D1, RYR2_F, PTGDR, EMX20S, MAX.chr10:22624470-22624553, SPDYA_B, SFMBT2_E, 및 JSRP1_B; 및
- [0469] (vii) TSPYL5, MPZ_B, TRH, 및 PTGDR;
- [0470] 2) 상기 DNA에서 적어도 하나의 기준 마커의 양을 측정하는 단계; 및
- [0471] 3) 상기 DNA에서 측정된 적어도 하나의 메틸화 마커 유전자의 양에 대한 값을 상기 DNA에서 측정된 기준 마커 유전자의 양에 대한 백분율로 계산하는 단계로서, 상기 값은 상기 샘플에서 측정된 적어도 하나의 메틸화 마커 DNA의 양을 나타내는 단계.
- [0472] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0473] 1) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형할 수 있는 시약(예를 들어, 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이설파이트 시약)인 바이설파이트로 처리하여 인간 개체의 생물학적 샘플에서 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 단계;
- [0474] 2) 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 변형된 게놈 DNA를 증폭하는 단계; 및
- [0475] 3) 메틸화 특이적 PCR, 정량 메틸화 특이적 PCR, 메틸화 민감성 DNA 제한 효소 분석, 정량 바이설파이트 피로시퀀싱 또는 바이설파이트 게놈 시퀀싱 PCR에 의해 상기 CpG 부위의 메틸화 수준을 결정하는 단계;
- [0476] 여기서 상기 하나 이상의 유전자는 다음 그룹 중 하나에서 선택된다:
- [0477] (i) AFF3, AIM1_A, AMIG03_A, BMP4_B, C17orf107_A, C1orf70_B, C5orf52, CLDN7, DIDO1_A, EEF1A2, EMX20S, FEV, FKBP11_A, GDF6, GDF7_A, JSRP1_A, KCTD15_A, KLHL21, LRRC8D_A, NBPF8, MAX.chr10.130339363-130339534, MAX.chr10.22624479-22624553, MAX.chr14.103021656-103021718, MAX.chr8.145103829-145103992, MAX.chr8.145104263-145104422, MDFI_B, MIAT_A, MMP23B, NDRG2, OBSCN_A, PCOLCE, PYCARD, SEPT9_B, SLC6A3_A, SLC8A3_B, SQSTM1, VILL, ZNF302, ZNF323_A, ZNF506, 및 ZNF90;
- [0478] (ii) EMX20S, CYTH2, C17orf107_A, DIDO1_A, GDF6, NBPF8, MAX.chr14.103021656-103021718, JSRP1_A, GATA2_B, 및 SFMBT2_B;
- [0479] (iii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX20S, NBPF8, 및 MPZ_A;
- [0480] (iv) EMX20S, CYTH2, NBPF8, MAX.chr10.22624479-22624553; 및
- [0481] (v) ANKRD35, ARL5C, ARRB1, BCL2L11_A, BCL2L11_B, BCL2L11_C, BZRAP1, C16orf54, C17orf101, C6orf132, CACNA2D4, DEDD2, EPS15L1, FAIM2, FAM125B, FAM189B, FAM78A, FOXP4, GYPC_A, GYPC_B, IFFO1_A, IFFO1_B, ITPKA, KLF16, LIMD2, LOC389333, LOC440925_A, LOC646278, LYL1, LYPLAL1, MAX.chr11.32355226-32355251, MAX.chr14.102172621-102172686, MAX.chr14.105512122-105512239, MAX.chr15.95128144-95128248, MAX.chr16.11327016-11327312, MAX.chr3.187676577-187676668, MAX.chr4.174430676-174430847, MAX.chr8.145900783-145900914, MAX.chr8.80804237-80804301, N4BP3, NCOR2, NFATC1_A, NFATC1_B, NKX2-6, NR2F6, OSM, PALLD_C, PIK3CD, PRKAR1B, RAD52, STX16_A, SUCLG2, TNFRSF1B, TNFRSF4, ZDHHC18, 및 ZNF671_A.
- [0482] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0483] 1) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형할 수 있는 시약(예를 들어, 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이설파이트 시약)인 바이설파이트로 처리하여 인간 개체의 생물학적 샘플에서 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 단계;
- [0484] 2) 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 변형된 게놈 DNA를 증폭하는 단계; 및

- [0485] 3) 메틸화 특이적 PCR, 정량 메틸화 특이적 PCR, 메틸화 민감성 DNA 제한 효소 분석, 정량 바이설파이트 피로시퀀싱 또는 바이설파이트 게놈 시퀀싱 PCR에 의해 상기 CpG 부위의 메틸화 수준을 결정하는 단계;
- [0486] 여기서 상기 하나 이상의 유전자는 다음 그룹 중 하나에서 선택된다:
- [0487] (i) DIDO1_A, NDRG4, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, EMX2OS, SEPT9_B, NBPF8, EEF1A2, AIM1_A, BMP4_B, MAX.chr8.145103829-145103992, OBSCN, PYCARD, GDF6, MDFI_B, MIAT_A, SCL8A3, ZNF323_A, SQSTM1, AFF3, C1orf70, GDF7_A, JSRP1_A, LRRC8D_A, FEV, 및 MAX.chr8.145104263-145104422;
- [0488] (ii) ZNF323_A, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, DIDO1_A, MDFI_B, MAX.chr14.103021656-103021718, MMP23B, SEPT9_B, 및 STX16_A;
- [0489] (iii) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, MDFI_B, GDF7_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, SEPT9_B, EEF1A2, LRRC41_C, VILL, 및 MPZ_A;
- [0490] (iv) MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 OBSCN_B; 및
- [0491] (v) SFMBT2_B, SQSTM1, ZNF323_A, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, NDRG2, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, MDFI_B, DLL4, GDF7_A, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, EMX2, MMP23B, EMX2OS, MAX.chr17.73073716-73073814, NBPF8, SEPT9_B, LOC440925_A, STX16_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, 및 NFIC.
- [0492] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0493] 1) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형할 수 있는 시약(예를 들어, 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이설파이트 시약)인 바이설파이트로 처리하여 인간 개체의 생물학적 샘플에서 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 단계;
- [0494] 2) 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 변형된 게놈 DNA를 증폭하는 단계; 및
- [0495] 3) 메틸화 특이적 PCR, 정량 메틸화 특이적 PCR, 메틸화 민감성 DNA 제한 효소 분석, 정량 바이설파이트 피로시퀀싱 또는 바이설파이트 게놈 시퀀싱 PCR에 의해 상기 CpG 부위의 메틸화 수준을 결정하는 단계;
- [0496] 여기서 상기 하나 이상의 유전자는 다음 그룹 중 하나에서 선택된다:
- [0497] (i) EMX2OS, DIDO1_A, SBNO2, AMIGO3_A, PCOLCE, CLDN7, CYTH2, OBSCN_A, AHS2, DLL4, EMX2, MAX.chr14.74100620-74100870, LRRC4, PPP2R5C_A, SQSTM1, MAX.chr17.73073716-73073814, CYP11A1, ACOXL_A, 및 AIM1_B;
- [0498] (ii) EMX2OS, 및 LRRC34;
- [0499] (iii) ZNF506, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 VILL;
- [0500] (iv) TRH, MAX.chr7:104624386-104624529, EMX2OS, DIDO1_B, 및 ST3GAL2_B; 및
- [0501] (v) SFMBT2_B, SMTN, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, CYP11A1, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, DIDO1_A, GDF6, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, EMX2OS, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, 및 VILL.
- [0502] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0503] 1) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형할 수 있는 시약(예를 들어, 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이설파이트 시약)인 바이설파이트로 처리하여 인간 개체의 생물학적 샘플에서 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 단계;
- [0504] 2) 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 변형된 게놈 DNA를 증폭하는 단계; 및
- [0505] 3) 메틸화 특이적 PCR, 정량 메틸화 특이적 PCR, 메틸화 민감성 DNA 제한 효소 분석, 정량 바이설파이트 피로시

퀵싱 또는 바이설파이트 게놈 시퀀싱 PCR에 의해 상기 CpG 부위의 메틸화 수준을 결정하는 단계;

- [0506] 여기서 상기 하나 이상의 유전자는 다음 그룹 중 하나에서 선택된다:
- [0507] (i) EMX2OS, KANK1, Clorf70_B, AMIGO3_A, DIDO1_A, LRRC41_C, NFIC, FKBP11_A, C17orf107_A, SMTN, LRRC41_B, LRRC8D_A, OBSCN_A, MAX.chr7.104624356-104624730, MIAT_B;
- [0508] (ii) MAX.chr7.104624356-104624730, EMX2OS, 및 LRRC41_C;
- [0509] (iii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, LRRC8D_A, OBSCN_A, DIDO1_A, EMX2OS, LRRC41_C, 및 VILL;
- [0510] (iv) EMX2OS, 및 LRRC41_D; 및
- [0511] (v) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, MAX.chr7.104624356-104624730, CYP11A1, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, GDGF6, DLL4, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MIAT_B, KANK1, EMX2OS, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, EEF1A2, FEV, LRRC41_C, NFIC, VILL, MPZ_A.
- [0512] 상기 기술의 일부 실시양태에서, 다음 단계를 포함하는 방법이 제공된다:
- [0513] 1) 인간 개체의 생물학적 샘플의 게놈 DNA를 메틸화 특이적 방식으로 DNA를 변형할 수 있는 시약(예를 들어, 메틸화 민감성 제한 효소, 메틸화 의존성 제한 효소 및 바이설파이트 시약)인 바이설파이트로 처리하여 인간 개체의 생물학적 샘플에서 하나 이상의 유전자에 대한 CpG 부위의 메틸화 수준을 측정하는 단계;
- [0514] 2) 선택된 하나 이상의 유전자에 대한 프라이머 세트를 사용하여 변형된 게놈 DNA를 증폭하는 단계; 및
- [0515] 3) 메틸화 특이적 PCR, 정량 메틸화 특이적 PCR, 메틸화 민감성 DNA 제한 효소 분석, 정량 바이설파이트 피로시퀀싱 또는 바이설파이트 게놈 시퀀싱 PCR에 의해 상기 CpG 부위의 메틸화 수준을 결정하는 단계;
- [0516] 여기서 상기 하나 이상의 유전자는 다음 그룹 중 하나에서 선택된다:
- [0517] (i) MAX.chr10.130339363-130339534, SFMBT2_C, CYTH2, SLC6A3, VILL, EMX2OS, MAX.chr10.22624479-22624553, GDF6, ZNF90, ZNF506, JSRP1_A, c5orf52, SFMBT2_B, NBPF8, RHBDL1_A, DIDO1_A, KANK1, 및 GATA2_B;
- [0518] (ii) MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, DIDO1_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, SBNO2, NBPF8, 및 VILL;
- [0519] (iii) SFMBT2_B, ZNF90, MAX.chr8.145103829-145103992, CYTH2, MAX.chr8.145104263-145104422, OBSCN_A, MAX.chr10.22624479-22624553, JSRP1_A, EMX2OS, NBPF8, 및 MPZ_A;
- [0520] (iv) SFMBT2_B, SMTN, SQSTM1, ZNF506, ZNF90, CLDN7, LRRC41_B, FKBP11_A, MAX.chr8.145103829-145103992, AHS2, CYTH2, GATA2_B, LRRC8D_A, MAX.chr8.145104263-145104422, DIDO1_A, GDF6, MAX.chr10.130339363-130339534, DLL4, MAX.chr10.22624479-22624553, MIAT_A, PYCARD, BMP4_B, JSRP1_A, MAX.chr14.103021656-103021718, MIAT_B, KANK1, SBNO2, c5orf52, EMX206, LRRC34, NBPF8, LOC440925_A, ITPKA, NFIC, VILL, 및 MPZ_A;
- [0521] (v) TSPYL5, TRH, JAM3, FAM19A5, PTGDR, SFMBT2_E, JSRP1_B, 및 ARL5C;
- [0522] (vi) TSPYL5, MPZ_B, TRH, CNTN4, FAM19A5, GLT1D1, RYR2_F, PTGDR, EMX2OS, MAX.chr10:22624470-22624553, SPDYA_B, SFMBT2_E, 및 JSRP1_B; 및
- [0523] (vii) TSPYL5, MPZ_B, TRH, 및 PTGDR.
- [0524] 바람직하게는, 이러한 방법에 대한 민감도는 약 70% 내지 약 100%, 또는 약 80% 내지 약 90%, 또는 약 80% 내지 약 85%이다. 바람직하게는, 특이성은 약 70% 내지 약 100%, 또는 약 80% 내지 약 90%, 또는 약 80% 내지 약 85%이다.
- [0525] 게놈 DNA는 상업적으로 이용 가능한 키트의 사용을 포함하여 임의의 방법으로 단리할 수 있다. 간단히 말해서, 관심 DNA가 세포막에 의해 캡슐화되는 경우 생물학적 샘플은 효소적, 화학적 또는 기계적 수단에 의해 파괴되고 용해되어야 한다. 그런 다음 DNA 용액에서 단백질 및 기타 오염 물질을, 예를 들어, 단백질 분해 효소 K로 분해하여 제거할 수 있다. 그런 다음 게놈 DNA를 용액에서 회수한다. 이것은 염석, 유기 추출, 또는 고체상 지지체로의 DNA의 결합을 포함하는 다양한 방법에 의해 수행될 수 있다. 방법의 선택은 시간, 비용 및 필요한 DNA 양

을 포함하는 여러 요인의 영향을 받는다. 신생물 물질 또는 전종양 물질을 포함하는 모든 임상 샘플 유형, 예를 들어, 세포주, 조직학적 슬라이드, 생검, 파라핀 봉입된 조직, 체액, 대변, 유방 조직, 자궁내막 조직, 백혈구, 결장 유출물, 소변, 혈장, 혈청, 전혈, 단리된 혈액 세포, 혈액에서 단리된 세포 및 이들의 조합이 본 방법에 사용하기 적합하다.

- [0526] 상기 기술은 샘플을 준비하고 테스트를 위한 핵산을 제공하는 데 사용되는 방법에 제한되지 않는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, DNA는, 예를 들어, 미국 특허출원 제61/485386호에 기술된 바와 같은 직접 유전자 포획을 이용하여 또는 관련 방법으로 대변 샘플에서 또는 혈액 또는 혈장 샘플에서 단리된다.
- [0527] 그런 다음 게놈 DNA 샘플은 DMR을 포함하는 하나 이상의 마커(예를 들어, DMR 1-499, 예를 들어, 표 1, 8 및 21에 의해 제공되는 것) 내의 메틸화 CpG 디뉴클레오타이드와 메틸화되지 않은 CpG 디뉴클레오타이드를 구별하는 적어도 하나의 시약 또는 일련의 시약으로 처리된다.
- [0528] 일부 실시양태에서, 시약은 5' 위치에서 메틸화되지 않은 사이토신 염기를 우라실, 티민, 또는 혼성화 거동 측면에서 사이토신과 유사한 또 다른 염기로 전환한다. 그러나 일부 실시양태에서, 시약은 메틸화 민감성 제한 효소일 수 있다.
- [0529] 일부 실시양태에서, 게놈 DNA 샘플은 5' 위치에서 메틸화되지 않은 사이토신 염기가 우라실, 티민, 또는 혼성화 거동 측면에서 사이토신과 유사하지 않은 또 다른 염기로 전환되는 방식으로 처리된다. 일부 실시양태에서, 이 처리는 바이설파이트(아황산수소, 디설파이트)를 이용한 다음 알칼리성 가수분해로 수행된다.
- [0530] 그런 다음 처리된 핵산을 분석하여 표적 유전자 서열(DMR, 예를 들어, DMR 1-499, 예를 들어, 표 1, 8 및 21에 의해 제공되는 것으로부터 선택된 적어도 하나의 DMR을 포함하는 마커로부터의 적어도 하나의 유전자, 게놈 서열 또는 뉴클레오타이드)의 메틸화 상태를 결정한다. 분석 방법은 본원에 나열된 것들, 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 QuARTS 및 MSP를 포함하여 당해 분야에 공지된 것들로부터 선택될 수 있다.
- [0531] 비정상적인 메틸화, 더욱 구체적으로 DMR(예를 들어, DMR 1-499, 예를 들어, 표 1, 8 및 21에 의해 제공되는 것)을 포함하는 마커의 과메틸화는 EC 및/또는 EC 유형(예를 들어, 투명 세포 EC, 암육종종 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC)과 관련된다.
- [0532] 상기 기술은 EC와 관련된 모든 샘플의 분석에 관한 것이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 샘플은 환자로부터 수득한 조직 및/또는 생물학적 유체를 포함한다. 일부 실시양태에서, 샘플은 분비물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 샘플은 혈액, 혈청, 혈장, 위 분비물, 췌장액, 위장 생검 샘플, 유방 생검으로부터의 미세절개된 세포 및/또는 대변에서 회수된 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 샘플은 자궁막 조직을 포함한다. 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 샘플은 자궁내막, 유방, 간, 담관, 췌장, 위, 결장, 직장, 식도, 소장, 충수, 십이지장, 폴립, 담낭, 항문 및/또는 복막의 세포, 분비물 또는 조직을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 샘플은 세포액, 복수, 소변, 대변, 췌장액, 내시경 검사 중에 얻은 체액, 혈액, 점액 또는 타액을 포함한다. 일부 실시양태에서, 샘플은 대변 샘플이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 자궁내막 조직 샘플이다.
- [0533] 이러한 샘플은 당업자에게 명백한 바와 같이 당해 분야에 공지된 임의의 수의 수단에 의해 수득될 수 있다. 예를 들어, 소변 및 대변 샘플은 쉽게 얻을 수 있는 반면, 혈액, 복수, 혈청 또는 췌장액 샘플은, 예를 들어, 바늘과 주사기를 사용하여 비경구로 얻을 수 있다. 무세포 또는 실질적으로 무세포 샘플은 원심분리 및 여과를 포함하나 이에 제한되지 않는 당해 분야의 기술자에게 공지된 다양한 기술을 샘플에 적용함으로써 수득할 수 있다. 일반적으로 샘플을 수득하기 위해 침습적 기술을 사용하지 않는 것이 바람직하지만, 조직 균질물, 조직 절편 및 생검 표본과 같은 샘플을 수득하는 것이 여전히 바람직할 수 있다.
- [0534] 일부 실시양태에서, 본 기술은 환자(예를 들어, EC를 앓고 있거나 초기 단계 EC를 앓고 있거나 EC가 생길 수 있는 환자)(예를 들어, 하나 이상의 투명 세포 EC, 암육종종 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC를 앓고 있는 환자)를 치료하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 본원에 제공된 바와 같은 하나 이상의 DMR의 메틸화 상태를 결정하고 상기 메틸화 상태를 결정한 결과에 기초하여 상기 환자에게 치료를 투여하는 것을 포함한다. 상기 치료는 약제학적 화합물, 백신의 투여, 수술 수행, 환자 영상화, 다른 검사 수행일 수 있다. 바람직하게는, 상기 용도는 임상 스크리닝 방법, 예후 평가 방법, 치료 결과 모니터링 방법, 특정 치료적 치료에 가장 반응할 가능성이 높은 환자를 식별하는 방법, 환자 또는 대상체를 영상화하는 방법 및 약물 스크리닝 및 개발 방법에 있다.
- [0535] 본 기술의 일부 실시양태에서, 대상체의 EC를 진단하는 방법이 제공된다. 본원에 사용된 용어 "진단하는" 및 "진단"은 숙련된 기술자가 대상체가 주어진 질병 또는 병태를 앓고 있는지, 또는 주어진 질병 또는 병태가 미래에 생길 수 있는지를 추정하고 결정할 수도 있는 방법을 지칭한다. 숙련된 기술자는 종종 하나 이상의 진단 지

표, 예컨대 바이오마커(예를 들어, 본원에 개시된 DMR)에 기초하여 진단을 내리며, 이의 메틸화 상태는 병태의 존재, 중증도 또는 부재를 나타낸다.

- [0536] 진단과 함께 임상 암 예후는 암의 공격성과 종양 재발 가능성을 결정하여 가장 효과적인 치료법을 계획하는 것과 관련이 있다. 더 정확한 예후를 만들 수 있거나 암 발병의 잠재적 위험을 평가할 수 있다면 적절한 치료법을 선택하고 어떤 경우에는 환자에게 덜 심각한 치료법을 선택할 수 있다. 암 바이오마커의 평가(예를 들어, 메틸화 상태 결정)는 치료가 필요하지 않거나 제한적인 치료가 필요하지 않은 암 발병 위험이 낮거나 예후가 좋은 대상체를 더 집중적인 치료의 혜택을 받는 암에 걸리거나 재발할 가능성이 높은 대상체와 구분하는 데 유용하다.
- [0537] 이와 같이, 본원에 사용된 "진단하기" 또는 "진단"은 암 발병 위험을 결정하거나 예후를 결정하는 것을 추가로 포함하며, 이는 본원에 개시된 진단 바이오마커(예를 들어, DMR)의 측정에 기초하여 (의학적 치료 유무에 관계없이) 임상 결과의 예측, 적절한 치료(또는 치료가 효과적인지 여부), 또는 본 치료의 모니터링 및 잠재적으로 치료의 변경을 제공할 수 있다. 또한, 지금 개시되는 주제의 일부 실시양태에서, 진단 및/또는 예후를 용이하게 하기 위해 시간에 따른 바이오마커의 다중 결정이 이루어질 수 있다. 바이오마커의 시간적 변화는 임상 결과를 예측하고, EC의 진행을 모니터링하고, 암에 대한 적절한 치료의 효능을 모니터링하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 그러한 실시양태에서, 효과적인 치료 과정 동안 시간 경과에 따라 생물학적 샘플에서 본원에 개시된 하나 이상의 바이오마커(예를 들어, DMR)(및 잠재적으로 모니터링되는 경우 하나 이상의 추가 바이오마커(들))의 메틸화 상태의 변화를 기대할 수 있다.
- [0538] 지금 개시되는 주제는 일부 실시양태에서 대상체에서 암의 예방 또는 치료를 개시할지 또는 계속할지를 결정하는 방법을 추가로 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 방법은 대상체로부터 일정 기간 일련의 생물학적 샘플을 제공하는 단계; 상기 일련의 생물학적 샘플을 분석하여 각각의 생물학적 샘플에서 본원에 개시된 적어도 하나의 바이오마커의 메틸화 상태를 결정하는 단계; 및 상기 각각의 생물학적 샘플에서 하나 이상의 바이오마커의 메틸화 상태의 임의의 측정 가능한 변화를 비교하는 단계를 포함한다. 일정 기간 동안 바이오마커의 메틸화 상태의 임의의 변화는 암 발병 위험을 예측하고, 임상 결과를 예측하고, 암 예방 또는 치료를 시작 또는 계속할지 및 본 치료가 암을 효과적으로 치료하고 있는지를 결정하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 제1 시점은 치료 개시 전에 선택될 수 있고 제2 시점은 치료 개시 후 어느 시점에서 선택될 수 있다. 메틸화 상태는 서로 다른 시점에서 채취한 각 샘플에서 측정할 수 있으며 정성 및/또는 정량 차이를 기록할 수 있다. 다른 샘플로부터의 바이오마커 수준의 메틸화 상태의 변화는 EC 위험, 예후, 치료 효능 결정 및/또는 대상체에서 암의 진행과 상관될 수 있다.
- [0539] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 방법 및 조성물은, 예를 들어, 질병의 증상이 나타나기 전에 초기 단계에서 질병의 치료 또는 진단을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 방법 및 조성물은 임상 단계에서 질병의 치료 또는 진단을 위한 것이다.
- [0540] 언급된 바와 같이, 일부 실시양태에서, 하나 이상의 진단 또는 예후 바이오마커의 다중 결정이 이루어질 수 있고, 마커의 시간적 변화가 진단 또는 예후를 결정하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 진단 마커는 처음에 결정될 수 있고 두 번째에 다시 결정될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 처음에서 두 번째 시간까지 마커의 증가는 암의 특정 유형 또는 중증도의 진단 또는 주어진 예후일 수 있다. 마찬가지로, 처음에서 두 번째 시간까지 마커의 감소는 암의 특정 유형 또는 중증도 또는 주어진 예후를 나타낼 수 있다. 또한, 하나 이상의 마커의 변화 정도는 암의 중증도 및 향후 부작용과 관련될 수 있다. 숙련된 기술자는 특정 실시양태에서 여러 시점에서 동일한 바이오마커로 비교 측정을 수행할 수 있지만, 한 시점에서 주어진 바이오마커를 측정할 수 있고, 두 번째 시점에서 두 번째 바이오마커를 측정할 수 있으며, 이들 마커를 비교하여 진단 정보를 제공할 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0541] 본원에 사용된 "예후 결정"이라는 문구는 숙련된 기술자가 대상체에서 병태의 과정 또는 결과를 예측할 수 있는 방법을 의미한다. 용어 "예후"는 100% 정확도로 병태의 과정 또는 결과를 예측하는 능력을 의미하지 않으며, 심지어 주어진 과정 또는 결과가 바이오마커(예를 들어, DMR)의 메틸화 상태를 기반으로 어느 정도 예측 가능하게 발생할 가능성이 있음을 의미하지 않는다. 대신, 숙련된 기술자는 용어 "예후"가 특정 과정 또는 결과가 발생할 확률이 증가함을 의미한다는 것을 이해할 것이다; 즉, 해당 병태를 나타내지 않는 개체와 비교할 때 주어진 병태를 나타내는 대상체에서 특정 과정 또는 결과가 발생할 가능성이 더 크다. 예를 들어, 병태를 나타내지 않는(예를 들어, 하나 이상의 DMR의 정상 메틸화 상태를 갖는) 개체에서 주어진 결과(예를 들어, EC를 앓고 있음)의 변화 가능성은 매우 작을 수 있다.

- [0542] 일부 실시양태에서, 통계 분석은 예후 지표를 불리한 결과에 대한 소인과 연관시킨다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 암이 없는 환자로부터 수득한 정상 대조군 샘플에서와 다른 메틸화 상태는 통계적 유의 수준에 의해 결정된 대조군 샘플의 메틸화 상태와 더 유사한 수준을 갖는 대상체보다 암에 걸릴 가능성이 더 크다는 신호를 보낼 수 있다. 추가로, 기준선(예를 들어, "정상") 수준으로부터의 메틸화 상태의 변화는 대상 예후를 반영할 수 있고, 메틸화 상태의 변화 정도는 부작용의 심각성과 관련될 수 있다. 통계적 유의성은 종종 두 집단 이상을 비교하고 신뢰 구간 및/또는 p 값을 결정함으로써 결정된다. 예를 들어, 그 전체가 본원에 참조로 포함된 Dowdy 및 Wearden, *Statistics for Research*, John Wiley & Sons, New York, 1983 참조. 본 주제의 예시적인 신뢰 구간은 90%, 95%, 97.5%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9% 및 99.99%이고, 예시적인 p 값은 0.1, 0.05, 0.025, 0.02, 0.01, 0.005, 0.001 및 0.0001이다.
- [0543] 다른 실시양태에서, 본원에 개시된 예후 또는 진단 바이오마커(예를 들어, DMR)의 메틸화 상태 변화의 역치 정도가 확립될 수 있고, 생물학적 샘플에서 바이오마커의 메틸화 상태의 변화 정도가 메틸화 상태 변화의 역치 정도와 간단히 비교된다. 본원에 제공된 바이오마커에 대한 메틸화 상태의 바람직한 역치 변화는 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 50%, 약 75%, 약 100% 및 약 150%이다. 또 다른 실시양태에서, "노모그램(nomogram)"이 확립될 수 있으며, 이에 의해 예후 또는 진단 지표(바이오마커 또는 바이오마커의 조합)의 메틸화 상태가 주어진 결과에 대해 연관된 배치와 직접 관련된다. 숙련된 기술자는 개별 샘플 측정이 집단 평균이 아니라 참조되기 때문에 이 측정의 불확실성이 마커 농도의 불확실성과 동일하다는 것을 포함하여 두 숫자 값을 관련시키기 위해 이러한 노모그램을 사용하는 것에 대해 잘 알고 있다.
- [0544] 일부 실시양태에서, 대조군 샘플은 생물학적 샘플과 동시에 분석되어 생물학적 샘플에서 수득한 결과를 대조군 샘플에서 수득한 결과와 비교할 수 있다. 추가로, 생물학적 샘플에 대한 검정 결과를 비교할 수 있는 표준 곡선이 제공될 수 있음이 고려된다. 이러한 표준 곡선은 형광 표지가 사용되는 경우 검정 단위(예를 들어, 형광 신호 강도)의 함수로서 바이오마커의 메틸화 상태를 나타낸다. 여러 기증자로부터 채취한 샘플을 사용하여, 정상 조직에서 하나 이상의 바이오마커의 대조군 메틸화 상태에 대한 표준 곡선뿐만 아니라 화생(metaplasia) 또는 EC를 가진 기증자로부터 채취한 조직 내 하나 이상의 바이오마커의 "위험" 수준에 대한 표준 곡선을 제공할 수 있다. 상기 방법의 특정 실시양태에서, 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서 본원에 제공된 하나 이상의 DMR의 비정상적인 메틸화 상태를 확인하면 대상체가 화생을 갖는 것으로 인정된다. 상기 방법의 다른 실시양태에서, 대상체로부터 수득한 생물학적 샘플에서 이러한 바이오마커 중 하나 이상의 비정상적인 메틸화 상태의 검출은 대상체가 암을 갖는 것으로 인정된다.
- [0545] 마커 분석은 하나의 테스트 샘플 내에서 추가 마커를 사용하여 개별적으로 또는 동시에 수행할 수 있다. 예를 들어, 여러 마커를 하나의 테스트로 합하여 여러 샘플을 효율적으로 처리하고 잠재적으로 더 큰 진단 및/또는 예후 정확도를 제공할 수 있다. 또한, 당업자는 동일한 대상체로부터 여러 샘플을 (예를 들어, 연속적인 시점에서) 테스트하는 값을 인식할 것이다. 이러한 일련의 샘플 테스트를 통해 시간에 따른 마커 메틸화 상태의 변화를 확인할 수 있다. 메틸화 상태의 변화와 메틸화 상태의 변화 부재는 질병 상태에 대해 유용한 정보를 제공할 수 있는데, 는 이벤트 발생 후 대략적인 시간의 식별, 구제 가능한 조직의 존재 및 양, 약물 요법의 적절성, 다양한 요법의 효과 및 미래 이벤트의 위험을 포함하여 대상체의 결과 식별을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0546] 바이오마커 분석은 다양한 물리적 형식으로 수행할 수 있다. 예를 들어, 마이크로타이터 플레이트 또는 자동화를 사용하여 많은 수의 테스트 샘플을 쉽게 처리할 수 있다. 대안으로, 단일 샘플 형식을 개발하여, 예를 들어, 외래 수송 또는 응급실 세팅과 같이 적시에 즉각적인 치료 및 진단을 수행할 수 있다.
- [0547] 일부 실시양태에서, 대조군 메틸화 상태와 비교할 때 샘플에서 하나 이상의 바이오마커의 메틸화 상태에 측정 가능한 차이가 있는 경우 대상체는 EC를 갖는 것으로 진단된다. 반대로, 생물학적 샘플에서 메틸화 상태의 변화가 확인되지 않으면 대상체는 EC가 없거나 암 위험이 없거나 암 위험이 낮은 것으로 확인될 수 있다. 이와 관련하여, 암 또는 이의 위험이 있는 대상체는 암 또는 이의 위험이 낮거나 실질적으로 없는 대상체와 구별될 수 있다. EC의 진행 위험이 있는 대상체는 내시경 감시(endoscopic surveillance)를 포함하여 더욱 집중적이고/거나 정기적인 스크리닝 일정에 배치될 수 있다. 반면에, 위험이 낮거나 실질적으로 없는 대상체는, 예를 들어, 본 기술에 따라 수행되는 스크리닝과 같은 향후 스크리닝이 해당 대상체에서 EC 위험이 나타났음을 나타내는 시간까지 EC에 대한 추가 테스트(예를 들어, 침습적 절차)를 피할 수 있다.
- [0548] 위에서 언급한 바와 같이, 본 기술의 방법의 실시양태에 따라 하나 이상의 바이오마커의 메틸화 상태의 변화를 검출하는 것은 정성적 결정일 수도 있고 정량적 결정일 수도 있다. 이와 같이, EC가 있거나 발병할 위험이 있는 대상체를 진단하는 단계는 특정 임계값 측정이 이루어짐을 나타내는데, 예를 들어, 생물학적 샘플에서 하나 이

상의 바이오마커의 메틸화 상태는 미리 결정된 대조군 메틸화 상태와 다르다. 상기 방법의 일부 실시양태에서, 대조군 메틸화 상태는 바이오마커의 임의의 검출 가능한 메틸화 상태이다. 대조군 샘플이 생물학적 샘플과 동시에 시험되는 방법의 다른 실시양태에서, 미리 결정된 메틸화 상태는 대조군 샘플의 메틸화 상태이다. 상기 방법의 다른 실시양태에서, 미리 결정된 메틸화 상태는 표준 곡선에 기초하고/거나 이에 의해 확인된다. 상기 방법의 다른 실시양태에서, 미리 결정된 메틸화 상태는 특정 병태 또는 병태 범위이다. 이와 같이, 미리 결정된 메틸화 상태는 실시되는 방법의 실시양태 및 원하는 특이성 등에 부분적으로 기초하여 당해 분야의 숙련자에게 명백할 허용 가능한 한계 내에서 선택될 수 있다.

[0549] 또한, 진단 방법과 관련하여 바람직한 대상은 척추동물 대상이다. 바람직한 척추동물은 온혈동물이다. 바람직한 온혈 척추동물은 포유동물이다. 바람직한 포유동물은 가장 바람직하게는 인간이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "대상체"는 인간 및 동물 대상체를 모두 포함한다. 따라서 수의학적 치료 용도가 본원에서 제공된다. 따라서 본 기술은 인간과 같은 포유동물뿐만 아니라 시베리아 호랑이와 같이 멸종 위기에 처한 중요한 포유동물; 인간에 의해 소비되기 위해 농장에서 자란 동물과 같이 경제적으로 중요한 포유동물; 및/또는 인간에게 사회적으로 중요한 동물, 예를 들어, 애완동물 또는 동물원에 기르는 동물의 진단을 제공한다. 그러한 동물의 예는 고양이와 개와 같은 육식 동물; 돼지(pig), 돼지(hog), 멧돼지를 포함한 돼지(swine); 소, 황소, 양, 기린, 사슴, 염소, 들소 및 낙타와 같은 반추 동물 및/또는 유제품; 및 말을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 따라서, 사육된 돼지, 반추 동물, 유제품, 말(경주마 포함) 등을 포함하나 이에 제한되지 않는 가축의 진단 및 치료도 제공된다.

[0550] 지금 개시되는 주제는 대상체에서 EC 및/또는 특정 형태의 EC(예를 들어, 투명 세포 EC, 암육종증 EC, 자궁내막양 EC, 장액성 EC)를 진단하기 위한 시스템을 추가로 포함한다. 상기 시스템은, 예를 들어, 생물학적 샘플을 수집한 대상체에서 EC 위험을 스크리닝하거나 EC 암을 진단하는 데 사용할 수 있는 상용 키트로서 제공될 수 있다. 본 기술에 따라 제공된 예시적인 시스템은 표 1, 8 및 21에 제공된 바와 같이 DMR의 메틸화 상태를 평가하는 것을 포함한다.

[0551] **실시예**

[0552] **실시예 I.**

[0553] 이 실시예는 메틸롬 전체(methylome-wide) 분석 선택을 통해 자궁내막암(EC) 및 EC의 조직학적 하위 유형(예를 들어, 장액성 EC, 투명 세포 EC, 암육종증 EC 및 자궁내막양 EC)의 검출을 위한 새로운 DNA 메틸화 마커의 발견 및 검증을 설명한다.

[0554] 샘플 준비, 시퀀싱, 분석 파이프라인 및 필터의 독립적인 방법론을 사용하여 EC 및 EC의 다양한 조직학적 하위 유형(예를 들어, 장액성 EC, 투명 세포 EC, 암육종증 EC 및 자궁내막양 EC)을 정확히 찾아내고 임상 테스트 환경에서 탁월한 DMR(메틸화 가변 영역)을 식별한다.

[0555] 조직 대 조직 분석으로 318개의 과메틸화 EC DMR이 확인되었다(표 1). 표 2는 표 1에 언급된 마커에 대해 EC 대 조군과 비교한 곡선 아래 면적 및 배수 변화(fold change)를 보여준다.

[0556] 표 1. 자궁내막암 조직을 정상 자궁내막 조직과 구별하는 확인된 메틸화 영역

DMR 번호	유전자 애너테이션	염색체 번호	염색체 영역 (시작 염기-끝 염기)
1	ACCN1	17	31619687-31619729
2	ACOXL_A	2	111875367-111875453
3	ADAL_A	15	43622287-43622368
4	ADAL_B	15	43622411-43622462
5	ADAL_C	15	43622604-43622732
6	AES	19	3061334-3061694
7	AFF3	2	100721707-100721817
8	AGBL2	11	47736766-47736965
9	AGRN_A	1	975957-976051
10	AHSA2	2	61405232-61405286
11	AIM1_A	6	106960032-106960380
12	AIM1_B	6	106960531-106960593
13	AMIGO3_A	3	49756685-49756736
14	AMIGO3_B	3	49757071-49757168
15	ANKAR	2	190539103-190539193
16	ANKRD33B	5	10563557-10563627
17	ANO8	19	17439445-17439539
18	ARHGAP20_A	11	110582609-110582670
19	ARHGAP20_B	11	110583216-110583345
20	ARL10	5	175792690-175792780
21	ARMC4	10	28287932-28287982
22	ATP10A	15	26108587-26108685
23	BCAT1	12	25102116-25102197
24	BCL6	3	187456434-187456528
25	BMP4_A	14	54421048-54421118
26	BMP4_B	14	54421619-54421918
27	C14orf169	14	73957777-73957867
28	C17orf107_A	17	4802544-4802828
29	C18orf18_A	18	5237508-5237617
30	C18orf18_B	18	5237862-5237960
31	C18orf18_C	18	5238088-5238139
32	C1orf103	1	111506798-111506903
33	C1orf177	1	55266904-55266944
34	C1orf70_A	1	1475622-1475650
35	C1orf70_B	1	1475957-1476127
36	C1QL3	10	16563604-16563702
37	C21orf58	21	47743021-47743081
38	C2orf43	2	21022503-21022588

[0557]

39	C2orf62	2	219232460-219232543
40	C5orf52	5	157098189-157098379
41	C7orf51	7	100091227-100091353
42	C8orf73_A	8	144650834-144650918
43	CABP7	22	30116807-30116866
44	CACNA1A	19	13318767-13318855
45	CCDC102A	16	57571055-57571105
46	CCDC48	3	128720910-128720950
47	CCDC85B	11	65658914-65658969
48	CCND2_A	12	4380216-4380297
49	CCND2_B	12	4384302-4384354
50	CCNI2	5	132082878-132082968
51	CD14	5	140012292-140012386
52	CELSR3	3	48693776-48694065
53	CES4A	16	67034701-67034744
54	CHMP2A	19	59066468-59066653
55	CLDN7	17	7164898-7164949
56	CLIP4	2	29338393-29338448
57	CYP11A1	15	74658391-74658452
58	CYP2R1	11	14912680-14912762
59	CYTH2	19	48984043-48984140
60	DAB2IP_A	9	124461305-124461390
61	DAB2IP_B	9	124461600-124461696
62	DEM1	1	40974518-40974785
63	DIDO1_A	20	61560557-61560728
64	DLEC1_A	3	38080673-38080754
65	DLEC1_B	3	38080864-38081010
66	DLEC1_C	3	38081058-38081100
67	DLL4	15	41218290-41218501
68	DNAJC6	1	65731433-65731660
69	DPP7	9	140008731-140008820
70	DSCAML1	11	117667818-117667979
71	DSEL	18	65184250-65184305
72	DTX1	12	113494626-113494665
73	DTX3L	3	122283010-122283080
74	EDARADD	1	236558654-236558751
75	EEF1A2	20	62119741-62119795
76	EGR2	10	64574899-64574948
77	EME2	16	1821271-1821566
78	EMILIN2_A	18	2906050-2906082
79	EMILIN2_B	18	2906258-2906313
80	EMX2	10	119297161-119297228
81	EMX2OS	10	119294950-119295039
82	EPN3	17	48619601-48619768

[0558]

83	FAM109B	22	42470299-42470599
84	FAM89A	1	231175193-231175307
85	FER1L4_A	20	34189084-34189184
86	FER1L4_B	20	34189488-34189566
87	FEV	2	219849013-219849064
88	FKBP11_A	12	49318865-49319221
89	FLJ22184	19	7933862-7934065
90	FLJ22536	6	21666442-21666683
91	FLJ42875	1	2985432-2985534
92	FLJ43390	14	62584120-62584204
93	FLOT1	6	30711556-30711726
94	FUT11	10	75532571-75532762
95	GABBR2_A	9	101471226-101471281
96	GABBR2_B	9	101471435-101471481
97	GABBR2_C	9	101471498-101471518
98	GALR3	22	38214828-38214926
99	GATA2_A	3	128211202-128211292
100	GATA2_B	3	128216370-128216468
101	GBGT1	9	136039231-136039283
102	GDF6	8	97157670-97157756
103	GDF7_A	2	20866007-20866400
104	GHITM	10	85899387-85899545
105	GNB2	7	100273805-100273883
106	GNE	9	36258402-36258585
107	GPR135	14	59931440-59931647
108	GPX1_A	3	49394997-49395054
109	GPX1_B	3	49395134-49395366
110	GRASP	12	52400510-52400570
111	GSTM4	1	110198575-110198883
112	HLA-A	6	29910301-29910371
113	HNRNPF	10	43892386-43892538
114	HOPX_A	4	57521826-57521992
115	HOXB2	17	46621333-46621372
116	HOXC8	12	54403025-54403114
117	HS3ST3B1_A	17	14202739-14202781
118	HS3ST3B1_B	17	14203182-14203258
119	IL12RB2	1	67773620-67773674
120	IL13	5	131992171-131992245
121	ITGA4_A	2	182322199-182322409
122	ITGB2	21	46352018-46352116
123	ITPKB	1	226925140-226925336
124	JSRP1_A	19	2253201-2253345
125	JUN	1	59247951-59248035
126	KANK1	9	706956-707230

[0559]

127	KBTBD11_A	8	1949493-1949584
128	KCNA3	1	111217656-111217716
129	KCNK17	6	39281347-39281518
130	KCNK9	8	140716494-140716600
131	KCNQ5	6	73331959-73332019
132	KCTD15_A	19	34288324-34288423
133	KCTD15_B	19	34288611-34288741
134	KLHL21	1	6663497-6663683
135	KREMEN1	22	29467629-29467716
136	KRT86	12	52702379-52702559
137	LHFPL2_A	5	77806193-77806291
138	LOC100192379_A	4	122686333-122686376
139	LOC100507463	6	32811543-32811624
140	LOC157627_A	8	9763927-9763997
141	LOC157627_B	8	9764220-9764309
142	LOC338799	12	122243001-122243268
143	LOC402778	11	1770349-1770441
144	LOC729678	5	180258409-180258505
145	LRRC32	11	76381971-76382070
146	LRRC34	3	169530340-169530527
147	LRRC41_A	1	46767677-46767761
148	LRRC41_B	1	46767939-46768016
149	LRRC41_C	1	46768188-46768283
150	LRRC41_D	1	46768830-46768913
151	LRRC41_E	1	46769340-46769650
152	LRRC8D_A	1	90308856-90308955
153	LRRK2	12	40618745-40618814
154	LRRN1	3	3841364-3841692
155	MACROD1	11	63767975-63768042
156	MAST1	19	12978432-12978558
157	MATK	19	3786252-3786339
158	MAX.chr1.110627072-110627257	1	110627072-110627257
159	MAX.chr1.111098121-111098213	1	111098121-111098213
160	MAX.chr1.116710856-116710945	1	116710856-116710945
161	MAX.chr1.148000592-148000777	1	148000592-148000777
162	NBPF8	1	148247951-148248032
163	MAX.chr1.61519712-61519821	1	61519712-61519821
164	MAX.chr10.102497246-102497372	10	102497246-102497372
165	MAX.chr10.130339363-130339534	10	130339363-130339534
166	MAX.chr10.22541502-22541587	10	22541502-22541587

[0560]

167	MAX.chr10.22624479-22624553	10	22624479-22624553
168	MAX.chr11.123301058-123301153	11	123301058-123301153
169	MAX.chr11.8040594-8040647	11	8040594-8040647
170	MAX.chr12.125534393-125534458	12	125534393-125534458
171	MAX.chr12.133485161-133485240	12	133485161-133485240
172	MAX.chr12.133485417-133485505	12	133485417-133485505
173	MAX.chr12.133485542-133485675	12	133485542-133485675
174	MAX.chr14.103021656-103021718	14	103021656-103021718
175	MAX.chr14.103557994-103558154	14	103557994-103558154
176	MAX.chr14.103558061-103558154	14	103558061-103558154
177	MAX.chr14.74100620-74100870	14	74100620-74100870
178	MAX.chr17.29335358-29335628	17	29335358-29335628
179	MAX.chr17.46089738-46089851	17	46089738-46089851
180	MAX.chr17.73073716-73073814	17	73073716-73073814
181	MAX.chr19.31210519-31210593	19	31210519-31210593
182	MAX.chr19.37288607-37288752	19	37288607-37288752
183	MAX.chr2.102867766-102867826	2	102867766-102867826
184	MAX.chr2.127783244-127783311	2	127783244-127783311
185	MAX.chr2.233283604-233283736	2	233283604-233283736
186	MAX.chr2.43038072-43038159	2	43038072-43038159
187	MAX.chr2.96192422-96192520	2	96192422-96192520
188	MAX.chr2.96192422-96192610	2	96192422-96192610
189	MAX.chr20.37302903-37302984	20	37302903-37302984
190	MAX.chr21.30375011-30375136	21	30375011-30375136
191	MAX.chr21.38936278-38936494	21	38936278-38936494
192	MAX.chr22.42679801-42679979	22	42679801-42679979
193	MAX.chr3.128336893-128336988	3	128336893-128336988
194	MAX.chr3.18486889-18486958	3	18486889-18486958
195	MAX.chr3.44038012-44038064	3	44038012-44038064

[0561]

196	MAX.chr4.186049532-186049660	4	186049532-186049660
197	MAX.chr5.177371520-177371612	5	177371520-177371612
198	MAX.chr5.42950901-42951088	5	42950901-42951088
199	MAX.chr5.64398959-64399179	5	64398959-64399179
200	MAX.chr6.130687108-130687268	6	130687108-130687268
201	MAX.chr6.26171901-26172479	6	26171901-26172479
202	MAX.chr6.26172225-26172432	6	26172225-26172432
203	MAX.chr6.30923280-30923382	6	30923280-30923382
204	MAX.chr7.104624356-104624730	7	104624356-104624730
205	MAX.chr8.142216090-142216173	8	142216090-142216173
206	MAX.chr8.143532758-143532822	8	143532758-143532822
207	MAX.chr8.145103829-145103992	8	145103829-145103992
208	MAX.chr8.145104263-145104422	8	145104263-145104422
209	MAZ	16	29818932-29819149
210	MBLAC1	7	99725558-99725690
211	MDFI_A	6	41606074-41606165
212	MDFI_B	6	41606379-41606439
213	MFSD2B	2	24232924-24233011
214	MIAT_A	22	27053316-27053559
215	MIAT_B	22	27068733-27069240
216	MIDN	19	1252654-1252814
217	MIR155HG	21	26934273-26934466
218	MMP23B	1	1567450-1567633
219	MRPS21	1	150266158-150266227
220	MRPS33	7	140714767-140714925
221	MYOZ3	5	150036505-150036584
222	N4BP2L1_A	13	33001508-33001672
223	N4BP2L1_B	13	33001696-33001851
224	NCKIPSD	3	48723553-48723614
225	NCRNA00085	19	52207418-52207571
226	NDRG2	14	21493523-21494033
227	NEAT1_A	11	65189991-65190140
228	NEAT1_B	11	65190826-65190987
229	NEK9	14	75593252-75593340
230	NFIC	19	3361080-3361200
231	NR1I2	3	119528931-119529062
232	NTRK3_A	15	88799070-88799125

[0562]

233	NTRK3_B	15	88799973-88800085
234	OBSCN_A	1	228463593-228463692
235	OLFM1	9	137979377-137979461
236	PALLD_A	4	169753101-169753185
237	PALLD_B	4	169753319-169753406
238	PCOLCE	7	100202395-100202728
239	PDGFRA	4	55092628-55092682
240	PHLDB1_A	11	118481753-118481830
241	PISD	22	32026307-32026516
242	PODN	1	53528224-53528302
243	PPP2R5C_A	14	102247689-102247929
244	PPP2R5C_B	14	102248127-102248216
245	PTCH2	1	45285985-45286035
246	PTPRN2	7	157361644-157361762
247	PXMP4	20	32307913-32308002
248	PYCARD	16	31213623-31213709
249	RAI1	17	17627101-17627256
250	RBM20	10	112432331-112432394
251	RFTN1	3	16554709-16554808
252	RHBDL1_A	16	725291-725617
253	RIMS2	8	104512743-104512831
254	RLTPR	16	67678899-67678952
255	RTN4RL2	11	57244132-57244225
256	SBNO2	19	1131812-1132072
257	SEPT11	4	77869938-77870029
258	SEPT9_A	17	75447455-75447554
259	SEPT9_B	17	75447656-75448049
260	SERPINB9	6	2903415-2903513
261	SFMBT2_A	10	7450743-7450831
262	SFMBT2_B	10	7451000-7451098
263	SFMBT2_C	10	7451771-7451869
264	SFMBT2_D	10	7452346-7452367
265	SIGIRR	11	407086-407183
266	SIX4	14	61188239-61188329
267	SLC12A8	3	124860700-124860798
268	SLC13A5_A	17	6616764-6616852
269	SLC43A3	11	57194548-57194650
270	SLC6A3	5	1445562-1445659
271	SLC8A3	14	70654774-70654899
272	SLCO4C1	5	101632152-101632237
273	SMTN	22	31481122-31481208
274	SNTG2	2	946417-946458
275	SPOCK2_A	10	73847389-73847446
276	SPOCK2_B	10	73847890-73848209

[0563]

277	SPON1	11	13985007-13985088
278	SQSTM1	5	179243864-179243955
279	ST3GAL2_A	16	70415734-70415777
280	SV2A	1	149889374-149889466
281	TBX1	22	19754292-19754349
282	TCF3	19	1651268-1651408
283	TECR	19	14667597-14667690
284	TEPP	16	58018744-58018831
285	TFR2	7	100230996-100231069
286	THAP4	2	242549705-242549757
287	TICAM2	5	114937802-114937980
288	TMCO1_A	1	165737880-165737973
289	TMCO1_B	1	165738121-165738246
290	TMEM130	7	98467740-98467817
291	TMEM163	2	135475828-135475890
292	TMEM63B	6	44119717-44119780
293	TNFRSF10D	8	23021299-23021396
294	TRIM71_A	3	32859463-32859793
295	TSHZ3_A	19	31839967-31840038
296	TSHZ3_B	19	31840244-31840330
297	TSHZ3_C	19	31841427-31841476
298	TSPAN2	1	115632183-115632276
299	TTBK1	6	43242971-43243178
300	TTC14	3	180320089-180320177
301	UST_A	6	149068948-149069040
302	VILL	3	38035645-38035743
303	WNT1	12	49373374-49373532
304	WNT7B	22	46366771-46366866
305	ZMIZ1_A	10	81002372-81002568
306	ZMIZ1_B	10	81002818-81003006
307	ZMIZ1_C	10	81002928-81002991
308	ZNF167	3	44596832-44596885
309	ZNF292	6	87861730-87861807
310	ZNF302	19	35168826-35168915
311	ZNF304	19	57862463-57862983
312	ZNF323_A	6	28303870-28304162
313	ZNF354C	5	178487210-178487466
314	ZNF506	19	19932386-19932525
315	ZNF568_A	19	37407197-37407284
316	ZNF586_B	19	58281309-58281368
317	ZNF880	19	52873064-52873107
318	ZNF90	19	20189032-20189134

[0564]

[0565] 표 2. 표 1에 언급된 마커에 대해 EC 대조군과 비교한 EC 조직에 대한 곡선 아래 면적, 배수 변화 및 p 값

DMR 번호	유전자 애너테이션	AUC EC 대 EC 대조군	배수 변화 EC 대 EC 대조군	p 값 EC 대 EC 대조군
1	ACCN1	0.6618	21.88	0.0005565
2	ACOXL_A	0.8597	50.89	0.007356
3	ADAL_A	0.6656	110	0.006193
4	ADAL_B	0.6627	21.39	0.0005691
5	ADAL_C	0.7773	47.72	0.0001428
6	AES	0.6948	83.12	4.00E-08
7	AFF3	0.9188	31.72	2.95E-09
8	AGBL2	0.6667	375.3	3.74E-05
9	AGRN_A	0.863	597.6	1.36E-05
10	AHSA2	0.8978	59.27	0.001032
11	AIM1_A	0.9408	369.2	5.34E-06
12	AIM1_B	0.7828	21.43	0.0003948
13	AMIGO3_A	0.9306	40	0.00008386
14	AMIGO3_B	0.6818	101.4	0.003578
15	ANKAR	0.703	99.07	0.001126
16	ANKRD33B	0.6869	143	3.54E-05
17	ANO8	0.765	5.712	0.001607
18	ARHGAP20_A	0.6516	33.86	0.000001454
19	ARHGAP20_B	0.7344	23.35	0.0004238
20	ARL10	0.8325	255.7	1.05E-07
21	ARMC4	0.7164	17.89	0.005436
22	ATP10A	0.7597	66.21	0.0002969
23	BCAT1	0.8932	47.95	1.49E-07
24	BCL6	0.7222	30.29	0.002576
25	BMP4_A	0.6585	21.31	0.0003743
26	BMP4_B	0.9408	33.04	1.179E-08
27	C14orf169	0.6655	90.03	0.00124
28	C17orf107_A	0.907	93.14	6.96E-12
29	C18orf18_A	0.75	15.49	2.14E-05
30	C18orf18_B	0.7507	66.92	0.00001497
31	C18orf18_C	0.8582	107	0.00003015
32	C1orf103	0.6555	15.58	4.442E-08
33	C1orf177	0.6508	506.2	0.001782
34	C1orf70_A	0.7483	97.16	2.41E-07
35	C1orf70_B	0.9134	252.1	1.56E-07
36	C1QL3	0.852	43.14	1.45E-07
37	C21orf58	0.7227	23.94	9.62E-05
38	C2orf43	0.677	7.064	0.0004705

[0566]

39	C2orf62	0.8221	41.27	2.974E-07
40	C5orf52	0.9047	165.5	1.655E-07
41	C7orf51	0.8093	29.63	0.0001685
42	C8orf73_A	0.8768	48.29	7.25E-07
43	CABP7	0.821	490	0.003538
44	CACNA1A	0.745	32.19	5.80E-05
45	CCDC102A	0.7417	13.76	8.518E-10
46	CCDC48	0.6835	20.97	0.003088
47	CCDC85B	0.6688	17.2	0.0002735
48	CCND2_A	0.7801	12.08	7.18E-06
49	CCND2_B	0.6608	9.469	8.33E-06
50	CCNI2	0.6574	16.09	0.0006968
51	CD14	0.6903	458.2	0.003672
52	CELSR3	0.8034	33.68	0.00002479
53	CES4A	0.6623	22.78	0.0006918
54	CHMP2A	0.7432	123.8	0.001936
55	CLDN7	0.913	61.86	0.005037
56	CLIP4	0.6758	72.6	0.004004
57	CYP11A1	0.8646	60.77	0.001696
58	CYP2R1	0.6638	61.08	6.43E-05
59	CYTH2	0.8351	10.35	0.00007307
60	DAB2IP_A	0.7647	287.3	0.0005537
61	DAB2IP_B	0.7273	48.72	3.44E-05
62	DEM1	0.7546	307.8	0.003765
63	DIDO1_A	0.9809	238.3	5.6E-12
64	DLEC1_A	0.6568	34.04	7.97E-06
65	DLEC1_B	0.7992	99.03	3.00E-05
66	DLEC1_C	0.6941	551.8	2.79E-05
67	DLL4	0.8963	16.68	0.0001774
68	DNAJC6	0.8065	70.75	7.229E-07
69	DPP7	0.8643	97.69	2.89E-05
70	DSCAML1	0.6913	37.53	1.26E-06
71	DSEL	0.6707	45.39	0.001035
72	DTX1	0.7321	865.9	0.001687
73	DTX3L	0.6583	152.6	4.39E-05
74	EDARADD	0.7337	236.2	0.005977
75	EEF1A2	0.9532	67.76	0.000003221
76	EGR2	0.7083	25.5	0.000008596
77	EME2	0.6861	139.5	0.00005428
78	EMILIN2_A	0.7266	265	8.81E-05
79	EMILIN2_B	0.6722	102.4	5.74E-07
80	EMX2	0.6606	160.6	6.34E-05
81	EMX2OS	0.9709	235.4	1.486E-07
82	EPN3	0.6991	47.75	0.0005864

[0567]

83	FAM109B	0.8416	56.4	0.000003558
84	FAM89A	0.7633	119.1	0.005136
85	FER1L4_A	0.8381	115.3	1.34E-06
86	FER1L4_B	0.8457	418.6	0.0001132
87	FEV	0.9004	14.43	1.075E-09
88	FKBP11_A	0.9091	721.9	0.001236
89	FLJ22184	0.7844	53.15	8.099E-08
90	FLJ22536	0.7792	49.09	6.41E-05
91	FLJ42875	0.6562	64.58	0.000001282
92	FLJ43390	0.6647	13.09	0.001351
93	FLOT1	0.7566	34.14	1.308E-08
94	FUT11	0.6861	1144	0.004405
95	GABBR2_A	0.7711	58.41	0.00001818
96	GABBR2_B	0.7276	24.2	0.0001021
97	GABBR2_C	0.6635	30.79	0.0000827
98	GALR3	0.8157	169.5	0.009018
99	GATA2_A	0.7206	6.751	0.0006726
100	GATA2_B	0.888	24.4	9.709E-09
101	GBGT1	0.6765	32.52	0.001294
102	GDF6	0.929	38.04	7.975E-07
103	GDF7_A	0.9133	53.71	2.737E-08
104	GHITM	0.6536	76.28	0.0037
105	GNB2	0.7125	93.16	1.05E-05
106	GNE	0.7	360.7	0.001421
107	GPR135	0.6529	106.8	8.52E-05
108	GPX1_A	0.7786	61.03	1.89E-06
109	GPX1_B	0.7716	42.37	0.0008024
110	GRASP	0.7014	53.88	0.004852
111	GSTM4	0.6722	73.93	0.001751
112	HLA-A	0.6709	123	0.003296
113	HNRNPF	0.8736	533.7	0.007898
114	HOPX	0.6616	33.21	0.000002593
115	HOXB2	0.7143	45.08	0.000256
116	HOXC8	0.6599	21.32	0.000192
117	HS3ST3B1_A	0.7727	7.377	0.0005749
118	HS3ST3B1_B	0.8182	12.17	2.44E-06
119	IL12RB2	0.701	445.5	0.005105
120	IL13	0.8421	85.78	0.009485
121	ITGA4	0.6935	53.03	0.00001091
122	ITGB2	0.7078	9.851	0.000122
123	ITPKB	0.8362	105.4	1.38E-05
124	JSRP1_A	0.907	72.11	5.16E-10
125	JUN	0.6875	59.16	0.000889
126	KANK1	0.8884	135.4	0.000001051

[0568]

127	KBTBD11_A	0.8143	278.1	0.0001492
128	KCNA3	0.7775	45.7	0.000001416
129	KCNK17	0.7758	21.29	5.81E-06
130	KCNK9	0.8312	54.29	0.00002916
131	KCNQ5	0.7401	17.31	0.0006638
132	KCTD15_A	0.9266	27.56	0.002706
133	KCTD15_B	0.87	64.21	0.0003926
134	KLHL21	0.9277	115.9	0.0003778
135	KREMEN1	0.7411	49.03	0.0005224
136	KRT86	0.6819	47.5	0.002128
137	LHFPL2_A	0.8115	928.7	0.001375
138	LOC100192379_A	0.6905	41.04	0.00005452
139	LOC100507463	0.6883	24.82	6.97E-05
140	LOC157627_A	0.6999	22.5	0.00001095
141	LOC157627_B	0.7064	25.83	0.001724
142	LOC338799	0.6984	108.8	0.001105
143	LOC402778	0.7145	79.33	0.0002123
144	LOC729678	0.7667	113.4	0.00001356
145	LRRC32	0.7805	10.73	1.389E-07
146	LRRC34	0.7909	155.5	0.00003603
147	LRRC41_A	0.7716	29.68	3.37E-09
148	LRRC41_B	0.7955	237	6.97E-07
149	LRRC41_C	0.789	69.55	3.11E-08
150	LRRC41_D	0.7677	133.1	4.95E-06
151	LRRC41_E	0.7316	479.6	5.30E-05
152	LRRC8D_A	0.9026	27.37	9.12E-05
153	LRRK2	0.7284	53.89	0.005952
154	LRRN1	0.7202	14.85	0.00000822
155	MACROD1	0.7012	200.4	0.0003994
156	MAST1	0.7232	50.03	0.00318
157	MATK	0.6571	21.21	0.00007402
158	MAX.chr1.110627072-110627257	0.8366	36.7	1.23E-07
159	MAX.chr1.111098121-111098213	0.7737	166	0.004094
160	MAX.chr1.116710856-116710945	0.8219	22.41	0.0000407
161	MAX.chr1.148000592-148000777	0.7051	77.72	0.00004245
162	NBPF8	0.9697	53.41	1.606E-08
163	MAX.chr1.61519712-61519821	0.7167	43.36	2.02E-08
164	MAX.chr10.102497246-102497372	0.7528	18.98	1.14E-05
165	MAX.chr10.130339363-130339534	0.9709	29.28	0.000001534

[0569]

166	MAX.chr10.22541 502-22541587	0.6588	11.22	0.001261
167	MAX.chr10.22624 479-22624553	0.9172	62.87	1.417E-10
168	MAX.chr11.12330 1058-123301153	0.6975	28.22	4.74E-06
169	MAX.chr11.80405 94-8040647	0.8311	40.67	0.00003799
170	MAX.chr12.12553 4393-125534458	0.8414	23.5	7.617E-07
171	MAX.chr12.13348 5161-133485240	0.7591	40.03	0.0001313
172	MAX.chr12.13348 5417-133485505	0.7125	57.66	0.0001017
173	MAX.chr12.13348 5542-133485675	0.6853	40.55	0.00001341
174	MAX.chr14.10302 1656-103021718	0.9766	127	5.89E-07
175	MAX.chr14.10355 7994-103558154	0.7488	113.7	0.0001156
176	MAX.chr14.10355 8061-103558154	0.6882	49.76	0.0003841
177	MAX.chr14.74100 620-74100870	0.8808	49.39	0.0005545
178	MAX.chr17.29335 358-29335628	0.8279	201.5	0.002438
179	MAX.chr17.46089 738-46089851	0.7339	287.6	0.0001518
180	MAX.chr17.73073 716-73073814	0.8737	394.1	1.38E-05
181	MAX.chr19.31210 519-31210593	0.6504	41.46	0.00398
182	MAX.chr19.37288 607-37288752	0.811	88.11	0.000003103
183	MAX.chr2.102867 766-102867826	0.6968	28.75	0.0002521
184	MAX.chr2.127783 244-127783311	0.7289	30.07	0.00003288
185	MAX.chr2.233283 604-233283736	0.875	45.08	0.0001526
186	MAX.chr2.430380 72-43038159	0.6579	40.43	0.005182
187	MAX.chr2.961924 22-96192520	0.667	9.372	0.003974
188	MAX.chr2.961924 22-96192610	0.827	37.66	1.602E-08
189	MAX.chr20.37302 903-37302984	0.7703	19.49	0.00000328
190	MAX.chr21.30375 011-30375136	0.6519	118.9	0.002865
191	MAX.chr21.38936 278-38936494	0.6512	34.05	0.0002117
192	MAX.chr22.42679 801-42679979	0.8457	46.57	5.42E-07
193	MAX.chr3.128336 893-128336988	0.8505	207.8	3.97E-05
194	MAX.chr3.184868 89-18486958	0.875	45.35	1.268E-07

[0570]

195	MAX.chr3.440380 12-44038064	0.7214	26.7	0.00005333
196	MAX.chr4.186049 532-186049660	0.7656	31.4	0.000865
197	MAX.chr5.177371 520-177371612	0.8	33.61	0.002158
198	MAX.chr5.429509 01-42951088	0.8615	28.06	0.00005216
199	MAX.chr5.643989 59-64399179	0.6882	27.48	0.00001
200	MAX.chr6.130687 108-130687268	0.7631	53.84	0.0002403
201	MAX.chr6.261719 01-26172479	0.7333	14.26	0.0004651
202	MAX.chr6.261722 25-26172432	0.6614	82.29	0.004157
203	MAX.chr6.309232 80-30923382	0.8799	35.99	1.61E-05
204	MAX.chr7.104624 356-104624730	0.8723	1101	1.93E-05
205	MAX.chr8.142216 090-142216173	0.7464	100.8	0.0007861
206	MAX.chr8.143532 758-143532822	0.741	5.751	0.0001482
207	MAX.chr8.145103 829-145103992	0.9351	26.27	6.522E-08
208	MAX.chr8.145104 263-145104422	0.9004	51.51	0.0001458
209	MAZ	0.7927	125.9	0.0002086
210	MBLAC1	0.7812	15.75	2.83E-08
211	MDFI_A	0.7424	13.66	0.0003535
212	MDFI_B	0.9286	80.17	3.453E-07
213	MFSD2B	0.8432	53.41	0.0003069
214	MIAT_A	0.9264	68.47	4.28E-07
215	MIAT_B	0.8605	47.34	0.0000377
216	MIDN	0.7849	21.42	0.000005938
217	MIR155HG	0.733	36.79	0.008797
218	MMP23B	0.974	87.98	4.161E-10
219	MRPS21	0.6753	11.41	0.001936
220	MRPS33	0.7068	33.47	0.0004814
221	MYOZ3	0.7949	74.89	0.0002419
222	N4BP2L1_A	0.7495	1311	0.0008957
223	N4BP2L1_B	0.704	1324	0.002896
224	NCKIPSD	0.7162	126	0.0009659
225	NCRNA00085	0.6889	194.7	0.000006047
226	NDRG2	0.9789	83.94	1.082E-07
227	NEAT1_A	0.6898	188.9	0.006251
228	NEAT1_B	0.6891	59.78	0.001232
229	NEK9	0.7791	33.3	0.00255
230	NFIC	0.8041	74.17	3.33E-06
231	NR112	0.777	46.68	0.0001105

[0571]

232	NTRK3_A	0.6654	54.09	0.001975
233	NTRK3_B	0.7374	83.81	0.00007934
234	OBSCN_A	0.9324	436.3	5.79E-08
235	OLFM1	0.6928	53.72	0.0005697
236	PALLD_A	0.6628	70.25	0.0001169
237	PALLD_B	0.673	43.51	0.00002727
238	PCOLCE	0.9136	41.3	0.0009516
239	PDGFRA	0.6522	20.49	0.000009416
240	PHLDB1	0.8075	295.8	0.002509
241	PISD	0.8139	209.3	1.30E-06
242	PODN	0.697	119.7	6.84E-06
243	PPP2R5C_A	0.8799	168.5	0.00006792
244	PPP2R5C_B	0.7177	315.6	0.003545
245	PTCH2	0.8664	27.51	0.0009989
246	PTPRN2	0.6926	19.93	7.26E-05
247	PXMP4	0.788	222.5	0.000004164
248	PYCARD	0.9302	335.8	0.0004632
249	RAI1	0.8198	17.29	6.111E-07
250	RBM20	0.7132	500.5	0.0003599
251	RFTN1	0.7375	23.01	0.0005169
252	RHBDL1_A	0.8988	51.18	0.00001338
253	RIMS2	0.6754	5.933	0.009377
254	RLTPR	0.7173	109.6	1.75E-06
255	RTN4RL2	0.7675	20.03	0.0001403
256	SBNO2	0.817	116	0.0001235
257	SEPT11	0.6992	32.13	0.000554
258	SEPT9_A	0.8474	318.8	0.006383
259	SEPT9_B	0.9704	101.2	0.000001335
260	SERPINB9	0.7617	83.53	0.007034
261	SFMBT2_A	0.803	7.161	0.003198
262	SFMBT2_B	0.8359	21.85	1.30E-06
263	SFMBT2_C	0.8994	23.85	3.37E-07
264	SFMBT2_D	0.6765	32.88	0.0006383
265	SIGIRR	0.6811	47.57	0.004517
266	SIX4	0.8312	19.08	2.91E-05
267	SLC12A8	0.7944	19.75	0.0003137
268	SLC13A5_A	0.6719	353	0.0006269
269	SLC43A3	0.7455	27.29	5.534E-08
270	SLC6A3_A	0.9318	24.27	1.074E-07
271	SLC8A3_B	0.9239	55.38	1.944E-09
272	SLCO4C1	0.6786	112.2	0.00007596
273	SMTN	0.8052	42.68	5.47E-05
274	SNTG2	0.7862	14.28	0.0004986
275	SPOCK2_A	0.8486	68.87	2.41E-09

[0572]

276	SPOCK2_B	0.6956	45.22	1.64E-05
277	SPON1	0.7247	25.58	0.000003926
278	SQSTM1	0.9228	145.7	4.725E-10
279	ST3GAL2_A	0.838	40.37	0.0007039
280	SV2A	0.8137	15.68	7.13E-05
281	TBX1	0.6667	127.2	0.0005607
282	TCF3	0.7783	22.84	7.97E-06
283	TECR	0.6767	203.8	0.001696
284	TEPP	0.8578	33.96	0.00000822
285	TFR2	0.6812	169.5	0.006637
286	THAP4	0.6528	62.88	0.0005633
287	TICAM2	0.6943	35.39	0.001777
288	TMCO1_A	0.7368	27.29	0.00008104
289	TMCO1_B	0.6972	141.8	0.002057
290	TMEM130	0.6622	11.02	0.0001735
291	TMEM163	0.6844	12.78	0.0000597
292	TMEM63B	0.8026	20.36	6.39E-06
293	TNFRSF10D	0.6775	15.68	0.002517
294	TRIM71_A	0.74	18.84	1.78E-05
295	TSHZ3_A	0.8161	13.38	3.93E-05
296	TSHZ3_B	0.8312	30.94	0.001939
297	TSHZ3_C	0.661	71.41	0.007574
298	TSPAN2	0.6647	72.46	0.000005262
299	TTBK1	0.79	29.97	3.99E-05
300	TTC14	0.779	481.4	0.006875
301	UST	0.7114	157.8	0.0004509
302	VILL	0.9293	66.67	5.346E-11
303	WNT1	0.8359	33.69	5.21E-06
304	WNT7B	0.8895	26.27	1.23E-06
305	ZMIZ1_A	0.7273	38.92	0.001658
306	ZMIZ1_B	0.7707	111.2	1.06E-09
307	ZMIZ1_C	0.7664	60.43	0.003325
308	ZNF167	0.722	132.9	0.0002713
309	ZNF292	0.815	531.8	0.008253
310	ZNF302	0.9	46.65	1.08E-05
311	ZNF304	0.8604	142.2	0.0006362
312	ZNF323_A	0.9232	364.4	0.00005473
313	ZNF354C	0.7944	56.82	4.34E-05
314	ZNF506	0.9142	71.02	9.384E-10
315	ZNF568_A	0.7041	73.74	0.0002323
316	ZNF586_B	0.7045	19.73	4.81E-08
317	ZNF880	0.6615	33.53	1.739E-07
318	ZNF90	0.9149	103.9	0.00003791

[0573]

[0574]

이러한 EC DMR에는 EC 특정 영역, EC 하위 유형 특정 영역 및 더욱 보편적인 암 범위를 표적으로 삼은 영역이 포함되었다.

[0575]

EC와 정상 자궁내막 조직을 구별하는 최상위 전체 DMR은 표 3에 나와 있다. 투명 세포 EC와 정상 자궁내막 조직을 구별하는 최상위 전체 DMR은 표 4에 나와 있다. 암육종증 EC와 정상 자궁내막 조직을 구별하는 최상위 전체 DMR은 표 5에 나와 있다. 자궁내막양 EC와 정상 자궁내막 조직을 구별하는 최상위 전체 DMR은 표 6에 나와 있다. 장액성 EC와 정상 자궁내막 조직을 구별하는 최상위 전체 DMR은 표 7에 나와 있다. 표 4, 5, 6 및 7의 특정 유전자에 대한 회색 톤의 빨간색 음영은 여러 하위 유형과 겹치는 DMR을 나타낸다.

[0576]

표 3. 자궁내막암 조직과 정상 자궁내막 조직을 구별하는 최상위 메틸화 영역

유전자명	DMR 번호	AUC	FC
EMX2OS	81	0.9309	264
CYTH2	59	0.8856	20.37
C17orf107_A	28	0.8328	64.08
DIDO1_A	63	0.8777	126.3
GDF6	102	0.8772	22.97
NBPF8	162	0.8718	42.83
MAX.chr14.103021656-103021718	174	0.8679	100.9
JSRP1_A	124	0.8642	38.78
GATA2_B	100	0.8639	19.23
SFMBT2_B	262	0.8431	18.31

[0577]

[0578] 표 4. 투명 세포 EC와 정상 자궁내막 조직을 구별하는 최상위 전체 DMR

유전자명	DMR 번호	AUC	FC	p-값
DIDO1_A	63	0.98	238	5.6E-12
NDRG2	226	0.98	84	1.08E-07
MAX.chr14.103021656-103021718	174	0.98	127	5.89E-07
MMP23B	218	0.97	88	4.16E-10
EMX2OS	81	0.97	235	1.49E-07
SEPT9_B	259	0.97	101	1.34E-06
NBPF8	162	0.97	53	1.61E-08
EEF1A2	75	0.95	68	3.22E-06
AIM1_A	11	0.94	369	5.34E-06
BMP4_B	26	0.94	33	1.18E-08
MAX.chr8.145103829-145103992	207	0.94	26	6.52E-08
OBSCN_A	234	0.93	436	5.79E-08
PYCARD	248	0.93	336	0.000463
GDF6	102	0.93	38	7.98E-07
MDF1_B	212	0.93	80	3.45E-07
MIAT_A	214	0.93	68	4.28E-07
SLC8A3	271	0.92	55	1.94E-09
ZNF323_A	312	0.92	364	5.47E-05
SQSTM1	278	0.92	146	4.73E-10
AFF3	7	0.92	32	2.95E-09
C1orf70	34	0.91	252	1.56E-07
GDF7_A	103	0.91	54	2.74E-08
JSRP1_A	124	0.91	72	5.16E-10
LRRC8D_A	152	0.90	27	9.12E-05
FEV	87	0.90	14	1.08E-09
MAX.chr8.145104263-145104422	208	0.90	52	0.000146

[0579]

[0580] 표 5. 암육종증 EC와 정상 자궁내막 조직을 구별하는 최상위 전체 DMR

유전자명	DMR 번호	AUC	FC	p-값
EMX2OS	81	0.94	323	4.11E-05
DIDO1_A	63	0.94	143	1.84E-06
SBNO2	256	0.94	129	0.003217
AMIGO3_A	13	0.93	40	8.39E-05
PCOLCE	238	0.91	41	0.000952
CLDN7	55	0.91	62	0.005037
CYTH2	59	0.91	19	4.92E-06
OBSCN_A	234	0.90	159	0.007225
AHSA2	10	0.90	59	0.001032
DLL4	67	0.90	17	0.000177
EMX2	80	0.89	308	0.007177
MAX.chr14.74100620-74100870	177	0.88	49	0.000555
LRRC34	146	0.88	150	0.002837
PPP2R5C_A	243	0.88	169	6.79E-05
SQSTM1	278	0.88	102	0.005911
MAX.chr17.73073716-73073814	180	0.87	586	0.008309
CYP11A1	57	0.86	61	0.001696
ACOXL_A	2	0.86	51	0.007356
AIM1_B	12	0.86	95	0.001099

[0581]

[0582] 표 6. 자궁내막양 EC와 정상 자궁내막 조직을 구별하는 최상위 전체 DMR

유전자명	DMR 번호	AUC	FC	p-값
MAX.chr10.130339363-130339534	165	0.97	29	1.53E-06
SFMBT2_C	263	0.95	33	6.01E-08
CYTH2	59	0.94	25	2.18E-08
SLC6A3	270	0.93	24	1.07E-07
VILL	302	0.93	67	5.35E-11
EMX2OS	81	0.92	299	9.02E-06
MAX.chr10.22624479-22624553	167	0.92	63	1.42E-10
GDF6	102	0.92	28	7.96E-07
ZNF90	318	0.91	104	3.79E-05
ZNF506	314	0.91	71	9.38E-10
JSRP1_A	124	0.91	70	1.24E-10
C5orf52	40	0.90	166	1.66E-07
SFMBT2_B	262	0.90	36	2.01E-09
NBPF8	162	0.90	66	2.95E-07
RHBDL1_A	252	0.90	51	1.34E-05
DIDO1_A	63	0.90	90	1.81E-08
KANK1	126	0.89	135	1.05E-06
GATA2_B	100	0.89	24	9.71E-09

[0583]

[0584] 표 7. 장액성 EC와 정상 자궁내막 조직을 구별하는 최상위 전체 DMR

유전자명	DMR 번호	AUC	FC	p-값
EMX2OS	81	1.00	277	3.71E-10
KANK1	126	0.94	65	3.2E-07
C1orf70_B	35	0.94	49	5.25E-06
AMIGO3_A	13	0.92	23	2.81E-05
DIDO1_A	63	0.92	127	3.83E-07
LRRC41_C	149	0.91	50	7.06E-08
NFIC	230	0.91	46	7.52E-05
FKBP11_A	88	0.91	722	0.001236
C17orf107_A	28	0.91	93	6.96E-12
SMTN	273	0.90	87	2.18E-06
LRRC41_B	148	0.90	93	9.19E-06
LRRC8D_A	152	0.89	59	3.13E-06
OBSCN_A	234	0.87	128	2.48E-05
MAX.chr7.104624356-104624730	204	0.86	403	0.000153
MIAT_B	215	0.86	47	3.77E-05

[0585]

[0586] 조직 대 백혈구(버피 코트) 분석은 WBC에서 1% 미만의 노이즈로 129개의 과메틸화 자궁내막 조직 DMR을 산출하였다(표 8). 표 9는 표 8에 언급된 마커에 대해 EC 버피 대조군과 비교한 곡선 아래 면적, 배수 변화 및 p 값을 보여준다.

[0587] 표 8. WBC에서 노이즈가 1% 미만인 과메틸화 자궁내막 조직 DMR

DMR 번호	유전자 애너테이션	염색체 번호	염색체 영역 (시작 염기-끝 염기)
319	ACOXL_B	2	111875309-111875359
320	ACTG1	17	79478295-79478468
321	ANKRD35	1	145562791-145562906
499	ARL5C	17	37321564-37321723
322	ARRB1	11	75063559-75063646
323	BCL2L11_A	2	111876440-111876609
324	BCL2L11_B	2	111876958-111877258
325	BCL2L11_C	2	111876624-111876822
326	BEST4	1	45250035-45250159
327	BZRAP1	17	56409702-56409821
328	C14orf169_B	14	73958204-73958363
329	C14orf169_C	14	73958382-73958475
330	C14orf80	14	105954029-105954198
331	C16orf54	16	29757319-29757405
332	C17orf101	17	80358847-80358919
333	C18orf1	18	13641597-13641678
334	C6orf132	6	42072052-42072186
335	C9orf171	9	135285696-135285783
336	CACNA2D4	12	1906260-1906350
337	CCDC61	19	46519515-46519568
338	DEDD2	19	42703469-42703790
339	DGKE	17	54912117-54912243
340	EGFL7	9	139559853-139559951
341	EMB	5	49736982-49737041
342	EOMES	3	27763388-27763413
343	EPS15L1	19	16482437-16482520
344	FAIM2	12	50297582-50297690
345	FAM125B	9	129233651-129233705
346	FAM159A	1	53099143-53099216
347	FAM189B	1	155220306-155220399
348	FAM78A	9	134151289-134151464
349	FMNL1	17	43298726-43298774
350	FOXP4	6	41528837-41528899
351	GAL3ST4	7	99769426-99769470
352	GATA2_C	3	128216774-128216891
353	GP1BB	22	19706153-19706187
354	GYPE_A	2	127413698-127413901
355	GYPE_B	2	127414106-127414189
356	HAAO	2	43019891-43019972
357	HAND2	4	174450783-174450843
358	HDAC7	12	48206687-48206801
359	HOPX_B	4	57522083-57522182
360	HOXA7	7	27196352-27196425
361	HOXB4	17	46659392-46659496
362	HRH2	5	175085144-175085212

[0588]

363	IFFO1_A	12	6664616-6664694
364	IFFO1_B	12	6664873-6665023
119	IL12RB2	1	67773620-67773674
365	IQSEC3_A	12	187211-187344
366	IQSEC3_B	12	187115-187194
367	ITGA4_B	2	182321830-182321917
368	ITPKA	15	41787637-41787780
369	KLF16	19	1856980-1857037
370	LIMD2	17	61778259-61778367
371	LOC100129726_A	2	43452130-43452229
382	LOC100192379_B	4	122686329-122686394
373	LOC339529	1	244080908-244080979
374	LOC389333	5	138728189-138728287
375	LOC440925_A	2	171570158-171570471
376	LOC646278	15	29077327-29077423
377	LTBP2	14	75078651-75078687
378	LYL1	19	13210058-13210180
379	LYPLAL1	1	219347185-219347277
380	MAX.chr1.228651512-228651589	1	228651512-228651589
381	MAX.chr1.8014264-8014320	1	8014264-8014320
382	MAX.chr10.22541719-22541758	10	22541719-22541758
383	MAX.chr10.94459281-94459353	10	94459281-94459353
384	MAX.chr11.32355226-32355251	11	32355226-32355251
385	MAX.chr11.8041275-8041318	11	8041275-8041318
385	MAX.chr11.8041275-8041318	11	8041275-8041318
386	MAX.chr14.102172621-102172686	14	102172621-102172686
387	MAX.chr14.105512122-105512239	14	105512122-105512239
388	MAX.chr15.65186405-65186481	15	65186405-65186481
389	MAX.chr15.95128144-95128248	15	95128144-95128248
390	MAX.chr16.11327016-11327312	16	11327016-11327312
391	MAX.chr17.77789297-77789347	17	77789297-77789347
392	MAX.chr19.13266870-13266980	19	13266870-13266980
393	MAX.chr19.42028466-42028519	19	42028466-42028519
394	MAX.chr2.231693015-231693073	2	231693015-231693073
395	MAX.chr2.73511979-73512039	2	73511979-73512039
396	MAX.chr3.187676577-187676668	3	187676577-187676668
397	MAX.chr4.174430676-174430847	4	174430676-174430847
398	MAX.chr5.77147757-77147813	5	77147757-77147813
399	MAX.chr6.130088620-130088690	6	130088620-130088690
400	MAX.chr6.42738968-42739055	6	42738968-42739055
401	MAX.chr8.145900783-145900914	8	145900783-145900914
402	MAX.chr8.80804237-80804301	8	80804237-80804301
403	MAX.chr9.33524209-33524289	9	33524209-33524289
404	MPZ_A	1	161275561-161275996
405	N4BP2L1_C	13	33001374-33001575
406	N4BP3	5	177543694-177543863
407	NCOR2	12	124941781-124942044
408	NFATC1_A	18	77159542-77159614
409	NFATC1_B	18	77159813-77159893
410	NKX2-6	8	23564281-23564374
411	NR2F6	19	17346567-17346673

[0589]

412	NR3C1_A	5	142784971-142785160
413	NR3C1_B	5	142784614-142784698
414	NTN1	17	9143174-9143253
415	OSM	22	30662648-30662807
416	PALLD_C	4	169799226-169799423
417	PHLDB1_B	11	118481753-118481814
418	PIK3CD	1	9777870-9777967
419	PLCL2	3	16925870-16925914
420	PNMAL2	19	46996933-46996985
421	PRDM13	6	100061723-100061766
422	PRKAR1B	7	644126-644332
423	RAD52	12	1059296-1059503
424	SEPT9_C	17	75447656-75447714
425	SNN	16	11763081-11763138
426	SPDYA_A	2	29033287-29033484
427	SPON2	4	1161228-1161298
428	ST8SIA1	12	22487403-22487492
429	STX16_A	20	57224620-57224975
430	SUCLG2	3	67706348-67706568
431	TJP2	9	71788863-71788954
432	TLE4	9	82188097-82188284
433	TNFRSF1B	1	12227425-12227514
434	TNFRSF4	1	1148413-1148487
435	TNRC18	7	5436900-5436991
436	TSPAN33	7	128809205-128809241
437	UST_B	6	149068833-149068925
438	VENTX	10	135050110-135050178
439	WDR86	7	151078576-151078610
440	XKR6	8	11058545-11058598
441	ZDHHC18	1	27160118-27160221
442	ZNF227	19	44711531-44711781
315	ZNF568_A	19	37407197-37407284
443	ZNF586_C	19	58281020-58281200
444	ZNF671_A	19	58238740-58238799

[0590]

[0591] 표 9. 표 8에 언급된 마커에 대해 EC 버퍼 대조군과 비교한 EC에 대한 곡선 아래 면적, 배수 변화 및 p 값

DMR 번호	유전자 애너테이션	AUC EC 대 EC 버퍼 대조군	배수 변화 EC 대 EC 버퍼 대조군	p 값 EC 대 EC 버퍼 대조군
319	ACOXL_B	0.6786	26080000	0.991
320	ACTG1	0.709	34560000	0.9928
321	ANKRD35	1	627.5	0.005999
499	ARL5C	0.9614	137.5	0.0001678
322	ARRB1	0.9044	59100000	0.9902
323	BCL2L11_A	1	237.1	0.0004125
324	BCL2L11_B	0.9975	370.4	0.002033
325	BCL2L11_C	1	342.4	0.002845
326	BEST4	0.7845	38650000	0.9902
327	BZRAP1	0.9918	2116	0.0002676
328	C14orf169_B	0.7045	71770000	0.9904
329	C14orf169_C	0.7045	141100000	0.9914
330	C14orf80	0.875	162800000	0.9914
331	C16orf54	1	542.3	7.39E-05
332	C17orf101	1	2.27E+09	0.9918
333	C18orf1	0.7738	19.55	0.009107
334	C6orf132	1	593.2	0.001901
335	C9orf171	0.7321	36790000	0.9896
336	CACNA2D4	0.9338	80450000	0.9891
337	CCDC61	0.7109	63800000	0.9915
338	DEDD2	1	527.9	6.12E-08
339	DGKE	0.7426	24970000	0.9924
340	EGFL7	0.7344	72630000	0.9928
341	EMB	0.86	189900000	0.9916
342	EOMES	0.6633	50060000	0.9913
343	EPS15L1	1	725500000	0.99
344	FAIM2	0.9828	330.1	0.00851
345	FAM125B	0.9394	7.61E+08	0.9899
346	FAM159A	0.6889	100800000	0.9924
347	FAM189B	0.995	135.3	0.003158
348	FAM78A	1	1404	9.92E-06
349	FMNL1	0.8333	75120000	0.9918
350	FOXP4	0.9776	582200000	0.9892
351	GAL3ST4	0.8167	90980000	0.9908
352	GATA2_C	0.8492	109200000	0.9901
353	GP1BB	0.7119	42170000	0.9924
354	GYPC_A	0.9924	770700000	0.9901
355	GYPC_B	0.9397	664100000	0.9906
356	HAAO	0.8889	1.53E+08	0.9906
357	HAND2	0.7923	46610000	0.9895
358	HDAC7	0.7537	50550000	0.9898
359	HOPX_B	0.6983	70210000	0.9914
360	HOXA7	0.7404	83950000	0.9909

[0592]

361	HOXB4	0.697	42010000	0.9915
362	HRH2	0.7419	78270000	0.9913
363	IFFO1_A	0.9692	92880000	0.9902
364	IFFO1_B	0.9701	744200000	0.9913
119	IL12RB2	0.6953	16740000	0.9928
365	IQSEC3_A	0.7576	29400000	0.9894
366	IQSEC3_B	0.7302	45010000	0.9926
367	ITGA4_B	0.7647	129900000	0.992
368	ITPKA	1	499.2	0.003773
369	KLF16	0.9083	165100000	0.9921
370	LIMD2	0.9603	493100000	0.9911
371	LOC100129726_A	0.6692	29650000	0.9887
382	LOC100192379_B	0.6667	3.10E+07	0.9939
373	LOC339529	0.8273	115200000	0.9902
374	LOC389333	0.9545	393300000	0.9917
375	LOC440925_A	0.9959	274.8	0.007478
376	LOC646278	0.9016	86610000	0.9898
377	LTBP2	0.7636	65880000	0.9912
378	LYL1	0.9887	545.8	0.006049
379	LYPLAL1	0.9846	2.10E+09	0.9917
380	MAX.chr1.2286515 12-228651589	0.7734	51900000	0.9889
381	MAX.chr1.8014264- 8014320	0.8929	188300000	0.9925
382	MAX.chr10.225417 19-22541758	0.8871	139100000	0.992
383	MAX.chr10.944592 81-94459353	0.8364	1.26E+08	0.9927
384	MAX.chr11.323552 26-32355251	0.9731	471.5	0.008476
385	MAX.chr11.804127 5-8041318	0.6562	50170000	0.9949
386	MAX.chr14.102172 621-102172686	0.9224	380600000	0.9916
387	MAX.chr14.105512 122-105512239	0.9924	512600000	0.989
388	MAX.chr15.651864 05-65186481	0.7769	134800000	0.9917
389	MAX.chr15.951281 44-95128248	0.9678	126.9	0.003344
390	MAX.chr16.113270 16-11327312	0.9984	837.5	1.85E-05
391	MAX.chr17.777892 97-77789347	0.8689	82590000	0.9919
392	MAX.chr19.132668 70-13266980	0.7077	104900000	0.993
393	MAX.chr19.420284 66-42028519	0.8727	246200000	0.9902
394	MAX.chr2.2316930 15-231693073	0.6932	71170000	0.9936
395	MAX.chr2.7351197 9-73512039	0.6778	95180000	0.9931
396	MAX.chr3.1876765 77-187676668	0.9984	677.2	1.78E-05

[0593]

397	MAX.chr4.1744306 76-174430847	0.9877	105.5	0.00112
398	MAX.chr5.7714775 7-77147813	0.6596	31920000	0.9924
399	MAX.chr6.1300886 20-130088690	0.7281	75460000	0.9915
400	MAX.chr6.4273896 8-42739055	0.6923	41460000	0.9921
401	MAX.chr8.1459007 83-145900914	1	1127	2.26E-05
402	MAX.chr8.8080423 7-80804301	0.9519	83590000	0.9922
403	MAX.chr9.3352420 9-33524289	0.7653	68470000	0.9939
404	MPZ_A	0.8914	26.19	0.0129
405	N4BP2L1_C	0.675	43500000	0.9929
406	N4BP3	1	284.9	0.003001
407	NCOR2	0.9992	334.7	0.002568
408	NFATC1_A	0.9886	360.7	0.003405
409	NFATC1_B	0.9385	73470000	0.9885
410	NKX2-6	0.9889	452800000	0.9932
411	NR2F6	0.9403	1.10E+09	0.9931
412	NR3C1_A	0.7687	42200000	0.9904
413	NR3C1_B	0.6846	41810000	0.9926
414	NTN1	0.8361	100500000	0.9909
415	OSM	0.9906	894.1	0.0004214
416	PALLD_C	1	369.1	0.001153
417	PHLDB1_B	0.6786	42240000	0.9894
418	PIK3CD	0.9731	82.97	0.0002239
419	PLCL2	0.7705	67150000	0.9898
420	PNMAL2	0.8433	117600000	0.9914
421	PRDM13	0.7347	35550000	0.9914
422	PRKAR1B	1	537	0.003643
423	RAD52	0.9252	71.45	0.002206
424	SEPT9_C	0.6909	30860000	0.991
425	SNN	0.71	49210000	0.994
426	SPDYA_A	0.8696	113700000	0.9899
427	SPON2	0.7803	64470000	0.9911
428	ST8SIA1	0.6939	61890000	0.9932
429	STX16_A	1	889.9	0.0002353
430	SUCLG2	1	4174	0.001157
431	TJP2	0.6923	64420000	0.9901
432	TLE4	0.6667	65910000	0.9928
433	TNFRSF1B	0.9196	99080000	0.9908
434	TNFRSF4	0.9615	205500000	0.9893
435	TNRC18	0.8906	186900000	0.9914
436	TSPAN33	0.8125	96600000	0.9903
437	UST_B	0.6885	29650000	0.9931
438	VENTX	0.8016	32390000	0.9904
439	WDR86	0.8939	184500000	0.9874
440	XKR6	0.8021	47230000	0.9913
441	ZDHC18	0.9926	5.61E+09	0.9902
442	ZNF227	0.7132	51410000	0.9916

[0594]

315	ZNF588_A	0.6967	59100000	0.9923
443	ZNF586_C	0.7188	42520000	0.9877
444	ZNF671_A	0.9167	200800000	0.9923

[0595]

[0596]

이 마커 그룹에서 56명의 후보자가 초기 파일럿을 위해 선택되었다. 메틸화 특이적 PCR 감정은 시퀀싱된 것보다 큰 독립 코호트인 두 라운드의 샘플에서 개발되고 테스트되었다. 짧은 앰플리콘 프라이머(<150bp)는 DMR 내에서 가장 구별되는 CpG를 표적으로 하기 위해 설계되었으며, 완전히 메틸화된 단편이 강력하고 선형 방식으로 증폭되었는지, 메틸화되지 않은 단편 및/또는 변환되지 않은 단편이 증폭되지 않았는지 확인하기 위해 대조군에서 테스트하였다. 56개의 후보 마커에 대한 112개의 프라이머 서열 및 어닐링 온도가 표 10에 나열되어 있다.

[0597] 표 10.

유전자 에너테이션	DM R 번호	정방향 프라이머 5'- 3'	서열 ID	역방향 프라이머 5'-3'	서열 ID	어닐링 온도 °C / 최종
SFMBT2_B	262	GCG CGC GGT TTT GGG AGA TAA GTA C	1	AAA AAA AAC AAC CCC TCG CCT CGA C	2	70
SMTN	273	AGG TTT TTA GGA TAT TTA GTT GAG TGG CGG	3	ACC TCG ATC CCG AAT TCG AAT TCG AC	4	70
SQSTM1	278	GTT TTC GGT TAT TCG GTG ACG G	5	AAA AAA CTA AAA AAC GAA TCG CGC T	6	65
ZNF323_A	312	TTT AAT GAT CGA TTA ATC GTA AAG GTC GG	7	AAC CAA TAA ACT CAA AAC GAC TAA CGC A	8	65
ZNF506	314	TTA GGT TTT TAG GGG GTT TCG GCG T	9	ATC GTC TTC ACT ACT CTA TAC CGT C	10	65
ZNF90	318	AAT TGG GTA AGG AGA AGT CGG TCG T	11	ATA ACG AAA CTT AAA CCT CCC CGC A	12	70
ACOXL_A	2	AGT TAA GTT TTA ACG GGT GTG GCG G	13	AAA CGT CGA TAA AAC GAA CGT CGT A	14	70
CLDN7	55	TAT CGT TGT TTC GAG TCG GGG ACG A	15	AAC CGA AAT TCC GAC GAC TAC ACG T	16	65
LRRC41_B	148	GGT TCG GAG CGG TTT AAA TAA GCG A	17	CTT AAC CCT TCC CGC CTA TCC GTC	18	70
MAX.chr7.1 04624356- 104624730	204	TTG GGG GTT GTC GGT TTT TGG AGA C	19	CCG ATC TAA ATA CCC CAA ACG AAA TCG AA	20	70
NDRG2	226	CGT TTT TAG ATT TAG TGG TGG GAA TCG G	21	TCG AAC GAA AAA AAT CGA ACT CGT A	22	60
CYP11A1	57	TTT TTC GCG GGT CGT TTA TTT TCG T	23	AAA CGA ATA AAC TCG AAC TAT ATC GAA	24	65

[0598]

FKBP11_A	88	TTA CGA TCG GAT TAT AGG GGT TAC GG	25	TAC CGA ATC TAA AAA CGA AAA CGA A	26	65
MAX.chr8.1 45103829- 145103992	207	GGG GAG TTA TAG GGG TGA AGG TCG C	27	GCC TCC GCC AAA CTC GCT ACG TC	28	70
AHSA2	10	TAT TTG GCG CGT GGG GAG AGG TC	29	TCC CTT CCG AAA ATT CTA CGA CGA A	30	65
CYTH2	59	TTT TAG GGT AAA TAG CGG GTT TCG T	31	CGA CCG CCC TAC ATA CAA TTC ATC CG	32	65
GATA2_B	100	GTG TGA TAG ACG TTA GAG CGG CGG	33	CGT TTT AAT CAA AAA AAT CTC CCG TA	34	65
LRRC8D_A	152	GGG AGA ATT CGA GTA GTA GTT GTA AAC GG	35	AAT AAC CTC GCT ACC AAC CAC CCG C	36	65
MAX.chr8.1 45104263- 145104422	208	GGG CGT TGT TTC GTT TTT TTT ATC GT	37	GAA ACG CGC TTA CCC GTC GAA	38	70
OBSCN_A	234	GTT CGT TAT CGT TTG GTT TTG TAT AAC GT	39	TAT ATC TTA TCA TCC GAC GTC TCG CA	40	65
DIDO1_A	63	TAT TTG GGA TTT AGA GAG GTA GCG G	41	CCA AAA ACC GAA ACC TAA ACG CT	42	70
GDF6	102	TTT TAT TTC GTA GAC GAT TTT TCG T	43	GAA AAA ACC GCA ACT CCG CGC	44	65
MAX.chr10. 130339363- 130339534	165	AAT AAT AGG AAT TAG AGG TTG TCG G	45	AAA TAA CAA ACT CCG CGC GCG AA	46	65
MDFI_B	212	TAC GGT TCG TAC GAG TGA GTG GAC GT	47	ACG CCG AAA ACG AAC AAA AAA CGA T	48	70
DLL4	67	TTT TTC GTA GCG ATC GTA GCG GCG T	51	ACC TAC TAA ACA AAC CAA AAA CGA A	52	65

[0599]

GDF7_A	103	TTC GTT TAG AAG GCG GGT GGA AGG TC	53	AAA AAA TCT CGC GCG AAA ATA CGC T	54	65
MAX.chr10. 22624479- 22624553	167	GGA AGG TTA GGG GGA AAT TTG TAT TTC GT	55	CGT AAC ATC GTC ATT TCT TAA CCG CGA T	56	70
MIAT_A	214	TTT CGT ATT AAA ATT TTA TGG GCG T	57	TCT AAT CCC GCG AAC GCA ACC G	58	60
PYCARD	248	TAG TTT TGT TTA GGG GTA GGA GGA ATA GAA AGC G	59	ACA CCA ACG CTT ACC CCG CGA A	60	65
BMP4_B	26	TTT TCG ATC GTG GAT GTT CCG AGT C	61	GAA AAC CGC GCG ACT CTT ACC GAA	62	70
JSRP1_A	124	GGG AGG GGT CGT AGG AGT GTT TTC G	63	ATA ACG TTC TAC CGC CTT TCC CCT ACG C	64	70
MAX.chr14. 103021656- 103021718	174	GAA AGC GAA ACG GTT TCG GCG TC	65	CAA ACT TCC GAA TCC TAC CCC CGC	66	70
MIAT_B	215	TCG AGA GAG GTC GGT TTT TTT TAT CGT	67	AAA CTT CCG ATC ACG ACC CCA CGT C	68	70
RHBDL1_A	252	TCG TTG GTA AAT GGA GTT ACG G	69	GAA AAA ACT ATA AAA AAA CGA ACG AT	70	60
EMX2	80	GTA TTT ATC GCG TTT TCG AGT TCG A	71	TAT AAC GCG ACC CCA ACG CT	72	70
KANK1	126	GTA GTC GGA GGG AGA TTT CGT CGG	73	ATA AAC TTA ACC GAC CAC GCT CGA A	74	65
MMP23B	218	CGG GTT GTA ATT CGA GTC GTC GA	75	CAA AAC CTC CGA AAA AAA TCC GAA	76	65
SBNO2	256	GTA TAG GGC GTC GTT TTT AGT TCG A	77	AAA AAA TCT ACC GAA AAA TTC CGA A	78	60

[0600]

C5orf52	40	TTG GTT TAA TTC GTT ATT CGT TTC GT	79	AAC AAA CCT TTT CCG CTT CGA CGT A	80	65
EMX2OS	81	CGA AGT TCG GGT AGG GTA AGC GTT GC	81	CGA CGT AAA AAT ACG AAA CGC ACG AA	82	65
LRRC34	146	GTG AGG CGG TTA TAC GAG TTT CGG C	83	CAA AAA ACC TCC ACA AAA TAA ACG AT	84	65
MAX.chr17. 73073716- 73073814	180	TTT TTC GAG TCG TTT TAT TTC GCG G	85	GAA CTC CGA ACG CCG CTT AAA CGT A	86	70
NBPF8	162	CGC GTA GGT GTT TAA CGT GAT TAG CGC	87	CTT ACA TCC TCA AAA CCC GCC CGA C	88	65
SEPT9_B	259	TTA TGG TGG CGG TGT CGG GAG TTA C	89	CCC TCT CCT AAA AAC CCC GCT CGA T	90	70
LOC440925 _A	375	AGT TCG CGT TCG GTT TTT TTG TTC G	91	GTC CGT CCC GAT CGC AAT ACG A	92	65
STX16_A	429	CGC GTT GCG CGG AAG TTA GAG TC	93	CCA CAT AAA ATC GAA AAA ACC GCG AA	94	65
ITPKA	368	GGG TTT ATA AGT TCG GAG GTC GA	95	CAC CCA ACA CCT AAC GAC GA	96	65
AIM1_A	11	AGC GTT TTT AGG GAG TTC GGC GTT C	97	AAT CGA AAA AAC GAA AAA AAT CGC A	98	65
EEF1A2	75	TAG GTC GTT TCG TCG TGC GC	101	ATA ACC TTA CCG ACG CCG CCG CT	102	70
FEV	87	TTT TTG AAG AGA TCG TTT TCG ACG G	103	CCC CCT TAA ACC TTA ACC CGA A	104	65
LRRC41_C	149	GGC GTT TCG ATT TTT TCG TTC GG	105	CCG AAA CTC CAA CAT CTA CCT AAC ACG CC	106	65

[0601]

NFIC	230	CGT AAT TTT TGG CGA GCG ACG TTT GC	107	CAA CCT TCG AAA TCC CCC ATC CGC T	108	70
VILL	302	GGT TTT GGG GGA TTT AGG GTT CGG	49	TCC GCG AAA ACC CCT ACC TAA CGT C	50	70
MPZ_A	404	GGG GCG TAT ATA TTA GTT ATC GAG CGA	99	AAA AAA AAC CCT AAA AAC CGC CGA A	100	65

[0602]

[0603]

1차 검증의 결과는 AUC 및 배수 변화를 결정하기 위해 로지스틱하게(logistically) 분석되었다. 이전 연구에서 하위 유형의 장기 내 암의 후성 유전학이 다르며 최상의 패널이 하위 유형 마커의 조합에서 과생된다는 것이 인식되었다. 조직 및 버피 코트 대조군에 대한 분석은 개별적으로 실행되었다. 결과는 표 11(투명 세포 EC 대 버피 코트), 12(장액성 EC 대 버피 코트), 13(암육종증 EC 대 버피 코트) 및 14(자궁내막양 EC 대 버피 코트)에서 강조 표시되어 있다. 특정 유전자에 대한 회색 톤의 빨간색 음영은 여러 하위 유형과 겹치는 DMR을 나타낸다. 회색 톤의 빨간색 음영의 정도는 마커 검정의 식별 강도를 나타낸다. 다수의 검정은 버피 코트 샘플로부터의 EC에서 100% 판별되었고 EC 대 양성 자궁내막 비교에서 100%에 근접하였다.

[0604]

표 11. 1) 투명 세포 EC와 버피 코트 및 2) 투명 세포 EC와 정상 자궁내막 및 정상 자궁경질 세포를 구별하는 DMR

DMR 번호	유전자명	AUC / 비피 코트	FC / 비피 코트	AUC / 정상 자궁내막 및 정상 자궁경질 세포	FC / 정상 자궁내막 및 정상 자궁경질 세포
262	SFMBT2_B	0.97	1179.65	0.72	11.52
273	SMTN	0.89	199.57	0.51	7.59
278	SQSTM1	0.91	201.30	0.87	18.50
312	ZNF323_A	1.00	422080.20	0.98	343.83
314	ZNF506	0.94	451.38	0.70	8.09
318	ZNF90	0.93	44.22	0.50	1.77
2	ACOXL_A	0.81	122.93	0.61	1.43
55	CLDN7	0.97	15.54	0.73	0.65
148	LRRC41_B	0.97	142.56	0.68	6.81
204	MAX.chr7.104624356-104624730	0.93	187.02	0.93	100.90
226	NDRG2	0.95	285.41	0.91	111.93
57	CYP11A1	0.94	101.29	0.59	1.83
88	FKBP11_A	0.83	17.00	0.65	4.46
207	MAX.chr8.145103829-145103992	0.93	1107.83	0.74	18.09
10	AHSA2	0.88	61.87	0.72	5.77
59	CYTH2	0.99	152.59	0.81	3.59
100	GATA2_B	0.89	518.49	0.67	12.96
152	LRRC8D_A	0.92	323.21	0.74	11.32
208	MAX.chr8.145104263-145104422	0.96	258.53	0.67	12.62
234	OBSCN_A	1.00	2614.39	0.89	30.04
63	DIDO1_A	0.97	918.19	0.91	16.37
102	GDF6	0.99	203.64	0.62	4.22
165	MAX.chr10.130339363-130339534	0.92	18.64	0.75	3.52
212	MDF1_B	0.94	1749.15	0.90	42.70
67	DLL4	0.96	12.73	0.60	0.31
103	GDF7_A	0.92	224.96	0.84	27.86
167	MAX.chr10.22624479-22624553	0.85	2399.57	0.75	24.84
214	MIAT_A	0.93	1055.89	0.83	98.21
248	PYCARD	0.94	106.61	0.57	6.24
26	BMP4_B	0.95	127.50	0.56	7.73
124	JSRP1_A	0.98	81.87	0.78	4.52
174	MAX.chr14.103021656-103021718	0.98	2953.08	0.97	184.74
215	MIAT_B	0.87	99.67	0.38	3.32
252	RHBDL1_A	0.71	20.30	0.76	12.49
80	EMX2	0.92	422.01	0.85	35.48
126	KANK1	0.73	23.85	0.64	6.84
218	MMP23B	0.97	640.18	0.92	25.53
256	SBNO2	0.83	8.43	0.57	0.51
40	C5orf52	0.59	59.11	0.65	0.68
81	EMX2OS	0.98	154.84	0.89	5.95

[0605]

146	LRRC34	0.81	62.10	0.61	2.27
180	MAX.chr17.73073716-73073814	1.00	283.78	0.87	22.84
162	NBPF8	0.97	69.67	0.85	7.68
259	SEPT9_B	0.99	1751.41	0.94	70.17
375	LOC440925_A	1.00	304.06	0.49	1.04
429	STX16_A	0.90	173.42	0.94	53.85
368	ITPKA	1.00	1509.47	0.58	0.96
11	AIM1_A	0.79	15826.65	0.78	307.38
75	EEF1A2	0.97	289.12	0.83	41.35
87	FEV	0.94	537.52	0.84	19.39
149	LRRC41_C	0.98	392.66	0.72	18.82
230	NFIC	0.95	107.52	0.69	6.95
302	VILL	0.88	49.58	0.44	3.39
404	MPZ_A	0.85	1112.98	0.61	6.77

[0606]

[0607] 표 12. 1) 장액성 EC와 버피 코트 및 2) 장액성 EC와 정상 자궁내막 및 정상 자궁경질 세포를 구별하는 DMR

DMR 번호	유전자명	AUC / 버피 코트	FC / 버피 코트	AUC / 정상 자궁내막 및 정상 자궁경질 세포	FC / 정상 자궁내막 및 정상 자궁경질 세포
262	SFMBT2_B	0.91	594.75	0.65	5.81
273	SMTN	1.00	235.25	0.70	8.95
278	SQSTM1	1.00	155.56	0.80	14.30
312	ZNF323_A	0.88	400850.18	0.88	326.53
314	ZNF506	0.81	181.26	0.62	3.25
318	ZNF90	1.00	124.47	0.63	4.97
2	ACOXL_A	0.87	4248.44	0.63	49.40
55	CLDN7	1.00	15.07	0.58	0.63
148	LRRC41_B	1.00	170.65	0.82	8.15
204	MAX.chr7.104624356-104624730	0.94	435.76	0.94	235.10
226	NDRG2	0.73	108.35	0.75	42.49
57	CYP11A1	0.91	420.04	0.73	7.61
88	FKBP11_A	0.92	153.12	0.84	40.21
207	MAX.chr8.145103829-145103992	1.00	886.56	0.72	14.47
10	AHSA2	0.94	33.32	0.69	3.11
59	CYTH2	0.97	137.39	0.70	3.23
100	GATA2_B	0.81	481.98	0.68	12.05
152	LRRC8D_A	0.98	681.74	0.85	23.87
208	MAX.chr8.145104263-145104422	1.00	236.41	0.70	11.54
234	OBSCN_A	0.93	2837.86	0.76	32.61
63	DIDO1_A	0.83	1663.93	0.80	29.67
102	GDF6	1.00	172.69	0.67	3.58
165	MAX.chr10.130339363-130339534	0.87	5.69	0.61	1.07
212	MDFI_B	0.74	926.85	0.75	22.63
67	DLL4	0.94	34.95	0.62	0.85
103	GDF7_A	0.71	335.86	0.68	41.60
167	MAX.chr10.22624479-22624553	0.77	2245.78	0.65	23.25
214	MIAT_A	0.84	378.27	0.61	35.18
248	PYCARD	1.00	29.18	0.40	1.71
26	BMP4_B	0.97	51.17	0.46	3.10
124	JSRP1_A	0.99	78.15	0.65	4.31
174	MAX.chr14.103021656-103021718	0.76	2225.70	0.65	139.24
215	MIAT_B	0.90	325.27	0.69	10.85
252	RHBDL1_A	0.78	32.70	0.76	20.12
80	EMX2	0.68	439.81	0.71	36.98
126	KANK1	0.91	54.42	0.88	15.60
218	MMP23B	0.77	139.13	0.80	5.55
256	SBNO2	0.78	32.10	0.50	1.93
40	C5orf52	0.74	54.72	0.56	0.63
81	EMX2OS	1.00	286.88	0.91	11.02

[0608]

146	LRRC34	0.72	316.99	0.60	11.61
180	MAX.chr17.73073716-73073814	0.80	151.03	0.74	12.16
162	NBPF8	0.99	101.15	0.79	11.15
259	SEPT9_B	0.72	508.74	0.64	20.38
375	LOC440925_A	1.00	347.38	0.51	1.18
429	STX16_A	0.76	159.65	0.80	49.58
368	ITPKA	1.00	1869.01	0.50	1.18
11	AIM1_A	0.71	2731.20	0.70	53.05
75	EEF1A2	0.93	59.07	0.63	8.45
87	FEV	0.90	648.38	0.76	23.39
149	LRRC41_C	1.00	530.59	0.94	25.43
230	NFIC	0.92	165.59	0.73	10.71
302	VILL	0.96	120.29	0.66	8.23
404	MPZ_A	0.94	3826.67	0.89	23.28

[0609]

[0610]

표 13. 1) 암육종증 EC와 버피 코트 및 2) 암육종증 EC와 정상 자궁내막 및 정상 자궁경질 세포를 구별하는 DMR

DMR 번호	유전자명	AUC / 버피 코트	FC / 버피 코트	AUC / 정상 자궁내막 및 정상 자궁경질 세포	FC / 정상 자궁내막 및 정상 자궁경질 세포
262	SFMBT2_B	0.99	1428.99	0.68	13.95
273	SMTN	1.00	377.39	0.76	14.36
278	SQSTM1	0.62	284.30	0.58	26.13
312	ZNF323_A	0.85	485857.78	0.86	395.78
314	ZNF506	0.97	536.08	0.79	9.60
318	ZNF90	1.00	114.78	0.77	4.58
2	ACOXL_A	0.73	7752.33	0.64	90.14
55	CLDN7	0.98	115.79	0.46	4.87
148	LRRC41_B	1.00	66.45	0.62	3.17
204	MAX.chr7.104624356-104624730	0.84	745.78	0.85	402.36
226	NDRG2	0.68	29.19	0.69	11.45
57	CYP11A1	0.93	140.16	0.66	2.54
88	FKBP11_A	0.85	25.24	0.73	6.63
207	MAX.chr8.145103829-145103992	0.95	2543.71	0.66	41.53
10	AHSA2	0.96	226.81	0.77	21.16
59	CYTH2	1.00	263.29	0.85	6.19
100	GATA2_B	0.98	576.22	0.61	14.40
152	LRRC8D_A	0.96	776.27	0.75	27.18
208	MAX.chr8.145104263-145104422	0.94	497.10	0.64	24.27
234	OBSCN_A	0.99	3188.04	0.83	36.63
63	DIDO1_A	1.00	2258.45	0.88	40.27
102	GDF6	1.00	298.43	0.79	6.18
165	MAX.chr10.130339363-130339534	0.87	24.92	0.60	4.71
212	MDFI_B	0.62	282.92	0.65	6.91
67	DLL4	1.00	42.28	0.68	1.03
103	GDF7_A	0.76	455.11	0.71	56.37
167	MAX.chr10.22624479-22624553	0.93	4917.08	0.82	50.91
214	MIAT_A	0.80	60.34	0.59	5.61
248	PYCARD	0.98	55.62	0.51	3.25
26	BMP4_B	0.98	270.79	0.52	16.41
124	JSRP1_A	1.00	57.52	0.61	3.18
174	MAX.chr14.103021656-103021718	0.91	4012.26	0.88	251.00
215	MIAT_B	0.92	196.61	0.77	6.56
252	RHBDL1_A	0.64	22.37	0.68	13.76
80	EMX2	0.85	485.41	0.86	40.81
126	KANK1	0.82	194.54	0.79	55.77
218	MMP23B	0.43	102.68	0.57	4.09
256	SBNO2	0.89	297.56	0.73	17.85

[0611]

40	C5orf52	0.76	3076.88	0.59	35.54
81	EMX2OS	1.00	383.68	0.99	14.74
146	LRRC34	1.00	634.47	0.90	23.23
180	MAX.chr17.73073716-73073814	0.89	618.49	0.83	49.78
162	NBPF8	0.98	115.64	0.86	12.75
259	SEPT9_B	0.64	233.76	0.60	9.37
375	LOC440925_A	1.00	450.23	0.57	1.53
429	STX16_A	0.64	296.41	0.73	92.04
368	ITPKA	1.00	4030.59	0.69	2.55
11	AIM1_A	0.81	5230.38	0.78	101.58
75	EEF1A2	0.85	59.43	0.54	8.50
87	FEV	0.87	295.29	0.68	10.65
149	LRRC41_C	0.84	168.11	0.58	8.06
230	NFIC	1.00	141.82	0.70	9.17
302	VILL	0.99	171.70	0.88	11.74
404	MPZ_A	0.84	2691.51	0.66	16.38

[0612]

[0613]

표 14. 1) 자궁내막양 EC와 버피 코트 및 2) 자궁내막양 EC와 정상 자궁내막 및 정상 자궁경질 세포를 구별하는 DMR

DMR 번호	유전자명	AUC / 비피 코트	FC / 비피 코트	AUC / 정상 자궁내막 및 정상 자궁경질 세포	FC / 정상 자궁내막 및 정상 자궁경질 세포
262	SFMBT2_B	0.99	4102.95	0.87	40.06
273	SMTN	1.00	177.04	0.72	6.74
278	SQSTM1	1.00	152.79	0.84	14.04
312	ZNF323_A	0.89	767729.43	0.89	625.39
314	ZNF506	0.94	1764.70	0.87	31.61
318	ZNF90	1.00	286.45	0.84	11.44
2	ACOXL_A	0.72	1420.62	0.62	16.52
55	CLDN7	1.00	18.78	0.55	0.79
148	LRRC41_B	1.00	137.20	0.52	6.55
204	MAX.chr7.104624356-104624730	0.80	189.27	0.81	102.12
226	NDRG2	0.69	189.12	0.72	74.17
57	CYP11A1	0.89	356.99	0.60	6.46
88	FKBP11_A	0.96	63.66	0.83	16.72
207	MAX.chr8.145103829-145103992	1.00	4309.89	0.93	70.36
10	AHSA2	0.93	99.00	0.76	9.24
59	CYTH2	1.00	443.30	0.94	10.42
100	GATA2_B	0.91	1201.79	0.68	30.04
152	LRRC8D_A	0.96	1104.73	0.76	38.68
208	MAX.chr8.145104263-145104422	1.00	1291.27	0.82	63.05
234	OBSCN_A	0.89	2144.25	0.73	24.64
63	DIDO1_A	0.99	1143.24	0.90	20.39
102	GDF6	1.00	182.30	0.73	3.78
165	MAX.chr10.130339363-130339534	0.92	40.14	0.69	7.59
212	MDF1_B	0.83	545.42	0.85	13.31
67	DLL4	0.98	17.08	0.52	0.42
103	GDF7_A	0.59	343.11	0.57	42.50
167	MAX.chr10.22624479-22624553	0.97	12943.30	0.92	134.01
214	MIAT_A	0.91	1058.99	0.66	98.50
248	PYCARD	1.00	47.75	0.55	2.79
26	BMP4_B	0.99	194.14	0.68	11.76
124	JSRP1_A	1.00	136.00	0.91	7.51
174	MAX.chr14.103021656-103021718	0.93	3958.93	0.89	247.66
215	MIAT_B	0.94	436.40	0.73	14.56
252	RHBDL1_A	0.89	35.39	0.86	21.78
80	EMX2	0.75	196.50	0.75	16.52
126	KANK1	0.93	171.50	0.88	49.17
218	MMP23B	0.44	43.50	0.59	1.73
256	SBNO2	1.00	270.32	0.90	16.21
40	C5orf52	0.90	10081.84	0.88	116.45
81	EMX2OS	1.00	413.19	0.88	15.88

[0614]

146	LRRC34	0.94	1405.18	0.81	51.45
180	MAX.chr17.73073716-73073814	0.88	297.35	0.73	23.93
162	NBPF8	1.00	281.71	0.99	31.05
259	SEPT9_B	0.62	839.24	0.57	33.62
375	LOC440925_A	1.00	370.18	0.46	1.26
429	STX16_A	0.81	147.65	0.83	45.85
368	ITPKA	1.00	3924.69	0.73	2.48
11	AIM1_A	0.67	1141.81	0.65	22.18
75	EEF1A2	0.87	127.52	0.60	18.24
87	FEV	0.89	2127.53	0.77	76.74
149	LRRC41_C	0.85	340.27	0.56	16.31
230	NFIC	0.99	47.68	0.68	3.08
302	VILL	1.00	477.74	0.94	32.67
404	MPZ_A	0.96	9032.17	0.86	54.96

[0615]

[0616]

이러한 결과는 독립적인 샘플 테스트를 수행할 수 있는 고성능 후보자의 풍부한 소스를 제공하였다. 원래 56개의 MDM 중 33개가 선택되었다. 대부분은 0.90 - 1.00의 AUC 범위에 속했지만 FC 수가 매우 높은(배경이 거의 없음) 및/또는 다른 MDM과의 상보성을 나타내는 다른 항목이 포함되었다. 모든 MDM 검정은 선형성, 효율성, 시퀀스 특이성(용융 곡선 분석을 사용하여 평가됨) 및 강력한 증폭과 같은 높은 분석 성능을 보여주었다.

[0617]

라운드 2 유효성 검사에서는 이전 단계에서와 같이 전체 샘플과 마커 세트를 하나의 배치로 실행하는 실험이 수행되었다. 마커당 ~ 10ng의 FFPE 유래 샘플 DNA가 실행되었다 - 총 350개. EC 전체 및 하위 유형 대 정상 조직(합한) 결과는 표 15, 16, 17, 18 및 19에 나열되어 있다. 다중 MDM은 모든 EC 조직학 대 BE(양성 자궁내막)에 걸쳐 현저한 메틸화 배수 변화(10에서 >1000)를 나타냈다. 교차 검증된 AUC는 표 20에 나열되어 있다.

[0618] 표 15. EC와 정상 자궁내막 조직을 구별하는 DMR

DMR 번호	유전자 애너테이션	AUC (모든 EC 대 정상 자궁내막 조직)	FC (모든 EC 대 정상 자궁내막 조직)
262	SFMBT2_B	0.86194	22.62
278	SQSTM1	0.74307	50.73
312	ZNF323_A	0.69116	481.00
314	ZNF506	0.81957	19.51
318	ZNF90	0.86506	6.43
204	MAX.chr7.104624356-104624730	0.6905	10.48
207	MAX.chr8.145103829-145103992	0.87773	22.51
59	CYTH2	0.8939	16.18
100	GATA2_B	0.8156	170.63
152	LRRC8D_A	0.84946	17.70
208	MAX.chr8.145104263-145104422	0.82487	7.05
234	OBSCN_A	0.85683	14.72
63	DIDO1_A	0.84704	214.16
212	MDF1_B	0.66076	47.95
103	GDF7_A	0.71296	32.35
167	MAX.chr10.22624479-22624553	0.88605	77.62
124	JSRP1_A	0.8661	3.73
174	MAX.chr14.103021656-103021718	0.79749	94.45
80	EMX2	0.79196	8.63
126	KANK1	0.76775	47.74
40	C5orf52	0.7391	69.44
81	EMX2OS	0.94827	29.31
146	LRRC34	0.77664	52.44
162	NBPF8	0.92492	14.57
259	SEPT9_B	0.70265	165.86
375	LOC440925_A	0.5348	1.29
429	STX16_A	0.694	1.50
368	ITPKA	0.77882	2.01
11	AIM1_A	0.59943	41.13
75	EEF1A2	0.62411	14.11
149	LRRC41_C	0.77683	9.42
302	VILL	0.84232	7.49
404	MPZ_A	0.85494	112.07

[0619]

[0620] 표 16. 투명 세포 EC와 정상 자궁내막 조직을 구별하는 DMR

DMR 번호	유전자 에너테이션	AUC (투명 세포 EC 대 조직)
262	SFMBT2_B	0.93333
278	SQSTM1	0.90431
312	ZNF323_A	0.9
314	ZNF506	0.60902
318	ZNF90	0.90353
204	MAX.chr7.104624356-104624730	0.76549
207	MAX.chr8.145103829-145103992	0.9302
59	CYTH2	1
100	GATA2_B	0.76549
152	LRRC8D_A	0.89725
208	MAX.chr8.145104263-145104422	0.79373
234	OBSCN_A	0.98745
63	DIDO1_A	0.91922
212	MDFL_B	0.95059
103	GDF7_A	0.93059
167	MAX.chr10.22624479-22624553	0.87843
124	JSRP1_A	0.92471
174	MAX.chr14.103021656-103021718	0.96627
80	EMX2	0.80863
126	KANK1	0.69098
40	C5orf52	0.70275
81	EMX2OS	0.96863
146	LRRC34	0.90588
162	NBPF8	0.85647
259	SEPT9_B	0.96784
375	LOC440925_A	0.72784
429	STX16_A	0.79608
368	ITPKA	0.7702
11	AIM1_A	0.71216
75	EEF1A2	0.95373
149	LRRC41_C	0.89647
302	VILL	0.89725
404	MPZ_A	0.9098

[0621]

[0622] 표 17. 장액성 EC와 정상 자궁내막 조직을 구별하는 DMR

DMR 번호	유전자 에너테이션	AUC (장액성 EC 대 조직)
262	SFMBT2_B	0.78321
278	SQSTM1	0.66049
312	ZNF323_A	0.80716
314	ZNF506	0.75012
318	ZNF90	0.82074
204	MAX.chr7.104624356-104624730	0.78667
207	MAX.chr8.145103829-145103992	0.87654
59	CYTH2	0.89827
100	GATA2_B	0.74963
152	LRRC8D_A	0.8716
208	MAX.chr8.145104263-145104422	0.77235
234	OBSCN_A	0.91407
63	DIDO1_A	0.94321
212	MDFL_B	0.58346
103	GDF7_A	0.63259
167	MAX.chr10.22624479-22624553	0.84049
124	JSRP1_A	0.79407
174	MAX.chr14.103021656-103021718	0.72444
80	EMX2	0.78815
126	KANK1	0.73728
40	C5orf52	0.45728
81	EMX2OS	0.99802
146	LRRC34	0.75506
162	NBPF8	0.85728
259	SEPT9_B	0.57926
375	LOC440925_A	0.56815
429	STX16_A	0.55111
368	ITPKA	0.74617
11	AIM1_A	0.6079
75	EEF1A2	0.68049
149	LRRC41_C	0.9437
302	VILL	0.86963
404	MPZ_A	0.80296

[0623]

[0624] 표 18. 암육종증 EC와 정상 자궁내막 조직을 구별하는 DMR

DMR 번호	유전자 에너메이션	AUC (암육종증 EC 대 조직)
262	SFMBT2_B	0.73095
278	SQSTM1	0.80786
312	ZNF323_A	0.61357
314	ZNF506	0.94381
318	ZNF90	0.90048
204	MAX.chr7.104624356-104624730	0.74429
207	MAX.chr8.145103829-145103992	0.85667
59	CYTH2	0.83048
100	GATA2_B	0.81048
152	LRRC8D_A	0.86429
208	MAX.chr8.145104263-145104422	0.83524
234	OBSCN_A	0.8519
63	DIDO1_A	0.83119
212	MDF1_B	0.56571
103	GDF7_A	0.73905
167	MAX.chr10.22624479-22624553	0.9381
124	JSRP1_A	0.86714
174	MAX.chr14.103021656-103021718	0.82905
80	EMX2	0.75619
126	KANK1	0.8681
40	C5orf52	0.79095
81	EMX2OS	0.95762
146	LRRC34	0.80643
162	NBPF8	0.93429
259	SEPT9_B	0.74738
375	LOC440925_A	0.60571
429	STX16_A	0.64143
368	ITPKA	0.75238
11	AIM1_A	0.54857
75	EEF1A2	0.46333
149	LRRC41_C	0.73667
302	VILL	0.87667
404	MPZ_A	0.83143

[0625]

[0626] 표 19. 자궁내막양 EC와 정상 자궁내막 조직을 구별하는 DMR

DMR 번호	유전자 에너메이션	AUC (자궁내막양 등급 3 대 조직)
262	SFMBT2_B	0.9177
278	SQSTM1	0.66575
312	ZNF323_A	0.7
314	ZNF506	0.79977
318	ZNF90	0.8708
204	MAX.chr7.104624356-104624730	0.64276
207	MAX.chr8.145103829-145103992	0.94253
59	CYTH2	0.8731
100	GATA2_B	0.8092
152	LRRC8D_A	0.80598
208	MAX.chr8.145104263-145104422	0.8777
234	OBSCN_A	0.88736
63	DIDO1_A	0.81655
212	MDF1_B	0.67172
103	GDF7_A	0.71517
167	MAX.chr10.22624479-22624553	0.88138
124	JSRP1_A	0.91218
174	MAX.chr14.103021656-103021718	0.80598
80	EMX2	0.81195
126	KANK1	0.80276
40	C5orf52	0.83264
81	EMX2OS	0.9269
146	LRRC34	0.72552
162	NBPF8	0.96874
259	SEPT9_B	0.69425
375	LOC440925_A	0.42759
429	STX16_A	0.70851
368	ITPKA	0.84276
11	AIM1_A	0.67218
75	EEF1A2	0.58713
149	LRRC41_C	0.71908
302	VILL	0.84483
404	MPZ_A	0.87034

[0627]

[0628] 표 20.

DMR 번호	유전자 에너제이션	AUC	AUC.아래	AUC.위
	최적한 패널	0.9797	0.9618	0.9976
81	EMX2OS	0.9079	0.8693	0.9465
59	CYTH2	0.885	0.8398	0.9302
162	NBPF8	0.8791	0.835	0.9231
167	MAX.chr10.22624479-22624553	0.8529	0.804	0.9017
404	MPZ_A	0.8387	0.786	0.8914
262	SFMBT2_B	0.8366	0.7849	0.8884
318	ZNF90	0.8308	0.7771	0.8845
100	GATA2_B	0.8231	0.7693	0.8769
63	DIDO1_A	0.8134	0.7577	0.8691
124	JSRP1_A	0.8041	0.7483	0.8599
234	OBSCN_A	0.804	0.7478	0.8602
207	MAX.chr8.145103829-145103992	0.8028	0.7467	0.8588
126	KANK1	0.7859	0.7276	0.8442
174	MAX.chr14.103021656-103021718	0.7821	0.7233	0.841
314	ZNF506	0.7707	0.7103	0.8312
152	LRRC8D_A	0.7631	0.7016	0.8246
368	ITPKA	0.7587	0.6952	0.8221
302	VILL	0.7471	0.6835	0.8108
40	C5orf52	0.741	0.6762	0.8058
312	ZNF323_A	0.7311	0.6662	0.796
103	GDF7_A	0.7182	0.6523	0.7842
259	SEPT9_B	0.7131	0.6443	0.782
146	LRRC34	0.7107	0.6436	0.7779
208	MAX.chr8.145104263-145104422	0.704	0.6365	0.7715
80	EMX2	0.6805	0.6115	0.7495
149	LRRC41_C	0.6747	0.6055	0.744
428	ST8SIA1	0.6465	0.5744	0.7186
429	STX16_A	0.6282	0.5561	0.7004
278	SQSTM1	0.623	0.5502	0.6959
75	EEF1A2	0.5977	0.5233	0.6722
212	MDFI_B	0.5898	0.5155	0.664

[0629]

204	MAX.chr7.104624356-104624730	0.5781	0.5033	0.6528
11	AIM1_A	0.5764	0.5011	0.6517
375	LOC440925_A	0.4754	0.4	0.5507

[0630]

[0631]

다음으로, 데이터는 상보성 시각화를 허용하는 히트 매트릭스 형식으로 플로팅되었다. 교차 검증된 3-MDM 패널은 rPART 모델링(*EMX2OS*, *NBPF8*, *SFMBT2*)에서 파생되었으며, 이는 전체 EC를 BE에서 97% 특이성 및 97% 민감도로 AUC 0.98로 구별하였다(도 1 참조).

[0632]

일부 MDM은 투명 세포를 BE 및 기타 모든 EC 조직학(*MDFI*, *GDF7_A*, *SEPTIN9*, *EEF1A2*)과 구별하고 C5orf52는 자궁내막양 조직학(*G1/2E*, *G3E*)을 BE 및 기타 모든 EC 조직학과 구별하였다.

[0633]

요약하면, 전체 메틸롬 시퀀싱, 엄격한 필터링 기준 및 생물학적 검증은 EC에 대한 뛰어난 후보 MDM을 산출하였다. 일부 MDM은 비교적 높은 민감도로 모든 EC 조직을 BE와 구별하는 반면, 다른 MDM은 조직학 중에서 정확하게 구별한다.

[0634]

실시예 II.

[0635]

이 실시예는 실시예 I의 재료와 방법을 설명한다.

[0636]

샘플:

[0637]

조직 및 혈액은 기관 IRB 감독하에 Mayo Clinic 생물 표본 저장소에서 취득하였다. 대상체 연구 승인 및 포함/제외 기준을 엄격하게 준수하여 샘플을 선택하였다. 암 하위 유형은 1) 장액성 EC, 2) 투명 세포 EC, 3) 암육종 EC, 4) 자궁내막양 EC를 포함하였다. 대조군에는 비심생물 조직과 전혈 유래 백혈구가 포함되었다. 조직은 거시해부하였고 전문 GI 병리학자가 조직학을 검토하였다. 샘플은 연령 성별 일치, 무작위 배정 및 맹검이었다. 113개의 냉동 조직(16 등급 1/2 자궁내막양(*G1/2E*), 16 등급 3 자궁내막양(*G3E*), 11개의 장액성, 11개의 투명 세포 EC, 15개의 자궁 암육종, 44개의 양성 자궁내막(*BE*) 조직(14개의 증식성, 12개의 위축성, 18개의 무질서

증식성)으로부터의 DNA, 70개의 포르말린 고정 파라핀 봉입된(FFPE) 자궁 경부암(CC)(36개의 편평 세포, 34개의 선암) 및 암이 없는 여성으로부터의 18개의 버피 코트를 QIAamp DNA Tissue Mini 키트(동결된 조직), QIAamp DNA FFPE Tissue 키트(FFPE 조직) 및 QIAamp DNA Blood Mini 키트(버피 코트 샘플)(Qiagen, Valencia CA)를 사용하여 정제하였다. DNA는 AMPure XP 비드(Beckman-Coulter, Brea CA)로 재정제하고 PicoGreen(Thermo-Fisher, Waltham MA)으로 정량화하였다. DNA 무결성은 qPCR을 사용하여 평가하였다.

[0638] **시퀀싱:**

[0639] RRBS 시퀀싱 라이브러리를 Meissner 프로토콜(참조: Gu 등 Nature Protocols 2011)에 따라 수정하여 준비하였다. 샘플은 4-플렉스 형식으로 합하고 Illumina HiSeq 2500 기기(Illumina, San Diego CA)로 Mayo Genomics Facility에서 시퀀싱하였다. 이미지 분석 및 염기 콜링을 위해 Illumina 파이프라인 모듈로 판독 처리하였다. 2차 분석은 Mayo가 개발한 생물 정보학 제품군인 SAAP-RRBS를 사용하여 수행하였다. 간단히 말해서, Trim-Galore를 사용하여 판독을 정리하고 BSMAP를 사용하여 GRCh37/hg19 기준 게놈 빌드로 정렬하였다. 메틸화 비율은 커버리지가 10X 이상이고 염기 품질 점수가 20 이상인 CpG에 대해 $C/(C + T)$ 를 계산하거나 반대로 역 가닥에 대한 판독 매핑의 경우 $G/(G + A)$ 를 계산하여 결정하였다.

[0640] **바이오마커 선택:**

[0641] 개별 CpG는 과메틸화 비율, 즉 해당 부위의 총 사이토신 수에 대해 주어진 유전자좌에서 메틸화된 사이토신의 수로 순위를 매겼다. 사례들에서, 비율은 ≥ 0.20 (20%), 조직 대조군의 경우 ≤ 0.05 (5%), 버피 코트 대조군의 경우 ≤ 0.01 (1%)이어야 한다. 이러한 기준을 충족하지 않는 CpG는 폐기하였다. 그 후, 후보 CpG는 게놈 위치에 따라 영역당 최소 컷오프가 5개의 CpG인 약 60 - 200bp 범위의 DMR(메틸화 가변 영역)로 비닝(bin)되었다. CpG 밀도가 지나치게 높은($>30\%$) DMR은 검증 단계에서 GC 관련 증폭 문제를 피하기 위해 제외하였다. 각 후보 영역에 대해 샘플의 개별 CpG를 사례와 대조군 모두에 대한 샘플 방식과 비교하는 2D 매트릭스를 생성하였다. 우리는 전체 EC 대 모든 양성 자궁내막 및/또는 암이 없는 버피 코트와 하위 유형 비교를 분석하였다. 그런 다음 이러한 CpG 매트릭스를 기준 서열과 다시 비교하여 게놈적으로 인접한 메틸화 부위가 초기 필터링 동안 폐기되었는지를 평가하였다. 영역의 이 서브세트로부터, 최종 선택에는 각 샘플 수준에서 DMR 서열 전반에 걸쳐 개별 CpG의 조정되고 연속적인 과메틸화(경우에 따라)가 필요하였다. 반대로 대조군 샘플은 사례보다 메틸화가 적어도 10배 적어야 하고 CpG 패턴은 더 무작위적이고 덜 조정되어야 한다. 하위 유형 코호트 내 암 샘플의 적어도 10%는 DMR 내 모든 CpG 부위에 대해 과메틸화 비율이 적어도 50%여야 한다.

[0642] 별도의 분석에서, 우리는 CpG의 평균 메틸화 값을 기반으로 DMR을 도출하기 위해 독점 DMR 식별 파이프라인 및 회귀 패키지를 사용하였다. 평균 메틸화 비율의 차이는 EC 사례, 조직 대조군 및 버피 코트 대조군간에 비교하였다; 각각의 매핑 된 CpG의 100개의 염기쌍 내의 타일링된 판독 프레임(tiled reading frame)을 사용하여 대조군 메틸화가 $<5\%$ 인 DMR을 확인하였다; DMR은 총 커버리지 깊이가 대상체당 평균 10회 판독이고 하위 그룹 간의 분산이 >0 인 경우에만 분석하였다. 생물학적으로 관련된 교차비(odds ratio) 증가가 >3 배이고 커버리지 깊이가 10개의 판독이라고 가정하면, 5%의 유의 수준에서 양측 검정을 수행하고 이항 분산 팽창 요인(binomial variance inflation factor) 1을 가정하여 80% 검정력을 달성하려면 그룹당 ≥ 18 개의 샘플이 필요하였다.

[0643] 회귀 분석 후, DMR은 p 값, 수신자 조작 특성 곡선(receiver operating characteristic curve)(AUC) 아래 영역 및 케이스와 모든 대조군 간의 배수 변화 차이로 순위를 매겼다. 독립 검증이 사전에(*a priori*) 계획되었기 때문에 이 단계에서는 잘못된 발견에 대한 조정이 이루어지지 않았다.

[0644] **바이오마커 검증:**

[0645] 추가 진행을 위해 DMR의 하위 집합을 선택하였다. 기준은 주로 영역의 판별식 퍼텐셜(discriminant potential)에 대한 성능 평가를 제공하는 ROC 곡선 매트릭 아래의 로지스틱 유래 영역이었다. 0.85의 AUC가 컷오프로 선택되었다. 또한, 메틸화 배수 변화 비율(평균 암 과메틸화 비율/평균 대조군 과메틸화 비율)을 계산하고 조직 대 조직 비교를 위해 10의 하한을 사용하고 조직 대 버피 코트 비교를 위해 20을 사용하였다. p 값은 0.01 미만이어야 했다. DMR은 평균 및 개별 CpG 선택 프로세스 모두에 나열되어야 했다. 정량 메틸화 특이적 PCR(qMSP) 프라이머는 MethPrimer(Li LC 및 Dahiya R. MethPrimer: designing primers for methylation PCRs. Bioinformatics 2002 Nov;18(11):1427-31 PMID: 12424112)를 사용하여 후보 영역에 대해 설계되었고 QC는 양성 및 음성 게놈 메틸화 대조군 20ng(6250 당량)에 대해 체크하였다. 최적의 판별을 위해 다중 어닐링 온도를 테스트하였다. 검증은 두 단계의 qMSP로 수행하였다. 첫 번째는 시퀀싱된 DNA 샘플을 다시 테스트하는 것으로 구성되었다. 이는 DMR이 매우 큰 차세대 데이터 세트를 과도하게 피팅한 결과가 아니라 진정으로 판별적인지 확

인하기 위해 수행되었다. 두 번째는 더 많은 독립 샘플 세트를 사용하였다.

그룹	N
자궁내막암- 암육종증	36
자궁내막암 - 투명 세포	22
자궁내막암 - 자궁내막양 등급 1/2	36
자궁내막암 - 자궁내막양 등급 3	36
자궁내막암 - 장액성	32
자궁내막 양성- 분비성	5
자궁내막 양성 - 증식성	32
자궁내막 양성 - 위축성	28
자궁내막 양성 - 부조화 증식성	19
자궁경부암- 편평세포	36
자궁경부암 - 선암	36

[0646]

[0647]

이러한 조직은 전문적인 임상 및 병리학적 검토를 통해 이전과 같이 확인되었다. DNA 정제는 이전에 설명한 대로 수행하였다. 바이셀과이트 전환 단계에는 EZ-96 DNA 메틸화 키트(Zymo Research, Irvine CA)를 사용하였다. 10ng의 전환된 DNA(마커당)는 Roche 480 LightCyclers(Roche, Basel Switzerland)에서 SYBR Green 검출을 사용하여 증폭하였다. 연속 희석된 범용 메틸화 계놈 DNA(Zymo Research)를 정량 표준으로 사용하였다. CpG 애그노스틱(agnostic) ACTB(β -액틴) 검정은 입력 기준 및 정규화 제어로서 사용되었다. 결과는 ACTB의 메틸화 카피(특정 마커)/ACTB 카피로 표현되었다.

[0648]

통계:

[0649]

결과는 개별 MDM(메틸화 DNA 마커) 성능에 대해 논리적으로 분석되었다. 마커 조합의 경우 두 가지 기술이 사용되었다. 첫째, rPart 기술은 전체 MDM 세트에 적용되었고 3개의 MDM 조합으로 제한되었으며, rPart 예측 압 확률을 계산하였다. 두 번째 접근 방식은 무작위 포레스트 회귀(random forest regression)(rForest)를 사용하여 원본 데이터의 부트 스트랩 샘플(학습용 데이터의 약 2/3)에 적합하고 전체 MDM 패널의 교차 검증 오류(테스트용 데이터 중 1/3)를 추정하는 데 사용되며는 500개의 개별 rPart 모델을 생성하였고 500회 반복하여 실제 교차 검증 매트릭스를 과소평가 또는 과대평가하는 허위 분할(spurious split)을 방지하였다. 그런 다음 결과는 500회 반복에 걸쳐 평균화되었다.

[0650]

실시예 III.

[0651]

이 실시예는 유방암 검출을 위한 자궁내막암 조직 마커 및 혈장 마커의 식별을 설명한다.

[0652]

EC, 투명 세포 EC, 장액성 EC, 암육종증 EC 및 자궁내막양 EC의 검출을 위한 후보 메틸화 마커는 EC 조직 샘플 및 정상 자궁내막 조직 샘플의 RRBS로 확인하였다. 메틸화 DNA 마커를 확인하기 위해 환자 그룹당 165개의 샘플(예를 들어, 양성 19개, 선암 34개, 편평세포암종 36개, 자궁내막암 암종 15개, 자궁내막암 투명 세포 11개, 자궁내막암 자궁내막양 등급 1 5개, 자궁내막암 자궁내막양 등급 2 11개, 자궁내막암 자궁내막양 등급 3 16개 및 정상 비피 코트 18개)을 RRBS 과정을 거친 후 바이셀과이트 전환된 인간 게놈에 정렬하였다. 정상 자궁내막과 비피 코트에 비해 자궁내막암에서 메틸화 비율이 높은 CpG 영역을 선택하여 유전자 이름에 매핑하였다.

[0653]

RRBS로 마커를 선택한 후, 총 61개의 메틸화 마커를 확인하고 표적 농축 롱-프로브 정량 증폭 신호 검정을 설계하고 명령하였다(참조: 예를 들어, 일반 기술에 대해서는 W02017/075061 및 미국 특허출원 제15,841,006호). 표 21은 61개의 메틸화 마커에 사용된 마커 염색체 영역을 보여준다. 표 22 및 23은 마커에 대한 프라이머 정보 및 프로브 정보를 보여준다. 도 2는 61개의 메틸화 마커에 사용된 마커 염색체 영역과 관련 프라이머 및 프로브 정보를 추가로 제공한다.

[0654] 표 21. EC 조직과 정상 자궁내막 조직을 구분하는 확인된 메틸화 영역

DMR 번호	유전자 애너테이션	염색체 상의 영역 (시작 염기-끝 염기)
445	AGRN_B	chr1:975957-976046
446	AIM1_C	chr6:106960288-106960380
447	AKR7A3	chr1:19615293-19615389
448	C17orf107_B	chr17:4802690-4802828
449	DIDO1_B	chr20:61560628-61560728
81	EMX2OS	chr10:119294950-119295039
450	FKBP11_B	chr12:49319059-49319168
451	GDF7_B	chr2:20866007-20866135
452	JSRP1_B	chr19:2253227-2253345
453	LHFPL2_B	chr5:77806193-77806301
454	LOC100129726_B	chr2:43452148-43452235
150	LRRRC41_D	chr1:46768830-46768913
455	LRRRC8D_B	chr1:90308856-90308965
456	MAX.chr10:22624470-22624553	chr10:22624470-22624553
457	MAX.chr14:103021654-103021725	chr14:103021654-103021725
458	MAX.chr7:104624356-104624513	chr7:104624356-104624513
459	MAX.chr7:104624386-104624529	chr7:104624386-104624529
212	MDFI_B	chr6:41606379-41606439
460	OBSCN_B	chr1:228463593-228463689
461	RHBDL1_B	chr16:725588-725658
462	SEPT9_D	chr17:75447656-75447829
463	SFMBT2_E	chr10:7451008-7451110
464	SPDYA_B	chr2:29033347-29033484
465	ST3GAL2_B	chr16:70415003-70415106
302	VILL	chr3:38035645-38035743
466	ZNF323_B	chr6:28303870-28303974
467	SLC13A5_B	chr17:6616765-6616852
468	ZMIZ1_D	chr10:81002927-81003006
469	MAX.chr8:145103900-145103993	chr8:145103900-145103993
470	C8orf73_B	chr8:144650834-144650919
471	KBTBD11_B	chr8:1949507-1949586
472	LOC100192379_C	chr4:122686300-122686377
473	TRIM71_B	chr3:32859592-32859712

[0655]

474	LOC440925_B	chr2:171570323-171570444
499	ARL5C	chr17:37321564-37321723
475	STX16_B	chr20:57224681-57224845
368	ITPKA	chr15:41787637-41787780
476	IRF4	chr6:393188-393284
477	CNTN4	chr3:2140464-2140527
478	GRIN2A	chr16:10277158-10277320
479	NOTCH3	chr19:15306498-15306625
480	PAX1	chr20:21683741-21683893
481	ZNF521	chr18:22929721-22929795
482	VSX1	chr20:25065266-25065458
483	CRHR2	chr7:30721989-30722099
484	FAM19A5	chr22:48885810-48885908
485	ASCL1	chr12:103352059-103352157
486	GLT1D1	chr12:129338254-129338322
487	T	chr6:166581961-166582112
488	CAPN2	chr1:223936903-223937040
489	RYR2_F	chr1:237205546-237205717
490	SIM2	chr21:38119993-38120059
491	TRH	chr3:129693484-129693575
492	JAM3	chr11:133938908-133939011
493	BARX1	chr9:96721498-96721597
494	ZNF671_B	chr1:161275554-161276006
495	TSPYL5	chr8:98290016-98290134
496	MPZ_B	chr1:161275554-161276006
497	CXCL12	chr10:44881200-44881315
498	PTGDR	chr14:52735270-52735400

[0656]

[0657] 표 22. 표 21에 나타난 마커에 대한 프라이머 정보

DMR 번호	유전자 에너테이션	정방향 프라이머 5'-3'	서열 ID	역방향 프라이머 5'-3'	서열 ID
445	AGRN_B	GGTTGCGAGTACGGTA AGGTTT	109	AAAACCTCAAATACCGA AACGCC	110
446	AIM1_C	TTGAGAGCGTTGTTAG GGACGAC	111	CGCGTTTAACGCCACCT C	113
447	AKR7A3	CGGGTTTCGTTTATCG GCGG	113	AACGTAAATCGAACTC GTAAACGAC	114
448	C17orf107_B	CGAAGTTTTATTTTCGAT TCGGGTTGTATCG	115	CCACGCCATATCCCCGC	116
449	DIDO1_B	AGGTTATCGGGTAGCG TTTAGG	117	CGTACCCTCCCCCGCT AC	118
81	EMX2OS	GTCGTTTACGCGAGCG ACG	119	CTCGAACAAAACAAACG CTACGTAAC	120
450	FKBP11_B	GGTTTTTATTTGGAGGG TTCGGAC	121	ACTACTCAATACGACGA TATACCGAAC	122
451	GDF7_B	TCGTTTCGTTTTTCGGT TTTTGGTC	123	CCTTCTAAACGAAAAACA ACGACTAACGAAA	124
452	JSRP1_B	TAGCGTTTTGTCGTTTT TTTTTTCGT	125	CGCAAAAATACCCCGA AAAAC	126
453	LHFPL2_B	GGAGGGCGGTTAGTAG CGT	127	ACGATATCGCTACGCGA CGAAA	128
454	LOC100129726_B	GTTGTGGTGTAATTTGG GTCGC	129	ACACGCGCGATACGTTA CAC	130
150	LRRC41_D	CGTTCGTATAGTTCGAA TAGGGCG	131	CGACGCCAACGAAAAAC TC	132
455	LRRC8D_B	GGAGAATTCGAGTAGT AGTTGTAAACGGA	133	CAACCACCCGCCCGCC	134
456	MAX.chr10:22624 470-22624553	TGTTTACGTGGTATCGT TATTTTTAATCGC	135	CGACGACCGGAAAAAA AAAAACC	136
457	MAX.chr14:10302 1654-103021725	TCGTGGGGAATAGTAG GACGGC	137	CCTCCCGACAATAAAC GCGA	138
458	MAX.chr7:104624 356-104624513	GGAGGTAGGTTTCGCGC GG	139	CCAACTCAATTCCTCCT CCGC	140
459	MAX.chr7:104624 386-104624529	GAGGAGGAATTGAGTT GGCGC	141	CAACCCATAATCCGATC CTATCTTCGA	142
212	MDFI_B	TTCGTACGAGTGAGTG GACG	143	CAAAAAACGATTCCCCC GCAA	144
460	OBSCN_B	TGGAGATTTACGTCGA GGGC	145	CCACGATCGACAAAACC TACGT	146
461	RHBDL1_B	GCGCGTGTTTTGGTCG C	147	TCGTCCGCTACCCGCC C	148
462	SEPT9_D	GGAGTTACGTTGTTTT GGTTTTCG	149	CTCTCCTAAAAACCCCG CTC	150
463	SFMBT2_E	GGATCGGGATCGAAGT TTGGAGAA	151	CTTATCTCCAAAACCG CGC	152
464	SPDYA_B	TTGGTTGTTAATCGAA GGGAAGTAAAC	153	CTACCTCCCTTAAACAC GTCTCG	154
465	ST3GAL2_B	GGCGGTAGTTATTTTAT AGCGC	155	CACCAAAAAAACGAT CGCTACGAAA	156
302	VILL	CGGGGAAGACGGAGG TG	157	AAACCCCTACCTAACGT CTCC	158

[0658]

466	ZNF323_B	CGGGGTGTAGTATTT AATGATCGA	159	CTTCAACCAATAAACTCA AAACGACTAACG	160
467	SLC13A5_B	GGCGTTTTTCGCGGT TTTG	161	GCGTCCACAAACCCCG	162
468	ZMIZ1_D	CGTAGGGTGGGTGGTT ACGTTC	163	AACTCCACGACCCCG	164
469	MAX.chr8:145103 900-145103993	GTTACGCGTTTTTATT TTTGTGATTTTCG	165	CTCATTAACTTCCAAAA ACAACTAACTCGTC	166
470	C8orf73_B	GAGTTCGACGGTCGAG GCG	167	ACTACGCCCTCCACGC	168
471	KBTBD11_B	TCGTTTTAGCGCGGA AGG	169	CCGCGAACCCCGC	170
472	LOC100192379_C	GGTTGTAGTTGGAGGG CGAG	171	CGAAACGCCCTCGCGA	172
473	TRIM71_B	GTTGTGTAAGGAGATG TGCGGTTTC	173	AAACGACGACGCGAAC GAA	174
474	LOC440925_B	CGTAGTGCCTTTTCGC GAGTC	175	CGCCCTAAACATTAAA AATACGAAACCG	176
499	ARL5C	GTTTCGGGGTTTGTAA GAGACG	177	ACTACTACGAATTCCTA CGATTATAACTTCG	178
475	STX16_B	AGTTTTTAGTTCGGTTC GCGC	179	CCCGAAAACGCTTCGCA ACG	180
368	ITPKA	GATAAGGTAGGGAAGT TGTGGCG	181	CCTCTAATCACTAACA AACCCCATCG	182
476	IRF4	CGCGGTGAGTTGCGGT AAC	183	CGAAACTTACCGCTA TCGATCTAATCGA	184
477	CNTN4	GGTAGTTCGAATTTTCG GCGC	185	CTCCCTCCCGACGCTCG	186
478	GRIN2A	GTAGTTTTTCGGCGGC GACG	187	CCTATTTACCGCCGTA CGCT	188
479	NOTCH3	GGTCGCGTTTTGTTTG GCG	189	CGCGCGTCGAAAAAAA CGCG	190
480	PAX1	CGATCGGTAGAAGGT TGTAAGC	191	TTTCCGCAACCAACTA TACGCG	192
481	ZNF521	CGGGATTAGCGGGTT CGG	193	CCCGAAAACGAAAAACA AAAAACGAC	194
482	VSX1	TCGGGGTGTTCGTA GTTGTTAAATTTAC	195	CATTCTTTTAACGCCAA AACGCG	196
483	CRHR2	GGGTTTTGGTTTTCGTT AGTTTAGTTTC	197	ACAACCTAAACGACCG AAAATAACG	198
484	FAM19A5	GCGGTCGGAGTTTAGT TAGCG	199	ACCTACGACTACCTCCT AAACGCG	200
485	ASCL1	GTCGTAGTTTTAGTAGT TTTTTTGTCGTTTCG	201	CGACCGCCGCGACTAC	202
486	GLT1D1	GACGCGGGGCGTTTAG T	203	CGACTCGAACGACCCG GA	204
487	T	GGAGTTTTAGGCGGCG TTACG	205	ACCGCGAAAACACCCGA C	206
488	CAPN2	GTTGCGCGGTTTTAC GGT	207	CGCCCTTCTCCTCCCGC	208
489	RYR2_F	GGAGGTTTCGCGTTTC GATTA	209	CGAACGATCCCGCCTA C	210
490	SIM2	GGTTTAGCGCGGGTTT TTCG	211	CCCCGAAC TTCGGAAC T	212
491	TRH	TTTTCGTTGATTTTATTC GAGTCGTC	213	GAACCCTCTCAAATAA ACCGC	214

[0659]

492	JAM3	TGGTCGTTTTAGCGTTA TGTCG	215	CGAAAAC TACAACCCGC GC	216
493	BARX1	CGTTAATTTGTTAGATA GAGGGCG	217	TCCGAACAACCGCCTAC	218
494	ZNF671_B	GTTGTGCGGAGCGGTA GG	219	CCAATATCCCGAAACGC GTCT	220
495	TSPYL5	TTTGTTCGGTTTTTGG CG	221	CGCCACCATAAACGACC	222
496	MPZ_B	GGTTAGGGGTGGAGTT CGTTA	223	ACTCCGAACTCTACTCA TCCTTTC	224
497	CXCL12	TCGGCGGTTTTAGTAA AAGCG	225	AAATCTCCCGTCCCACT CC	226
498	PTGDR	GGGTTGCGGGGATTTAT AATTACGG	227	CTAAATCACCTCCTACTA CTAACGCTAATAAC	228

[0660]

[0661] 표 23. 표 21에 나타난 마커에 대한 프로브 정보

DMR 번호	유전자 애너테이션	프로브 서열	서열 ID
445	AGRN_B	CGCGCCGAGG CCGTACCCACGTCCA/3C6/	229
446	AIM1_C	AGGCCACGGACG CGTCGTGGAACACCG/3C6/	230
447	AKR7A3	CGCGCCGAGG CGTCGAACACCTTCGAC/3C6/	231
448	C17orf107_B	AGGCCACGGACG CGACTACGCCACGTAAA/3C6/	232
449	DIDO1_B	CGCGCCGAGG GTTTCGGTTTTGGGAGG/3C6/	233
81	EMX2OS	AGGCCACGGACG CGACAACTAAAACCTCCGTACG/3C6/	234
450	FKBP11_B	CGCGCCGAGG CGGGATTTTCGGTTTCGA/3C6/	235
451	GDF7_B	AGGCCACGGACG CGTTTACGTATATAGTCGGTAGT/3C6/	236
452	JSRP1_B	CGCGCCGAGG CGCTCAGAACTAAACGATCC/3C6/	237
453	LHFPL2_B	AGGCCACGGACG TCGTTAGGTTTCGTTTCGT/3C6/	238
454	LOC100129726_B	CGCGCCGAGG CGGTTTTTCGCGGGA/3C6/	239
150	LRR41_D	AGGCCACGGACG CGACCTCGAACCCCAA/3C6/	240
455	LRR8D_B	CGCGCCGAGG CCGCTCGCTCACA/3C6/	241
456	MAX.chr10:22624470-22624553	AGGCCACGGACG CGGTTTTACGAAATGTAATTT/3C6/	242
457	MAX.chr14:103021654-103021725	CGCGCCGAGG CGTCGAGGTCGTTTCG/3C6/	243
458	MAX.chr7:104624356-104624513	AGGCCACGGACG GCGGAAGTGC GTT/3C6/	244
459	MAX.chr7:104624386-104624529	CGCGCCGAGG CGCGGGTTAGTTGT/3C6/	245
212	MDF1_B	AGGCCACGGACG ATACGCGCCTCCA/3C6/	246
460	OBSCN_B	CGCGCCGAGG CGTTCGTTATCGTTTGGTTT/3C6/	247
461	RHBDL1_B	AGGCCACGGACG CCTACCGCACACGC/3C6/	248
462	SEPT9_D	CGCGCCGAGG CGATCCTACCGACCTCGA/3C6/	249
463	SFMBT2_E	AGGCCACGGACG CGCTCCCGCCCTTCT/3C6/	250
464	SPDYA_B	CGCGCCGAGG CGGTTTTAACGTAAGTTTGATTG/3C6/	251
465	ST3GAL2_B	AGGCCACGGACG CGGTGAGGTGGGA/3C6/	252
302	VILL	CGCGCCGAGG GCGGGTGGAGAAGG/3C6/	253
466	ZNF323_B	AGGCCACGGACG GCGGGTGGAGAAGG/3C6/	254
467	SLC13A5_B	AGGCCACGGACG GCATTTCCGACCTTACGA/3C6/	255
468	ZMIZ1_D	CGCGCCGAGG GAAAAATAACCCCGCCC/3C6/	256
469	MAX.chr8:145103900-145103993	AGGCCACGGACG CGTAGGGTTCGCGAG/3C6/	257
470	C8orf73_B	CGCGCCGAGG CGATACATCCGCGCG/3C6/	258
471	KBTBD11_B	AGGCCACGGACG GCGGATTGAGTTTCGTG/3C6/	259

[0662]

472	LOC100192379_C	AGGCCACGGACG GCGCGGTTATTTTTTCGT/3C6/	260
473	TRIM71_B	CGCGCCGAGG GCGCGTCGTTTCGTATATTT/3C6/	261
474	LOC440925_B	AGGCCACGGACG CGTCGCGCGTTCGTTT/3C6/	262
499	ARL5C	CGCGCCGAGG GCGTTAAAAACCTCGCG/3C6/	263
475	STX16_B	CGCGCCGAGG GCGTTATACTCTTTCTCTAAACAC/3C6/	264
368	ITPKA	AGGCCACGGACG CGGCGATTTAGTTTTTTGTCG/3C6/	265
476	IRF4	CGCGCCGAGG GACCTCCGAACCTATAAACCC/3C6/	266
477	CNTN4	AGGCCACGGACG CGGGAAGTTTCGTTAGTGG/3C6/	267
478	GRIN2A	CGCGCCGAGG CGTTAGGTTTTTTTAGTCGTCG/3C6/	268
479	NOTCH3	AGGCCACGGACG TCTCGAAACGAATAACCGC/3C6/	269
480	PAX1	CGCGCCGAGG GCTACGCTAAACGCCG/3C6/	270
481	ZNF521	AGGCCACGGACG GATCGAAAACACACAACCC/3C6/	271
482	VSX1	CGCGCCGAGG GCGGGCGTATTAGT/3C6/	272
483	CRHR2	AGGCCACGGACG CGGGTCGCGTTTAGG/3C6/	273
484	FAM19A5	AGGCCACGGACG CGATTTTTCGGGTAGTTTTTG/3C6/	274
485	ASCL1	CGCGCCGAGG GGTTTTTCGGTCGAGATG/3C6/	275
486	GLT1D1	AGGCCACGGACG CGACCGTAACAAAAAACAAC/3C6/	276
487	T	CGCGCCGAGG ACGCGACTAAAAAAACCTAAC/3C6/	277
488	CAPN2	AGGCCACGGACG CGCCGAAACAACTAATCC/3C6/	278
489	RYR2_F	CGCGCCGAGG CGCGAAACTTCAAAAATACGA/3C6/	279
490	SIM2	AGGCCACGGACG ATTCGCGTTCGAGCG/3C6/	280
491	TRH	AGGCCACGGACG GCGGTAGTGGTCGTAG/3C6/	281
492	JAM3	AGGCCACGGACG CGTTTGGCGTAGATATAAGC/3C6/	282
493	BARX1	AGGCCACGGACG CCGCGCTACCGCTA/3C6/	283
494	ZNF671_B	CGCGCCGAGG CCGCGCTACCGCTA/3C6/	284
495	TSPYL5	AGGCCACGGACG CGAAAATCCCACGC/3C6/	285
496	MPZ_B	CGCGCCGAGG GCGTTTCGATCGGGG/3C6/	286
497	CXCL12	AGGCCACGGACG GCGGGAGGATTTTCGATTTC/3C6	287
498	PTGDR	CGCGCCGAGG CGTAACCTCCATCTCGATAACC/3C6/	288

[0663]

[0664]

모든 개발된 검정은 Quasar670에 보고하는 기준 검정 B3GALT6으로 삼중화되었다(표 26 참조). 상기 검정은 다음 분포 및 하위 유형의 156개의 양성 및 암 샘플에 대해 테스트되었다: 자궁경부암 선암 21개, 자궁경부 편평암 20개, 자궁내막암 암육종증 13개, 자궁내막암 투명 세포 11개, 장액성 자궁내막암 10개, 자궁내막암 자궁내막양 등급 1 4개, 자궁내막암 자궁내막양 등급 2 9개, 자궁내막암 자궁내막양 등급 3 16개, 양성 자궁경질 16개, 자궁내막 양성 위성축 6개, 자궁내막 양성 부조화 증식성 3개, 자궁내막 양성 증식성 6개, 자궁내막 증식 양성 분 비성, 자궁내막 증식 복합체 비정상 4개, 이형성을 동반한 자궁내막 증식성 복합 10개 및 이형성을 동반하지 않는 자궁내막 증식성 단순 2개.

[0665]

각 메틸화 마커에 대한 민감도는 하위 유형당 95% 컷오프에서 계산되었으며 표 24 및 25에 나열되었다. 표 24는 암육종증 EC, 투명 세포 EC 및 장액성 EC에 대해 표 21에 나타난 마커에 대해 95%의 자궁내막 조직 민감도를 보여준다. 표 25는 자궁내막양 EC 등급 1, 자궁내막양 EC 등급 2 및 자궁내막양 EC 등급 3에 대해 표 21에 나타난 마커에 대해 95%의 자궁내막 조직 민감도를 보여준다.

[0666]

표 24. 암육종증 EC, 투명 세포 EC 및 장액성 EC에 대해 표 21에 나타난 마커에 대한 95%의 자궁내막 조직 민감도

DMR 번호	마커	암속종중 EC	부명 세포 EC	장액성 EC
495	TSPYL5	77%	55%	70%
496	MPZ_B	46%	27%	70%
491	TRH	85%	55%	50%
497	CXCL12	8%	27%	10%
476	IRF4	38%	45%	40%
477	CNTN4	8%	45%	30%
478	GRIN2A	15%	45%	20%
479	NOTCH3	62%	9%	20%
480	PAX1	23%	45%	20%
481	ZNF521	8%	55%	30%
482	VSX1	23%	55%	30%
492	JAM3	15%	27%	20%
483	CRHR2	23%	45%	10%
484	FAM19A5	15%	36%	10%
485	ASCL1	23%	45%	10%
486	GLT1D1	15%	36%	10%
487	T	23%	45%	10%
488	CAPN2	31%	55%	40%
489	RYR2_F	8%	45%	10%
498	PTGDR	54%	73%	60%
493	BARX1	31%	18%	10%
494	ZNF671_B	54%	55%	80%
490	SIM2	46%	18%	0%
472	LOC100192379_C	0%	0%	30%
446	AIM1_C	31%	55%	40%
445	AGRN_B	38%	82%	60%
459	MAX.chr7:104624386-104624529	92%	91%	80%
81	EMX2OS	100%	91%	90%
449	DIDO1_B	85%	91%	80%
451	GDF7_B	46%	64%	60%
450	FKBP11_B	85%	64%	80%
453	LHFPL2_B	62%	55%	10%
447	AKR7A3	38%	64%	20%
150	LRRC41_D	31%	64%	90%
454	LOC100129726_B	62%	9%	30%
448	C17orf107_B	69%	55%	80%
456	MAX.chr10:22624470-22624553	46%	64%	30%
455	LRRC8D_B	62%	64%	60%

[0667]

458	MAX.chr7:104624356-104624513	69%	64%	70%
457	MAX.chr14:103021654-103021725	46%	82%	40%
212	MDFI_B	15%	55%	20%
464	SPDYA_B	54%	73%	50%
461	RHBDL1_B	46%	36%	60%
460	OBSCN_B	69%	91%	60%
463	SFMBT2_E	23%	45%	10%
462	SEPT9_D	38%	82%	10%
465	ST3GAL2_B	92%	27%	20%
452	JSRP1_B	46%	82%	70%
368	ITPKA	8%	0%	0%
466	ZNF323_B	62%	55%	40%
302	VILL	54%	18%	40%
468	ZMIZ1_D	23%	64%	20%
467	SLC13A5_B	23%	45%	0%
470	C8orf73_B	38%	82%	40%
469	MAX.chr8:145103900-145103993	38%	64%	30%
471	KBTBD11_B	8%	9%	20%
499	ARL5C	69%	73%	80%
472	LOC100192379_C	15%	0%	40%
475	STX16_B	15%	27%	40%
474	LOC440925_B	54%	36%	30%
473	TRIM71_B	23%	36%	40%

[0668]

[0669]

표 25. 자궁내막양 EC 등급 1, 자궁내막양 EC 등급 2 및 자궁내막양 EC 등급 3에 대해 표 21에 나타난 마커에

대한 95%의 자궁내막 조직 민감도

DMR 번호	마커	자궁내막양 EC 등급 1	자궁내막양 EC 등급 2	자궁내막양 EC 등급 3
495	TSPYL5	100%	89%	94%
496	MPZ_B	75%	89%	88%
491	TRH	100%	89%	88%
497	CXCL12	0%	22%	25%
476	IRF4	50%	67%	63%
477	CNTN4	75%	89%	63%
478	GRIN2A	50%	78%	50%
479	NOTCH3	0%	0%	0%
480	PAX1	75%	78%	38%
481	ZNF521	50%	22%	31%
482	VSX1	75%	67%	63%
492	JAM3	100%	67%	38%
483	CRHR2	50%	78%	50%
484	FAM19A5	100%	89%	56%
485	ASCL1	50%	67%	38%
486	GLT1D1	75%	89%	56%
487	T	50%	67%	44%
488	CAPN2	50%	67%	31%
489	RYR2_F	75%	89%	63%
498	PTGDR	100%	89%	94%
493	BARX1	75%	56%	56%
494	ZNF671_B	50%	56%	69%
490	SIM2	0%	44%	38%
472	LOC100192379_C	25%	33%	31%
446	AIM1_C	0%	0%	19%
445	AGR1_B	0%	22%	38%
459	MAX.chr7:104624386-104624529	0%	44%	69%
81	EMX2OS	75%	89%	81%
449	DIDO1_B	0%	44%	81%
451	GDF7_B	25%	44%	44%
450	FKBP11_B	25%	56%	69%
453	LHFPL2_B	0%	11%	25%
447	AKR7A3	0%	33%	44%
150	LRRC41_D	0%	11%	25%
454	LOC100129726_B	25%	11%	44%
448	C17orf107_B	0%	56%	44%
456	MAX.chr10:22624470-22624553	75%	89%	75%
455	LRRC8D_B	25%	56%	50%

[0670]

458	MAX.chr7:104624356-104624513	0%	11%	38%
457	MAX.chr14:103021654-103021725	50%	67%	56%
212	MDF1_B	25%	33%	25%
464	SPDYA_B	75%	89%	81%
461	RHBDL1_B	0%	56%	63%
460	OBSCN_B	0%	22%	56%
463	SFMBT2_E	100%	89%	63%
462	SEPT9_D	0%	22%	19%
465	ST3GAL2_B	0%	33%	38%
452	JSRP1_B	100%	100%	75%
368	ITPKA	0%	0%	0%
466	ZNF323_B	0%	11%	50%
302	VILL	50%	67%	81%
468	ZMIZ1_D	0%	67%	31%
467	SLC13A5_B	50%	78%	31%
470	C8orf73_B	0%	56%	56%
469	MAX.chr8:145103900-145103993	50%	78%	69%
471	KBTBD11_B	25%	33%	31%
499	ARL5C	100%	78%	75%
472	LOC100192379_C	25%	56%	38%
475	STX16_B	0%	11%	6%
474	LOC440925_B	25%	11%	19%
473	TRIM71_B	25%	22%	31%

[0671]

[0672] 이러한 테스트를 위해 다중 PCR 반응이 설정되고 완료되었다. 각 다중 PCR 반응은 각 마커의 2 μ M 정방향 프라이머와 2 μ M 역방향 프라이머를 포함하는 중간 프라이머 믹스(primer mix)로 설정되었다. 다중 PCR 반응 1은 각각의 다음 마커로 구성되었다: AIM1_C, AGRN_B, C17orf107_B, MAX.chr7:104624386-104624529, EMX20S, DIDO1_B, GDF7_B, FKBP11_B, LHFPL2_B, AKR7A3, LRRC41_D, LOC100129726_B, 및 B3GALT6. 다중 PCR 반응 2는 각각의 다음 마커로 구성되었다: MAX.chr10:22624470-22624553, LRRC8D_B, MAX.chr7:104624356-104624513, MAX.chr14:103021654-103021725, MDFI_B, SPDYA_B, RHBDL1_B, OBSCN_B, SFMBT2_E, SEPT9_D, ST3GAL2_B, JSRP1_B, ITPKA, 및 B3GALT6. 다중 PCR 반응 3은 각각의 다음 마커로 구성되었다: ZNF323_B, VILL, ZMIZ1_D, SLC13A5_B, C8orf73_B, MAX.chr8: 145103900-145103993, KBTBD11_B, ARL5C, TRIM71_B, LOC100192379_C, STX16_B, LOC440925_B, 및 B3GALT6. 다중 PCR 반응 4는 각각의 다음 마커로 구성되었다: TSPYL5, MPZ_B, TRH, CXCL12, IRF4, CNTN4, GRIN2A, NOTCH3, PAX1, ZNF521, VSX1, JAM3 및 B3GALT6. 다중 PCR 반응 5는 각각의 다음 마커로 구성되었다: CRHR2, FAM19A5, ASCL1, GLT1D1, T, CAPN2, RYR2_F, PTGDR, BARX1, ZNF671_B, SIM2 및 B3GALT6.

[0673] 각각의 다중 PCR 반응은 0.2 μ M 반응 완충액, 0.075 μ M 프라이머 믹스, 0.025 μ M Hotstart Go Taq(5U/ μ L)의 최종 농도로 설정되어 75 μ L의 최종 반응 부피를 위해 50 μ L의 DNA 템플릿과 배합된 25 μ L의 마스터 믹스를 생성하였다. 다중 PCR의 열 프로파일에는 5분 동안 95°의 사전 배양 단계, 30초 동안 95°, 60초 동안 64°의 2단계 증폭 단계, 및 무한 유지되는 4°의 냉각 단계의 12 사이클이 수반되었다. 다중 PCR이 완료되면 Te를 사용하여 PCR 산물을 1:10으로 희석한 다음 각 LQAS 반응에 대해 10 μ L를 사용하였다. 각 LQAS 검정은 2개의 메틸화 마커와 B3GALT6이 기준 유전자로서 구성된 삼중체 형태로 진행되었다. 각 LQAS 검정은 각 메틸화 마커 및 B3GALT6에 대한 각 프라이머 2 μ M, 각 메틸화 마커 프로브 5 μ M, 2500 μ M dNTP가 있는 각 FRET 케이스 5 μ M를 사용하여 구축하였다.

[0674] 다중 PCR 산물 1로부터 다음 6개의 LQAS 분석을 실행하였다(표 26 참조): (1.) AIM1_C, AGRN_B, B3GALT6; (2.) C17orf107_B, MAX.chr7: 104624386-104624529, B3GALT6; (3.) EMX20S, DIDO1_B, B3GALT6; (4.) GDF7_B, FKBP11_B, B3GALT6; (5.) LHFPL2_B, AKR7A3, B3GALT6; (6.) LRRC41_D, LOC100129726_B, B3GALT6. 다중 PCR 산물 2로부터 다음 7개의 LQAS 분석을 실행하였다(표 26 참조): (1.) MAX.chr10: 22624470-22624553, LRRC8D_B, B3GALT6; (2.) MAX.chr7: 104624356-104624513, MAX.chr14: 103021654-103021725, B3GALT6; (3.) MDFI, SPDYA_B, B3GALT6; (4.) RHBDL1_B, OBSCN_B, B3GALT6; (5.) SFMBT2_E, SEPT9_D, B3GALT6; (6.) ST3GAL2_B, JSRP1_B, B3GALT6; (7.) ITPKA, B3GALT6. 다중 PCR 산물 3으로부터 다음 6개의 LQAS 분석을 실행하였다(표 26 참조): (1.) ZNF323_B, VILL, B3GALT6; (2.) ZMIZ1_D, SLC13A5_B, B3GALT6; (3.) C8orf73_B, MAX.chr8: 145103900-145103993, B3GALT6; (4.) KBTBD11_B, ARL5C, B3GALT6; (5.) TRIM71_B, LOC100192379_C, B3GALT6; (6.) STX16_B, LOC440925_B 및 B3GALT6. 다중 PCR 산물 4로부터 다음 6개의 LQAS 분석을 실행하였다(표 26 참조): (1.) TSPYL5, MPZ_B, B3GALT6; (2.) TRH, CXCL12, B3GALT6; (3.) IRF4, CNTN4, B3GALT6; (4.) GRIN2A, NOTCH3, B3GALT6; (5.) PAX1, ZNF521, B3GALT6; (6.) VSX1, JAM3 및 B3GALT6. 다중 PCR 산물 5로부터 다음 5개의 LQAS 분석을 실행하였다(표 26 참조): (1.) EMX1, ARHGEF4, BTACT; (2.) OPLAH, CYP26C1, BTACT; (3.) ZNF781, DLX4, BTACT; (4.) PTGDR, KLHDC7B, BTACT; (5.) GRIN2D, chr17_737 및 BTACT. 다중 PCR 산물 6으로부터 다음 6개의 LQAS 분석을 실행하였다(표 27 참조): (1.) CRHR2, FAM19A5, B3GALT6; (2.) ASCL1, GLT1D1, B3GALT6; (3.) T, CAPN2, B3GALT6; (4.) RYR2_F, PTGDR, B3GALT6; (5.) BARX1, ZNF671_B, B3GALT6; (6.) SIM2 및 B3GALT6.

[0675] 표 26. LQAS 삼중 검정

DMR 번호	마커	LQAS 검정 삼중
445	AGRN_B	AIM1_C-AGRN_B-B3GALT6
446	AIM1_C	
448	C17orf107_B	
459	MAX.chr7:104624386-104624529	C17orf107_B-MAX.chr7:104624386-104624529-B3GALT6
81	EMX2OS	EMX2OS-DIDO1_B-B3GALT6
449	DIDO1_B	
451	GDF7_B	GDF7_B-FKBP11_B-B3GALT6
450	FKBP11_B	
453	LHFPL2_B	LHFPL2_B-AKR7A3-B3GALT6
447	AKR7A3	
150	LRRC41_D	LRRC41_D-LOC100129726_E-B3GALT6
454	LOC100129726_B	
456	MAX.chr10:22624470-22624553	MAX.chr10:22624470-22624553-LRRC8D_B-B3GALT6
455	LRRC8D_B	
458	MAX.chr7:104624356-104624513	MAX.chr7:104624356-104624513-MAX.chr14:103021654-103021725-B3GALT6
457	MAX.chr14:103021654-103021725	
212	MDFI_B	MDFI_B-SPDYA_B-B3GALT6
464	SPDYA_B	
461	RHBDL1_B	RHBDL1_B-OBSCN_B-B3GALT6
460	OBSCN_B	
463	SFMBT2_E	SFMBT2_E-SEPT9_D-B3GALT6
462	SEPT9_D	
465	ST3GAL2_B	ST3GAL2_B-JSRP1_B-B3GALT6
452	JSRP1_B	
368	ITPKA	ITPKA-B3GALT6
466	ZNF323_B	ZNF323_B-VILL-B3GALT6
	VILL	
468	ZMIZ1_D	ZMIZ1_D-SLC13A5_B-B3GALT6
467	SLC13A5_B	
470	C8orf73_B	C8orf73_B-MAX.chr8:145103900-145103993-B3GALT6
469	MAX.chr8:145103900-145103993	

[0676]

471	KBTBD11_B	KBTBD11_B-ARL5C-B3GALT6
35	ARL5C	
473	TRIM71_B	TRIM71_B-LOC100192379_C-B3GALT6
472	LOC100192379_C	
475	STX16_B	STX16_B-LOC440925_B-B3GALT6
474	LOC440925_B	
495	TSPYL5	TSPYL5-MPZ_B-B3GALT6
496	MPZ_B	
491	TRH	TRH-CXCL12-B3GALT6
497	CXCL12	
476	IRF4	IRF4-CNTN4-B3GALT6
477	CNTN4	
478	GRIN2A	GRIN2A-NOTCH3-B3GALT6
479	NOTCH3	
480	PAX1	PAX1-ZNF521-B3GALT6
481	ZNF521	
482	VSX1	VSX1-JAM3-B3GALT6
492	JAM3	
483	CRHR2	CRHR2-FAM19A5-B3GALT6
484	FAM19A5	
485	ASCL1	ASCL1-GLT1D1-B3GALT6
486	GLT1D1	
487	T	T-CAPN2-B3GALT6
488	CAPN2	
489	RYR2_F	RYR2_F-PTGDR-B3GALT6
498	PTGDR	
493	BARX1	BARX1-ZNF671_B-B3GALT6
494	ZNF671_B	
490	SIM2	SIM2-B3GALT6

[0677]

[0678]

모든 LQAS 분석은 이전에 발표된 표준 조건으로 설정 및 실행되었다.

[0679]

이제 본 발명을 완전히 설명하였으므로, 본 발명의 범위 또는 이의 임의의 실시양태에 영향을 주지 않고 광범위하고 동등한 범위의 조건, 제형 및 다른 매개변수 내에서 동일한 것이 수행될 수 있음을 당업자는 이해할 것이다. 본 명세서에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 간행물은 그 전체가 본 명세서에 참조로 완전히 포함된다.

[0680]

참조에 의한 통합

[0681]

본 명세서에 언급된 각각의 특허 문서 및 과학 기사의 전체 개시 내용은 모든 목적을 위해 참조로 포함된다.

[0682]

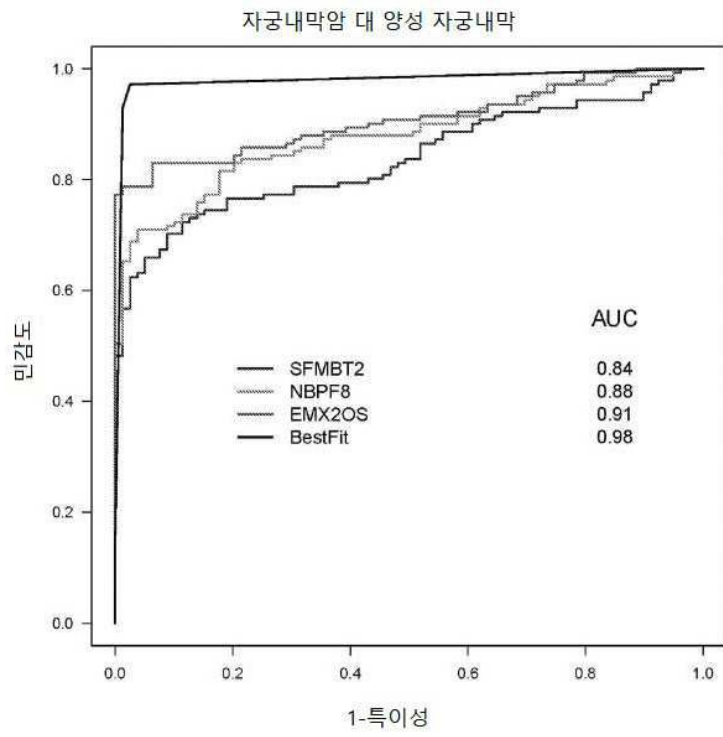
동등물

[0683]

본 발명은 그 정신 또는 본질적인 특성에서 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 구체화될 수 있다. 따라서, 전술한 실시양태는 여기에 설명된 발명을 제한하기보다는 예시적인 모든 측면에서 고려되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 전술한 설명보다는 첨부된 청구범위에 의해 표시되며, 청구범위와 동등한 의미 및 범위 내에 있는 모든 변경은 여기에 포함되도록 의도된다.

도면

도면1



도면2a

1. ACRN
2. AIM1
3. AKR7A3
4. C17orf107
5. DIDO1
6. EMX2OS
7. FKBP11
8. GDF7
9. JSRP1
10. LHPF12
11. LOC100129726
12. LRRC41
13. LRRC8D
14. MAX.chr10.2262
15. MAX.chr14.1030
16. MAX.chr7.10462
17. MAX.chr7.10462B
18. MDF1
19. OBSN
20. RHBDD1
21. SEPT9
22. SFMBT2
23. SEDYA
24. ST3GAL2
25. VILL
26. ZNF323
27. SLC13A5
28. ZMI21
29. MAX.chr8.1451
30. C9orf73
31. KBTBD11
32. LOC100192379
33. TRIM71
34. LOC440925
35. ARL5C
36. STX16
37. ITPKA
38. IRF4
39. CNTN4
40. GRIN2A
41. NOTCH3
42. FAX1
43. ZNF521
44. VSX1
45. CRHR2
46. FAM19A5
47. ASCL1
48. GLT1D1
49. T
50. CAPN2
51. RYR2_F
52. SIM2
53. TRH
54. JAM3
55. BARX1
56. ZNF671
57. TSPYL5
58. MP2_5554
59. CXCL12
60. PTGDR

```

ACRN
>hg19_dna range=chr1:975957-976046 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
GGCTGCGAGCAGGCAAGGTCTCTCAGCCTTGTGGACCTGGGTACGGGGCTCTCGGCACCCGTAGCTTTCTCCCTACCCGCCCCAGCG
(서열 번호 : 289)
BST:
CGGTTCCGAGTACCGTAAGGTTTTTGTAGGTTTGTGGACCTGGGTACGGGGCTTTCGGTATTTGAGTTTTTTTTTTTATTCGTTTTAGCG
(서열 번호 : 290)
ACRN_FF      GCTTCCGACTACCGTAAGGTTT (서열 번호 : 291)
ACRN_RF      AANACTCAAAATACCGAACCCT (서열 번호 : 292)
ACRN_Pb_A1   CGGCGCCGAGG CCGTACCCACGTCCA/3C6/ (서열 번호 : 293)
    
```

도면2b

AIM1
 >hg19_dna_range=chr6:106960288-106960380 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 CCGCGACGCCGAGCTCCCTGAGAGCGCTGCCAGGGACGACCGCGTGTTCGACGACGAGGTGGCCAAACGGGCCAGCGATAACCGCTCCGG
 (서열 번호 : 294)

BST:
 CCGCGACGTCGAGCTTTTTGAGACCGTTGTTAGGACGACCGCGTGTTCGACGACGAGGTGGCGTTAAACGGGTTAGCGATAACGTTTCGGT
 (서열 번호 : 295)
 AIM1_FP TTAGAGCGCTTCTTAGGGACGAC (서열 번호 : 296)
 AIM1_RP CGCGTTTAACGCCACCTC (서열 번호 : 297)
 AIM1_Pb_A5 AGGCCACGGACG CGTCGCAACACCG/3C6/ (서열 번호 : 298)

AKR7A3
 >hg19_dna_range=chr1:19615293-19615399 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 GACACGGCTCGGGCCCCGCCACCGGGGTGCAGCTGAGGGCCGGCCGAAGGTGCCCGACGCCCGCCAGCTCGACTCCACGCTCCGGCT
 ACT (서열 번호 : 299)

BST:
 GACACGGGTTCCGGTTTCGTTTATCGGGGGTGTACTGAGGGCCGGTCGAAGTGTTCGACGCTGTTACGACTTCGATTTTACGTTTCGGT
 ATT (서열 번호 : 300)
 AKR7A3_FP CGGGTTTCGTTTATCGGGCG (서열 번호 : 301)
 AKR7A3_RP AACGTAAATCGAACTCGTAAACGAC (서열 번호 : 302)
 AKR7A3_Pb_A1 CGCGCCGAGG CGTCGAACACCTTCGAC/3C6/ (서열 번호 : 303)

C17orf107
 >hg19_dna_range=chr17:4802690-4802828 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 GCGGGGCTTAGGGGACGAGTTAGTACGAAGCCACCCCGACCCGGCTGCACCGCCCCCTCGCGCTTACGTGGCGCAGCCCGGGGACAT
 GCGCTGGTGTGGCGCTCCCTGGGACACGTTGAGCAGATGAC (서열 번호 : 304)

BST:
 GCGGGGTTTAGGGGACGAGTTAGTACGAAGTTTTATTTCGATTCCGGTTGTATCGTTTTTTTCGCGTTTACGTGGCGTAGTCGGGGGATAT
 GCGCTGGTGTGGCGCTCCCTGGGATACGTTGAGTACGATGAT (서열 번호 : 305)
 C17orf107_FP CGAAGTTTTATTTCGATTCCGGTTGTATCG (서열 번호 : 306)
 C17orf107_RP CCACGCCATATCCCGC (서열 번호 : 307)
 C17orf107_Pb_A5 AGGCCACGGACG CACTACGCCACGTA/3C6/ (서열 번호 : 308)

DID1
 >hg19_dna_range=chr20:61560628-61560728 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 GCGAAGCCACCGGCAGCGTCCAGCTCTCGGCCTTTGGGAGGGAGCAGCGGGGAGGGGCACGGGAGGGCCGAGGGCGGGCCCGCTGG
 CCTCGG (서열 번호 : 309)

BST:
 GCGGAGTTATCGGTTAGCGTTTACGTTTTTGGGAGGGAGTACCGGGGAGGGTACGGGAGGGCCGAGGGCGGGCCCGTTGGG
 TTTCCGT (서열 번호 : 310)
 DID1_FP AGGTTATCGGTTAGCGTTTAGG (서열 번호 : 311)
 DID1_RP CGTACCCCTCCCGCTAC (서열 번호 : 312)
 DID1_Pb_A1 CGCGCCGAGG GTTTCGTTTTTGGGAGG/3C6/ (서열 번호 : 313)

EMX20S
 >hg19_dna_range=chr10:119294950-119295039 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 CGCTGTGAGTCGCCACGGCAGCAGCTGGGATACGGGGCCACGGAGTCTCAGCTGCCGCCACGCCGCTTCCCTGCCCGAGCTTC
 (서열 번호 : 314)

BST:
 CGTTCTGAGTCGTTACGGCAGCAGCTGGGATACGGGGCCTACGGAGTTTTAGTTGCTCGTTACCTAGCGTTTCTTTTGTTCGAGTTTT
 (서열 번호 : 315)
 EMX20S_FP GTCGTTTACGGCAGCGACG (서열 번호 : 316)
 EMX20S_RP CTCGAACAAAACAAACGCTACGTAAC (서열 번호 : 317)
 EMX20S_Pb_A5 AGGCCACGGACG CGACAATAAACTCCCTACG/3C6/ (서열 번호 : 318)

도면2c

FKBP11
 >hg19_dna range=chr12:49319059-49319168 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 TGAGGCTCGGGACTATCTCCTCACCAGGCTCTCCACTTGGAGGGTCCGGACGGGACTTTCGGTTTCGAGCCACCCCTCAGCCCGGCACACCCG
 GCCTGAGCAGCAGCA (서열 번호 : 319)

BST:
 TGAGGCTCGGGATTATTTTTTATTAGGTTTTTATTTGGAGGGTTCGGACGGGATTTTCGGTTTCGAGTTTACTTTTATTTCGGTATATCGTC
 GTATTGAGTAGTAGTA (서열 번호 : 320)

FKBP11_FF GGTTTTTATTGGAGGGTTCGGAC (서열 번호 : 321)
 FKBP11_RF ACTACTCAATACGACGATATACCGAAC (서열 번호 : 322)
 FKBP11_Pb_A1 CGCGCCGAGG CGGGATTTTCGGTTTCGA/3C6/ (서열 번호 : 323)

GDF7
 >hg19_dna range=chr2:20866007-20866135 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 GCCATCCCGGGGCTCTGCCCTCCGCTCTCCCGGCTCTGGCCCTCAGCACACAGCCGGTAGCTGTTTTCGTTAGCCGCTGCCCTCGCCG
 AGAAGCCGGGTGAAGGTCGCCAGTTGGACGCACA (서열 번호 : 324)

BST:
 GTTATTTCCGGGTTTTCCGCTCGTTCGTTTTTTCGGTTTTTGGTCGTTTACGTATATAGTCGGTAGTTGGTTTTTCGTTAGTCGTTGTTTTTCGTT
 AGAAGCCGGGTGAAGGTCGTTACTTGGACGTATA (서열 번호 : 325)

GDF7_FF TCGTTCGTTTTTTCGGTTTTTGGTC (서열 번호 : 326)
 GDF7_RF CCTTCTAAACGAAACACGACTAACGAAA (서열 번호 : 327)
 GDF7_Pb_A5 AGGCCACGGACG CTTTTACGTATATAGTCGGTAGT/3C6/ (서열 번호 : 328)

JSRP1
 >hg19_dna range=chr19:2253227-2253345 5'pad=0 3'pad=0 strand=-
 GTAGCGTTCTGCCCTTTCCCTCGCCCTCTCTGGGACCGCTCAGCTCGTAGCCCGCCCGGGGGACTCCTGCGACCCCTCCCTTGCTA
 GGGCCCTCTACAGCCCGTGGTCGG (서열 번호 : 329)

GTAGCGTTTTTTCGTTTTTTTTTTCGGTTTTTGGGATCGTTTTAGTTCGTGAGCGTTTTTTCGGGGTATTTTTTCGATTTTTTTTTTTGTTA
 GGGTTTTTATAGTTCGGTTCGG (서열 번호 : 330)

JSRP1_FF TAGCGTTTTTTCGTTTTTTTTTTCGGT (서열 번호 : 331)
 JSRP1_RF CGCAAAAATACCCCGAAAAAC (서열 번호 : 332)
 JSRP1_Pb_A1 CGCGCCGAGG CGCTCAGAACTAACGATCC/3C6/ (서열 번호 : 333)

LHFPL2
 >hg19_dna range=chr5:77806193-77806301 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 CGACCCAGAGCACCGCTCGCCCTCACCTAGGGGAGAGGGAGGGCGGTTAGCAGCCCGCCAGGCCCGCCCGCCCTCCCGCCCGCCAGGG
 ACACCGTCCAAGTCC (서열 번호 : 334)

BST:
 CGGATTTAGAGTATCGTTTCCGGTTTTATTAGGGGAGAGGGAGGGCGGTTAGTAGCGTTCGTTAGGTTTCGTTTTCGTTTTCGTTCCGCTAGCG
 ATATCGTTTAAGTTT (서열 번호 : 335)

LHFPL2_FF GGAGCCCGTTACTAGCCT (서열 번호 : 336)
 LHFPL2_RF ACGATATCGTACGCGACGAAA (서열 번호 : 337)
 LHFPL2_Pb_A5 AGGCCACGGACG TCGTTAGTTTCGTTTCGT/3C6/ (서열 번호 : 338)

LOC100129726
 >hg19_dna range=chr2:43452148-43452235 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 CGACGGGAAGCCCGAGAAGCTGAGGCTGTGGTCAACTTGGCCCGCCGCTCCCGCGGAAGCCCAAGTGCACGCATCGCGCTGCCA
 (서열 번호 : 339)

BST:
 CGACGGGAAGTTCGAGAAGTTCAGGTTGTGGTGAATTTGGGTCGCCGTTTTCCCGGGAAGTTTAGGTTAACGTATCGCGCTGTTA
 (서열 번호 : 340)

LOC100129726_FF GTTGTGTTGAATTTGGGTCGC (서열 번호 : 341)
 LOC100129726_RF ACACGGCGATACGTTACAC (서열 번호 : 342)
 LOC100129726_Pb_A1 CGCGCCGAGG CCGTTTTCCCGGA/3C6/ (서열 번호 : 343)

LRRC41
 >hg19_dna range=chr1:46768830-46768913 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 GCTACCGCCCGCCCGCACAGCTCGAACAGGGCGGGGGAGCGTTGGGGCCGAGCCGAGCTTTCGTTGCCCGCCCTCCCG
 (서열 번호 : 344)

BST:
 GTTTATCGTTTCGTTATAGTTCGAATAGGGCGGGGGAGCGTTGGGTTTCGAGGTCGAGTTTTTCGTTGCCCTCGTTTTTCG
 (서열 번호 : 345)

도면2d

```

LRRc41_FP      CGTTCGTATAGTTCGAATAGGGCG (서열 번호 : 346)
LRRc41_RP      CGACGCCAACGAAAACTC (서열 번호 : 347)
LRRc41_Pb_A5   AGGCCACGGAGC CGACCTGAACCCCAA/3C6/ (서열 번호 : 348)

LRRc8D
>hg19_dna range=chr1:90308856-90308965 5'pad=0 3'pad=0 strand=+ repeatMasking=none
CGCGCGAGGAAGCGTGGAGTCCATTGATCTAGGTACTTGTGGGAGGGGAGAACCAGCAGCAGCTGCAAAACGGAAAGGCTGTGACCGACGGC
CGCGCGCGGTGGCTGG (서열 번호 : 349)

BST:
CGCGCGAGGAAGCGTGGAGTCTTATTGATTTAGTATTGTGGGAGGGGAGAATTCGAGTAGTATTGTAACGGAAAGGCTGTGACCGACGGC
CGCGCGCGGTGGCTGG (서열 번호 : 350)

LRRc8D_FP      GGAGAATTCGAGTAGTATTGTAACGGAA (서열 번호 : 351)
LRRc8D_RP      CAACCCCGCCCGCC (서열 번호 : 352)
LRRc8D_Pb_A1   CGCGCCGAGG CCGCTCGCTCACA/3C6/ (서열 번호 : 353)

MAX.chr10.2262
>hg19_dna range=chr10:22624470-22624553 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
CTTGTCTAGCTGGCATCGTCAATTCCTTAAACCGGGTTTTACGAAATGCAAAATTTCCCTCGGCTTCTCTCCGCGGGCTCGACC
(서열 번호 : 354)
BST:
TTTTTTTACGTGGTATCGTATTTTTTAAATCGGGTTTTTACGAAATGTAATTTTTTTTTTGGTTTTTTTTTTTCGCGGTCTCGATT
(서열 번호 : 355)
MAX.chr10.2262_FP  TGTTCAGTGGTATCGTATTTTTTAAATCGG (서열 번호 : 356)
MAX.chr10.2262_RP  CGACGCCGCAAAAAAACC (서열 번호 : 357)
MAX.chr10.2262_Pb_A5  AGGCCACGGAGC CGTTTTACGAAATGTAATTT/3C6/ (서열 번호 : 358)

MAX.chr14.1030
>hg19_dna range=chr14:103021654-103021725 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
CGGCCCGTGGGAAACAGCAGCAGCGCCGAGGCGCTTTCGCTTCTCTCCGCCCAATTTGCGGGAGGGG (서열 번호 : 359)

BST:
TCGTTTCGTGGGAAATAGTAGGACGCCCTCGAGTCTTTTCGTTTTTTTTTCGCGTTATTTGTCGGGAGGGG (서열 번호 : 360)

MAX.chr14.1030_FP  TCGTGGGAAATAGTAGGACGGC (서열 번호 : 361)
MAX.chr14.1030_RP  CCTCCGCAAAATAACCGCA (서열 번호 : 362)
MAX.chr14.1030_Pb_A1  CGCGCCGAGG CTCGAGGTCGTTTCG/3C6/ (서열 번호 : 363)

MAX.chr7.1046
>hg19_dna range=chr7:104624356-104624513 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
CGGCTAGGACGGCCCTGCGTGGAGGAGGCCCGCCGCGGGAAGTCCGTTTCTGGGCTCTCTGAAGAATGCGGAGGGAACAGCTGAGCTG
CGCGCGGGCCAGCTGCTCTCTCTTCTGATCCGAAAG (서열 번호 : 364)

BST:
CGGTTTAGGACGGCTTTTCCGTCGAGGTTCGCCGCGGGAAGTCCGTTTTTGGGTTTTTTTTGAAGAATGCGGAGGGAATGAGTTC
CGCGCGGGTTAGTTGTTTTTTTTTTGATTTGAAAG (서열 번호 : 365)

MAX.chr7.1046_FP  GGAGTAGTTCGCCGCG (서열 번호 : 366)
MAX.chr7.1046_RP  CCAACTCAATTCCTCCCGC (서열 번호 : 367)
MAX.chr7.1046_Pb_A5  AGGCCACGGAGC GCGGAAGTCGCTT/3C6/ (서열 번호 : 368)

MAX.chr7.1046B
>hg19_dna range=chr7:104624386-104624529 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
GCCCGCGGGCGGAAGTGCCTTTCTGGGCTCCTCTGAAGAATGCGGAGGGAAGTGAAGTGGCGCCCGGTTAGTTGTTTTTTTTTTGAT
CCCGAAGACAGGATCGGATTATGGGTTGTTACCGGCTTGTCCGCCCTGG (서열 번호 : 369)

BST:
GTTCCGCGGGCGGAAGTGCCTTTTGGGTTTTTTTTGAAGAATGCGGAGGGAATGAGTGGCGCCCGGTTAGTTGTTTTTTTTTTGAT
TTCAAGATAGGATCGGATTATGGGTTGTTATCGGTTTGTCCGCTTTGG (서열 번호 : 370)

MAX.chr7.1046B_FP  GAGGAGGAATGAGTTGCCGC (서열 번호 : 371)
MAX.chr7.1046B_RP  CAACCCATAATCCGATCCTATCTTCA (서열 번호 : 372)
MAX.chr7.1046B_Pb_A1  CGCGCCGAGG CCGGGTTAGTTGTT/3C6/ (서열 번호 : 373)

```

도면2e

```

MDFI
>hg19_dna range=chr6:41606379-41606439 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
CGGCTCGCACGAGTGAGTGGACGTGGAGGCGCGATCTGCGGGGAATCGCCCTTGCCC (서열 번호 : 374)

BST:
CGGTTCTGACGAGTGAGTGGACGTGGAGGCGCGTATTTGCGGGGAATCGTTTTTGTITT (서열 번호 : 375)

MDFI_FF      TTCGTACGAGTGAGTGGACG (서열 번호 : 376)
MDFI_RF      CAAAAAACGATTCCCCGCAAA (서열 번호 : 377)
MDFI_Fb_A5   AGCCACGGACG ATACGGCCCTCCA/3C6/ (서열 번호 : 378)

```

```

OBSCN
>hg19_dna range=chr1:228463593-228463699 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
CGGAAAGAACGTGGAGATCCACGCCGAGGGCCGCCACCCTGGTTCTGCACAACGTAGTTTTGCCACCCCTGGCTTCTTTGGCTGCGA
GAC (서열 번호 : 379)

BST:
CGGAAAGAACGTGGAGATTTACGTCGAGGGCTTCGTTATCGTTTGGTTTTGTATAACGTAGTTTTTGCATCGTGGTTTTTTGGTTGCGA
GAT (서열 번호 : 380)

OBSCN_FF      TGGAGATTACGTCGAGGGC (서열 번호 : 381)
OBSCN_RF      CCACGATCGACAAAACCTACGT (서열 번호 : 382)
OBSCN_Fb_A1   CGCCCGGAGG CGTTCGTTATCGTTTGGTTT/3C6/ (서열 번호 : 383)

```

```

RHBDL1
>hg19_dna range=chr16:725588-725658 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
CGTGCAGGTCGCCCGCTGTCTGCCCGCCGTCGGCCGTGTCGGCAGGGCCGGCAGGGCGGCGACTCG (서열 번호 : 384)

BST:
CGGTGATAGGTCGCCCGCTGTTTTGGTCGCCCGCTGCCCGCTGTGCGGTAGGGCGGGTAGCGGGCGATTCCG (서열 번호 : 385)

RHBDL1_FF_V2  GCGCGCTTTTTGCTCGC (서열 번호 : 386)
RHBDL1_RF_V2  TCGTCCCGCTACCGCCC (서열 번호 : 387)
RHBDL1_Fb_A5_V2 AGGCCACGGACG CCTACCGCACAGC/3C6/ (서열 번호 : 388)

```

```

SEPT9
>hg19_dna range=chr17:75447656-75447829 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
GGGGGTCTCAGGTGGCGCGGCGAGGGCGACCCCTGATGGCCATGGTGGCGGTGCCGGGAGCCAGCTGTCCCTGGGCCCCGGCCAGGGCC
GGCAGGACCGAGCGGGTCCCCAGGAGAGGGGTGGCGGGGAGCTCGATCTCCACGCGGGGACAGCATTTTTCCGGCTCAA
(서열 번호 : 389)

BST:
GGGGTTTTTTAGGTGGCGCGTCCGAGGGCGATTTTTGATGGTTATGGTGGCGGTGTCGGGAGTTACGTTGTTTTTTGGTTTTCGGTTTCGAGGTC
GGTAGGATCGAGCGGGTTTTTTAGGAGAGGGGTGGCGGGGAGTTCGATTTTTACGCGGGGATFAGATTTTTCGGTTTTTAAA
(서열 번호 : 390)

SEPT9_FF      GGAGTTACGTTGTTTTTTGGTTTTCG (서열 번호 : 391)
SEPT9_RF      CTCTCCTAAAAACCCGCTC (서열 번호 : 392)
SEPT9_Fb_A1   CGCGCCGAGG CGATCCTACCGACCTCGA/3C6/ (서열 번호 : 393)

```

```

SFMBT2_745
>hg19_dna range=chr10:7451008-7451110 5'pad=0 3'pad=0 strand=-
GAGGTGGGGACCGGACCGAAGCTTGGAGAAGACCAAAGTGGTGGTGGTGGTGGGTTGGGTCAGAAAGGGCGGAGCGCGGCTCTGGGA
GACAAGCAC (서열 번호 : 394)

BST:
GAGGTGGGGGATCGGATCGAAGTTTCGAGAAGATTAAGTGGTGGTGGTGGTGGGTTAGAAAGGGCGGAGCGCGGTTTTGGGA
GATAAGTAT (서열 번호 : 395)

SFMBT2_745_FF      GGATCGGGATCGAAGTTTGGAGAA(서열 번호 : 396)
SFMBT2_745_RF      CTTATCTCCAAAACCGCGC (서열 번호 : 397)
SFMBT2_745_Fb_A5   AGCCACGGACG CGCTCCCGCCCTCT/3C6/ (서열 번호 : 398)

```

도면2f

SPDYA
 >hg19_dna range=chr2:29033347-29033484 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 AACACGGCTGTGCCCGCTGTGCCGGCGGGAGGGAGGCCGACCCAGCCCGGGGGCTGGTTGTCTAATCGAAGGGAAGTAAACGGCC
 CCAACGCAAGCCTGACTGCGAGACCTGCCCAAGGAGGTAGGTC (서열 번호 : 399)

BST:
 AATTACGTTCTGTTCCGGTGTGTCCGGCGGGAGGGAGGTCGTAGTTTTAGTTTCGGGGTTTGGTTGTTTAAATCGAAGGGAAGTAAACGGTT
 TTAACGTAAGTTTGATTGCGAGACGTGTTAAGGAGGTAGGTT (서열 번호 : 400)

SPDYA_FF TTTGGTTGTTTAAATCGAAGGGAAGTAAAC (서열 번호 : 401)
 SPDYA_RF CTACCTCCCTTAAACACGTCTCG (서열 번호 : 402)
 SPDYA_Fb_A1 CCGCCCGAGG CGGTTTAAACGTAAGTTGATTG/3C6/ (서열 번호 : 403)

ST3GAL2
 >hg19_dna range=chr16:70415003-70415106 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 CGCAGGAACCCCTGGGGGGCAGCCATCCACAGCCGGCCCGAGGTGGGACTGGGGTCCCGCAGCCAGCCGTTTCTTTGGTGGGTCTGCACC
 CACCTATCCG (서열 번호 : 404)

BST:
 CGTAGGAAGTTTTGGGGCGTACTTATTTTATAGCCGGTCGAGGTGGATTGGGGTTTCCTAGCGATCGTTTTTTTTTGGTGGTTTGTACC
 TATTTATCCG (서열 번호 : 405)

ST3GAL2_FF GGGCTAGTTATTTTATAGCCG (서열 번호 : 406)
 ST3GAL2_RF CACCAAAAAAAGCATCGCTACGAA (서열 번호 : 407)
 ST3GAL2_Fb_A5 AGGCCACGGACG CGGTCGAGGTGGGA/3C6/ (서열 번호 : 408)

VILL
 >hg19_dna range=chr3:38035645-38035743 5'pad=0 3'pad=0 strand=- repeatMasking=none
 CGGTTGTTTGTGTATATGTGTTCCGGGAAGACGGAGGTGCGGTTGGAGAAGGGGAGGATGTACCAAGGGCCATGGGAGACGCTAGGCAGGG
 CTTCC (서열 번호 : 409)

CGGTTGTTTGTGTATATGTGTTCCGGGAAGACGGAGGTGCGGTTGGAGAAGGGGAGGATGTATTAAGGTTATGGGAGACCTTAGGTAGGG
 TTTTT (서열 번호 : 410)

VILL_FP CGGGAAGACGGAGGTG (서열 번호 : 411)
 VILL_RF AAACCCCTACCTAACGTCTCC (서열 번호 : 412)
 VILL_Fb_A1 CCGCCCGAGG GCGGTTGGAGAAGG/3C6/ (서열 번호 : 413)
 VILL_Fb_A5 AGGCCACGGACG GCGGTTGGAGAAGG/3C6/ (서열 번호 : 414)

ZNF323
 >hg19_dna range=chr6:28303870-28303974 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 CGGCAAGCTACGGAACAGGTGGCGGGCTGCAGCACCCCAATGACCGATCAACCCGAAAGCCGGAATCCCTCAGCCGTTCTGAGCCCACTGG
 CTGAAAGCCAGG (서열 번호 : 415)

BST:
 CGGTAAGTTACGGAATAGGTGGCGGGTTCGTAGTATTTAATGATCGATTAATCGTAAAGGTGCGGAATCCGTTAGTCGTTTTGAGTTTATGG
 TTGAAGTTAGG (서열 번호 : 416)

ZNF323_FP CGGGTTCTAGTATTTAATGATCGA (서열 번호 : 417)
 ZNF323_RF CTTCACCAATAAATCAAAACGACTAAGC (서열 번호 : 418)
 ZNF323_Fb_A5 AGGCCACGGACG GCATTTCCGACCTTACGA/3C6/ (서열 번호 : 419)

SLC13A5
 >hg19_dna range=chr17:6616765-6616852 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 CCCCAGACGGGGCGCCTCCCGCGCCCTGGGGGGCCACCCCTCGGGTCTGTGGGACGGCCTGCCCAATTCGCCACCCG
 (서열 번호 : 420)

BST:
 TTTCGTACGGGGCGCTTTTTTCGGGTTTTGGCGGGTTATTTTTCCGGTTTTGTGGGACCGCTTTGTTTTAATTTTGTATTTCG
 (서열 번호 : 421)

SLC13A5_FF GCGTTTTTTTCGGGTTTTG (서열 번호 : 422)
 SLC13A5_RF GCGTCCACAACCCCG (서열 번호 : 423)
 SLC13A5_Fb_A1 CCGCCCGAGG GAAAAATAACCCCGCCC/3C6/ (서열 번호 : 424)

도면2g

```

ZMIZ1
>hg19_dna range=chr10:81002927-81003006 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
CGGGGCACACGCAGGGTGGGTGGTACGCCCCGAGGGTCCCGAGCGCGGGCCAGAGCGCGGGCGTGGGAAGTTTCTCC
(서열 번호 : 425)

BST:
CGGGGTATACGTAGGTTGGTGGTTACGTTCCGTAGGTTCCGAGCGCGCCGTAGAGCGCGGTCGTGGGAAGTTTTTTT
(서열 번호 : 426)

ZMIZ1_FF      CGTAGGTTGGTGGTTACGTTTC (서열 번호 : 427)
ZMIZ1_RP      AACTTCCCACGACCCG (서열 번호 : 428)
ZMIZ1_Pb_A5   AGGCCACGGACG CGTAGGTTCCGAG/3C6/ (서열 번호 : 429)

```

```

MAX.chr8.1451
>hg19_dna range=chr8:145103900-145103993 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
GTGCCACGGCCCTTCACCCCTGTGACTCCCGCAGCTCGCGGGATGCACCGAGTCAGTGTCTCTGGAAGCCAATGAGTCTCCCCGG
(서열 번호 : 430)

BST:
GTGTTACGGCGTTTTTATTTTTTGTGATTTTTTCGTAGTTCGCGGGATGTATCGACGAGTTAGTTTGTTTTTTGGAAAGTTAATGAGTTTTTTCGG
(서열 번호 : 431)

MAX.chr8.1451_FF      GTTACGGCGTTTTTATTTTTTGTGATTTTTTCG (서열 번호 : 432)
MAX.chr8.1451_RP      CTCATTAACCTCCAAAAACAACTAATCCTC (서열 번호 : 433)
MAX.chr8.1451_Pb_A1   CGCCCGGAGG CGATACATCCGCCG/3C6/ (서열 번호 : 434)

```

```

C8orf73
>hg19_dna range=chr8:144650834-144650919 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
CGCGCACGAGAGTCCCAAGGAGCCGACGCGCGAGCCGGATTGAGTCCGCTCTCGCTGGAGGGCCGAGTCAGGGCAGGGC
(서열 번호 : 435)

BST:
CGCGCATTAGAGTTTTTAAGGAGTTCGACGCTCGAGCCGGATTGAGTTTCTGTTTCGCTGGGAGGGCTAGTTAGGTTAGGGC
(서열 번호 : 436)
C8orf73_FF      GAGTTCGACGGTCGAGGGC (서열 번호 : 437)
C8orf73_RP      ACTAGCCCTCCACGC (서열 번호 : 438)
C8orf73_Pb_A5   AGGCCACGGACG CGGATTGAGTTTCGTG/3C6/ (서열 번호 : 439)

```

```

KBTBD11
>hg19_dna range=chr8:1949507-1949586 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
CGCCGACGTCCTCCGCTCAGCGCGGAAGCGCGCCACCTCCCGCCCTCCAGCGTGGCCCCGGTGGTGGAGCGG
(서열 번호 : 440)

BST:
CGTGTAGTTTTTCGTTTTAGCGCGGAAGCGCGGTTATTTTTTCGTTTTTTAGCGGTGGTTCGCGGGTGGTGGAGCGG
(서열 번호 : 441)
KBTBD11_FF      TCGTTTTAGCGCGGAAGG (서열 번호 : 442)
KBTBD11_RP      CGCGAACCAACCCG (서열 번호 : 443)
KBTBD11_Pb_A5   AGGCCACGGACG GCGGTTATTTTTTCGT/3C6/ (서열 번호 : 444)

```

```

LOC100192379
>hg19_dna range=chr4:122686300-122686377 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
CGGGGTGCAGCTGGAGGGCAGCGCGCCCGCACACCCACCTCCCGCACTCCCGCCCTCGGGAGGGCGTCCCCG
(서열 번호 : 445)

BST:
CGGGTGTAGTTGGAGGGCAGCGCGTTCGTATATTTATTTTTTCGTTTTTCGTTTTTCGGAGGGCGTTTCGT
(서열 번호 : 446)
LOC100192379_FF      GGTGTAGTTGGAGGGCAG (서열 번호 : 447)
LOC100192379_RP_v2   CGAACGCCCTCGCGA (서열 번호 : 448)
LOC100192379_Pb_A1   CGCCCGGAGG GCGGTCGTTCTATATTT/3C6/ (서열 번호 : 449)

```

```

TRIM71
>hg19_dna range=chr3:32859592-32859712 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
CGGATTCAGATCTGCTTGTGTAAGGAGATGTGCGGTCGTCGCGCTCGTTTTTTTTTAATTCGTTCCGCTCGTCTCTCCGAGC
GTCCACGTCGTCGGGGGGCGGGCGG (서열 번호 : 450)

BST:
TCGATTTTAGATTTGTTTGTGTAAGGAGATGTGCGGTCGTCGCGCTCGTTTTTTTTTAATTCGTTCCGCTCGTCTCTCTCCGAGC
GTTTACGTCGTCGGGGGGCGGGCGG (서열 번호 : 451)

TRIM71_FF      GTTGTGTAAGGAGATGTGCGGTTTC (서열 번호 : 452)
TRIM71_RP_v3   AAACGACGACGCGAAGCAA (서열 번호 : 453)
TRIM71_Pb_A5   AGGCCACGGACG CAGCGGTCGTTTT/3C6/ (서열 번호 : 454)

```

도면2h

LOC440925
 >hg19_dna range=chr2:171570323-171570444 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 GCGCCAGCTCCGGCGGCCACTCCGACGTCCGCTCTCCGAGCGGGCCGCGAGCCCTCCAACCGGTTCCGCACCCCTAATGCCCCAGGGCGG
 TGAGCACCCCGCGTTCCCGCCCGCT (서열 번호 : 455)

BST:
 GTTCGAGTTTCGGCGGTTATTTCTAGTCCGTTTTCCGAGTCGGGTCGCGAGTTTTTAACCGGTTTCGTATTTTAAATGTTTATAGGGCGG
 TGAGTATTTCCGCGTTTTTCGTTCCGTTT (서열 번호 : 456)

LOC440925_FP CGTACTCGTTTTCCGCGAGTC (서열 번호 : 457)
 LOC440925_RF CGCCCTAAAACATTAATAATCGAAACCG (서열 번호 : 458)
 LOC440925_Pb_A1 CGCGCCGAGG GCGTTAAAAACCTCCGG/3C6/ (서열 번호 : 459)

ARL5C
 >hg19_dna range=chr17:37321564-37321723 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 CGGTGGAAAAGACAGCTGAGCCCCACCTCCCTTACATTCAGAAAAAGTGTCTGAAAAGCCCGGGGCGCTTCGGGGTTGCCAAGAGACGGTG
 TTTAGAGAAAAGCATAAACGCGAAGTTATAATCGTAGGAAATTCGTAGTAGTTTTTTATTTTCGTTT (서열 번호 : 460)

BST:
 CGGTGGAAAAGATAGTTAGTTTTTATTTTTTATATTTTAGAAAAAGTGTGAAAAGTTCCGGGGCGTTTCGGGGTTTCTTAAGAGACGGTG
 TTTAGAGAAAAGATATAACGCGAAGTTATAATCGTAGGAAATTCGTAGTAGTTTTTTATTTTCGTTT (서열 번호 : 461)

ARL5C_FP GTTTCGGGGTTTGTAAAGAGAGC (서열 번호 : 462)
 ARL5C_RF ACTACTACGAATTTCCCTACGATTATAACTTCG (서열 번호 : 463)
 ARL5C_Pb_A1 CGCGCCGAGG GCGTTACTCTTTCTTCTAAACAC/3C6/ (서열 번호 : 464)

STX16_57224
 >hg19_dna range=chr20:57224681-57224945 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 CTGCAGCTCCAGCCCGGCCCGCCGCGCAACCACTCCCTGTCGCCCCGAATCTTCCACCCGTCGCGAAGCTCCCGGGCGAGCCCGCTGCTCT
 CCGCGCTGCGCGAAGCCAGCCGCTCCTCACAGTGAACCTGCCACGCCCTGCTCGCGGCTCTCTCGATT (서열 번호 : 465)

BST:
 TTGTAGTTTTTATGTTCCGTTCCGCGCGGCGATTAGTTTTTTGTCGTTTCAATTTTTATCGTTTCCGAAGCGTTTTCCGGCCGAGCGTTTTGTTTT
 TCCGCTGCGCGAAGTTAGACTCGGTTTTTATAGTGAATTCGTTTAGTTTTGTTCCGCGTTTTTTTCGATT (서열 번호 : 466)

STX16_57224_FP AGTTTTTATGTTCCGTTCCGCGC (서열 번호 : 467)
 STX16_57224_RF CCCGAAAACGCTTCGCAACG (서열 번호 : 468)
 STX16_57224_Pb_A5 AGCCACGGAGC CGGCGATTAGTTTTTTTGTCCG/3C6/ (서열 번호 : 469)

ITPKA
 >hg19_dna range=chr15:41787637-41787780 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 CGCACATCGCTGGGACAAGGCAGGGAGCTGTGGCGACTGCAGGGGTTACACAGCCCGAGGCCGATGGGGTTTTGTACGTGACACCAAGAGG
 GAAAAGCCCTCACAGAGCAGGAACACCCCCGCCAGCTGCTGGGTGC (서열 번호 : 470)

BST:
 CGTATAATCGGTTGGGATAAGGTAGGGAAGTTGTGGCGATTTGTAGGGGTTATAAGTCCGAGGTCGATGGGGTTTTGTAGTATATTAGAGG
 GAAAAGTTTTATAGAGTAGGAATATTTTCCGTTAGGTGTTGGGTGT (서열 번호 : 471)

ITPKA_FP GATAAGGTAGGGAAGTTGTGGCG (서열 번호 : 472)
 ITPKA_RF CCTCTAATACACTAACAAACCCATCG (서열 번호 : 473)
 ITPKA_Pb_A1 CGCGCCGAGG GACCTCCGAATTATAAACCC/3C6/ (서열 번호 : 474)

IRF4
 >hg19_dna range=chr6:393198-393284 strand=+
 CGGCATGAGCCCGTGAGCTCGCGCAACGGGAAGCTCCGCCAGTGCGCTGATCGACCAGATCGACAGCGGCAAGTACCCCGGCTGCTGGGGAG
 AAC (서열 번호 : 475)

BST:
 CGGTATGAGCCCGTGAGTTCCGCTAACGGGAAGTTTCGTTAGTGTGATCGATTAGATCGATAGCGGTAAGTATTTCCGGTTGCTGGGGAG
 AAT (서열 번호 : 476)

IRF4_FP CCGGCTGACTTCCGGTAAC (서열 번호 : 477)
 IRF4_RF CGAATACTTACCGCTATCGATCTAATCGA (서열 번호 : 478)
 IRF4_Pb_A5 AGGCCACGGAGC CGGGAAGTTTCCTTAGTGG/3C6/ (서열 번호 : 479)

도면2i

CNTN4
>hg19_dna range=chr3:2140464-2140527 strand=+
GCCAGCCGAACCTCCGGCCGCCAGTGTTCCTCAGCCCGCCGAGCCGGAGGGAGGGCAGC (서열 번호 : 480)

BST:
GGTAGTTCGAATTCGGCGCTTAGTGTTCCTCCTCGCGAGCCTCGGGAGGGAGGTAGT (서열 번호 : 481)

CNTN4_FF GGTAGTTCGAATTCGGCGC (서열 번호 : 482)
CNTN4_RF CTCCTCCCGACGCTCG (서열 번호 : 483)
CNTN4_Pb_A1 CGCGCCGAGC CTTAGGTTTTTTAGTCTCG/3C6/ (서열 번호 : 484)

GRIN2A
>hg19_dna range=chr16:10277158-10277320 strand=+
CCAGTCCCTCGGCGGACCGCGGAGCCGGCCACCCGTTCCGAGACCGCACGGCGGCAATAAGCCAGGATAGTGGCTGGCTGGCGACGGG
GGCGCTCGGCGCGCGCGCTTGTTCCTCGTGGTGTGGAATACGTTTTTCGTTCTGTTTTCGGCGTT (서열 번호 : 485)

BST:
CGTAGTTTTTCGGCGGACCGGGAGCCGGTATTTCGTTTCGAGACCGTACGGCGTAAATAAGTTAGGATAGTGGTTGCTGGCGACGGG
GGCGTTTTGCGCGCGCGCGCTTGTTCCTCGTGGTGTGGAATACGTTTTTCGTTCTGTTTTCGGCGTT (서열 번호 : 486)

GRIN2A_FF GTAGTTTTTCGGCGGACG (서열 번호 : 487)
GRIN2A_RF CCTTATTACCGCCGTACGCT (서열 번호 : 488)
GRIN2A_Pb_A5 AGGCCACGAGC TCTCGAAACGAATAACGC/3C6/ (서열 번호 : 489)

NOTCH3
>hg19_dna range=chr19:15306498-15306625 strand=-
CGCCCGGGCGCTCGGAGGGGGCCCGCGGGTTCGCGCCCTGCTGGCGTGGACCACTATCTCGCGCCCGACGGCAGCCGCGCCCTCC
GACCGCGCTCGGGCCGACGTGCTCGCCCTGCG (서열 번호 : 490)

BST:
CGTTCGGGCGCTCGGAGGGGTTTCGCGGGTCCGCTTTTTGTTGGCGTGGGATTAGTATTTTTCGCCCTTAGCGTAGCCGCTTTTTTTTC
GACCGCGCTCGGGCTCGTAGTGTCTGTTTTGCG (서열 번호 : 491)

NOTCH3_FF GGTCCGCTTTTGTGGCG (서열 번호 : 492)
NOTCH3_RF CGCGGTGCAAAAAAACGCG (서열 번호 : 493)
NOTCH3_Pb_A1 CGCGCCGAGC GCTACGCTAAACCCG/3C6/ (서열 번호 : 494)

FAX1
>hg19_dna range=chr20:21683741-21683893 strand=+
AGCTCGGAACCCCGATACCCGCGGGGACGACAGGGGCGACAACCTGTAAGTTTTCCCTATGCCCGACCGTGCAGAAAGCTGCAGCGA
GGCTGTGTCTCCGATCGGCACAGCTGCTGCGGAAAGGGCCAGGATTGAGACG (서열 번호 : 495)

BST:
AGTTCGGGAATTCGCGATATTCGTCGGGGACGATAGGGGCGATAAATGTAAGTTTTTTTTATGTTTCGATCGTGTAGAAGTTGTAGCGA
GGTTGTGTGTTTTGCATCCGCTATAGTTGTTGCGGAAAGGGTTAGGATTGAGACG (서열 번호 : 496)

FAX1_FF CGATCGTGTAGAAGTTGTAGCG (서열 번호 : 497)
FAX1_RF TTTCCCGCAACCACTATACGCG (서열 번호 : 498)
FAX1_Pb_A5 AGGCCACGGAGC GATCGAAACACACCAACC/3C6/ (서열 번호 : 499)

ZNF521
>hg19_dna range=chr18:22929721-22929795 strand=+
GGCCCGCGGACCTCGCGGGACCCAGCGGGCCCGGGCGCACCGCCCTTTGCTCCGCTCCCGG (서열 번호 : 500)

BST:
GGTCCGCGGATTCGGCGGATTTAGCGGTTTCGGCGGGCGTATTAGTGTGTTTTGTTTTTCGTTTTCGG (서열 번호 : 501)

ZNF521_FF CGGATTTACCGGTTTCG (서열 번호 : 502)
ZNF521_RF CCCAAAACAAAAACAAAAACGAC (서열 번호 : 503)
ZNF521_Pb_A1 CGCGCCGAGC GCGGGCGTATTAGT/3C6/ (서열 번호 : 504)

VSX1
>hg19_dna range=chr20:25065266-25065458 strand=+
GTCTGCAAGAGATAAAAAGCTAGCCACGATCCACCACAATCCTCGTCCCGGGGTGCCCTCGCAGTTGCCAAACCTACGGCCGCGTTA
GGGAAGCCTCCGCTCTGGCGCCAAAAGAAATGGGCTCCTCCAGCTTCCCTTACCGGATACCACTGCAAAATCTATTGCCAGAGGGCGAG
CTCCC (서열 번호 : 505)

도면2j

BST:
 GTTTGTAAGAGATAAAAAGTTAGTTTACGATTTATTATAATTTTCGTGTTTTCCGGGTGTTTTCTAGTTGTTAAATTTACGGTCGCGTTA
 GGGGAGTTTTCCGCTTTTGGCGGTTAAAGAATGGGTTTTTTTAGTTTTTTTTATCCGATATTATTGTAATTTATTGTTAGAGCGGTAG
 (서열 번호 : 506)
 TTTTT

VSX1_FF TCGGGGTGTTTTCTAGTTGTTAAATTTAC (서열 번호 : 507)
 VSX1_RF CATTCTTTTAACCGCCAAAACGCG (서열 번호 : 508)
 VSX1_Pb_A5 AGGCCACGGACG CGGTCGCGTTTAGG/3C6/ (서열 번호 : 509)
 -

CRHR2
 >hg19_dna range=chr7:30721989-30722099 strand=+
 GCGGGTCTCGCCCCCGCCAGCCAGCCCCGATCTCCCGGGCAGCCTTTGGCGCCACCTCCGGTCGCCACAGCTGTCAAGTGGGGACCTTC
 CCGAGAGGAGCCGCGC (서열 번호 : 510)

BST:
 GCGGGGTTTTGGTTTTCTAGTTTTCGATTTTTCGGGTAGTTTTTGGCGTTATTTTTCTAGTTGTTAAAGTGGGGATTTTT
 TCGGAGAGGAGTCTGCG (서열 번호 : 511)

CRHR2_FF GGGTTTTGGTTTTCTAGTTTTCGATTTTTC (서열 번호 : 512)
 CRHR2_RF ACAACTCTAAACGACCGAAAATAACG (서열 번호 : 513)
 CRHR2_Pb_A5 AGGCCACGGACG CGATTTTTCGGGTAGTTTTTG/3C6/ (서열 번호 : 514)

FAM19A5
 >hg19_dna range=chr22:48885810-48885908 strand=+
 CGCGGTTCGGAGCCAGCCAGCGGCTTCCCGCCGAGATGCGCGCTCAGGAGGCAGCCAGCTCGCGAGGGCGGGCGCGCTCCCGGGGTG
 CTGCG (서열 번호 : 515)

BST:
 CGCGGTTCGGAGTTTAGTTAGCGGTTTTTCGGTCGAGATGCCGTTTTAGGAGTAGTCTAGTCCGGAGGGCGGGCGCGCTTCGCGGGTGT
 TTGCG (서열 번호 : 516)

FAM19A5_FF GCGGTTCGGAGTTTAGTTAGCGG (서열 번호 : 517)
 FAM19A5_RF ACCTACGACTACCTCCTAACCGCG (서열 번호 : 518)
 FAM19A5_Pb_A1 CGCGCCGAGG GGTTTTTCTGCGATG/3C6/ (서열 번호 : 519)

ASCL1
 >hg19_dna range=chr12:103352059-103352157 strand=+
 GGCCAGCAGCCCGAGCCGAGCCGAGCCCTTCTCGCCCGCCAGCCTGTTCTTTGCCAGGGCCGAGCCGCGGGCCGACGCCCGC
 CAGCG (서열 번호 : 520)

BST:
 GCTTAGTAGTTTTAGTCGTAGTTTTTAGTAGTTTTTTTTGTGCTTCGTAGTTGTTTTTTGTTACGGTCGTAGTCCGGCGGTTCGTAGTCTGCG
 TAGCG (서열 번호 : 521)

ASCL1_FF GTCGTAGTTTTAGTAGTTTTTTTTGTCGTTCCG (서열 번호 : 522)
 ASCL1_RF CGACCCCGCGACTAC (서열 번호 : 523)
 ASCL1_Pb_A5 AGGCCACGGACG CGACCGTAACAAAAAACAAAC/3C6/ (서열 번호 : 524)

GLT1D1
 >hg19_dna range=chr12:129338254-129338322 strand=+
 GGGACCCGGGACGCGGGGCGCTACGCCAGGCCCTCCAGCCGCGCCGGGCGCTCCGAGCCGCGCG (서열 번호 : 525)

BST:
 GGGATTCGGGACCGCGGGCGTTTTAGTTAGTTTTTTTTTAGTCGCTCGGGTCTGTTTCGAGTCGCGCG (서열 번호 : 526)

GLT1D1_FF GACGCGGGCGTTAGT (서열 번호 : 527)
 GLT1D1_RF CGACTCGAAACGCCCGA (서열 번호 : 528)
 GLT1D1_Pb_A1 CGCGCCGAGG ACGCGACTAAAAAACCTAAC/3C6/ (서열 번호 : 529)

T
 >hg19_dna range=chr6:166581961-166582112 strand=+
 GGTGCACCTGTCCACACAGTCCCTCGCCACGGAGCCCGAGCGGCGTTACGCACACCCAGGATCGTGATCAGCTGCCCGCGCTCGGGT
 TCCCGCGGCTCTCACCATCTGAAAAGGAAGTCCCGCCGACAGAGGGAAATGGAC (서열 번호 : 530)

BST:
 GGTGATTTGTTTTTATACGTTTTTTCGTTTACGGAGTTTTAGCGCGCTTACGTATATTTAGGATCGTGGATTAGTTTTGTTTCGCGCTCGGGT
 TTTTCGCGGTTTTTATATTGGAAAAGGAAGTTCGCGCTAGAGAGGGAAATGGAT (서열 번호 : 531)

도면2k

T_FF GGAGTTTTAGCGCGGTTACG (서열 번호 : 532)
T_RF ACCCGGAAAACACCCGAC (서열 번호 : 533)
T_Pb_A5 AGGCCACGGACG CGCCGAAACAATAATCC/3C6/ (서열 번호 : 534)

CAFN2
>hg19_dna range=chr1:223936903-223937040 strand=+
GGCCCCGGCGCCCCACGGTGGTCCAGTTTACACTCGGGCCCCGACTCCTGAAGTTCCGGCGGGAGGAGAAGGGCGTCCCTTTCGACGCTC
GGCCCGGGGTGCGCCGCGTCCACCTGTTGCCGCGAGTGGCC (서열 번호 : 535)

BST:
GGGTCGCGCGGTTTTACGGTGGTTAGTTTTATATTCGGGTTTCGTATTTTTGAAGTTCCGGCGGGAGGAGAAGGGCGTTTTTTTCGTAGTTC
GGCGCTCGGGTGGTCCGCTGCTTATTGTTGGTGGTGGTGGT (서열 번호 : 536)

CAFN2_FF GTTCGCGCGGTTTTACGTT (서열 번호 : 537)
CAFN2_RF CGCCCTTCTCCTCCCGC (서열 번호 : 538)
CAFN2_Pb_A1 CGCCCGGAGG CGCCAAAATCAAAAATACGA/3C6/ (서열 번호 : 539)

R2R2_F:
chr1:237205546-237205717 strand=+
TGCGGGGCTGCTTCCCGCGTCCCTCCGGCCCGGGCCCGCTCCCGCACAGTGCAGGAGAGGGAGGGCCCGCGCTCGACCACCCGCGCCCC
GAGCGTCCGCGCTTCTCCTCCGCTCTGACGGCGGGGACCGCCCGCGCTCGGCACCCGGCAGCGCGGCCCTCCAG (서열 번호 : 540)

BST:
TGCGGGGTTGTTTTTCGCGTTTTTCGGGTTCCGGTCTGTTTTTTTTTCGTATAGTGCAGGAGTGGAGGTTTCGCGTTTTCGATTATTCGCGTTC
GAGCGTTCGCGTTTTTTTTTCGTTTTTGTAGGCGGGGATCGTTCGGCGTTCGTTATTCGTTAGCGCGTTTTTTTTTAG (서열 번호 : 541)

R2R2_F_FF_v2 GGAGTTTCGCGTTTCGATTA (서열 번호 : 542)
R2R2_F_RF_v2 CGAACGATCCCGCCTAC (서열 번호 : 543)
R2R2_F_LQ_Pb_A5 AGGCCACGGACG ATTCGCGTTCCGAGC/3C6/ (서열 번호 : 544)

SIM2
>hg19_dna range=chr21:38119993-38120059 5'pad=0 3'pad=0 strand=-
GGCCCCAGCGCGGGCTCCTCGCGGTACTGGCCGACGCTCGGGAAGCTCGGGGGCGGGTGTCTCTCGC (서열 번호 : 545)

BST:
GGGTTTAGCGCGGGTTTTTCGCGGTAGTGGTCTAGTTCGGGAAGTTCGGGGCGCGGTGTTTCGTT (서열 번호 : 546)

SIM2_FF_v2 GGTTTAGCGCGGGTTTTTCG (서열 번호 : 547)
SIM2_RF_v2 CCCCAGACTCCCGAACT (서열 번호 : 548)
SIM2_Pb_LQ_A5 AGGCCACGGACG GCGGTAGTGGTCTAG/3C6/ (서열 번호 : 549)

TRH
>hg19_dna range=chr3:129693484-129693575 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
GGCCCGACCCCTCCCGCTGACCTCAGTCCGACGCGCGCTGGCGCAGATATAAGCGCGGCCATCTGAAGGGCTCGGCAAGCGCGCC
(서열 번호 : 550)

BST:
GGTCGCGATTTTTTTTCGTTGATTTTATTCGAGTCTGTTTTGGCGTAGATATAAGCGCGGTTTTATTGAAGGGTTTCGTTAGCGGTTTCG
(서열 번호 : 551)

TRH_FF TTTTCGTTGATTTTATTCGAGTCTGTC (서열 번호 : 552)
TRH_RF GAACCTCTTCAAATAAACCGC (서열 번호 : 553)
TRH_Pb_A5_63 AGGCCACGGACG CGTTTGGCGTAGATATAAGC/3C6/ (서열 번호 : 554)

JAM3
>hg19_dna range=chr11:133938908-133939011 strand=-
GAGCCGAGTCCGGTGGCCGCTCAGCGCATGTCAGGGTTGCTGAGGGCCAGCGGCGCGGCGCGCTTGTAGTCCCGCGCGCATGC
CCCAGCCTG (서열 번호 : 555)

BST:
GAGTCGAGTCCGGTGGTGGTTTTAGCGTTATGTCGAGGTTGTTGAGGGTTAGCGGTAGCGCGGCGCGGTTTTGTAGTTTTTCGCGGTATGC
GTTAGTTTC (서열 번호 : 556)

JAM3_FF TGGTGTTTTAGCGTTATGTCG (서열 번호 : 557)
JAM3_RF CGAAACTACAAACCGCGC (서열 번호 : 558)
JAM3_Pb_A5_LQ AGGCCACGGACG CCGCGCTACCGCTA/3C6/ (서열 번호 : 559)

도면21

JAM3_Pb_A1_IQ CGCGCCGAGG CCGCGCTACCGCTA/3C6/ (서열 번호 : 560)

BARX1
 >hg19_dna range=chr9:96721498-96721597 strand=-
 GCGCCGGGGCCGCTGGGCCCTAGGGCGTGGACGCTCAACCTGTTAGATAGAGGGCGTGGGACCCGCCAGGCGGCTGCTCGGACGACCGCAT
 CCGGAG (서열 번호 : 561)

BST:
 GGTTCGGGTCGTTTGGGTTTTTGGGGTTGACGCTTAATTTGTTAGATAGAGGGCGTGGGATTTTTCTAGCGGTTGTTTCGGACATCGTAT
 TCGGAG (서열 번호 : 562)

BARX1_FP CGTTAATTTGTTAGATAGAGGGCG (서열 번호 : 563)
 BARX1_FP_universal TCCGACACACCGCTAC (서열 번호 : 564)
 BARX1_Pb_A5_63_v6 AGCCACCGACG CGAAAAATCCACGC/3C6/ (서열 번호 : 565)

ZNF671
 >hg19_dna range=chr19:58238790-58238906 strand=+
 CCGTGGCGGGACAGCTCCGGGACCGCGCGCTCTCGATCGGGAGCCAGGCACTTCCGTCCTGCAGACATCAGACCGCTCTCGGACA
 CTGGGACAACATCTCTCCCGG (서열 번호 : 566)

BST:
 TCGTGGCGCGGATAGTTTCTCGGAGCGGTAGCGCTTTCGATCGGGACGTAGGTATTTCTTTTTGTAGATATTAGACCGCTTTCGGGATA
 TTGGGATAAATTTTTTTCGGG (서열 번호 : 567)

ZNF671_FP CTTTTCGGGAGCGCTAGG (서열 번호 : 568)
 ZNF671_FP CCNATATCCGAACCGCTCT (서열 번호 : 569)
 ZNF671_Pb_A1_IQ CGCGCCGAGG GCCTTTCGATCGGGG/3C6/ (서열 번호 : 570)

MPZ_5554
 >hg19_dna range=chr1:161275554-161276006 5'pad=0 3'pad=0 strand=- repeatMasking=none
 TTAGCGGGCCGGCCGGGATCGGGGTTAGGGTGGAGTCCGTTAAAGGTTAAAGTGATGTTATCGAGATGGAGTACGAAAGGATGAGC
 AGAGCCCGGAGTCC (서열 번호 : 571)

BST:
 TTAGCGGGTTCGGCCGGGGATCGGGGTTAGGGTGGAGTCCGTTAAAGGTTAAAGTGATGTTATCGAGATGGAGTACGAAAGGATGAGT
 AGAGTTCGGAGTTTT (서열 번호 : 572)

MPZ_5554_FP GCTTAGGGTGGAGTTCGTTA (서열 번호 : 573)
 MPZ_5554_FP ACTCCGAACCTACTCATCCTTTC (서열 번호 : 574)
 MPZ_5554_Pb_A1_63 CGCGCCGAGG CGTAACTCCATCTCGATAACC/3C6/ (서열 번호 : 575)

CXCL12
 >hg19_dna range=chr10:44001200-44001315 5'pad=0 3'pad=0 strand=+
 AAGCCCGCGCGGCTCTCAGTAAAGCGAATGTAGCCTTTGTAATTCGACCTCTCAATGGTAAATGAGCTAATCACAGGCCACCCCGCGGA
 GTGGGACGGGAGATTCAATGAG (서열 번호 : 576)

BST:
 AAGCGCTCGCGGTTTTTAGTAAAGCGAATGTAGTTTTGTATTTTCGATTTTTTAATGGTAAATGAGTAAATATAGGTTTTATTTCGGGA
 GTGGGACGGGAGATTAAATGAG (서열 번호 : 577)

CXCL12_FP TCGCGGTTTTTAGTAAAGCG (서열 번호 : 578)
 CXCL12_FP AAATCTCCCGTCCCACTCC (서열 번호 : 579)
 CXCL12_Pb_A1 CGCGCCGAGG CGCGAAATAAACCTATAATTAACA/3C6/ (서열 번호 : 580)

TSPYL5
 >hg19_dna range=chr8:98290016-98290134 strand=+
 GCCTTTGCCCGGTTTTTGGCGGGGAGGACTTTCGACCCGACTTCGGCCGCTCATGGTGGCGGGGAGGACGTTCAAAGACACGCTGTGAC
 CCTGGGCTCTGACGCCAGCTCTC (서열 번호 : 581)

BST:
 GTTTTTGTTTCGGTTTTTGGCGGGGAGGATTTTCGATTTTCGATTTTCGATTTTCGATTTTCGATTTTCGATTTTCGATTTTCGATTTTCGAT
 TTTGGGTTTTTGGCGTTAGTTTTT (서열 번호 : 582)

TSPYL5_FP_V2 TTTGTTTCGGTTTTTGGCG (서열 번호 : 583)
 TSPYL5_FP_V4 CGCCACATAAACGACC (서열 번호 : 584)
 TSPYL5_Pb_A5_63_v4 AGCCACCGGACG GCGGGAGGATTTTCGATTTTC/3C6 (서열 번호 : 585)

도면2m

FTGDR
 >hg19_dna range=chr14:52735270-52735400 5'pad=0 3'pad=0 strand=- repeatMasking=none
 CCTCGGGCCCGGGACTCACAATTACGGGCGAGAACACATAGTGAAGAGCACGGTTCATCAGCCCGAGCAGGAGGATCCAGCTCCTC
 CAGGGCTGAGGG (서열 번호 : 586)

BST:
 GTTTCGGGTTTCGGGATTTATAATTACGGGTAGAGAATATATAGTGAAGAGTACGGTTATTACGCTTAGTAGAGGATTTAGTTTTTT
 TAGGGTTGAGGG (서열 번호 : 587)

FTGDR_FP GGGTTCGGGATTTATAATTACGG (서열 번호 : 588)
 FTGDR_FP CTAAATCACCTCTACTACTAACGCTAATAAC (서열 번호 : 589)
 FTGDR_Pb_IQ_A1 CGCGCCGAGG CCGTACTCTTACTATATATTTCTCT/3C6/ (서열 번호 : 590)

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH

EXACT SCIENCES DEVELOPMENT COMPANY, LLC

<120> DETECTING ENDOMETRIAL CANCER

<130> EXCTM-37456.601
 <140> PCT/US2020/015059
 <141> 2020-01-24
 <150> US 62/796,384
 <151> 2019-01-24
 <160> 589
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 1
 gcgcgcggtt ttgggagata agtac 25
 <210>
 2
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 2
 aaaaaaaca acccctcgcc tcgac 25
 <210> 3
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 3
 aggttttttag gatatttagt tgagtggcgg 30
 <210> 4
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 4

acctcgatcc cgaattcgaa ttcgac 26

<210> 5
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 5
 gttttcggtt attcggtgac gg 22
 <210> 6
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 6
 aaaaaactaa aaaacgaatc gcgct 25
 <210> 7
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 7
 tttaatgac gattaatcgt aaaggtcgg 29
 <210> 8
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 8
 aaccaataaa ctcaaaacga ctaacgca 28
 <210> 9
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic
 <400> 9
 ttaggttttt aggggtttc ggcgt 25
 <210> 10
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 10
 atcgtcttca ctactctata ccgct 25

 <210> 11
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 11
 aattgggtaa ggagaagtcg gtcgt 25
 <210> 12
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 12
 ataacgaaac ttaaacctcc ccgca 25
 <210> 13
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 13
 agttaagttt taacgggtgt ggcgg 25

 <210> 14
 <211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 14
 aaacgtcgat aaaacgaacg tcgta 25
 <210> 15
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 15
 tatcgttggt tcgagtcggg gacga 25
 <210> 16
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 16
 aaccgaaatt ccgacgacta cacgt 25

 <210> 17
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 17
 ggttcggagc ggtttaaata agcga 25
 <210> 18
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 18
 cttaaccctt cccgcctatc cgtc 24
 <210> 19

<211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 19
 ttgggggttg tcggtttttg gagac 25

<210> 20
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 20
 ccgatctaaa taccccaaac gaaatcgaa 29

<210> 21
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 21
 cgtttttaga tttagtgtg ggaatcgg 28

<210> 22
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 22
 tcgaacgaaa aaaatcgaac tcgta 25

<210> 23
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 23

tttttcgagg gtcgtttatt ttcgt	25
<210> 24	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 24	
aaacgaataa actcgaacta tatcgaa	27
<210> 25	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 25	
ttacgatcgg attatagggg ttacgg	26
<210> 26	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 26	
taccgaatct aaaaacgaaa acgaa	25
<210> 27	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 27	
ggggagtat aggggtgaag gtcgc	25
<210> 28	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 28	
gcctccgcca aactcgctac gtc	23
<210> 29	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 29	
tatttggcgc gtggggagag gtc	23
<210> 30	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 30	
tcccttccga aaattctacg acgaa	25
<210> 31	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 31	
ttttagggt aatagcgggt ttcgt	25
<210> 32	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 32	
cgaccgccct acatacaatt catccg	26
<210> 33	
<211> 24	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 33
 gtgtgataga cgttagagcg gcgg 24
 <210> 34
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 34
 cgttttaatc aaaaaaatct cccgta 26

 <210> 35
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 35
 gggagaattc gagtagtagt tgtaaacgg 29
 <210> 36
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 36
 aataacctcg ctaccaacca cccgc 25
 <210> 37
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 37
 gggcgttggt tcgttttttt tatcgt 26

 <210> 38

<211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 38
 gaaacgcgct tacccgtcga a 21
 <210> 39
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 39
 gttcgttacc gtttggtttt gtataacgt 29
 <210> 40
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 40
 tataatcttat catccgacgt ctcgca 26

 <210> 41
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 41
 tatttgggat ttagagaggt agcgg 25
 <210> 42
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 42
 ccaaaaaccg aaacctaaac gct 23

<210> 43
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 43
 ttttatttcg tagacgattt ttcgt 25

<210> 44
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 44
 gaaaaaaccc caactccgcg c 21

<210> 45
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 45
 aataatagga attagaggtt gtcgg 25

<210> 46
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 46
 aaataacaaa ctccgcgcg gaa 23

<210> 47
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 47
tacggttcgt acgagtgagt ggacgt 26
<210> 48
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 48
acgccgaaaa cgaacaaaa acgat 25
<210> 49
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 49
ggttttgggg gatttaggt tcgg 24
<210> 50
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 50
tccgcgaaaa ccctaccta acgtc 25
<210> 51
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 51
tttttcgtag cgatcgtagc ggcgt 25
<210> 52
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic
 <400> 52
 acctactaaa caaaccaaaa acgaa 25

<210> 53
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 53
 ttcgtttaga aggcgggtgg aaggtc 26

<210> 54
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 54
 aaaaaatctc gcgcgaaaat acgct 25

<210> 55
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 55
 ggaaggttag ggggaaattt gtatttcgt 29

<210> 56
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 56
 cgtaacatcg tcatttctta acccgat 28

<210> 57
 <211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 57
 ttctgatta aaatattatg ggcgt 25
 <210> 58
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 58
 tctaattccg cgaacgcaac cg 22

 <210> 59
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 59
 tagttttggt tagggtagg aggaatagaa agcg 34
 <210> 60
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 60
 acaccaacgc ttaccccgcg aa 22
 <210> 61
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 61
 ttttcgatcg tggatgttcg gagtc 25

<210> 62
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 62
 gaaaaccgcg cgactcttac cgaa 24
 <210> 63
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 63
 gggaggggtc gtaggagtgt tttcg 25
 <210> 64
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 64
 ataacgttct accgccttcc ccctacgc 28

 <210> 65
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 65
 gaaagcgaaa cggtttcggc gtc 23
 <210> 66
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 66

caaacttccg aatcctaccc ccgc	24
<210> 67	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 67	
tcgagagagg tcggtttttt ttatcgt	27
<210> 68	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 68	
aaacttccga tcacgacccc acgtc	25
<210> 69	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 69	
tcgttggtaa atggagtac gg	22
<210> 70	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 70	
gaaaaaacta taaaaaaacg aacgat	26
<210> 71	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic
 <400> 71
 gtatttatcg cgttttcgag ttcga 25
 <210> 72
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 72
 tataacgcga cccaacgct 20
 <210> 73
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 73
 gtagtcggag ggagatttcg tcgg 24

 <210> 74
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 74
 ataaacttaa ccgaccacgc tcgaa 25
 <210> 75
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 75
 cgggttgtaa ttcgagtcgt cga 23
 <210> 76
 <211> 24
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 76
 caaaacctcc gaaaaaatc cgaa 24

<210> 77
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 77
 gtataggcg tcgttttag ttcga 25

<210> 78
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 78
 aaaaaatcta ccgaaaaatt ccgaa 25

<210> 79
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 79
 ttggttaat tcgtattcg ttcgt 26

<210> 80
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 80
 aacaaacctt ttccgcttcg acgta 25

<210> 81

<211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 81
 cgaagttcgg gtagggtaag cgttgc 26
 <210> 82
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 82
 cgacgtaaaa atacgaaacg cacgaa 26

 <210> 83
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 83
 gtgaggcggg tatacgagtt tcggc 25
 <210> 84
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 84
 caaaaaacct ccacaaaata aacgat 26
 <210> 85
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 85

tttttcgagt cgttttatatt cgcgg 25

<210> 86
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 86

gaactccgaa cgccgcttaa acgta 25

<210> 87
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 87

cgcgtaggtg ttaaactga ttagcgc 27

<210> 88
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 88

cttacatcct caaaaccgc ccgac 25

<210> 89
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 89

ttatggtggc ggtgtcggga gttac 25

<210> 90
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic
 <400> 90
 ccctctccta aaaaccccg ctcgat 25
 <210> 91
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 91
 agttcgcgtt cggttttttt gttcg 25

 <210> 92
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 92
 gtcggtcccg atcgcaatac ga 22
 <210> 93
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 93
 cgcgttgccg ggaagttaga gtc 23
 <210> 94
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 94
 ccacataaaa tcgaaaaaac cgcgaa 26

 <210> 95
 <211> 23

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 95
 gggtttataa gttcggaggt cga 23
 <210> 96
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 96
 cacccaacac ctaacgacga 20
 <210> 97
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 97
 agcgttttta gggagttcgg cgttc 25

 <210> 98
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 98
 aatcgaaaaa acgaaaaaaa tcgca 25
 <210> 99
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 99
 gggcgtata tattagttat cgagcga 27
 <210> 100

<211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 100
 aaaaaaaaaacc ctaaaaaccg ccgaa 25

<210> 101
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 101
 taggtcgttt cgtcgtgcgc 20

<210> 102
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 102
 ataaccttac cgacgccgcc gct 23

<210> 103
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 103
 tttttgaaga gatcgttttc gacgg 25

<210> 104
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 104

cccccttaa ccttaaccg aa	22
<210> 105	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 105	
ggcgtttcga tttttcggtt cgg	23
<210> 106	
<211> 29	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 106	
ccgaaactcc aacatctacc taacacgcc	29
<210> 107	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 107	
cgtaatttt ggcgagcgac gtttgc	26
<210> 108	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 108	
caaccttga aatccccat ccgct	25
<210> 109	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 109	
ggttgcgagt acgtaaggt tt	22
<210> 110	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 110	
aaaactcaaa ataccgaaac gcc	23
<210> 111	
<211> 23	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 111	
ttgagagcgt tgtagggac gac	23
<210> 112	
<400> 112	
000	
<210> 113	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 113	
cgcgtttaac gccacctc	18
<210> 114	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 114	
aacgtaaaat cgaactcgta aacgac	26

<210> 115
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 115
 cgaagtttta tticgattcg ggttgatcg 30
 <210> 116
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 116
 ccagccata tccccgc 17

 <210> 117
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 117
 aggttatcgg gtagcgttta gg 22
 <210> 118
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 118
 cgtaccctc ccccgtac 19
 <210> 119
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 119

gtcgtttacg cgagcgacg	19
<210> 120	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 120	
ctcgaacaaa acaaacgcta cgtaac	26
<210> 121	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 121	
ggtttttatt tggagggttc ggac	24
<210> 122	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 122	
actactcaat acgacgatat accgaac	27
<210> 123	
<211> 25	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 123	
tcgttcgttt tttcggtttt tggtc	25
<210> 124	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic
 <400> 124
 ccttctaac gaaaacaacg actaacgaaa 30
 <210> 125
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 125
 tagcgttttg tcgtttttt tttgcgt 27

 <210> 126
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 126
 cgcaaaaata cccccgaaaa ac 22
 <210> 127
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 127
 ggaggcggg tagtagcgt 19
 <210> 128
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 128
 acgatatcg tacgcgacga aa 22

 <210> 129
 <211> 22

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 129
 gttgtggtgt aattgggtc gc 22
 <210> 130
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 130
 acacgcgga tacgttacac 20
 <210> 131
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 131
 cgttcgtata gttcgaatag ggcg 24

 <210> 132
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 132
 cgacgccaac gaaaaactc 19
 <210> 133
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 133
 ggagaattcg agtagtagtt gtaaacgga 29
 <210> 134

<211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 134
 caaccacccg cccgcc 16

<210> 135
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 135
 tgtttacgtg gtatcgttat ttttaatcg c 31

<210> 136
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 136
 cgacgaccgc gaaaaaaaaa aacc 24

<210> 137
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 137
 tcgtggggaa tagtaggacg gc 22

<210> 138
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 138

cctcccgaca aataaacgcg a	21
<210> 139	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 139	
ggaggtaggt tcgcgcg	18
<210> 140	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 140	
ccaactcaat tcctcctcgg c	21
<210> 141	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 141	
gaggaggaat tgagttggcg c	21
<210> 142	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 142	
caaccataa tccgatccta tcttcga	27
<210> 143	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	

<400> 143	
ttcgtacgag tgagtggacg	20
<210> 144	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 144	
caaaaaacga ttccccgca aa	22
<210> 145	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 145	
tggagattta cgtcgagggc	20
<210> 146	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 146	
ccacgatcga caaacctac gt	22
<210> 147	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 147	
gcgcggtgtt tggtcgc	17
<210> 148	
<211> 18	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 148
 tcgtccgcct acccgccc 18
 <210> 149
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 149
 ggagttacgt tgtttttggg tttcg 25

 <210> 150
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 150
 ctctcctaaa aaccccgctc 20
 <210> 151
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 151
 ggatcgggat cgaagtttgg agaa 24
 <210> 152
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 152
 cttatctccc aaaaccgcg 20

 <210> 153

<211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 153
 ttggttggtt aatcgaaggg aagtaaac 28
 <210> 154
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 154
 ctacctcct taaacacgtc tcg 23
 <210> 155
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 155
 gggcgtagtt atttatagc gc 22

 <210> 156
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 156
 caccaaaaa aaacgatcgc tacgaaa 27
 <210> 157
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 157
 cggggaagac ggaggtg 17

<210> 158
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 158
 aaaccctac ctaacgtctc cc 22

<210> 159
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 159
 cggggttgta gtattttaat gatcga 26

<210> 160
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 160
 ctcaaccaa taaactcaa acgactaacg 30

<210> 161
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 161
 ggcgtttttt cgcggttttg 20

<210> 162
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 162	
gcgtcccaca aaccccg	17
<210> 163	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 163	
cgtagggtgg gtggttacgt tc	22
<210> 164	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 164	
aacttccac gaccgg	16
<210> 165	
<211> 31	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 165	
gttacgagggt tttatTTTT gtgatttttc g	31
<210> 166	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 166	
ctcattaact tcaaaaaac aaactaactc gtc	33
<210> 167	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic
 <400> 167
 gagttcgacg gtcgaggcg 19

<210> 168
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 168
 actacgccct cccacgc 17

<210> 169
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 169
 tcgttttagc ggcggaagg 19

<210> 170
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 170
 ccgcaacca ccgc 14

<210> 171
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 171
 ggttgtagtt ggagggcgag 20

<210> 172
 <211> 16

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 172
 cgaaacgcc tgcga 16
 <210> 173
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 173
 gttgtgtaag gagatgtgcg gttc 24

 <210> 174
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 174
 aaacgacgac gcaaacgaa 19
 <210> 175
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 175
 cgtagtgcgt ttcgagat c 21
 <210> 176
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 176
 cgccctaaaa cattaaaaat acgaaaccg 29

<210> 177
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 177
 gtttcggggt ttgttaagag acg 23
 <210> 178
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 178
 actactacga atttctacg attataactt cg 32
 <210> 179
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 179
 agtttttagt tcggttcgcg c 21

 <210> 180
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 180
 cccgaaaacg cttcgcaacg 20
 <210> 181
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 181

gataaggtag ggaagttgtg gcg	23
<210> 182	
<211> 28	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 182	
cctctaatat cactaacaaa ccccatcg	28
<210> 183	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 183	
cgcggtgagt tgcggtaac	19
<210> 184	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 184	
cgaaatactt accgctatcg atctaatacga	30
<210> 185	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 185	
ggtagttcga atttcggcgc	20
<210> 186	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic
 <400> 186
 ctccctcccg acgctcg 17
 <210> 187
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 187
 gtagtttttc ggcggcgacg 20
 <210> 188
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 188
 ccttatttac cgcgtagc t 21

 <210> 189
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 189
 ggtcgcgttt tgtttggcg 19
 <210> 190
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 190
 cgcggtcga aaaaaaacgc g 21
 <210> 191
 <211> 23
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 191
 cgatcgtgta gaaggttgta gcg 23

<210> 192
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 192
 tttcccgcaa ccaactatac gcg 23

<210> 193
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 193
 cgggatttag cgggttcgg 19

<210> 194
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 194
 cccgaaaacg aaaaacaaaa aacgac 26

<210> 195
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 195
 tcggggtggtt ttcgtagttg ttaaatttac 30

<210> 196

<211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 196
 cattctttta accgcaaaa cgcg 24
 <210> 197
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 197
 gggttttggt ttcgtagt ttagtttc 28

 <210> 198
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 198
 acaactctaa acgaccgaaa ataacg 26
 <210> 199
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 199
 gcggtcggag ttagttagc g 21
 <210> 200
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 200

acctacgact acctcctaaa cgcg	24
<210> 201	
<211> 32	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 201	
gtcgtagttt tagtagtttt ttttgcggtt cg	32
<210> 202	
<211> 16	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 202	
cgaccgccgc gactac	16
<210> 203	
<211> 17	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 203	
gacgcggggc gtttagt	17
<210> 204	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 204	
cgactcgaaa cgaccccgga	19
<210> 205	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic
 <400> 205
 ggagtttttag gcggcgttac g 21
 <210> 206
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 206
 accgcgaaaa cacccgac 18

 <210> 207
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 207
 gttcgcgcgg ttttacggt 19
 <210> 208
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 208
 cggccttctc ctcccgc 17
 <210> 209
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 209
 ggaggtttcg cgtttcgatt a 21

 <210> 210
 <211> 18

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 210
 cgaacgatcc cgcctac 18
 <210> 211
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 211
 ggtttagcgc gggtttttcg 20
 <210> 212
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 212
 ccccgactt cccgaact 18

 <210> 213
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 213
 ttttcggtga tttattcga gtcgtc 26
 <210> 214
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 214
 gaaccctctt caaataaacc gc 22
 <210> 215

<211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 215
 tggtcgtttt agcgttatgt cg 22

<210> 216
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 216
 cgaaaactac aaaccgcg 19

<210> 217
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 217
 cgttaatttg ttagatagag ggcg 24

<210> 218
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 218
 tccgaacaac cgctac 17

<210> 219
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 219

gttgtcggga gcggtagg 18

<210> 220

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 220

ccaatatccc gaaacgcgtc t 21

<210> 221

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 221

tttgtttcgg tttttggcg 19

<210> 222

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 222

cgccaccata aacgacc 17

<210> 223

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 223

ggttaggggt ggagttcgtt a 21

<210> 224

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 224	
actccgaact ctactcatcc ttc	24
<210> 225	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 225	
tcggcggttt ttagtaaaag cg	22
<210> 226	
<211> 19	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 226	
aaatctcccg tcccactcc	19
<210> 227	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 227	
gggttcgggg attataatt acgg	24
<210> 228	
<211> 32	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 228	
ctaaatcacc tcctactact aacgctaata ac	32
<210> 229	
<211> 25	
<212> DNA	

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 229
 cgcgccgagg ccgtaccac gtcca 25
 <210> 230
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 230
 aggccacgga cgcgtcgtcg aacaccg 27

 <210> 231
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 231
 cgcgccgagg cgtcgaacac cttcgac 27
 <210> 232
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 232
 aggccacgga cgcgactacg ccacgtaaa 29
 <210> 233
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 233
 cgcgccgagg gtttcggttt ttgggagg 28

 <210> 234

<211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 234
 aggccacgga cgcgacaact aaaactccgt acg 33
 <210> 235
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 235
 cgcgccgagg cgggattttc ggtttcga 28
 <210> 236
 <211> 35
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 236
 aggccacgga cgcgtttacg tatatagtcg gtagt 35

 <210> 237
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 237
 cgcgccgagg cgctcacgaa ctaaacgatc c 31
 <210> 238
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 238
 aggccacgga cgtcgtagg tttcgtttcg t 31

<210> 239
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 239
 cgcgccgagg cggttttcgc ggga 24

<210> 240
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 240
 aggccacgga cgcgacctcg aaccceaa 28

<210> 241
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 241
 cgcgccgagg ccgctcgctc acaa 24

<210> 242
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 242
 aggccacgga cgcggtttta cgaaatgtaa attt 34

<210> 243
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 243
 cgcgccgagg cgtcgaggtc gtttcg 26
 <210> 244
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 244
 aggccacgga cggcgggaagt gcggt 25
 <210> 245
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 245
 cgcgccgagg cgcgggttag ttggt 25
 <210> 246
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 246
 aggccacgga cgatacgcgc ctccca 26
 <210> 247
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 247
 cgcgccgagg cgttcgttat cgtttggtt 30
 <210> 248
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic
 <400> 248
 aggccacgga cgcctaccgc acacgc 26

<210> 249
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 249
 cgcgccgagg cgatcctacc gacctcga 28

<210> 250
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 250
 aggccacgga cgcgctcccg cccttct 27

<210> 251
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 251
 cgcgccgagg cggttttaac gtaagtttga ttg 33

<210> 252
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 252
 aggccacgga cgcggtcgag gtggga 26

<210> 253
 <211> 24

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 253
 cgcgccgagg gcgggtggag aagg 24
 <210> 254
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 254
 aggccacgga cggcgggtgg agaagg 26

 <210> 255
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 255
 aggccacgga cggcatttcc gacctttacg a 31
 <210> 256
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 256
 cgcgccgagg gaaaaataac cccgccc 27
 <210> 257
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 257
 aggccacgga cgcgtagggt tcgcgag 27

<210> 258
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 258
 cgcgccgagg cgatacatcc gcgcg 25
 <210> 259
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 259
 aggccacgga cggcggattg agtttcgtg 29
 <210> 260
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 260
 aggccacgga cggcgcggtt atttttcgt 30

 <210> 261
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 261
 cgcgccgagg gcgctcgtt cgtatattt 29
 <210> 262
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 262

aggccacgga cgcgtcggcg tcgtttt 27

<210> 263

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 263

cgcgccgagg gcgttaaaaa cctcgcg 27

<210> 264

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 264

cgcgccgagg gcgttatact ctttctctaa acac 34

<210> 265

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 265

aggccacgga cgcggcgatt tagttttttg tcg 33

<210> 266

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 266

cgcgccgagg gacctccgaa cttataaacc c 31

<210> 267

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic
 <400> 267
 aggccacgga cgcgggaagt ttcgttagtg g 31
 <210> 268
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 268
 cgcgccgagg cgtaggttt ttttagtcgt cg 32
 <210> 269
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 269
 aggccacgga cgtctcgaaa cgaataaccg c 31

 <210> 270
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 270
 cgcgccgagg gctacgctaa acgccg 26
 <210> 271
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 271
 aggccacgga cggatcgaaa acacacaacc c 31
 <210> 272
 <211> 25
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 272
 cgcgccgagg ggcgggcgta ttagt 25

<210> 273
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 273
 aggccacgga cgcggtcgc gtttagg 27

<210> 274
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 274
 aggccacgga cgcgatTTTT cggtagttt ttgg 34

<210> 275
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 275
 cgcgccgagg ggttttcgg tcgagatg 28

<210> 276
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 276
 aggccacgga cgcgaccgta acaaaaaaac aaac 34

<210> 277

<211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 277
 cgcgccgagg acgcgactaa aaaaaaccta ac 32
 <210> 278
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 278
 aggccacgga cgcgccgaaa caaactaatc c 31

 <210> 279
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 279
 cgcgccgagg cgcgaaactt caaaaatagc a 31
 <210> 280
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 280
 aggccacgga cgattcgcgt tcgagcg 27
 <210> 281
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 281

aggccacgga cggcggtagt ggtcgtag 28

<210> 282
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 282

aggccacgga cgcgtttggc gtagatataa gc 32

<210> 283
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 283

aggccacgga cgcgcgctta ccgcta 26

<210> 284
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 284

cgcgccgagg ccgcgctacc gcta 24

<210> 285
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 285

aggccacgga cgcgaaaaat cccacgc 27

<210> 286
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic
 <400> 286
 cgcgccgagg gcgtttcgat cgggg 25
 <210> 287
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 287
 aggccacgga cggcgggagg attttcgatt tc 32

 <210> 288
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 288
 cgcgccgagg cgtaactcca tctcgataac c 31
 <210> 289
 <211> 90
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 289
 gggctgcgag cacggcaagg tctctcaggc ttgtggacgt gggtacgggc gtctcggcac 60
 cctgagcttt ctcccctacc cgccccagcg 90
 <210> 290
 <211> 90
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 290
 gggttgcgag tacggttaagg ttttttaggt ttgtggacgt gggtacgggc gtttcggtat 60

 tttgagtttt tttttttatt cgttttagcg 90
 <210> 291

<211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 291
 ggttgcgagt acgtaaggt tt 22
 <210> 292
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 292
 aaaactcaaa ataccgaaac gcc 23
 <210> 293
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic
 <400> 293
 cgcgccgagg ccgtaccac gtcca 25
 <210> 294
 <211> 93
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 294
 cgcgagcgc gagtcctcg agagcgtgc cagggacgac gcggtgttcg acgacgaggt 60
 ggcccaaac gcggccagcg ataacgctc ggc 93
 <210> 295
 <211> 93
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 295

cgcggacgtc gagttttttg agagcgttgt tagggacgac gcggtgttcg acgacgaggt 60

ggcgttaaac gcggttagcg ataacgtttc ggt 93

<210> 296

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 296

ttgagagcgt tgtagggac gac 23

<210> 297

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 297

cgcgtttaaacc gccacctc 18

<210> 298

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic

<400> 298

aggccacgga cgcgctcgtcg aacaccg 27

<210> 299

<211> 97

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 299

gagacgggct cgggccccgc ccaccggcgg gtgcagctga gggcgcgcc gaaggtgccc 60

gacgccgccc acgagctcga ctccacgctc ggctact 97

<210> 300

<211> 97

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 300
 gagacgggtt cgggtttcgt ttatcggcgg gtgtagttga gggcgcggtc gaagggttc 60

gacgtcgttt acgagttcga ttttacgttc ggttatt 97

<210> 301
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 301
 cgggtttcgt ttatcggcgg 20

<210> 302
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 302
 aacgtaaaat cgaactcgta aacgac 26

<210> 303
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic
 <400> 303
 cgcgccgagg cgtcgaacac cttcgac 27

<210> 304
 <211> 139
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 304
 gcggggctt aggggacgag gttagtacga agccccaccc cgacccgggc tgcaccgccc 60
 cctccgcgct tacgtggcgc agcccgggg acatggcgtg ggtggtgggc gtccgctggg 120

acacgttgag cacgatgac 139
 <210> 305
 <211> 139
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 305

ggcggggttt aggggacgag gttagtacga agttttattt cgattcgggt tgtatcgttt 60
 ttttcgcgtt tacgtggcgt agtcgcgggg atatggcgtg ggtggtgggc gttcgttggg 120
 atacgttgag tacgatgat 139
 <210> 306
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 306

cgaagtttta tttcgattcg ggttgtatcg 30
 <210> 307
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 307

ccacgccata tccccgc 17
 <210> 308
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 308

aggccacgga cgcgactacg ccacgtaaa 29
 <210> 309
 <211> 101

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 309
 gccgaggcca ccgggcagcg tccaggtctc ggcctttggg aggggagcag cgggggaggg 60
 gcacggggag gggcgagggc ggggcgcgcc tggcctcgg c 101
 <210> 310
 <211> 101
 <
 212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 310
 gccgaggtta tcggtagcg tttaggtttc ggtttttggg aggggagtag cgggggaggg 60
 gtacggggag gggcgagggc ggggcgcgctt tgggtttcgg t 101
 <210> 311
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 311
 aggttatcgg gtagcgttta gg 22
 <210> 312
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 312

 cgtaccctc ccccgctac 19
 <210> 313
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 313

cgcgccgagg gtttcggttt ttgggagg 28

<210> 314

<211> 90

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 314

cgctgtgagt cgcccacgag agcgacgtgg ggatacgggg cgcacggagt ctcagctgcc 60

gccacgcagc gcttgcctg cccgagcttc 90

<210> 315

<211> 90

<212>

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 315

cgttgtgagt cgtttacgag agcgacgtgg ggatacgggg cgtacggagt ttagttgtc 60

gttacgtagc gttgttttg ttcgagtttt 90

<210> 316

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 316

gtcgtttacg cgagcgagc 19

<210> 317

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 317

ctcgaacaaa acaaacgcta cgtaac 26

<210> 318

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 318
 aggccacgga cgcgacaact aaaactccgt acg 33
 <210> 319
 <211> 110
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 319
 tgagggtcgg gactatctcc tcaccagggt ctccacttgg agggttccgga cgggactttc 60
 ggtttcgagc ccagcctcag cccggcacac cgccgcactg agcagcagca 110
 <210> 320
 <211> 110
 <
 212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 320
 tgagggtcgg gattatTTTT ttattagggt ttttatttgg agggttccgga cgggattttc 60
 ggtttcgagt ttagttttag ttcggtatat cgtcgtattg agtagtagta 110
 <210> 321
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 321
 ggtttttatt tggagggttc ggac 24
 <210> 322
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 322
 actactcaat acgacgatat accgaac 27

<210> 323
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 323
 cgcgccgagg cgggattttc ggtttcga 28

<210> 324
 <211> 129
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 324
 gccatcccgg ggctctgcgc cgtccgctct cccggctcct ggccgctcac gcacacagcc 60
 ggtagctggt tttcgtagc cgctgccctc gcccagaagg cgggtggaag gtcgccagtt 120
 ggacgcaca 129

<210> 325
 <211> 129
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 325
 gttatttcgg ggttttgct cgttcgtttt ttcggttttt ggtcgtttac gtatatagtc 60
 ggtagttggt tttcgtagt cgttgttttc gtttagaagg cgggtggaag gtcgtagtt 120
 ggacgtata 129

<210> 326
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 326
 tcgttcgttt tttcggtttt tggtc 25

<210> 327
 <211> 30

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 327
 ccttctaaac gaaaacaacg actaacgaaa 30
 <210> 328
 <211> 35
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 328
 aggccacgga cgcgtttacg tatatagtcg gtagt 35
 <210> 329
 <211> 119
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 329
 gtagcgttct gccgcctttc ccctgcgcc tctctgggga ccgctcagct cgtgagcgcc 60
 ccccgggggc actcctgcga cccctccctt gctaggggcc tcctacagcc cgtggtcgg 119
 <210> 330
 <211> 119
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 330
 gtagcgtttt gtcgtttttt ttttgcgttt tttttgggga tcgtttagtt cgtgagcgtt 60
 tttcgggggt atttttgcga tttttttttt gttaggggtt ttttatagtt cgtggtcgg 119
 <210> 331
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 331

tagcgttttg tcgttttttt tttgcgt 27

<210> 332
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 332
 cgcaaaaata cccccgaaaa ac 22

<210> 333
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 333
 cgcgccgagg cgctcacgaa ctaaacgatc c 31

<210> 334
 <211> 109
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 334
 cggaccacaga gcaccgcctg cggcctcacc taggggagag ggagggcggg tagcagcgcc 60

gccaggcccc gccccgcctt cccgccgcgc agcgacaccg tccaagtcc 109

<210> 335
 <211> 109
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 335
 cggatttaga gtatcgtttg cggttttatt taggggagag ggagggcggg tagtagcgtc 60

gttaggtttc gtttcgtttt ttcgtcgcgt agcgatatcg ttttaagttt 109

<210> 336
 <211> 19
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 336	
ggagggcggg tagtagcgt	19
<210> 337	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 337	
acgatatcgc tacgcgacga aa	22
<210> 338	
<211> 31	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 338	
aggccacgga cgtcgtagg tttcgtttcg t	31
<210> 339	
<211> 88	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 339	
cgacggaag cccgagaagc tgaggctgtg gtgcaacttg ggccgcggt cccgcggaa	60
gcccaggtgc aacgcatcgc gcgtgcca	88
<210> 340	
<211> 88	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 340	
cgacggaag ttcgagaagt tgaggttgtg gtgtaatttg ggtcgcggtt ttcgcggaa	60
gtttaggtgt aacgtatcgc gcgtgtta	88

<210> 341
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 341
 gttgtggtgt aatttgggtc gc 22
 <210> 342
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic
 <400> 342
 acacgcgcga tacgttacac 20
 <210> 343
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 343
 cgcgcccagg cggttttcgc ggga 24
 <210> 344
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 344
 gctcaccgcc cgcccgcaca gctcgaacag ggcgggggga gcgttggggc ccgaggccga 60
 gctcttcgct ggcgccgcct cccg 84
 <210> 345
 <211> 84
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 345
 gtttatcggtt cgttcgtata gttcgaatag ggcgggggga gcgttggggt tcgaggtcga 60
 gtttttcggtt ggcgtcgttt ttcg 84

<210> 346
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 346
 cgttcgtata gttcgaatag ggcg 24

<210> 347
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic

<400> 347
 cgacgccaac gaaaaactc 19

<210> 348
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 348
 aggccacgga cgcgacctcg aaccctaa 28

<210> 349
 <211> 110
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 349
 cggcggagga agcgtggagt ccattgatct aggtacttgt ggggagggga gaaccgagc 60
 agcagctgca aacggaaggg ctgtgagcga gcgggcgggc gggtggctgg 110

<210> 350
 <211> 110

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 350
 cggcggagga agcgtggagt ttattgattt aggtatttgt ggggagggga gaattcgagt 60
 agtagttgta aacggaaggg ttgtgagcga gcgggcgggc gggtagttgg 110
 <210> 351
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 351
 ggagaattcg agtagtagtt gtaaacgga 29
 <210> 352
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 352
 caaccaccgg cccgcc 16
 <210> 353
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 353
 cgcgccgagg ccgctcgctc acaa 24
 <210> 354
 <211> 87
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 354
 cttgtctacg tggcatcgctc atttctaac cgcggtttta cgaaatgcaa atttcccct 60

ggccttcctc ctccgcgcc gtcgacc 87

<210> 355
 <211> 87
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 355
 ttgtttacg tggatcgtt atttttaat cgcggttta cgaaatgtaa atttttttt 60
 ggttttttt ttcgcggtc gtcgatt 87

<210> 356
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 356
 tgtttacgtg gtatcgttat ttttaatcg c 31

<210> 357
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic
 <400> 357
 cgacgaccgc gaaaaaaaa aacc 24

<210> 358
 <211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 358
 aggccacgga cgcggttta cgaaatgtaa attt 34

<210> 359
 <211> 72
 <212> DNA

<213> Homo sapiens
 <400> 359
 ccgccccgtg gggaacagca ggacggcgcc gaggccgttt cgctttcctc cgcgccatt 60
 tgccgggagg gg 72

<210> 360
 <211> 72
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 360
 tcgtttcgtg gggaatagta ggacggcgtc gaggtcgttt cgtttttttt cgcgtttatt 60
 tgtcgggagg gg 72

<210> 361
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 361
 tcgtgggaa tagtaggacg gc 22

<210> 362
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic
 <400> 362
 cctcccgaca aataaacgcg a 21

<210> 363
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 363
 cgcgccgagg cgtcagggtc gtttcg 26

<210> 364
 <211> 131
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 364
 cggcctagga cgcgccctgc gtggaggcag gcccgcgagg cggaagtgcg tttctggggc 60
 tcctcctgaa gaatgcggag gaggaactga gctggcgcgc gggccagctg tcctctcttc 120

 tgatcccga g 131
 <210> 365
 <211> 131
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 365
 cggtttagga cgcgttttgc gtggaggtag gttcgcgagg cggaagtgcg tttttggggt 60
 ttttttgaa gaatgcggag gaggaattga gttggcgcgc gggttagttg tttttttttt 120
 tgatttcgaa g 131
 <210> 366
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 366

 ggaggtaggt tcgcgagg 18
 <210> 367
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 367
 ccaactcaat tcctcctccg c 21
 <210> 368
 <211> 25

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 368
 aggccacgga cggcgaagt gcgtt 25
 <210> 369
 <211> 144
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 369

gcccgcgagg cggaagtgcg tttctggggc tcctcctgaa gaatgcggag gaggaactga 60
 gctggcgcgc gggccagctg tcctctcttc tgatcccga gacaggatcg gattatgggt 120
 tgttaccggc ttgtcggcc ctgg 144
 <210> 370
 <211> 144
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 370

gttcgcgagg cggaagtgcg tttttggggg ttttttgaa gaatgcggag gaggaattga 60
 gttggcgcgc gggtagttg ttttttttt tgatttcgaa gataggatcg gattatgggt 120
 tgttatcggg ttgtcgggt ttgg 144

<210> 371
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 371
 gaggaggaat tgagttggcg c 21
 <210> 372
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic
 <400> 372
 caaccataa tccgatccta tcttcca 27
 <210> 373
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 373
 cgcgccgagg cgcgggtag ttggt 25

 <210> 374
 <211> 61
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 374
 cggctcgcac gaggtagtgg acgtgggagg cgcgcatctg cgggggaatc gcccttgcc 60
 c 61
 <210> 375
 <211> 61
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 375
 cggttcgtac gaggtagtgg acgtgggagg cgcgtatttg cgggggaatc gttttttgtt 60
 t 61
 <210> 376
 <211> 20
 <212>
 > DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 376
 ttcgtacgag tgaggtagc 20
 <210> 377

<211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 377
 caaaaaacga ttcccccgca aa 22
 <210> 378
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 378
 aggccacgga cgatacgcgc ctccca 26

 <210> 379
 <211> 97
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 379
 cgggaaagaa cgtggagatc cacgccgagg gcgcccgcca ccgcttggtt ctgcacaacg 60
 taggttttgc cgaccgtggc ttctttgget gcgagac 97
 <210> 380
 <211> 97
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 380
 cgggaaagaa cgtggagatt tacgtcgagg gcgttcgtta tcgtttggtt ttgtataacg 60
 taggttttgt cgatcgtggt ttttttggtt gcgagat 97
 <210> 381
 <211> 20
 <212>
 > DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 381	
tgagattta cgtcagggc	20
<210> 382	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 382	
ccacgatcga caaacctac gt	22
<210> 383	
<211> 30	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 383	
cgcgccgagg cgttcgttat cgtttggtt	30
<210> 384	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 384	
gcgtgcaggg tgcgcgctg tcttgccgc gcgtggcggc gtgtgcggca gggcgggca	60
ggcgggcgac tcg	73
<210> 385	
<211> 73	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 385	
gcgtgtaggg tgcgcgctg ttttgctgc gcgtggcggc gtgtgcgta gggcgggta	60
ggcgggcat tcg	73
<210> 386	
<211> 17	
<212	

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 386

gcgcggtgttt tggtcgc 17

<210> 387

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 387

tcgtccgcct acccgccc 18

<210> 388

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 388

aggccacgga cgcctaccgc acacgc 26

<210> 389

<211> 174

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 389

gggggctctc aggtggcgcg gccgcgaggc ggaccctgat ggccatggtg gcggtgccgg 60

gagccacgct gtcctgggc cccggcccga ggccggcagg accgagcggg gtccccagga 120

gaggggtggc ggggagctcg atctccacgc ggggaccaga ttttcggcct caaa 174

<210> 390

<211> 174

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 390

gggggttttt aggtggcgcg gtcgcgaggc ggattttgat ggttatggtg gcggtgtcgg 60

gagttacgtt gtttttgggt ttcggttcga ggtcggtagg atcgagcggg gtttttagga 120

gaggggtggc ggggagttcg atttttacgc ggggattaga ttttcggttt taaa 174

<210> 391

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 391

ggagttacgt tgtttttggg tttcg 25

<210> 392

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 392

ctctcctaaa aaccccgctc 20

<210> 393

<211> 28

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic

<400> 393

cgcgccgagg cgatcctacc gacctcga 28

<210> 394

<211> 103

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 394

gaggtggggg accgggaccg aagcttggag aagaccaaag tggtggtggt ggtggtgggg 60

tggggcagaa gggcgggagc gcgcggctct gggagacaag cac 103

<210> 395

<211> 103

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 395
 gaggtggggg atcgggatcg aagtttggag aagattaaag tggtggtggt ggtggtgggg 60

tggggtagaa gggcgggagc gcgcggtttt gggagataag tat 103

<210> 396
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 396
 ggatcgggat cgaagtttgg agaa 24

<210> 397
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 397
 cttatctccc aaaaccgcgc 20

<210> 398
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic
 <400> 398
 aggccacgga cgcgctcccg cccttct 27

<210> 399
 <211> 138
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 399
 aaccacgctg tgcccgcgtg tgccgggcgg ggaggggagg cgcagcccc agccccgggg 60
 gcctggttgt ctaatcgaag ggaagtaaac ggccccaacg caagcctgac tgcgagacgt 120

gccaagga gtaggtc 138
 <210> 400
 <211> 138
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 400

aattacgttg tttcgcgtg ttcggcgg ggagggagg tcgtagttt agtttcggg 60
 gtttggtt ttaatcgaag ggaagtaac ggtttaacg taagttgat tgcgagacgt 120
 gtttaagga gtaggtt 138
 <210> 401
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 401

ttggtttt aatcgaagg aagtaaac 28
 <210> 402
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 402

ctacctcct taaacagtc tcg 23
 <210> 403
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 403

cgcgccgagg cgttttaac gtaagttga ttg 33
 <210> 404
 <211> 104

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 404
 cgcaggaagc cctgggggcg cagccatccc acagcgcggc cgaggtggga ctgggggtcc 60
 cgcagcgacc gcttttcttt ggtgggtctg cacgcaccta tccg 104
 <210> 405
 <211> 104
 <
 212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 405
 cgtaggaagt ttgggggcg tagttatatt atagcgcggt cgaggtggga ttgggggttt 60
 cgtagcgatc gttttttttt ggtgggtttg tacgtattta ttcg 104
 <210> 406
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 406
 gggcgtagtt attttatagc gc 22
 <210> 407
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 407

 caccaaaaaa aaacgatcgc tacgaaa 27
 <210> 408
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 408

aggccacgga cgcggtcgag gtggga 26

<210> 409

<211> 99

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 409

cgggtgtttg tgiatatgtg ttgcggggaa gacggaggtg cgggtggaga aggggaggat 60

gtaccaaggg ccatggggag acgctaggca ggggcttcc 99

<210> 410

<211> 99

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 410

cgggtgtttg tgiatatgtg ttgcggggaa gacggaggtg cgggtggaga aggggaggat 60

gtattaaggg ttatggggag acgttaggta ggggttttt 99

<210> 411

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 411

cggggaagac ggaggtg 17

<210> 412

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 412

aaaccctac ctaactctc cc 22

<210> 413

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 413
 cgcgccgagg gcgggtggag aagg 24
 <210> 414
 <211> 105
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 414
 cggcaagcta cggaacaggt ggcggggctg cagcacccca atgaccgatc aaccgcaaag 60
 gccggaatg cgtcagccgt tctgagccca ctggctgaag ccagg 105
 <210> 415
 <211> 105
 <
 212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 415
 cggtaagtta cggaataggt ggcggggttg tagtatttta atgatcgatt aatcgtaaag 60
 gtcggaatg cgttagtcgt tttgagtta ttggttgaag ttagg 105
 <210> 416
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 416
 cggggttgta gtattttaat gatcga 26
 <210> 417
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 417
 cttcaaccaa taaactcaaa acgactaacg 30

<210> 418
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 418
 aggccacgga cggcatttcc gacctttacg a 31
 <210> 419
 <211> 88
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 419
 ccccgcacgg gggcgcctcc ccgcggcctt ggggcggggc caccctcgg ggtctgtggg 60
 acgcgcctgc cccaattct gccaccg 88
 <210> 420
 <211> 88
 <212>
 > DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 420
 tttcgtacgg gggcgttttt tcgcggtttt ggggcggggg ttttttcgg ggtttgtggg 60
 acgcgtttgt ttttaatttt gttattcg 88
 <210> 421
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 421
 ggcgtttttt cgcggttttg 20
 <210> 422
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 422	
gcgtcccaca aaccccg	17
<210> 423	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 423	
cgcgccgagg gaaaaataac cccgcc	27
<210> 424	
<211> 80	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 424	
gcgggcacac gcagggtggg tggtcacgcc cgcagggtcc gcgagcgcg ggcagagcgc	60
gggccgtggg aagtttctcc	80
<210> 425	
<211> 80	
<212	
> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 425	
gcgggtatac gtagggtggg tggttacgtt ctagggttc gcgagcgcg gctagagcgc	60
gggtcgtggg aagttttttt	80
<210> 426	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 426	
cgtagggtgg gtggttacgt tc	22
<210> 427	
<211> 16	

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 427

 aacttccac gacccg 16
 <210> 428
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 428

 aggccacgga cgcgtagggt tcgcgag 27
 <210> 429
 <211> 94
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 429

 gtgccacgcg gccttcacc ctgtgactcc cgcagctcg cgcggatgca cgcacgagtc 60
 agcttgctct ctggaagcca atgagttctc ccgg 94
 <210> 430
 <211> 94
 <212
 > DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 430

 gtgttacgcg gttttatatt ttgtgatttt tcgtagttcg cgcggatgta tcgacgagtt 60
 agtttgtttt ttggaagtta atgagttttt tcgg 94
 <210> 431
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 431

gttacgCGgt tttattttt gtgatttttc g 31

<210> 432

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 432

ctcattaact tccaaaaaac aaactaactc gtc 33

<210> 433

<211> 25

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 433

cgcgccgagg cgatacatcc gcgcg 25

<210> 434

<211> 86

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 434

cgcgcacca gagtccaag gagcccgacg gccgaggcgc ggattgagtc cgtgtctgc 60

gtgggagggc gcagtcaggg caggcg 86

<210> 435

<211> 86

<212

> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 435

cgcggtatta gagttaaag gatttcgacg gtcgaggcgc ggattgagtt tcgtgtttgc 60

gtgggagggc gtagttaggg taggcg 86

<210> 436

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 436
 gagttcgacg gtcgaggcg 19
 <210> 437
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 437

 actacgccct cccacgc 17
 <210> 438
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 438
 aggccacgga cggcggattg agtttcgtg 29
 <210> 439
 <211> 80
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 439
 cgcccgagtc cctcgcctca gcggcggaag gcgcggccac ctccccgcc tccagcggtg 60
 gcccgcggtt ggtggagcgg 80
 <210> 440
 <211> 80
 <212
 > DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 440
 cgtcgtagtt tttcgtttta gcggcggaag gcgcggttat ttttcgttt ttttagcggtg 60
 gttcgcgggt ggtggagcgg 80

<210> 441
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 441
 tcgttttagc ggcggaagg 19
 <210> 442
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 442

 ccgcaacca ccgc 14
 <210> 443
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 443
 aggccacgga cgcgcggtt atttttcgt 30
 <210> 444
 <211> 78
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 444
 gcgggctgca gctggagggc gagcgcgccg cccgcacacc cacctcccgc actcccgcc 60
 ctccgcgaggg cgtcccgc 78
 <210> 445
 <211> 78
 <212>
 > DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 445
 gcgggttgta gttggagggc gagcgcgtcg ttcgtatatt tatitttcgt attttcgttt 60
 ttcgcgaggg cgtttcgt 78

<210> 446
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 446
 ggtttagtt ggagggcgag 20

<210> 447
 <211> 16
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 447

 cgaaacgccc tcgcca 16

<210> 448
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 448
 cgcgccgagg gcgcgtcgtt cgtatattt 29

<210> 449
 <211> 121
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 449
 ccgatttcca gatctgcttg ctgtgcaagg agatgtcggg ctcgccggcg ccgctctcct 60
 ccaactcgtc cgcgtcgtcg tctctctcgc agacgtccac gtcgtcgggg ggcggcgggcg 120
 g 121

<210> 450

<211> 121
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 450
 tcgattttta gatttgtttg ttgtgtaagg agatgtgceg ttcgtcggcg tcgttttttt 60
 ttaattcggt cgcgtcgtcg tttttttcgt agacgtttac gtcgtcgggg ggcggcggcg 120
 g 121
 <210> 451
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 451
 gttgtgtaag gagatgtgcg gttc 24

 <210> 452
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 452
 aaacgacgac gcaacgaa 19
 <210> 453
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 453
 aggccacgga cgcgtcggcg tcgtttt 27
 <210> 454
 <211> 122
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 454

ggccgagctc cggcggccac tccgcagtgc gctctcgca gccggggccg cgaggcctcc 60

aacgcggttc cgcacccta atgccccagg gcggtgagca cccgcggtt cccgcgccgc 120

ct 122

<210> 455

<211> 122

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 455

ggtcgagttt cggcggttat ttcgtagtgc gttttcgca gtcggggtcg cgaggttttt 60

aacgcggttt cgtattttta atgttttagg gcggtgagta tttcgcggtt tttcgttcgt 120

tt 122

<210> 456

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 456

cgtagtgcgt tttcgcgagt c 21

<210> 457

<211> 29

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 457

cgccctaaaa cattaaaaat acgaaaccg 29

<210> 458

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 458

cgcgccgagg gcgttaaaaa cctcgcg 27

<210> 459

<211> 160

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 459

cggtgaaaa gacagctgag cccccacctc ccttcacatt ccagaaaagt gtctgaaagg 60

cccggggcgc ttcggggcctt gccaaagagac ggtgtttaga gaaagagcat aacgcgaagt 120

cacaatcgca ggaaactcgc agcagcccc catccccgcc 160

<210> 460

<211> 160

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 460

cggtgaaaa gatagttgag tttttatatt tttttatatt ttagaaaagt gtttgaaagg 60

ttcggggcgt ttcggggctt gttaagagac ggtgtttaga gaaagagtat aacgcgaagt 120

tataatcgta ggaaattcgt agtagttttt tttttcgtt 160

<210> 461

<211> 23

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 461

gtttcgggggt ttgttaagag acg 23

<210> 462

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 462

actactacga atttcctacg attataactt cg 32

<210> 463

<211> 34
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223
 > Synthetic
 <400> 463
 cgcgccgagg gcgttatact ctttctctaa acac 34
 <210> 464
 <211> 165
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 464
 ctgcagcctc cagccccggc cgcgcgcgca cccagtcccc tgtcgcccga atcttcacc 60
 gctgcgaagc gtccccgggc gagcgccctg ctctccgcgc tgcgcggaag ccagagccgg 120
 tcctcacagt gaactcgccc agccctgctc gcggtctctc cgatt 165
 <210> 465
 <211> 165
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 465
 ttgtagtttt tagttcggtt cgcgcgcgca tttagttttt tgtcgttcga atttttatc 60
 gttgcgaagc gttttcgggc gagcgttttg tttttcgcgt tgcgcggaag ttagagtcgg 120
 tttttatagt gaattcgttt agttttgttc gcggtttttt cgatt 165
 <210> 466
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 466
 agtttttagt tcggttcgcg c 21
 <210> 467
 <211> 20
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 467

cccgaaaacg cttcgcaacg 20
 <210> 468
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 468

aggccacgga cgcggcgatt tagttttttg tcg 33
 <210> 469
 <211> 144
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 469

cgcaaatcg gctgggacaa ggcaggaag ctgtggcgac ctgcagggt tcacaagccc 60
 ggaggccgat ggggtttgtc agtgacacca gaggggaaaa gcctcacaga gcaggaacac 120
 cccccgccgc caggtgctgg gtgc 144

<210> 470
 <211> 144
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 470

cgataaatcg gttgggataa ggtaggaag ttgtggcgat ttgtagggt ttataagttc 60
 ggagtcgat ggggtttgtt agtgatatta gaggggaaaa gttttataga gtaggaatat 120
 ttttcgtcgt tagtgttgg gtgt 144

<210> 471
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 471	
gataaggtag ggaagttgtg gcg	23
<210> 472	
<211> 28	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 472	
cctctaatat cactaacaaa ccccatcg	28
<210> 473	
<211> 31	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 473	
cgcgccgagg gacctccgaa cttataaacc c	31
<210> 474	
<211> 97	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 474	
cggcattgagc gcggtgagct gcggcaacgg gaagctccgc cagtggctga tgcaccagat	60
cgacagcggc aagtaccccg ggctgggtgtg ggagaac	97
<210> 475	
<211> 97	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 475	
cggtatgagc gcggtgagtt gcggtaacgg gaagtttctg tagtggttga tgcattagat	60
cgatagcggc aagtatttctg ggttgggtgtg ggagaac	97
<210> 476	
<211> 19	

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 476
 cgcggtgagt tgcggtaac 19
 <210> 477
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic
 <400> 477
 cgaaatactt accgctatcg atctaatacga 30
 <210> 478
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 478
 aggccacgga cgcggaagt ttcgtagtg g 31
 <210> 479
 <211> 64
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 479
 ggcagcccga actccggcgc gccaggtttt tccagccgcc gcgagcgcg ggagggaggg 60
 cagc 64

 <210> 480
 <211> 64
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 480
 ggtagttcga attcggcgc gttaggtttt ttagtcgtc gcgagcgtcg ggagggaggg 60

tagt 64

<210> 481

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 481

ggtagttcga atttcggcgc 20

<210> 482

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic

<400> 482

ctccctcccg acgctcg 17

<210> 483

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 483

cgcgccgagg cgtaggttt ttttagtcgt cg 32

<210> 484

<211> 163

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 484

cgcagtcct cggcggcgac gggagcgcg gccaccggt cagagcgc acggcggcaa 60

ataaggccag gataggtggc tggctggcga cggggcgcc tgcggcggcg cgcgctgctg 120

tccgtggtgt tgaaccacg ctctccgcc gctcccgggc gtc 163

<210> 485

<211> 163

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 485
 cgtagttttt cggcggcgac gcggagcgcg gttattcgtt tcgagagcgt acggcggtaa 60
 ataaggttag gataggtggt tggttggcga cgggggcgtt tgcggcggcg cgcgttggtg 120
 ttcgtggtgt tgggaattacg tttttcgttc gttttcgggc gtt 163
 <210> 486
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 486

 gtagtttttc ggcggcgacg 20
 <210> 487
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 487
 ccttatttac cgccgtacgc t 21
 <210> 488
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 488
 aggccacgga cgtctcgaaa cgaataaccg c 31
 <210> 489
 <211> 128
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 489

 cgcccggggc gtcgggaggg ggcccgcgcg ggtcgcgcc tgcctggcgg tgggaccagc 60

tatcctcggc gccacgcga gcgcgcccc tccgacgcg cggtcggggc gcagtggtc 120
 gccctgcg 128
 <210> 490
 <211> 128
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 490
 cgttcggggc gtcgggagg ggttcgcgcg ggtcgcgttt tgtttggcgg tgggattagt 60
 tattttcggc gtttagcgta gcgcgttttt ttcgacgcg cggtcggggc cgtagtggtc 120
 gttttgcg 128

 <210> 491
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 491
 ggtcgcgttt tgtttggcg 19
 <210> 492
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 492
 cgcgctcga aaaaaaacgc g 21
 <210> 493
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 493
 cgcgccgagg gctacgctaa acgccg 26

 <210> 494

<211> 153
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 494
 agctcgggaa cccgcgatac cgggccgggg gacgacaggg ggcgacaaac tgtaaggttt 60
 tcacctatgcc cgaccgtgca gaaggctgca gcgagggtg tgtgtctccg atcgcgacaca 120
 gctggctgcg ggaaaggggc caggattgag acg 153
 <210> 495
 <211> 153
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 495
 agttcgggaa ttcgcgatat tcggtcgggg gacgataggg ggcgataaat tgtaaggttt 60
 tttttatggt cgatcgtgta gaaggttgta gcgagggttg tgtgttttcg atcgcgata 120
 gttggttgcg ggaaaggggt taggattgag acg 153
 <210> 496
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 496
 cgatcgtgta gaaggttgta gcg 23
 <210> 497
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 497
 tttccgcaa ccaactatac gcg 23
 <210> 498
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223
 > Synthetic
 <400> 498
 aggccacgga cggatcgaaa acacacaacc c 31
 <210> 499
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 499
 ggcccgcgcg gacctcggcg ggaccacgcg ggcccgggcg ggcgaccag cgcctttg 60
 tcctcgcct ccggg 75
 <210> 500
 <211> 75
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 500
 gggtcgcgcg gatttcggcg ggatttagcg ggttcgggcg ggcgtattag tcgtttttg 60
 tttttcgttt tcggg 75
 <210> 501
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 501
 cgggatttag cgggttcgg 19
 <210> 502
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 502
 cccgaaaacg aaaaacaaaa aacgac 26
 <210> 503

<211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic
 <400> 503
 cgcgccgagg ggcgggcgta ttagt 25
 <210> 504
 <211> 193
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 504
 gctctgaaga gataaaaagc tagcccacga tccaccaca atcctcgtgt ccccggggtg 60
 ccctcgcagt tgccaaacct acgggccgcg ttaggggaa gcctccgct cctggcgcc 120
 aaaagaatgg gtccttcca gtttccccct accgatacc acctgcaaat ctattgccag 180
 aggcgagct ccc 193
 <210> 505
 <211> 188
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 505
 gtttgtaaga gataaaaagt tagtttacga tttattata atttcgtgt tttcggggtg 60
 ttttcgtagt tgtaaattt acgggtcgcg ttaggggaa gtttcgcgt tttggcggtt 120
 aaaagaatgg gttttttta gtttttttt atcgatatt atttgaat ttattgttag 180
 aggcgtag 188
 <210> 506
 <211> 30
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 506
 tcgggtggtt ttcgtagttg ttaaatttac 30

<210> 507
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 507
 cattctttta accgcaaaa cgcg 24
 <210> 508
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 508
 aggccacgga cgcggtcgc gtttagg 27
 <210> 509
 <211> 111
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 509
 gcggggtcct ggccccgcc agcccagccc cgatctccg ggcagccttt gggcgccacc 60

 tccggtcgcc cagagctgtc aagtggggac ctccccggag aggagccgc g 111
 <210> 510
 <211> 111
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 510
 gcggggtttt ggttttcggt agtttagttt cgatttttcg gtagttttt gggcgttatt 60
 ttcggtcggt tagagttggt aagtggggat tttttcggag aggagtcgic g 111
 <210> 511
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 511	
gggttttggg tttcgtagt ttagtttc	28
<210> 512	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 512	
acaactctaa acgaccgaaa ataacg	26
<210> 513	
<211> 34	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 513	
aggccacgga cgcgattttt cgggtagttt ttgg	34
<210> 514	
<211> 99	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 514	
cggcggtcgg agcccagcca gcggtttccc ggccgagatg cgcgctcagg aggcagccgc	60
aggtcgcgga gggcgggcgg cgctgccggg gtgtctgcg	99
<210> 515	
<211> 99	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 515	
cggcggtcgg agtttagtta gcggtttttc ggtcgagatg cgcgtttagg aggtagtcgt	60
aggtcgcgga gggcgggcgg cgttgtcggg gtgtttgcg	99
<210> 516	
<211> 21	

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 516
 gcggtcggag tttagttagc g 21
 <210> 517
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic
 <400> 517
 acctacgact acctcctaaa cgcg 24
 <210> 518
 <211> 28
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 518
 cgcgccgagg ggtttttcgg tcgagatg 28
 <210> 519
 <211> 99
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 519
 ggccagcagc cccagccgca gccccagcag cctttcctgc cgccccagc ctgtttcttt 60
 gccacggcgg cagcccgccg ggccgcagcc gccgcagcg 99

 <210> 520
 <211> 99
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 520
 ggttagtagt tttagtcgta gtttttagtag ttttttttgt cgttcgtagt ttgttttttt 60

gttacggtcg tagtcgcggc ggtcgtagtc gtcgtagcg 99

<210> 521

<211> 32

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 521

gtcgtagttt tagtagtttt tttgtcgtt cg 32

<210> 522

<211> 16

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic

<400> 522

cgaccgccgc gactac 16

<210> 523

<211> 34

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 523

aggccacgga cgcgaccgta acaaaaaaac aaac 34

<210> 524

<211> 69

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 524

gggaccggg gacgggggc gtcagccag gccccctcca gccgcccgg ggccgtcccg 60

agccgcgcg 69

<210> 525

<211> 69

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic
 <400> 525
 gggattcggg gacgcggggc gtttagttag gtttttttta gtcgcgctcg ggtcgtttcg 60
 agtcgcgcg 69
 <210> 526
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 526
 gacgcggggc gtttagt 17
 <210> 527
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic
 <400> 527
 cgactcgaac cgaccccgga 19
 <210> 528
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 528
 cgcgccgagg acgcgactaa aaaaaaccta ac 32
 <210> 529
 <211> 152
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 529
 ggtgcacctg tccccacag tcctcgcgc acggagcccc aggcggcggtt acgcacaccc 60
 aggatcgtgg atcagcctgc cccggcgtcg ggtgtccccg cggctctcac catctggaaa 120
 aggaaggtcc gcgcgcagag agggaaatgg ac 152

<210> 530
 <211> 152
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 530
 ggtgtatttg tttttatacg tttttcgttt acggagtttt aggcggcggtt acgtatattt 60
 aggatcgtgg attagtttgt ttcggcgtcg ggtgttttcg cggtttttat tatttgaaa 120
 aggaaggttc ggcgctagag agggaaatgg at 152
 <210> 531
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 531

 ggagttttag gcggcgttac g 21
 <210> 532
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 532
 accgcgaaaa cacccgac 18
 <210> 533
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 533
 aggccacgga cgcgccgaaa caaactaatc c 31
 <210> 534
 <211> 138
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 534

gggcccgcgc ggccccacgg tggccagtt tacactcggg ccccgcactc ctgaagtcc 60
 gcgcgggagg agaaggcgt ccctttcgca gtcgggcgc cgggtgcgc gcgctgccac 120
 ctggtggccg cagtggcc 138

<210> 535

<211> 138

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 535

gggttcgcgc ggttttacgg tggtttagtt tatattcggg tttcgtatth ttgaagttc 60
 gcgcgggagg agaaggcgt tttttcgta gttcggcgt cgggtgcgic gcgttttat 120
 ttggtggtcg tagtggt 138

<210> 536

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 536

gttcgcgcgg ttttacggt 19

<210> 537

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 537

cgcccttctc ctcccgc 17

<210> 538

<211> 31

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 538

cgcgccgagg cgcgaaactt caaaaatacg a 31

<210> 539

<211> 172

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 539

tgcggggctg ctccccgcg tcttcgggc cgggcccgc ctctccccgc acagtgcgga 60

gcagggagge cccgcgcctc gaccacccgc gcccgagcgt ccgcgcctcc tcttcgctc 120

tgcaggcggg gaccgcccgg cgctcggcac ccggcagcgc ggccccctcc ag 172

<210> 540

<211> 172

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 540

tgcggggttg ttttttcgcg tttttcgggt tcgggtcgtt ttttttcgt atagtgcgga 60

gtagggaggt ttcgcgttc gattattcgc gttcgagcgt tcgcgttttt tttttcgttt 120

tgtaggcggg gatcgttcgg cgttcggat tcggtagcgc ggtttttttt ag 172

<210> 541

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 541

ggaggtttcg cgtttcgatt a 21

<210> 542

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 542

cgaacgatcc ccgcctac 18

<210> 543

<211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic
 <400> 543
 aggccacgga cgattcgcgt tcgagcg 27
 <210> 544
 <211> 67
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 544
 ggcccagcg cgggctctc gcggtagtgg ccgcagctcg ggaagctcg gggcgcggtg 60
 tcctcgc 67
 <210> 545
 <211> 67
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 545
 gggtttagcg cgggttttcc gcggtagtgg tcgtagttcg ggaagtccg gggcgcggtg 60
 ttttcgt 67
 <210> 546
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 546
 gggtttagcgc gggtttttcg 20
 <210> 547
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic

<400> 547	
ccccgaactt cccgaact	18
<210> 548	
<211> 28	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223	
> Synthetic	
<400> 548	
aggccacgga cggcggtagt ggtcgtag	28
<210> 549	
<211> 92	
<212> DNA	
<213> Homo sapiens	
<400> 549	
ggcccgacc cctccccgct gacctcactc gagccgccgc ctggcgcaga tataagcggc	60
ggcccatctg aagagggtc ggcaggcgcc cg	92
<210> 550	
<211> 92	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 550	
ggtcgcgatt tttttcgtt gattttattc gactcgtcgt ttggcgtaga tataagcggc	60
ggtttatttg aagagggttc ggtaggcggt cg	92
<210> 551	
<211> 26	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 551	
ttttcgttga ttttattcga gtcgtc	26
<210> 552	
<211> 22	

<212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 552
 gaacctctt caaataaacc gc 22
 <210> 553
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic
 <400> 553
 aggccacgga cgcgtttggc gtagatataa gc 32
 <210> 554
 <211> 104
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 554
 gagccggagt cgcggtggcc gcctcagcgc catgtcgagg gttgctgagg ggccagcggc 60
 agcgcggcgc ggctttagt ccccgcgcgc atgcgccag cctg 104
 <210> 555
 <211> 104
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 555
 gagtcggagt cgcggtggtc gtttagcgt tatgtcgagg gttgtgagg ggtagcgg 60
 agcgcggcgc ggctttagt tttcgcgct atgcgttag tttg 104
 <210> 556
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 556

tggtcgtttt agcgttatgt cg 22
 <210> 557
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 557
 cgaaaactac aaaccgcg 19
 <210> 558
 <211> 26
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223>
 > Synthetic
 <400> 558
 aggccacgga cgccgcgcta ccgcta 26
 <210> 559
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 559
 cgcccggagg ccgcgctacc gcta 24
 <210> 560
 <211> 100
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 560
 ggccccgggc cgctgggcc ctaggggct ggacgtcaac ctgtagata gagggcgtgg 60
 gacccccgc aggcggctgc tcggacgacc gcatccggag 100
 <210> 561
 <211> 100
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic
 <400> 561
 ggttcggggt cgtttgggtt tttaggggtt ggacgttaat ttgtagata gagggcgtgg 60
 gatttttcgt aggcggttgt tcggacgac gtattcggag 100
 <210> 562
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 562
 cgtaatttg ttagatagag ggcg 24
 <210> 563
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><
 223> Synthetic
 <400> 563
 tccgaacaac cgctac 17
 <210> 564
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 564
 aggccacgga cgcgaaaaat cccacgc 27
 <210> 565
 <211> 117
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 565
 ccgtgggcgc ggacagctgc cgggagcggc agcgtctcg atcggggacg caggcacttc 60
 cgtccctgca gagcatcaga cgcgtctcgg gacactgggg acaacatctc ctccgcg 117
 <210> 566

<211> 117
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 566
 tcgtgggcgc ggatagttgt cgggagcggg aggcgtttcg atcggggacg taggtatfff 60
 cgtttttgta gattattaga cgcgtttcgg gatattgggg ataatatttt tttcgcg 117
 <210> 567
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 567
 gttgtcggga gcggtagg 18
 <210> 568
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 568
 ccaatatccc gaaacgcgtc t 21
 <210> 569
 <211> 25
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 569
 cgcccgagg gcgtttcgat cgggg 25
 <210> 570
 <211> 109
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 570

ttagcgggccc gggcggggga tcgggggtta ggggtggagt ccgccaagg cccaaagtg 60
 atggtcatcg agatggagct acgaaaggat gagcagagcc cggagctcc 109

 <210> 571
 <211> 109
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 571
 ttagcgggctc gggcggggga tcgggggtta ggggtggagt tcgttaaagg tttaaagtg 60
 atggttatcg agatggagtt acgaaaggat gtagtagagtt cggagtttt 109

 <210> 572
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 572
 ggtaggggt ggagttcgtt a 21

 <210> 573
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 573
 actccgaact ctactcatcc tttc 24

 <210> 574
 <211> 31
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 574
 cgcgccgagg cgtaactcca tctcgataac c 31

 <210> 575
 <211> 116

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 575
 aaggcgccgg cggctctcag taaaagcgaa ttagccttt gtacttccga cctctcaatg 60
 gtgaaatgag ctaatcacag gccaccccg cggagtggga cgggagattc aatgag 116

<210> 576
 <211> 116
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 576
 aaggcgtcgg cggtttttag taaaagcgaa ttagttttt gtattttcga ttttttaatg 60
 gtgaaatgag ttaattatag gtttatttcg cggagtggga cgggagattt aatgag 116

<210> 577
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 577
 tcggcggttt ttagtaaaag cg 22

<210> 578
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 578
 aaatctccg tccactcc 19

<210> 579
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 579

cgcgccgagg cgcgaaataa acctataatt aactca 36

<210> 580

<211> 119

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 580

gcctttgccc cggtttttgg cgcgggagga ctttcgaccc cgacttcggc cgctcatggt 60

ggcggcggag gcagcttcaa agacacgctg tgaccctgcg gctcctgacg ccagctctc 119

<210> 581

<211> 119

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 581

gtttttgttt cggtttttgg cgcgggagga ttttcgattt cgatttcggt cgtttatggt 60

ggcggcggag gtagttttaa agatacgttg tgattttgcg gtttttgacg ttagttttt 119

<210> 582

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 582

tttgtttcgg tttttggcg 19

<210> 583

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 583

cgccaccata aacgacc 17

<210> 584

<211> 12

<212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 584
 aggccacgga cg 12
 <210> 585
 <211> 107
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 585
 gcctcggggc ccggggactc acaattacgg gcagagaaca catagtgaag agcacggtca 60
 tcagcgcag cagcaggagg tgatccagct cctccagggg ctgaggg 107

<210> 586
 <211> 107
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 586
 gtttcggggt tcggggattt ataattacgg gtagagaata tatagtgaag agtacggtta 60
 ttagcgttag tagtaggagg tgatttagtt ttttagggg ttgaggg 107

<210> 587
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 587
 gggttcgggg atttataatt acgg 24
 <210> 588
 <211> 32
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><
 223> Synthetic
 <400> 588
 ctaaatacacc tcctactact aacgctaata ac 32

<210> 589

<211> 35

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 589

cgcgccgagg ccgtactctt cactatatat tctct

35