



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월21일

(11) 등록번호 10-2389934

(24) 등록일자 2022년04월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**C12Q 1/68** (2018.01) **G16B 20/00** (2019.01)  
 (52) CPC특허분류  
**C12Q 1/6886** (2022.01)  
**G16B 20/00** (2019.02)  
 (21) 출원번호 10-2016-7002926  
 (22) 출원일자(국제) 2014년07월30일  
 심사청구일자 2019년07월26일  
 (85) 번역문제출일자 2016년02월02일  
 (65) 공개번호 10-2016-0030535  
 (43) 공개일자 2016년03월18일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2014/048905  
 (87) 국제공개번호 WO 2015/017545  
 국제공개일자 2015년02월05일  
 (30) 우선권주장  
 13/957,720 2013년08월02일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 US20120202760 A1

(73) 특허권자  
**탁티칼 테라페우틱스 인크.**  
 미국 10005 뉴욕 뉴욕 스위트 2003 월 스트리트 44  
 (72) 발명자  
**카말리 라지다 에이.**  
 미국, 뉴욕 11201, 브루클린, 리빙스턴 스트리트 110  
 (74) 대리인  
**이재민, 장재호**

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 이준혁

(54) 발명의 명칭 **카르복시아미도트리아졸 오로트산에 반응한 다중 신호화 경로에 대한 방법과 분자의 약역학 바이오마커**

**(57) 요약**

본 발명은 대상자로부터 카르복시아미도트리아졸 오로트산 (CTO)에 반응하는 성장기털과 같은 샘플, 세포 내에서 다수의 신호화 경로에 대해 약역학 바이오마커 시그니처, 방법을 제공한다. CTO는 임상적 연구에서 다른 유전적 돌연변이를 갖는 몇 가지의 암에서 반응이 입증되었다. 본 발명은 성장기털 분석에서 P53 또는 EGR1과 같은 종양 억제자 시그니처를 유도하면서 EGFR, MEK, HDAC, RAS, GFS, WNT, HSP90 또는 비-전압 의존성 칼슘 신호화를 포함하는 종양 억제와 연관된 몇 가지 전사적 시그니처에서 -100배 내지 +25배 차등 발현 범위로 되는 CTO에 대한 반응을 모니터링하기 위한 진단적 및 예측적 분석을 제공한다.

**대표도**

|                        | $\mu\text{M CTO}$ |       |       |       |       |       |
|------------------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                        | 2                 | 5     | 10    | 2     | 5     | 10    |
| EGFR                   | 0.6               | 0.6   | 0.6   | 0.6   | 0.6   | 0.6   |
| MEK                    | 0.5               | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5   | 0.5   |
| HSP90                  | -0.2              | -0.2  | -0.2  | -0.4  | -0.4  | -0.4  |
| P53 stabilisation      | 0.15              | 0.15  | 0.15  | 0.1   | 0.1   | 0.1   |
| WNT / $\beta$ -catenin | 0                 | 0     | 0     | -0.14 | -0.14 | -0.14 |
| HDAC                   | -0.1              | -0.12 | -0.12 | -0.08 | -0.16 | -0.16 |
| GF                     | -0.1              | -0.1  | -0.16 | -0.07 | -0.01 | -0.07 |
| RAS                    | -0.12             | -0.14 | -0.14 | 0     | 0     | 0     |
| PI3K                   | 0                 | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| PI3K/mTOR              | 0                 | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| NOTCH / GSK            | 0                 | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |

(52) CPC특허분류

*C12Q 2600/106* (2013.01)

*C12Q 2600/158* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

다중 시그니처 경로에서 약리학 바이오마커의 카르복시아미도트리아졸 오로트산(CTO)에 대한 반응을 정량화하는 방법으로서,

상기 방법은:

- a) 개체로부터 얻은 세포 샘플을 상이한 기간동안 다양한 용량의 CTO에 노출하는 단계;
- b) 상기 처리된 세포 샘플로부터 mRNA를 분리하고, 이들로부터 cDNA를 제조하며, CTO 노출로 인한 세포 샘플 내 발현에서의 전사 변화(transcriptional alteration)를 측정하는 단계;
- c) 진정 경로 분석(Ingenuity pathway analysis, IPA) 시스템을 사용하여 발현에서의 전사 변화를 통해 다중 시그니처 경로의 약리학 바이오마커 각각에 대한 시그니처 스코어를 계산하고, 다양한 용량의 CTO 노출에 대한 반응을 정량화하며, 하기 표의 리스트로부터 CTO에 24시간 노출 후에 과발현하는 유전자와 CTO에 8시간 노출 후에 과발현하는 유전자 간의 중첩 유전자의 리스트를 선택하는 단계; 및
- d) 다중 시그니처 경로의 각 약리학 바이오마커를 리스트된 유전자 3개 이상에 의해 식별하고, 각각의 식별된 유전자에 대해 IPA 또는 국립 암 연구소(National Cancer Institute, NCI)에 의해 수집된 레퍼런스 데이터세트를 사용하여 다중 시그니처 경로의 각 약리학 바이오마커를 확인하는 단계

를 포함하고,

상기 시그니처 경로는 RAS, GFS, MEK, HDAC, NOTCH, WNT $\beta$ -catenin, HSP90, EGFR, P53, EGR1, PTEN, TGF- $\beta$ , CEACAM1 및 다이스토닌 경로로 구성되는 군으로부터 선택되며,

상기 약리학 바이오마커는 RAS, GFS, MEK, HDAC, NOTCH, WNT $\beta$ -catenin, HSP90, EGFR, P53, EGR1, PTEN, TGF- $\beta$ , CEACAM1 및 다이스토닌으로 구성되는 군으로부터 선택되는 시그니처 경로에 대한 바이오마커인,

CTO에 대한 반응을 정량화하는 방법:

| Probeset ID | Entrez Gene         | Gene Symbol              | Gene Title   |
|-------------|---------------------|--------------------------|--|
| 222450_at   | 56937               | PMEPA1                   | prostate transmembrane protein, androgen induced 1                                     |
| 233565_s_at | 100528031 /// 27111 | FKBP1A-SDCBP2 /// SDCBP2 | FKBP1A-SDCBP2 readthrough (non-protein coding) /// syndecan binding protein (syntenin) |
| 242832_at   | 5187                | PER1                     | period homolog 1 (Drosophila)  |
| 240463_at   | ---                 | ---                      | ---  |
| 213039_at   | 23370               | ARHGEF18                 | Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor (GEF) 18                                    |
| 235072_s_at | 63971               | KIF13A                   | kinesin family member 13A  |
| 208926_at   | 4758                | NEU1                     | sialidase 1 (lysosomal sialidase)  |
| 237444_at   | ---                 | ---                      | ---  |
| 239451_at   | ---                 | ---                      | ---  |
| 222288_at   | ---                 | ---                      | ---  |
| 227579_at   | 2241                | FER                      | fer (fps/fes related) tyrosine kinase  |
| 212717_at   | 9842                | PLEKHM1                  | pleckstrin homology domain containing, family M (with RUN domain) member 1             |
| 226853_at   | 55589               | BMP2K                    | BMP2 inducible kinase  |
| 214112_s_at | 541578 /// 91966    | CXorf40A /// CXorf40B    | chromosome X open reading frame 40A /// chromosome X open reading frame 40B            |
| 209012_at   | 7204                | TRIO                     | triple functional domain (PTPRF interacting)   |
| 219476_at   | 79098               | C1orf116                 | chromosome 1 open reading frame 116  |
| 238086_at   | 100129617           | LOC100129617             | uncharacterized LOC100129617   |
| 230721_at   | 730094              | C16orf52                 | chromosome 16 open reading frame 52  |
| 1566079_at  | 647190              | RPS16P5                  | ribosomal protein S16 pseudogene 5   |
| 223839_s_at | 6319                | SCD                      | stearoyl-CoA desaturase (delta-9-desaturase)   |
| 225671_at   | 124976              | SPNS2                    | spinster homolog 2 (Drosophila)  |
| 212961_x_at | 541578              | CXorf40B                 | chromosome X open reading frame 40B  |
| 223659_at   | 84000               | TMPRSS13                 | transmembrane protease, serine 13  |
| 229909_at   | 283358              | B4GALNT3                 | beta-1,4-N-acetyl-galactosaminyl transferase 3   |
| 223467_at   | 51655               | RASD1                    | RAS, dexamethasone-induced 1   |
| 235146_at   | 57458               | TMCC3                    | transmembrane and coiled-coil domain family 3  |
| 235548_at   | 164284              | APCDD1L                  | adenomatosis polyposis coli down-regulated 1-like                                      |
| 206816_s_at | 26206               | SPAG8                    | sperm associated antigen 8   |
| 242323_at   | 81579               | PLA2G12A                 | phospholipase A2, group X1IA   |
| 224579_at   | 81539               | SLC38A1                  | solute carrier family 38, member 1   |
| 213315_x_at | 91966               | CXorf40A                 | chromosome X open reading frame 40A  |



|              |           |              |   |
|--------------|-----------|--------------|---|
| 227314_at    | 3673      | ITGA2        | integrin, alpha 2 (CD49B, alpha 2 subunit of VLA-2 receptor)                            |
| 227093_at    | 57602     | USP36        | Ubiquitin specific peptidase 36   |
| 200760_s_at  | 10550     | ARL6IP5      | ADP-ribosylation-like factor 6 interacting protein 5                                    |
| 201790_s_at  | 1717      | DHCR7        | 7-dehydrocholesterol reductase  |
| 1554980_a_at | 467       | ATF3         | activating transcription factor 3   |
| 242255_at    | 22884     | WDR37        | WD repeat domain 37   |
| 219267_at    | 51228     | GLTP         | glycolipid transfer protein   |
| 1555786_s_at | 645687    | LINC00520    | long intergenic non-protein coding RNA 520  |
| 229734_at    | 283174    | LOC283174    | uncharacterized LOC283174   |
| 242856_at    | ---       | ---          | ---   |
| 201037_at    | 5214      | PFKP         | phosphofructokinase, platelet   |
| 1562970_at   | ---       | ---          | ---   |
| 201465_s_at  | 3725      | JUN          | jun proto-oncogene  |
| 202067_s_at  | 3949      | LDLR         | low density lipoprotein receptor  |
| 223679_at    | 1499      | CTNNB1       | catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88kDa                                    |
| 201235_s_at  | 7832      | BTG2         | BTG family, member 2  |
| 225662_at    | 51776     | ZAK          | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK                            |
| 204401_at    | 3783      | KCNN4        | potassium intermediate/small conductance calcium-activated channel, subfamily N, member |
| 222906_at    | 28982     | FLVCR1       | feline leukemia virus subgroup C cellular receptor 1                                    |
| 238613_at    | 51776     | ZAK          | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK                            |
| 206414_s_at  | 8853      | ASAP2        | ArfGAP with SH3 domain, ankyrin repeat and PH domain 2                                  |
| 210794_s_at  | 55384     | MEG3         | maternally expressed 3 (non-protein coding)   |
| 226621_at    | 9180      | OSMR         | oncostatin M receptor   |
| 230682_x_at  | 8714      | ABCC3        | ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3                                 |
| 235668_at    | 639       | PRDM1        | PR domain containing 1, with ZNF domain   |
| 205483_s_at  | 9636      | ISG15        | ISG15 ubiquitin-like modifier   |
| 215808_at    | 5655      | KLK10        | kallikrein-related peptidase 10   |
| 212281_s_at  | 27346     | TMEM97       | transmembrane protein 97  |
| 212282_at    | 27346     | TMEM97       | transmembrane protein 97  |
| 226287_at    | 91057     | CCDC34       | coiled-coil domain containing 34  |
| 213618_at    | 116984    | ARAP2        | ArfGAP with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 2                               |
| 231089_at    | 100505664 | LOC100505664 | uncharacterized LOC100505664  |
| 227140_at    | 3624      | INHBA        | inhibin, beta A   |
| 231467_at    | ---       | ---          | ---   |
| 202967_at    | 2941      | GSTA4        | glutathione S-transferase alpha 4   |
| 230323_s_at  | 120224    | TMEM45B      | transmembrane protein 45B   |
| 224471_s_at  | 8945      | BTRC         | beta-transducin repeat containing E3 ubiquitin protein ligase                           |

|              |                   |                         |   |
|--------------|-------------------|-------------------------|---|
| 202708_s_at  | 8349              | HIST2H2BE               | histone cluster 2, H2be   |
| 242871_at    | 54852             | PAQR5                   | progesterone and adipoQ receptor family member V                            |
| 205627_at    | 978               | CDA                     | cytidine deaminase  |
| 235542_at    | 200424            | TET3                    | tet methylcytosine dioxygenase 3  |
| 240410_at    | ---               | ---                     | ---   |
| 236656_s_at  | 100288911         | LOC100288911            | uncharacterized LOC100288911  |
| 206164_at    | 9635              | CLCA2                   | chloride channel accessory 2  |
| 203159_at    | 2744              | GLS                     | glutaminase   |
| 224991_at    | 80790             | CMIP                    | c-Maf inducing protein  |
| 204258_at    | 1105              | CHD1                    | chromodomain helicase DNA binding protein 1                                 |
| 228249_at    | 119710            | C11orf74                | chromosome 11 open reading frame 74   |
| 229013_at    | 145783            | LOC145783               | uncharacterized LOC145783   |
| 211547_s_at  | 5048              | PAFAH1B1                | platelet-activating factor acetylhydrolase 1b, regulatory subunit 1 (45kDa) |
| 226863_at    | 642273            | FAM110C                 | family with sequence similarity 110, member C                               |
| 208161_s_at  | 8714              | ABCC3                   | ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3                     |
| 214805_at    | 1973              | EIF4A1                  | eukaryotic translation initiation factor 4A1                                |
| 229429_x_at  | 728855 /// 728875 | LOC728855 /// LOC728875 | uncharacterized LOC728855 /// uncharacterized LOC728875                     |
| 202720_at    | 26136             | TES                     | testis derived transcript (3 LIM domains)                                   |
| 224995_at    | 56907             | SPIRE1                  | spire homolog 1 (Drosophila)  |
| 214771_x_at  | 23164             | MPRIIP                  | myosin phosphatase Rho interacting protein                                  |
| 201939_at    | 10769             | PLK2                    | polo-like kinase 2  |
| 238587_at    | 84959             | UBASH3B                 | ubiquitin associated and SH3 domain containing B                            |
| 232113_at    | ---               | ---                     | ---   |
| 208690_s_at  | 9124              | PDLIM1                  | PDZ and LIM domain 1  |
| 201464_x_at  | 3725              | JUN                     | jun proto-oncogene  |
| 236657_at    | 100288911         | LOC100288911            | uncharacterized LOC100288911  |
| 215541_s_at  | 1729              | DIAPH1                  | diaphanous homolog 1 (Drosophila)   |
| 238028_at    | 647024            | C6orf132                | chromosome 6 open reading frame 132   |
| 226893_at    | 27                | ABL2                    | v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 2                      |
| 237576_x_at  | 100506480         | LOC100506480            | uncharacterized LOC100506480  |
| 1552256_a_at | 949               | SCARB1                  | scavenger receptor class B, member 1  |
| 215255_at    | 22997             | IGSF9B                  | immunoglobulin superfamily, member 9B                                       |
| 1557258_a_at | 8915              | BCL10                   | B-cell CLL/lymphoma 10  |
| 240623_at    | ---               | ---                     | ---   |
| 228754_at    | 6533              | SLC6A6                  | solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, taurine), member 6   |
| 217257_at    | 6452              | SH3BP2                  | SH3-domain binding protein 2  |
| 241036_at    | ---               | ---                     | ---   |

|             |                   |                      |  |
|-------------|-------------------|----------------------|--|
| 242553_at   | 8714              | ABCC3                | ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3                                |
| 239358_at   | ---               | ---                  | ---  |
| 210868_s_at | 79071             | ELOVL6               | ELOVL fatty acid elongase 6  |
| 200815_s_at | 5048              | PAFAH1B1             | platelet-activating factor acetylhydrolase 1b, regulatory subunit 1 (45kDa)            |
| 208436_s_at | 3665              | IRF7                 | interferon regulatory factor 7   |
| 208138_at   | 2520              | GAST                 | gastrin  |
| 241780_at   | ---               | ---                  | ---  |
| 200730_s_at | 7803              | PTP4A1               | protein tyrosine phosphatase type IVA, member 1  |
| 219697_at   | 9956              | HS3ST2               | heparan sulfate (glucosamine) 3-O-sulfotransferase 2                                   |
| 201693_s_at | 1958              | EGR1                 | early growth response 1  |
| 218847_at   | 10644             | IGF2BP2              | insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2                                    |
| 230469_at   | 219790            | RTKN2                | rhotekin 2   |
| 209917_s_at | 11257             | TP53TG1              | TP53 target 1 (non-protein coding)   |
| 224329_s_at | 84518             | CNFN                 | cornifelin   |
| 212253_x_at | 100652766 /// 667 | DST /// LOC100652766 | dystonin /// dystonin-like   |
| 238058_at   | 150381            | LOC150381            | uncharacterized LOC150381  |
| 239334_at   | 57488             | ESYT2                | Extended synaptotagmin-like protein 2  |
| 222271_at   | ---               | ---                  | ---  |
| 216718_at   | 388699            | LINC00302            | long intergenic non-protein coding RNA 302   |
| 219076_s_at | 5827              | PXMP2                | peroxisomal membrane protein 2, 22kDa  |
| 204475_at   | 4312              | MMP1                 | matrix metalloproteinase 1 (interstitial collagenase)                                  |
| 221185_s_at | 84223             | IQCG                 | IQ motif containing G  |
| 203586_s_at | 379               | ARL4D                | ADP-ribosylation factor-like 4D  |
| 217802_s_at | 64710             | NUCKS1               | nuclear casein kinase and cyclin-dependent kinase substrate 1                          |
| 205767_at   | 2069              | EREG                 | epiregulin   |
| 228360_at   | 130576            | LYPD6B               | LY6/PLAUR domain containing 6B   |
| 228917_at   | ---               | ---                  | ---  |
| 228748_at   | 966               | CD59                 | CD59 molecule, complement regulatory protein   |
| 219632_s_at | 23729 /// 7442    | SHPK /// TRPV1       | sedoheptulokinase /// transient receptor potential cation channel, subfamily V, member |
| 238715_at   | 646014            | LOC646014            | Uncharacterized LOC646014  |
| 218810_at   | 80149             | ZC3H12A              | zinc finger CCCH-type containing 12A   |
| 225177_at   | 80223             | RAB11FIP1            | RAB11 family interacting protein 1 (class I)   |
| 224454_at   | 55500             | ETNK1                | ethanolamine kinase 1  |
| 209498_at   | 634               | CEACAM1              | carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein)       |
| 1557257_at  | 8915              | BCL10                | B-cell CLL/lymphoma 10   |
| 225133_at   | 51274             | KLF3                 | Kruppel-like factor 3 (basic)  |
| 202340_x_at | 3164              | NR4A1                | nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1  |

|             |           |              |  |
|-------------|-----------|--------------|--|
| 1556545_at  | ---       | ---          | ---  |
| 212474_at   | 23080     | AVL9         | AVL9 homolog (S. cerevisiae)   |
| 210241_s_at | 11257     | TP53TG1      | TP53 target 1 (non-protein coding)   |
| 243543_at   | ---       | ---          | ---  |
| 239132_at   | 4842      | NOS1         | nitric oxide synthase 1 (neuronal)   |
| 222757_s_at | 51776     | ZAK          | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK                             |
| 201194_at   | 6415      | SEPW1        | selenoprotein W, 1   |
| 229874_x_at | 100506687 | LOC100506687 | uncharacterized LOC100506687   |
| 202557_at   | 6782      | HSPA13       | heat shock protein 70kDa family, member 13   |
| 239669_at   | ---       | ---          | ---  |
| 231907_at   | 27        | ABL2         | v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 2                                   |
| 229074_at   | 30844     | EHD4         | EH-domain containing 4   |
| 205428_s_at | 794       | CALB2        | calbindin 2  |
| 205822_s_at | 3157      | HMGCS1       | 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1 (soluble)                                      |
| 210869_s_at | 4162      | MCAM         | melanoma cell adhesion molecule  |
| 225665_at   | 51776     | ZAK          | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK                             |
| 212781_at   | 5930      | RBBP6        | retinoblastoma binding protein 6   |
| 232355_at   | 767579    | SNORD114-3   | small nucleolar RNA, C/D box 114-3   |
| 213288_at   | 129642    | MBOAT2       | membrane bound O-acyltransferase domain containing 2                                     |
| 221666_s_at | 29108     | PYCARD       | PYD and CARD domain containing   |
| 203072_at   | 4643      | MYO1E        | myosin IE  |
| 215465_at   | 26154     | ABCA12       | ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 12                                     |
| 224453_s_at | 55500     | ETNK1        | ethanolamine kinase 1  |
| 216935_at   | 388699    | LINC00302    | long intergenic non-protein coding RNA 302   |
| 209086_x_at | 4162      | MCAM         | melanoma cell adhesion molecule  |
| 218833_at   | 51776     | ZAK          | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK                             |
| 209377_s_at | 9324      | HMGH3        | high mobility group nucleosomal binding domain 3   |
| 223519_at   | 51776     | ZAK          | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK                             |
| 210138_at   | 8601      | RGS20        | regulator of G-protein signaling 20  |
| 1558845_at  | 100506089 | LOC100506089 | uncharacterized LOC100506089   |
| 201819_at   | 949       | SCARB1       | scavenger receptor class B, member 1   |
| 204310_s_at | 4882      | NPR2         | natriuretic peptide receptor B/guanylate cyclase B (atrionatriuretic peptide receptor B) |
| 239377_at   | 84285     | EIF1AD       | eukaryotic translation initiation factor 1A domain containing                            |
| 224611_s_at | 80331     | DNAJC5       | DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 5  |
| 219155_at   | 26207     | PITPNC1      | phosphatidylinositol transfer protein, cytoplasmic 1                                     |
| 227163_at   | 119391    | GSTO2        | glutathione S-transferase omega 2  |

|              |                  |                   |   |
|--------------|------------------|-------------------|---|
| 209633_at    | 5523             | PPP2R3A           | protein phosphatase 2, regulatory subunit B", alpha                                     |
| 219681_s_at  | 80223            | RAB11FIP1         | RAB11 family interacting protein 1 (class I)  |
| 221860_at    | 3191             | HNRNPL            | heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L   |
| 243296_at    | 10135            | NAMPT             | Nicotinamide phosphoribosyltransferase  |
| 237133_at    | ---              | ---               | ---   |
| 1556000_s_at | 55727            | BTBD7             | BTB (POZ) domain containing 7   |
| 204681_s_at  | 9771             | RAPGEF5           | Rap guanine nucleotide exchange factor (GEF) 5  |
| 215726_s_at  | 1528             | CYB5A             | cytochrome b5 type A (microsomal)   |
| 210886_x_at  | 11257            | TP53TG1           | TP53 target 1 (non-protein coding)  |
| 226597_at    | 92840            | REEP6             | receptor accessory protein 6  |
| 204995_at    | 8851             | CDK5R1            | cyclin-dependent kinase 5, regulatory subunit 1 (p35)                                   |
| 236119_s_at  | 6706             | SPRR2G            | small proline-rich protein 2G   |
| 219228_at    | 55422            | ZNF331            | zinc finger protein 331   |
| 234971_x_at  | 113026           | PLCD3             | phospholipase C, delta 3  |
| 201127_s_at  | 47               | ACLY              | ATP citrate lyase   |
| 226880_at    | 64710            | NUCKS1            | Nuclear casein kinase and cyclin-dependent kinase substrate 1                           |
| 209383_at    | 1649             | DDIT3             | DNA-damage-inducible transcript 3   |
| 204168_at    | 4258             | MGST2             | microsomal glutathione S-transferase 2  |
| 239670_at    | 65268            | WNK2              | WNK lysine deficient protein kinase 2   |
| 208512_s_at  | 4301             | MLLT4             | myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, Drosophila); translocate |
| 213281_at    | 3725             | JUN               | Jun proto-oncogene  |
| 218310_at    | 154881 /// 27342 | KCTD7 /// RABGEF1 | potassium channel tetramerisation domain containing 7 /// RAB guanine nucleotide exchan |
| 205151_s_at  | 9865             | TRIL              | TLR4 interactor with leucine-rich repeats   |
| 218217_at    | 59342            | SCPEP1            | serine carboxypeptidase 1   |
| 205055_at    | 3682             | ITGAE             | integrin, alpha E (antigen CD103, human mucosal lymphocyte antigen 1; alpha polypeptide |
| 215009_s_at  | 100499177        | THAP9-AS1         | THAP9 antisense RNA 1 (non-protein coding)  |
| 227484_at    | 57522            | SRGAP1            | SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 1   |
| 239769_at    | 1009             | CDH11             | Cadherin 11, type 2, OB-cadherin (osteoblast)   |
| 230360_at    | 342035           | GLDN              | gliomedin   |
| 227112_at    | 23023            | TMCC1             | transmembrane and coiled-coil domain family 1   |
| 201482_at    | 5768             | QSOX1             | quiescin Q6 sulfhydryl oxidase 1  |
| 210337_s_at  | 47               | ACLY              | ATP citrate lyase   |
| 203911_at    | 5909             | RAP1GAP           | RAP1 GTPase activating protein  |
| 206683_at    | 7718             | ZNF165            | zinc finger protein 165   |
| 202935_s_at  | 6662             | SOX9              | SRY (sex determining region Y)-box 9  |

|              |        |           |  |
|--------------|--------|-----------|--|
| 218951_s_at  | 55344  | PLCXD1    | phosphatidylinositol-specific phospholipase C, X domain containing 1               |
| 233488_at    | 84659  | RNASE7    | ribonuclease, RNase A family, 7  |
| 202562_s_at  | 11161  | C14orf1   | chromosome 14 open reading frame 1   |
| 208745_at    | 10632  | ATP5L     | ATP synthase, H <sup>+</sup> transporting, mitochondrial Fo complex, subunit G     |
| 236078_at    | 57707  | KIAA1609  | KIAA1609   |
| 226226_at    | 120224 | TMEM45B   | transmembrane protein 45B  |
| 213854_at    | 9145   | SYNGR1    | synaptogyrin 1   |
| 243955_at    | ---    | ---       | ---  |
| 222111_at    | 54629  | FAM63B    | family with sequence similarity 63, member B                                       |
| 1560296_at   | ---    | ---       | ---  |
| 240038_at    | ---    | ---       | ---  |
| 211372_s_at  | 7850   | IL1R2     | interleukin 1 receptor, type II  |
| 202672_s_at  | 467    | ATF3      | activating transcription factor 3  |
| 218717_s_at  | 55214  | LEPREL1   | leprecan-like 1  |
| 228366_at    | ---    | ---       | ---  |
| 230516_at    | 115416 | MALSU1    | Mitochondrial assembly of ribosomal large subunit 1                                |
| 201920_at    | 6574   | SLC20A1   | solute carrier family 20 (phosphate transporter), member 1                         |
| 209632_at    | 5523   | PPP2R3A   | protein phosphatase 2, regulatory subunit B <sup>1</sup> , alpha                   |
| 207367_at    | 479    | ATP12A    | ATPase, H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> transporting, nongastric, alpha polypeptide |
| 1557256_a_at | ---    | ---       | ---  |
| 200811_at    | 1153   | CIRBP     | cold inducible RNA binding protein   |
| 205201_at    | 2737   | GLI3      | GLI family zinc finger 3   |
| 227724_at    | 728190 | LOC728190 | uncharacterized LOC728190  |
| 205403_at    | 7850   | IL1R2     | interleukin 1 receptor, type II  |
| 242827_x_at  | ---    | ---       | ---  |
| 228084_at    | 81579  | PLA2G12A  | phospholipase A2, group XIIA   |
| 209365_s_at  | 1893   | ECM1      | extracellular matrix protein 1   |
| 243279_at    | ---    | ---       | ---  |
| 224946_s_at  | 84317  | CCDC115   | coiled-coil domain containing 115  |
| 218708_at    | 29107  | NXT1      | NTF2-like export factor 1  |
| 1560531_at   | 353132 | LCE1B     | late cornified envelope 1B   |
| 207761_s_at  | 25840  | METTL7A   | methyltransferase like 7A  |
| 206011_at    | 834    | CASP1     | caspase 1, apoptosis-related cysteine peptidase                                    |
| 213703_at    | 150759 | LINC00342 | long intergenic non-protein coding RNA 342   |
| 224595_at    | 23446  | SLC44A1   | solute carrier family 44, member 1   |
| 224613_s_at  | 80331  | DNAJC5    | DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 5  |
| 212504_at    | 22982  | DIP2C     | DIP2 disco-interacting protein 2 homolog C (Drosophila)                            |
| 213682_at    | 10762  | NUP50     | nucleoporin 50kDa  |
| 205247_at    | 4855   | NOTCH4    | notch 4  |

|              |                |                  |  |
|--------------|----------------|------------------|--|
| 228235_at    | 84848          | MGC16121         | uncharacterized protein<br>MGC16121  |
| 242873_at    | ---            | ---              | ---  |
| 205960_at    | 5166           | PDK4             | pyruvate dehydrogenase<br>kinase, isozyme 4  |
| 230494_at    | 6574           | SLC20A1          | solute carrier family 20<br>(phosphate transporter),<br>member 1                             |
| 221260_s_at  | 81566          | CSRNP2           | cysteine-serine-rich nuclear<br>protein 2  |
| 224480_s_at  | 84803          | AGPAT9           | 1-acylglycerol-3-phosphate O-<br>acyltransferase 9   |
| 210180_s_at  | 6434           | TRA2B            | transformer 2 beta homolog<br>(Drosophila)   |
| 204621_s_at  | 4929           | NR4A2            | nuclear receptor subfamily 4,<br>group A, member 2   |
| 217863_at    | 8554           | PIAS1            | protein inhibitor of activated<br>STAT, 1  |
| 236423_at    | ---            | ---              | ---  |
| 223421_at    | 50626          | CYHR1            | cysteine/histidine-rich 1  |
| 220272_at    | 54796          | BNC2             | basonuclin 2   |
| 201791_s_at  | 1717           | DHCR7            | 7-dehydrocholesterol reductase   |
| 215574_at    | ---            | ---              | ---  |
| 224328_s_at  | 84648          | LCE3D            | late cornified envelope 3D   |
| 211828_s_at  | 23043          | TNIK             | TRAF2 and NCK interacting<br>kinase  |
| 58367_s_at   | 79744          | ZNF419           | zinc finger protein 419  |
| 218950_at    | 64411          | ARAP3            | ArfGAP with RhoGAP domain,<br>ankyrin repeat and PH domain<br>3                              |
| 1552703_s_at | 114769 /// 834 | CARD16 /// CASP1 | caspase recruitment domain<br>family, member 16 /// caspase<br>1, apoptosis-related cysteine |
| 219687_at    | 55733          | HHAT             | hedgehog acyltransferase   |
| 232127_at    | 1184           | CLCN5            | chloride channel, voltage-<br>sensitive 5  |
| 218377_s_at  | 10069          | RWDD2B           | RWD domain containing 2B   |
| 210335_at    | 9182           | RASSF9           | Ras association (RalGDS/AF-6)<br>domain family (N-terminal)<br>member 9                      |
| 227927_at    | ---            | ---              | ---  |
| 227224_at    | 55103          | RALGPS2          | Ral GEF with PH domain and<br>SH3 binding motif 2  |
| 224778_s_at  | 57551          | TAOK1            | TAO kinase 1   |
| 229566_at    | 645638         | LOC645638        | WDNM1-like pseudogene  |
| 202734_at    | 9322           | TRIP10           | thyroid hormone receptor<br>interactor 10  |
| 201851_at    | 6455           | SH3GL1           | SH3-domain GRB2-like 1   |
| 237337_at    | ---            | ---              | ---  |
| 37152_at     | 5467           | PPARD            | peroxisome proliferator-<br>activated receptor delta   |
| 209687_at    | 6387           | CXCL12           | chemokine (C-X-C motif) ligand<br>12   |
| 203152_at    | 64976          | MRPL40           | mitochondrial ribosomal protein<br>L40   |
| 201627_s_at  | 3638           | INSIG1           | insulin induced gene 1   |
| 232593_at    | 93082          | NEURL3           | neuralized homolog 3<br>(Drosophila) pseudogene  |
| 224769_at    | 57551          | TAOK1            | TAO kinase 1   |
| 209702_at    | 79068          | FTO              | fat mass and obesity associated  |

|              |        |           |   |
|--------------|--------|-----------|---|
| 204546_at    | 9764   | KIAA0513  | KIAA0513  |
| 232224_at    | 5648   | MASP1     | mannan-binding lectin serine peptidase 1 (C4/C2 activating component of Ra-reactive fac |
| 239930_at    | 2590   | GALNT2    | UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylglucosaminyltransferase 2 (Gal   |
| 203178_at    | 2628   | GATM      | glycine amidinotransferase (L-arginine:glycine amidinotransferase)                      |
| 235782_at    | ---    | ---       | ---   |
| 218181_s_at  | 9448   | MAP4K4    | mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 4                                 |
| 233520_s_at  | 202333 | CMYA5     | cardiomyopathy associated 5   |
| 213456_at    | 25928  | SOSTDC1   | sclerostin domain containing 1  |
| 219528_s_at  | 64919  | BCL11B    | B-cell CLL/lymphoma 11B (zinc finger protein)   |
| 224945_at    | 55727  | BTBD7     | BTB (POZ) domain containing 7   |
| 214866_at    | 5329   | PLAUR     | plasminogen activator, urokinase receptor   |
| 209941_at    | 8737   | RIPK1     | receptor (TNFRSF)-interacting serine-threonine kinase 1                                 |
| 226029_at    | 57216  | VANGL2    | vang-like 2 (van gogh, Drosophila)  |
| 212596_s_at  | 10042  | HMGXB4    | HMG box domain containing 4   |
| 229873_at    | 283219 | KCTD21    | potassium channel tetramerisation domain containing 21                                  |
| 226392_at    | 5922   | RASA2     | RAS p21 protein activator 2   |
| 226005_at    | 7326   | UBE2G1    | ubiquitin-conjugating enzyme E2G 1  |
| 214445_at    | 22936  | ELL2      | elongation factor, RNA polymerase II, 2   |
| 227680_at    | 284695 | ZNF326    | zinc finger protein 326   |
| 227786_at    | 90390  | MED30     | mediator complex subunit 30   |
| 222067_x_at  | 3017   | HIST1H2BD | histone cluster 1, H2bd   |
| 1569106_s_at | 55209  | SETD5     | SET domain containing 5   |
| 231785_at    | 4909   | NTF4      | neurotrophin 4  |
| 223937_at    | 27086  | FOXP1     | forkhead box P1   |
| 1558685_a_at | 158960 | LOC158960 | uncharacterized protein BC009467  |
| 211965_at    | 677    | ZFP36L1   | zinc finger protein 36, C3H type-like 1   |
| 39549_at     | 4862   | NPAS2     | neuronal PAS domain protein 2   |
| 203800_s_at  | 63931  | MRPS14    | mitochondrial ribosomal protein S14   |
| 1556321_a_at | ---    | ---       | ---   |
| 212321_at    | 8879   | SGPL1     | sphingosine-1-phosphate lyase 1   |
| 222154_s_at  | 26010  | SPATS2L   | spermatogenesis associated, serine-rich 2-like  |
| 218774_at    | 28960  | DCPS      | decapping enzyme, scavenger   |
| 212268_at    | 1992   | SERPINB1  | serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 1                               |
| 213134_x_at  | 10950  | BTG3      | BTG family, member 3  |
| 230669_at    | 5922   | RASA2     | RAS p21 protein activator 2   |
| 1559901_s_at | 388815 | LINC00478 | long intergenic non-protein coding RNA 478  |
| 225298_at    | 25953  | PNKD      | paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia  |



|              |        |          |  |
|--------------|--------|----------|--|
| 242558_at    | ---    | ---      | ---  |
| 226043_at    | 26086  | GPSM1    | G-protein signaling modulator 1  |
| 210236_at    | 8500   | PPFIA1   | protein tyrosine phosphatase, receptor type, f polypeptide (PTPRF), interacting protein  |
| 214066_x_at  | 4882   | NPR2     | natriuretic peptide receptor B/guanylate cyclase B (atrionatriuretic peptide receptor B) |
| 240024_at    | 23541  | SEC14L2  | SEC14-like 2 (S. cerevisiae)   |
| 235462_at    | 132864 | CPEB2    | Cytoplasmic polyadenylation element binding protein 2                                    |
| 1554015_a_at | 1106   | CHD2     | chromodomain helicase DNA binding protein 2  |
| 235347_at    | 84859  | LRCH3    | leucine-rich repeats and calponin homology (CH) domain containing 3                      |
| 230847_at    | 56897  | WRNIP1   | Werner helicase interacting protein 1  |
| 201427_s_at  | 6414   | SEPP1    | selenoprotein P, plasma, 1   |
| 1557905_s_at | 960    | CD44     | CD44 molecule (Indian blood group)   |
| 219084_at    | 64324  | NSD1     | nuclear receptor binding SET domain protein 1  |
| 206176_at    | 654    | BMP6     | bone morphogenetic protein 6   |
| 219826_at    | 79744  | ZNF419   | zinc finger protein 419  |
| 212356_at    | 23351  | KHNYN    | KH and NYN domain containing   |
| 218909_at    | 26750  | RPS6KC1  | ribosomal protein S6 kinase, 52kDa, polypeptide 1  |
| 230555_s_at  | 90390  | MED30    | Mediator complex subunit 30  |
| 212687_at    | 3987   | LIMS1    | LIM and senescent cell antigen-like domains 1  |
| 203098_at    | 9425   | CDYL     | chromodomain protein, Y-like   |
| 229054_at    | 677    | ZFP36L1  | zinc finger protein 36, C3H type-like 1  |
| 236039_at    | 284348 | LYPD5    | LY6/PLAUR domain containing 5  |
| 209661_at    | 3801   | KIFC3    | kinesin family member C3   |
| 209560_s_at  | 8788   | DLK1     | delta-like 1 homolog (Drosophila)  |
| 225812_at    | 619208 | C6orf225 | chromosome 6 open reading frame 225  |
| 227829_at    | 120071 | GYLTL1B  | glycosyltransferase-like 1B  |
| 238623_at    | ---    | ---      | ---  |
| 229415_at    | 54205  | CYCS     | cytochrome c, somatic  |
| 209222_s_at  | 9885   | OSBPL2   | oxysterol binding protein-like 2   |
| 1555809_at   | 83716  | CRISPLD2 | cysteine-rich secretory protein LCCL domain containing 2                                 |
| 204567_s_at  | 9619   | ABCG1    | ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 1                                     |
| 232277_at    | 64078  | SLC28A3  | solute carrier family 28 (sodium-coupled nucleoside transporter), member 3               |
| 237197_at    | ---    | ---      | ---  |
| 225209_s_at  | 118424 | UBE2J2   | ubiquitin-conjugating enzyme E2, J2  |
| 231916_at    | 4842   | NOS1     | nitric oxide synthase 1 (neuronal)   |
| 212279_at    | 27346  | TMEM97   | transmembrane protein 97   |
| 204862_s_at  | 4832   | NME3     | NME/NM23 nucleoside diphosphate kinase 3   |

|              |  |  |   |
|--------------|--|--|---|
| 230483_at    | ---  | ---  | ---   |
| 212856_at    | 23151  | GRAMD4   | GRAM domain containing 4  |
| 224650_at    | 114569   | MAL2   | mal, T-cell differentiation protein 2 (gene/pseudogene)                                 |
| 202963_at    | 5993   | RFX5   | regulatory factor X, 5 (influences HLA class II expression)                             |
| 225320_at    | 90550  | MCU  | mitochondrial calcium uniporter   |
| 236274_at    | 8662   | EIF3B  | eukaryotic translation initiation factor 3, subunit B                                   |
| 209780_at    | 57157  | PHTF2  | putative homeodomain transcription factor 2   |
| 218823_s_at  | 54793  | KCTD9  | potassium channel tetramerisation domain containing 9                                   |
| 227787_s_at  | 90390  | MED30  | mediator complex subunit 30   |
| 230296_at    | 730094   | C16orf52   | chromosome 16 open reading frame 52   |
| 222892_s_at  | 55287  | TMEM40   | transmembrane protein 40  |
| 210610_at    | 634  | CEACAM1  | carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein)        |
| 230031_at    | 3309   | HSPA5  | heat shock 70kDa protein 5 (glucose-regulated protein, 78kDa)                           |
| 238477_at    | 10749  | KIF1C  | kinesin family member 1C  |
| 209409_at    | 2887   | GRB10  | growth factor receptor-bound protein 10   |
| 217995_at    | 58472  | SQRDL  | sulfide quinone reductase-like (yeast)  |
| 226873_at    | 54629  | FAM63B   | family with sequence similarity 63, member B  |
| 1553722_s_at | 220441   | RNF152   | ring finger protein 152   |
| 204710_s_at  | 26100  | WIPI2  | WD repeat domain, phosphoinositide interacting 2  |
| 212653_s_at  | 23301  | EHBP1  | EH domain binding protein 1   |
| 203979_at    | 1593   | CYP27A1  | cytochrome P450, family 27, subfamily A, polypeptide 1                                  |
| 244350_at    | 4651   | MYO10  | myosin X  |
| 223233_s_at  | 57530  | CGN  | cingulin  |
| 1555967_at   | ---  | ---  | ---   |
| 214355_x_at  | 100128553 ///<br>100142659 /// 340307 ///<br>441294 /// 643854 | CTAGE15P ///<br>CTAGE4 ///<br>CTAGE6P ///<br>CTAGE8 /// CTAGE9 | CTAGE family, member 15, pseudogene /// CTAGE family, member 4 /// CTAGE family, member |
| 214469_at    | 3012 /// 8335  | HIST1H2AB ///<br>HIST1H2AE                                     | histone cluster 1, H2ab /// histone cluster 1, H2ae                                     |
| 212472_at    | 9645   | MICAL2   | microtubule associated monooxygenase, calponin and LIM domain containing 2              |
| 228115_at    | 64762  | FAM59A   | family with sequence similarity 59, member A  |
| 228964_at    | 639  | PRDM1  | PR domain containing 1, with ZNF domain   |
| 230027_s_at  | 84545  | MRPL43   | mitochondrial ribosomal protein L43   |
| 207318_s_at  | 8621   | CDK13  | cyclin-dependent kinase 13  |
| 221689_s_at  | 51227  | PIGP   | phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class P                                |
| 219270_at    | 79094  | CHAC1  | ChaC, cation transport regulator homolog 1 (E. coli)                                    |
| 225299_at    | 4645   | MYO5B  | myosin VB   |
| 239770_at    | 83850  | ESYT3  | extended synaptotagmin-like protein 3   |

|             |                   |                      |   |
|-------------|-------------------|----------------------|---|
| 226399_at   | 79982             | DNAJB14              | DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 14                |
| 226656_at   | 10491             | CRTAP                | cartilage associated protein                                |
| 228852_at   | 2029              | ENSA                 | endosulfine alpha   |
| 206239_s_at | 6690              | SPINK1               | serine peptidase inhibitor, Kazal type 1                    |
| 210993_s_at | 4086              | SMAD1                | SMAD family member 1  |
| 238462_at   | 84959             | UBASH3B              | ubiquitin associated and SH3 domain containing B            |
| 211962_s_at | 677               | ZFP36L1              | zinc finger protein 36, C3H type-like 1                     |
| 224666_at   | 197370            | NSMCE1               | non-SMC element 1 homolog (S. cerevisiae)                   |
| 239028_at   | 130574            | LYPD6                | LY6/PLAUR domain containing 6                               |
| 213577_at   | 6713              | SQLE                 | squalene epoxidase  |
| 202011_at   | 7082              | TJP1                 | tight junction protein 1 (zona occludens 1)                 |
| 212254_s_at | 100652766 /// 667 | DST /// LOC100652766 | dystonin /// dystonin-like                                  |
| 221701_s_at | 64220             | STRA6                | stimulated by retinoic acid gene 6 homolog (mouse)          |
| 239576_at   | 57509             | MTUS1                | microtubule associated tumor suppressor 1                   |
| 234418_x_at | 960               | CD44                 | CD44 molecule (Indian blood group)                          |
| 227985_at   | 100506098         | LOC100506098         | uncharacterized LOC100506098                                |
| 213462_at   | 4862              | NPAS2                | neuronal PAS domain protein 2                               |
| 224975_at   | 4774              | NFIA                 | nuclear factor I/A  |
| 225990_at   | 91653             | BOC                  | Boc homolog (mouse)   |
| 240616_at   | ---               | ---                  | ---   |
| 219911_s_at | 28231             | SLCO4A1              | solute carrier organic anion transporter family, member 4A1 |
| 224970_at   | 4774              | NFIA                 | nuclear factor I/A  |
| 214623_at   | 26226             | FBXW4P1              | F-box and WD repeat domain containing 4 pseudogene 1        |
| 239478_x_at | 55668             | C14orf118            | chromosome 14 open reading frame 118                        |
| 226909_at   | 85460             | ZNF518B              | zinc finger protein 518B                                    |
| 208670_s_at | 23741             | EID1                 | EP300 interacting inhibitor of differentiation 1            |
| 206192_at   | 1041              | CDSN                 | corneodesmosin  |
| 222173_s_at | 55357             | TBC1D2               | TBC1 domain family, member 2                                |
| 228450_at   | 144100            | PLEKHA7              | pleckstrin homology domain containing, family A member 7    |
| 1558097_at  | 253143            | PRR14L               | proline rich 14-like  |
| 219373_at   | 54344             | DPM3                 | dolichyl-phosphate mannosyltransferase polypeptide 3        |
| 230388_s_at | 644246            | KANSL1-AS1           | KANSL1 antisense RNA 1 (non-protein coding)                 |
| 207098_s_at | 55669             | MFN1                 | mitofusin 1   |
| 223484_at   | 84419             | C15orf48             | chromosome 15 open reading frame 48                         |
| 244804_at   | 8878              | SQSTM1               | sequestosome 1  |
| 229679_at   | 400073            | C12orf76             | chromosome 12 open reading frame 76                         |
| 225826_at   | 326625            | MMAB                 | methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) cblB type     |

|             |  |   |   |
|-------------|--|---|---|
| 213352_at   | 23023                                    | TMCC1   | transmembrane and coiled-coil domain family 1   |
| 211883_x_at | 634                                      | CEACAM1   | carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein)              |
| 210387_at   | 8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | histone cluster 1, H2bc ///<br>histone cluster 1, H2be ///<br>histone cluster 1, H2bf /// his |
| 210916_s_at | 960                                      | CD44  | CD44 molecule (Indian blood group)  |
| 221432_s_at | 81894                                    | SLC25A28  | solute carrier family 25 (mitochondrial iron transporter), member 28                          |
| 218487_at   | 210                                      | ALAD  | aminolevulinate dehydratase   |
| 223264_at   | 59274                                    | MESDC1  | mesoderm development candidate 1  |
| 206356_s_at | 2774                                     | GNAL  | guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha activating activity polypeptide,        |
| 218097_s_at | 79004                                    | CUEDC2  | CUE domain containing 2   |
| 228001_at   | 757                                      | TMEM50B   | transmembrane protein 50B   |
| 212441_at   | 9778                                     | KIAA0232  | KIAA0232  |
| 201854_s_at | 23300                                    | ATMIN   | ATM interactor  |
| 121_at      | 7849                                     | PAX8  | paired box 8  |
| 222143_s_at | 64419                                    | MTMR14  | myotubularin related protein 14   |
| 1558002_at  | 11171                                    | STRAP   | Serine/threonine kinase receptor associated protein   |
| 226040_at   | ---                                      | ---   | ---   |
| 226141_at   | 91050                                    | CCDC149   | coiled-coil domain containing 149   |
| 1556567_at  | 4676                                     | NAP1L4  | nucleosome assembly protein 1-like 4  |
| 226263_at   | 154007                                   | SNRNP48   | small nuclear ribonucleoprotein 48kDa (U11/U12)   |
| 212074_at   | 23353                                    | SUN1  | Sad1 and UNC84 domain containing 1  |
| 227387_at   | 54780                                    | NSMCE4A   | Non-SMC element 4 homolog A (S. cerevisiae)   |
| 232795_at   | ---                                      | ---   | ---   |
| 203936_s_at | 4318                                     | MMP9  | matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase)        |
| 225033_at   | 6482                                     | ST3GAL1   | ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 1  |
| 209109_s_at | 7105                                     | TSPAN6  | tetraspanin 6   |
| 213351_s_at | 23023                                    | TMCC1   | transmembrane and coiled-coil domain family 1   |
| 203047_at   | 6793                                     | STK10   | serine/threonine kinase 10  |
| 220721_at   | 80110                                    | ZNF614  | zinc finger protein 614   |
| 1556127_at  | 23181                                    | DIP2A   | DIP2 disco-interacting protein 2 homolog A (Drosophila)                                       |
| 215016_x_at | 100652766 /// 667                        | DST ///<br>LOC100652766   | dystonin /// dystonin-like  |
| 206576_s_at | 634                                      | CEACAM1   | carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein)              |
| 240674_at   | 3720                                     | JARID2  | jumonji, AT rich interactive domain 2   |
| 225646_at   | 1075                                     | CTSC  | cathepsin C   |

|             |        |           |  |
|-------------|--------|-----------|--|
| 1554010_at  | 3340   | NDST1     | N-deacetylase/N-sulfotransferase (heparan glucosaminyl) 1                    |
| 204100_at   | 7067   | THRA      | thyroid hormone receptor, alpha  |
| 221840_at   | 5791   | PTPRE     | protein tyrosine phosphatase, receptor type, E                               |
| 209078_s_at | 25828  | TXN2      | thioredoxin 2  |
| 218530_at   | 29109  | FHOD1     | formin homology 2 domain containing 1  |
| 235434_at   | ---    | ---       | ---  |
| 230063_at   | 9422   | ZNF264    | zinc finger protein 264  |
| 40420_at    | 6793   | STK10     | serine/threonine kinase 10   |
| 221027_s_at | 81579  | PLA2G12A  | phospholipase A2, group XIIA   |
| 244202_at   | ---    | ---       | ---  |
| 212108_at   | 23197  | FAF2      | Fas associated factor family member 2  |
| 204294_at   | 275    | AMT       | aminomethyltransferase   |
| 225503_at   | 207063 | DHRSX     | dehydrogenase/reductase (SDR family) X-linked                                |
| 212810_s_at | 6509   | SLC1A4    | solute carrier family 1 (glutamate/neutral amino acid transporter), member 4 |
| 214814_at   | 91746  | YTHDC1    | YTH domain containing 1  |
| 228468_at   | 84930  | MASTL     | microtubule associated serine/threonine kinase-like                          |
| 209108_at   | 7105   | TSPAN6    | tetraspanin 6  |
| 220444_at   | 79230  | ZNF557    | zinc finger protein 557  |
| 206172_at   | 3598   | IL13RA2   | interleukin 13 receptor, alpha 2   |
| 225002_s_at | 25870  | SUMF2     | sulfatase modifying factor 2   |
| 212205_at   | 94239  | H2AFV     | H2A histone family, member V   |
| 228851_s_at | 2029   | ENSA      | endosulfine alpha  |
| 209048_s_at | 23613  | ZMYND8    | zinc finger, MYND-type containing 8  |
| 211846_s_at | 5818   | PVRL1     | poliovirus receptor-related 1 (herpesvirus entry mediator C)                 |
| 238909_at   | 6281   | S100A10   | S100 calcium binding protein A10   |
| 205503_at   | 5784   | PTPN14    | protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 14                           |
| 243829_at   | 673    | BRAF      | v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1                               |
| 244379_at   | ---    | ---       | ---  |
| 223251_s_at | 55608  | ANKRD10   | ankyrin repeat domain 10   |
| 202633_at   | 11073  | TOPBP1    | topoisomerase (DNA) II binding protein 1                                     |
| 214502_at   | 8970   | HIST1H2BJ | histone cluster 1, H2bj  |
| 221773_at   | 2004   | ELK3      | ELK3, ETS-domain protein (SRF accessory protein 2)                           |
| 41858_at    | 27315  | PGAP2     | post-GPI attachment to proteins 2  |
| 212850_s_at | 4038   | LRP4      | low density lipoprotein receptor-related protein 4                           |

|              |  |   |   |
|--------------|--|---|---|
| 223408_s_at  | ---  | ---   | ---   |
| 214472_at    | 3013 /// 8350 /// 8351 ///<br>8352 /// 8353 /// 8354 ///<br>8355 /// 8356 /// 8357 ///<br>8358 / | HIST1H2AD ///<br>HIST1H3A ///<br>HIST1H3B ///<br>HIST1H3C ///<br>HIST1H3D ///<br>HIST1H3E ///<br>HIST1H3F ///<br>HIST1H3G ///<br>HIST1H3H ///<br>HIST1H3I ///<br>HIST1H3J | histone cluster 1, H2ad ///<br>histone cluster 1, H3a ///<br>histone cluster 1, H3b /// histo |
| 225647_s_at  | 1075   | CTSC  | cathepsin C   |
| 1559977_a_at | 284723   | SLC25A34  | solute carrier family 25,<br>member 34  |
| 211347_at    | 8555   | CDC14B  | CDC14 cell division cycle 14<br>homolog B (S. cerevisiae)                                     |
| 1558208_at   | ---  | ---   | ---   |
| 227570_at    | 144110   | TMEM86A   | transmembrane protein 86A   |
| 227492_at    | 100506658 /// 647859   | LOC647859 /// OCLN  | occludin pseudogene ///<br>occludin   |
| 1558778_s_at | 57496  | MKL2  | MKL/myocardin-like 2  |
| 31637_s_at   | 7067 /// 9572  | NR1D1 /// THRA  | nuclear receptor subfamily 1,<br>group D, member 1 /// thyroid<br>hormone receptor, alpha     |
| 229190_at    | 100507376  | LOC100507376  | uncharacterized<br>LOC100507376   |
| 236188_s_at  | 4676   | NAP1L4  | Nucleosome assembly protein<br>1-like 4   |
| 212503_s_at  | 22982  | DIP2C   | DIP2 disco-interacting protein 2<br>homolog C (Drosophila)                                    |
| 204760_s_at  | 7067 /// 9572  | NR1D1 /// THRA  | nuclear receptor subfamily 1,<br>group D, member 1 /// thyroid<br>hormone receptor, alpha     |
| 212099_at    | 388  | RHOB  | ras homolog family member B   |
| 214873_at    | 91355  | LRP5L   | low density lipoprotein receptor-<br>related protein 5-like                                   |
| 228181_at    | 7779   | SLC30A1   | solute carrier family 30 (zinc<br>transporter), member 1                                      |
| 212763_at    | 23271  | CAMSAP2   | calmodulin regulated spectrin-<br>associated protein family,<br>member 2                      |
| 226285_at    | 4076   | CAPRIN1   | cell cycle associated protein 1   |
| 213567_at    | 3840   | KPNA4   | karyopherin alpha 4 (importin<br>alpha 3)   |
| 203927_at    | 4794   | NFKBIE  | nuclear factor of kappa light<br>polypeptide gene enhancer in<br>B-cells inhibitor, epsilon   |
| 208523_x_at  | 8339 /// 8343 /// 8344 ///<br>8346 /// 8347  | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI   | histone cluster 1, H2bc ///<br>histone cluster 1, H2be ///<br>histone cluster 1, H2bf /// his |
| 219389_at    | 55061  | SUSD4   | sushi domain containing 4   |
| 202329_at    | 1445   | CSK   | c-src tyrosine kinase   |
| 238523_at    | 79786  | KLHL36  | kelch-like 36 (Drosophila)  |
| 1565016_at   | 3276   | PRMT1   | protein arginine<br>methyltransferase 1   |
| 226409_at    | 128637   | TBC1D20   | TBC1 domain family, member<br>20  |

|             |  |   |   |
|-------------|--|---|---|
| 229926_at   | 100500850                                | MIR3682   | microRNA 3682   |
| 208527_x_at | 8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | histone cluster 1, H2bc ///<br>histone cluster 1, H2be ///<br>histone cluster 1, H2bf /// his |
| 223598_at   | 5887                                     | RAD23B  | RAD23 homolog B (S. cerevisiae)   |
| 243797_at   | 9262                                     | STK17B  | serine/threonine kinase 17b   |
| 203317_at   | 23550                                    | PSD4  | pleckstrin and Sec7 domain containing 4   |
| 230965_at   | 9099                                     | USP2  | ubiquitin specific peptidase 2  |
| 208490_x_at | 8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | histone cluster 1, H2bc ///<br>histone cluster 1, H2be ///<br>histone cluster 1, H2bf /// his |
| 235514_at   | 151516                                   | ASPRV1  | aspartic peptidase, retroviral-like 1   |
| 209098_s_at | 182                                      | JAG1  | jagged 1  |
| 1554229_at  | 153222                                   | CREBRF  | CREB3 regulatory factor   |
| 209398_at   | 3006                                     | HIST1H1C  | histone cluster 1, H1c  |
| 202629_at   | 10513                                    | APPBP2  | amyloid beta precursor protein (cytoplasmic tail) binding protein 2                           |
| 203428_s_at | 25842                                    | ASF1A   | ASF1 anti-silencing function 1 homolog A (S. cerevisiae)                                      |
| 238005_s_at | 25942                                    | SIN3A   | SIN3 transcription regulator homolog A (yeast)  |
| 214455_at   | 8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | histone cluster 1, H2bc ///<br>histone cluster 1, H2be ///<br>histone cluster 1, H2bf /// his |
| 214073_at   | 2017                                     | CTTN  | cortactin   |
| 203140_at   | 604                                      | BCL6  | B-cell CLL/lymphoma 6   |
| 232150_at   | ---                                      | ---   | ---   |
| 208546_x_at | 8345                                     | HIST1H2BH   | histone cluster 1, H2bh   |
| 243446_at   | 84962                                    | AJUBA   | ajuba LIM protein   |
| 236207_at   | 6744                                     | SSFA2   | sperm specific antigen 2  |
| 212016_s_at | 5725                                     | PTBP1   | polypyrimidine tract binding protein 1  |
| 232311_at   | 567                                      | B2M   | Beta-2-microglobulin  |
| 219711_at   | 54807                                    | ZNF586  | zinc finger protein 586   |
| 208579_x_at | 54145 /// 85236                          | H2BFS ///<br>HIST1H2BK  | H2B histone family, member S (pseudogene) /// histone cluster 1, H2bk                         |
| 239493_at   | 6129                                     | RPL7  | ribosomal protein L7  |
| 214074_s_at | 2017                                     | CTTN  | cortactin   |
| 228091_at   | 55014                                    | STX17   | syntaxin 17   |
| 234331_s_at | 151354                                   | FAM84A  | family with sequence similarity 84, member A  |
| 212372_at   | 4628                                     | MYH10   | myosin, heavy chain 10, non-muscle  |

## 청구항 2

제1항에 있어서, 시그니처 경로의 약력학 바이오마커는 하기 표의 리스트로부터 선택되는 3 이상의 유전자를 더 포함하고,

|          |           |          |        |          |         |          |
|----------|-----------|----------|--------|----------|---------|----------|
| ABCC5    | CYHR1     | HIST3H2A | POU2F3 | CORO1C   | IFRD1   | PFKP     |
| ATP6V1B1 | DEPTOR    | HOXB13   | RAMP1  | DLEU2    | IMPAD1  | PNPT1    |
| ATXN3    | DNAL4     | ING4     | SEMA3G | DPH3     | KLK6    | PSMC4    |
| BCAS1    | EIF4A2    | OVGP1    | SEPP1  | EIF5     | KPNA4   | RPS6KA3  |
| BCL2L11  | EPHX2     | PCMTD1   | SIDT2  | ENO2     | LRP8    | S100A2   |
| CALCOCO1 | ERBB3     | PCMTD2   | AREG   | HN1      | MALL    | SERPINB5 |
| CAPN13   | HIST1H2AC | PDIA4    | BTG3   | HSP90AA1 | MTHFD1L | SERPINB8 |
| CRBN     | HIST1H2BD | PLEKHG4  | CEBPG  | HSPA4L   | PADI1   | SLC7A1   |
|          |           |          |        |          |         | SRXN1    |
|          |           |          |        |          |         | TIPIN    |

상기 시그니처 경로는 RAS 또는 GFS이며,

RAS 또는 GFS에 대한 시그니처 경로의 약역학 바이오마커의 시그니처 스코어는 CT0에 대한 노출에 반응하여 억제되는, 방법.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 시그니처 경로의 약역학 바이오마커는 P53이며, P53에 대한 시그니처 경로의 약역학 바이오마커의 시그니처 스코어는 CT0에 대한 노출에 반응하여 안정화되는, 방법.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 시그니처 경로의 약역학 바이오마커는 하기 표의 리스트로부터 선택되는 3 이상의 유전자를 더 포함하고,

|       |       |       |       |        |       |      |          |         |
|-------|-------|-------|-------|--------|-------|------|----------|---------|
| MMP2  | ESR1  | FOS   | PCLG2 | MAPK6  | MAP15 | AKT1 | MOS3     | HSP90B1 |
| JUN   | CCND1 | PPAR1 | MAPK1 | MAPK7  | CASP3 | AKT2 | HSP90AA1 | Hsp84-2 |
| CEBPA | MAPK3 | PCLG1 | MAPK4 | MAPK12 | HSPA8 | AKT3 | HSP90AB1 | Hsp84-3 |
|       |       |       |       |        |       |      |          | BAG3    |

상기 시그니처 경로의 약역학 바이오마커는 IPA로부터 식별된 카르복시아미도트리아졸(CAI) 시그니처이며,

상기 시그니처 경로의 약역학 바이오마커는 CT0에 대한 노출에 반응하여 억제되는, 방법.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 시그니처 경로의 약역학 바이오마커는 하기 표의 리스트로부터 선택되는 3 이상의 유전자를 더 포함하고,

|      |       |          |          |      |       |       |
|------|-------|----------|----------|------|-------|-------|
| AKT2 | CASP3 | FOS      | HSP90AB1 | JUN  | CEBPA | MAPK3 |
| BAG3 | CCND1 | HSP90AA1 | HSP90B1  | AKT1 | MAPK1 | MAPK7 |

상기 시그니처 경로의 약역학 바이오마커는 생체 외 CAI 시그니처이며,

상기 시그니처 경로의 약역학 바이오마커는 CT0에 대한 노출에 반응하여 억제되는, 방법.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 시그니처 경로의 약역학 바이오마커는 하기 표의 리스트로부터 선택되는 3 이상의 유전자를 더 포함하고,

|      |       |       |       |      |      |
|------|-------|-------|-------|------|------|
| ARG2 | CCNA1 | CCND2 | CCNE2 | TNF  | CA9  |
| BDNF | CCNA2 | CCNE1 | CTF1  | BRAF | CALR |

상기 시그니처 경로는 칼슘 신호화 경로이며,

상기 칼슘 신호화 경로는 CT0에 대한 노출에 반응하여 억제되는, 방법.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 시그니처 경로의 약역학 바이오마커는 하기 표의 리스트로부터 선택되는 3 이상의 유전자를 더 포함하고,

|       |       |        |        |        |        |       |       |       |       |
|-------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
| ARG2  | CCND2 | TNF    | PPP3R1 | CALM3  | CAMK2A | CAMK4 | ORAI3 | TRPC3 | TRPC7 |
| BDNF  | CCNE1 | PPP3CA | PPP3R2 | CAMK1  | CAMK2B | NOS2  | STIM1 | TRPC4 | BRAF  |
| CCNA1 | CCNE2 | PPP3CB | CALM1  | CAMK1D | CAMK2D | ORAI1 | STIM2 | TRPC5 | CA9   |
| CCNA2 | CTF1  | PPP3CC | CALM2  | CAMK1G | CAMK2G | ORAI2 | TRPC1 | TRPC6 | CALR  |

상기 시그니처 경로는 칼슘 신호화 경로이며,

상기 칼슘 신호화 경로는 CT0에 대한 노출에 반응하여 억제되는, 방법.



## 청구항 8

제1항에 있어서, 시그니처 경로의 약력학 바이오마커는 하기 표의 리스트로부터 선택되는 3 이상의 유전자를 더 포함하고,

|       |        |        |       |       |        |       |      |
|-------|--------|--------|-------|-------|--------|-------|------|
| BDNF  | CCNE1  | PPP3CC | ORAI3 | TNF   | CAMK1  | ORAI1 | BRAF |
| CCNA1 | PPP3CB | CAMK2D | CCND2 | CALM3 | CAMK2G | STIM2 | CALR |

상기 시그니처 경로는 비-전압 의존성 칼슘 신호화 경로이며,

상기 비-전압 의존성 칼슘 신호화 경로는 CT0에 대한 노출에 반응하여 억제되는, 방법.

## 청구항 9

제1항에 있어서, 시그니처 경로의 약력학 바이오마커는 하기 표의 리스트로부터 선택되는 3 이상의 유전자를 더 포함하고,

|          |          |        |        |
|----------|----------|--------|--------|
| PPP3CA   | CACNA2D4 | CHRNA3 | HDAC10 |
| PPP3CB   | CACNB1   | CHRNA4 | HDAC11 |
| PPP3CC   | CACNB2   | CHRNA5 | HDAC2  |
| PPP3R1   | CACNB3   | CHRNA6 | HDAC3  |
| PPP3R2   | CACNB4   | CHRNA7 | HDAC4  |
| ATP2C1   | CACNG1   | GRIA1  | HDAC5  |
| CACNA1A  | CHRFAM7A | GRIA2  | HDAC6  |
| CACNA1B  | CHRNA1   | GRIA3  | HDAC7  |
| CACNA1C  | CHRNA10  | GRIA4  | HDAC8  |
| CACNA1D  | CHRNA2   | GRIK1  | HDAC9  |
| CACNA1F  | CHRNA3   | GRIN1  | HTR3A  |
| CACNA1G  | CHRNA4   | GRIN2A | RYR1   |
| CACNA1H  | CHRNA5   | GRIN2B | SLC8A1 |
| CACNA1I  | CHRNA6   | GRIN2C | TNNC1  |
| CACNA1S  | CHRNA7   | GRIN2D |        |
| CACNA2D1 | CHRNA9   | GRIN3A |        |
| CACNA2D2 | CHRNA1   | GRIN3B |        |
| CACNA2D3 | CHRNA2   | HDAC1  |        |

상기 시그니처 경로는 칼슘 신호화 경로이며,

상기 칼슘 신호 경로에 대한 시그니처 경로는 CT0에 대한 노출에 반응하여 억제되는, 방법.

## 청구항 10

제1항에 있어서, 시그니처 경로의 약력학 바이오마커는 EGR1, CEACAM1, TGF $\beta$  및 다이스토닌을 포함하는 레퍼런스 데이터세트에 리스트된 3 이상의 유전자를 더 포함하고,

EGR1, CEACAM1, TGF $\beta$  및 다이스토닌의 시그니처 경로의 약력학 바이오마커는 CT0에 대한 노출에 반응하여 자극되는, 방법.

## 청구항 11

삭제

## 청구항 12

EGFR, MEK, HDAC, HSP90, WNT $\beta$ -카테닌, P53, EGR1, PTEN, TGF $\beta$ , RAS, GFS, CEACAM1 및 다이스토닌으로 구성된 군으로부터 선택되는 전사 시그니처 경로에 대한 약력학 바이오마커의 카르복시아미도트리아졸 오로트산(CTO)에 대한 반응을 정량화하는 방법으로서,

상기 방법은:

- a) 개체로부터 얻은 세포 샘플을 상이한 기간동안 다양한 용량의 CT0에 노출하는 단계;
  - b) 상기 처리된 세포 샘플로부터 mRNA를 분리하고, 이들로부터 cDNA를 제조하며, CT0 노출로 인한 세포 샘플 내 발현에서의 전사 변화를 측정하는 단계;
  - c) 진정 경로 분석(IPA) 시스템을 사용하여 발현에서의 전사 변화를 통해 다중 시그니처 경로의 약리학 바이오 마커 각각에 대한 시그니처 스코어를 계산하고, 생체내(in vivo) 상이한 용량의 CT0 노출 내지 다양한 용량의 CT0에 대한 반응을 정량화하는 단계; 및
  - d) 하기 표의 리스트 또는 레퍼런스 데이터세트로부터 CT0에 8시간 노출 후 과발현하는 유전자와 CT0에 24시간 노출 후 과발현하는 유전자 간의 중첩 유전자의 리스트를 선택하는 단계
- 를 포함하는,

CTO에 대한 반응을 정량화하는 방법:

| Probeset ID | Entrez Gene         | Gene Symbol              | Gene Title   |
|-------------|---------------------|--------------------------|--|
| 222450_at   | 56937               | PMEPA1                   | prostate transmembrane protein, androgen induced 1                                     |
| 233565_s_at | 100528031 /// 27111 | FKBP1A-SDCBP2 /// SDCBP2 | FKBP1A-SDCBP2 readthrough (non-protein coding) /// syndecan binding protein (syntenin) |
| 242832_at   | 5187                | PER1                     | period homolog 1 (Drosophila)  |
| 240463_at   | ---                 | ---                      | ---  |
| 213039_at   | 23370               | ARHGEF18                 | Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor (GEF) 18                                    |
| 235072_s_at | 63971               | KIF13A                   | kinesin family member 13A  |
| 208926_at   | 4758                | NEU1                     | sialidase 1 (lysosomal sialidase)  |
| 237444_at   | ---                 | ---                      | ---  |
| 239451_at   | ---                 | ---                      | ---  |
| 222288_at   | ---                 | ---                      | ---  |
| 227579_at   | 2241                | FER                      | fer (fps/fes related) tyrosine kinase  |
| 212717_at   | 9842                | PLEKHM1                  | pleckstrin homology domain containing, family M (with RUN domain) member 1             |
| 226853_at   | 55589               | BMP2K                    | BMP2 inducible kinase  |
| 214112_s_at | 541578 /// 91966    | CXorf40A /// CXorf40B    | chromosome X open reading frame 40A /// chromosome X open reading frame 40B            |
| 209012_at   | 7204                | TRIO                     | triple functional domain (PTPRF interacting)   |
| 219476_at   | 79098               | C1orf116                 | chromosome 1 open reading frame 116  |
| 238086_at   | 100129617           | LOC100129617             | uncharacterized LOC100129617   |
| 230721_at   | 730094              | C16orf52                 | chromosome 16 open reading frame 52  |
| 1566079_at  | 647190              | RPS16P5                  | ribosomal protein S16 pseudogene 5   |
| 223839_s_at | 6319                | SCD                      | stearoyl-CoA desaturase (delta-9-desaturase)   |
| 225671_at   | 124976              | SPNS2                    | spinster homolog 2 (Drosophila)  |
| 212961_x_at | 541578              | CXorf40B                 | chromosome X open reading frame 40B  |
| 223659_at   | 84000               | TMPRSS13                 | transmembrane protease, serine 13  |
| 229909_at   | 283358              | B4GALNT3                 | beta-1,4-N-acetyl-galactosaminyl transferase 3   |
| 223467_at   | 51655               | RASD1                    | RAS, dexamethasone-induced 1   |
| 235146_at   | 57458               | TMCC3                    | transmembrane and coiled-coil domain family 3  |
| 235548_at   | 164284              | APCDD1L                  | adenomatosis polyposis coli down-regulated 1-like                                      |
| 206816_s_at | 26206               | SPAG8                    | sperm associated antigen 8   |
| 242323_at   | 81579               | PLA2G12A                 | phospholipase A2, group X1IA   |
| 224579_at   | 81539               | SLC38A1                  | solute carrier family 38, member 1   |
| 213315_x_at | 91966               | CXorf40A                 | chromosome X open reading frame 40A  |
| 227314_at   | 3673                | ITGA2                    | integrin, alpha 2 (CD49B, alpha 2 subunit of VLA-2 receptor)                           |

|              |           |              |   |
|--------------|-----------|--------------|---|
| 227093_at    | 57602     | USP36        | Ubiquitin specific peptidase 36   |
| 200760_s_at  | 10550     | ARL6IP5      | ADP-ribosylation-like factor 6 interacting protein 5                                    |
| 201790_s_at  | 1717      | DHCR7        | 7-dehydrocholesterol reductase  |
| 1554980_a_at | 467       | ATF3         | activating transcription factor 3   |
| 242255_at    | 22884     | WDR37        | WD repeat domain 37   |
| 219267_at    | 51228     | GLTP         | glycolipid transfer protein   |
| 1555786_s_at | 645687    | LINC00520    | long intergenic non-protein coding RNA 520  |
| 229734_at    | 283174    | LOC283174    | uncharacterized LOC283174   |
| 242856_at    | ---       | ---          | ---   |
| 201037_at    | 5214      | PFKP         | phosphofructokinase, platelet   |
| 1562970_at   | ---       | ---          | ---   |
| 201465_s_at  | 3725      | JUN          | jun proto-oncogene  |
| 202067_s_at  | 3949      | LDLR         | low density lipoprotein receptor  |
| 223679_at    | 1499      | CTNNB1       | catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 88kDa                                    |
| 201235_s_at  | 7832      | BTG2         | BTG family, member 2  |
| 225662_at    | 51776     | ZAK          | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK                            |
| 204401_at    | 3783      | KCNN4        | potassium intermediate/small conductance calcium-activated channel, subfamily N, member |
| 222906_at    | 28982     | FLVCR1       | feline leukemia virus subgroup C cellular receptor 1                                    |
| 238613_at    | 51776     | ZAK          | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK                            |
| 206414_s_at  | 8853      | ASAP2        | ArfGAP with SH3 domain, ankyrin repeat and PH domain 2                                  |
| 210794_s_at  | 55384     | MEG3         | maternally expressed 3 (non-protein coding)   |
| 226621_at    | 9180      | OSMR         | oncostatin M receptor   |
| 230682_x_at  | 8714      | ABCC3        | ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3                                 |
| 235668_at    | 639       | PRDM1        | PR domain containing 1, with ZNF domain   |
| 205483_s_at  | 9636      | ISG15        | ISG15 ubiquitin-like modifier   |
| 215808_at    | 5655      | KLK10        | kallikrein-related peptidase 10   |
| 212281_s_at  | 27346     | TMEM97       | transmembrane protein 97  |
| 212282_at    | 27346     | TMEM97       | transmembrane protein 97  |
| 226287_at    | 91057     | CCDC34       | coiled-coil domain containing 34  |
| 213618_at    | 116984    | ARAP2        | ArfGAP with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 2                               |
| 231089_at    | 100505664 | LOC100505664 | uncharacterized LOC100505664  |
| 227140_at    | 3624      | INHBA        | inhibin, beta A   |
| 231467_at    | ---       | ---          | ---   |
| 202967_at    | 2941      | GSTA4        | glutathione S-transferase alpha 4   |
| 230323_s_at  | 120224    | TMEM45B      | transmembrane protein 45B   |
| 224471_s_at  | 8945      | BTRC         | beta-transducin repeat containing E3 ubiquitin protein ligase                           |
| 202708_s_at  | 8349      | HIST2H2BE    | histone cluster 2, H2be   |

|              |                   |                         |   |
|--------------|-------------------|-------------------------|---|
| 242871_at    | 54852             | PAQR5                   | progesterone and adipoQ receptor family member V                            |
| 205627_at    | 978               | CDA                     | cytidine deaminase  |
| 235542_at    | 200424            | TET3                    | tet methylcytosine dioxygenase 3  |
| 240410_at    | ---               | ---                     | ---   |
| 236656_s_at  | 100288911         | LOC100288911            | uncharacterized LOC100288911  |
| 206164_at    | 9635              | CLCA2                   | chloride channel accessory 2  |
| 203159_at    | 2744              | GLS                     | glutaminase   |
| 224991_at    | 80790             | CMIP                    | c-Maf inducing protein  |
| 204258_at    | 1105              | CHD1                    | chromodomain helicase DNA binding protein 1                                 |
| 228249_at    | 119710            | C11orf74                | chromosome 11 open reading frame 74   |
| 229013_at    | 145783            | LOC145783               | uncharacterized LOC145783   |
| 211547_s_at  | 5048              | PAFAH1B1                | platelet-activating factor acetylhydrolase 1b, regulatory subunit 1 (45kDa) |
| 226863_at    | 642273            | FAM110C                 | family with sequence similarity 110, member C                               |
| 208161_s_at  | 8714              | ABCC3                   | ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3                     |
| 214805_at    | 1973              | EIF4A1                  | eukaryotic translation initiation factor 4A1                                |
| 229429_x_at  | 728855 /// 728875 | LOC728855 /// LOC728875 | uncharacterized LOC728855 /// uncharacterized LOC728875                     |
| 202720_at    | 26136             | TES                     | testis derived transcript (3 LIM domains)                                   |
| 224995_at    | 56907             | SPIRE1                  | spire homolog 1 (Drosophila)  |
| 214771_x_at  | 23164             | MPRIIP                  | myosin phosphatase Rho interacting protein                                  |
| 201939_at    | 10769             | PLK2                    | polo-like kinase 2  |
| 238587_at    | 84959             | UBASH3B                 | ubiquitin associated and SH3 domain containing B                            |
| 232113_at    | ---               | ---                     | ---   |
| 208690_s_at  | 9124              | PDLIM1                  | PDZ and LIM domain 1  |
| 201464_x_at  | 3725              | JUN                     | jun proto-oncogene  |
| 236657_at    | 100288911         | LOC100288911            | uncharacterized LOC100288911  |
| 215541_s_at  | 1729              | DIAPH1                  | diaphanous homolog 1 (Drosophila)   |
| 238028_at    | 647024            | C6orf132                | chromosome 6 open reading frame 132   |
| 226893_at    | 27                | ABL2                    | v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 2                      |
| 237576_x_at  | 100506480         | LOC100506480            | uncharacterized LOC100506480  |
| 1552256_a_at | 949               | SCARB1                  | scavenger receptor class B, member 1  |
| 215255_at    | 22997             | IGSF9B                  | immunoglobulin superfamily, member 9B                                       |
| 1557258_a_at | 8915              | BCL10                   | B-cell CLL/lymphoma 10  |
| 240623_at    | ---               | ---                     | ---   |
| 228754_at    | 6533              | SLC6A6                  | solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, taurine), member 6   |
| 217257_at    | 6452              | SH3BP2                  | SH3-domain binding protein 2  |
| 241036_at    | ---               | ---                     | ---   |
| 242553_at    | 8714              | ABCC3                   | ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3                     |

|             |                   |                         |  |
|-------------|-------------------|-------------------------|--|
| 239358_at   | ---               | ---                     | ---  |
| 210868_s_at | 79071             | ELOVL6                  | ELOVL fatty acid elongase 6  |
| 200815_s_at | 5048              | PAFAH1B1                | platelet-activating factor acetylhydrolase 1b, regulatory subunit 1 (45kDa)            |
| 208436_s_at | 3665              | IRF7                    | interferon regulatory factor 7   |
| 208138_at   | 2520              | GAST                    | gastrin  |
| 241780_at   | ---               | ---                     | ---  |
| 200730_s_at | 7803              | PTP4A1                  | protein tyrosine phosphatase type IVA, member 1  |
| 219697_at   | 9956              | HS3ST2                  | heparan sulfate (glucosamine) 3-O-sulfotransferase 2                                   |
| 201693_s_at | 1958              | EGR1                    | early growth response 1  |
| 218847_at   | 10644             | IGF2BP2                 | insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2                                    |
| 230469_at   | 219790            | RTKN2                   | rhotekin 2   |
| 209917_s_at | 11257             | TP53TG1                 | TP53 target 1 (non-protein coding)   |
| 224329_s_at | 84518             | CNFN                    | cornifelin   |
| 212253_x_at | 100652766 /// 667 | DST ///<br>LOC100652766 | dystonin /// dystonin-like   |
| 238058_at   | 150381            | LOC150381               | uncharacterized LOC150381  |
| 239334_at   | 57488             | ESYT2                   | Extended synaptotagmin-like protein 2  |
| 222271_at   | ---               | ---                     | ---  |
| 216718_at   | 388699            | LINC00302               | long intergenic non-protein coding RNA 302   |
| 219076_s_at | 5827              | PXMP2                   | peroxisomal membrane protein 2, 22kDa  |
| 204475_at   | 4312              | MMP1                    | matrix metalloproteinase 1 (interstitial collagenase)                                  |
| 221185_s_at | 84223             | IQCG                    | IQ motif containing G  |
| 203586_s_at | 379               | ARL4D                   | ADP-ribosylation factor-like 4D  |
| 217802_s_at | 64710             | NUCKS1                  | nuclear casein kinase and cyclin-dependent kinase substrate 1                          |
| 205767_at   | 2069              | EREG                    | epiregulin   |
| 228360_at   | 130576            | LYPD6B                  | LY6/PLAUR domain containing 6B   |
| 228917_at   | ---               | ---                     | ---  |
| 228748_at   | 966               | CD59                    | CD59 molecule, complement regulatory protein   |
| 219632_s_at | 23729 /// 7442    | SHPK /// TRPV1          | sedoheptulokinase /// transient receptor potential cation channel, subfamily V, member |
| 238715_at   | 646014            | LOC646014               | Uncharacterized LOC646014  |
| 218810_at   | 80149             | ZC3H12A                 | zinc finger CCCH-type containing 12A   |
| 225177_at   | 80223             | RAB11FIP1               | RAB11 family interacting protein 1 (class I)   |
| 224454_at   | 55500             | ETNK1                   | ethanolamine kinase 1  |
| 209498_at   | 634               | CEACAM1                 | carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein)       |
| 1557257_at  | 8915              | BCL10                   | B-cell CLL/lymphoma 10   |
| 225133_at   | 51274             | KLF3                    | Kruppel-like factor 3 (basic)  |
| 202340_x_at | 3164              | NR4A1                   | nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1  |
| 1556545_at  | ---               | ---                     | ---  |

|             |           |              |  |
|-------------|-----------|--------------|--|
| 212474_at   | 23080     | AVL9         | AVL9 homolog (S. cerevisiae)   |
| 210241_s_at | 11257     | TP53TG1      | TP53 target 1 (non-protein coding)   |
| 243543_at   | ---       | ---          | ---  |
| 239132_at   | 4842      | NOS1         | nitric oxide synthase 1 (neuronal)   |
| 222757_s_at | 51776     | ZAK          | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK                             |
| 201194_at   | 6415      | SEPW1        | selenoprotein W, 1   |
| 229874_x_at | 100506687 | LOC100506687 | uncharacterized LOC100506687   |
| 202557_at   | 6782      | HSPA13       | heat shock protein 70kDa family, member 13   |
| 239669_at   | ---       | ---          | ---  |
| 231907_at   | 27        | ABL2         | v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 2                                   |
| 229074_at   | 30844     | EHD4         | EH-domain containing 4   |
| 205428_s_at | 794       | CALB2        | calbindin 2  |
| 205822_s_at | 3157      | HMGCS1       | 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1 (soluble)                                      |
| 210869_s_at | 4162      | MCAM         | melanoma cell adhesion molecule  |
| 225665_at   | 51776     | ZAK          | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK                             |
| 212781_at   | 5930      | RBBP6        | retinoblastoma binding protein 6   |
| 232355_at   | 767579    | SNORD114-3   | small nucleolar RNA, C/D box 114-3   |
| 213288_at   | 129642    | MBOAT2       | membrane bound O-acyltransferase domain containing 2                                     |
| 221666_s_at | 29108     | PYCARD       | PYD and CARD domain containing   |
| 203072_at   | 4643      | MYO1E        | myosin IE  |
| 215465_at   | 26154     | ABCA12       | ATP-binding cassette, sub-family A (ABC1), member 12                                     |
| 224453_s_at | 55500     | ETNK1        | ethanolamine kinase 1  |
| 216935_at   | 388699    | LINC00302    | long intergenic non-protein coding RNA 302   |
| 209086_x_at | 4162      | MCAM         | melanoma cell adhesion molecule  |
| 218833_at   | 51776     | ZAK          | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK                             |
| 209377_s_at | 9324      | HMGH3        | high mobility group nucleosomal binding domain 3   |
| 223519_at   | 51776     | ZAK          | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK                             |
| 210138_at   | 8601      | RGS20        | regulator of G-protein signaling 20  |
| 1558845_at  | 100506089 | LOC100506089 | uncharacterized LOC100506089   |
| 201819_at   | 949       | SCARB1       | scavenger receptor class B, member 1   |
| 204310_s_at | 4882      | NPR2         | natriuretic peptide receptor B/guanylate cyclase B (atrionatriuretic peptide receptor B) |
| 239377_at   | 84285     | EIF1AD       | eukaryotic translation initiation factor 1A domain containing                            |
| 224611_s_at | 80331     | DNAJC5       | DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 5  |
| 219155_at   | 26207     | PITPNC1      | phosphatidylinositol transfer protein, cytoplasmic 1                                     |
| 227163_at   | 119391    | GSTO2        | glutathione S-transferase omega 2  |
| 209633_at   | 5523      | PPP2R3A      | protein phosphatase 2, regulatory subunit B", alpha                                      |

|              |                  |                   |  |
|--------------|------------------|-------------------|--|
| 219681_s_at  | 80223            | RAB11FIP1         | RAB11 family interacting protein 1 (class I)   |
| 221860_at    | 3191             | HNRNPL            | heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L  |
| 243296_at    | 10135            | NAMPT             | Nicotinamide phosphoribosyltransferase   |
| 237133_at    | ---              | ---               | ---  |
| 1556000_s_at | 55727            | BTBD7             | BTB (POZ) domain containing 7  |
| 204681_s_at  | 9771             | RAPGEF5           | Rap guanine nucleotide exchange factor (GEF) 5   |
| 215726_s_at  | 1528             | CYB5A             | cytochrome b5 type A (microsomal)  |
| 210886_x_at  | 11257            | TP53TG1           | TP53 target 1 (non-protein coding)   |
| 226597_at    | 92840            | REEP6             | receptor accessory protein 6   |
| 204995_at    | 8851             | CDK5R1            | cyclin-dependent kinase 5, regulatory subunit 1 (p35)                                    |
| 236119_s_at  | 6706             | SPRR2G            | small proline-rich protein 2G  |
| 219228_at    | 55422            | ZNF331            | zinc finger protein 331  |
| 234971_x_at  | 113026           | PLCD3             | phospholipase C, delta 3   |
| 201127_s_at  | 47               | ACLY              | ATP citrate lyase  |
| 226880_at    | 64710            | NUCKS1            | Nuclear casein kinase and cyclin-dependent kinase substrate 1                            |
| 209383_at    | 1649             | DDIT3             | DNA-damage-inducible transcript 3  |
| 204168_at    | 4258             | MGST2             | microsomal glutathione S-transferase 2   |
| 239670_at    | 65268            | WNK2              | WNK lysine deficient protein kinase 2  |
| 208512_s_at  | 4301             | MLLT4             | myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (trithorax homolog, Drosophila); translocate  |
| 213281_at    | 3725             | JUN               | Jun proto-oncogene   |
| 218310_at    | 154881 /// 27342 | KCTD7 /// RABGEF1 | potassium channel tetramerisation domain containing 7 /// RAB guanine nucleotide exchan  |
| 205151_s_at  | 9865             | TRIL              | TLR4 interactor with leucine-rich repeats  |
| 218217_at    | 59342            | SCPEP1            | serine carboxypeptidase 1  |
| 205055_at    | 3682             | ITGAE             | integrin, alpha E (antigen CD103, human mucosal lymphocyte antigen 1; alpha polypeptide) |
| 215009_s_at  | 100499177        | THAP9-AS1         | THAP9 antisense RNA 1 (non-protein coding)   |
| 227484_at    | 57522            | SRGAP1            | SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 1  |
| 239769_at    | 1009             | CDH11             | Cadherin 11, type 2, OB-cadherin (osteoblast)  |
| 230360_at    | 342035           | GLDN              | gliomedin  |
| 227112_at    | 23023            | TMCC1             | transmembrane and coiled-coil domain family 1  |
| 201482_at    | 5768             | QSOX1             | quiescin Q6 sulfhydryl oxidase 1   |
| 210337_s_at  | 47               | ACLY              | ATP citrate lyase  |
| 203911_at    | 5909             | RAP1GAP           | RAP1 GTPase activating protein   |
| 206683_at    | 7718             | ZNF165            | zinc finger protein 165  |
| 202935_s_at  | 6662             | SOX9              | SRY (sex determining region Y)-box 9   |



|              |        |           |  |
|--------------|--------|-----------|--|
| 218951_s_at  | 55344  | PLCXD1    | phosphatidylinositol-specific phospholipase C, X domain containing 1               |
| 233488_at    | 84659  | RNASE7    | ribonuclease, RNase A family, 7  |
| 202562_s_at  | 11161  | C14orf1   | chromosome 14 open reading frame 1   |
| 208745_at    | 10632  | ATP5L     | ATP synthase, H <sup>+</sup> transporting, mitochondrial Fo complex, subunit G     |
| 236078_at    | 57707  | KIAA1609  | KIAA1609   |
| 226226_at    | 120224 | TMEM45B   | transmembrane protein 45B  |
| 213854_at    | 9145   | SYNGR1    | synaptogyrin 1   |
| 243955_at    | ---    | ---       | ---  |
| 222111_at    | 54629  | FAM63B    | family with sequence similarity 63, member B                                       |
| 1560296_at   | ---    | ---       | ---  |
| 240038_at    | ---    | ---       | ---  |
| 211372_s_at  | 7850   | IL1R2     | interleukin 1 receptor, type II  |
| 202672_s_at  | 467    | ATF3      | activating transcription factor 3  |
| 218717_s_at  | 55214  | LEPREL1   | leprecan-like 1  |
| 228366_at    | ---    | ---       | ---  |
| 230516_at    | 115416 | MALSU1    | Mitochondrial assembly of ribosomal large subunit 1                                |
| 201920_at    | 6574   | SLC20A1   | solute carrier family 20 (phosphate transporter), member 1                         |
| 209632_at    | 5523   | PPP2R3A   | protein phosphatase 2, regulatory subunit B <sup>γ</sup> , alpha                   |
| 207367_at    | 479    | ATP12A    | ATPase, H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> transporting, nongastric, alpha polypeptide |
| 1557256_a_at | ---    | ---       | ---  |
| 200811_at    | 1153   | CIRBP     | cold inducible RNA binding protein   |
| 205201_at    | 2737   | GLI3      | GLI family zinc finger 3   |
| 227724_at    | 728190 | LOC728190 | uncharacterized LOC728190  |
| 205403_at    | 7850   | IL1R2     | interleukin 1 receptor, type II  |
| 242827_x_at  | ---    | ---       | ---  |
| 228084_at    | 81579  | PLA2G12A  | phospholipase A2, group XIIA   |
| 209365_s_at  | 1893   | ECM1      | extracellular matrix protein 1   |
| 243279_at    | ---    | ---       | ---  |
| 224946_s_at  | 84317  | CCDC115   | coiled-coil domain containing 115  |
| 218708_at    | 29107  | NXT1      | NTF2-like export factor 1  |
| 1560531_at   | 353132 | LCE1B     | late cornified envelope 1B   |
| 207761_s_at  | 25840  | METTL7A   | methyltransferase like 7A  |
| 206011_at    | 834    | CASP1     | caspase 1, apoptosis-related cysteine peptidase                                    |
| 213703_at    | 150759 | LINC00342 | long intergenic non-protein coding RNA 342   |
| 224595_at    | 23446  | SLC44A1   | solute carrier family 44, member 1   |
| 224613_s_at  | 80331  | DNAJC5    | DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 5  |
| 212504_at    | 22982  | DIP2C     | DIP2 disco-interacting protein 2 homolog C (Drosophila)                            |
| 213682_at    | 10762  | NUP50     | nucleoporin 50kDa  |
| 205247_at    | 4855   | NOTCH4    | notch 4  |

|              |                |                  |  |
|--------------|----------------|------------------|--|
| 228235_at    | 84848          | MGC16121         | uncharacterized protein<br>MGC16121  |
| 242873_at    | ---            | ---              | ---  |
| 205960_at    | 5166           | PKD4             | pyruvate dehydrogenase<br>kinase, isozyme 4  |
| 230494_at    | 6574           | SLC20A1          | solute carrier family 20<br>(phosphate transporter),<br>member 1                             |
| 221260_s_at  | 81566          | CSRNP2           | cysteine-serine-rich nuclear<br>protein 2  |
| 224480_s_at  | 84803          | AGPAT9           | 1-acylglycerol-3-phosphate O-<br>acyltransferase 9   |
| 210180_s_at  | 6434           | TRA2B            | transformer 2 beta homolog<br>(Drosophila)   |
| 204621_s_at  | 4929           | NR4A2            | nuclear receptor subfamily 4,<br>group A, member 2   |
| 217863_at    | 8554           | PIAS1            | protein inhibitor of activated<br>STAT, 1  |
| 236423_at    | ---            | ---              | ---  |
| 223421_at    | 50626          | CYHR1            | cysteine/histidine-rich 1  |
| 220272_at    | 54796          | BNC2             | basonuclin 2   |
| 201791_s_at  | 1717           | DHCR7            | 7-dehydrocholesterol reductase   |
| 215574_at    | ---            | ---              | ---  |
| 224328_s_at  | 84648          | LCE3D            | late cornified envelope 3D   |
| 211828_s_at  | 23043          | TNIK             | TRAF2 and NCK interacting<br>kinase  |
| 58367_s_at   | 79744          | ZNF419           | zinc finger protein 419  |
| 218950_at    | 64411          | ARAP3            | ArfGAP with RhoGAP domain,<br>ankyrin repeat and PH domain<br>3                              |
| 1552703_s_at | 114769 /// 834 | CARD16 /// CASP1 | caspase recruitment domain<br>family, member 16 /// caspase<br>1, apoptosis-related cysteine |
| 219687_at    | 55733          | HHAT             | hedgehog acyltransferase   |
| 232127_at    | 1184           | CLCN5            | chloride channel, voltage-<br>sensitive 5  |
| 218377_s_at  | 10069          | RWDD2B           | RWD domain containing 2B   |
| 210335_at    | 9182           | RASSF9           | Ras association (RalGDS/AF-6)<br>domain family (N-terminal)<br>member 9                      |
| 227927_at    | ---            | ---              | ---  |
| 227224_at    | 55103          | RALGPS2          | Ral GEF with PH domain and<br>SH3 binding motif 2  |
| 224778_s_at  | 57551          | TAOK1            | TAO kinase 1   |
| 229566_at    | 645638         | LOC645638        | WDNM1-like pseudogene  |
| 202734_at    | 9322           | TRIP10           | thyroid hormone receptor<br>interactor 10  |
| 201851_at    | 6455           | SH3GL1           | SH3-domain GRB2-like 1   |
| 237337_at    | ---            | ---              | ---  |
| 37152_at     | 5467           | PPARD            | peroxisome proliferator-<br>activated receptor delta   |
| 209687_at    | 6387           | CXCL12           | chemokine (C-X-C motif) ligand<br>12   |
| 203152_at    | 64976          | MRPL40           | mitochondrial ribosomal protein<br>L40   |
| 201627_s_at  | 3638           | INSIG1           | insulin induced gene 1   |
| 232593_at    | 93082          | NEURL3           | neuralized homolog 3<br>(Drosophila) pseudogene  |
| 224769_at    | 57551          | TAOK1            | TAO kinase 1   |
| 209702_at    | 79068          | FTO              | fat mass and obesity associated  |

|              |        |           |   |
|--------------|--------|-----------|---|
| 204546_at    | 9764   | KIAA0513  | KIAA0513  |
| 232224_at    | 5648   | MASP1     | mannan-binding lectin serine peptidase 1 (C4/C2 activating component of Ra-reactive fac |
| 239930_at    | 2590   | GALNT2    | UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 2 (Gal |
| 203178_at    | 2628   | GATM      | glycine amidinotransferase (L-arginine:glycine amidinotransferase)                      |
| 235782_at    | ---    | ---       | ---   |
| 218181_s_at  | 9448   | MAP4K4    | mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 4                                 |
| 233520_s_at  | 202333 | CMYA5     | cardiomyopathy associated 5   |
| 213456_at    | 25928  | SOSTDC1   | sclerostin domain containing 1  |
| 219528_s_at  | 64919  | BCL11B    | B-cell CLL/lymphoma 11B (zinc finger protein)   |
| 224945_at    | 55727  | BTBD7     | BTB (POZ) domain containing 7   |
| 214866_at    | 5329   | PLAUR     | plasminogen activator, urokinase receptor   |
| 209941_at    | 8737   | RIPK1     | receptor (TNFRSF)-interacting serine-threonine kinase 1                                 |
| 226029_at    | 57216  | VANGL2    | vang-like 2 (van gogh, Drosophila)  |
| 212596_s_at  | 10042  | HMGXB4    | HMG box domain containing 4   |
| 229873_at    | 283219 | KCTD21    | potassium channel tetramerisation domain containing 21                                  |
| 226392_at    | 5922   | RASA2     | RAS p21 protein activator 2   |
| 226005_at    | 7326   | UBE2G1    | ubiquitin-conjugating enzyme E2G 1  |
| 214445_at    | 22936  | ELL2      | elongation factor, RNA polymerase II, 2   |
| 227680_at    | 284695 | ZNF326    | zinc finger protein 326   |
| 227786_at    | 90390  | MED30     | mediator complex subunit 30   |
| 222067_x_at  | 3017   | HIST1H2BD | histone cluster 1, H2bd   |
| 1569106_s_at | 55209  | SETD5     | SET domain containing 5   |
| 231785_at    | 4909   | NTF4      | neurotrophin 4  |
| 223937_at    | 27086  | FOXP1     | forkhead box P1   |
| 1558685_a_at | 158960 | LOC158960 | uncharacterized protein BC009467  |
| 211965_at    | 677    | ZFP36L1   | zinc finger protein 36, C3H type-like 1   |
| 39549_at     | 4862   | NPAS2     | neuronal PAS domain protein 2   |
| 203800_s_at  | 63931  | MRPS14    | mitochondrial ribosomal protein S14   |
| 1556321_a_at | ---    | ---       | ---   |
| 212321_at    | 8879   | SGPL1     | sphingosine-1-phosphate lyase 1   |
| 222154_s_at  | 26010  | SPATS2L   | spermatogenesis associated, serine-rich 2-like  |
| 218774_at    | 28960  | DCPS      | decapping enzyme, scavenger   |
| 212268_at    | 1992   | SERPINB1  | serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 1                               |
| 213134_x_at  | 10950  | BTG3      | BTG family, member 3  |
| 230669_at    | 5922   | RASA2     | RAS p21 protein activator 2   |
| 1559901_s_at | 388815 | LINC00478 | long intergenic non-protein coding RNA 478  |
| 225298_at    | 25953  | PNKD      | paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia  |

|              |        |          |  |
|--------------|--------|----------|--|
| 242558_at    | ---    | ---      | ---  |
| 226043_at    | 26086  | GPSM1    | G-protein signaling modulator 1  |
| 210236_at    | 8500   | PPFIA1   | protein tyrosine phosphatase, receptor type, f polypeptide (PTPRF), interacting protein  |
| 214066_x_at  | 4882   | NPR2     | natriuretic peptide receptor B/guanylate cyclase B (atrionatriuretic peptide receptor B) |
| 240024_at    | 23541  | SEC14L2  | SEC14-like 2 (S. cerevisiae)   |
| 235462_at    | 132864 | CPEB2    | Cytoplasmic polyadenylation element binding protein 2                                    |
| 1554015_a_at | 1106   | CHD2     | chromodomain helicase DNA binding protein 2  |
| 235347_at    | 84859  | LRCH3    | leucine-rich repeats and calponin homology (CH) domain containing 3                      |
| 230847_at    | 56897  | WRNIP1   | Werner helicase interacting protein 1  |
| 201427_s_at  | 6414   | SEPP1    | selenoprotein P, plasma, 1   |
| 1557905_s_at | 960    | CD44     | CD44 molecule (Indian blood group)   |
| 219084_at    | 64324  | NSD1     | nuclear receptor binding SET domain protein 1  |
| 206176_at    | 654    | BMP6     | bone morphogenetic protein 6   |
| 219826_at    | 79744  | ZNF419   | zinc finger protein 419  |
| 212356_at    | 23351  | KHNYN    | KH and NYN domain containing   |
| 218909_at    | 26750  | RPS6KC1  | ribosomal protein S6 kinase, 52kDa, polypeptide 1  |
| 230555_s_at  | 90390  | MED30    | Mediator complex subunit 30  |
| 212687_at    | 3987   | LIMS1    | LIM and senescent cell antigen-like domains 1  |
| 203098_at    | 9425   | CDYL     | chromodomain protein, Y-like   |
| 229054_at    | 677    | ZFP36L1  | zinc finger protein 36, C3H type-like 1  |
| 236039_at    | 284348 | LYPD5    | LY6/PLAUR domain containing 5  |
| 209661_at    | 3801   | KIFC3    | kinesin family member C3   |
| 209560_s_at  | 8788   | DLK1     | delta-like 1 homolog (Drosophila)  |
| 225812_at    | 619208 | C6orf225 | chromosome 6 open reading frame 225  |
| 227829_at    | 120071 | GYLTL1B  | glycosyltransferase-like 1B  |
| 238623_at    | ---    | ---      | ---  |
| 229415_at    | 54205  | CYCS     | cytochrome c, somatic  |
| 209222_s_at  | 9885   | OSBPL2   | oxysterol binding protein-like 2   |
| 1555809_at   | 83716  | CRISPLD2 | cysteine-rich secretory protein LCCL domain containing 2                                 |
| 204567_s_at  | 9619   | ABCG1    | ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 1                                     |
| 232277_at    | 64078  | SLC28A3  | solute carrier family 28 (sodium-coupled nucleoside transporter), member 3               |
| 237197_at    | ---    | ---      | ---  |
| 225209_s_at  | 118424 | UBE2J2   | ubiquitin-conjugating enzyme E2, J2  |
| 231916_at    | 4842   | NOS1     | nitric oxide synthase 1 (neuronal)   |
| 212279_at    | 27346  | TMEM97   | transmembrane protein 97   |
| 204862_s_at  | 4832   | NME3     | NME/NM23 nucleoside diphosphate kinase 3   |

|              |  |  |   |
|--------------|--|--|---|
| 230483_at    | ---  | ---  | ---   |
| 212856_at    | 23151  | GRAMD4   | GRAM domain containing 4  |
| 224650_at    | 114569   | MAL2   | mal, T-cell differentiation protein 2 (gene/pseudogene)                                 |
| 202963_at    | 5993   | RFX5   | regulatory factor X, 5 (influences HLA class II expression)                             |
| 225320_at    | 90550  | MCU  | mitochondrial calcium uniporter   |
| 236274_at    | 8662   | EIF3B  | eukaryotic translation initiation factor 3, subunit B                                   |
| 209780_at    | 57157  | PHTF2  | putative homeodomain transcription factor 2   |
| 218823_s_at  | 54793  | KCTD9  | potassium channel tetramerisation domain containing 9                                   |
| 227787_s_at  | 90390  | MED30  | mediator complex subunit 30   |
| 230296_at    | 730094   | C16orf52   | chromosome 16 open reading frame 52   |
| 222892_s_at  | 55287  | TMEM40   | transmembrane protein 40  |
| 210610_at    | 634  | CEACAM1  | carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein)        |
| 230031_at    | 3309   | HSPA5  | heat shock 70kDa protein 5 (glucose-regulated protein, 78kDa)                           |
| 238477_at    | 10749  | KIF1C  | kinesin family member 1C  |
| 209409_at    | 2887   | GRB10  | growth factor receptor-bound protein 10   |
| 217995_at    | 58472  | SQRDL  | sulfide quinone reductase-like (yeast)  |
| 226873_at    | 54629  | FAM63B   | family with sequence similarity 63, member B  |
| 1553722_s_at | 220441   | RNF152   | ring finger protein 152   |
| 204710_s_at  | 26100  | WIPI2  | WD repeat domain, phosphoinositide interacting 2  |
| 212653_s_at  | 23301  | EHBP1  | EH domain binding protein 1   |
| 203979_at    | 1593   | CYP27A1  | cytochrome P450, family 27, subfamily A, polypeptide 1                                  |
| 244350_at    | 4651   | MYO10  | myosin X  |
| 223233_s_at  | 57530  | CGN  | cingulin  |
| 1555967_at   | ---  | ---  | ---   |
| 214355_x_at  | 100128553 ///<br>100142659 /// 340307 ///<br>441294 /// 643854 | CTAGE15P ///<br>CTAGE4 ///<br>CTAGE6P ///<br>CTAGE8 /// CTAGE9 | CTAGE family, member 15, pseudogene /// CTAGE family, member 4 /// CTAGE family, member |
| 214469_at    | 3012 /// 8335  | HIST1H2AB ///<br>HIST1H2AE                                     | histone cluster 1, H2ab ///<br>histone cluster 1, H2ae                                  |
| 212472_at    | 9645   | MICAL2   | microtubule associated monooxygenase, calponin and LIM domain containing 2              |
| 228115_at    | 64762  | FAM59A   | family with sequence similarity 59, member A  |
| 228964_at    | 639  | PRDM1  | PR domain containing 1, with ZNF domain   |
| 230027_s_at  | 84545  | MRPL43   | mitochondrial ribosomal protein L43   |
| 207318_s_at  | 8621   | CDK13  | cyclin-dependent kinase 13  |
| 221689_s_at  | 51227  | PIGP   | phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class P                                |
| 219270_at    | 79094  | CHAC1  | ChaC, cation transport regulator homolog 1 (E. coli)                                    |
| 225299_at    | 4645   | MYO5B  | myosin VB   |
| 239770_at    | 83850  | ESYT3  | extended synaptotagmin-like protein 3   |

|             |                   |                      |   |
|-------------|-------------------|----------------------|---|
| 226399_at   | 79982             | DNAJB14              | DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 14                |
| 226656_at   | 10491             | CRTAP                | cartilage associated protein                                |
| 228852_at   | 2029              | ENSA                 | endosulfine alpha   |
| 206239_s_at | 6690              | SPINK1               | serine peptidase inhibitor, Kazal type 1                    |
| 210993_s_at | 4086              | SMAD1                | SMAD family member 1  |
| 238462_at   | 84959             | UBASH3B              | ubiquitin associated and SH3 domain containing B            |
| 211962_s_at | 677               | ZFP36L1              | zinc finger protein 36, C3H type-like 1                     |
| 224666_at   | 197370            | NSMCE1               | non-SMC element 1 homolog (S. cerevisiae)                   |
| 239028_at   | 130574            | LYPD6                | LY6/PLAUR domain containing 6                               |
| 213577_at   | 6713              | SQLE                 | squalene epoxidase  |
| 202011_at   | 7082              | TJP1                 | tight junction protein 1 (zona occludens 1)                 |
| 212254_s_at | 100652766 /// 667 | DST /// LOC100652766 | dystonin /// dystonin-like                                  |
| 221701_s_at | 64220             | STRA6                | stimulated by retinoic acid gene 6 homolog (mouse)          |
| 239576_at   | 57509             | MTUS1                | microtubule associated tumor suppressor 1                   |
| 234418_x_at | 960               | CD44                 | CD44 molecule (Indian blood group)                          |
| 227985_at   | 100506098         | LOC100506098         | uncharacterized LOC100506098                                |
| 213462_at   | 4862              | NPAS2                | neuronal PAS domain protein 2                               |
| 224975_at   | 4774              | NFIA                 | nuclear factor I/A  |
| 225990_at   | 91653             | BOC                  | Boc homolog (mouse)   |
| 240616_at   | ---               | ---                  | ---   |
| 219911_s_at | 28231             | SLCO4A1              | solute carrier organic anion transporter family, member 4A1 |
| 224970_at   | 4774              | NFIA                 | nuclear factor I/A  |
| 214623_at   | 26226             | FBXW4P1              | F-box and WD repeat domain containing 4 pseudogene 1        |
| 239478_x_at | 55668             | C14orf118            | chromosome 14 open reading frame 118                        |
| 226909_at   | 85460             | ZNF518B              | zinc finger protein 518B                                    |
| 208670_s_at | 23741             | EID1                 | EP300 interacting inhibitor of differentiation 1            |
| 206192_at   | 1041              | CDSN                 | corneodesmosin  |
| 222173_s_at | 55357             | TBC1D2               | TBC1 domain family, member 2                                |
| 228450_at   | 144100            | PLEKHA7              | pleckstrin homology domain containing, family A member 7    |
| 1558097_at  | 253143            | PRR14L               | proline rich 14-like  |
| 219373_at   | 54344             | DPM3                 | dolichyl-phosphate mannosyltransferase polypeptide 3        |
| 230388_s_at | 644246            | KANSL1-AS1           | KANSL1 antisense RNA 1 (non-protein coding)                 |
| 207098_s_at | 55669             | MFN1                 | mitofusin 1   |
| 223484_at   | 84419             | C15orf48             | chromosome 15 open reading frame 48                         |
| 244804_at   | 8878              | SQSTM1               | sequestosome 1  |
| 229679_at   | 400073            | C12orf76             | chromosome 12 open reading frame 76                         |
| 225826_at   | 326625            | MMAB                 | methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) cblB type     |
| 213352_at   | 23023             | TMCC1                | transmembrane and coiled-coil domain family 1               |

|             |  |   |   |
|-------------|--|---|---|
| 211883_x_at | 634                                      | CEACAM1   | carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein)              |
| 210387_at   | 8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | histone cluster 1, H2bc ///<br>histone cluster 1, H2be ///<br>histone cluster 1, H2bf /// his |
| 210916_s_at | 960                                      | CD44  | CD44 molecule (Indian blood group)  |
| 221432_s_at | 81894                                    | SLC25A28  | solute carrier family 25 (mitochondrial iron transporter), member 28                          |
| 218487_at   | 210                                      | ALAD  | aminolevulinate dehydratase   |
| 223264_at   | 59274                                    | MESDC1  | mesoderm development candidate 1  |
| 206356_s_at | 2774                                     | GNAL  | guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha activating activity polypeptide,        |
| 218097_s_at | 79004                                    | CUEDC2  | CUE domain containing 2   |
| 228001_at   | 757                                      | TMEM50B   | transmembrane protein 50B   |
| 212441_at   | 9778                                     | KIAA0232  | KIAA0232  |
| 201854_s_at | 23300                                    | ATMIN   | ATM interactor  |
| 121_at      | 7849                                     | PAX8  | paired box 8  |
| 222143_s_at | 64419                                    | MTMR14  | myotubularin related protein 14   |
| 1558002_at  | 11171                                    | STRAP   | Serine/threonine kinase receptor associated protein   |
| 226040_at   | ---                                      | ---   | ---   |
| 226141_at   | 91050                                    | CCDC149   | coiled-coil domain containing 149   |
| 1556567_at  | 4676                                     | NAP1L4  | nucleosome assembly protein 1-like 4  |
| 226263_at   | 154007                                   | SNRNP48   | small nuclear ribonucleoprotein 48kDa (U11/U12)   |
| 212074_at   | 23353                                    | SUN1  | Sad1 and UNC84 domain containing 1  |
| 227387_at   | 54780                                    | NSMCE4A   | Non-SMC element 4 homolog A (S. cerevisiae)   |
| 232795_at   | ---                                      | ---   | ---   |
| 203936_s_at | 4318                                     | MMP9  | matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase)        |
| 225033_at   | 6482                                     | ST3GAL1   | ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 1  |
| 209109_s_at | 7105                                     | TSPAN6  | tetraspanin 6   |
| 213351_s_at | 23023                                    | TMCC1   | transmembrane and coiled-coil domain family 1   |
| 203047_at   | 6793                                     | STK10   | serine/threonine kinase 10  |
| 220721_at   | 80110                                    | ZNF614  | zinc finger protein 614   |
| 1556127_at  | 23181                                    | DIP2A   | DIP2 disco-interacting protein 2 homolog A (Drosophila)                                       |
| 215016_x_at | 100652766 /// 667                        | DST ///<br>LOC100652766   | dystonin /// dystonin-like  |
| 206576_s_at | 634                                      | CEACAM1   | carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein)              |
| 240674_at   | 3720                                     | JARID2  | jumonji, AT rich interactive domain 2   |
| 225646_at   | 1075                                     | CTSC  | cathepsin C   |
| 1554010_at  | 3340                                     | NDST1   | N-deacetylase/N-sulfotransferase (heparan glucosaminyl) 1                                     |

|             |        |           |  |
|-------------|--------|-----------|--|
| 204100_at   | 7067   | THRA      | thyroid hormone receptor, alpha  |
| 221840_at   | 5791   | PTPRE     | protein tyrosine phosphatase, receptor type, E                               |
| 209078_s_at | 25828  | TXN2      | thioredoxin 2  |
| 218530_at   | 29109  | FHOD1     | formin homology 2 domain containing 1  |
| 235434_at   | ---    | ---       | ---  |
| 230063_at   | 9422   | ZNF264    | zinc finger protein 264  |
| 40420_at    | 6793   | STK10     | serine/threonine kinase 10   |
| 221027_s_at | 81579  | PLA2G12A  | phospholipase A2, group XIIA   |
| 244202_at   | ---    | ---       | ---  |
| 212108_at   | 23197  | FAF2      | Fas associated factor family member 2  |
| 204294_at   | 275    | AMT       | aminomethyltransferase   |
| 225503_at   | 207063 | DHRSX     | dehydrogenase/reductase (SDR family) X-linked                                |
| 212810_s_at | 6509   | SLC1A4    | solute carrier family 1 (glutamate/neutral amino acid transporter), member 4 |
| 214814_at   | 91746  | YTHDC1    | YTH domain containing 1  |
| 228468_at   | 84930  | MASTL     | microtubule associated serine/threonine kinase-like                          |
| 209108_at   | 7105   | TSPAN6    | tetraspanin 6  |
| 220444_at   | 79230  | ZNF557    | zinc finger protein 557  |
| 206172_at   | 3598   | IL13RA2   | interleukin 13 receptor, alpha 2   |
| 225002_s_at | 25870  | SUMF2     | sulfatase modifying factor 2   |
| 212205_at   | 94239  | H2AFV     | H2A histone family, member V   |
| 228851_s_at | 2029   | ENSA      | endosulfine alpha  |
| 209048_s_at | 23613  | ZMYND8    | zinc finger, MYND-type containing 8  |
| 211846_s_at | 5818   | PVRL1     | poliovirus receptor-related 1 (herpesvirus entry mediator C)                 |
| 238909_at   | 6281   | S100A10   | S100 calcium binding protein A10   |
| 205503_at   | 5784   | PTPN14    | protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 14                           |
| 243829_at   | 673    | BRAF      | v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1                               |
| 244379_at   | ---    | ---       | ---  |
| 223251_s_at | 55608  | ANKRD10   | ankyrin repeat domain 10   |
| 202633_at   | 11073  | TOPBP1    | topoisomerase (DNA) II binding protein 1                                     |
| 214502_at   | 8970   | HIST1H2BJ | histone cluster 1, H2bj  |
| 221773_at   | 2004   | ELK3      | ELK3, ETS-domain protein (SRF accessory protein 2)                           |
| 41858_at    | 27315  | PGAP2     | post-GPI attachment to proteins 2  |



|              |  |   |   |
|--------------|--|---|---|
| 212850_s_at  | 4038   | LRP4  | low density lipoprotein receptor-related protein 4  |
| 223408_s_at  | ---  | ---   | ---   |
| 214472_at    | 3013 /// 8350 /// 8351 ///<br>8352 /// 8353 /// 8354 ///<br>8355 /// 8356 /// 8357 ///<br>8358 / | HIST1H2AD ///<br>HIST1H3A ///<br>HIST1H3B ///<br>HIST1H3C ///<br>HIST1H3D ///<br>HIST1H3E ///<br>HIST1H3F ///<br>HIST1H3G ///<br>HIST1H3H ///<br>HIST1H3I ///<br>HIST1H3J | histone cluster 1, H2ad ///<br>histone cluster 1, H3a ///<br>histone cluster 1, H3b /// histo |
| 225647_s_at  | 1075   | CTSC  | cathepsin C   |
| 1559977_a_at | 284723   | SLC25A34  | solute carrier family 25,<br>member 34  |
| 211347_at    | 8555   | CDC14B  | CDC14 cell division cycle 14<br>homolog B (S. cerevisiae)                                     |
| 1558208_at   | ---  | ---   | ---   |
| 227570_at    | 144110   | TMEM86A   | transmembrane protein 86A   |
| 227492_at    | 100506658 /// 647859   | LOC647859 /// OCLN  | occludin pseudogene ///<br>occludin   |
| 1558778_s_at | 57496  | MKL2  | MKL/myocardin-like 2  |
| 31637_s_at   | 7067 /// 9572  | NR1D1 /// THRA  | nuclear receptor subfamily 1,<br>group D, member 1 /// thyroid<br>hormone receptor, alpha     |
| 229190_at    | 100507376  | LOC100507376  | uncharacterized<br>LOC100507376   |
| 236188_s_at  | 4676   | NAP1L4  | Nucleosome assembly protein<br>1-like 4   |
| 212503_s_at  | 22982  | DIP2C   | DIP2 disco-interacting protein 2<br>homolog C (Drosophila)                                    |
| 204760_s_at  | 7067 /// 9572  | NR1D1 /// THRA  | nuclear receptor subfamily 1,<br>group D, member 1 /// thyroid<br>hormone receptor, alpha     |
| 212099_at    | 388  | RHOB  | ras homolog family member B   |
| 214873_at    | 91355  | LRP5L   | low density lipoprotein receptor-<br>related protein 5-like                                   |
| 228181_at    | 7779   | SLC30A1   | solute carrier family 30 (zinc<br>transporter), member 1                                      |
| 212763_at    | 23271  | CAMSAP2   | calmodulin regulated spectrin-<br>associated protein family,<br>member 2                      |
| 226285_at    | 4076   | CAPRIN1   | cell cycle associated protein 1   |
| 213567_at    | 3840   | KPNA4   | karyopherin alpha 4 (importin<br>alpha 3)   |
| 203927_at    | 4794   | NFKBIE  | nuclear factor of kappa light<br>polypeptide gene enhancer in<br>B-cells inhibitor, epsilon   |
| 208523_x_at  | 8339 /// 8343 /// 8344 ///<br>8346 /// 8347  | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI   | histone cluster 1, H2bc ///<br>histone cluster 1, H2be ///<br>histone cluster 1, H2bf /// his |
| 219389_at    | 55061  | SUSD4   | sushi domain containing 4   |
| 202329_at    | 1445   | CSK   | c-src tyrosine kinase   |
| 238523_at    | 79786  | KLHL36  | kelch-like 36 (Drosophila)  |
| 1565016_at   | 3276   | PRMT1   | protein arginine<br>methyltransferase 1   |
| 226409_at    | 128637   | TBC1D20   | TBC1 domain family, member<br>20  |

|             |   |   |   |
|-------------|---|---|---|
| 229926_at   | 100500850                                   | MIR3682   | microRNA 3682   |
| 208527_x_at | 8339 /// 8343 /// 8344 ///<br>8346 /// 8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | histone cluster 1, H2bc ///<br>histone cluster 1, H2be ///<br>histone cluster 1, H2bf /// his |
| 223598_at   | 5887  | RAD23B  | RAD23 homolog B (S.<br>cerevisiae)  |
| 243797_at   | 9262  | STK17B  | serine/threonine kinase 17b   |
| 203317_at   | 23550                                       | PSD4  | pleckstrin and Sec7 domain<br>containing 4  |
| 230965_at   | 9099  | USP2  | ubiquitin specific peptidase 2  |
| 208490_x_at | 8339 /// 8343 /// 8344 ///<br>8346 /// 8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | histone cluster 1, H2bc ///<br>histone cluster 1, H2be ///<br>histone cluster 1, H2bf /// his |
| 235514_at   | 151516                                      | ASPRV1  | aspartic peptidase, retroviral-<br>like 1   |
| 209098_s_at | 182   | JAG1  | jagged 1  |
| 1554229_at  | 153222                                      | CREBRF  | CREB3 regulatory factor   |
| 209398_at   | 3006  | HIST1H1C  | histone cluster 1, H1c  |
| 202629_at   | 10513                                       | APPBP2  | amyloid beta precursor protein<br>(cytoplasmic tail) binding<br>protein 2                     |
| 203428_s_at | 25842                                       | ASF1A   | ASF1 anti-silencing function 1<br>homolog A (S. cerevisiae)                                   |
| 238005_s_at | 25942                                       | SIN3A   | SIN3 transcription regulator<br>homolog A (yeast)   |
| 214455_at   | 8339 /// 8343 /// 8344 ///<br>8346 /// 8347 | HIST1H2BC ///<br>HIST1H2BE ///<br>HIST1H2BF ///<br>HIST1H2BG ///<br>HIST1H2BI | histone cluster 1, H2bc ///<br>histone cluster 1, H2be ///<br>histone cluster 1, H2bf /// his |
| 214073_at   | 2017  | CTTN  | cortactin   |
| 203140_at   | 604   | BCL6  | B-cell CLL/lymphoma 6   |
| 232150_at   | ---   | ---   | ---   |
| 208546_x_at | 8345  | HIST1H2BH   | histone cluster 1, H2bh   |
| 243446_at   | 84962                                       | AJUBA   | ajuba LIM protein   |
| 236207_at   | 6744  | SSFA2   | sperm specific antigen 2  |
| 212016_s_at | 5725  | PTBP1   | polypyrimidine tract binding<br>protein 1   |
| 232311_at   | 567   | B2M   | Beta-2-microglobulin  |
| 219711_at   | 54807                                       | ZNF586  | zinc finger protein 586   |
| 208579_x_at | 54145 /// 85236                             | H2BFS ///<br>HIST1H2BK  | H2B histone family, member S<br>(pseudogene) /// histone cluster<br>1, H2bk                   |
| 239493_at   | 6129  | RPL7  | ribosomal protein L7  |
| 214074_s_at | 2017  | CTTN  | cortactin   |
| 228091_at   | 55014                                       | STX17   | syntaxin 17   |
| 234331_s_at | 151354                                      | FAM84A  | family with sequence similarity<br>84, member A   |
| 212372_at   | 4628  | MYH10   | myosin, heavy chain 10, non-<br>muscle  |

### 청구항 13

삭제

### 청구항 14

삭제

### 청구항 15

삭제

### 청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

## 청구항 49

삭제

## 청구항 50

삭제

## 청구항 51

삭제

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 건강한 대상자 또는 다른 질병을 갖는 환자로부터 획득한 인간 성장기털에 생체 외에서 카르복시아미도트리아졸 오로트산 (CTO)에 대한 반응에 있어 분자 약역학 시장의 평가에 대한 것이다. CTO는 항종양성 활성을 갖는 구강으로 활성인 제제로, 비-전압 조작된  $Ca^{2+}$  채널을 억제하여, 세포 안으로  $Ca^{2+}$  유입과 세포질 내 저장으로부터  $Ca^{2+}$  유리 양자를 차단하고 칼슘-매개 신호 전달의 파과와, AKT, MEK-ERK, 또는 Ber-Abl을 포함하는 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 신호화, 다중 티로신 키나제 신호화의 억제를 초래한다. 보다 자세하게는, 본 발명은 실험실 내에서 생체 외 배양된 인간 성장기털에 부가될 때 또는 환자에게 투여된 CTO에 대한 반응의 전사 평가에 의해 전반적인 신호화 산물의 분자 약동학적 바이오마커의 평가에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 작금에 새로운 암 약물의 개발은 이들이 빼앗는 신호 전달 경로의 명료화와 약성을 재촉하는 유전자의 동정에 기초되어 진다. 거대한 진보가 종양 성장을 재촉하는 신호화 경로와 결정적 분자로 방해하도록 디자인된 표적 치료법을 개발하기 위해 소분자 키나제 억제제의 영역에서 이루어져 왔는데, 예를 들어 Imatinib® (BCR-ABL), Gefitinib® (EGFR), Erlotinib® (EGFR) 및 예비임상 및 임상적 개발 하에 있는 많은 기타 제제가 있다. 표적 치료법의 효과를 최적화하기 위해 표적 잠재성 및 분자 선택성에 대해서뿐만 아니라 약동학 및 대사적 특성에 초점을 맞추는 것이 중요하다. 「Collin, I and Workman, Cancer Signal Transduction Therapy, I; 3-23 (2006)」. 키나제 억제제의 임상적 개발에 있어서, 분자 의존성을 예측하고 이에 의해 특정한 제제로부터 개인화된 의약으로부터 유익하게 되는 환자와 전개하는 약물 내성의 문제를 동정하기 위한 분석법을 개발하여 강력하고 유익한 바이오마커를 개발하는 것이 중요하다.

[0003] 분자 치료법의 개발이 직면한 또 다른 도전은 약물 내성의 전개를 방지하고자 또는 중성화하는 것뿐만 아니라 몇 가지 비정상에 의해 구동된 암을 극복하기 위해 몇몇 종양 표적을 억제하기 위한 필요성일 것이다. 몇몇 경우에 있어서, 약물에 대한 내성은 약물의 민간성과 유효성과 충돌하는 종양 미시-환경에서 분자의 증가된 산물 (예를 들어, 사이토키아제, 칼슘 채널 신호화, 또는 분자 신호화)에 연계되어 질 것이다. 따라서, 가장 이성적으로 고려되더라도 약물 분자는 약물이 그의 표적이 도달하는 것을 결코 허용하지 않거나 약물 분자에 대해 피드백 메커니즘을 촉발하는 종양의 대사적 특징 또는 그의 의도된 표적으로부터 돌연변이적 변화 다운스트림 때문에 실패할 것이다.

[0004] 약물 내성을 극복하기 위한 현재로 사용되는 몇 가지 방법이 있다. 하나는 특정한 암의 분자의 구성에 따라 디자인된 고도로 표적화된 제제 콕테일의 사용이다. 또 다른 접근법은 다중-표적화된 키나제 억제제 (예를 들어 Sorafenib®)를 사용하는 것이다. 부가적인 전략은 악성화에 있어 많은 종양 플레이어와 경로를 조절하는 몇몇 키나제류의 억제제, 예를 들어 히스톤 디아세틸라제 (HDAC) 및 HSP90 분자의 샤프론의 억제제의 사용이다. 「Garon E.B, et al, Mol Cancer Ther., 12: 890-900 (2013); and Witi O t al, Cancer Letters 277: 8-21 (2009)」.

[0005] 특정한 암을 촉진하는 종양 마커에 대한 표적화된 약물의 스크리닝 및 구조-기제 디자인은 현재 예비 임상 및 임상적 연구를 위해 빠른 속도로 표적화된 약물을 전달하는 것이다. 그러나, 중요한 종양 억제 단백질이 정상 세포질 기능의 게이트키퍼로 될 수 없도록 하는 인자를 보다 잘 이해하기 위해 정상 세포의 신호화 경로를 연구하는 것이 필요하다. 이들 종양 억제 단백질이 어떻게 스트레스 신호에 반응하여 이들의 정상 신호화의 손실을 방지하기 위해 조절되어 질 수 있는가를 보다 잘 이해하는 것이 요구된다.

- [0006] 보다 특별하게는, 성장 및 증식을 조절하기 위한 게이트 키퍼로서의 이들의 역할을 고양하기 위해 또는 다중 신호화 경로를 통합하기 위해 정상 세포를 보조할 수 있는 약물을 개발하는 것이 중요하다. 예를 들어, P53 전사 인자는 다중 세포질 조직에서 세포질 운명의 게이트 키퍼로서 작용하는 주요한 종양 억제 단백질이다. P53은 다양한 스트레스 신호에 반응하여 활성화되고 그리고 P53 표적 유전자의 트랜스 활성화를 포함하는 경로를 통해 세포 주기 어레스트, 노화 또는 어팍토시스를 촉발한다. 「Stambolie V et al., Mol Cell: 317- 325 (2001)」. 유전적 통합의 이 보편적인 보호는 그러나 많은 인간의 암에서 손상되어 진다. 새로운 패러다임은 정상 세포 주기, 성장 및 증식을 유지하는 정확한 분자의 신호화를 표적하는 제제를 개발하는 것이다.
- [0007] 따라서, 조합 치료의 합리적인 선정과 개발은 극단적으로 도전으로 되고 그리고 정상 세포 및 암 세포에서 p53 전사 인자 및 PTEN의 종양 억제 신호화 경로를 고양할뿐만 아니라 주어진 경로의 봉쇄에 의해 적용하는 피드백 루프의 이해와 함께, 분자의 비정상 특별하게는 암의 인식에 기초된 표적 약물 및/또는 화학치료 제제의 조합의 개발이 필요하다.
- [0008] 카르복시아미도트리아졸(CAI)의 오로트산 염인, 카르복시아미도트리아졸 오로트산 (CTO)은 수용체-조작 칼슘 채널-매개 칼슘 유입의 억제제이고, 그리고 인간 교아종 세포를 포함하는 몇 가지 인간 암 세포 라인에서 항-증식적 및 항-침습적 기능을 가지는 것으로 여겨진다. 「Ge S et al., Clin Cancer Res 6: 1248-1254 (2000)」. 이차 메신저로서 칼슘 유동을 방해함에 의해, CAI는 아라키돈산과 그의 대사산물; 질소 산화물 유리; 이노시톨 인산염의 생성; 및 트립신 인산화를 포함하는 칼슘-민감성 신호 변환 경로를 억제할 수 있다. 「Kohn E C et al, Cancer Res 52:3208-3212(1992); Kohn E C et al., Froe Na l Acad Sci 92: 1307-1311 (1995); Feider CF et al, J Pharmacol Exp Therap 257: 967-971(1990); Hupe DJ et al., J Biol Chero 266: 10136-10142( 1991); Mignen O et al., J Cell Sc 118: 5615-5623 (2005); and Enfissi E et al., Cell Calcium 36; 459-467 (2004)」. CAI는 세포질 단백질 STATS 및 CrkL의 인산화를 억제하고, 그리고 BCR-ABL을 하방-제어함에 의해 이마티니브 메슬레이트-내성 만성 골수성백혈병 세포에서 어팍토시스를 유도한다 (Alessandro et al., PLOS 7: 1-13 (2012)).
- [0009] 임상적 연구(NCT01107522)에서, 다른 종양 타입을 가지고 그리고 다른 유전적 돌연변이를 갖는 암 환자에 있어 단독으로 주어진 CTO는 안정하고 그리고 최대 내성 복용량을 결정함이 없이 내성이 있었고, 그리고 CTO 치료는 암에 있어 종양 수축을 보여주는 부분적 반응 또는 안정한 질병에 반응하고 입증됨을 초래하였다. 따라서 막대한 노력은 다른 종류의 암에서 분자 표적에 대해 조합적 요법을 디자인하기 위해 CTO의 산물을 신호화하는 분자의 약역학 바이오마커의 개발에 대한 것이다. 종양에서 경로 활성화를 평가하기 위한 현행 방법은 공지된 종양 형성 유전자 또는 공지된 종양 억제자인 약물 표적의 평가를 포함한다. 그러나, 일 경로는 다중의 점에서 활성화될 수 있어, 단지 공지된 암 관련 유전자를 평가함에 의해 경로 활성화를 시금하는 것은 실현 가능하지 않다.
- [0010] 따라서, 다중 키나제, 티로신 키나제 및 칼슘 신호 전달 경로의 신호화에 대한 그의 효과의 관점에서 CTO의 완전한 분자의 시그니처를 개발하는 것이 중요하다. 본 발명은 생체 내에서 또는 실험실 내에서 환자로부터 또는 건강한 대상자로부터 얻어진 성장기털과 같은 인간 세포 또는 조직에 CTO 처리 반응하는 분자의 약역학 마커의 반응의 평가에 관한 것이다.
- [0011] 생체 내 모델에서, 성장기털은 CTO를 환자에게 복용하기 전에 그리고 치료적 양의 매일 복용량의 CTO가 주어진 후 다른 시점에서 얻어진다. 환자의 임상적 상태 및 CAI의 혈액 준위가 이 기간 동안 모니터링되어 진다.
- [0012] 실험실 내 모델에서, 성장기털은 처리되지 않은 대상자로부터 얻어지고 털은 치료적 유효성을 위해 필요로 되는 복용량의 범위로 되는 CTO의 다른 복용량으로 생체 외에서 배양 처리된다.
- [0013] 양자의 모델에서, RNA는 성장기털의 말단 구근에서 추출되고, cDNA는 그런 다음 RNA로부터 제작되어 지고 그리고 구근의 전사의 또는 유전자 발현 준위가 마이크로어레이 분석에 의해 또는 정량적 PCR (qPCR)에 의해 결정되어 진다. 생물적 정보 분석이 그런 다음 수행되어 성장기털에서 CTO 유도된 유전자 발현 변화를 동정한다. 이러한 프로토콜은 또한 건강한 대상자나 환자로부터 얻어진 성장기털 이외의 조직에도 적용될 수 있다.
- [0014] 따라서, 본 발명은 실험실 내에서 mRNA 및 단백질 발현 준위의 영향을 연구하기 위해 발모 바이오마커 분석의 사용을 자세하게 기술한다. 뽑은 두발은 CTO로 처리의 직접적인 반응을 평가하기 위한 이상적인 대용물이다. 고도로 혈관화된 모낭은 노출의 시간 내에서 반응할 수 있다. 이 혈관화, 이들의 상피의 특성과 빠른 증식율이 주어지면, 뽑힌 모의 기초와 외부 뿌리 초에서 모 구근 내 세포는 고형 종양에 대한 아주 관련된 대용물 마커 조직이다. 고도로 혈관화된 모낭은 노출의 시간 내에 약물 처리에 대해 반응할 수 있다. 생체정보의 분석이 털에서 약물-유도 변화를 동정하기 위해 수행되어 진다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

- [0015] 본 발명은 생체 내에서 또는 실험실 내에서, 생체 외에서 배양된 인간 성장기털에 주어진 CTO에 반응하는 다중 신호화 경로의 분자 약역학적 바이오마커의 평가에 관한 것이다. 환자에 있어 치료학적으로 달성되어 진 카르복시아미도트리아졸 (CAI)의 준위에 동등한 다른 복용량의 CTO로 치료에 대한 반응에 관한 상업적으로 이용할 수 있는 뽑힌 털 분자 플랫폼 어레이(Episiem Ltd, Manchester, UK.)를 사용하여, 종양학 및 기타 치료적 영역에서 세포질 내 신호화 경로를 표적화하는 것을 시험하는 것이 평가되어 진다.
- [0016] 따라서, 본 발명은 대상자로부터 뽑힌 모발을 사용하였고, 성장기털의 말단 구근으로부터 RNA를 추출하였고, RNA로부터 c-DNA를 제작하였고, 마이크로어레이 분석 또는 정량적 PCR (qPCR)에 의해 유전자 발현 준위를 결정하였고, 그리고 CTO 및 기타 약물, 예를 들어, Tarceva® (EGFR 억제제) 또는 BEZ235 (PI3K 억제제)에 대한 약물 유도 유전자 발현 변화를 동정하기 위해 생체 정보의 분석을 수행하였다.
- [0017] 본 발명은 암 또는 다른 질병을 갖거나 가지지 않은 인간 대상자로부터 생체 외에서 배양된 인간 성장기털에 CTO에 대한 반응의 전사적 평가에 의한 신호화 산물의 분자 약역학 바이오마커의 개발에 대한 것이다. CTO 노출의 분자의 약동학적 바이오마커는 RAS, GFS (PI3K.PBK TOR), EK, HDAC, NOTCH, WNT- $\beta$  catenin, HSP90, EGFR, F5.1 CAIIPA. CAI ex vivo 칼슘 신호화 비-전압 의존성, 칼슘 신호화 전 유전자. 생체 외 칼슘 신호화, 규범적 칼슘 신호화, 생체 외 규범적 칼슘. 칼슘 전 유전자 비-전압 의존성, EGR1, PTEN, TGFp, CEACAML 또는 Dystonin을 포함한다.

### 과제의 해결 수단

- [0018] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 치료에 반응한 RAS 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0019] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 치료에 반응한 GFS 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0020] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 치료에 반응한 MEK 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0021] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 치료에 반응한 HDAC 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0022] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 치료에 반응한 NOTCH 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0023] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 치료에 반응한 WNT- $\beta$  경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0024] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 치료에 반응한 HSP90 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0025] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 치료에 반응한 EGFR 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0026] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 치료에 반응한 P53 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0027] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 치료에 반응한 비-전압 의존성 칼슘 신호화와 연계된 유전자를 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0028] 자세하게는, 본 발명은 CTO에 반응한 약역학 마커로서 CAI 정교한 경로 분석, 생체 외 CAI 경로, 칼슘 신호화 경로 및 규범적 칼슘 신호화 경로의 시그니처 스코어를 제공한다.
- [0029] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 치료에 반응한 EGR1 경로 시그니처를 상향 조정하는 방법을 제공한다.
- [0030] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 치료에 반응한 PTEN 경로 시그니처를 상향 조정하는 방법을 제공한다.
- [0031] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 치료에 반응한 TGF- $\beta$  경로 시그니처를 유도하는 방법을 제공한다.
- [0032] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 치료에 반응한 CEACAM1 경로를 하향 조정하는 방법을 제공한다.
- [0033] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 치료에 반응한 다이스토닌 경로를 하향 조정하는 방법을 제공한다.
- [0034] 본 발명은 또한 처리된 포유동물로부터 생체 외에서 배양된 성장기털에 CTO에 반응한 신호화 산물의 분자의 약역학 바이오마커를 모니터링함에 의해 EGFR, MEK, VEGF, HDAC, HSP90, ERK, BCK-ABL, p53, ERG1, CEACAM1, 다



이스트닌 또는 비-전압 의존성 칼슘 신호화와 유전자 조합을 포함하는 하나 또는 그 이상의 유전자 시그니처를 제어하면서, 민감성과 유효성은 개선하고 그리고 독성은 감소하도록 CTO 또는 조합된 기타 제제를 포함하는 약학적 조성물에 대한 것이다.

[0035] 더욱 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 EGFR, MEK, VEGF, HDAC, HSP90, ERK, BCK-ABL, p53, ERG1, CEACAM1, 다이스토닌 또는 비-전압 의존성 칼슘 신호화와 유전자 조합을 포함하는 하나 또는 그 이상의 유전자 시그니처의 제어가 증상의 병리학이나 증상을 방지, 억제 또는 개선하는 포유동물에 있어서 증상을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하고, 이 방법은 단독 치료법으로서 또는 조합적 치료법으로서 치료학적으로 유효한 양의 CTO의 투여를 포함하고, 처리된 포유동물로부터 생체 외에서 배양된 성장기털에 CTO에 반응한 신호화 산물의 분자의 약역학 바이오마커를 모니터링하는 것을 포함한다.

[0036] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 대상자에 있어 증식적 증상을 방지하거나 또는 치료하는 방법을 제공하고, 이 방법은 단독으로 또는 다른 제제와 조합하여 치료학적으로 유효한 양의 CTO의 투여를 포함하고, 그리고 처리된 포유동물로부터 생체 외에서 배양된 성장기털에 CTO에 반응한 신호화 산물의 분자의 약역학 바이오마커를 모니터링하는 것을 포함한다. 유전자 발현 패턴은 다른 조직에서 확립될 수 있고 뿐만 아니라 다른 질병 상태에서 조직 사이에서 구분을 위해 또는 하나 또는 그 이상의 치료법에 반응한 암과 같은 질환의 예후를 예측하기 위해 확립될 수 있다. 또 다른 패턴은 유전자 발현 패턴에 기초한 특정하고 커스터마이징된 제형을 디자인하기 위해 약역학의 플랫폼을 개발하는 것이다.

[0037] 본 발명은 처리된 약물에 의해 차단된 소정의 경로의 차단에 의해 적용하는 피드백 루프의 것과, 치료 결과를 최적화하기 위해 억제 유전자를 유도하는 몇몇 경우에 있어서 뿐만 아니라 질병을 개시하는 분자 표적의 지속적인 억제를 유지하기 위해 어떻게 이들 피드백 루프가 방지되어 질 수 있는가를 이해함과 함께, CTO가 질병 또는 암을 구성하는 분자로 구성되어 지는 다른 표적화된 분자와 조합되어 질 수 있다는 것을 이해함과 함께, 분자의 비정상 특히 질병이나 암의 인식에 기초된 조합 치료의 합리적 선정과 개발에 대한 패턴을 제공한다.

[0038] 본 발명은 몇몇 비정상에 의해 구동된 암을 극복하기 위해서뿐만 아니라 CTO 및 조심스럽게 채택된 조합 약물에 반응한 신호화 산물의 약역학 바이오마커를 모니터링함에 의해, 생체 외에서 배양된 성장기털을 전사적 분석에 의해 약물 내성의 전개를 방지하거나 중화하기 위해 CTO로 몇몇 종양 표적을 억제하는 조합적 약물 요법을 개발하는 방법으로 전이를 제공한다. 몇몇 표적화된 약물 콕테일을 사용한 현행 복합-약물학 접근법은 성공적이지 않고 그리고 이 콕테일 내 약물의 누적적 독성에 기인한 새로운 문제를 제시하고 있다.

[0039] 본 발명의 중요한 실시형태는 머리카락 샘플로부터 15-20 유전자 mRNA 발현 시그니처의 판별의 개발이고 그리고 치료되지 않은 및 치료된 환자로부터 두발에서 분화적으로 발현된 유전자를 동정하기 위해 아피메트릭스 어레이 데이터에 의해 환자로부터 발생된 cDNA 샘플 상에 이것을 전개한다.

[0040] 본 교시의 이들 및 기타 특징이 여기에 제시되어 진다.

### 도면의 간단한 설명

[0041] 도 1a는 두발로부터 성장기털 모음; 단지 24시간 동안 BEZ235 (PI3K 억제제) 및 Tarceva® (EGFR 억제제)의 참고 복용량 및 CTO의 다른 복용량에 대해 8 및 24시간 동안 머리카락의 생체 외 배양; RNA 분리 및 질 제어; Epistem GentRx cDNA 증식; 5HNVs 동안 모든 질 제어를 통과하는 cDNA의 선정; 샘플 라벨링과 마이크로어레이 하이브리드화; 및 참고 데이터베이스를 사용한 생체 정보적 분석을 포함하는, 뽑힌 머리카락 바이오마커 플랫폼 (Epistem, Ltd, Manchester, UK)의 다른 단계를 도시한다.

도 1b는 단지 24시간 동안 1 복용량의 BEZ235 (PI3K 억제제) 및 Tarceva® (EGFR 억제제)에 대해 그리고 8 및 24시간에서 CTO의 다른 복용량에 반응한 모든 대비에 대해 전사 반응의 결과의 ANOVA 분석을 기술한다.

도 2a는 EGFRi, MEKi, HSP90i, 비-전압 의존성 CAI 관련 칼슘 신호화. HDACi, GF 및 RAS, WNT/ $\beta$ -카테닌으로 가장 낮은 억제에 대해 가장 강력한 것은 24hr에 억제하고 그리고 P13Ki, P13K/mTOR, NOTCH/GSI에 대해 활성화가 감지되지 않았다는 것으로 출발하는 11 다른 시그니처에 대해 8hr 및 24hr 기간에서 다변량 시그니처에 대한 CTO의 다른 복용량의 결과를 도시한다. 중요하기로, P53이 유도되었고 그리고 F53 안정화가 특별하게 24hr에서 인지되었다.

도 2b는 연구된 13 다른 시그니처를 리스트한다.

도 3a는 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 RAS 경로에 대한 시그니처



스코어를 도식한다.

도 3b는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 성장 인자 시그니처 (GFS) 경로에 대한 시그니처 스코어를 도식한다.

도 3c는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 P13K 경로에 대한 시그니처 스코어를 도식한다.

도 3d는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 P13K/mTOR 경로에 대한 시그니처 스코어를 도식한다.

도 3e는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 MEK 경로에 대한 시그니처 스코어를 도식한다.

도 4a는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 HDAC 경로에 대한 시그니처 스코어를 도식한다.

도 4b는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 NOTCH 경로에 대한 시그니처 스코어를 도식한다.

도 4c는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 WNT  $\beta$ -카테닌 경로에 대한 시그니처 스코어를 도식한다.

도 4d는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 HSP90 경로에 대한 시그니처 스코어를 도식한다.

도 4e는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 EGFR 경로에 대한 시그니처 스코어를 도식한다.

도 4f는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 P53 경로에 대한 시그니처 스코어를 도식한다.

도 5a는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 CAI IPA 경로에 대한 시그니처 스코어를 도식한다. CAI에 의해 영향을 받은 유전자에 대해 진정한 경로 분석(IPA) (Ingenuity Systems, Redwood City, CA)을 사용하여, 10  $\mu$ M에서를 제외하고 CTO 처리에 반응한 CAI 시그니처의 얼마간의 억제제가 관찰되었다. 정보적 유전자를 선택하고 그리고 변화의 방향을 결정하기 위해, CTO 데이터 세트에서 FDA <0.05 및 1.5FC에 대해 29 유전자가 IPA로부터 여과될 때, 14 유전자 세트가 얻어졌다.

도 5b는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 CAI 생체 외 경로에 대한 시그니처 스코어를 도식한다. 변화 정보의 조직 특이성 방향으로, IPA CAI 리스트의 강력한 복용량의 의존성 억제제가 관찰되었다.

도 5c는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 칼슘 신호화 경로에 대한 시그니처 스코어를 도식한다. 비-전압 의존성 칼슘 신호화 유전자가 문헌에 있는 데이터셋으로부터 동정되어 제어에 대해 고지한다.

도 5d는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 모든 유전자 경로에 대한 칼슘 신호화에 대해 시그니처 스코어를 도식한다. 모든 유전자에 대한 예측된 제어 방향이 동정되었다.

도 5e는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 칼슘 신호화 경로에 대한 시그니처 스코어를 도식한다. ANOVA가 정보적 유전자(FDR <0,05 및 1.5 FC)를 여과하기 위해 사용되었다.

비-전압 의존성 칼슘 유전자의 강력한 억제가 문헌 결정 제어와 ANOVA 결정 세트 양자에서 CTO 처리를 통해 인지되었다.

도 6a는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 칼슘 신호화의 제어를 예측하기 위해 KEGG 칼슘 신호화 및 IPA를 사용하여 규범적 칼슘 신호화에 대한 시그니처 스코어를 도식한다.

도 6b는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CT0에 반응한 제어를 예측하기 위해 KEGG 칼슘 신호화 및 IPA를 사용하여 생체 외에서 규범적 칼슘 신호화에 대한 시그니처 스코어를 도출한다. 역제는 단지 6/78 규범적 경로 유전자에 대해서만 인지되었다.

도 7a는 CAI 시그니처 (도 5b) 및 비-전압 의존성 (NVD) 유전자 세트 (도 5c) 양자에 대해 ANOVA 여과 유전자 세트의 혼성 후 모든 신호화 유전자에 대한 시그니처 스코어를 도출한다.

도 7b는 시그니처 뷰 및 PCA 양자에 의해 다른 CT0 복용량을 분리할 수 있는 31 CAI/칼슘 관련 유전자의 패널에서 결과를 도출한다.

도 8은 EGR1 신호화 경로를 도출한다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 본 발명은 비-전압 작동  $Ca^{2+}$  채널을 억제하여, 세포 안으로  $Ca^{2+}$  유입과 세포질 내 저장으로부터  $Ca^{2+}$  해리 양자를 억제하고 그리고 AKT, MEK- ERK, 또는 BCR-ABL을 포함하는 다중 티로신 키나제 신호화, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 신호화의 억제 및 칼슘-매개 신호 전달의 파괴를 초래하는, 항종양성 활성을 갖는 구강으로 활성인 제제인 카르복시아미도트리아졸 오로트산 (CTO)에 관한 것이다. 보다 자세하게는, 본 발명은 생체 외에서 배양된 인간 성장기질의 생체 내 및 실험실 내 배양에서 CTO에 반응의 전사적 평가에 의해 신호화 산물의 분자의 약역학 바이오마커의 평가에 관한 것이다. 성장기질은 다양한 복용량의 CTO 처리가 주어진 대상자로부터 다른 시점에 얻어진다. 이것은 환자에 있어 CTO의 임상적 시도에서 사용된 접근법이다. 대안적으로, 성장기질은 처리되지 않은 대상자로부터 얻어지고 그리고 털은 실험실 내에서 다양한 복용량의 CTO로 처리되는데 - 이 접근법은 흡수 및 전달의 생리학적 증상으로 되지 않고 그리고 선택되어 진다.

[0043] 암 생물학과 인간 계통의 이해는 종양 성장을 재촉하는 결정적 분자 및 신호화 경로를 방해하고 그리고 결과를 개선하기 위해 징후를 억제하도록 디자인된 표적 치료법의 새로운 분류의 개발로 이끈다. 이것은 특히 다수의 승인된 치료법에 기인된 중요한 또는 종양학 치료법, 많은 현행 치료에 대한 낮은 반응성 및 내성 및 최적의 재단된 치료법의 임상적 중요성이다. 세포 독성 화학요법 제제의 한계를 개선하기 위해, 종양학에서 약물 디자인에 대한 현행 접근법은 종양 성장과 생존에 대해 중요한 특정한 세로 신호화 경로를 조절하는데 목적을 둔다. 암 세포에 있어서, 이들 경로는 제어가 없어지게 되어 이상 신호화, 어팍토시스의 억제, 증가된 전이 및 증가된 세포 증식을 초래한다.

[0044] 비록 정상 세포가 조절된 성장 및 증식을 위해 다중 신호화 경로를 합체하지만, 종양은 하나 또는 둘의 종양 유전자 경로의 활성화에 극히 의존하는 것으로 여겨진다. 불행하게도, 새로운 항암 치료법을 개발하는데 대한 초점은 조절 하에서 정상 세포에서 조절된 성장 또는 증식을 유지하는 다중 신호화 경로를 유도하는 것에 대한 것이 아니다. 대신에, 이상 신호화 경로의 구성요소가 새로운 항암 치료법에 대한 매력적인 선택적인 표적으로 된다. 특정한 종양 경로에 의해 구동된 종양을 갖는 환자가 이들 경로를 표적으로 하는 치료법에 반응할 것이라는 것은 논리적인 것으로 여겨진다. 그러나, 하나의 경로가 다중점에서 활성화되어 질 수 있고 그리고 공지된 암 관련 유전자를 평가함에 의해 경로 활성화를 시금하는 것이 항상 실현가능한 것은 아니다. 예를 들어, 포스파티딜리노시톨 3-키나제 (POK) 경로를 통한 신호화는 수용체 티로신 키나제를 통해 다중 성장 인자에 의해 활성화되어 지고 그리고 세포 성장과 생존의 전이적 잠재성, 및 유전자 증식 및/또는 바이 패스 또는 새로운 돌연변이를 통한 약물 내성을 포함하는 복수의 과정에 영향을 준다. 많은 제약 회사가 하나 또는 그 이상의 신호화 경로의 특정한 억제제를 개발하고 있고 그리고 다중의 종양 형성 경로를 억제하기 위해 몇몇의 특정한 억제제의 조합을 제안하고 있다. 그러나, 표적 치료법으로부터 전반적인 이점에 대한 주요한 제한은 약물 내성의 개발이다. 내성은 억제제에 대해 비민감성 약물 표적을 부여하거나 또는 암세포가 그런 다음 표적화되어 진 경로에 대한 의존성이 변화할 때 돌연변이 때문에 발생할 수 있다. 제일 실시예에 있어서, 내성은 이마티니브에 내성을 부여하는 BCR-ABL 돌연변이체에 대해 효과적인 다사티니브 및 니로티니브의 예에서와 같이, 내성-관련 변이주를 효과적으로 억제하는 새로운 약물을 개발함에 의해 극복될 수 있다. 제이의 접근법은 동시적으로 다중 신호화 경로를 표적화하는 것이고, 그리고 따라서 다른 중요한 경로, 예를 들어 미토젠-활성화 단백질(MAP)-세포질 외 신호 조절 키나제 (ERK)의 억제제, P13 키나제의 억제제를 갖는 키나제를 조합에 대한 그의 의존성을 변화함으로써 암을 예방한다. 제삼의 접근법은 어팍토시스로부터 종양 세포를 보호하는 다운스트림 단백질을 동시적으로 표적화하는 표적 치료법의 유효성을 고양하는 것이다.

[0045] 그러나, 그 각각이 다중의 종양 경로를 조절할 수 있는 분자를 개발하는 새로운 접근법이 약물 내성과 심각한 독성 양자를 방지하기 위한 보다 양호한 접근법이 될 것이다. 이것은 분자를 디자인하기 위한 보다 어려운 접근

법이 될 것이지만, 다중 종양 경로를 조정할 수 있는 분자를 개발하는 이 접근법은 비효과적이고 수용될 수 없는 전략으로 간주되어 진다. 여전히, 내성 및 독성을 방지할 뿐만 아니라 몇몇 분자의 비정상화에 의해 구동되어 진 암을 극복하기 위해 몇몇 종양 표적을 억제하기 위한 아마 가능한 최상의 방법은 다중의 종양 경로를 조정 및/또는 공지된 종양 억제제를 유도하는 분자를 개발하는 것이다.

[0046] 다수의 유전자의 발현을 조절하는 분자를 사용함에 의해 그리고 이들 다수의 유전자로부터 발현 데이터를 통합함에 의해, 유전자 발현 시그니처의 정량적 분석이 가능할 것이다. 경로 활성화 및/또는 불활성화에 대한 이들 유전자 발현 시그니처는 i) 성장기틸과 같은 대리 마커 또는 종양에 있어 약물 유도된 경로 억제를 관찰하기 위해 약역학 바이오마커, ii) 높은 준위의 특정한 경로를 갖는 종양을 동정하기 위한 진단 바이오마커; 및 유효성 또는 예방의 조기 관독을 얻기 위한 조기 유효성 바이오마커로서 사용될 수 있다.

[0047] 카르복시아미도트리아졸(CAI)의 오로트산 염인, 카르복시아미도트리아졸 오로트산 (CTO)은 수용체-조작 칼슘 채널-매개 칼슘 유입의 억제제이고, 그리고 인간 교아종 세포를 포함하는 몇 가지 인간 암 세포 라인에서 항-증식적 및 항-침습적 기능을 가지는 것으로 여겨진다 (Fiorio Fla et al, 2008; Ge et al 2000). 이차 메신저로서 칼슘 유동을 방해함에 의해, CAI는 아라키돈산과 그의 대사산물; 질소 산화물 유리; 이노시톨 인산염의 생성; 및 트립신 인산화를 포함하는 칼슘-민감성 신호 변환 경로를 억제할 수 있다(Ge et al, 2000; Kohn et al, 1992). CAI는 세포질 단백질 STATS 및 Crkl의 인산화를 억제하고, 그리고 bcr-abl을 하방-제어함에 의해 이마티니브 메실레이트-내성 만성 골수성백혈병 세포에서 어팍토시스를 유도한다(Aiessandro et al, 2008).

[0048] 따라서 막대한 노력은 다른 종류의 암에서 분자 표적에 대해 조합적 요법을 디자인하기 위해 CTO의 신호화 산물의 분자의 약역학 바이오마커의 개발에 대한 것이다. 종양에서 경로 활성화를 평가하기 위한 현행 방법은 공지된 종양형성 유전자 또는 공지된 종양 억제자인 약물 표적의 평가를 포함한다. 그러나, 일 경로는 다중의 점에서 활성화될 수 있어, 단지 공지된 암 관련 유전자를 평가함에 의해 경로 활성화를 시급하는 것은 실현 가능하지 않다.

[0049] 뽑은 털 바이오마커 분석은 실험실 내에서 mRNA 및 단백질 발현에 대한 CTO의 효과를 연구하기 위해 사용되었다. 뽑은 두발은 CTO로 처리의 직접적인 반응을 평가하기 위한 이상적인 대용물이다. 고도로 혈관화된 모낭은 노출의 시간 내에서 반응할 수 있다. 이 혈관화, 이들의 상피의 특성과 빠른 증식율이 주어지면, 뽑힌 모의 기초와 외부 뿌리 초에서 모 구근 내 세포는 고휘 종양에 대한 아주 관련된 대용물 마커 조직이다. 생체정보의 분석이 털에서 약물-유도 변화를 동정하기 위해 수행되어 진다.

[0050] 본 발명은 암 또는 기타 질병을 갖거나 가지지 않은 인간 대상자로부터 생체 외에서 배양된 인간 성장기틸에 CTO에 대한 반응의 전사적 평가에 의해 신호화 산물의 분자의 약역학 바이오마커의 개발에 관한 것이다.

[0051] 본 발명은 대상자로부터 카르복시아미도트리아졸 오로트산 (CTO)에 반응하는, 성장기틸과 같은 세포 샘플에서 다중 신호화 경로에 대한 약역학 바이오마커 시그니처, 방법을 제공한다. CTO는 임상적 연구에서 다른 유전적 돌연변이를 갖는 몇가지 암에서 반응을 입증하였다. 본 발명은 성장기틸 분석에서 P53 또는 EGRI과 같은 종양 억제자 시그니처를 유도하면서 반면에 EGFR, MEK, HDAC, RAS, GFS, WNT, HSP90 또는 비-전압 의존성 칼슘 신호화를 포함하는 종양 억제와 관련된 몇 가지의 전사적 시그니처에서 -100배 내지 +25배 차등 발현의 범위로 되는 CTO에 대한 반응을 모니터링하기 위한 진단적 및 예상적 분석을 제공한다.

[0052] 다수의 시그니처 경로의 약역학 바이오마커 상에 카르복시아미도트리아졸 오로트산 (CTO)에 대한 반응을 정량화하는 방법으로, 상기 방법은 다음을 포함한다:

[0053] a) 대상자로부터 얻어진 세포 샘플을 수득하는 것과, 다변하는 복용량의 CTO 단독으로, 다른 기간 동안 다른 제제 또는 기타 제제와 조합한 CTO에 대해 세포 샘플을 노출하는 것;

[0054] b) 처리된 세포 샘플로부터 mRNA를 분리하고 이들로부터 대표적인 cDNA를 제고하는 것 그리고 CTO 노출로부터 얻어진 세포 샘플에서의 발현에서 전사적 변화를 측정하는 것;

[0055] c) 복수의 시그니처 경로의 각 약역학 바이오마커에 대한 시그니처 스코어를 계산하는 것 그리고 다변하는 복용량의 CTO 노출에 대한 반응을 정량화하고 표 1에 리스트된 바와 같은 두 기간에서 노출에 걸쳐 중복하는 유전자의 리스트를 선택하는 것; 및

[0056] d) 따르는 리스트 내 적어도 3 또는 그 이상의 유전자에 의해 복수의 시그니처 경로의 각 약역학 바이오마커를 동정하는 것 그리고 레퍼런스 데이터세트를 사용하여 복수의 시그니처 경로의 각 약역학 바이오마커를 확인하는 것.

- [0057] RAS, 성장 인자, PI3 K 시그니처
- [0058] RAS 유전자 산물은 유전자의 전사를 조절하는 키나제 신호화 경로에 포함되어 저, 그런 다음 세포 성장과 분화를 조절한다. 원-종양 형성 유전자로부터 RAS로의 전환은 통상적으로 유전자에서 점 돌연변이를 통해 일어나고, RAS가 세포 분화 및 세포 사를 조절하는 많은 신호화 경로에 포함되기 때문에 개변된 기능은 다른 방식으로 세포에 영향을 줄 수 있다. 돌연변이체는 췌장, 대장, 폐, 갑상선, 방광, 난소, 유방, 피부, 간, 신장 및 일부 백혈병을 포함하는 많은 조직의 암에서 동정되어 진다. 「Song, S et al., PLOS ONE 7: 1-11(2012)」.
- [0059] GFS는 포스포티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 경로 동요에 반응성이고 그리고 포스포타제 및 텐신 호모로그(PTEN) 분해에 관련된다. 「Loboda A et al., Clin Pharm & Therap 1: 92-96(2009)」.
- [0060] PI3KCA로 명명되는 PI3K의 100 α 서브유닛 내에 돌연변이는 때로는 PI3K/AKT의 활성화에 기인하고 그리고 몇몇 인간 암에서 보고되었다. 「Janku F et al., J Clin Oncol 30:777-782(2012)」.
- [0061] EGFR 경로 시그니처:
- [0062] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 EGFR 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공하였다. 세포질 외 영역과 소분자 티로신 키나제 억제제를 결합하는 EGF 리셉터 (EGFR)-항체를 표적하는 약물은 몇몇의 고형 종양에 대해 확대된 치료 옵션을 가진다. EGFR 유전자는 유방암, 신장암, 난소암, 자궁 경부암 및 편평 세포 암종에서 주로 상향 조절된다. 이 상향 조절은 유전자 증폭 또는 과발현에 전형적으로 기인한다. 신경 교종에서 EGFR 상향 조절은 그의 전사의 변경으로 되는 EGFR 유전자의 재배열과 가장 자주 관련되어 지고 그래서 이러한 신경교종은 에피솜의 돌연변이체 형태뿐만 아니라 야생형 외인성 EGFR 양자를 발현한다. EGFR 유전자는 교아세포종의 >50%에서 증폭되어 진다.
- [0063] EGFR-표적 모노클로날 항체 Cetuximab® 및 Panitumumab®가 전이적 대장암에서 광범위하게 연구되어 왔다. 그러나, EGFR-표적화 항체의 임상적 효능은 치료 시작의 3 내지 12 개월 내에 전형적으로 일어나는 후천적 이차적인 내성의 전개에 의해 제한되어 진다. EGFR 리간드의 발현, HER2 증폭, 및 EGFR 리사이클링 과정의 분해과 같은 항-EGFR 항체에 대한 이차적인 내성의 다수의 메카니즘이 보고되었고, KRAS 돌연변이가 일어나고 그리고 세티무맵 또는 파니튜무맵에 최초로 반응하는 환자의 절반에서 후천적 내성에 책임이 있다. 「Wang J et al., Mol Cancer Ther 12: 925-936 (2013)」
- [0064] 과거 몇 년 동안 세티무맵, 파니튜무맵, 제피르니브 및 엘로티니브(Tarceva)를 포함한 네 가지 EGFR 억제제가 승인되었고 그리고 암 환자에게 사용을 위한 케어의 표준이 되었다. 그러나, 비선택적 환자에 있어 보고된 활성은 매우 제한적이었고 그리고 전형적으로 내성을 전개하였다. EGFR 억제제에 대한 선천적 및 후천적 내성의 정도는 따라서 부가적인 항암 약물 개발을 위해 충분한 공간을 남겨놓았다. 「Gou H-F et al., PLOS ONE 8: 1-6 (2013)」.
- [0065] MEK 경로 시그니처:
- [0066] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 MEK 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공하였다. MAPK 경로는 인간 암에서 공통적으로 활성화되어 지고 그런 다음 세포 증식, 생존, 변형, 전사의 조절 및 세포 골격의 재배열에 포함된 기질의 다운스트림 활성화를 이끄는 RAF-MEK-ERK 키나제 카스케이드를 활성화한다. 「Tan N et al., Mol Cancer Ther 12: 853-864(2013)」. MEK의 알로스테릭 억제제와 같은 이 경로를 표적화하는 소분자 억제제는 실험실 내에서 그리고 생체 내에서 항암 유효성을 나타낸다.
- [0067] HDAC 경로 시그니처:
- [0068] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 HDAC 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공하였다. 히스톤 아세틸화는 히스톤 디아세틸라제(HDACs)에 의해 촉매되어 지는 탈아세틸화로 가역 가능한 변이이다. HDACs는 인간에 있어 18 유전자에 의해 나타내어 지고 그리고 네 개의 뚜렷한 분류로 분할된다. HDAC 억제제의 몇몇 분류는 임상적 연구에서 평가되어 지고 있으며 어떤 HDAC 패밀리 구성은 몇몇 종양에서 이상적으로 발현되어 진다는 것을 나타낸다. 비선택적 HDAC 억제제는 백혈병 및 고형 종양, 예를 들어 피부 T 세포 림프종에 대하여 승인된 Vorinostat®에서 우수한 결과를 보여주었다. 「Witt O et al., Cancer Letter 277: 8-21(2008)」. 그러나, 몇몇의 범-HDAC 억제제는 다수의 부작용을 야기할 것이고 따라서 암 세포에서 종양 작용을 갖는 HDACs의 선택적인 표적화를 필요로 한다.
- [0069] WNT 경로 시그니처:



- [0070] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 WNT 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공하였다. 신호화 분자의 WNT 패밀리는 동물 전체에 있어서 다수의 과정을 조절하고 그리고 WNT 기능 이상은 암과 퇴화적인 질병을 포함하는 다양한 형태의 질환에 관련되어 있다. 규범적 WNT 신호화 경로는 많은 준위에서 제어되고 그리고 B-카테닌을 전환하는 종양 형성에서 중요한 WNT 신호화 및 기타 경로 사이의 혼선에 대한 다른 시스템으로부터 증거를 증가하고 있다. B-카테닌은 핵 내에서 전사에 있어서 그리고 플라스마 멤브레인에서 세포 부착에 있어서 뚜렷한 분자의 역할을 갖는 다기능성의 단백질이다. 증가하고 있는 다수의 연구는 신경 교종(GBM)에서의 상승된 WNT 신호화가 질병의 다른 단계에 포함되어 진 몇 가지의 대안적인 메카니즘에 의해 개시되어 있다는 것을 제안한다. 「De Robertis A et al., Mol Cancer Ther 12: 1180-1189 (2013); 및 Nusse R, Cell Res 15: 28-32 (2005)」. 따라서, WNT 신호화의 억제는 GBM 처리에 대해 치료학적으로 적절한 접근법을 나타낼 수 있다.
- [0071] HSP90 경로 시그니처:
- [0072] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 HSP90 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공하였다. 열 쇼크 단백질은 안정성, 후전사 변이, 및 다수의 클라이언트 단백질의 기능에 요구된 분자의 샤프론으로 작용한다. MSP의 발현은 생리학적인 스트레스의 시점에서 증가되고 그리고 이들 효과는 세포 생존을 지탱하기 위한 것으로 여겨진다. HSP90은 이것이 암 세포의 생존에 있어 어떤 역할을 할 것이고 그리고 따라서 항암 제제를 위한 매력적인 표적으로 되게 하는 것을 나타내는 많은 종양 타입에서 과 발현되어 있다. 증가된 HSP90은 비소세포 폐암을 갖는 환자에 있어 나쁜 예후와 연계되어 있다. 「Garon E B et al., Mol Cancer Ther 12: 890-900 (2013)」. NSCLC는 몇 가지의 구동자 돌연변이의 결과로서 발생하고, 예를 들어 EOF 수용체 돌연변이는 NSCLC의 약 10%에서 관찰되었다. HSPs는 파킨슨 병, 알츠하이머 병 또는 헌팅톤 병과 같은 신경퇴화성 질환에서 중요한 역할을 하고, 그리고 따라서 HSP90의 하향 제어는 암 및 퇴화성 질환에 있어 강력한 유익한 효과를 가진다.
- [0073] 비-전압 의존성 칼슘 신호화:
- [0074] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 비-전압 의존성 칼슘 신호화와 연계된 유전자를 억제하는 방법을 제공하였다. 「Kohn E C et al., Cancer Res 52:3208-3212 (1992); Kohn E C et al., Proc Natl Acad Sci 92: 1307-1311 (1995); Felder CF et al., J Pharmacol Exp Therap 257: 967-971 (1990); Hupe DJ et al., J Biol Chem 266: 10136-10142 (1991); Mignen O et al., J Cell Sci 118: 5615-5623 (2005); 및 Enfissi E et al., Cell Calcium 36: 459-467 (2004)」. 칼슘 신호화 비-전압 의존성 유전자가 동정되어 있고 그리고 강력한 억제가 CTO 처리를 통해 인지되어 있다.
- [0075] 규범적 칼슘 신호화는 규범적 칼슘 신호화의 조절을 예측하기 위해 KEGG 칼슘 신호화 경로 및 IPA를 사용하여 분석되었다. 경로의 유의성 있는 억제가 인식되지 않았다. 정보적 유전자(FDR <0.05 & 1.5)에 대해 여과하기 위해 ANOVA를 사용하여, 규범적 칼슘 유전자가 CTO 처리를 통해 발생하였다는 것이 인지되었지만, 그러나 이것은 단지 7/68 규범적 경로 유전자를 나타냈다.
- [0076] TGF-β 경로 시그니처:
- [0077] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 TGF-β 신호화와 연계된 유전자를 억제하는 방법을 제공하였다. TGF-β는 골형성 단백질, 성장 및 분화 인자, 액티빈 및 인히빈을 포함하는 구조적으로 관련된 사이토카인의 큰 패밀리의 일 부분이다. 거의 모든 세포 타입이 세포 표면 상에 TGF-β 수용체의 존재를 통해 TGF-β에 반응하는 능력뿐만 아니라 TGF-β를 분비하는 능력을 가진다. 따라서, TGF-β 경로 및 그의 구성성분의 기능의 이득 또는 손실은 암을 포함하는 다양한 질병으로 이끄는 것에 대한 것이다. 상피세포에 있어서, 종양 억제자로서 TGF-β 기능은 이것이 증식을 억제하는 곳에서 어պ토시스를 유도하고 그리고 분화를 매개한다. 역으로, 다른 내용에 있어서, TGF-β는 종양 세포 침습과 전이를 증가함을 통해 종양 진행을 증진한다. 「Smith A L et al., Clin Cancer Res 18: 4514-4512 (2012)」.
- [0078] CEACAM1 경로 시그니처:
- [0079] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 CEACAM1 경로를 하향 제어하는 방법을 제공하였다. CEACAM1은 Ig-형 세포-세포 접합 분자의 배아암종 항원(CEA) 유전자 과의 구성부분이다. CEACAM1은 상피 암, 예를 들어 췌장, 담낭 및 직장암에서 하향 제어된다. 「Lawson EL et al., PLOS ONE 7: 1-14(2012)」.
- [0080] 다이스토닌/Bpag1 단백질 시그니처:
- [0081] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 다이스토닌 경로를 하향 제어하는 방법을 제공하였다. 다이스토닌/Bpag1 단백질은 마우스에서 그의 기능 손실이 의족 공조의 진행적 손실로 유전적 감각의 신경장애를

초래하는 세포 골격 링커이다. 「Young K et al., Exp Cell Res 314: 2750-2761(2008)」.

[0082] P53 경로 시그니처:

[0083] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 P53 경로 시그니처를 유도하는 방법을 제공하였다. 정상적인 세포는 성장과 증식을 조절하기 위해 다수의 신호화 경로를 통합한다. 예를 들어, P53 전사 인자는 다중 세포질의 조직에서 세포질의 운명의 게이트키퍼로서 작용하는 주요한 종양 억제자 단백질이다. P53은 다양한 스트레스에 반응하여 활성화되고 그리고 P53 표적 유전자의 트랜스 활성화를 포함하는 경로를 통해 세포 주기 어레스트, 감각화 또는 어팍토시스를 시작한다. 「Stambolic V et al., Molecular Cell 8: 317-325 (2001)」. 유전적 통합의 이 보편적인 보호는 그러나 많은 인간 암에서 손상되어 진다.

[0084] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 P53 경로 시그니처를 상향 제어하는 방법을 제공하였다. PTEN의 돌연변이는 뇌암, 유방암, 내장피암, 췌장암 및 신장 종양을 포함하는 다수의 암에서 자주 발견되어 진다. PTEN은 종양 억제자이고 그리고 P13K/PKB/AKT-의존성 세포질 생존의 음성적 조절자이다.

[0085] EGR1 경로 시그니처:

[0086] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 EGR1 경로를 상향 제어하는 방법을 제공하였다. 조기 성장 반응 1 (EGR1) 유전자 산물은 분화 및 성장에 있어서 역할을 갖는 전사 인자이다. 전사 인자 EGR 1은 TGF  $\beta$  1, PTEN 및 피브로넥틴을 포함하는 다수의 종양 억제자의 직접적 제어자이다. 「Baron V et al., Cancer gene Therapy 13: 115-124 (2006)」. 어떤 인간에 있어 종양세포 및 조직 EGR 1은 현저한 종양 억제자 기능을 나타내고 그리고 많은 인간 종양 세포 라인은 이들의 정상 대응자에 반해 EGR 1을 조금 또는 전혀 발현하지 않는다. EGR 1은 비소세포 폐암, 유방 종양 및 인간 신경교종에서 검출할 수 없는 정도로 감소된다. 인간 종양 세포 라인에서 EGR 1의 발현은 형질전환을 억제한다. 억제 메카니즘은 증가된 피르보넥틴 및 플라즈미노겐 활성화 억제제로 이끄는 TGF- $\beta$  1의 직접적인 유도를 포함한다. 「Liu, C et al., Proc Natl Acad Sci 93: 11831-11836 (1996)」.

[0087] EGR 1은 어팍토시스로 이끄는 흑색종 세포에서 P53의 조절에 관련되어 지고 그리고 프로어팍토시스의 억제자 유전자 PTEN은 또한 EGR1에 의해 직접적으로 조절된다.

[0088] 본 발명은 또한 처리된 포유동물로부터 생체 외에서 배양된 성장기털에 CTO에 반응한 신호화 산물의 분자의 약역학 바이오마커를 모니터링함에 의해, EGFR, MEK, VEGF, HDAC, HSP90, ERK, BCK-ABL, p53, EGR1, CEACAM1, 다이스토닌 또는 비-전압 의존성 칼슘 신호화와 유전자 조합을 포함하는 하나 또는 그 이상의 유전자 시그니처를 제어하면서, 민감성과 유효성은 개선하고 그리고 독성은 감소하도록 CTO 및 조합된 기타 제제를 포함하는 약학적 조성물에 대한 것이다.

[0089] 더욱 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 EGFR, MEK, VEGF, HDAC, HSP90, ERK, BCK-ABL, p53, EGR1, CEACAM1, 다이스토닌 또는 비-전압 의존성 칼슘 신호화와 유전자 조합을 포함하는 하나 또는 그 이상의 유전자 시그니처의 제어가 증상의 병리학이나 증상을 방지, 억제 또는 개선하는 포유동물에 있어서 증상을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하고, 이 방법은 단독 치료법으로서 또는 조합적 치료법으로서 치료학적으로 유효한 양의 CTO의 투여를 포함하고, 처리된 포유동물로부터 생체 외에서 배양된 성장기털에 CTO에 반응한 신호화 산물의 분자의 약역학 바이오마커를 모니터링하는 것을 포함한다.

[0090] 또 다른 측면에 있어서, 본 발명은 대상자에 있어 증식적 증상을 방지하거나 또는 치료하는 방법을 제공하고, 이 방법은 단독으로 또는 다른 제제와 조합하여 치료학적으로 유효한 양의 CTO의 투여를 포함하고, 그리고 처리된 포유동물로부터 생체 외에서 배양된 성장기털에 CTO에 반응한 신호화 산물의 분자의 약역학 바이오마커를 모니터링하는 것을 포함한다. 유전자 발현 패턴은 다른 조직에서 확립될 수 있고 뿐만 아니라 다른 질병 상태에서 조직 사이에서 구분을 위해 또는 하나 또는 그 이상의 치료법에 반응한 암과 같은 질환의 예후를 예측하기 위해 확립될 수 있다. 또 다른 패러다임은 유전자 발현 패턴에 기초한 특정하고 커스터마이즈된 제형을 디자인하기 위해 약역학의 플랫폼을 개발하는 것이다.

[0091] 본 발명은 처리된 약물에 의해 차단된 소정의 경로의 차단에 의해 적용하는 피드백 루프의 것과, 치료 결과를 최적화하기 위해 억제 유전자를 유도하는 몇몇 경우에 있어서 뿐만 아니라 질병을 개시하는 분자 표적의 지속적인 억제를 유지하기 위해 어떻게 이들 피드백 루프가 방지되어 질 수 있는가를 이해함과 함께, CTO가 질병 또는 암을 구성하는 분자로 구성되어 지는 다른 표적화된 분자와 조합되어 질 수 있다는 것을 이해함과 함께, 분자의 비정상 특히 질병이나 암의 인식에 기초된 조합 치료의 합리적 선정과 개발에 대한 패러다임을 제공한다.

- [0092] 본 발명은 몇몇 비정상에 의해 구동된 암을 극복하기 위해서뿐 아니라 CTO 및 조심스럽게 채택된 조합 약물에 반응한 신호화 산물의 약역학 바이오마커를 모니터링함에 의해, 생체 외에서 배양된 성장기털을 전사적 분석에 의해 약물 내성의 전개를 방지하거나 중화하기 위해 CTO로 몇몇 종양 표적을 억제하는 조합적 약물 요법을 개발하는 방법으로 전이를 제공한다. 몇몇 표적화된 약물 콕테일을 사용한 현행 복합-약물학 접근법은 성공적이지 않고 그리고 이 콕테일 내 약물의 누적적 독성에 기인한 새로운 문제를 제시하고 있다. 본 발명은 민감성과 유효성을 유지하기 위해, 시작부터 또는 약물 내성이 인식되어 진 후에서도 이들을 CTO와 조합함에 의해 약물 내성 메커니즘에 기인하여 실패하는 표적화된 및 비-표적화된 약물 조합에 대한 구체책을 제공한다.
- [0093] 본 발명의 중요한 실시형태는 머리카락 샘플로부터 15-20 유전자 mRNA 발현 시그니처의 판별의 개발이고 그리고 치료되지 않은 및 치료된 환자로부터 두발에서 분화적으로 발현된 유전자를 동정하기 위해 아피메트릭스 어레이 데이터에 의해 환자로부터 발생된 cDNA 샘플 상에 이것을 전개한다.
- [0094] 본 발명의 목적은 대상자로부터 얻어진 생체 외에서 인간 성장기털에 카르복시아미도트리아졸 오로트산 (CTO)에 반응한 분자의 약역학 마커를 평가하기 위한 것이다. CTO는 비-전압 작동  $Ca^{2+}$  채널을 억제하여, 세포 안으로  $Ca^{2+}$  유입과 세포질 내 저장으로부터  $Ca^{2+}$  해리 양자를 억제하고 그리고 AKT, MEK- ERK, 또는 BCR-ABL을 포함하는 다중 티로신 키나제 신호화, 혈관 내피 성장 인자 (VEGF) 신호화의 억제 및 칼슘-매개 신호 전달의 파괴를 초래하는, 항종양성 활성을 갖는 구강으로 활성인 제제이다. 보다 자세하게는, 본 발명은 생체 외에서 배양된 인간 성장기털에 CTO에 대한 반응의 전사적 시금에 의해 신호화 산물의 분자 약역학 바이오마커의 평가에 대한 것이다.
- [0095] **6. 실시예**
- [0096] 실시예 1
- [0097] Epistem Ltd (Manchester, United Kingdom)에 의해 개발된 뽑힌 털 바이오마커 플랫폼이 생체 외에서 배양된 인간 성장기털에 CTO에 대한 전사적 반응을 시금하기 위해 사용되었다. 도 1a는 전반적인 과정 단계를 기술한다.
- [0098] 뽑은 두발은 CTO로 처리의 직접적인 반응을 평가하기 위한 이상적인 대용물이다. 이것은 비-침습적이고 그리고 또한 CTO로 처리되어 진 환자로부터의 샘플을 사용하여 사용될 수 있어, 털이 생체 외에서 처리되어 질 필요를 없게 한다. 성장 단계(성장기)에서 두발 상에서 성장하고 그리고 고도로 혈관화된 모낭을 가지는 털이 적절하다.
- [0099] 공여자 털은 5 남성 공여자 지원자로부터 뽑히고, 바로 유지 배양 배지로 이전되고 그리고 2  $\mu M$ , 5  $\mu M$ , 및 10  $\mu M$  카르복시아미도트리아졸 (CA1)에 동등한 다변하는 농도의 CTO에 노출되었다. 배양물은 8hrs 또는 24hrs 동안 유지되었다. 대조군은, 예를 들어 1  $\mu M$ 에서 Tarceva® (JSGFR 억제제) 및 1  $\mu M$ 에서 BEZ235 (PI3K 억제제)가 단지 24시간 동안 사용되었다. 일단 배양되어 지면 털은 품질 조절을 공고히 하기 위해 mRNA 분리 또는 단백질 분석을 위해 특정된 기간에 수집되어 진다. 소량의 RNA (약 500ng 까지)가 성장기털의 말단에서 구근으로부터 추출되어 졌다. 대표적인 cDNA가 RNA로부터 제작되고 그리고 유전자 발현 수준이 마이크로어레이 분석에 의해 결정되었다. 048 어피메트릭스 U133 플러스 2.0 어레이에 대한 바이오틴 표지, 분획화 및 하이브리드화가 수행되었다. 생체정보적 분석이 수행되어 CTO 유도 유전자 발현 변화를 동정하였다. 전체적인 과정은 도 1에 제공되었다.
- [0100] 얻어진 결과는 모든 대비에 대해 강력한 전사적 반응을 보였다. 전사의 높은 수준의 차등 발현이 관찰되었다. Tarceva®은 이 임계점에서 CTO 또는 BEZ235보다 적은 분화적 프로브를 보였다. CTO에 대해 분화적 프로브는 복용량 관련 방식으로 증가했다. CTO는 BEZ235 또는 Tarceva®과 비교한 모든 복용량에서 성장기털에서 전사적으로 가장 큰 효과를 보였다. 결과는 도 1b에 자세하게 나타냈다. -100배 내지 +25배 차등 발현 범위로 되는 모 구근 전사의 생물학적으로 관련된 변이가 임상적으로 관련된 수준의 CTO에서 관찰되었다.
- [0101] 실시예 2.
- [0102] 시그니처 스코어가 성장 인자 유전자 시그니처의 동정화에 대해서는 Loboda A., et al(Clinical Pharmacology & Therapeutics 86:92-96 (2009)에 의해, 그리고 RAS 경로 및 PI3K의 시그니처의 동정화에 대해서는 Loboda A et al, BMC Medical Genomics 3: 1 -11(2010)에 의해 자세하게 기술된 바와 같이 평가되었다. 이들 레퍼런스는 여기에 합체되어 진다, 이들은 성장 인자 시그니처 유전자 중에서 통계학적으로 풍부한 신호화 경로를 동정하기 위한 진정한 경로 분석 (ingenuity Systems, Redwood City, CA); <http://www.ingenuity.com> 소프트웨어 툴을

기술한다. RAS 경로는 공공적으로 이용할 수 있고 그리고 문헌 데이터세트, 즉 <https://array.nei.nih.gov/carray/project/woost-00041>을 사용하여 분석되어 진다.

[0103] 두 시간 기간에서 관찰된 프로브에 대해 얻어진 결과는 다음과 같다: 8시간에서 1440 및 24시간에서 2961. 고도의 중첩이 2 리스트 사이에서 관찰되었다(39%,  $p < 0.0001$ ). 전체 결과는 558 프로브였다(높은 복용량의 CTO/24hr에서 -75 내지 +33배 범위로 되는 442 유일한 각주된 유전자). 시그니처 스코어의 유의성 있는 결과는 그래프로 표시되었다. 프로브 리스트는 표 1에 나타내었다

[표 1]

| Probeset ID | Entrez Gene        | Gene Symbol             | Gene Title  |
|-------------|--------------------|-------------------------|---|
| 222450_at   | 56037              | PMELP1                  | prostate transmembrane protein, androgen induced 1                                    |
| 235505_s_at | 100526031 // 27111 | FKBP1A-SDCBP2 // SDCBP2 | FKBP1A-SDCBP2 readthrough (non-protein coding) // syndecan binding protein (syntenin) |
| 242832_at   | 5187               | PER1                    | period homolog 1 (Drosophila)   |
| 240463_at   | ---                | ---                     | ---   |
| 213039_at   | 22370              | ARHGGEF18               | Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor (GEF) 18                                   |
| 235072_s_at | 63971              | KIF13A                  | kinasin family member 13A   |
| 299926_at   | 4756               | NEU1                    | sialidase 1 (lysosomal sialidase)   |
| 237444_at   | ---                | ---                     | ---   |
| 239451_at   | ---                | ---                     | ---   |
| 222288_at   | ---                | ---                     | ---   |
| 227579_at   | 2541               | FER                     | fer (tyrosine related) tyrosine kinase  |
| 212717_at   | 9842               | PLEKHM1                 | pleckstrin homology domain containing, family M (with RUN domain) member 1            |
| 226853_at   | 55559              | BMP2K                   | BMP2 inducible kinase   |
| 214112_s_at | 541578 // 91966    | CXorf40A // CXorf40B    | chromosome X open reading frame 40A // chromosome X open reading frame 40B            |

[0105]

|              |           |              |   |
|--------------|-----------|--------------|---|
| 209912_at    | 7204      | TRIO         | triple functional domain (PTPBF interacting)  |
| 219476_at    | 79058     | C1orf16      | chromosome 1 open reading frame 116   |
| 238686_at    | 100129617 | LOC100129617 | uncharacterized LOC100129617  |
| 230721_at    | 730094    | C16orf52     | chromosome 16 open reading frame 52   |
| 1566079_at   | 647190    | RPS16P5      | ribosomal protein S16 pseudogene 5  |
| 223839_s_at  | 6319      | SCD          | stearoyl-CoA desaturase (delta-5-desaturase)  |
| 225671_at    | 124976    | SPNS2        | spinster homolog 2 (Drosophila)   |
| 212961_s_at  | 541578    | CXorf40B     | chromosome X open reading frame 40B   |
| 223659_at    | 84000     | TMPS8S13     | transmembrane protein, serine 13  |
| 229909_at    | 283358    | B4GALNT3     | beta-1,4-N-acetyl-galactosaminyl transferase 3  |
| 223467_at    | 51655     | RAND1        | RAS, decaamethasone-induced 1   |
| 235146_at    | 57458     | TMC3         | transmembrane and coiled-coil domain family 3   |
| 235548_at    | 164284    | APCDD1L      | adenomatous polyposis coli down-regulated 1-like  |
| 206816_s_at  | 26206     | SPAG8        | sperm associated antigen 8  |
| 242323_at    | 81579     | PLA2G12A     | phospholipase A2, group XI/A  |
| 224579_at    | 81559     | SLC38A1      | solute carrier family 38, member 1  |
| 213315_s_at  | 91966     | CXorf40A     | chromosome X open reading frame 40A   |
| 227314_at    | 3673      | ITGA2        | integrin, alpha 2 (CD49b, alpha 2 subunit of VLA-2 receptor)                              |
| 227093_at    | 53602     | USP36        | Ubiquitin specific peptidase 36   |
| 290760_s_at  | 10550     | ARL6IP5      | ADP-ribosylation-like factor 6 interacting protein 5                                      |
| 201790_s_at  | 1717      | DHCR7        | 7-dehydrocholesterol reductase  |
| 1554980_s_at | 467       | ATF3         | activating transcription factor 3   |
| 242255_at    | 22854     | WDK37        | WD repeat domain 37   |
| 219267_at    | 51228     | GLTP         | glycolipid transfer protein   |
| 1555786_s_at | 645087    | LINC00520    | long intergenic non-protein coding RNA 520  |
| 229734_at    | 283174    | LOC283174    | uncharacterized LOC283174   |
| 242856_at    | ---       | ---          | ---   |
| 201037_at    | 5214      | PFKP         | phosphofructokinase, platelet   |
| 1562970_at   | ---       | ---          | ---   |
| 201465_s_at  | 3725      | JUN          | jun proto-oncogene  |
| 202067_s_at  | 3949      | LDLR         | low density lipoprotein receptor  |
| 223679_at    | 1499      | CTNNA1       | catenin (cadherin-associated protein), beta 1, 85kDa                                      |
| 201235_s_at  | 7832      | BTG2         | BTG family, member 2  |
| 225662_at    | 51776     | ZAK          | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase ZAK                              |
| 204401_at    | 3783      | KCNH4        | potassium intermediate/rapid conductance calcium-activated channel, subfamily N, member 4 |
| 222906_at    | 28982     | FLVCR1       | feline leukemia virus subgroup C cellular receptor 1                                      |
| 238613_at    | 51776     | ZAK          | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase ZAK                              |
| 206414_s_at  | 8853      | ASAP2        | ArGAP with SH3 domain, myosin repeat and PH domain  |

[0106]



|             |                  |                        | 2   |
|-------------|------------------|------------------------|---|
| 210794_s_at | 55384            | MEG3                   | maternally expressed 3 (non-protein coding)                                 |
| 226621_at   | 9180             | OSMR                   | oncostatin M receptor   |
| 230682_x_at | 8714             | ABCC3                  | ATP-binding cassette, sub-family C (cFTR/MRP), member 3                     |
| 235668_at   | 630              | PRDM1                  | PR domain containing 1, with ZNF domain                                     |
| 205483_s_at | 9636             | UBG15                  | UBG15 ubiquitin-like modifier   |
| 215808_at   | 5655             | KLK10                  | kallikrein-related peptidase 10   |
| 212281_s_at | 27346            | TMEM97                 | transmembrane protein 97  |
| 212282_at   | 27346            | TMEM97                 | transmembrane protein 97  |
| 226287_at   | 91057            | CCDC34                 | coiled-coil domain containing 34  |
| 213618_at   | 116954           | ARAP2                  | ArpGAP with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 2                   |
| 231089_at   | 100505664        | LOC100505664           | uncharacterized LOC100505664  |
| 227140_at   | 3624             | INHBA                  | inhibin, beta A   |
| 231467_at   | ---              | ---                    | ---   |
| 202967_at   | 2941             | GSTA4                  | glutathione S-transferase alpha 4   |
| 230323_s_at | 120224           | TMEM45B                | transmembrane protein 45B   |
| 224471_s_at | 8945             | BTRC                   | beta-transducin repeat containing F3 ubiquitin protein ligase               |
| 202708_s_at | 8349             | HIST2H2BE              | histone cluster 2, H2be   |
| 242871_at   | 54852            | PAQR5                  | progesterin and adipoQ receptor family member V                             |
| 205627_at   | 978              | CDA                    | cytidine deaminase  |
| 235542_at   | 200424           | TEF3                   | tet methylcytosine dioxygenase 3  |
| 240410_at   | ---              | ---                    | ---   |
| 236656_s_at | 100288911        | LOC100288911           | uncharacterized LOC100288911  |
| 206164_at   | 9635             | CLCA2                  | chloride channel accessory 2  |
| 203139_at   | 2744             | GLS                    | glutaminase   |
| 224991_at   | 80790            | C-MIP                  | c-Maf inducing protein  |
| 204258_at   | 1105             | CHD1                   | chromodomain helicase DNA binding protein 1                                 |
| 228249_at   | 119710           | C11orf74               | chromosome 11 open reading frame 74   |
| 229013_at   | 145783           | LOC145783              | uncharacterized LOC145783   |
| 211547_s_at | 5048             | PAFAH1B1               | platelet-activating factor acetylhydrolase 1b, regulatory subunit 1 (45kDa) |
| 226863_at   | 642273           | FAM110C                | family with sequence similarity 110, member C                               |
| 208161_s_at | 8714             | ABCC3                  | ATP-binding cassette, sub-family C (cFTR/MRP), member 3                     |
| 214805_at   | 1973             | EIF4A1                 | eukaryotic translation initiation factor 4A1                                |
| 229429_x_at | 728855 // 728875 | LOC728855 // LOC728875 | uncharacterized LOC728855 // uncharacterized LOC728875                      |
| 207720_at   | 26136            | TES                    | testis derived transcripts (3.1, 3M domains)                                |
| 224995_at   | 56907            | SFRP1                  | splice homolog 1 (Drosophila)   |
| 214771_s_at | 23164            | MPRIIP                 | myosin phosphatase Rho interacting protein                                  |

[0107]

|              |                  |                     |   |
|--------------|------------------|---------------------|---|
| 201939_at    | 10769            | PIK2                | polo-like kinase 2  |
| 238587_at    | 84059            | UBASH3B             | ubiquitin associated and SH3 domain containing B                            |
| 232113_at    | ---              | ---                 | ---   |
| 208690_s_at  | 9134             | PDLIM1              | PDZ and LIM domain 1  |
| 261464_s_at  | 3725             | JUN                 | jun proto-oncogene  |
| 236657_at    | 100288911        | LOC100288911        | uncharacterized LOC100288911  |
| 215541_s_at  | 1729             | DIAPH1              | diaphanous homolog 1 (Drosophila)   |
| 238028_at    | 647024           | C6orf32             | chromosome 6 open reading frame 132   |
| 226893_at    | 27               | ABL2                | v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 2                      |
| 237576_s_at  | 100506480        | LOC100506480        | uncharacterized LOC100506480  |
| 1552256_s_at | 949              | SCARB1              | scavenger receptor class B, member 1  |
| 215255_at    | 22997            | IGSF9B              | immunoglobulin superfamily, member 9B                                       |
| 1557258_s_at | 8915             | BCL10               | B-cell CLL/lymphoma 10  |
| 240623_at    | ---              | ---                 | ---   |
| 228754_at    | 6533             | SLC6A6              | solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, taurine), member 6   |
| 217237_at    | 6452             | SH3BP2              | SH3-domain binding protein 2  |
| 241036_at    | ---              | ---                 | ---   |
| 242553_at    | 8714             | ABC C3              | ATP-binding cassette, subfamily C (CFTR/MRP), member 3                      |
| 239358_at    | ---              | ---                 | ---   |
| 210868_s_at  | 79071            | ELOVL6              | ELOVL fatty acid elongase 6   |
| 200815_s_at  | 5048             | PAFAH1B1            | platelet activating factor acetylhydrolase 1b, regulatory subunit 1 (45kDa) |
| 208436_s_at  | 3665             | IRF7                | interferon regulatory factor 7  |
| 208138_at    | 2520             | GAST                | gastrin   |
| 241780_at    | ---              | ---                 | ---   |
| 203730_s_at  | 7863             | PTP4A1              | protein tyrosine phosphatase type IVA, member 1                             |
| 219697_at    | 9956             | HPS3T2              | heparan sulfate (glycosaminoglycan) 3-O-sulfotransferase 2                  |
| 201693_s_at  | 1958             | EGR1                | early growth response 1   |
| 218847_at    | 10644            | IGF2BP2             | insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2                         |
| 230469_at    | 218790           | RTKN2               | rhorexin 2  |
| 209917_s_at  | 11257            | TP53TG1             | TP53 target 1 (non-protein coding)  |
| 224329_s_at  | 84518            | CNFN                | cornifelin  |
| 212253_s_at  | 100652766 // 667 | DST // LOC100652766 | dystonin // dystonin-like   |
| 238058_at    | 150381           | LOC150381           | uncharacterized LOC150381   |
| 239334_at    | 57488            | ESYT2               | Extended synaptotagmin-like protein 2                                       |
| 222271_at    | ---              | ---                 | ---   |
| 216719_at    | 388699           | LINC00362           | long intergenic non-protein coding RNA 362                                  |
| 219076_s_at  | 5827             | PXMP2               | peroxisomal membrane protein 2, 22kDa                                       |
| 204475_at    | 4312             | MMP1                | matrix metalloproteinase 1 (interstitial collagenase)                       |
| 221185_s_at  | 84223            | IQCG                | IQ motif containing G   |

[0108]

|             |               |               |  |
|-------------|---------------|---------------|--|
| 203586_s_at | 379           | ABL4D         | ADP-ribosylation factor-like 4D  |
| 217802_s_at | 64710         | NUCKS1        | nuclear casein kinase and cyclin-dependent kinase substrate 1                        |
| 205767_at   | 2069          | EREG          | epiregulin   |
| 228360_at   | 130576        | LYPD6B        | LY6-PI ALK domain containing 6B  |
| 228917_at   | ---           | ---           | ---  |
| 228748_at   | 966           | CD59          | CD59 molecule, complement regulatory protein   |
| 219632_s_at | 23729 // 7442 | SHPK // TRPV1 | sadhephosphatase // transient receptor potential cation channel, subfamily V, member |
| 238715_at   | 646014        | LOC646014     | Uncharacterized LOC646014  |
| 218810_at   | 80149         | ZC3H12A       | zinc finger CCH-type containing 12A  |
| 225177_at   | 80223         | RAB11FIP1     | RAB11 family interacting protein 1 (class I)   |
| 224454_at   | 55500         | ETNK1         | ethanclamine kinase 1  |
| 209490_at   | 634           | CEACAM1       | carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (thiliary glycoprotein)    |
| 1557257_at  | 8915          | BCL10         | B-cell CLL/lymphoma 10   |
| 225133_at   | 51274         | KLF3          | Kruppel-like factor 3 (basic)  |
| 202340_s_at | 3164          | NR4A1         | nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1                                      |
| 1556545_at  | ---           | ---           | ---  |
| 212474_at   | 23980         | AVL9          | AVL9 homolog (S. cerevisiae)   |
| 210241_s_at | 11257         | TP53TG1       | TP53 target 1 (non-protein coding)   |
| 243543_at   | ---           | ---           | ---  |
| 239132_at   | 4842          | NCOS1         | nitric oxide synthase 1 (neuronal)   |
| 222757_s_at | 51776         | ZAK           | sterile alpha motif and kinase zipper containing kinase AZK                          |
| 201194_at   | 6415          | SEPW1         | selenoprotein W, 1   |
| 229874_s_at | 106506687     | LOC106506687  | uncharacterized LOC106506687   |
| 202557_at   | 6782          | HSPA13        | heat shock protein 70kDa family, member 13   |
| 239669_at   | ---           | ---           | ---  |
| 211907_at   | 27            | ABL2          | v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 2                               |
| 229074_at   | 30844         | EHD4          | EHD-domain containing 4  |
| 205428_s_at | 794           | CALB2         | calbindin 2  |
| 205822_s_at | 3157          | HMGCS1        | 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1 (soluble)                                  |
| 210869_s_at | 4162          | MCAM          | melanoma cell adhesion molecule  |
| 225665_at   | 51776         | ZAK           | sterile alpha motif and kinase zipper containing kinase AZK                          |
| 212781_at   | 5930          | RBBP6         | retinoblastoma binding protein 6   |
| 232355_at   | 767579        | SNORD114-3    | small nuclear RNA, C/D box 114-3   |
| 213280_at   | 129642        | MBOAT2        | membrane bound O-acyltransferase domain containing 2                                 |
| 221666_s_at | 29108         | PYCARD        | PYD and CARD domain containing   |
| 203072_at   | 4643          | MYO1E         | myosin IE  |
| 215465_at   | 26154         | ABCA12        | ATP-binding cassette, subfamily A (ABC1), member 12                                  |

[0109]

|              |                 |                  |   |
|--------------|-----------------|------------------|---|
| 224453_s_at  | 55500           | ETNK1            | ethan/amine kinase 1  |
| 216935_at    | 38669           | LINC00302        | long intergenic non-protein coding RNA 302  |
| 209086_s_at  | 4162            | MCAM             | melanoma cell adhesion molecule   |
| 218833_at    | 51776           | ZAK              | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK  |
| 209377_s_at  | 9324            | HMGN3            | high mobility group nucleosomal binding domain 3  |
| 233519_at    | 51776           | ZAK              | sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK  |
| 210138_at    | 8601            | RGS20            | regulator of G-protein signaling 20   |
| 1556845_at   | 100506089       | LOC100506089     | uncharacterized LOC100506089  |
| 201819_at    | 949             | SCARB1           | scavenger receptor class B, member 1  |
| 204310_s_at  | 4882            | NPE2             | neuropeptide receptor B-gonadotropin-releasing hormone 2 (atrioatrial natriuretic peptide receptor B) |
| 239377_at    | 84285           | EIF1AD           | eukaryotic translation initiation factor 1A domain containing   |
| 224611_s_at  | 80331           | DNAJC5           | DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 5   |
| 219155_at    | 26297           | PTPN1            | phosphatidylinositol transfer protein, cytoplasmic 1  |
| 227163_at    | 119391          | GSTO2            | glutathione S-transferase omega 2   |
| 209633_at    | 5523            | PPP2R3A          | protein phosphatase 2, regulatory subunit B', alpha   |
| 219681_s_at  | 86223           | RAB11FIP1        | RAB11 family interacting protein 1 (class 1)  |
| 221860_at    | 3191            | HNRNP1           | heterogeneous nuclear ribonucleoprotein 1   |
| 243296_at    | 10135           | NAMPT            | Nicotinamide phosphoribosyltransferase  |
| 237133_at    | ---             | ---              | ---   |
| 1556020_s_at | 55727           | BTBD7            | BTB (POZ) domain containing 7   |
| 204681_s_at  | 9771            | RAPGEF3          | Rat guanine nucleotide exchange factor (GEF) 3  |
| 215726_s_at  | 1528            | CYB5A            | cytochrome b5 type A (microsomal)   |
| 210886_s_at  | 11257           | TP53TG1          | TP53 target 1 (non-protein coding)  |
| 226597_at    | 92840           | REEP6            | receptor accessory protein 6  |
| 204995_at    | 8851            | CDKSR1           | cyclin-dependent kinase 5, regulatory subunit 1 (p35)   |
| 236119_s_at  | 6706            | SPR2G            | small proline-rich protein 2G   |
| 219228_at    | 55422           | ZNF331           | zinc finger protein 331   |
| 234971_s_at  | 113026          | PLCD3            | phospholipase C, delta 3  |
| 201127_s_at  | 47              | ACLY             | ATP citrate lyase   |
| 226880_at    | 64710           | NUCKS1           | Nuclear casein kinase and cyclin-dependent kinase substrate 1   |
| 209383_at    | 1649            | DDIT3            | DNA-damage-inducible transcript 3   |
| 204168_at    | 4258            | MGST2            | microsomal glutathione S-transferase 2  |
| 239679_at    | 65268           | WNK2             | WNK lysine deficient protein kinase 2   |
| 208512_s_at  | 4301            | MLLT4            | myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia (t(11q23.3) homolog; Drosophila); translocase              |
| 213281_at    | 3725            | JUN              | Jun proto-oncogene  |
| 219310_at    | 154881 // 27342 | KCTD7 // RABGEF1 | potassium channel   |

[0110]

|             |           |           |   |
|-------------|-----------|-----------|---|
|             |           |           | tetramerisation domain containing 7 /// RAB guanine nucleotide exchan                   |
| 205151_s_at | 5665      | TRH       | TLR4 interactor with leucine-rich repeats   |
| 218217_at   | 59342     | SCPEP1    | serine carboxypeptidase 1   |
| 205055_at   | 3682      | ITGAE     | integrin, alpha E (antigen CD43, human mucosal lymphocyte antigen 1, alpha polypeptide) |
| 215009_s_at | 103490177 | THAP9-AS1 | THAP9 antisense RNA 1 (non-protein coding)  |
| 227484_at   | 57522     | SRGAP1    | SLIT-ROBO Rho GTPase activating protein 1   |
| 239769_at   | 1009      | CDH11     | Cadherin 11, type 2, OB-cadherin (osteoblast)   |
| 230360_at   | 342035    | GLDN      | gliomedin   |
| 227112_at   | 23023     | TMCC1     | transmembrane and coiled-coil domain family 1   |
| 201482_at   | 5768      | QSOX1     | quiescin Q6 sulfhydryl oxidase 1  |
| 210337_s_at | 47        | ATLY      | ATP citrate lyase   |
| 203911_at   | 5909      | RAP1GAP   | RAP1 GTPase activating protein  |
| 206683_at   | 7718      | ZNF165    | zinc finger protein 165   |
| 202935_s_at | 6662      | SOX9      | SOX (sex determining region Y)-box 9  |
| 218951_s_at | 55344     | PLCXD1    | phosphatidylinositol-specific phospholipase C, X domain containing 1                    |
| 233488_at   | 84659     | RNASE7    | ribonuclease, RNase A family, 7   |
| 202562_s_at | 11161     | C14orf1   | chromosome 14 open reading frame 1  |
| 208745_at   | 10632     | ATP5L     | ATP synthase, H <sup>+</sup> transporting, mitochondrial Fo complex, subunit G          |
| 236078_at   | 57797     | KIAA1609  | KIAA1609  |
| 226226_at   | 120224    | TMLM45B   | transmembrane protein 45B   |
| 213854_at   | 9145      | SYNGR1    | synaptogyrin 1  |
| 243955_at   | ---       | ---       | ---   |
| 222111_at   | 54629     | FAM63B    | family with sequence similarity 63, member B  |
| 1560296_at  | ---       | ---       | ---   |
| 240038_at   | ---       | ---       | ---   |
| 211372_s_at | 7850      | IL1R2     | interleukin 1 receptor, type II   |
| 202672_s_at | 467       | ATF3      | activating transcription factor 3   |
| 218717_s_at | 55214     | LEPREL1   | leprecan-like 1   |
| 228366_at   | ---       | ---       | ---   |
| 230516_at   | 115416    | MALSU1    | Mitochondrial assembly of ribosomal large subunit 1                                     |
| 201920_at   | 6574      | SLC20A1   | solute carrier family 20 (phosphate transporter), member 1                              |
| 209632_at   | 5523      | PPP2R3A   | protein phosphatase 2, regulatory subunit B $\gamma$ , alpha                            |
| 207367_at   | 479       | ATP12A    | ATPase, H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> transporting, non gastric, alpha polypeptide     |
| 1557256_at  | ---       | ---       | ---   |
| 208011_at   | 1153      | CIRBP     | cold inducible RNA binding protein  |
| 205201_at   | 2737      | GLI3      | GLI family zinc finger 3  |
| 227724_at   | 728190    | LOC728190 | uncharacterized LOC728190   |

[0111]

|              |               |                 |   |
|--------------|---------------|-----------------|---|
| 205403_at    | 7890          | IL1R2           | interleukin 1 receptor, type II   |
| 242827_x_at  | ---           | ---             | ---   |
| 228084_at    | 81579         | PLA2G12A        | phospholipase A2, group XHA   |
| 209365_s_at  | 1893          | ECM1            | extracellular matrix protein 1  |
| 243279_at    | ---           | ---             | ---   |
| 224946_s_at  | 84317         | CCTC115         | coiled-coil domain containing 115   |
| 218708_at    | 29107         | NXF1            | NTF2-like export factor 1   |
| 1560531_at   | 353132        | LCE1B           | late cornified envelope 1B  |
| 207761_s_at  | 25840         | METTL7A         | methyltransferase like 7A   |
| 206011_at    | 831           | CASP1           | caspase 1, apoptosis-related cysteine peptidase   |
| 213705_at    | 150759        | LINE10342       | long interspersed non-protein coding RNA 342  |
| 224595_at    | 23446         | SLC44A1         | solute carrier family 44, member 1  |
| 224613_s_at  | 80331         | DNAJC5          | DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 5   |
| 212504_at    | 22982         | DIP2C           | DIP2 disc-interacting protein 2 homolog C (Drosophila)  |
| 213682_at    | 10762         | NUP50           | nucleoporin 50kDa   |
| 205247_at    | 4855          | NOTCH4          | notch 4   |
| 228235_at    | 84848         | MGC16121        | uncharacterized protein MGC16121  |
| 242873_at    | ---           | ---             | ---   |
| 205960_at    | 5166          | PKC4            | pyruvate dehydrogenase kinase, isoform 4  |
| 230494_at    | 6574          | SLC20A1         | solute carrier family 20 (phosphate transporter), member 1                                      |
| 221260_s_at  | 81566         | CSRP2           | cysteine-serine-rich nuclear protein 2  |
| 224480_s_at  | 84803         | AGPAT9          | 1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 9  |
| 210180_s_at  | 6434          | TRA2B           | transformer 3 beta homolog (Drosophila)   |
| 204621_s_at  | 4929          | NR4A2           | nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2   |
| 217863_at    | 8551          | PIAS1           | protein inhibitor of activated STAT, 1  |
| 236423_at    | ---           | ---             | ---   |
| 223421_at    | 50626         | CYHR1           | cysteine/histidine-rich 1   |
| 220272_at    | 54796         | BNC2            | basonuclein 2   |
| 201791_s_at  | 1717          | DHCR7           | 7-dehydrocholesterol reductase  |
| 215574_at    | ---           | ---             | ---   |
| 234328_s_at  | 84648         | LCE3D           | late cornified envelope 3D  |
| 211828_s_at  | 23043         | TNFR            | TRAF2 and NCK interacting kinase  |
| 58367_s_at   | 79744         | ZNF419          | zinc finger protein 419   |
| 218950_at    | 64411         | ARAP3           | Arp2/3 with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 3                                       |
| 1552703_s_at | 114769 // 834 | CARD16 // CASP1 | caspase recruitment domain family, member 16 // caspase 1, apoptosis-related cysteine peptidase |
| 219687_at    | 55733         | HHAT            | hedgehog acyltransferase  |
| 232127_at    | 1184          | CLCN5           | chloride channel, voltage-sensitive 5   |
| 218377_s_at  | 10669         | RWD02B          | RWD domain containing 2B  |
| 210335_at    | 9182          | RASSF9          | Ras association (RasGDS/AP-5) domain family (N-terminal)  |

[0112]

|              |        |           | member 9  |
|--------------|--------|-----------|---|
| 227927_at    | ---    | ---       | ---   |
| 227224_at    | 55103  | RALGPS2   | Ral GEF with PH domain and SH3 binding motif 2  |
| 224778_s_at  | 57551  | TAOK1     | TAO kinase 1  |
| 229566_at    | 645638 | LOC645638 | WDRN1-like pseudogene   |
| 202734_at    | 9322   | TRIP10    | thyroid hormone receptor interactor 10  |
| 201851_at    | 6455   | SH3GL1    | SH3-domain GRB2-like 1  |
| 237337_at    | ---    | ---       | ---   |
| 37152_at     | 5463   | PPARD     | peroxisome proliferator-activated receptor delta  |
| 209687_at    | 6387   | CXCL12    | chemokine (C-X-C motif) ligand 12   |
| 203152_at    | 64976  | MRPL40    | mitochondrial ribosomal protein L40   |
| 201627_s_at  | 3638   | INSIG1    | insulin induced gene 1  |
| 232593_at    | 93052  | NEURL3    | neuronal homolog 3 (Drosophila) pseudogene  |
| 224769_at    | 57551  | TAOK1     | TAO kinase 1  |
| 209702_at    | 79068  | FTO       | fat mass and obesity associated   |
| 204546_at    | 9764   | KIAA0513  | KIAA0513  |
| 232224_at    | 5648   | MAST1     | mannan-binding lectin serine peptidase 1 (C4/C2 activating component of Ka-reactive feline UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine/poly-peptide N-acetylgalactosaminyltransferase 2 (Gal |
| 239930_at    | 2590   | GALENT2   | glycine amidinotransferase (L-arginine:glycine amidinotransferase)  |
| 203178_at    | 2628   | GATM      | glycine amidinotransferase (L-arginine:glycine amidinotransferase)  |
| 235782_at    | ---    | ---       | ---   |
| 218181_s_at  | 9448   | MAP4K4    | mitogen-activated protein kinase kinase kinase kinase 4   |
| 233520_s_at  | 202333 | CMYA5     | cardiomyopathy associated 5   |
| 213456_at    | 25028  | SOSTDC1   | sclerostin domain containing 1  |
| 219528_s_at  | 64919  | BCL11B    | B-cell CLL/lymphoma 11B (zinc finger protein)   |
| 224945_at    | 55727  | B3BD7     | BTB (POZ) domain containing 7   |
| 214566_at    | 5329   | PLAUR     | plasminogen activator, urokinase receptor   |
| 209941_at    | 8737   | RIPK1     | receptor (TNFRSF)-interacting serine/threonine kinase 1, vav-like 2 (van gogh, Drosophila)  |
| 226029_at    | 57216  | VANGL2    | vav-like 2 (van gogh, Drosophila)   |
| 212596_s_at  | 10042  | HMGXB4    | HMG box domain containing 4   |
| 229873_at    | 283219 | KCTD21    | potassium channel tetramerisation domain containing 21  |
| 226392_at    | 5922   | RASA2     | RAS p21 protein activator 2   |
| 226005_at    | 7326   | UBE2G1    | ubiquitin-conjugating enzyme E2G1   |
| 214445_at    | 22936  | ELL2      | elongation factor, RNA polymerase II, 2   |
| 227680_at    | 284695 | ZNF326    | zinc finger protein 326   |
| 227786_at    | 90390  | MED30     | mediator complex subunit 30   |
| 222667_s_at  | 3017   | HIST1H2BD | histone cluster 1, H2BD   |
| 1569106_s_at | 55209  | SETD5     | SET domain containing 5   |
| 231785_at    | 4909   | NTT4      | neurotrophin 4  |

[0113]

|              |        |           |   |
|--------------|--------|-----------|---|
| 223937_at    | 27086  | FOXP1     | forkhead box P1   |
| 1558685_a_at | 158960 | LOC158960 | uncharacterized protein BC049467  |
| 211965_at    | 677    | ZFP36L1   | zinc finger protein 36, C/EB type-like 1  |
| 39549_at     | 4862   | NPAS2     | neuronal PAS domain protein 2   |
| 203800_s_at  | 63931  | MRPS14    | mitochondrial ribosomal protein S14   |
| 1556321_a_at | ---    | ---       | ---   |
| 212321_at    | 8879   | SGPL1     | sphingosine-1-phosphate lyase 1   |
| 222154_s_at  | 26910  | SPATS2L   | spermatogenesis associated, serine-rich 2-like  |
| 218774_at    | 28960  | DCPS      | decapping enzyme, scavenger   |
| 212268_at    | 1992   | SERPINF1  | serpin peptidase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 1                               |
| 213134_s_at  | 10950  | BTG3      | BTG family, member 3  |
| 230669_at    | 5922   | RASA2     | RAS p21 protein activator 2   |
| 1559901_s_at | 38815  | LINC00478 | long intergenic non-protein coding RNA 478  |
| 225298_at    | 25953  | PNKD      | paroxysmal nonkinetogenic dyskinesia  |
| 242558_at    | ---    | ---       | ---   |
| 226043_at    | 26086  | GPSM1     | G-protein signaling modulator 1   |
| 210236_at    | 8500   | PPT1A1    | protein tyrosine phosphatase, receptor type, 1 polypeptide (PTPR), interacting protein  |
| 214066_s_at  | 4882   | NPR2      | natrinuric peptide receptor B/guanylate cyclase B (atrioventricular peptide receptor B) |
| 240924_at    | 23541  | SEC14L2   | SEC14-like 2 (S. cerevisiae)  |
| 235462_at    | 132864 | CPEB2     | Cytoplasmic polyadenylation element binding protein 2                                   |
| 1554015_a_at | 1106   | CHD2      | chromodomain helicase DNA binding protein 2   |
| 235347_at    | 84859  | LRCH3     | leucine-rich repeats and calponin homology (CH) domain containing 3                     |
| 230847_at    | 56897  | WRNIP1    | Werner helicase interacting protein 1   |
| 201427_s_at  | 6414   | SEPP1     | selenoprotein P, plasma, 1  |
| 1557905_s_at | 960    | CD44      | CD44 molecule (Indian blood group)  |
| 219084_at    | 64324  | NSD1      | nuclear receptor binding SET domain protein 1   |
| 206176_at    | 654    | BMP6      | bone morphogenetic protein 6  |
| 219826_at    | 79744  | ZNF419    | zinc finger protein 419   |
| 212356_at    | 23351  | KHNYN     | KH and NYN domain containing  |
| 218909_at    | 26750  | RPS6KC1   | ribosomal protein S6 kinase, 52kDa, polypeptide 1                                       |
| 230555_s_at  | 90390  | MED30     | Mediator complex subunit 30   |
| 212687_at    | 3987   | LIMS1     | LIM and senescent cell antigen-like domains 1   |
| 203099_at    | 9425   | CDYL      | chromodomain protein, Y-like  |
| 229054_at    | 677    | ZFP36L1   | zinc finger protein 36, C/EB type-like 1  |
| 236039_at    | 284345 | LYPD5     | LY6/PLAUR domain containing 5   |
| 209861_at    | 3801   | KIFC3     | kinesin family member C3  |
| 209560_s_at  | 8788   | DLK1      | delta-like 1 homolog (Drosophila)   |

[0114]



|              |        |          |  |
|--------------|--------|----------|--|
| 225812_at    | 619208 | C6orf225 | chromosome 6 open reading frame 225  |
| 227829_at    | 120071 | GYLTL1B  | glycyltransferase-like 1B  |
| 238623_at    | ---    | ---      | ---  |
| 229415_at    | 54205  | CYCS     | cytochrome c, somatic  |
| 209222_s_at  | 9885   | OSBP1.2  | oxysterol binding protein-like 2   |
| 1555809_at   | 83716  | CRISP1D2 | cysteine-rich secretory protein 1, LOC 1 domain containing 2                     |
| 204567_s_at  | 9619   | ABCG1    | ATP-binding cassette, subfamily G (WHITE), member 1                              |
| 232277_at    | 64078  | SLC28A3  | solute carrier family 28 (sodium-coupled nucleoside transporter), member 3       |
| 237197_at    | ---    | ---      | ---  |
| 225209_s_at  | 118424 | UBE2J2   | ubiquitin-conjugating enzyme E2, J2  |
| 231916_at    | 4842   | NOS1     | nitric oxide synthase 1 (neuronal)   |
| 212279_at    | 27346  | TMEM97   | transmembrane protein 97   |
| 204862_s_at  | 4832   | NME3     | NME/ME23 nucleoside diphosphate kinase 3   |
| 230483_at    | ---    | ---      | ---  |
| 212856_at    | 23151  | GRAMD4   | GRAM domain containing 4   |
| 224650_at    | 114569 | MLL2     | mlL, T-cell differentiation protein 2 (acute/pseudogene)                         |
| 202963_at    | 5993   | REF5     | regulatory factor X, 5 (influences HLA class II expression)                      |
| 225320_at    | 90550  | MCU      | mitochondrial calcium uniporter  |
| 236274_at    | 8662   | EIF3B    | eukaryotic translation initiation factor 3, subunit B                            |
| 209760_at    | 57157  | PHTF2    | putative homeodomain transcription factor 2                                      |
| 218823_s_at  | 54793  | KCTD9    | potassium channel tetramerisation domain containing 9                            |
| 227787_s_at  | 90390  | MED30    | mediator complex subunit 30  |
| 230296_at    | 730994 | C16orf52 | chromosome 16 open reading frame 52  |
| 222892_s_at  | 55287  | TMEM40   | transmembrane protein 40   |
| 210610_at    | 634    | CEACAM1  | carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (fucosyl glycoprotein) |
| 230031_at    | 3309   | HSPA5    | heat shock 70kDa protein 5 (glucose-regulated protein, 78kDa)                    |
| 238477_at    | 10749  | KIF1C    | kinesin family member 1C   |
| 209409_at    | 2887   | GRB10    | growth factor receptor-bound protein 10  |
| 217995_at    | 58472  | SQRDL    | sulfide quinone reductase-like (yeast)   |
| 226873_at    | 54629  | FAM63B   | family with sequence similarity 63, member B                                     |
| 1553722_s_at | 220441 | RNF152   | ring finger protein 152  |
| 204710_s_at  | 26100  | WIP1     | WIP repeat domain, phosphoinositide interacting 2                                |
| 212653_s_at  | 23501  | EHBP1    | EH domain binding protein 1  |
| 203979_at    | 1593   | CYP27A1  | cytochrome P450, family 27, subfamily A, polypeptide 1                           |
| 244350_at    | 4651   | MYO10    | myosin X   |
| 223233_s_at  | 57530  | CGN      | ciguin   |
| 1555967_at   | ---    | ---      | ---  |

[0115]

|             |  |   |  |
|-------------|--|---|--|
| 214355_s_at | 100128553 // 100142659<br>// 340307 // 441294 //<br>643854 | CTAGE15P //<br>CTAGE14 // CTAGE6P<br>// CTAGE8 //<br>CTAGE9 | CTAGE family, member 15,<br>pseudogene // CTAGE family,<br>member 4 // CTAGE family,<br>member |
| 214469_at   | 3012 // 8335   | HISTH2AB //<br>HISTH2AE                                     | histone cluster 1, H2ab //<br>histone cluster 1, H2ae  |
| 212472_at   | 9645   | MCAL2   | microtubule associated<br>microcystinase, calponin and<br>LIM domain containing 2              |
| 228115_at   | 64762  | FAM159A   | family with sequence similarity<br>59, member A  |
| 228964_at   | 639  | PRDM1   | PR domain containing 1, with<br>ZNF domain   |
| 230027_s_at | 84545  | MRP143  | mitochondrial ribosomal<br>protein L43   |
| 207318_s_at | 8621   | CDK13   | cyclin-dependent kinase 13   |
| 221689_s_at | 51227  | PGP   | phosphatidylglycerol glyceran<br>anchorage synthase, class P                                   |
| 219270_at   | 79094  | CHAC1   | CHAC, cation transport<br>regulator homolog 1 (E. coli)  |
| 225299_at   | 4645   | MYO5B   | myosin VB  |
| 239770_at   | 83850  | ESYT3   | extended synaptotagmin-like<br>protein 3   |
| 226399_at   | 79982  | DNAH14  | DnaH (Hsp40) homolog,<br>subfamily B, member 14  |
| 226656_at   | 10491  | CRPAP   | cartilage associated protein   |
| 228857_at   | 2029   | FXSA  | endostaffin alpha  |
| 206239_s_at | 6690   | SPINK1  | serine peptidase inhibitor,<br>kazal type 1  |
| 210993_s_at | 4086   | SMAD1   | SMAD family member 1   |
| 238402_at   | 84959  | UBASH3B   | ubiquitin associated and SH3<br>domain containing B  |
| 211952_s_at | 677  | ZFP361.1  | zinc finger protein 36, C7H<br>type-like 1   |
| 224666_at   | 197370   | RSACE1  | non-SMC element 1 homolog<br>(S. cerevisiae)   |
| 239028_at   | 130574   | LYPE6   | LY6/PLAUR domain<br>containing 6   |
| 213377_at   | 6713   | SQLE  | squalene epoxidase   |
| 202011_at   | 7082   | TJP1  | tight junction protein 1 (zona<br>occludens 1)   |
| 212254_s_at | 100652766 // 667   | DST // LOC100632766   | dystonin // dystonin-like  |
| 221701_s_at | 64320  | STRA6   | stimulated by retinoic acid gene<br>6 homolog (mouse)  |
| 239576_at   | 57509  | MTUS1   | microtubule associated tumor<br>suppressor 1   |
| 234418_x_at | 960  | CD44  | CD44 molecule (Indian blood<br>group)  |
| 227985_at   | 100596098  | LOC100596098  | uncharacterized<br>LOC100596098  |
| 213462_at   | 4862   | NPAS2   | neuronal PAS domain protein 2  |
| 224975_at   | 4774   | NFIA  | nuclear factor I/A   |
| 225990_at   | 91653  | BOC   | Boc homolog (mouse)  |
| 240616_at   | ---  | ---   | ---  |
| 219911_s_at | 28231  | SLC04A1   | solute carrier organic anion<br>transporter family, member<br>4A1                              |
| 224970_at   | 4774   | NFIA  | nuclear factor I/A   |
| 214621_at   | 26226  | FBXW4P1   | F-box and WD repeat domain<br>containing 4 pseudogene 1  |
| 239478_x_at | 55668  | C14orf118   | chromosome 14 open reading<br>frame 118  |
| 226909_at   | 85460  | ZNF513B   | zinc finger protein 513B   |
| 208670_s_at | 23741  | EHD1  | EP300 interacting inhibitor of<br>differentiation 1  |

|             |  |   |   |
|-------------|--|---|---|
| 206192_at   | 1041                                     | CDEN  | cerncodesmosin  |
| 222173_s_at | 55357                                    | TBC1D2  | TBC1 domain family, member 2  |
| 228450_at   | 144100                                   | PLEKHA7   | pleckstrin homology domain containing, family A member 7  |
| 1558697_at  | 253143                                   | PRR14L  | proline rich 14-like  |
| 219573_at   | 54344                                    | DPM3  | dolichyl-phosphate mannosyltransferase  |
| 230388_s_at | 644246                                   | KANS1-AS1   | KANS1 antisense RNA 1 (non-protein coding)  |
| 207098_s_at | 55669                                    | MFN1  | mitofusin 1   |
| 223484_at   | 84419                                    | C15orf98  | chromosome 15 open reading frame 98   |
| 244504_at   | 8878                                     | SQSTM1  | sequestosome 1  |
| 229679_at   | 400073                                   | C12orf76  | chromosome 12 open reading frame 76   |
| 225826_at   | 326625                                   | MMAB  | methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) cblB type   |
| 213352_at   | 23023                                    | TMCF1   | transmembrane and coiled-coil domain family 1   |
| 211883_s_at | 634                                      | CEACAM1   | carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein)                            |
| 210387_at   | 8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347 | HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI | histone cluster 1, H2bc /// histone cluster 1, H2be /// histone cluster 1, H2bf /// histone cluster 1, H2bi |
| 210916_s_at | 960                                      | CD44  | CD44 molecule (Indian blood group)  |
| 221432_s_at | 81894                                    | SLC25A28  | solute carrier family 25 (mitochondrial iron transporter), member 28  |
| 218487_at   | 210                                      | ALAD  | aminolevulinic acid dehydratase   |
| 223264_at   | 59274                                    | MESDC1  | mesoderm development candidate 1  |
| 206356_s_at | 2774                                     | GNAL  | guanine nucleotide binding protein (G protein), alpha activating activity polypeptide                       |
| 218097_s_at | 79004                                    | CUEB2   | CUE domain containing 2   |
| 228001_at   | 757                                      | TMEM50B   | transmembrane protein 50B   |
| 212441_at   | 9778                                     | KIAA0232  | KIAA0232  |
| 201854_s_at | 23300                                    | ATMIN   | ATM interactor  |
| 121_at      | 7849                                     | PAX3  | paired box 3  |
| 222143_s_at | 64419                                    | MTMR14  | myotubularin related protein 14   |
| 1558092_at  | 11171                                    | STRAP   | Serine/threonine kinase receptor associated protein   |
| 226040_at   | ---                                      | ---   | ---   |
| 226141_at   | 91050                                    | CCTC149   | coiled-coil domain containing 149   |
| 1556567_at  | 4676                                     | NAP1L4  | nucleosome assembly protein 1-like 4  |
| 226263_at   | 154007                                   | SNRNP48   | small nuclear ribonucleoprotein 48Da (U11/U12)  |
| 212074_at   | 23353                                    | SHN1  | Sad1 and UNC84 domain containing 1  |
| 227387_at   | 54780                                    | NSMCE4A   | Non-SMC element 4 homolog A (S. cerevisiae)   |
| 232799_at   | ---                                      | ---   | ---   |
| 203036_s_at | 4318                                     | MMP9  | matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase)                      |

[0117]

|             |                  |                     |  |
|-------------|------------------|---------------------|--|
| 225033_at   | 6482             | ST3GAL1             | ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 1                               |
| 209109_s_at | 7105             | TSPAN6              | tetraspanin 6  |
| 213351_s_at | 23023            | TMCC1               | transmembrane and coiled-coil domain family 1                                    |
| 203047_at   | 6793             | STK10               | serine/threonine kinase 10   |
| 220721_at   | 80110            | ZNF14               | zinc finger protein 614  |
| 1556127_at  | 23181            | DIP2A               | DIP2 disco-interacting protein 2 homolog A (Drosophila)                          |
| 215016_s_at | 100652766 // 667 | DS1 // LOC100652766 | dystonia // dystonia-like  |
| 206576_s_at | 634              | CEACAM1             | carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (biliary glycoprotein) |
| 240674_at   | 3720             | JARID2              | jumonji, AT rich interactive domain 2  |
| 225646_at   | 1075             | CTSC                | cathepsin C  |
| 1554010_at  | 3340             | NDST1               | N-deacetylase/N-sulfotransferase (heparan glucosaminyl) 1                        |
| 204100_at   | 7067             | THRA                | thyroid hormone receptor, alpha  |
| 221840_at   | 5791             | PTPRF               | protein tyrosine phosphatase, receptor type, F                                   |
| 209078_s_at | 25828            | TXN2                | thioredoxin 2  |
| 218530_at   | 29109            | FHOD1               | formin homology 2 domain containing 1  |
| 235434_at   | ---              | ---                 | ---  |
| 230063_at   | 9422             | ZNF264              | zinc finger protein 264  |
| 40420_at    | 6793             | STK10               | serine/threonine kinase 10   |
| 221027_s_at | 81579            | PLA2G12A            | phospholipase A2, group XHA  |
| 244202_at   | ---              | ---                 | ---  |
| 212108_at   | 23197            | FAF2                | Fas associated factor family member 2  |
| 204294_at   | 275              | AMT                 | aminomethyltransferase   |
| 225503_at   | 207063           | DHRSX               | dehydrogenase/reductase (SDR family) X-linked                                    |
| 212810_s_at | 6509             | SLC1A4              | solute carrier family 1 (glutamate/neurotransmitter/acid transporter), member 4  |
| 214814_at   | 91746            | YTHDC1              | YTH domain containing 1  |
| 228468_at   | 84930            | MASTL               | microtubule associated serine/threonine kinase-like                              |
| 209108_at   | 7105             | TSPAN6              | tetraspanin 6  |
| 220444_at   | 79230            | ZNF557              | zinc finger protein 557  |
| 206172_at   | 3598             | IL13RA2             | interleukin 13 receptor, alpha 2   |
| 225002_s_at | 25870            | SUMF2               | sulfatase modifying factor 2   |
| 212205_at   | 94239            | H2AFV               | H2A histone family, member V   |
| 228851_s_at | 2029             | ENSA                | endostatin alpha   |
| 209048_s_at | 23613            | ZMYND8              | zinc finger, MYND-type containing 8  |
| 211846_s_at | 5818             | PVRL1               | poxvirus receptor-related 1 (herpesvirus entry mediator C)                       |
| 238909_at   | 6281             | S100A10             | S100 calcium binding protein A10   |
| 205503_at   | 5784             | PTPN14              | protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 14                               |
| 243829_at   | 673              | BRAF                | v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1                                   |
| 244379_at   | ---              | ---                 | ---  |
| 223251_s_at | 55698            | ANKRD10             | ankyrin repeat domain 10   |

[0118]

|              |   |   |   |
|--------------|---|---|---|
| 202633_at    | 11073   | TOPBP1  | topoisomerase (DNA) II binding protein 1  |
| 214502_at    | 8970  | HIST1H2Bf   | histone cluster 1, H2bf   |
| 221773_at    | 2004  | ELK3  | ELK3, ETS-domain protein (SRF accessory protein 2)  |
| 41858_at     | 27315   | PGAP2   | post-GPI attachment to protein 2  |
| 212850_s_at  | 4038  | LRP4  | low density lipoprotein receptor-related protein 4  |
| 223408_s_at  | ---   | ---   | ---   |
| 214472_at    | 8013 /// 8350 /// 8351 /// 8352 /// 8353 /// 8354 /// 8355 /// 8356 /// 8357 /// 8358 / | HIST1H2AD /// HIST1H3A /// HIST1H3B /// HIST1H3C /// HIST1H3D /// HIST1H3E /// HIST1H3F /// HIST1H3G /// HIST1H3H /// HIST1H3I /// HIST1H3J | histone cluster 1, H2ad /// histone cluster 1, H3a /// histone cluster 1, H3b /// histone cluster 1, H3c /// histone cluster 1, H3d /// histone cluster 1, H3e /// histone cluster 1, H3f /// histone cluster 1, H3g /// histone cluster 1, H3h /// histone cluster 1, H3i /// histone cluster 1, H3j |
| 225647_s_at  | 1075  | CTSC  | cathepsin C   |
| 1559977_at   | 284723  | SLC25A34  | solute carrier family 25, member 34   |
| 211347_at    | 8555  | CDC14B  | CDC14 cell division cycle 14 homolog B (S. cerevisiae)  |
| 1558208_at   | ---   | ---   | ---   |
| 227570_at    | 144110  | TMEM86A   | transmembrane protein 86A   |
| 227492_at    | 10050658 /// 647859   | LOC647859 /// OCLN  | occludin pseudogene /// occludin  |
| 1558778_s_at | 57496   | MKL2  | MKL/myocardin-like 2  |
| 31637_s_at   | 7067 /// 9572   | NR1D1 /// THRA  | nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1 /// thyroid hormone receptor, alpha   |
| 2291961_at   | 100507376   | LOC100507376  | uncharacterized LOC100507376  |
| 236188_s_at  | 4676  | NAP1L4  | Nucleosome assembly protein 1-like 4  |
| 212503_s_at  | 22582   | DIP2C   | DIP2 disco-interacting protein 2 homolog C (Drosophila)   |
| 204760_s_at  | 7067 /// 9572   | NR1D1 /// THRA  | nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1 /// thyroid hormone receptor, alpha   |
| 212099_at    | 388   | RHOB  | ras homolog family member B   |
| 214873_at    | 91355   | LRP9L   | low density lipoprotein receptor-related protein 9-like   |
| 228181_at    | 7779  | SLC30A1   | solute carrier family 30 (zinc transporter), member 1   |
| 212763_at    | 23271   | CAMSAP2   | calmodulin regulated spectrin-associated protein family, member 2   |
| 226285_at    | 4076  | CAPRIN1   | cell cycle associated protein 1   |
| 213567_at    | 3640  | KPNA4   | karyopherin alpha 4 (importin alpha 3)  |
| 203927_at    | 4794  | NFKBIE  | nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, epsilon   |
| 208523_x_at  | 8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347  | HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI   | histone cluster 1, H2bc /// histone cluster 1, H2be /// histone cluster 1, H2bf /// histone cluster 1, H2bg /// histone cluster 1, H2bi   |
| 219389_at    | 55061   | SUSD4   | sushi domain containing 4   |
| 202320_at    | 1445  | CSK   | c-src tyrosine kinase   |
| 238523_at    | 79786   | K1HL36  | keichik-like 36 (Drosophila)  |
| 1565016_at   | 3276  | PROMT1  | protein arginine methyltransferase 1  |

[0119]

|             |  |   |   |
|-------------|--|---|---|
| 226409_at   | 128637                                   | TBC1D20   | TBC1 domain family, member 20   |
| 229926_at   | 109590850                                | MIR3682   | microRNA 3682   |
| 208527_s_at | 8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347 | HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BH | histone cluster 1, H2bc /// histone cluster 1, H2be /// histone cluster 1, H2bf /// histone cluster 1, H2bg /// histone cluster 1, H2bh /// his |
| 225598_at   | 5887                                     | RAD23B  | RAD23 homolog B (S. cerevisiae)   |
| 243797_at   | 9262                                     | STK17B  | serine/threonine kinase 17b   |
| 203317_at   | 23550                                    | PSD4  | pleckstrin and Sec7 domain containing 4   |
| 230965_at   | 9099                                     | USP2  | ubiquitin specific peptidase 2  |
| 208490_s_at | 8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347 | HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BH | histone cluster 1, H2bc /// histone cluster 1, H2be /// histone cluster 1, H2bf /// histone cluster 1, H2bg /// histone cluster 1, H2bh /// his |
| 235514_at   | 151516                                   | ASPRV1  | aspartic peptidase, retroviral-like 1   |
| 209095_s_at | 182                                      | JAG1  | jagged 1  |
| 1554229_at  | 153222                                   | CREBBF  | CREB3 regulatory factor   |
| 209398_at   | 3006                                     | HIST1H1C  | histone cluster 1, H1c  |
| 202629_at   | 10513                                    | APBBP2  | amyloid beta precursor protein (cytoplasmic tail) binding protein 2   |
| 203428_s_at | 25842                                    | ASF1A   | ASF1 anti-silencing function 1 homolog A (S. cerevisiae)  |
| 238605_s_at | 25942                                    | SIN3A   | SIN3 transcription regulator homolog A (yeast)  |
| 214455_at   | 8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347 | HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BH | histone cluster 1, H2bc /// histone cluster 1, H2be /// histone cluster 1, H2bf /// histone cluster 1, H2bg /// histone cluster 1, H2bh /// his |
| 214073_at   | 2017                                     | CTTN  | cortactin   |
| 203140_at   | 604                                      | BCL6  | B-cell CLL/lymphoma 6   |
| 232150_at   | ---                                      | ---   | ---   |
| 208546_s_at | 8345                                     | HIST1H2RH   | histone cluster 1, H2rh   |
| 243446_at   | 84962                                    | AJUBA   | ajuba LIM protein   |
| 236207_at   | 6744                                     | SSFA2   | sperm specific antigen 2  |
| 212016_s_at | 5725                                     | PTBP1   | polypyrimidine tract binding protein 1  |
| 232311_at   | 567                                      | B2M   | Beta-2-microglobulin  |
| 219711_at   | 54807                                    | ZNF586  | zinc finger protein 586   |
| 208579_s_at | 54145 /// 85236                          | H2BFS /// HIST1H2BK   | H2B histone family, member 5 (pseudogene) /// histone cluster 1, H2bk   |
| 239493_at   | 6129                                     | RPL7  | ribosomal protein L7  |
| 214074_s_at | 2017                                     | CTTN  | cortactin   |
| 228091_at   | 55014                                    | STX17   | syntaxin 17   |
| 234331_s_at | 151354                                   | FAM84A  | family with sequence similarity 84, member A  |
| 212372_at   | 4628                                     | MYH10   | myosin, heavy chain 10, non-muscle  |

[0120]

[0121]

표 1에서 프로브 리스트를 사용하여, 다른 시그니처의 다변량 분석은 다음의 시그니처를 구성하기 위해 이용할 수 있는 레퍼런스를 사용하여 수행되어, 8hrs 및 24hrs에서 다른 복용량의 CTO (2  $\mu$ M, 5  $\mu$ M, 및 10  $\mu$ M CAI에 등가)에서의 결과를 분석하였다: -RAS 시그니처; 성장 인자 시그니처; P13K/mTOR 억제; P13K 억제; MEK 억제; HSP90 억제; HDAC 억제; EGFR 억제; P53 안정화; WNT/ $\beta$ -카테닌 억제; 칼슘 신호화; CAI 억제; 규범적 칼슘 억제; 및 비-전압 신호화.

[0122]

상기 분석에 대해 얻어진 결과는 도 2b에 상세히 요약되었다. EGFR, MEK 및 HDAC 경로는 CTO에 반응하여 강력하게 억제되었다.

[0123]

반대로, P53과 연계된 경로는 CTO에 반응하여 안정화되었다.

[0124]

부가하여, 비-전압 의존성 칼슘 신호화와 연계한 유전자는 강력하게 억제되었다. 이들 결과는 아래에 상세하게 기술되었다.

[0125]

실시예 3

[0126]

도 3a는 RAS 및 성장 인자 시그니처에 대한 다변량 시그니처의 결과를 기술한다. 간략하게는, RAS 및 성장 인자 시그니처 (GPS)에서 적당한 하향 제어가 관찰되었고, 억제는 8시간에서 가장 명확하였다. 표 2는 RAS 및 GPS 시그니처의 리스트를 제공한다.

[0127]

[표 2]

[0128] GFS 및 RAS: 심벌

|          |           |          |        |          |         |          |
|----------|-----------|----------|--------|----------|---------|----------|
| ABCC5    | CYHR1     | HIST3H2A | POU2F3 | CORO1C   | IFRD1   | PFKP     |
| ATP6V1B1 | DEPTOR    | HOXB13   | RAMP1  | DLEU2    | IMPAD1  | PNPT1    |
| ATXN3    | DNAL4     | ING4     | SEMA3G | DPH3     | KLK6    | PSMC4    |
| BCAS1    | EIF4A2    | OVGP1    | SEPP1  | EIF5     | KPNA4   | RP56KA3  |
| BCL2L11  | EPHX2     | PCMTD1   | SIDT2  | ENO2     | LRP8    | S100A2   |
| CALCOCO1 | ERBB3     | PCMTD2   | AREG   | HN1      | MALL    | SERPINB5 |
| CAPN13   | HIST1H2AC | PDIA4    | BTG3   | HSP90AA1 | MTHFD1L | SERPINB8 |

[0129]

|      |           |         |       |        |       |        |
|------|-----------|---------|-------|--------|-------|--------|
| CRBN | HIST1H2BD | PLEKHG4 | CEBPG | HSPA4L | PADI1 | SLC7A1 |
|      |           |         |       |        |       | SRXN1  |
|      |           |         |       |        |       | TIPIN  |

[0130]

[0131] 도 3c는 CTO에 반응한 P13K에 대한 결과를 도시한다. P13K 시그니처의 강력한 억제가 대조군 BEZ235 처리로는 관찰되었지만, CTO로는 없었다.

[0132] 도 3d는 PI3K/mTOR 시그니처에 대한 결과를 도시한다. P13K/mTOR 시그니처의 강력한 억제가 대조군 BEZ235 처리로는 관찰되었지만, CTO로는 없었다.

[0133] 도 3e는 8hrs 및 24hrs에서 모든 CTO 처리에서 MEKi 시그니처의 강력한 억제를 도시한다.

[0134] 실시예 4

[0135] 도 4a는 CTO 처리에 반응한 HDAC 시그니처의 약한 억제를 보여주는 결과를 제공한다. 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 HDAC 경로에 대한 시그니처 스코어가 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교되었다.

[0136] 도 4b는 CTO 처리에 반응한 Notch 시그니처의 무 억제를 도시한다. 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 NOTCH 경로에 대한 시그니처 스코어가 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교되었다.

[0137] 도 4c는 CTO에 24hr 노출에서 억제 모드를 보이는 WNTβ-카테닌 시그니처를 보여주는 결과를 기술한다. 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 WNTβ-카테닌 경로에 대한 시그니처 스코어가 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교되었다.

[0138] 도 4d는 복용량 의존성인 CTO 처리로 HSP90 시그니처의 강력한 억제를 도시한다. 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 HSP90 경로에 대한 시그니처 스코어가 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교되었다.

[0139] 도 4e는 CTO 처리로 EGFR 시그니처의 아주 강력한 억제를 도시하고 중요하기로는 이것은 모든 복용량의 CTO 및 시점에서 Tarceva®의 것보다 강력하였다. 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 EGFR 경로에 대한 시그니처 스코어가 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교되었다.

[0140] 도 4f는 24hr 시점에서 보다 강력한 모든 복용량에서 CTO 처리로 P53 시그니처의 유도를 도시한다. 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 P53 경로에 대한 시그니처 스코어가 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교되었다.

[0141] 실시예 5

[0142] 도 5a는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 CAI IPA 경로에 대한 시그니처 스코어를 도시한다. CAI에 의해 영향을 받는 유전자에 대해 진정한 경로 분석(IPA) (Ingenuity Systems, Redwood City, CA)을 사용하여, CTO 반응에 반응한 CAI 시그니처의 얼마간의 억제가 10μM을 제외하고 관찰되었다. 정보적 유전자를 선정하고 그리고 변화의 방향을 결정하기 위해 CTO 데이터 세트 내에 FDA <0.05 및 1.5FC에 대해 IPA로부터 29 유전자가 여과될 때, 14 유전자 세트가 얻어졌다.

[0143] 표 3은 CAI IPA: 심벌을 리스트한다.

[0144] [표 3]

|       |       |       |       |        |       |      |          |         |
|-------|-------|-------|-------|--------|-------|------|----------|---------|
| MMP2  | ESR1  | FOS   | PCLG2 | MAPK6  | MAP15 | AKT1 | MOS3     | HSP90B1 |
| JUN   | CCND1 | PPAR1 | MAPK1 | MAPK7  | CASP3 | AKT2 | HSP90AA1 | Hsp84-2 |
| CEBPA | MAPK3 | PCLG1 | MAPK4 | MAPK12 | HSPA8 | AKT3 | HSP90AB1 | Hsp84-3 |
|       |       |       |       |        |       |      |          | BAG3    |

[0145]

[0146] 도 5b는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CT0에 반응한 CAI 생체 외 경로에 대한 시그니처 스코어를 도시한다. 변화 정보의 조직 특이적 방향으로, IPA CAI 리스트의 강력한 복용량 의존성이 관찰되었다. 표 4는 14 유전자 세트를 리스트한다.

[0147] [표 4]

[0148] 심벌:

|      |       |          |          |      |       |       |
|------|-------|----------|----------|------|-------|-------|
| AKT2 | CASP3 | FOS      | HSP90AB1 | JUN  | CEBPA | MAPK3 |
| BAG3 | CCND1 | HSP90AA1 | HSP90B1  | AKT1 | MAPK1 | MAPK7 |

[0149]

[0150] 도 5e는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CT0에 반응한 칼슘 신호화 경로에 대한 시그니처 스코어를 도시한다. 비-전압 의존성 칼슘 신호화 유전자가 조절에 대한 정보를 위해 문헌 내 데이터베이스로부터 동정되었다, 리스트는 표 5에 나타내어 졌다.

[0151] [표 5]

[0152] 심벌:

|      |       |       |       |      |      |
|------|-------|-------|-------|------|------|
| ARG2 | CCNA1 | CCND2 | CCNE2 | TNF  | CA9  |
| BDNF | CCNA2 | CCNE1 | CTF1  | BRAF | CALR |

[0153]

[0154] 도 5d는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CT0에 반응한 모든 유전자 경로에 대한 칼슘 신호화에 대한 시그니처 스코어를 도시한다. 모든 유전자에 대해 추정된 제어 방향이 동정되었다. 리스트는 표 6에 제공되었다.

[0155] [표 6]

[0156] 심벌:

|       |       |        |        |        |        |       |       |       |       |
|-------|-------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|
| ARG2  | CCND2 | TNF    | PPP3R1 | CALM3  | CAMK2A | CAMK4 | ORAI3 | TRPC3 | TRPC7 |
| BDNF  | CCNE1 | PPP3CA | PPP3R2 | CAMK1  | CAMK2B | NOS2  | STIM1 | TRPC4 | BRAF  |
| CCNA1 | CCNE2 | PPP3CB | CALM1  | CAMK1D | CAMK2D | ORAI1 | STIM2 | TRPC5 | CA9   |
| CCNA2 | CTF1  | PPP3CC | CALM2  | CAMK1G | CAMK2G | ORAI2 | TRPC1 | TRPC6 | CALR  |

[0157]

[0158] 도 5e는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CT0에 반응한 칼슘 신호화 경로에 대한 시그니처 스코어를 도시한다. ANOVA가 정보적 유전자를 거르기 위해 사용되었다(FDR <0.05 및 1.5 FC).

[0159] 비-전압 의존성 칼슘 유전자의 강력한 억제가 문헌 결정 제어 및 ANOVA 결정 세트 양자에서 CT0 처리를 통해 인지되었다. 표 7.

[0160] [표 7]

[0161] 심벌:

|       |        |        |       |       |        |       |      |
|-------|--------|--------|-------|-------|--------|-------|------|
| BDNF  | CCNE1  | PPP3CC | ORAI3 | TNF   | CAMK1  | ORAI1 | BRAF |
| CCNA1 | PPP3CB | CAMK2D | CCND2 | CALM3 | CAMK2G | STIM2 | CALR |

[0162]

[0163] 도 6a는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CT0에 반응한 칼슘 신호화의 제어를 예측하기 위해 KEGG 칼슘 신호화 및 IPA를 사용한 규범적 칼슘 신호화에 대한 시그니처 스코어를 도시한다. 도 8.



[0164] [표 8]

[0165] 심벌

|          |          |        |        |
|----------|----------|--------|--------|
| PPP3CA   | CACNA2D4 | CHRN83 | HDAC10 |
| PPP3CB   | CACNB1   | CHRN84 | HDAC11 |
| PPP3CC   | CACNB2   | CHRN8  | HDAC2  |
| PPP3R1   | CACNB3   | CHRN8E | HDAC3  |
| PPP3R2   | CACNB4   | CHRN8G | HDAC4  |
| ATP2C1   | CACNG1   | GRIA1  | HDAC5  |
| CACNA1A  | CHRFAM7A | GRIA2  | HDAC6  |
| CACNA1B  | CHRNA1   | GRIA3  | HDAC7  |
| CACNA1C  | CHRNA10  | GRIA4  | HDAC8  |
| CACNA1D  | CHRNA2   | GRIK1  | HDAC9  |
| CACNA1F  | CHRNA3   | GRIN1  | HTR3A  |
| CACNA1G  | CHRNA4   | GRIN2A | RYR1   |
| CACNA1H  | CHRNA5   | GRIN2B | SLC8A1 |
| CACNA1I  | CHRNA6   | GRIN2C | TNNC1  |
| CACNA1S  | CHRNA7   | GRIN2D |        |
| CACNA2D1 | CHRNA9   | GRIN3A |        |
| CACNA2D2 | CHRN81   | GRIN3B |        |
| CACNA2D3 | CHRN82   | HDAC1  |        |

[0166]

[0167] 도 6b는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 제어를 예측하기 위해 KEGG 칼슘 신호화 및 IPA를 사용한 규범적 칼슘 신호화 생체 외에 대한 시그니처 스코어를 도시한다. 도 9.

[0168] [표 9]

[0169] 유전자 심벌:

|       |        |        |       |        |        |        |
|-------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|
| HDAC3 | HDAC4  | PPP3CC | GRIA3 | CACNB3 | HDAC8  | PPP3CC |
| HDAC4 | PPP3CB | ATP2C1 | GRIA3 | GRIA3  | PPP3CC | PPP3CC |

[0170]

[0171] 실시예 7.

[0172] 도 7a는 CAI 시그니처 (도 5b) 및 비-전압 의존성 (NVD) 유전자 세트 (도 5c) 양자에 대한 ANOVA 여과된 유전자 세트를 병합 후 모든 신호화 유전자에 대한 시그니처 스코어를 도시한다.

[0173] 도 7b는 시그니처 뷰 및 PCA 양자에 의한, 다른 CTO 복용량을 분리할 수 있는 31 CAI/칼슘 관련 유전자의 패널에서의 결과를 도시한다.

[0174] 표 10은 31 유전자의 리스트를 제공한다.

[0175] [표 10]

| Gene Symbol | Source      |
|-------------|-------------|
| AKT1        | CAI         |
| AKT2        | CAI         |
| BAG3        | CAI         |
| CASP3       | CAI         |
| CCND1       | CAI         |
| CEBPA       | CAI         |
| FOS         | CAI         |
| HSP90AA1    | CAI         |
| HSP90AB1    | CAI         |
| HSP90B1     | CAI         |
| JUN         | CAI         |
| MAPK1       | CAI         |
| MAPK3       | CAI         |
| MAPK7       | CAI         |
| BDNF        | Non-voltage |
| BRAF        | Non-voltage |
| CALM3       | Non-voltage |
| CALR        | Non-voltage |
| CAMK1       | Non-voltage |
| CAMK2D      | Non-voltage |
| CAMK2G      | Non-voltage |
| CCNA1       | Non-voltage |
| CCND2       | Non-voltage |
| CCNE1       | Non-        |

[0176]

|        |             |
|--------|-------------|
|        | voltage     |
| ORAI1  | Non-voltage |
| ORAI3  | Non-voltage |
| PPP3CB | Non-voltage |
| PPP3CC | Non-voltage |
| STIM2  | Non-voltage |
| TNF    | Non-voltage |
| ATP2C1 | KEGG        |
| CACNB3 | KEGG        |
| GRIA3  | KEGG        |
| HDAC3  | KEGG        |
| HDAC4  | KEGG        |

[0177]

[0178] 8hr 및 24hr에서 다변하는 복용량의 CTO에 반응하여 얻어진 데이터의 생체정보적 분석의 결과는 조기 성장 반응 1 유전자 산물(EGR1)이 CTO 처리보다 6배 상향 제어된다는 것을 나타낸다. 반대로, EGR 1은 BEZ235 및 Tarceva®에 의해 억제된다. EGR 1의 상향 제어는 일반적으로 어팍토시스의 다운스트림 이벤트를 포함하는 다발성 종양 억제자 경로를 조절한다. 「Lin, C et al Proc Natl Acad Sci 93: 11831-11836 (1996)」.

[0179]

도 8은 EGR1 신호화 경로를 도시한다.

[0180]

실시예 8.

[0181]

암종배아 항원-관련 세포 접합 분자(CEACAM1) (또한 CD66a로 알려짐)가 CTO 및 Tarceva® 처리 양자에 반응하여 하향 제어되었다.

[0182]

다이스토니아가 CTO 처리에 반응하여 60배 하향 제어되었다.

[0183]

TGF-β 신호화가 CTO로 처리에 반응하여 저해되었다.

[0184]

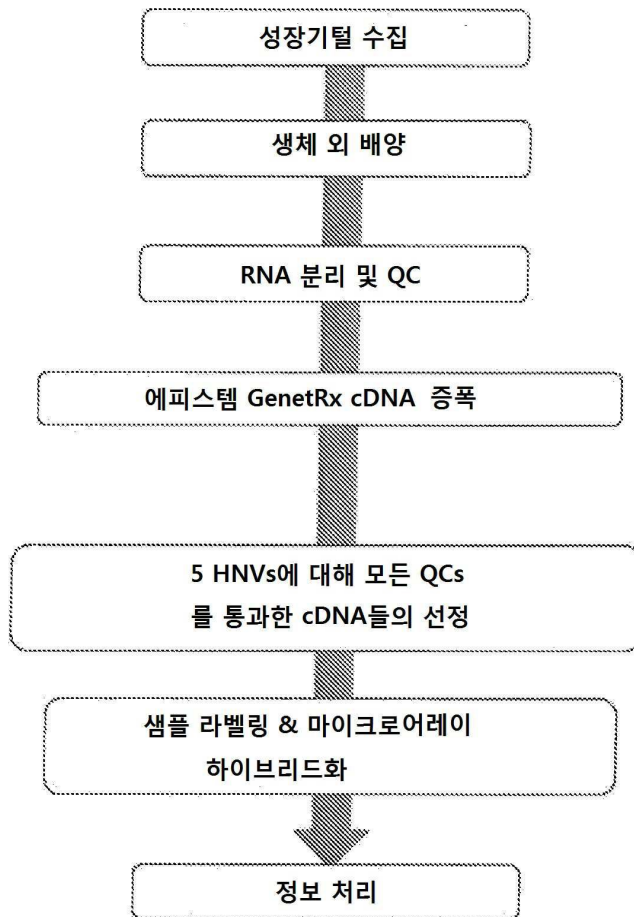
본 발명은 발명의 일 측면의 상세한 설명으로 의도된 실시예에 기술된 실시형태에 의해 범주가 제한되어 지지 않고 그리고 기능적으로 동등한 어떠한 방법은 발명의 범주 내로 된다. 실제로, 여기에 기술되고 개시된 것에 부가하여 발명의 다양한 변형이 상기한 상세한 설명으로부터 이 기술분야의 통상인에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위의 범주 내로 되는 것으로 의도된다.

[0185]

이 기술분야의 통상인은 일반적인 실험보다 많지 않은 것, 여기에 기술된 발명의 특정한 실시형태의 어떤 등가물을 사용하여 인지하거나 확실히 할 수 있다. 이러한 등가물은 청구범위에 의해 포괄되어 지는 것으로 의도된다.

도면

도면1a



도면1b

|                   | CTO       |           |            |           |            |            | BEZ235    | Tarceva   |
|-------------------|-----------|-----------|------------|-----------|------------|------------|-----------|-----------|
|                   | 8 Hours   |           |            | 24 Hours  |            |            |           |           |
|                   | 2 $\mu$ M | 5 $\mu$ M | 10 $\mu$ M | 2 $\mu$ M | 5 $\mu$ M  | 10 $\mu$ M | 1 $\mu$ M | 1 $\mu$ M |
| FDR 0.05 & 1.5 FC | 1669      | 3321      | 4419       | 5090      | 5407       | 7846       | 1551      | 27        |
| Fold Change Range | -17 To 15 | -23 To 23 | -23 To 29  | -41 To 14 | -102 To 24 | -75 To 32  | -8 To 25  | -7 To 3   |

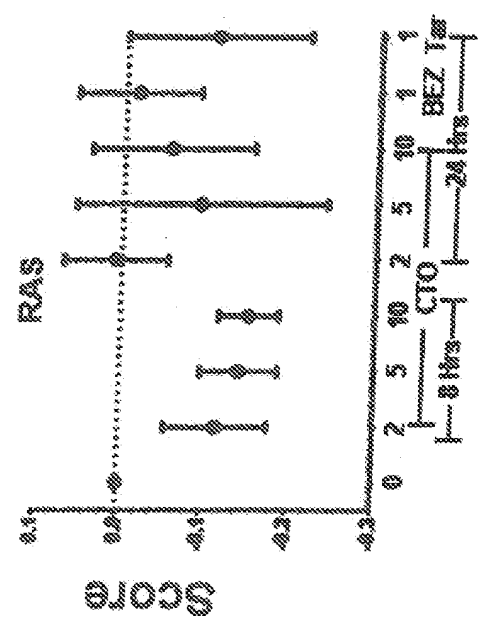
도면2a

|                   | μM CTO |       |       |       |       |       |       |       |
|-------------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
|                   | 2      | 5     | 10    | 2     | 5     | 10    | 2     | 10    |
| EGFR              | 0.6    | -0.4  | -0.6  | -0.4  | -0.4  | -0.4  | -0.4  | -0.4  |
| MEK               | 0.5    | -0.4  | -0.5  | -0.5  | -0.5  | -0.5  | -0.5  | -0.7  |
| HSP90             | -0.2   | -0.2  | -0.2  | -0.4  | -0.4  | -0.4  | -0.4  | -0.4  |
| P53 stabilisation | 0.15   | 0.15  | 0.15  |       |       |       |       |       |
| WNT / β-catenin i | 0      | 0     | 0     | -0.14 | -0.14 | -0.14 | -0.14 | -0.14 |
| HDAC              | -0.1   | -0.12 | -0.12 | -0.08 | -0.08 | -0.08 | -0.08 | -0.16 |
| GF                | -0.1   | -0.1  | -0.15 | -0.07 | -0.07 | -0.01 | -0.07 | -0.07 |
| RAS               | -0.12  | -0.14 | -0.14 | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| PI3K              | 0      | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| PI3K/mTOR         | 0      | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| NOTCH / GSK       | 0      | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |

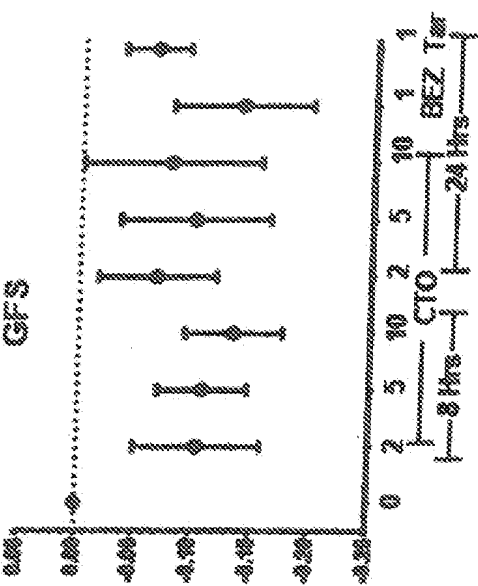
도면2b

- RAS signature:
- Growth Factor signature:
- PI3K/mTOR inhibition:
- PI3K inhibition:
- MEK inhibition:
- HSP90 inhibition:
- HDAC inhibition:
- EGFR inhibition:
- P53 stabilisation:
- WNT/β-Catenin inhibition:
- Calcium signalling:
- CAI inhibition:
- Non-voltage signalling:

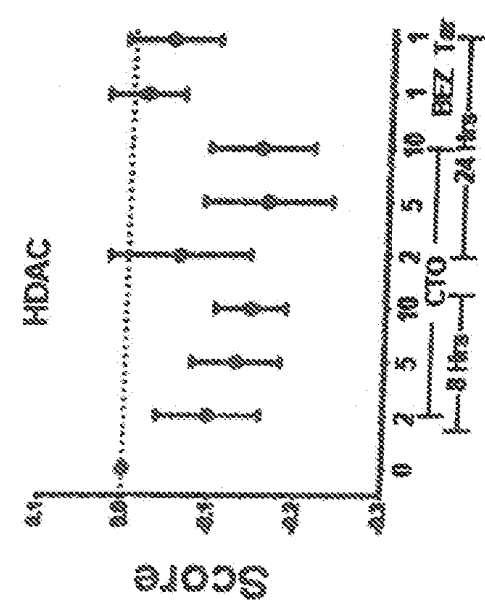
도면3a



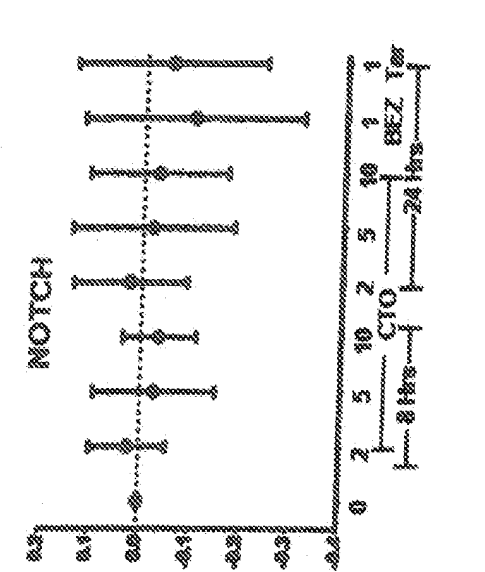
도면3b



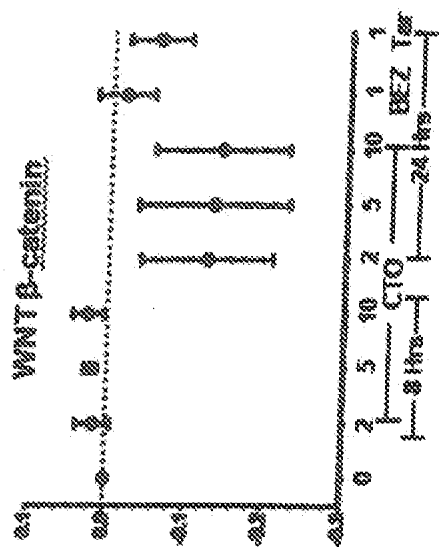
도면3c



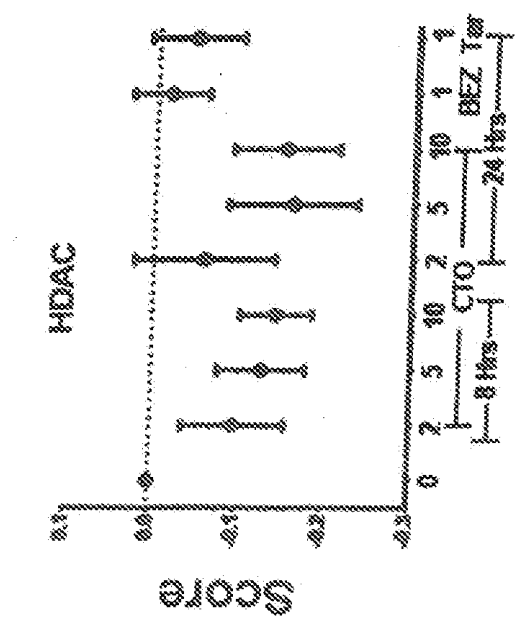
도면3d



도면3e

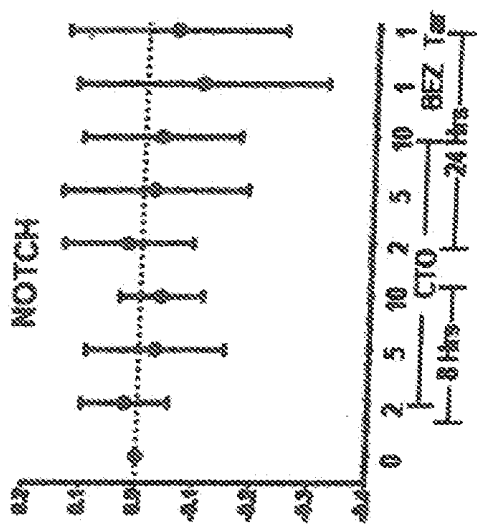


도면4a

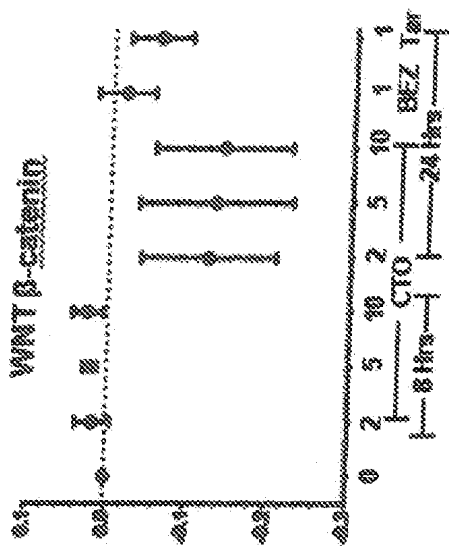




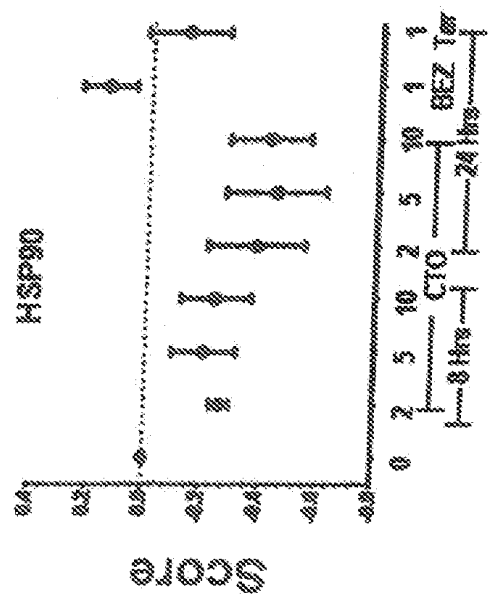
도면4b



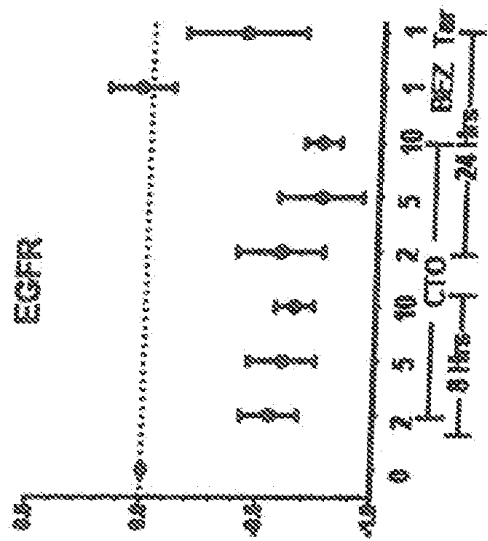
도면4c



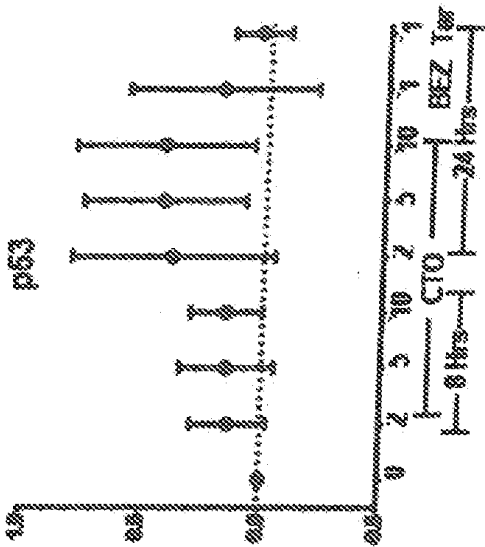
도면4d



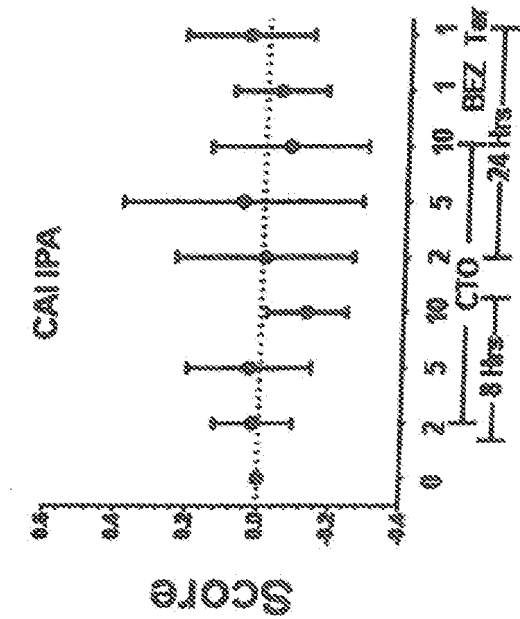
도면4e



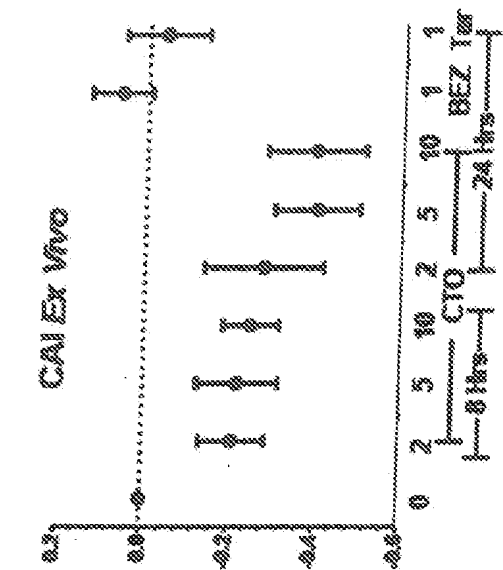
도면4f



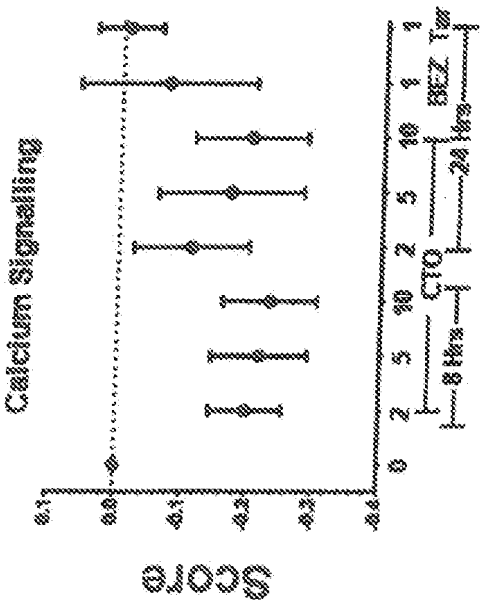
도면5a



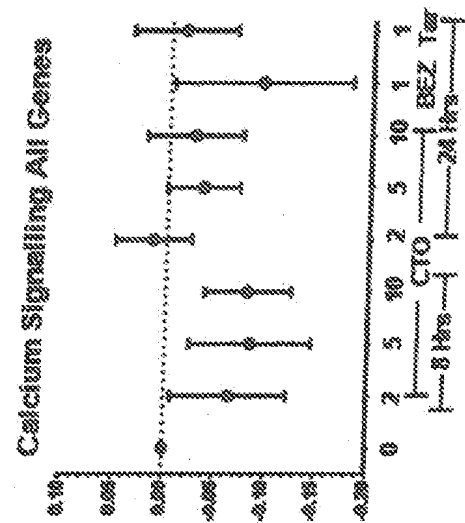
도면5b



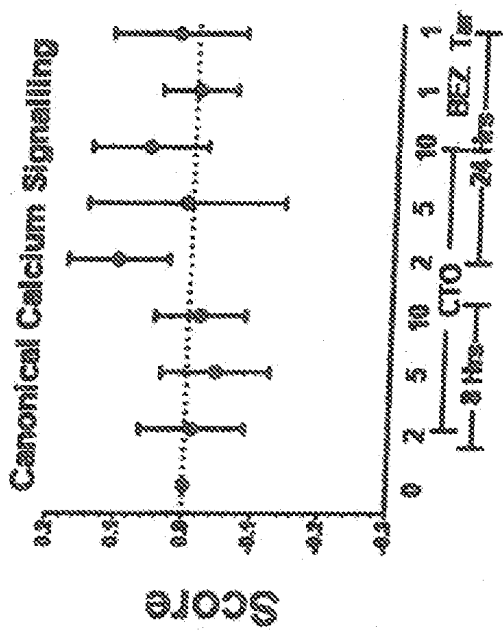
도면5c



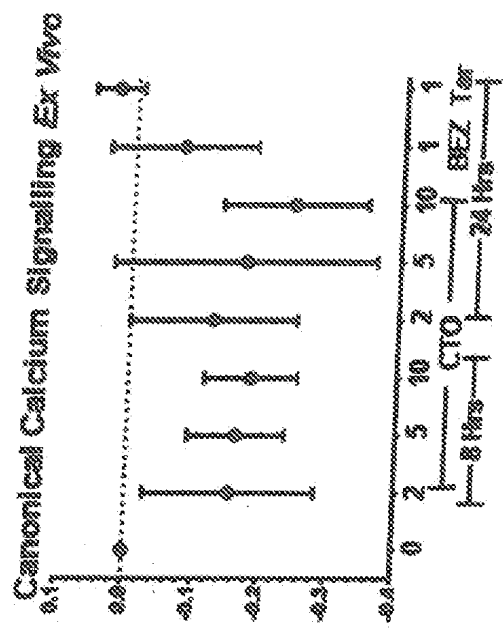
도면5d



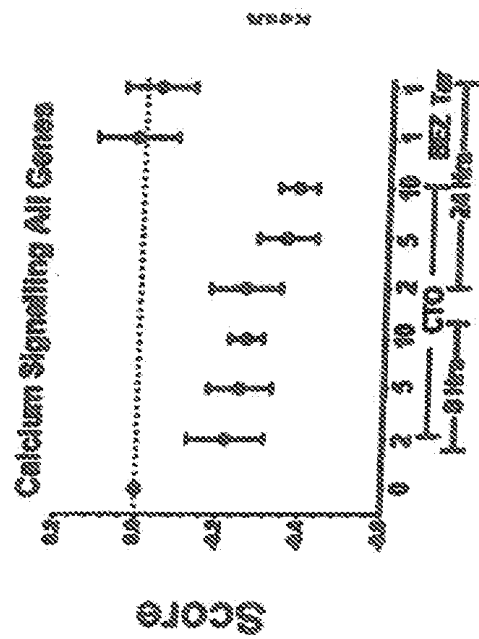
도면6a



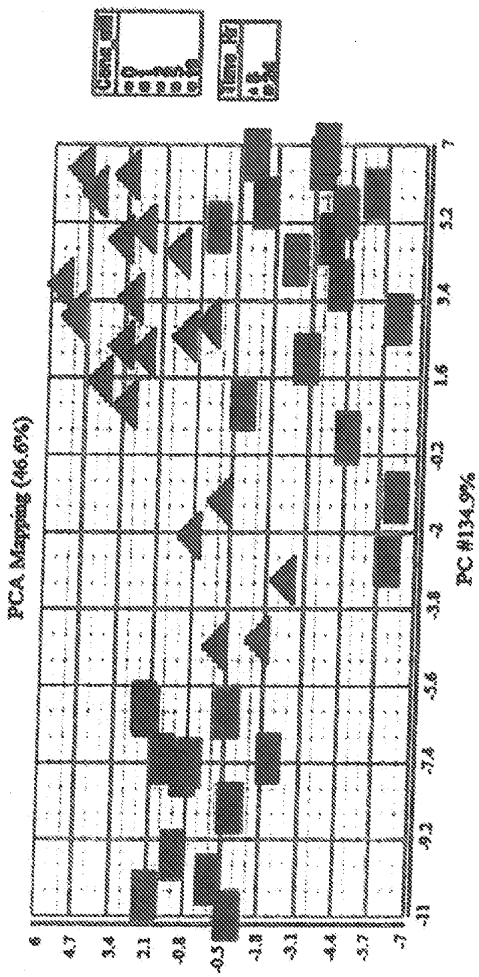
도면6b



도면7a



도면7b



도면8

