



등록특허 10-2389934



(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 뼈라페우티스 인크.
미국 10005 뉴욕 뉴욕 수이트 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.

대 표 도

pM CTO						
	2	5	10	2	5	10
EGFR						
MEK1						
HSP90	-0.2	-0.2	-0.2	-0.4	-0.2	-0.4
P53 stabilisation	0.12	0.12	0.15	0.12	0.12	0.14
WNT / β -catenin	0	0	0	-0.14	-0.14	-0.14
HDAC1	-0.1	-0.12	-0.12	-0.08	-0.15	-0.16
GF	-0.1	-0.1	-0.16	-0.07	-0.01	-0.07
RAS	-0.32	-0.14	-0.14	0	0	0
PI3K	0	0	0	0	0	0
PI3K/mTOR	0	0	0	0	0	0
NOTCH / GSI	0	0	0	0	0	0

(52) CPC특허분류

C12Q 2600/106 (2013.01)

C12Q 2600/158 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

다중 시그니쳐 경로에서 약력학 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, 이를로부터 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 시그니쳐 경로의 약력학 바이오마커 각각에 대한 시그니쳐 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 시그니쳐 경로의 각 약력학 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 시그니쳐 경로의 각 약력학 바이오마커를 확인하는 단계

를 포함하고,

상기 시그니쳐 경로는 RAS, GFS, MEK, HDAC, NOTCH, WNT β -catenin, HSP90, EGFR, P53, EGR1, PTEN, TGF- β , CEACAMI 및 다이스토닌 경로로 구성되는 군으로부터 선택되며,

상기 약력학 바이오마커는 RAS, GFS, MEK, HDAC, NOTCH, WNT β -catenin, HSP90, EGFR, P53, EGR1, PTEN, TGF- β , CEACAMI 및 다이스토닌으로 구성되는 군으로부터 선택되는 시그니쳐 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 XIIA
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	progesterin 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	MPRIP	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 metallopeptidase 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 (<i>S. cerevisiae</i>)
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	seleoprotein 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	HMGN3	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, <i>Drosophila</i>); 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 ⁺ 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", alpha
207367_at	479	ATP12A	ATPase, H ⁺ /K ⁺ 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 MGC16121
242873_at	---	---	---
205960_at	5166	PDK4	pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4
230494_at	6574	SLC20A1	solute carrier family 20 (phosphate transporter), member 1
221260_s_at	81566	CSRNP2	cysteine-serine-rich nuclear protein 2
224480_s_at	84803	AGPAT9	1-acylglycerol-3-phosphate O- acyltransferase 9
210180_s_at	6434	TRA2B	transformer 2 beta homolog (<i>Drosophila</i>)
204621_s_at	4929	NR4A2	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2
217863_at	8554	PIAS1	protein inhibitor of activated 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 kinase
58367_s_at	79744	ZNF419	zinc finger protein 419
218950_at	64411	ARAP3	ArfGAP 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
219687_at	55733	HHAT	hedgehog acyltransferase
232127_at	1184	CLCN5	chloride channel, voltage- sensitive 5
218377_s_at	10069	RWDD2B	RWD domain containing 2B
210335_at	9182	RASSF9	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family (N-terminal) 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	WDNM1-like pseudogene
202734_at	9322	TRIP10	thyroid hormone receptor interactor 10
201851_at	6455	SH3GL1	SH3-domain GRB2-like 1
237337_at	---	---	---
37152_at	5467	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	93082	NEURL3	neuralized homolog 3 (<i>Drosophila</i>) 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	CMY45	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 signalling 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	seleoprotein 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	KHYN	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 /// 100142659 /// 340307 /// 441294 /// 643854	CTAGE15P /// CTAGE4 /// CTAGE6P /// CTAGE8 /// CTAGE9	CTAGE family, member 15, pseudogene /// CTAGE family, member 4 /// CTAGE family, member
214469_at	3012 /// 8335	HIST1H2AB /// 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) cbfB 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 /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI	histone cluster 1, H2bc /// histone cluster 1, H2be /// 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 (<i>S. cerevisiae</i>)
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 (<i>Drosophila</i>)
215016_x_at	100652766 /// 667	DST /// 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 /// 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 /// histo
225647_s_at	1075	CTSC	cathepsin C
1559977_a_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	100506658 /// 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
229190_at	100507376	LOC100507376	uncharacterized LOC100507376
236188_s_at	4676	NAP1L4	Nucleosome assembly protein 1-like 4
212503_s_at	22982	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	LRP5L	low density lipoprotein receptor- related protein 5-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	3840	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 /// 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 methyltransferase 1
226409_at	128637	TBC1D20	TBC1 domain family, member 20

229926_at	100500850	MIR3682	microRNA 3682
208527_x_at	8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI	histone cluster 1, H2bc /// histone cluster 1, H2be /// 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 /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI	histone cluster 1, H2bc /// histone cluster 1, H2be /// histone cluster 1, H2bf /// his
235514_at	151516	ASPRV1	aspartic peptidase, retroviral-like 1
209098_s_at	182	JAG1	jagged 1
1554229_at	153222	CREBPF	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 /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI	histone cluster 1, H2bc /// histone cluster 1, H2be /// 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 /// 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 약력학 바이오마커의 시그니처 스코어는 CTO에 대한 노출에 반응하여 억제되는, 방법.

청구항 3

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

청구항 4

제1항에 있어서, 시그니처 경로의 약력학 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 약력학 바이오마커는 IPA로부터 식별된 카르복시아미도트리아졸(CAI) 시그니처이며,

상기 시그니처 경로의 약력학 바이오마커는 CTO에 대한 노출에 반응하여 억제되는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 시그니처 경로의 약력학 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 약력학 바이오마커는 생체 외 CAI 시그니처이며,

상기 시그니처 경로의 약력학 바이오마커는 CTO에 대한 노출에 반응하여 억제되는, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 시그니처 경로의 약력학 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 CTO에 대한 노출에 반응하여 억제되는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 시그니처 경로의 약력학 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 CTO에 대한 노출에 반응하여 억제되는, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 시그니쳐 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 시그니쳐 경로는 비-전압 의존성 칼슘 신호화 경로이며,

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

청구항 9

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

PPP3CA	CACNA2D4	CHRN B3	HDAC10
PPP3CB	CACNB1	CHRN B4	HDAC11
PPP3CC	CACNB2	CHRN D	HDAC2
PPP3R1	CACNB3	CHRN E	HDAC3
PPP3R2	CACNB4	CHRN G	HDAC4
ATP2C1	CACNG1	GRIA1	HDAC5
CACNA1A	CHRFAM7A	GRIA2	HDAC6
CACNA1B	CHR NA1	GRIA3	HDAC7
CACNA1C	CHR NA10	GRIA4	HDAC8
CACNA1D	CHR NA2	GRIK1	HDAC9
CACNA1F	CHR NA3	GRIN1	HTR3A
CACNA1G	CHR NA4	GRIN2A	RYR1
CACNA1H	CHR NA5	GRIN2B	SLC8A1
CACNA1I	CHR NA6	GRIN2C	TNNC1
CACNA1S	CHR NA7	GRIN2D	
CACNA2D1	CHR NA9	GRIN3A	
CACNA2D2	CHRN B1	GRIN3B	
CACNA2D3	CHRN B2	HDAC1	

상기 시그니쳐 경로는 칼슘 신호화 경로이며,

상기 칼슘 신호 경로에 대한 시그니쳐 경로는 CTO에 대한 노출에 반응하여 억제되는, 방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 시그니쳐 경로의 약력학 바이오마커는 EGR1, CEACAM1, TGF β 및 다이스토닌을 포함하는 레퍼런스 데이터세트에 리스트된 3 이상의 유전자를 더 포함하고,

EGR1, CEACAM1, TGF β 및 다이스토닌의 시그니쳐 경로의 약력학 바이오마커는 CTO에 대한 노출에 반응하여 자극되는, 방법.

청구항 11

삭제

청구항 12

EGFR, MEK, HDAC, HSP90, WNT β -카테닌, P53, EGR1, PTEN, TGF β , RAS, GFS, CEACAM1 및 다이스토닌으로 구성된 군으로부터 선택되는 전사 시그니쳐 경로에 대한 약력학 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 변화를 측정하는 단계;
 - c) 진정 경로 분석(IPA) 시스템을 사용하여 발현에서의 전사 변화를 통해 다중 시그니처 경로의 약력학 바이오마커 각각에 대한 시그니처 스코어를 계산하고, 생체내(*in vivo*) 상이한 용량의 CTO 노출 내지 다양한 용량의 CTO에 대한 반응을 정량화하는 단계; 및
 - d) 하기 표의 리스트 또는 레퍼런스 데이터세트로부터 CTO에 8시간 노출 후 과발현하는 유전자와 CTO에 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	PMEP1	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	adenomatous polyposis coli down-regulated 1-like
206816_s_at	26206	SPAG8	sperm associated antigen 8
242323_at	81579	PLA2G12A	phospholipase A2, group XIIA
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	progesterin 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	MPRIP	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 metallopeptidase 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	HMGN3	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 ⁺ 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'', alpha
207367_at	479	ATP12A	ATPase, H ⁺ /K ⁺ 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 MGC16121
242873_at	---	---	---
205960_at	5166	PDK4	pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4
230494_at	6574	SLC20A1	solute carrier family 20 (phosphate transporter), member 1
221260_s_at	81566	CSRNP2	cysteine-serine-rich nuclear protein 2
224480_s_at	84803	AGPAT9	1-acylglycerol-3-phosphate O- acyltransferase 9
210180_s_at	6434	TRA2B	transformer 2 beta homolog (<i>Drosophila</i>)
204621_s_at	4929	NR4A2	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2
217863_at	8554	PIAS1	protein inhibitor of activated 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 kinase
58367_s_at	79744	ZNF419	zinc finger protein 419
218950_at	64411	ARAP3	ArfGAP 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
219687_at	55733	HHAT	hedgehog acyltransferase
232127_at	1184	CLCN5	chloride channel, voltage- sensitive 5
218377_s_at	10069	RWDD2B	RWD domain containing 2B
210335_at	9182	RASSF9	Ras association (RalGDS/AF-6) domain family (N-terminal) 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	WDNM1-like pseudogene
202734_at	9322	TRIP10	thyroid hormone receptor interactor 10
201851_at	6455	SH3GL1	SH3-domain GRB2-like 1
237337_at	---	---	---
37152_at	5467	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	93082	NEURL3	neuralized homolog 3 (<i>Drosophila</i>) 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 4
233520_s_at	202333	CMY45	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 signalling 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	seleoprotein 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	KHYN	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 /// 100142659 /// 340307 /// 441294 /// 643854	CTAGE15P /// CTAGE4 /// CTAGE6P /// CTAGE8 /// CTAGE9	CTAGE family, member 15, pseudogene /// CTAGE family, member 4 /// CTAGE family, member
214469_at	3012 /// 8335	HIST1H2AB /// 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 /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2B1	histone cluster 1, H2bc /// histone cluster 1, H2be /// 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 (<i>S. cerevisiae</i>)
232795_at	---	---	---
203936_s_at	4318	MMP9	matrix metallopeptidase 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 (<i>Drosophila</i>)
215016_x_at	100652766 /// 667	DST /// 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 /// 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 /// histo
225647_s_at	1075	CTSC	cathepsin C
1559977_a_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	100506658 /// 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
229190_at	100507376	LOC100507376	uncharacterized LOC100507376
236188_s_at	4676	NAP1L4	Nucleosome assembly protein 1-like 4
212503_s_at	22982	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	LRP5L	low density lipoprotein receptor-related protein 5-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	3840	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 /// 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 methyltransferase 1
226409_at	128637	TBC1D20	TBC1 domain family, member 20

229926_at	100500850	MIR3682	microRNA 3682
208527_x_at	8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI	histone cluster 1, H2bc /// histone cluster 1, H2be /// histone cluster 1, H2bf /// his
223598_at	5887	RAD23B	RAD23 homolog B (<i>S. cerevisiae</i>)
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 /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI	histone cluster 1, H2bc /// histone cluster 1, H2be /// histone cluster 1, H2bf /// his
235514_at	151516	ASPRV1	aspartic peptidase, retroviral-like 1
209098_s_at	182	JAG1	jagged 1
1554229_at	153222	CREBPF	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 (<i>S. cerevisiae</i>)
238005_s_at	25942	SIN3A	SIN3 transcription regulator homolog A (yeast)
214455_at	8339 /// 8343 /// 8344 /// 8346 /// 8347	HIST1H2BC /// HIST1H2BE /// HIST1H2BF /// HIST1H2BG /// HIST1H2BI	histone cluster 1, H2bc /// histone cluster 1, H2be /// 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 /// 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 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 과과와, AKT, MEK-ERK, 또는 Bcr-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 악성을 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 방지하고나 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, 사이토키나제, 칼슘 채널 신호화, 또는 분자 신호화)에 연계되어 질 것이다. 따라서, 가장 이성적으로 고려되더라고 약물 분자는 약물이 그의 표적이 도달하는 것을 결코 허용하지 않거나 약물 분자에 대해 피드백 메카니즘을 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 카테일의 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 샤프통의 억제제의 사용이다. 「Garon E.B, et al, Mol Cancer Ther., 12: 890-900 (2013); and Witi O et al, Cancer Letters 277: 8-21 (2009)」.

[0005]

특정한 암을 촉진하는 종양 마커에 대한 표적화된 약물의 스크리닝 및 구조-기재 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 어പ토시스를 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 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)」. 이 차 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 I 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 이 마티니브 메실레이트-내성 만성 골수성백혈병 세포에서 어പ토시스를 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 모니터되어 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 마이크로어세이 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 (CA1)의 준위에 동등한 다른 복용량의 CTO로 처리에 대한 반응에 관한 상업적으로 이용할 수 있는 뽑힌 텔 분자 플랫폼 어세이(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, 마이크로어세이 분석 또는 정량적 PCR (qPCR)에 의해 유전자 발현 준위를 결정하였고, 그리고 CTO 및 기타 약물, 예를 들어, Tarceva® (EGFR 억제제) 또는 BEZ235 (FI3K 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- β 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, CEACAM1 또는 Dystonin을 포함한다.

과제의 해결 수단

- [0018] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 RAS 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0019] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 GFS 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0020] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 MEK 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0021] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 HDAC 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0022] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 NOTCH 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0023] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 WNT- β 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0024] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 HSP90 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0025] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 EGFR 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0026] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 P53 경로 시그니처를 억제하는 방법을 제공한다.
- [0027] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 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 처리에 반응한 EGR1 경로 시그니처를 상향 조정하는 방법을 제공한다.
- [0030] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 PTEN 경로 시그니처를 상향 조정하는 방법을 제공한다.
- [0031] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 TGF- β 경로 시그니처를 유도하는 방법을 제공한다.
- [0032] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 반응한 CEACAM1 경로를 하향 조정하는 방법을 제공한다.
- [0033] 부가적인 측면에 있어서, 본 발명은 CTO로 처리에 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

이스토닌 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 증상학을 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 패러다임은 유전자 발현 패턴에 기초한 특정하고 커스터마이즈된 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 문자 표적의 지속적인 억제를 유지하기 위해 어떻게 이를 피드백 루프가 방지되어 질 수 있는가를 이해함과 함께, CTO가 질병 또는 암을 구성하는 문자로 구성되어 지는 다른 표적화된 문자와 조합되어 질 수 있다는 것을 이해함과 함께, 문자의 비정상 특히 질병이나 암의 인식에 기초된 조합 치료의 합리적 선정과 개발에 대한 패러다임을 제공한다.

[0038] 본 발명은 몇몇 비정상에 의해 구동된 암을 극복하기 위해서 뿐 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 카테일을 사용한 현행 복합-약물학 접근법은 성공적이지 않고 그리고 이 카테일 내 약물의 누적적 독성에 기인한 새로운 문제를 제시하고 있다.

[0039] 본 발명의 중요한 실시형태는 머리카락 샘플로부터 15-20 유전자 mRNA 발현 시그니처의 패널의 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 CA1 관련 칼슘 신호화, HDACi, GF 및 RAS, WNT/β-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. 중요하기로는, 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 도시한다.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 받은 유전자에 대해 진정한 경로 분석(IPA) (Ingenuity Systems, Redwood City, CA)을 사용하여, $10 \mu M$ 에서 제외하고 CTO 처리에 반응한 CAI 시그니처의 얼마간의 억제가 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 도시한다. 변화 정보의 조직 특이성 방향으로, IPA CAI 리스트의 강력한 복용량의존성 억제가 관찰되었다.

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

도 6b는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 제어를 예측하기 위해 KEGG 칼슘 신호화 및 IPA를 사용하여 생체 외에서 규범적 칼슘 신호화에 대한 시그니처 스코어를 도시한다. 억제는 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 도시한다.

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

도 8은 EGR1 신호화 경로를 도시한다.

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 과정을 초래하는, 항종양성 활성을 갖는 구강으로 활성인 제제인 카르복시아미도트리아졸 오로트산 (CTO)에 관한 것이다. 보다 자세하게는, 본 발명은 생체 외에서 배양된 인간 성장기털의 생체 내 및 실험실 내 배양에서 CTO에 반응의 전사적 평가에 의해 신호화 산물의 분자의 약역학 바이오마커의 평가에 관한 것이다. 성장기털은 다양한 복용량의 CTO 처리가 주어진 대상자로부터 다른 시점에 얻어진다. 이것은 환자에 있어 CTO의 임상적 시도에서 사용된 접근법이다. 대안적으로, 성장기털은 처리되지 않은 대상자로부터 얻어지고 그리고 텔은 실험실 내에서 다양한 복용량의 CTO로 처리되는데 - 이 접근법은 흡수 및 전달의 생리학적 증상으로 되지 않고 그리고 선택되어 진다.

[0043]

암 생물학과 인간 계놈의 이해는 종양 성장을 재촉하는 결정적 분자 및 신호화 경로를 방해하고 그리고 결과를 개선하기 위해 정후를 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, 어പ토시스의 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 것이다. 대신에, 이상 신호화 경로의 구성요소가 새로운 항암 치료법에 대한 매력적인 선택적인 표적으로 된다. 특정한 종양 경로에 의해 구동된 종양을 갖는 환자가 이를 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 약물을 표적으로 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 변화함으로부터 암을 예방한다. 제삼의 접근법은 어പ토시스로부터 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) 성장기털과 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 판독을 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 이미티니브 메시레이트-내성 만성 골수성백혈병 세포에서 어댑토시스를 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 시금하는 것은 실현 가능하지 않다.

[0049] 뽈은 텔 바이오마커 분석은 실험실 내에서 mRNA 및 단백질 발현에 대한 CTO의 효과를 연구하기 위해 사용되었다. 뽈은 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, 뽈인 모의 기초와 외부 뿌리 초에서 모 구근 내 세포는 고형 종양에 대한 아주 관련된 대용물 마커 조작이다. 생체정보의 분석이 텔에서 약물-유도 변화를 동정하기 위해 수행되어 진다.

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

[0051] 본 발명은 대상자로부터 카르복시아미도트리아졸 오로트산 (CTO)에 반응하는, 성장기털과 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 성장기털 분석에서 P53 또는 EGRI과 같은 종양 억제자 시그니처를 유도하면서 반면에 EGFR, MEK, HDAC, RAS, GFS, WNT, HSP90 또는 비-전암 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 샘플에서 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, P13 K 시그니처

[0058] RAS 유전자 산물은 유전자의 전사를 조절하는 키나제 신호화 경로에 포함되어 져, 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 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 경로 동요에 반응성이고 그리고 포스파타제 및 텐신 호모로그(PTEN) 분해에 관련된다. 「Loboda A et al., Clin Pharm & Therap 1: 92-96(2009)」.

[0060] PI3KCA로 명명되는 PI3K의 100α 서브유니트 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 세포암 종에서 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 신경 교종은 에피좀의 돌연변이체 형태뿐만 아니라 야생형 외인성 EGFR 양자를 발현한다. EGFR 유전자는 교아세포종의 >50%에서 증폭되어 진다.

[0063] EGFR-표적 모노크로날 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 세튜시맵 또는 파니튜뮤맵에 최초로 반응하는 환자의 절반에서 후천적 내성에 책임이 있다. 「Wang J et al., Mol Cancer Ther 12: 925-936 (2013)」.

[0064] 과거 몇 년 동안 세튜시맵, 파니튜뮤맵, 제피트니브 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 전개에 있어서 다수의 과정을 조절하고 그리고 WNT 기능이상은 암과 퇴화적인 질병을 포함하는 다양한 형태의 질환에 관련되어 진다. 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 플라즈마 맴브레인에서 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 진다는 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 샤프통으로 작용한다. MSP의 발현은 생리학적 스트레스의 시점에서 증가되고 그리고 이를 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 진다. 증가된 HSP90은 비소세포 폐암을 갖는 환자에 있어 나쁜 예후와 연계되어 졌다. 「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 헌팅تون 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 지고 그리고 강력한 억제가 CTO 처리를 통해 인지되어 졌다.

[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 어댑토시스를 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, 당남 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:

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 어പ토시스를 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, 내상피암, 쥐장암 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:

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 β 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. 억제의 메카니즘은 증가된 피브로넥틴 및 플라즈미노겐 활성자 억제제로 이끄는 TGF- β 1의 직접적인 유도를 포함한다. 「Liu. C et al., Proc Natl Acad Sci 93: 11831-11836 (1996)」.

[0087] EGR 1은 어ப토시스로 이끄는 흑색종 세포에서 P53의 조절에 관련되어 지고 그리고 프로어ப토시스의 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, ERG1, CEACAM1, 다이스토닌 또는 비-전암 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, ERG1, CEACAM1, 다이스토닌 또는 비-전암 의존성 칼슘 신호화와 유전자 조합을 포함하는 하나 또는 그 이상의 유전자 시그니처의 제어가 증상의 병리학이나 증상학을 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 결과, 치료 결과를 최적화하기 위해 억제 유전자를 유도하는 몇몇 경우에 있어서 뿐만 아니라 질병을 개시하는 분자 표적의 지속적인 억제를 유지하기 위해 어떻게 이를 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 각테일을 사용한 현행 복합-약물학 접근법은 성공적이지 않고 그리고 이 각테일 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 메카니즘에 기인하여 실패하는 표적화된 및 비-표적화된 약물 조합에 대한 구제책을 제공한다.

[0093] 본 발명의 중요한 실시형태는 머리카락 샘플로부터 15-20 유전자 mRNA 발현 시그니처의 패널의 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 Ca2+ 채널을 억제하여, 세포 안으로 Ca2+ 유입과 세포질 내 저장으로부터 Ca2+ 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 과정을 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.

6. 실시예

실시예 1

[0095] Epistem Ltd (Manchester, United Kingdom)에 의해 개발된 뽑힌 텔 바이오마커 플랫폼이 생체 외에서 배양된 인간 성장기털에 CTO에 대한 전사적 반응을 시금하기 위해 사용되었다. 도 1a는 전반적인 과정 단계를 기술한다.

[0096] 뽑은 두발은 CTO로 처리의 직접적인 반응을 평가하기 위한 이상적인 대용물이다. 이것은 비-침습적이고 그리고 또한 CTO로 처리되어 진 환자로부터의 샘플을 사용하여 사용될 수 있어, 텔이 생체 외에서 처리되어 질 필요를 없게 한다. 성장 단계(성장기)에서 두발 상에서 성장하고 그리고 고도로 혈관화된 모낭을 가지는 텔이 적절하다.

[0097] 공여자 텔은 5 남성 공여자 지원자로부터 뽑히고, 바로 유지 배양 배지로 이전되고 그리고 2 μ M, 5 μ M, 및 10 μ M 카르복시아미도트리아졸 (CA1)에 동등한 다변하는 농도의 CTO에 노출되었다. 배양물은 8hrs 또는 24hrs 동안 유지되었다. 대조군은, 예를 들어 1 μ M에서 Tarceva® (JGFR 억제제) 및 1 μ M에서 BEZ235 (PI3K 억제제)가 단지 24시간 동안 사용되었다. 일단 배양되어 지면 텔은 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 아피메트릭스 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 제시되었다.

[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 모구근 전사의 생물학적으로 관련된 변이가 임상적으로 관련된 수준의 CTO에서 관찰되었다.

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 CT0/24hr에서 -75 내지 +33배 범위로 되는 442 유일한 각주된 유전자). 시그니쳐 스코어의 유의성 있는 결과는 그레프로 표시되었다. 프로브 리스트는 표 1에 나타내었다

[0104]

[표 1]

ProbeSet ID	Entrez Gene	Gene Symbol	Gene Title
222450_at	56937	PMEP1	prostate transmembrane protein, androgen induced 1
233585_s_at	100528031 // 27111	FKBP1A-SDCBP2 / SDCBP2	FKBP1A-SDCBP2 readthrough (non-protein coding) // syndecan binding protein (synthetin)
242832_at	5187	PER1	period homolog 1 (Drosophila)
240463_at	---	---	---
213039_at	23370	ARHGEF18	Rho/Rac guanine nucleotide exchange factor (GEF) 18
233072_s_at	63971	KIF13A	kinesin family member 13A
208926_at	4758	NEUH	stathmin 1 (lysosomal stathmin)
237444_at	---	---	---
239481_at	---	---	---
222288_at	---	---	---
222579_at	2341	PER	fer (fip1-like related) tyrosine kinase
212717_at	9842	PLEKHM1	pleckstrin homology domain containing, family M (with RPN 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

[0105]

209912_at	7204	TRIO	triple functional domain (TFPI interacting)
219476_at	79088	C1orf116	chromosome 1 open reading frame 116
218686_at	160129617	LOC100129617	uncharacterized LOC100129617
230721_at	730044	C16orf52	chromosome 16 open reading frame 52
1566079_at	647190	RPS16P5	ribosomal protein S16 pseudogene 5
223839_s_at	8319	SCD	stearoyl-CoA desaturase (omega-9-desaturase)
225871_at	124976	SPNS2	spns2 interacting 2 (Drosophila)
212961_s_at	541578	CXorf40B	chromosome X open reading frame 40B
223659_at	84000	TMPRSS13	transmembrane protease, serine 13
229949_at	281158	B4GALT3	beta-1,4-N-acetyl- galactosaminyl transferase 3
221467_at	51655	PAND1	RAS, dexamethasone-induced
235146_at	57458	TMC43	transmembrane and coiled-coil domain family 1
235548_at	164284	APCDD1L	adherens junctions and down-regulated 1-like
206816_s_at	24206	SPAG8	spERM associated antigen 8
243323_at	81579	PLA2G12A	phospholipase A2, group XIIa
224559_at	81559	SLC35A1	solute carrier family 35, member 1
213315_s_at	91966	CXorf40A	chromosome X open reading frame 40A
227314_at	3673	ITGA2	integrin, alpha 2 (ITGA2, alpha 2 subunit of VLA-2 receptor)
227093_at	52602	USP36	Ubiquitin specific peptidase 36
280769_s_at	10550	ART6IP5	ADP-ribosylation-like factor 6 interacting protein 5
201796_s_at	1717	DHCR7	7-dehydrocholesterol reductase
1854980_s_at	467	ATF3	activating transcription factor 3
242255_at	22384	WDR37	WD repeat domain 37
219267_at	51228	GLTP	glycolipid transfer protein
1555796_s_at	645687	LINC00520	long intergenic non-protein coding RNA 520
229734_at	283174	LOC283174	uncharacterized LOC283174
242856_at	---	---	---
201037_at	5214	PFKP	phosphofructokinase, placid
1362970_at	---	---	---
201468_s_at	3725	JUN	jan proto-oncogene
202667_s_at	3949	LDLR	low density lipoprotein receptor
223659_at	1499	CTNNB1	catenin (cadherin-associated protein) beta 1, SKB1s
201238_s_at	7832	BIG2	BIG family, member 2
225662_at	51776	ZAK	sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK
204401_at	3783	KCNN4	potassium interacting with conductance calcium-activated channel, subunit 4, member 4
222906_at	28982	FLVCR1	feline Leukemia virus subgroup C cellular receptor 1
230637_at	51776	ZAK	sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase AZK
206414_s_at	8853	ASAP2	ArGAP with SH3 domain, ankyrin 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	639	PRDM1	PR domain containing 1, with ZNF domain
205483_x_at	9636	ISG15	ISG15 ubiquitin-like modifier
215808_at	5655	KLK10	kalikrein-related peptidase 10
212281_s_at	27346	TMEM97	transmembrane protein 97
212282_at	27346	TMEM97	transmembrane protein 97
226287_at	91657	CCDC34	coiled-coil domain containing 34
213618_at	116984	ARAP2	Arf6-AP with RhoGAP domain, ankyrin repeat and PH domain 2
231089_at	160505664	LOC100505664	uncharacterized LOC100505664
227140_at	3624	INHBA	inhibin, beta A
231467_at	---	---	---
202967_at	2941	GSTM4	glutathione S-transferase alpha 4
230313_s_at	120224	TMEM45B	transmembrane protein 45B
224471_x_at	8945	BTTC	beta-tranducin repeat containing E3 ubiquitin protein ligase
202708_s_at	8349	HIST2H2BE	histone cluster 2, H2be
242871_at	54852	PAQR5	progestin and adiponectin receptor family member V
205627_at	978	CDA	cysteine deaminase
235542_at	269424	TE13	tel methyllysine dioxygenase 3
240410_at	---	---	---
236656_s_at	100228911	LOC100228911	uncharacterized LOC100228911
206164_at	9635	CLCA2	chloride channel accessory 2
203149_at	2744	GLS	glutaminase
224941_at	80790	CMIP	c-Maf inducing protein
204258_at	1105	CHD1	chromodomain helicase DNA binding protein 1
228239_at	119710	C11orf74	chromosome 11 open reading frame 74
229013_at	149783	LOC145783	uncharacterized LOC145783
211547_s_at	5048	PAFAH1B1	platelet-activating factor acetylhydrolase 1b, regulatory subunit 1 (45kDa)
226863_at	642273	FAM130C	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	EFHA1	eukaryotic translation initiation factor 4A1
229429_x_at	728855 // 728873	LOC728855 // LOC728873	uncharacterized LOC728855 // uncharacterized LOC728873
203730_at	26136	TES	testis derived transcript (3.1M domains)
224995_at	56907	SPIRE1	spire homolog 1 (Drosophila)
214771_x_at	23164	MPRIP	myosin ph-sphatase Rho interacting protein

201939_at	10769	PIK2	pololike kinase 2
238587_at	84989	UBASH3B	ubiquitin associated and SH3 domain containing B
232113_at	---	---	---
208690_s_at	9124	PDLIM1	P95 and LIM domain 1
201464_x_at	3725	junction protein	junction protein
236657_at	100288911	LOC10288911	uncharacterized LOC10288911
235941_x_at	1729	DIAPI1	diphthamidase binding 1 (Diphthamid)
238028_at	647024	Orf1132	chromosome 5 open reading frame 132
226893_at	27	ABL2	v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 2
237576_x_at	100508480	LOC100508480	uncharacterized LOC100508480
1552256_at	949	SCARB1	scavenger receptor class B, member 1
215235_at	22997	ICSFQ	immunoglobulin superfamily, member 9B
1557258_at	8915	BCL10	B-cell CLL/lymphoma 10
240625_at	---	---	---
228754_at	6533	SLC6A6	solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, taurine), member 6
217257_at	6462	SH3BP2	SH3-domain binding protein 2
241636_at	---	---	---
242553_at	8714	ABC C3	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 3
239358_at	---	---	---
210845_s_at	79071	ELOVL6	ELOVL fatty acid elongase 6
200815_at	5648	PAFAH1B1	platelet activating factor acetylhydrolase 1b, regulatory subunit 1 (45kDa)
208436_s_at	3665	IRF7	interferon regulatory factor 7
208138_at	2520	GAS1	gas1
241780_at	---	---	---
208750_s_at	7803	PTP4A1	protein tyrosine phosphatase, type IV A, member 1
219607_at	6956	HS3ST2	heparan sulfate (glucosamine) 3-O-sulfattransferase 2
201691_x_at	1958	FGR3	early growth response 3
218847_at	10644	IGC2BP2	insulin-like growth factor 2 mRNA binding protein 2
238469_at	219790	RTK2	rhodokin 2
209917_s_at	11257	TP53TG1	TP53 target 1 (non-protein coding)
224329_s_at	84518	CNFN	comifolin
212255_x_at	100652766 // 667	DST // LOC100652766	dystonin // dystonin-like
238058_at	150381	LOC150381	uncharacterized LOC150381
239334_at	57488	ESYT2	Extended synaptosomal-like protein 2
322271_at	---	---	---
216718_at	388699	LINC00362	long intergenic non-protein coding RNA 362
219076_s_at	5827	PXMP2	peroxisomal membrane protein 2, 23kDa
204475_at	4312	MMP1	matrix metallopeptidase 1 (interstitial collagenase)
221385_s_at	84223	IQCG	IQ motif containing G

203526_x_at	379	ARL4D	ADP-ribosylation factor-like 4D
217802_s_at	64710	NUKX51	nuclear ecdysone kinase and cyclin-dependent kinase substrate 1
205767_at	2069	ERBG	epigallocatechin gallate
228160_at	136536	LYPPD6B	EV6/PPI ALR domain containing 6B
228917_at	---	---	---
228748_at	966	CD59	CD59 membrane complement regulatory protein
219632_s_at	23729_H_7442	SHPK_H_7442	soluble receptor-like transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1
238715_at	646014	LOC646614	Uncharacterized LOC646614
218810_at	80149	ZC3H2A	zinc finger CCCH-type containing 12A
225177_at	80223	BAB1_HIP1	BAB1/HIP1 family interacting protein 1 (class I)
224454_at	55596	ETNK1	ethanethiome kinase 1
209498_at	634	CEAC AM1	carcinembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (bulbar 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
1556845_at	---	---	---
212474_at	23980	AVIL9	AVIL9 homolog (S. cerevisiae)
210241_s_at	11257	TP53TG1	TP53 target 1 (non-protein coding)
243543_at	---	---	---
239152_at	4842	NOS1	nitric oxide synthase 1 (neuronal)
222757_s_at	51776	ZAK	sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase ZAK
201194_at	6415	SEPW1	septin protein W_1
229874_x_at	186306667	LOC100506687	uncharacterized LOC100506687
202597_at	6782	HSPA13	heat shock protein 70kDa family, member 13
239669_at	---	---	---
231967_at	27	ABL2	v-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 2
229974_at	36844	EH48	EH-domain containing 4
205428_x_at	794	CALB2	calbindin 2
206822_s_at	3157	RMGCS1	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase 1 (soluble)
210849_s_at	4182	MCAM	melanoma cell adhesion molecule
225668_at	51776	ZAK	sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase ZAK
212781_at	5936	RBBP6	retinoblastoma binding protein 6
212335_at	767579	SNORD14-3	small nucleolar RNA, C/D box 14-3
213288_at	129642	MBOAT2	membrane bound O-acyltransferase domain containing 2
221666_x_at	29108	PYCARD	PYD and CARD domain containing
202072_at	4640	MYO1E	myosin E
215465_at	26154	ABCA12	ATP-binding cassette, subfamily A (ABCF1), member 12

224453_s_at	55506	ETNK1	ethanolamine kinase 1
216935_at	388696	LINC00302	long intergenic non-protein coding RNA 302
209956_x_at	4162	MCAM	melanoma cell adhesion molecule
218533_at	51776	ZAK	sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase ZAK
209377_s_at	9324	HMGN3	high mobility group nucleosomal binding domain 3
233519_at	51776	ZAK	sterile alpha motif and leucine zipper containing kinase ZAK
210138_at	8603	RGS20	regulator of G-protein signaling
1558845_at	1005906089	LOC103506089	uncharacterized LOC103506089
201819_at	949	SCARB1	scavenger receptor class B, member 1
204319_s_at	4882	NPP2	neuraminic peptide receptor B (sialoglycocalyx B) (starchyloside peptide receptor B)
239377_at	84285	EIF1AD	eukaryotic translation initiation factor 1A domain containing
224611_s_at	86331	DNAJC5	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily C, member 5
219155_at	26297	PITPNM1	phosphatidylserine translocase protein, cytoplasmic 1
227163_at	119391	GSTO2	glutathione S-transferase omega 2
209633_at	5523	PPP2R3A	protein phosphatase 2, regulatory subunit B', alpha
219693_s_at	80223	RAB11FIP1	RAB11 family interacting protein 1, class I
221869_at	3191	HNRNPL	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L
243296_at	10135	NAMPT	Nicotinamide riboside phosphoryltransferase
237133_at
155600_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	11253	TP53IIG1	TP53 target 1 (microprotein coding)
226597_at	92846	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_x_at	47	ACLY	ATP citrate lyase
226880_at	64710	NUCKS1	Nucleus 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_h_at	4301	ML1T3	myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukaemia (trithorax homolog, Drosophila), translocating
213281_at	3725	SGN	Jun proto-oncogene
218310_at	154841 // 27342	KCTD7 // RABGEF1	potassium channel

205151_s_at	6665	TRIL	terminator domain containing 7 // RAB guanine nucleotide exchanger
210217_at	59342	SCPEP1	serine carboxypeptidase 1
205055_at	3682	IGAE	integrin, alpha E (antigen CD163, human macrophage lymphocyte antigen 1, alpha polypeptide)
215009_s_at	103499177	THAAPP-AS1	THAAPP antisense RNA 1 (non-protein coding)
227484_at	57522	SRGAP1	SLC11-ROBO Rho GTPase activating protein 1
239769_at	1009	CDH11	Cadherin 11, type 2 (OB-cadherin (osteoblast))
230360_at	342935	GLDN	gliominin
227112_at	23023	TMCC1	transmembrane and coiled-coil domain family 1
201482_at	5768	QSOX1	quiesulin Q6 sulphydryl oxidase 1
210337_y_at	47	ATLY	ATP clease lyase
203911_at	59409	RAP1GAP	RAP1 GTPase activating protein
206683_at	7718	ZNP165	zinc finger protein 165
203935_y_at	6662	SOX9	SOY (sex determining region Y)-box 9
218931_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	C14orf8	chromosome 14 open reading frame 1
208745_at	10632	ATP5L	ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial Fo complex, subunit G
236678_at	57707	KIAA1609	KIAA1609
226226_at	130234	TMLM45B	transmembrane protein 45B
213854_at	9145	SYNNGR1	synaptogrin 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_y_at	467	ATF3	activating transcription factor 3
218717_s_at	55214	LEPREL1	leprecan-like 1
228565_at
230316_at	115416	MALSU1	Mitochondrial assembly of ribosomal large subunit 1
201920_at	6574	SUC20A1	solute carrier family 20 (phosphate transporter), member 1
208652_at	5523	PPP2R3A	protein phosphatase 2, regulatory subunit B ⁺ , alpha
207367_at	479	ATP12A	ATPase, H ⁺ /K ⁺ transporting, nonspecific, alpha polypeptide
1557256_at
208711_at	1553	CIRBP	cold inducible RNA binding protein
205201_at	2737	GLB3	GLB3 family zinc finger 3
227724_at	728190	LOC728190	uncharacterized LOC728190

[0111]

205403_at	7830	JLR2	interleukin 1 receptor, type II
242827_k_at
224094_at	81579	PLA2G12A	phospholipase A2, group XIA
209365_s_at	1893	ECM1	extracellular matrix protein 1
243279_at
224946_s_at	84317	CCDC115	coiled-coil domain containing 115
216708_at	29167	NXT1	MTF2-like export factor 1
1560531_at	353132	LCIFB	late cornified envelope 1B
207761_q_at	25849	METH7A	methyltransferase like 7A
206011_st	834	CASPI	caspase 1, apoptosis-related cysteine peptidase
211763_at	150759	1NC00342	long intergenic non-protein coding RNA 342
224595_at	23446	SLC44A1	solute carrier family 44, member 1
224613_s_at	80331	DNARC5	Dnat (Hsp40) homolog, subfamily C, member 5
212504_at	22982	DP2C	DP2 also-interacting protein 2 homolog C (Drosophila)
213682_at	10762	NUP50	nucleoporin 50kDa
208247_at	4855	NOTCH4	notch 4
223235_at	84848	MGC16121	uncharacterized protein MGC16121
242873_at
205960_at	5166	PDK4	pyruvate dehydrogenase kinase, isozyme 4
239494_at	6574	SLC26A1	solute carrier family 26 (phosphate transporter), member 1
221160_s_at	81566	CSRN2	cysteine-serine-rich nuclear protein 2
224480_s_at	24803	AGPAT9	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 9
210189_s_at	6434	TRA2B	transformer 2 beta homolog (Drosophila)
204621_s_at	4929	NR4A2	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2
217865_at	8554	FIAS1	protein kinase, casein-activated STAK 1
236423_at
223421_at	30626	CYHRI	cysteine/histidine-rich 1
220272_at	34796	BNC2	baconuclein 2
201791_s_at	1717	DHCR7	7-dehydrocholesterol reductase
215574_at
234178_s_at	84648	LCE3D	late cornified envelope 3D
211828_s_at	23643	TNIK	TRAF2 and NCK interacting kinase
98367_s_at	79744	ZNF419	zinc finger protein 419
218959_at	64411	ARAP3	ARF GAP 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
219687_at	55733	HHAT	hedgehog acyltransferase
232127_at	1184	CLCN5	chloride channel, voltage-sensitive 5
218377_s_at	16669	RNID2B	RNID domain containing 2B
210335_at	9182	RASSF9	Ras association (RaGDS/AF-61) domain family (N-terminal)

			member 9
227927_at	---	---	---
227324_at	55193	RALGPS2	Raf GEF with PH domain and SH3 binding motif 2
224778_x_at	57551	TAOK1	TAO kinase 1
225566_at	649638	LOC645638	WDNN1-like pseudogene
202734_at	9322	TRB19	Biaryl hormone receptor interactor 19
201851_at	6855	SH3GL1	SH3-domain GKB2-like 1
237337_at	---	---	---
37152_at	5467	PPARD	peroxisome proliferator-activated receptor delta
209687_at	6387	CXCL12	Chemokine C-X-C motif 12
203152_at	64976	MRPL40	mitochondrial ribosomal protein L40
201627_s_at	3638	INSAG1	insulin induced gene 1
232393_at	93952	NEURL3	neurulized 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	MASP1	mannan-binding lectin serine peptidase 1 (C4/C2 activating component of C3-activating factor)
239930_at	2590	GALNT2	UDP-N-acetyl-l-alpha-D-galactosamine:beta-N-acetylglucosaminidase 2 (GalNAcNAc beta-1,6-N-acetylglucosaminidase)
263178_at	2628	GATM	glycine amide hydrolase (L-arginine, glycine amidinotransferase)
235782_at	---	---	---
218181_s_at	9448	MAP4K4	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 4
233529_x_at	202333	CMYA5	cardiomyopathy associated 5
213456_at	25928	SOSTDC1	secretin domain containing 1
219528_s_at	64919	BCU1IB	B-cell CLL/lymphoma 1B (zinc finger protein)
224945_at	55727	BTBD7	BTB (POZ) domain containing 7
214566_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_x_at	16642	HMGXB4	HMG box domain containing 4
229873_at	283219	KCTD21	potassium channel tetramerization domain containing 21
226392_at	5922	RASA2	RAS p21 protein activator 2
226005_at	7326	UBL2G1	ubiquitin-conjugating enzyme E2G 1
214445_at	22936	ELL2	elongation factor, RNA polymerase II, 2
237680_at	284695	ZNF326	zinc finger protein 326
227786_at	90390	MED30	mediator complex subunit 30
222667_x_at	3917	HISTH2BD	histone cluster 1, H2N ⁺
1569106_x_at	55299	SETD9	SET domain containing 9
231785_at	4999	NTN4	neurotrophin 4

223937_ss	27686	FOXP3	Foot-and-mouth disease virus 3D
1558685_p_at	158969	LOC158969	uncharacterized protein BC399467
211965_at	677	ZFP36L1	zinc finger protein 36, C3H type-like 1
39459_at	4862	NPAS2	neuronal PAS domain protein 2
203800_s_at	63931	MRPS14	mitochondrial ribosomal protein S14
1556221_a_at
313231_g_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	serine peptidase inhibitor, allele B (calbamin) member 1
213134_N_at	10850	BTG3	BTG family member 3
230669_at	5922	RASA2	RAN p21 protein activator 2
1589901_N_at	388815	LINC00478	long intergenic non-coding RNA 478
225298_at	25953	PNKD	pancreas-specific kinase
242558_at
226943_at	26086	GPM1	G-protein signaling modulator 1
216236_at	8566	PPFIA1	protein tyrosine phosphatase, receptor type, I (p38-peptidase (PTPK), interacting protein)
214066_s_at	4882	NPR2	guanylate cyclase B (atrial natriuretic peptide receptor B)
249524_at	23541	SFC14L2	SFC14-like 2 (S. cerevisiae)
235462_at	133864	CPEB2	Cytoplasmic polyadenylation element binding protein 2
1554015_p_at	1106	CBD2	chromodomain helicase DNA binding protein 2
235347_at	84859	LRCH3	leucine-rich repeat and calponin homology (CH) domain containing 3
230847_at	36897	WRNIP1	Werner helicase interacting protein 1
201427_s_at	6414	SEPP1	solenoprotein P, plasma, 1
1557905_s_at	966	CD44	CD44 molecule (Indian blood group)
219084_at	64524	NSD1	nuclear receptor binding SET domain protein 1
206176_at	654	BMP6	bone morphogenic protein 6
219826_at	79744	ZNF419	zinc finger protein 419
212386_at	23351	KHRYN	KH and RYNN domain containing
218099_at	26750	RP86KC1	ribosomal protein S6 kinase, 52kDa polypeptide 1
230555_s_at	90399	MED30	Mediator complex subunit 30
212687_at	3987	LIMS1	LIM and selenocysteine-rich antigen-like domains 1
203098_at	9425	CODY1	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
209360_s_at	8788	DLK1	delta-like 1 homolog (Drosophila)

225812_at	619208	C6orf225	chromosome 6 open reading frame 225
227829_at	129971	GYLTL1B	glycosyltransferase-like 1B
238623_at	---	---	---
229415_at	54205	CYCS	cytochrome c, somatic
208232_s_at	5885	OSBP12	oxysterol binding protein-like 2
1555899_at	83716	CRISPLD2	cytome rich secretory protein, LCL domain containing 2
204567_s_at	9619	ABCGL	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	UBR2J2	ubiquitin-conjugating enzyme E2 J2
231916_at	4842	NOS1	nitric oxide synthase 1 (neuronal)
212279_at	27346	TMEV97	transmembrane protein 97
204862_s_at	4832	NME3	NME/NM23 nucleoside diphosphate kinase 3
229485_at	---	---	---
212856_at	23151	GRAMD4	GRAM domain containing 4
224609_at	114569	MAL2	mal, 7-oxo isomerization protein 2 (gene swapped)
202963_at	5993	RFX5	regulatory factor X, 5 (influences H1A class II expression)
223329_at	90359	MCU	mitochondrial calcium uniporter
236274_at	8662	EFTB	eukaryotic translation initiation factor 3, subunit B
209740_at	57157	PTTF2	putative homeokinin transcription factor 2
218822_s_at	54793	KCTD9	potassium channel tetramerisation domain containing 9
227787_s_at	90398	MED30	mediator complex subunit 30
230296_at	730998	C16orf52	chromosome 16 open reading frame 52
222892_s_at	55287	TMEM48	transmembrane protein 48
210610_at	634	CTACAM1	carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (bulky glycoprotein)
230931_at	3309	HSP95	heat shock 70kDa protein 5 (chaperone-regulated protein, 78kDa)
238477_at	10749	KIF1C	kinesin family member 1C
209409_at	2887	GRB16	growth factor receptor-bound protein 16
217995_at	58472	SQRDE1	sulfide quinone reductase-like (yeast)
226873_at	54620	FAM63B	family with sequence similarity 63, member B
1553722_s_at	220441	RNF152	ring finger protein 152
204710_s_at	26100	WIP12	WD repeat domain, phosphotyrosine interacting 2
212653_s_at	23301	EBP1	EH domain binding protein 1
203879_at	1593	CYP27A1	cytochrome P450, family 27, subfamily A, polypeptide 1
244380_at	4651	MYO10	myosin X
223233_s_at	57530	CGN	cingulin
1555967_at	---	---	---

[0115]

214335_N_at	100128553 // 100142659 // 340307 // 441294 // 643854	CTAGE15P // CTAGE4 // CTAGE6P // CTAGE8 // CTAGE9	CTAGE family, member 5, pseudogene // CTAGE family, member 4 // CTAGE family, member
214469_at	3012 // 8335	HIST1H2AB // HIST1H2AE	histone cluster 1, H2ab // histone cluster 1, H2ae
212472_at	6645	MICAL2	microtubule associated monooxygenase, calponin and LIM domain containing 2
238115_pt	64762	FAM59A	family with sequence similarity 59, member A
228964_at	639	PRDM1	PR domain containing 1, with ZNF domain
230327_s_at	84545	MRPL43	mitochondrial ribosomal protein L43
207318_at	8621	CDK13	cyclin-dependent kinase 13
231689_s_at	51227	PIGP	phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class P
219279_at	78994	CHAC1	Chac1, cation transport regulator homolog 1 (E. coli)
225294_at	4645	MYO5B	myosin Vb
239730_at	83850	ESYT3	extended synaptotagmin-like protein 3
226399_at	79982	DNAJB14	DnaJ (Hsp40) homolog, subfamily B, member 14
226656_at	16491	CRTRP	cartilage associated protein
228852_at	2029	ENSA	endothelin alpha
206237_s_at	6690	SPINK1	serine peptidase inhibitor, Kazal type 1
210993_s_at	4086	SMAD1	SMAD family member 1
239462_at	84059	UBASH3B	ubiquitin associated and SH3 domain containing B
211962_s_at	677	ZFP36L1	zinc finger protein 36, C3H type-like 1
224666_at	197320	NSMCE1	non-SMC element 1 homolog (S. cerevisiae)
239928_at	139574	LYPDB6	LY6/PLAUR domain containing 6
213577_at	6713	SQLE	squalene epoxidase
202011_at	7082	TIP1	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)
239876_at	97509	MTUS1	microtubule associated tumor suppressor 1
234418_s_at	960	CD44	CD44 molecule (Indian blood group)
227985_at	108596698	LOC100506698	uncharacterized LOC100506698
213462_at	4862	NPAS2	neuronal PAS domain protein 2
224975_at	4774	NFIA	nuclear factor I/A
225990_at	91653	B0C	B0c 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
214621_at	26226	FBXW4P1	F-box and WD repeat domain containing 4 pseudogene 1
239478_s_at	55668	C14orf118	chromosome 14 open reading frame 118
226689_at	85460	ZNF513B	zinc finger protein 513B
203676_s_at	23741	EDH1	EP300 interacting inhibitor of differentiation 1

206192_at	1843	CDSN	carneodesmosin
222171_s_at	55357	TBC1D2	TBC1 domain family, member 2
228450_at	144108	PLEKHA7	pleckstrin homology domain containing, family A member 7
1558697_at	253143	PRR14L	proline rich 14-like
219373_at	54344	DPM3	dolichyl-phosphate mannosidase; peptidase, peptidase 3
236388_s_at	644246	KANSL1-AS1	KANSL1 antisense RNA 1 (non-protein coding)
207698_s_at	556669	MFN1	mitofusin 1
223484_at	84449	C15orf88	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	methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (cysteation deficiency) alpha
213392_at	23623	TMCC1	transmembrane and coiled-cell domain family 1
211883_s_at	634	CEACAM1	carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (fibrin glycoprotein)
216387_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 (intra 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
218091_s_at	79004	CUEK2	CUE domain containing 2
226001_at	757	TMEM50B	transmembrane protein 50B
212441_at	9778	KIAA0232	KIAA0232
201854_s_at	23306	ATM4N	ATM interactor
121_at	7849	PAK3	paired box 8
222743_s_at	64419	MTMR15	myotubularin related protein 14
1558692_at	11171	STRAP	Serine/threonine kinase receptor associated protein
226040_at	---	---	---
226141_at	91050	CCDC149	coiled-coil domain containing 149
1556567_at	4676	NAP1L3	nucleosome assembly protein 1-like 3
226263_at	154667	SNRNP48	small nuclear ribonucleoprotein 48kDa (U1/14/12)
212874_at	23353	SUN3	Sun1 and UNC-34 domain containing 1
227387_at	84700	NSMCE4A	Non-SMC element 4 homolog A (S. cerevisiae)
232797_at	---	---	---
203936_s_at	4318	MMP9	matrix metallopeptidase 9 (stromelysin, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase)

225933_at	6882	ST3AL1	ST3 beta-galactoside alpha-2,3-sialyltransferase 1
269109_s_at	7105	TSPAN6	tetraspanin 6
213351_s_at	23023	TMCC1	transmembrane and coiled-coil domain family 1
203647_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)
215015_A_at	100652766/667	DS1/LOC100652766	dystonin/ dystonin-like
206576_s_at	634	CEACAM1	carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (related glycoprotein)
246673_at	3720	JAKID2	jumonji, AT-rich interactive domain 2
228646_at	1975	CTSC	cathepsin C
1554016_at	3340	NUDT1	N-deacetylase/N-sulfotransferase (heparan glucosaminyl)
204100_at	7067	THRA	thyroid hormone receptor, alpha
221840_at	5791	PTPRE	protein tyrosine phosphatase, receptor type, E
209078_s_at	25828	TNN2	thioredoxin 2
218530_at	29169	FHOD1	formin homolog 2 domain containing 1
233434_at
230063_at	9422	ZNF264	zinc finger protein 264
46426_at	6795	STK10	serine/threonine kinase 10
221027_s_at	81579	PLA2G12A	phospholipase A2, group XBA
242420_at
212108_at	23197	FAF2	Fas associated factor family member 2
2064294_at	275	AM1	aminomethyltransferase
225503_at	207063	DHRSX	dehydrogenase/reductase (SDR family) X-linked
213430_s_at	6509	SLC14A	solute carrier family 1 (glutamate/neutral amino acid transporter), member 4
214814_at	91746	YTHDC1	YTH domain containing 1
228468_at	84936	MASTL	microtubule associated serine/threonine kinase-like
209168_at	7105	TSPAN6	tetraspanin 6
220444_at	79239	ZNF557	zinc finger protein 557
206172_at	3595	IL13RA2	interleukin 13 receptor, alpha 2
223802_s_at	25870	SUMF2	sulfatase modifying factor 2
212205_at	94236	H2AFV	H2A histone family, member V
228851_s_at	2029	ENSA	endosulfine alpha
209948_s_at	23613	ZMYND8	zinc finger, MYND-type containing 8
211846_s_at	5818	PYRL1	poliovirus receptor-related 1 (herpesvirus entry mediator C)
238999_at	6281	S100A10	S100 calcium binding protein A10
208593_at	5784	PTPN14	protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 14
343825_at	673	BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
244379_at
223251_s_at	55698	ANKRD16	ankyrin repeat domain 10

202633_at	11873	TOPBP1	topoisomerase (DNA) II binding protein 1
214962_at	8976	HIST1H2B0	histone cluster 1, H2b0
221773_at	2934	ELK3	ELK3, ETS-domain protein (SRF accessory protein 2)
81258_at	27315	PGAP2	post-GPI attachment to proteins 2
212859_s_at	4038	LBP4	low density lipoprotein receptor-related protein 4
223408_s_at	---	---	---
214872_at	3013 // 8380 // 8351 // 8352 // 8353 // 8354 // 8355 // 8356 // 8357 // 8358 //	HIST1H2AD // HIST1H2A // HIST1H2B // HIST1H2C // HIST1H2D // HIST1H2E // HIST1H2F // HIST1H2G // HIST1H2H // HIST1H2I // HIST1H2J //	histone cluster 1, H2ad // histone cluster 1, H2a // histone cluster 1, H2b // histone cluster 1, H2c // histone cluster 1, H2d // histone cluster 1, H2e // histone cluster 1, H2f // histone cluster 1, H2g // histone cluster 1, H2h // histone cluster 1, H2i // histone cluster 1, H2j
		CTSC	catepsin C
		SAC25A34	solute carrier family 25, member 34
		CDC14B	CDC14 cell division cycle 14 homolog B (S. cerevisiae)
		---	---
		TMEM86A	transmembrane protein 86A
		LOC647859 // OCIN	occludin pseudogene // occludin
1558208_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
229190_at	100507376	LOC100507376	LOC100507376
236188_s_at	4676	NAP1L1	Nucleolar assembly protein 1-like 4
212503_s_at	22982	DIP2C	DIP2 disco-interacting protein 2 homolog C (Drosophila)
204769_s_at	7067 // 9572	NR1D1 // THRA	nuclear receptor subfamily 1, group D, member 1 // thyroid hormone receptor, alpha
312699_at	388	RHOB	ras homolog family member B
214873_at	91355	LRP3L	low density lipoprotein receptor-related protein 5-like
228181_at	7779	SLC30A1	soluble carrier family 30 (francolin), member 1
212763_at	23273	CAMSAP2	calmodulin regulated spectrin-associated protein family, member 2
226285_at	4076	CAPRIN1	cell cycle associated protein 1
213567_at	3840	KPNA4	karyopherin alpha 4 (importin alpha 3)
203927_at	4794	NFKBIE	nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, epsilon
208533_X_at	8339 // 8343 // 8344 // 8346 // 8347	HIST1H2BC // HIST1H2BE // HIST1H2BF // HIST1H2BG // HIST1H2B // HIST1H2B1	histone cluster 1, H2bc // histone cluster 1, H2be // histone cluster 1, H2bg // histone cluster 1, H2b // histone cluster 1, H2b1
218389_at	55061	SUSD4	sushi-domain containing 4
202329_at	1445	CSK	c-Src tyrosine kinase
238525_at	79786	KLHL36	kelch-like 36 (Drosophila)
1565016_at	3276	PRMT1	protein arginine methyltransferase 1

226499_ <i>st</i>	128637	TBC1D29	TBC1 domain family, member 29
223926_ <i>at</i>	199590850	MIR3682	microRNA 3682
208327_N_ <i>st</i>	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
223598_ <i>st</i>	5887	RAD23B	RAD23 homolog B (S. cerevisiae)
243797_ <i>at</i>	9262	STK17B	serine/threonine kinase 17b
203317_ <i>at</i>	23550	PSD4	pleckstrin and Sos2 domain containing 4
230965_ <i>at</i>	9699	USP2	ubiquitin specific peptidase 2
208496_N_ <i>st</i>	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
235514_ <i>st</i>	151516	ASPKVI	aspartic peptidase, retroviral-like 1
209698_S_ <i>st</i>	182	JAG1	jagged 1
1554229_ <i>at</i>	153222	CREBPF	CREB3 regulatory factor
209398_ <i>st</i>	3006	HIST1H1C	histone cluster 1, H1c
202629_ <i>st</i>	10513	APTPBP2	amyloid beta precursor protein (cytoplasmic tail) binding protein 2
203428_N_ <i>at</i>	25842	ASF1A	ASF1 anti-silencing function 1 homolog A (S. cerevisiae)
238005_S_ <i>st</i>	25942	SIN3A	SIN3 transcription regulator homolog A (yeast)
214455_ <i>st</i>	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
214673_ <i>st</i>	2017	CTTN	cortactin
203140_ <i>st</i>	604	BC16	B-cell CLL/lymphoma 6
232150_ <i>st</i>
208346_N_ <i>st</i>	8345	HIST1H2BH	histone cluster 1, H2bh
243446_ <i>st</i>	84962	AJUBA	ajuba LIM protein
236207_ <i>st</i>	6744	SSFA2	sperm specific antigen 2
212016_S_ <i>st</i>	5725	PTBP1	polyypyrimidine tract binding protein 1
232311_ <i>st</i>	567	BIM	Beta-2-microglobulin
219711_ <i>st</i>	54807	ZNF386	zinc finger protein 386
208579_N_ <i>at</i>	54145 // 85236	H2BF8 // HIST1H2BK	H2B histone family, member 8 (pseudogene) // histone cluster 1, H2bk
239695_ <i>st</i>	6129	RPL7	ribosomal protein L7
214074_S_ <i>st</i>	2017	CTTN	cortactin
228091_ <i>at</i>	55014	SNX17	syntaxin 17
234331_S_ <i>st</i>	151353	FAM84A	family with sequence similarity 84, member A
212372_ <i>st</i>	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 μ M, 5 μ M, 및 10 μ 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/β-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. 이를 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 GFS 시그니처의 리스트를 제공한다.

[0127]

[표 2]

[0128] GFS 및 RAS: 심별

ABCC5	CYHR1	HIST3H2A	POU2F3	CORO1C	IFRD1	PFKP
ATP6V1B1	DEPTOR	HOXB13	RAMP1	DLEU2	IMPAD1	PNPT1
ATXN3	DNAL4	ING4	SEMA3G	DPH3	KLK6	PSMC4
BCA51	EIF4A2	OVGP1	SEPP1	EIF5	KPNA4	RPS6KA3
BCL2L11	EPHX2	PCMTD1	SIDT2	ENO2	LRP8	S100A2
CALCOCO1	ERBB3	PCMTD2	AREG	MN1	MAL1	SERPINB9
CAPN13	HIST1H2AC	PDIA4	BTG3	HSP90AA1	MTHFD1L	SERPINB8

CRBN	HIST1H2BD	PLEKHG4	CEBPG	HSPA4L	PADI1	SLC7A1
						SRXN1 TIPIN

[0129]

[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 WNT β -카테닌 시그니처를 보여주는 결과를 기술한다. 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 반응한 WNT β -카테닌 경로에 대한 시그니처 스코어가 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교되었다.

[0138]

도 4d는 복용량 의존성이 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 10 μ M을 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: 심별을 리스트한다.

[0144]

[표 3]

MMP2	ESR1	FOS	PCLG2	MAPK6	MAP15	AKT1	M053	HSP90B1
JUN	CCND1	PPAR1	MAPK1	MAPK7	CASP3	AKT2	HSP90AA1	Hsp84-2
CEBPA	MAPK3	PCLG1	MAPK4	MAPK12	HSPA8	AKT3	HSP90AB1	Hsp84-3

[0145]

도 5b는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 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]

심별:

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

[0149]

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

[0151]

[표 5]

[0152]

심별:

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

[0153]

도 5d는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 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]

심별:

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]

도 5e는 24hr에 대한 BEZ235 및 Tarceva®와 비교된 8hr 및 24hr에서 다른 복용량의 CTO에 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 CTO 처리를 통해 인지되었다. 표 7.

[0160]

[표 7]

[0161]

심별:

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

[0163]

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 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	CHRN8D	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]

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]

실시예 7.

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
PPP3C8	Non-voltage
PPP3CC	Non-voltage
STIM2	Non-voltage
TNF	Non-voltage
ATP2C1	KEGG
CACNB3	KEGG
GRIA3	KEGG
HDAC3	KEGG
HDAC4	KEGG

[0177]

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 어댑토시스의 다운스트림 이벤트를 포함하는 발성 총양 억제자 결로를 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]

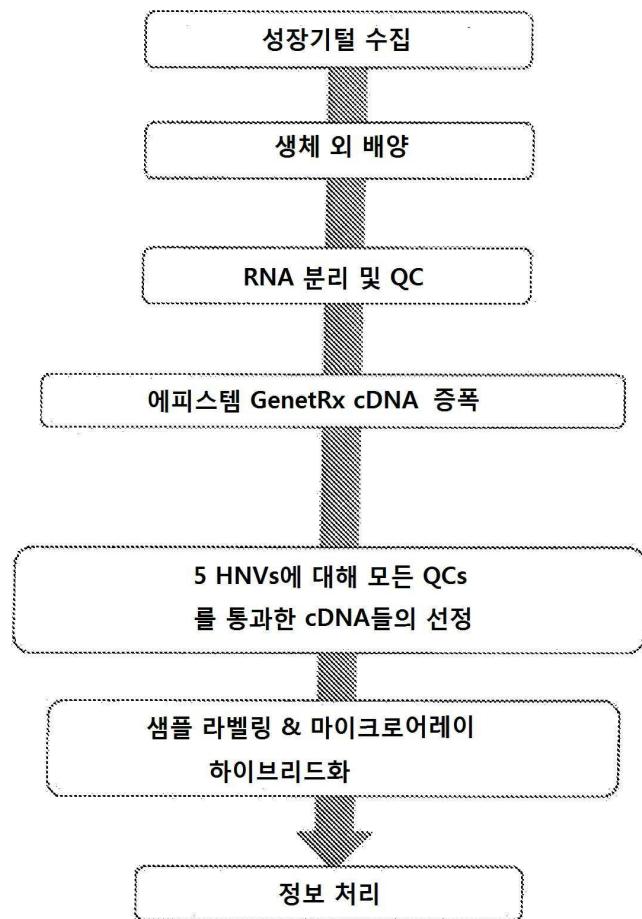
본 발명은 발명의 일 측면의 상세한 설명으로 의도된 실시예에 기술된 실시형태에 의해 범주가 제한되어 지지 않고 그리고 기능적으로 동등한 어떠한 방법은 밝명의 범주 내로 된다. 실제로, 여기에 기술되고 개시된 것에 부가하여 발명의 다양한 변형이 상기한 상세한 설명으로부터 이 기술분야의 통상인에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 첨부된 청구범위의 범주 내로 되는 것으로 의도된다.

[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 포함되어 지는 것으로 의도된다.

도면

도면 1a



도면 1b

	C10				NE2235		Tatrevs	
	8 Hours		24 Hours		500n	10μM		
	2μM	5μM	10μM	2μM				
FDR 0.05 & 1.5 FC	3658	3321	6419	5090	5467	7846	1553	
Fold Change Range	-17 To 15	-23 To 23	-23 To 29	-41 To 14	-102 To 24	-75 To 32	-8 To 25	

도면2a

	IM CTG									
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
EGFR										
MEK										
Hsp90	-0.2	-0.2	-0.2	-0.2	-0.2	-0.2	-0.2	-0.2	-0.2	-0.2
PI3K stabilization										
Wnt / β -catenin 1	0	0	0	0	0	0	-0.34	-0.34	-0.34	-0.34
Wnt / β -catenin 2										
Wnt / β -catenin 3										
RAS	-0.12	-0.14	-0.14	-0.14	-0.14	-0.14	0	0	0	0
PI3K	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PI3K/mTOR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NOTCH / GS1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NOTCH / GS2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

도면2b

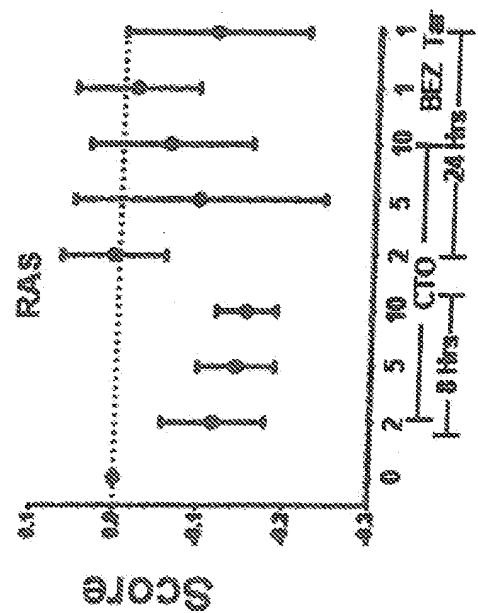
Figure 2b shows the correlation matrix of the variables. The variables are grouped into four main categories: Growth Factor Signaling, PI3K/mTOR Inhibition, PI3K Inhibition, and RAS/NOTCH Signaling. The correlation matrix is as follows:

	Growth Factor Signaling	PI3K/mTOR Inhibition	PI3K Inhibition	RAS/NOTCH Signaling
Growth Factor Signaling	1.00	-0.12	-0.14	-0.14
PI3K/mTOR Inhibition	-0.12	1.00	-0.08	-0.08
PI3K Inhibition	-0.14	-0.08	1.00	-0.07
RAS/NOTCH Signaling	-0.14	-0.08	-0.07	1.00

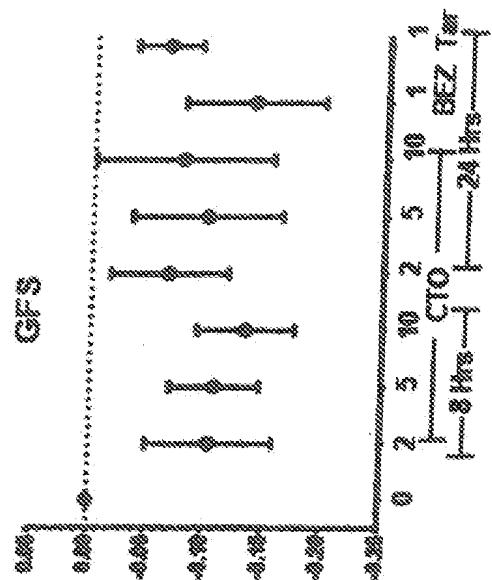
Figure 2c shows the correlation matrix of the variables. The variables are grouped into four main categories: Cell Inhibition, Cell Signaling, Notch Signaling & mTOR, and PI3K Signaling. The correlation matrix is as follows:

	Cell Inhibition	Cell Signaling	Notch Signaling & mTOR	PI3K Signaling
Cell Inhibition	1.00	-0.01	-0.01	-0.01
Cell Signaling	-0.01	1.00	-0.01	-0.01
Notch Signaling & mTOR	-0.01	-0.01	1.00	-0.01
PI3K Signaling	-0.01	-0.01	-0.01	1.00

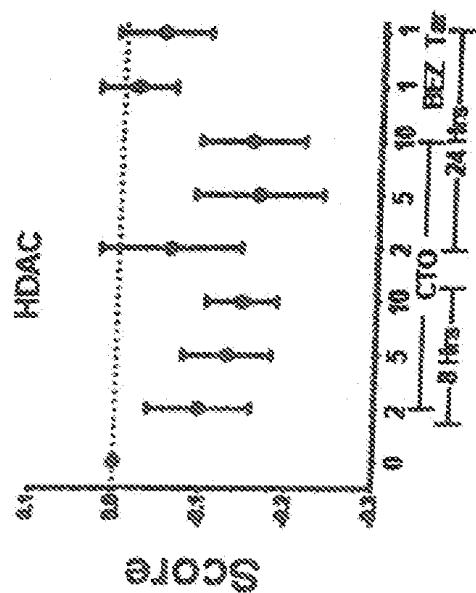
도면3a



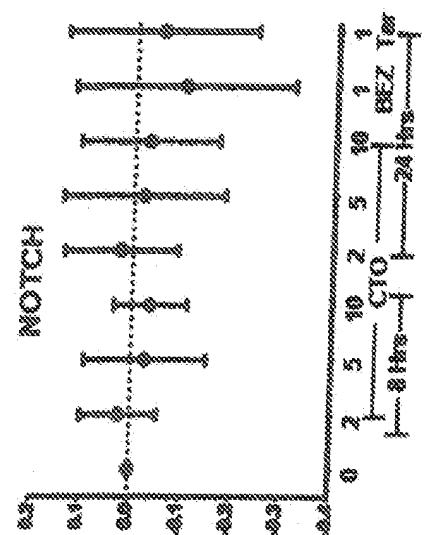
도면3b



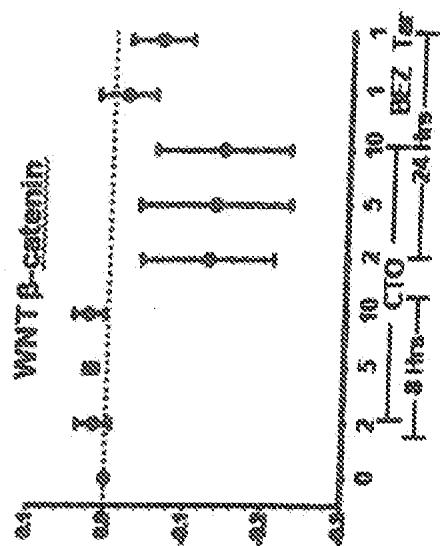
도면3c



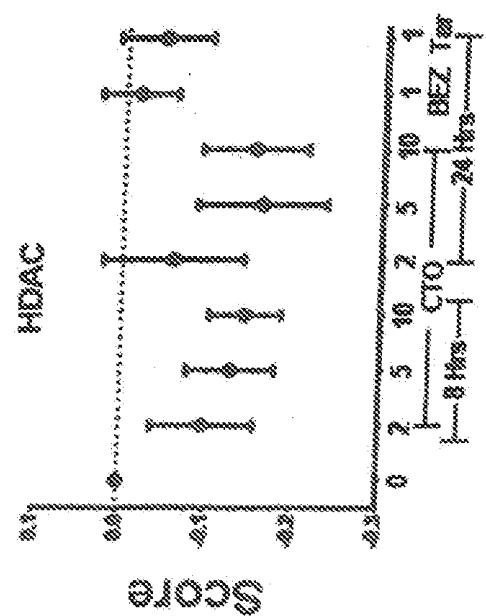
도면3d



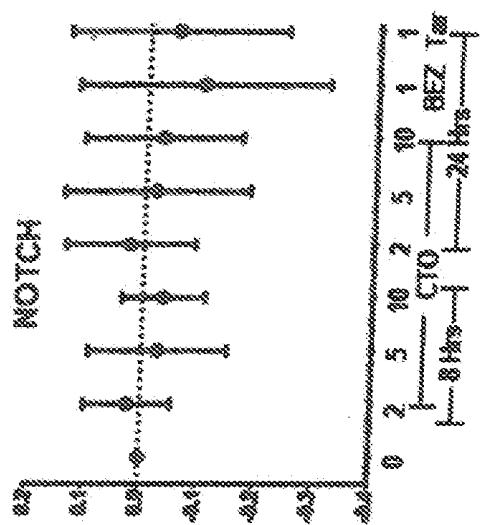
도면3e



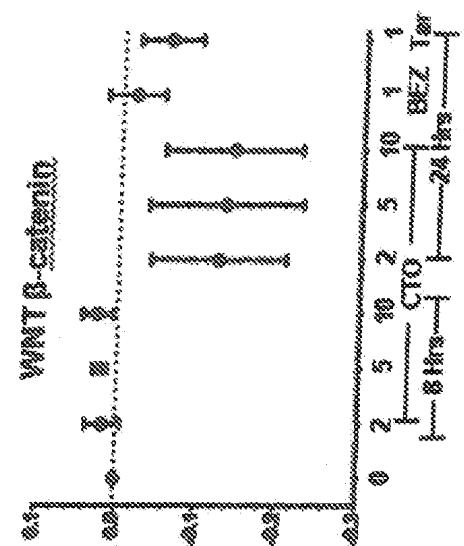
도면4a



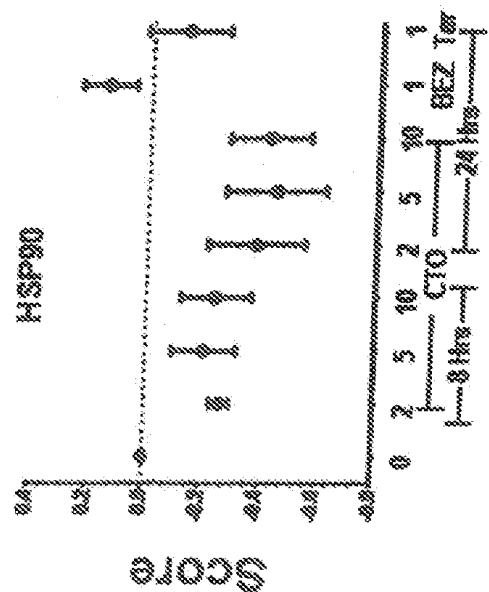
도면4b



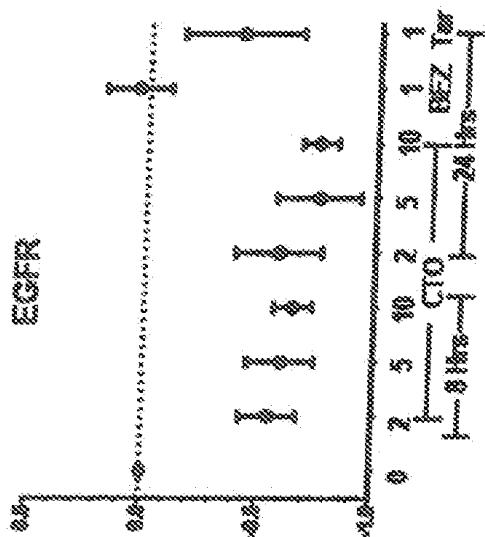
도면4c



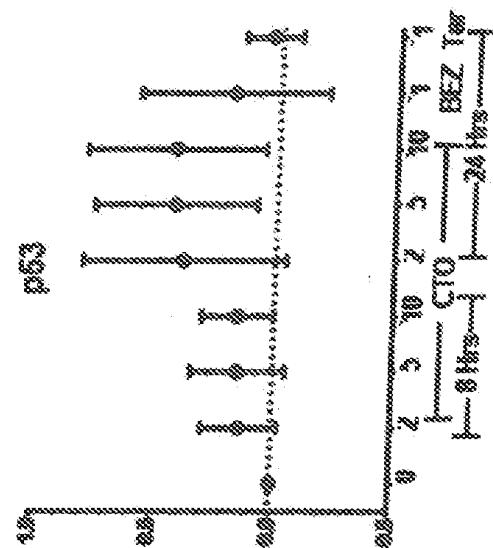
도면4d



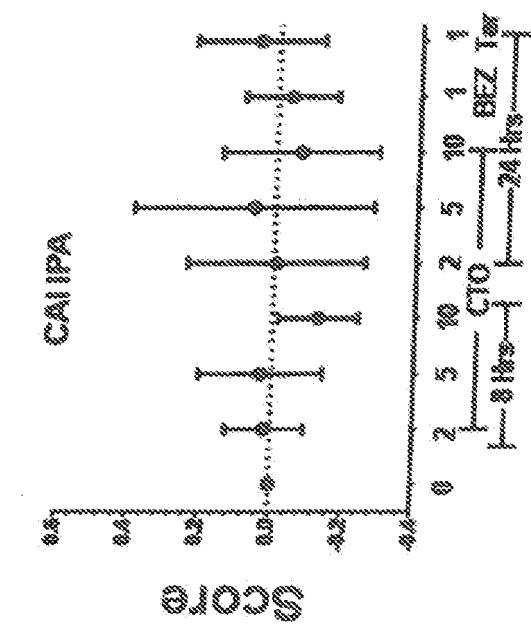
도면4e



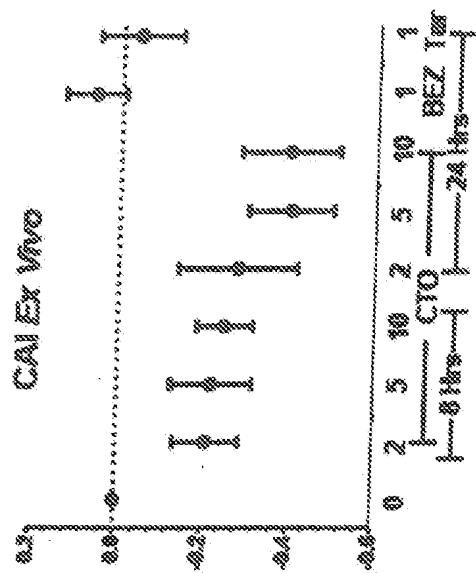
도면4f



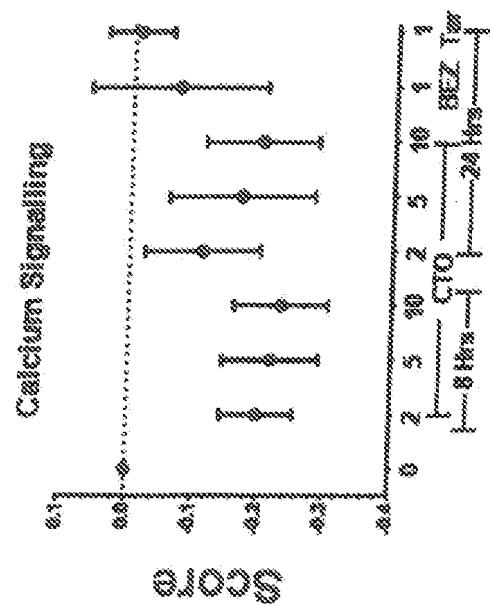
도면5a



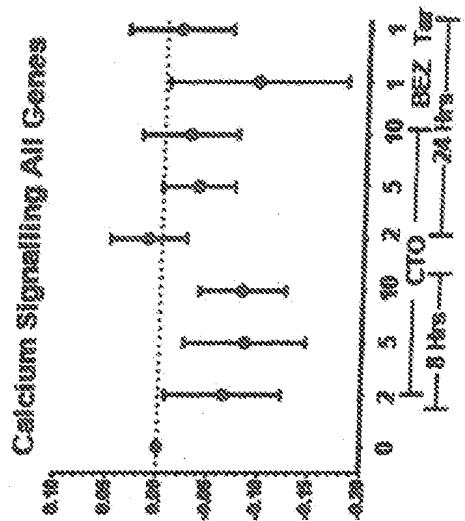
도면5b



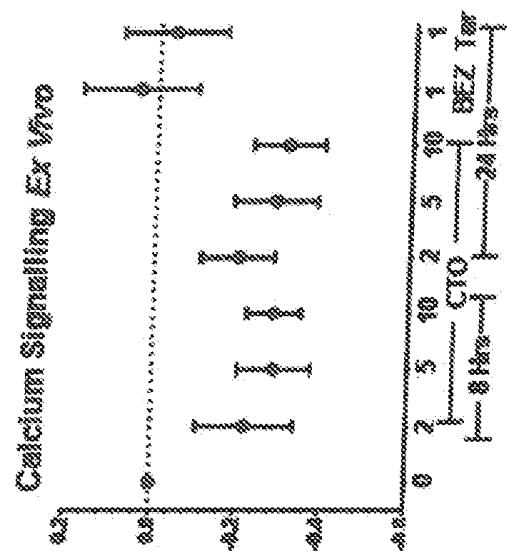
도면5c



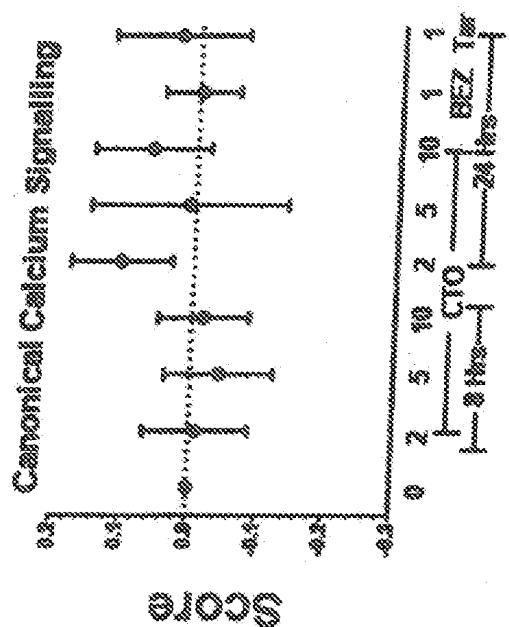
도면5d



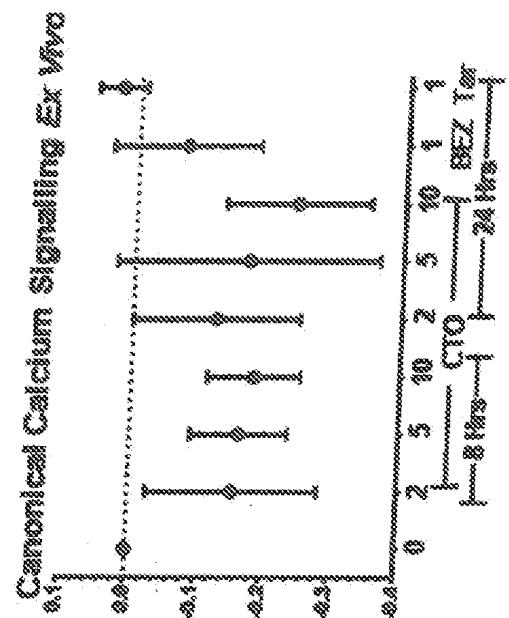
도면5e



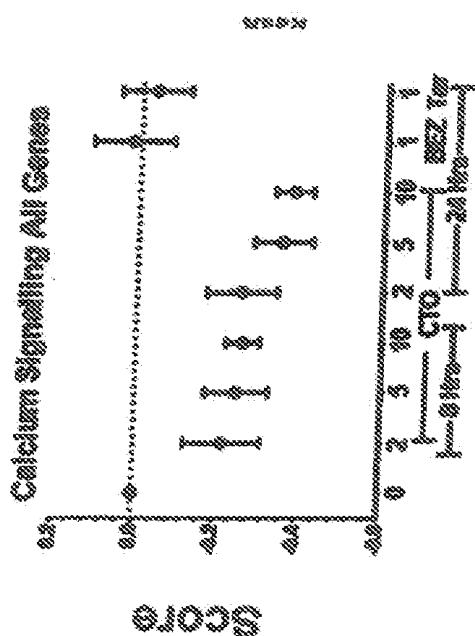
도면6a



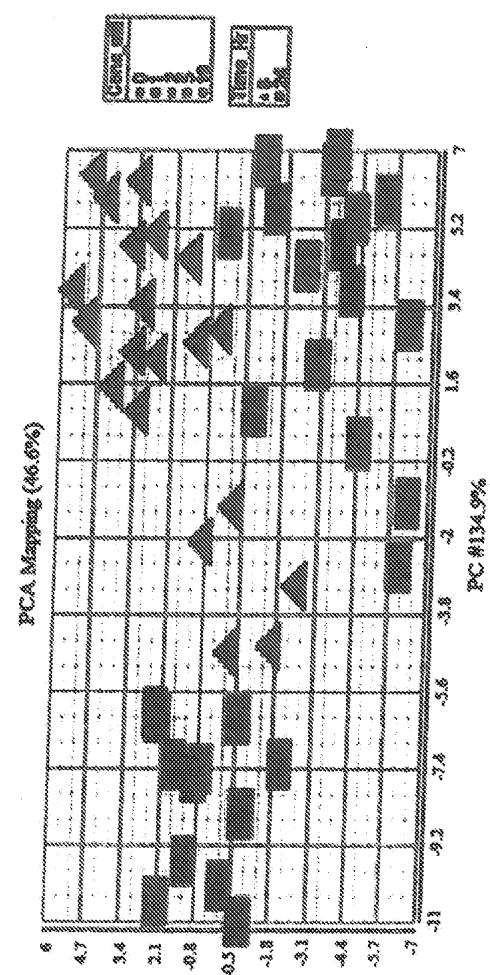
도면6b



도면7a



도면7b



도면8

