

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **018444**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2013.08.30**

(21) Номер заявки  
**200971079**

(22) Дата подачи заявки  
**2008.05.21**

(51) Int. Cl. **C12Q 1/68** (2006.01)

**(54) ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ В Chr 5p12 И 10q26 В КАЧЕСТВЕ МАРКЕРОВ  
ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПРИ ОЦЕНКЕ РИСКА, ДИАГНОСТИРОВАНИИ,  
ПРОГНОЗИРОВАНИИ И ЛЕЧЕНИИ РАКА ГРУДИ**

(31) **8647; 8700**

(32) **2007.05.25; 2007.12.21**

(33) **IS**

(43) **2010.06.30**

(86) **PCT/IS2008/000012**

(87) **WO 2008/146309 2008.12.04**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**деКОУД ДЖЕНЕТИКС exф. (IS)**

(72) Изобретатель:  
**Стейси Симон, Сулем Патрик,  
Манолеску Андрей (IS)**

(74) Представитель:  
**Липатова И.И., Новоселова С.В.,  
Рыбаков В.М., Дощечкина В.В.,  
Хмара М.В. (RU)**

(56) STACEY SIMON N. ET AL.: "Common variants on chromosome 5p12 confer susceptibility to estrogen receptor-positive breast cancer". NATURE GENETICS, vol. 40, no. 6, June 2008 (2008-06), pages 703-706, XP002491374, ISSN: 1061-4036, abstract, the whole document

ASTON CHRISTOPHER E. ET AL.: "Oligogenic combinations associated with breast cancer risk in women under 53 years of age". HUMAN GENETICS, BERLIN, DE, vol. 116, no. 3, 1 February 2005 (2005-02-01), pages 208-221, XP002460682, ISSN: 0340-6717, table 1, the whole document

SINILNIKOVA OLGA M. ET AL.: "Acetyl-CoA carboxylase alpha gene and breast cancer susceptibility". CARCINOGENESIS, IRL PRESS, LONDON, GB, vol. 25, no. 12, 1 December 2004 (2004-12-01), pages 2417-2424, XP002460680, ISSN: 0143-3334, table 2, the whole document

SINILNIKOVA OLGA M. ET AL.: "Haplotype-based analysis of common variation in the acetyl-CoA carboxylase alpha gene and breast cancer risk: A case-control study nested within the European prospective investigation into cancer and nutrition". CANCER EPIDEMIOLOGY, BIOMARKERS AND PREVENTION, PHILADELPHIA, PA, vol. 16, no. 3, 1 March 2007 (2007-03-01), pages 409-415, XP002460681, ISSN: 1055-9965, table 1, the whole document

US-A1-2007092900

US-A1-2006240454

US-A1-2006234223

WO-A-2004028346

US-A1-2005053958

(57) Изобретение касается определенных генетических вариантов на Chr5p12 и Chr10q26 в качестве вариантов предрасположенности к раку молочной железы. Описываются способы управления течением заболевания, включающие диагностирование повышенной и/или пониженной предрасположенности к раку молочной железы, способы прогнозирования ответа на лечение и способы определения прогноза с применением таких вариантов. Изобретение также относится к наборам, применимым в способах по изобретению.

**B1****018444****018444****B1**

### Область техники

Рак молочной железы представляет собой наиболее распространенную форму рака, которым страдают женщины во всем мире. В настоящее время общая заболеваемость составляет более 1151000 новых случаев ежегодно [Parkin, et al. (2005), *CA Cancer J. Clin.*, 55, 74-108]. Заболеваемость раком молочной железы является наиболее высокой в развитых странах, особенно среди населения, имеющего этническое происхождение из северной Европы, и неуклонно повышается. В Соединенных Штатах ежегодная заболеваемость, стандартизованная по возрасту, составляет приблизительно 125 случаев на 100000 населения, что более чем в три раза превышает среднее мировое значение. Показатели в странах северной Европы являются столь же высокими. По оценкам 2008 года в США ожидается ежегодное выявление 184450 новых случаев инвазивного рака молочной железы и гибель от заболевания 40930 человек [Jemal, et al. (2008), *CA Cancer J. Clin.*, 58, 71-96]. К этим цифрам необходимо добавить дополнительно 67770 диагностированных случаев протоковой и дольковой карциномы *in situ*, ожидаемых в 2008 г. В индивидуальной перспективе вероятность развития рака молочной железы составляет 12,3% у женщин в США (т.е. у 1 из 8 женщин в течение жизни разовьется рак молочной железы). Как при большинстве форм рака, важными факторами являются ранняя диагностика и соответствующее лечение. В общем, вероятность прожить следующие 5 лет при раке молочной железы составляет 89%. Однако у лиц, имеющих местную инвазию или заболевание с метастазами, этот показатель снижается до 84 и 27% соответственно [Jemal, et al. (2008), *CA Cancer J. Clin.*, 58, 71-96].

Все большее и большее значение придается выявлению индивидов, имеющих высокий риск первичного или рецидивирующего рака молочной железы. Таким индивидам может проводиться более интенсивный скрининг, превентивная химиотерапия, гормональная терапия и в случае чрезвычайно высокого риска - превентивное оперативное вмешательство. Программы массового скрининга ложатся огромным экономическим бременем на систему здравоохранения, тогда как превентивная терапия ассоциирована с риском и снижением качества жизни.

Генетическая предрасположенность к раку молочной железы.

Две основные группы известных факторов риска рака молочной железы - эндокринные и генетические факторы. Что касается последних, приблизительно 12% пациентов с раком молочной железы имеют одного или более родственников первой степени с раком молочной железы [(2001), *Lancet*, 358, 1389-99]. Хорошо известные доминантные гены, предрасполагающие к раку молочной железы, BRCA1 и BRCA2 обуславливают значительно повышенный риск рака молочной железы у носителей, с оценками пенетрантности на протяжении всей жизни, варьирующими от 40 до 80%. Наличие мутаций BRCA1 и BRCA2 обнаруживается у большинства семей с 6 или более случаями рака молочной железы и в большой части семей, в которых встречается рак молочной железы и яичников или рак молочной железы у мужчин. Однако такие семьи в действительности встречаются очень редко. Мутации BRCA1 и BRCA2 обнаруживаются гораздо реже в семьях с меньшим количеством случаев рака или в семьях, где встречается только рак молочной железы. В общей сложности мутации BRCA1 и BRCA2 отвечают за 15-20% риска семейного рака молочной железы. Если было бы возможно детектировать все часто встречающиеся мутации BRCA в популяциях, не имеющих "эффекта основателя", можно было бы ожидать обнаружение мутации у 2-3% пациентов с раком молочной железы [Gorski, et al. (2005), *Breast Cancer Res Treat.*, 92, 19-24; (2000), *Br J. Cancer*, 83, 1301-8]. Такая низкая вероятность обнаружения мутации препятствует грамотному проведению тестирования на наличие мутации BRCA в семьях, не имеющих явной генетической предрасположенности [Aron (2003), *J. Clin Oncol.*, 21, 2397-406]. Известно, что редкие мутации с высокой пенетрантностью возникают в генах TP53 и PTEN, однако, вместе они отвечают менее чем за 5% всего наследственно-обусловленного риска рака молочной железы [Easton (1999), *Breast Cancer Res.*, 1, 14-7]. В исследованиях по сцеплению не удалось выявить другие широко распространенные мутации, обуславливающие риск рака молочной железы [Smith, et al. (2006), *Genes Chromosomes Cancer*, 45, 646-55].

Проведенные недавно эпидемиологические исследования указали на то, что большинство случаев рака молочной железы возникает среди предрасположенного или подверженного к нему меньшинства населения [Antoniou, et al. (2002), *Br J. Cancer*, 86, 76-83; Pharoah, et al. (2002), *Nat Genet.*, 31, 33-6]. Данные исследований на близнецах и наблюдение постоянной высокой заболеваемости контралатеральным раком молочной железы пациентов, выживших после первичного рака молочной железы, указывают на то, что значительная часть неохарактеризованного риска рака молочной железы относится к эндогенным факторам, вероятнее всего, генетическим [Lichtenstein, et al. (2000), *N Engl J. Med.*, 343, 78-85; Peto and Mack (2000), *Nat Genet.*, 26, 411-4]. Сведения о генетических факторах, лежащих в основе этого широко распространенного риска, очень ограничены. Сегрегационный анализ позволяет предположить, что неохарактеризованный генетический риск рака молочной железы вероятнее всего имеет полигенную природу, а связанные с риском аллели обуславливают степень риска от низкой до средней и могут взаимодействовать между собой и гормональными факторами риска. Тем не менее, данные исследования прогнозируют почти 40-кратное различие в относительных рисках между верхним и нижним квинтилем в распределении, которое можно выявить при генетическом профилировании, охватывающем подобные аллели, связанные с низким и умеренным риском [Antoniou, et al. (2002), *Br J. Cancer*, 86, 76-83; Pharoah, et al. (2002), *Nat Genet.*, 31, 33-6]. Предполагается, что 88% всех случаев рака молочной железы возника-

ют среди 50% населения, имеющего предрасположенность, а на долю 12% населения, имеющего наиболее высокий риск, приходится 50% всех случаев рака молочной железы [Pharoah, et al. (2002), *Nat Genet*, 31, 33-6; Pharoah (2003), *Recent Results Cancer Res*, 163, 7-18; discussion 264-6]. Особое внимание, таким образом, сосредоточено на выявлении таких индивидов, имеющих генетическую предрасположенность, и разработку для них стратегий индивидуального лечения.

Нами и другими исследователями было показано, что существует значительный наследственный риск рака молочной железы в Исландии, который распространяется, по меньшей мере, на родственников 5 степени [Amundadottir, et al. (2004), *PLoS Med*, 1, e65; Tulinius, et al. (2002), *J. Med Genet*, 39, 457-62]. Предполагалось, что вклад мутаций BRCA1 в наследственный риск в Исландии минимален [Arason, et al. (1998), *J. Med Genet*, 35, 446-9; Bergthorsson, et al. (1998), *Hum Mutat*, Suppl 1, S195-7]. Единственная мутация, связанная с эффектом основателя в гене BRCA2 (999del5), присутствует в общей исландской популяции с частотой носительства 0,6-0,8% и среди женщин с раком молочной железы с частотой 7,7-8,6% [Thorlacius, et al. (1997), *Am J. Hum Genet*, 60, 1079-84; Gudmundsson, et al. (1996), *Am J. Hum Genet*, 58, 749-56]. Считается, что эта единственная мутация отвечает приблизительно за 40% наследуемого риска рака молочной железы у родственников первой-третьей степени [Tulinius, et al. (2002), *J. Med Genet*, 39, 457-62]. Несмотря на то что данная оценка выше, чем уровень наследственного риска, приписываемого всем мутациям BRCA 1 и 2 в сочетании в популяциях, не имеющих "эффекта основателя", остается еще 60% наследственного риска рака молочной железы в Исландии, которое требуется объяснить. Родственники первой степени пациентов, у которых результаты тестов на наличие BRCA2 999del5 отрицательны, имеют риск рака молочной железы в 1,72 раза выше популяционного риска (95% CI 1,49-1,96) [Tulinius, et al. (2002), *J. Med Genet*, 39, 457-62].

Генетический риск обуславливается небольшими различиями в генах индивидов в популяции. Чаще всего различия в генах между индивидами обусловлены однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП), хотя и другие вариации также имеют важное значение. В человеческом геноме ОНП располагаются в среднем в каждой 1000 пар оснований. Соответственно, обычный человеческий ген, содержащий 250000 пар оснований, может содержать 250 различных ОНП. Только небольшая часть ОНП располагается в экзонах и приводит к изменению аминокислотной последовательности белка, кодируемого геном. Большинство ОНП оказывают небольшое влияние или не оказывают влияния на функцию генов, в то время как некоторые могут изменять транскрипцию, сплайсинг, трансляцию или стабильность кодируемой геном мРНК. Кроме того, генетический полиморфизм в человеческом геноме бывает связан с инсерциями, делециями, транслокациями или инверсиями либо коротких, либо длинных участков ДНК. Генетические полиморфизмы, обуславливающие риск заболеваний, таким образом, могут напрямую изменять аминокислотную последовательность белков, могут приводить к повышению количества белка, кодируемого геном, или могут вызывать уменьшение количества белка, кодируемого геном.

Поскольку генетические полиморфизмы, обуславливающие риск заболеваний, раскрыты, для клинической медицины становится важным генетическое тестирование на наличие подобных факторов риска. Свежими примерами являются тестирование аполипопротеина Е для идентификации носительства полиморфизма гена апоЕ4 среди пациентов с деменцией для дифференциальной диагностики болезни Альцгеймера и тестирование на фактор V Лейден для выяснения предрасположенности к тромбозу глубоких вен. Более того, при лечении рака определение генетических вариантов опухолевых клеток используется для выбора наиболее подходящего режима лечения для отдельных пациентов. При раке молочной железы генетическая вариация в экспрессии эстрогеновых рецепторов или экспрессии тирозинкиназы рецептора херегулина 2 типа определяет, будут ли включены в план лечения антиэстрогеновые препараты (тамоксифен) или антитела anti-Her2 (герцептин). При хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) обнаружение Филадельфийской хромосомы, появляющейся вследствие генетической транслокации, приводящей к объединению генов, кодирующих тирозинкиназы Bcr и Abl, указывает на то, что в лечении рака должен использоваться препарат Гливек (Gleevec, STI571), специфический ингибитор киназ Bcr-Abl. У пациентов с ХМЛ, имеющих подобное генетическое нарушение, ингибирование киназ Bcr-Abl приводит к быстрой элиминации опухолевых клеток и ремиссии лейкоза.

Сведения о том, какие генетические факторы отвечают за резидуальный генетический риск рака молочной железы, очень ограничены. Были получены точные подтверждения, что варианты двух генов, CHEK2 и ATM, являются генами риска рака молочной железы с низкой пенетрантностью [Renwick, et al. (2006), *Nat Genet*, 38, 873-5; (2004), *Am J. Hum Genet*, 74, 1175-82]. Кроме того, в одном из последних сообщений установлена связь между вариантами на хромосомах 2q35 и 16q12 и повышенным риском рака молочной железы, позитивного по эстрогеновым рецепторам (Simon, S.N. et al. *Nat Genet* 39:865-9 (2007)). Изучалась роль многих других генов, однако их вклад в риск рака молочной железы не был подтвержден в анализе с использованием очень больших выборок [Breast Cancer Association (2006), *J. Natl Cancer Inst*, 98, 1382-96].

В настоящее время не существует универсального способа, позволяющего проводить успешную профилактику или лечение рака молочной железы. Ведение больных с раком молочной железы в настоящее время основано на сочетании первичной профилактики, ранней диагностики, соответствующего лечения и вторичной профилактики. Существуют четкие клинические показания для включения генети-

ческого тестирования по всем перечисленным направлениям. Выявление генов, предрасполагающих к развитию рака, может также обнаружить ключевые молекулярные механизмы, которыми можно управлять (например, с применением препаратов с низким или высоким молекулярным весом) и может обеспечить более эффективное лечение.

### **Сущность изобретения**

Данное изобретение касается способов оценки предрасположенности к раку молочной железы. Изобретение включает способы диагностирования повышенной предрасположенности к раку молочной железы, а также способов диагностирования пониженной предрасположенности к раку молочной железы или диагностирования устойчивости к раку молочной железы посредством оценки определенных маркеров или гаплотипов, для которых обнаружена ассоциация с повышенной или пониженной предрасположенностью к раку молочной железы. Изобретение также касается способов оценки прогноза у индивидов с диагностированным раком молочной железы, способов оценки возможности ответа на терапевтический агент, используемый при раке молочной железы, или способ лечения рака молочной железы, а также способов мониторинга за ходом лечения индивида с диагностированным раком молочной железы.

В одном аспекте данное изобретение касается способа диагностирования предрасположенности к раку молочной железы у человеческого индивида, способ включает определение наличия или отсутствия по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфного маркера на хромосоме 5p12 или на хромосоме 10q26 в образце нуклеиновой кислоты, взятом у индивида, где наличие по меньшей мере одного аллеля указывает на предрасположенность к раку молочной железы. Изобретение также касается способа определения предрасположенности к раку молочной железы посредством определения наличия или отсутствия по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфного маркера на хромосоме 5p12 или на хромосоме 10q26 в образце нуклеиновой кислоты индивида, где определение наличия по меньшей мере одного аллеля указывает на предрасположенность к раку молочной железы.

В другом аспекте изобретение касается способа определения предрасположенности к раку молочной железы у человеческого индивида, включающего определение, присутствует ли по меньшей мере один связанный с риском аллель по меньшей мере одного полиморфного маркера в массиве данных генотипа, полученном у индивида, где по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из маркеров в составе хромосомы 5p12 и где определение наличия по меньшей мере одного связанного с риском аллеля указывает на повышенную предрасположенность индивида к раку молочной железы.

Изобретение также касается способа определения предрасположенности человеческого индивида к раку молочной железы, включающего определение, присутствует ли по меньшей мере один аллель по меньшей мере одного полиморфного маркера в образце нуклеиновой кислоты, взятом у индивида, или в массиве данных генотипа, полученном у индивида, где по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из rs10941679 (SEQ ID NO:236), rs4415084 (SEQ ID NO:235) и rs1219648 (SEQ ID NO:237) и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними и где наличие по меньшей мере одного аллеля указывает на предрасположенность индивида к раку молочной железы.

Массив данных генотипа в одном воплощении включает информацию о характере маркера и аллельном статусе индивида, т.е. информацию о характере двух аллелей маркера, присутствующих у индивида. Массив данных генотипа может включать информацию по аллелям одного или более маркеров, включая два или более маркеров, три или более маркеров, пять или более маркеров, сто или более маркеров и т.д. В некоторых воплощениях массив данных генотипа включает информацию о генотипе, полученную при анализе всего генома индивида, который может включать сотни тысяч маркеров или даже миллион и более маркеров.

В определенных воплощениях по меньшей мере один полиморфный маркер сцеплен с геном FGF10, геном HCN1, геном MRPS30 и/или геном FGFR2. В некоторых таких воплощениях по меньшей мере один полиморфный маркер находится в неравновесии по сцеплению с геном FGF10, геном HCN1, геном MRPS30 и/или геном FGFR2. В некоторых других воплощениях по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из группы маркеров, расположенных в составе сегмента хромосомы, расположенного между позициями 44666047 и 44976797 согласно NCBI Build 34, и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними. В другом воплощении по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из группы, состоящей из полиморфных маркеров, приведенных в табл. 1 и 3, и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними.

В определенных воплощениях по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из маркеров, приведенных в табл. 12-14. В одном воплощении по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из маркеров, приведенных в SEQ ID NO:1-237. В одном воплощении маркеры, находящиеся в неравновесии по сцеплению с маркером rs4415084, выбраны из маркеров, приведенных в табл. 12. В другом воплощении маркеры, находящиеся в неравновесии по сцеплению с маркером rs10941679, выбраны из маркеров, приведенных в табл. 13. В другом воплощении маркеры, находящиеся в неравновесии по сцеплению с маркером rs1219648, выбраны из маркеров, приведенных в табл. 14.

В определенных воплощениях выполняется дополнительный этап оценки у индивида частоты по меньшей мере одного гаплотипа. В таких воплощениях гаплотип могут быть включены два или более маркера, включая три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять или десять либо более маркеров. В од-

ном воплощении гаплотип включает маркеры в регионе хромосомы 5p12. В другом воплощении гаплотип включает маркеры в регионе хромосомы 10q26. В определенных воплощениях гаплотип включает маркеры в неравновесии по сцеплению с rs4415084. В некоторых других воплощениях гаплотип включает маркеры в неравновесии по сцеплению с rs10941679. В некоторых других воплощениях гаплотип включает маркеры в неравновесии по сцеплению с rs1219648.

Маркеры, обуславливающие риск рака молочной железы, согласно данному изобретению могут использоваться в сочетании с другими генетическими маркерами рака молочной железы. Так, в определенных воплощениях выполняется дополнительный этап, включающий определение, присутствует ли в образце, содержащем геномную ДНК человеческого индивида, или в массиве данных генотипа, полученного у человеческого индивида, по меньшей мере один связанный с риском аллель по меньшей мере одного связанного с риском рака молочной железы полиморфного маркера, не находящегося в неравновесии по сцеплению с любым из маркеров, приведенных в табл. 12-14. Другими словами, генетические маркеры в других позициях генома могут применяться в комбинации с маркерами по данному изобретению для определения совокупного риска рака молочной железы, на основании множества генетических факторов. Выбор маркеров, не находящихся в неравновесии по сцеплению (не находящихся в НС), может основываться на соответствующих показателях неравновесия по сцеплению согласно дальнейшему описанию. В определенных воплощениях маркеры, не находящиеся в неравновесии по сцеплению, имеют значения показателя НС между маркерами  $r^2$  менее 0,2. В определенных других воплощениях маркеры, не находящиеся в НС, имеют значения  $r^2$  для маркеров менее 0,15, включая менее 0,10, менее 0,05, менее 0,02 и менее 0,01. Другие подходящие пороговые значения для установления того, что маркеры не находятся в НС, также рассматриваются, включая значения, объединяющие любые из указанных значений.

В определенных воплощениях множество маркеров согласно данному описанию определяется для определения совокупного риска рака молочной железы. Так, в определенных воплощениях выполняется дополнительный этап, включающий определение, присутствует ли по меньшей мере один аллель каждого по меньшей мере из двух полиморфных маркеров в образце, содержащем геномную ДНК человеческого индивида, или в массиве данных генотипа, полученном у человеческого индивида, где наличие по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере двух полиморфных маркеров указывает на повышенную предрасположенность к раку молочной железы. В одном воплощении маркеры выбраны из rs4415084 (SEQ ID NO:235), rs10941679 (SEQ ID NO:236) и rs1219648 (SEQ ID NO:237) и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними.

Оценка риска на основании маркеров по данному изобретению может также сочетаться с оценкой наличия или отсутствия по меньшей мере одного высокопенетрантного генетического фактора рака молочной железы в образце нуклеиновой кислоты, взятом у индивида, или в массиве данных генотипа, полученном у индивида. Высокопенетрантным генетическим фактором рака молочной железы может быть, например, мутация BRCA1, мутация BRCA2, мутация TP53 или мутация PTEN. В совокупности на долю мутаций BRCA1 и BRCA2 может приходиться 15-20% риска семейного рака молочной железы и это может отвечать приблизительно за 2-3% случаев впервые выявленного рака молочной железы [Gorski, et al. (2005), Breast Cancer Res Treat, 92, 19-24 (2000), Br J. Cancer, 83, 5% общего генетического 1301-8]. Известные мутации в генах TP53 и PTEN обуславливают приблизительно риск рака молочной железы [Easton (1999), Breast Cancer Res, 1, 14-7]. В одном воплощении высокопенетрантным генетическим фактором является BRCA2 999del5.

Для установления совокупного риска у индивида генетические маркеры по изобретению могут также применяться в сочетании с негенетической информацией. Так, в определенных воплощениях выполняется дополнительный этап, включающий анализ негенетической информации, для оценки риска, диагностирования или определения прогноза у индивида. Негенетическая информация может представлять собой любую информацию, относящуюся к статусу заболевания индивида, или другую информацию, которая способна оказать влияние на оценку совокупного риска рака молочной железы у индивида. В одном воплощении негенетическая информация выбрана из возраста, пола, этнической принадлежности, социоэкономического статуса, предшествующего диагноза заболевания, медицинского анамнеза субъекта, семейного анамнеза рака молочной железы, биохимических показателей и клинических показателей.

В другом аспекте изобретение касается способа оценки риска развития, по меньшей мере, второй первичной опухоли у индивида с диагностированным ранее раком молочной железы, способ включает определение наличия или отсутствия по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфного маркера в образце нуклеиновой кислоты, взятом у индивида, где по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из группы, состоящей из полиморфных маркеров, приведенных в табл. 12-14, и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними, где наличие по меньшей мере одного аллеля указывает на риск развития, по меньшей мере, второй первичной опухоли. Кроме того, изобретение касается способа определения риска развития, по меньшей мере, второй первичной опухоли у индивида с диагностированным ранее раком молочной железы, способ включает определение, присутствует ли по меньшей мере один аллель по меньшей мере одного полиморфного маркера в образце нуклеиновой кислоты, взятом у индивида, или массиве данных генотипа, полученном у индивида, где по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из rs10941679 (SEQ ID NO:236), rs4415084 (SEQ ID NO:235) и rs1219648 (SEQ ID

NO:237) и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними и где наличие по меньшей мере одного аллеля указывает на риск развития, по меньшей мере, второй первичной опухоли. В одном из таких воплощений по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из маркеров, приведенных в табл. 12-14.

Изобретение также касается устройств для определения генетического индикатора рака молочной железы у человеческого индивида, включающих машиночитаемую память и программы, хранящиеся в машиночитаемой памяти, где программы предназначены для выполнения на процессоре для анализа информации по маркерам и/или гаплотипам для по меньшей мере одного человеческого индивида в отношении по меньшей мере одного полиморфного маркера, выбранного из rs10941679 (SEQ ID NO:236), rs4415084 (SEQ ID NO:235) и rs1219648 (SEQ ID NO:237) и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними, и генерирования выходных данных на основании информации по маркерам и гаплотипам, где в качестве генетического индикатора рака молочной железы у человеческого индивида выходные данные включают показатели индивидуального риска по меньшей мере по одному маркеру или гаплотипу. В одном воплощении по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из маркеров, приведенных в табл. 12-14. В одном воплощении программы также включают показатели риска рака молочной железы, ассоциированные по меньшей мере с одним аллелем маркера или гаплотипом, где показатель риска основан на сравнении частоты по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфного маркера и/или гаплотипа у множества индивидов с диагностированным раком молочной железы и индикатора частоты по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфного маркера и/или гаплотипа у множества референсных индивидов, где индивидуальный риск для человеческого индивида основан на сравнении статуса носительства у индивида по меньшей мере одного аллеля маркера и/или гаплотипа и показателя риска по меньшей мере для одного аллеля маркера и/или гаплотипа. Например, показатель риска в определенных воплощениях может представлять собой показатель риска, обусловленного каждой копией варианта, связанного с риском рака молочной железы, в популяции индивидов с раком молочной железы, в сравнении с контролями. На основании таких референтных данных можно оценить риск у каждого конкретного индивида, посредством определения его/ее генотипического статуса по определенным маркерам и последующего подсчета риска индивида. Если индивид является носителем одной копии генетического варианта, связанного с риском, в составе его/ее генома, то рассчитанный риск может основываться на риске, обусловленном единственной копией связанного с риском варианта. Если индивид является носителем двух копий генетического варианта, связанного с риском, т.е. индивид является гомозиготным по связанному с риском варианту, то оценка риска для индивида может основываться на риске для группы индивидов, основанном на сравнении с контролями. Как правило, риск для гомозиготных носителей представляет собой риск, характерный для одной копии варианта, возведенный в квадрат. Также возможны другие способы описания или оценки риска для индивида, основанные на генотипическом статусе по определенным маркерам, и они находятся в рамках данного изобретения.

В другом аспекте изобретение относится к способу выявления маркера для использования в оценке предрасположенности к раку молочной железы, способ включает выявление по меньшей мере одного полиморфного маркера, находящегося в неравновесии по сцеплению по меньшей мере с одним из rs10941679 (SEQ ID NO:236), rs4415084 (SEQ ID NO:235) и rs1219648 (SEQ ID NO:237); определение генотипического статуса в выборке индивидов с диагностированным раком молочной железы или предрасположенными к нему; и определение генотипического статуса в выборке контрольных индивидов; где достоверная разница в частоте по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфизма у индивидов с диагностированным раком молочной железы или предрасположенных к нему, по сравнению с частотой по меньшей мере одного аллеля в контрольной выборке указывает на то, что по меньшей мере один полиморфизм может применяться для оценки предрасположенности к раку молочной железы. Достоверная разница может оцениваться при статистическом анализе частот аллелей определенных полиморфных маркеров среди пациентов с раком молочной железы и контролей. В одном воплощении достоверная разница между пациентами с раком молочной железы и контролями устанавливается при рассчитанных значениях  $P$  менее 0,05. В одном воплощении повышение частоты по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфизма у индивидов с диагностированным раком молочной железы или предрасположенных к нему в сравнении с частотой по меньшей мере одного аллеля в контрольной выборке указывает на то, что по меньшей мере один полиморфизм может применяться для оценки повышенной предрасположенности к раку молочной железы. В другом воплощении понижение частоты по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфизма у индивидов с диагностированным раком молочной железы или предрасположенных к нему по сравнению с частотой по меньшей мере одного аллеля в контрольной выборке указывает на то, что по меньшей мере один полиморфизм может применяться для оценки пониженной предрасположенности, или устойчивости к раку молочной железы.

Изобретение также касается способа генотипирования образца нуклеиновой кислоты, взятого у человеческого индивида, включающего определение, присутствует ли по меньшей мере один аллель по меньшей мере одного полиморфного маркера в образце нуклеиновой кислоты, взятом у индивида, где по меньшей мере один маркер выбран из rs10941679 (SEQ ID NO:236), rs4415084 (SEQ ID NO:235) и rs1219648 (SEQ ID NO:237) и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними, и где определение наличия по меньшей мере одного аллеля в образце указывает на предрасположенность индивида к раку молочной

железы. В одном воплощении определение наличия аллеля T rs4415084 (SEQ ID NO:235), аллеля G rs10941679 (SEQ ID NO:236) и/или аллеля G rs1219648 (SEQ ID NO:237) указывает на повышенную предрасположенность индивида к раку молочной железы. В одном воплощении генотипирование включает амплификацию сегмента нуклеиновой кислоты, содержащего по меньшей мере один полиморфный маркер, в ходе полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением пары нуклеотидных праймеров, фланкирующих по меньшей мере один полиморфный маркер. В другом воплощении генотипирование проводится посредством процесса, выбранного из аллель-специфической гибридизации зондов, аллель-специфического удлинения праймеров, аллель-специфической амплификации, секвенирования нуклеиновых кислот, расщепления 5'-экзонуклеазами, использования молекулярных беконков, лигирования олигонуклеотидов, анализа размера фрагментов, анализа однонитевой конформации и технологии микроматриц. В одном воплощении технология микроматриц представляет собой технологию матриц "Molecular Inversion Probe" или технологию трехмерных матриц с использованием микрочастиц "BeadArray". В одном воплощении процесс включает аллель-специфическую гибридизацию зондов. В другом воплощении процесс включает технологию микроматриц. Одно предпочтительное воплощение включает этапы (1) инкубации копий нуклеиновой кислоты с детектирующим олигонуклеотидным зондом и усиливающим олигонуклеотидным зондом в условиях для специфической гибридизации олигонуклеотидного зонда с нуклеиновой кислотой; где (а) детектирующий олигонуклеотидный зонд имеет длину 5-100 нуклеотидов и специфически гибридизуется с первым сегментом нуклеиновой кислоты, нуклеотидная последовательность которой приведена в любой из SEQ ID NO:1-237; (б) детектирующий олигонуклеотидный зонд содержит детектируемую метку на своем 3' конце и гасящий компонент на своем 5' конце; (в) усиливающий олигонуклеотид имеет длину 5-100 нуклеотидов и является комплементарным второму сегменту нуклеотидной последовательности, расположенному в положении 5' по отношению к олигонуклеотидному зонду, так что усиливающий олигонуклеотид располагается в положении 3' по отношению к детектирующему олигонуклеотидному зонду, когда оба олигонуклеотида гибридизованы с нуклеиновой кислотой; и (г) между первым сегментом и вторым сегментом существует пробел в одно основание, так что, когда олигонуклеотидный зонд и усиливающий олигонуклеотидный зонд, оба, гибридизованы с нуклеиновой кислотой, между олигонуклеотидами существует пробел в одно основание; (2) обработки нуклеиновой кислоты эндонуклеазой, которая будет отщеплять детектируемую метку от 3' конца детектирующего зонда с высвобождением свободной детектируемой метки при гибридизации детектирующего зонда с нуклеиновой кислотой; и (3) измерения свободной детектируемой метки, когда присутствие свободной детектируемой метки указывает на то, что детектирующий зонд специфически гибридизован с первым сегментом нуклеиновой кислоты и указывает на то, что последовательность полиморфного сайта комплементарна детектирующему зонду.

Следующий аспект изобретения касается способа оценки у индивида вероятности ответа на терапевтический агент для лечения рака молочной железы, включающего определение, присутствует ли по меньшей мере один аллель по меньшей мере одного полиморфного маркера в образце нуклеиновой кислоты, взятом у индивида, или массиве данных генотипа, полученном у индивида, где по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из rs10941679 (SEQ ID NO:236), rs4415084 (SEQ ID NO:235) и rs1219648 (SEQ ID NO:237) и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними, где наличие по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного маркера указывает на вероятность благоприятного ответа на терапевтический агент.

В другом аспекте изобретение относится к способу определения прогноза у индивида с диагностированным раком молочной железы, способ включает определение, присутствует ли по меньшей мере один аллель по меньшей мере одного полиморфного маркера в образце нуклеиновой кислоты, взятом у индивида, или в массиве данных генотипа, полученном у индивида, где по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из rs10941679 (SEQ ID NO:236), rs4415084 (SEQ ID NO:235) и rs1219648 (SEQ ID NO:237) и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними, где наличие по меньшей мере одного аллеля указывает на неблагоприятный прогноз рака молочной железы у индивида.

Еще один аспект изобретения касается мониторинга за ходом лечения у индивида, которому проводится лечение рака молочной железы, способ включает определение, присутствует ли по меньшей мере один аллель по меньшей мере одного полиморфного маркера в образце нуклеиновой кислоты, взятом у индивида, или в массиве данных генотипа, полученном у индивида, где по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из rs10941679 (SEQ ID NO:236), rs4415084 (SEQ ID NO:235) и rs1219648 (SEQ ID NO:237), и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними, где наличие по меньшей мере одного аллеля указывает на исход лечения у индивида. В одном воплощении лечение представляет собой хирургическое лечение, лечение при помощи радиотерапии или лечение посредством введения лекарственных препаратов.

Изобретение также касается применения олигонуклеотидных зондов в производстве реагентов для диагностирования и/или оценки предрасположенности человеческого индивида к раку молочной железы, где зонд гибридизуется с сегментом нуклеиновой кислоты с нуклеотидной последовательностью, приведенной в любой из SEQ ID NO:1-237, где зонд имеет длину 15-500 нуклеотидов. В определенных воплощениях зонд имеет длину приблизительно от 16 до 100 нуклеотидов. В других конкретных воплощениях

зонд имеет длину приблизительно от 20 до 50 нуклеотидов. В других конкретных воплощениях зонд имеет длину приблизительно от 20 до 30 нуклеотидов.

Изобретение также касается машиночитаемых носителей. В одном аспекте изобретение касается носителей, на которых хранится идентификатор по меньшей мере для одного полиморфного маркера; индикатор частоты по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного указанного полиморфного маркера у множества индивидов с диагностированным раком молочной железы и индикатор частоты по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного указанного полиморфного маркера у множества референсных индивидов; где по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из rs10941679 (SEQ ID NO:236), rs4415084 (SEQ ID NO:235) и rs1219648 (SEQ ID NO:237) и полиморфных маркеров в неравновесии по сцеплению с ними. В одном воплощении полиморфный маркер выбран из маркеров, приведенных в табл. 12-14. В другом воплощении носители также содержат информацию о происхождении множества индивидов.

В рамках данного изобретения находятся различные нозологические формы и разновидности фенотипов рака молочной железы. В наиболее широком понимании изобретение касается любого фенотипа рака молочной железы. В определенных воплощениях рак молочной железы включает любой диагноз рака молочной железы, включая инвазивный протоковый, инвазивный дольковый, тубулярный или другие инвазивные или смешанные инвазивные формы, медулярный, DCIS (от англ. Ductal Carcinoma In situ, протоковая карцинома In situ), LCIS (от англ. Lobular Carcinoma In Situ, дольковая карцинома In situ), или другие неинвазивные формы; инвазивный рак молочной железы, включая рак молочной железы 0 стадии, 1 стадии, 2 стадии (включая стадию 2a и стадию 2b), 3 стадии (включая стадию 3a, стадию 3b и стадию 3c) и 4 стадии, но не ограничивается ими. В определенных воплощениях фенотип рака молочной железы выбран из всех форм рака молочной железы, первично-множественного рака молочной железы и рака молочной железы с ранним возникновением. В некоторых воплощениях маркеры по изобретению ассоциированы с риском рака молочной железы у индивидов с семейным анамнезом рака молочной железы. В одном таком воплощении фенотипом, ассоциированным с раком молочной железы, является суммарный индекс семейного анамнеза (ИСА). В другом воплощении рак молочной железы, ассоциированный с вариантами по изобретению, представляет собой рак молочной железы, позитивный по эстрогеновым рецепторам (ЭР) и/или прогестероновым рецепторам (ПР). В одном воплощении рак молочной железы, ассоциированный с вариантами по изобретению, является позитивным по эстрогеновым рецепторам (ЭР). В другом воплощении рак молочной железы, ассоциированный с вариантами по изобретению, является позитивным по прогестероновым рецепторам (ПР). В одном таком воплощении маркеры, для которых описана ассоциация с повышенным риском или предрасположенностью к раку молочной железы, обуславливают повышенный риск или предрасположенность к ЭР-позитивному и/или ПР-позитивному раку молочной железы. Так, в определенных воплощениях наличие по меньшей мере одного связанного с риском варианта по изобретению позволяет спрогнозировать ЭР-позитивный или ПР-позитивный рак молочной железы у индивида.

В некоторых воплощениях способов по изобретению предрасположенность, определяемая способами, представляет собой повышенную предрасположенность. В одном таком воплощении повышенная предрасположенность характеризуется относительным риском (RR), равным по меньшей мере 1,10. В другом воплощении повышенная предрасположенность характеризуется относительным риском, равным по меньшей мере 1,20. В другом воплощении повышенная предрасположенность характеризуется относительным риском, равным по меньшей мере 1,30. В другом воплощении повышенная предрасположенность характеризуется относительным риском, равным по меньшей мере 1,40. В еще одном воплощении повышенная предрасположенность характеризуется относительным риском, равным по меньшей мере 1,50. В следующем воплощении повышенная предрасположенность характеризуется относительным риском, равным по меньшей мере 1,70. В еще одном воплощении повышенная предрасположенность характеризуется относительным риском, равным по меньшей мере 2,0. Другие воплощения характеризуются относительным риском, равным по меньшей мере 1,10, 1,11, 1,12, 1,13, 1,14, 1,15, 1,16, 1,17, 1,18, 1,19, 1,20, 1,21, 1,22, 1,23, 1,24, 1,25, 1,26, 1,27, 1,28, 1,29, 1,30, 1,31, 1,32, 1,33, 1,34, 1,35. Другие численные значения риска, объединяющие любые из вышеперечисленных значений, также возможны и они также находятся в рамках изобретения.

В некоторых воплощениях способов по изобретению предрасположенность, определяемая способами, представляет собой пониженную предрасположенность. В одном таком воплощении пониженная предрасположенность характеризуется относительным риском (RR) менее 0,9. В другом воплощении пониженная предрасположенность характеризуется относительным риском (RR) менее 0,8. В другом воплощении пониженная предрасположенность характеризуется относительным риском (RR) менее 0,7. В следующем воплощении пониженная предрасположенность характеризуется относительным риском (RR) менее 0,5. Другие пороговые значения, такие как относительный риск менее 0,89, 0,88, 0,87, 0,86, 0,85, 0,84, 0,83, 0,82, 0,81, 0,80, 0,79, 0,78, 0,77, 0,76, 0,75, 0,74, 0,73, 0,72, 0,71, 0,70 и т.д., находятся в рамках изобретения.

Изобретение также относится к наборам. В одном таком аспекте изобретение касается набора для оценки предрасположенности к раку молочной железы у человеческого индивида, набор включает реа-

генты, необходимые для селективной детекции по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфного маркера на хромосоме 5p12 или 10q26 в геноме индивида, где наличие по меньшей мере одного аллеля указывает на повышенную предрасположенность к раку молочной железы. В другом аспекте изобретение касается набора для оценки предрасположенности к раку молочной железы у человеческого индивида, набор включает реагенты для селективной детекции по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфного маркера в геноме индивида, где полиморфный маркер выбран из rs10941679 (SEQ ID NO:236), rs4415084 (SEQ ID NO:235) и rs1219648 (SEQ ID NO:237) и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними и где наличие по меньшей мере одного аллеля указывает на предрасположенность к раку молочной железы. В одном воплощении по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из маркеров, приведенных в табл. 12-14.

В одном воплощении реагенты в наборе могут содержать по меньшей мере один примыкающий нуклеотид, гибридизующийся с фрагментом генома индивида, содержащим по меньшей мере один полиморфный маркер. В другом воплощении набор включает по меньшей мере одну пару олигонуклеотидов, гибридизующихся с противоположными нитями сегмента генома, полученного у субъекта, где каждая пара олигонуклеотидных праймеров создана для селективной амплификации фрагмента генома индивида, включающего один полиморфизм, где полиморфизм выбран из группы, состоящей из полиморфизмов, указанных в табл. 12-14, и где фрагмент имеет размер по меньшей мере 20 пар оснований. В одном воплощении олигонуклеотид является полностью комплементарным геному индивида. В другом воплощении набор также содержит буфер и фермент для амплификации указанного сегмента. В другом воплощении реагенты также включают метку для детекции указанного фрагмента.

В одном предпочтительном воплощении набор содержит детектирующий олигонуклеотидный зонд, имеющий длину 5-100 нуклеотидов; усиливающий олигонуклеотидный зонд, имеющий длину 5-100 нуклеотидов; и фермент эндонуклеазу; где детектирующий олигонуклеотидный зонд специфически гибридизуется с первым сегментом нуклеиновой кислоты, нуклеотидная последовательность которой приведена в любой из SEQ ID NO:1-237, и где детектирующий олигонуклеотидный зонд содержит детектируемую метку на своем 3' конце и гасящий компонент на своем 5' конце; где усиливающий олигонуклеотид имеет длину 5-100 нуклеотидов и является комплементарным второму сегменту нуклеотидной последовательности, расположенному в положении 5' по отношению к олигонуклеотидному зонду, так что усиливающий олигонуклеотид располагается в положении 3' по отношению к детектирующему олигонуклеотидному зонду, когда оба олигонуклеотида гибридизованы с нуклеиновой кислотой; где между первым сегментом и вторым сегментом существует пробел в одно основание, так что, когда олигонуклеотидный зонд и усиливающий олигонуклеотидный зонд, оба, гибридизованы с нуклеиновой кислотой, между олигонуклеотидами существует пробел в одно основание; и где при обработке нуклеиновой кислоты эндонуклеазой от 3' конца детектирующего зонда будет отщепляться детектируемая метка, так что высвобождение свободной детектируемой метки будет иметь место при гибридизации детектирующего зонда с нуклеиновой кислотой.

Наборы согласно данному изобретению также могут применяться в других способах по изобретению, включая способы оценки риска развития, по меньшей мере, второй первичной опухоли у индивида с диагностированным ранее раком молочной железы, способы оценки у индивида вероятности ответа на терапевтический агент для лечения рака молочной железы, способы мониторинга хода лечения у индивида с диагностированным раком молочной железы и получающим лечение по поводу заболевания.

Все маркеры, для которых здесь описана ассоциация с раком молочной железы, могут применяться в различных аспектах изобретения, включая способы, наборы, применения, устройства и процедуры, описываемые здесь. В определенных воплощениях изобретение касается применения маркеров в составе хромосомы 5p12. В других конкретных воплощениях изобретение касается маркеров в составе хромосомы 10q26. В определенных воплощениях изобретение касается маркеров, приведенных в табл. 1 или 3, и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними. В других конкретных воплощениях изобретение касается маркеров, приведенных в табл. 3. В других конкретных воплощениях изобретение касается маркеров rs10941679, rs7703618, rs4415084, rs2067980, rs10035564, rs11743392, rs7716600 и rs1219648 и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними. В некоторых предпочтительных воплощениях изобретение касается маркеров rs4415084, rs10941679 и rs1219648 и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними. В некоторых других предпочтительных воплощениях изобретение касается маркеров, приведенных в табл. 12-14. В других предпочтительных воплощениях изобретение касается rs4415084 и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними (например, маркеров, приведенных в табл. 12). В других предпочтительных воплощениях изобретение касается rs10941679 и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними (например, маркеров, приведенных в табл. 13). В других предпочтительных воплощениях изобретение касается rs1219648 и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними (например, маркеров, приведенных в табл. 14). В одном воплощении изобретение касается маркера rs4415084. В другом воплощении изобретение касается rs10941679. В другом воплощении изобретение касается rs1219648.

В определенных воплощениях по меньшей мере один аллель маркера, обуславливающий повышенный риск рака молочной железы, выбран из аллеля G rs10941679, аллеля T rs7703618, аллеля G rs4415084, аллеля G rs2067980, аллеля G rs10035564, аллеля T rs11743392, аллеля A rs7716600 и аллеля G

rs1219648. В этих воплощениях наличие аллеля (связанного с риском аллеля) указывает на повышенный риск рака молочной железы.

В определенных воплощениях изобретения неравновесие по сцеплению определяется с помощью показателей неравновесия по сцеплению  $r^2$  и  $|D'|$ , которые являются количественными показателями степени неравновесия по сцеплению (НС) между двумя генетическими элементами (например, полиморфными маркерами). Определенные численные значения данных показателей по конкретным маркерам указывают на то, что маркеры находятся в неравновесии по сцеплению, согласно следующему здесь описанию. В одном воплощении изобретения неравновесие по сцеплению между маркерами (т.е. значения НС указывают на маркеры, находящиеся в неравновесии по сцеплению) определяется как  $r^2 > 0,1$ . В другом воплощении неравновесие по сцеплению определяется как  $r^2 > 0,2$ . Другие воплощения могут включать другие определения неравновесия по сцеплению, такие как  $r^2 > 0,25$ ,  $r^2 > 0,3$ ,  $r^2 > 0,35$ ,  $r^2 > 0,4$ ,  $r^2 > 0,45$ ,  $r^2 > 0,5$ ,  $r^2 > 0,55$ ,  $r^2 > 0,6$ ,  $r^2 > 0,65$ ,  $r^2 > 0,7$ ,  $r^2 > 0,75$ ,  $r^2 > 0,8$ ,  $r^2 > 0,85$ ,  $r^2 > 0,9$ ,  $r^2 > 0,95$ ,  $r^2 > 0,96$ ,  $r^2 > 0,97$ ,  $r^2 > 0,98$  или  $r^2 > 0,99$ . В определенных воплощениях неравновесие по сцеплению может также определяться как  $|D'| > 0,2$  или как  $|D'| > 0,3$ ,  $|D'| > 0,4$ ,  $|D'| > 0,5$ ,  $|D'| > 0,6$ ,  $|D'| > 0,7$ ,  $|D'| > 0,8$ ,  $|D'| > 0,9$ ,  $|D'| > 0,95$ ,  $|D'| > 0,98$  или  $|D'| > 0,99$ . В определенных воплощениях неравновесие по сцеплению определяется как удовлетворяющее двум критериям  $r^2$  и  $|D'|$ , таким как  $r^2 > 0,2$  и  $|D'| > 0,8$ . Другие комбинации значений  $r^2$  и  $|D'|$  также возможны и находятся в рамках данного изобретения, включая значения этих параметров, приведенные выше, но не ограничиваясь ими.

#### **Краткое описание графических материалов**

Описанные выше и другие объекты, признаки и преимущества данного изобретения будут очевидны из следующего далее более подробного описания предпочтительных воплощений данного изобретения.

Чертеж отображает картирование данных по ассоциации на хромосоме 5p12 в когорте Исландия 1. На верхней панели показаны значения  $P$  для сигналов, указывающих на ассоциацию, полученных по данным Illumina Nap300 на когорте Исландия 1 из 1660 пациентов с раком молочной железы и 11563 контролей, нанесенных на карту в соответствии с их физическим расположением (NCBI Build 34). Сигналы по ключевым ОНП, определяющим 6 классов эквивалентности в регионе, обозначены A-F. На нижней панели показано расположение горячих точек рекомбинации, поперечных дисков хромосом, экзонов известных генов и частоты рекомбинации. В нижней части на карте нанесены парные значения  $r^2$ , полученные по данным II фазы проекта NapMap (выпуск 19). Интенсивность точек пропорциональна величине парных значений  $r^2$ . Горячие точки рекомбинации и частоты рекомбинации получены с применением способов, описанных McVean et al. 2004 (см. текст).

#### **Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения**

Данное изобретение описывает полиморфные варианты и гаплотипы, для которых была обнаружена ассоциация с раком молочной железы. Было установлено, что определенные аллели полиморфных маркеров на хромосоме 5p12 ассоциированы с раком молочной железы. Такие маркеры и гаплотипы могут применяться в диагностических целях, в способах прогнозирования ответа на лекарственный препарат и способах прогнозирования хода лечения, как подробно описано далее. Следующие воплощения данного изобретения включают способы оценки ответа на лечение рака молочной железы с помощью хирургического вмешательства или радиации с применением полиморфных маркеров по изобретению, а также наборов, применяющихся в способах по изобретению.

Определения.

Последовательности нуклеиновых кислот изображены слева направо в направлении от 5' к 3', если не указано иначе. Численные диапазоны, перечисленные в спецификации, включают значения, определяющие диапазон, и включают каждое целое значение или дробное значение в составе определенного диапазона. Если не указано иначе, все используемые здесь технические и научные термины имеют то же значение, в котором они обычно используются специалистами в области, к которой относится изобретение.

Следующие термины будут в настоящем контексте иметь указанные значения.

"Полиморфный маркер", иногда обозначаемый как "маркер", в данном описании относится к полиморфному сайту генома. Каждый полиморфный маркер имеет по меньшей мере две вариации последовательности, характерные для определенных аллелей полиморфного сайта. Таким образом, генетическая ассоциация с полиморфным маркером подразумевает, что существует ассоциация по меньшей мере с одним специфическим аллелем этого конкретного полиморфного маркера. Маркер может включать любой аллель любого вида варианта, обнаруженного в геноме, включая однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП), мини- или микросателлиты, транслокации и вариации числа копий (инсерции, делеции, дубликации). Полиморфные маркеры могут иметь любую измеряемую частоту в популяции. Для картирования генов, связанных с заболеванием, в основном наибольшее применение имеют полиморфные маркеры с популяционной частотой выше 5-10%. Однако полиморфные маркеры могут также иметь более низкую популяционную частоту, например частоту 1-5% или еще более низкую частоту, в особенности вариации числа копий (от англ. Copy number variations, CNV). В данном контексте термин будет употребляться для включения полиморфных маркеров с любой популяционной частотой.

"Аллель" относится к нуклеотидной последовательности заданного локуса (позиции) на хромосоме. Аллель полиморфного маркера таким образом относится к составу (т.е. последовательности) маркера на хромосоме. Геномная ДНК индивида содержит два аллеля для любого заданного полиморфного маркера, репрезентативного для каждой копии маркера на каждой хромосоме. Коды нуклеотидов, используемые здесь в последовательностях, следующие: A=1, C=2, G=3, T=4. Для аллелей микросателлитов в качестве референсной использована выборка CEPH (Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain, генобанк, выборка CEPH 1347-02), наиболее короткий аллель каждого микросателлита в данной выборке обозначен как 0, а все другие аллели в других выборках пронумерованы относительно данной последовательности. Так, например, аллель 1 является на 1 пн длиннее, чем самый короткий аллель в выборке CEPH, аллель 2 является на 2 пн длиннее, чем самый короткий аллель в выборке CEPH, аллель 3 является на 3 пн длиннее, чем самый короткий аллель в выборке CEPH, и т.д., а аллель -1 является на 1 пн короче, чем самый короткий аллель в выборке CEPH, аллель -2 является на 2 пн короче, чем самый короткий аллель в выборке CEPH и т.д.

"Однонуклеотидный полиморфизм", или ОНП, представляет собой вариацию последовательности ДНК, возникающую, когда единичный нуклеотид в определенном положении в геноме отличается между представителями вида или между парами хромосом у индивида. Большинство ОНП имеют два аллеля. Каждый индивид в этом отношении является либо гомозиготным по одному аллелю полиморфизма (т.е. обе хромосомные копии индивида имеют одинаковые нуклеотиды в месте ОНП) или индивид является гетерозиготным (т.е. две сестринские хромосомы индивида содержат разные нуклеотиды). Номенклатура ОНП по данному описанию соответствует официальным идентификационным кодам (от англ. Reference SNP (rs) ID identification tag), приписанным каждому уникальному ОНП Национальным центром по биотехнологической информации (от англ. National Center for Biotechnological Information, NCBI).

Возможные вариации, в последовательности приведенные здесь, находятся в соответствии с предложенными IUPAC-IUB. Данные коды совместимы с кодами, используемыми в базах данных EMBL, GenBank и PIR.

код IUB	Значение
A	Аденозин
C	Цитидин
G	Гуанин
T	Тимидин
R	G или A
Y	T или C
K	G или T
M	A или C
S	G или C
W	A или T
B	C G или T
D	A G или T
H	A C или T
V	A C или G
N	A C G или T (любое основание)

Позиция нуклеотида, по которой возможно существование более одной последовательности в популяции (либо в естественной популяции, либо в искусственной популяции, например библиотеке синтетических молекул), обозначается здесь как "полиморфный сайт".

"Вариант" по данному описанию относится к сегменту ДНК, отличающемуся от референсной ДНК. "Маркер" или "полиморфный маркер" по данному описанию представляет собой вариант. Аллели, отличающиеся от референсных, обозначаются здесь как аллели "вариантов".

"Микросателлит" является полиморфным маркером, имеющим множественные малые повторы длиной от 2 до 8 нуклеотидов (например, повторы CA) в конкретном сайте, у которых число повторяющихся мотивов варьирует в общей популяции.

"Индели" представляют собой распространенную форму полиморфизма, включающую небольшую инсерцию или делецию, которая обычно имеет длину всего несколько нуклеотидов.

"Гаплотип" в данном описании относится к сегменту геномной ДНК, в пределах одной нити ДНК, характеризующемуся специфической комбинацией последовательно расположенных аллелей. У диплоидных организмов, таких как человек, гаплотип включает одного представителя из пары аллелей по каждому полиморфному маркеру или локусу. В определенном воплощении гаплотип может включать два или более аллелей, три или более аллелей, четыре или более аллелей либо пять или более аллелей.

Термин "предрасположенность" по данному описанию включает как повышенную предрасположенность, так и пониженную предрасположенность. Так, определенные полиморфные маркеры и/или

гаплотипы по изобретению в данном описании могут быть характерны для повышенной предрасположенности к раку молочной железы (т.е. повышенного риска), характеризуемой относительным риском (RR) более одного или отношением шансов (OR) более одного. Кроме того, маркеры и/или гаплотипы по изобретению характерны для пониженной предрасположенности к раку молочной железы (т.е. пониженного риска), характеризуемой относительным риском менее одного или отношением шансов менее одного. Гаплотипы описываются здесь в контексте названия маркера и аллеля маркера в данном гаплотипе, например "T rs4415084" означает аллель T маркера rs4415084, входящего в гаплотип, и данная номенклатура является эквивалентом "аллель T rs4415084" и "T-rs4415084". Кроме того, коды аллелей в гаплотипе являются такими же, как в отдельных маркерах, т.е. 1=A, 2=C, 3=G и 4=T.

Термин "предрасположенность" по данному описанию означает склонность индивида к развитию определенного состояния (например, определенного признака, фенотипа или заболевания, например, рака молочной железы) или к меньшей способности противостоять определенному состоянию по сравнению со средним индивидом. Термин включает как повышенную предрасположенность, так и пониженную предрасположенность. Так, определенные аллели полиморфных маркеров и/или гаплотипов по изобретению согласно данному описанию могут быть характерны для повышенной предрасположенности к раку молочной железы (т.е. повышенного риска), характеризуемой относительным риском (RR) или отношением шансов (OR) более одного для определенного аллеля или гаплотипа. Кроме того, маркеры и/или гаплотипы по изобретению характеризуются пониженной предрасположенностью к раку молочной железы (т.е. пониженным риском), характеризуемой относительным риском менее одного.

Термин "и/или" в данном контексте следует трактовать как указание на то, что подразумеваются либо один, либо оба из пунктов, соединенных таким термином. Другими словами, данный термин здесь нужно воспринимать в значении "один или другой, или оба".

Термин "переводная таблица" в данном описании означает таблицу, приводящую в соответствие одну форму данных с другой или одну или более форм данных с прогнозируемым исходом, к которому относятся данные, например фенотип или признак. Например, переводная таблица может включать соответствие между аллельными данными по меньшей мере для одного маркера и определенным признаком или фенотипом, например диагнозом определенного заболевания, которое вероятно проявится у индивида, имеющего определенные аллельные данные или которое может проявиться у него с большей вероятностью, чем у индивида, не имеющего определенные аллельные данные. Переводные таблицы могут быть многомерными, т.е. они могут содержать информацию одновременно по нескольким аллелям отдельных маркеров или они могут содержать информацию о множестве маркеров, и они также могут включать другие факторы, например подробности о диагнозе заболеваний, информацию о расовой принадлежности, биомаркерах, биохимических показателях, способах терапии или лекарственных препаратах и т.д.

"Машиночитаемые носители" представляют собой носители для хранения информации, к которой можно получить доступ при помощи компьютера с использованием коммерчески доступных или созданных по заказу программ. Примеры машиночитаемых носителей включают блоки памяти (например, RAM, ROM, флэш-память и т.д.), оптические носители информации (например, CD-ROM), магнитные носители (например, компьютерные жесткие диски, гибкие диски и т.д.), перфокарты или другие коммерчески доступные носители. Для хранения или доступа к хранящейся информации информация может быть перенесена между системой, представляющей интерес, и носителем, между компьютерами, либо между компьютерами и машиночитаемыми носителями. Такое перенесение может быть электронным или с помощью других доступных методов, например ИК-связи, беспроводных соединений и т.д.

"Образец нуклеиновой кислоты" представляет собой образец, полученный у индивидов и содержащий нуклеиновую кислоту. В определенных воплощениях, т.е. для определения конкретных полиморфных маркеров и/или гаплотипов, образец нуклеиновой кислоты содержит геномную ДНК. Такой образец нуклеиновой кислоты может быть получен из любого источника, содержащего геномную ДНК, включая как образец крови, образец амниотической жидкости, образец спинно-мозговой жидкости или образец ткани кожи, мышцы, буккальной слизи или конъюнктивы, плаценты, желудочно-кишечного тракта или других органов.

Термин "препарат, используемый при раке молочной железы" в данном описании означает агент, который может применяться для облегчения или предупреждения симптомов, ассоциированных с раком молочной железы.

Термин "нуклеиновая кислота, ассоциированная с раком молочной железы" в данном описании означает нуклеиновую кислоту, которая, как было показано, ассоциируется с раком молочной железы. Термин включает описанные здесь маркеры и гаплотипы, а также маркеры и гаплотипы в сильном неравновесии по сцеплению (НС) с ними.

Термин "рак молочной железы" в данном описании означает любой клинический диагноз рака молочной железы и включает любые всевозможные конкретные подтипы рака молочной железы. Например, рак молочной железы в ряде случаев относится к категории позитивного по эстрогеновым рецепторам (ЭР) или негативного по эстрогеновым рецепторам рака молочной железы; рак молочной железы в ряде случаев также относится к категории позитивного или негативного по прогестероновым рецепторам

(ПР). Рак молочной железы также в ряде случаев диагностируется как инвазивный протоковый, инвазивный дольковый, тубулярный или иной инвазивный или смешанный инвазивный. Рак молочной железы также может относиться к категории медуллярной протоковой карциномы *in situ* (DCIS) или дольковой карциномы *in situ* (LCIS) или иным неинвазивным формам. Инвазивный рак молочной железы может также определяться как рак молочной железы на 0 стадии, 1 стадии, 2 стадии (включая стадию 2a и стадию 2b), 3 стадии (включая стадию 3a, стадию 3b и стадию 3c) или 4 стадии. В данном контексте "рак молочной железы" может включать любой из этих подтипов рака молочной железы и также включает любые иные применяемые в клинической практике подтипы рака молочной железы.

Термин "все формы рака молочной железы" или "все формы РМЖ" относится к индивидам с диагностированным раком молочной железы.

Термин "умеренная предрасположенность" к раку молочной железы или рак молочной железы "УмерПред" (от англ. "Medium Predisposition") относится к подтипу рака молочной железы. Чтобы фенотип подходил под это определение, требуется соответствие пробанда по меньшей мере одному из следующих критериев:

пробанд является представителем группы случаев рака молочной железы, объединяющей 3 или более пораженных родственников, находящихся на генетическом расстоянии не более 3 мейотических делений (3М),

пробанд является одним из пары пораженных родственников, находящихся на расстоянии не более 3М, у одного из которых диагноз был поставлен в возрасте 50 лет или младше,

пробанд является одним из пары пораженных родственников, находящихся на расстоянии не более 3М, у одного из которых была диагностирована вторая первичная опухоль любого типа, у пробанда была диагностирована вторая первичная опухоль любого типа.

Термин "первично-множественные опухоли молочной железы", или "ПМ ОМЖ", в данном описании означает случаи, когда наряду с постановкой первого диагноза рака молочной железы диагностируется по меньшей мере еще одна первичная опухоль и как клинически, так и гистологически подтверждается, что две опухоли являются независимыми первичными опухолями, развивающимися одновременно или последовательно с первоначально диагностированной опухолью молочной железы, и возникают контралатерально или ипсилатерально.

Термин "индекс семейного анамнеза" (ИСА) в данном описании определяется по количеству имеющих рак молочной железы родственников у пробанда с заболеванием. Для каждого пробанда индекс, равный 1, присваивается за каждого пораженного родственника первой степени, 0,5 - за каждого пораженного родственника второй степени и 0,25 - за каждого родственника третьей степени. Общая сумма, полученная таким образом, по всем пораженным родственникам, представляет суммированный индекс семейного анамнеза, или ИСА.

Термин "рак молочной железы, позитивный по эстрогеновым рецепторам", или "ЭР-позитивный рак молочной железы", в данном описании относится к опухолям, которые считаются положительными по экспрессии эстрогенового рецептора. В данном контексте уровни ЭР, превышающие или равные 10 фмоль/мг, и/или выявление 10% и более положительных ядер методами иммуногистохимии расценивается как ЭР-позитивность. Рак молочной железы, который не соответствует критериям ЭР-позитивности, определяется здесь как "ЭР-негативный" или "негативный по эстрогеновым рецепторам".

Термин "рак молочной железы, позитивный по прогестероновым рецепторам" или "ПР-позитивный рак молочной железы" в данном описании относится к опухолям, которые считаются положительными по экспрессии прогестеронового рецептора. В данном контексте уровни ПР, превышающие или равные 10 фмоль/мг, и/или выявление 10% и более положительных ядер методами иммуногистохимии расценивается как ПР-позитивность. Рак молочной железы, который не соответствует критериям ПР-позитивности, определяется здесь как "ПР-негативный" или "негативный по прогестероновым рецепторам".

Термин "хромосома 5p12" в данном описании относится к участку хромосомы 5 между позициями 44 094 392 и 46 393 984 согласно NCBI (от англ. National Center for Biotechnology Information, Национальный центр по биотехнологической информации) Build 34.

Термин "FGF10" или "ген FGF10" в данном описании относится к гену фактора роста фибробластов 10 на человеческой хромосоме 5p.

Термин "MRPS30" или "ген MRPS30" в данном описании относится к гену митохондриального рибосомального белка S30 на человеческой хромосоме 5p. Этот ген также имеет название гена белка программируемой клеточной гибели 9 (PDCD9) и кодирует митохондриальную субъединицу S28.

Термин "FGFR2" или "ген FGFR2" в данном описании относится к гену рецептора фактора роста фибробластов 2 на человеческой хромосоме 10q26. Этот ген также имеет название гена белка, подобного рецептору протеиновых тирозиновых киназ 14 (от англ. Protein Tyrosine Kinase Receptor Like 14, TK14), рецептора фактора роста кератиноцитов (от англ. Keratinocyte Growth Factor Receptor, KGFR) и рецептора фактора роста фибробластов БЕК.

В ходе ассоциативного анализа популяции индивидов с диагностированным раком молочной железы согласно данному изобретению было обнаружено, что определенные аллели определенных поли-

морфных маркеров на хромосоме 5p12 ассоциированы с раком молочной железы. Общегеномный анализ вариантов, ассоциированных с раком, выявил ассоциацию рака молочной железы с регионом хромосомы 5 между позициями 44 094 392 и 46 393 984 (согласно координатам NCBI Build 34), обозначаемым здесь как регион хромосомы 5p12. Для конкретных маркеров в этом регионе была обнаружена ассоциация с повышенным риском рака молочной железы.

В ходе генотипирования приблизительно 1600 пациентов с раком молочной железы из Исландии и 11563 контролей при помощи технологии микроматриц Illumina HumanNap300 было обнаружено, что большое количество маркеров на хромосоме 5p ассоциировано с раком молочной железы (табл. 1). В частности, было обнаружено, что аллель Т маркера rs4415084 и аллель G маркера rs7703618 ассоциированы с повышенным риском рака молочной железы. Ассоциация маркера rs7703618 воспроизводилась на второй когорте из Исландии, что свидетельствовало о значимости сигнала, указывающего на ассоциацию.

Сравнение исландской когорты, на которой было сделано открытие, с общедоступным массивом данных CGEMS (от англ. The Cancer Genetic Markers of Susceptibility) обнаружило, что ассоциация с rs4415084 также воспроизводится в данной когорте. Действительно, для данного маркера сигнал, указывающий на ассоциацию (значение  $p$  9,02E-06 в исландской когорте, на которой было сделано открытие), является значимым при общегеномном анализе (после коррекции Бонферрони) с допустимым значением  $p$ , равным 1.38E-07 при объединении двух массивов данных. Этот ОНП характеризовался ничем не примечательным значением  $P$  2,21E-03 в самом массиве данных CGEMS, но подтверждает первоначальные результаты в исландской популяции.

Маркер rs10941679, имеющий корреляцию с маркером rs4415084 ( $D'=0,99$ ,  $r^2=0,51$ ), имеет еще большую корреляцию с раком молочной железы ( $OR=1,19$ , значение  $p$  2.2E-06). Дополнительный анализ показал, что сигнал для rs4415084 и rs10941679 воспроизводится в когортах из Швеции, Голландии, Испании и США (см. табл. 6).

Данное изобретение также свидетельствует об аллельной гетерогенности в регионе хромосомы Chr5p12, было выделено шесть классов эквивалентности, представленных ключевыми маркерами rs7703618, rs4415084, rs2067980, rs10035564, rs11743392 и rs7716600. Дальнейший анализ установил, что за наблюдаемый сигнал, указывающий на ассоциацию, в наибольшей степени отвечают маркеры rs4415084 и rs10941679.

В регионе, в котором согласно данному изобретению выявлено существование маркеров и гаплотипов, ассоциированных с раком молочной железы, известно три гена. Этими генами являются FGF10, MRPS30 и HCN1, а также недостаточно охарактеризованный ген LOC441070. Два из этих генов, FGF10 и MRPS30, являются превосходными кандидатами на участие в предрасположенности к раку молочной железы.

Так, FGF10 необходим для нормального эмбрионального развития молочной железы [Howard and Ashworth (2006), PLoS Genet, 2, e112], кроме того, при проведении инсерционного мутагенеза с вирусом MMTV, была показана роль FGF10 как онкогена на моделях рака молочной железы у мышей; повышенная экспрессия FGF10 регистрируется приблизительно в 10% случаев рака молочной железы у людей [Theodorou, et al. (2004), Oncogene, 23, 6047-55]. Ген FGF10 отделяется от основного кластера сигналов, указывающих на ассоциацию, горячей точкой рекомбинации. Однако ключевые элементы, контролирующие регуляцию FGF10, могут находиться в регионе, где выявляются сильные сигналы, указывающие на ассоциацию. Кроме того, сигналы, указывающие на ассоциацию, могут находиться в неравновесии по сцеплению с патогенными мутациями в составе самого гена FGF10.

Ген MRPS30, известный также как ген белка программируемой клеточной гибели 9 (PDCD9), кодирует митохондриальную рибосомальную субъединицу 28S. Данный ген представляет собой аналог проапоптотического белка p52 курицы (*Gallus gallus*) у млекопитающих. Было показано, что он индуцирует апоптоз и активирует путь стресс-киназ JNK1 в клетках млекопитающих. Участие белка в апоптозе, по меньшей мере, частично опосредовано через путь Bcl-2 [Sun, et al. (1998), Gene, 208, 157-66; Carim, et al. (1999), Cytogenet Cell Genet, 87, 85-8; Cavdar Koc, et al. (2001), FEBS Lett, 492, 166-70]. Несмотря на то что ранее его причастность к раку молочной железы не была продемонстрирована, его роль в вышеупомянутых путях позволяет предположить, что генетические варианты MRPS30 могут быть задействованы в изменении риска рака молочной железы.

Было также обнаружено, что маркер rs1219648 в локусе FGFR2 на хромосоме 10 обуславливает риск рака молочной железы (табл. 6), наибольшая ассоциация наблюдалась с ЭР-позитивными опухолями (табл. 10). Было также обнаружено, что ассоциация с rs1219648 была более значима при опухолях с поражением лимфатических узлов, чем без их поражения, и что ассоциация была наиболее выраженной у индивидов с семейным анамнезом рака молочной железы.

Оценка маркеров и гаплотипов.

При сравнении индивидов геномная последовательность в популяциях оказывается не идентичной. Скорее, геном отражает вариативность последовательности между индивидами во многих участках генома. Такие вариации в последовательности обычно обозначаются как полиморфизмы и в геноме существует множество таких сайтов. Например, человеческий геном имеет вариации последовательности,

которые появляются в среднем на каждые 500 пар оснований. Наиболее распространенный вариант последовательности представляет собой вариации оснований по одной позиции в геноме и такие варианты последовательности, или полиморфизмы, обычно называют однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП). Полагают, что данные ОНП возникли в результате единственной мутации, таким образом, обычно существует два возможных аллеля в каждом сайте ОНП; исходный аллель и мутировавший (альтернативный) аллель. Благодаря естественному генетическому дрейфу и, возможно, также благодаря давлению отбора, исходная мутация превратилась в полиморфизм, характеризующийся определенной частотой его аллелей в любой заданной популяции. В человеческом геноме найдены многие другие виды вариантов последовательностей, включая мини- и микросателлиты, а также инсерции, делеции, инверсии (также обозначаемые вариациями числа копий, или CNV). Полиморфный микросателлит имеет множество коротких повторов оснований (таких как CA повторы, или TG на комплементарной цепи) в определенном участке, число повторяющихся мотивов варьирует в общей популяции. В общих терминах, каждая версия последовательности полиморфного сайта представляет собой определенный аллель полиморфного сайта. Такие варианты последовательностей могут все обозначаться полиморфизмами, возникающими в определенных полиморфных сайтах, характерных для обсуждаемого варианта последовательности. В общем определении, полиморфизмы могут включать любое число определенных аллелей. Так, в одном воплощении изобретения полиморфизм характеризуется наличием двух или более аллелей в любой заданной популяции. В другом воплощении полиморфизм характеризуется наличием трех или более аллелей. В других воплощениях полиморфизм характеризуется четырьмя или более аллелями, пятью или более аллелями, шестью или более аллелями, семью или более аллелями, девятью или более аллелями или десятью или более аллелями. Все такие полиморфизмы могут применяться в способах и наборах по данному изобретению и таким образом находятся в рамках изобретения.

Благодаря своей распространенности ОНП отвечают за большинство вариаций последовательности в человеческом геноме. К настоящему времени признано существование более 6 миллионов ОНП ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_summary.cgi](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_summary.cgi)). Однако CNV уделяется повышенное внимание. Эти крупные полиморфизмы (как правило, от 1 кб или более) являются причиной полиморфных вариаций, затрагивающих значительную часть собранного человеческого генома; известные CNV охватывают более 15% последовательности человеческого генома (Estivill, X Armengol; L, *PloS Genetics* 3:1787-99 (2007). <http://projects.tcag.ca/variation/>). Большинство из этих полиморфизмов, тем не менее, являются очень редкими и в среднем затрагивают только часть геномной последовательности каждого индивида. Известно, что CNV затрагивают экспрессию генов, вариацию фенотипов и адаптацию путем изменения дозы генов, а также являются причиной заболеваний (заболеваний, вызванных микроделециями и микродупликациями) и обуславливают риск распространенных комплексных заболеваний, включая ВИЧ-1 инфекцию и гломерулонефрит (Redon, R., et al. *Nature* 23:444-454 (2006)). Таким образом, возможно, что ранее описанные или неизвестные CNV представляют собой варианты, являющиеся причиной заболевания, находящиеся в неравновесии по сцеплению с маркерами, ассоциированными с раком молочной железы согласно данному изобретению. Способы выявления CNV включают сравнительную геномную гибридизацию (от англ. comparative genomic hybridization, CGH) и генотипирование, включая применение матриц для генотипирования, согласно описанию Carter (*Nature Genetics* 39:S16-S21 (2007)). База данных вариантов генома (The Database of Genomic Variants, <http://projects.tcag.ca/variation/>) содержит обновляемую информацию о расположении, типе и размере описанных CNV. В настоящее время база данных содержит информацию по более чем 15000 CNV.

В некоторых случаях делается ссылка на разные аллели в полиморфных сайтах без выбора референсного аллеля. В других случаях для конкретного полиморфного сайта может быть обозначена референсная последовательность. Референсный аллель в некоторых случаях обозначается как аллель "дикого типа" и обычно выбирается либо как первый секвенированный аллель или как аллель "не пораженного" индивида (например, индивида, не имеющего признаков или фенотипа заболевания).

Аллели маркеров ОНП в данном описании означают основания А, С, G или Т, обнаруживаемые в полиморфных сайтах в ходе детекции ОНП. В данном описании использовали следующие коды аллелей ОНП: 1=А, 2=С, 3=G, 4=Т. Специалисту очевидно, что при исследовании или чтении противоположной цепи ДНК можно в каждом случае определить комплементарный аллель. Следовательно, для полиморфного сайта (полиморфного маркера), характеризуемого полиморфизмом А/G, проводимый анализ может быть использован для специфической детекции наличия как одного из двух возможных оснований, так и обоих, т.е. А и G. Также возможно, что в ходе анализа, разработанного для детекции противоположной цепи ДНК-матрицы, может быть определено наличие комплементарных оснований Т и С. В количественном отношении (например, в терминах относительного риска) идентичные результаты будут получены при определении любой из цепей ДНК (+цепи или -цепи).

Обычно референсная последовательность относится к определенной последовательности. Аллели, отличающиеся от референсного, иногда обозначаются как "варианты" аллелей. Вариант последовательности в данном описании означает последовательность, отличающуюся от референсной последовательности, но в остальном существенно схожую. Аллели полиморфных генетических маркеров, описываемые здесь, являются вариантами. Варианты могут включать изменения, затрагивающие полипептид. Отличия

в последовательностях при сравнении с референсной нуклеотидной последовательностью могут включать инсерции или делеции единичного нуклеотида или более чем одного нуклеотида, приводящие к сдвигу рамки считывания; замену по меньшей мере одного нуклеотида, приводящую к замене кодируемой аминокислоты; замену по меньшей мере одного нуклеотида, приводящую к образованию преждевременного стоп-кодона; делецию нескольких нуклеотидов, приводящую к делеции одной или более аминокислот, кодируемых нуклеотидами; инсерции одного или нескольких нуклеотидов, такие как при неравной рекомбинации или конверсии генов, приводящие к прерыванию кодирующей последовательности рамки считывания; дубликации всей или части последовательности; транспозиции; или перестройки нуклеотидной последовательности. Такие изменения последовательности могут изменять полипептид, кодируемый нуклеиновой кислотой. Например, если изменения в последовательности нуклеиновых кислот вызывают сдвиг рамки считывания, сдвиг рамки считывания может привести к изменению кодируемых аминокислот и/или привести к образованию преждевременного стоп-кодона, вызывая образование укороченного полипептида. Возможно, что полиморфизм, ассоциированный с заболеванием или его признаками, может быть молчащей заменой одного или нескольких нуклеотидов (т.е. заменой, которая не приводит к изменению аминокислотной последовательности). Такой полиморфизм может, например, изменять сайты сплайсинга, влиять на стабильность транспортной мРНК или иначе влиять на транскрипцию или трансляцию кодируемого полипептида. Он может также изменять ДНК, так что увеличивается вероятность появления на соматическом уровне таких структурных изменений, как амплификации или делеции. Полипептид, кодируемый референсной нуклеотидной последовательностью, является "референсным" полипептидом с определенной референсной последовательностью аминокислот, а полипептиды, кодируемые вариантами аллелей, обозначаются "вариантными" полипептидами с вариантами последовательности аминокислот.

Гаплотип означает сегмент ДНК, характеризующийся специфической комбинацией последовательно расположенных аллелей. У диплоидных организмов, таких как человек, гаплотип включает одного представителя из представителя пары аллелей по каждому полиморфному маркеру или локусу. В определенном воплощении гаплотип может включать два или более аллелей, три или более аллелей, четыре или более аллелей либо пять или более аллелей, каждый аллель соответствует определенному полиморфному маркеру в составе сегмента. Гаплотипы могут включать комбинацию различных полиморфных маркеров, например ОНП и микросателлиты, имеющие конкретные аллели в полиморфных сайтах. Гаплотипы таким образом включают комбинацию аллелей различных генетических маркеров.

Детекция специфических полиморфных маркеров и/или гаплотипов может выполняться известными способами детекции последовательностей в полиморфных сайтах. Например, могут использоваться такие стандартные способы генотипирования наличия ОНП и/или микросателлитных маркеров, как флуоресцентные методики (Chen, X. et al., *Genome Res.* 9(5): 492-98 (1999)), применяющие ПЦР, ЛЦР, гнездную ПЦР и другие методики амплификации нуклеиновых кислот. Определенные коммерческие методики, используемые для генотипирования ОНП, включают генотипирующие системы TaqMap и платформы SNPlex (Applied Biosystems), электрофорез в геле (Applied Biosystems), масс-спектрометрию (например, систему MassARRAY от Sequenom), методы минисеквенирования, ПЦР в реальном времени, систему Bio-Plex (BioRad), системы CEQ и SNPstream (Beckman), технологию гибридизации с матрицами (например, Affymetrix GeneChip; Perlegen), технологии трехмерных матриц с использованием микрочастиц "BeadArray" (например, Illumina GoldenGate и Infinium), технологию "ярлыковых матриц" (например, Parallele) и технологию, основанную на флуоресцентной гибридизации с применением эндонуклеаз (Invader; Third Wave). Некоторые из существующих платформ матриц, включая Affymetrix SNP Array 6.0 и Illumina CNV370-Duo и 1M BeadChips, содержат ОНП, которые служат ярлыками для конкретных CNV. Это позволяет выявлять CNV с помощью суррогатных ОНП, имеющихся в этих платформах. Так, при помощи этих или других способов, доступных специалистам, могут быть выявлены один или более аллелей полиморфных маркеров, включая микросателлиты, ОНП или другие разновидности полиморфных маркеров.

В некоторых из описанных здесь способов индивид с повышенной предрасположенностью к раку молочной железы (т.е. с повышенным риском) является индивидом, у которого идентифицирован по меньшей мере один специфический аллель одного или более полиморфных маркеров или гаплотипов, обуславливающих повышенную предрасположенность к раку молочной железы (т.е. связанный с риском аллель маркера или гаплотип). В одном аспекте связанный с риском маркер или гаплотип является тем, который обуславливает достоверно повышенный риск (или предрасположенность) рака молочной железы. В одном воплощении значимость, ассоциированная с маркером или гаплотипом, измеряется относительным риском (RR). В другом воплощении значимость, ассоциированная с маркером или гаплотипом, выражается отношением шансов (OR). В следующем воплощении значимость выражается в процентах. В одном воплощении значимо повышенный риск выражается как риск (относительный риск и/или отношение шансов), равный по меньшей мере 1,10, что включает, но не ограничивается значениями по меньшей мере 1,11, по меньшей мере 1,12, по меньшей мере 1,13, по меньшей мере 1,14, по меньшей мере 1,15, по меньшей мере 1,16, по меньшей мере 1,17, по меньшей мере 1,18, по меньшей мере 1,19, по меньшей мере 1,20, по меньшей мере 1,21, по меньшей мере 1,22, по меньшей мере 1,23, по меньшей мере 1,24, по

меньшей мере 1,25, по меньшей мере 1,30, по меньшей мере 1,35, по меньшей мере 1,40, по меньшей мере 1,50, по меньшей мере 1,60, по меньшей мере 1,70, 1,80, по меньшей мере 1,90, по меньшей мере 2,0, по меньшей мере 2,5, по меньшей мере 3,0, по меньшей мере 4,0 и по меньшей мере 5,0. В конкретном воплощении значимым является риск (относительный риск и/или отношение шансов) по меньшей мере 1,15. В другом конкретном воплощении значимым является риск по меньшей мере 1,17. В еще одном воплощении значимым является риск по меньшей мере 1,20. В следующем воплощении значимым является относительный риск по меньшей мере около 1,25. В следующем воплощении значимым увеличением риска является по меньшей мере 1,30. Однако также рассматриваются и другие пороговые значения, например, по меньшей мере 1,16, 1,18, 1,19, 1,21, 1,22 и т.д., и такие пороговые значения также находятся в рамках данного изобретения. В других воплощениях значимым является увеличение риска по меньшей мере около 10%, включая, но не ограничиваясь значениями, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95% и около 100%. В одном конкретном воплощении значимым является увеличение риска по меньшей мере на 15%. В других воплощениях значимым является увеличение риска по меньшей мере на 17%, по меньшей мере на 20%, по меньшей мере на 22%, по меньшей мере на 24%, по меньшей мере на 25%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 32% и по меньшей мере на 35%. Другие пороговые значения или диапазоны, которые специалисты сочтут подходящими для характеристики изобретения, также рассматриваются, и они также находятся в рамках данного изобретения. В определенных воплощениях значимое увеличение риска характеризуется значением  $p$ , например значением  $p$  менее 0,05, менее 0,01, менее  $1 \times 10^{-3}$  (0,001), менее  $1 \times 10^{-4}$  (0,0001), менее  $1 \times 10^{-4}$  (0,00001), менее  $1 \times 10^{-5}$  (0,000001), менее  $1 \times 10^{-6}$  (0,0000001), менее  $1 \times 10^{-7}$  (0,00000001) или менее  $1 \times 10^{-8}$  (0,000000001).

Связанный с риском полиморфный маркер или гаплотип по данному изобретению представляет собой по меньшей мере один аллель по меньшей мере одного маркера или гаплотип, встречающийся более часто у индивида, имеющего риск развития заболевания или его признаков (пораженного), или с диагностированным заболеванием или его признаками, по сравнению с частотой его встречаемости в группе сравнения (в контроле), так что наличие маркера или гаплотипа указывает на предрасположенность к заболеванию или его признакам (например, раку молочной железы). Контрольная группа в одном воплощении может быть популяционной (выборкой, т.е. случайной выборкой из общей популяции). В другом воплощении контрольная группа представлена группой индивидов, не имеющих заболевания, т.е. индивидами, у которых не диагностирован рак молочной железы. Такие не имеющие заболевания контроли могут в одном воплощении характеризоваться отсутствием одного или более специфических симптомов, ассоциированных с заболеванием. В другом воплощении контрольная группа лиц, не имеющих заболевания, характеризуется отсутствием одного или более факторов риска, специфических для заболевания. Такие факторы риска в одном воплощении представляют собой по меньшей мере один фактор риска окружающей среды. Примерами факторов окружающей среды являются натуральные продукты, минералы или химические вещества, для которых известна или предполагается способность влиять на риск развития определенного заболевания или его признаки. Другие факторы риска окружающей среды являются факторами риска, относящимися к образу жизни, включая особенности питания и питья, географическое расположение места проживания, и профессиональные факторы риска, но не ограничиваются ими. В другом воплощении факторы риска представляют собой по меньшей мере один генетический фактор риска.

Примером простого теста на корреляцию может быть точный тест Фишера в таблице два на два. Для заданной когорты хромосом таблица два на два строится исходя из числа хромосом, которые включают оба маркера или гаплотипа, один из маркеров или гаплотипов, и хромосом, которые не включают ни один из маркеров или гаплотипов. Другие статистические тесты на ассоциацию, известные специалистам, также рассматриваются и находятся в рамках изобретения.

В других воплощениях по изобретению индивид с пониженной предрасположенностью (т.е. со сниженным риском) к заболеванию или его признакам является индивидом, у которого идентифицирован по меньшей мере один специфический аллель одного или более полиморфного маркера или гаплотипа, обуславливающий пониженную предрасположенность к заболеванию или его признакам. Аллели маркеров и/или гаплотипы, обуславливающие пониженный риск, также называются протективными. В одном аспекте протективный маркер или гаплотип - это тот, который обуславливает значимо пониженный риск (или предрасположенность) заболевания или его признаков. В одном воплощении значимо пониженный риск выражается как относительный риск менее чем 0,90, включая, но не ограничиваясь значениями менее чем 0,85, менее чем 0,80, менее чем 0,75, менее чем 0,7, менее чем 0,6, менее чем 0,5, менее чем 0,4, менее чем 0,3, менее чем 0,2 и менее чем 0,1. В одном конкретном воплощении значимо пониженный риск составляет менее 0,90. В другом воплощении значимо пониженный риск составляет менее 0,85. В еще одном воплощении значимо пониженный риск составляет менее 0,80. В другом воплощении снижением риска (или предрасположенности) является снижение по меньшей мере на 10%, включая, но не ограничиваясь значениями по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 25%, по

меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% и по меньшей мере 98%. В одном конкретном воплощении значимым снижением риска является снижение по меньшей мере около 15%. В другом воплощении значимым является снижение риска по меньшей мере около 20%. В другом воплощении снижением риска является снижение по меньшей мере около 25%. Другие пороговые значения или диапазоны, которые специалисты сочтут подходящими для характеристики изобретения, также находятся в рамках данного изобретения.

Специалистам в данной области известно, что для полиморфных маркеров, присутствующих в исследуемой популяции в двух аллелях (таких как ОНП), при обнаружении одного аллеля в популяции в группе индивидов с признаками заболевания или заболеванием с повышенной частотой по сравнению с контролем другой аллель или маркер будет обнаруживаться в группе индивидов с признаками заболевания или заболеванием с пониженной частотой по сравнению с контролем. В таком случае один аллель маркера (тот, что обнаруживается с повышенной частотой среди индивидов с признаками заболевания или заболеванием) будет аллелем, связанным с риском, а другой аллель будет протективным аллелем.

Генетический вариант, ассоциированный с заболеванием или признаком заболевания (например, раком молочной железы), может применяться самостоятельно для прогнозирования риска заболевания по данному фенотипу. Для биаллельных маркеров, таких как ОНП, существует 3 возможных генотипа: гомозиготный по связанному с риском варианту, гетерозиготный и не несущий вариант, связанный с риском. Риск, ассоциируемый с вариантами по множеству локусов, может применяться для оценки совокупного риска. При множестве вариантов ОНП возможное число генотипов  $k$  определяется формулой  $k=3^n \times 2^p$ , где  $n$  является числом аутосомных локусов, а  $p$  является числом гоносомных локусов (на половой хромосоме). При оценке совокупного риска, как правило, принимается, что относительные риски по разным генетическим вариантам мультиплицируются, т.е. совокупный риск (например, RR или OR), ассоциированный с определенной комбинацией генотипа, является производным от значений риска для генотипа по каждому локусу. Если представленный риск является относительным риском для одного лица, или для определенного генотипа лица, в сравнении с референсной популяцией, сопоставимой по полу и возрасту, то общий риск является производным значений риска, характерных для определенных локусов, и соответствует оценке совокупного риска в сравнении с популяцией. Если риск для одного лица основан на сравнении с лицами, не являющимися носителями связанного с риском аллеля, то общий риск соответствует оценке, позволяющей сравнить это лицо с заданной комбинацией генотипов по всем локусам с группой индивидов, которые не имеют связанных с риском вариантов по какому-либо из этих локусов. Группа лиц, не являющихся носителями какого-либо из связанных с риском вариантов, имеет наименьший оцениваемый риск и имеет общий риск, равный 1,0, при сравнении с самой собой (т.е. с группой, не являющейся носителями), но имеет совокупный риск менее 1,0 при сравнении с популяцией. Следует отметить, что группа лиц, не являющихся носителями, потенциально может быть очень малой, особенно по большому числу локусов, и в этом случае ее значимость соответственно небольшая.

Мультипликативная модель представляет собой простую модель, которая, как правило, достаточно хорошо описывает данные по сложным признакам. Отклонения от мультипликативности для часто встречающихся вариантов для распространенных заболеваний описываются редко, а если описываются, то, как правило, являются только предположительными, так как для демонстрации статистически достоверных взаимосвязей между локусами требуются очень большие размеры выборок.

Для рассмотрения одного примера примем, что описано всего 8 вариантов, ассоциированных с раком простаты (Gudmundsson, J., et al., Nat Genet 39:631-7 (2007), Gudmundsson, J., et al., Nat Genet 39:977-83 (2007); Yeager, M., et al., Nat Genet 39:645-49 (2007), Amundadottir, L., et al., Nat Genet 38:652-8 (2006); Haiman, C.A., et al., Nat Genet 39:638-44 (2007)). Семь из этих локусов находятся на аутосомах, а оставшийся один локус находится на хромосоме X. Общее число теоретически возможных генотипических комбинаций составляет  $3^7 \times 2^1 = 4374$ . Некоторые из этих классов генотипов являются очень редкими, но все же возможными и должны учитываться при оценке совокупного риска. Вероятно, что мультипликативная модель, применяемая в случае множества генетических вариантов, будет также валидна при сочетании с негенетическими вариантами, связанными с риском, при предположении, что генетические варианты не имеют четкой корреляции с факторами "окружающей среды". Другими словами, при мультипликативной модели для оценки общего риска должны оцениваться как генетические, так и негенетические варианты, связанные с риском, при предположении, что между негенетическими и генетическими факторами риска отсутствует взаимодействие.

Используя аналогичный количественный подход, можно оценивать общий или совокупный риск, ассоциированный с множеством вариантов, ассоциированных с раком молочной железы.

Неравновесие по сцеплению.

Естественный феномен рекомбинации, происходящей в каждой паре хромосом в среднем однократно в ходе каждого мейоза, представляет один из способов, с помощью которого природой обеспечиваются вариации последовательностей (и вследствие этого биологической функции). Обнаружено, что

рекомбинация в геноме происходит не случайным образом, а скорее существуют большие вариации в частотах рекомбинации, что обуславливает существование небольших участков с высокой частотой рекомбинации (также называемых горячими точками рекомбинации) и больших участков с низкой частотой рекомбинации, обычно обозначаемыми блоками неравновесия по сцеплению (НС) (Myers, S. et al., *Biochem Soc Trans* 34:526-530 (2006); Jeffreys, A.J., et al., *Nature Genet* 29:217-222 (2001); May, C.A., et al., *Nature Genet* 31:272-275 (2002)).

Неравновесие по сцеплению (НС) относится к неслучайному распределению двух генетических элементов. Например, если определенный генетический элемент (например, "аллель" полиморфного маркера или гаплотип) встречается в популяции с частотой 0,50 (50%) и другой элемент встречается с частотой 0,50 (50%), то расчетная встречаемость обоих элементов у человека составит 0,25 (25%), учитывая случайное распределение элементов. Однако если обнаружится, что оба элемента встречаются вместе с частотой выше чем 0,25, то говорят, что элементы находятся в неравновесии по сцеплению, так как они имеют тенденцию наследоваться совместно с более высокой частотой, чем можно ожидать при независимости частот их встречаемости. Грубо говоря, НС обычно коррелирует с частотой рекомбинации между двумя элементами. Частота аллеля или гаплотипа в популяции может быть определена путем генотипирования индивидов в популяции и определения встречаемости в популяции каждого аллеля или гаплотипа. В популяциях диплоидных организмов, например человеческой популяции, индивиды обычно имеют по два аллеля для каждого генетического элемента (например, маркера, гаплотипа или гена).

Для оценки силы неравновесия по сцеплению (НС) были предложены различные показатели (обзор в Devlin, B. & Risen, N., *Genomics* 29:311-22 (1995)). Большинство из них оценивают силу ассоциации между парами диаллельных сайтов. Двумя важными попарными показателями НС являются  $r^2$  (иногда изображаемый как  $\Delta^2$ ) и  $|D'|$  (Lewontin, R., *Genetics* 49:49-67 (1964); Hill, W.G. & Robertson, A. *Theor. Appl. Genet.* 22:226-231 (1968)). Оба показателя изменяются от 0 (отсутствие неравновесия) до 1 ("полное" неравновесие), но их интерпретация несколько различается.  $|D'|$  определяется таким образом, что он равен 1, только если существуют два или три из возможных гаплотипов, и он  $<1$ , если существуют все четыре возможных гаплотипа. Таким образом, значение  $|D'| < 1$  указывает на то, что в ходе эволюции между двумя сайтами могла произойти рекомбинация (повторная мутация также может обуславливать значения  $|D'| < 1$ , но для однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) это обычно считается менее вероятным, чем рекомбинация). Показатель  $r^2$  отражает статистическую корреляцию между двумя сайтами и принимает значение 1, только если существуют два гаплотипа.

Показатель  $r^2$ , возможно, является наиболее подходящим показателем картирования сцепления, поскольку существует простое обратное отношение между  $r^2$  и размером выборки, необходимым для обнаружения ассоциации между предрасположенностью к заболеванию и ОНП. Эти показатели определяются для двух сайтов, но в некоторых случаях может требоваться определение того, насколько сильным является НС по всему участку, содержащему множество полиморфных сайтов (например, определение достоверно ли отличается сила НС между локусами или между популяциями, или является ли НС в участке более сильным или слабым по сравнению с предсказанным по определенной модели). Измерение НС в участке не является простым, одним из подходов, разработанных в популяционной генетике, является применение показателя  $r$ . Грубо говоря,  $r$  показывает, какой должна быть рекомбинация в конкретной популяционной модели для возникновения НС, наблюдаемого в результатах. Данный способ дает возможность использования статистического подхода для оценки того, что данные НС демонстрируют свидетельства существования горячих точек рекомбинации. Для описанных здесь способов значимой величиной  $r^2$  между генетическими элементами (такими как ОНП маркеры) может быть по меньшей мере 0,1, например по меньшей мере 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45, 0,5, 0,55, 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,8, 0,85, 0,9, 0,91, 0,92, 0,93, 0,94, 0,95, 0,96, 0,97, 0,98, 0,99 или 1,0. В одном предпочтительном воплощении значимой величиной  $r^2$  может быть по меньшей мере 0,2. Кроме того, неравновесие по сцеплению в данном описании означает неравновесие по сцеплению, характеризующее значениями  $|D'|$  по меньшей мере 0,2, например 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,85, 0,9, 0,95, 0,96, 0,97, 0,98 или по меньшей мере 0,99. Таким образом, неравновесие по сцеплению отражает корреляцию между аллелями отдельных маркеров. Оно измеряется коэффициентом корреляции или  $|D'|$  ( $r^2$  до 1,0 и  $|D'|$  до 1,0). Неравновесие по сцеплению может быть определено в одной человеческой популяции, согласно данному описанию, или оно может быть определено в нескольких выборках, составленных из индивидов, происходящих более чем из одной человеческой популяции. В одном воплощении изобретения НС определяется в выборке из одной или более популяций НарМар (европеоидной, африканской, японской, китайской) согласно описанию (<http://www.harmpar.org>). В одном из таких воплощений НС определяется в популяции CEU выборка НарМар. В другом воплощении НС определяется в популяции YRI. В другом воплощении НС определяется в европейской популяции. В еще одном воплощении НС определяется в исландской популяции.

Если бы все полиморфизмы в геноме были идентичными на уровне популяции, то в ассоциативных исследованиях необходимо было бы изучать каждый из них. Однако благодаря существованию неравновесия по сцеплению между полиморфизмами между тесно связанными полиморфизмами наблюдается сильная корреляция, что сокращает число полиморфизмов, которые требуется изучить в ассоциативном исследовании для обнаружения значимой ассоциации. Другим следствием существования НС является

то, что между многими полиморфизмами прослеживается сигнал, указывающий на ассоциацию, поскольку между этими полиморфизмами существует сильная корреляция.

Были разработаны генетические карты НС в геноме, и такие карты НС были предложены для использования в качестве основы для картирования генов, связанных с заболеваниями (Risch, N. & Merkiangas, K., *Science* 273:1516-1517 (1996); Maniatis, N., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:2228-2233 (2002); Reich, D.E. et al., *Nature* 411:199-204 (2001)).

На данный момент установлено, что многие части человеческого генома могут быть разбиты на серии отдельных блоков гаплотипов, содержащих несколько общих гаплотипов; в этих блоках данные неравновесия по сцеплению не демонстрируют значительных свидетельств рекомбинации (см., например, Wall, J.D. and Pritchard, J.K., *Nature Reviews Genetics* 4:587-597 (2003); Daly, M. et al., *Nature Genet.* 29:229-232 (2001); Gabriel, S.B. et al., *Science* 296:2225-2229 (2002); Patil, N. et al., *Science* 294:1719-1723 (2001); Dawson, E. et al., *Nature* 418:544-548 (2002); Phillips, M.S. et al., *Nature Genet.* 33:382-387 (2003)).

Существует два основных способа определения таких блоков гаплотипов: блоки могут быть определены как участки ДНК, имеющие ограниченное разнообразие по гаплотипам (см., например, Daly, M. et al., *Nature Genet.* 29:229-232 (2001); Patil, N. et al., *Science* 294:1719-1723 (2001); Dawson, E. et al., *Nature* 418:544-548 (2002); Zhang, K. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:7335-7339 (2002)), или как участки между зонами с интенсивным темпом обмена, демонстрирующими значительную рекомбинацию в истории человечества, на что указывает неравновесие по сцеплению (см., например, Gabriel, S.B. et al., *Science* 296:2225-2229 (2002); Phillips, M.S. et al., *Nature Genet.* 33:382-387 (2003); Wang, N. et al., *Am. J. Hum. Genet.* 71:1227-1234 (2002); Stumpf, M.P., and Goldstein, D.B., *Curr. Biol.* 13:1-8 (2003)). Недавно была разработана подробная карта частот рекомбинации и соответствующих горячих точек в человеческом геноме (Myers, S., et al., *Science* 310:321-323 (2005); Myers, S. et al., *Biochem. Soc. Trans* 34:526-530 (2006)). Карта отражает огромную вариацию по рекомбинации в геноме, с частотами рекомбинации, достигающими до 10-60 сМ/Мб в горячих точках и приближающимися к 0 в участках между ними, что, таким образом, отражает участки ограниченного разнообразия по гаплотипам и высокое НС. Следовательно, карта может быть использована для определения блоков гаплотипов/блоков НС как участков, ограниченных горячими точками рекомбинации. В данном описании термин "блок гаплотипа" или "блок неравновесия по сцеплению" включает блоки, определенные согласно любым из вышеописанных характеристик или другими альтернативными способами, применяемыми специалистами для определения таких участков.

Таким образом, очевидно, что при наличии какой-либо ассоциации с полиморфным маркером генома вероятно, что ассоциация обнаружится и между дополнительными маркерами генома. Это является естественным следствием неравного распределения НС по геному, что выражается в виде большой вариации частот рекомбинации. Маркеры, использованные для выявления ассоциации, таким образом являются "ярлыками" для участка генома (т.е. блока гаплотипа или блока НС), для которого обнаружена ассоциация с заданным заболеванием или признаком заболевания. Внутри участка, имеющего ассоциацию с заболеванием или признаком заболевания, может существовать один или более "причинных" (функциональных) вариантов или мутаций. Функциональный вариант может представлять собой другой ОНП, полиморфизм tandemных повторов (например, минисателлит или микросателлит), мобильный генетический элемент или вариацию числа копий, например инверсию, делецию или инсерцию. Такие варианты, находящиеся в НС с вариантами, описываемыми здесь, могут обуславливать более высокий относительный риск (RR) или отношение шансов (OR) по сравнению с маркерами-"ярлыками", использованными для обнаружения ассоциации. Данное изобретение, таким образом, касается маркеров, применяемых для обнаружения ассоциации с заболеванием, по данному описанию, а также маркеров в неравновесии по сцеплению с маркерами. Так, в определенных воплощениях изобретения маркеры, находящиеся в НС с маркерами и/или гаплотипами по изобретению, согласно данному описанию могут использоваться как суррогатные маркеры. Суррогатные маркеры в одном воплощении имеют значения относительного риска (RR) и/или отношения шансов (OR) меньше, чем для маркеров или гаплотипов, для которых исходно была обнаружена ассоциация с заболеванием, по данному описанию. В других воплощениях суррогатные маркеры имеют показатели RR или OR выше тех, что были исходно обнаружены для маркеров, для которых исходно была обнаружена ассоциация с заболеванием, по данному описанию. Примером такого воплощения может быть редкий или относительно редкий (например, с частотой аллеля в популяции < 10%) вариант в НС с более распространенным вариантом (частота встречаемости в популяции > 10%), для которого исходно была обнаружена ассоциация с заболеванием, например, с описанными здесь вариантами. Идентификация и использование таких маркеров для выявления ассоциации, обнаруженной авторами изобретения, согласно данному описанию может выполняться с помощью рутинных методов, хорошо известных специалистам, и, таким образом, находится в рамках данного изобретения.

Определение частот гаплотипов.

Частоты гаплотипов в контрольной группе и группе пациентов могут быть оценены с применением алгоритма максимизации ожидания (Dempster A. et al., *J. R. Stat. Soc. B*, 39:1-38 (1977)). Применение данного алгоритма позволяет работать при отсутствующих генотипах и неопределенности гаплотипа. При нулевой гипотезе принимается, что пациенты и контроли имеют одинаковые частоты. С помощью

метода правдоподобия проверяется альтернативная гипотеза, при которой допускается, что связанный с риском кандидатный гаплотип, который может включать описанные здесь маркеры, может иметь более высокую частоту у пациентов по сравнению с контролями, в то время как соотношения частот других гаплотипов в обеих группах считаются одинаковыми. Максимизация правдоподобия проводится раздельно для обеих гипотез и статистическая достоверность оценивается с помощью соответствующей статистики отношения правдоподобия с 1 степенью свободы.

Для рассмотрения связанных с риском и протективных маркеров и гаплотипов в составе региона, связанного с предрасположенностью, например в составе региона блока НС, исследуется ассоциация всех возможных комбинаций генотипированных маркеров в составе региона. Объединенные группы пациентов и контролей могут быть случайным образом поделены на две группы, равные по размеру исходным группам пациентов и контролей. Затем анализ маркеров и гаплотипов повторяется и определяется наиболее статистически достоверное значение  $P$  из всех определенных. Такая процедура рандомизации может быть повторена, например, более 100 раз для получения эмпирического распределения значений  $P$ . В предпочтительном воплощении значение  $P < 0,05$  указывает на достоверную ассоциацию маркера и/или гаплотипа.

#### Анализ гаплотипов.

Один из общих подходов к анализу гаплотипов включает их выведение, основанное на правдоподобии, которое применяется в NESTED MODELS (Gretarsdottir S., et al., Nat. Genet. 35:131-38 (2003)). Данный способ используется в программе NEMO, позволяющей анализировать множество полиморфных маркеров, ОНП и микросателлитов. Способ и программное обеспечение специально разработаны для исследований случай-контроль, целью которых является идентификация групп гаплотипов, которые обуславливают различный риск. Он также является инструментом для изучения структур НС. В NEMO оценки максимального правдоподобия, отношения правдоподобия и значения  $P$  подсчитываются напрямую при обработке имеющихся данных с помощью алгоритма максимизации правдоподобия (от англ. Expectation Maximization, EM), позволяющего решить проблему недостающих данных.

Несмотря на то что тест отношения правдоподобия, основанный на правдоподобии, подсчитанном напрямую для наблюдаемых данных, зафиксировавших потерю информации из-за неопределенности гаплотипов и пропусках генотипов, достаточно надежен для получения достоверных значений  $P$ , все же представляет интерес узнать, какое количество информации было потеряно из-за неполноты информации. Измерение количества информации для анализа гаплотипа описано у Nicolae и Kong (Technical Report 537, Department of Statistics, University of Statistics, University of Chicago; Biometrics, 60(2):368-75 (2004)) как естественное обобщение определения мер количества информации, используемого при анализе сцепления, и применяется в NEMO.

В случае ассоциации с заболеванием одного маркера для расчета двусторонних значений  $P$  для каждого отдельного аллеля может применяться точный тест Фишера. Обычно, при отсутствии специальных оговорок, все значения  $P$  представлены без коррекции на множественность сравнений. Представленные частоты (для микросателлитов, ОНП и гаплотипов) являются аллельными частотами, а не частотами носительства. Для уменьшения возможной систематической ошибки, обусловленной родством пациентов, рекрутированных целыми семьями, из списка пациентов могут быть исключены родственники первой и второй степени. Кроме этого, тест может быть повторен для корректирования ассоциации, обусловленной возможно оставшимися родственными связями между пациентами, путем обобщения процедуры уточнения дисперсии, описанной ранее для sibсов (Risch, N. & Teng, J. (Genome Res., 8:1273-1288 (1998)), таким образом, что ее можно применить для родственных связей вообще, и представить для сравнения как скорректированные, так и нескорректированные значения  $p$ . Для поправки на родство между индивидами и возможную стратификацию может также применяться так называемый "метод геномных контролей" (Devlin, B. & Roeder, K. Biometrics 55:997 (1999)). Как и предполагается, различия обычно бывают очень малы. Для оценки значимости ассоциации одного маркера, скорректированной на большое количество тестов, можно провести рандомизирующий тест с использованием тех же генотипических данных. Когорты пациентов и контролей могут быть рандомизированы и ассоциативный анализ проведен заново множество раз (например, до 500000 раз), тогда значение  $P$  будет долей реплик, давших значение  $P$  для некоторого аллеля маркера, меньшее или равное значению  $P$ , наблюдавшемуся в исходных когортах пациентов и контролей.

Как для анализа одиночных маркеров, так и гаплотипов, можно подсчитать относительный риск и (RR) популяционный атрибутивный риск (PAR) с применением мультипликативной модели (модели относительного риска гаплотипов) (Terwilliger, J.D. & Ott, J., Hum. Hered. 42:337-46 (1992) and Falk, C.T. & Rubinstein, P., Ann. Hum. Genet. 51 (Pt 3):227-33 (1987)), т.е. предположении, что при носительстве двух аллелей/гаплотипов риск мультиплицируется. Например, если риск "А" по сравнению с "а" равен RR, то риск у гомозиготного "АА" человека будет в RR раз больше по сравнению с гетерозиготой "Аа" и в  $RR^2$  раз больше по сравнению с гомозиготой "аа". Мультипликативная модель имеет допущение, которое упрощает анализ и подсчеты - о том, что гаплотипы независимы, т.е. соответствуют равновесию Харди-Вайнберга, как в популяции "пораженных", так и в контрольной популяции. В результате, частоты гаплотипов "пораженных" и контролей имеют мультиномиальное распределение, но при альтернативных

гипотезах частоты гаплотипов различаются. В частности, для двух гаплотипов,  $h_i$  и  $h_j$ ,  $\text{риск}(h_i)/\text{риск}(h_j) = (f_i/p_i)/(f_j/p_j)$ , где  $f$  и  $p$  обозначают соответственно частоты в популяции "пораженных" и в популяции "контролей". Хотя в случае, если истинная модель не является мультипликативной, происходит некоторое снижение мощности, это снижение оказывается умеренным, за исключением некоторых крайних случаев. Наиболее важно то, что значения  $P$  всегда валидны, поскольку они подсчитаны для нулевой гипотезы.

Сигнал, указывающий на ассоциацию, выявленный в одном ассоциативном исследовании, может быть воспроизведен на другой когорте, предпочтительно из другой популяции (например, из другого региона той же страны или из другой страны) той же самой или другой этнической принадлежности. Преимущество дублирующих исследований состоит в том, что число тестов, проводимых в дублирующих исследованиях, меньше и, следовательно, применяется менее строгий статистический показатель. Например, при общегеномном поиске вариантов, обуславливающих предрасположенность к определенному заболеванию или признакам, с применением 300000 ОНП, может проводиться коррекция на 300000 проведенных тестов (по одному для каждого ОНП). Поскольку между многими ОНП на матрицах, используемых обычно, наблюдается корреляция (т.е. неравновесие по сцеплению), они не являются независимыми. Таким образом, коррекция является консервативной. Однако при применении подобного корректирующего фактора требуется, чтобы наблюдающееся значение  $P$  составляло менее  $0,05/300000 = 1,7 \times 10^{-7}$  для того, чтобы сигнал можно было считать значимым после применения этого консервативного теста к результатам, полученным на одной исследуемой когорте. Очевидно, что сигналы, выявленные в общегеномных ассоциативных исследованиях, у которых значения  $P$  меньше такого консервативного порогового уровня, являются показателями истинного генетического эффекта, и с точки зрения статистики, воспроизведение на дополнительных когортах не является необходимым. Однако поскольку корректирующий фактор зависит от количества проведенных статистических тестов, в случае, если один сигнал (один ОНП) из первоначального исследования воспроизводится на второй когорте случай-контроль, соответствующим статистическим тестом на достоверность является тест, проводимый при единственном сравнении, т.е. значение  $P$  должно быть менее 0,05. Дублирующие исследования на одной или даже нескольких когортах случай-контроль имеют дополнительное преимущество в том, что проводится оценка сигнала, указывающего на ассоциацию, в дополнительных популяциях, таким образом одновременно подтверждаются первоначальные результаты и проводится оценка общей значимости генетического варианта(ов), протестированного(ых) в человеческих популяциях в целом.

Результаты по нескольким когортам случай-контроль могут также объединяться для получения общей оценки основополагающего эффекта. Методика, обычно применяемая для объединения результатов, полученных в нескольких генетических ассоциативных исследованиях, представляет собой метод Мантеля-Хензеля (Mantel and Haenszel, J. Natl Cancer Inst 22:719-48 (1959)). Метод разработан для ситуаций, при которых объединяются результаты по ассоциации в различных популяциях, в каждой из которых возможно наблюдается различная популяционная частота генетического варианта. Метод позволяет объединять результаты при допущении, что эффект варианта на риск развития заболевания, измеряемый показателями OR или RR, во всех популяциях является одинаковым, тогда как частота варианта может различаться между популяциями. Объединение результатов по нескольким популяциям имеет дополнительное преимущество, заключающееся в том, что общая мощность при выявлении истинного основополагающего сигнала, указывающего на ассоциацию, повышается благодаря повышению статистической мощности, обусловленной объединением когорт. Кроме того, любые недостатки в отдельных исследованиях, например, из-за недостаточного соответствия между случаями и контролями или стратификации популяции будут уравниваться при объединении результатов по нескольким когортам, также позволяя лучше оценить истинный основополагающий генетический эффект.

#### Оценка риска и диагностика.

В составе любой заданной популяции существует абсолютный риск развития заболевания или признака, определяемый как вероятность развития у лица определенного заболевания или признака за определенный промежуток времени. Например, для женщины абсолютный пожизненный риск развития рака молочной железы составляет 1 из 9, т.е. у одной женщины из 9 в какой-то момент их жизни разовьется рак молочной железы. Риск обычно определяется при рассмотрении очень большого количества людей, а не отдельных индивидов. Риск чаще всего выражается в терминах абсолютного риска (AR) и относительного риска (RR). Относительный риск используется для сравнения рисков, ассоциированных с двумя вариантами, или рисков по двум различным группам людей. Например, он может применяться для сравнения группы людей с конкретным генотипом и другой группы людей, имеющих отличный генотип. В случае заболевания относительный риск, равный 2, означает, что в одной группе вероятность развития заболевания в два раза выше, чем в другой группе. Представленный риск, как правило, является относительным риском для лица, или для определенного генотипа лица, в сравнении с популяцией, сопоставимой по полу и возрасту. Риск для двух индивидов одного пола и возраста можно сравнить простым способом. Например, если при сравнении с популяцией первый индивид имеет относительный риск 1,5, а второй индивид имеет относительный риск 0,5, то риск первого индивида по сравнению со вторым индивидом составляет  $1,5/0,5 = 3$ .

Согласно данному описанию определенные полиморфные маркеры и гаплотипы, включающие такие маркеры, могут применяться для оценки риска рака молочной железы. Оценка риска может включать применение маркеров для диагностики предрасположенности к раку молочной железы. Определенные аллели полиморфных маркеров обнаруживаются у индивидов с раком молочной железы чаще, чем у индивидов без диагностированного рака молочной железы. Следовательно, эти аллели маркеров имеют прогностическую значимость для выявления у индивида рака молочной железы или предрасположенности к раку молочной железы. Маркеры-"ярлыки" в составе блоков гаплотипов или блоков НС, включающие связанные с риском маркеры, такие как маркеры по данному изобретению, могут применяться в качестве суррогатов для других маркеров и/или гаплотипов в составе блока гаплотипов или блока НС. Маркеры со значениями  $r^2$ , равными 1, являются идеальными суррогатами для связанных с риском вариантов, т.е. генотипы одного маркера позволяют идеально спрогнозировать генотипы другого. Маркеры со значениями  $r^2$  менее 1 также могут служить суррогатами для связанных с риском вариантов или, кроме того, представлять варианты с такими же высокими значениями относительного риска или, возможно, даже более высокими, чем у связанного с риском варианта. Идентифицированный связанный с риском вариант сам по себе может не быть функциональным вариантом, но в этом случае может находиться в неравновесии по сцеплению с истинно функциональным вариантом. Функциональный вариант может, например, представлять собой тандемный повтор, такой как минисателлит или микросателлит, мобильный генетический элемент (например, Alu элемент), или изменение структуры, такое как делеция, инсерция или инверсия (иногда также обозначаемое вариациями числа копий, или CNV). Данное изобретение включает оценку таких суррогатных маркеров для маркеров по данному описанию. Такие маркеры описаны, картированы и приведены в общедоступных базах данных, известных специалистам, или могут быть легко идентифицированы путем секвенирования участка или его части, идентифицированного маркерами по данному изобретению у группы индивидов, и идентифицируют полиморфизмы в полученной группе последовательностей. В результате, специалисты могут легко и без чрезмерных усилий генотипировать суррогатные маркеры, находящиеся в неравновесии по сцеплению с маркерами и/или гаплотипами по данному описанию. Маркеры-"ярлыки", или суррогатные маркеры, находящиеся в НС с обнаруженными связанными с риском вариантами, также имеют прогностическое значение для выявления ассоциации с раком молочной железы или предрасположенности индивида к раку молочной железы. Такие маркеры-"ярлыки", или суррогатные маркеры, находящиеся в НС с маркерами по данному изобретению, могут также включать и другие маркеры, которые характеризуют гаплотипы, поскольку они также имеют прогностическое значение для выявления предрасположенности к раку молочной железы.

Данное изобретение в некоторых воплощениях может осуществляться посредством оценки образца, содержащего геномную ДНК индивида, на наличие вариантов, согласно данному описанию ассоциированных с раком молочной железы. Такая оценка включает этапы определения наличия или отсутствия по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного маркера, с помощью способов, хорошо известных специалистам и описываемых здесь, и определения на основе такой оценки существования повышенного или пониженного риска рака молочной железы (повышенной или пониженной предрасположенности) у индивида, от которого получен образец. Кроме того, изобретение может осуществляться с применением массива данных, содержащего информацию о генотипическом статусе по меньшей мере одного полиморфного маркера, согласно данному описанию ассоциированного с раком молочной железы (или маркерами, находящимися в неравновесии по сцеплению с по меньшей мере одним маркером, который, как здесь показано, ассоциирован с раком молочной железы). Другими словами, массив данных, содержащий информацию о таком генетическом статусе, например, в форме частот генотипа по определенному полиморфному маркеру или множеству маркеров (например, указания на наличие или отсутствие определенных связанных с риском аллелей), или реальные генотипы по одному маркеру или более, может быть исследован на наличие или отсутствие определенных связанных с риском аллелей определенных полиморфных маркеров, для которых авторами изобретения продемонстрирована ассоциация с раком молочной железы. Положительный результат по варианту (например, аллелю маркера), ассоциированному с повышенным риском рака молочной железы согласно данному описанию, указывает на то, что индивид, для которого получен массив данных, имеет повышенную предрасположенность к раку молочной железы (повышенный риск).

В определенных воплощениях изобретения корреляция полиморфного маркера с раком молочной железы выявляется при сравнении данных генотипа полиморфного маркера с переводной таблицей, показывающей корреляцию между по меньшей мере одним аллелем полиморфизма и раком молочной железы. В некоторых воплощениях таблица показывает корреляцию по одному полиморфизму. В других воплощениях таблица показывает корреляцию по множеству полиморфизмов. В обоих случаях по ссылкам на переводную таблицу, указывающую на наличие корреляции между маркером и раком молочной железы, для индивида, у которого получен образец, можно определить риск развития рака молочной железы или предрасположенность к раку молочной железы. В некоторых воплощениях корреляция отражена в виде статистического показателя. Статистический показатель может быть выражен в виде показателя риска, например относительного риска (RR), абсолютного риска (AR) или отношения шансов (OR).

Маркеры по изобретению, например полиморфные маркеры на хромосоме 5p12 и хромосоме 10q26,

маркеры, представленные в табл. 12-14, маркеры rs7703618, rs4415084, rs2067980, rs10035564, rs11743392, rs7716600, rs10941679, rs1219648, могут применяться в целях оценки риска и диагностики как по отдельности, так и в сочетании. Так, даже в случаях, когда увеличение риска по отдельным маркерам относительно умеренное, т.е. порядка 10-30%, ассоциация может иметь существенное значение. Так, относительно распространенные варианты могут вносить существенный вклад в совокупный риск (иметь высокий популяционный атрибутивный риск) либо комбинация маркеров может применяться для выделения групп индивидов, которые в случае комбинации риска по маркерам будут иметь значительный суммарный риск развития заболевания.

Например, оценка общего риска может быть основана на результатах генотипирования по маркерам на хромосоме 5p12 и хромосоме 10q26, например маркеру rs10941679 и маркеру rs1219648. Кроме того, могут оцениваться маркеры в НС с любым из этих маркеров. Другие маркеры, о которых известно, что они обуславливают риск рака молочной железы, также могут оцениваться совместно с описываемыми здесь маркерами, например маркеры на хромосоме 2q14 (например, маркер rs4848543 или маркеры в неравновесии по сцеплению с ним), 2q35 (например, маркер rs13387042 или маркеры в неравновесии по сцеплению с ним) и на хромосоме 16 (например, маркер rs3803662 или маркеры в неравновесии по сцеплению с ним).

Так, в одном воплощении изобретения для оценки совокупного риска применяется несколько вариантов (маркеров и/или гаплотипов). В одном воплощении эти варианты выбирают из вариантов по данному описанию. Другие воплощения включают применение вариантов по данному изобретению в комбинации с другими вариантами, применяющимися в диагностике предрасположенности к раку молочной железы. В ходе такого анализа могут быть объединены результаты по двум или более маркерам, например результаты по трем маркерам, четырем маркерам, пяти маркерам, шести маркерам, семи маркерам, восьми маркерам, девяти маркерам или десяти либо более маркерам. В таких воплощениях у индивида определяется генотипический статус нескольких маркеров и/или гаплотипов и статус индивида сравнивается с популяционной частотой ассоциированных вариантов или с частотой вариантов у клинически здоровых лиц, например лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Известные способы, например многофакторный анализ или анализ общего риска, могут применяться для определения совокупного риска, обусловленного генотипическим статусом по множественным локусам. Оценка риска на основании такого анализа может впоследствии использоваться в способах и наборах по изобретению согласно данному описанию.

Согласно вышеописанному структура блока гаплотипа человеческого генома имеет такую особенность, что большое число вариантов (маркеров и/или гаплотипов) в неравновесии по сцеплению с вариантом, для которого исходно была отмечена ассоциация с заболеванием или признаком заболевания, может использоваться в качестве суррогатных маркеров для оценки ассоциации с заболеванием или признаком заболевания. Количество таких суррогатных маркеров будет зависеть от таких факторов, как интенсивность рекомбинации в участке в ходе истории человечества, частота мутаций в участке (т.е. число полиморфных сайтов или маркеров в участке) и степенью НС (размером блока НС) в участке. Эти маркеры обычно располагаются внутри физических границ изучаемого блока НС или блока гаплотипов, что определяется с помощью описываемых здесь способов или с помощью других способов, известных специалистам. Однако иногда ассоциация маркеров и гаплотипов оказывается выходящей за пределы физических границ блока гаплотипов согласно определению. Такие маркеры и/или гаплотипы могут в таких случаях использоваться также в качестве суррогатных маркеров и/или гаплотипов для маркеров и/или гаплотипов, физически находящихся в составе блока гаплотипов согласно определению. Вследствие этого, маркеры и гаплотипы в НС (обычно характеризующиеся  $r^2$  более 0,1, например  $r^2$  более 0,2, включая  $r^2$  более 0,3, а также включая  $r^2$  более 0,4) с маркерами и гаплотипами по данному изобретению, также находятся в рамках данного изобретения, даже если они физически располагаются вне границ блока гаплотипов согласно определению. Сюда входят описанные здесь маркеры (например, в табл. 1 и 3, например rs4415084, rs10941679, rs1219648), но могут также входить и другие маркеры, находящиеся в сильном НС (характеризующемся  $r^2$  более 0,1 или 0,2 и/или  $|D'| > 0,8$ ) с одним маркером или более, приведенными в табл. 1 и 3.

В случае описываемых здесь маркеров ОНП аллель, противоположный аллелю, частота которого повышена у пациентов (связанному с риском аллелю), обнаруживается с пониженной частотой у пациентов с раком молочной железы. Следовательно, такие маркеры и гаплотипы в НС и/или включающие такие маркеры являются протективными в отношении рака молочной железы, т.е. они обуславливают пониженный риск или предрасположенность индивидов, несущих такие маркеры и/или гаплотипы, к развитию рака молочной железы.

Определенные варианты по данному изобретению, в том числе определенные гаплотипы, включают в некоторых случаях комбинации нескольких генетических маркеров, например ОНП и микросателлиты. Детектирование гаплотипов может проводиться способами определения последовательностей полиморфных сайтов, известными в данной области техники, и/или описываемыми здесь. Кроме того, корреляция между определенными гаплотипами или группами маркеров и фенотипом заболевания может быть верифицирована с помощью стандартных методик. Репрезентативным примером простого теста на кор-

реляцию является точный тест Фишера в таблице два на два.

В определенных воплощениях аллель маркера или гаплотип, ассоциированный с раком молочной железы (например, аллели маркеров, приведенные в табл. 1 и 3, маркеры, приведенные в табл. 12-14, SEQ ID NO:1-237), представляет собой аллель маркера или гаплотип, встречающийся у индивидов с риском развития рака молочной железы ("пораженных") чаще по сравнению с частотой его встречаемости у здоровых индивидов (в контроле), и наличие аллеля маркера или гаплотипа указывает на рак молочной железы или предрасположенность к раку молочной железы. В других воплощениях связанные с риском маркеры, находящиеся в неравновесии по сцеплению с одним или более маркерами, ассоциированными с раком молочной железы являются маркерами-"ярлыками", встречающимися у индивидов с риском развития рака молочной железы ("пораженных") чаще по сравнению с частотой их встречаемости у здоровых индивидов (в контроле), и наличие маркеров-"ярлыков" указывает на повышенную предрасположенность к раку молочной железы. В следующем воплощении связанные с риском аллели маркеров (т.е. обуславливающие повышенную предрасположенность), находящиеся в неравновесии по сцеплению с одним или более маркерами, ассоциированными с раком молочной железы, являются маркерами, включающими один или более аллелей, которые встречаются у индивидов с риском развития рака молочной железы чаще по сравнению с частотой их встречаемости у здоровых индивидов (в контроле), и наличие маркеров указывает на повышенную предрасположенность к раку молочной железы.

Исследуемая популяция.

В общепринятом смысле способы и наборы по изобретению могут применяться на образцах, содержащих геномную ДНК из любого источника, т.е. от любого индивида. В предпочтительных воплощениях индивид является человеческим индивидом. Индивид может быть взрослым, ребенком или плодом. Данное изобретение также предусматривает оценку маркеров и/или гаплотипов у индивидов, являющихся членами целевой популяции. Такая целевая популяция в одном воплощении является популяцией или группой индивидов, имеющих риск развития заболевания на основании других генетических факторов, биомаркеров, биофизических параметров (например, веса, BMD, кровяного давления) или общих показателей здоровья и/или образа жизни (например, онкологического заболевания в анамнезе, рака молочной железы в анамнезе, предшествующего диагноза заболевания, семейного анамнеза онкологического заболевания, семейного анамнеза рака молочной железы).

Изобретение предусматривает воплощения, которые включают индивидов из определенных возрастных подгрупп, таких как в возрасте старше 40, в возрасте старше 45, в возрасте старше 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80 или 85 лет. Другие воплощения изобретения относятся к другим возрастным группам, например группам индивидов в возрасте менее 85, в возрасте менее 80, в возрасте менее 75 или в возрасте менее 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 35 или 30 лет. Другие воплощения относятся к индивидам с развитием заболевания в возрасте, приходящимся на любой из возрастных диапазонов, приведенных выше. Также предполагается, что в определенных воплощениях может быть уместным возрастной диапазон, например возраст при начале заболевания более 45, но менее 60 лет. Однако рассматриваются и другие возрастные диапазоны, включая все возрастные диапазоны, ограниченные возрастными значениями, приведенными выше. Изобретение также касается индивидов любого пола, мужчин или женщин. В некоторых воплощениях оно касается оценки субъектов мужского пола. В предпочтительных воплощениях оно касается оценки субъектов женского пола.

Исландская популяция представляет собой европеоидную популяцию северо-европейского происхождения. За последние годы было опубликовано большое число исследований, представляющих результаты генетического сцепления и ассоциации в Исландской популяции. Во многих из этих исследований ассоциация вариантов с определенным заболеванием, первоначально идентифицированная на исландской популяции, была воспроизведена и в других популяциях (Styrkarsdottir, U., et al. N Engl J. Med Apr 29 2008 (Epub ahead of print); Thorgerirsson, T., et al. Nature 452:638-42 (2008); Gudmundsson, J., et al. Nat Genet. 40:281-3 (2008); Stacey, S.N., et al., Nat Genet. 39:865-69 (2007); Helgadottir, A., et al., Science 316:1491-93 (2007); Steinthorsdottir, V., et al., Nat Genet. 39:770-75 (2007); Gudmundsson, J., et al., Nat Genet. 39:631-37 (2007); Frayling, T.M., Nature Reviews Genet 8:657-662 (2007); Amundadottir, L.T., et al., Nat Genet. 38:652-58 (2006); Grant, S.F., et al., Nat Genet. 38:320-23 (2006)). Таким образом, генетические находки в исландской популяции в общем были воспроизведены в других популяциях, включая популяции из Африки и Азии.

Считается, что маркеры по данному изобретению, для которых была обнаружена ассоциация с раком молочной железы, демонстрируют схожую ассоциацию в других человеческих популяциях. Определенные воплощения, включающие отдельные человеческие популяции, также рассматриваются и находятся в рамках изобретения. Такие воплощения касаются человеческих субъектов, происходящих более чем из одной человеческой популяции, включая европеоидные популяции, популяции Европы, популяции Америки, популяции Евразии, популяции Азии, популяции Центральной и Южной Азии, популяции Восточной Азии, популяции Среднего Востока, популяции Африки, популяции Латинской Америки и популяции Океании, но не ограничиваются ими. Популяции Европы включают шведскую, норвежскую, финскую, русскую, датскую, исландскую, ирландскую, кельтскую, английскую, шотландскую, голландскую, бельгийскую, французскую, немецкую, испанскую, португальскую, итальянскую, польскую, бол-

гарскую, славянскую, сербскую, боснийскую, чешскую, греческую и турецкую популяции, но не ограничиваются ими. Кроме того, в других воплощениях изобретение может осуществляться на определенных человеческих популяциях, включая Банту, Манденка, Иоруба, Сан, Пигмеев Мбути, жителей Оркнейских островов, Адыгов, Русских, Сардинцев, Тосканцев, Мозабитов, Бедуинов, Друзов, Палестинцев, Белуджей, Брагуев, Макрани Синдхов, Пуштунов, Буришей, Хазарейцев, Уйгуров, Калашей, Хань, Дай, Дауров, Хэчже, Лаху, Мяо, Ороحوнов, Шэ, Туцзя, Ту, Сибо, И, Монголов, Наси, Камбоджийцев, Японцев, Якутов, Меланезийцев, Папуасов, Каритиана, Суруи, Колумбийцев, Майя и Пима.

В определенных воплощениях изобретение касается популяций, имеющих происхождение от черных африканцев, например популяций, включающих лиц с африканским происхождением или родословной. Происхождение от черных африканцев может определяться при обозначении себя американцами африканского происхождения, афро-американцами, черными американцами, принадлежности к черной расе или принадлежности к негроидной расе. Например, американцы африканского происхождения, или черные американцы, - это люди, живущие в Северной Америке и происходящие из любой группы черной расы из Африки. В другом примере лица, сообщившие о происхождении от черных африканцев, могут иметь по меньшей мере одного родителя черного африканского происхождения или по меньшей мере одного праародителя черного африканского происхождения.

Расовый вклад индивидов может также определяться с помощью генетического анализа. Генетический анализ происхождения можно провести с помощью несцепленных микросателлитных маркеров, например, как описано у Smith et al. (*Am J. Hum Genet* 74, 1001-13 (2004)).

В определенных воплощениях изобретение относится к маркерам и/или гаплотипам, идентифицированным в конкретных популяциях, согласно описанию выше. Специалистам известно, что показатели неравновесия по сцеплению (НС) могут дать различные результаты на разных популяциях. Это объясняется различиями в популяционной истории у разных человеческих популяций, а также различным давлением отбора, которое могло привести к различиям в НС в определенных участках генома. Специалистам также хорошо известно, что определенные маркеры, например маркеры ОНП, являются полиморфными в одной популяции, но не в другой. Специалисты будут использовать доступные и рекомендуемые здесь способы для применения данного изобретения в любой заданной человеческой популяции. Сюда может входить оценка полиморфных маркеров в участке НС по данному изобретению для идентификации тех маркеров, которые имеют наиболее сильную ассоциацию в определенной популяции. Так, связанные с риском варианты по данному изобретению в различных человеческих популяциях могут встречаться в различных гаплотипах и с различной частотой. Однако используя способы, известные в данной области техники, и маркеры по данному изобретению, изобретение можно применять в любой данной человеческой популяции.

Модели, позволяющие прогнозировать риск рака молочной железы, обусловленный наследственностью.

Оценка риска рака молочной железы осуществляется для того, чтобы обосновать разработку персонализированного подхода в лечении всех женщин с целью увеличения продолжительности и качества жизни у женщин, имеющих высокий риск, при одновременной минимизации расходов, ненужных вмешательств и беспокойности у женщин, имеющих более низкий риск. В моделях, прогнозирующих риск, производится попытка оценить риск рака молочной железы у индивида, имеющего определенный набор наследственных характеристик риска (например, семейный анамнез, имевшееся ранее доброкачественное поражение молочной железы, имевшаяся ранее опухоль молочной железы). Наиболее часто применяющиеся в клинической практике модели оценки риска рака молочной железы, учитывают наследственные факторы риска, принимая во внимание семейный анамнез. Оценки риска основываются на обнаружении повышенного риска у индивидов, имеющих одного или более близких родственников с ранее диагностированным раком молочной железы. Они не учитывают сложные структуры родословных. Еще один недостаток таких моделей - это невозможность отличить носителей генов с мутациями, predisposing к раку молочной железы, от лиц, не являющихся носителями.

Более сложные модели оценки риска имеют усовершенствованные подходы, позволяющие учитывать определенный семейный анамнез, и способны принимать в расчет статус носительства мутаций BRCA1 и BRCA2. Например, алгоритм Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm (BOADICEA) (Antoniou et al., 2004) учитывает семейный анамнез, основанный на индивидуальных структурах родословных, с помощью программы анализа родословных MENDEL. Кроме того, учитывается и информация об известном статусе по BRCA1 и BRCA2. Основными недостатками BOADICEA и других моделей оценки риска рака молочной железы, применяемых в настоящее время, является то, что они не включают информацию по другим генам предрасположенности. Существующие в настоящее время модели в значительной степени используют семейный анамнез в качестве суррогата для того, чтобы компенсировать отсутствие сведений о генетических детерминантах риска, отличных от BRCA. Таким образом, существующие модели привязаны к ситуациям, когда известен семейный анамнез заболевания. Гены, predisposing к раку молочной железы, имеющие более низкую пенетрантность, могут быть довольно распространенными в популяции, но могут не обладать такой способностью вызывать семейную концентрацию, как гены BRCA1 и BRCA2. Пациенты с относительно большим гене-

тическим грузом аллелей предрасположенности могут иметь слабо выраженный семейный анамнез заболевания или не иметь его. Таким образом, существует необходимость создания моделей, которые бы учитывали данные о наследственной предрасположенности, полученные непосредственно при генетическом тестировании. Кроме того, что такой подход позволит сделать модели более точными, он также уменьшит зависимость от параметров семейного анамнеза и поможет определять риск в приложении к более широким популяциям, в которых семейный анамнез не является ключевым фактором.

Внедрение усовершенствованных моделей оценки генетического риска при проведении первичной профилактики рака молочной железы в клинической практике.

Существующие в клинике варианты первичной профилактики можно подразделить на проведение превентивной химиотерапии (или гормональной терапии) и превентивного хирургического вмешательства. Пациентам, у которых выявлен высокий риск, могут быть предписаны длительные курсы превентивной химиотерапии. Такой подход широко применяется в области сердечно-сосудистой медицины, но только начинает внедряться в клинической онкологии. Наиболее широко применяемым в онкологии агентом для превентивной химиотерапии является тамоксифен, селективный модулятор эстрогеновых рецепторов (СМЭР).

Используемый изначально в качестве адъювантной терапии, направленной против рецидивирования рака молочной железы, в настоящее время тамоксифен доказал свою эффективность в качестве превентивного агента при раке молочной железы [Cuzick, et al. (2003), *Lancet*, 361, 296-300][Martino, et al. (2004), *Oncologist*, 9, 116-25]. Агентство по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами FDA одобрило применение тамоксифена в качестве агента для превентивной химиотерапии у некоторых женщин с высоким риском.

К сожалению, длительное применение тамоксифена повышает риск развития рака эндометрия приблизительно в 2,5 раза, риск венозного тромбоза приблизительно в 2 раза. Риск развития легочной эмболии, инсульта и катаракты также повышаются [Cuzick, et al. (2003), *Lancet*, 361, 296-300]. Следовательно, благоприятный эффект от применения тамоксифена для снижения заболеваемости раком молочной железы не обуславливает соответствующего снижения общей смертности. Другой селективный модулятор эстрогеновых рецепторов, ралоксифен, может оказаться более эффективным для профилактики, и он не связан с таким риском рака эндометрия. Однако у пациентов, принимающих длительное время ралоксифен, риск тромбоза остается повышенным [Cuzick, et al. (2003), *Lancet*, 361, 296-300; Martino, et al. (2004), *Oncologist*, 9, 116-25]. Более того, с приемом тамоксифена и ралоксифена связаны проблемы, касающиеся качества жизни. Для проведения разумного анализа соотношения риска и пользы применения СМЭР в качестве превентивной химиотерапии в клинике существует необходимость выявления индивидов, имеющих наиболее высокий риск рака молочной железы. Учитывая тот факт, что генетическая составляющая риска рака молочной железы является весьма значительной, в клинической практике существует явная необходимость проведения генетического тестирования для измерения подобного риска у индивидов. Можно предвидеть, что аналогичные проблемы возникнут в отношении любой химиотерапии для предупреждения рака, которая может появиться в будущем, например в отношении ингибиторов ароматазы. Более того, по мере того как превентивная химиотерапия становится более безопасной, нарастает необходимость выявления пациентов, имеющих генетическую предрасположенность, но не имеющих значительно повышенный риск, ассоциированный с носительством BRCA1 & 2.

Для пациентов, у которых выявлен высокий риск развития рака молочной железы, рассматривается возможность проведения превентивного хирургического вмешательства; двусторонней мастэктомии или овариэктомии либо и того и другого. Очевидно, что подобные решительные меры рекомендуются только тем пациентам, у которых риск оценивается как чрезвычайно высокий. На практике, в настоящее время такой риск выявляется только у индивидов, имеющих мутации в генах BRCA1, BRCA2 или генах, отвечающих за редкие синдромы с предрасположенностью к раку молочной железы, например p53 при синдроме Ли-Фромени, PTEN при синдроме Коудена.

Оценки пенетрантности мутаций BRCA1 и BRCA2 оказываются более высокими, когда их получают для семей, в которых имеется несколько "случаев" рака молочной железы, чем оценки, полученные для популяции. Это объясняется тем, что в различных семьях с носительством мутаций отмечается разная пенетрантность в отношении рака молочной железы (для примера см. Thorlacius, et al. (1997), *Am J. Hum Genet*, 60, 1079-84). Одним из основных факторов, вносящих вклад в подобную вариацию, является действие до сих пор не известных генов предрасположенности, эффект которых модифицирует пенетрантность мутаций BRCA1 и BRCA2. Следовательно, абсолютный риск для индивида, имеющего мутации в генах BRCA1 и BRCA2, невозможно точно определить при отсутствии сведений о существовании и действии, модифицирующих генов. Поскольку варианты лечения для носителей BRCA1 и BRCA2 могут быть агрессивными, важно проводить количественную оценку рисков у отдельных носителей BRCA с максимально возможной точностью. Таким образом, существует необходимость выявления генов предрасположенности, эффект которых изменяет степень пенетрантности рака молочной железы у носителей BRCA1 и BRCA2, и разработки усовершенствованных моделей оценки риска, основанных на использовании этих генов.

Кроме того, существуют индивиды, у которых риск развития рака молочной железы расценивается

как очень высокий, возможно из-за наличия выраженного семейного анамнеза рака молочной железы, но у которых не удалось выявить мутаций в известных генах предрасположенности. В таких случаях сложно рассматривать возможность проведения превентивного хирургического вмешательства, поскольку невозможно провести тестирование индивида для выяснения, унаследовала ли она ген предрасположенности, имеющий высокую пенетрантность. Соответственно, невозможно с точностью оценить риск индивида. Таким образом, в клинической практике существует очевидная необходимость идентификации генов предрасположенности с высокой пенетрантностью, которые остаются неизвестными, и разработки связанных с ними генетических тестов для применения в целях первичной профилактики. Таким генами, например, могут быть гены, которые по данному описанию ассоциированы с риском развития рака молочной железы (например, гены FGF10, MRPS30 и/или FGFR2). Несмотря на то что варианты, ассоциированные с риском развития рака молочной железы, по данному описанию достаточно широко распространены и обуславливают относительно низкий риск развития рака молочной железы, вполне возможно, что в составе одного или более из этих генов существуют варианты более высокого риска. Таким образом, предполагается, что варианты высокого риска, в составе одного или более из генов FGF10, MRPS30 и/или FGFR2 или ассоциированные с ними, могут применяться для выявления того, является ли индивид носителем генетического фактора, обуславливающего высокий риск развития рака молочной железы (и имеющего высокую пенетрантность).

Ранняя диагностика.

Скрининг рака молочной железы в клинической практике большинства западных стран представляет собой периодическое клиническое обследование молочной железы и маммографию с помощью рентгеновского излучения. Существуют веские доказательства того, что клиническое обследование молочной железы имеет мало дополнительных преимуществ при использовании в сочетании с хорошей программой маммографического скрининга. В Великобритании женщинам в возрасте от 50 до 70 лет предлагается пройти скрининговую маммографию каждые три года. В Соединенных Штатах ситуация различается в зависимости от организаций, обеспечивающих медицинское обслуживание, но, тем не менее, Американское общество рака (American Cancer Society) рекомендует проводить ежегодный маммографический скрининг начиная с 40 лет. Доказана эффективность маммографического скрининга в снижении смертности среди прошедших скрининг женщин в возрасте старше 50 лет.

Маловероятно, что генетическое тестирование когда-либо будет применяться в качестве средства, сокращающего доступ к существующим программам маммографического скрининга. Однако маммографический скрининг не лишен недостатков, и подразумевается, что генетическое тестирование должно применяться для отбора людей, нуждающихся в более интенсивных программах скрининга. Одним из недостатков маммографического скрининга является то, что до сих пор не удалось продемонстрировать значимый эффект на повышение выживаемости у женщин, проходящих скрининг в возрасте до 50 лет.

Одной из причин, объясняющей меньшую эффективность маммографии у женщин в возрасте до 50 лет, может быть более высокая плотность тканей молочной железы у молодых женщин, что затрудняет выявление опухолей при маммографии. Тем не менее, рак молочной железы у предрасположенных индивидов имеет тенденцию развиваться в более молодых возрастных группах, и существует четкая зависимость между высокой плотностью ткани молочной железы и риском рака молочной железы. Следовательно, существуют затруднения с простой интенсификацией маммографического скрининга у индивидов с высокой предрасположенностью, поскольку к ним будет применяться технология, показывающая не самые оптимальные результаты в группе наиболее высокого риска. Последние исследования показали, что магнитно-резонансная маммография с контрастным усилением (МРМ-КУ) является более чувствительным методом и позволяет детектировать опухоли на более ранних стадиях в данной группе высокого риска по сравнению с маммографическим скринингом [Warner, et al. (2004), *Jama*, 292, 1317-25; Leach, et al. (2005), *Lancet*, 365, 1769-78]. Методика МРМ-КУ дает наилучшие результаты в комбинации с обыкновенной маммографией, использующей рентгеновское излучение [Leach, et al. (2005), *Lancet*, 365, 1769-78]. Поскольку для проведения МРМ-КУ требуются специализированные центры, что связано с высокими затратами, скрининг индивидов моложе 50 лет может быть ограничен теми, у кого риск наиболее высокий. В проводимых в настоящее время испытаниях МРМ-КУ набор пациентов ограничен индивидами, имеющими мутации BRCA1, BRCA2 или p53, либо имеющими очень выраженный семейный анамнез заболевания. Применению данной скрининговой тактики к более широкому кругу пациентов, имеющих высокий риск, будет значительно способствовать создание средств для определения профиля риска, основанных на генетической информации.

Существуют убедительные доказательства в пользу точки зрения, что рак молочной железы с ранним возникновением и рак, развивающийся у женщин с генетической предрасположенностью, прогрессирует быстрее, чем у женщин старшего возраста и с меньшей предрасположенностью. Об этом свидетельствует обнаружение более высоких показателей межскринингового рака у молодых женщин, т.е. рак, развивающийся в промежутках между скрининговыми визитами в популяциях, где проводится хороший скрининг, чаще наблюдается у молодых женщин. Вследствие этого предлагается сокращение интервалов скрининга, проводимого любым способом, для молодых женщин. В этой связи возникает парадокс, поскольку оказывается, что наиболее частый скрининг с применением более дорогих методик необходимо

проводить в возрастной группе, в которой совокупные показатели рака молочной железы сравнительно низкие. В клинической практике существует очевидная необходимость выявления тех молодых индивидов, у которых имеется наибольшая предрасположенность к раннему возникновению заболевания, и направления их в более дорогие и подробные скрининговые программы. Варианты по данному описанию обуславливающие риск развития рака молочной железы, могут применяться для выявления индивидов, имеющих наиболее высокий риск развития рака молочной железы. Таким индивидам вероятно принесут наибольшую пользу программы ранней и агрессивной диагностики с целью повышения вероятности раннего выявления рака.

#### Лечение.

В настоящее время в лечении рака молочной железы используются хирургическое вмешательство, адъювантная химиотерапия, радиотерапия, с последующей длительной гормональной терапией. Зачастую применяются комбинации трех или четырех способов лечения.

Пациенты с раком молочной железы, имеющие одинаковые стадии заболевания, могут по-разному отвечать на адъювантную химиотерапию, что приводит к большой вариации общего исхода лечения. Для определения того, подходит ли пациентам с раком молочной железы лечение с помощью адъювантной химиотерапии, были разработаны консенсусные рекомендации (критерии Сен-Галлен и Национального института здоровья). Однако даже наиболее выраженные клинические и гистологические предикторы метастазирования не позволяют с точностью предсказать клинический ответ при наличии опухолей молочной железы [Goldhirsch, et al. (1998), J. Natl Cancer Inst, 90, 1601-8; Eifel, et al. (2001), J. Natl Cancer Inst, 93, 979-89]. Химиотерапия или гормональная терапия сокращает риск метастазирования приблизительно только на 1/3, однако 70-80% пациентов, получающих такое лечение, выжили бы и без него. Таким образом, большинство пациентов с раком молочной железы в настоящее время получают лечение, которое является либо неэффективным, либо ненужным. В клинической практике существует очевидная необходимость разработки усовершенствованных прогностических показателей, которые позволили бы клиницистам назначать лечение, предназначенное для тех, кому оно принесет наибольшую пользу. Следует ожидать, что определение генетической предрасположенности у индивидов может выявить информацию, имеющую значение для исхода лечения и, таким образом, способствовать рациональному планированию лечения. Предполагается, что маркеры по данному изобретению, обуславливающие риск развития рака молочной железы, могут применяться в данном контексте.

Примерами данной концепции могут служить несколько предыдущих исследований: пациенты с раком молочной железы, являющиеся носителями мутации BRCA, демонстрируют лучшие степени клинического ответа и выживаемость при применении адъювантной химиотерапии [Chappuis, et al. (2002), J. Med Genet, 39, 608-10; Goffin, et al. (2003), Cancer, 97, 527-36]. Носители мутации BRCA отвечают на химиотерапевтическое лечение рака яичников препаратами платины лучше, чем лица, не являющиеся носителями [Cass, et al. (2003), Cancer, 97, 2187-95]. Аналогичные соображения могут касаться пациентов, имеющих предрасположенность, у которых задействованные при этом гены не известны. Например, известно, что при инфильтрующей дольковой карциноме молочной железы существует значимый наследственный компонент, но задействованные в нем генетические варианты до сих пор не идентифицированы. Пациенты с инфильтрующей дольковой карциномой молочной железы хуже отвечают на общепринятые режимы химиотерапии [Mathieu, et al. (2004), Eur J. Cancer, 40, 342-51].

Модели генетической предрасположенности могут не только способствовать выбору стратегий лечения, но могут играть важную роль в разработке таких стратегий. Например, было обнаружено, что клетки опухолей при мутациях BRCA1 и BRCA2 очень чувствительны к ингибиторам поли-(АДФ-рибоза)полимеразы (от англ. poly (ADP-ribose) polymerase, или PARP) вследствие дефекта у них пути репарации ДНК [Farmer, et al. (2005), Nature, 434, 917-21]. Это способствовало разработке препаратов малых молекул, направленно воздействующих на PARP, с целью их специфического применения у пациентов с носительством BRCA. Из данного примера следует, что информация о генетической предрасположенности может идентифицировать мишени для лекарственных препаратов, что позволит разработать индивидуальные режимы химиотерапии для применения в сочетании с определением профиля генетического риска. Аналогично, маркеры по данному изобретению могут способствовать выявлению новых препаратов, направленно воздействующих, например, на один или более генов FGF10, MRPS30 и/или FGFR2.

Химиотерапия рака имеет хорошо известные ограничивающие дозировку побочные эффекты на нормальные ткани, особенно на интенсивно пролиферирующие гемопоэтические клетки и эпителиальные клетки отделов кишечника. Можно ожидать, что в чувствительности нормальных тканей к цитотоксическим препаратам существуют индивидуальные различия, обусловленные генетически. Понимание этих факторов может способствовать рациональному планированию лечения и разработке лекарственных препаратов, предназначенных для защиты нормальных тканей от побочных эффектов химиотерапии.

Изучение генетического профиля может также способствовать совершенствованию методов радиотерапии: в составе группы пациентов с раком молочной железы, которым радиотерапия проводится в стандартном режиме, часть пациентов будет иметь побочные эффекты в ответ на дозы радиации, которые обычно переносятся. Острые реакции включают эритему, влажную десквамацию, отек и радиацион-

ную пневмонию. Отдаленные реакции, включая телеангиэктазии, отек, фиброз легочный фиброз и фиброз молочной железы, могут развиваться много лет спустя после радиотерапии. Как острые, так и отдаленные реакции поражают значительный процент пациентов и могут вызывать летальный исход. В одном исследовании у 87% пациентов были обнаружены некоторые отрицательные побочные эффекты на радиотерапию, тогда как 11% имели серьезные побочные реакции (LENT/SOMA Grade 3-4); [Hoeller, et al. (2003), *Int J. Radiat Oncol Biol Phys*, 55, 1013-8]. Вероятность развития неблагоприятной реакции в ответ на радиотерапию обусловлена прежде всего конститутивными индивидуальными различиями в реакциях нормальной ткани, и существует подозрение, что они имеют существенный генетический компонент. Ряд известных генов предрасположенности к раку молочной железы (например, BRCA1, BRCA2, ATM) затрагивают пути репарации повреждений двойной цепи ДНК. Повреждения двойной цепи ДНК представляют собой первичные цитотоксические повреждения, вызываемые радиотерапией. Это вызвало беспокойство по поводу возможного существования повышенного риска избыточного повреждения нормальных тканей при радиотерапии у индивидов, генетически предрасположенных к раку молочной железы за счет носительства вариантов генов, принадлежащих этим путям. Предполагается, что генетические варианты по данному описанию обуславливающие риск развития рака молочной железы, например, опосредованно через один или более генов FGF10, MRPS30 и/или FGFR2, могут применяться для выявления индивидов с особым риском побочных реакций на радиотерапию.

Существование в популяции индивидов с конститутивной чувствительностью к облучению означает, что для большей части пациентов дозы радиации при радиотерапии должны быть ограничены для поддержания частоты побочных реакций на приемлемом уровне. Таким образом, в клинической практике существует потребность в надежных тестах, которые позволили бы выявлять индивидов, имеющих повышенный риск развития побочных реакций в ответ на радиотерапию. Такие тесты позволили бы назначать консервативное или альтернативное лечение индивидам с чувствительностью к облучению и в то же время увеличивать дозы при радиотерапии большинству пациентов, являющихся относительно устойчивыми к облучению. Согласно расчетам, увеличение дозы, возможное на основании простого разделения пациентов на категории чувствительных к облучению, устойчивых к облучению и имеющих промежуточную чувствительность, позволило бы добиться улучшения локального контроля над опухолями на 35% и в результате повысить показатели выживаемости [Burnet, et al. (1996), *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 8, 25-34].

Воздействие ионизирующей радиации является известным фактором, способствующим онкогенезу молочной железы [Dumitrescu and Cotarla (2005), *J. Cell Mol Med*, 9, 208-21]. Известные гены предрасположенности к раку молочной железы кодируют компоненты пути клеточного ответа на повреждение ДНК, индуцированное радиацией [Narod and Foulkes (2004), *Nat Rev Cancer*, 4, 665-76]. В этой связи существует беспокойство по поводу того, что риск развития второй первичной опухоли молочной железы может повышаться при воздействии радиации на нормальные ткани в ходе радиотерапии. Видимо, не существует какого-либо измеримого повышения риска для носителей BRCA при радиотерапии, однако риск развития у них второй первичной опухоли уже чрезвычайно высок. Существуют основания полагать, что риск развития второй первичной опухоли повышен среди носителей аллелей генов ATM и CHEK2, предрасполагающих к раку молочной железы, которым проводится радиотерапия [Bernstein, et al. (2004), *Breast Cancer Res*, 6, R199-214; Brooks, et al. (2004), *Breast Cancer Res Treat*, 83, 91-3]. Предполагается, что риск развития вторых первичных опухолей на фоне радиотерапии (и, возможно, на фоне интенсивного маммографического скрининга) будет возможно лучше рассчитать при получении точного профиля генетического риска у пациентов на этапе планирования лечения.

Вторичная профилактика.

Приблизительно у 30% пациентов, у которых была диагностирована 1 или 2 стадии рака молочной железы, возникает либо локо-региональный, либо дистантный метастатический рецидив их первоначальной опухоли. Пациенты, имевшие первичный рак молочной железы, имеют также значительно повышенный риск обнаружения второй первичной опухоли, либо в контралатеральной молочной железе, либо в ипсилатеральной молочной железе в случае проведения органосохраняющей операции. Вторичная профилактика касается способов, применяемых для предупреждения рецидивов или развития вторых первичных опухолей. Способы, применяемые в настоящее время, включают долгосрочное лечение тамоксифеном или другим СМЭР, либо отдельно, либо при чередовании с ингибитором ароматазы, снижающую риск мастэктомии контралатеральной молочной железы и снижающую риск овариэктомии (у пациентов, имеющих риск развития семейного рака молочной железы и яичников). Мнения насчет применения тамоксифена были изложены выше. При проведении снижающего риск хирургического вмешательства очевидно, что для выполнения квалифицированного анализа соотношения затрат и пользы, необходимо максимально точно проводить количественную оценку риска.

Существуют некоторые данные, указывающие на то, что качество жизни у пациентов, имеющих генетическую предрасположенность к раку молочной железы, оказывается хуже, чем у основной массы пациентов. Пациенты с носительством варианта 1100delC гена CHEK2 имеют риск развития дистантных метастазов в 2,8 раза выше и риск рецидивирования заболевания в 3,9 раза выше, чем при отсутствии носительства [de Bock, et al. (2004), *J. Med Genet*, 41, 731-5]. Пациенты с носительством BRCA1 с опухо-

лями без поражения лимфатических узлов имеют риск метастазирования выше, чем такие же пациенты, не являющиеся носителями мутации BRCA1 [Goffin, et al. (2003), *Cancer*, 97, 527-36; Moller, et al. (2002), *Int J. Cancer*, 101, 555-9; Eerola, et al. (2001), *Int J. Cancer*, 93, 368-72]. Определение генетического профиля, таким образом, может применяться для оценки риска местного рецидивирования и метастазирования, таким образом, направляя выбор мер вторичной профилактики. В данном контексте может применяться определение генетического профиля на основании вариантов по данному описанию. В определенных воплощениях такое определение профиля может быть основано на одном или более вариантах по данному описанию. В других воплощениях такое определение профиля может включать один или несколько других известных генетических факторов риска развития рака молочной железы. Подобные факторы риска могут являться хорошо известными высокопенетрантными факторами риска или они могут представлять собой один или более распространенных факторов риска с более низкой пенетрантностью, описанных ранее (например, маркеры на хромосоме 2q14 (например, маркер rs4848543 или маркеры в неравновесии по сцеплению с ним) 2q35 (например, маркер rs13387042 или маркеры в неравновесии по сцеплению с ним) и хромосоме 16 (например, маркер rs3803662 или маркеры в неравновесии по сцеплению с ним)).

В целом, пациенты с диагнозом первичной опухоли имеют риск развития второй первичной опухоли с ежегодной частотой возникновения новых случаев 0,7% [Peto and Mack (2000), *Nat Genet*, 26, 411-4]. Пациенты с мутациями BRCA имеют значительно более высокий риск развития вторых первичных опухолей, чем большинство пациентов с раком молочной железы, абсолютный риск у них находится в пределах 40-60% [Easton (1999), *Breast Cancer Res*, 1, 14-7]. Носители мутаций BRCA имеют значительно более высокий риск развития вторых первичных опухолей [Stacey, et al. (2006), *PLoS Med*, 3, e217; Metcalfe, et al. (2004), *J. Clin Oncol*, 22, 2328-35]. Пациенты с мутациями гена CHEK2 имеют оцениваемый риск рака противоположной молочной железы в 5,7 раза выше [de Bock, et al. (2004), *J. Med Genet*, 41, 731-5]. Носители варианта BARD1 Cys557Ser имеют в 2,7 более высокую вероятность диагностирования второй первичной опухоли [Stacey, et al. (2006), *PLoS Med*, 3, e217]. Определение профиля генетического риска может применяться для оценки риска развития второй первичной опухоли у пациентов и принятия обоснованного решения о том, насколько агрессивными должны быть меры профилактики.

Способы по изобретению.

Способы диагностики и скрининга.

В определенных воплощениях данное изобретение относится к способам диагностики или помощи в диагностике рака молочной железы или предрасположенности к раку молочной железы путем детектирования конкретных аллелей генетических маркеров, которые наиболее часто встречаются у субъектов, имеющих рак молочной железы, или субъектов, предрасположенных к раку молочной железы. В конкретных воплощениях изобретение представляет собой способ определения предрасположенности к раку молочной железы путем детектирования по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфного маркера (например, описанных здесь маркеров). В других воплощениях изобретение относится к способу диагностирования предрасположенности к раку молочной железы путем определения по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфного маркера. Данное изобретение описывает способы, при которых детектирование конкретных аллелей конкретных маркеров или гаплотипов указывает на предрасположенность к раку молочной железы. Такие прогностические или прогнозирующие тесты могут также проводиться для выбора мер профилактики для пациента до того, как у него возникнут симптомы рака молочной железы. Данное изобретение в некоторых воплощениях относится к способам клинического применения диагностики, например диагностики, проводимой медицинскими сотрудниками. В других воплощениях изобретение относится к способам диагностики или определения предрасположенности, проводимой неспециалистом. Неспециалист может быть клиентом службы генотипирования. Неспециалист также может быть сотрудником службы генотипирования, проводящим анализ генотипа по образцу ДНК индивида, для обеспечения услуг, касающихся генетических факторов риска определенных заболеваний или их признаков, основанных на генотипическом статусе индивида (т.е. клиента). Последние технологические достижения в технологиях генотипирования, включая высокопроизводительное генотипирование маркеров ОНП, например технология "Molecular Inversion Probe array" (например, в системе GeneChip компании Affymetrix) и технологии "BeadArray" (например, в системах Golden Gate и Infinium компании Illumina) обеспечили возможность проведения индивидам оценки их генома одновременно по одному миллиону ОНП по относительно небольшой стоимости. Полуденная информация о генотипе, которая может предоставляться индивиду, может сравниваться с информацией по риску заболевания или признакам заболевания, ассоциированному с различными ОНП, включая информацию в общедоступной литературе и научных публикациях. Использование аллелей по данному описанию, ассоциированных с заболеванием, в целях диагностики может, таким образом, осуществляться индивидом, посредством анализа данных его/ее генотипа, медицинским специалистом на основании результатов клинического теста или третьей стороной, включая сотрудника службы генотипирования. Третьей стороной может быть также сотрудник службы, осуществляющий интерпретацию данных генотипирования клиента для обеспечения услуг, касающихся определенных генетических факторов риска, включая генетические маркеры по данному описанию. Другими словами, диагностика или определение

предрасположенности или генетического риска может выполняться медицинскими специалистами, генетическими консультантами, третьими сторонами, осуществляющими услуги генотипирования, третьими сторонами, осуществляющими услуги оценки риска или неспециалистами (например, индивидом) на основании информации о генотипическом статусе индивида и сведениях о риске, обусловленном определенными генетическими факторами риска (например, определенными ОНП). В данном контексте термин "диагностика", "диагностировать предрасположенность" и "определить предрасположенность" используются в отношении любого диагностического способа, включая те, которые были упомянуты выше.

В определенных воплощениях у индивида забирают образец, содержащий геномную ДНК. Таким образом могут быть, например, соскоб буккальной слизи, образец слюны, образец крови или другие соответствующие образцы, содержащие геномную ДНК, согласно дальнейшему описанию. Геномная ДНК затем подвергается анализу с применением любой общепринятой технологии, доступной специалисту, например технологии высокопроизводительных матриц. Результаты такого генотипирования хранятся в удобном модуле для хранения информации, например носителе информации, включая компьютерные базы данных, диски для хранения информации, или другие удобные средства хранения информации. В определенных воплощениях компьютерная база данных представляет собой объектную базу данных, реляционную базу данных или постреляционную базу данных. Данные генотипирования затем анализируются на наличие определенных вариантов, характеризующихся тем, что они являются вариантами предрасположенности к определенным состояниям человека, таких как генетических вариантов по данному описанию. Данные генотипирования могут быть получены из модуля хранения информации с применением любого удобного способа запроса данных. Подсчет риска, обусловленного определенным генотипом, у индивида может быть основан на сравнении генотипа индивида с определенным ранее риском, характерным для данного генотипа (выраженным, например, в виде относительного риска (RR) или отношения шансов (OR)), например, для гетерозиготного носительства варианта, связанного с риском развития определенного заболевания или его признаков (такого как рак молочной железы). Рассчитанный для индивида риск может быть относительным риском для индивида или для определенного генотипа индивида, в сравнении со средней популяцией, сопоставимой по полу и этнической принадлежности. Средний популяционный риск может выражаться в виде средневзвешенного риска различных генотипов по результатам референсной популяции и затем могут быть проведены соответствующие расчеты для вычисления риска группы генотипов относительно популяции. Кроме того, риск индивида основан на сравнении определенных генотипов, например, гетерозиготного носительства связанного с риском аллеля в сравнении с отсутствием носительства связанного с риском аллеля. Применение популяционного среднего может оказаться более удобным в определенных воплощениях, поскольку оно представляет показатель, простой для интерпретации пользователя, т.е. показатель, показывающий риск индивида на основании его/ее генотипа, в сравнении со средним по популяции. Пользователь может получить доступ к расчетной оценке риска через веб-сайт, предпочтительно защищенный веб-сайт.

В определенных воплощениях сотрудник службы включает в предоставляемые услуги все этапы выделения геномной ДНК из образца, предоставленного клиентом, выполняя генотипирование выделенной ДНК, расчет генетического риска на основании данных генотипа и сообщает о риске клиенту. В некоторых других воплощениях сотрудник службы включает в услуги интерпретацию данных генотипа индивида, т.е. оценки риска по определенным генетическим вариантам, на основании данных генотипа индивида. В некоторых других воплощениях сотрудник службы может выполнять услуги, включающие услуги генотипирования и интерпретации данных генотипа, начиная от изолирования ДНК из образца, взятого у индивида (клиента).

Расчет совокупного риска по множеству связанных с риском вариантов может выполняться с применением стандартной методики. Например, принимая мультипликативную модель, т.е. принимая, что при установлении совокупного эффекта риск по отдельным связанным с риском вариантам мультиплицируется, возможно провести прямой расчет совокупного риска по множеству маркеров.

Кроме того, в других конкретных воплощениях данное изобретение относится к способам диагностики или помощи в диагностике пониженной предрасположенности к раку молочной железы путем детектирования определенных аллелей генетических маркеров или гаплотипов, которые встречаются у пациентов с диагностированным раком молочной железы реже, чем у индивидов, у которых не диагностирован рак молочной железы, либо в общей популяции.

Согласно данному описанию и примерам определенные аллели маркеров или гаплотипы (например, маркеры, на хромосомах 5p12 и 10q26, например, маркеры и гаплотипы, перечисленные в табл. 12-14, например маркеры rs4415084, rs10941679 и rs1219648 и маркеры в неравновесии по сцеплению с ними) ассоциированы с раком молочной железы. В одном воплощении аллель маркера или гаплотип обуславливает существенный риск или предрасположенность к раку молочной железы. В другом воплощении изобретение касается способа диагностики предрасположенности к раку молочной железы у человеческого индивида, способ включает определение наличия или отсутствия по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфного маркера в образце нуклеиновой кислоты, взятом у индивида, или массиве данных генотипа, полученном для индивида, где по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из группы, состоящей из полиморфных маркеров, перечисленных в табл. 12-14, и маркеров в не-

равновесии по сцеплению с ними. В другом воплощении изобретение относится к способам диагностики предрасположенности к раку молочной железы у человеческого индивида путем скрининга по меньшей мере одного аллеля маркера или гаплотипа, перечисленных в табл. 12, 13 или 14, или маркеров в неравновесии по сцеплению с ними. В другом воплощении аллель маркера или гаплотип встречаются у лиц, имеющих рак молочной железы или предрасположенных к нему ("пораженных"), чаще по сравнению с частотой их встречаемости у здоровых лиц (в контроле, например, в популяционном контроле). В определенных воплощениях значимость ассоциации по меньшей мере одного аллеля маркера или гаплотипа характеризуется значением  $P < 0,05$ . В других воплощениях значимость ассоциации характеризуется меньшими значениями  $P$ , такими как  $< 0,01$ ,  $< 0,001$ ,  $< 0,0001$ ,  $< 0,00001$ ,  $< 0,000001$ ,  $< 0,0000001$  или  $< 0,00000001$ .

В данных воплощениях наличие по меньшей мере одного аллеля маркера или гаплотипа указывает на предрасположенность к раку молочной железы. Данные диагностические способы включают детекцию наличия или отсутствия по меньшей мере одного аллеля маркера или гаплотипа, ассоциированного с раком молочной железы. Гаплотипы по данному описанию включают комбинации аллелей по разным генетическим маркерам (например, ОНП, микросателлитам или другим генетическим вариантам). Детекция конкретных аллелей генетических маркеров, составляющих определенные гаплотипы, может выполняться при помощи разнообразных методов, описываемых здесь и/или известных в данной области техники. Например, генетические маркеры можно детектировать на уровне нуклеиновых кислот (например, с помощью прямого секвенирования нуклеотидов или с помощью других средств, известных специалистам) или на уровне аминокислот, если генетический маркер затрагивает кодирующую последовательность для белка, кодируемого нуклеиновой кислотой, ассоциированной с раком молочной железы (например, путем секвенирования белка или с помощью иммунологических тестов с применением антител, распознающих такой белок). Аллели маркеров или гаплотипы по данному изобретению соответствуют фрагментам последовательности геномной ДНК, ассоциированной с раком молочной железы. Такие фрагменты включают последовательность ДНК обсуждаемого полиморфного маркера или гаплотипа, но также могут включать сегменты ДНК в сильном НС (неравновесии по сцеплению) с маркером или гаплотипом. В одном воплощении такие сегменты включают сегменты в НС с маркером или гаплотипом (характеризуемому значениями  $r^2$  выше 0,1 и/или  $|D'| > 0,8$ ).

В одном воплощении диагностика предрасположенности к раку молочной железы может осуществляться с помощью методов гибридизации (см. *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel, F. et al., eds., John Wiley & Sons, включая все приложения). Биологический образец тестируемого субъекта или индивида ("тестируемый образец") геномной ДНК, РНК или кДНК получают у субъекта с подозрением на наличие, подверженность или предрасположенность к раку молочной железы ("тестируемого субъекта"). Субъект может быть взрослым, ребенком или плодом. Тестируемый образец может быть получен из любого источника, содержащего геномную ДНК, например образца крови, образца амниотической жидкости, образца цереброспинальной жидкости или образца ткани кожи, мышцы, буккальной слизи или конъюнктивы, плаценты, желудочно-кишечного тракта или других органов. Тестируемый образец ДНК из фетальных клеток или тканей может быть получен с помощью соответствующих способов, например, амниоцентеза или взятия образца хорнических ворсинок. Затем проводится тестирование образца ДНК, РНК или кДНК. Наличие конкретного аллеля маркера может быть обнаружено при помощи специфической гибридизации зонда нуклеиновой кислоты, специфического в отношении определенного аллеля. Наличие более одного аллеля специфического маркера или специфического гаплотипа может быть обнаружено с помощью нескольких последовательность-специфических зондов нуклеиновых кислот, каждый из которых специфичен в отношении конкретного аллеля. В одном воплощении гаплотип может быть идентифицирован с помощью единственного зонда нуклеиновой кислоты, специфичного в отношении определенного гаплотипа (т.е. специфически гибридизующегося с нитью ДНК, содержащей аллели определенных маркеров, характерных для гаплотипа). Зонд, специфичный в отношении последовательности, может быть предназначен для гибридизации с геномной ДНК, РНК или кДНК. "Зонд нуклеиновой кислоты" в данном описании может представлять собой зонд ДНК или зонд РНК, который гибридизуется с комплементарной последовательностью. Специалистам известно, как создать такой зонд, чтобы гибридизация, специфичная в отношении последовательности, имела место только при наличии конкретного аллеля в геномной последовательности из тестируемого образца. Изобретение может также осуществляться на практике с применением любого удобного способа генотипирования, включая коммерчески доступные технологии и способы генотипирования определенных полиморфных маркеров.

Для диагностики предрасположенности к раку молочной железы гибридизованный образец может быть получен при инкубации тестируемого образца, содержащего нуклеиновую кислоту, ассоциированную с раком молочной железы, например образца геномной ДНК, по меньшей мере с одним зондом нуклеиновой кислоты. Нелимитирующим примером зонда для детекции мРНК или геномной ДНК является меченый зонд нуклеиновой кислоты, способный гибридизоваться с описанными здесь последовательностями мРНК или геномной ДНК. Зонд нуклеиновой кислоты может быть, например, целой молекулой нуклеиновой кислоты или ее частью, например олигонуклеотидом с длиной по меньшей мере 15, 30, 50, 100, 250 или 500 нуклеотидов, достаточной для специфической гибридизации с соответствующей мРНК

или геномной ДНК в строгих условиях. Например, зонд нуклеиновой кислоты может включать нуклеотидную последовательность, содержащую маркеры, приведенные в табл. 12-14 (SEQ ID NO:1-237) или нуклеотидную последовательность, содержащую гены FGF10, MRPS30, HCN1 или FGFR2 или их фрагменты, согласно данному описанию, возможно, включая по меньшей мере один аллель маркера по данному описанию или по меньшей мере один гаплотип по данному описанию, или зонд может быть комплементарной последовательностью к такой последовательности. В определенном воплощении зонд нуклеиновой кислоты представляет собой часть нуклеотидной последовательности, содержащей маркеры, перечисленные в любой из табл. 12-14 (SEQ ID NO:1-237), или нуклеотидной последовательности, содержащей гены FGF10, MRPS30, HCN1 и FGFR2 или их фрагменты, согласно данному описанию, возможно включая по меньшей мере один аллель маркера по данному описанию или по меньшей мере один аллель полиморфного маркера или гаплотипа, содержащего по меньшей мере один полиморфный маркер по данному описанию, или зонд может быть комплементарной последовательностью к такой последовательности. Здесь описываются и другие зонды, подходящие для применения в диагностических тестах по изобретению. Гибридизация может проводиться с помощью способов, хорошо известным специалистам (см., например, *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel, F. et al., eds., John Wiley & Sons, включая все приложения). В одном воплощении гибридизация означает специфическую гибридизацию, т.е. гибридизацию без несовпадений (точную гибридизацию). В одном воплощении условия гибридизации при специфической гибридизации являются строгими.

Специфическая гибридизация, если она имеет место, определяется с помощью стандартных методов. Если специфическая гибридизация происходит между зондом нуклеиновой кислоты и нуклеиновой кислотой в тестируемом образце, значит образец содержит аллель, комплементарный нуклеотиду, присутствующему в зонде нуклеиновой кислоты. Процесс можно повторить для любых маркеров по данному изобретению или маркеров, составляющих гаплотип по данному изобретению, или несколько зондов можно использовать параллельно для детекции аллелей более чем одного маркера одновременно. Возможно также создать единый зонд, содержащий аллели более чем одного маркера определенного гаплотипа (например, зонд, содержащий аллели, комплементарные к 2, 3, 4, 5 или всем маркерам, составляющим конкретный гаплотип). Детектирование конкретных маркеров гаплотипа в образце указывает на то, что источник, у которого был взят образец, имеет конкретный гаплотип (например, гаплотип) и таким образом является подверженным раку молочной железы.

В одном предпочтительном воплощении способ, в котором применяется детектирующий олигонуклеотидный зонд, включающий флуоресцентный компонент или группу на своем 3' конце и гаситель на своем 5' конце, и усиливающий олигонуклеотид, применяется согласно описанию у Kutyaev et al. (*Nucleic Acid Res.* 34:e128 (2006)). Флуоресцентным компонентом может служить Gig Harbor Green или Yakima Yellow, или другой подходящий, флуоресцентный компонент. Детектирующий зонд создается для гибридизации с короткой нуклеотидной последовательностью, содержащей однонуклеотидный полиморфизм, подлежащий определению. Предпочтительно однонуклеотидный полиморфизм находится в любом положении от концевого остатка до -6 остатка с 3' конца детектирующего зонда. Усилитель представляет собой короткий олигонуклеотидный зонд, который гибридизуется с ДНК-матрицей в 3' положении относительно детектирующего зонда. Зонды создаются таким образом, что когда детектирующий зонд и усиливающий нуклеотидный зонд, оба, связаны с матрицей, между ними существует однонуклеотидный пробел. Этот пробел приводит к появлению искусственного сайта в виде остатка дезоксирибозы, лишённого азотистого основания, распознаваемого эндонуклеазой, например эндонуклеазой IV. Фермент отщепляет краситель от полностью комплементарного детектирующего зонда, но не может расщепить детектирующий зонд, содержащий несовпадение. Таким образом, путем измерения флуоресценции высвобожденного флуоресцентного компонента может проводиться оценка наличия конкретного аллеля, определяемого нуклеотидной последовательностью детектирующего зонда.

Детектирующий зонд может быть любого подходящего размера, хотя предпочтительно зонды бывают относительно короткими. В одном воплощении зонд имеет длину 5-100 нуклеотидов. В другом воплощении зонд имеет длину 10-50 нуклеотидов, а в другом воплощении зонд имеет длину 12-30 нуклеотидов. Другие размеры зондов также возможны и находятся в рамках компетенции специалиста в данной области.

В предпочтительном воплощении ДНК-матрица, содержащая однонуклеотидный полиморфизм, перед детекцией амплифицируется в ходе полимеразной цепной реакции (ПЦР). В таком воплощении амплифицируемая ДНК служит матрицей для детектирующего зонда и усиливающего зонда.

Определенные воплощения детектирующего зонда, усиливающего зонда и/или праймеров, используемых для амплификации матрицы в ПЦР, включают применение модифицированных оснований, включая модифицированные А и модифицированные Г. Применение модифицированных оснований может использоваться для подгонки температур плавления нуклеотидной молекулы (зонда и/или праймера) и ДНК-матрицы, например, для повышения температуры плавления в участках с низким процентным содержанием оснований Г или С, в которых могут применяться модифицированные А, со способностью формировать три водородные связи со своими комплементарными Т, или для понижения температуры плавления в участках с высоким процентным содержанием оснований Г или С, например, при при-

менении модифицированных оснований G, формирующих только две водородные связи с комплементарными им основаниями C в двунитевой молекуле ДНК. В предпочтительном воплощении модифицированные основания применяются для создания детектирующего нуклеотидного зонда. Любое модифицированное основание, известное специалистам, может быть выбрано в этих методах, и выбор подходящих оснований находится в рамках компетенции специалиста и основывается на приведенных здесь сведениях и имеющихся в распоряжении специалиста основаниях, доступных из коммерческих источников.

Кроме того, в описываемых здесь гибридизационных методах в дополнение к зонду нуклеиновой кислоты или вместо него можно использовать зонд пептидной нуклеиновой кислоты (ПНК). ПНК представляет собой ДНК, имитирующую наличие пептидоподобного неорганического скелета, например, единиц N-(2-аминоэтил)глицина с органическими основаниями (A, G, C, T или U), присоединенных к атому азота глицина через метиленовый карбонильный линкер (см., например, Nielsen, P., et al., *Bioconjug. Chem.* 5:3-7 (1994)). Зонд ПНК может быть специально сконструирован для специфической гибридизации в образце с молекулой, предположительно содержащей одну или более аллелей маркера или гаплотипа, ассоциированных с раком молочной железы. Таким образом, гибридизация зонда ПНК будет диагностичной в отношении рака молочной железы или предрасположенности к раку молочной железы.

В одном воплощении изобретения у субъекта берется тестируемый образец, содержащий геномную ДНК, и для амплификации фрагмента, содержащего один или более маркеров или гаплотипов по данному изобретению применяется полимеразная цепная реакция (ПЦР). Согласно данному описанию идентификация конкретного аллеля маркера или гаплотипа, ассоциированного с раком молочной железы, может проводиться с помощью разнообразных методов (например, анализа последовательности, анализа с помощью рестрикционного расщепления, специфической гибридизации, анализа конформационного полиморфизма однонитевой ДНК (от англ. Single Stranded Conformation Polymorphism, SSCP), электрофоретического анализа и т.д. В другом воплощении диагностика выполняется путем анализа экспрессии с помощью количественной ПЦР (в кинетическом термоциклере). Для такой методики, например, могут применяться коммерчески доступные технологии, такие как TaqMan® (Applied Biosystems, Foster City, CA). Данная методика позволяет оценить наличие изменения в экспрессии или составе полипептида или варианта (вариантов) сплайсинга, кодируемых нуклеиновой кислотой, ассоциированной с раком молочной железы. Кроме того, экспрессия варианта (вариантов) может определяться как физическое или функциональное отличие.

В другом способе по изобретению для детектирования определенного аллеля может применяться рестрикционный анализ, в том случае, если аллель обуславливает образование или исчезновение рестрикционного сайта референсной последовательности. Может быть проведен анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов (от англ. Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP), например, согласно описанию в *Current Protocols in Molecular Biology*, supra. Профиль расщепления соответствующего фрагмента ДНК указывает на присутствие или отсутствие конкретного аллеля в образце.

Анализ последовательности может также применяться для детекции определенных аллелей или гаплотипов, ассоциированных с раком молочной железы (например, полиморфных маркеров по табл. 12-14 (SEQ ID NO:1-237) и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними). Так, в одном воплощении определение наличия или отсутствия конкретных аллелей маркеров или гаплотипов включает анализ последовательности тестируемого образца ДНК или РНК, полученного у субъекта или индивида. Для амплификации части нуклеиновой кислоты, ассоциированной с раком молочной железы, может применяться ПЦР или другой соответствующий метод, а наличие определенного аллеля затем может определяться непосредственно путем секвенирования полиморфного сайта (или множества полиморфных сайтов в гаплотипе) геномной ДНК в образце.

Аллель-специфические олигонуклеотиды могут также применяться для детекции наличия конкретного аллеля нуклеиновой кислоты, ассоциированной с раком молочной железы (например, полиморфных маркеров по табл. 12-14 и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними), с помощью дот-блот гибридизации амплифицированных олигонуклеотидов с аллель-специфическими олигонуклеотидными зондами (от англ. Allele-Specific Oligonucleotide, ASO) (см., например, Saiki, R. et al., *Nature*, 324:163-166 (1986)). "Аллель-специфический олигонуклеотид" (также обозначаемый здесь как "аллель-специфический олигонуклеотидный зонд") представляет собой олигонуклеотид, состоящий приблизительно из 10-50 пар оснований или приблизительно из 15-30 пар оснований, который специфически гибридизуется с нуклеиновой кислотой, ассоциированной с раком молочной железы, содержащей определенный аллель полиморфного сайта (например, маркер или гаплотип согласно данному описанию). Аллель-специфический олигонуклеотидный зонд, специфичный к одной конкретной нуклеиновой кислоте, ассоциированной с раком молочной железы, или более, может быть создан с применением стандартных способов (см., например, *Current Protocols in Molecular Biology*, supra). Для амплификации желаемого участка может использоваться ПЦР. Можно провести дот-блоттинг ДНК, содержащей амплифицированный участок, с помощью стандартных методов (см., например, *Current Protocols in Molecular Biology*, supra), и проинкубировать блот с олигонуклеотидным зондом. Затем можно определить наличие специфической гибридизации зонда с амплифицированным участком. Специфическая гибридизация аллель-специфического олигонуклеотидного зонда с ДНК субъекта указывает на наличие определенного аллеля полиморфного

сайта, ассоциированного с раком молочной железы (см., например, Gibbs, R. et al., *Nucleic Acids Res.*, 17:2437-2448 (1989) and WO 93/22456).

С добавлением таких аналогов, как закрытые нуклеиновые кислоты (от англ. Locked Nucleic Acids, LNAs), размер праймеров и зондов может быть уменьшен всего до 8 оснований. LNAs являются новым классом бициклических аналогов ДНК, в которых 2' и 4' положения фуранозного кольца связаны через О-метиленовые (окси-LNA), S-метиленовые (тио-LNA) или amino-метиленовые (амино-LNA) группировки. Общим для всех этих вариантов LNA является аффинность к комплементарным нуклеиновым кислотам, которая является наиболее высокой среди всех известных аналогов ДНК. Например, было показано, что определенные нонамеры окси-LNA имеют температуры плавления ( $T_m$ ) 64 и 74°C будучи в комплексе соответственно с комплементарной ДНК или РНК, в противоположность 28°C для ДНК и РНК в случае соответствующего нонамера ДНК. Существенное повышение  $T_m$  также происходит, когда мономеры LNA используются в комбинации с мономерами стандартной ДНК или РНК.  $T_m$  для праймеров и зондов может быть существенно повышена в зависимости от того, куда включаются мономеры LNA (например, на 3' конце, на 5' конце или в середине).

В другом воплощении матрицы олигонуклеотидных зондов, комплементарных к целевым сегментам последовательности нуклеиновой кислоты субъекта, могут применяться для идентификации полиморфизмов в нуклеиновой кислоте, ассоциированной с раком молочной железы (например, полиморфных маркеров по табл. 12-14 (SEQ ID NO:1-237) и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними). Например, могут быть использованы нуклеотидные матрицы. Олигонуклеотидные матрицы обычно содержат множество различных олигонуклеотидных зондов, связанных с поверхностью субстрата в разных известных положениях. Такие олигонуклеотидные матрицы, также обозначаемые как "Genechips™," широко описаны в данной области техники (см., например, US Patent № 5143854, PCT Patent Publication № WO 90/15070 и 92/10092). Эти матрицы обычно производятся с помощью механических методов синтеза или методов синтеза с использованием светового потока, включающих сочетание фотолитографических методов и методов твердофазного синтеза олигонуклеотидов, или с помощью других методов, известных специалистам (см., например, Bier, F.F., et al. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 109:433-53 (2008); Hoheisel, J.D., *Nat Rev Genet* 7:200-10 (2006); Fan, J.B., et al. *Methods Enzymol* 410:57-73 (2006); Raquoussis, J. & Elvidge, G., *Expert Rev Mol Diagn* 6:145-52 (2006); Mockler, T.C., et al. *Genomics* 85:1-15 (2005), и цитируемые в них ссылки, описания каждой из которых включены сюда во всей их полноте путем ссылок). Дополнительные описания создания и применения олигонуклеотидных матриц для выявления полиморфизмов могут быть найдены, например, в US 6858394, US 6429027, US 5445934, US 5700637, US 5744305, US 5945334, US 6054270, US 6300063, US 6733977, US 7364858, EP 619321 и EP 373203, описания которых включены сюда во всей их полноте путем ссылок.

Для детекции конкретного аллеля полиморфного сайта, ассоциированного с раком молочной железы, могут применяться другие методы анализа нуклеиновых кислот, доступные специалистам. Репрезентативные методы включают, например, прямое секвенирование вручную (Church and Gilbert, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 1991-1995 (1988); Sanger, F., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 74:5463-5467 (1977); Beavis, et al., US Patent № 5288644); автоматизированное секвенирование с использованием флуоресценции; анализ конформационного полиморфизма одностандетной ДНК (single stranded conformation polymorphism assays, SSCP); электрофорез в денатурирующем геле с фиксацией GC (clamped denaturing gel electrophoresis, CDGE); электрофорез в градиентном денатурирующем геле (denaturing gradient gel electrophoresis, DGGE) (Sheffield, V., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86:232-236 (1989)), анализ по сдвигу электрофоретической подвижности (mobility shift analysis) (Orita, M., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86:2766-2770 (1989)), рестрикционный анализ (Flavell, R., et al., *Cell*, 15:25-41 (1978); Geever, R., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78:5081-5085 (1981)); гетеродуплексный анализ; химическое расщепление некомплементарных сайтов (chemical mismatch cleavage, CMC) (Cotton, R., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:4397-4401 (1985)); анализ с помощью защиты от рибонуклеазы (RNase protection assays) (Myers, R., et al., *Science*, 230:1242-1246 (1985); применение полипептидов, распознающих нуклеотидные несовпадения, таких как белок *E. coli* mutS; и аллель-специфическую ПЦР.

В другом воплощении изобретения диагностика рака молочной железы или предрасположенности к раку молочной железы может проводиться при изучении экспрессии и/или состава полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой, ассоциированной с раком молочной железы в тех случаях, когда генетический маркер (маркеры) или гаплотип (гаплотипы) по данному изобретению приводят к изменению состава или экспрессии полипептида. Так, диагностика предрасположенности к раку молочной железы может проводиться при изучении экспрессии и/или состава одного из указанных полипептидов или другого полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой, ассоциированной с раком молочной железы в тех случаях, когда генетический маркер или гаплотип по данному изобретению приводит к изменению состава или экспрессии полипептида (например, одного или более из генов FGF10, MRPS30, HCN1 и FGFR2). Гаплотипы и маркеры по данному изобретению, ассоциированные с раком молочной железы, могут оказывать эффект на один или более из этих близкорасположенных генов. Возможный механизм влияния на эти гены включает, например, влияние на транскрипцию, влияние на сплайсинг РНК, изменения в относительном количестве форм альтернативного сплайсинга мРНК, влияние на стабильность

РНК, влияние на транспорт из ядра в цитоплазму и влияние на эффективность и точность трансляции.

Так, в другом воплощении варианты (маркеры или гаплотипы) по изобретению, ассоциированные с раком молочной железы, влияют на экспрессию близкорасположенного гена. Известно, что регуляторные элементы, влияющие на экспрессию генов, могут располагаться за десятки и даже сотни килобаз от участка промотора гена. Оценивая наличие или отсутствие по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфного маркера по данному изобретению, возможно оценить уровень экспрессии таких близкорасположенных генов. Предполагается, что детекция маркеров или гаплотипов по данному изобретению может применяться для оценки экспрессии одного или более генов FGF10, MRPS30, HCN1 и FGFR2.

Для определения уровня экспрессии белков могут применяться различные методы, включая иммуноферментный анализ, Вестерн-блоттинг, иммунопреципитацию и иммунофлуоресценцию. Тестируемый образец субъекта оценивается на наличие изменения в экспрессии и/или изменения в составе полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой, ассоциированной с раком молочной железы. Изменения в экспрессии полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой, ассоциированной с раком молочной железы, могут, например, представлять собой изменения в количестве экспрессируемого полипептида (т.е. количество продуцируемого полипептида). Изменения в составе полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой, ассоциированной с раком молочной железы, представляют собой качественные изменения в экспрессии полипептида (например, экспрессия мутантного полипептида или другого сплайсингового варианта). В одном воплощении диагностика предрасположенности к раку молочной железы производится путем детекции определенного сплайсингового варианта, кодируемого нуклеиновой кислотой, ассоциированной с раком молочной железы, или определенного профиля сплайсинговых вариантов (например, нуклеиновыми кислотами, кодирующими гены FGF10, MRPS30 и HCN1).

Могут иметь место оба вида таких нарушений (количественные и качественные). "Изменение" в экспрессии или составе полипептида по данному описанию относится к изменению экспрессии или состава тестируемого образца, по сравнению с экспрессией или составом полипептида в контрольном образце. Контрольным образцом является образец, соответствующий тестируемому образцу (например, происходит из того же типа клеток), и забирается у субъекта, который не поражен или который не подвержен раку молочной железы. В одном воплощении контрольный образец берется у субъекта, который не имеет аллеля маркера или гаплотипа по данному описанию. Также, наличие одного или более различных вариантов сплайсинга в тестируемом образце или присутствие значительно различающегося количества разных вариантов сплайсинга в тестируемом образце по сравнению с контрольным образцом может указывать на предрасположенность к раку молочной железы. Изменения экспрессии или состава полипептида в тестируемом образце по сравнению с контрольным образцом может указывать на наличие определенного аллеля в случае, когда аллель приводит к изменению сайта сплайсинга относительно референсного в контрольном образце. Специалистам известны и могут применяться различные способы изучения экспрессии или состава полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой, включая спектроскопию, колориметрию, электрофорез, изoeлектрическое фокусирование и иммунологические методы (например, David et al., US Pat. № 4376110), такие как иммуноблоттинг (см., например, Current Protocols in Molecular Biology, в частности глава 10, supra).

Например, в одном воплощении может использоваться антитело (например, антитело с детектируемой меткой), способное связываться с полипептидом, кодируемым нуклеиновой кислотой, ассоциированной с раком молочной железы. Антитела могут быть поликлональными или моноклональными. Может использоваться интактное антитело или его фрагмент (например, Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>). Термин "меченое" в отношении зонда или антитела применяется для обозначения прямого мечения зонда путем сшивания (т.е. физического связывания) детектируемого вещества с зондом или антителом, а также непрямого мечения зонда или антитела по его способности реагировать с другим реагентом, меченным напрямую. Примеры непрямого мечения включают детекцию первичного антитела с помощью меченого вторичного антитела (например, вторичное антитело с флуоресцентной меткой) и концевое мечение ДНК-зонда биотином, что позволяет его детектировать флуоресцентно-меченым стрептавидином.

В одном воплощении данного способа уровень или количество полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой, ассоциированной с раком молочной железы (например, FGF10, MRPS30 и HCN1) в тестируемом образце сравнивается с уровнем или количеством полипептида в контрольном образце. Количество или уровень полипептида в контрольном образце, которое выше или ниже уровня или количества полипептида в контрольном образце настолько, что различие статистически достоверно, указывает на изменение экспрессии полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой, и является диагностическим в отношении конкретного аллеля или гаплотипа, ответственного за различие в экспрессии. В альтернативном варианте состав полипептида в тестируемом образце сравнивается с составом полипептида в контрольном образце. В другом воплощении могут оцениваться как уровень или количество, так и состав полипептида в тестируемом образце и в контрольном образце.

В другом воплощении диагностика предрасположенности к раку молочной железы проводится по детектированию по меньшей мере одного маркера или гаплотипа по данному изобретению (например, ассоциированных аллелей маркеров и гаплотипов, перечисленных в табл. 12-14 (SEQ ID NO:1-237) и

маркеров в неравновесии по сцеплению с ними) в сочетании с дополнительным исследованием белков, РНК или ДНК. Способы по изобретению могут также использоваться в сочетании с анализом семейного анамнеза субъекта и факторов риска (например, факторов риска внешней среды, факторов риска образа жизни).

#### Наборы.

Наборы, применяемые в способах по изобретению, включают компоненты, применяемые в любых описываемых здесь способах, включая, например, праймеры для амплификации нуклеиновых кислот, гибридизационные зонды, рестрикционные ферменты (например, для анализа RFLP), аллель-специфические олигонуклеотиды, антитела, связывающиеся с измененными полипептидами, кодируемыми нуклеиновой кислотой по изобретению согласно данному описанию (например, сегментом генома, содержащим по меньшей мере один полиморфный маркер и/или гаплотип по данному изобретению) или с неизменным (нативным) полипептидом, кодируемым нуклеиновой кислотой по изобретению согласно данному описанию, средства для амплификации нуклеиновой кислоты, ассоциированной с раком молочной железы, средства для анализа нуклеотидной последовательности нуклеиновой кислоты, ассоциированной с раком молочной железы, средства для анализа аминокислотной последовательности полипептида, кодируемого нуклеиновой кислотой, ассоциированной с раком молочной железы и т.д. Наборы могут, например, содержать необходимые буферы, праймеры нуклеиновых кислот для амплификации нуклеиновых кислот по изобретению (например, одного или более полиморфных маркеров по данному описанию) и реагенты для аллель-специфической детекции амплифицируемых фрагментов с применением таких праймеров и необходимых ферментов (например, ДНК-полимеразы). Кроме того, наборы могут иметь реагенты для тестов, для применения в сочетании со способами по данному изобретению, например, реагенты для применения в тестах для диагностики рака молочной железы.

В одном воплощении изобретение представляет собой набор для тестирования образца, взятого у субъекта, для детекции наличия у субъекта рака молочной железы или предрасположенности к раку молочной железы, когда набор включает реагенты, необходимые для избирательного детектирования по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфизма по данному изобретению в геноме индивида. В конкретном воплощении реагенты включают по меньшей мере один примыкающий олигонуклеотид, гибридизующийся с фрагментом в геноме индивида, содержащим по меньшей мере один полиморфизм по данному изобретению. В другом воплощении реагенты включают по меньшей мере одну пару олигонуклеотидов, гибридизующихся с противоположными нитями сегмента генома, полученного у субъекта, когда каждая пара олигонуклеотидных праймеров создана для селективной амплификации фрагмента генома индивида, содержащего по меньшей мере один полиморфизм, когда полиморфизм выбран из группы, состоящей из полиморфизмов, перечисленных в табл. 12-14 (SEQ ID NO:1-237) и полиморфных маркеров в неравновесии по сцеплению с ними. В другом воплощении фрагмент имеет длину по меньшей мере 20 пар оснований. Такие олигонуклеотиды или нуклеиновые кислоты (например, олигонуклеотидные праймеры) могут быть созданы с применением части последовательностей нуклеиновых кислот, фланкирующих полиморфизмы (например, ОНП или микросателлиты), указывающие на рак молочной железы. В другом воплощении набор включает одну или более меченых нуклеиновых кислот, пригодных для аллель-специфической детекции одного или более определенных полиморфных маркеров или гаплотипов, ассоциированных с раком молочной железы, реагентами для детекции метки. Подходящие метки включают, например, радиоизотоп, флуоресцентную метку, ферментную метку, метку в виде кофактора фермента, магнитную метку, спин-метку, эпитоп-метку.

В конкретных воплощениях полиморфный маркер или гаплотип, подлежащий определению реагентами по набору, включает один или более маркеров, два или более маркеров, три или более маркеров, четыре или более маркеров или пять или более маркеров, выбранных из группы, состоящей из маркеров по табл. 12-14. В другом воплощении маркер, подлежащий определению, выбран из маркеров rs10941679, rs7703618, rs4415084, rs2067980, rs10035564, rs11743392, rs7716600 и rs1219648. В другом воплощении маркер или гаплотип, подлежащий определению, включает по меньшей мере один маркер из группы маркеров в сильном неравновесии по сцеплению, которое описывается значениями  $r^2$  выше 0,2, по меньшей мере с одной из групп маркеров, состоящей из маркеров, приведенных в табл. 12-14. В другом воплощении маркер или гаплотип, подлежащий определению, включает по меньшей мере один маркер, выбранный из группы маркеров, состоящей из маркеров rs10941679, rs7703618, rs4415084, rs2067980, rs10035564, rs11743392, rs7716600 и rs1219648 и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними.

В одном предпочтительном воплощении набор для детекции маркеров по изобретению включает детектирующий олигонуклеотидный зонд, гибридизующийся с сегментом ДНК-матрицы, содержащей ОНП полиморфизм, подлежащий детекции, усиливающий олигонуклеотидный зонд и эндонуклеазу. Детектирующий олигонуклеотидный зонд включает флуоресцентный компонент или группу на своем 3' конце и гаситель на своем 5' конце, и усиливающий олигонуклеотид, применяется согласно описанию у Kutyaavin et al. (Nucleic Acid Res. 34:e128 (2006)). Флуоресцентным компонентом может служить Gig Harbor Green или Yakima Yellow либо другой подходящий флуоресцентный компонент. Детектирующий зонд создается для гибридизации с короткой нуклеотидной последовательностью, содержащей одонук-

леотидный полиморфизм, подлежащий определению. Предпочтительно однонуклеотидный полиморфизм находится в любом положении от концевой остатка до -6 остатка с 3' конца детектирующего зонда. Усилитель представляет собой короткий олигонуклеотидный зонд, который гибридизуется с ДНК-матрицей в 3' положении относительно детектирующего зонда. Зонды создаются таким образом, что когда детектирующий зонд и усиливающий нуклеотидный зонд, оба, связаны с матрицей, между ними существует однонуклеотидный пробел. Этот пробел приводит к появлению искусственного сайта в виде остатка дезоксирибозы, лишённого азотистого основания, распознаваемого эндонуклеазой, например эндонуклеазой IV. Фермент отщепляет краситель от полностью комплементарного детектирующего зонда, но не может расщепить детектирующий зонд, содержащий несовпадение. Таким образом, путем измерения флуоресценции высвобожденного флуоресцентного компонента может проводиться оценка наличия конкретного аллеля, определяемого нуклеотидной последовательностью детектирующего зонда.

Детектирующий зонд может быть любого подходящего размера, хотя предпочтительно зонды бывают относительно короткими. В одном воплощении зонд имеет длину 5-100 нуклеотидов. В другом воплощении зонд имеет длину 10-50 нуклеотидов, а в другом воплощении зонд имеет длину 12-30 нуклеотидов. Другие размеры зондов также возможны и находятся в рамках компетенции специалиста в данной области.

В предпочтительном воплощении ДНК-матрица, содержащая однонуклеотидный полиморфизм, перед детекцией амплифицируется в ходе полимеразной цепной реакции (ПЦР), и праймеры для такой амплификации входят в состав набора реагентов. В таком воплощении амплифицируемая ДНК служит матрицей для детектирующего зонда и усиливающего зонда.

Определенные воплощения детектирующего зонда, усиливающего зонда, и/или праймеров, используемых для амплификации матрицы в ПЦР, включают применение модифицированных оснований, включая модифицированные А и модифицированные G. Применение модифицированных оснований может использоваться для подгонки температур плавления нуклеотидной молекулы (зонда и/или праймера) и ДНК-матрицы, например для повышения температуры плавления в участках с низким процентным содержанием оснований G или C, в которых могут применяться модифицированные А, со способностью формировать три водородные связи со своими комплементарными Т, или для понижения температуры плавления в участках с высоким процентным содержанием оснований G или C, например, при применении модифицированных оснований G, формирующих только две водородные связи с комплементарными им основаниями C в двунитевой молекуле ДНК. В предпочтительном воплощении модифицированные основания применяются для создания детектирующего нуклеотидного зонда. Любое модифицированное основание, известное специалистам, может быть выбрано в этих методах, и выбор подходящих оснований находится в рамках компетенции специалиста и основывается на приведенных здесь сведениях и имеющихся в распоряжении специалиста основаниях, доступных из коммерческих источников.

В одном из таких воплощений наличие маркера или гаплотипа указывает на предрасположенность (повышенную предрасположенность или пониженную предрасположенность) к раку молочной железы. В другом воплощении наличие маркера или гаплотипа указывает на ответ на терапевтический агент, применяемый при раке молочной железы. В другом воплощении наличие маркера или гаплотипа указывает на прогноз рака молочной железы. В еще одном воплощении наличие маркера или гаплотипа указывает на успешность лечения рака молочной железы. Такое лечение может включать хирургическое вмешательство, медикаментозную терапию или другие способы (например, изменение образа жизни).

Терапевтические агенты.

Варианты по данному изобретению (например, маркеры и/или гаплотипы по изобретению, например, маркеры, перечисленные в табл. 12-14, например, rs4415084, rs10941679, rs1219648) могут применяться для идентификации новых терапевтических мишеней при раке молочной железы. Например, гены, содержащие варианты или находящиеся в неравновесии по сцеплению с вариантами (маркерами и/или гаплотипами), ассоциированными с раком молочной железы, или их продукты, например один или более из генов FGF10, MRPS30, HCN1 и FGFR2, или их продукты, а также гены или их продукты, прямо или косвенно регулируемые этими вариантами генов или их продуктами, или взаимодействующие с ними, могут быть мишенями для разработки терапевтических агентов для лечения рака молочной железы, или предупреждения или замедления развития симптомов, ассоциированных с раком молочной железы. Терапевтические агенты могут включать одну или более молекул, например малых молекул, не относящихся к белкам и нуклеиновым кислотам, белков, пептидов, белковых фрагментов, нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), ПНК (пептидных нуклеиновых кислот) или их производных или миметиков, способных модулировать функцию и/или уровень генов-мишеней или их генных продуктов.

Нуклеиновые кислоты и/или варианты по изобретению, нуклеиновые кислоты, содержащие один или более вариантов по изобретению (например, нуклеиновые кислоты, имеющие последовательность, приведенную в любой из SEQ ID NO:1-237, или их фрагменты) или нуклеиновые кислоты, содержащие комплементарную им последовательность, могут применяться как анти-сенс конструкции для контроля экспрессии генов в клетках, тканях или органах. Методики, связанные с техникой анти-сенс, хорошо известны специалистам и их описание и обзор приводятся в *Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications*, Crooke, ed., Marcel Dekker Inc., New York (2001). В общем, анти-сенс молекулы нуклеино-

вых кислот создаются комплементарными к участку мРНК, экспрессируемой геном, так что анти-сенса молекула гибридизуется с мРНК и таким образом блокирует трансляцию белка мРНК. Специалистам известно несколько классов анти-сенса олигонуклеотидов, включая расщепляющие и блокирующие.

Первые связываются с сайтами-мишенями РНК, активируют внутриклеточные нуклеазы (например, РНКазу H или РНКазу L), которые расщепляют РНК-мишень. Блокаторы связываются с РНК-мишенью, ингибируют трансляцию белка путем стерического блокирования рибосом. Примерами блокаторов могут быть нуклеиновые кислоты, морфолиновые соединения, закрытые нуклеиновые кислоты и метилфосфонаты (Thompson, *Drug Discovery Today*, 7:912-917 (2002)). Анти-сенса олигонуклеотиды применяются непосредственно в качестве терапевтических агентов, а также применяются для определения и подтверждения функции гена, например, в экспериментах с нокаутом гена или нокдауном гена. Техника анти-сенса также описана Lavery et al., *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 6:561-569 (2003), Stephens et al., *Curr. Opin. Mol. Ther.* 5:118-122 (2003), Kurreck, *Eur. J. Biochem.* 270:1628-44 (2003), Dias et al., *Mol. Cancer Ther.* 1:347-55 (2002), Chen, *Methods Mol. Med.* 75:621-636 (2003), Wang et al., *Curr. Cancer Drug Targets* 1:177-96 (2001), and Bennett, *Antisense Nucleic Acid Drug. Dev.* 12:215-24 (2002).

Описываемые здесь варианты могут использоваться для выбора и создания анти-сенса реагентов, специфических для конкретных вариантов. Используя информацию об описываемых здесь вариантах, можно создать анти-сенса олигонуклеотиды или другие анти-сенса молекулы, специфически взаимодействующие с молекулами мРНК, содержащими один или более вариантов по данному изобретению. В этом случае экспрессия молекул мРНК, содержащих один или более вариантов по данному изобретению (маркеры и/или гаплотипы), может быть подавлена или блокирована. В одном воплощении анти-сенса молекулы созданы для специфического связывания определенной аллельной формы (т.е. одного или нескольких вариантов (аллелей и/или гаплотипов)) нуклеиновой кислоты-мишени, и, таким образом, подавления трансляции продукта, производимого этим определенным аллелем или гаплотипом, без связывания других или альтернативных вариантов в специфических полиморфных сайтах молекулы нуклеиновой кислоты-мишени.

Поскольку молекулы анти-сенса могут применяться для инактивации мРНК для ингибирования экспрессии генов и, следовательно, экспрессии белков, молекулы могут использоваться для лечения заболевания или нарушения, такого как рак молочной железы. Методика может включать расщепление с помощью рибозимов, содержащих нуклеотидные последовательности, комплементарные к одному или более участкам мРНК, что изменяет способность мРНК к трансляции. Такие участки мРНК включают, например, белок-кодирующие участки, в частности белок-кодирующие участки, соответствующие каталитической активности, сайтам связывания субстрата и/или лиганда, или другим функциональным доменам белка.

Феномен РНК интерференции (RNAi) активно изучался на протяжении последних 10 лет с момента его первоначального открытия у *C. elegans* (Fire et al., *Nature* 391:806-11 (1998)), и в последние годы активно обсуждалось его возможное применение в лечении заболеваний человека (см. обзор Kim & Rossi, *Nature Rev. Genet.* 8:173-204 (2007)). РНК интерференция (RNAi), также обозначаемая сайленсингом генов, основана на применении двуниевых молекул РНК (dsRNA) для выключения определенных генов. В клетке молекулы цитоплазматической двуниевой РНК (dsRNA) подвергаются процессингу клеточными комплексами в малые интерферирующие РНК (siRNA, от англ. small interfering RNA). siRNA направляют комплексы протеин-РНК к специфическим сайтам на мРНК-мишени, приводя к расщеплению мРНК (Thompson, *Drug Discovery Today*, 7:912-917 (2002)). Молекулы siRNA обычно бывают длиной 20, 21, 22 или 23 нуклеотида. Таким образом, один аспект изобретения касается изолированных молекул нуклеиновых кислот и применения этих молекул для РНК интерференции, т.е. в качестве малых интерферирующих молекул РНК (siRNA). В одном воплощении изолированные молекулы нуклеиновых кислот имеют размер 18-26 нуклеотидов, предпочтительно 19-25 нуклеотидов, более предпочтительно 20-24 нуклеотида и более предпочтительно 21, 22 или 23 нуклеотида.

Другой путь RNAi-опосредованного подавления генов берет начало от эндогенно кодируемых первичных транскриптов микроРНК (primary microRNA, pri-miRNA), которые подвергаются процессингу в клетках и образуют предшественник miRNA (precursor, pre-miRNA). Эти молекулы miRNA транспортируются из ядра в цитоплазму, где они подвергаются процессингу и образуют зрелые молекулы miRNA (miRNA), которые управляют ингибированием процесса трансляции путем распознавания сайтов-мишеней в 3' нетранслируемых участках мРНК, и последующей деградацией мРНК Р-тельцами (см. обзор Kim & Rossi, *Nature Rev. Genet.* 8:173-204 (2007)).

Клинические применения RNAi включают получение искусственно синтезированных дуплексов siRNA, которые предпочтительно имеют размер 20-23 нуклеотидов и предпочтительно имеют выступающие 3' концы в 2 нуклеотида. Нокдаун экспрессии генов вызывают за счет создания последовательности, специфической к мРНК-мишени. Специалистам известно несколько коммерческих сайтов для оптимизации разработки и синтеза таких молекул.

Другие применения связаны с более длинными молекулами siRNA (обычно 25-30 нуклеотидов длиной предпочтительно около 27 нуклеотидов), а также малыми РНК, образующими шпильку (shairpin RNAs, shRNAs; обычно около 29 нуклеотидов длиной). Последние экспрессируются естественным

путем, что описано Amarzguioui et al. (FEBS Lett. 579:5974-81 (2005)). Химически синтезированные siRNAs и shRNAs являются субстратами для процессинга *in vivo* и в некоторых случаях обеспечивают более сильное подавление генов по сравнению с более короткими аналогами (Kim et al., Nature Biotechnol. 23:222-226 (2005); Siolas et al., Nature Biotechnol. 23:227-231 (2005)). Как правило, siRNAs обеспечивают транзиторное подавление экспрессии генов, поскольку их внутриклеточная концентрация снижается при последующих делениях клетки. Напротив, экспрессируемые shRNAs опосредуют длительно существующий и стабильный нокдаун транскриптов-мишеней, поскольку имеет место транскрипция shRNA (Marques et al., Nature Biotechnol. 23:559-565 (2006); Brummelkamp et al., Science 296: 550-553 (2002)).

Поскольку функционирование молекул RNAi, включая siRNA, miRNA и shRNA, является зависимым от последовательности, варианты по данному изобретению (например, маркеры или гаплотипы, приведенные в табл. 12-14) могут быть использованы для создания реагентов RNAi, распознающих определенные молекулы нуклеиновых кислот, содержащих определенные аллели и/или гаплотипы (например, аллели и/или гаплотипы по данному изобретению), при этом не распознающих молекулы нуклеиновых кислот, содержащих другие аллели или гаплотипы. Эти реагенты RNAi могут таким образом распознавать и разрушать молекулы нуклеиновых кислот-мишеней. Как и в случае реагентов анти-сенса, реагенты RNAi могут применяться в качестве терапевтических агентов (например, для выключения генов, ассоциированных с заболеванием или вариантов генов, ассоциированных с заболеванием), но могут также применяться для характеристики или подтверждения функции гена (например, в экспериментах с нокдауном или нокдауном генов).

Введение RNAi в клетку может осуществляться с помощью ряда методик, известных специалистам. Способы с применением невирусного внесения включают холестерин, стабилизированные микрочастицы, содержащие комплекс коротких интерференционных рибонуклеиновых кислот и липидов (SNALP, от англ. stable nucleic-acid-lipid particle), фрагменты тяжелых цепей антител (Fab), аптамеры и наночастицы. Способы вирусного внесения включают применение лентивирусов, аденовирусов и аденоассоциированных вирусов. Молекулы siRNA в некоторых воплощениях являются химически модифицированными для повышения их стабильности. Сюда входят модификации по положению 2' рибозы, включая 2'-О-метилпурины и 2'-флуоропиримидины, которые обеспечивают устойчивость к рибонуклеазной активности. Возможны и другие химические модификации и они известны специалистам.

Обзор информации по RNAi и возможностям направленного воздействия на специфические гены с помощью RNAi можно получить в следующих источниках: Kim & Rossi, Nat. Rev. Genet. 8:173-184 (2007), Chen & Rajewsky, Nat. Rev. Genet. 8:93-103 (2007), Reynolds, et al., Nat. Biotechnol. 22:326-330 (2004), Chi et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:6343-6346 (2003), Vickers et al., J. Biol. Chem. 278:7108-7118 (2003), Agami, Curr. Opin. Chem. Biol. 6:829-834 (2002), Lavery, et al., Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 6:561-569 (2003), Shi, Trends Genet. 19:9-12 (2003), Shuey et al., Drug Discov. Today 7:1040-46 (2002), McManus et al., Nat. Rev. Genet. 3:737-747 (2002), Xia et al., Nat. Biotechnol. 20:1006-10 (2002), Plasterk et al., curr. Opin. Genet. Dev. 10:562-7 (2000), Bosher et al., Nat. Cell Biol. 2:E31-6 (2000) и Hunter, Curr. Biol. 9:R440-442 (1999).

Генетический дефект, приводящий к повышенной предрасположенности или риску развития рака молочной железы, или дефект, вызывающий рак молочной железы, может подвергаться постоянной коррекции путем введения субъекту, являющемуся носителем дефекта, фрагмента нуклеиновой кислоты, несущей репарирующую последовательность, доставляющей нормальный нуклеотид (нуклеотиды), т.е. нуклеотид (нуклеотиды) дикого типа к участку генетического дефекта. Такая сайт-специфическая репарирующая последовательность может содержать олигонуклеотид РНК/ДНК, который способствует эндогенному исправлению повреждений геномной ДНК субъекта. Введение репарирующей последовательности может проводиться с применением соответствующего носителя, например, в комплексе с полиэтиленимином, в инкапсулированном в анионные липосомы виде, с помощью вирусного вектора, например аденовирусного вектора, или других фармацевтических композиций, пригодных для облегчения поступления внутрь клетки вводимой нуклеиновой кислоты. В этом случае генетический дефект может быть исправлен, поскольку химерные олигонуклеотиды запускают инкорпорирование нормальной последовательности в геном субъекта, приводя к экспрессии нормального генетического продукта (дикого типа). Замещение распространяется, таким образом обеспечивая постоянное исправление дефекта и облегчение симптомов, ассоциирующихся с заболеванием или состоянием.

Данное изобретение обеспечивает способы идентификации соединений или агентов, которые могут использоваться для лечения рака молочной железы. Так, варианты по изобретению могут применяться как мишени для поиска и/или разработки терапевтических агентов. В определенных воплощениях такие способы включают оценку способности агента или соединения модулировать активность и/или экспрессию нуклеиновой кислоты, включающей по меньшей мере один из вариантов (маркеров и/или гаплотипов) по данному изобретению, или продукт, кодируемый нуклеиновой кислотой. Они включают, например, один или более из генов FGF10, MRPS30, HCN1 и FGFR2 и их генные продукты. Это, в свою очередь, может быть использовано для поиска агентов или соединений, подавляющих или нарушающих нежелательную активность или экспрессию продукта, кодируемого нуклеиновой кислотой. Как известно

специалистам, тесты для проведения таких экспериментов могут проводиться в клеточных системах или бесклеточных системах. Клеточные системы включают клетки, которые естественным образом экспрессируют молекулы нуклеиновой кислоты, представляющей интерес, или рекомбинантные клетки, генетически модифицированные для экспрессии молекул конкретной требуемой нуклеиновой кислоты.

Экспрессия варианта гена у пациента может оцениваться по экспрессии вариант-содержащей последовательности нуклеиновой кислоты (например, гена, содержащего по меньшей мере один вариант по данному изобретению, который может транскрибироваться в РНК, содержащую по меньшей мере один вариант и, в свою очередь, транслироваться в белок), или по изменению экспрессии нормальной последовательности (дикого типа) нуклеиновой кислоты из-за влияния вариантов на уровень или профиль экспрессии нормальных транскриптов, например вариантов в регуляторных или контролируемых участках гена. Исследования экспрессии генов включают прямые исследования нуклеиновых кислот (мРНК), исследования уровня экспрессируемых белков, или исследования побочных продуктов, задействованных в пути, например в сигнальном пути. Кроме того, можно оценивать экспрессию генов, которая претерпевает положительную или отрицательную регуляцию в ответ на сигнальный путь. Одно воплощение включает оперативное связывание репортерного гена, например, люциферазы с регуляторным участком гена (генов), представляющего интерес.

Модуляторы экспрессии генов в одном воплощении могут идентифицироваться, при контактировании клетки с соединением или агентом-кандидатом, и определении экспрессии мРНК. Уровень экспрессии мРНК в присутствии соединения или агента-кандидата сравнивается с уровнем экспрессии в отсутствии соединения или агента. На основании такого сравнения можно идентифицировать кандидатные соединения или агенты для лечения рака молочной железы по их способности модулировать генетическую экспрессию варианта гена. Если экспрессия мРНК или кодируемого белка статистически достоверно выше в присутствии соединения или агента-кандидата, чем в его отсутствии, то соединение или агент-кандидат считаются стимуляторами или положительными регуляторами экспрессии нуклеиновой кислоты. Если экспрессия нуклеиновой кислоты или уровень белка статистически достоверно ниже в присутствии соединения или агента-кандидата, чем в его отсутствии, то соединение или агент-кандидат считаются ингибиторами или отрицательными регуляторами экспрессии нуклеиновой кислоты.

Изобретение также обеспечивает способы лечения с применением соединения, идентифицированного при скрининге лекарств (соединений и/или агентов) в качестве модулятора гена (т.е. стимулятора и/или ингибитора экспрессии гена).

Способы оценки вероятности ответа на терапевтические агенты, способы мониторинга хода лечения и способы лечения рака молочной железы.

Как известно, индивиды могут иметь различные ответы на определенное лечение (например, на терапевтический агент или способ лечения). Различия в ответах могут быть частично основаны на генетической детерминированности. Фармакогеномика занимается изучением того, как генетические вариации (например, варианты (маркеры и/или гаплотипы) по данному изобретению) влияют на ответ на лекарственные препараты, по причине изменения фармакокинетики и/или нарушения или изменения действия лекарственного препарата. Следовательно, в своей основе различия в ответах частично могут быть генетически детерминированы. Клинические исходы благодаря наличию генетических вариаций, оказывающих влияние на ответ на лекарства, могут выражаться в виде токсического эффекта препарата у некоторых индивидов (например, у носителей или лиц, не являющихся носителями генетических вариантов по данному изобретению) либо терапевтической неэффективности препарата. Следовательно, варианты по данному изобретению могут детерминировать характер воздействия терапевтического агента на организм или способ метаболизма терапевтического агента в организме.

Соответственно, в одном воплощении наличие определенного аллеля полиморфного сайта или гаплотипа указывает на различную степень ответа на определенный способ лечения. Это означает, что пациент с диагностированным раком молочной железы и являющийся носителем определенного аллеля полиморфного сайта или гаплотипа по данному изобретению (например, связанного с риском аллеля и/или гаплотипа по изобретению) будет отвечать лучше или хуже на определенное терапевтическое средство, лекарственный препарат и/или другое терапевтическое мероприятие, используемое для лечения заболевания. Таким образом, наличие или отсутствие аллеля маркера или гаплотипа может помочь в принятии решения, какое лечение нужно применить для пациента. Например, для впервые выявленного пациента можно оценить наличие маркера или гаплотипа по данному изобретению (например, по анализу ДНК, полученной из образца крови, согласно данному описанию). Если пациент позитивен в отношении аллеля маркера или гаплотипа (что означает наличие по меньшей мере одного определенного аллеля маркера или гаплотипа), то врач назначает один способ лечения (например, один определенный терапевтический агент или комбинацию терапевтических агентов), а если пациент негативен в отношении по меньшей мере одного аллеля маркера или гаплотипа, то может быть назначен другой курс лечения (который может подразумевать рекомендации вести мониторинг прогрессирования заболевания без начала незамедлительного лечения). Таким образом, статус носительства пациента может помочь в определении того, следует ли применять конкретный способ лечения. Ценность такого подхода заключается в возможности диагностировать заболевание на ранней стадии, выбрать наиболее подходящее лечение и дать

врачу информацию о прогнозе/агрессивности заболевания для выбора наиболее подходящего лечения.

Согласно следующему ниже описанию существующие в клинике варианты профилактики рака молочной железы в основном представляют собой хемотрепивную терапию (химиотерапию или гормональную терапию) и превентивную хирургию. Наиболее распространенными хемотрепивными агентами являются тамоксифен и ралоксифен; другие варианты включают другие селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) и ингибиторы ароматазы. Варианты лечения также включают радиотерапию, при которой часть пациентов испытывает неблагоприятные симптомы. Маркеры по изобретению согласно данному описанию могут применяться для оценки ответа на данные варианты лечения или для прогнозирования хода лечения при помощи одного из таких вариантов лечения. Таким образом, определение генетического профиля может применяться для выбора соответствующей тактики лечения, основанной на генетическом статусе индивида, или может применяться для прогнозирования исхода определенного варианта лечения и, таким образом, применяться при стратегическом выборе вариантов лечения или комбинации доступных вариантов лечения.

Данное изобретение также касается способов мониторинга эффективности лечения рака молочной железы. Это может быть осуществлено на основании генотипического и/или гаплотипического статуса маркеров и гаплотипов по данному изобретению, т.е. путем оценки отсутствия или наличия по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфного маркера согласно данному описанию или путем мониторинга экспрессии генов, ассоциированных с вариантами (маркерами и гаплотипами) по данному изобретению. мРНК связанного с риском гена или кодируемый полипептид могут быть измерены в образце ткани (например, образце периферической крови или биопсийном образце). Уровни экспрессии и/или уровни мРНК могут, таким образом, быть определены до и во время лечения для мониторинга его эффективности. Кроме того, до и во время лечения для мониторинга его эффективности проводится определение генотипического и/или гаплотипического статуса по меньшей мере одного варианта, связанного с риском рака молочной железы, как представлено здесь.

Кроме того, биологические цепочки и метаболические пути, относящиеся к маркерам и гаплотипам по данному изобретению, можно отслеживать путем определения уровня мРНК и/или полипептидов. Это может быть осуществлено, например, путем отслеживания уровня экспрессии или уровня полипептидов по нескольким генам, принадлежащим цепочке и/или пути, в образцах, взятых до и во время лечения. Кроме того, до и во время лечения можно определять метаболиты, принадлежащие биологической цепочке или метаболическому пути. Эффективность лечения определяется путем сравнения наблюдаемых во время лечения изменений в уровнях экспрессии/уровнях метаболитов с соответствующими показателями для здоровых субъектов.

В дальнейшем аспекте маркеры по данному изобретению могут использоваться для повышения статистической чувствительности и эффективности клинических испытаний. Так, индивиды, являющиеся носителями связанных с риском вариантов по данному изобретению, т.е. индивиды, являющиеся носителями по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного полиморфного маркера, обуславливающего повышенный риск развития рака молочной железы, могут с большей вероятностью отвечать на определенные способы лечения. В одном воплощении индивиды, являющиеся носителями связанных с риском вариантов гена (генов) пути и/или метаболической цепочки, на которые направлено определенное лечение (например, препарат малых молекул), с большей вероятностью будут отвечать на лечение. В другом воплощении индивиды, являющиеся носителями связанных с риском вариантов гена, экспрессия и/или функция которого изменена связанным с риском вариантом, с большей вероятностью будут отвечать на способ лечения, направленный на данный ген, его экспрессию или его генный продукт.

В дальнейшем аспекте маркеры и гаплотипы по данному изобретению могут применяться для целенаправленного выбора фармацевтических агентов для отдельных индивидов. Персонализированный выбор схем лечения, изменения образа жизни или комбинация обоих могут выполняться с учетом связанных с риском вариантов по данному изобретению. Таким образом, знание статуса индивида по определенным маркерам по данному изобретению может использоваться для выбора вариантов лечения, направленно воздействующих на гены или генные продукты, находящиеся под влиянием связанных с риском вариантов по изобретению. Определенные комбинации вариантов могут подходить для выбора одних способов лечения, тогда как на другие комбинации вариантов генов могут обуславливать другие способы лечения. Подобные комбинации вариантов могут включать один вариант, два варианта, три варианта или четыре или более вариантов, в зависимости от необходимости выбора схемы лечения с клинически надежной точностью.

Аспекты, связанные с компьютерными технологиями.

Данное изобретение также относится к связанному с компьютерными технологиями применению полиморфных маркеров и гаплотипов, которые по данному описанию ассоциированы с раком молочной железы. Данные приложения могут применяться для хранения, обработки или иного анализа данных генотипа, что может использоваться в способах по изобретению. Один пример относится к хранению информации о генотипе, полученной у индивида, на машинночитаемых носителях, таким образом, что информация о генотипе становится доступна третьим лицам. Третьей стороной может быть индивид, у которого получены данные генотипа. Третьей стороной может также быть сотрудник службы по анализи-

рованию сведений о генотипе, например сотрудник службы, подсчитывающий генетический риск на основании определенных генетических маркеров генотипа индивида. В одном таком воплощении сотрудник службы получает сведения о генотипе у сотрудника службы генотипирования и сохраняет сведения о генотипе на носителе информации для последующего анализа. В другом воплощении сотрудник службы также предоставляет сведения о генотипе, т.е. та же самая сторона получает генотипы на образцах ДНК индивида, сохраняет данные о генотипе на носителях информации и предоставляет услуги, касающиеся оценки риска или иной интерпретации данных генотипа. Дополнительная интерпретация может, например, включать оценку или определение происхождения индивида или генеалогической связи между индивидом и референсным индивидом. Референсным индивидом может, например, быть друг, родственник или любой другой человек, с которым индивид желает сравнить свой генотип. В одном конкретном воплощении данные генотипа применяются для получения сведений о генетических факторах риска, способствующих повышенной предрасположенности к раку молочной железы, и представления результатов, основанных на подобном сравнении.

В одном аспекте изобретение касается машиночитаемых носителей. В общих терминах подобные носители способны хранить (1) информацию, позволяющую выявить по меньшей мере один полиморфный маркер или гаплотип; (2) индикатор частоты по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного указанного маркера или частоты гаплотипа у индивида с раком молочной железы; и индикатор частоты по меньшей мере одного аллеля по меньшей мере одного указанного маркера или частоты гаплотипа в референсной популяции. Референсной популяцией может быть популяция индивидов, не имеющих заболевания. Кроме того, референсной популяцией может быть случайная выборка из общей популяции, таким образом являющаяся репрезентативной для популяции в целом. Индикатором частоты может быть расчетная частота, частота аллелей и/или копий гаплотипов, или нормализованные или иным образом обработанные значения реальных частот, соответствующие определенному носителю.

Дополнительная информация об индивидах может храниться на носителях, например информация о происхождении, информация о поле, физических признаках или характеристиках (включая рост и вес), биохимических показателях (таких как кровяное давление, уровень липидов крови и т.д.), проводимом лечении, исходе лечения, лекарственных препаратах или другой важной информации, которую желательно хранить или обрабатывать в контексте генотипического статуса определенного индивида.

Изобретение также относится к устройствам, которые могут использоваться для определения или обработки генетических данных с целью определения предрасположенности человеческого индивида к раку молочной железы. Подобные устройства могут включать машиночитаемую память, программы для обработки данных, хранящихся в машиночитаемой памяти, и программы для генерирования выходных данных, включающих показатели генетических данных. Подобные показатели могут включать такие значения, как частоты аллелей или гаплотипов, частоты генотипов, пол, возраст, информацию о фенотипе, значения отношения шансов (OR) или относительного риска (RR), популяционный атрибутивный риск (PAR) или иную важную информацию, которая представляет собой либо статистическую обработку исходных данных генотипа или основывается на расчетах с использованием генетических данных.

Маркеры и гаплотипы, которые, как здесь показано, ассоциированы с повышенной предрасположенностью к раку молочной железы (например, повышенным риском), в некоторых воплощениях могут применяться для интерпретации и/или анализа данных генотипа. Так, в некоторых воплощениях выявление аллеля, связанного с риском рака молочной железы, как здесь показано, или аллеля полиморфного маркера, находящегося в неравновесии по сцеплению с любым из маркеров, которые, как здесь показано, ассоциированы с раком молочной железы, указывает на то, что индивид, у которого получены генетические данные, имеет повышенный риск рака молочной железы. В одном подобном воплощении генетические данные получены по меньшей мере для одного полиморфного маркера, который, как здесь показано, ассоциирован с раком молочной железы, или маркера, находящегося в неравновесии по сцеплению с ним. Генетические данные впоследствии предоставляются индивиду, у которого получены эти данные, например, через пользовательский интерфейс, к которому можно получить доступ через Интернет, наряду с интерпретацией генетических данных, например в форме показателей риска (например, абсолютно-го риска (AR), относительного риска (RR) или отношения шансов (OR)) заболевания (например, рака молочной железы). В другом воплощении проводится оценка связанных с риском маркеров, идентифицированных в массиве данных генотипа, полученного у индивида, и результаты оценки риска, обусловленного наличием в массиве данных подобных вариантов, связанных с риском, предоставляются индивиду, например, через надежный веб-интерфейс или с применением иных средств коммуникации.

Результаты подобной оценки риска могут быть представлены в численном виде (например, в виде значений риска, таких как абсолютный риск, относительный риск и/или отношение шансов или в виде процентного увеличения риска по сравнению с референсным значением), в графическом виде или в другом виде, подходящем для иллюстрации риска для индивида, у которого получены генетические данные. В конкретных воплощениях результаты оценки риска предоставляются третьим лицам, например, врачам, другим медицинским сотрудникам или генетическим консультантам.

Маркеры, применяемые в различных аспектах изобретения.

Все вышеописанные приложения могут осуществляться с маркерами и гаплотипами по изобретению, которые были более подробно описаны, с учетом способов оценки предрасположенности к раку молочной железы. Так, данные приложения могут в целом осуществляться на практике с применением маркеров в составе участков генома Chr5p12 и Chr10q26 согласно данному описанию, включая маркеры, перечисленные в табл. 12-14, и маркеры в неравновесии по сцеплению с ними. В одном воплощении маркер, применяющийся в различных воплощениях изобретения, выбран из маркеров, приведенных в табл. 12-14 (SEQ ID NO:1-237). В одном воплощении маркер выбран из маркеров rs10941679, rs7703618, rs4415084, rs2067980, rs10035564, rs11743392, rs7716600 и rs1219648 и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними. В другом воплощении маркер выбран из маркеров rs10941679, rs7703618, rs4415084, rs2067980, rs10035564, rs11743392, rs7716600 и rs1219648. В другом воплощении маркер выбран из rs10941679 и маркеров в неравновесии по сцеплению с ними. В одном воплощении маркер выбран из маркеров, приведенных в табл. 13. В другом воплощении маркер выбран из маркера rs4415084 и маркеров в неравновесии по сцеплению с ним. В другом воплощении маркер выбран из маркеров, приведенных в табл. 12. В другом воплощении маркер выбран из маркера rs1219648 и маркеров в неравновесии по сцеплению с ним. В другом воплощении маркер выбран из маркеров, приведенных в табл. 14. В другом воплощении маркером является rs4415084. В другом воплощении маркером является rs10941679. В другом воплощении маркером является rs1219648. В другом воплощении маркером является rs4415084 или rs10941679. В другом воплощении аллели маркеров, обуславливающих повышенный риск или предрасположенность к раку молочной железы, выбраны из аллеля G rs10941679, аллеля T rs7703618, аллеля G rs4415084, аллеля G rs2067980, аллеля G rs10035564, аллеля T rs11743392, аллеля A rs7716600 и аллеля G rs1219648.

Нуклеиновые кислоты и полипептиды.

Описываемые здесь нуклеиновые кислоты и полипептиды могут применяться в способах и наборах данного изобретения, как описано выше. "Выделенная" молекула нуклеиновой кислоты в данном описании представляет собой молекулу нуклеиновой кислоты, отделенную от нуклеиновых кислот, обычно фланкирующих ген или нуклеотидную последовательность (как в геномных последовательностях) и/или полностью или частично очищенную от других транскрибируемых последовательностей (например, как в библиотеке РНК). Например, выделенная нуклеиновая кислота по изобретению может быть фактически выделена из сложной клеточной среды, в которой она появляется естественным путем, или из культуральной среды, где она производится с помощью рекомбинантных технологий, или из химических предшественников или других химических соединений, если проводится ее химический синтез. В некоторых случаях выделенный материал может быть составной частью смеси (например, грубого экстракта, содержащего другие соединения), буферной системы или смеси реагентов. В других случаях материал может быть очищен до необходимой гомогенности, что, например, определяется при электрофорезе в полиакриламидном геле (ПААГ) или колоночной хроматографии (например, ВЭЖХ). Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по определению может включать по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 80% или по меньшей мере около 90% (в молярном отношении) всех присутствующих видов макромолекул. В отношении геномной ДНК термин "выделенная" может также означать молекулы нуклеиновой кислоты, отделенные от хромосомы, с которой естественным образом связывается геномная ДНК. Например, выделенная молекула нуклеиновой кислоты может содержать меньше чем приблизительно 250, 200, 150, 100, 75, 50, 25, 10, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5 или 0,1 кб нуклеотидов, фланкирующих молекулу нуклеиновой кислоты в геномной ДНК клетки, из которой получена молекула нуклеиновой кислоты.

Молекула нуклеиновой кислоты может быть соединена с другими кодирующими или регуляторными последовательностями, но тем не менее считаться выделенной. Так, рекомбинантная ДНК, содержащаяся в векторе, подходит под определение "выделенная" согласно данному описанию. Кроме того, молекулы выделенной нуклеиновой кислоты включают молекулы рекомбинантной ДНК в гетерологичных клетках хозяина или гетерологичных организмах, а также частично очищенные или практически очищенные молекулы ДНК в растворе. Молекулы "выделенной" нуклеиновой кислоты также включают РНК-транскрипты молекул ДНК по данному изобретению, полученные *in vivo* и *in vitro*. Молекулы выделенной нуклеиновой кислоты или нуклеотидной последовательности могут включать молекулы нуклеиновой кислоты или последовательности нуклеотидов, синтезированные химическим путем или с помощью рекомбинантных технологий. Такие выделенные нуклеотидные последовательности могут применяться, например, в производстве кодируемых полипептидов, в качестве зондов для выделения гомологичных последовательностей (например, из других видов млекопитающих), для генного картирования (например, с помощью *in situ* гибридизации с хромосомами) или для определения экспрессии генов в тканях (например, в человеческих тканях), например, с помощью Нозерн анализа или других гибридизационных технологий.

Изобретение также относится к молекулам нуклеиновой кислоты, которые гибридизуются в жестких условиях гибридизации, например, как в случае селективной гибридизации, с описываемыми здесь нуклеотидными последовательностями (например, молекулам нуклеиновой кислоты, специфически гибридизующимся с нуклеотидными последовательностями, содержащими полиморфный сайт, ассоцииро-

ванный с описываемым здесь маркером или гаплотипом). Такие молекулы нуклеиновой кислоты могут быть детектированы и/или выделены путем аллель- или последовательность-специфической гибридизации (например, в жестких условиях). Жесткие условия гибридизации и способы гибридизации нуклеиновых кислот хорошо знакомы специалистам (см., например, *Current Protocols in Molecular Biology*, Ausubel, F. et al., John Wiley & Sons (1998) и Kraus, M. and Aaronson, S., *Methods Enzymol.*, 200:546-556 (1991), описания которых включены сюда во всей полноте путем ссылок.

Процент идентичности двух нуклеотидных или аминокислотных последовательностей может быть определен при выравнивании последовательностей с целью удобства сравнения (например, в изображении первой последовательности можно вставить пробелы). Затем сравниваются нуклеотиды или аминокислоты в соответствующих позициях и процент идентичности между двумя последовательностями рассчитывается как функция количества идентичных позиций для обеих последовательностей (т.е. % идентичности = количество идентичных позиций / общее количество позиций × 100). В некоторых воплощениях длина последовательностей, выровненных с целью их сравнения, может быть по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или по меньшей мере 95% от длины референсной последовательности. Реальное сравнение двух последовательностей может выполняться при помощи общеизвестных способов, например, с применением математического алгоритма. Нелимитирующий пример такого математического алгоритма описан Karlin, S. and Altschul, S., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:5873-5877 (1993). Такой алгоритм встроен в программы NBLAST и XBLAST (версия 2.0), как описано Altschul, S. et al., *Nucleic Acids Res.*, 25:3389-3402 (1997). При использовании программ BLAST и Gapped BLAST, могут использоваться параметры по умолчанию соответствующих программ (например, NBLAST). См. Веб-сайт в интернете по адресу [ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov). В одном воплощении параметры для сравнения последовательностей могут быть зафиксированы: score=100, wordlength=12, или варьироваться (e.g., W=5 или W=20).

Другие примеры включают алгоритм Myers and Miller, CABIOS (1989), ADVANCE and ADAM, как описано у Torellis, A. and Robotti, C., *Comput. Appl. Biosci.* 10:3-5 (1994); и FASTA, описанный у Pearson, W. and Lipman, D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 85:2444-48 (1988).

В другом воплощении процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями может быть определен с помощью программы GAP в пакете программного обеспечения GCG (Accelrys, Cambridge, UK).

Данное изобретение также относится к молекулам выделенной нуклеиновой кислоты, содержащим фрагмент или часть, гибридизующуюся в жестких условиях с нуклеиновой кислотой, которая включает или состоит из нуклеотидной последовательности, содержащей полиморфные маркеры, перечисленные в табл. 12-14 (SEQ ID NO:1-237), и нуклеотидной последовательности генов FGF10, MRPS30, HCN1 и FGFR2; или нуклеотидной последовательности, которая включает или состоит из нуклеотидной последовательности, комплементарной нуклеотидной последовательности, включающей полиморфные маркеры, перечисленные в табл. 12-14 (SEQ ID NO:1-237), и нуклеотидной последовательности генов FGF10, MRPS30, HCN1 и FGFR2, где нуклеотидная последовательность включает по меньшей мере один полиморфный аллель, содержащийся в описываемых здесь маркерах и гаплотипах. Фрагменты нуклеиновых кислот по изобретению имеют размер по меньшей мере около 15, по меньшей мере около 18, 20, 23 или 25 нуклеотидов и могут быть размером 30, 40, 50, 100, 200, 500, 1000, 10000 нуклеотидов или более.

Фрагменты нуклеиновых кислот по изобретению применяются как зонды или праймеры в описываемых здесь тестах. "Зонды" или "праймеры" являются олигонуклеотидами, которые гибридизуются специфическим по отношению к основаниям образом с комплементарной цепью молекулы нуклеиновой кислоты. Кроме ДНК и РНК такие зонды и праймеры включают полипептидные нуклеиновые кислоты (ПНК), как описано у Nielsen, P. et al., *Science* 254:1497-1500 (1991). Зонд или праймер имеет участок нуклеотидной последовательности, который гибридизуется по меньшей мере приблизительно с 15, обычно с 20-25, а в некоторых воплощениях приблизительно с 40, 50 или 75 последовательными нуклеотидами в молекуле нуклеиновой кислоты. В одном воплощении зонд или праймер включает по меньшей мере один аллель по меньшей мере одного полиморфного маркера или по меньшей мере одного гаплотипа, описываемых здесь, или комплементарную им последовательность. В конкретных воплощениях зонд или праймер могут включать 100 или менее нуклеотидов, например, в некоторых воплощениях от 6 до 50 нуклеотидов, или, например, от 12 до 30 нуклеотидов. В других воплощениях зонд или праймер идентичен по меньшей мере на 70%, по меньшей мере на 80%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95% примыкающей нуклеотидной последовательности или последовательности, комплементарной к примыкающей нуклеотидной последовательности. В другом воплощении зонд или праймер способны селективно гибридизоваться с примыкающей нуклеотидной последовательностью или с последовательностью, комплементарной примыкающей нуклеотидной последовательности. Зачастую зонд или праймер также включает метку, например, радиоизотоп, флуоресцентную метку, ферментативную метку, метку в виде кофактора фермента, магнитную метку, спин-метку, эпитоп-метку.

Молекулы нуклеиновых кислот по изобретению, такие как описываемые здесь, могут быть идентифицированы и выделены с помощью стандартных методов молекулярной биологии, хорошо известных специалистам. Амплифицированная ДНК может быть помечена (например, радиоактивно помечена) и

использована в качестве зонда для скрининга библиотеки кДНК, полученной из клеток человека. кДНК может быть синтезирована на основе мРНК и содержаться в подходящем векторе. Могут быть выделены соответствующие клоны, ДНК может быть получена с помощью эксцизии *in vivo*, и клонированная вставка может быть секвенирована в одном или в обоих направлениях с помощью общеизвестных способов для определения точной рамки считывания, кодирующей полипептид соответствующего молекулярного веса. С помощью данных способов или аналогичных им, можно выделить полипептид и кодирующую полипептид ДНК, секвенировать их и охарактеризовать более подробно.

Как правило, последовательности выделенных нуклеиновых кислот по изобретению могут применяться в качестве маркеров молекулярного веса для Саузерн гелей и в качестве хромосомных маркеров, меченых для картирования позиций ассоциированных генов. Последовательности нуклеиновых кислот также могут применяться для сравнения с эндогенными последовательностями ДНК пациентов для выявления рака молочной железы или предрасположенности к раку молочной железы, и в качестве зондов, например, для гибридизации и обнаружения ассоциированных последовательностей ДНК или для вычитания известных последовательностей из образца (например, вычитающая гибридизация). Последовательности нуклеиновых кислот могут быть в дальнейшем использованы для получения праймеров для генетической идентификации, для выработки антител к полипептидам с помощью методов иммунизации и/или в качестве антигенов для выработки антител к ДНК или для развития иммунного ответа.

#### Антитела.

Поликлональные антитела и/или моноклональные антитела, специфически связывающие одну форму генного продукта, но не связывающие другую форму генного продукта, также рассматриваются в изобретении. Рассматриваются антитела, связывающие часть варианта или референсного генного продукта, содержащего полиморфный сайт или сайты. Используемый здесь термин "антитело" относится к молекулам иммуноглобулинов и иммунологически активных частей иммуноглобулиновых молекул, т.е. молекулам, содержащим антигенсвязывающие сайты, специфически связывающие антиген. Молекула, специфически связывающая полипептид по изобретению представляет собой молекулу, связывающуюся с этим полипептидом, или его фрагментом, но не связывающуюся существенно с другими молекулами в образце, например, в биологическом образце, который естественным образом содержит полипептид. Примеры иммунологически активных частей молекул иммуноглобулина включают F(ab) и F(ab')<sub>2</sub>, которые могут быть получены при обработке антитела таким ферментом, как пепсин. В изобретении также рассматриваются поликлональные и моноклональные антитела, связывающиеся с полипептидом по изобретению. Термин "моноклональное антитело" или "композиция моноклональных антител" в данном описании относится к группе молекул антител, содержащих только один вид антигенсвязывающего сайта, способного к иммунному взаимодействию с определенным эпитопом полипептида по изобретению. Композиция моноклональных антител, таким образом, обычно проявляет одинаковую аффинность к определенному полипептиду по изобретению, с которым она взаимодействует.

Поликлональные антитела могут быть получены согласно описанию выше путем иммунизации подходящего организма необходимым иммуногеном, например, полипептидом по изобретению или его фрагментом. Титр антител в иммунизированном организме можно отслеживать во времени с помощью стандартных методик, таких как иммуноферментный анализ (ELISA) с применением иммобилизованных полипептидов. При желании из организма млекопитающего (например, из крови) могут быть выделены молекулы антител, направленные против полипептида и затем очищены для получения фракции IgG с помощью общеизвестных методик, например, с помощью хроматографии на протеине А. Через определенное время после иммунизации, например, когда титр антител наиболее высокий, антителопродуцирующие клетки могут быть выделены из организма и использованы для получения моноклональных антител с помощью стандартных методик, например, гибридомной технологии, первоначально описанной Kohler and Milstein, *Nature* 256:495-497 (1975), технологии человеческих В-клеточных гибридом (Kozbor et al., *Immunol. Today* 4: 72 (1983)), технологии EBV-гибридом (Cole et al., *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, 1985, Inc., p. 77-96) или триомной технологии. Технология получения гибридом хорошо известна (см. *Current Protocols in Immunology* (1994), Coligan et al. (eds.) John Wiley & Sons, Inc., New York, NY). Кратко, бессмертная клеточная линия (обычно, миелома) подвергается слиянию с лимфоцитами (обычно, спленоцитами) млекопитающего, иммунизированного иммуногеном, как описано выше, и проводится скрининг супернатантов культур полученных клеток гибридомы для выделения гибридом, продуцирующих моноклональное антитело, связывающее полипептид по изобретению.

Для получения моноклональных антител к полипептидам по изобретению могут применяться любые из множества общеизвестных протоколов, используемых для слияния лимфоцитов и бессмертных клеточных линий (см., например, *Current Protocols in Immunology*, supra; Galfre et al., *Nature* 266:55052 (1977); R.H. Kenneth, in *Monoclonal Antibodies: A New Dimension In Biological Analyses*, Plenum Publishing Corp., New York, New York (1980); и Lemer, *Yale J. Biol. Med.* 54:387-402 (1981)). Кроме того, любому специалисту понятно, что существует множество вариаций таких методик, которые тоже могут применяться.

Кроме получения гибридом, секретирующих моноклональные антитела, идентификация и выделе-

ние моноклонального антитела к полипептиду по изобретению может быть проведена путем скрининга рекомбинантной комбинаторной библиотеки иммуноглобулинов (например, библиотеки фаговых частиц, экспонирующих антитела) при помощи полипептидов для выделения таким образом представителей библиотеки иммуноглобулинов, связывающих полипептид. Имеются коммерческие наборы для генерирования и скрининга фаговых библиотек (например, Recombinant Phage Antibody System, компании Pharmacia, каталоговый номер 27-9400-01; и SurfZAP™ Phage Display Kit, компании Stratagen, каталоговый номер 240612). Кроме того, примеры методик и реагентов, удобных для использования при генерировании и скрининге библиотеки антител можно найти, например, в US Patent № 5223409; PCT Publication № WO 92/18619; PCT Publication № WO 91/17271; PCT Publication № WO 92/20791; PCT Publication № WO 92/15679; PCT Publication № WO 93/01288; PCT Publication № WO 92/01047; PCT Publication № WO 92/09690; PCT Publication № WO 90/02809; Fuchs et al., *Bio/Technology* 9: 1370-1372 (1991); Hay et al., *Hum. Antibod. Hybrdomas* 3:81-85 (1992); Huse et al., *Science* 246: 1275-1281 (1989) и Griffiths et al., *EMBO J.* 12:725-734 (1993).

Кроме того, рекомбинантные антитела, такие как химерные и гуманизированные моноклональные антитела, содержащие как человеческие, так и не принадлежащие человеку участки, которые могут быть получены с помощью стандартных технологий рекомбинантной ДНК, также находятся в рамках изобретения. Такие химерные и гуманизированные моноклональные антитела могут быть получены с помощью известных специалистам технологий рекомбинантной ДНК.

В общих чертах, антитела по изобретению (например, моноклональные антитела) могут использоваться для выделения полипептидов по изобретению с помощью стандартных методик, таких как аффинная хроматография или иммунопреципитация. Антитело, специфическое в отношении полипептида, может облегчить очистку естественного полипептида из клеток и полипептида, произведенного рекомбинантным способом, экспрессируемого в клетках хозяина. Кроме того, антитело, специфическое в отношении полипептида по изобретению, может применяться для детекции полипептида (например, в клеточном лизате, клеточном супернатанте или образце ткани) для оценки содержания и характера экспрессии полипептида. Антитела могут применяться в диагностических целях для мониторингирования уровня белков в тканях, как часть процесса клинического тестирования, например, для определения эффективности применяемого режима лечения. Антитело может быть связано с детектируемым соединением для облегчения его детекции. Примеры детектируемых соединений включают различные ферменты, простетические группы, флуоресцентные вещества, люминесцентные вещества, биолюминесцентные вещества и радиоактивные вещества. Примеры подходящих ферментов включают пероксидазу хрена, щелочную фосфатазу, бета-галактозидазу или ацетилхолинэстеразу; примеры подходящих комплексов простетических групп включают стрептавидин/биотин и авидин/биотин; примеры подходящих флуоресцентных материалов включают умбеллиферон, флуоресцеин, флуоресцеин изотиоцианат, родамин, дихлоротриазиниламин флуоресцеин, дансил хлорид или фикоэритрин; примеры люминесцентных веществ включают люминол; примеры биолюминесцентных веществ включают люциферазу, люциферин и экворин, а примеры подходящих радиоактивных веществ включают  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  или  $^3\text{H}$ .

Антитела могут также применяться для фармакогеномного анализа. В таких воплощениях антитела против полиморфных вариантов белков, кодируемых нуклеиновыми кислотами по изобретению, например, полиморфных вариантов белков, кодируемых нуклеиновыми кислотами, содержащими по меньшей мере один полиморфный маркер по изобретению, могут применяться для идентификации индивидов, нуждающихся в изменении схем лечения.

Кроме того, антитела могут применяться для оценки экспрессии полиморфных вариантов белков при заболеваниях, например, активных стадий заболевания или у индивидов с предрасположенностью к заболеванию, связанной с функцией белка, в частности, к раку молочной железы. Антитела, специфические в отношении полиморфного варианта белка по данному изобретению, кодируемого нуклеиновой кислотой, включающей по меньшей мере один полиморфный маркер или гаплотип согласно данному описанию, могут применяться для скрининга наличия полиморфного варианта белка, например, скрининга предрасположенности к раку молочной железы, на что будет указывать наличие полиморфного варианта белка.

Антитела могут применяться и в других методах. Так, антитела могут использоваться в качестве диагностических средств для оценки белков, например вариантов белков по изобретению, в ходе анализа по электрофоретической подвижности, изоэлектрической точки, расщепления трипсином или другими протеазами, или для применения в других физических тестах, известных специалистам. Антитела могут также применяться для типирования тканей. В одном воплощении определенный вариант белка коррелирует с экспрессией в определенном типе ткани, и антитела, специфические для варианта белка, могут применяться для идентификации определенного типа тканей.

С помощью антител можно также определять субклеточную локализацию белков, включая полиморфные варианты белков, что может использоваться для определения аномальной субклеточной локализации белков в клетках различных тканей. Такое применение может использоваться в генетическом тестировании, а также мониторинге определенных схем лечения. В случае, когда лечение нацелено на коррекцию уровня экспрессии или наличия полиморфного варианта белка или аномального распределе-

ния в тканях или экспрессии в процессе дифференцировки полиморфного варианта белка, антитела, специфические в отношении полиморфного варианта белка или его фрагментов могут использоваться для мониторинга эффективности терапии.

Антитела также применяются для ингибирования функции полиморфного варианта белка, например, путем блокирования связывания варианта белка со связывающей молекулой или партнером. Подобные применения могут также использоваться в терапевтическом контексте, когда лечение включает ингибирование функции полиморфного варианта белка. Например, антитело может применяться для блокирования или конкурентного ингибирования связывания, таким образом модулируя (т.е. выполняя роль агониста или антагониста) активности белка. Антитела можно получать против фрагментов определенного белка, содержащих сайты, необходимые для определенной функции или против интактного белка, ассоциированного с клеткой или клеточной мембраной. Для применения *in vivo*, антитело может быть связанным с дополнительной функциональной частью с терапевтическими свойствами, например, радионуклидом, ферментом, иммуногенным эпитопом или цитотоксическим агентом, включая бактериальные токсины (дифтерийный или растительные токсины, например, рицин). Время полужизни *in vivo* антитела или его фрагмента может быть увеличено при помощи пегилирования путем конъюгирования с полиэтиленгликолем.

Данное изобретение также относится к наборам для применения антител в описываемых здесь способах. Они включают наборы для детектирования наличия полиморфного варианта белка в тестируемом образце, но не ограничиваются ими. Одно предпочтительное воплощение включает антитела, такие как меченые или способные быть помеченными антитела, а также соединения или агенты для детектирования полиморфных вариантов белка в биологическом образце, средств для определения количества или наличия и/или отсутствия полиморфного варианта белка в образце и средств для сравнения количества полиморфного варианта белка в образце со стандартом, а также инструкции по применению набора.

Ниже будут описаны примеры осуществления изобретения, не являющиеся лимитирующими.

#### **Описание примеров осуществления изобретения**

Пример 1. Выявление вариантов на хромосоме 5p12, ассоциированных с риском рака молочной железы

##### **Введение.**

Мутации в генах предрасположенности к раку молочной железы BRCA1 и BRCA2 отвечают за 15-25% наследственного компонента риска рака молочной железы [Easton (1999), *Breast Cancer Res*, 1, 14-7; Balmain, et al. (2003), *Nat Genet*, 33 Suppl, 238-44]. Большая часть генетического компонента риска рака молочной железы остается неохарактеризованной, считается, что он возникает при комбинации вариантов с более низкой пенетрантностью, которые по отдельности могут быть достаточно распространенными [Pharoah, et al. (2002), *Nat Genet*, 31, 33-6]. Многочисленные поиски вариантов риска рака молочной железы с более низкой пенетрантностью были проведены с применением кандидатных генов, при помощи ассоциативных исследований случай-контроль. Результаты этих исследований зачастую были плохо воспроизводимы [Breast Cancer Association (2006), *J. Natl Cancer Inst*, 98, 1382-96]. Недавно с применением мощного многоцентрового анализа было показано, что распространенные миссенс-варианты в двух генах, CASP8 и TGFB1, ассоциированы с риском рака молочной железы [Cox, et al. (2007), *Nat Genet*, 39, 352-8]. Эти результаты подчеркивают важность проведения хорошо воспроизводимых крупномасштабных исследований с целью выявления распространенных вариантов, обуславливающих умеренное повышение риска рака молочной железы.

##### **Результаты.**

Многочисленные ОНП Illumina в регионе хромосомы 5p12 ассоциированы с повышенным риском рака молочной железы в Исландии.

Для расширенного поиска аллелей распространенных ОНП, ассоциированных с предрасположенностью к раку молочной железы, было проведено общегеномное ассоциативное исследование ОНП с применением технологии микроматриц Illumina HumanMap300. Было проведено генотипирование приблизительно 1600 пациентов с раком молочной железы из Исландии и 11563 контролей. Данная выборка, на которой было сделано открытие, была обозначена "Исландия 1". После исключения ОНП, не соответствующих критериям контроля качества, оставшиеся 311524 ОНП были протестированы на наличие ассоциации с раком молочной железы. Результаты были скорректированы на наличие родства между индивидами и возможную стратификацию популяции с применением т.н. "метода геномного контроля" [Devlin and Roeder (1999), *Biometrics*, 55, 997-1004] (see Methods). Сигналы были проранжированы в соответствии со значениями P. Группа ОНП из одной и той же зоны на хромосоме 5p12 заняла 39 из 50 верхних рангов. Наивысшими рангами, занятыми ОНП, расположенными на хромосоме 5p12, были ранги с 5 по 9. Регион, представляющий интерес, содержащий эти ОНП, располагался приблизительно между координатами 44 094 392 пн на хромосоме 5 (позиция маркера rs7704166; все координаты здесь приведены согласно NCBI Build 34) и позицией последнего ОНП Illumina перед центромерой, а именно rs10941803 в положении 46 393 984 пн. Результаты генотипирования ОНП Illumina в данном регионе представлены в табл. 1 и графически представлены на чертеже.

Для дальнейшего исследования сигналов, относящихся к одному из ОНП с высоким рангом, марке-

ру rs7703618 на хромосоме 5p12 была разработана и апробирована технология анализа Centaurus. Анализ Centaurus был обозначен SG05S3065.C1. Этот анализ ОНП применили для генотипирования независимой выборки приблизительно 591 пациента с раком молочной железы из Исландии и 1314 контролей. Независимая выборка была обозначена "Исландия 2". Как показано в табл. 2, для ОНП была обнаружена достоверная ассоциация с раком молочной железы в выборке Исландия 2, что подтверждало первоначальные наблюдения на выборке Исландия 1. Таким образом, исходные результаты, наблюдавшиеся на выборке Исландия 1, были воспроизведены на независимой выборке Исландия 2. Суммарное значение  $P$  для выборок Исландия 1 и Исландия 2 приближалось к уровню, который считался бы значимым при общегеномном анализе после применения консервативной поправки Бонферрони на 311 524 протестированных ОНП [Skol, et al. (2006), Nat Genet, 38, 209-13].

Ассоциация по хромосоме 5p12, подтвержденная данными CGEMS, является значимой при общегеномном анализе, после совместного анализа данных CGEMS.

Проект Национального института рака США "Генетические маркеры предрасположенности к раку" (The Cancer Genetics Markers of Susceptibility, или CGEMS) предоставил в общий доступ к данным по общегеномному исследованию ОНП, ассоциированных с предрасположенностью к раку молочной железы на основании данных генотипирования приблизительно 530 000 ОНП у 1145 пациентов и 1142 контролей с применением платформы Illumina. Эти данные представлены по адресу <https://caintegrator.nci.nih.gov/cgems/>. В ходе проекта CGEMS не было обнаружено сигналов в регионе 5p12, значимых при общегеномном анализе. Однако нами было отмечено, что у одного ОНП, а именно rs4415084, значение  $P$  составило  $1,38E-07$  при совместном анализе данных по Исландии (когорты Исландия 1) и массива данных CGEMS, что является значимым при общегеномном анализе после коррекции Бонферрони. В массиве данных CGEMS у этого ОНП значение  $P$  составляло  $2,21E-03$ , а значимость суммарного значения  $P$  при общегеномном анализе в основном определялась значением  $P$   $9,02E-06$  в выборке Исландия 1. Таким образом, данные CGEMS, не имеющие достоверности сами по себе, послужили подтверждением нашим первоначальным наблюдениям наличия ассоциации по хромосоме 5p12.

Многочисленные ОНП маркеры HarMap (не относящиеся к Illumina) могут иметь ассоциацию с раком молочной железы благодаря их корреляции с ОНП Illumina, для которых была обнаружена ассоциация в регионе 5p12.

Мы предположили, что в данном локусе может существовать аллельная гетерогенность, т.е. что в регионе 5p12 может существовать более одного обуславливающего риск варианта, в различной степени сцепленного с группой протестированных ОНП Illumina и присутствующего в различных популяциях с различной частотой. Это основано на обнаружении значимых сигналов, появляющихся дистально по отношению к кластеру наиболее значимых маркеров (см. чертеж). Кроме того, было отмечено, что в некоторых случаях сигналы, указывающие на ассоциацию, являются очень выраженными в материале Исландия 1, но не выражены в массиве данных CGEMS: например, ОНП rs4415084, описанный выше, обуславливает сильный сигнал в выборке Исландия 1, но не в массиве данных CGEMS. Аналогичным образом, ОНП rs7703618, успешно прошедший проверку на воспроизводимость в Исландии, имел значение  $P$   $6,93E-06$  и только  $2,37E-02$  в массиве данных CGEMS. Полагая, что в регионе 5p12 может существовать аллельная гетерогенность, мы определили группу ОНП HarMap, которые благодаря наличию корреляции с сигналами, наблюдавшимися в массиве данных Исландия 1, могли бы применяться для выявления всех патогенных мутаций в регионе 5p12. Для выявления такой группы ОНП HarMap, мы впервые выделили класс ОНП, которые в массиве данных Исландия 1 характеризовались значениями  $P$   $10E-3$  или менее. Затем эту группу разбили на классы эквивалентности, принадлежность к конкретному классу эквивалентности определялась парой ОНП, значение  $r^2$  между которыми составляло  $>0,8$ . Это позволило получить группу из 6 классов эквивалентности, обозначенных A-F. Каждый класс эквивалентности начинался с ОНП, имевшего наиболее значимый сигнал в классе (обозначавшегося "ключевым" ОНП), затем при обращении к данным HarMap были идентифицированы все ОНП HarMap, находящиеся в корреляции с ключевым ОНП при значении  $r^2$  0,2 или выше и не представленные самостоятельно на чипе Illumina Har300. Таким образом, с применением данных Исландия 1 были обнаружены сигналы в нескольких различных классах эквивалентности, и этот факт сам по себе является доказательством аллельной гетерогенности. Эти ОНП HarMap благодаря своей корреляции с ОНП в одном или более классах эквивалентности, выделенных нами, также могут применяться для выявления той же ассоциации с риском рака молочной железы, которая наблюдалась изначально. Список ключевых ОНП и их корреляция с ОНП HarMap показаны в табл. 4.

FGF10 и MRPS30 являются наиболее вероятными кандидатными генами в регионе 5p12.

На чертеже показан график сигналов, указывающих на ассоциацию, полученных в регионе 5p12, наложенный на карту горячих точек рекомбинации, поперечных дисков хромосом, известных генов и частот рекомбинации. Горячие точки рекомбинации и частоты рекомбинации были определены согласно McVean et al. [McVean, et al. (2004), Science, 304, 581-4]. Кроме того, изображены значения  $r^2$  между ОНП HarMap в регионе. Можно отметить, что в регионе имеются три известных гена; FGF10, MRPS30 и HCN1, наряду с мало охарактеризованным геном LOC441070. Два из них, FGF10 и MRPS30, являются превосходными кандидатами на участие в предрасположенности к раку молочной железы.

Согласно обзору Howard and Ashworth [Howard and Ashworth (2006), PLoS Genet, 2, e112], FGF10 необходим для нормального эмбрионального развития молочной железы. Была показана роль FGF10 как онкогена на моделях рака молочной железы у мышей при проведении инсерционного мутагенеза с вирусом MMTV, и повышенная экспрессия FGF10 отмечается приблизительно в 10% случаев рака молочной железы у людей [Theodorou, et al. (2004), Oncogene, 23, 6047-55]. Как показано на чертеже, ген FGF10 отделяется от основного кластера сигналов, указывающих на ассоциацию, горячей точкой рекомбинации. Однако ключевые элементы, контролирующие регуляцию FGF10, могут находиться в самом регионе, где выявляются сильные сигналы, указывающие на ассоциацию. Кроме того, сигналы, указывающие на ассоциацию, могут быть в неравновесии по сцеплению с патогенными мутациями в составе самого гена FGF10.

MRPS30 кодирует митохондриальную рибосомальную субъединицу 28S. Он известен также под названием гена белка программируемой клеточной гибели 9 (PDCD9). Он представляет собой аналог проапоптотического белка p52 курицы (*Gallus gallus*) у млекопитающих. Было показано, что он индуцирует апоптоз и активирует путь стресс-киназ JNK1 в клетках млекопитающих. Участие белка в апоптозе, по меньшей мере, частично опосредовано через путь Bcl-2 [Sun, et al. (1998), Gene, 208, 157-66; Carim, et al. (1999), Cytogenet Cell Genet, 87, 85-8; Cavdar Koc, et al. (2001), FEBS Lett, 492, 166-70]. Несмотря на то что ранее его причастность к раку молочной железы не была продемонстрирована, его роль в вышеупомянутых путях позволяет предположить, что генетические варианты MRPS30 могут быть задействованы в изменении степени риска рака молочной железы.

Способы.

Выбор пациентов и контролей.

Данное исследование было согласовано с Национальным комитетом Исландии по биоэтике и Комитетом Исландии по защите данных. Медицинская документация по пациентам с диагнозом рака молочной железы была получена из Исландского Ракового Регистра (от англ. Icelandic Cancer Registry, ICR). В ICR содержится информация о всех случаях инвазивных опухолей молочной железы и протоковой или дольковой карциномы *in situ*, выявленных в Исландии с 1 января 1955. Все люди, диагноз которых был введен в ICR на конец декабря 2005 г., проживающие в Исландии, имели право участвовать в исследовании. В ICR имелась документация по 4603 индивидам, которым за этот период был поставлен диагноз. Когорта пациентов, имеющих заболевание, включающая всех живущих пациентов (приблизительно 2840), соответствовала критериям включения в исследование. Информированное согласие, образец крови и клинические данные были получены у 2210 пациентов, доля участия составила приблизительно 78%. Генотипирование по rs7703618 было успешно проведено всего у 2190 пациентов. Более подробные детали по рекрутированию этой группы пациентов были представлены ранее [Stacey, et al. (2006), PLoS Med, 3, e217].

12904 контролей были представлены 846 индивидами, случайным образом выбранными из Исландской генеалогической базы данных и 12058 индивидами из других проводимых в deCODE общегеномных ассоциативных исследований. Индивиды с диагнозом рака молочной железы по данным ICR исключались. Включали лиц как мужского, так и женского пола.

Генотипирование с помощью Illumina.

Образцы ДНК были генотипированы согласно инструкциям производителя с помощью трехмерных микроматриц с использованием микрочастиц Infinium HumanMap300 компании Illumina (Illumina, San Diego, CA, USA), содержащих 317503 ОНП, установленных в ходе I фазы международного проекта MapMap. Этот чип покрывает приблизительно 75% генома в выборках Utah CEPH (CEU) MapMap по распространенным ОНП с  $r^2 \geq 0,8$  [Barrett and Cardon (2006), Nat Genet, 38, 659-62]. Из всех ОНП чипа, 5979 были расценены как непригодные либо поскольку они были мономорфными (т.е. частота минорного аллеля в объединенной группе пациентов и контролей была менее 0,001), либо имели низкий (<95%) выход или имели высокослабое отклонение от равновесия Харди-Вайнберга среди "контролей" ( $P < 1 \times 10^{-10}$ ). Все эти проблемные ОНП были исключены из анализа. Таким образом, в ассоциативном анализе было использовано 311524 ОНП. Любые чипы с общим уровнем сигнала ниже 98% ОНП были также исключены из общегеномного ассоциативного анализа.

Генотипирование ОНП с помощью Centaurus.

Анализ Centaurus [Kutyavin, et al. (2006), Nucleic Acids Res, 34, e128] был разработан для rs7703618 и апробирован при генотипировании выборки MapMap CEU и сравнения результатов с опубликованными данными. Анализ показал <1,5% несовпадений с данными MapMap. В табл. 5 показана последовательность обсуждаемого здесь ключевого ОНП. В табл. 6 показано описание анализа Centaurus для маркера rs7703618, который был разработан для генотипирования в данном исследовании.

Статистические методы.

Отношение шансов (OR) для аллеля ОНП было подсчитано с применением мультипликативной модели, т.е. при допущении, что относительный риск по двум аллелям, присутствующим у человека, мультиплицируется. В качестве маркеров были представлены аллельные частоты, а не частоты носительства. Ассоциированные значения  $P$  были рассчитаны с применением стандартной статистики хи-квадрат от-

ношения правдоподобия, используемой в программном обеспечении NEMO [Gretarsdottir, et al. (2003), Nat Genet, 35, 131-8]. Доверительные интервалы рассчитывали, принимая что оценки OR имеют логарифмически нормальное распределение.

Некоторые пациенты и контроли из Исландии приходятся друг другу родственниками, как внутри групп, так и между группами, что приводит к тому, что тестовая статистика хи-квадрат имеет среднее значение, превышающее 1, и медиану, превышающую 0,675<sup>2</sup>. Для выборки "Исландия 1" оценка коэффициента инфляции, объясняющего родство и возможную стратификацию популяции, была проведена с применением т.н. "метода геномного контроля" [Devlin and Roeder (1999), Biometrics, 55, 997-1004] путем расчета среднего значения наблюдавшихся статистик хи-квадрат для совокупности ОНП при общегеномном сканировании. Для выборки "Исландия 2", в которой не проводилось общегеномное типирование маркеров, коэффициент инфляции оценивали путем симулирования генотипов по генеалогии исландцев [Grant, et al. (2006), Nat Genet, 38, 320-3]. Оценки коэффициента инфляции составили 1,105 для выборки "Исландия 1" и 1,11 для выборки "Исландия 2". Оценка коэффициента инфляции при совместном анализе групп выборок "Исландия 1" и "Исландия 2", полученная путем симуляции, составила 1,08.

Все приведенные значения P являются двусторонними.

Таблица 1  
Результаты скрининга ассоциации по ОНП Illumina в регионе 5p12

ОНП	Алле ль	Позиция по bld34	Значени е P	OR	Случ аи	Част. случ.	Контрол и	Част. контр.
rs7704166	A	44094392	1,15E-01	1,063	1660	0,492	11561	0,477
rs6879107	A	44096806	6,07E-01	1,029	1659	0,856	11554	0,852
rs4334895	G	44105438	4,12E-01	1,037	1658	0,273	11555	0,266
rs6859263	G	44111594	9,65E-01	1,002	1628	0,170	10803	0,169
rs4242104	T	44122873	6,22E-01	1,028	1660	0,858	11563	0,854
rs4502833	C	44144266	6,53E-01	1,020	1625	0,304	11379	0,300
rs6871975	T	44166026	5,11E-01	1,029	1618	0,295	11263	0,289
rs4242107	A	44174584	7,26E-01	1,015	1660	0,278	11562	0,275
rs4242108	T	44174787	6,53E-01	1,025	1660	0,858	11563	0,854
rs4492117	C	44174878	3,54E-01	1,055	1660	0,136	11563	0,130
rs4596388	G	44194286	3,91E-01	1,053	1660	0,121	11562	0,116
rs4866869	G	44195892	7,44E-01	1,014	1660	0,309	11555	0,306
rs4296809	A	44232169	6,18E-01	1,028	1660	0,152	11552	0,149
rs4866880	A	44237263	8,77E-01	1,007	1660	0,302	11562	0,301
rs4866773	A	44264014	7,86E-01	1,015	1659	0,850	11537	0,848
rs1550939	G	44267213	7,20E-01	1,015	1660	0,299	11563	0,296
rs4643965	C	44270309	8,24E-01	1,010	1660	0,259	11562	0,257
rs10512836	T	44273926	6,14E-01	1,025	1660	0,794	11563	0,790
rs726941	C	44279279	9,02E-02	1,078	1660	0,271	11563	0,257
rs2053784	C	44286984	6,31E-01	1,021	1660	0,287	11562	0,283
rs7713769	G	44314707	3,23E-01	1,062	1660	0,884	11561	0,878
rs1011814	G	44381321	2,23E-01	1,051	1660	0,660	11563	0,649
rs11743802	T	44396655	2,16E-02	1,134	1656	0,857	11533	0,840
rs2121875	T	44411046	2,14E-01	1,052	1660	0,660	11563	0,649
rs1384449	A	44422561	7,95E-01	1,012	1649	0,763	11202	0,761
rs2973644	C	44429684	9,54E-01	1,003	1660	0,232	11562	0,232
rs10512852	C	44439070	1,82E-01	1,101	1660	0,923	11562	0,915
rs723166	C	44441516	8,00E-02	1,081	1658	0,740	11537	0,725
rs16901843	T	44448618	4,81E-01	1,036	1660	0,819	11561	0,814
rs4866898	A	44449132	1,00E+00	1,000	1660	0,146	11553	0,146
rs13357659	G	44478386	1,53E-01	1,059	1660	0,406	11562	0,392
rs1351637	G	44487204	8,87E-01	1,007	1660	0,197	11563	0,196
rs922853	G	44497553	9,46E-01	1,004	1660	0,108	11562	0,108
rs1120718	T	44512079	6,10E-02	1,089	1660	0,761	11563	0,746
rs1384450	C	44525645	3,55E-01	1,037	1660	0,585	11562	0,576
rs2062140	T	44541916	1,84E-01	1,112	1660	0,066	11563	0,060
rs17320222	A	44544792	1,76E-01	1,142	1657	0,960	11552	0,955
rs6866555	C	44584014	3,26E-01	1,052	1659	0,176	11553	0,169
rs4463187	G	44614156	1,43E-02	1,100	1660	0,532	11561	0,508
rs7708449	A	44614727	5,00E-02	1,084	1660	0,355	11561	0,337
rs6889804	T	44618310	3,31E-01	1,051	1660	0,176	11561	0,169
rs4642379	T	44620489	3,27E-01	1,052	1660	0,176	11562	0,169
rs6896299	G	44655907	3,37E-01	1,051	1658	0,176	11552	0,168
rs4529201	C	44659472	1,09E-02	1,105	1659	0,531	11539	0,506
rs4415084	T	44708016	9,02E-06	1,194	1660	0,415	11562	0,373
rs2218080	G	44759831	3,37E-05	1,181	1660	0,405	11562	0,366
rs11747159	T	44783211	7,62E-06	1,197	1658	0,397	11551	0,354

ОНП	Алле ль	Позиция по bld34	Значени е Р	OR	Случ аи	Част. случ.	Контрол и	Част. контр.
rs2330572	C	44786490	2,38E-05	1,184	1660	0,405	11561	0,365
rs994793	G	44788748	2,19E-05	1,185	1658	0,405	11560	0,365
rs6885754	A	44811554	9,68E-01	1,007	1660	0,014	11550	0,013
rs7712949	T	44815846	1,19E-05	1,193	1659	0,392	11547	0,350
rs11746980	A	44823379	1,98E-05	1,186	1660	0,405	11561	0,365
rs16901964	T	44828756	1,97E-05	1,188	1659	0,390	11560	0,350
rs727305	C	44841543	1,51E-05	1,191	1660	0,390	11516	0,349
rs10462081	A	44846166	2,13E-05	1,187	1657	0,390	11557	0,350
rs13183209	A	44849250	1,92E-05	1,188	1660	0,390	11555	0,350
rs13159598	G	44851427	3,31E-05	1,182	1644	0,402	11513	0,363
rs3761648	G	44853580	8,57E-06	1,202	1589	0,387	10844	0,344
rs13174122	C	44856241	3,63E-05	1,181	1658	0,390	11498	0,351
rs11746506	T	44858067	2,12E-05	1,187	1660	0,389	11561	0,350
rs12188871	A	44859505	1,50E-05	1,191	1657	0,390	11532	0,349
rs9637783	G	44865147	1,74E-05	1,190	1655	0,389	11520	0,349
rs4457089	T	44867237	2,06E-05	1,187	1660	0,389	11560	0,349
rs6867533	T	44872793	6,23E-06	1,200	1641	0,398	11355	0,355
rs6896350	C	44878072	2,09E-05	1,187	1660	0,389	11559	0,350
rs1371025	C	44879734	2,06E-05	1,187	1660	0,389	11557	0,349
rs6451775	G	44882289	2,21E-05	1,187	1660	0,389	11561	0,350
rs729599	C	44887761	2,21E-05	1,187	1660	0,389	11561	0,350
rs987394	T	44891879	2,16E-05	1,187	1660	0,389	11558	0,349
rs4440370	A	44898853	2,17E-05	1,187	1659	0,389	11559	0,350
rs4492119	A	44901115	7,18E-06	1,200	1645	0,387	11340	0,345
rs7703497	A	44902529	2,12E-05	1,187	1659	0,389	11559	0,349
rs4395640	T	44914601	8,63E-06	1,197	1652	0,395	11497	0,353
rs7716600	A	44920506	3,12E-05	1,214	1660	0,241	11560	0,208
rs4412123	T	44921789	1,10E-05	1,192	1660	0,409	11560	0,367
rs7705343	G	44925078	1,31E-05	1,190	1658	0,409	11558	0,368
rs4129642	G	44943630	1,11E-05	1,194	1655	0,396	11518	0,355
rs9790879	C	44945386	1,27E-05	1,191	1659	0,409	11561	0,368
rs10462084	G	44946850	2,31E-01	1,067	1659	0,155	11562	0,147
rs9791056	T	44949392	7,66E-06	1,197	1660	0,396	11562	0,354
rs6880275	T	44954436	7,76E-06	1,198	1648	0,395	11484	0,353
rs6870136	G	44956163	7,51E-06	1,197	1660	0,396	11559	0,354
rs6881563	C	44958354	7,28E-06	1,198	1660	0,396	11561	0,354
rs7703618	G	44960080	6,93E-06	1,198	1659	0,396	11557	0,354
rs10077814	C	44962290	1,24E-05	1,191	1659	0,407	11561	0,366
rs6451783	G	44963794	9,41E-06	1,195	1660	0,395	11563	0,353
rs4298259	G	44966212	9,35E-06	1,195	1660	0,395	11562	0,353
rs7728431	T	44968180	9,96E-06	1,195	1660	0,394	11559	0,353
rs12517690	A	44984794	9,56E-06	1,195	1660	0,395	11562	0,353
rs3935213	A	45006945	3,89E-02	1,112	1659	0,182	11561	0,167
rs6866995	C	45022348	3,77E-02	1,112	1660	0,182	11563	0,167
rs2067980	G	45027818	9,89E-04	1,200	1660	0,155	11555	0,132
rs3923826	C	45118278	2,49E-02	1,137	1660	0,870	11562	0,855
rs11743309	A	45167889	2,15E-01	1,067	1660	0,836	11559	0,826
rs12654948	T	45211216	1,28E-01	1,094	1651	0,878	11260	0,868
rs12515820	G	45238970	4,07E-02	1,126	1660	0,135	11558	0,122
rs12515179	C	45292596	4,86E-02	1,120	1660	0,138	11562	0,125
rs10512876	G	45295105	7,73E-01	1,025	1660	0,055	11561	0,054

ОНП	Алле ль	Позиция по bid34	Значени е Р	OR	Случ аи	Част. случ.	Контрол и	Част. контр.
rs10035564	G	45298001	1,79E-04	1,178	1650	0,291	11477	0,258
rs13180087	C	45311269	5,28E-02	1,127	1659	0,117	11563	0,105
rs4866929	A	45312090	9,34E-02	1,068	1660	0,484	11560	0,468
rs981782	T	45331219	2,28E-04	1,159	1601	0,458	10706	0,421
rs981782	T	45331219	1,05E-01	1,066	1660	0,470	11562	0,454
rs9790873	C	45337015	3,61E-02	1,133	1660	0,128	11554	0,115
rs9292918	G	45346536	4,21E-03	1,161	1656	0,176	11546	0,155
rs6895055	A	45366909	2,34E-03	1,172	1660	0,177	11551	0,155
rs6888352	A	45371416	2,72E-03	1,169	1659	0,177	11551	0,155
rs994092	G	45381260	2,49E-03	1,171	1659	0,177	11557	0,155
rs10473384	A	45389311	2,34E-03	1,172	1659	0,177	11560	0,155
rs1501357	G	45410376	2,61E-03	1,170	1660	0,177	11563	0,155
rs12517615	C	45412289	6,70E-02	1,190	1647	0,047	11286	0,040
rs1501362	T	45423708	2,85E-03	1,167	1660	0,179	11558	0,157
rs6451798	T	45433355	3,11E-03	1,166	1660	0,179	11560	0,157
rs6414906	C	45451822	9,05E-03	1,112	1658	0,375	11560	0,351
rs13162651	C	45455401	5,54E-02	1,081	1655	0,375	11363	0,357
rs1483310	G	45459859	7,27E-02	1,178	1655	0,051	11413	0,044
rs12659024	T	45463191	9,87E-01	1,001	1658	0,080	11549	0,080
rs6892290	G	45472638	1,08E-02	1,109	1660	0,375	11560	0,351
rs6451801	A	45484934	1,02E-02	1,110	1660	0,375	11560	0,351
rs13354798	C	45502578	1,16E-02	1,108	1660	0,377	11563	0,353
rs12651887	T	45515924	1,19E-01	1,076	1657	0,225	11549	0,212
rs1471683	A	45524926	7,07E-02	1,088	1660	0,232	11562	0,217
rs2337414	A	45614170	1,12E-01	1,100	1660	0,884	11562	0,874
rs1852598	G	45648477	2,93E-01	1,049	1660	0,245	11562	0,237
rs11743392	T	45660476	4,43E-04	1,150	1614	0,490	10826	0,455
rs1534391	T	45714539	6,74E-02	1,117	1652	0,884	11396	0,873
rs2879074	C	45761710	1,49E-02	1,103	1660	0,384	11560	0,361
rs4380674	C	45814898	2,50E-01	1,053	1660	0,259	11563	0,249
rs7447717	A	45815753	1,29E-02	1,105	1660	0,384	11559	0,361
rs4388219	A	45826251	1,41E-01	1,063	1660	0,328	11555	0,315
rs10941703	C	45827373	1,02E-01	1,069	1660	0,364	11561	0,349
rs10941704	G	45829007	2,99E-01	1,049	1657	0,245	11531	0,236
rs4551074	T	45838254	2,15E-01	1,057	1660	0,260	11561	0,249
rs13155321	G	45842047	9,36E-02	1,071	1660	0,367	11559	0,351
rs7733616	C	45844224	1,59E-01	1,063	1630	0,290	11372	0,278
rs10069793	G	45848652	6,09E-02	1,079	1650	0,367	11465	0,349
rs13176359	T	45859776	2,72E-01	1,050	1660	0,267	11552	0,258
rs4866973	A	45862187	2,03E-01	1,059	1657	0,259	11530	0,248
rs4242126	A	45871874	2,80E-01	1,051	1660	0,245	11561	0,236
rs6865429	G	45876009	9,87E-02	1,069	1659	0,366	11561	0,351
rs10461763	G	45884708	5,07E-01	1,075	1659	0,034	11557	0,032
rs7730617	A	45885804	1,53E-01	1,063	1659	0,294	11557	0,281
rs13175559	C	45900128	1,10E-01	1,067	1660	0,368	11560	0,353
rs11951003	A	45902630	1,09E-01	1,067	1659	0,368	11559	0,353
rs4331911	G	45904876	1,55E-01	1,060	1627	0,360	11297	0,347
rs13340341	T	45906437	1,53E-01	1,060	1660	0,363	11556	0,349
rs12109205	G	45922179	2,53E-01	1,051	1660	0,288	11559	0,278
rs4368738	T	45938289	1,67E-01	1,061	1659	0,294	11561	0,281
rs9637799	G	45948109	5,03E-01	1,075	1660	0,034	11560	0,032

ОНП	Алле ль	Позиция по bld34	Значени е Р	OR	Случ аи	Част. случ.	Контрол и	Част. контр.
rs6862657	A	45951498	1,03E-01	1,069	1656	0,366	11533	0,351
rs7443189	A	45958468	6,09E-01	1,057	1654	0,034	11519	0,032
rs11948152	C	46000128	1,89E-01	1,054	1644	0,580	11377	0,567
rs7443384	G	46006394	1,01E-01	1,070	1660	0,345	11562	0,330
rs7701444	C	46014363	1,05E-01	1,068	1660	0,369	11561	0,354
rs13352566	T	46042403	2,03E-01	1,059	1648	0,260	11420	0,249
rs4370277	G	46094169	2,40E-01	1,048	1636	0,402	11316	0,390
rs12173206	A	46121458	5,02E-01	1,076	1659	0,034	11551	0,032
rs10066479	G	46142988	1,85E-01	1,054	1660	0,401	11550	0,388
rs12515804	C	46144107	1,69E-01	1,056	1660	0,401	11561	0,388
rs13175755	T	46145281	2,58E-01	1,083	1660	0,086	11563	0,080
rs7720482	T	46151664	1,66E-01	1,057	1659	0,402	11559	0,389
rs4975890	C	46159139	2,75E-01	1,047	1656	0,330	11552	0,320
rs12690679	C	46206288	3,19E-01	1,040	1659	0,423	11556	0,414
rs12697527	T	46247605	2,98E-01	1,042	1658	0,419	11533	0,409
rs13168297	T	46273834	5,02E-01	1,028	1649	0,348	11438	0,342
rs4975957	A	46310803	2,97E-01	1,042	1660	0,420	11549	0,410
rs12659648	C	46330355	4,96E-01	1,028	1652	0,349	11541	0,343
rs13355128	T	46332613	3,32E-01	1,041	1614	0,649	10822	0,639
rs10941803	C	46393984	3,56E-01	1,039	1613	0,343	11166	0,335

Показаны обозначения ОНП, тип связанного с риском аллеля, положение (в координатах NCBI Build 34), значение Р и отношение шансов (OR) для ассоциации с раком молочной железы, количество протестированных индивидов и аллельные частоты в группе случаев с раком молочной железы и контрольной группе соответственно.

Таблица 2

Воспроизведение сигнала по ОНП rs7703618 на независимой выборке случаев с раком молочной железы и контролей из Исландии

rs7703618 (G)	Частота			
Когорта (случаи/контроли)	Случаи	Контроли	OR	P
Исландия 1 (1599/11558)	0,396	0,354	1,20	1,1E-05
Исландия 2 (591/1314)	0,392	0,353	1,18	2,9E-02
Исландия объедин. (2190/12872)	0,395	0,354	1,19	5,3E-07

Таблица 3

ОНП НарМар со значениями  $r^2 > 0,2$  относительно ключевых ОНП в классах эквивалентности A-F. ОНП 1 представляет собой ОНП Illumina с наименьшим значением P в каждом классе эквивалентности A-F. ОНП 2 представляет собой ОНП НарМар, находящийся в корреляции с ОНП 1. D' означает значение D' для всех комбинаций аллелей ОНП 1 и ОНП 2. R2 представляет собой квадрат коэффициента корреляции между двумя ОНП. p-min представляет собой значение P, соответствующее наиболее сильному неравно-  
 весию по сцеплению, наблюдавшемуся между аллелями ОНП 1 и ОНП 2

ОНП A = rs4415084				
ОНП 1	ОНП 2	D'	R2	p-min
rs4415084	rs7735881	1,000	1,000	3,35E-36
rs4415084	rs7723539	1,000	1,000	3,35E-36
rs4415084	rs4492118	1,000	1,000	5,45E-36
rs4415084	rs4463188	1,000	1,000	1,87E-35
rs4415084	rs920329	1,000	1,000	7,12E-36
rs4415084	rs7720551	1,000	1,000	3,35E-36
rs4415084	rs714130	1,000	1,000	3,35E-36
rs4415084	rs6874055	1,000	1,000	3,37E-36
rs4415084	rs6861560	1,000	1,000	3,35E-36
rs4415084	rs6451770	1,000	1,000	3,35E-36
rs4415084	rs4571480	1,000	1,000	1,43E-35
rs4415084	rs4419600	1,000	1,000	3,35E-36
rs4415084	rs4415085	1,000	1,000	3,35E-36
rs4415084	rs2218081	1,000	1,000	3,35E-36
rs4415084	rs2165010	1,000	1,000	3,37E-36
rs4415084	rs2165009	1,000	1,000	5,45E-36
rs4415084	rs2013513	1,000	1,000	1,43E-35
rs4415084	rs1821936	1,000	1,000	5,45E-36
rs4415084	rs1438825	1,000	1,000	3,35E-36
rs4415084	rs13156930	1,000	1,000	3,35E-36
rs4415084	rs12522626	1,000	1,000	8,86E-36
rs4415084	rs12515012	1,000	1,000	3,35E-36
rs4415084	rs12187196	1,000	1,000	3,35E-36
rs4415084	rs10941678	1,000	1,000	5,45E-36
rs4415084	rs4321755	1,000	1,000	3,35E-36
rs4415084	rs10941677	1,000	1,000	1,43E-35
rs4415084	rs10805685	1,000	1,000	5,45E-36
rs4415084	rs16901937	1,000	0,965	4,27E-34
rs4415084	rs920328	1,000	0,931	3,70E-32
rs4415084	rs7380559	0,923	0,766	1,13E-23
rs4415084	rs4518409	0,923	0,766	1,13E-23
rs4415084	rs1438821	0,923	0,766	1,13E-23
rs4415084	rs1438820	0,923	0,766	1,13E-23
rs4415084	rs13362132	0,923	0,766	1,13E-23
rs4415084	rs13160259	0,923	0,766	1,13E-23

rs4415084	rs11958808	0,923	0,766	1,13E-23
rs4415084	rs1061310	0,923	0,766	1,13E-23
rs4415084	rs10512865	0,923	0,766	1,13E-23
rs4415084	rs1048758	0,923	0,766	1,13E-23
rs4415084	rs10044096	0,923	0,766	1,13E-23
rs4415084	rs9292913	0,922	0,765	1,72E-23
rs4415084	rs13177711	0,922	0,765	1,72E-23
rs4415084	rs11949847	0,921	0,764	2,62E-23
rs4415084	rs4329028	0,923	0,763	2,84E-23
rs4415084	rs7716571	0,923	0,763	2,33E-23
rs4415084	rs7711697	0,922	0,762	1,14E-22
rs4415084	rs7380878	0,921	0,762	4,30E-23
rs4415084	rs10043344	0,921	0,761	6,56E-23
rs4415084	rs10040082	0,957	0,738	2,38E-22
rs4415084	rs7717459	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs6893319	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs6872254	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs6451778	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs4373287	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs1866406	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs1438822	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs1438819	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs13189120	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs13155698	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs13154781	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs10462080	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs10065638	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs10059086	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs10057521	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs10053247	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs10041518	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs10040488	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs10039866	0,919	0,706	1,84E-21
rs4415084	rs12513749	0,919	0,706	3,69E-21
rs4415084	rs6875933	0,919	0,706	3,67E-21
rs4415084	rs7736092	0,918	0,705	2,73E-21
rs4415084	rs10070037	0,918	0,705	2,73E-21
rs4415084	rs6871052	0,918	0,705	5,47E-21
rs4415084	rs7708506	0,917	0,704	4,05E-21
rs4415084	rs4642377	0,920	0,704	1,85E-21
rs4415084	rs4457088	0,919	0,703	2,72E-21
rs4415084	rs10038554	0,919	0,703	2,72E-21
rs4415084	rs3747479	0,919	0,701	3,77E-21
rs4415084	rs6894324	0,918	0,701	6,83E-21
rs4415084	rs9790896	0,880	0,700	8,38E-21
rs4415084	rs6875287	0,915	0,699	4,58E-20
rs4415084	rs6868232	0,918	0,697	1,16E-20
rs4415084	rs11741772	0,916	0,697	2,05E-20
rs4415084	rs9292914	0,904	0,694	6,03E-18
rs4415084	rs11951760	0,912	0,694	6,63E-20
rs4415084	rs12518851	0,908	0,685	2,88E-18

rs4415084	rs7715731	0,915	0,685	1,60E-19
rs4415084	rs1438827	0,881	0,675	2,82E-20
rs4415084	rs12651949	0,911	0,665	4,20E-16
rs4415084	rs11948186	0,914	0,649	1,74E-19
rs4415084	rs10051592	0,914	0,649	1,74E-19
rs4415084	rs16902086	0,802	0,559	2,08E-16
rs4415084	rs3935086	0,905	0,537	5,09E-16
rs4415084	rs10512875	0,901	0,517	6,18E-15
rs4415084	rs10941679	1,000	0,513	5,36E-17
rs4415084	rs4613718	1,000	0,454	3,93E-17
rs4415084	rs930395	1,000	0,402	1,56E-13
rs4415084	rs10044408	1,000	0,330	6,94E-11
rs4415084	rs6869488	0,856	0,287	6,68E-09
rs4415084	rs4460145	0,856	0,287	6,68E-09
rs4415084	rs7709262	0,847	0,275	5,02E-08
rs4415084	rs6874127	0,847	0,273	8,18E-08
rs4415084	rs13183434	1,000	0,266	2,69E-09
rs4415084	rs7716101	0,843	0,264	9,59E-08
rs4415084	rs7709661	0,843	0,264	9,59E-08
rs4415084	rs6894974	0,843	0,264	9,59E-08
rs4415084	rs6885307	0,843	0,264	9,59E-08
rs4415084	rs4533894	0,843	0,264	9,59E-08
rs4415084	rs12521639	0,843	0,264	9,59E-08
rs4415084	rs12054976	0,843	0,264	9,59E-08
rs4415084	rs7731099	0,839	0,264	1,12E-07
rs4415084	rs7701679	0,841	0,263	1,15E-07
rs4415084	rs6862655	0,739	0,262	3,65E-08
rs4415084	rs10059745	0,739	0,262	3,65E-08
rs4415084	rs6451796	0,840	0,255	1,80E-07
rs4415084	rs3923055	0,840	0,255	1,80E-07
rs4415084	rs1501361	0,840	0,255	1,80E-07
rs4415084	rs1392973	0,840	0,255	1,80E-07
rs4415084	rs6866354	0,734	0,254	5,71E-08
rs4415084	rs4639238	0,736	0,254	5,70E-08
rs4415084	rs12374507	0,736	0,254	5,70E-08
rs4415084	rs10066953	0,736	0,254	5,70E-08
rs4415084	rs4371761	0,839	0,252	2,37E-07
rs4415084	rs10054521	0,733	0,249	8,38E-08
rs4415084	rs4502832	0,838	0,246	1,74E-07
rs4415084	rs4485937	0,838	0,246	1,74E-07
rs4415084	rs4389695	0,838	0,246	1,74E-07
rs4415084	rs4296810	0,838	0,246	1,74E-07
rs4415084	rs10941692	0,838	0,246	1,74E-07
rs4415084	rs12522398	0,832	0,243	2,89E-07
rs4415084	rs4866900	0,923	0,232	4,31E-08
rs4415084	rs4493682	0,816	0,212	3,37E-06
rs4415084	rs4308490	0,811	0,210	4,58E-06
rs4415084	rs6893494	0,814	0,206	3,96E-06
rs4415084	rs12523157	0,814	0,206	3,96E-06
rs4415084	rs11954598	0,814	0,206	3,96E-06
rs4415084	rs7720104	0,809	0,205	5,34E-06

rs4415084	rs6864149	0,810	0,204	4,47E-06
rs4415084	rs983940	1,000	0,204	4,35E-09
rs4415084	rs6451767	1,000	0,204	4,35E-09
rs4415084	rs1482663	1,000	0,204	4,35E-09
rs4415084	rs1351633	1,000	0,204	4,35E-09
rs4415084	rs10079222	1,000	0,204	4,35E-09
rs4415084	rs12514414	0,804	0,202	7,18E-06
rs4415084	rs6876773	0,802	0,201	0,00001
rs4415084	rs7711446	0,802	0,201	0,000012
<b>ОНП В = rs7703618</b>				
ОНП 1	ОНП 2	D'	R2	p-min
rs7703618	rs9292914	1,000	1,000	1,09E-30
rs7703618	rs7717459	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs7715731	1,000	1,000	3,83E-33
rs7703618	rs7736092	1,000	1,000	3,33E-35
rs7703618	rs7708506	1,000	1,000	3,33E-35
rs7703618	rs6875287	1,000	1,000	2,28E-34
rs7703618	rs10041518	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs10039866	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs10038554	1,000	1,000	9,82E-35
rs7703618	rs6894324	1,000	1,000	9,82E-35
rs7703618	rs6893319	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs6875933	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs6872254	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs6871052	1,000	1,000	3,33E-35
rs7703618	rs6868232	1,000	1,000	1,90E-34
rs7703618	rs6451778	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs4642377	1,000	1,000	6,45E-35
rs7703618	rs4457088	1,000	1,000	9,82E-35
rs7703618	rs4373287	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs3747479	1,000	1,000	1,44E-34
rs7703618	rs1866406	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs1438822	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs1438819	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs13189120	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs13155698	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs13154781	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs12651949	1,000	1,000	1,89E-31
rs7703618	rs12518851	1,000	1,000	5,31E-33
rs7703618	rs12513749	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs11951760	1,000	1,000	1,18E-33
rs7703618	rs11741772	1,000	1,000	3,34E-34
rs7703618	rs10462080	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs10070037	1,000	1,000	3,33E-35
rs7703618	rs10065638	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs10059086	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs10057521	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs10053247	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs10040488	1,000	1,000	2,19E-35
rs7703618	rs10040082	1,000	1,000	1,50E-34

rs7703618	rs1438827	1,000	0,964	2,55E-33
rs7703618	rs7711697	1,000	0,929	2,12E-31
rs7703618	rs11958808	1,000	0,929	7,53E-32
rs7703618	rs10044096	1,000	0,929	7,53E-32
rs7703618	rs7380559	1,000	0,929	7,53E-32
rs7703618	rs4518409	1,000	0,929	7,53E-32
rs7703618	rs4329028	1,000	0,929	2,12E-31
rs7703618	rs1438821	1,000	0,929	7,53E-32
rs7703618	rs1438820	1,000	0,929	7,53E-32
rs7703618	rs13362132	1,000	0,929	7,53E-32
rs7703618	rs13160259	1,000	0,929	7,53E-32
rs7703618	rs1061310	1,000	0,929	7,53E-32
rs7703618	rs10512865	1,000	0,929	7,53E-32
rs7703618	rs1048758	1,000	0,929	7,53E-32
rs7703618	rs7716571	1,000	0,929	4,57E-31
rs7703618	rs9292913	1,000	0,928	1,15E-31
rs7703618	rs7380878	1,000	0,928	3,22E-31
rs7703618	rs13177711	1,000	0,928	1,15E-31
rs7703618	rs10043344	1,000	0,928	4,91E-31
rs7703618	rs11949847	1,000	0,928	1,75E-31
rs7703618	rs9790896	0,962	0,858	7,84E-27
rs7703618	rs920328	0,923	0,764	1,31E-23
rs7703618	rs4571480	0,922	0,731	2,33E-22
rs7703618	rs11948186	0,883	0,723	1,25E-21
rs7703618	rs10051592	0,883	0,723	1,25E-21
rs7703618	rs7735881	0,921	0,708	7,34E-22
rs7703618	rs7723539	0,921	0,708	7,34E-22
rs7703618	rs714130	0,921	0,708	7,34E-22
rs7703618	rs6861560	0,921	0,708	7,34E-22
rs7703618	rs6451770	0,921	0,708	7,34E-22
rs7703618	rs4419600	0,921	0,708	7,34E-22
rs7703618	rs4415085	0,921	0,708	7,34E-22
rs7703618	rs4321755	0,921	0,708	7,34E-22
rs7703618	rs2218081	0,921	0,708	7,34E-22
rs7703618	rs1438825	0,921	0,708	7,34E-22
rs7703618	rs13156930	0,921	0,708	7,34E-22
rs7703618	rs12515012	0,921	0,708	7,34E-22
rs7703618	rs12187196	0,921	0,708	7,34E-22
rs7703618	rs7720551	0,920	0,707	1,46E-21
rs7703618	rs6874055	0,919	0,706	1,84E-21
rs7703618	rs2165010	0,919	0,706	1,84E-21
rs7703618	rs920329	0,920	0,706	2,91E-21
rs7703618	rs10805685	0,921	0,706	1,09E-21
rs7703618	rs1821936	0,921	0,705	2,18E-21
rs7703618	rs10941678	0,921	0,705	2,18E-21
rs7703618	rs4463188	0,918	0,704	3,64E-21
rs7703618	rs2013513	0,919	0,704	2,72E-21
rs7703618	rs10941677	0,919	0,704	2,72E-21
rs7703618	rs4492118	0,921	0,703	1,62E-21
rs7703618	rs2165009	0,921	0,703	1,62E-21
rs7703618	rs12522626	0,921	0,703	1,62E-21

rs7703618	rs16901937	0,920	0,682	4,51E-21
rs7703618	rs16902086	0,812	0,635	1,69E-18
rs7703618	rs3935086	0,865	0,570	1,75E-16
rs7703618	rs10512875	0,865	0,570	1,75E-16
rs7703618	rs930395	1,000	0,482	9,85E-16
rs7703618	rs10941679	0,842	0,435	2,26E-12
rs7703618	rs4613718	1,000	0,384	5,94E-15
rs7703618	rs4502832	0,925	0,349	3,00E-10
rs7703618	rs4485937	0,925	0,349	3,00E-10
rs7703618	rs4389695	0,925	0,349	3,00E-10
rs7703618	rs10941692	0,925	0,349	3,00E-10
rs7703618	rs12522398	0,923	0,349	5,27E-10
rs7703618	rs6869488	0,865	0,342	3,96E-10
rs7703618	rs4460145	0,865	0,342	3,96E-10
rs7703618	rs10044408	0,917	0,334	7,15E-09
rs7703618	rs7731099	0,856	0,327	2,53E-09
rs7703618	rs7716101	0,856	0,317	3,51E-09
rs7703618	rs7709661	0,856	0,317	3,51E-09
rs7703618	rs6894974	0,856	0,317	3,51E-09
rs7703618	rs6885307	0,856	0,317	3,51E-09
rs7703618	rs4533894	0,856	0,317	3,51E-09
rs7703618	rs12521639	0,856	0,317	3,51E-09
rs7703618	rs12054976	0,856	0,317	3,51E-09
rs7703618	rs7701679	0,852	0,315	8,33E-09
rs7703618	rs4371761	0,852	0,305	9,59E-09
rs7703618	rs4296810	0,851	0,296	7,62E-09
rs7703618	rs1909937	0,911	0,282	2,53E-08
rs7703618	rs16902068	0,911	0,282	2,53E-08
rs7703618	rs1472584	0,911	0,282	2,53E-08
rs7703618	rs1392970	0,911	0,282	2,53E-08
rs7703618	rs12523398	0,911	0,282	2,53E-08
rs7703618	rs12521953	0,911	0,282	2,53E-08
rs7703618	rs12516488	0,911	0,282	2,53E-08
rs7703618	rs12514615	0,911	0,282	2,53E-08
rs7703618	rs12153189	0,911	0,282	2,53E-08
rs7703618	rs12153053	0,911	0,282	2,53E-08
rs7703618	rs11953498	0,911	0,282	2,53E-08
rs7703618	rs10941693	0,911	0,282	2,53E-08
rs7703618	rs4357042	0,910	0,282	2,95E-08
rs7703618	rs12523359	0,910	0,282	2,95E-08
rs7703618	rs12522305	0,910	0,282	2,95E-08
rs7703618	rs4533895	0,909	0,281	3,44E-08
rs7703618	rs6898476	0,907	0,281	4,74E-08
rs7703618	rs6451796	0,786	0,267	1,07E-07
rs7703618	rs3923055	0,786	0,267	1,07E-07
rs7703618	rs1501361	0,786	0,267	1,07E-07
rs7703618	rs1392973	0,786	0,267	1,07E-07
rs7703618	rs4566805	0,903	0,266	1,31E-07
rs7703618	rs12520430	0,906	0,266	5,16E-08
rs7703618	rs1405918	0,636	0,265	8,95E-08
rs7703618	rs13183434	0,907	0,262	5,17E-08

rs7703618	rs7446090	0,835	0,259	1,68E-07
rs7703618	rs4493682	0,833	0,259	1,97E-07
rs7703618	rs7720104	0,831	0,258	2,29E-07
rs7703618	rs4308490	0,831	0,258	2,75E-07
rs7703618	rs7711444	0,901	0,254	4,18E-07
rs7703618	rs6893494	0,831	0,250	2,47E-07
rs7703618	rs12523157	0,831	0,250	2,47E-07
rs7703618	rs11954598	0,831	0,250	2,47E-07
rs7703618	rs6864149	0,827	0,249	2,79E-07
rs7703618	rs12514414	0,823	0,247	4,51E-07
rs7703618	rs12520124	0,591	0,247	6,18E-07
rs7703618	rs6876773	0,822	0,246	6,39E-07
rs7703618	rs13187565	0,603	0,246	1,02E-06
rs7703618	rs7711446	0,821	0,246	7,62E-07
rs7703618	rs2337483	0,623	0,246	2,67E-07
rs7703618	rs7709262	0,727	0,242	5,48E-07
rs7703618	rs2580260	0,598	0,241	3,14E-07
rs7703618	rs6874127	0,726	0,240	8,96E-07
rs7703618	rs2589162	0,617	0,238	6,61E-07
rs7703618	rs6890289	0,823	0,237	7,69E-07
rs7703618	rs6892627	0,593	0,231	5,31E-07
rs7703618	rs6451814	0,593	0,231	5,31E-07
rs7703618	rs2337952	0,593	0,231	5,31E-07
rs7703618	rs2049656	0,593	0,231	5,31E-07
rs7703618	rs1483303	0,593	0,231	5,31E-07
rs7703618	rs17343002	1,000	0,229	2,29E-09
rs7703618	rs6893773	0,584	0,225	9,49E-07
rs7703618	rs2337951	0,584	0,225	9,49E-07
rs7703618	rs10078625	0,584	0,225	9,49E-07
rs7703618	rs10036065	0,581	0,224	7,95E-07
rs7703618	rs7705696	0,571	0,218	1,42E-06
rs7703618	rs2625494	0,586	0,218	1,15E-06
rs7703618	rs2580258	0,586	0,218	1,15E-06
rs7703618	rs1351720	0,586	0,218	1,15E-06
rs7703618	rs12110137	0,586	0,218	1,15E-06
rs7703618	rs10073636	0,586	0,218	1,15E-06
rs7703618	rs10043792	0,586	0,218	1,15E-06
rs7703618	rs1384732	0,573	0,215	2,06E-06
rs7703618	rs6451810	0,584	0,214	1,52E-06
rs7703618	rs6860200	0,550	0,212	2,47E-06
rs7703618	rs755048	0,567	0,211	2,41E-06
rs7703618	rs7732970	0,554	0,208	2,28E-06
rs7703618	rs6892594	0,554	0,208	2,28E-06
rs7703618	rs6451804	0,554	0,208	2,28E-06
rs7703618	rs7444176	0,572	0,208	2,55E-06
rs7703618	rs9687260	0,550	0,205	2,05E-06
rs7703618	rs7706116	0,550	0,205	2,05E-06
rs7703618	rs1501358	0,750	0,204	2,77E-06
rs7703618	rs12655983	0,750	0,204	2,77E-06
ОП C = rs2067980				

ОНП 1	ОНП 2	D'	R2	p-min
rs2067980	rs13183434	0,931	0,863	1,68E-17
rs2067980	rs10044408	0,767	0,444	2,19E-09
rs2067980	rs1501358	0,713	0,436	1,93E-09
rs2067980	rs12655983	0,713	0,436	1,93E-09
rs2067980	rs6451796	0,779	0,434	7,64E-10
rs2067980	rs3923055	0,779	0,434	7,64E-10
rs2067980	rs1501361	0,779	0,434	7,64E-10
rs2067980	rs1392973	0,779	0,434	7,64E-10
rs2067980	rs6874127	0,778	0,430	9,74E-10
rs2067980	rs7709262	0,776	0,408	1,92E-09
rs2067980	rs930395	0,774	0,383	4,51E-09
rs2067980	rs6451795	0,640	0,350	8,08E-08
rs2067980	rs11948186	1,000	0,329	8,10E-11
rs2067980	rs10051592	1,000	0,329	8,10E-11
rs2067980	rs6861150	0,577	0,324	3,93E-07
rs2067980	rs10473387	0,743	0,298	4,83E-07
rs2067980	rs16902086	1,000	0,294	4,00E-10
rs2067980	rs7711697	1,000	0,291	4,65E-10
rs2067980	rs7716571	1,000	0,288	1,57E-09
rs2067980	rs10941679	0,759	0,288	1,55E-07
rs2067980	rs10043344	1,000	0,286	6,31E-10
rs2067980	rs7380559	1,000	0,283	6,59E-10
rs2067980	rs4518409	1,000	0,283	6,59E-10
rs2067980	rs4329028	1,000	0,283	1,89E-09
rs2067980	rs1438821	1,000	0,283	6,59E-10
rs2067980	rs1438820	1,000	0,283	6,59E-10
rs2067980	rs13362132	1,000	0,283	6,59E-10
rs2067980	rs13160259	1,000	0,283	6,59E-10
rs2067980	rs11958808	1,000	0,283	6,59E-10
rs2067980	rs1061310	1,000	0,283	6,59E-10
rs2067980	rs10512865	1,000	0,283	6,59E-10
rs2067980	rs1048758	1,000	0,283	6,59E-10
rs2067980	rs10044096	1,000	0,283	6,59E-10
rs2067980	rs9292913	1,000	0,280	7,66E-10
rs2067980	rs7380878	1,000	0,280	2,18E-09
rs2067980	rs13177711	1,000	0,280	7,66E-10
rs2067980	rs11949847	1,000	0,278	8,92E-10
rs2067980	rs7721731	0,736	0,276	1,54E-06
rs2067980	rs9790896	1,000	0,275	1,04E-09
rs2067980	rs1483309	0,753	0,270	2,69E-07
rs2067980	rs1483306	0,753	0,270	2,69E-07
rs2067980	rs13358718	0,753	0,270	2,69E-07
rs2067980	rs10073055	0,753	0,270	2,69E-07
rs2067980	rs10472404	0,750	0,268	5,28E-07
rs2067980	rs12697498	0,741	0,266	2,58E-06
rs2067980	rs4463188	1,000	0,259	3,60E-09
rs2067980	rs4571480	1,000	0,258	2,32E-09
rs2067980	rs2013513	1,000	0,258	2,32E-09
rs2067980	rs10941677	1,000	0,258	2,32E-09
rs2067980	rs4532370	0,750	0,256	4,73E-07

rs2067980	rs1483312	0,750	0,256	4,73E-07
rs2067980	rs1351719	0,750	0,256	4,73E-07
rs2067980	rs12656485	0,750	0,256	4,73E-07
rs2067980	rs6877477	0,802	0,255	1,27E-06
rs2067980	rs6868232	0,900	0,254	3,11E-07
rs2067980	rs7715731	0,893	0,254	8,48E-07
rs2067980	rs7735881	1,000	0,254	2,71E-09
rs2067980	rs7723539	1,000	0,254	2,71E-09
rs2067980	rs7720551	1,000	0,254	2,71E-09
rs2067980	rs714130	1,000	0,254	2,71E-09
rs2067980	rs6874055	1,000	0,254	7,25E-09
rs2067980	rs6861560	1,000	0,254	2,71E-09
rs2067980	rs6451770	1,000	0,254	2,71E-09
rs2067980	rs4419600	1,000	0,254	2,71E-09
rs2067980	rs4415085	1,000	0,254	2,71E-09
rs2067980	rs4321755	1,000	0,254	2,71E-09
rs2067980	rs2218081	1,000	0,254	2,71E-09
rs2067980	rs2165010	1,000	0,254	7,25E-09
rs2067980	rs1438825	1,000	0,254	2,71E-09
rs2067980	rs13156930	1,000	0,254	2,71E-09
rs2067980	rs12515012	1,000	0,254	2,71E-09
rs2067980	rs12187196	1,000	0,254	2,71E-09
rs2067980	rs4452566	0,813	0,254	5,19E-07
rs2067980	rs10040082	0,906	0,252	1,42E-07
rs2067980	rs3747479	0,900	0,252	3,55E-07
rs2067980	rs920329	1,000	0,251	3,15E-09
rs2067980	rs1821936	1,000	0,251	3,15E-09
rs2067980	rs10941678	1,000	0,251	3,15E-09
rs2067980	rs10805685	1,000	0,251	3,15E-09
rs2067980	rs7717459	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs6893319	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs6875933	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs6872254	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs6451778	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs4373287	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs1866406	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs1438822	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs1438819	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs13189120	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs13155698	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs13154781	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs10462080	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs10065638	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs10059086	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs10057521	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs10053247	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs10041518	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs10040488	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs10039866	0,905	0,249	1,51E-07
rs2067980	rs6875287	0,904	0,249	2,50E-07
rs2067980	rs4492118	1,000	0,249	3,66E-09

rs2067980	rs2165009	1,000	0,249	3,66E-09
rs2067980	rs12522626	1,000	0,249	3,66E-09
rs2067980	rs12513749	0,903	0,248	3,02E-07
rs2067980	rs7736092	0,905	0,247	1,73E-07
rs2067980	rs6871052	0,905	0,247	1,73E-07
rs2067980	rs10070037	0,905	0,247	1,73E-07
rs2067980	rs11741772	0,899	0,247	4,65E-07
rs2067980	rs4642377	0,899	0,247	4,29E-07
rs2067980	rs6451806	0,734	0,245	1,74E-06
rs2067980	rs16901937	1,000	0,245	4,22E-09
rs2067980	rs7708506	0,904	0,244	1,99E-07
rs2067980	rs6894324	0,899	0,244	4,89E-07
rs2067980	rs4457088	0,899	0,244	4,89E-07
rs2067980	rs10038554	0,899	0,244	4,89E-07
rs2067980	rs2878967	0,747	0,243	8,09E-07
rs2067980	rs1564684	0,747	0,243	8,09E-07
rs2067980	rs12651949	0,864	0,242	0,000056
rs2067980	rs12518851	0,896	0,240	1,34E-06
rs2067980	rs1438827	0,904	0,240	2,40E-07
rs2067980	rs9292914	0,887	0,237	2,40E-06
rs2067980	rs11951760	0,892	0,230	1,31E-06
rs2067980	rs7447532	1,000	0,222	0,000037
rs2067980	rs5004228	1,000	0,222	0,000037
rs2067980	rs11750364	1,000	0,222	0,000038
rs2067980	rs13357090	1,000	0,222	0,000037
rs2067980	rs920328	0,901	0,221	5,82E-07
rs2067980	rs10462095	0,737	0,221	3,73E-06
rs2067980	rs16902199	0,736	0,219	2,22E-06
rs2067980	rs7724971	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs7719703	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs7700252	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs6898646	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs6894784	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs6894273	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs6886950	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs4437383	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs2337954	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs16902221	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs16902217	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs1483308	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs13359915	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs13357427	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs12109155	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs10473389	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs10074312	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs10066821	0,740	0,219	2,21E-06
rs2067980	rs1852595	0,739	0,217	2,48E-06
rs2067980	rs13159362	0,739	0,217	2,48E-06
rs2067980	rs10214369	0,739	0,217	2,48E-06
rs2067980	rs13361609	0,739	0,215	2,79E-06
rs2067980	rs7445730	0,723	0,211	6,63E-06

rs2067980	rs4339358	0,723	0,211	6,63E-06
rs2067980	rs4242125	0,723	0,211	6,63E-06
rs2067980	rs4560554	0,728	0,209	0,000011
rs2067980	rs4626346	0,737	0,208	3,54E-06
rs2067980	rs10052977	0,737	0,208	3,54E-06
rs2067980	rs3935086	0,730	0,208	7,29E-06
rs2067980	rs4132311	0,697	0,204	0,000013
rs2067980	rs4283798	0,730	0,201	8,64E-06
<b>ОНП D = rs10035564</b>				
ОНП 1	ОНП 2	D'	R2	p-min
rs10035564	rs11948186	1,000	1,000	1,31E-34
rs10035564	rs10051592	1,000	1,000	1,31E-34
rs10035564	rs16902086	1,000	0,894	6,99E-30
rs10035564	rs9292914	0,954	0,874	8,22E-24
rs10035564	rs7711697	0,959	0,822	8,14E-25
rs10035564	rs3935086	1,000	0,819	2,75E-26
rs10035564	rs10512875	1,000	0,819	2,75E-26
rs10035564	rs7380559	0,959	0,794	1,31E-24
rs10035564	rs4518409	0,959	0,794	1,31E-24
rs10035564	rs1438821	0,959	0,794	1,31E-24
rs10035564	rs1438820	0,959	0,794	1,31E-24
rs10035564	rs13362132	0,959	0,794	1,31E-24
rs10035564	rs13160259	0,959	0,794	1,31E-24
rs10035564	rs11958808	0,959	0,794	1,31E-24
rs10035564	rs1061310	0,959	0,794	1,31E-24
rs10035564	rs10512865	0,959	0,794	1,31E-24
rs10035564	rs1048758	0,959	0,794	1,31E-24
rs10035564	rs10044096	0,959	0,794	1,31E-24
rs10035564	rs4329028	0,958	0,793	3,59E-24
rs10035564	rs7716571	0,958	0,792	4,90E-24
rs10035564	rs13177711	0,959	0,792	1,92E-24
rs10035564	rs9292913	0,959	0,792	3,86E-24
rs10035564	rs7380878	0,958	0,791	5,25E-24
rs10035564	rs11949847	0,959	0,790	2,82E-24
rs10035564	rs9790896	0,959	0,790	4,42E-24
rs10035564	rs10043344	0,958	0,789	7,72E-24
rs10035564	rs11741772	0,880	0,745	1,24E-21
rs10035564	rs6875287	0,882	0,745	1,24E-21
rs10035564	rs7717459	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs6893319	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs6872254	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs6451778	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs4373287	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs1866406	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs1438822	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs1438819	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs13189120	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs13155698	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs13154781	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs10462080	0,880	0,721	1,72E-21

rs10035564	rs10065638	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs10059086	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs10057521	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs10053247	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs10041518	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs10040488	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs10039866	0,880	0,721	1,72E-21
rs10035564	rs12513749	0,880	0,721	3,45E-21
rs10035564	rs6875933	0,880	0,720	3,43E-21
rs10035564	rs7736092	0,880	0,719	2,46E-21
rs10035564	rs6871052	0,880	0,719	2,46E-21
rs10035564	rs10070037	0,880	0,719	2,46E-21
rs10035564	rs7708506	0,880	0,719	3,76E-21
rs10035564	rs4642377	0,877	0,718	4,69E-21
rs10035564	rs12651949	0,859	0,718	3,09E-17
rs10035564	rs3747479	0,877	0,717	6,57E-21
rs10035564	rs6894324	0,877	0,716	6,70E-21
rs10035564	rs4457088	0,877	0,716	6,70E-21
rs10035564	rs10038554	0,877	0,716	6,70E-21
rs10035564	rs6868232	0,874	0,715	1,28E-20
rs10035564	rs10040082	0,877	0,714	9,58E-21
rs10035564	rs11951760	0,875	0,706	1,16E-19
rs10035564	rs7715731	0,866	0,704	3,88E-19
rs10035564	rs12518851	0,871	0,700	1,86E-18
rs10035564	rs1438827	0,879	0,692	1,28E-20
rs10035564	rs10941677	0,915	0,669	3,88E-20
rs10035564	rs7735881	0,914	0,649	9,79E-20
rs10035564	rs7723539	0,914	0,649	9,79E-20
rs10035564	rs714130	0,914	0,649	9,79E-20
rs10035564	rs6861560	0,914	0,649	9,79E-20
rs10035564	rs6451770	0,914	0,649	9,79E-20
rs10035564	rs4419600	0,914	0,649	9,79E-20
rs10035564	rs4415085	0,914	0,649	9,79E-20
rs10035564	rs4321755	0,914	0,649	9,79E-20
rs10035564	rs2218081	0,914	0,649	9,79E-20
rs10035564	rs1438825	0,914	0,649	9,79E-20
rs10035564	rs13156930	0,914	0,649	9,79E-20
rs10035564	rs12515012	0,914	0,649	9,79E-20
rs10035564	rs12187196	0,914	0,649	9,79E-20
rs10035564	rs7720551	0,914	0,648	1,95E-19
rs10035564	rs6874055	0,912	0,647	2,45E-19
rs10035564	rs2165010	0,912	0,647	2,45E-19
rs10035564	rs920329	0,913	0,647	1,91E-19
rs10035564	rs10941678	0,914	0,646	1,42E-19
rs10035564	rs10805685	0,914	0,646	1,42E-19
rs10035564	rs1821936	0,914	0,646	2,84E-19
rs10035564	rs4463188	0,911	0,645	4,78E-19
rs10035564	rs4571480	0,912	0,644	3,53E-19
rs10035564	rs2013513	0,912	0,644	3,53E-19
rs10035564	rs4492118	0,914	0,643	2,06E-19
rs10035564	rs2165009	0,914	0,643	2,06E-19

rs10035564	rs12522626	0,914	0,643	2,06E-19
rs10035564	rs16901937	0,913	0,625	4,75E-19
rs10035564	rs920328	0,834	0,580	4,14E-17
rs10035564	rs6869488	1,000	0,489	1,22E-15
rs10035564	rs4460145	1,000	0,489	1,22E-15
rs10035564	rs7731099	1,000	0,478	4,71E-15
rs10035564	rs7716101	1,000	0,463	7,32E-15
rs10035564	rs7709661	1,000	0,463	7,32E-15
rs10035564	rs7701679	1,000	0,463	8,99E-15
rs10035564	rs6894974	1,000	0,463	7,32E-15
rs10035564	rs6885307	1,000	0,463	7,32E-15
rs10035564	rs4533894	1,000	0,463	7,32E-15
rs10035564	rs12521639	1,000	0,463	7,32E-15
rs10035564	rs12054976	1,000	0,463	7,32E-15
rs10035564	rs4371761	1,000	0,452	2,30E-14
rs10035564	rs4502832	1,000	0,438	4,20E-14
rs10035564	rs4485937	1,000	0,438	4,20E-14
rs10035564	rs4389695	1,000	0,438	4,20E-14
rs10035564	rs4296810	1,000	0,438	4,20E-14
rs10035564	rs12522398	1,000	0,438	6,21E-14
rs10035564	rs10941692	1,000	0,438	4,20E-14
rs10035564	rs10044408	1,000	0,425	2,83E-13
rs10035564	rs7720104	1,000	0,400	1,04E-12
rs10035564	rs4493682	1,000	0,400	8,66E-13
rs10035564	rs4308490	1,000	0,400	1,04E-12
rs10035564	rs6876773	1,000	0,390	1,45E-12
rs10035564	rs7711446	1,000	0,388	2,05E-12
rs10035564	rs6893494	1,000	0,388	1,21E-12
rs10035564	rs12523157	1,000	0,388	1,21E-12
rs10035564	rs12514414	1,000	0,388	2,44E-12
rs10035564	rs11954598	1,000	0,388	1,21E-12
rs10035564	rs6864149	1,000	0,388	1,44E-12
rs10035564	rs6898476	1,000	0,375	5,36E-12
rs10035564	rs6890289	1,000	0,375	4,52E-12
rs10035564	rs4533895	1,000	0,375	4,52E-12
rs10035564	rs7709262	0,869	0,370	1,13E-10
rs10035564	rs1405918	0,768	0,368	6,67E-11
rs10035564	rs4357042	1,000	0,364	7,23E-12
rs10035564	rs1909937	1,000	0,364	6,12E-12
rs10035564	rs1472584	1,000	0,364	6,12E-12
rs10035564	rs1392970	1,000	0,364	6,12E-12
rs10035564	rs12523398	1,000	0,364	6,12E-12
rs10035564	rs12523359	1,000	0,364	7,23E-12
rs10035564	rs12522305	1,000	0,364	7,23E-12
rs10035564	rs12521953	1,000	0,364	6,12E-12
rs10035564	rs12516488	1,000	0,364	6,12E-12
rs10035564	rs12153189	1,000	0,364	6,12E-12
rs10035564	rs12153053	1,000	0,364	6,12E-12
rs10035564	rs11953498	1,000	0,364	6,12E-12
rs10035564	rs10941693	1,000	0,364	6,12E-12
rs10035564	rs16902068	1,000	0,364	6,12E-12

rs10035564	rs12514615	1,000	0,364	6,12E-12
rs10035564	rs6874127	0,865	0,357	3,92E-10
rs10035564	rs13187565	0,747	0,357	1,02E-09
rs10035564	rs4613718	1,000	0,356	6,97E-14
rs10035564	rs2625494	0,766	0,354	9,14E-11
rs10035564	rs2580258	0,766	0,354	9,14E-11
rs10035564	rs1351720	0,766	0,354	9,14E-11
rs10035564	rs12110137	0,766	0,354	9,14E-11
rs10035564	rs10073636	0,766	0,354	9,14E-11
rs10035564	rs10043792	0,766	0,354	9,14E-11
rs10035564	rs12520124	0,722	0,351	7,29E-10
rs10035564	rs4566805	1,000	0,350	3,68E-11
rs10035564	rs12520430	1,000	0,349	2,49E-11
rs10035564	rs6451796	0,863	0,345	5,58E-10
rs10035564	rs3923055	0,863	0,345	5,58E-10
rs10035564	rs1501361	0,863	0,345	5,58E-10
rs10035564	rs1392973	0,863	0,345	5,58E-10
rs10035564	rs2589162	0,756	0,340	6,65E-10
rs10035564	rs13183434	1,000	0,340	2,99E-11
rs10035564	rs7446090	0,922	0,339	6,66E-10
rs10035564	rs2580260	0,727	0,338	3,86E-10
rs10035564	rs7711444	1,000	0,337	6,16E-11
rs10035564	rs7446182	0,724	0,326	7,25E-10
rs10035564	rs6892627	0,724	0,326	7,25E-10
rs10035564	rs6451814	0,724	0,326	7,25E-10
rs10035564	rs2337952	0,724	0,326	7,25E-10
rs10035564	rs2049656	0,724	0,326	7,25E-10
rs10035564	rs1483303	0,724	0,326	7,25E-10
rs10035564	rs12654213	0,721	0,324	6,86E-10
rs10035564	rs7717787	0,715	0,323	1,43E-09
rs10035564	rs7705696	0,715	0,323	1,43E-09
rs10035564	rs6893773	0,717	0,322	1,41E-09
rs10035564	rs2337951	0,717	0,322	1,41E-09
rs10035564	rs10078625	0,717	0,322	1,41E-09
rs10035564	rs2337483	0,721	0,322	1,78E-09
rs10035564	rs10036065	0,713	0,320	1,23E-09
rs10035564	rs755048	0,712	0,315	2,62E-09
rs10035564	rs1384732	0,710	0,314	3,47E-09
rs10035564	rs6451810	0,718	0,308	2,46E-09
rs10035564	rs6860200	0,678	0,307	5,17E-09
rs10035564	rs7732970	0,682	0,300	4,88E-09
rs10035564	rs6892594	0,682	0,300	4,88E-09
rs10035564	rs6451804	0,682	0,300	4,88E-09
rs10035564	rs7711528	0,838	0,299	3,91E-08
rs10035564	rs9687260	0,679	0,298	4,57E-09
rs10035564	rs7706116	0,679	0,298	4,57E-09
rs10035564	rs6451802	0,617	0,293	5,15E-08
rs10035564	rs4455566	0,672	0,293	8,79E-09
rs10035564	rs6451793	0,784	0,285	8,16E-08
rs10035564	rs10039283	0,674	0,283	1,09E-08
rs10035564	rs6895191	0,672	0,279	1,47E-08

rs10035564	rs6878425	0,672	0,279	1,47E-08
rs10035564	rs10462097	0,672	0,279	1,47E-08
rs10035564	rs7444176	0,672	0,279	2,05E-08
rs10035564	rs16902084	0,780	0,273	1,87E-07
rs10035564	rs1501358	0,838	0,272	4,94E-08
rs10035564	rs12655983	0,838	0,272	4,94E-08
rs10035564	rs16902083	0,778	0,265	1,49E-07
rs10035564	rs10941679	0,634	0,263	1,41E-07
rs10035564	rs6882139	0,632	0,258	6,10E-08
rs10035564	rs6451843	0,624	0,252	1,14E-07
rs10035564	rs6862655	0,815	0,250	3,35E-08
rs10035564	rs10059745	0,815	0,250	3,35E-08
rs10035564	rs7718785	0,521	0,246	2,76E-07
rs10035564	rs7444405	0,626	0,244	1,36E-07
rs10035564	rs4639238	0,812	0,243	4,87E-08
rs10035564	rs12374507	0,812	0,243	4,87E-08
rs10035564	rs10066953	0,812	0,243	4,87E-08
rs10035564	rs930395	0,686	0,242	4,25E-07
rs10035564	rs6866354	0,807	0,241	8,01E-08
rs10035564	rs10054521	0,811	0,239	6,85E-08
rs10035564	rs12520938	0,589	0,235	3,01E-07
rs10035564	rs7709131	0,592	0,234	3,01E-07
rs10035564	rs7445572	0,592	0,234	3,01E-07
rs10035564	rs6861150	0,818	0,227	8,14E-07
rs10035564	rs6451795	0,757	0,222	1,20E-06
rs10035564	rs13156198	0,585	0,220	6,49E-07
rs10035564	rs4569881	0,553	0,211	1,33E-06
rs10035564	rs13361919	0,553	0,211	1,33E-06
rs10035564	rs13185201	0,553	0,211	1,33E-06
rs10035564	rs10941740	0,561	0,210	4,73E-06
rs10035564	rs12697517	0,603	0,209	2,07E-06
rs10035564	rs12697503	0,600	0,209	2,90E-06
rs10035564	rs7443976	0,578	0,208	1,36E-06
<b>ОП E = rs11743392</b>				
ОП 1	ОП 2	D'	R2	p-min
rs11743392	rs13179818	0,927	0,831	4,07E-26
rs11743392	rs2625494	1,000	0,527	1,80E-19
rs11743392	rs2580258	1,000	0,527	1,80E-19
rs11743392	rs1351720	1,000	0,527	1,80E-19
rs11743392	rs6451810	1,000	0,527	3,30E-19
rs11743392	rs12110137	1,000	0,527	1,80E-19
rs11743392	rs10073636	1,000	0,527	1,80E-19
rs11743392	rs10043792	1,000	0,527	1,80E-19
rs11743392	rs1384732	1,000	0,517	4,95E-19
rs11743392	rs755048	1,000	0,513	8,25E-19
rs11743392	rs7446182	1,000	0,509	6,24E-19
rs11743392	rs2337483	1,000	0,509	1,13E-18
rs11743392	rs2049656	1,000	0,509	6,24E-19
rs11743392	rs1483303	1,000	0,509	6,24E-19
rs11743392	rs6892627	1,000	0,509	6,24E-19

rs11743392	rs6451814	1,000	0,509	6,24E-19
rs11743392	rs2589162	1,000	0,509	2,03E-18
rs11743392	rs2337952	1,000	0,509	6,24E-19
rs11743392	rs1405918	1,000	0,509	6,24E-19
rs11743392	rs12654213	1,000	0,509	6,24E-19
rs11743392	rs7444176	1,000	0,505	1,08E-17
rs11743392	rs6893773	1,000	0,505	1,03E-18
rs11743392	rs2580260	1,000	0,505	1,03E-18
rs11743392	rs2337951	1,000	0,505	1,03E-18
rs11743392	rs10078625	1,000	0,505	1,03E-18
rs11743392	rs10036065	1,000	0,505	1,03E-18
rs11743392	rs7717787	1,000	0,500	1,72E-18
rs11743392	rs7705696	1,000	0,500	1,72E-18
rs11743392	rs7732970	1,000	0,492	2,09E-18
rs11743392	rs6892594	1,000	0,492	2,09E-18
rs11743392	rs6451804	1,000	0,492	2,09E-18
rs11743392	rs9687260	1,000	0,492	2,09E-18
rs11743392	rs7706116	1,000	0,492	2,09E-18
rs11743392	rs4455566	1,000	0,487	3,45E-18
rs11743392	rs6860200	1,000	0,483	5,74E-18
rs11743392	rs13187565	1,000	0,479	1,77E-16
rs11743392	rs12520124	1,000	0,475	5,19E-17
rs11743392	rs7444405	0,951	0,461	1,77E-15
rs11743392	rs10039283	0,951	0,461	1,77E-15
rs11743392	rs7443976	0,951	0,460	3,54E-15
rs11743392	rs6895191	0,950	0,460	3,12E-15
rs11743392	rs6878425	0,950	0,460	3,12E-15
rs11743392	rs10462097	0,950	0,460	3,12E-15
rs11743392	rs6882139	0,950	0,444	5,53E-15
rs11743392	rs13156198	0,949	0,444	1,11E-14
rs11743392	rs10041478	0,948	0,438	3,12E-14
rs11743392	rs6451843	0,948	0,438	3,57E-14
rs11743392	rs10042199	0,947	0,433	8,75E-14
rs11743392	rs12520938	0,948	0,429	4,12E-14
rs11743392	rs7709131	0,948	0,428	3,36E-14
rs11743392	rs7445572	0,948	0,428	3,36E-14
rs11743392	rs6884716	0,948	0,428	3,36E-14
rs11743392	rs4302598	0,948	0,428	3,36E-14
rs11743392	rs4277924	0,948	0,428	3,36E-14
rs11743392	rs13361118	0,948	0,428	3,36E-14
rs11743392	rs13155231	0,948	0,428	3,36E-14
rs11743392	rs12654375	0,948	0,428	3,36E-14
rs11743392	rs12652235	0,948	0,428	3,36E-14
rs11743392	rs12523291	0,948	0,428	3,36E-14
rs11743392	rs12188166	0,948	0,428	3,36E-14
rs11743392	rs10941727	0,948	0,428	3,36E-14
rs11743392	rs6451802	1,000	0,428	9,62E-16
rs11743392	rs10805706	0,948	0,428	6,73E-14
rs11743392	rs4569881	0,947	0,413	9,91E-14
rs11743392	rs13361919	0,947	0,413	9,91E-14
rs11743392	rs13185201	0,947	0,413	9,91E-14

rs11743392	rs10941740	0,942	0,410	1,20E-12
rs11743392	rs12697503	0,856	0,402	3,42E-12
rs11743392	rs13186830	0,944	0,395	1,42E-12
rs11743392	rs12697517	0,848	0,390	1,27E-11
rs11743392	rs7713759	0,852	0,383	7,89E-12
rs11743392	rs13164722	0,852	0,383	7,89E-12
rs11743392	rs12153540	0,852	0,383	7,89E-12
rs11743392	rs11958686	0,849	0,381	1,35E-11
rs11743392	rs12697523	0,851	0,378	1,23E-11
rs11743392	rs12690678	0,851	0,378	1,23E-11
rs11743392	rs12656953	0,851	0,378	1,23E-11
rs11743392	rs7718785	1,000	0,362	3,18E-14
rs11743392	rs7719500	1,000	0,276	1,59E-11
rs11743392	rs2589181	1,000	0,276	1,59E-11
rs11743392	rs4367308	1,000	0,276	1,59E-11
rs11743392	rs4282323	1,000	0,276	1,59E-11
rs11743392	rs10041772	1,000	0,276	1,59E-11
rs11743392	rs10041767	1,000	0,276	1,59E-11
rs11743392	rs4283798	1,000	0,274	2,54E-11
rs11743392	rs13188585	1,000	0,270	6,52E-11
rs11743392	rs4626346	1,000	0,265	3,64E-11
rs11743392	rs13361609	1,000	0,265	4,42E-11
rs11743392	rs4975889	1,000	0,260	6,07E-11
rs11743392	rs1852595	1,000	0,260	6,07E-11
rs11743392	rs10214369	1,000	0,260	6,07E-11
rs11743392	rs7700252	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs1483308	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs9686580	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs7724971	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs7719703	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs7714713	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs7703405	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs7447232	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs6898646	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs6894784	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs6894273	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs6886950	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs4560554	1,000	0,255	1,63E-10
rs11743392	rs4452566	1,000	0,255	1,16E-10
rs11743392	rs4437383	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs4407637	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs2337954	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs16902221	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs16902217	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs13359915	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs13357427	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs13159362	1,000	0,255	1,16E-10
rs11743392	rs12109155	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs10074312	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs10066821	1,000	0,255	8,24E-11
rs11743392	rs10473389	1,000	0,255	8,24E-11

rs11743392	rs6414908	1,000	0,253	2,47E-10
rs11743392	rs10462095	1,000	0,252	1,87E-10
rs11743392	rs7445730	1,000	0,249	1,37E-10
rs11743392	rs4339358	1,000	0,249	1,37E-10
rs11743392	rs4242125	1,000	0,249	1,37E-10
rs11743392	rs16902199	1,000	0,249	1,37E-10
rs11743392	rs12655230	1,000	0,249	1,37E-10
rs11743392	rs6877477	1,000	0,243	3,19E-10
rs11743392	rs7706959	1,000	0,239	3,06E-10
rs11743392	rs7446602	1,000	0,239	3,06E-10
rs11743392	rs13356124	1,000	0,239	3,06E-10
rs11743392	rs4132311	1,000	0,237	3,86E-10
rs11743392	rs2878967	1,000	0,234	4,04E-10
rs11743392	rs16902186	1,000	0,234	4,04E-10
rs11743392	rs1564684	1,000	0,234	4,04E-10
rs11743392	rs1405916	1,000	0,234	4,04E-10
rs11743392	rs12653475	1,000	0,234	4,04E-10
rs11743392	rs12697498	1,000	0,232	1,15E-09
rs11743392	rs7722380	1,000	0,228	6,74E-10
rs11743392	rs4532370	1,000	0,224	8,78E-10
rs11743392	rs1483312	1,000	0,224	8,78E-10
rs11743392	rs1351719	1,000	0,224	8,78E-10
rs11743392	rs12656485	1,000	0,224	8,78E-10
rs11743392	rs10052977	0,919	0,224	7,24E-08
rs11743392	rs6451806	1,000	0,219	1,98E-09
rs11743392	rs1483309	1,000	0,215	1,89E-09
rs11743392	rs1483306	1,000	0,215	1,89E-09
rs11743392	rs13358718	1,000	0,215	1,89E-09
rs11743392	rs10472404	1,000	0,215	1,89E-09
rs11743392	rs10073055	1,000	0,215	1,89E-09
rs11743392	rs12518113	0,846	0,209	6,42E-07
rs11743392	rs4288123	1,000	0,209	3,15E-09
rs11743392	rs17268006	0,767	0,205	1,34E-06
rs11743392	rs4975924	0,844	0,204	8,60E-07
rs11743392	rs4128583	0,844	0,204	8,60E-07
rs11743392	rs12697524	0,844	0,204	8,60E-07
rs11743392	rs12523279	0,844	0,204	8,60E-07
rs11743392	rs12522090	0,844	0,204	8,60E-07
rs11743392	rs12019302	0,844	0,204	8,60E-07
rs11743392	rs11949184	0,844	0,204	8,60E-07
rs11743392	rs10941798	0,844	0,204	8,60E-07
rs11743392	rs10462111	0,844	0,204	8,60E-07
rs11743392	rs10941748	0,844	0,204	1,01E-06
rs11743392	rs4975948	0,836	0,202	1,67E-06
rs11743392	rs7721731	1,000	0,201	9,28E-09
<b>ОП F = rs7716600</b>				
ОП 1	ОП 2	D'	R2	p-min
rs7716600	rs930395	1,000	1,000	3,05E-27
rs7716600	rs10941679	1,000	0,777	1,77E-21
rs7716600	rs12651949	1,000	0,505	4,24E-14

rs7716600	rs7715731	1,000	0,482	2,21E-14
rs7716600	rs10040082	1,000	0,480	2,37E-15
rs7716600	rs6868232	1,000	0,473	8,95E-15
rs7716600	rs7717459	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs4642377	1,000	0,471	8,77E-15
rs7716600	rs10041518	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs10040488	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs10039866	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs6893319	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs6875933	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs6872254	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs6451778	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs4373287	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs1866406	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs1438822	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs1438819	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs13189120	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs13155698	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs13154781	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs12513749	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs10462080	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs10065638	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs10059086	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs10057521	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs10053247	1,000	0,471	2,94E-15
rs7716600	rs7736092	1,000	0,468	3,68E-15
rs7716600	rs4457088	1,000	0,468	1,09E-14
rs7716600	rs10038554	1,000	0,468	1,09E-14
rs7716600	rs6894324	1,000	0,468	1,09E-14
rs7716600	rs6871052	1,000	0,468	3,68E-15
rs7716600	rs3747479	1,000	0,468	1,09E-14
rs7716600	rs10070037	1,000	0,468	3,68E-15
rs7716600	rs7708506	1,000	0,465	4,60E-15
rs7716600	rs6875287	1,000	0,461	1,69E-14
rs7716600	rs11741772	1,000	0,461	4,98E-14
rs7716600	rs12518851	1,000	0,459	2,75E-14
rs7716600	rs1438827	1,000	0,454	6,91E-15
rs7716600	rs11951760	1,000	0,451	3,30E-14
rs7716600	rs10043344	1,000	0,444	1,35E-14
rs7716600	rs11958808	1,000	0,437	1,57E-14
rs7716600	rs10044096	1,000	0,437	1,57E-14
rs7716600	rs7711697	1,000	0,437	4,46E-14
rs7716600	rs7380559	1,000	0,437	1,57E-14
rs7716600	rs4518409	1,000	0,437	1,57E-14
rs7716600	rs4329028	1,000	0,437	4,46E-14
rs7716600	rs1438821	1,000	0,437	1,57E-14
rs7716600	rs1438820	1,000	0,437	1,57E-14
rs7716600	rs13362132	1,000	0,437	1,57E-14
rs7716600	rs13160259	1,000	0,437	1,57E-14
rs7716600	rs1061310	1,000	0,437	1,57E-14
rs7716600	rs10512865	1,000	0,437	1,57E-14

rs7716600	rs1048758	1,000	0,437	1,57E-14
rs7716600	rs9292913	1,000	0,434	1,96E-14
rs7716600	rs7380878	1,000	0,434	5,55E-14
rs7716600	rs7716571	1,000	0,434	5,55E-14
rs7716600	rs13177711	1,000	0,434	1,96E-14
rs7716600	rs11949847	1,000	0,431	2,45E-14
rs7716600	rs920328	1,000	0,421	3,47E-14
rs7716600	rs9292914	1,000	0,404	7,68E-11
rs7716600	rs4571480	1,000	0,400	1,17E-13
rs7716600	rs2013513	1,000	0,400	1,17E-13
rs7716600	rs7735881	1,000	0,392	1,56E-13
rs7716600	rs7723539	1,000	0,392	1,56E-13
rs7716600	rs7720551	1,000	0,392	1,56E-13
rs7716600	rs714130	1,000	0,392	1,56E-13
rs7716600	rs6874055	1,000	0,392	4,15E-13
rs7716600	rs6861560	1,000	0,392	1,56E-13
rs7716600	rs6451770	1,000	0,392	1,56E-13
rs7716600	rs4419600	1,000	0,392	1,56E-13
rs7716600	rs4415085	1,000	0,392	1,56E-13
rs7716600	rs4321755	1,000	0,392	1,56E-13
rs7716600	rs2218081	1,000	0,392	1,56E-13
rs7716600	rs2165010	1,000	0,392	4,15E-13
rs7716600	rs1438825	1,000	0,392	1,56E-13
rs7716600	rs13156930	1,000	0,392	1,56E-13
rs7716600	rs12515012	1,000	0,392	1,56E-13
rs7716600	rs12187196	1,000	0,392	1,56E-13
rs7716600	rs4463188	1,000	0,390	7,67E-13
rs7716600	rs920329	1,000	0,389	1,95E-13
rs7716600	rs1821936	1,000	0,389	1,95E-13
rs7716600	rs10941678	1,000	0,389	1,95E-13
rs7716600	rs10941677	1,000	0,389	5,16E-13
rs7716600	rs10805685	1,000	0,389	1,95E-13
rs7716600	rs4492118	1,000	0,385	2,44E-13
rs7716600	rs2165009	1,000	0,385	2,44E-13
rs7716600	rs12522626	1,000	0,385	2,44E-13
rs7716600	rs16901937	1,000	0,378	3,20E-13
rs7716600	rs9790896	0,931	0,370	6,39E-11
rs7716600	rs1482698	0,926	0,328	2,69E-10
rs7716600	rs13183434	0,685	0,314	1,52E-07
rs7716600	rs1482685	0,848	0,256	3,88E-08
rs7716600	rs1384451	0,848	0,256	3,88E-08
rs7716600	rs2200123	0,757	0,252	8,51E-07
rs7716600	rs11749656	1,000	0,248	4,20E-06
rs7716600	rs1482667	0,779	0,234	2,90E-07
rs7716600	rs11948186	0,679	0,233	9,05E-07
rs7716600	rs10051592	0,679	0,233	9,05E-07
rs7716600	rs10473355	0,770	0,231	5,67E-07
rs7716600	rs10472394	0,778	0,231	3,47E-07
rs7716600	rs2877162	0,777	0,229	3,52E-07
rs7716600	rs2330551	0,777	0,229	3,52E-07
rs7716600	rs10055789	0,777	0,229	3,52E-07
rs7716600	rs10055953	0,776	0,226	4,20E-07
rs7716600	rs987852	0,775	0,221	5,02E-07
rs7716600	rs4242112	0,775	0,221	5,02E-07
rs7716600	rs2330553	0,775	0,221	5,02E-07
rs7716600	rs12054807	0,775	0,221	5,02E-07
rs7716600	rs2877163	0,774	0,219	5,99E-07
rs7716600	rs10941665	0,774	0,219	5,99E-07
rs7716600	rs7356597	0,763	0,214	1,35E-06
rs7716600	rs10473354	0,760	0,207	1,87E-06

Таблица 4

## Последовательность ключевых ОНП

Ключевой ОНП А: rs4415084 Обозначение deCODE: SG05S3092 (SEQ ID NO:235)  
 cagggtatgctacttccctggaggacctctcaaaaggaagcgtttgttctatttcttctcatctgtcccaggactaggtattgcatt  
 aggagatccctgtctccactgtctgttttaaatcatttcttcttccctcatttctcccaaatgcaaggctttcaacttcat  
 ttctgtctacactctgccccttattgtctctctggaattgtgtgactgtccctcatacactgaaaactcacatacctctacctct  
 agccctgtgtattcctgatgacttgagca[C/T]ccaaggagtgatacacagcactggtcaatcatttcttacctgccac  
 acatacagcaatctttaattcaatagccttagccactcattcccaataatgcttgatcatgcattatcatgagtaaatac  
 acccatgtctgaaatcctgatttcaagtacttccaattttctgtcttttcttacttccagctcacagaaacaatttccaccatatt  
 aaaaactctaataccaattcactgttccaccactttttattcatttctctctgtcttacttcttct

Ключевой ОНП В: rs7703618 Обозначение deCODE: SG05S3065 (SEQ ID NO:140)  
 gtgaggacacagagccaaaccatttcaccagagggtgagtaactctaactgtggcaggatgattatcctacacaggttgca  
 atggccctgaaatttgagcactttgtgagagaccagtgctagataactaggaactaggtaaatgttgagagctgtctc  
 ccttcatttctgtcattgtctgtttcatttcttgcattgtttgtgatctgtattaaacaaaaatgaaagcaaacctgtatctgagtct  
 ccattttaccaatcctcacatttatgggtcagtgcttagtct[A/G]gtttcgaataacaagaacctttgtacttgaagtataaa  
 acttgatagcagcaacattatgatatttagagctcagtagcttcttaattacaggcaggcagaaagaagtgcaaggattct  
 tgcttatcagggtcacaggaatttcttctctaagaattcataaactgataactaattggagaaagaaatgcaatttaattgc  
 tgaaagtctgttccagtttactgttctgtaatagaggtaaaattctaaacaactggggagcttgggtgagaattaaaatagggtg  
 gggtg

Ключевой ОНП С: rs2067980 Обозначение deCODE: SG05S3114 (SEQ ID NO:160)  
 gaatatgacgtcatataggcattaatttccatgttatgaattcaccagtaaaattgtttaacagagaagtaaacagacggta  
 atgttattcaggtaaaagtagagagggaagaaatattggaaccagtcagcaacccaaatgggtgccagagcccaagc  
 atgagttattaaaggctgggttctctctctgacccattaccattcttctctgatgtccaggctgcagtttcttctttttgac  
 catatacaggttaaggaaagcccattatgagctattttattcca[A/G]gttttaaaaatgtcaattgataggtatgatctac  
 agtaatgcttaattctattgaagttttgcatcaaattccatttaagatgaagcctgaagccatttaagccaaatgtaatac  
 aagtgctagtttcaaagggaagattcaagaaagacaacagaagaaaagtattttaattgctatctaaagaaggctgt  
 gttctgggtgaatactttgttgatgtatttgggtagaacagaggagaaataattatgtaatgtaagctgtttctaaattcc  
 agggctcc

Ключевой ОНП D: rs10035564 Обозначение deCODE: SG05S3104  
 acaataagtttttagtgatattagattttttcattttggagaagaacagaaaaagtgtaaaagatggaataatagaaaa  
 tggtagctggaggattcaaagaagaactcactttatcatgtcaaagctaaatataaattgtagattttgcatatgtacaatga  
 gcagaaacacatagctgaagaagaagtggtctaataaataaagaagtattaatgattgagcagagcttagaagaagtg  
 gacatgttaagagcattgaatctatttagccttcatgccatgccccaa[A/G]tcagaatttaacctatactaggacttaaga  
 caaaaaatagggcaaaaaatcacaaagtggtacaattgacatatgcagtgaattgttccctaaaaacaacattttttta  
 gttatatcactactataaaattttcttcaacaggcaactaacgtaactctggttaactttttataaagggaacattttaaagta  
 attcttttctcctaacagaccatctatttctcctaactctttagctttaatactatttttagcgataaacagtgcatgaaataaaca  
 gctc

Ключевой ОНП E: rs11743392 Обозначение deCODE: SG05S3093  
 aatctttcaaatattcatctcacttatttagggactgattatccaatttggaactatccctgtggtctcctcttttctaatgat  
 ttctctctgcttatttcttaaatcgtttaatactaaatgagctgcatgaaaacagaaaagaagctaaagcagcaaaattga  
 tacataaaacagtagctcaaaagaatttcattgtgctcatatgtttgaatttcaatttctgtacccacttccattttcacac  
 tcagattatgtcacccacccaactccaa[C/T]aatttgaattcaaatgtgaaattcatctatgttcatgttggaagaa  
 ctgcatattcacagggtggagagtggaaatatattcaaaaccagagaaaaaaacgtaattcaactcgtaatt  
 gtttttaattttccaaagctggaaattgtctatatctcaattgatgagtttctgagctaaaaacaaaaacaaaaacaaaa  
 catcatttctgtaaccagatttcactgcttcttcttaagcaagatgatataaataacaatgagtagtcaagtatttttc

Ключевой ОНП F: rs7716600 (SEQ ID NO:125)

SG05S3097

aggcctaagtgtgtatatatatattttttttagtagcagaaaagactttaaatatgttgatgtttgcgaggtaagcatctatg  
 tagggcattactatcaaggcttttttctgctgagctatattacaacattttattatgtctctgctgagattaatttaaatgtcaa  
 attttcaatttctaataaagataaaatgtaagttgatccaaaaatacaaaaaagtgataaaactagtttgaatataga  
 ctcatatatcatatttttagtctatttcaatgct[A/G]tctagaattttatcattgcttttacctgaagattcaattgtttggcatca  
 gtggggaatcagttgttagctagcaaaaatagacattaataaataaaccagaatactagaagagatagatagggac  
 ccagatctctcaagaatacggctacagctaatgtctatttctacaaattaacaagcaagctataaactggcatgtgggat  
 ttttttttttttctctgagacaagggttctctctctccagacgggagtgtagtggtaccatctggttcagggc

Таблица 5

#### ОНП и описание анализа Centaurus

Обозначение ОНП: SG05S3065 или rs7703618

Информация о картировании (Build 34)

chr5:44.960080+

Анализ SG05S3065.c1 типа CENTAURUS, статус Верифицирован

Прямой праймер: GCAAACCTTGATCTGAGTCTCCAT

Обратный праймер: GTGACCTGATAAGCAAGAATACCT

Vis зонд: CTTA\*GTCTGGT

Fam зонд: TCT\*T\*A\*GTCTAGT

Энхансер: TCGAATAACAAGAACC

\* указывает на модифицированное основание согласно описанию [Kutyavin, et al., (2006), Nucleic Acids Res, **34**, e128].

Пример 2. Уточнение сигнала, указывающего на ассоциацию, на хромосоме 5p12, корреляция с клиническими переменными и исследование локуса FGFR2 на хромосоме 10q26.

Сигналы, выявленные на хромосоме 5p12, локализованы на большом участке хромосомы 5p12-11, характеризующемся низкой рекомбинацией. В этом регионе выбрали 10 ОНП из группы, представленной на чипе Illumina Nap300, разработали анализ ОНП Centaurus [Kutyavin, et al. (2006), Nucleic Acids Res, **34**,

e128] и типировали их в дополнительных выборках из Исландии и дублирующих выборках из Швеции, Голландии, Испании и Соединенных Штатов. Всего было исследовано 5028 случаев и 32090 контролей европейского происхождения. Наиболее сильная ассоциация в регионе наблюдалась для ОНП Illumina rs4415084, суммарное значение отношения шансов для аллеля Т (OR) составило 1,16 и значение  $P = 6,4 \times 10^{-10}$ , что соответствовало критерию Бонферрони для значимости при общегеномном анализе (табл. 6). В самих дублирующих выборках rs4415084 характеризовался OR 1,14 ( $P = 7,5 \times 10^{-5}$ ). С целью уточнения сигнала было типировано дополнительно 11 ОНП, не представленных в составе чипа Illumina, но находящихся в НС с ОНП Nap300, обуславливающими значительный сигнал. Данные по этим ОНП представлены в табл. 6 и 7. Наиболее сильный совокупный сигнал (OR 1,19,  $P = 2,9 \times 10^{-11}$ ) возникал по аллелю G rs10941679 ОНП, не представленного на Illumina, находящегося в корреляции с rs4415084 ( $D' = 0,99$ ,  $r^2 = 0,51$  в исландской популяции, табл. 8).

Аллель G-rs10941679 распространен реже, чем Т-rs4415084, и почти всегда встречается в сцеплении с Т-rs4415084. Однако при многофакторном анализе после коррекции на G-rs10941679 сохранялась допустимая значимость для Т-rs4415084 ( $P = 0,042$ ), и наоборот ( $P = 0,0017$ , табл. 9). Таким образом, несмотря на высокую степень корреляции, ни один из ОНП полностью не объясняет наблюдающийся сигнал на хромосоме 5p12. Мы пришли к заключению, что и Т-rs4415084, и G-rs10941679 обуславливают риск рака молочной железы. Многофакторный анализ позволил обнаружить, что за сигнал по ОНП rs7703618 могли полностью отвечать как Т-rs4415084, так и G-rs10941679 (табл. 9).

Авторы изобретения просмотрели медицинскую документацию пациентов, которая была доступна, и проанализировали данные объединенных исландских и дублирующих выборок по двум связанным с риском вариантам на хромосоме 5p12 и маркеру rs1219648 в локусе FGFR2 на хромосоме 10. Все три варианта обуславливали достоверно повышенный риск рака молочной железы, позитивного по эстрогеновым рецепторам (ЭР) по сравнению с ЭР-негативными опухолями (табл. 6 и 10). Такой же повышенный риск наблюдался в отношении опухолей, позитивных по прогестероновым рецепторам, и вариантов на хромосоме 5p12 (табл. 10). Мы ранее сообщали, что наиболее сильная ассоциация вариантов предрасположенности на хромосомах 2q35 и 16q12 наблюдается при ЭР-позитивных опухолях [Stacey, et al. (2007), Nat Genet]. Данные результаты являются дополнительным аргументом в пользу точки зрения о существовании различий в генетических компонентах, связанных с риском возникновения ЭР-позитивных и ЭР-негативных опухолей.

ОНП 5p12 также были ассоциированы с более низкой степенью дифференцировки по гистологической шкале, что объяснялось ассоциацией со статусом по ЭР при многофакторном анализе. ОНП FGFR2 чаще встречался при опухолях с поражением лимфатических узлов по сравнению с опухолями без поражения лимфатических узлов. Не наблюдалось достоверной ассоциации со стадией опухоли или гистопатологической оценкой (табл. 10). Ни по одному из вариантов не наблюдалось достоверной ассоциации с возрастом при постановке диагноза. ОНП FGFR2 был ассоциирован с семейным анамнезом рака молочной железы, что согласуется с предыдущими сообщениями [Huijts, et al. (2007), Breast Cancer Res, 9, R78; Easton, et al. (2007), Nature 447:1087-93]. Аналогичные тенденции, тем не менее статистически не достоверные, наблюдались для ОНП 5p12 (табл. 11).

Способы.

Выбор пациентов и контролей.

Получение образцов крови и медицинских сведений об участниках исследования проводилось при информированном согласии и согласовании с этическим наблюдательным комитетом, в соответствии с декларацией Хельсинки.

Исландия. Медицинская документация по пациентам с диагнозом рака молочной железы была получена из Исландского Ракового Регистра (от англ. Icelandic Cancer Registry, ICR). В ICR содержится информация о всех случаях инвазивных опухолей молочной железы и протоковой или дольковой карциномы *in situ*, выявленных в Исландии с 1 января 1955.

Все пациенты, имеющие заболевание, диагноз которого был введен в ICR на конец декабря 2006 г., проживающие в Исландии, имели право участвовать в исследовании. В ICR имелась документация по 4785 индивидам, которым за этот период был поставлен диагноз. Информированное согласие и образцы были получены и генотипирование успешно проведено приблизительно у 2277 пациентов. Из них у 1791 пациента генотипирование было проведено при помощи чипов Illumina Nap300, а у 486 пациентов - при помощи технологии Cetus. 26 199 контролей из Исландии составили индивиды, выбранные из проводимых в deCODE общегеномных ассоциативных исследований, основанных на применении Illumina. Индивиды с диагнозом рака молочной железы по данным ICR, исключались. Включали лиц как мужского, так и женского пола. Среди контролей из Исландии (и дублирующих контрольных групп из других стран, описанных ниже) не наблюдалось достоверной разницы между полами по частоте ОНП, перечисленных в табл. 6. Таким образом, данные контрольные группы считали достаточно репрезентативными в отношении популяционных частот исследуемых ОНП.

Испания. В Испании пациенты были набраны для исследования из онкологического отделения больницы Сарагоса в период с марта 2006 по август 2007. Генотипирование было проведено удовлетво-

рительно приблизительно у 642 пациентов. 1540 контролей, которым успешно было проведено генотипирование, посещали больницу университета г. Сарагоса по поводу заболеваний, не связанных с раком. Для выявления рака в анамнезе контролей опрашивали перед взятием образца крови. Все пациенты и контроли имели европейское этническое происхождение.

Швеция. Шведские когорты были представлены Семейной и Консекутивной группами пациентов. Пациенты, рекрутированные в группу семейного рака молочной железы, были представлены 347 пациентами с раком молочной железы, обратившимися в консультативную онкогенетическую клинику больницы университета Каролинска, Стокгольм, для исследования семейного анамнеза рака молочной железы. Каждый пациент представлял отдельную семью. У всех случаев, соответствующих существующим на данный момент критериям скрининга на мутацию BRCA, результаты теста оказались негативными. Пациенты с раком молочной железы, рекрутированные в Консекутивную группу, были представлены 482 последовательно рекрутированными пациентами, которым проводилось оперативное лечение по поводу первичного инвазивного рака молочной железы в онкологических отделениях больниц Худдинге и Содер (обслуживающих население южного Стокгольма) в период с октября 1998 по май 2000. При выборе пациентов на включение в исследование семейный анамнез не учитывали. Контроли были представлены 1302 донорами крови и 448 не имеющими рака индивидами обоих полов. Все контроли были набраны в больнице университета Каролинска, Стокгольм. Между Семейной и Консекутивной группами не было отмечено значимой гетерогенности по какому-либо из исследуемых ОНП.

Голландия. Пациенты женского пола с диагностированным раком молочной железы в период с 2005-2006 гг. были выбраны из регионального ракового регистра, сформированного Западным многоцелевым онкологическим центром в Неймегене (Comprehensive Cancer Centre East in Nijmegen), Нидерланды. Данный онкологический центр ведет популяционный раковый регистр и обслуживает западную часть Нидерландов, регион с населением 1,3 миллиона. Всем пациентам с раком молочной железы, диагноз которым был поставлен в возрасте ранее 70 лет, было предложено участвовать в исследовании. Западный многоцелевой онкологический центр проводил сбор клинических данных и данных о патологии по всем пациентам ракового регистра. Эти стандартные данные ракового регистра были дополнены более подробными данными, полученными из медицинских файлов в больницах, где пациенты проходили лечение. Контрольная группа была набрана в ходе опроса, проведенного Неймегенским Медицинским Центром университета Радбауда в 2002-2003 гг. Данное исследование, Неймегенское Биомедицинское Исследование, проводилось на стратифицированной по возрасту случайной выборке населения Неймегена. Из этой группы было выбрано и генотипировано 2034 контрольных индивида, с таким же распределением по возрасту, как в популяции пациентов.

Мультиэтническая когорта США. В Мультиэтническое когортное исследование (МЭК) вошли более 215000 мужчин и женщин из Гавайских островов и Лос-Анджелеса (а также американцы африканского происхождения из других регионов Калифорнии). Когорта состоит преимущественно из американцев африканского происхождения, коренных жителей Гавайских островов, американцев японского происхождения, латиноамериканцев и американцев европейского происхождения, которые были включены в исследование между 1993 и 1996 гг. после заполнения 26-страничного опросника, в котором требовалось указать подробные сведения о характере питания, демографических факторах, личном поведении, предшествующих заболеваниях в анамнезе, семейном анамнезе распространенных форм рака, и для женщин - о репродуктивной истории и применении экзогенных гормонов. При включении в исследование участники имели возраст от 45 до 75 лет. Случаи рака в МЭК выявляли путем привязки когорты к популяционным Раковым Регистрам по Выживаемости, Эпидемиологии и Конечным Результатам (от англ. Surveillance, Epidemiology, и End Results, или SEER), охватывающим Гавайи и Лос-Анджелес, а также Раковому Регистру Штата Калифорния, охватывающему всю Калифорнию. Начиная с 1994, образцы крови брали у случаев с впервые возникшим раком молочной железы и в случайной выборке участников МЭК, служивших контрольным пулом для генетического анализа в когорте. Подходящие случаи в гнездовом исследовании случай-контроль были представлены женщинами с впервые возникшим инвазивным раком, диагностированным после включения в МЭК и до 31 декабря 2002. Контроли были участниками, не имеющими рака молочной железы, соответственно, до включения в когорту и без диагностированного рака молочной железы на 31 декабря 2002. Контроли имели сопоставимое со случаями распределение по расовой/этнической принадлежности и возрасту (в интервалах 5 лет).

Нигерия. Были получены генотипы 689 случаев с впервые возникшим раком молочной железы и 469 контролей из Ибадана, Нигерия. Случаи были последовательно рекрутированы с последующим гистологическим подтверждением при поступлении в Отделения Хирургии и Радиотерапии больницы университетского колледжа, Ибадан, Нигерия. Данная больница обслуживает район с населением 3 миллиона человек и является справочным центром по онкологии для других больниц в регионе. Популяционные контроли были рекрутированы случайным образом из общин, граничащих с больницей. После согласования с общинами контрольным субъектам было предложено посетить клинику для целей исследования. При рекрутировании контроли не имели рака и были старше 18 лет.

#### Генотипирование.

Приблизительно 1791 пациентов 26199 контролей из Исландии были генотипированы с применением чипов ОНП Illumina Nap300, как описано ранее [Stacey, et al. (2007), Nat Genet 39:865-9]. Остальное генотипирование было проведено с применением технологии Nanongen Centaurus [C, et al. (2006), Nucleic Acids Res, 34, e128], разработанной для ОНП, приведенных в табл. 7. Последовательности праймеров могут быть предоставлены по запросу. Технология анализа ОНП Centaurus была апробирована при генотипировании образцов NapMap CEU и сравнении генотипов с опубликованными данными. Анализ забраковывали, если в нем имелось  $\geq 1,5\%$  несовпадений с данными NapMap. Приблизительно 10% образцов случаев из Исландии было генотипировано с помощью обеих технологий, Illumina и Nanogen, и наблюдавшаяся степень несовпадений не превышала 0,5%. Все генотипирование было проведено на оборудовании deCODE Genetics. Все физические координаты приведены согласно NCBI Build 35.

#### Клинические показатели.

Статус по эстрогеновым и прогестероновым рецепторам определяли по результатам иммуногистохимического или иммунометрического анализа, представленных в медицинской документации. Уровень рецепторов  $\geq 10$  фмоль/мг или обнаружение  $\geq 10\%$  позитивных ядер при иммуногистохимическом анализе, расценивалось как позитивность. Стадия определялась согласно 6 изданию Американского Объединенного Онкологического Комитета (от англ. American Joint Committee on Cancer). Гистологический подтип определялся в соответствии с кодами SNOMED-M (или эквивалентом ICDO) следующим образом: "Инвазивная Протоковая Карцинома": 8500/3, 8521/3; "DCIS" (Протоковая Карцинома In situ и родственные карциномы in situ): 8500/2, 8050/2, 8201/2, 8501/2, 8503/2, 8507/2, 8522/2; "Инвазивная Дольковая Карцинома": 8520/3; "LCIS" (Дольковая Карцинома In situ): 8520/2; "Тубулярная или Муцинозная": 8211/3, 8480/3, 8481/3; "Медуллярная Карцинома": 8510/3, 8512/3; "Смешанные Инвазивные формы": 8522/3, 8523/3, 8524/3, 8541/3, 8543/3; "Другие инвазивные формы": 8050/3, 8141/3, 8200/3, 8260/3, 8323/3, 8401/3, 8490/3, 8501/3, 8503/3, 8504/3, 8530/3, 8540/3. Опухоли со следующими неспецифическими кодами исключались из анализа гистопатологических типов: 8000/3, 8010/2, 8010/3, 8010/6, 8020/3, 8140/2, 8140/3, 8230/3. Гистологическая степень дифференцировки указывалась в соответствии с Ноттингемской системой (модификация Elston-Ellis системы Scarff-Bloom-Richardson). Состояние лимфоузлов оценивалось при стадиях с I по IIIb на основании определения патологической стадии при исследовании подмышечных лимфатических узлов и/или биопсии сигнальных лимфоузлов. В Шведской семейной группе анализ клинических показателей не проводили.

#### Статистический анализ.

Отношение шансов (OR) для каждого аллеля ОНП было подсчитано с применением мультипликативной модели, т.е. при допущении, что относительный риск по двум аллелям, присутствующим у человека, мультиплицируется. В качестве маркеров были представлены аллельные частоты и отношение шансов. Ассоциированные значения  $P$  были рассчитаны с применением стандартной статистики хи-квадрат отношения правдоподобия, используемой в программном обеспечении NEMO (Gretarsdottir S., et al., Nat. Genet. 35:131-38 (2003)). Доверительные интервалы рассчитывали, принимая что оценки OR имеют логарифмически нормальное распределение. Для ОНП, находящихся в сильном неравновесии по сцеплению, при пропусках генотипа одного из ОНП у индивида, для выведения генотипов применяли генотип сцепленного с ним ОНП, согласно метода правдоподобия, описанного ранее (Gretarsdottir S., et al., Nat. Genet. 35:131-38 (2003)). Благодаря этому результаты, представленные по различным ОНП, получены на одинаковом количестве индивидов, что позволяет обоснованно проводить сравнение OR и значений  $P$ . Совместный анализ множества дублирующих групп случай-контроль был проведен с применением метода Мантеля-Хензеля, при котором допускается, что группы могут иметь различные популяционные частоты аллелей или генотипов, но одинаковые относительные риски. Тесты на гетерогенность проводили, допуская, что при нулевой гипотезе аллельные частоты во всех группах одинаковы, а при альтернативной гипотезе в каждой группе аллельные частоты различны. Совместный анализ множества групп случаев проводили с применением обобщенного метода Мантеля-Хензеля, соответствующего политомической логистической регрессии, с применением индикатора группы в качестве ковариаты. Между дублирующими выборками не наблюдалось гетерогенности по какому-либо из протестированных ОНП. Наличие ассоциации между связанными с риском вариантами и возрастом при постановке диагноза, а также гистологической степенью дифференцировки выявляли с помощью линейной регрессии между значением показателя и числом копий связанного с риском аллеля, существующих у каждого индивида.

Для анализа семейного анамнеза для каждого генотипа подсчитывали семейный относительный риск для родственников первой степени путем видоизменения способа, описанного авторами изобретения ранее (Amundadottir L.T., et al., PLoS Med. 1:e65 (2004)) для вычисления семейного относительного риска, специфичного для генотипа ( $gfRR_{gt}$ ). Для генотипа каждого ОНП  $gfRR_{gt}$  определяли следующим образом:

$$gfRR_{gt} = \frac{a/r}{x/n}$$

где  $g$  представляет собой количество родственников первой степени пациентов с раком молочной железы, имеющих генотип  $gt$  (индивидов, которые состоят в родстве с более чем одним пациентом, имеющим генотип  $gt$ , подсчитывали несколько раз), при этом  $a$  представляет собой количество родственников первой степени пациентов с раком молочной железы, имеющих генотип  $gt$ , которые сами страдают раком молочной железы. В знаменателе  $n$  является размером популяции, а  $x$  является количеством пораженных заболеванием людей в популяции (по данным ICR). Для сравнения наблюдавшегося  $gfRR_{gt}$  по первому и второму генотипу, подсчитывали соотношение  $gfRR_{gt1}/gfRR_{gt2}$ . Значимость этих последних соотношений определяли путем симуляции: для каждого  $gfRR_{gt}$  случайным образом формировали контрольные группы из группы пациентов с раком молочной железы, генотипированных по изучаемому ОНП. Контрольные группы имели такой же размер, как каждая из групп с соответствующим наблюдавшимся  $gfRR_{gt}$  и были сопоставимы по количеству пациентов, внесенных в Исландскую генеалогическую базу данных (0, 1 или 2). Подсчет соотношения  $gfRR_{gt1}/gfRR_{gt2}$  повторяли десять тысяч раз и определяли значение  $P$  путем подсчета, как часто отношение в контрольных группах совпадало или превосходило наблюдавшееся  $gfRR_{gt1}/gfRR_{gt2}$ .

Значения OR, специфичные для генотипа, подсчитывали путем оценки частот генотипа в популяции, принимая равновесие Харди-Вайнберга. Значимых отклонений от множественности не наблюдалось. Возможные взаимодействия между локусами выявляли с помощью тестов на корреляцию частот аллелей и с помощью ассоциации случай-контроль у носителей и не-носителей. Значимых взаимодействий обнаружено не было.

Некоторые пациенты и контроли из Исландии приходятся друг другу родственниками, как внутри групп, так и между группами, что приводит к тому, что тестовая статистика  $\chi^2$  имеет среднее значение  $>1$ . Коэффициент инфляции оценивали путем симуляции генотипов по генеалогии Исландцев, как описано ранее (Grant S.F., et al., Nat Genet 38:320-3 (2006)) и соответствующим образом корректировали статистики  $\chi^2$  для показателей OR в Исландии. Оценка коэффициента инфляции составила 1,08 для общей группы исландцев (случаев и контролей) и оказалась меньше, но  $\geq 1$  для всех других подгрупп, использованных в анализе клинических фенотипов.

Таблица 6

## Ассоциация ОНП в локусах 5p12 и 10q26 с риском рака молочной железы

Положение	ОНП	Аллель	Выборка	Количество		Частота		OR <sup>a</sup>	95%CI	P <sup>b</sup>
				Случаи	Контроли	Случаи	Контроли			
5p12	rs4415084	T	Исландия <sup>c</sup>	2277	26199	0.409	0.372	1.17	(1.10, 1.25)	$1.9 \times 10^{-6}$
			Швеция	833	1750	0.443	0.417	1.11	(0.99, 1.25)	$8.0 \times 10^{-2}$
			Голландия	744	2034	0.433	0.402	1.13	(1.01, 1.28)	$3.9 \times 10^{-2}$
			Испания	642	1540	0.396	0.362	1.16	(1.01, 1.33)	$3.3 \times 10^{-2}$
			Американцы европейского происхождения в МЭК	532	567	0.471	0.424	1.21	(1.01, 1.43)	$3.5 \times 10^{-6}$
			Не-Исландцы <sup>d</sup>	2751	5891	0.436	0.401	1.14	(1.07, 1.22)	$7.5 \times 10^{-5}$
			Все выборки <sup>d</sup>	5028	32090	0.431	0.396	1.16	(1.10, 1.21)	$6.4 \times 10^{-10}$
			CGEMS <sup>e</sup>	1141	1140	0.437	0.395	1.19		$2.2 \times 10^{-3}$
			Все ЭР-позитивные <sup>d</sup>	2729	32090	0.444	0.396	1.23	(1.16, 1.30)	$1.8 \times 10^{-11}$
			Все ЭР-негативные <sup>d</sup>	744	32090	0.391	0.396	0.98	(0.88, 1.10)	$7.7 \times 10^{-1}$
			Все ЭР-позитивные против Негативных <sup>d</sup>	2729	744	0.444	0.391	1.25	(1.11, 1.41)	$2.0 \times 10^{-4}$
5p12	rs10941679	G	Исландия <sup>c</sup>	2277	26199	0.269	0.235	1.20	(1.11, 1.29)	$2.2 \times 10^{-6}$
			Швеция	833	1750	0.312	0.273	1.21	(1.06, 1.37)	$3.8 \times 10^{-3}$
			Голландия	744	2034	0.298	0.258	1.22	(1.07, 1.39)	$3.2 \times 10^{-3}$
			Испания	642	1540	0.214	0.198	1.10	(0.94, 1.30)	$2.3 \times 10^{-1}$
			Американцы европейского происхождения в МЭК	532	567	0.293	0.253	1.23	(1.02, 1.48)	$3.4 \times 10^{-2}$
			Не-Исландцы <sup>d</sup>	2751	5891	0.279	0.245	1.19	(1.11, 1.28)	$2.9 \times 10^{-6}$
			Все выборки <sup>d</sup>	5028	32090	0.277	0.243	1.19	(1.13, 1.26)	$2.9 \times 10^{-11}$
			Все ЭР-позитивные <sup>d</sup>	2736	32090	0.288	0.243	1.27	(1.19, 1.35)	$2.5 \times 10^{-12}$
			Все ЭР-негативные <sup>d</sup>	744	32090	0.254	0.243	1.05	(0.92, 1.18)	$4.8 \times 10^{-1}$
			Все ЭР-позитивные против Негативных <sup>d</sup>	2736	744	0.288	0.254	1.21	(1.06, 1.38)	$4.2 \times 10^{-3}$

Положение	ОНП	Аллель	Выборка	Количество		Частота		OR <sup>a</sup>	95%CI	P <sup>b</sup>
				Случаи	Контроли	Случаи	Контроли			
5p12	rs7703618	G	Все выборки <sup>d</sup>	5028	32090	0,389	0,366	1,13	(1,08, 1,18)	3,3 x 10 <sup>-7</sup>
5p12	rs10035564	G	Все выборки <sup>d</sup>	5028	32090	0,312	0,301	1,10	(1,04, 1,15)	5,3 x 10 <sup>-4</sup>
5p12	rs4866929	A	Все выборки <sup>d</sup>	5028	32090	0,527	0,519	1,04	(1,00, 1,09)	6,7 x 10 <sup>-2</sup>
5p12	rs981782	T	Все выборки <sup>d</sup>	5028	32090	0,507	0,500	1,04	(0,99, 1,09)	1,0 x 10 <sup>-1</sup>
10q26	rs1219648	G	Исландия <sup>c</sup>	2270	26190	0,492	0,453	1,17	(1,10, 1,25)	1,2 x 10 <sup>-6</sup>
			Швеция	822	1725	0,456	0,381	1,37	(1,21, 1,54)	3,0 x 10 <sup>-7</sup>
			Голландия	741	2001	0,455	0,389	1,31	(1,17, 1,48)	8,7 x 10 <sup>-6</sup>
			Испания	635	1493	0,477	0,424	1,24	(1,09, 1,41)	1,5 x 10 <sup>-3</sup>
			Не-Исландцы <sup>d</sup>	2198	5219	0,463	0,398	1,31	(1,22, 1,41)	1,2 x 10 <sup>-3</sup>
			Все выборки <sup>d</sup>	4468	31409	0,470	0,412	1,23	(1,17, 1,29)	1,3 x 10 <sup>-17</sup>
			Все ЭР-положительные <sup>d</sup>	2354	31409	0,481	0,412	1,29	(1,22, 1,38)	3,4 x 10 <sup>-16</sup>
			Все ЭР-негативные <sup>d</sup>	657	31409	0,413	0,412	0,99	(0,88, 1,10)	8,3 x 10 <sup>-1</sup>
			Все ЭР-положительные против Негативных <sup>d</sup>	2354	657	0,481	0,413	1,30	(1,15, 1,47)	2,9 x 10 <sup>-5</sup>

<sup>a</sup> Аллельные Отношения Шансов подсчитаны с применением мультипликативной модели. <sup>b</sup> Все значения *P* двусторонние и скорректированы на наличие родства и другую возможную стратификацию случаев и контролей из Исландии. <sup>c</sup> Данные по Исландии объединяют дублирующие массивы данных, полученные с помощью анализов Illumina и Centaurus. <sup>d</sup> Для анализа объединенных данных по группам "Не-Исландцы", "Все выборки" и ЭР, значения OR и *P* подсчитаны с применением метода Мантеля-Хензеля, и частот простых (арифметических) средних значений частот в отдельных группах, взятых в качестве частот. <sup>e</sup> Данные CGEMS приведены исключительно в целях сравнения и не использовались при каких-либо расчетах.

Таблица 7

Ассоциация всех вариантов, протестированных в 5p12, с раком молочной железы

Выборка	Количество		Частота		OR	95%CI	P	Аллель	ОНП
	Случаи	Контроли	Случаи	Контроли					
Исландия	2277	26199	0,409	0,372	1,17	(1,10, 1,25)	1,9E-06	T	rs4415084
Швеция	833	1750	0,443	0,417	1,11	(0,99, 1,25)	8,0E-02		
Голландия	744	2034	0,433	0,402	1,13	(1,01, 1,28)	3,9E-02		
Испания	642	1540	0,396	0,362	1,16	(1,01, 1,33)	3,3E-02		
Американцы Европейского происхождения в МЭК	532	567	0,471	0,424	1,21	(1,01, 1,43)	3,5E-02		
Не-Исландцы	2751	5891	0,436	0,401	1,14	(1,07, 1,22)	7,5E-05		
Все Европейцы	5028	32090	0,431	0,396	1,16	(1,10, 1,21)	6,4E-10		
Американцы Африканского происхождения в МЭК	428	457	0,630	0,641	0,95	(0,78, 1,16)	6,5E-01		
Нигерия	689	469	0,689	0,648	1,20	(1,00, 1,44)	4,6E-02		
=====									
Выборка	Случаи	Контроли	Случаи	Контроли	OR	95%CI	P	Аллель	ОНП
Исландия	2277	26199	0,269	0,235	1,20	(1,11, 1,29)	2,2E-06	G	rs10941679
Швеция	833	1750	0,312	0,273	1,21	(1,06, 1,37)	3,8E-03		
Голландия	744	2034	0,298	0,258	1,22	(1,07, 1,39)	3,2E-03		
Испания	642	1540	0,214	0,198	1,10	(0,94, 1,30)	2,3E-01		
Американцы Европейского происхождения в МЭК	532	567	0,293	0,253	1,23	(1,02, 1,48)	3,4E-02		
Не-Исландцы	2751	5891	0,279	0,245	1,19	(1,11, 1,28)	2,9E-06		
Все Европейцы	5028	32090	0,277	0,243	1,19	(1,13, 1,26)	2,9E-11		
Американцы Африканского происхождения	428	457	0,218	0,213	1,03	(0,82, 1,29)	8,0E-01		

в МЭК									
Нигерия	689	469	0,175	0,191	0,90	(0,72, 1,12)	3,3E-01		
=====									
<b>Выборка</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аллель</b>	<b>ОНП</b>
Исландия	2277	26199	0,393	0,356	1,18	(1,10, 1,25)	9,8E-07	G	rs7703618
Швеция	833	1750	0,405	0,386	1,08	(0,96, 1,22)	1,9E-01		
Голландия	744	2034	0,398	0,383	1,06	(0,94, 1,20)	3,3E-01		
Испания	642	1540	0,324	0,313	1,05	(0,91, 1,21)	4,8E-01		
Американцы Европейского происхождения в МЭК	532	567	0,427	0,391	1,16	(0,98, 1,38)	9,2E-02		
Не-Исландцы	2751	5891	0,388	0,368	1,08	(1,01, 1,16)	2,3E-02		
Все Европейцы	5028	32090	0,389	0,366	1,13	(1,08, 1,18)	3,3E-07		
Американцы Африканского происхождения в МЭК	428	457	0,349	0,348	1,01	(0,83, 1,22)	9,4E-01		
Нигерия	689	469	0,327	0,335	0,96	(0,81, 1,15)	6,9E-01		
=====									
<b>Выборка</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аллель</b>	<b>ОНП</b>
Исландия	2277	26199	0,288	0,261	1,14	(1,07, 1,23)	1,8E-04	G	rs10035564
Швеция	833	1750	0,322	0,313	1,04	(0,92, 1,18)	5,1E-01		
Голландия	744	2034	0,331	0,319	1,06	(0,93, 1,20)	3,9E-01		
Испания	642	1540	0,309	0,310	0,99	(0,86, 1,14)	9,1E-01		
Не-Исландцы	2751	5891	0,321	0,314	1,03	(0,96, 1,09)	4,0E-01		
Все Европейцы	5028	32090	0,312	0,301	1,10	(1,04, 1,15)	5,3E-04		
Нигерия	689	469	0,767	0,739	1,17	(0,95, 1,43)	1,3E-01		
=====									
<b>Выборка</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аллель</b>	<b>ОНП</b>
Исландия	2277	26199	0,484	0,468	1,07	(1,00, 1,14)	4,6E-02	A	rs4866929
Швеция	833	1750	0,515	0,514	1,01	(0,90, 1,13)	9,3E-01		
Голландия	744	2034	0,549	0,551	0,99	(0,88, 1,12)	8,8E-01		
Испания	642	1540	0,502	0,489	1,05	(0,93, 1,20)	4,2E-01		
Американцы	532	567	0,585	0,572	1,05	(0,89, 1,25)	5,4E-01		
=====									
Европейского происхождения в МЭК									
Не-Исландцы	2751	5891	0,538	0,531	1,02	(0,96, 1,09)	5,6E-01		
Все Европейцы	5028	32090	0,527	0,519	1,04	(1,00, 1,09)	6,7E-02		
Американцы Африканского происхождения в МЭК	428	457	0,884	0,893	0,92	(0,68, 1,24)	5,7E-01		
Нигерия	689	469	0,999	0,999	NA	NA	NA		
=====									
<b>Выборка</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аллель</b>	<b>ОНП</b>
Исландия	2277	26199	0,472	0,458	1,06	(0,99, 1,13)	8,4E-02	T	rs981782
Швеция	833	1750	0,512	0,509	1,01	(0,90, 1,14)	8,4E-01		
Голландия	744	2034	0,544	0,543	1,00	(0,89, 1,13)	9,5E-01		
Испания	642	1540	0,501	0,489	1,05	(0,92, 1,19)	5,0E-01		
Не-Исландцы	2751	5891	0,519	0,514	1,02	(0,95, 1,10)	6,2E-01		
Все Европейцы	5028	32090	0,507	0,500	1,04	(0,99, 1,09)	1,0E-01		
Нигерия	689	469	0,999	0,999	NA	NA	NA		
=====									
<b>Выборка</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аллель</b>	<b>ОНП</b>
Исландия	2277	26199	0,618	0,591	1,12	(1,04, 1,21)	3,5E-03	T	rs4613718
Швеция	833	1750	0,616	0,594	1,10	(0,97, 1,24)	1,3E-01		
Голландия	744	2034	0,637	0,593	1,20	(1,06, 1,36)	3,0E-03		
Испания	642	1540	0,635	0,609	1,12	(0,98, 1,28)	9,8E-02		
Не-Исландцы	2751	5891	0,629	0,599	1,16	(1,08, 1,24)	6,4E-05		
Все Европейцы	5028	32090	0,627	0,597	1,14	(1,08, 1,20)	1,3E-06		
Нигерия	689	469	0,763	0,755	1,05	(0,86, 1,28)	6,4E-01		
=====									
<b>Выборка</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аллель</b>	<b>ОНП</b>
Исландия	2277	26199	0,402	0,367	1,16	(1,09, 1,24)	5,2E-06	G	rs994793
Швеция	833	1750	0,434	0,414	1,09	(0,97, 1,22)	1,7E-01		
Голландия	744	2034	0,438	0,411	1,12	(0,99, 1,26)	7,2E-02		
Испания	642	1540	0,374	0,352	1,10	(0,96, 1,26)	1,6E-01		
Не-Исландцы	2751	5891	0,415	0,392	1,11	(1,03, 1,19)	4,9E-03		
Все Европейцы	5028	32090	0,412	0,386	1,14	(1,09, 1,20)	6,0E-08		

Нигерия	689	469	0,623	0,611	1,05	(0,88, 1,25)	5,9E-01		
=====									
<b>Выборка</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аллель</b>	<b>ОНП</b>
Исландия	2277	26199	0,398	0,363	1,16	(1,09, 1,24)	4,7E-06	T	rs6867533
Швеция	833	1750	0,431	0,412	1,08	(0,96, 1,22)	1,9E-01		
Голландия	744	2034	0,430	0,408	1,09	(0,97, 1,23)	1,4E-01		
Испания	642	1540	0,370	0,349	1,10	(0,96, 1,26)	1,8E-01		
Не-Исландцы	2751	5891	0,410	0,390	1,10	(1,02, 1,18)	9,8E-03		
Все Европейцы	5028	32090	0,407	0,383	1,14	(1,08, 1,19)	1,1E-07		
Нигерия	689	469	0,545	0,528	1,07	(0,90, 1,27)	4,3E-01		
=====									
<b>Выборка</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аллель</b>	<b>ОНП</b>
Исландия	2277	26199	0,236	0,209	1,17	(1,08, 1,26)	5,7E-05	A	rs7716600
Швеция	833	1750	0,265	0,239	1,15	(1,01, 1,32)	3,8E-02		
Голландия	744	2034	0,254	0,235	1,11	(0,97, 1,27)	1,4E-01		
Испания	642	1540	0,177	0,177	1,00	(0,84, 1,19)	9,8E-01		
Не-Исландцы	2751	5891	0,232	0,217	1,11	(1,02, 1,20)	1,8E-02		
Все Европейцы	5028	32090	0,233	0,215	1,15	(1,08, 1,21)	1,8E-06		
Нигерия	689	469	0,169	0,194	0,85	(0,68, 1,06)	1,4E-01		
=====									
<b>Выборка</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аллель</b>	<b>ОНП</b>
Исландия	2277	26199	0,312	0,283	1,15	(1,07, 1,24)	8,0E-05	A	rs3935086
Швеция	833	1750	0,316	0,311	1,02	(0,90, 1,16)	7,5E-01		
Голландия	744	2034	0,321	0,321	1,00	(0,88, 1,14)	9,8E-01		
Испания	642	1540	0,308	0,310	0,99	(0,86, 1,14)	9,0E-01		
Американцы Европейского происхождения в МЭК	532	567	0,380	0,349	1,15	(0,94, 1,40)	1,9E-01		
Не-Исландцы	2751	5891	0,331	0,323	1,02	(0,95, 1,10)	5,6E-01		
Все Европейцы	5028	32090	0,327	0,315	1,09	(1,03, 1,14)	1,3E-03		
CGEMS	NA	NA	NA	NA	NA		NA		
Американцы Африканского происхождения в МЭК	428	457	0,706	0,702	1,02	(0,84, 1,24)	8,3E-01		
=====									
Нигерия	689	469	0,831	0,799	1,24	(1,00, 1,54)	5,5E-02		
=====									
<b>Выборка</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аллель</b>	<b>ОНП</b>
Исландия	2277	26199	0,151	0,131	1,17	(1,07, 1,28)	4,7E-04	G	rs2067980
Швеция	833	1750	0,165	0,148	1,14	(0,97, 1,34)	1,2E-01		
Голландия	744	2034	0,159	0,165	0,96	(0,82, 1,13)	6,0E-01		
Испания	642	1540	0,126	0,139	0,89	(0,73, 1,08)	2,3E-01		
Американцы Европейского происхождения в МЭК	NA	NA	NA	NA	NA		NA		
Не-Исландцы	2751	5891	0,150	0,151	1,00	(0,93, 1,09)	9,5E-01		
Все Европейцы	5028	32090	0,150	0,146	1,10	(1,03, 1,17)	6,3E-03		
Нигерия	689	469	0,085	0,089	0,96	(0,71, 1,30)	7,7E-01		
=====									
<b>Выборка</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аллель</b>	<b>ОНП</b>
Исландия	2277	26199	0,199	0,182	1,12	(1,03, 1,22)	8,2E-03	A	rs7731099
Швеция	833	1750	0,188	0,196	0,95	(0,82, 1,10)	5,0E-01		
Голландия	744	2034	0,200	0,198	1,02	(0,88, 1,18)	8,4E-01		
Испания	642	1540	0,189	0,186	1,02	(0,86, 1,20)	8,2E-01		
Американцы Европейского происхождения в МЭК	NA	NA	NA	NA	NA		NA		
Не-Исландцы	2751	5891	0,192	0,193	0,99	(0,90, 1,10)	8,9E-01		
Все Европейцы	5028	32090	0,194	0,190	1,06	(1,00, 1,13)	5,9E-02		
Нигерия	689	469	0,494	0,476	1,07	(0,90, 1,28)	4,1E-01		
=====									
<b>Выборка</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аллель</b>	<b>ОНП</b>
Исландия	2277	26199	0,123	0,105	1,20	(1,08, 1,33)	6,3E-04	A	rs13183434
Швеция	833	1750	0,130	0,116	1,14	(0,96, 1,37)	1,4E-01		
Голландия	744	2034	0,130	0,136	0,95	(0,80, 1,13)	5,8E-01		
Испания	642	1540	0,108	0,117	0,91	(0,74, 1,12)	3,8E-01		
Не-Исландцы	2751	5891	0,123	0,123	1,00	(0,85, 1,19)	9,6E-01		
Все Европейцы	5028	32090	0,123	0,118	1,12	(1,04, 1,20)	2,7E-03		
Нигерия	689	469	0,072	0,072	1,00	(0,73, 1,38)	9,9E-01		

=====									
Выборка	Случаи	Контроли	Случаи	Контроли	OR	95%CI	P	Аллель	ОНП
Исландия	2277	26199	0,254	0,233	1,12	(1,04, 1,21)	2,1E-03	G	rs10512875
Швеция	833	1750	0,282	0,279	1,01	(0,89, 1,15)	8,4E-01		
Голландия	744	2034	0,297	0,283	1,07	(0,94, 1,22)	3,0E-01		
Испания	642	1540	0,277	0,280	0,99	(0,85, 1,14)	8,7E-01		
Не-Исландцы	2751	5891	0,286	0,281	1,02	(0,96, 1,09)	5,3E-01		
Все Европейцы	5028	32090	0,278	0,269	1,08	(1,02, 1,14)	5,2E-03		
Нигерия	689	469	0,569	0,536	1,15	(0,96, 1,36)	1,3E-01		
=====									
Выборка	Случаи	Контроли	Случаи	Контроли	OR	95%CI	P	Аллель	ОНП
Исландия	2277	26199	0,285	0,262	1,12	(1,05, 1,21)	1,3E-03	G	rs16902086
Швеция	833	1750	0,340	0,325	1,07	(0,95, 1,21)	2,8E-01		
Голландия	744	2034	0,335	0,329	1,03	(0,91, 1,17)	6,6E-01		
Испания	642	1540	0,312	0,311	1,01	(0,88, 1,16)	9,1E-01		
Американцы Европейского происхождения в МЭК	532	567	0,381	0,378	1,02	(0,85, 1,21)	8,7E-01		
Не-Исландцы	2751	5891	0,342	0,335	1,03	(0,96, 1,11)	3,5E-01		
Все Европейцы	5028	32090	0,331	0,321	1,08	(1,02, 1,13)	3,5E-03		
Американцы Африканского происхождения в МЭК	428	457	0,689	0,687	1,01	(0,83, 1,23)	9,3E-01		
Нигерия	689	469	0,791	0,747	1,28	(1,05, 1,57)	1,4E-02		
=====									
Выборка	Случаи	Контроли	Случаи	Контроли	OR	95%CI	P	Аллель	ОНП
Исландия	2277	26199	0,122	0,107	1,16	(1,04, 1,30)	9,9E-03	A	rs6861150
Швеция	833	1750	0,123	0,123	1,00	(0,83, 1,19)	9,7E-01		
Голландия	744	2034	0,122	0,121	1,01	(0,84, 1,21)	9,1E-01		
Испания	642	1540	0,110	0,119	0,91	(0,74, 1,12)	3,7E-01		
Не-Исландцы	2751	5891	0,118	0,121	0,98	(0,91, 1,07)	7,0E-01		
Все Европейцы	5028	32090	0,119	0,118	1,07	(0,98, 1,15)	1,2E-01		
Нигерия	689	469	0,070	0,068	1,02	(0,74, 1,40)	9,2E-01		
=====									
Выборка	Случаи	Контроли	Случаи	Контроли	OR	95%CI	P	Аллель	ОНП
Исландия	2277	26199	0,127	0,111	1,17	(1,04, 1,30)	6,7E-03	C	rs6451795
Швеция	833	1750	0,133	0,132	1,01	(0,85, 1,20)	9,1E-01		
Голландия	744	2034	0,130	0,130	1,00	(0,84, 1,20)	9,8E-01		
Испания	642	1540	0,116	0,129	0,89	(0,73, 1,09)	2,6E-01		
Не-Исландцы	2751	5891	0,127	0,130	0,97	(0,87, 1,08)	5,8E-01		
Все Европейцы	5028	32090	0,127	0,125	1,06	(0,99, 1,15)	1,1E-01		
Нигерия	689	469	0,474	0,463	1,05	(0,88, 1,25)	6,0E-01		
=====									
Выборка	Случаи	Контроли	Случаи	Контроли	OR	95%CI	P	Аллель	ОНП
Исландия	2277	26199	0,497	0,475	1,09	(1,02, 1,16)	6,7E-03	T	rs11743392
Швеция	833	1750	0,499	0,513	0,95	(0,84, 1,06)	3,6E-01		
Голландия	744	2034	0,542	0,554	0,95	(0,85, 1,07)	4,2E-01		
Испания	642	1540	0,498	0,485	1,05	(0,93, 1,20)	4,2E-01		
Не-Исландцы	2751	5891	0,513	0,517	0,98	(0,91, 1,05)	5,6E-01		
Все Европейцы	5028	32090	0,509	0,507	1,04	(0,99, 1,09)	9,5E-02		
Нигерия	689	469	0,999	0,999	NA	NA	NA		
=====									
Выборка	Случаи	Контроли	Случаи	Контроли	OR	95%CI	P	Аллель	ОНП
Исландия	2277	26199	0,408	0,372	1,17	(1,09, 1,25)	1,8E-05	T	rs7718785
Швеция	833	1750	0,382	0,406	0,90	(0,80, 1,02)	9,9E-02		
Голландия	744	2034	0,424	0,438	0,94	(0,84, 1,06)	3,5E-01		
Испания	642	1540	0,408	0,400	1,03	(0,90, 1,18)	6,5E-01		
Американцы Европейского происхождения в МЭК	532	567	0,472	0,463	1,04	(0,86, 1,26)	7,0E-01		
Не-Исландцы	2751	5891	0,422	0,427	0,96	(0,90, 1,03)	2,8E-01		
Все Европейцы	5028	32090	0,419	0,416	1,05	(1,00, 1,11)	3,1E-02		
Американцы Африканского происхождения в МЭК	428	457	0,659	0,675	0,93	(0,70, 1,23)	6,1E-01		
Нигерия	689	469	0,710	0,663	1,24	(1,03, 1,49)	2,0E-02		
=====									
Выборка	Случаи	Контроли	Случаи	Контроли	OR	95%CI	P	Аллель	ОНП

Исландия	2277	26199	0,505	0,530	0,90	(0,85, 0,97)	2,9E-03	G	rs13179818
Швеция	833	1750	0,507	0,492	1,06	(0,95, 1,20)	3,0E-01		
Голландия	744	2034	0,435	0,436	1,00	(0,88, 1,12)	9,4E-01		
Испания	642	1540	0,495	0,537	0,84	(0,74, 0,96)	1,1E-02		
Не-Исландцы	2751	5891	0,479	0,488	0,97	(0,90, 1,04)	4,3E-01		
Все Европейцы	5028	32090	0,485	0,499	0,93	(0,89, 0,98)	6,0E-03		
Нигерия	689	469	0,001	0,014	0,07	(0,02, 0,28)	2,1E-04		
=====									
Аллельные Отношения Шансов подсчитаны с применением мультипликативной модели. Все значения <i>P</i> двусторонние и скорректированы на наличие родства и другую возможную стратификацию случаев и контролей из Исландии. Данные по Исландии объединяют дублирующие массивы данных, полученные с помощью анализов Illumina и Centaurus. Для анализа объединенных данных по группам "Не-Исландцы" и "Все Европейцы", значения OR и <i>P</i> подсчитаны с применением метода Мантеля-Хензеля, и простых (арифметических) средних значений частот в отдельных группах, взятых в качестве частот. Данные CGEMS приведены исключительно в целях сравнения и не использовались при каких-либо расчетах.									

Таблица 8

## Неравновесие по сцеплению между ОНП на 5p12 в Исландии

	rs981782	rs4866929	rs7703618	rs10035564	rs4415084	rs10941679	
rs981782	-	0, 94	0, 10	0, 38	0, 06	0, 01	r <sup>2</sup>
rs4866929	0, 99	-	0, 11	0, 37	0, 07	0, 02	
rs7703618	0, 39	0, 43	-	0, 46	0, 81	0, 45	
rs10035564	0, 95	0, 96	0, 85	-	0, 37	0, 13	
rs4415084	0, 29	0, 32	0, 94	0, 79	-	0, 51	
rs10941679	0, 18	0, 24	0, 90	0, 39	0, 99	-	
	D'						

Таблица 9

## Многофакторный анализ ОНП на 5p12

Коррекция на >	rs4415084	rs10941679	rs7703618	rs10035564	rs4866929	rs981782
Протестированный вариант	P	OR	P	OR	P	OR
rs4415084	-	-	4,2E-02	1,07	3,8E-04	1,19
rs10941679	1,7E-03	1,13	-	1,8E-05	1,17	1,3E-08
rs7703618	4,9E-01	0,97	5,2E-01	1,02	-	1,8E-04
rs10035564	6,9E-01	0,99	4,6E-01	1,02	8,9E-01	0,99
rs4866929	9,8E-01	1,00	6,2E-01	1,01	9,2E-01	1,00
rs981782	9,7E-01	1,00	6,3E-01	1,01	8,8E-01	1,00

Таблица 10

## Клинические корреляции

	Количество		Частота						
Выборка / Сравнение	Случаи	Контроли	Случаи	Контроли	OR	95%CI	P	Аллель	ОНП
<b>Эстрогеновые рецепторы</b>									
<i>тест: ЭР-позитивные в сравнении с контролем</i>									
Исландия	1129	26199	0,428	0,372	1,26	(1,16,1,38)	8,9E-08	4	rs4415084
Швеция	377	1750	0,443	0,417	1,11	(0,95,1,30)	1,9E-01	4	rs4415084
Голландия	541	2034	0,441	0,403	1,17	(1,02,1,34)	2,4E-02	4	rs4415084
Испания	320	1540	0,420	0,362	1,28	(1,07,1,52)	6,4E-03	4	rs4415084
Американцы европейского происхождения в МЭК	362	567	0,486	0,424	1,28	(1,06,1,56)	1,1E-02	4	rs4415084
Все Европейцы	2729	32090	0,444	0,396	1,23	(1,16,1,30)	1,8E-11	4	rs4415084
<i>тест: ЭР-негативные в сравнении с контролем</i>									
Исландия	361	26199	0,373	0,372	1,00	(0,00, inf)	1,0E+00	4	rs4415084
Швеция	77	1750	0,384	0,417	0,87	(0,62,1,21)	4,0E-01	4	rs4415084
Голландия	125	2034	0,388	0,402	0,94	(0,72,1,22)	6,4E-01	4	rs4415084
Испания	98	1540	0,343	0,361	0,92	(0,68,1,25)	5,9E-01	4	rs4415084
Американцы европейского происхождения в МЭК	83	567	0,470	0,424	1,20	(0,86,1,68)	2,9E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	744	32090	0,391	0,396	0,98	(0,88,1,10)	7,7E-01	4	rs4415084
<i>тест: ЭР-позитивные в сравнении с негативными</i>									
Исландия	1129	361	0,428	0,373	1,26	(1,06,1,50)	8,2E-03	4	rs4415084
Швеция	377	77	0,443	0,384	1,28	(0,90,1,82)	1,7E-01	4	rs4415084
Голландия	541	125	0,441	0,388	1,25	(0,94,1,65)	1,3E-01	4	rs4415084
Испания	320	98	0,420	0,343	1,39	(1,00,1,94)	5,2E-02	4	rs4415084
Американцы европейского происхождения в МЭК	362	83	0,486	0,470	1,07	(0,75,1,51)	7,2E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	2729	744	0,444	0,391	1,25	(1,11,1,41)	2,0E-04	4	rs4415084

=====									
Выборка / Сравнение	Случаи	Контроли	Случаи	Контроли	OR	95%CI	P	Аллель	ОНП
<i>тест:ЭР-положительные в сравнении с контролем</i>									
Исландия	1134	26199	0,284	0,236	1,29	(1,17,1,42)	3,1E-07	3	rs10941679
Швеция	377	1750	0,307	0,273	1,18	(0,99,1,40)	6,4E-02	3	rs10941679
Голландия	541	2034	0,304	0,258	1,26	(1,09,1,46)	2,4E-03	3	rs10941679
Испания	320	1540	0,244	0,197	1,31	(1,07,1,61)	9,5E-03	3	rs10941679
Американцы европейского происхождения в МЭК	364	567	0,302	0,253	1,28	(1,04,1,58)	2,0E-02	3	rs10941679
Все Европейцы	2736	32090	0,288	0,243	1,27	(1,19,1,35)	2,5E-12	3	rs10941679
<i>тест:ЭР-негативные в сравнении с контролем</i>									
Исландия	361	26199	0,242	0,236	1,03	(0,86,1,24)	7,2E-01	3	rs10941679
Швеция	77	1750	0,266	0,273	0,97	(0,67,1,39)	8,5E-01	3	rs10941679
Голландия	125	2034	0,267	0,258	1,05	(0,78,1,40)	7,5E-01	3	rs10941679
Испания	98	1540	0,184	0,197	0,91	(0,63,1,32)	6,3E-01	3	rs10941679
Американцы европейского происхождения в МЭК	83	567	0,313	0,253	1,35	(0,94,1,93)	1,0E-01	3	rs10941679
Все Европейцы	744	32090	0,254	0,243	1,05	(0,92,1,18)	4,8E-01	3	rs10941679
<i>тест:ЭР-положительные в сравнении с негативными</i>									
Исландия	1134	361	0,284	0,242	1,25	(1,03,1,51)	2,5E-02	3	rs10941679
Швеция	377	77	0,307	0,266	1,22	(0,83,1,79)	3,1E-01	3	rs10941679
Голландия	541	125	0,304	0,267	1,20	(0,89,1,64)	2,4E-01	3	rs10941679
Испания	320	98	0,244	0,184	1,43	(0,96,2,13)	7,5E-02	3	rs10941679
Американцы европейского происхождения в МЭК	364	83	0,302	0,313	0,95	(0,66,1,37)	7,7E-01	3	rs10941679
Все Европейцы	2736	744	0,288	0,254	1,21	(1,06,1,38)	4,2E-03	3	rs10941679
=====									
Выборка / Сравнение	Случаи	Контроли	Случаи	Контроли	OR	95%CI	P	Аллель	ОНП
<i>тест:ЭР-положительные в сравнении с контролем</i>									
Исландия	1126	26190	0,504	0,453	1,23	(1,13,1,34)	1,6E-06	3	rs1219648
Швеция	372	1725	0,466	0,381	1,42	(1,21,1,67)	1,6E-05	3	rs1219648
Голландия	539	2001	0,468	0,389	1,39	(1,21,1,59)	2,5E-06	3	rs1219648
Испания	317	1493	0,484	0,424	1,27	(1,07,1,51)	5,8E-03	3	rs1219648
Американцы европейского происхождения в МЭК	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	NA	3	rs1219648
Все Европейцы	2354	31409	0,481	0,412	1,29	(1,22,1,38)	3,4E-16	3	rs1219648
<i>тест:ЭР-негативные в сравнении с контролем</i>									
Исландия	360	26190	0,440	0,453	0,95	(0,82,1,10)	5,0E-01	3	rs1219648
Швеция	76	1725	0,349	0,381	0,87	(0,62,1,22)	4,3E-01	3	rs1219648
Голландия	124	2001	0,399	0,389	1,04	(0,80,1,36)	7,5E-01	3	rs1219648
Испания	97	1493	0,464	0,424	1,17	(0,88,1,57)	2,8E-01	3	rs1219648
Американцы европейского происхождения в МЭК	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	NA	3	rs1219648
Все Европейцы	657	31409	0,413	0,412	0,99	(0,88,1,10)	8,3E-01	3	rs1219648
<i>тест:ЭР-положительные в сравнении с негативными</i>									
Исландия	1126	360	0,504	0,440	1,29	(1,09,1,53)	2,7E-03	3	rs1219648
Швеция	372	76	0,466	0,349	1,63	(1,14,2,34)	7,3E-03	3	rs1219648
Голландия	539	124	0,468	0,399	1,33	(1,00,1,75)	4,7E-02	3	rs1219648
Испания	317	97	0,484	0,464	1,08	(0,79,1,50)	6,2E-01	3	rs1219648
Американцы европейского происхождения в МЭК	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	NA	3	rs1219648
Все Европейцы	2354	657	0,481	0,413	1,30	(1,15,1,47)	2,9E-05	3	rs1219648
=====									
Выборка / Сравнение	Случаи	Контроли	Случаи	Контроли	OR	95%CI	P	Аллель	ОНП
<i>Прогестероновые рецепторы</i>									
<i>тест:ПР-положительные в сравнении с контролем</i>									
Исландия	1049	26199	0,422	0,372	1,23	(1,13,1,35)	3,8E-06	4	rs4415084
Швеция	300	1750	0,445	0,417	1,12	(0,94,1,34)	2,0E-01	4	rs4415084
Голландия	404	2034	0,442	0,403	1,17	(1,01,1,37)	4,0E-02	4	rs4415084
Испания	269	1540	0,424	0,361	1,30	(1,08,1,57)	6,0E-03	4	rs4415084

Американцы европейского происхождения в МЭК	294	567	0,490	0,424	1,30	(1,06,1,60)	1,2E-02	4	rs4415084
Все Европейцы	2316	32090	0,445	0,396	1,22	(1,15,1,30)	7,3E-10	4	rs4415084
<i>тест: ПР-негативные в сравнении с контролем</i>									
Исландия	424	26199	0,393	0,372	1,09	(0,95,1,25)	2,2E-01	4	rs4415084
Швеция	98	1750	0,393	0,417	0,90	(0,67,1,21)	5,0E-01	4	rs4415084
Голландия	260	2034	0,415	0,402	1,05	(0,88,1,27)	5,8E-01	4	rs4415084
Испания	144	1540	0,352	0,362	0,96	(0,74,1,23)	7,4E-01	4	rs4415084
Американцы европейского происхождения в МЭК	126	567	0,468	0,424	1,19	(0,89,1,59)	2,3E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	1052	32090	0,404	0,396	1,05	(0,96,1,15)	2,7E-01	4	rs4415084
<i>тест: ПР-позитивные в сравнении с негативными</i>									
Исландия	1049	424	0,422	0,393	1,13	(0,96,1,33)	1,4E-01	4	rs4415084
Швеция	300	98	0,445	0,393	1,24	(0,89,1,72)	2,0E-01	4	rs4415084
Голландия	404	260	0,442	0,415	1,11	(0,89,1,39)	3,4E-01	4	rs4415084
Испания	269	144	0,424	0,351	1,36	(1,01,1,84)	4,2E-02	4	rs4415084
Американцы европейского происхождения в МЭК	294	126	0,489	0,467	1,09	(0,80,1,49)	5,8E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	2316	1052	0,445	0,404	1,16	(1,04,1,29)	6,2E-03	4	rs4415084
<i>тест: ПР-позитивные в сравнении с контролем</i>									
Исландия	1054	26199	0,284	0,235	1,29	(1,17,1,43)	5,8E-07	3	rs10941679
Швеция	300	1750	0,307	0,273	1,18	(0,98,1,43)	8,9E-02	3	rs10941679
Голландия	404	2034	0,299	0,258	1,23	(1,04,1,46)	1,5E-02	3	rs10941679
Испания	269	1540	0,240	0,197	1,28	(1,03,1,60)	2,7E-02	3	rs10941679
Американцы европейского происхождения в МЭК	296	567	0,307	0,253	1,31	(1,05,1,64)	1,7E-02	3	rs10941679
Все Европейцы	2323	32090	0,288	0,243	1,27	(1,18,1,36)	7,2E-11	3	rs10941679
<i>тест: ПР-негативные в</i>									

<i>сравнении с контролем</i>									
Исландия	424	26199	0,243	0,236	1,04	(0,88,1,22)	6,3E-01	3	rs10941679
Швеция	98	1750	0,265	0,273	0,96	(0,69,1,33)	8,1E-01	3	rs10941679
Голландия	260	2034	0,294	0,258	1,20	(0,98,1,47)	8,2E-02	3	rs10941679
Испания	144	1540	0,208	0,197	1,07	(0,79,1,44)	6,6E-01	3	rs10941679
Американцы европейского происхождения в МЭК	126	567	0,313	0,253	1,35	(1,00,1,83)	5,0E-02	3	rs10941679
Все Европейцы	1052	32090	0,265	0,243	1,11	(1,00,1,23)	5,4E-02	3	rs10941679
<i>тест: ПР-позитивные в сравнении с негативными</i>									
Исландия	1054	424	0,284	0,243	1,24	(1,03,1,48)	2,3E-02	3	rs10941679
Швеция	300	98	0,307	0,265	1,23	(0,86,1,76)	2,6E-01	3	rs10941679
Голландия	404	260	0,300	0,294	1,03	(0,81,1,31)	8,1E-01	3	rs10941679
Испания	269	144	0,240	0,208	1,20	(0,85,1,69)	3,0E-01	3	rs10941679
Американцы европейского происхождения в МЭК	296	126	0,307	0,313	0,97	(0,71,1,33)	8,5E-01	3	rs10941679
Все Европейцы	2323	1052	0,288	0,265	1,14	(1,02,1,28)	2,7E-02	3	rs10941679

=====									
<b>Выборка / Сравнение</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аллель</b>	<b>ОНП</b>
<i>тест: ПР-позитивные в сравнении с контролем</i>									
Исландия	1047	26190	0,492	0,453	1,17	(1,07,1,28)	4,6E-04	3	rs1219648
Швеция	295	1725	0,456	0,381	1,36	(1,14,1,63)	5,8E-04	3	rs1219648
Голландия	403	2001	0,457	0,389	1,32	(1,13,1,54)	3,7E-04	3	rs1219648
Испания	266	1493	0,477	0,424	1,24	(1,03,1,49)	2,3E-02	3	rs1219648
Американцы европейского происхождения в МЭК	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	NA	3	rs1219648
Все Европейцы	2011	31409	0,470	0,412	1,23	(1,15,1,32)	7,1E-10	3	rs1219648
<i>тест: ПР-негативные в сравнении с контролем</i>									
Исландия	423	26190	0,470	0,453	1,07	(0,94,1,23)	3,1E-01	3	rs1219648
Швеция	97	1725	0,407	0,381	1,12	(0,83,1,50)	4,6E-01	3	rs1219648
Голландия	258	2001	0,448	0,389	1,27	(1,06,1,53)	1,0E-02	3	rs1219648
Испания	143	1493	0,490	0,424	1,30	(1,02,1,66)	3,4E-02	3	rs1219648

Американцы европейского происхождения в МЭК	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	NA	3	rs1219648
Все Европейцы	921	31409	0,454	0,412	1,16	(1,06,1,28)	2,1E-03	3	rs1219648
<i>тест: ПР-позитивные в сравнении с негативными</i>									
Испания	1047	423	0,492	0,470	1,09	(0,93,1,28)	2,9E-01	3	rs1219648
Швеция	295	97	0,456	0,407	1,22	(0,88,1,69)	2,4E-01	3	rs1219648
Голландия	403	258	0,457	0,448	1,04	(0,83,1,29)	7,5E-01	3	rs1219648
Испания	266	143	0,477	0,490	0,95	(0,71,1,27)	7,4E-01	3	rs1219648
Американцы европейского происхождения в МЭК	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	NA	3	rs1219648
Все Европейцы	2011	921	0,470	0,454	1,07	(0,96,1,19)	2,5E-01	3	rs1219648
=====									
<b>Выборка / Сравнение</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аллель</b>	<b>ОНП</b>
<b>Гистопатология:</b>									
<i>тест: инвазивный протоковый в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	2897	32090	0,431	0,396	1,17	(1,10,1,24)	1,6E-07	4	rs4415084
Все Европейцы	2899	32090	0,276	0,243	1,18	(1,11,1,26)	4,7E-07	3	rs10941679
Все Европейцы	2512	31409	0,465	0,412	1,21	(1,14,1,29)	2,8E-10	3	rs1219648
<i>тест: инвазивный дольковый в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	419	32090	0,422	0,396	1,07	(0,93,1,23)	3,4E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	419	32090	0,264	0,243	1,13	(0,97,1,33)	1,2E-01	3	rs10941679
Все Европейцы	363	31409	0,519	0,412	1,38	(1,19,1,60)	2,2E-05	3	rs1219648
<i>тест: тубулярный в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	187	32090	0,444	0,396	1,20	(0,98,1,48)	7,8E-02	4	rs4415084
Все Европейцы	187	32090	0,321	0,243	1,22	(0,97,1,53)	9,6E-02	3	rs10941679
Все Европейцы	149	31409	0,445	0,412	1,18	(0,94,1,49)	1,5E-01	3	rs1219648
<i>тест: другие инвазивные формы в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	75	30340	0,367	0,390	0,89	(0,64,1,24)	4,9E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	75	30340	0,241	0,236	1,01	(0,00, inf)	1,0E+00	3	rs10941679
Все Европейцы	58	29684	0,458	0,422	1,24	(0,86,1,79)	2,5E-01	3	rs1219648
<i>тест: смешанный инвазивный в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	192	30550	0,461	0,404	1,31	(1,07,1,61)	8,5E-03	4	rs4415084
Все Европейцы	192	30550	0,323	0,255	1,46	(1,17,1,83)	8,0E-04	3	rs10941679
Все Европейцы	147	29916	0,486	0,407	1,35	(1,07,1,71)	1,1E-02	3	rs1219648
<i>тест: медулярный в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	43	30340	0,425	0,390	1,15	(0,74,1,77)	5,4E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	43	30340	0,313	0,236	1,13	(0,68,1,87)	6,3E-01	3	rs10941679
Все Европейцы	42	29684	0,424	0,422	0,99	(0,64,1,53)	9,7E-01	3	rs1219648
<i>тест: протоковая карцинома in situ в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	275	30340	0,468	0,390	1,25	(1,05,1,49)	1,1E-02	4	rs4415084
Все Европейцы	275	30340	0,268	0,236	1,31	(1,09,1,59)	5,1E-03	3	rs10941679
Все Европейцы	272	29684	0,360	0,422	1,05	(0,88,1,25)	5,9E-01	3	rs1219648
<i>Тест: дольковая карцинома in situ в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	28	29773	0,239	0,379	0,72	(0,41,1,27)	2,6E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	28	29773	0,169	0,230	0,90	(0,46,1,78)	7,7E-01	3	rs10941679
Все Европейцы	28	29684	0,492	0,422	1,18	(0,69,2,00)	5,4E-01	3	rs1219648
<i>тест: другие неинвазивные формы в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	12	28233	0,429	0,387	1,15	(0,50,2,65)	7,5E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	12	28233	0,343	0,247	1,55	(0,64,3,77)	3,4E-01	3	rs10941679
Все Европейцы	12	28191	0,493	0,421	1,17	(0,51,2,64)	7,1E-01	3	rs1219648

<i>тест: гетерогенность, все формы</i>									
Все Европейцы	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	1,9E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	5,8E-01	3	rs10941679
Все Европейцы	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	5,8E-01	3	rs1219648
<i>тест: гетерогенность, инвазивные формы</i>									
Все Европейцы	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	4,4E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	5,1E-01	3	rs10941679
Все Европейцы	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	6,1E-01	3	rs1219648
=====									
<b>Выборка / Сравнение</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аппель</b>	<b>ОНП</b>
<b>Стадия</b>									
<i>тест: Стадия 0 (in-situ) в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	267	29773	0,391	0,379	1,21	(1,02,1,45)	2,9E-02	4	rs4415084
Все Европейцы	267	29773	0,294	0,230	1,27	(1,05,1,55)	1,5E-02	3	rs10941679
Все Европейцы	265	29684	0,399	0,422	1,02	(0,85,1,21)	8,5E-01	3	rs1219648
<i>тест: Стадия 1 в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	1394	31523	0,412	0,388	1,19	(1,10,1,29)	2,1E-05	4	rs4415084
Все Европейцы	1394	31523	0,273	0,241	1,19	(1,09,1,30)	1,5E-04	3	rs10941679
Все Европейцы	1385	31409	0,473	0,412	1,23	(1,13,1,33)	4,1E-07	3	rs1219648
<i>тест: Стадия 1 в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	1161	31523	0,408	0,388	1,10	(1,01,1,21)	2,5E-02	4	rs4415084
Все Европейцы	1161	31523	0,272	0,241	1,22	(1,11,1,35)	4,9E-05	3	rs10941679
Все Европейцы	1156	31409	0,468	0,412	1,22	(1,12,1,33)	5,3E-06	3	rs1219648
<i>тест: Стадии 3 и 4 в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	438	31523	0,424	0,388	1,12	(0,97,1,29)	1,1E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	438	31523	0,273	0,241	1,14	(0,97,1,33)	1,1E-01	3	rs10941679
Все Европейцы	435	31409	0,486	0,412	1,31	(1,14,1,50)	1,1E-04	3	rs1219648
<i>тест: Гетерогенность, Стадии 1-4</i>									
Все Европейцы	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	3,9E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	6,8E-01	3	rs10941679
Все Европейцы	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	6,3E-01	3	rs1219648
<i>тест: Все Инвазивные Стадии (1-4) в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	3233	31523	0,416	0,388	1,15	(1,09,1,22)	4,6E-07	4	rs4415084
Все Европейцы	3233	31523	0,271	0,241	1,19	(1,12,1,27)	1,6E-08	3	rs10941679
Все Европейцы	3216	31409	0,472	0,412	1,24	(1,17,1,31)	7,6E-15	3	rs1219648
<i>тест: In-situ (Стадия 0) в сравнении с Инвазивными (Стадии 1-4)</i>									
Все Европейцы	267	2749	0,391	0,410	1,04	(0,86,1,24)	7,0E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	267	2749	0,294	0,260	1,05	(0,86,1,29)	6,0E-01	3	rs10941679
Все Европейцы	265	2739	0,399	0,480	0,84	(0,70,1,00)	5,2E-02	3	rs1219648
=====									
<b>Выборка / Сравнение</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>Случаи</b>	<b>Контроли</b>	<b>OR</b>	<b>95%CI</b>	<b>P</b>	<b>Аппель</b>	<b>ОНП</b>
<b>Степень дифференцировки</b>									
<i>тест: 1 Степень в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	471	31523	0,443	0,388	1,26	(1,10,1,44)	6,6E-04	4	rs4415084
Все Европейцы	471	31523	0,295	0,241	1,25	(1,08,1,45)	2,5E-03	3	rs10941679
Все Европейцы	467	31409	0,479	0,412	1,21	(1,06,1,39)	4,4E-03	3	rs1219648
<i>тест: 2 Степень в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	985	31523	0,428	0,388	1,20	(1,09,1,31)	1,8E-04	4	rs4415084
Все Европейцы	985	31523	0,287	0,241	1,27	(1,15,1,41)	5,5E-06	3	rs10941679
Все Европейцы	981	31409	0,476	0,412	1,31	(1,19,1,43)	1,8E-08	3	rs1219648

<i>тест: 3 Степень в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	690	31523	0,402	0,388	1,05	(0,94,1,17)	4,2E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	690	31523	0,251	0,241	1,05	(0,92,1,19)	4,7E-01	3	rs10941679
Все Европейцы	683	31409	0,447	0,412	1,13	(1,01,1,26)	2,8E-02	3	rs1219648
<i>тест: Тренд Степени</i>									
Все Европейцы	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	1,8E-02	4	rs4415084
Все Европейцы	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	2,0E-02	3	rs10941679
Все Европейцы	NA	NA	NA	NA	NA	(0,00,0,00)	2,9E-01	3	rs1219648
=====									
<b>Статус лимфоузлов</b>									
<i>тест: с поражением лимфоузлов в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	1120	31523	0,407	0,388	1,10	(1,01,1,21)	2,6E-02	4	rs4415084
Все Европейцы	1122	31523	0,264	0,241	1,16	(1,05,1,28)	3,2E-03	3	rs10941679
Все Европейцы	1113	31409	0,484	0,412	1,32	(1,21,1,44)	2,0E-10	3	rs1219648
<i>тест: без поражения лимфоузлов в сравнении с контролем</i>									
Все Европейцы	1883	31523	0,421	0,388	1,18	(1,10,1,26)	4,3E-06	4	rs4415084
Все Европейцы	1886	31523	0,276	0,241	1,22	(1,12,1,31)	7,4E-07	3	rs10941679
Все Европейцы	1873	31409	0,470	0,412	1,20	(1,12,1,28)	3,0E-07	3	rs1219648
<i>тест: с поражением лимфоузлов и без поражения лимфоузлов</i>									
Все Европейцы	1120	1883	0,406	0,421	0,94	(0,84,1,05)	2,6E-01	4	rs4415084
Все Европейцы	1122	1886	0,264	0,277	0,97	(0,86,1,09)	5,6E-01	3	rs10941679
Все Европейцы	1113	1873	0,484	0,470	1,11	(1,00,1,24)	4,7E-02	3	rs1219648

Таблица 11

Относительные риски родственников 1° в зависимости от генотипа ОНП

ОНП	Расположение	Генотип 1	# пораженных с Генотипом 1	gfRRgt1	# пораженных родственников 1° с Генотипом 1	Генотип 2	# пораженных с Генотипом 2	gfRRgt2	# пораженных родственников 1° с Генотипом 2	gfRRgt1/gfRRgt2	Значение P
rs4415084	5p12	C/T	1089	1,758	317	C/C	781	1,632	202	1,077	0,0822
		T/T	373	1,932	111	C/C	781	1,632	202	1,184	0,0511
		T/T	373	1,932	111	C/T	1089	1,758	317	1,099	0,2410
rs10941679	5p12	A/G	884	1,832	262	A/A	1152	1,694	311	1,081	0,1314
		G/G	148	2,192	50	A/A	1152	1,694	311	1,294	0,0599
		G/G	148	2,192	50	A/G	884	1,832	262	1,197	0,1581
rs1219648	10q26	A/G	1107	1,709	301	A/A	600	1,532	152	1,115	0,1152
		G/G	563	2,063	186	A/A	600	1,532	152	1,346	0,0019
		G/G	563	2,063	186	A/G	1107	1,709	301	1,207	0,0076

Таблица 12

Суррогатные маркеры для маркера rs4415084. Были выбраны маркеры со значениями  $r^2$  выше 0,2 по отношению к rs4415084 в массиве данных HarMap CEU (<http://www.harmap.org>) в пределах региона 1 Mb, фланкирующего маркер. Показаны обозначения сцепленного ОНП, значения  $r^2$  и  $D'$  для rs4415084 и соответствующие значения  $P$ , а также расположение суррогатного маркера в NCBI Build 36 и ссылка на ID последовательности, содержащей фланкирующие последовательности маркера

ОНП якорь	Сцепл. ОНП	$r^2$	$D'$	Значение $P$	Позиция по Bld 36	SEQ ID NO:
rs4415084	rs4866900	0,92417	0,236675	3,02E-08	44480857	1
rs4415084	rs7712213	1	0,20783	4,15E-09	44487026	2
rs4415084	rs1482690	1	0,201693	5,32E-09	44524597	3
rs4415084	rs1482663	1	0,207207	3,23E-09	44578859	4
rs4415084	rs1351633	1	0,207207	3,23E-09	44579608	5
rs4415084	rs983940	1	0,207207	3,23E-09	44579893	6
rs4415084	rs4866905	1	0,207207	3,23E-09	44591624	7
rs4415084	rs10079222	1	0,207207	3,23E-09	44597230	8
rs4415084	rs4463187	0,738181	0,259028	3,59E-08	44604412	9
rs4415084	rs10054521	0,736037	0,254284	5,31E-08	44611928	10
rs4415084	rs10059745	0,741785	0,267307	2,28E-08	44622995	11
rs4415084	rs6862655	0,741785	0,267307	2,28E-08	44626667	12
rs4415084	rs4639238	0,741785	0,267307	2,28E-08	44627752	13
rs4415084	rs10066953	0,738181	0,259028	3,59E-08	44636753	14
rs4415084	rs12374507	0,738181	0,259028	3,59E-08	44640070	15
rs4415084	rs4573006	0,738181	0,259028	3,59E-08	44647407	16
rs4415084	rs4529201	0,738181	0,259028	3,59E-08	44649728	17
rs4415084	rs6866354	0,738181	0,259028	3,59E-08	44662567	18
rs4415084	rs4463188	1	1	7,12E-36	44678427	19
rs4415084	rs4321755	1	1	1,28E-36	44681952	20
rs4415084	rs4492118	1	1	2,08E-36	44682382	21
rs4415084	rs4613718	1	0,459459	2,24E-17	44685701	22
rs4415084	rs7735881	1	1	1,28E-36	44685933	23
rs4415084	rs7723539	1	1	1,28E-36	44695967	24
rs4415084	rs10805685	1	1	2,08E-36	44697715	25
rs4415084	rs10941677	1	1	5,45E-36	44698156	26
rs4415084	rs4415084	1	1	-	44698272	235
rs4415084	rs4415085	1	1	1,28E-36	44698716	27
rs4415084	rs7720551	1	1	1,28E-36	44700234	28
rs4415084	rs6874055	1	1	3,35E-36	44702722	29
rs4415084	rs4419600	1	1	1,28E-36	44714291	30
rs4415084	rs12187196	1	1	1,28E-36	44719576	31
rs4415084	rs12522626	1	1	3,38E-36	44721455	32
rs4415084	rs4571480	1	1	5,45E-36	44722945	33
rs4415084	rs6451770	1	1	1,28E-36	44727152	34
rs4415084	rs12515012	1	1	1,28E-36	44730292	35
rs4415084	rs2165009	1	1	2,08E-36	44733673	36
rs4415084	rs13156930	1	1	1,28E-36	44733792	37

ОНП якорь	Сцепл. ОНП	$r^2$	D'	Значение P	Позиция по Bld 36	SEQ ID NO:
rs4415084	rs920328	1	0,93135	1,41E-32	44734808	38
rs4415084	rs1821936	1	1	2,08E-36	44735239	39
rs4415084	rs714130	1	1	1,28E-36	44737175	40
rs4415084	rs2013513	1	1	5,45E-36	44738063	41
rs4415084	rs920329	1	1	2,71E-36	44738264	42
rs4415084	rs2218081	1	1	1,28E-36	44740897	43
rs4415084	rs10941679	1	0,512661	2,03E-17	44742255	44
rs4415084	rs2165010	1	1	3,35E-36	44742537	45
rs4415084	rs1438825	1	1	1,28E-36	44742688	46
rs4415084	rs6861560	1	1	1,28E-36	44744135	47
rs4415084	rs16901937	1	0,965497	1,66E-34	44744898	48
rs4415084	rs2218080	0,964747	0,930737	2,74E-31	44750087	49
rs4415084	rs11747159	0,920891	0,708022	7,34E-22	44773467	50
rs4415084	rs2330572	0,889429	0,736776	7,58E-23	44776746	51
rs4415084	rs994793	0,889429	0,736776	7,58E-23	44779004	52
rs4415084	rs1438827	0,884157	0,677153	1,15E-20	44787713	53
rs4415084	rs11949847	0,922578	0,766182	1,05E-23	44787926	54
rs4415084	rs7712949	0,920891	0,708022	7,34E-22	44806102	55
rs4415084	rs13154781	0,920891	0,708022	7,34E-22	44810784	56
rs4415084	rs11746980	0,924573	0,767952	4,51E-24	44813635	57
rs4415084	rs7711697	0,924114	0,764101	4,56E-23	44816160	58
rs4415084	rs16901964	0,920891	0,708022	7,34E-22	44819012	59
rs4415084	rs6875933	0,920497	0,707417	1,46E-21	44822453	60
rs4415084	rs727305	0,920891	0,708022	7,34E-22	44831799	61
rs4415084	rs13177711	0,923589	0,767079	6,86E-24	44832719	62
rs4415084	rs1438820	0,924573	0,767952	4,51E-24	44833527	63
rs4415084	rs1438819	0,920891	0,708022	7,34E-22	44833603	64
rs4415084	rs12651949	0,910999	0,664841	4,20E-16	44833869	65
rs4415084	rs10462080	0,920891	0,708022	7,34E-22	44834809	66
rs4415084	rs10462081	0,920891	0,708022	7,34E-22	44836422	67
rs4415084	rs13183209	0,920891	0,708022	7,34E-22	44839506	68
rs4415084	rs6872254	0,920891	0,708022	7,34E-22	44839541	69
rs4415084	rs7717459	0,920891	0,708022	7,34E-22	44840282	70
rs4415084	rs13159598	0,924573	0,767952	4,51E-24	44841683	71
rs4415084	rs3761648	0,919139	0,701985	5,44E-21	44843836	72
rs4415084	rs3747479	0,919139	0,701985	5,44E-21	44844919	73
rs4415084	rs1866406	0,920891	0,708022	7,34E-22	44845702	74
rs4415084	rs13174122	0,920891	0,708022	7,34E-22	44846497	75
rs4415084	rs11746506	0,920891	0,708022	7,34E-22	44848323	76
rs4415084	rs12188871	0,918911	0,679189	7,59E-21	44849761	77
rs4415084	rs11741772	0,917793	0,698764	8,18E-21	44850354	78
rs4415084	rs7716571	0,923792	0,762262	2,31E-23	44852741	79
rs4415084	rs7720787	0,924573	0,767952	4,51E-24	44853066	80
rs4415084	rs9637783	0,920891	0,708022	7,34E-22	44855403	81
rs4415084	rs1061310	0,924573	0,767952	4,51E-24	44856607	82
rs4415084	rs4457089	0,920891	0,708022	7,34E-22	44857493	83
rs4415084	rs13189120	0,920891	0,708022	7,34E-22	44858040	84
rs4415084	rs930395	1	0,402174	5,87E-14	44858215	85
rs4415084	rs10512865	0,924573	0,767952	4,51E-24	44859124	86
rs4415084	rs6867533	0,924573	0,767952	4,51E-24	44863049	87
rs4415084	rs6868232	0,920271	0,698768	4,63E-21	44863437	88

ОНП якорь	Сцепл. ОНП	r <sup>2</sup>	D'	Значение P	Позиция по Bld 36	SEQ ID NO:
rs4415084	rs12513749	0,920694	0,707719	1,47E-21	44863960	89
rs4415084	rs12518851	0,910529	0,687491	1,15E-18	44863988	90
rs4415084	rs1048758	0,924573	0,767952	4,51E-24	44864351	91
rs4415084	rs13155698	0,920891	0,708022	7,34E-22	44864438	92
rs4415084	rs13160259	0,924573	0,767952	4,51E-24	44864721	93
rs4415084	rs6896350	0,920891	0,708022	7,34E-22	44868328	94
rs4415084	rs1371025	0,91986	0,707156	1,09E-21	44869990	95
rs4415084	rs4596389	0,920891	0,708022	7,34E-22	44872313	96
rs4415084	rs6451775	0,920891	0,708022	7,34E-22	44872545	97
rs4415084	rs7380559	0,924573	0,767952	4,51E-24	44872767	98
rs4415084	rs729599	0,920891	0,708022	7,34E-22	44878017	99
rs4415084	rs987394	0,920891	0,708022	7,34E-22	44882135	100
rs4415084	rs7715731	0,917461	0,686969	6,41E-20	44882601	101
rs4415084	rs4440370	0,920891	0,708022	7,34E-22	44889109	102
rs4415084	rs4492119	0,920497	0,707417	1,46E-21	44891371	103
rs4415084	rs7703497	0,920891	0,708022	7,34E-22	44892785	104
rs4415084	rs6451778	0,920891	0,708022	7,34E-22	44893745	105
rs4415084	rs13362132	0,924573	0,767952	4,51E-24	44894017	106
rs4415084	rs1438821	0,922391	0,762608	2,84E-23	44894208	107
rs4415084	rs1438822	0,920891	0,708022	7,34E-22	44894929	108
rs4415084	rs4373287	0,920891	0,708022	7,34E-22	44898641	109
rs4415084	rs6871052	0,919658	0,706847	2,18E-21	44899074	110
rs4415084	rs6893319	0,920891	0,708022	7,34E-22	44899486	111
rs4415084	rs10053247	0,920891	0,708022	7,34E-22	44899716	112
rs4415084	rs10040082	0,957789	0,739047	9,28E-23	44901611	113
rs4415084	rs10057521	0,920891	0,708022	7,34E-22	44901743	114
rs4415084	rs10065638	0,920891	0,708022	7,34E-22	44901919	115
rs4415084	rs6894324	0,919555	0,702623	2,73E-21	44903093	116
rs4415084	rs4395640	0,920891	0,708022	7,34E-22	44904857	117
rs4415084	rs10070037	0,920891	0,708022	7,34E-22	44905994	118
rs4415084	rs4518409	0,924573	0,767952	4,51E-24	44906609	119
rs4415084	rs9292913	0,923589	0,767079	6,86E-24	44906636	120
rs4415084	rs9292914	0,906242	0,69671	2,34E-18	44907138	121
rs4415084	rs10059086	0,920891	0,708022	7,34E-22	44907764	122
rs4415084	rs11951760	0,914383	0,695917	2,65E-20	44907929	123
rs4415084	rs4329028	0,924573	0,767952	4,51E-24	44908110	124
rs4415084	rs7716600	1	0,391985	1,56E-13	44910762	125
rs4415084	rs4412123	0,924573	0,767952	4,51E-24	44912045	126
rs4415084	rs7705343	0,924573	0,767952	4,51E-24	44915334	127
rs4415084	rs10040488	0,920891	0,708022	7,34E-22	44916045	128
rs4415084	rs4642377	0,920589	0,703488	1,84E-21	44920997	129
rs4415084	rs4391175	0,920891	0,708022	7,34E-22	44925813	130
rs4415084	rs4129642	0,920891	0,708022	7,34E-22	44933886	131
rs4415084	rs9790879	0,924573	0,767952	4,51E-24	44935642	132
rs4415084	rs9790896	0,88242	0,702742	3,43E-21	44935848	133
rs4415084	rs4457088	0,919555	0,702623	2,73E-21	44936711	134
rs4415084	rs4866784	0,920891	0,708022	7,34E-22	44936888	135
rs4415084	rs9791056	0,920891	0,708022	7,34E-22	44939648	136
rs4415084	rs6880275	0,920891	0,708022	7,34E-22	44944692	137
rs4415084	rs6870136	0,920891	0,708022	7,34E-22	44946419	138
rs4415084	rs6881563	0,920891	0,708022	7,34E-22	44948610	139

ОНП якорь	Сцепл. ОНП	$r^2$	D'	Значение P	Позиция по Bld 36	SEQ ID NO:
rs4415084	rs7703618	0,920891	0,708022	7,34E-22	44950336	140
rs4415084	rs10077814	0,924573	0,767952	4,51E-24	44952546	141
rs4415084	rs6451783	0,920891	0,708022	7,34E-22	44954050	142
rs4415084	rs4298259	0,920891	0,708022	7,34E-22	44956468	143
rs4415084	rs7736092	0,91986	0,707156	1,09E-21	44956752	144
rs4415084	rs7728431	0,920232	0,705178	1,49E-21	44958436	145
rs4415084	rs7708506	0,918803	0,706267	1,62E-21	44958461	146
rs4415084	rs10039866	0,920891	0,708022	7,34E-22	44960818	147
rs4415084	rs10043344	0,922377	0,762771	2,62E-23	44962275	148
rs4415084	rs10038554	0,919555	0,702623	2,73E-21	44962864	149
rs4415084	rs10044096	0,924573	0,767952	4,51E-24	44963122	150
rs4415084	rs10041518	0,920891	0,708022	7,34E-22	44963163	151
rs4415084	rs12517690	0,920891	0,708022	7,34E-22	44975050	152
rs4415084	rs6875287	0,917171	0,700475	1,83E-20	44977387	153
rs4415084	rs11958808	0,924573	0,767952	4,51E-24	44980847	154
rs4415084	rs3935086	0,904005	0,519752	1,24E-15	44996680	155
rs4415084	rs3935213	0,850441	0,267659	2,47E-08	44997201	156
rs4415084	rs4460145	0,8543	0,278388	1,01E-08	45004083	157
rs4415084	rs6869488	0,8543	0,278388	1,01E-08	45006273	158
rs4415084	rs6866995	0,847224	0,259219	3,63E-08	45012604	159
rs4415084	rs2067980	1	0,265513	1,01E-09	45018074	160
rs4415084	rs4296810	0,836134	0,238566	2,48E-07	45019919	161
rs4415084	rs7709661	0,834245	0,243662	4,06E-07	45039846	162
rs4415084	rs6894974	0,839261	0,254787	1,68E-07	45056288	163
rs4415084	rs4533894	0,841387	0,255659	1,41E-07	45060826	164
rs4415084	rs4371761	0,83644	0,244535	3,42E-07	45061977	165
rs4415084	rs7716101	0,841387	0,255659	1,41E-07	45065624	166
rs4415084	rs7731099	0,841176	0,262636	1,12E-07	45073783	167
rs4415084	rs7701679	0,828648	0,232155	9,87E-07	45078551	168
rs4415084	rs12522398	0,82443	0,225046	8,11E-07	45085230	169
rs4415084	rs4502832	0,836134	0,238566	2,48E-07	45087138	170
rs4415084	rs11948186	0,916552	0,65068	6,95E-20	45087191	171
rs4415084	rs12054976	0,841387	0,255659	1,41E-07	45093077	172
rs4415084	rs4485937	0,836134	0,238566	2,48E-07	45101400	173
rs4415084	rs4389695	0,836134	0,238566	2,48E-07	45107668	174
rs4415084	rs13183434	1	0,265513	1,01E-09	45110390	175
rs4415084	rs12521639	0,841387	0,255659	1,41E-07	45114238	176
rs4415084	rs10051592	0,916552	0,65068	6,95E-20	45126063	177
rs4415084	rs6885307	0,841387	0,255659	1,41E-07	45130260	178
rs4415084	rs10805692	0,836134	0,238566	2,48E-07	45135215	179
rs4415084	rs10941692	0,836134	0,238566	2,48E-07	45135535	180

Таблица 13

Суррогатные ОНП маркеры для маркера rs10941679. Были выбраны маркеры со значениями  $r^2$  выше 0,2 по отношению к rs10941679 в массиве данных HarMap CEU (<http://www.harmap.org>) в пределах региона 1 Мб, фланкирующего маркер. Показаны обозначения сцепленного ОНП, значения  $r^2$  и  $D'$  для rs10941679 и соответствующие значения  $P$ , а также расположение суррогатного маркера в NCBI Build 36 и ссылка на ID последовательности, содержащей фланкирующие последовательности маркера

Исходный ОНП	Сцепл. ОНП	$R^2$	$D'$	Значение $P$	Позиция по Bld 36	SEQ ID NO:
rs10941679	rs10473354	0,697983	0,234357	3,79E-07	44432110	181
rs10941679	rs12054807	0,712181	0,251051	9,37E-08	44433098	182
rs10941679	rs10941665	0,711093	0,248052	1,16E-07	44434453	183
rs10941679	rs7356597	0,701296	0,242799	2,48E-07	44435967	184
rs10941679	rs2200123	0,700877	0,292463	6,90E-08	44444748	185
rs10941679	rs10472394	0,71647	0,263453	5,64E-08	44445489	186
rs10941679	rs10055789	0,715333	0,260073	5,92E-08	44446940	187
rs10941679	rs10055953	0,714293	0,257042	7,33E-08	44447011	188
rs10941679	rs2330551	0,715333	0,260073	5,92E-08	44448702	189
rs10941679	rs987852	0,712181	0,251051	9,37E-08	44450245	190
rs10941679	rs1482668	0,712181	0,251051	9,37E-08	44450407	191
rs10941679	rs2877162	0,715333	0,260073	5,92E-08	44451149	192
rs10941679	rs2877163	0,711093	0,248052	1,16E-07	44451226	193
rs10941679	rs2330553	0,712181	0,251051	9,37E-08	44451426	194
rs10941679	rs1482667	0,704607	0,251717	1,60E-07	44452403	195
rs10941679	rs4242112	0,712181	0,251051	9,37E-08	44452490	196
rs10941679	rs1384451	0,766758	0,281037	1,07E-08	44455011	197
rs10941679	rs1482685	0,766758	0,281037	1,07E-08	44456232	198
rs10941679	rs13357659	0,766758	0,281037	1,07E-08	44468642	199
rs10941679	rs6893590	0,919347	0,220962	1,03E-07	44487227	200
rs10941679	rs8180484	0,915674	0,20433	2,43E-07	44507720	201
rs10941679	rs1384450	0,915674	0,20433	2,43E-07	44515901	202
rs10941679	rs10941667	0,915899	0,20528	2,44E-07	44530438	203
rs10941679	rs16901890	0,628697	0,218876	3,40E-06	44548272	204
rs10941679	rs2128434	0,913386	0,20415	4,85E-07	44549566	205
rs10941679	rs2128435	0,917481	0,212203	1,43E-07	44552968	206
rs10941679	rs4866777	0,919213	0,220312	8,32E-08	44574747	207
rs10941679	rs1482698	0,830339	0,353461	9,52E-11	44575210	208
rs10941679	rs4866902	0,917008	0,219257	1,66E-07	44580477	209
rs10941679	rs10805684	0,919213	0,220312	8,32E-08	44587002	210
rs10941679	rs7708449	0,664362	0,242956	3,43E-07	44604983	211
rs10941679	rs7713139	0,661966	0,237133	5,11E-07	44605617	212
rs10941679	rs10462078	0,664362	0,242956	3,43E-07	44621291	213
rs10941679	rs7448715	0,664362	0,242956	3,43E-07	44621309	214
rs10941679	rs4866911	0,664362	0,242956	3,43E-07	44622497	215
rs10941679	rs4392631	0,664362	0,242956	3,43E-07	44628924	216
rs10941679	rs4866779	0,668197	0,252735	2,11E-07	44659107	217

Исходный ОНП	Сцепл. ОНП	R <sup>2</sup>	D'	Значение Р	Позиция по Bid 36	SEQ ID NO:
rs10941679	rs11952948	0,662849	0,246642	4,89E-07	44663041	218
rs10941679	rs4463188	1	0,510791	1,02E-16	44678427	19
rs10941679	rs4321755	1	0,512661	2,03E-17	44681952	20
rs10941679	rs4492118	1	0,509261	2,69E-17	44682382	21
rs10941679	rs4613718	1	0,235547	4,63E-10	44685701	22
rs10941679	rs7735881	1	0,512661	2,03E-17	44685933	23
rs10941679	rs7723539	1	0,512661	2,03E-17	44695967	24
rs10941679	rs10805685	1	0,509261	2,69E-17	44697715	25
rs10941679	rs10941677	1	0,509261	7,08E-17	44698156	26
rs10941679	rs4415084	1	0,512661	2,03E-17	44698272	219
rs10941679	rs4415085	1	0,512661	2,03E-17	44698716	27
rs10941679	rs7720551	1	0,512661	2,03E-17	44700234	28
rs10941679	rs6874055	1	0,512661	5,36E-17	44702722	29
rs10941679	rs4419600	1	0,512661	2,03E-17	44714291	30
rs10941679	rs12187196	1	0,512661	2,03E-17	44719576	31
rs10941679	rs12522626	1	0,505814	3,57E-17	44721455	32
rs10941679	rs4571480	1	0,509261	7,08E-17	44722945	33
rs10941679	rs6451770	1	0,512661	2,03E-17	44727152	34
rs10941679	rs12515012	1	0,512661	2,03E-17	44730292	35
rs10941679	rs2165009	1	0,509261	2,69E-17	44733673	36
rs10941679	rs13156930	1	0,512661	2,03E-17	44733792	37
rs10941679	rs920328	1	0,55045	2,49E-18	44734808	38
rs10941679	rs1821936	1	0,509261	2,69E-17	44735239	39
rs10941679	rs714130	1	0,512661	2,03E-17	44737175	40
rs10941679	rs2013513	1	0,509261	7,08E-17	44738063	41
rs10941679	rs920329	1 <sup>†</sup>	0,509261	2,69E-17	44738264	42
rs10941679	rs2218081	1	0,512661	2,03E-17	44740897	43
rs10941679	rs10941679	1	1	-	44742255	236
rs10941679	rs2165010	1	0,512661	5,36E-17	44742537	45
rs10941679	rs1438825	1	0,512661	2,03E-17	44742688	46
rs10941679	rs6861560	1	0,512661	2,03E-17	44744135	47
rs10941679	rs16901937	1	0,494973	5,47E-17	44744898	48
rs10941679	rs2218080	0,943571	0,456436	5,90E-14	44750087	49
rs10941679	rs11747159	0,841573	0,434894	2,26E-12	44773467	50
rs10941679	rs2330572	0,834953	0,383744	3,61E-11	44776746	51
rs10941679	rs994793	0,834953	0,383744	3,61E-11	44779004	52
rs10941679	rs1438827	0,839428	0,417031	5,91E-12	44787713	53
rs10941679	rs11949847	0,836361	0,39369	2,42E-11	44787926	54
rs10941679	rs7712949	0,841573	0,434894	2,26E-12	44806102	55
rs10941679	rs13154781	0,841573	0,434894	2,26E-12	44810784	56
rs10941679	rs11746980	0,837222	0,4	1,49E-11	44813635	57
rs10941679	rs7711697	0,831574	0,396173	3,79E-11	44816160	58
rs10941679	rs16901964	0,841573	0,434894	2,26E-12	44819012	59
rs10941679	rs6875933	0,841573	0,434894	2,26E-12	44822453	60
rs10941679	rs727305	0,841573	0,434894	2,26E-12	44831799	61
rs10941679	rs13177711	0,836797	0,396866	1,90E-11	44832719	62
rs10941679	rs1438820	0,837222	0,4	1,49E-11	44833527	63
rs10941679	rs1438819	0,841573	0,434894	2,26E-12	44833603	64
rs10941679	rs12651949	0,797511	0,412815	1,53E-08	44833869	65
rs10941679	rs10462080	0,841573	0,434894	2,26E-12	44834809	66
rs10941679	rs10462081	0,841573	0,434894	2,26E-12	44836422	67

Исходный ОНП	Сцепл. ОНП	R <sup>2</sup>	D'	Значение P	Позиция по Bld 36	SEQ ID NO:
rs10941679	rs13183209	0,841573	0,434894	2,26E-12	44839506	68
rs10941679	rs6872254	0,841573	0,434894	2,26E-12	44839541	69
rs10941679	rs7717459	0,841573	0,434894	2,26E-12	44840282	70
rs10941679	rs13159598	0,837222	0,4	1,49E-11	44841683	71
rs10941679	rs3761648	0,843009	0,44764	1,34E-12	44843836	72
rs10941679	rs3747479	0,843009	0,44764	1,34E-12	44844919	73
rs10941679	rs1866406	0,841573	0,434894	2,26E-12	44845702	74
rs10941679	rs13174122	0,841573	0,434894	2,26E-12	44846497	75
rs10941679	rs11746506	0,841573	0,434894	2,26E-12	44848323	76
rs10941679	rs12188871	0,843661	0,453652	8,25E-13	44849761	77
rs10941679	rs11741772	0,832079	0,420989	1,87E-11	44850354	78
rs10941679	rs7716571	0,8282	0,392326	7,08E-11	44852741	79
rs10941679	rs7720787	0,837222	0,4	1,49E-11	44853066	80
rs10941679	rs9637783	0,841573	0,434894	2,26E-12	44855403	81
rs10941679	rs1061310	0,837222	0,4	1,49E-11	44856607	82
rs10941679	rs4457089	0,841573	0,434894	2,26E-12	44857493	83
rs10941679	rs13189120	0,841573	0,434894	2,26E-12	44858040	84
rs10941679	rs930395	1	0,784483	4,20E-22	44858215	85
rs10941679	rs10512865	0,837222	0,4	1,49E-11	44859124	86
rs10941679	rs6867533	0,837222	0,4	1,49E-11	44863049	87
rs10941679	rs6868232	0,830195	0,426748	1,62E-11	44863437	88
rs10941679	rs12513749	0,840368	0,43365	4,47E-12	44863960	89
rs10941679	rs12518851	0,830617	0,419161	5,99E-11	44863988	90
rs10941679	rs1048758	0,837222	0,4	1,49E-11	44864351	91
rs10941679	rs13155698	0,841573	0,434894	2,26E-12	44864438	92
rs10941679	rs13160259	0,837222	0,4	1,49E-11	44864721	93
rs10941679	rs6896350	0,841573	0,434894	2,26E-12	44868328	94
rs10941679	rs1371025	0,841219	0,431852	2,88E-12	44869990	95
rs10941679	rs4596389	0,841573	0,434894	2,26E-12	44872313	96
rs10941679	rs6451775	0,841573	0,434894	2,26E-12	44872545	97
rs10941679	rs7380559	0,837222	0,4	1,49E-11	44872767	98
rs10941679	rs729599	0,841573	0,434894	2,26E-12	44878017	99
rs10941679	rs987394	0,841573	0,434894	2,26E-12	44882135	100
rs10941679	rs7715731	0,816216	0,41132	1,82E-10	44882601	101
rs10941679	rs4440370	0,841573	0,434894	2,26E-12	44889109	102
rs10941679	rs4492119	0,841573	0,434894	2,26E-12	44891371	103
rs10941679	rs7703497	0,841573	0,434894	2,26E-12	44892785	104
rs10941679	rs6451778	0,841573	0,434894	2,26E-12	44893745	105
rs10941679	rs13362132	0,837222	0,4	1,49E-11	44894017	106
rs10941679	rs1438821	0,828917	0,387517	5,73E-11	44894208	107
rs10941679	rs1438822	0,841573	0,434894	2,26E-12	44894929	108
rs10941679	rs4373287	0,841573	0,434894	2,26E-12	44898641	109
rs10941679	rs6871052	0,839995	0,430591	5,70E-12	44899074	110
rs10941679	rs6893319	0,841573	0,434894	2,26E-12	44899486	111
rs10941679	rs10053247	0,841573	0,434894	2,26E-12	44899716	112
rs10941679	rs10040082	0,84267	0,444569	1,72E-12	44901611	113
rs10941679	rs10057521	0,841573	0,434894	2,26E-12	44901743	114
rs10941679	rs10065638	0,841573	0,434894	2,26E-12	44901919	115
rs10941679	rs6894324	0,835715	0,427926	7,66E-12	44903093	116
rs10941679	rs4395640	0,841573	0,434894	2,26E-12	44904857	117
rs10941679	rs10070037	0,841573	0,434894	2,26E-12	44905994	118

Исходный ОНП	Сцепл. ОНП	R <sup>2</sup>	D'	Значение P	Позиция по Bld 36	SEQ ID NO:
rs10941679	rs4518409	0,837222	0,4	1,49E-11	44906609	119
rs10941679	rs9292913	0,836797	0,396866	1,90E-11	44906636	120
rs10941679	rs9292914	0,924223	0,446215	9,11E-11	44907138	121
rs10941679	rs10059086	0,841573	0,434894	2,26E-12	44907764	122
rs10941679	rs11951760	0,885323	0,466609	1,29E-12	44907929	123
rs10941679	rs4329028	0,837222	0,4	1,49E-11	44908110	124
rs10941679	rs7716600	1	0,7772	1,77E-21	44910762	125
rs10941679	rs4412123	0,837222	0,4	1,49E-11	44912045	126
rs10941679	rs7705343	0,837222	0,4	1,49E-11	44915334	127
rs10941679	rs10040488	0,841573	0,434894	2,26E-12	44916045	128
rs10941679	rs4642377	0,836082	0,43096	6,03E-12	44920997	129
rs10941679	rs4391175	0,841573	0,434894	2,26E-12	44925813	130
rs10941679	rs4129642	0,841573	0,434894	2,26E-12	44933886	131
rs10941679	rs9790879	0,837222	0,4	1,49E-11	44935642	132
rs10941679	rs9790896	0,780757	0,340217	9,70E-10	44935848	133
rs10941679	rs4457088	0,835715	0,427926	7,66E-12	44936711	134
rs10941679	rs4866784	0,841573	0,434894	2,26E-12	44936888	135
rs10941679	rs9791056	0,841573	0,434894	2,26E-12	44939648	136
rs10941679	rs6880275	0,841573	0,434894	2,26E-12	44944692	137
rs10941679	rs6870136	0,841573	0,434894	2,26E-12	44946419	138
rs10941679	rs6881563	0,841573	0,434894	2,26E-12	44948610	139
rs10941679	rs7703618	0,841573	0,434894	2,26E-12	44950336	140
rs10941679	rs10077814	0,837222	0,4	1,49E-11	44952546	141
rs10941679	rs6451783	0,841573	0,434894	2,26E-12	44954050	142
rs10941679	rs4298259	0,841573	0,434894	2,26E-12	44956468	143
rs10941679	rs7736092	0,841219	0,431852	2,88E-12	44956752	144
rs10941679	rs7728431	0,838562	0,431223	4,37E-12	44958436	145
rs10941679	rs7708506	0,840855	0,428766	3,67E-12	44958461	146
rs10941679	rs10039866	0,841573	0,434894	2,26E-12	44960818	147
rs10941679	rs10043344	0,83823	0,407626	1,23E-11	44962275	148
rs10941679	rs10038554	0,835715	0,427926	7,66E-12	44962864	149
rs10941679	rs10044096	0,837222	0,4	1,49E-11	44963122	150
rs10941679	rs10041518	0,841573	0,434894	2,26E-12	44963163	151
rs10941679	rs12517690	0,841573	0,434894	2,26E-12	44975050	152
rs10941679	rs6875287	0,833288	0,419968	3,75E-11	44977387	153
rs10941679	rs11958808	0,837222	0,4	1,49E-11	44980847	154
rs10941679	rs2067980	0,767084	0,304748	4,34E-08	45018074	160
rs10941679	rs11948186	0,634593	0,266543	1,36E-07	45087191	171
rs10941679	rs13183434	0,685481	0,243358	9,99E-07	45110390	175
rs10941679	rs10051592	0,634593	0,266543	1,36E-07	45126063	177

Таблица 14

Суррогатные ОНП маркеры для маркера rs1219648. Были выбраны маркеры со значениями  $r^2$  выше 0,2 по отношению к rs1219648 в массиве данных HarMap CEU (<http://www.harmap.org>) в пределах региона 1 Мб, фланкирующего маркер. Показаны обозначения сцепленного ОНП, значения  $r^2$  и  $D'$  для rs1219648 и соответствующие значения  $P$ , а также расположение суррогатного маркера в NCBI Build 36 и ссылка на ID последовательности, содержащей фланкирующие последовательности маркера

Исходный ОНП	Сцепл. ОНП	$R^2$	$D'$	Значение $P$	Позиция по Bid 36	SEQ ID NO:
rs1219648	rs3750817	1	0,487805	5,60E-18	123322567	220
rs1219648	rs11200014	1	0,964392	9,67E-33	123324920	221
rs1219648	rs2912780	1	0,965418	2,47E-34	123327107	222
rs1219648	rs2981579	1	0,965418	2,47E-34	123327325	223
rs1219648	rs1078806	1	0,966387	3,53E-35	123328965	224
rs1219648	rs2981578	1	0,844156	5,28E-30	123330301	225
rs1219648	rs1219648	1	1	-	123336180	237
rs1219648	rs1219643	1	0,272727	6,24E-10	123338345	226
rs1219648	rs2912774	1	1	2,49E-37	123338652	227
rs1219648	rs2936870	1	1	2,49E-37	123338892	228
rs1219648	rs17102287	1	0,446154	8,77E-16	123340181	229
rs1219648	rs2860197	1	1	7,38E-37	123341292	230
rs1219648	rs2420946	1	1	1,03E-36	123341314	231
rs1219648	rs2981582	1	1	2,49E-37	123342307	232
rs1219648	rs3135715	1	0,426087	3,82E-15	123344716	233
rs1219648	rs1047111	0,90484	0,215627	5,80E-07	123347551	234

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ определения предрасположенности к раку молочной железы у человеческого индивидуума, при котором определяют, присутствует ли по меньшей мере один аллель по меньшей мере одного полиморфного маркера в образце нуклеиновой кислоты, взятом у индивидуума, или в массиве данных генотипа, полученном у индивидуума, где этот по меньшей мере один полиморфный маркер выбран из rs10941679 (SEQ ID NO:236), rs4415084 (SEQ ID NO:235) или маркеров в неравновесии по сцеплению с ними и где наличие указанного по меньшей мере одного аллеля указывает на предрасположенность индивидуума к раку молочной железы.

2. Способ по п.1, где наличие аллеля T rs4415084 (SEQ ID NO:235) или аллеля G rs10941679 (SEQ ID NO:236) указывает на повышенную предрасположенность индивидуума к раку молочной железы.

3. Способ по любому из предшествующих пунктов, также включающий этап определения наличия по меньшей мере одного высокопенетрантного генетического фактора рака молочной железы в образце нуклеиновой кислоты, взятом у индивидуума, или массиве данных генотипа, полученном у индивидуума, где высокопенетрантным генетическим фактором предпочтительно является мутация в BRCA1, BRCA2, TP53 и/или PTEN.

4. Набор для оценки предрасположенности человеческого индивидуума к раку молочной железы, включающий реагенты для селективного выявления по меньшей мере одного аллеля полиморфного маркера в геноме индивидуума, где этот полиморфный маркер выбран из rs10941679 (SEQ ID NO:236), rs4415084 (SEQ ID NO:235) или маркеров в неравновесии по сцеплению с ними и где наличие указанного по меньшей мере одного аллеля указывает на предрасположенность к раку молочной железы; где реагенты указанного набора включают по меньшей мере один примыкающий олигонуклеотид, гибридизующийся с фрагментом генома индивидуума, включающим указанный полиморфный маркер, буфер и детектируемую метку, и где реагенты возможно дополнительно включают по меньшей мере одну пару олигонуклеотидов, гибридизующихся с противоположными нитями сегмента геномной нуклеиновой кислоты, полученной у субъекта, где каждая пара олигонуклеотидных праймеров разработана для селективной амплификации фрагмента генома этого индивидуума, включающего один полиморфный маркер, и где этот фрагмент имеет размер по меньшей мере 30 пар нуклеотидов.

5. Устройство для выявления генетического индикатора рака молочной железы у человеческого индивидуума, включающее машиночитаемую память и программу, хранящуюся в машиночитаемой памяти, где программа адаптирована к выполнению на процессоре с целью анализа информации по маркеру и/или гаплотипу по меньшей мере для одного человеческого индивидуума в отношении по меньшей мере одного полиморфного маркера, выбранного из rs10941679 (SEQ ID NO:236), rs4415084 (SEQ ID NO:235) или маркеров в неравновесии по сцеплению с ними, и генерирования выходных данных на основании информации по этому маркеру или гаплотипу, где эти выходные данные включают показатель индивидуального риска по этому по меньшей мере одному маркеру или гаплотипу в качестве генетического индикатора рака молочной железы у человеческого индивидуума.

6. Устройство по п.5, где программа также включает определение риска рака молочной железы, ассоциированного с этим по меньшей мере одним аллелем маркера и/или гаплотипом, где определение риска основано на сравнении частоты по меньшей мере одного аллеля полиморфного маркера и/или гаплотипа у группы индивидуумов с диагностированным раком молочной железы, и индикатор частоты указанного аллеля полиморфного маркера и/или гаплотипа у группы референсных индивидуумов, где индивидуальный риск для человеческого индивидуума основан на сравнении статуса носительства указанного аллеля маркера и/или гаплотипа и определении степени риска.

7. Способ идентификации маркера для применения в оценке предрасположенности к раку молочной железы, включающий:

а) идентификацию по меньшей мере одного полиморфного маркера, находящегося в неравновесии по сцеплению по меньшей мере с одним из rs10941679 (SEQ ID NO:236) и rs4415084 (SEQ ID NO:235);

б) определение генотипического статуса в выборке индивидуумов с диагностированным раком молочной железы или имеющих предрасположенность к нему;

в) определение генотипического статуса в выборке контрольных индивидуумов,

где достоверное различие в частотах по меньшей мере одного аллеля указанного по меньшей мере одного полиморфного маркера у индивидуумов с диагностированным раком молочной железы или предрасположенных к нему в сравнении с частотой указанного по меньшей мере одного аллеля в контрольной выборке указывает на то, что указанный полиморфный маркер может применяться для оценки предрасположенности к раку молочной железы.

8. Способ по п.7, где увеличение частоты аллеля указанного по меньшей мере одного полиморфного маркера у индивидуумов с диагностированным раком молочной железы или предрасположенных к нему в сравнении с частотой указанного аллеля в контрольной выборке указывает на то, что указанный по меньшей мере один полиморфный маркер может применяться для оценки повышенной предрасположенности к раку молочной железы, а снижение частоты аллеля указанного по меньшей мере одного полиморфного маркера у индивидуумов с диагностированным раком молочной железы или предрасположенных к нему в сравнении с частотой указанного аллеля в контрольной выборке указывает на то, что указанный полиморфный маркер может применяться для оценки пониженной предрасположенности к раку молочной железы или устойчивости к нему.

9. Способ генотипирования образца нуклеиновой кислоты, взятого у человеческого индивидуума, включающий определение, присутствует ли по меньшей мере один аллель полиморфного маркера в образце нуклеиновой кислоты из образца индивидуума, где этот по меньшей мере один маркер выбран из rs10941679 (SEQ ID NO:236), rs4415084 (SEQ ID NO:235) или маркеров в неравновесии по сцеплению с ними и где определение наличия указанного по меньшей мере одного аллеля в образце указывает на предрасположенность индивидуума к раку молочной железы.

10. Применение олигонуклеотидного зонда в производстве реагента для диагностики и/или оценки предрасположенности человеческого индивидуума к раку молочной железы, где зонд гибридизуется с сегментом нуклеиновой кислоты с нуклеотидной последовательностью, приведенной в любой из последовательностей SEQ ID NO:1-219, SEQ ID NO:235 и SEQ ID NO:236, где зонд имеет длину 15-500 нуклеотидов.

11. Машиночитаемый носитель, на котором хранятся:

а) идентификатор по меньшей мере одного полиморфного маркера;

б) индикатор частоты по меньшей мере одного аллеля указанного полиморфного маркера у группы индивидуумов с диагностированным раком молочной железы;

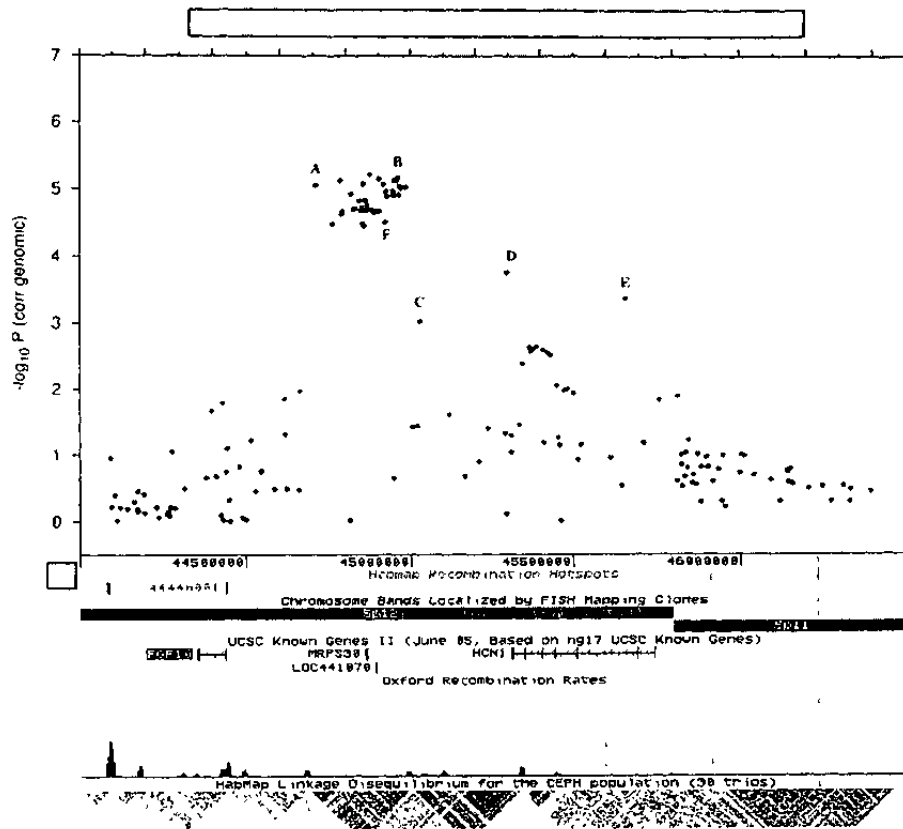
в) индикатор частоты по меньшей мере одного аллеля указанного полиморфного маркера у группы референсных индивидуумов,

где указанный полиморфный маркер выбран из rs10941679 (SEQ ID NO:236), rs4415084 (SEQ ID NO:235) или rs1219648 (SEQ ID NO:237) и полиморфных маркеров в неравновесии по сцеплению с ними.

12. Способ по любому одному из пп.1-3 или 7-9, где рак молочной железы является позитивным по эстрогеновым рецепторам или позитивным по прогестероновым рецепторам.

13. Способ по любому одному из пп.1-3 или 7-9, где неравновесие по сцеплению между маркерами характеризуется значениями  $r^2$  по меньшей мере 0,2.

14. Способ по п.13, где полиморфный маркер выбран из маркеров, приведенных в табл. 12 и 13.



## Перечень последовательностей

&lt;110&gt; deCODE Genetics ehf

&lt;120&gt; GENETIC VARIANTS ON CHR 5p12 AND 10q26 AS MARKERS FOR USE IN BREAST CANCER RISK ASSESSMENT, DIAGNOSIS, PROGNOSIS AND TREATMENT

&lt;130&gt; 2513-PC00

&lt;160&gt; 237

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 599

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 1

tttgtagcct	aggaggaata	ggctaaacca	tatagcctag	gtatatagca	ggtgattcca	60
tctagggttt	tgtaaatatt	ctctgtgatg	ttacataat	gacaaaaatc	acctagtgtat	120
gtattttctca	gaacaaagtc	ttatcaagca	gcatgactat	atagttgatc	cttgaacaac	180
actggaggtta	ggggtgtata	catctcacat	aggcaaaaat	ccaagcataa	ctttttaaaa	240
tccccaaaac	ttaactacta	atagcctact	attgaaggga	ggccttacta	atagcataar	300
tagttgacta	aaacataatt	tttattttat	atgcattata	ttacaataaa	gtaagataga	360
gaaaagcaaa	tgtttttaag	acaattataa	ggaagagaaa	atataatttt	tattcattaa	420
gtgaaagtag	atcatcataa	aggctttcat	cctcatcaac	ttcatgttgt	ttaggctgat	480
gaggaagagg	aggagttagt	cttgttttct	caggggtagt	agaggcagaa	taaaatctgt	540
gtataagtg	accacatgg	ttcaaacttg	tgttgttcaa	gggtcaattg	tatatgtatg	599

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 599

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 2

agctgggcca	gagaggatgg	ggttagaatg	ggcttgactc	tggcttgaag	ctgatggccc	60
aggcaccatg	tttccaggcc	tcataatggc	tacctgtcca	gacaccagaa	tccagaggca	120
caaatacaag	atgtaagcta	acagacaaat	caatcaagta	tcaaaaatat	cagagaagca	180
acaattttat	gactttaaca	tatctaacag	agaaagcata	atcctgtttc	aacaaaccca	240
ggcaaaaatg	tctaaattaa	cttttgaaga	aatttttatt	ttattttacc	aacagttttm	300
aaaccagctt	tatttaccaa	agaccactaa	agttacatga	acttgaaagc	attttagcta	360
gccatttagt	ttatgggcac	tcattttatt	ataagtcagt	ttagtacctg	tagacaatgt	420
agacatacat	gcatagacac	atacatactt	agacataaca	tacagcacac	acatacacac	480
acacacacac	acacacacac	ttgtccaaag	attattattt	aatgttagac	ctgagagaaa	540
cctgcccatg	actcttgggg	tctctgtgag	aaagacagga	agtcaccaaa	gatgggggtc	599

&lt;210&gt; 3

&lt;211&gt; 599

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;400&gt; 3

ttttattgta	aacatattta	cactagatca	cctagtatct	tattttttaa	tgtgctgaat	60
tttgcatatt	catcttttta	tgtgcttcat	taaatcttta	aattgtagac	atatacttta	120
taggagttct	tgtgaataat	tagaaacaat	gcagaaatct	tgcttccctt	gttctaattc	180
tcataatcttc	ttttctgaat	gactacttta	atctcccaga	tattctttga	gcctgcagtc	240
tcataatact	ctgtgttcca	tgttcccaac	agagttgtat	ttctaaaata	ataatatgaw	300
caagtcaact	tcagggtgtaa	attttaaaag	aatctttcca	atacctatgc	aataaagtta	360
aaaatatattg	actttgttaa	caaaaaaaaa	agatatattata	tattctatct	aacgttccag	420
cctcatgttc	tacctcttcc	ttttcaataa	agttttctaa	tggcagttga	aaatatattca	480
aagtgaaca	gtatagattt	gagaacagta	ggtgaataatc	ttcttaaatc	atatcattaa	540
ttaaatgatc	tatatcagac	tagaggaaaa	tttctagtaa	tatgctgcaa	gacttcact	599

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 599

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

```

<400> 4
catcggcctt gataactttc atactaaaga acttaaattg accacagtct ttgctgagtc 60
acacacaatt atcttcaaga actcacagag gacttaaatg acataaacta gaatatatta 120
tgtctgttct ttcagaagaa gattatgggc catccaggac attactgact taccaaagtg 180
gagaaatagg tgaactcaaa tgytggcttt tcaatgccta gaaaataatg ggggttggaa 240
tggctggact tgtatgaatg aaatcataaa atttggggct ggaagtgatc ttagggatcr 300
tgcattatgt tgccttaatt tatacagaag taaactgagc ctttgaagaag tcaaatctta 360
aatccttagg agtttttttc ctaactgaag tacagtgtgg ctagtctgaa cagctgaggt 420
gatgaataaa ggcaattttt aatggctttc ttttgcctc ctctaaatga ttttcttctt 480
ttgggcagat gttccctatt cctggaacat ttgtatccat gaggaagga ggctatccct 540
actatccatg tcatagctag gaattgtagc atcacactaa tatgagaaag aacctctta 599

<210> 5
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 5
ataaggaatt tctgccagat ttgaaacagt ccttgttgaa tgacagggat ttcaaatgat 60
taagagaatg gcactgaatt cccacctttg acttctactt gtttttagttg aacttctatc 120
aagctttgga acccacttct cccaaatttt tctgagggtc ttgttgaaaa ttattgacag 180
ggccatgcct caggagagaa aatacccaca aaaaaaacia caaatcacag ataaggctcg 240
tagtttcaat aatctgttgc taccctgaag atagcactaa agtgattaac caagtcttly 300
ctctatgggc agcacttctt cacccttttg tctctccaaa ttttcttctt tcatcaaaac 360
tctattgttc tgaattttat ctcttttagg ccctactatg gtttgaatat ttgtcacctt 420
cacaactcat gttgaaattt aatccccaat gtggcagtg taaaatgtgg ggcctttaag 480
aggtgattgg tcatgtgggt tctgccttca tgagtggatt aaagggttaa ttagttaatt 540
aataggttat catgggagtg ggactgtctg gtttacaaga agacaaagac atacctcag 599

<210> 6
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 6
ttaaccaagt cttttctcta tgggcagcac ttcttcacct ttttgcctct ccaaattttc 60
ttccttcatc aaaactctat tgttctgaat tttatctctt taggacccta ctatgggttg 120
aatatttgtc acctcacaa ctcattgtga aatttaatcc ccaatgtggc agtggttaaa 180
tgtggggcct ttaagagggt attggtcatg tgggttctgc cttcatgagt ggattaaagg 240
tttaattagt taattaatag gttatcatgg gagtgggact gctgggttta caagaagacr 300
aagacatacc tcagcttaca cactcagctc cttcacctcg tgatgctctg caccatctta 360
ggactttgca gagagtcctc accagcaaga aggcctcac cagggtgcagc tccttgacct 420
aagatttttc agcttccata actataagaa gtaacttctt tttctttata aattacctag 480
ttttcaggta ttttattata agcaacagaa aacagactaa gacagacctt tcttagcaat 540
gttatataat aatgaattc tggctaagta agttaattca tatttatact atattgtat 599

<210> 7
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 7
gtcttaaaaa ggcattgaata tcttctttta ggaaatacaa aagtaattgt ttaactctat 60
gtcagttgat ttcaacaggt atattcctgg aaattattaa ttttctaat gcttcttgaa 120
taatcctttg tttagtata tagaatatta aaaagtggct taaataattt cttccctcaa 180
agaacatacc atataaattg ggaaagagag taaactctca aataactaca agcaattcaa 240
cattaggata cctgcatttt gaataatata aaatgcttaa gagtgatag gattgtttcy 300
atatgagctt cccaaggagg tatttggga agaaggaca tttgaaccag accatggctc 360
aagttagtaa tagaaaaatg aagactaagg agggaaattc aggcagaaat agcaaatgga 420
cacagacata gagatggcta atgatggcat atgtccagg agtgctctgt aatccagttg 480
agctgaagtg tgtgctttag gttaggaaac agtgggtgaat cagactagac tacttgcctt 540
ggattaacat tgatcacagt cttaaatatt aaactcttca tacttaaaaa aaacaaaaa 599

<210> 8
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 8
tgggtcagtg gtgggagaa ggctaaagat gaccccccaa gattcctgtc ctctggttat 60
ttaatcaaat gctaactag acactgctgg gaagggtttt tgcagataac ttaagggtac 120
taattagttg acttttaggg gaatgctctt ggattatctg gttagggtca atgtctcatt 180
gagtccttaa aagcaggaga ggaagtcaga gagatttcaa acatgagaaa gattaaatgc 240
actgttgtag gctctgacat ggaggaaacc ccgtgaaata attggagaga agcctctags 300
agctgagggg tccccccagc tgaaagccag caaagaaata agacctcagc ctacaattc 360
caagaaactg gattctgcca acaacctgat tgagcttggg agaggggtct tcttggggac 420
tctcaataag agaccagtga gctgataatt tgattatgtc cttgtgggtt cttagacagt 480
aaaactagtg gagtcaatct atatatctga cctacagaac catgggataa tggatgtttg 540
ttgtgttgtt tgtgtgtgtt gttgttttat tttttttaat agttttgggt tcacagcaa 599

```

```

<210> 9
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 9
tcctaacaca ttacttagga aagtcattac ttagctaaaa ttatctgctt aaaggcatgg 60
agttgagggg gattttcaga agctacatta taaagcgatc aacatcaact agtcttttaa 120
tgtttaataat agattctgtt ttctctctgtt ttctctcaaa gaaacttaac agctattacg 180
ggaaagtatct tattaaaatg tccctataac agtcataaag gaagaggatt atttatttta 240
aagctagaga aactcagata ttagggaagta tatcttatat aaaatatata ttaataaacr 300
ttttttgctc acctgtagga gagaaactct ttgtccaata gtagatttta gcctgattct 360
ccatgagatg acctaatgaa acctgatcaa agattctcat ttgaccagtc accctgccct 420
tcctctacaa ctctctgttt atttccaatt taaactgggt tcaagctctc ctacagctgat 480
gaccagata tttctgcact taatcatctt gcctgaaatg agtaaggatg aagtttctat 540
ttgtccttc ttagecctatt tccttgatcc gccatggacc ctggttgtaa tgatcatgc 599

```

```

<210> 10
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 10
cagccatgca tcctcagaga tcatgcacat atttattgtg actgaaactc aggtaagata 60
gaattggcgt ggagcaggaa gaagtaggaa aggtgggaag aaaaaacttt gaagcatttt 120
aaaatagaaa tgaggttgat ttatagtga gatagaaaac taaggcaaca atgaactata 180
gaacaggaca caggaagggg tcagtttcgg agatgccata gagcatttac tgtggataat 240
gttctctaaa gtatgtacac tgaatgatgt caaggatagt cacacatcag gcaggcggtm 300
acactttgca gggttttatt ttatttttct ttttattata ctttaagttt tagggatcat 360
gtgcacaacg tgcaggtttg ttacatatgt atacatgtgc catgttggtg tgcgcaccc 420
attaactcat catttaacgt taggtatatc tcctaattgt atccatcccc cctcccccca 480
ccccacaaca ggcgccgggt gggtgtgtgat gttacccttc ctgtgtccat gtgttctcat 540
tgttcaattc ccacctatga gtgagaacat gcagtgtttg gttttttgtc ctgtcgata 599

```

```

<210> 11
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 11
tggctaagag acaaaaaata atggaagatt taacactaag ccctgggtta tctgatctaa 60
tttaaaatgc ccccttctca tccacatacc acacttactc agatccaaca gacacaacgg 120
cttacataga ttcccccttc tctccccctc atccatccct gcacacatat ctgagaaaca 180
ccttagcatt ggtttcagga ttctctaatt ggctgtggag cagctgtaaa taacacagtg 240
ctattcgagc caattgctct gaaccgggtg atatgatcat attcttttta acgactttcy 300
ctgaggtatg agttgagatt ttctctcttc atcctcatgc tgtataatct ggatttatgt 360
tcaacgtgac cgttgagcct tcacaatgaa ttgtcctgt gaaaagatca gttgatcagg 420
agcctggatc gcagattctc accacagagt gggcgctcat tatttgacg tcagcatcta 480
agtcatacat ctctagcagc cacactcacc cagatgaagc tccaaaccca ggtcttcttg 540
atcacatata acccatttct ttttttaatt agtcaataag cctcaattcc tggacatct 599

```

```

<210> 12
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

<400> 12  
 ttctctgaga aattcattga aaaggaacct ttcttttcca atatttatga gatttatctc 60  
 tagtaagaga caacatttaa cataaaatta tattaagggtg ttagattaac tccaaaggct 120  
 aaatataata tcaagccatt catgcatatc ttacatgaag acttttaataa ttccagatca 180  
 cctttgggtat acaaattatc tcctcttact tacaatcact ggcacatcat tccttttcca 240  
 gaatgtcatg tgaatttag tcataaaata tgctgatttt tgcctatttc caaattcatr 300  
 cagaatgtgc cttcactggg ttaaaaagct tcaccaaggc tatctacttg cacactggat 360  
 acctaagaaa accctcctga tccactctta cttgaagatc tattagttct actatttagg 420  
 ctctgcttcc agttggggaga catgccacct gatatggttt ggataattct ccactccaaa 480  
 tctcatgtta taatgtaatc cccagtgttg catgcagggtg gggcctggta ggaggtgttt 540  
 tggcatggg ggcaaatccc tcatgaatga cttagcacca tccccgggtg gatgagta 599

<210> 13  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 13  
 tttatcaatt gagcaactct caaaatgcat ggcattcaaa aaaattttat acagtttatg 60  
 gctaaaaatct ttcacatatt ttaattcaat ctcttcatt ttttttcagt gaggaaccac 120  
 agacatgaag aatgtagatg acacattcca agtcacagag taaattaatg acaggactag 180  
 aactgcaaaa cattttaacg tcctacaaaa ctaaaatttt gcgctctaca tacataagta 240  
 ggggagggtt ttaaagccat agtgctaata aaaaaagtt gagaaacaga ttgatatgcr 300  
 taaccttatt tacataaact aaatttcagg catcaaaagg atgttcacat taaataagtt 360  
 agggcatttt cttttagagt ggagggaagg gaataaaagt ggaacatagg ggaaaagtat 420  
 aataattaat taaaagcaca gtagagactt tgcattggatg aaatacaata atgtgccatg 480  
 aactgaaatg tgattctctt aacgatttct tccttgggtg gccttttatt gccagacta 540  
 gaactagcta gctttctgtc acttgaatac aaaacaatcc taccaaatgc aaattatag 599

<210> 14  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 14  
 tagtttttcc agttctctga agaattctca tggcagttta acaggaatag cattcaatat 60  
 atagattgct ttacgcagta tggccatttt aatgatactg attttttcta tccatgagta 120  
 ttggaatggtt ttccatttgt ttgtgtcatt tctgatttct ttgaacagtg gtttgtagtc 180  
 ctctctgtag agctctttca cctccctagt tagttgtatt ctiaggcatt ttattctttt 240  
 tgtggccatg tgaatgggag ttcatctctg atttggcttt cagcttgact gttgttgatg 300  
 cttagggaatg ctacgcgatt ttgcataatt gttttatata ttgagacttg catgatagtt 360  
 ttaattttac tttttcaaca aatattttat aaacacttaa ctacaattaa tccagggtatt 420  
 atgtgacatg gcaacctctt ttattctcac tcctctttgc ttttgttctt agtcaagcag 480  
 acatttttga gtcattttta ctctgtatta tctcttactc caactgaaga ccaaatcagt 540  
 tttttctacc tttaaaattt cttaactga ttttttctt ttcattctctg gtatcaata 599

<210> 15  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 15  
 gcagccacag caagccttgc ccaaggagag tctgagctca gacatgccc aacctgcccc 60  
 cactgatgg tctttctcta cccaccttac ccacctggt agccaaagac aaaggctata 120  
 atctaccaca gctgatgtgc tcttgaaagc gccacctctt ggccagaggc caaccaacac 180  
 aaaaccagtg cacttaacaa aaatacaacc aaggacgctc accgactcta cttctctccc 240  
 ctgctacctc cactggagca ggtactggta tctacagcta agagacctga agaaggatcr 300  
 catcacagca ctctttgcag acactcctca gtactagccc agagccccgt acctctgctg 360  
 gctagctaga tccagaagat aaataacaat tgcctgcagt tgactctcag gaagccccat 420  
 ccctagggga agggagagag caccacatca agggagcacc ctgtgggaca aaagaatctg 480  
 aacaacagcc cttgagctcc agatcttccc tctgaaatag tcttcccaaa tgagaaggaa 540  
 ccagaaaatc aatttgggta atatgaaaa acgaggttct ttaacacccc caaaagacc 599

<210> 16  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 16
tttggaaggc ttgtcaacaa ttaaacaac tgggccctac tcccagaagt tcaatatcag 60
aaaactgctc ttgttaacaa attttcctag taatttggtc acatgcagtc cttggaacac 120
acatctaagt gatgaatatt ttctatttct ctctgtcagc ttaccagaa gcaggctaaa 180
tatatttctt atagtaactg tacatctgta gtcagggttt ctaactagt tgaaagattt 240
gtccatggac tcctttgaga ttatcttctg tgaagacctt gcccatattc cagggtctac 300
ctgttttaca aaatcatgca ctctacactt atttgtgtta ttctatttat atacacatta 360
taatgcctta tgcataagcat ttgtacagtt gtctccaaat gattaaaaaa acactaaatt 420
caagtgtgatt gaaaatgtat taacacatcc ttaccctttt agacaaaata tactgaacat 480
aattttgaaa tgacttctct cgacatccat tgttacgctg ttagacaaca tactttttgt 540
cttttttcta catttttctg tgtcctccct taaagcaaaa ctggaagaag ttactgttt 599

```

```

<210> 17
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 17
ttatgcacct aaaatctgcc tctgcctgtc ctttgctatt accagagggg attaaggatg 60
ggtgaaccca gccatgtttt ggggttcgtc aacatcttga actacttttc cactgttctg 120
ggttaggcaa aacccaaaat atgtttcacc aagcacattt tcccttaatt cttaaaccca 180
ggagtatttt aaggtaaaat taatccatat gcttctgatt catttacact aaactcatca 240
aaatgttctg tccttaagagc tatttgatgt gcaaggacct ttttgaatat tttaagcy 300
ttttaagtcc tatgcattgg gttttcacat tcaaccaaaag atcaagtga ctc aaatctt 360
aaaatgatga ggtttgggtg caaagtctaa aacatcaagg tttgtgaagg ttctaaactt 420
ggttacgtat agttcaatcc ttggtgagaa tatataatt ttttttttgc agaattgtaga 480
ttgcataaca gaattagtag tgaacaaaat gcaaaatagg gcatggaaat ataaagaagc 540
caagtgacaa ataattcaaa gcagattgaa tgtctgttct ttagcaagaa ccatgcatg 599

```

```

<210> 18
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 18
tgggaagtc aatattcagg tgctgtcctc tcacgaaggc tttcttatgg cgtgatcaca 60
tggtggtaag caagagggtc agagaagggt aagagggggc tgaacttact ctttcataat 120
ggtgtctaatt ccacttggtg ggaaggaggt ctacaggcct aataacctct taaaactccc 180
aacactgaat actgttacaa tggcaattac atttcaacat gaggttttaga gaggacaaac 240
attcaaggca tagcagggtc caagtgttgt gtactctaca aticcggaag cactatttak 300
atacactatg ccaccagggt aaagaagtca ggatctaatt tagaatagaa acagttagga 360
tggaagaagc tatctaggag gtaaatataa tagaagtggg tgattggata gcgaggtgaa 420
agagaaaaag agatttttgc ttgaacaatt gcatgggtgg atagtgtctaa acatagaagg 480
aggagtcagt ttcagggtga cttgaggtag tttgaacttg ttgagggtgt cttgaaatag 540
tttgaacttg ttgactttga ggtatacatg ggaactctgg tggctgggtc taagtata 599

```

```

<210> 19
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 19
gagcccctga gaggtcagg atgcccagat ctagagctgc agctgggag ctgcagctgt 60
gcttgggagt gcaggactcc tgccccttta acttgatagg ggacagggct cctgcctgtt 120
cctgggtatct accagctcta ccacccttg tggagctggt gtcccctgag tggctgtctc 180
agaaaaggcta ccactattag taagagatag aacattttca atatgggatg ggagtittca 240
tttatattct tgttctagggt cctgcaataa tcaaagggtt ttctgcatga gataaaatty 300
atattatcct tacaataatc ctatagggtg acacgactgt tttccgtact ttagaagagg 360
gaaccaaggc acaagataac tgcataagta tctgtggcca cacagcagtg agcaagggtt 420
tgaagaaggc tgggtattgcc atcctaaggt atcttaacta ccgtactgtg ctgcttcaca 480
aaacactgca ccaaaacttc tcacagaaaa ttcttgga acaagaaagc tgatgccagt 540
aattttattg attcaccttt taaggtaata aaaattacct cagtccataa tatatttta 599

```

```

<210> 20
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 20
ctgtgacttc acagaatgtg aagttgaaca ttgaaatagt atcttgataa tattacttta 60
aaatctcact ttgcctgact gtatcaaata accattgggtg gctgaagaga aatttgagca 120
agccgaataa ctaatgcttt caatctttac atagtctctg tgagatcaaa tataaattat 180
atgtactttt attcttataa ataggtttat tgaactcctt gctgagtgtg tttttttctg 240
acctagtaag tgaggtaata tctgaggcaa aacagcatgg agagtgttta ttaccagay 300
ggggaggata aggaaaccag gatctcgtaa cggacttgac atgaatgggtg tgtactgtgc 360
cctttccttt ggagcttcag cagctactaa atcctgctgg gcttccattt gctggctgac 420
aagaaacaga agcctcttcc cacaagtgc tgggtggcaga tggatcaagc cactgaaatg 480
ctatgcccca gactttaatc tgtccagctg aactgggtca ttacagagtg tgcttttgca 540
cactgctgct cttaggccgc aatttatgtg tagtgtgggc aatagttagt ttaatttag 599

<210> 21
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 21
agcctcttcc cacaagtgc tgggtggcaga tggatcaagc cactgaaatg ctatgcccca 60
gactttaatc tgtccagctg aactgggtca ttacagagtg tgcttttgca cactgctgct 120
cttaggccgc aatttatgtg tagtgtgggc aatagttagt ttaatttagc acatttattt 180
taaacaccta ctatatgcct ggcaagggtg tgtgtgcttt tcaaagggtt aaaaaaaaaa 240
agacatgaac acaatgtatt agcttgttgt gtttcatttt taaaggagtg aatgaacgtr 300
aatctaagaa gacatgtaat tgaaataaat caacatacct tggctctcaa ttttccttta 360
gattagcaaa ttcattcatg agtaattaat gaccagagta gttagggaaa tgaacaggat 420
aaatatgaat aggtatttag ggtaagagaa taatatattt taaaaatctc aaaaattgta 480
attgcacata tggaaattta agtaatggct attattattt actttttgga ttttagattta 540
gaattacaga gaacaatata ataacaattt tatattgttc taatctccta tctacttat 599

<210> 22
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 22
gcttctcttt agttcccaat aatgccaaat tgcttgaatc ctgcaaattc cacattagtg 60
aaaggtctct cagctccctc aagatttatg tctccaactt tcattgaaca gaactattca 120
atcaaaagac ttacactatg tgaaaattgg tgacaacctg ttttgggttg gagggcaaaag 180
ctaccagaga tggcaagatg ctattgactg aacaccagaa ctctctccaa attataccaa 240
gccccacttg gaggggaatt ctgtgtctgg aacttaggca gtgaaatgtg agcaccatay 300
ataaatttaa ttgtctccta tttagctcta ttggtatttt tttctcatgt gctaattccta 360
tattttctgg ccattagtaa gtagagaaac caaataaatc tgccatttta aaatgtgtta 420
ccgttataca gtaattacta gcaatagaaa caattccaga acttatatcc tagtacacaa 480
ataagtaggg taagaaaact gtacagaata aactattaaa atagttactg cacataattg 540
ctcagtaaaa taacgatttt agagtaaaaa tgataattgg ataaaaactgt aacagtata 599

<210> 23
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 23
tataccaagc cccacttgga ggggaattct gtgtctggaa cttaggcagt gaaatgtgag 60
caccatacat aaatttaatt gtctcctatt tagctctatt ggtatttttt tctcatgtgc 120
taatcctata ttttctggcc attagtaagt agagaaacca aataaatctg ccattttaaa 180
atgtgttacc gttatacagt aattactagc aatagaaaca attccagaac ttatatccta 240
gtacacaaat aagtagggta agaaaactgt acagaataaa ctattaaaat agttactgcr 300
cataattgct cagtaaaata acgatttttag agtaaaaaatg ataattggat aaaactgtaa 360
cagtataatt tgatattcat ggtaggcatt tagataacaa ctgtgtaaaa caaaagggaat 420
ctggagatat attttaagaa atttctctaaa tatatcaaaa tctttgttat taagactctt 480
caccctttat ttatcatgtt cttacaaatg ttttaatttt aggtcagtag ttttatgtaa 540
tccatttgga gtttgaatcc atttgggatt tgaattctca gcacactgtg gttacagag 599

<210> 24
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

<400> 24  
 tttgacagaa gctgcttctc ctgttatctt gagttttttt ttaaaccaaa cctcttccta 60  
 aaatttatcaa actatctttt actggcatta aattttctag ctttagatca ttcaccttct 120  
 ttttgcttta aagtgtcaga taatgatctt gtttttcctt gacctatatt agcatctatt 180  
 ctcatgcctt tcttagacca attctgcatc cacataaaag ttgcattttc aatacaagat 240  
 taaaagatat tttaaaaaaa gtacaagggt tgtttacctg ctggcatagc tgcagcaats 300  
 gctacatgca ttctcttttc ttttttaaca atggaccta tgaaggattt atttatctca 360  
 aaatgggtgg taatcatagc tgcagatctc aacctgtggt acatatcaag caattcaact 420  
 gtttcttgta atgttatgac ttcttctgac ttcttgggag cacttccagc atcactagtc 480  
 atatagggtcc catggtgtta gtcaagggtt acagtgttac acttaacatt ataaaaata 540  
 tgtaagaatt gagagtcac accttttattg caatatgcaa tttactggaa agacaaatt 599

<210> 25  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 25  
 tctcagactt gagtagctag gactaaaggc atgagccacc atattcagct aatttttttt 60  
 aaaaaaatt tcagaggcag catcttaciaa tgttccccag gctatttctag aacttttggc 120  
 ctcaaacgaa tctcccacct tggcctccca aagcattggg attacaggca taaaccactg 180  
 cacttggccc ctgtaataata aaattgatgc acccaaagat cttaggatat atggaactgt 240  
 aagaagtaat aataaccagg tcctcatagc atcatagact accttttgtt gatttctctc 300  
 catttcttga gagtctacag gaactaatgc caccataagt cacattttta ttttccctgt 360  
 ggcagcaciaa gaaattcaag ctttgcagtg tatggtttga tttgagatgt cttaatctaa 420  
 tcacatccca tcactctcta atctgacaca tcctatatgc cttccctctt cagacccttt 480  
 ttctttgctc cttgaaacac tcatatgtga tcaacacggt ctcattttatc cttgttatct 540  
 ttaccttgac taaaaccagg ttatgtctact tccctggagg acctctcaa aggaagctg 599

<210> 26  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 26  
 tctgacacat cctatatgcc ttccctcttc agaccctttt tctttgctcc ttgaaacact 60  
 catatgtgat caacacggtc tcatttatcc ttgttatctt taccttgact aaaaccaggt 120  
 tatgtctact ccctggagga cctctcaaaa ggaagctggt tgttctattt ctttctcatc 180  
 tgtcccagga ctaggatttg cattaggaga tcccttgctt cccactgctg cttttaaatc 240  
 atttcatttc cttcttccct tcattcttcc caaatgcaag gtctttcaac tttcatttcr 300  
 tgctacactc tgccctttat tgctgctctc tggaaattgt ggtcactgtc cctcatcac 360  
 tgaaaactca catacctcta cctctagccc tgttgtattc ctgatgactt gagcacccaa 420  
 gggagtgata catacagcac tggtaaatca ttcttttacc tgccacacat acagcaatct 480  
 ttaatttcaa tagccttagc cactcatctc caaataatgc ttggatcatg cacattatca 540  
 tgagtaataa caccatgtc tgaatcctg atttcaagta cttccaattt tttctgtct 599

<210> 27  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 27  
 tgaatcctg atttcaagta cttccaatt tttctgtctt ttctttactt tcagctcaca 60  
 gaaacaattc ttccaccata ttaaaaactc taatccaatt cacttggtcc accacttttt 120  
 ttattcatta ttctctctg tctttacttt cttcctccta tttcttgatg cactatttca 180  
 atcactcact tciaaacaca ctagggtact ttacctata cactcaaac ctttgggat 240  
 ccagttttcc accttcttta tgccatgaa ttttatggaa taaaatgata taaatgggts 300  
 gactgggtttt attttaatt accaattgta catttaaaaa catactttct gagaattata 360  
 gtttccagct tcatccatgt ccctacaaag gacatgaact catcattttt tatggctgca 420  
 tagtatcca tgggttatat gtgccacatt ttcttaatcc aatctatcat tgttggacat 480  
 ttgggttgggt tccaagtctt tgctattgtg aatagtgcc caatgaacat acgtgtgcat 540  
 gtgtctttat agcagcatga ttataatcc tttctcagca aactatcgca aggacaaaa 599

<210> 28  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 28
tgtattatcc tcactagcct ctaaagtggtg ttactatgct catattttta aaaagataaa 60
tctccatttc tcactagata gggctcatta ctctgcttag tgatcatagt atggcagcag 120
aggcccatct ggagcagctg ctgtggagat gtcacctgca gtgggggagg tgtggctggg 180
gctggttgct ctgaggagcc catgggggct gggaatagga gagagccctg ctccctgttg 240
aggtggcagt gtgagagccc catgctccc ggtgcaactg cagctgcgca gccaccgcty 300
gggatccagg catccctgtg ctctaggagg cacatgaagc ctctgcccc tgcattgctg 360
gaagtgcctg ctcccttccc ctgggctctt cctgttcccc gcacctgctc cagcacaag 420
caaagtgtga gctgagccca ggtgtgtgtg tgacctggcc aggtgtgccc gcactcaggg 480
cagtgtctgac acaccagccc cctgctgctt cagtcccttc tgaagctttg ggtaccaaca 540
agcccaggga gggagcttgg gtggggcctg agggcgctt ggcgtggacc tgcaggcgc 599

<210> 29
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 29
tctttctttt cactatacgt gtatcagata gtgtaagacc tgacatatag taggcactta 60
aatcttttga aattaaatag aaaaaataaa aatttcaaaa catatctcat aataatttca 120
cataattata cattataatt aaccagatta atgggttaaa tttattatat gcagggtctag 180
caaggacatt acgatagaga acaagggtga ttactagtcc catccccacc caatgaacac 240
atcatgcttg taatagaatt gttgaaatcc cattaaaaat atccaaactc tatttctaaw 300
atgaattatg gctttctttc atttgtctct tccattactt cttatttctt ttctaaatct 360
ttagtattgt agacatagtt ttgctgtata atttaattc tgggtttcagt tacttgaatt 420
aatgtcccag ttttacttct tggatttggc ttaggcattt ctatagaaca caatacacct 480
gggcatggtt tgccatagaa gttcactttt ggccttataa tcatgcactt gctatcattt 540
ctacatccca taacataga taacagagtc acacaatctc tctagatctg ggaaattcc 599

<210> 30
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 30
gccaccatta aagccaaact acaaaattca gaagacagac aactttggaa agcaggcgta 60
agaacaaaca ggctgtctaa ttggatctcc tcacttttta caaataaaaat tctagaaaac 120
agcaaaagaa ataagatcta acttcgttta aagttaatgt ttataacaat aatatcatct 180
cttaatttat aatttggggt aataataatt cagtctattt ttttgttggg ggtgatacgt 240
atthttattgt gaaaatttgc aaaagtagac tgataggctc acctataaag aagcataaak 300
aatgtaattt tcactcattt taagaatatt atcaaaatca ctatagatat tagttcttaa 360
attatcatat acatatgtgt gtgcatatta tagttcttta gaaatcagct gtgagttata 420
gctgatatga atgtcttaaa atttcctggt aatttttctc ttctggaggc ataaaccaa 480
ttatattccc ccagggcact gattatataa attataaaac atgaaaatgt taatgcaaat 540
cgggcactac agtaatgcca ataaccat ataaataaat actgtcagta ctagcaaat 599

<210> 31
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 31
cacttttcat gtttatggct aaacaaggct caagtcacgt ggccccactt ctgatatgag 60
cttattatca gtggaagaat gaaagcagat gatcccatca tcttttaaag tagtgacatg 120
aggtgatact gacatcatgt aagatctggg tttaaaccac cttaccctcc aacaattatt 180
tattgaaaaa aattaatgct cttagaaatt tacataagtt tttctgaagg agctaaaaaa 240
acaaatgtta tacccacgtg cttatcgtaa aacaagtctc aggtgaaaac agggactaam 300
ttatcttaac ccagagattc tcagcattgt atataaattg caatcagctg ggaggcttta 360
acgatcactg atgcctcttc caagtgtttt ggggtgtggtc tgggcttggg gaatttcaa 420
aactccccag gtgattctaa tgttcaatca cagtgtagac tgctgctttg aaatttaggg 480
gagagagtaa caagttgcac tattactcaa tattttgcat ttggcagaga gtttctgatt 540
tcccattaat ttaattaatt aacactatat ctatagtac atccccatg aaattatat 599

<210> 32
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 32
gaagataaact cctgaagtct tatgccccta actcctatgt ctcttttagat cacaattaaa 60
ttcccaaatc ttaagacagt ggatatactc aaaacataatt gttaaataaa ataatgaaag 120
tgagggtggac tatatttttg tttccatata cttaatcctc cttgctgtga gaagggtgca 180
catccctttg ttgccacttg acttcagtg cttctgtgac agaattcatg cctgaccatt 240
gatgtagtg atgtgccatg tctcagcaga gtttccagag gccttgccctg gttccatcak 300
ctctcttgct ctttctccca gccacatgtc tggcatatcc cagtagaggc tgcctttgtg 360
cttggatcct ggaatgaaaa agacctgcaa cctatcctag ccaggagctg caccagatcc 420
cagactgctg ttataatagt tgtaagattt tatatatatg tgtgtgtgtg tatatatata 480
tatatatata tatacacaca cacacacaca cagcacacct atatafacat acacacatat 540
atatgtaaat gtatgtgtat atatacagtg tataatgcag caaaactaac ttatgagtt 599

<210> 33
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 33
tccagtcagt gcatccatgg tgttttgccc ttggaggaag cctgctactg tcatggtaat 60
tgctttctgtg gggttgagggg gactctcact gaagctccca tctttcccag tcccttcca 120
cccacagtga accccctccc taacacctat ttgcatgggt agaaaacatg ccttttcagt 180
aaatgatatg tgacttccat gcacatgtct cataatgaat gtggataaga cctatgactg 240
taatcaattt tttgaaaaat cttattttatc tgttgtcttg cctggattgt atacttacty 300
atttgagtca gactcttgat atttaccgtg aagtcagctg ggaccttact gaaatcaaat 360
gagctcttgc ttctcattgc agtgtctaaa atcatcctgt cttcactcca actctgagct 420
gcattgtatga gactgaaaaa ccattcctag ctcagattct cctgaacaca tttcagagtg 480
aaaaaaagaa ttttgccttg atccggacta caggatatga aagaagtgtt ccggaagaa 540
agttctcttc cttcttttct tggttcaatg aatcctgtgc tttaaatcat gcctctggt 599

<210> 34
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 34
gaaaggtatt aaccacatcc tccaagtaca gaaagtgatg ctcaagtagg ggctattttc 60
agactaaagt tctagaccag ggctctggag cttcaagagg gtgttccagg cccagtgag 120
aaaaagtaca gtgggtaaag gaaggacat ggatagaaat gtaagagaaa gaagtgtcct 180
ttgttgggga gaaaaatgta tagttttaat atgaggcaaa atattgagag agaattttca 240
atcacataaa cttgagggaa aataaacaac aaatactgtg tggacattaa attagactgk 300
aagagtgtag gctgccttat ctttgtttct aggtcataa tctaaaacct tgcattctctg 360
agccaagggt tcttcattccg ttgttcaggt gacctcacgg ttggctgaat agtggttcac 420
actggcttct gttttatagc tggcagggtg aacttaatgt cttaaataat taggcaagta 480
cttttattga gcatattctt atagccatac cgaaattcac taagccagac agctttaaat 540
tagaataagc cacaattggt ccataatgta gttatacagc tggcattgag aagccttag 599

<210> 35
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 35
ccactctatc cccttttcag ctccccatcc atccccactaa aagccacctc caccactcaa 60
taaaaacccct gcattcatcc ttcaaatctg tgtgtgacct gattcttctg ggacgctgga 120
caaaagctcg ggacacagaa agctgtcaca ctggcccccg cccttgccaa aaggcaaaagg 180
ttccactggg ctggttaaca atgaagtcac ctgcagatgg caaggctaaa agagcacact 240
gtgacacatg cccatttggg tttgggagtt gcaggatccc acccctggat gccactgtar 300
ggttggagcc caggagtgtc cactctgcct tctgcacctg tctgtctgca tgcctcccct 360
cctgtaaggg atttgagcag cagtggcaac cgaacagaca agccacaccc ctgttgaca 420
ttttgcaagg gggtcaggga gctctcccat ttcaggacac tgggagacaa gcagtgccaa 480
gatattgtat caaaagtaac agctacttaa aagcaatacc tgtagcactc aagatacaga 540
aaaagagaaa cttctgggga gcttagaaac caaatgatta tcataaaaaa cagtttttt 599

<210> 36
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 36
ggaaatgatt agaataactc ctggaatata cctgcatgat ataaatatgt aattttttta 60
catatgcgcc ttatgtaagt agaatcatat tctaaatact gttttataat ttgctttggg 120
agtgtgatag tataatgtcac agagtttctg tattagttta cataaatgta cattgctctt 180
ttaaagtttt taatataaatt tgatattatg gatgtgtaat gtatacttag tttttgcata 240
atttaatttt ttacttggtt ttatttttta caagggttga ggccatata ttaactgtgy 300
tatgtgctac tgtataacaa aagcagccat agaaaatata gaaacaaatg agagtaactg 360
tggtccaaca aaactttatc tacaaaaatg tgtggctggg cccctaggctg tcggttgcca 420
acctctgtga tagacataaa agtgtatatg aacataatag cagtaacctg gagaatatct 480
tctgaaagat gataaataag aaaagccagg ataaaagtat gtctactctg tgattatact 540
tatgaacaaa ttgtagatgt aaagaatgaa taaagaactg taaaaaatat aaaactttt 599

```

```

<210> 37
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 37
tagtgtgata gtatatgtca cagagtttct gtattagttt acataaatgt acattgctct 60
tttaaagttt ttaataataa ttgatattat ggatgtgtaa tgtatactta gtttttgcac 120
aatttaattt ttttacttgt ttttattttt acaagggtgc aggccatata ttttaactgtg 180
ctatgtgcta ctgtataaca aaagcagcca tagaaaaat agaaacaaat gagagtaact 240
gtgttccaac aaaactttat ctacaaaaat gtgtggctgg tccctaggct gtcgtttgcs 300
aacctctgtg atagacataa aagtgtatat gaacataata gcagtaacct ggagaatatc 360
ttctgaaaga tgataaataa gaaaagccag gataaaaagta tgtctactct gtgattatac 420
ttatgaacaa attgtagatg taaagaatga ataaagaact gtaaaaaata taaaactttt 480
cagggaataa gttgttgatt tatggattgt ttgattttta ttttaagtat ttacttactc 540
tctgtgccga acaatgttgt tcaataaaaag caaatatttg gttctgtaac atcttcctc 599

```

```

<210> 38
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 38
atcttttacc catttctgac ataaacagga cactcattga gaaaaggcac ttccagactt 60
caacctaaaga aacataaatg gcagcaagtt acagagaagt cagaaaacat tactttgta 120
ttgagaactg cttgatctaa aaccaaagca acagagatgt agagtcaaaag agaaacaagc 180
aagcatgtgg gatgctcagt ggcacacctc ggcacatttt cattgagtct ttcaataaat 240
ggtcattcca attggctaac ctagaacagt ttgccagac tacagggtgct gcaaaaaatr 300
taattccact ggaaggcacc attgtagtat ttgaaataat ttttaaaagg ctatatggat 360
catgctctat catcttcctt caatctctca tcccacatga tccctcaca acacaatttt 420
aatgacaaaa atcagaagaa atggacacca tacacacacc taaatcccta atacattttt 480
tgccctctgt tctataaaaa tgtgtgttac caaacataaa taacaagaga aaatcacattt 540
tataaatgct aatttatgag gggaaatatga aaatgtgcat taacttgaaa aaaacatat 599

```

```

<210> 39
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 39
aggtagatat aatgaagagt tattaaggtt gtaataatga ttacagcaat catatcataa 60
ctatgatata aattataaatt ataaattata aaatatcatt tggggcttag ctgatggaga 120
acttattctt aacccagaca tagtttggtg ttaagggttt tgatcttgaa taaagcatag 180
tggtattttac aagataatttt agcaaaaata atttttaatt gaagatattt tatgcatcta 240
aaaacattca tttttatggt aagctttgaa aaatttagtca cccaatcaaa agccttaak 300
atctttatta cataacaaaa ttatatattaa attgaacatc tttgaaactt ttataacaac 360
atagtctttt ttcaaaagtat tctatcacaa tttaaattct tataatttag atttgttttc 420
ttaaagttaa tataatgtttt tttcaagtta atgcacattt tcataattcc ctcataaatt 480
agcatttata aaatgtattt tctcttgtaa tttatgtttg gtaacacaca tttttataga 540
accagaggca aaaaatgtat tagggattta ggtgtgtgta tgggtgccat ttcttctga 599

```

```

<210> 40
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 40
ggaaaaccaa acattttatg ttctcactcg taagtgggag ctaagctatg aagatacaaa 60
ggcataaaga tgacacaatt gacttttgag actcaagggt aagggtggga agagggcaag 120
agataaaaga ctacaaattg ggtgccgtgt atattgcttg ggtgacaggt gcacccaaat 180
cttacaattc accactaaag aacttactca tgaaccaaa caccacctgt tccccataa 240
cctatggaaa tgataaaatt ttttaaaaaa gaaataccac agaaaagatg ctgctctttr 300
tgaagcatca tatctaagaa cattccaaca catccccca gtagtgggtg taaccttgat 360
cacctaatac agttgatgcc tgacagatct ctgcaatgta aagtcataat tttctttccc 420
ctgtgttttg gattgctgtt ttgtgggaag atattcagac atttactaa catcctgttc 480
ttcatcatac cttcagccta cagctttagc attcaatcta catccatagc atccattgac 540
tgtttgacac tgcttgattt aactgactct gtgatagtgt cccaagagta aatatccat 599

```

```

<210> 41
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 41
gtcaaaagggt tagcatctca cggcactaaa agaactctga tatattcatt caattctcag 60
cactagtgcg gctgctctct gtttttcaat gttttttgat ttattatttc cttacaacatc 120
ctaagtattt aggcattttc ctttttaggc taacactaac cagggtctct ctaatatattc 180
ctcatgacca aactcaggct ctacactttt gatataaatc ttcacaacct atgcatctga 240
caggactaat atccaaaatc tacaatgaac tcaaacacaa tagaaaagaaa aaaacaatty 300
catcaaaagt gagctaagga tatgaataga caattctcaa aagaagatac acaaatggcc 360
aacaacata tgaaaaatg ctgcagatca ctaatgacca gggaaaatca aaaccacagt 420
gcagtaccac cttactcttg caagaatggc cataataaaa aaaaatttaa aaatcgtaga 480
tgttggcatg gatttggtga acaggggaaca cttctacact gcagtgggaa tgtaaacatg 540
tacaaccatt atggaaaaca gtgtggagat tacttgaaga actaaaagta gaactagca 599

```

```

<210> 42
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 42
ttgtactcct gtaaagggtg ctgaattttc tttcaccggg ttgattttat catttgctct 60
attaggctctg tttcaatttt gtccactgtc aaagggttaa gttcttacat tagagtgtgg 120
tccttactcc tacagtatgc ctttctgag gtctaaactg aatgtccaat gagctctgtg 180
gaatatctct actctgccta ggtcaaaagg ttagcatctc acggcactaa aagaactctg 240
atatattcat tcaattctca gactagtgc agctgctctc tgtttttcaa tgtttttgr 300
tttattattt ccttaacaat cctaagtatt taggcatttc actttttagg ctaacactaa 360
ccagggtctc tctaataatt cctcatgacc aaactcaggc tctacacttt tgatataaat 420
cttcacaacc tatgcatctg acaggactaa tatccaaaat ctacaatgaa ctcaaacaaa 480
ctagaaagaa aaaaacaatt ccatcaaaag tgagctaagg atatgaatag acaattctca 540
aaagaagata cacaatggc caacaaacat atgaaaaaat gctcgacatc actaatgac 599

```

```

<210> 43
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 43
atattaaaaat tcaagaaaca ctaacttttc gagtatgtgt cttataaacc tcctactttg 60
tttgacgctg ttgcacctac taacacacac aacactgaac tgttcaccgc ttgcttttct 120
ggcatgcact atagtaatag atttaattat ccacaaatat tctcattgaa aattatgtgt 180
aggtttgtaga aatcctggca atatcagtgg ttaactgttc atttgccaca tctcactgtg 240
taagatgtta gtgtcaccat ctgatactgc tctgtttgca cattcattgt tcagactttr 300
tagcctgttt gatttttgag ctatctaata atttactaa tttcagactc ttcctagacc 360
aatgatgtgt atgtcttcat tagcacagat cttagtactt gtccttatag aaagtcatgc 420
gcttagttac tttagggcaa cagcttggtg caggcaata cattttaaag gtaaaattat 480
tcttcatttt caacattgtt ttggtattta agtactatgc attctcatat acatttaagg 540
tcagttttta atttttttta aaagccagtt gggatattgg ttagaattgc agtagatct 599

```

```

<210> 44
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 44
cacatagaag gaggagaaag gattaaaaag gaaatatact gtaagcaagt atatcagttt 60
ggggatttat ttttagtgaa ggtatgaaaag aagtgtgtga atgaaggcgg tttccattga 120
gggaaaaaaa tatttaggag cactcttatt gtgattttgt gaaccaatgg ggtaagagaa 180
gtaatagaat tagattcata tttagaatcag atgtgtagt9 cttccatgat caaaattaga 240
ttattttaga catgttgaca tagaaatgcc agtaaaatgt gggatgcgtt ttattgactr 300
tggaagaac acagcataaa aaaagcaaat atttttatct tacagcccaa ccgatcattg 360
ctcaaagaag ttataagcta aaaaatgctat tttgctgcat tcagggttag caaaaaatag 420
atacatgtag attttttgtt tgtttttctat ggaatttcta ttgccctttt taaaaaaat 480
tatcttccag ggaataaaaa atgagatatt aaggtagagt taagattgaa gtaaatgcaa 540
aatcaataac ccaaatagac aaaaaagcta tattttatgg tatcatgaa ctcatcttt 599

```

```

<210> 45
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 45
attgtttttt cagttacagt tctaggaatt gaatttctgt gtgaaaggca tattcaatat 60
taaacatttt cacactatta ccaaaatgct tttctgaaga tttaaacatc tttccatgag 120
ctttcttcac agctttccca ttcagctact gttcataaag tttttgcagt tatggctaga 180
tgataaacta gaaatatttt cattgtatat gaacaagtct aataaaagata aagaactact 240
tcatagaaaa ataattcatg aatacataca tcagtttaca aaaaagatga gttcatgaak 300
accataaaat atagcttttt tgtctatttg ggttattgat ttgcatтта ctccaatctt 360
aactctacct taatatctca ttttttatct cctggaagat aatttttttt aaaaaggcca 420
atagaaattc catagaaaac aaacaaaaaa tctacatgta tctatttttt gctaaacctg 480
aatgcagcaa aatagcattt tttagcttata acttctttga gcaatgatcg gttgggctgt 540
aagataaaaa tatttgcttt ttttatgctg tgttctttcc atagtcaata aaaagcatc 599

```

```

<210> 46
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 46
gaaatgtggg caaaggcata ttttttatat tcttaagagc catttggtat ttttagttaa 60
aaactgcaca tattacttca atacaaagt tttaaaatcag gttattctat agtaaaacttc 120
attgtagcta aatctgcata ttatgtctgt cattgttttt tcagttacag ttctaggaat 180
tgaatttctg tgtgaaaggc atattcaata ttaaacattt tcacactatt accaaaatgc 240
ttttctgaag atttaaacat ctttccatga gctttcttca cagctttccc attcagctay 300
tgttcataaa gtttttgtag ttatggctag atgataaaact agaaatatatt tcattgtata 360
tgaacaagtc taataaagat aaagaactac ttcatagaaa aataattcat gaatacatac 420
atcagtttac aaaaaagatg agttcatgaa taccataaaa tatagctttt ttgtctattt 480
gggttattga ttttgcattt acttcaatct taactctacc ttaatatctc attttttatt 540
ccctggaaga taattttttt taaaaagggc aatagaiaatt ccatagaaaa caaacaaaa 599

```

```

<210> 47
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 47
tgtgtgcttc ttatgagaat ctaatgcctg atgatctgag gtggaacagt ttcaccccca 60
agccatcccc tgccctgcct ccctgtctat ggaaacattt tcttccacaa aacctctctg 120
gtgccaaaaa gtctggggac cactactata gaggaacaag catgagaatt ataattgagt 180
tcccataaga aactatgcaa gcaaaaaaag aatggagtga aatattttaa gtgttggaag 240
gaagaaaaaa ataaatattt gactaaaatt ttatatctag tgaaattaac ctttagaas 300
aaggaaataa ggactctacc aaacaaacaa aaactcatgg aatttattac cttaccaaca 360
ggctctgact aaaagaaatt taaaaagaaa ttttccagag acaaaaaaga ttatataggt 420
tagaaattca gatctatggt aaaaaaaggc agtgtcagaa aaagaatgaa tgaaggtaag 480
gtaaatgttt ttatttttaa ttaattctaa aattatggat tattttttaa ataacaatgt 540
atcgaatgat tataacatat aggtaagtaa aataaatgac aataagagat gggaaggag 599

```

```

<210> 48
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 48
tgcccgggtg actcagagtg actcctgcga gttggcactg agactttcaa tcagttgggc 60
tcctctgcagc aggagatctg agtgggtgtg tcccatggct gccacataat gtgtatgtgt 120
ctgtgtgtgc atgcgcgcac gtttgacat gggtgtgtgt ttatgcaata aatgttgctt 180
ttcaaattag tgaagaaagg aagacaagtt caataaatgg cactgaaaaa tattggctag 240
tataaatgct tcctgacagc agcaactgga tcatattttt acctgtattt ccaccacctr 300
gaactatggc tagtacatta cagtagaaag taatgggaac agggtaatgt cctaataatcg 360
gttggtggcga tagactcaca actccataaa tatactaaaa actattcaat ttacacttt 420
aaatgggtga attgtgtgat atgaattata ccctaataac gctattaaaa atataatcta 480
aaacaatgtt atgtattttc tgaatggca tatagatgca cataaattaa ctgaaaaagc 540
ttacacatca agtttataat gatgtatctg aggaaaaaga ggggtcagaa ttaacaata 599

```

```

<210> 49
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 49
gtgttgtttt atggtaattt gttacagagt agcagaaaaat gaatataagg gtattttaa 60
taaaattata actaaacagc aattctgtgc tcagtcttat ataagcgaat aaaagcttgt 120
ttccaaattt atttagatac ctactaatc aaaacctgat atagattata aacaataggc 180
taacagaaga ttcaatgatt gtttaagtgt tatgtttgga attttaaaat aatattttct 240
tgaatacatc ctgtagattt aatgatatgt ggcaataata aaatacctta gatgcttccr 300
gattttgaaa attaaaacag aacagcagtg gatttgaggt ttctgcttag gtttttagca 360
attgctatgt ctaataactg ctgggaatgg atgaaacatt gattgaaaaa ggaatgagga 420
gttggtagag gtcaactaaa catttgaaaa aaagtgtgac ctgatttagg gcataagtaa 480
agcataatat gttataaccc ataataattt aatgcatgca attaatatat atggtgataa 540
ctgcatgaac attttgaagg actcttgagg ggagaatacc caggaagaat gaaaataat 599

```

```

<210> 50
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 50
attcctctgt cagattggaa ataattttta catgtgagaa ttatgtggca aggatataac 60
taaacatgca atccccata ctgttagttt aaatagttta aattgttata attgctttttg 120
ggttttgttt tgtttcgttt tgttttattt tgttttttga gacgaagtgt tgctcttggt 180
gccaggctg gagtgcaata gcgaaatctc ggctcactgc aacttctgcc tcctggattc 240
aagcaattct ctgtcctcac cctcccaagt agctgggagc acagacacac accacaacay 300
ccatttaatt ttgttttagt agagacgagg ttccaccata ttcatcaggc tggctctgaa 360
ctcttgacct caagtatca acccatctcg gcctcctaac atgctaggat tagaagcgtg 420
agccaccgtg cccagcctct tataattgct ttggaaggta actttttttt ccacttttat 480
tttaggttca aggtacacat gcaggtttgt tatataggta aacttgtgtc atggagggtt 540
gttgtagaga ttatttcac actcagatac taagtctagt aaccagtag tcctttttt 599

```

```

<210> 51
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 51
aaaccatata gccagaatt ttccaaacat gtattcatct ttcatttgtc acctattaat 60
atcttacaaa tcatacttgt aaaaatccatt tagaactgta ccagaggcaa tgaatgcaat 120
catttttagct atgtttaaga atggtgccaa aatactcatt tcagactagg ctgtcagaaa 180
ttctgggagt aaggcagctt ggccacatcc ctatagtgca tggctcttct ctgtctctct 240
gggaagtaat ctaatactga gaggggtgtg ctgacctcac ctggaggatg tgtataaggm 300
tagaattctg agatctgtgc ttgagagagc agtagctgct acaggactti tctctctttg 360
gtaacaagca aaaaccaaga tacttttggg ggataaggat tacttttccc agaagctggg 420
caaaagtctt atttgaatac ttcaagtgc agaatccttt ggaaaggggc tgccctatgg 480
acttgctttt ggtggtcattg tttgttcctg ccagtgtgtg tagaactagt gggtcactgc 540
tccactgac tgaattgttc ccagctcctg cagttggaag agatgcagtt ggcacgag 599

```

```

<210> 52
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

<400> 52  
aatcacttta aattgttttg cattatcttc tatatttgac tactatatat cgcataacat 60  
aacaatttca cactcaagta attattcagc acaaattcat gaacatgtac ctaaagcata 120  
gatataaaaa tgtttatact cccaaagcaa aagcaaccca aagtcgtca attatagaat 180  
aaataagtag tgttttagtc acacaataaa tactgtaaaa caattaaaat gaacaattcta 240  
caactgtgtt caaccacatg gatgaatttt ataaaccaa attttagtga aaggagccar 300  
atacaaaaac acacatactc tatgattcat tttgtatag ttgaaaacag acaaaaacag 360  
tctattgtgt tagaagtcag tgtagttagt aacatttgct ttggagtact ggggtgctga 420  
tttggacagt gcaggaggag gtggtggtga tgcctcaattt cttgagcaga ttgattgtta 480  
ccttggttag ttcaatttgt gctcatgatt tatatacttt tctcttactt ttcatctaaa 540  
aaattaaaag tggattaaaa cctaaatgaa tataataaat ctttaaaata tttaaaaga 599

<210> 53  
<211> 599  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 53  
tggtcagaag taaatgttga gcctacgctg agatcctgca gatggaatac aatctgtgag 60  
attattcctg ttgtttttct actactatgt caattatcat tctttgaagg gaaaaattaa 120  
cagggcctct gttaggcatt gaggaaaaaa ctctggactc tgggtcagaa gaaaggaaac 180  
aagccataac cacttggagc ctcacttctc atatgtataa aataatagca atagtgttga 240  
gtattttatt agcagatgga acttctactt ctaatcctca caatagccca cttgagtttm 300  
tggataaatt tatttagtca aatttatgtg aaaatgcctg ccatactata tactattgtt 360  
ctgaaaaatca aatggggcaa ttcataataa actatctgaa aattaaagt acaattttca 420  
ataggaagga ctcttgctta tctttcttga aatcattttt atagctgttt tgcataactc 480  
agttgtgtgc agagaaaaag aagttgtata caaattccaa ataataattt gacactaata 540  
agcaatgtca aaataagaac atagagttaa acactttttc ctttgagtaa caaacaact 599

<210> 54  
<211> 599  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 54  
tgtataaaat aatagcaata gtggttagta tttattgagc agatggaact tctacttcta 60  
atcctcacia tagccactt gagtttctgg aataatttat ttagtcaaat ttatgtgaaa 120  
atgcctgcca tactatatac tattgttctg aaaatcaaat ggggcaattc atataaaact 180  
atctgaaaat taaagttaga attttcaata ggaaggactc ttgtctatct ttcttgaaat 240  
catttttata gctgttttgc ataactcagt tgctgtcaga gaaaaagaag ttgtatacar 300  
attccaaata ataatttgac actaataagc aatgtcaaaa taagaacata gagttaaaca 360  
ctttttccct tgagttaacaa acaactttga aaaagtcagt gtaatacttt tgacagatat 420  
tattaacagg aaattgtgga attagtatac ttaaagtcta gggagaaaaa atttatattt 480  
ttctcaggaa ctctaataaa tataatcata taggaataaa tatgaatcta aaaaaaacc 540  
tagttaatat gaccaataaa gagtaataat ggggtggaga taagtgtttt tctaaaaata 599

<210> 55  
<211> 599  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 55  
cattgagggg gttacaaaag acaaatcagt gactagctgc tggcattatc atatttcagg 60  
gcttaagttt tgatgtagaa atagcaaaact atgaaacacg ttcacgtgca atctcttctg 120  
cttttttgaa gggacttcta agctctgtca gctaatagct ttagataaca gaggttttaa 180  
acaccgtatt gataacaact attattgtta tcaatcacga ggaccttcta ttctttatc 240  
aatatcaagg accttttatt ccttttacta aaaatgtcct aaacattcat cattgctgay 300  
gttaagtatc ttctgagtga caaaaccggc agaggagggg tttacagtag tttctgttta 360  
gtcctgtgaa ttagaataat taagaataac atgttctttt tataaagtca atatcactga 420  
aattaaatta aattacagaa aacttaaaac ttaagaaaac ttaacaagta cttgctactt 480  
acaaaagtaa ttttaagtatt acttgtcaag cttaataat gagcagattc cttttaaagg 540  
gaaaaaatgc tctcacagac cagtgaataa gagattcatg aatccaaatt tgagagtcc 599

<210> 56  
<211> 599  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

```

<400> 56
tatattttta attttttttag gtacatacta gatgtatatg tttatggggg acatgagata 60
ttttggtaaa agcatgcaat gcataataat cacattgtgg aaaattgggt gatagccatc 120
ccctgaagca tttatctttt gtgtacagac aatccaatta tattctttta gttgttttaa 180
aatgtacaat ttaattatta ctgaccatag tcctcctgtt gtgctatcaa atactagggtc 240
ttattcattg tttctatttt tttgtactca ttaaacatcc tcacctcttc ccattccccc 300
actatgcttc cttagcctctg gtaaccatcc ttccattctc tgtctctgtg agttcaattg 360
ttttgatttt taaatccctat gaatgagtga gaacacacaa tgtttgtctt tctgtgcctg 420
gtttattttca cttaataaat gacctccagt ttcattccatg ttattgcaaa taatcaaatc 480
tagttctttt tttatgactg tacatatgia ccacattttc tttatccatg tatctgttgg 540
tggacactta ggttgctcca aatcttggct attgtgaaca atactgcaac aaacatggg 599

```

```

<210> 57
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 57
ataatgtcga tttgtgaaat atttaaccag gtttttttaa atgagcaaaa cataaaatatg 60
atcacattga agttttaagaa cttctcttta tcaaatgtaa tactgaagaa actgaaaagt 120
caagccacaa gctaggcaac atattttgcaa actattttta aaaaagatga acaaatcctg 180
aacaggcatt tcacagcaga ggaataaaaa atgaccaata attgtactaa aacaagctca 240
aattcattag taggcattgga aatgcaaat agaaccacaa aaagatgtca tgttaaccar 300
tgaatgaaaa cttaaaagtc tgacaataac aagtgttgct gataataaat tgctagtgaag 360
tgaaagagct gttcaaaatt gacatataat agttaaaata aaacactttt agaaaacagt 420
ttgacatctt actagagttg aagatgattc agccactttt attccagcca ctccatttct 480
agcatacact acagagaagt gtatatttaa agaggcctgt ttaaaatagg tcaaaatgag 540
aagcaacgca aatgttaaac aataggagga ttatctactg agaactatcc atggaatgt 599

```

```

<210> 58
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 58
gccatgtttg gtgagcttct agtccctgac ctgggcaaaa ttaaaccttt tccagagagt 60
agaaaagcaa cccactgtca ccattaaaag ttgagtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt 120
gtgtgtgtgt acttaatatg ttaattata ttgagtcact ctgattgact tacaaaattt 180
ttcctcaggg tcagaagtaa tggacatttt aacagactga actatatcac caaaatactc 240
ccagaaaaag tggtaacaat ttactttcca attgtgaata tcatactttt gatgcctatw 300
cataaattct ttaagactat tttactact tgtgttattt tagaaaaata ttaattttag 360
gccaaacttag atcaacataa atttgaagga aatatattga agaagagag gaaaattatt 420
gttttttccc tatgtcatct tacagacaag ttttcattaa actgggatga ctccacttgc 480
caaagacatt tgatatatca aatgcagcca tatgttctaa atataacgga ttactgccat 540
gtgcatgagt taaggaaact tgtatttgtt attgaaagaa cattgtattg aaagaacat 599

```

```

<210> 59
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 59
aatccatgtt ttcacaggaa tcaaaattga ataagtcaga agttatagga atattaagct 60
caatttggtg taatgaaaaa cactggattc acacactgct ttttatgtat tcttaagtga 120
gtacctatta cattgtattc aaattatctt ttcatgaaat ggtattttaca gctatgcttt 180
gcggtcctca agaacaggga caagtcatat ttctatgcct aacacttaac atacattaaa 240
cattaaataa atcattgatg agaacataaa tgaatttaaca gagtagtcca aaaaataaay 300
agggatactc tggcagtagg tgacttcac attcacttga taagatacaa gaaagaagtc 360
aggtattaaa atgggtgctg atacaaaata acctttacat atgcttccaa tactagatat 420
tttaaaaatg aaattgctat atcatgagaa taaattgggt tctagtgcia ataattgtact 480
tcctcttctt gtattaccac ccccaataa taatattaat aagaacataa tgcttaaaga 540
gcattttatt tagtgaccct gtgagaaatc aggacaggca ataataatcc tacatagat 599

```

```

<210> 60
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 60
agtatcccat ttttattaaa gacaaatcac gataagactg atttgcttta ttatacttgg 60
cctgattatt tgtgtaaaat gtagcaagaa taattatttt tcacttagac tttttagatt 120
ggctttgatg gaactctctt ccatagaagg aatctcagat aagacttttt taaagtcaag 180
ccctgatatg ggattgtatc ctcaaatacc tatgagttgg gtaaatgtct ctccctttga 240
gggtcccaaga taacttaggg ctaatcagcc tgtcagaaag tgatattctt tacttaatat 300
aggtcaggaa tcctgtgcag ggactgtgta gacaaagtat gaggccagat ttcttaaggg 360
gcttttgcg cctctatatg tcaagtttaa ttccttaaag gaaaacacac cattccagtc 420
aagtccttgg taaaataacc agtttctcca actgtgtatt gttgcaaaag aaaattgatt 480
cttattgcac ttacacaaat aattatactg acataaatta agaatactca caactagttc 540
caaattctgg agaaatcagt tagagagaaa caaatatggt ccaaattttg ttcacagga 599

<210> 61
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 61
gcacagctag gggactgcac ccctctgcac cactgacaag agtgcagtgc agccgctgag 60
agactgcagc cccaataagc tagccctgct cgcatattat tagtacagat ttaatgacaa 120
aggcttggag caaaaacaat ttgtggataa taaccattgt caactccccc acccccccaa 180
gtagagagca gtctgcagc caaatgatca aagggttggt tctggagaca ggaggaacaa 240
aatttatcta gataagctcc ttacatttcc ctattatttt accctttgct ctccaggctcy 300
ggataagaga acttggctgt cttcaggcaa atttactttt gaagcttttg caaaacctcc 360
tggccttcca agaagggttg tgtctttccc tgtaactttt ataccttttc ccaccacact 420
gactgatttc ctacagtttt gtaaatgtag ctctagtttt acattaaagta aactaaaaat 480
ggaaatcata gatggtaaat tatgcgagtg gcttattaaa aaaaaaacat ggggatctta 540
attaggagac catatttgta gaggagggtc tgggtactaca tcaaaaactg gcagtagtt 599

<210> 62
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 62
cattcttgtt gagtggccag ctctgtttat ctcacagagt cctggcaaat gcctgttttc 60
tctctgagag agtacagagt tgtgatcagt gcagtggatc ccagcaacca gaggctgggc 120
cagatgtttt aaagacagct tattttatca aaaagacatg gtttctcttg atttcttct 180
ggattaagtc tacttaactg aatacaatac aagctagaaa tgtttcaaaa tgccaaattg 240
ctattaaaaa gaattcaagt ggaatattca taagaatata tgctctttta ttaatgtcaw 300
attggctgaa tatttcttat cccaaatttt tctaccctt tctagtatct ctaactgaat 360
tatgatatgc atgaataaat aaatggcaga gaaaaaaagg accaaacttt ttctaactct 420
ttatttctca aagattcaat tctctgtatt tcccaccatt atctgcttca cagcagaata 480
tctaaatata tatgttctt gttaaaagta ataggaagat taatgtgcac tcgaagacaa 540
cacagcctac aaggctcttt caaatgttca gctcaattaa cacttgaaat tctactaga 599

<210> 63
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 63
cagggaggac agctagacat tgctttcatc cccatcttga ttctggctgg tttctgccag 60
tttctttacc acatcctgtt atatcagtgt cgtctttgtg acctcttctt gagaaaacaag 120
tcctaacaaa ctctatctc agtttgtatg tgactatgta tacatttgat gtttcaggca 180
ttaataactc taaaattaat gtataggctc agtatggcta tatatcattt tacttgattt 240
cgtatggttc aacatcaact gcatgctgat ttttagtaaa tattgggtctc aaattttgcy 300
tcggtatatg ttttgggtat atagataaaa tgcttcttcc aactgtcctt ttagtcttgg 360
ctaccacaag tacattgcct ctgaccagca gcacaatgat gttggaactt gtgtcagaag 420
aatcatatcc ttcttttagc ttccatctac tttttgactt tttataacct aaacctatgc 480
ccactttgtc aatgtacaat tcaggataaa gtcattgatg tcacactgaa tattgtctaa 540
tggagagcat tcagattcac aactctcttc cactttaaag gcaatctgta ttaatgaca 599

<210> 64
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 64
tggaattgc catagcatct gtaaactgtc atggcactbt tgggtgtttc tgtagcatg 60
ctaggcgat aatgagcagg gaggacagct agacattgct ttcattccca tcttgattct 120
ggctggtttc tgccagtttc ttaccacat cctgttatat cagtgtcgtc tttgtgacct 180
cttcttgaga aacaagtcct aacaaactcc tatctcagtt tgtatgtgac tatgtataca 240
tttgatgttt caggcattaa taactctaaa attaatgtat aggcctcagta tggctatatw 300
tcattttact tgaatttcgta tgggtcaaca tcaactgcat gctgattttt agtaaatatt 360
ggctctaaat tttgcctcgg tatatgtttt gggatatatag ataaaatgct tcttccaact 420
gtccttttag ttctggctac cacaagtaca ttgcctctga ccagcagcac aatgatgttg 480
gaacttggtg cagaagaatc atatccttct tttagcttcc atctactttt tgcactttta 540
taacctaaac catgtcccac tttgtcaatg tacaattcag gataaagtca ttgatgtca 599

```

```

<210> 65
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 65
tgatgttgaa ccatacgaaa tcaagtaaaa tgatatatag ccatactgag cctatacatt 60
aatttttagag ttattaatgc ctgaaacatc aaatgtatac atagtcacat acaaaactgag 120
ataggagttt gttaggactt gtttctcaag aagaggtcac aaagacgaca ctgatataac 180
aggatgtggt aaagaaactg gcagaaacca gccagaatca agatggggat gaaagcaatg 240
tctagctgtc ctccctgctc attatacgcc tagcatgcta acagaaacac ccaaaagtgy 300
catgacagtt tacagatgct atggcaattc ccagaaatta cactagataa tctaaaaagg 360
gcaggaaacc ttggttcttg gaactcccta ctcttttctt gaaaaactcg taattgacct 420
cttgttttagc atattatcaa aaataacatc aaaaatagcc aaccagcagt ccttaggggtg 480
actctgctat ggggtagcca ccattttatt ccttcacatt ttaatagact tgcttttctt 540
tactcttga attcttttct gctctaacc c aagaaccac atggcctccc aagctgaat 599

```

```

<210> 66
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 66
tatagattac acaaaatatt tgcaaccttt gtgacatatg taagggtaac aaaactaata 60
ttaacaatag acaagaactt tcaaggaaaa aggccccaaa ataaaagcga atgccaacaa 120
atacattaaa ataagagtcc tcaaacccca ggccacagac tggtagcagt ctgtgacctg 180
ttaggaacca gtctgcacag caggaggtga ctgggtggga agcaagcatt attgcctgag 240
ctctgcctcc tgacccttgt cagttcagcc aaggcattag attctcatag gagtgtgaam 300
cttattgtga attgtgcatg tgagggatct aggttgacac ctctttatga gaatctaattg 360
cctgatgatc tgagctggaa cagtttcaac acaaaacatc ccgcaacccc cacctcagtc 420
cgtggaaaaa ctgtcttcca taaaactggt ccctggtgcc aaaaagggtg aggactgctg 480
cattaaaaa tactcaatct cacttgtagt ctgataaata aaagttaaaa caattatcca 540
atatattaag ttaggctgaa attatataag atttttttta aaactgccaa tagtattgg 599

```

```

<210> 67
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 67
gaggggcaaa cagcctccac ttgtgaggtt tgtcatttta ttcagaacag agcgccctct 60
ccagggactc agtaagacaa aaggtgggga aacgggtgat ttgattgctc aactatttgt 120
attgttataa aatgacaata catgccagtg ggtaatcaat gccatacta gaaataaaaa 180
aatatgactc aaaatttaca ataggaaggg tgcagtggct cttgactaac tccagggtct 240
tgagaggctg aggtggaagg atcacttgag gccaggagtt caagaccagt ctgagcgatr 300
taatgagatc taccatgca aaaaataaat aattagccag gcatgatggt ttgtgcctat 360
agttctagct acttaggaag ctgagctggg aggtattgctt gagcccagga gttcaaggct 420
gcagtgaact atgattgcac cactgcactc cagcctgggc atataaaaat atttgattct 480
ttgatgatgt atctaaaatg atttttataa agaatgcaga tgtatctctt tctctctctc 540
tttctctctc tataatatata cagatatata catatatcat atgtattgta tatattctt 599

```

```

<210> 68
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 68
tattggtggt cagtaaatgt tattttgcat catttttacat atgcacctca ttaaattcccc 60
atagcaaaact tgtaaaagtgg gtactatttag tctcctaatt aagaaaaagcg aaagtggcag 120
agccttgctg gatctcagtt gagttttatt agctttcaaa ttagtaacaga gactagtta 180
ggaaacacaa agagtataact tccgtggatg gatataagct gttacatggt gaacctgtgg 240
gaaaataaaca ttcattcttca ttttttctc tctaactata aatgtaaact atattaaacr 300
ttcataatcc tatcagattc tatgccctct tttacaacag tagttttatag tttgcaaac 360
tccctctaatt atcccagaaa taaaatcttc agataacaga ctgaaaccat aaattcaaaa 420
agtatatctt tatatgatac cccactgtaa tacaaaaggat aaattttaaa atgtaattat 480
taaagtaatt tgtagttaa gataaaatgc tcagggtccc ctatttgtac tatttgtaga 540
atcactgtga ttgtgacagc taccgatgca gacctactga agactactta acctgaagc 599

```

```

<210> 69
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 69
tacatatgca cctcattaaa tccccatagc aaacttgtaa agtgggtact attagtctcc 60
taattaagaa aagcgaaaagt ggcagagcct ggctggatct cagttgagtt tattgagctt 120
tcaaattagt acagagacta gtttaggaaa cacaaagagt atacttccgt ggatggatat 180
aagctgtttac atgttgaacc tgtgggaaaa taacattcat ctctctctta 240
ctataaatgt aaactatatt aaacgttcat aatcctatca gattctatgc cctctttay 300
aacagttagtt tatagtttgc aacactccct ctaatatccc agaaataaaa tcttcagata 360
acagactgaa accataaatt caaaaagtat atctttatat gataccacac tgaatacaaa 420
aggataaatt ttaaaatgta attattaaag taattttag tagtaagataa aatgctcagg 480
ttcccctatt tgtactattt gtagaatcac tgtgattgtg acagctaccg atgcagacct 540
actgaagact acttaacctg aagcatataa tggtttctcc ctatgtccaa gaactctac 599

```

```

<210> 70
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 70
acaccaggat tgacattgat acagttaaga tagagaacat ttccattacc acaagaatcc 60
cttatgttgc tcttttatag gaattttcac tgccttccca tctcactgac tccttaattc 120
ctaccaacta ttaattctgtg ttccatttcg ataattttgt tacttcaaga gtgttatata 180
aatgaaatct taccatatgt aaccttttgg tattggcttt ttgtaaatcc agtgaattc 240
tctagagatt tatccagatc taccgtatta attgtaacca tgcacctggt caagaacatc 300
tgcttgtttg tttccgatgc tgggctataa tgaataagac tgtatcatga agaggtttt 360
gcttgaanaa aaattttcat ttatctggga taaatgccc aagagtgcac ttgctgggtc 420
aaacttacca agttttacgt ttatggatca tgcctttggt atcaactcta ggaactctt 480
gcctagtctt atatctcgca gttttttct cttattttt ggtaataatt ttatgcttac 540
attgaaatct gtaatcattt taatttttcc aaaaggtgta agagatagat tgaagtta 599

```

```

<210> 71
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 71
gctgtactgg ctcccttggt aatcctttat ccccttcagg tgttattcaa atgtcatctt 60
ctcaagaagg ccttggtgta ttagtttatt gaaattatc cactcaactc ctatgtctaa 120
cactattcag tctcctttcc tgcctcaatt ttcttcttgg ctccctagcac catctaaact 180
ggaacatgta tatgtgacat atttggctag attatttcac ccattagcat gtaaaactcca 240
cgaaggcttt tattttactg cagtatttcc tgcacctaga acagtattgg tatatagcar 300
tcacttaaat atttgttgaa tgagtgatgt agagaagggt caaaaagcca ctggagaatg 360
tcatggcttg accggtttga attgtaatac tttaaataca agatcaatgg aaacattaat 420
aggaaagatc ttaacatcaa ttttcttcca ggagaattta aacataaaca catacaaata 480
gataagcaca tgccttagaa actctcccat tcccttctc aaacctcaac ccactctctc 540
taccaccctt ccttaaaaaa atgagagatt aaagaaaaag taaacacact gtgtccatg 599

```

```

<210> 72
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 72
ctaaaatcta tgcgtgaata ctataagaat ttaaaaaata tcaacctagg atttctatga 60
tacattctca aacagcgtat ttattactta ttacacaaa aaactgtcac ttcaacttag 120
ataaaattga gcacctcact ttttaaatat tgaatatcgg tttaaagatc tcaagttttt 180
atattcctct tttgttaaca atgtagaaaag gatatttttag attccactag caacttctca 240
cagaagatat tattaatgaa actgaagtat tgcattttat ttctaaaggt cagtttaatr 300
gacttgcaat ttcaaaagttt aaccgtacca tctgttttaa cttaaaaata tagttataaa 360
ttcttttttag caacatttgt gttttaatac cctgaagaat tattacaata aatccaaatt 420
aatattctgg tccctaattia cagaagagtg aatcaataaa ttagattacc cgaaatgaga 480
ctttggtagc ttcttagcag atatttagtg agcaccatt atgcacaagt attgatttgt 540
tgctgaagat taaaaattaa atcagtcctt ttttaagagg ctcacagatt agtaagaac 599

```

```

<210> 73
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 73
tccttccatc taaaaacgca ggaaaccacg actggagaag ttatatgatt ggctaaccac 60
tgaatgacgc aacataaccc acgccactg agaatcgcc tttccagac tggctcagat 120
tccgctttcc gattggtccc tacagcaaga gggcaaggac aattgcttaa gttgacctct 180
gggtccggaa tcgcgggcaa agatggcgcc gccaggtgt tggaggcctt tgcacgcgg 240
tccgaggctt tcattgcaca ccgcggtcaa tgcgcccgc acggctacag aaacgacctb 300
ccaagacgtc gcggcgaccc ccgtcgcgcg gtacccgccg attgtggcct ccatgacagc 360
cgacagcaaa gctgcacggc tgcggcggtt cgagcgctgg caggcgacgg tgcacgctgc 420
ggagtcggtt gacgagaagc tgcgaatcct caccaagatg cagtttatga agtacatggt 480
ttacccgcag accttcgcgc tgaatgccga ccgctgttac cagtacttca ccaagaccgt 540
gttcctgtcg ggtctgcgcg cgcgccacgc ggagcccgag cccgagcccc aaccggaac 599

```

```

<210> 74
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 74
gaaccagggc ctagcacata aatactgagt aaacgttagg tatcttagtt aatacttcat 60
ttaatcttca caattctaca acaaagaact actaccgtaa aacgcgaaaa attaaagcaa 120
aaagtactta aagaaaaaga aaagacatac taatttttaa attaaggtaa aaagaagtta 180
ctactcagcc atgtgacaca tggtcacaca gctttgtggt ggaacagcca acaggaaacc 240
tggcccgcgc cactctctta agtggcggtt ctcttcacac cactgctctt tccatttggs 300
tgaacactca caaagtagaa tccaggactg gaatcctgga gagctcaggc tttcagagtt 360
gaagagctgg taggtgttag cgcagccaca cacacctagt ctctagattc ctaacgcagt 420
gactgttaca aaaccaggcc accccagata ggaacgaaag gactaggaaa acatgaacga 480
agcagagaga aagaaatgac gaggggtaaa tctgcggcag agtaacccag tacaatcccc 540
atctctccct tccgccttgg ggcggaatcc aaggctcacc gagggcggca gcggccagg 599

```

```

<210> 75
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 75
tcagcagctt ccgtgtaact gttcaggggc gacatgaaaa gtaattaacg tataaataat 60
tttaaaaatt attgtttttg acgcattcat tattttatat cttctaccaa gtgtatgtct 120
taatatattt tgaagtaattg ttaggactgt agatgtgtgc tcaacctagc cttgttgtgt 180
gcatgttttt tcccttcccc agttgagaaa gaagtgggtc tgaggaaagc gtcattggact 240
tagactactc ctgatggatg gcctagaaaa cctgtttaac tttgtcaaga cccagggttcy 300
tctctataaa aatagagata atgaaaagta tacataacct tgggagttat tgtgaaaatt 360
gaattggatg ttcataaaat agccctattt ttattttatg tgaatgatat tcttgtaaatt 420
cttattttct tttattactc ctaatgagga atctcttttg ttactgttca ttgtaatgat 480
ggcacaagta gacaataaat gtttgaatgt tatattttaag tcataatagt taaattacca 540
cataaccagc actcttacct caatcatttc taagttatca tttgctaagt tagtactct 599

```

```

<210> 76
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

<400> 76  
 ttattacaac atgcataaac actggaaaga aatatattaag ttcattattt gaaattttac 60  
 ttgtttctac caaaaatagaa gtattttaact ttagaaaaata ggctttgttg acttattaga 120  
 tagaaaaatt agtgtttttt taaaagtaaa aacttttaga actggacttg agatagcaat 180  
 tggctttttt aagtgtccta tttgtgccat gcatgggttg aagataagga attcacaaat 240  
 tcataatgtc tgatgtctgc cctccctcat gcagcttatt tttttgcaat tttttcttcy 300  
 tttgttaatt cctaccaaat gtgaagaagt cttaagaagg ttttatacca gccctccaga 360  
 cctattttat cagccttttc tcagtcaact tggctcttagg gagtgacctg caaggaactt 420  
 tttgttgaaa agactaccac tagaatcaag aatgtcagca tttcatgaaa tgttgctact 480  
 tttttttttt ttttttactt agaaaagtag tgtaaaaatg atttttaaaa attaggagca 540  
 aagtgtgtaa ttatttcatt aaataagtta ttaaagtcct gaagtggctg tatcctctt 599

<210> 77  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 77  
 ttgtggatta aatattttata ttacatcaat ggctatccta tataatttct ttaaagggtta 60  
 tatccaggat ttggattagg ggattgttca ttcattcagt aaacagtaac tgctttttta 120  
 tatgctatac tctgttcaag atgcagtggt gagtgaaca gatcctgctt tcttagagct 180  
 tatattatag tgggggtgtg ggggtgtaaa agataataag catgtaatgt ttataactag 240  
 tggtaatact atggggaaaa tacttttagcc taaagagtag aatgattttat aggggggcar 300  
 gtataaatga ggtatggaga agaattctatt tttaaaaagt cattcaggag aggtccctaa 360  
 aaatgactta ctctaagacc tgaatggcga ggagctgcct atgcacaaat ctgggtaaaag 420  
 acacttccag gcaaaaaggat cagcaagtaa aagtccctga ggtgggaaca ggctgaaat 480  
 atttaggaac aacatgaagg gtaatgaaga gtgggacaag gagaatgatg tagaaggaga 540  
 cagtgaagc cagaggctat atcttccagg actattagag ctcatgtgtg ggcatttgg 599

<210> 78  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 78  
 atttggattt tattctaaaa cctgaagtaa tgtaatatga agtagattaa cactatgtga 60  
 atatccaaaga ggaattttac tacatatattg attactagge tcatcttttt ttaacataa 120  
 tatgtatttt aaccttatac tcaaaattga cttagattta tataatagaa ttgaatagag 180  
 gaagtgggag taggagtaga tggaaattaga agtaactttc ttgaagatgg 240  
 tagaatggca ctgtttactt ttgaaagata aagtacttct ttttacaata aaataaattm 300  
 catatgtcaa cagtattact catttgctat ctccattaaa gatgacataa aatacgtgtg 360  
 gagaaataaaa gttactactt ggccttggtta attgggtaat gacatagtag cagatgtaga 420  
 aagcatctgt gtatataaag cttgtctgct ttagatgaag taaataagac tgatgtgtt 480  
 gaaaaagatt aatcatgaga ttgaggatac tagaagggag gaaaatatta tttgtgcaga 540  
 aataaataat agggtttagaa tagagatgat aaggaaactt tgaggtcttc agggatttt 599

<210> 79  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 79  
 gtgtaattgg aaatggactt tttctttcca attatatact tctttatagt ttttaaaagt 60  
 ggcttttata aggtgatact gatagctata tttttatctt gtaaaagacc aatttaagtt 120  
 gttcattaga gccaaataatt tgtcagctga ttctcatgag gtgtatataa ccaatctgat 180  
 ttgcgttctt ctgaaactgc ttatcaaata gatggccatt agccctaaa tggcaaaatc 240  
 cactggacag ttttctgtat tgtactcagt aagggtctgac atattttgca tgtttgacct 300  
 tcctttcatt tttaaaatag tttttttatt gccttcagt aaacatgctc ttggttttcc 360  
 tcttatctca tttgtctgtt tgtcatattt ctggttgctg ttcttctctt cacttttctt 420  
 caaatattgg tgtacttttt tttcttttct agactccatt tttgtttaac cacactctcc 480  
 ctatagatgt ttatcaaatt ccatggattt aaatatattt gtaagcacat tcaaaattag 540  
 tttgatttca accttgtgtt ttgtatctga atgataagca tcagcattat aactaaaca 599

<210> 80  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 80
ttattgcctt cagtgaaca tgctcttggt ttccctccta tctcatttgc tgttctgtca 60
tatttctggt tgctgttctt cctctcactt ttcttcaaatt attggtgtac ttttttttct 120
tttctagact ccatttttgt ttaaccacac tctccctaga tgattttatc aaattccatg 180
gatttaataa tatttgttaag cacattcaaa attagtttga tttcaacctt gtgttttgta 240
tctgaatgat aagcatcagc attataacta aacagactgt gtggttaaga ttatggacar 300
ttttccctc tagttatcta attttcataa ttacccccag aacgtgagaa cattattttt 360
atgatcagaa agtattttta gaaactagtt gagggtgact taatatggaa ccatcaacat 420
gtatcaaatt ccacttaatt ataagcaaat tcattatgaa attatattta aaaaggcatt 480
tcatgattac atttgttatt taagaaaatg ttatttaaag aaattttacat aagtttcatt 540
atacatgtat tttagcttac tcattctgga aatggaaaac ttagatacta ggcaagaag 599

```

```

<210> 81
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 81
caggggctgg aattaacctg ctctgagtc ctttagatgt gcatactctc tccgatttgc 60
cacagttccc accaattctt atttctctc tctttacttg gccacatca ttgggcctat 120
ctcattaatt tctattaaat attttattac tgaggccatt agtttatgac ccttgaggcc 180
aagacagctg ttaagaactt gcattactgg tggcaaaatt atacctttac gattacttac 240
taggttttag aaatctcact tttctaaca gaggtattat ggtaatcata agttcaaaak 300
aattaaagtt catttgagat aattaaatca aaacctctag tctgggttgg aggggtataa 360
agttatctgg cgaaatatat gaacttctgt taccttcctc ttctgctaaa tgaatggtaa 420
aatgaatcct gatttgttta ggcagtttac ttatgaagtt gggagaattt ttttttttct 480
ttaaaggact gagtctggct ctgttgctta ggctcaagta ctgtgattct tggctcactg 540
cagccctcac ctcttgagatt caagcagttc tcctgectca gcctcccgag tagctggga 599

```

```

<210> 82
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 82
tgctctggag gggggatttg ttagccaaga agaggctgaa aacatgagta gtgtactttg 60
ggagactaga aggacgaacg ttaaaagtat acgacctcca aggttgtgac tctggtagaa 120
ttctttggtt agagatcctg aaggacagca tcctagggat aatggtgaaa cagaagtaga 180
ccattcacat agagtgtagt ttagcattaa atcatcaagg tggattagta aattgtgaga 240
ttttggaagt ggactaaggt gaccttaggt ttctaagcc cctaggaacc tgaaagatas 300
aaacctggag gaagaatatt ttcttaggcc tcaaatattt tgggtacttt ttcaaataca 360
gtatctccac ataccttggg tacaggagga gaaaggcgga atgaaaactg gcagaaacag 420
tagaccctaa ggggcaccaa ataattgcat tgtgaggtag actttaagta tgtttactgt 480
attcaaggag ataaaagatg gaaaatttcc atatagaatt ggaaactata aaaaagtcac 540
tgcagatttg ttaaaaaaaa aaaaaagcca aatataaatt tgaaaacttg aaaaaccaa 599

```

```

<210> 83
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 83
agttccttgt cccatggacc tctcctttag gacagcttac aacctggcag cttgccagag 60
ggaacctata gagcccatag agtgagtctg ctaacaagac aactgaagag agaaataacc 120
aaactgaaaa tgagaaaaaa atatttagaa ttaattgtctt tgtaaaacttt gactctatta 180
ctctgccatc accagtaagg gggaaattgaa atatacccat gctgggaaac aatggaagta 240
gtgtggagaa aagtatttaag gatattttt aattgaaagt aggagcttag aaataaggay 300
agtattaggg aagaatggat tattaaacta gatatttagg aatcctcttc atacttattc 360
aggacaccag tgggtaccca atctgtactg gttttactga tctttgtgca atttgcctgt 420
cagcagataf tttcaatgct gattggtaat atgtcagtgg ataaccagt9 gaaatgcattg 480
tctattaatt actattgcac ataattattt tcttgttttt atattttgca caggattttc 540
aagggtgctg tatatttctg agcactgtaa agttttcttt gagaaataag tgtttattt 599

```

```

<210> 84
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 84
tggtatatatt ctgagcactg taaagttttc ttgagaaat aagtgtttat ttttaaattg 60
cgttgcttca tgggagggta acattttgtaa atatacttca aattagtgtt gttccctctg 120
ctttcttttt cctgactcag aaacagagtg ctttgactgc tctatgttgg ggccatgttt 180
tccgcagact tgaacccaag ccaggccctt gaatgttccc aggcacggat aaactgtttt 240
agactggctg aaacaccaa acatcaaacg tgttgctaaa catgtaaata ctagcccccaw 300
ccctgaaccc aatttcctta gcccacatat aaactccata tccgattccc catatctagg 360
ttagaacgtc tcttttctcc ctgtcaatca tgaggactaa tgcagcacac aatgtataca 420
gtactaataa aggcctttgga cttaccactt cttcttttga aatcccaact ggtcgcactt 480
taggttggtt tggggcagtc ccttggtgga actctcctgc tattctgtct ggttttgggc 540
cttactgcag ttgtggtttt ggttggttgg aacaagcata tatttcaata aatacgttt 599

```

```

<210> 85
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 85
ccagttgaaa ctggactttc agatatagca atgggttttt tctaaagaaa tcctgtcaac 60
attaaagagg ttttctccat tgtaactaaa ctgaacaaag acagaaagct tatgggacaa 120
actaaaactg gctctcgacc cgcagttgtg tcatgttgtt ttttggacat taaaaaacg 180
tattttattga aatatatgct tgttccaacc acccaaaacc acaactgcag taaggcccaa 240
aaccagacag aatagcagga gagtccac aagggaactgc cccaaaccaa cctaagatgy 300
gaccagttgg gatttcaaag aaggaagtgg taagtccaaa gcctttatta gtactgtata 360
cattgtgtgc tgcattagtc ctcatgattg acaggggagaa aagagacgtt ctaacctaga 420
tatggggaaat cggatatgga gtttataagg gggccttaagg aattgggttc aggggtgggg 480
ctagtattta catgttttagc aacacgtttg atgttttggg gtttcagcca gtctaaacaa 540
gtttatccgt gcctgggaac attcaagggc ctggcctggg ttcaagtctg cggaaaaca 599

```

```

<210> 86
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 86
atgagaacgt tgagttactt atcactgact acttaagggg acatttgcct atttatttac 60
aatgctttgc agaagtatcc agtaacattt atgaatttat ttgtatatat caaatattat 120
cttatgttct aatgaatttt atccatttca ggtagagaat ggattattct gaaaactaga 180
ttttcatata attttgtttt tagtttcatt ttcattttta aaatataaga tttttgttat 240
tgctataaaa tacatgatca ttacaaaaaa tctgaaaaac agtaggggaag ataatctcay 300
gctgttaacg ttttgggtata tcttttatct atagattttt gttgatattt tgtttttcag 360
gtcatactat agataaagggt ttttacattt gtatttcata atcacttttc ctcatataac 420
atttcagtat tccataagta gtctttgggg gtatttttga gataaattgaa tataaaatta 480
ttgtaaaatt aaacactaac aaatacataa acatgaaatt ttcatcagtt cacactcatt 540
acagggagaa aaggaatcac aacttttttc tattattaaa aaaacccaag catgataat 599

```

```

<210> 87
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 87
gtcattttaa tttcaaaaca actctccaaa ggaagtgtca ctctccttgt ttgatttctt 60
gcttcccaaa tgggaagggtc tttgtattaa tagtatctgt caaatttcat acaatactta 120
aatatgttct tgatacgtac ttcaatataa ccaacagaat gaggcagtat tcgataaagt 180
aaaaaataag atgaatattt ctagtgtatt ataagttact tgaggaaatc atgctgttta 240
ttcttttctt ttttaggtat tctttgtgaa ttgtctattt gtgtgtgaa atactgtttk 300
cgataatgaa taaccatag aaatggataa ttgtatgaaa attcatttgt aattcaatag 360
attgccaggg attttaggtt gggtatgaag gtttgttttt ttttttttt tcttttggag 420
agtggggaga ttggcataca gtttcaaat gtttatgtgg aagttggaag tgtgactaag 480
ctcgaagaaa ggaagagagg gacaaagaaa gggaggagg acccctaagt gggaacctac 540
caggacattc aaagcaagag cagtaagttc tgaatgttct gggacaacct ggtgtatat 599

```

```

<210> 88
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 88
agggtttgttt tttttttttt tttctttttg agagtgggga gatttggcata cagttttcaaa 60
ttgttttatgt ggaagtttga agtgtgacta agctcgaaga aaggaagaga gggacaaaga 120
aagggaggag gtacccctaa gtgggaacct accaggacat tcaaagcaag agcagtaagt 180
tctgaatgtt ctgggacaac ctgggtgata tgcattggata tgggctgttg aggctgagca 240
ttttaatgat aacttaggga aacgaggcat ggccatggtg taaaactctc aaatcccaas 300
ccctaatacca accttaaaat ccgagtcctt taaagggctg ttttaacat gaaaggacca 360
taagaaaggc aattcacaga aaatgaagcc atgtggccaa gaaatataag aaaaacagta 420
aaagccctta atctcaatag caatagagtg gatgcaaatg aatataatga gttgccatgt 480
cgttcttact ggatttggaa agaaattaga atgtctaaat aacatgtatc atccaggatg 540
tggggaaatg ggagctcttg taccttgcag gcaggcattt aaattggtgc aaccgcttt 599

```

```

<210> 89
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 89
atgtatcatc caggatgttg ggaaatggga gctcttgat cctgcaggca ggcatttaaa 60
ttggtgcaac cgcttttgat tgctgctttg tagtatcttg tgcaactgaa gatgaacatg 120
ccctgtgaca cagcaaccgc acttcttagt caatacccta attatattct tactgtggtt 180
cacaagaagg tatgtaagag gtcattgcct gagcactgtt tagaatagg gcaaacctga 240
aatcctctaa atgtctgtca atgaaggaa agataaattg taatatgttc atataaaatr 300
ctgcataaat aagtgaatt tataaatata ctaacgaatg aatcttgaaa acagagtgtg 360
gagataaaag caagctgttg aagaacatg tcagtatcct ctactttatg taagttaaaa 420
actccaaaga acattatcta tatttgtaat gccatagaca tgtgtggtta aatataaaaa 480
tattaactaa aagttctata cgcttcagga tattgttagt ataataaggc aggaagtgga 540
tagcattggg gtgagacagt ggtttggtg ttatgtttg ttactttagt tatgttagt 599

```

```

<210> 90
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 90
gagctcttgt accctgcagg caggcattta aattggtgca accgcttttg attgctgctt 60
tgtagtatct ggtgcaactg aagatgaaca tgccctgtga cacagcaacc gcacttctag 120
gtcaataccc taattatatt ctactgttg ttcaacaaga ggtatgtaag aggtcattgc 180
ctgagcactg tttagaatag gggcaaacct gaaatcctct aaatgtctgt caatgaagga 240
atagataaat tgtaatatgt tcatataaaa tgctgcataa ataagtgaat tttataaaatr 300
tactaacgaa tgaatcttga aaacagagtt gggagataaa agcaagctgt tgaagaacat 360
ggtcagtatc ctctcactta tgtaagttaa aaactccaaa gaacattatc tataattgta 420
atggcataga catgtgtggt aaaatataaa aatattaact aaaagtctta tacgcttcag 480
gatattgtta gtataataag gcagggaagt gatagcattg ggggtgagaca gtggtttggt 540
ggttatgttt ggttacttta gttatgttag taacattttt tttttaaaga aggatctggt 599

```

```

<210> 91
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 91
cagtatccct tcacttatgt aagttaaaaa ctccaaagaa cattatctat attggtaatg 60
gcatagacat gtgtggtaaa atataaaaat attaaactaa agttctatac gcttcaggat 120
attgttagta taataaggca ggaagtggat agcattgggg tgagacagtg gtttgggtgt 180
tatgtttggt tacttttagt atgttagtaa cttttttttt ttaaagaagg atctggaata 240
attatggtaa aataatagta ttgtctaaga ctatgatgatt ggtgtacttg atttcatccr 300
ctattttcta agtttggtat gaacgcctaa aatatatatg tatgtagtaa aattaatgta 360
aatttgtaca aataaaaaata aatggcatgt gatatatggc agaagctgtg tgtgtgtatg 420
aaaagcaaaag gcaggcaggg caagtttctg ggtagcataa acatggaaca atcctaggaa 480
tatgaaattg acctaaatat accagctttc tggagattcc acagctccag atgattgatg 540
atctaataca attttctagt tttattgata ataggagcaa gaagggttaa gtgactttc 599

```

```

<210> 92
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

<400> 92  
aatattaact aaaagttcta tacgcttcag gatattgtta gtataataag gcaggaagtg 60  
gatagcattg ggggtgagaca gtgggttggg gggtatgttt gggtacttta gttatgttag 120  
taacattttt tttttaaaga aggatcttga ataattatgg taaaataata gtatttgcta 180  
agactagatg attggtgtac tggatttcat ccgctatttt ctaagtttgt tatgaacgct 240  
taaaatatat atgtatgtag taaaattaat gtaaatgtgt acaataaaaa ataatggcm 300  
tgtgatatat ggcagaagct gtgtgtgtgt atgaaaagca aaggcaggca gggcaagttt 360  
ctgggtagca taaacatgga acaatcctag gaatatgaaa ttgacctaaa tataccagct 420  
ttctggagat tccacagtc cagatgattg atgatcta atcaattttct agttttattg 480  
ataataggag caagaagggt taagtgcatt tctccaagtt gcacatacat aagtggtaga 540  
gctcagtccta gaatccaagt gttctgagtc ctgtccagtg ttgttcttcc tacattgct 599

<210> 93  
<211> 599  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 93  
aataaaaata aatggcatgt gatatatggc agaagctgtg tgtgtgtatg aaaagcaaag 60  
gcaggcaggg caagtttctg ggtagcataa acatggaaca atcctaggaa tatgaaattg 120  
acctaataat accagctttc tggagattcc acagtcccag atgattgatg atctaataca 180  
attttctagt tttattgata ataggagcaa gaagggttaa gtgactttct ccaagttgca 240  
catacataag ttgtagagct cagtctagaa tccaagtgtt ctgagtcctg tccagtgfts 300  
ttcttctac atgtctgcaa atgagtcctt catgtatagc tcatgacttg cataaggtag 360  
ataattttgt gagctgttct ttacagattc cttttattt tatattctac gaggtctatc 420  
tatagcaaaa ggcattttaga agtgggtgta atattagcat gcccaaagta actctgagat 480  
gatattcattt acttccatat gggaattttc cagttagat caagcttgag attcaagtg 540  
aaattagctt tcaggaattt ttgcaatata aaatttatta tgtgttgacc tacttctgt 599

<210> 94  
<211> 599  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 94  
acatgtgtac ctgaacaata tttcagcctc tctcttcagc cagaatttgc tcctgagagg 60  
caaatccata tctccagaca tctctacctg aacatcccaa atatgtcat aatcaacatg 120  
ccccaaactg cattcatcag ctttttgctc ttttcaatat tcccaaacca aggggttgga 180  
ctactacttg catagtcttt caatctagac acctgggagt catTTTTTtac ttctattctt 240  
cccttcccat actcagtcag tcaccaagtc ttgcagattc ccaaaagatgt ttccaactcm 300  
ccattcattt cttcccttat caatatttaa cttatttcag atccccatca tggctcccc 360  
ggacaattcc aagggtcttc taagggttct tactcacagt ctcatcacc tctagtcagc 420  
cttcacaatg caatcagaaa gatccttggt gcatacaaac cttttccccc tgaatgaaat 480  
ccatgcttct aaccaagcca tgcaagactt cttgttttct ttctagccta aagtcctgtc 540  
attctttacc tcctatgatt tagcaatcgt gatggagttg actttcacta aatgcacca 599

<210> 95  
<211> 599  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

<400> 95  
gtttactttg tgtcaattgg aaagtgttat atttactcat tgaatcccag ttttggaag 60  
aagatatgat gggctgccat aatttctcag taggattggg aaaaataaca atgcataaat 120  
attcacattt tcttccactt cctatcctt gcttggctct gagcaattca ttgcattggg 180  
cattttacta gtcaggattt tgatataagt aggtatgaag tggcagagcc aacaaaaccc 240  
ccacaaaact atattactta tatgaagacc ggcaaatctt atgcttgggg ggaaaaagay 300  
ttggaaaaaa atgaggaaaa ggagaaatag aaaagactaa gagtggctcg aattttcata 360  
gaaagtgttg cagagggaga gacaatgaat gagaaagggg gagggggcaa attaaccaat 420  
aactaggtgc gagatcccag gcaggggccc ttactgtgat gattgactat gggaggtggg 480  
tgtgcacagc agatttttag gatattttgc agtgcacat gcactaatca ctgttggcat 540  
ttttgaagaa aatacagaaa aataagttga ttttccattt tggattgagt tcctcctgc 599

<210> 96  
<211> 599  
<212> DNA  
<213> Homo sapiens

```

<400> 96
gtcttgtgcc tttgcacact tttttacatg cacgtaacca aggatggcct caagatcatg 60
gccaattat taatcgagaa aaagggatac ataaagtaag agcatgatgg tgcttatcct 120
agtggagact tctcccttgg ttgccatagt cattgactaa gcacttcgtg ggaataaatg 180
ttccaatagc agagacttcc accatttagc gaaccatcag ctcatattta tttcactgca 240
tatttcactc gattacttga aaagacatat ttttagagat aaactacact gggacagatm 300
tcataacacc gtagtttttt ttgctaattc acataatatta tttctggcct ttccagatat 360
aaaatagaat aattatggca aggataattg ccacaacttt aaagaaaagg aaacccgaat 420
ttaagaggga ttaataaatt tgcttgaggc tacataataa ggggaaccca aacccaaaag 480
ggacacaaac ccaaatgttt ccagttctga gcccatcatt ttttctaaaa cgttacataa 540
aatcctaaat atattttgat taaaaattat aaatgtatat tttgacaaaa tgtggtcca 599

```

```

<210> 97
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 97
tcactgcata tttcactcga ttacttgaaa agacatattt ttagagataa actacactgg 60
gacagatatc ataacaccgt agtttttttt gctaattcac atatatattt tctggccttt 120
ccagatataa aatagaataa ttatggcaag gataattgac acaactttta agaaaaggaa 180
accggaattt aagagggaatt aaataaattg cttagaggca cataataagg ggaacccaaa 240
cccaaaaggg acacaaaccc aaatgtttcc agttctgagc ccattcattt ttctaaaacr 300
ttacaataaa tcttaaatat attttgatta aaaattataa atgtatattt tgacaaaatg 360
tgggtccatca gaacagtgaag agaattgctg gcacagtagg caaatacgtt aattttttcc 420
aaatctgtat tgatacatca gtcaaatgca ttaggagagc aaagcagcct ataattgtta 480
acacagccag tgtggaagaa ctacctaata atgctgggaa aattattatt ttactaggaa 540
acatactctt caccctcatt tgtctttgga gacatagcac aagaattttg cctgaggag 599

```

```

<210> 98
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 98
taataagggg aacccaaacc caaaagggac acaaacccaa atgtttccag tctgagccc 60
atcatttttt ctaaaacggt acaataaatc ctaaatatat tttgattaaa aattataaat 120
gtatatcttg acaaaatgtg gtccatcaga acagtgaag aatgctgtgc acagtaggca 180
aatacgttaa ttttttccaa atctgtattg atacatcagt caaatgcatg taggagacaa 240
agcagcctat aatgtttaac acagccagtg tggaaagact acctaaaaat gctgggaaaw 300
ttattatttt actaggaaac atactcttca cctccatttg tctttggaga catagcacaa 360
gaaatttgcc tgaggagcaa ttttgagaag caaaagatgc agacaaattt taagggaagcc 420
acaagaggct aggggaagaa aatgccaag gaaatgtcaa taaaacaaat gtattttaac 480
tctgaatggt tatttaaatg gaacttttct tctactttga agcttaataa cagttttattg 540
tttaaaaaaa tctatcttga ttatgcataa tgacagggta tatacttttg ttcaatttc 599

```

```

<210> 99
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 99
tcttaacggt tctccatata ggaaaaatgt cttttgagga agtagcaatt tgagctggga 60
cctgaatgca aaaagtagat ggattcattt ccagctgaga aaagaacata aggaaggca 120
tgaagtctta cctggcacag cagagaattt tgtggataat ttttaaacat tgtcaatc 180
tggttcccca aagggaagg atacaataaa gatattaaaa atagaatggg aatgtggatt 240
ttaaaggat ttgtgacaat catagctaac aatggcttcc ttgaaaaaat tgagtaatat 300
tgcagtttac ttaataatac attacctcat ttaatccaca tagatgcaat gaagtgtgtg 360
ctataattag cacaatttta tagtgaagga aactaatatt tagagagttg gaaatttgaa 420
tactgatctt tcttcttcca gagcactagc ttttacatta aattgcttgg acaagccatg 480
acaccatctg gcacccctgg aatccaagtc ctatttctca cattgcttcc acaagaaaat 540
aggttataac ttccaaaaaa ttaactttca aataaacttc taaaacacaa cctatttaa 599

```

```

<210> 100
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 100
tgccgtgtaa ggaaatgaat attttggagg ttatggcagt aaagtaagca aaattctaca 60
aggttctgtt gtacgtttat gatataggga aagaaaaaga tcgcaaagat gttaaggagg 120
gtgaattaat tggctgtaag agacaaggaa gatggagcta tgctttcaga ttaattttag 180
gtactacata aataaagggt acattcgctg agataaggat atagcaaaaag agccatgtta 240
ttgtgaaaaac aaaaggagag gggagatatt gtatgtgtgt aatatataaa attctaacay 300
gttgagtttg agctgtctga tggaaagttaa gataattaagg gacatttgga tattaatata 360
tgtatctgag tattcaggac agagatatgg ttggcaattt gaattgggca cctttggttc 420
atacagagat agcactagaa atcataggaa gaaaggaaac aaaccaaaaga tcatcaagcg 480
tgaagagaca tgaaggacaa gaactacatc tgaagatgta cgatcaaat gatgttcaca 540
gaaacatgtg cagccacatg tgtgaggggg tggctggctt agcaatcatg aaaggaaga 599

```

```

<210> 101
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 101
ccaattaatt caccctcctt aacatctttt cgatcttttt ctttccctat atcataaacg 60
tacaacagaa cctttagtaa ttttgcttac ttacttgcca taacctccaa aatattcatt 120
tccttacagc gcagctcttt tccaatttat ttcatatctc tactcatcca cagtggctct 180
tctaacacac aaaccttgga ttctaaattt agctaacatt cctctgattc agtaagtctc 240
ttgagtttac cacatttgat tcaactttgt atctctaatt tctagatgaa tacaggatam 300
gaggaagact tactaattca ttctcttatt cattcattct ctttctattg aacaccttct 360
gtgatccagg aaccatgacc tatacggggt atcagatgta aataacacag atgaagcccc 420
tgttttgtga aaagatcatg tgatatgaca gaaagtaaac agaagtggct attttacata 480
gttttatcat agaaggatcc tcttttgaca aaacattggg gttggactct taaggggtggg 540
aaggattcag tcttgaaaaa caaaaaggag acagtgtatc tggagcatgg tgggctaga 599

```

```

<210> 102
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 102
aaaagtcaca tcttacatgg tggcaggaaa gagagcttgt gcagggaaac tcccatttat 60
aaaaccatca gatctcctga aacttattcg ctacatcaag aacactattg ggaaactgcc 120
caaatgattc cattgtctcc cactggggcc ctcccatgac atgtggggat tatgggaact 180
acaatttaag atgagatttg ggtggggaca cagccaaacc atatcaacat ctaaggcatg 240
tcttactggg caaaagactt ctgtcagcac tgggtctctg gtagtattag aattgctagr 300
cttgggcagc ggaatagaact actatgatag gtgagagatc caagactgat ttgagcagta 360
gcaaaaaaga agagggatgg gcattgcagg ttgttgagga ggatcagcct gttttgtaaa 420
tgcagcaggt gattcaacca aaagtcactg aatacttgat accatctaaa gatttcacta 480
aatgatgggc catagttttt gacaagttag caaggcacag agaaaaggaa ttaagaaca 540
ggtattaata gagtaaaaat cacaaggact gacgttcagc cttaaggcgc ctgcataca 599

```

```

<210> 103
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 103
ctagctagat tgtgtttgct tattgtgttt actggtttat ctttttatta tgtatgtcat 60
tttgttttat gtttttactt tattctttct ttccaaggat tactgttaga cgtatgctag 120
aactttctaa ggtattgttt ttgacttggt tttaagatt tctattttat ctttttgccc 180
tatattctag atgatttttt tctatatcat ctttgagttt actaattttt tcttcacaat 240
acttcagatt ggagtttgtc tcatacttat gttctcaatt tcagtgaatt aattttatcr 300
tttcttagga ttccagttt gttcttttaa ttatccatt cttgaatcat tacttaaaat 360
tgattttata atttattgtt ctgttttaaa gaatgctttc ttccaatttt gctctgtaag 420
aatgttaaac atactttatt taaaaataaa aatgttttca cgttgcataat ttttatctta 480
tttgagataa attagtcagc tttttattta tttatttatt ttacagggga ggattgcact 540
ctgttgccca actggagcac agtggcacag tcatagctca ctacagcact gaactgctg 599

```

```

<210> 104
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 104
agtttctgctg tgttactgtg ctagagatga tcatcttatt ctatttctca gttattttatt 60
tttttcatTTT ttTaccattg cattttccat ttactgtgag ttagaagaaa cagatctcaa 120
aacacagagg tatataatgc gatattgtct acagcagcac tgtccaatat gcaatccatt 180
agacacatgt ggcaatttaa attaaaatta ttcaaaatta aataatattg aaaatttagg 240
ttcttagtct tatttagtcac atttaagttc tcaatagcca gttagggttg ttagctaccr 300
ttcagaataa tgcagatata taacactttt atcttcatag acagtctctt tgggtagctc 360
tagttcatgg tatgaaacta aatactgaaa agataaaaaa agagtctgca ggtatttaac 420
cttttgtgag gctatttagaa gccctgaagc tcactgaatt aatacatata gttcctattt 480
ctgtgggagc ggtgggtgata tcgcttactc atctgacaaa gggctaatat ccagaatcta 540
caatgaactc aaacagattt acaagaaaaa aacaaacaac cccatcaaaa agcgggtga 599

```

```

<210> 105
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 105
acatatgttt atagtggcac tattcacgat agcaaagact tggaaaccaag ccaaatgtcc 60
aacaatgata gactggatta agaaaatgtg gcacatatat accatggaat actatgcagc 120
cataaaaaat gatgagttcc tgtcctttgt agggacatgg atgaagctgg aaaccatcat 180
tctcagcaaa ctatcgcaag gacaaaaaac caaacactgc atgttctcac tcataggttg 240
gaactgaaca atgagaacac acggacacag gaaggggaac atcacacacc gggtcctgty 300
gtagagtggg ggaagggggg agggatagca ttagggcata tacctaattg taaatgatga 360
gttgatgggt gcagcacacc aacattgcat gtgtatacat atgtaacaaa cctgcatgtt 420
gtgcacatgc accctaaaac ttaaagtata taaaaaaaag aaagaaaaaa gaaaaagaaa 480
aaaattaata catataacaa gatatacaca gactatgtaa taattggatt gtgaatctat 540
acgttttctt ttcaacatgt ctgtagtagc gtactatgaa ttttcccttg aaatataat 599

```

```

<210> 106
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 106
aggggaacat cacacaccgg gtcctgtcgt agagtggggg aagggggggg ggatagcatt 60
agggcatata cctaattgtt aatgatgagt tgatgggtgc agcacaccaa cattgcatgt 120
gtatacatat gtaacaaacc tgcattgtgt gcacatgcac cctaaaactt aaagtatata 180
aaaaaaagaa agaaaaaaga aaaaagaaaa aattaatata tataacaaga tatcacaga 240
ctatgtaata attggattgt gaattctatac gttttctttt caacatgtct gtatgtagcgk 300
actatgaatt ttccccgtaa atataatctt atagttttgc agccagaaca tctgggtgca 360
aattctatcc ctccccctca ctaacaattt catcactggc tagacaccta acttctctga 420
acttcactg tctcatttga aaattaggtt aagagccgtt ttgccaactt tgtgtgatcc 480
ttgaaacgta gtatgttcta ttaaagtgtt tttctcgatt aattaaaagt gttccttttt 540
gtatttaaaa cttttttttt tttagagcgg agtttcgctc tttgttgccc aggctagag 599

```

```

<210> 107
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 107
gaaaaaagaa aaagaaaaaa attaatacat ataacaagat atacacagac tatgtaataa 60
ttggattgtg aatctatagc ttttcttttc aacatgtctg tagtagcgta ctatgaattt 120
tcccctgaaa tataatctta tagtttttgc gccagaacat ctgggtgcaa attctatccc 180
ttccccctac taacaatttc atcactggct agacacctaa cttctctgaa cttccactgt 240
ctcatttgaa aattaggata agagccgttt tgccaacttt gtgtgatcct tgaaacgtar 300
tatgttctat taaagtgtt ttctcgatta attaaaagtg ttcttttttg tatttaaaac 360
tttttttttt ttgagacgga gtttcgctct ttgttgccca ggctagagtg caatggcgca 420
atctttggctc actgcaacct ccgcctctca ggttcaagtg attctcctgc cttagcctcc 480
tgagttagccg agattacaga catgtgccac cacgcccggc taattttgta ttttttagtg 540
agatgggggt tctctatgtt ggtcaggcta gtcttgaact cctgttctcc ggtgatcct 599

```

```

<210> 108
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 108
taattctatt tgaatattgg gaatattcat gtttagctat ttaatatagag acttaatttt 60
gagtaaatga gaaaagtgtg ataacttcat tccaaaacag gtatgcctat ggataacctg 120
gttcttttggg cttagagggt ctaatgaagg taatggtggt gataatgatg gcattccact 180
gcagaatctc ccaattgtag gcttagtgga tgaggatat gtatttccaa ccctcagcct 240
aatcaattta aacctatagt ttttttttt cacagtgttt agcaccatc acacaataas 300
taattcattt ttattagaca tagtaagcca aactatgaag ctgaaaagctg aagccatcaa 360
aaggatttgg ctctaatagt tgtattgtc tttataaatg taagattttg tcagtctttt 420
tttttttttg gtaaaacagc ttaacataaa catttttatc aagacattta cattttaaaa 480
taataaattt gtttaacatt gtgctctatg tcaccataac aaaatatcta tattcattcc 540
tgaatcattt tatttactta ctgaaaaga gaatctctaa ttgtgtaata aaatgctaa 599

```

```

<210> 109
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 109
agatcgccag aggttacttt gtcaattgta aagatccctt ttagagcttg cttgataaat 60
ggttattcag ccggagctta aaagttcaat cttgtgaata ttcttttcca tatttgtcag 120
agagcacttt tatgttgaaa tagaaaactg tctctttttc tggtaaaact tctacactca 180
gaaacaatat agagttaaatt tgctttttta tatgccagat cttaaaattt tgaagaagtc 240
tcaattggta gagtatcatt attatgccia attgcttggg tgttgataat gctgtttttk 300
ttgttggta gtttaatagtc gaaaagggtta agactcaagt aattattaga acaaaagtac 360
atatcttggg aagctttatt ggtttgtcaa ctgtttctat gcaaaacgga aattaaaggt 420
aagaataaaa tgtgcaagaa aaatgtgaat tcataaattg tgaagcatga ggtgaacaat 480
gcttgctttt taccaccaga ggtcttcaaa agacctataa tagctgcac tctgccagat 540
gaggaggaaa aaatctctag ctaagctgac agagattcct agcaagtaat ttgcttaag 599

```

```

<210> 110
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 110
gcaagaaaaa tgtgaattca taaattgtga agcatgaggt gaacaatgct tgctttttac 60
caccagaggt cttaaaaaa cctataatag ctgcatctct gccagatgag gaggaaaaaa 120
tctctagcta agctgacaga gattcttagc aagtaatttg cttaagagct taagtaactt 180
tagtatgaat gttctatagt cttaatacta aacatttctg ctgatagat ttcagggaat 240
gaaaacaaac aaaaacccca aaacaatgca gaaccaacct tcaaaatgca gaacagttay 300
aatgtatcat tttaacattt attttaattt attacctaatt tattttagtt tatattggga 360
agcttctgat gctaattata atgattttaa aaacataaat attacataga agtggaatc 420
cactatcatt tacataaatt taatgaatat actctgtatg tagattataa acatattgtg 480
tgtatgtatg aaatatccta attttgctgt taaattttaa gcttaggaga caatgtgggc 540
taattccttt gacttatcct aaactatgat gaagcaaaga cagccaaaga ttttctatc 599

```

```

<210> 111
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 111
tggaatccca ctatcattta cataaattta atgaatatac tctgtatgta gattataaac 60
atattgtgtg tatgtatgaa atatcctaata ttgtctgtta aatttaaagc ttaggagaca 120
atgtgggcta attcctttga cttatcctaa actatgatga agcaaaagaca gccaaagatt 180
ttctatcaac ttggatgaac agtttcccggt ttggacttaa aaaaacaata aaaggacttt 240
agatgaactg atactagaac ctataataat atgcataata atttgagtag taacaatctk 300
atttcattag tattttgtat ttttatgtta cttacttaat tcaatactta tggagggcct 360
actatgtgtc tgctatttta ccaagtgtat gaatacataa aaattgcaat cacacctgac 420
aaaattcagt ttactgcaag aaaaaagaca aaaaattgca attcaacttt ataaatacca 480
cattaggaata atggcaatca tatgggctgt gggaaaccag tgagttagtc cctaacttag 540
ggagaatcag aagatttcac caaagaactg acctagaagt gagatgtgta gagagacac 599

```

```

<210> 112
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 112
aaaggacatt agatgaactg atactagaac ctataataat atgcataata atttgagtag 60
taacaatctt atttcattag tattttgtat ttttatgtta ctactttaat tcaatactta 120
tggagggcct actatgtgtc tgctatttta ccaagtgatg gaatacataa aaattgcaat 180
cacacctgac aaaattcagt ttactgcaag aaaaaagaca aaaaattgca attcaacttt 240
ataaatacca cattaggaaa atggcaatca tatgggctgt gggaaccag tgagttagty 300
cctaacttag ggagaatcag aagatttcac caaagaactg acctaagaat gagatgctga 360
gagagacaca aggcattcat gcagtgggag aggggaatgt tccacggagg ggagagaata 420
ctagaaaatg ctgggaagtg gatggataaa tgtgcctcct agacctctaa cacaagctgc 480
tttgcttgc ctgtgtaaaa tgagttcagg aagtacatcc ttggctgttt tatattaaga 540
gagaggaaag ggctaattgt gaaatataga gtcagtatat gtaattctt tcttttct 599

```

```

<210> 113
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 113
aatagattct tttcatttgt ctcattgagtc tttgaaatga actatattag tgactgttag 60
ctgagttact ccaaacagaa aaaacaattc agtaattcta tgcttttgat gtcaacttga 120
cataaagtta aaatgaaaga gattgttatt taagagaaga cttaagcaa gtttctttga 180
agtgcattat tatttgtaaa gaaaacttat tttagggtcaa ttggaagaaa ccacattcct 240
ctgaacattc tctaattgta ctgcattgca tacctgcaaa tagtggtagt taggaaaaay 300
tggggagaaa agggagaaa ataaaaatgt ttcagaacaa catgttcatt tgattttaag 360
catatgcaga atatgcagaa aaatcttagc aaatattgta catgtccctt agatgatgcc 420
aagtttctgc tcctttttca taaccagaaa aacatttttt tctaaccag tgtataaata 480
tccagataag atatttcagt gcatgataga aaattatatt ttgtctgatt attcctagggt 540
ataaaatgtg taaactgttt atcaccatgt ttgagttctc acaaatctt ggcaatgtc 599

```

```

<210> 114
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 114
atgaaagaga ttgttattta agagaagact ttaagcaagt ttctttgaag tgcattttta 60
tttgtaaaga aaacttattt taggtcaatt ggaagaaacc acattcctct gaacattctc 120
taatgttact gcattgcata cctgcaaatg gtggtagtta ggaataattg ggggagaaaag 180
gagaaaaagat aaaaatgttt cagaacaaca tgttcatttg attttaagca tatgcagaat 240
atgcagaaaa atcttagcaa atattgtaca tgtcccttag atgatgcaa gtttctgcty 300
ctttttcata accgaaaaaa ctttttttc taaaccagtg tataaatatc cagataagat 360
atttcagtgc atgatagaaa atttatattt gtctgattat tcttaggtat aaaatgtgta 420
aactgtttat caccatgttt gagttctcac aaattcttgg caatgtccca agttctattt 480
gacaagtttc tgiattgaga actccaaggc tgccttgag atagatgtaa atctctttga 540
taatttcacg atttccacac aggttatgaa ataatttcta tggctcctgtt cacctatat 599

```

```

<210> 115
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 115
aaaggagaaa agataaaaat gtttcagaa aacatgttca tttgatttta agcatatgca 60
gaatatgcag aaaaatctta gcaaatattg tacatgtccc ttagatgatg ccaagtttct 120
gtccttttt cataaccaga aaaacatttt tttctaaacc agtgataaaa tatccagata 180
agatatattca gtgcattgata gaaaattata tttgtctgta ttattcctag gtataaaaatg 240
tgtaactgt ttatcaccat gtttgagttc tcacaaatc ttggcaatgt cccaagttcy 300
atttgacaag tttctgtatt gagaactcca aggcctgcct ggagatagat gtaaatctct 360
ttgataattt acagatttcc acacagggtt tgaaataatt tctatgttcc tgttcacctt 420
tattgcttac ctctttccct cctcaccatc tgtcaaaatc ctaccattca ttttgaactt 480
gtttcaagcc ctattatatt cgtgaagact gttttgatca tagagcctga caagatccct 540
cttctctctg ctctcccata gcattgatta ccaagtccac tcatgtgctc tgtattttt 599

```

```

<210> 116
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 116
attcatgggtg atagagagta gaatgatggt taccagaggc cagaaaggat agtgggaagg 60
cagcaataaa gaggggatgg ttagtgggta caaaaataga gttagagaga agaaataaaa 120
tctagtgttc agtagacaaa tagggcaact agacttaaca atttattgga tatttcaaaa 180
taactaaaag agtgggaattg gaatatctct accacaaaga agtaaatagg tgatatgtat 240
cccaattacc ctgatttgat ccttagcaat catatgcttg tgtcaaaaata acacatgtas 300
tccataaaca tgtactatta tgaaccata ataactctta aaaattaaag tcatggtgaa 360
atatattcct tctttggaac aaccacccaa atgtgagaaa aatcatgttt gcatctagaa 420
atgatggagg aatatccaga tcaatataca tatgtctcac aagcaaggaa ttaaaatcaa 480
tgtaagtata aatacctgta tgttctatga ttttatttta tttatttatt tttgagtaaa 540
aatggggaag gcagtaaaaa gaccttttta gtttatctct aaacttttca atactttta 599

```

```

<210> 117
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 117
ggattttctt ttaggggttga aactcagttc aacaggaaac agactgactg attcagaact 60
gcaagaaacc ttgaggcaaa aaaattcaac tccatgccat cattttactg atgcataaaa 120
agctgacatt cagtatagtt acacggttta tctagtctat gggagagaca caggctctct 180
aattctcagg gcggtggaat tctgtgaccc actgcatctt aatgagatgc tgaaatcaaa 240
cagttatgaa gttgattgac aatttttttt tgtaatttag tgaccagggt gatttgggaa 300
tgctcttact aattcatttt ttgaaatgct attattaata tggagaccat gaaaaattga 360
aaaatgccgt ttaatatagg agcacagata ctggtgtaca tcaatctggt ctccagttct 420
ccttaccagc ttcacgctgg ttcatcttga aacttgccat acacatcatg gctctacgac 480
ttagcccccct gtactccttt atctggaatc ttccacatc ttgactgcct ggaaaaaatc 540
ttactttatc tcccttttat gtgtcttagc cttaccacac ccttccctcg ctttggcag 599

```

```

<210> 118
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 118
tctaatttga gaacttctaa taagaaagcc agtgactagt ataaattata aatctttata 60
tcactataat ttggtagat ccaaggttta atatagtatt acatatatgg aacagatctg 120
tcataataaa aatgtaactg ctccatttta tagaatgaat tcacatgcaa acacttcata 180
aagctgtttt ctcttcacaa ctaagaaaga tggaaagcca aacgtcagct gtaggatatt 240
taattaaata gattatattt gttttcattg gtacgctccc aaaaattaaag cataattcaw 300
aacacattgg gcttttagag atattgtctt ctggtcccta catagagtta tataataccc 360
agctgtttgt tattaatcac agtttgtaat ggctcaagag tttattctgt actgcttaaa 420
acagcaaaaa tgcaatgatt tttgttagt ttgtttttta gagtgaacaa attttggata 480
tctgaaactg ataaatcagc attacaattc cttaatgggg agcttttgct ttcccaatgt 540
ctaaaaatcag tgaaacatct gtaaatatgc ttatataggc cttgacagac cccctttat 599

```

```

<210> 119
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 119
acataatcta taactaaaat gatgattagg tgggtatacat gagctccttc cttagagatt 60
tccaatgggt caggagacag gtgcagaagt atcccagaat ccaagattct ttatatggaa 120
tttctaaaag gtcgtctatt tttctttttt cttttctttt tttttttttt ttttgcatt 180
tcagatttta caaaaatgat ctgtcatttc agtagcccta gtggagacca cattgccaag 240
gaatggacct caatattatt ctctttatct ttgactgctt ttactcccag aacccaagty 300
cttgtgtatt tgtgcatttg tgcatagcta agttaagggt atcctatcct aaatgtgctg 360
attaatatat taaatatgat atttctttcc tcctttttta ttttttgaag gtgaagtatt 420
tctcaacaaa atcatcacct ttattcaggg gaaatgcata tactatagcc aattaaatgc 480
tactacagat gcaccatgaa attttcagtt catgtgaggc atagctacat tcctttagta 540
gacattctgc ccttcccaa gaaaacaagt ttctttgaat gcttctaaga cagaagagt 599

```

```

<210> 120
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 120
agggtggtata catgagctcc ttccttagag atttccaatg gtgcaggaga cagggtgcaga 60
agtatccccag aatccaagat tctttatatg gaattttctaa aagggtctgct atttttcttt 120
tttctttttct tttttttttt tttttttgcc atttcagcat ttacaaaaat gatctgtcat 180
ttcagtagcc ctagtggaga ccacattgcc aaggaatgga cctcaatatt attctcttta 240
tctttgcact gctttactcc cagaacccaa gtcttctgtg atttgtgcat ttgtgcatar 300
ctaagttaag gttatcctat cctaaatgtg ctgattaata tattaaatat gatatttctt 360
tcctcctttt ttattttttg aaggtgaagt atttctcaaa caaatcatca cttttattca 420
ggggaaatgc atatactata gccaatataa tgctactaca gatgcaccat gaaattttca 480
gttcatgtga ggcatagtca cattccttta gtagacattc tgcccttccc caagaaaaca 540
agtttctttg aatgcttcta agacagaaga gtaaaaacag atttgcacag ataactaaa 599

```

```

<210> 121
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 121
ttccttttagt agacattctg ccccttccca agaaaaacaag tttctttgaa tgcttctaag 60
acagaagagt aaaaacagat ttgcacagat aactaaaagt gtgtttccaa atgtccacag 120
cttaccaggt tatagtacct aggtcattca attcttttct tgtagctact tcttgactgg 180
gaagtggggt tttgtttttt gttttgtttt ttcattgtaga acataagatg ttacattgtt 240
ttactaaaaac atcgcataag tcaatgaaaa ctaattccac gggacaagt t cccaagggaam 300
agatccggag actctgagat ttctatgtag gtttgttggg aatggctctt gggaaacacct 360
aggaaaagtg atcgaggcaa tgttgagcag gagaagctga gctatgatgc agttgcagta 420
gtgtgtctcag acaatcctac aagaagtttt cttctctggga tggcccttca gagtttttat 480
gtcttgagggt aaggggccag gcttttacac tcctatactc accagtcatt tgatgcaagc 540
cacgcttggg ggggaccaga cagagtaact ttgagccact ctgtctctctg gctgaggcc 599

```

```

<210> 122
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 122
gctgtcaaca ctcccaacaa tggaaaaaaa agtccttaac tcctgaggag ggaatctgag 60
cagggcacta cagtgttcac tacaaggagg tgccttaact ttgtacagt agtcttgtaa 120
tgctaatagt gaacgataat taacttgggt gttacataga atactaaaac tttttaagta 180
aactatgtat tatcagtcac ggctaacatc tgaattattc tgtagcatgg ttgtctttat 240
cttttagaat ctaaaatgcc agcctctaact ttccagctga gaccctaggg aggttagagy 300
tcagattatc attagcttta atgagaataa ttgtatgga atcccatatg ttagtgaag 360
aatataaaca tctccacata ttgagctttg aatatccctt tgtttacttc agccttataa 420
tgaatacaaa attgttttgt ttacagagtt tttatcaaaa taacgttgaa gatttttcat 480
gttttgtttt attcctaata gactttcaaa tatattagta taagatcagt attttaaaat 540
gtttttatta atctaagtta aaaattatag gtaaggaaga gttacacttt ctattatgt 599

```

```

<210> 123
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 123
aaaacttttt aagtaaaacta tgtattatca gtcattggcta acatctgaat tattctgtag 60
catggttggtc tttatcttta gaaatctaaa atgccagcct ctaattttcca gctgagaccc 120
tagggaggtt agagctcaga ttatcattag cttaattgag aataatttgt atggaatccc 180
atatgttagt gaaagaatat aaacatctcc acatattgag ctttgaatat ccccttggtt 240
acttcagcct ttaaatgaat acaaaattgt tttgtttaca gagtttttat caaaaataacr 300
ttgaagattt ttcattgtttt gttttattcc taatagactt tcaaatatat tagtataaga 360
tcagtatttt aaaaatgtttt tattaatcta agttaaaaat tataggtaag gaagagttac 420
actttctatt atgtaataca gctaaaaattc taagggtgaaa atggatgtat ttgaaagata 480
tattcagagt gaaaaagaag acagttaattg agtgatatat atcttgatgt ttattgacaa 540
agtgactgcc atggcaaaaa taaatccaga tgtttgagta taaaagaatg gcaaagtgg 599

```

```

<210> 124
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 124
tatgttagtg aaagaatata aacatctcca catattgagc tttgaatatc cctttgttta 60
cttcagccct taaatgaata caaaattgtt ttgtttacag agttttttatc aaaataacgt 120
tgaagatgtt tcatgttttg ttttattcct aatagacttt caaatatatt agtataagat 180
cagtatttta aaatgttttt attaatctaa gttaaaaatt ataggtaagg aagagttaca 240
ctttctatta tgtaatacac ctaaaattct aagggtgaaa tggatgtatt ttgaagataw 300
attcagagtg aaaaagaaga cagtaattga gtgatataca tcttgatgtt tattgacaaa 360
gtgactgcca tggcaaaaat aaatccagat gtttgagtat aaaagaatgg caaagtggta 420
taattaaatc aaacacatga aatttactag ttgaatgaac aggtcaattt gcatTTaaca 480
ctaagggatc gattgatatt tggaaatgag gtgtgtgaca gatggcatag tttttagtgc 540
ccatttcagt cagttaacaa gtaattgaca gatgtactca tgggtgctgaa cattatttta 599

```

```

<210> 125
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 125
atgataactt acatactaata caaaaaaagc aaataataact tttatcagaa atatatagaa 60
ttcagacaaa agaataattat aaatgaagac attaagtaag ctaaaaataa tgtattttccc 120
cagatgatat aatagctgtg aacttgtagt gcaacaaaa tgatcaatat atgaagtga 180
gtaggcataa cactaagaag aaactaaaaa acttataatg atagttgagt gtgttaaccc 240
atctcttttg gaaacagagt agcagacaag aatattatag gaagatgtgc acatgtaccc 300
caaagcttaa agtacaatta aaaaaaaaga atattatagg aagatgggtga aaaggaagag 360
gactaaaagt gagtgggtgt tggtaatatc aattggtaag cacattttta agaacagtct 420
aggaacattc atttgaaaagt gcacaagaag tatttcctaa taattctgct tctagatata 480
ccacttagaa aaatcactgc acgtctgtac aagaggatat gtccaaagat tcccacggaa 540
gcattgcctt tagtagcaaa aattggaac aacctaagtg ctatatgata gaatgctat 599

```

```

<210> 126
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 126
gtgaagagga ctggtttgga aaatctgtgt tcttaatcct gtcttccatc ccagagaaag 60
ggaggggggga tgattgaccc ttcttttcta aatctagggg gaaagtttca tgagggctgc 120
ttgcagagct tgatatatgt ttcttgtagt cgtggggcat tgtgaattgg tttctgattc 180
atgcctgtga aatttgagac aaaaagatca tggctggaag tttcgtgtga ctaggtgact 240
aagtctcttc caataagaaa taatgaatgc agatgtcttg ttctctttt ctctccttcy 300
tcctgtttct agttggccct ggaacagtgg cctccaggcc tgagataatc gaagcaactg 360
gagaagcttg aaggagtctg ggtccctgat cctgacaaaag ccgctatttc acccctaacc 420
tggctacatc tggatttttt ttctttggca tgagaaagga ataaacgatc ttactaattt 480
ttaaagttag tgttatttga ggtttagcag aagctaattc tctcatttaa tcatTTttct 540
tatccaatct tcacaatttg agaggtttga agatgaagaa tacgtttaca gctaatttaa 599

```

```

<210> 127
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 127
tttcattttt tgcacatcc cagattctgg tgatagctgg gcacaggaag actgtgattt 60
atttgtcgag gaggggtatg tgtttctaga tcatgagaaa ggcacacata gttctttttt 120
ctctttttgc ttctctcag tcccaccagc ccgactcctt ttctctaatt aggattccac 180
aagaaaagctg tttctggatt atcagaagggt ggatcacctt aataaacaca ggatctgcta 240
ctgggtatttg ttctctgtcc tgactgcac gaactcatgt ccaagggtcag aggatatccr 300
gagaactgtg aaggacaact atgaacgtgg ttctattaaa acctcaataa gacttgaac 360
acaagcaata atgcttgtaa tctcagttaa tgaaagaggg aaaaccttct tccccactta 420
aaagcaaaagc atagggattt tccatactgt ccctgaacca gtgagtttat tccctaactac 480
ttataacaca tatctgggg ctcatagcaa tatttgagga acagtttaca tgtggctata 540
gcctgcactg atagatgttg gaaatagcca atattattta aattatcttc ctaatgtgt 599

```

```

<210> 128
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 128
tggttaatta atactcatta gctaattgaca aatagagatc ctaggttaaa aaatatttca 60
ctgtctttca tatccattga tgaagcttct aggatataaa aaatgggtgag actaacaata 120
ctgacctcag gtaattgctt tcagtagaaa atgacttaat gcatgtgaac tctgcatccc 180
cagatattat tatttttcac ccacttaact tcctcaaacc tcaattgatg tctttctcta 240
gaagtaatta cagagctaaa gatgactgca gctaaatcac tgcccttggg acttgccatk 300
tatttataat aagagaatat tttttccctt agcagtggta ataagtatac actgaccagt 360
ctccattcta ttacttcatt taatagctaa gcaggacatt tttttaaaaa agttttaaaag 420
ccactttaaa attagaaaag ctttcaaatg gtgtatgaca tacactatac tgacaggcta 480
actgttatgc tttggagcac cactcagaat agctgtagtt ttattcctac agaaaaatgat 540
gtcaaagagg cccaaccttc gtgaatgtgg gctggtgtgg gaccttcttt taaaaatag 599

```

```

<210> 129
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 129
actgcttaat ttctttctta aggagcaatt tgagaatata gtgaaagctg tggaccttct 60
tagaaaaaatt ctgatgaatt gtatttttcc acagaactct tgtgggcca tctagaattc 120
tatgagggtt ctgtagactc agtatttaaga aactgtattc taaacatatt tgacgtcaaa 180
catttattga ataactaaa gccagagaat gtgctatttg tcaacttttg gcatgcattc 240
actatgaggg ttatattgct cccaaggga taacaaattt gtttttgaa ggtgaaaaaw 300
acttactatt ttaattgtata atgcacagaa atacacacgg tacattgact gataatatac 360
ctgtgggtatt aaaaattata gataaagcaa tttttaaaat gtctaaaatg cctccttata 420
gggcaattag gaaaaattga gaagagctgc tcaacagcaa tttgcgtttg tgggacttta 480
acatcaatag atcagggaat cttggagtgg aagaggatcc acatataaaa gagtttctctg 540
gatattatga ttatatatcc agtacctagt atgatgtttg ccggcctaata acacagaac 599

```

```

<210> 130
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 130
tatcttgaaa acaacttctg ccttgagtga taccattaga tattctgagt aacaccatta 60
aacatcttgg cagcagctct ttacaggcat ttttaaatat atcagttcat gtccattatt 120
gtgtacattt ttctacttta tattcattga tttatttgag ggcatgtgtt tggatttatg 180
cctactcttt ttccacagac cttccatttt attttaaatt ttcttaaat ttaattattt 240
aggagtatat aatagggtata tatacatatt catggagtac atgtgatgtt ctaatacagr 300
catacaaatg gtgataatca catcagggtg ctcagggtat ccacacttc aagcatttat 360
cattttttgt gtgttaggaa cacgcaaatt ctactcttaa agttatttat aaatatataa 420
taattattca ctgtaatcat cctgtcatgc tatcaaatat tagaacttat tcattctgtc 480
tgtgtatttg cgccatttaa ctaattccac tccctgcccc gttcctgacc tgcacttttt 540
ctcaactttt ggtaacccatc attctactct ctatctcaat gaggttcaatt attttaatg 599

```

```

<210> 131
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 131
gatagatcac aaaattcaga aatgtcttaa gcttgaataa tatatttagc actgtgattt 60
gcagtggtct aataaaaaatg ctgattatat acgtttcact gttcatggga aaatatagca 120
tgttctcaat gaatgtaatt tttttctaga catttaatta tgaacaaatt ttttacatga 180
agtgtttata gaagccctca ggtgatatta tagagacaat gtaggaacaa acatcatgac 240
agattttatt agagctaata attagtttta agaaaagtac ctactatgaa ttatttttgk 300
agagaaatag attttcatct tatattcaag tttcttcctt tttcctatat tgaataacac 360
agaaaattagt cccagggaag ttctaattat aaatgtcttt gttcattgat tttcgttttg 420
tacacttttt tttctctttt tttctgtaac aagggaagaca tcatctatgt ttttgaaatc 480
catggcccaa acacagagta ttgtgagggc cacattggga catgtatttc aatttctgca 540
aaaccaaaagc ctaaaatcct cacttacaga gaatctttgt gatattccatt catgataac 599

```

```

<210> 132
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 132
tatctgtcca gtttagagggga atcagttggt gatgtgcatg tcacacaatc acaaaaagtgt 60
cataatggaa aattcagaag tgacacagaa acttcagcaa tctgctcatc ttctgaaagt 120
ctattgcaca ttagctgaac aactgacaca ttcttacctg gtcttactga cattttcgca 180
ccctgaaggg taaaggaaga gattacagaa gctaattatt tcaacctaat ttggaccaat 240
gaggataatt tggttcatga agtgcaattg acagtagcct ttggaaaaat tgaccatcty 300
atthtagaat taggagcata atgggaagga ttttcattgg acggttactc tagattttaa 360
gaaggaagac ttcaaaaatt tcaggtataa aaaactcaga agaaagctca gaaaagtagc 420
aaactgctat tgatataact ctgacaatgt aaatctcaaa ttatattaat gaggaagaaa 480
agaaggatgg tagcagtaga aaatggcata actgtagaga gaactttatt gtgtgttcag 540
attataaaaa atgcatgcac ggaagataag aaggaagaca cataaccaga aggaagaca 599

```

```

<210> 133
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 133
agaagctaatt attttcaacc taatttggac caatgaggat aatttgggtc atgaagtgc 60
attgacagta gcccttggaa aaattgacca tctcatttta gaattaggag cataatggga 120
aggattttca ttggacggtt actctagatt ttaagaagga agacttcaaa aatttcaggt 180
ataaaaaact cagaagaaag ctcagaaaag tagcaactg ctattgatat aactctgaca 240
atgtaaatct caaattatat taatgaggaa gaaaagaagg atggtagcag tagaaaatgr 300
cataactgta gagagaactt tattgtgtgt tcagattata aaaaatgcat gcacggaaga 360
taagaaggaa gacacataac cagaagggaag acaaattact ctaaatatag aaatgcagca 420
tagaccagca agaattattgc aggaaggtca acatacataa tgagctgagg ttgcaaaaat 480
ttgtctactga ctgttgagtt tggcttcaat tggaatgaac aaggctattt tggatgtaaa 540
gtcaaaactg ctctggttga tacatttcct tcactgctct ctgtttctct ggtatttcct 599

```

```

<210> 134
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 134
actcacaaga ggaatttttc tgccttctgg aaacttttct gtaactagct gtgatagaat 60
tattattaag atattccagg agaatgaaaa ctagcagcag aaatagaaga tgagctttgt 120
tatcattttg tgagagagct gcatagaaag aaactggaga tggcttccta gatctgaaag 180
tggctcccat tcaagagcct gtaagaaaca gagacttcac tcttaccact ataaggaagc 240
aaattctgtc attaaactcaa ggtgtgcttg aagtagatct ttccacagac cagcttccaw 300
atgagaatgt agccaggctg acacccttgat tgcagccttg tgtggcccag agtagaagat 360
aagctgtgtc cagaccacaa aaaactgtga gataataaac atgcatagtt ttaagctacc 420
aagctggtag taatttgtaa cataacaata gaagacaaat gcaggaggaa agtagatcaa 480
ggtagtaaca tggatgatg agagtaggag ccagcttact gaagacaagt caaagtaagg 540
tcttcagctt ttactgtgag tgtggtggga aaccagtgca tggttccagt ggagaggtg 599

```

```

<210> 135
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 135
aagtggctcc cattcaagag cctgtaagaa acagagactt cactcttacc actataagga 60
agcaaatctt gtcattaact caaggggtgct tggaagtaga tctttccaca gaccagcttc 120
catatgagaa tgtagccagg ctgacacctt gattgcagcc ttgtgtggcc cagagtagaa 180
gataagctgt gtccagaccc acaaaaactg tgagataata aacatgcata gtttttaagct 240
accaagctgg tagtaatttg ttacataaca atagaagaca aatgcaggag gaaagtagay 300
caaggtagta acatggtatg atgagagtag gagccagctt actgaagaca agtcaaagta 360
aggtctttag cttttactgt gagtgtggtg ggaaaccagt gcatgggttc agtggagagg 420
tgatacaatc aaacttacat ttcaaaaagga tcactctggc agttatatga agaaaggtag 480
aagcagacag cctacttaag aaactathtt actaatcaga gtgtactggc ttgaataagg 540
cagcagagta atgagaaaag tggttgggtt ttgaaagtta ttgaaagggt gagtctaca 599

```

```

<210> 136
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 136
tgggtgtttct gaggtccctc aggatcctag tcaagactag gtctgactcc ctatatatta 60
aaagagtgtg ctccactcta ctaagaggaa gtcttggttg atcgaatttc atcacgggag 120
caaatcccat cacccttgca tctttgttac ataagtgaac ctagtcaagg gaatgtcatg 180
ccatgccata acctttgtct tattcttttg ttagaagcaa aaatccacc catattcaag 240
ggaaggaaac atactgggtg taacaccagg ggctgagact atgaaagcta tcttagaaty 300
cttcccatca tacctcctaa tgtctccatc acttactctg cccacacctt ttaggcctcc 360
cttttgctct ccaggcatgc ctctatgta gggcctctac ctgtgttttc ctctgggttg 420
aatattctac ctctagatat tcacaaaaat ctgtctcata ttcttttctg tcttttctca 480
agtgttaacta taacaacag gccttccacc ctgatcatcc tatttaaagt agcatttcca 540
acaatattcc cctatactcc tgtcttcatt atgtttcttt atctagcacc atagcactt 599

<210> 137
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 137
gaaccgggga ggccgagctt gcagtaagct gagatcagcc actgcactcc agcctgggag 60
acagagcgag actctgtctc aaaaaaaaaa aaaaaaaacc cagactatat catatgtttg 120
ttttacatca gaaaattgcc acaaatcaac tttaaaaaag gaaacttaga gtatcttctt 180
aacctaaaaa aaaattaaat agtatcatca gttttgaaat gatttgtaat tagcttttct 240
ttctaataat aataaatgaa acttaccagg tacaagggtt gtcatTTTTT aaaagcttcy 300
ttcattaaat aaattaatat tgtcaataat aggaataaaa acaaatgtcc aaatcagcta 360
aaaaataatc tatttaaaag agaaaaatgtc acaaaaagat aaaaatgatca agatcctaatt 420
tttagattgt gatggatatt ggaggactaa ttgcttatat gttgaatacc ctgtccaggc 480
aaaattaaaa tgaactgaaa tttagcatact tgaaaattgc ttatgtcata cattcagcca 540
ttcaaatttc agacattatg tcttcagcaa ttctctgtct aaatccattg ccctcacat 599

<210> 138
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 138
agtaggaaat taaagaaacc aacaaaaaat attaaatcta gaaaatattt tgtactttta 60
tgacattagt actaatagga cttcttcagg cactgttttc aaatttggtt gaatcttttt 120
tatgatacct catcttcctga aagcacagcc cactttggag tagtgttctt aactggctct 180
attctattta tgctgttact tcacaacagt gttagtctgg tagctgcata ttttcttaga 240
actattattg caggctttat ggatttttaag gactatgctg ctttaaagac aataattgtr 300
taagtttcaa acatgttggg tagcaccagc attcaaaaat ttctcaggcg tgtgaagtgc 360
attttttaac gaagaataaa cccaggcaca gccaaagtga agatattgga aataaccatt 420
tccaaagtac atcagagaaa tttaaaaggc cacagaactc cttataacat taatatattg 480
catttgaatt attttccagt ttagcaagct ggataaagag cttcatcttc agatgaactg 540
aaacaactaa aaatacaaaa actttgtctt cagttcagtc aagataagtt actgagaat 599

<210> 139
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 139
atcgaccac tgcactctag cctgggcaat acagtgaac tctgtctcaa aaaaaaaaaa 60
attctcttcc tccccagttt atctgcattc tgttattggg ccacaagaaa tagcagcccg 120
gccctcagtt tgggtccagga acactccttc tctttcctca ttcatatgga cataataggt 180
ggaggaaacag cagccatttt ggatcaaac ctagaatagg attgggttaga aagctgagaa 240
aacctgtgta tttttagtag cacatggctc aaacttaggt gtgtgtctg accccacay 300
ctgagactgt taagttattt ggataaaatc ttatgcattt aagccactct tgatttcagt 360
tttctttccc aagtagcaaa attaaatcct aactaaaatc tgtcccaat tatctttggg 420
aatacaagca gaatcaagat gttattcata tattcttcta gtttaaatat tttttgatg 480
cacttttgct agggtcactt tttacataaa ggtctcagaa atacttaaat tatatttatg 540
gtatacatat aaacaaattc tataagagcc agataaatag gcatgaagtt aaaaacaac 599

<210> 140
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 140
tgaggacaca gagccaaacc atttcaccag agggctgagt aactctaatac tggcaggatg 60
attatcctac acaggttgca atggcccctg aaatttggac gcactttgtg agagaccagt 120
gtctagataa ctaggaacta ggtaaatgtt ggagagctgc ttcccttcat ttctgtcatt 180
gtctgtttca tttcctttgc attgtttgtt gatctgtatt aaacadaaat gaaagcaaac 240
cttgatatctg agtctccatt tttaccaatc ctcacattta tggttcagtg tcttagtctr 300
gtttcgaata acaagaacct tttgtacttg gaagtataaa acttgatagc agcaacatta 360
ttgatattta gagctcagta cctgtctaata tacaggcagg cagaaagaag tgtcaaggta 420
ttcttgctta tcaggtcaca ggttaatttct tcctctaaga attcataaac tgatagacta 480
atattggaga aagaaatgca atttaattgc tgaagctctg ttccagttta ctggtcttgt 540
aatagaggta aaattctaaa caacttgggg agctttgggt agaattaaaa taggtgggt 599

```

```

<210> 141
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 141
gctaccgtgc ccagcccaaa agaacttttt tttctttata aattacctac tctctgggat 60
tccttttacg aaatgcaata aagactaaga gaaatgatat gcacaagtga tataaacag 120
ttttttttca cattcttttt tattttaatt gaaattttta taataataga ttacatgcag 180
ttttgagaaa taatactgag aggtactctt taccagtttt ccccaaatgt tactatcatg 240
caaaactata atgccatact gcaaactggt tattgatgat acaattcagc tatcttatty 300
agattttttc aattgtgctt gtagtcacat gtgtgtatat gtatttaatt acatacattt 360
ttatcatgtg taggtttgtg catcttcaat cacagtcaag atacagaata cagcactttg 420
ggaggctgag gtgggtggat catctgaggt taggagttcg agatcagcct gaccaagatg 480
gtgaaacctc gtctgtagta aaaatacaaa aattagctgg atgtggttgc ggggtcctgt 540
aatccagct actcaggagg ctgaggcagg aaaattgctt gaacctggga ggtggagggt 599

```

```

<210> 142
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 142
gttaagtga agcagtcagt cacagaagac tatatactgt aggattctat ttatctgaga 60
tgtgaagaat aagcaaatga aaacactact ttaaaattat ggtcttgaaa caaagtgtgt 120
taaagcggaa tggacagccc aatatactac atgatacaac cagaatgcac cttcaaagta 180
aagcaacaaa tttacattaa caaagcagga tgtggtctct cttagtcagt aaaaagaaaa 240
gacagagatt ttttcttttt gtgaataaat tgaatgcatg aactctgtat tagccttctr 300
ttgtctgctg aacaaataac cacaaacttg atggcttaag acaatacagt ttttaaattt 360
cacagttctg gaggtcacac atgcaaaaata ggtctcactg ggataaaatc aagggtgtct 420
cagggtctga ttccttctgg atgcactaag agaaaatcca ttgccttagt ttctttgcct 480
tgtgcagatt ttatgggctg cctgaattcc ttggcctgtc gtccatttcc accttcaaaa 540
ccagcaatgg cttttctcac atcatatgac tctgatactg actcttctgc ctccgttat 599

```

```

<210> 143
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 143
cagaaagagg ttatgtaacc tgtcctgtcc aatgtcacag agatatgaag tgttggaatc 60
cagattttac ataggaattt tctttagagc tggcactata tacaactagg ctcatagcct 120
agcaaaagcaa tgtagtattt cctaaggatt tgcctgaattg aaatgattac tacagtttat 180
ctgtagtcat catcatcacc atctttgata cccaaactag ctctcagtat tttaaaaaat 240
atggcaagat aaattattct tctccaggag tagtagttag tgaatcatac tgttaaatcr 300
cctgattttc cagatgtcaa ttgttaaatt gcctaataca ttctgtcagt ggtattttgt 360
ttcccttgaa gaagtaaaaca aacaaaactt ttatctcagc aattataggc taaggcttct 420
ttccaagcaa agcttttgca tgggtgatgt taaaatatit ttaagcattt aaaaggcaaa 480
ttgttttata catgacaatt atattgtgtt agaaaaactt aactagagaa taaggtcctt 540
gccctctcac tttgatgtct gtggtaacat tgaagtcaat tatctgtgtt aaccagcat 599

```

```

<210> 144
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 144
tcatactggt aaatcgccctg attttccaga tgtcaattgt taaattgcct aatacattct 60
gtcagtggtg ttttgtttcc cttgaagaag taaacaaaca aaacttttat ctcagcaatt 120
ataggctaaag gcttctttcc aagcaaaagc ttgcatggg tgatgttaaa atatttttaa 180
gcatttaaaa ggcaaattgc tttatacatg acaattatat tgtgttagaa aaacttaact 240
agagaataag gtccttgccc tctcactttg atgtctgtgg taacattgaa gtcaattaty 300
tgtgttaacc agcattttaa aattaagggt catattttag cagaaattca gcttgcaaca 360
taataaaaaa tgagattggt aatttttatt tgtggtttaa tttttattca gtgcaaaata 420
tctataagga ggtaaattgc acaggaaaaa aattatttga ggaaaaagaa attacacaca 480
cacacacgta catatttgta aataatatat tttccagtta gaaattagtt catgctggct 540
gggcacagtg gctcacactt gtaatccag cactttggga agccgaggca ggtggatca 599

```

```

<210> 145
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 145
cattaaagtt cagaaaatth gcagcctgat gatgtgatag aaaagaaaaa ctcattttct 60
gaggcgaaat tcaagccacc tgtagaaatt tacataagta atgaggaact aaatgttaat 120
caccatgacg ataggtaaaa tgtctccaga gcatgtcaga gaactttgtg gcacccccct 180
cccatcacag gccagaggc ctggaaggaa gaaacagttt cacgtgatgg gcccagggct 240
ccctactctg tgcagccttg ggacatgggt ttctgcatcc aagtgtctct agccgtggcy 300
aaaagggaaac aagatgcagc ttgaccagtg gctacaaagg gtgcaagccc caggccttgg 360
cagctttcat atgggtgttg gcctgcaggt gcacagaagt caagaattga ggtttggaaa 420
cctccaccta gatttcagag gaggtatgga aatgcctaca tgtctaggca gaagtgtgct 480
gccagggctg gtccctcatg gagtatctct gccagggcag tgtggaaggg aaatgtgggg 540
ttgaaacccc cacacagagt ctccagtggg gcactacctt gtggagctgt gagaggagg 599

```

```

<210> 146
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 146
ctgatgatgt gatagaaaag aaaaactcat tttctgaggc gaaattcaag ccacctgtag 60
aaatttcat aagtaatgag gaactaaatg ttaatcacca tgacgatagg taaaaatgtct 120
ccagagcatg tcagagaact ttgtggcacc cccctcccat cacaggccca gaggcctgga 180
aggaagaaac agtttcacgt gatgggcccc aggcctccca ctctgtgcag ccttgggaca 240
tgggtgtctg catccaagtt gctctagccg tggctaaaaa ggaacaagat gcagcttgas 300
cagtggtctac aaaggggtga agccccaggc cttggcagct tccatatggt gttgagcctg 360
caggtgcaca gaagtcaaga attgagggtt ggaacctcc acctagattt cagaggagggt 420
atggaaatgc ctacatgtct aggcagaagt ttgctgccag ggctggtccc tcatggagta 480
tcttgcag ggcaagtgg aagggaaatg tggggtttaa acccccacac agagtctcca 540
gtggggcact acctagtggg gctgtgagag gagggccaga gtcattccaga cccagaaaa 599

```

```

<210> 147
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 147
agttgactca ggttgtctag taacattctg aaacagaatt cagaatgata atctgctcac 60
ttaaactga tgcaggtaaa aattctgtgt ccaaacttaa agagatcatg gacaatagta 120
atatgtgtta aggaaagaaa ttctcagaag tcattaaaaa catttatttt gaattgggta 180
aaagaatgtg aaagtggagc tatccctgaa gatctctaag aaaaagctca cacttttctt 240
atggattatt aattataaaa tcatatttta tttatgtatt aatgagtttt aaataaaacw 300
tcattggagg gcctcaagca aaaaagggac ttatagatac ttatttagtg ctaatttcta 360
taaatatttt aaattagagt aaatgttaaa ttacatgata ttgagggaatg ggatgaatct 420
acatctacag aggggtgaaga atgtgatcaa ggaggtaaat aacatgaaaa tttaaaaaga 480
gaaaactgac cacataacag atgatggaaa tatataatat gggagaatga gacatgcaac 540
aaatgtaggc cagtgaactg gtaagggagt ggttaccatt tacattagat tgttaggga 599

```

```

<210> 148
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 148
ctcctaaaga tccaacttct aaaacatcac attgctgatt aggtttcaac atatgaaatt 60
gggaagggtg ggacacaaac ttccagacca tagcagctcc ctggcccttt ctgccatgtg 120
aggaacaacac tgtatgtcca tcaatgaacc aggaagcggg ctgtcattag acactgaatt 180
tgctgggtgcc ttgagcttgg acttctcaac tccagaactg tgagaaataa atttctgttg 240
tttataagca aaccagtcta cagtattctg taatagcaac cccacagtac taagaaaaaw 300
ccagtctctc ttttatccat ctttttcaga aacaatgtaa tgaacagcaa ttcatagaat 360
caaagtaaaa ttgaaaaata atgtagttgc cttgattcaa aataaagctt tgtcatatga 420
ggaaacatgtg atattattgt aaatgttgtt ataatttttag ttgaaatgtt caactggaca 480
actgttatgg gtgaattgt gttcttcccc aaattccaaa tgtgggagtc ctaacttttag 540
gtaactgtga atatgacttt ttttggaaatg gagtcttggg agatgtcatt gagttatga 599

```

```

<210> 149
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 149
tgagttatga tgagatcatt aagatgggtc taataataat tcagtatgac tgggtgttctt 60
gtaagaagaa gagagcagaa gcaaagcaaa aaacatctctg taaagatgga gacagaaaat 120
gatctgctgc cacaacacaa ggtatttctg ggactcagga gggggaagag gcaagaaagg 180
aagacgtcag caggagcatg gtcctgccaa caccttaatt ttggacttct agcctctagg 240
gctgtgaaag aataaatttc tgttgtttta agtcactgac tttattacag taacctcagr 300
aaactaatat agcaaccttc cagcttggga gtgtgattct ttcctgtgtt gaataagagc 360
cacactccct cctttcctca gaccaataat gccctatgtc aaaggttttc ttcaatagtc 420
tttcgtattt atagactttt tctatatagc tgggaggcga gtgatgaagc ttgacagatt 480
ctagaataat ttctgctatc ttttttaagt cctataagga ggaccctaag ataactccta 540
gcacataatt acctgctatt ctcagtatta tggtttttagc caaagctatg agtcaggat 599

```

```

<210> 150
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 150
tctgtgtgtt taagtcactg actttattac agtaacctca ggaaactaat atagcaacct 60
tccagcttgg gagtgtgatt ctttctgtg ttgaataaga gccacactcc ctcttttctt 120
cagaccaata atgccctatg tcaaagggtt tcttcaatag tctttcgtat ttatagactt 180
tttctatata gctgggaggc gagtgaatga gcttgacaga ttctagaata atttctgcta 240
tcttttttaa gtcctataag gaggacctta agataatcct tagcacataa ttacctgctm 300
tttccagtat tatggtttta gccaaagcta tgagtcagga tggaaattct cattcaacat 360
tctgttaaac atacatatat tcatgtaagt caaaatttat gctgagatag tcatacaaaa 420
tgtgagaagg ggttaggtaa aagataacct gtaattgttt gatttatgca aattaatggg 480
gaaaaaccct ccgtctttgt cattagagtg aaattctttt aaaatatgtt aatgcaaaag 540
gctagggccca agaaaaactgc catagtcacat attataacta gggcagcatt ttgtatcta 599

```

```

<210> 151
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 151
gaaactaata tagcaacctt ccagcttggg agtgtgattc tttcctgtgt tgaataagag 60
ccacactccc tcttttcttc agaccaataa tgccctatgt caaaggtttt cttcaatagt 120
ctttcgtatt tatagacttt ttctatatag ctgggaggcg agtgaatgaag cttgacagat 180
tctagaataa tttctgctat cttttttaag tcttataagg aggaccttaa gataatcctt 240
agcacataat tacctgctat tctcagtatt atgggttttag ccaaagctat gagtccaggay 300
ggaaattctc attcaacatt ctgttaaaca tacatatatt catgtaagtc aaaattttatg 360
ctgagatagt catacaaaat gtgagaaggg gttaggtaaa agataacttg taattgtttg 420
atttatgcaa attaatgggg aaaaaaccct cgtctttgtc attagagtga aattctttta 480
aaatattgta atgcaaagtg ctagggccaa gaaaactgcc atagtcacat ttataactag 540
ggcagcattt tgtatctagc ataaagaact gtagaccaaa taaataactg agaaatatg 599

```

```

<210> 152
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 152
acaattaatt caatttttct tttatattct gcattccaca taaagcgata acaggaaaac 60
ataaaatttc actaacttca ttattatttg tgtgtgtgta ggtgtgaggt ttccaatttt 120
aaaaattttt ctttttttct tgtcatgtta ttcatcttg gtttcatitt tattcttcag 180
gattataata atcccccttg ttgcagaag cagttataac tcaactgcagt tcttttccat 240
gaaaagattt tcttatcttc agtcagggtt ctcatgatgt acaaagaaat atctgggctr 300
tctctgctct tgaatgaatt cactcaatct ttgagagtta gaaagctctc ttctttaacc 360
gtgtgttaag tatttgctca catgcacagt cagtgcacac cttatacaaa acacatgtgc 420
acacacacac tgtatttaca ttcatctact ttgcaatgct tttaacgtgc ttcatggat 480
atttcataat acctagggtg gatgactaat attaagtgtc aacttgattg aaggatgcct 540
agatagctgg taaagtattg tttctgggtg tgtctgtgag ggtgttgcca gagaagatt 599

```

```

<210> 153
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 153
tgtctgttga ggaccattt tctggttcac agatggtgcc ttctggctgt gtcctcacat 60
ggcctttctc aggcctcttt tgtcggagca ctagcccat tcacgaggct ccacctcat 120
gacctaatca cttccaaaag acctcatctc ctaatatag ccccttagag gttagaattt 180
taacatgtaa attggcgggg cggggtgggg gagacataaa tattcagttt attgcaacat 240
gtgtttaaaa tgtgaaatta ttattgcatg ataggctata tatcatcttg gtattaatty 300
ggctaggctt aattatctag gattttaagt tgattttatg aaaattaact atgaagtgtt 360
gcatagttag cctatcaggg taattagcat atacaccatc tcaaacacat attatttctt 420
tgaattggaa atgttcaata ttctccctct agctattaga agctatataa tatattattg 480
ctaactatag ttgtcctaac taagttttga atgtccttac tgtaaaaata ttaatcacia 540
cctctgacca gtcaacattg attaacctgt gttagtcctt gatccctgaa gatcatgaa 599

```

```

<210> 154
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 154
aaagtgcata gtaataaaga gattatacac agtatctgtt gcaaaccatg ataggggtatc 60
agttctctct ctctcttttt tttttgcac ttgtttcaat acacaagaaa aggataagca 120
ccacactggc ccagatgggt tatataggaa ataggaacat acttctcaa ggctcacctt 180
tttcccttaa gactttttaga gaaaaataaa taatattaac tcaattgctt cattatgctt 240
aaaaaaaacc cctaaaattt atctaacatt caaggattaa aattattttg tggccagats 300
tcgctaacac aaattttatt cttatctggg gcgcatttta aatcataact catttctcat 360
aggaacctgc atagtattac ttgatttttc tcatcatggt aaatgtaac ataacaatac 420
tatttgaaaa gtcttccctg cacaactga caccagtta ttttacttcc ctgtcatact 480
taaatatttg caaataggac ttttaagaaat ttcccttaaa actatgaagt agttaaatga 540
tctgaggtga gttgtagaat ttgcttcgat gttttatggt tatactttat gaagtaaaa 599

```

```

<210> 155
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 155
aagatataaa tgaagcaact ggattaacat acatatcttg agcaaaagag tatatagctt 60
tcaggctctt ttaacctttt ttatcaaatt tatccagaaa actctcgcaa tattatagca 120
tctatgtatc acagctgaag aataaatatt ggctaatttg tctttgcagg gaagaacact 180
tacctaatac taattttatg ttttgtttac ctttccattg tgaaagctaa ttattttgct 240
gaacaagagt ttctcccta ttaagccact ggtgagtata gacgcaattt aaattttacw 300
tgtgtattca gttcacaaagc ttataaactc ccattaggga atcaaatccc ttcaggattt 360
ttgtgaatgt ttacccttag cagaggtaaa tgaccagtct tcaattttta atcatggcta 420
gcagaagcta tagtaaaagc tcaaaagaaga ccaaaaccca agtcacttgg ttttcaacac 480
tcagtttgtg gaccatgaca gcaaattatt agccttgtca tttaaatagc tttatttgaa 540
atgaatatag aaaaaaaacc tccttcttat tctattacca tattgtctgy gattatctc 599

```

```

<210> 156
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 156
gaagtttccc atgaaacaaa gagccagaga aaacagaatg aattttgtgg ttgaagtaag 60
aaagacttaa agtgaatttg catgggccaa agagaagaga ccagttggga atgtgaattt 120
agatgccagg atacatcaat gccaattagg catctttatc cttccctata cattgacatt 180
atttaaacat cttggaattt agaaaatatg ggaaattata aattgagtaa gatcagtcgt 240
aattgatgaa gacttcccag aaatgactgg gattgcattt ttaccacaga gtagaattgr 300
gaactaagaa aaaaggtatg ttttaactta aaaaaaaga aataacaaaa ttcttagaag 360
ttatacttct cacttatcca aattttaga atacgaaatt gtacccacgc acttatgttc 420
gaagaaaact cctgtttttg cagaaaaaaa aatgtaaaaa acagaaaatt acttctagcc 480
tggaagctcc aaaatggaat aggggctggt ttttaattacc ggagataatc cacagcaata 540
tggtaataga ataagaagga ggtttttttt ctatattcat ttcaataaaa gctatttaa 599

<210> 157
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 157
aaagagccct gtcctttgca caggacctgt ctaaagctga ggctggatca agataaaaga 60
caaacccacc ctcatgacaa atctaggtcc tacacaaaac aacaatccac cactggggta 120
ggtagaagag cgtagaaaga ccagaaaaag agcagagaag gacctcctct gtatcaaggg 180
tgtcaggaa tagctgaagg ggaagccaga aagctaaaac ctccagcatc ttactgtgta 240
ctgtaagcac aaggtaagta agtggccaat tagtccatca gactcaggaa gaaatggaaw 300
cctgtggtct cctgaaggta acaacagaaa caacaacagg caaacactaa cactgatgaa 360
atctcaagg cattatgcaa atggaagaag tcaggcacaa aagactctac attttatctt 420
ttcattttca tgacattttg aaagggtaaa agtatacagg gtcaaaaatc agattcatgt 480
tcaccagtga ctggggatga ttggaagga ctgtgtaaaa aatgcataag ggaatttttt 540
gtggcaatga atattttatc tatgtcttca ctgtgatggt ggctacatga ctatggaca 599

<210> 158
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 158
ccacatatatt ttcctgccgg ttgccttgga acacagcagg gaatgtctct cccaagcaga 60
agaactgctt ctaaaactgct atgaaaccaa gaatgcaacta gaatattagc agattatcag 120
ttcaggcttt atagtaattct tcaaaatgcc cagaatgcta ttaaggatat caggtaattc 180
taggttattg ttttatatgt tggataaaat tttaatgagc tatactctct gggagaagtg 240
tctaatacac aaagtatggg catittaatc aagttttact ttttacttgt ctgagattas 300
taaaattatt tgtagaaagg ccaacagtca gaagatcaga atgtaaccaa ttgactacta 360
acagttcccc catctgtgct gggactagtt ttctgcatct ggtctagatt atctcatctt 420
ccttcccagg tctaaaatcc aatgcatctg ttacacagca gaagaacttt tttgtgtgat 480
aaaaacataa ttatatatgt aaaaccttca ttttagaatc aataggaaac tctcaacaag 540
ggattaacta ccagaatata caaggaaact caacaactca atagcagaaa agcaaacaa 599

<210> 159
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 159
aagtactcca tggtgaaaag aagcaatata gatgctgctt tttattcttt tagtctctgt 60
ggaatcaaag atggcccaa tctgatcggt ttcatgaatc gaagcctgat ttggaaaatt 120
taagtgaagt gtatctgaaa ataataatcc atgtcgaaac atataaatag aaaaaattac 180
tatccacata gcataattgt aatcattgat cagcaaaccc ataactttat caatgacttg 240
ctaccttact cactagatga ctagatgttg accaaaattt taacttaagt gcatcatgcy 300
cttatattaa ggctttgatg tatttttaaa attaaattag ccaatgagag gtattttaag 360
ctgttttaag ccattgacat ctactgtgta ctgagattac aagtttaggt tttggtagag 420
gagagaaaac caaaaatatt ttgtatctaa gtgataggaa atgggcaaga gaaggataaa 480
gaatagagag acagagctcc aggaaatcaa gctttactct atccacaatt aatattcgaa 540
gtagtccttt tgggcttttg aaaaatgataa aagtggaacc tttagtttca tttgcttca 599

<210> 160
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 160
aatatgacgt catataggca ttaatttcca tgttatgaat tcaccagtaa aattgtttta 60
acagagaagt aaacaagacg gtaatgttat tcaggtaaaa gtagagaggg aaaagaaata 120
ttggaaccag ttcagcaacc aaaatgggtc cagagcccaa gcatgagtta ttaaaggctg 180
gtgggttcctc tctcctgacc cattaccatt cttatctctg atgctccagg ctgtcagttt 240
ctttcttttt tgaccatata caggtaagga aagcccattt atgagctatt ttatttccar 300
gttttaaaaa tgtcaattga tataggctat gatctacagt aatgcttaat ctattgaagt 360
ttttgcataca aattccatct taagatgcaa gcctgaagcc catttaatgc caaatgtaaa 420
tacaagtgtc agtttcaaag ggcaagattc aaagaaagac aaacagaaga aaagtatttt 480
aattgtatct taaaagaagg ctgtgttctt ggggtgaatac tttgttgatg tatttggggt 540
agaaacagag ggagaaataa ttatgtaatg ttaagctgtt ttctaaaatt ccaggggctc 599

```

```

<210> 161
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 161
cacctgggtc tgggctttgc ctactactgc ctttgggatg agtcagccta atatagaaag 60
cttgtttttc tcttttttaa ttttgttttt cttctttctc taatttctgc ctcattataa 120
caatctgccc tctgtgcccc accccaaatt caagtctttc ctatgtgcaa aatatattca 180
tccccaaaaa aatcttiaatc attccagcat tgactctctt gggccaaaag tctcatcaag 240
acttcacatc ctcaacatct caaatctcat tatctaaaca attgaaatca attgtggtaw 300
gattctggga aaaaaacttg aaatcatctg ttccaaaat acagtggaaac aggtatagaa 360
tacatatgtc tatttcaaaa gggaaaaata gaaaaaagag acacagagag agaaagagag 420
agagagagaa agagagagag agagagatta tgggtgtcca agaaaattcc aaacctagca 480
atctaatcaa atttcattag attctaaggc tagggaataa ttctctttgg cttgatgctc 540
tgtcctctag gccaccacag gtgacagcac catcctgagg atcagttttt gcttttctt 599

```

```

<210> 162
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 162
acttgatctc tatctccaag attatttgag ctgtgtttat acacatttta ctttttagat 60
catatattgt aaaaatagata ttattattat tccaatctta tagactgagc atctaaacct 120
agtgtaacac accctccaag tgttaaaact ggggttctaaa cctcatattt caatgatact 180
tctagaactc ttcttactac atccggtaat aatattaaaa acaaaatgta tataatttca 240
gtgaacatta ttgaaagtgt tgtgatactt atcttaattc ctcccatiat gtggcaaaat 300
taatatccca gatgggtttg taaaattaga gaaatcttgt ttgaacagca gtgttgagaa 360
aatgagactg ctataaaatt tagagaacca aactcctcat ttttttctt tgaaggtaga 420
tgataaatta cctatcctta aatttctcat tagtcatttt atataccaga aagatattta 480
atattatatt gttatgccat cgcacactga acagttgaaa attggtgtaa tttagtctat 540
gtaggaagct gtttaagacc tttaaagtaa aaccttttaa actgaaaatc tttcctgga 599

```

```

<210> 163
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 163
tgtaatccca tctactcggg aggtgcgctg gggagaaccg cttgaaccgg ggagggcggag 60
gttgagtaaa gccgagatca caccattgca ctccagcctg ggcgacagag caagactcca 120
tctcaaaata ataatagtaa taataataat aataaattta aaaatcagca aacaaaaaag 180
aaatacaaca taagaagtga atatcaagtg gtggtaggag ctactccttt acctctgcag 240
gtgacattgg gacagaaacc tgaataataa tataataggga aggaagaaac ttcaagaacr 300
cttgtggaag aatgctccag gcagagggaa agccccaaga aggaagcctg cctgttgtgt 360
gtttatggga acagaaaata ggacagtggg actgaaacac aatagagaga gaaagagtag 420
taggatctgg gaacagagac ctaaccagag aacagatact taagggtgtg gcatgtcatg 480
gtaaaaatct tgaattgtct ttgaagtgtg atgtaaggcc atcaaaaagg ttttgaacag 540
atttaaaagg cttacgctgg tagtaagagg catataggct ctaagctggc gagagagcc 599

```

```

<210> 164
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 164
aagcaagggt tcgtttatga atagcctaga cccattgggg tagtaggaat ctaaaatgta 60
cctcactgat agtcctgtgt gtagctggct taagcaagga tttttgtgt gtgtgtgtgt 120
gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtattgta ataaccattg aaaggtagtg ataacataaa 180
tttacttgaa aattccaaca tcagagatag tattgttttt catagaacta cctcccacca 240
ccagaagttt aagatgcata tattaacgta cctattagca ttattatcac acctgcttgr 300
ggtgttttat catgtttgct tgaattacca gaagtcaggg actcttgata ggctgagttg 360
ggaccttcta gatagagcaa aagctgtgaa aaggggaagg acatgcagaa gaggtagttc 420
atggaaagcct tgagccagga ggaagtagaa tgaggacaca acaactagag gaagaaaaga 480
tcctggaact gaagagtaga gagccacatc tacatttgcc aacaagcatt tttagaacia 540
cataatttca gttttacagg gattggtgaa ttggaaaaaa acattcctat aacaaatgc 599

```

```

<210> 165
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 165
actacctcat tagaaattag gatttcacca tatacathtt agggacatat aaacattctg 60
tccatagcaa ttaagatgct cattcccatt ttcaatatat ttctaaattt gattttgtcta 120
aattttttaa tcaatgcctc aggtattttat tgctgatcta caaatgttca aattatggca 180
taatttttat tttttaatta gattgaaata aaatgtcatt ttaattgact ttaggtatta 240
tagttactaa aatttgaact gtaaatttta ttacttaaat agggaaattc attacaaggr 300
aagtaattcc tataaatata gtccaacagg gtacatttac atagtcaaaa tatcttgagg 360
aagagctatt gattatttaa atctaggatc aatcaaatat ggcatattat ttgctttcaa 420
atatttgtgt ttgcatcgaa tttcactaat ttttaatagg attgactttc aacaaagact 480
tccagtcmaa aattgtctct agggcaggct caatggctca tgcttgtaat ccagcactt 540
tgggagggcg aggcgagggg atcaccagggt caggagatcc agacaatcct ggctaatat 599

```

```

<210> 166
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 166
tattgtcata ttttaagaaa ttgccacagc caccccaacc ttcagcaacc acaaccctga 60
atagtcagca gccattaaca tcgaggcaag actctccatt ggcaaatgtg ctgaagggtc 120
agatgattct tagaatcttt tcagcaataa agtggttttt agctaagtta tttataattt 180
tttacacata atgtctattc caatagatta cagcacagtg taaacataac tgttacatgc 240
attgggagac cacaaaaatt gtatgactca ctatatagca atattcattt tattgcatts 300
gtatggaaact aaacctgcga taaatcccag gtatgcctgt atttgactgg ttacagttaa 360
acagttgcc aatttggctc atctagtcag gaagtttcca gttaaatagt tacacggggt 420
tttttggtc cttctaattg gctgagctta agttctcttt ttatttgata taggcattta 480
gaagaaatag ctaaagttaa gttttgctta tgttggaaca tcaagcaaga tttaggtcac 540
ttatgaggcc taacttgctt tctctgctca gggatttttc aggcagctc ttctttcta 599

```

```

<210> 167
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 167
gataaaactt cttgattcaa acttaagggt tgtccagacc agtttcacat cagacatggg 60
ttccttttca acaataaaaa tcttttctaa tataatcaca tcgacagaaa tattggctag 120
actgaaagca agtcgactag ttatttcttt atgatgacct atttcagttc tctttaagct 180
acttacaaat gttccaaaat agtttagact ttcaactgcc atttttataa aaagttttca 240
aagacaaatt ttaactagca aaatatatga agtatttttt ttactaagct acagatgtar 300
tttccaattc ctgtaacttt gggcctcctt ctacaggctt gatagctata aaataaaacc 360
agttattatt taattcagtg gtttaactaca ctctttttag acgttcgaag gtcataaagt 420
taatgttcta cccttggtgaa atgaaagcct gaaagctgag aagtttaact agcatatttt 480
agtaagactt aactgcaggc tatatatata cttggaatag aagtgttcgg atctctgtat 540
taaggatgtc agcattttca ttaaaaatag cctaggttaag gagttaactt agattcagt 599

```

```

<210> 168
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 168
aaatgacccat gtttcttttt tggcctaatt atgttccttt tcaaaatgta ttgttaactg 60
ttattttgta ggatgaagat gactaagcaa ttcttggaac ttcacccctc tggaggccta 120
gatttcatag tgtgaaaatg aatgtgctat gtgttgcatg atactctctg aataaaatcc 180
tgattaccta tgcaacaagg accacagggg gcacgggata gaattatgaa atcagttatg 240
gaatatgcat ttagaacaga agtaactctg cccaataaac ccaggaggaa gaaaaggacw 300
tctccacaag ggcaagtaca catagaataa ctgcaaaagc accaagaact tcaatgcaca 360
ctaaattggc catcattatt ttaatgagct ggctgtaatt tttaaaagca ttgtcttttg 420
taggcagatg cataaaatct gttctaattg ggctatttat taatttgctt aaagattatt 480
tcitgtgacg aaagcctaag ggatttaata gaatgcattt ttaagtagca gggcctaaaa 540
tttgtgtgtg tgtgtctgtg tgtttaattt caaatcttct tattgtgcat tgcacacaaa 599

```

```

<210> 169
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 169
ttctgggttct tgggtatttc tttccctttt tctactctgt gaacattatt ctaccaatta 60
tcctcttctct ctgacccat tattttattt cttactactg gataattcca aaaattatac 120
aaacttttct atattaacac agaaaagcaa aacacacaca cacacacaca cacacacaca 180
cacacacaca caataaaacc tctcttgacc caacatttcc cttaaagctcc atactttatt 240
ctctgctctc catttaaaag aataatcttt gaaagaattt tctatttctg ataccacaw 300
atactactct ttttttccct ctaaactcat cttagttcta ccacttcacc atttcttttt 360
tgtatagatc actaataact tacatgttgc tgaattcaat ccagttttta atcttcatat 420
cacctgtctt gtcacagca tttaacagaa atcactccat tttccttgac agaccttctt 480
cacttggttt ccaggacatc actctcttag gttttctctt acctcactgg gtggcccttc 540
gtggtcccca ttgttagatt ccactcatct cccaaatctc tcacattgga gtgtacaat 599

```

```

<210> 170
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 170
tatatatattt acttactgtc tgtcatccca agtagagcat gaactattgt attagtttcc 60
cagggggtgtg ataacaaatc acacaaactt tgtggtttaa tatcaaaagaa atttattctc 120
tcacagttctt ggaagccaga agtctgaaat caagggtgca gtagtgccac acatccctt 180
aaggctctag aggagaatcc tttctttttt tctttttttt ctcttttttg agatggagtc 240
tttccctctc gccaggaggt gccctgggtg aatctcggct cactgcaatc tccgctctcr 300
ggattcaagt gattctcctg cctcagcttc ccgagcagct gggattatag gcacccacca 360
ccacacctgg ctaatttttt gtatctttag tagagacaga gtttcacat gttggccagg 420
ctggctctga actcatgacc tcgtgatcca ctgctctgg cctcccaaag tgcgtggatt 480
acaagcatga gccaccacgc ccggccagag agaattcctt cttgtctctt ctagctctgg 540
tggctcaagg aggcattcct tggcctatgt ctacataact acaatctcta tcttcacat 599

```

```

<210> 171
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 171
agtttcccag ggggtgtgata acaaatcaca caaactttgt ggtttaatat caaagaaatt 60
tattctctca cagttctgga agccagaagt ctgaaatcaa ggtgtcagta gtgccacaca 120
tccccttaag gctctagagg agaatecttt ctttttttct tttttttctc ttttttgaga 180
tggagtcttt ccctccgcc caggagtgcc ctggtgcaat ctgggtcac tgcaatctcc 240
gcctccagga ttcaagtgat tctcctgcct cagtctcccg agcagctggg attataggr 300
cccaccacca cacctggcta attttttgta tctttagtag agacagagtt tcaccatggt 360
ggccaggctg gtctcgaact catgacctcg tgatccactt gccttggcct cccaaagtgc 420
tgggattaca agcatgagcc accacgcccg gccagagaga atcctttctt gtctcttcta 480
gctctggtgg ctcaaggagg cattccttgg cctatgtcta cataactaca atctctatct 540
tcacatggcc ttttctctt tttctgtgct cttctcttcc atctcttata aggatgtgt 599

```

```

<210> 172
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 172
gtatgaatat tcaactttca tgaaaaaacta tttcaagagt atttaactcac agacaagatg 60
gggaatcatt cagcgggggg atcccctagt tgggacaagt ttaccatggg ccaaagttaa 120
ttccatagaa tactttctat ctatctatct atctatctat ctatctatct atctatctac 180
ctatcatcta tctatcatct atctatctat catctatcat ctatgtatgt atgtagggtat 240
gtatgtatgt atgtatgcat gtatatacgt atatatctgt ctctctgtat ctaccgcatr 300
tattgtgtgt gtatacatat atgtaataaa ggtaataaac atctacttgt atataaaaaag 360
aaaagataaa gggcagaatg tctcagatca ttaaatagac aaatctacat tgtgaatctc 420
agagaatgaa atattgtagg cataatttcc cagattttatt tgactttcca cctcagagac 480
ccctttcctt gcttttctca tcacagcatc tcatgaaact agtggtttatt gaacctgtaa 540
gtactgaatt agaccttaat caattatgct cctgacagag atgactactt tccttcgca 599

```

```

<210> 173
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 173
agaccattta aaaactgttc ttggcttaaa atatcagggg ataggaatag ggggtgacca 60
aattcaggaa aaattatatt tatatttatt ggcaaaaatta gcacgtgttg actagcattt 120
gtctgagtgg ctattcctg ataaacagca tcatgtgtta aattgagttt gggctcctcat 180
ggatgactgg gctaaatttt ttttaagctt gaaagctttc taattgtctg tataaccata 240
tagcataatt gatgttgat attaaaaata accaacttga acacattgag tgatttttty 300
ctcctagtta cataaagtca tctgagtatt tatggaaata aatttgaata gccataggta 360
taataattaa gaatatagta tctatgtttt tcagcacaaa tgatttagtc atttcatcag 420
ttccaagcag tgcaatgtct attatagtac ttgaagtaat ataattttta tgacttacat 480
gcaaatgtta agttttgatt gcatcctttt catattatca tcatgaaaag taaaattcta 540
ctaattcgt aacaccatcc tctgtacgaa gcgtttccta gctagaactc atttttatt 599

```

```

<210> 174
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 174
tagtttcgtc tcttgttcat tgggtttatt cattcagaag gattatgatg acttcttttg 60
tttcttttca atttctact cactttcagt cataaatcaa cctgtaagggt cccaactgac 120
aactagggtg gtattagaca agcctgggta ctgtgaattt ggagtgaact aagtatctgc 180
ttttcatcag agatagggac tcatttccaa tgtagttaga gatggctctc ttagaaaaaa 240
catatttcta tttttatata tcaaactatgt ctatctactt gcaaaacaaaa aatatcaagr 300
ctattgcca atccctgtga atctaccata gggatattcta aaattggaag taaattttat 360
gatgctatta agcacgttac tttttttctt cccaatgca tgcataaaat gttattttgt 420
agaattcaaa aatttggagg aggttatata ttgttcgtgt gtgtctgtgc ttgtgtgctt 480
gaacgcattc aatttaacca cttaatttta gtcaagtttg ctaacaactt tattcatagg 540
gaaagggaaa atatctcata ttatagataa ggaactgag gcttgaagag ttaataaac 599

```

```

<210> 175
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 175
atcttataaa tattaaatat taagatatatt ataatttatg tcatacctgt ttctaaaagt 60
aatgaggcag ctttaaaatg tacctgagca aatatatatc acaaacccaa gactaggtaa 120
ctaaatgata ttttatggat ctcaattagt tgccattaac tttgtcagct ttgaatgtgt 180
gaaattatta attggacatt aaaccttaat gtgaaattat ttgaaagtca tcttttgtct 240
tatattatac aggagagagt gtgttatcag tattttggaa tttagcataa caatgtcatr 300
taccaaatgt atggggacca attgaataac attacaacat cacagcagga agtaattctt 360
gtcacaaata ttccagagg taattcttga tttagttatt ttgccagtgg atgtgtcaag 420
ttccatataa atgaatgttg gttcccttgt ggaaagagaa aattagtaac taaaagagga 480
gcctttaaag gggcaaaatc ttttaaaagt gatccatttc tatatattcc tacatggaag 540
aatatggctg gaaaccttaa tttattatga agaggccaac acatattatt tttgatattt 599

```

```

<210> 176
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 176
taaaaaatcaa ggcacatctaa aatttttcatt ttgtatttct gaccctctca atgtagtctt 60
ttcaaaactct ctgaaactc tctctctctc ttgtccattt gccacataa attctaagac 120
atcctacctc tgtctttttg aactccttga tcccaacact ttctctctcc aacttttttg 180
ttttttcttt tgagatcaac tcttgctctg tggcccaggc tagattgcag tgggtgcgatc 240
ttggcttccat gcacccctctg cctcctagggt tccagcaatt ctctgcccac caccagaatr 300
gctgggacta caggcatggg ccaccatgtc tggctacttt ttgaattttt agtagacatg 360
gggttttcgc atattggcca ggctggtttt gaactcctgg cctcaagtga tcagcctact 420
tctgcacctc aaagtgtctg gaccacacgc gtgacctatc atgcctggcc tctccacctt 480
ctttgtgctc ttatttttct cttgtgaata attttctctg ttcaaaaag taagcaaaa 540
ttctataatt caaagaaggc atattattga ttcttgacat attttgttaa attgtcttc 599

```

```

<210> 177
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 177
catttcctaga atgtgtttta tctctagctc acaaggcttc ctgcttcctg gcttactgct 60
gctttgctga cttcacttcc cacttcttct ccacttacct gacactccat ctatggaaaa 120
ccattgtctg ttcttttacc tgcaataata tctctggcct ctggagcctc tcttcacct 180
gtcacctcac ccagaaggcc attgagctaa aaagggatct tgcagtgat ttcaatgatc 240
caacattatg atttagcaca tgataaatgt ttctatgatg gtcagatatt aaataaacak 300
aagggttttag acagtgaatt tttcttttaa ataaaagatg aaaaacaaaca tgaaaatggg 360
gttacgtcca ataggaaata gaccagaaa ttaagacttt gtggaattta gtttttctta 420
gctttttcta tgtgggctta ccattaccct cttgacacct ttactgtca ttgtacaggg 480
tctccagagt gactatcaat agtgacaaga ataataaatc tatattgaaa tatcctcaca 540
gttttactac ctaaaggagc ttgtttttca taatatgagg gaccaaatga gctgtctgc 599

```

```

<210> 178
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 178
aagacaataa aaacaaaaag agggaggaaa tatggcaatg ttaatatatt ctgttaggct 60
taaaaaagga agtaattctg tctttccaaa cagaagccat taaccacaaa ctgattgtaa 120
ttagataata ttctttgctt tgtaaagctt aaaaaaagat agcatctcag cgctgagtaa 180
aatatttatg acttgaactt gtgtatacat cacaatttaa taatgatctt ttatatgaaa 240
agttagtggt tcttaaagaa agtctctcga taaaatgacg cataaataat tgtccaggan 300
ttcagtaaaa aacatttttc tcttttctga aagttttaaa tatagatatt gcttatttta 360
ggaaacagtt tcaatttgct acatatcttt atcctgtaga gcaataaagc ttaatgtatt 420
atttctacag tcatgtgcta aataacaatg ttttgggtcaa taactgatag catatatgtt 480
tgtgtgtcca taagattata atggagctga aaaattccta ttgcctgggt atatcatctt 540
agccaacata atgtcatagc acaacatatt actcacctgt ttgttgtgat gttgggtgtt 599

```

```

<210> 179
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 179
tgctttaagt ctgaactttt acagaaaatt ctggcacctt tattttcagt gtttccctta 60
atgataataa taattggcac aaaagaaagg gacccagtgt tattgcaaaa tacatatgta 120
ttacaaaatg ttggcagtgg agaaatgcat ttatgcaggc tagatagggg aagcaatgat 180
ttgtgtacta tttttgtctt tgtctttgtc tttagacagg agtatctcta taagaataag 240
tcagttgata tgttttgggt ggagatttca gggtagataa tcccattagc tctttgagar 300
gatgaactac agaaacacga gatttggcct ctattgtgtg aaatacttat atattacaca 360
tgtgcacaat ttgaggcaga acacattatt cagaagaac caattttcct ttgaacaaga 420
aaagaactta caaattatgt cggaatgtta atatagcatg tcatcatttt ctgttattga 480
ggaaatgtta taatctgggt gaacatagaa gctacaattt atgaagtatt tcttccatga 540
agtgtcccac caaagtcagc atattctaca aatgacttag ctgttttgct gtacaccaa 599

```

```

<210> 180
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 180
gatttggcct ctattgtgtg aaatacttat atattacaca tgtgcacaat ttgaggcaga 60
acacattatt cagaaaagaac caatttttct ttgaacaaga aaagaactta caaatttatgt 120
cggaatgtta atatagcatg tcatcathtt ctgttattga ggaaatgtta taatctgggt 180
gaacatagaa gctacaattt atgaagtatt tcttccatga agtgaccacac caaagtcagc 240
atattctaca aatgacttag ctgtttttgt gtacaccaa tagtcatcag gaattatcay 300
tgtggcccaa atggcacacc attaaaaatc caaggtcact tagatttgac tgaggcgcta 360
ctttcagaaa caggcaatta tgcttttgat tttaaaggca aagaaacaac tgtacttaag 420
gttagcattt taattgctta gcaacacagg taactgacaa aggaagatag tttttattta 480
tgcttcatca agttcttttc tcacagaata ctttttctac cttagagtttc tttattttta 540
agtttaattt tatatatatt ttaaatctct ctgctgagaa ttacttttct ccaagactg 599

```

```

<210> 181
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<220>
<221> variant
<222> 300
<223> a,c,g or t (any base)

```

```

<400> 181
atatgcagcc ctcaattgta cagctaggtg ctaaagctag gtaaagcacc aaaaacccca 60
agatgaaata cttttgcaga taattttgtg tattgctcac tgtctagaca gtttcacaaa 120
tttcataaac aaatgacttc ttatagaaat caatatagcc tagagtctat gaagcccaga 180
tcagggtcta gcttttcatc ttctaattct ataaccctga gaattttatag aattttgtat 240
ctttatagct agaaaatact ttaactctct tagttctact gcccttactt tacagggtggn 300
aaaaaaaaaa aagagagatc tgggatcacg aagtgcagct cccaggatga cagggccgat 360
agtgcacaagc tgccttctgt gcaactaaat agtgaatggc aagcacttca gccttacata 420
cttacagata taatgcactt ccaagaataa cagtggcccc ttctgaggct gtggggcaag 480
aagggaagaga ggggaacattt cagaattctt ggggcatttg gcacgtgatg tttggaaaaat 540
tctcaagggtg tattgcaatg tttgccttcg gaaggttctg accttgtggt tgaaaaactt 599

```

```

<210> 182
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 182
atccatgtaa gatgtgactt gctcctcctt tccctctgcc atgattgtga ggcctcccca 60
gccatgtgaa actgtaagtc caattgaacc tctttcttct gtaaattgcc cagtctaggt 120
tatgtcttta tcagcagcat gaaaacagac taatacatct agttatcagc agaagtttgg 180
ctattttaat ttgacatttg aattatattg gcagagggag aaagaactta gaaatatttc 240
ttcggccaac ttctgagaaa gaaacattct ttgtctttac accattgtag ccatgttcaw 300
ctgtgggtga attaaggtag agtcttctca ccttacagca ctatagatga atgtttattt 360
atttagctgg tatgttttca gtgtttcggc tatacttgct gttttatata ttttttccct 420
aaaaatagga aaatatatat aaatatataa tttcctaaaa tatatatgag aaatatattta 480
atcatgtatt ttctacaatt tgaaacttag ttgtgggaaa tcacccaact cattcctgtc 540
attttataaa cacacacaca cacacacaca cacacacaca cacacacacc ctttcaagg 599

```

```

<210> 183
<211> 599
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 183
ttgatactac aacagtagca gtaaagagag cccttgctct tgacttggga ccctgctctg 60
tgtcaagtta acccttcttc tttcctttgg gggcagatac ctaacttctg ggctactttt 120
ccaccaagat gaaaaagaaa ttgattattt tgcctagaaa tctaaggctg gatagtgcac 180
atccattcta cataattagt ggagaaaaaa aactttgcaa gctagctgag gatgttccct 240
gagagcattt gaagcttact ttagtgaaga ttcttaaaat gacctcaagg ggggctatgr 300
ggaaaaaaa tccctattta ctctattact aagagttaga atttagctaa caaactctgc 360
tgccattctc acctctgttt tggatatttg agtgtgtcag ttgaatttta gctactgcat 420
ttttaaaaata agtaaaactt taaagtagta aaatgagtct taacctaaag acaggatctc 480
ctattatcaa agtccaaaat gaaattgttt gtaagggtta aaaaattata actaagcaaa 540
gccaggggaa aaagtgacta gtttatcttt tggtaaagaa gcaaggggaa tgaaatata 599

```

```

<210> 184

```

<211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 184  
 cacgagggca ggttttttct gtgctgttct tgtaatagtg aattagtctc atgagatctg 60  
 atgggttttat aaaggggaga tcccctgcac atgctctctc ttgcctgccca ccatgcaaga 120  
 cgtgactttg ctctctcttt gtcactgtca atgattgtga ggccctcccca gccatgtgga 180  
 actgtgagcc attaaacctc tttcttttat aaattactca gtctcaggta tgtctttaca 240  
 agcagtgtga gaacagacta atacaggccc ctacctaag ttaacctctt tttttataak 300  
 gttaatttc tagcactatt gtataggtat taaagttagt acaagtaaca tgattttatt 360  
 tgggaatgag tcttcaacta atagattttt aaatgatttt tcatgataaa atgacctaaa 420  
 atacatagag tatgggaagta atgtgttttt agttggacaa tattttgaaa cagatcagtg 480  
 ttttcctcag tggatgtgtg tgctgtgtgt tgttgaatat tattctggat ttattctcca 540  
 acaaagtgtt tttcctggaa ctgtttcttg tagaaaaata tacagtttct tagttttca 599

<210> 185  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 185  
 acccacaggt ccacctgcag ctctttacca gacctttgac ctgatctcct gttactctac 60  
 accttgctca tttgtttcca gctaactgac ctccatgttc tctcttgaat gtgctagata 120  
 tgggtccacct cagggtcttt gcactttgtc cccttaacta taacaagctt ctcccaaatt 180  
 gctgcttact taatttcctc accttcttta attctgaact tgggcataat tttcagagtg 240  
 aagactgtaa caaccctatt taaaatttta ggacactccc atatcccaat ccatccagtm 300  
 ctctctgtgt tattgctatg cagcacttac tgcctttaa taaaatgtat aatttccaca 360  
 ttctagatca gtttagatat ttcataattg taaatcattt ttattagtgt ttaaataatta 420  
 ttgtattcac ttgtctttat attgtccaag atttctttat ggaaaaagtt taacatacaa 480  
 cttagtggaa caaattttgt aataaacatc ctaatactca tcacctatat ttgacctat 540  
 acattttact gtacttgctt tattgcatac atctctatgt caccatcatc ctgttttagc 599

<210> 186  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 186  
 aggtagaagc aaagagacca ttttgacaac tagagcagta<sup>t</sup> atccaggact ttagctggac 60  
 ttaaggttat aacattaaaa gtggtgaaat gtgattgtat cctggttaca tcttagagta 120  
 taatcaaact gatttgctga tgtgtgtgat gttcagcatg agagaaagaa tagtggagga 180  
 tagcaccacg attttttgtc ttgataaagt ggaataactg agttttgtga agagacagaa 240  
 gaaaaagggg gaagtgttgg agtgaaaacta tctttgagta ggcaagagag aatgaaatay 300  
 ggtgtataga tgaagggatt agatttaggg gaataaacag ttaattttac catgggtgag 360  
 agaacatggt atatgatata gatcctgtca agtggcaaat ttgtctcagg tagctttgta 420  
 gagttccctt ttgattgctt cttatgttct tagtgaaata aaaatacttg gtcatacaact 480  
 gaattttatt tttatcttta cattaaaaaa tgtacatact ctttgacca gacgttccac 540  
 ttcgtgggaat ctatcctttg gaaataaaac actggcatac aaggacatag gtacaaaat 599

<210> 187  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 187  
 aaattatggt actaggttac catcatccca gatcactttt attacacttc ctattttgat 60  
 ttttattata tctctcgggt tatgggttta ttttgcctat gattgagaag taaacagatt 120  
 tttacttttt gttgtagttg atttaaatat tttcttataa cagtttttaaat aaaatactat 180  
 tttcttataa agaataactt aatcatatga ttatgtaaaa tgtattttta tggaacagag 240  
 tttatatact gctatggctt gaattattgt gtcccccaaa attcatatgt tagagcttam 300  
 taccacatgt gatagtagta agaaggtgag ctttcaggaa gtgattaaagg cctgagggct 360  
 tcattcttct gaatgggtta ctatcccaac taaaaagagg ttcaagggaa ctccctgtgc 420  
 cctctgctat gtaaagactt agcaacaatg caccatctat taagtaatga gtgagccctt 480  
 actaaacacc agatctattg gcattctgat tttggacttc ccagcctcca gaaatgtgag 540  
 taatacgttt ctgctgtttg taagtactc agcctaaagt attttgttat agcagccca 599

<210> 188

<211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 188  
 ctctcggttt atggggtttat tttgcttatg attgagaagt aaacagattt tcactttttg 60  
 ttgtagttga tttaaattatt ttcttataac agtttttaata aaatactatt ttcttataaa 120  
 agaatactta atcatatgat tatgtaaaaat gtatttttaat ggaacagagt ttatatactg 180  
 ctatgggtctg aatattgggtg tcccccaaaa ttcatatggt agagcttact acccaatgtg 240  
 atagtagtaa gaagggtgagc cttcaggaag tgattaaggc ctgaggggctt catcttcgk 300  
 aatgggttac tatcccaact aaaaagaggt tcaaggggaa tcctctgtgcc ctctgtctatg 360  
 taaagactta gcaacaatgc accatctatt aagtaatgag tgagccctta ctaaacacca 420  
 gatctattgg catcttgatt ttggacttcc cagcctccag aaatgtgagt aatacgtttc 480  
 tgctgtttgt aagttactca gcctaaagta ttttgttata gcagcccaaa aggagtgaga 540  
 cacatatata tattaataatt acttctaaca ccaccacagt tatcaatctt ctgtccggc 599

<210> 189  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 189  
 caagccagct aggcctaggcc tgtccagctt tccttcacaa agaaggattg gagagttgcc 60  
 gcttactggc ttctcacaat gtcattactt agccagctct ctgaagattg agattcatga 120  
 acattggact cttgcctgta attacaattc ttaagtatat taaccttatt ttcagctgta 180  
 ttttttagttg ctttctgact tcactctgaa aatacctata ctctttctgc atttattcta 240  
 atcttacttc tgatcttgat tttaaaaaga tctttatcaa tgaaatcacc tccaagaacy 300  
 atttttgaac ttttaagatgt attcttaaat ttttagtaaa ataggattta gaatcaactt 360  
 tgtgaagatt actaacagaa aaatgaatag ctctaccat gaggcagttt atagttaatg 420  
 taaagaatat tatacttggt tatacatgaa aaagccattt tctttctcta aacctcagag 480  
 agctatatat atttaatgaa taaatgaatg tatgatgaat gaattcctgt cagtctttag 540  
 cgaagtccta tctcttattt ggaattcttt ctttatcccc tatgtcttca taaattcca 599

<210> 190  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 190  
 ataacagatg cccaatgaat atttctgaat gtctaagtga ttgaaccagt acttcaattt 60  
 tgacatttta atacatctat aaataattga gtgatctgaa tgccataaatt tggctaagag 120  
 gatagggtat atggcaacgt gctgatctat ttgagtactc tctcaataaa tgctttcagt 180  
 tgtcatcagc acagtttctca ttcatctttg atttaagcat ttgtcattgt gccccattgt 240  
 agaatagcat aatacaatgc atacatgcct caccaatctg acacatctaa ggtcacactr 300  
 ttagtagtac ttgaatattg ctattttccaa cttctcattt tctcattcag aaactccaat 360  
 gccttaacac ttcccacccc ttccagcaaca aaaaggatct tatatgcact tcaatatcag 420  
 ttggaactgt aattaccacac catcctctgc tactccaagc tctatcttca ccatcattcc 480  
 ttgcctcaca caggcccttc atttcattaa ggtgcatatt cctacctttt tatttgcaac 540  
 attaatgttc tcagtgtctca aacagtatgt caggagtctt tgcaatgttc catccact 599

<210> 191  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 191  
 tttttatttt actcacaata acaatttcaa gatttaccat cttattttatt cattttatgc 60  
 tgtatatattt ctctaccagc aaataatccc caggaagaaa cagagacctt gtctgtccta 120  
 atccaccatt tcatcaccat tgcctaggac catgccacag acataacaga tgcccaatga 180  
 atatttctga atgtctaaat gattgaacca gtacttcaat tttagacatt taatacatct 240  
 ataaataatt gagtgatctg aatgcctaaa tttggctaag aggataggtt atatggcaam 300  
 gtgctgatct atttgagtac tctctcaata aatgctttca gttgtcatca gcacagtctt 360  
 cattcatctt tgattttaagc atttgcattt gtgccccatt gtagaatagc ataatacaat 420  
 gcatacatgc ctcaaccaatc tgacacatct aaggtcacac tgttagtagt acttgaatat 480  
 tgctatttcc aacttctcat tttctcattc agaaactcca atgctttaac acttcccacc 540  
 ctttcagcaa caaaaaggat cttatatgca cttcaatatc agtttgaact gtaattacc 599

<210> 192

<211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 192  
 agtgtggctg gaacatggta tgtaaacagt gaagctgcta gatataagat tgcagatgct 60  
 gatagaggct aaatcattca cgaccttaata ggtcctgggt aggacattga gtttttaacc 120  
 taaaggtaat gggaaaaaag gaagagtgtt tgtttttgtt ctgggggttt atttatttat 180  
 ttttagtagc gacaagggtt cactatgtta cccaggctgg tctcaaatc ctcagttcaa 240  
 gtgatcctcc tgcctcagcc tcccacaagt ctgggcttac agacgtgagc caccatacck 300  
 ggcaaaagga aggttttaag cagagcagtg aaatgaaaaga gaagtaacca gttaggaggc 360  
 tattaccaga aaccaagcaa ggaataatag tgacctggga aggcaatggt agagatgcag 420  
 agtagtaaat gaatttgagg aatatatttga aggtagactt aacaggattt actgtgctga 480  
 ttaatatgaa tttctttctt tctttttctt ttttttaaag acacaggatt ccactatggt 540  
 gtccagggtg ggtgtcagtt tgactaatca cagacacagt cattgtgcac tatagcctg 599

<210> 193  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 193  
 tcacgacctt ataggtcctg gtgaggacat tgagttttta acctaaagggt aatgggaaaa 60  
 aaggaagagt ttttgttttt gttctggggt tttattttatt tttttttagt agcgacaagg 120  
 tttcactatg ttaccagggc tgggtctcaaa ttcctcagtt caagtgatcc tctgacctca 180  
 gccctccaaa gtgctgggct tacagacgtg agccaccata cctggcaaaa ggaagggttt 240  
 aagcagagca gtgaaatgaa agagaagtaa ccagttagga ggctattacc agaaaccaar 300  
 caaggaataa tagtgacctg ggaaggcaat ggtagagatg cagagtagta aatgaatttg 360  
 aggaatatatt tgaaggtaga cttaacagga ttactgtgct tgattaatat gaatttcttt 420  
 ctttcttttt tcttttttta aagacacagg attccactat gttgtccagg ttggggtgca 480  
 gtttgactaa tcacagacac agtcattgtg cactatagcc tgggaatttct agtctcaagt 540  
 gatcttttct cctcagcatc ttgagtgtct tgtatttctt gcattacaga tgagtgaat 599

<210> 194  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 194  
 tacagacgtg agccaccata cctggcaaaa ggaagggttt aagcagagca gtgaaatgaa 60  
 agagaagtaa ccagtttaga ggctattacc agaaaccaag caaggaataa tagtgacctg 120  
 ggaaggcaat ggtagagatg cagagtagta aatgaatttg aggaatatatt tgaaggtaga 180  
 cttaacagga ttactgtgct tgattaatat gaatttcttt ctttcttttt tcttttttta 240  
 aagacacagg attccactat gttgtccagg ttggggtgca gtttgactaa tcacagacay 300  
 agtcattgtg cactatagcc tgggaatttct agtctcaagt gatctttctt cctcagcatc 360  
 ttgagtgtct tgtatttctt gcattacaga tgagtgaata caggattact ggagattaat 420  
 cagggtttaag atttaaagtc aagaagtcct caatatacat atttttgaag taccttcatt 480  
 atatcacagc tattaagtag gcatacagaac acaatgatag tatcatcagc cttgtgctag 540  
 cctttccaga gaagatttag ctttctgaca gtctgcattg tgtatcagct tcactcatg 599

<210> 195  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 195  
 caagatttgg aagtgtctata gtttgaagggt gtcccagaaa gcatgtgttg gaaacttaat 60  
 ccccaatgca acagtttttg gagatgggtc ctaatgggag gtgtctagat aaatagatta 120  
 atgtttatta taaaagggat cgagactgta tgcttgatct cttgactct ctttgccta 180  
 tgatcacttg ttcttttacc ttctgccatt gagtgatgta gcaagaaagc cctagccaga 240  
 tgcagccctt caaccttggg cttctcagtc tctagaactg taagaaataa atctgtgttm 300  
 tttagaaatt acccagtcct acatatcttg ttacagcagc acagagtcaa gtaagaaatg 360  
 tgtttataat agtgtggcag tttttaaaaa tggttacaat tttttgtat cttcttgcat 420  
 ctagaagtag agtttatgtc cttttttctg agtctgagaa tccttgtgct ctttcaacca 480  
 gttagaggcaa aagaagggat gttctatgac ttccaagact aggtctacaa aggtcttgca 540  
 gtctctgtcg agttttcttg agatgatctg agggaggcta acctccatat aagaagtgt 599

<210> 196

<211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 196  
 aagtcataga acatccccttc ttttgccctct actggttgaa agagcacaag gattctcaga 60  
 ctcagaaaaa gggacataaa ctctacttct agatgcaaga agatacaaaa aaattgtaac 120  
 cattttttaa aactgccaca ctattataaa cacatttctt acttgactct gtgctgctgt 180  
 aacagaatat gtgagactgg gtaatttcta aagaacacag atttatttct tacagtctta 240  
 gagactgaga agtccaaggt tgaggggctg catctggcta gggctttctt gctacatcay 300  
 tcaatggcag aaggtagaag aacaagtgat cataggcaag agagagtga agagatcaag 360  
 catacagtct cgatcccttt tataataaac attaatctat ttatctagac acctccatt 420  
 aggaccatc tcccaaaact gttgcattgg ggattaagtt tccaacacat gctttctggg 480  
 acaccctcaa actatagcac ttccaaatct tgtatgttct agtacaatag ttattttaagt 540  
 tgtttttagt ttctgagctc cttagaaaaa ggcaagttca ttactttgaa gtgtacatt 599

<210> 197  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 197  
 ctttagagtc acaacttttg ttgttgttgt ttgttgttgt gtttctactta aatgctctag 60  
 ttacaacgtc cagagaactt tggtaattgt tgatttgggc catgatgtca ttgacatttt 120  
 atagctgagg ttcttttttt aaataatagc taactctaga ctttaagtat tatttttgtt 180  
 ggggttaata agctataaaa gaggcataaac acatctctaa ttccagtaca ctaacattaa 240  
 aagaagaatt gccagaataa ggatttttaa aatcaaacat tttaggagta gtccagactk 300  
 ctttggaaca ttgtcacaga tgttttctag gattaagtgt gtccaagcaa taaaatttag 360  
 ctggttaagt agctattttt gagtttttcc ttccatctca taagcaagct attgccattc 420  
 tactattgtt tccatggaag aatgctttct aggaggtagt atagcattgt atcgttcaca 480  
 agtaaatatc ttgggtgaaa ttaactaaag tataagagac tgcaagatag tttaaagtaa 540  
 ctttttagtg tacataaatc agtgccataa aggcctttgt tttctgataa tgaagatgt 599

<210> 198  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 198  
 ccccttctta gatctactgt tggcaaaaat cctatctgct gtatttcatt acaaaactaaa 60  
 atctcatggg aattcttgga ggggttcactt tacgttgttg ttcaataatc catatggaaa 120  
 gagtcttaga aatactgaag cattttgctt tgactcttcc ttaattttaa agttattcca 180  
 ttttgtaact aatgcctctt ttccacgttt aaatatctta taaacactgt catcagggtc 240  
 tggagcttta ctattctctt gcccctgaca gctataataa cctcttcaaa acaaaagaar 300  
 taaaataatc ataacctgga aaatggacct ctgagtaatt gagttattcg tgtataattg 360  
 aatagatatt aggaattatt agaccacatt ctatttttaag ggatcattat gatataaga 420  
 aataaatgta cattatatga ctacagagac aagtaacagt tactttaaact taggagtaca 480  
 acctttccat gaaaggctat ttctccttaa ctgagagttt tatgaaaatt tggctacaaa 540  
 actacttggg aatttatctg tttaatcatg atgcatattg attagcaaat tttctgaat 599

<210> 199  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 199  
 atctcataaa aatgcttata tttgagtggc tgcctataaa agtcatacat ggctgcctgt 60  
 caagaacgta gacatataag actgttggcc ttttccctct aacattcttt tctttcctca 120  
 acattcaact gaaaaaagag atctagaggg agaggagtga gccagaaaca aagaatgaaa 180  
 gtcgtagaaa gtcagaaaca aagaataaaa ggtggaaaaga gcacaagatc acaccattct 240  
 cctctcctta gcagggtggg ccaggcctga agttggaaaag cagagaaata tgttatttgr 300  
 atttgaaata agaattgaca ttggaattgg attggactaa actttgtaaa agaaaattga 360  
 gtcttgggtga cgaataatgaa actcttcata taatataaaa tctagacagc aaagagtctt 420  
 cttcaaaaata tgattgatca gtgtagaata gagatccggg tagagggttg aaaaagcatt 480  
 aaagcatttt ttcaatctta ccctacaggg taaacccatt atagtttagac agcttgttgg 540  
 tgacagaagc tacaaatcct aactctaagt acaatactat ttagaacatt tatttctta 599

<210> 200

<211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 200  
 atctaaccaga gaaagcataa tcctgtttca acaaacccag gcaaaaatgt ctaaattaac 60  
 ttttgaagaa atttttattt tattttacca acagttttca aaccagcttt atttaccaaa 120  
 gaccactaaa gttacatgaa cttgaaagca ttttagctag ccatttagtt tatgggcact 180  
 catttattta taagtcagtt tagtacctgt agacaatgta gacatacatg catagacaca 240  
 tacatactta gacataacat acagcacaca catacacaca cacacacaca cacacacacy 300  
 tgtccaaaga ttattattta atgttagacc tgagagaaac ctgcccataga ctcttggggg 360  
 ctctgtgaga aagacaggaa gtcccaaaa atgggggtcag tgggtgcctt gtgtgtgtgt 420  
 gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgtgtgt gtgtgttctt aaagggatct cagagtcatt 480  
 agaagtcctt tctctctctt catgtggtat caaagatggc aaaaggaagg aggagctgaa 540  
 gtagaaggaa atggaagagc aagtccttag gccaatntag gagagatttt taagtttca 599

<210> 201  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 201  
 gtctttacca agaatttaca ttacatttat ataagctatt cattggctat acattgttaa 60  
 gttataaggt gtaggttgta gtatcagggt tggcattatt ggttaattta tagctacttc 120  
 tggcaactac aagcagtttg caagagatga atacatggct caaagagggg aaaccaggac 180  
 agaattgttc tctcgtttta acatctctct gaacctggta atttagaagg actcgcat 240  
 cttagataaa agttcttttc tcatttcccc ccttttgatc aaaaatcttt ctctctgaam 300  
 gcattgatga acaaaatctg agtgtcaagg tatccctcat cactgggaag gctcgtatct 360  
 cgatcgctct gtcaaatggg ttgatctata gctgctgtca tctctacatg ttgtagttagc 420  
 atgaatttac ttttctcaga agtaaaacag atgcatagta gaagtattct atacataaga 480  
 attttggtaa aaagcaaat tgtatttcag aagtaaaaaa aaaaattccc ttggggcagt 540  
 caactaaaaa catcatgaat aaaaattaaa agctggctct tttttagaga ttgtttgta 599

<210> 202  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 202  
 atgtatcttg gactatctct aaccactagg tgatagcaga gtgctcaaga tatgggggac 60  
 ccagactctc atattatacc tgtctgaaag agcaaaaagg ggtacacttc agttagaaac 120  
 taacaaagat tgggtcacaaa taaagtctaa gtctgaattt tcaagtcata gaaaacagtt 180  
 gcaatcttaa aagtatgctg tgcaactgct attgtagtcc ctgactgcca atcctttgat 240  
 accaacttct actatgagat agaggtggaa aaaccttgat cagacttgac tagaacctcy 300  
 gctgtgagag aaagggttga aaaaaaggca gtctctgtga gagctctttc cctgaatatc 360  
 atatccagag aaagaaatca aagccttcac tcttaaagga aagatggggg ttgaaaacag 420  
 cccaagtaaa aagtctagag tcagaattcc gaattcagga gaacttacc ctaacaccca 480  
 atgggacttt tgaagacaga gtttatgagg ttactgagta atactttcag aggcacaacac 540  
 cagggggcta aagggagtca ctccgaatcc tgtcaacgta tgccagatgt gttgacctg 599

<210> 203  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 203  
 agtgagcgat ggtagtgtga gtgatgggtg gttaaatcaa ggaagaaatg ttagcaaagc 60  
 aaaaactgtc aggagcatct ccttcagaaa caacaaatc agtgggcttc ctgagcactt 120  
 tcttactgca tttttgtca tgcatttata tgattaccat agattttatg aaattttatt 180  
 ttataataat ttgtattcat tcattttcca gcctgcttat tccagttagt ggtcaccagt 240  
 gtcagatcct ctcccagcag ctcagggtgc aaggtgggaa ctgcccctgga caggaagctr 300  
 tctcactgca gggggcacc acacacaccc caacactcac tcacattgga accatttaga 360  
 cacaccagtg aacctcatgt gaacttcctt gggatgtgga aggaaccaa actaccaga 420  
 gaaaacccat gtacacatgc agagaacatg tagactccac acagacagt gccatgacca 480  
 agaattagtg attttcttct catcaaagt atcataaaat gactttgaat gaaatggtgt 540  
 tatttgagga cttgccctat ctcacagcta agtctatttg aattgtgaga gaaataggt 599

<210> 204

<211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 204  
 ctgagctagc tggatggagg aagatatggt agatgatgct cataataata aaatgatgca 60  
 ggaaatatat agttcctaga ttctagtaaa tataactgaa ctcttcaaga aaaggaaattg 120  
 tattttgccc gggtttgattt tccagcaaac agctaagtgc ataacacttg ttgctgaaaag 180  
 gaatagtgga ggttttcttt ctgcttctga tccaattgtc atttgatgat tattttctac 240  
 ctgtcatgcc ctgtgccttg actctcatct atattaatct catttaattc ccactaaaar 300  
 agaacaaaac aaaatcacga gcacaaaatc cccaaaaaac cttttgagat aagtatcatt 360  
 ctcatctcac agataaggat gcagatgtag agatggtaat ttccagtacc cgcaattagt 420  
 aaaacagatg ctaaaataca tgattcaaat tccagaacgc tttatgttac actgcttcct 480  
 ctctcacact gtctgttaaa agtacttgta ttgaagctg tttgagcaaa catcatgtca 540  
 ttgatcccaa tattgtatgt ttgttacagt gaatacaatg ttatgaccat cttagcagg 599

<210> 205  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 205  
 atttcactct tctttgacat agctgtgttt tcagtgatta acttttagtct ttctcttaaa 60  
 ttaattagct atcttagtaa atgttaaatga aaaaatgaaa ataacttgat tagacagcta 120  
 tagagatcta tgaacatac tatgctgctt gacttttgag agtagatata aaagcagcac 180  
 aaattgggtt aatttaaaact caaacaaaag gtcagtttgc agaaaagtaaa gacctgtgtg 240  
 acctcttgtt caaatcctgg aagctataaa tcctactaaa ttacttaggg ctttgttaar 300  
 caggcccaac aaaagataac caacattgta attattgttc agtgatggac tgaataataa 360  
 gcctgggttc tatttgtcaa agcaacagac ctttaagtcatt ttgtagagct attctaataa 420  
 atagtggaaag gctgtgggtt acataagcaa ttaagaaaaa atcataaaaa ccaaacacct 480  
 agaattgcta aaaccttaaa agtatccatc aagcgttgtg aaagtcaagc ttgcaagggg 540  
 aataaaaatg caaaaatacaa gaacaaaatc tatttaggtt tcacaatctc cagtgtctc 599

<210> 206  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 206  
 actcaatata gaactgataa tgagagtgaat tatatattga gcattttcta ttggtctgac 60  
 cctgagctaa accctttgta agtattagct catttatctc tcacaaaata cctatgaagt 120  
 aggtataagt tactatctta cgttctcagg gtcaagaagc tagtaagggg taaagtcaga 180  
 gtttgaaccc aggattggcc ctttccaagg cctgtgctct tcatctcaat gaaattagtg 240  
 tgtcaaaaga tgtttgaact attttaaggt ttaataactga gtggctgtgc caaaaagctr 300  
 tgccaatttg aacatcttgt aagaatcagt agtgtaattt ggtttgacag aaaaaataaa 360  
 atgtaaatgt ttataacata catgaaaata ttttaacttc tatatctttc tcattaagggc 420  
 agctgaatat tgcgttttat atatttattt ccatttccat ttctgtaaaa tctttttcgg 480  
 cttttgcttt ttagaaaaac tcacagtcct tttctttatt gatttaaaaa aacttcattt 540  
 tttccatttt ggcatttgct ttttaatttg catatatatt tgattttacag aagaattca 599

<210> 207  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 207  
 aaaccatatg ctgaagtcct tctctcaata tccttctact agaaactgat cttgatactc 60  
 aactctattc cagtgccttg gttttaaatc acactgctgc ttctgagaag cactcataga 120  
 tactctagaa tcctttctgc ttttgatcta gtatggcatc ttattttggc agttaaagaa 180  
 cttaaagtgt cccatgagag actgtttgct ttcttatcta atcttttagta catctagcag 240  
 caaaacaggc catttcatgg tattattctt caggggagaag gttgttcaag gatacacaa 300  
 tcctgttgct tttatttgtt ggtcaataaa ataacttgag gcatctccag ctccctgacta 360  
 cgtcatgtat ttgttagttt ctttttgag ctccagtttg catccctcct atagggatag 420  
 gttccaactc aagatccggc aaatatattt tgaataggag tggcctttct ctgcttaggc 480  
 aacacataat gaagcctcgc aaaagcgatt tgatgttgtt ttctgaattc tgtgctacct 540  
 cctgagttgt gaaagactta cttggcccgga accttctct tgccttctct tttctcatc 599

<210> 208

<211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 208  
 cctttctctg cttaggcaac acataatgaa gcctcgcaaa agcgatttga tgttgttttc 60  
 tgaattctgt gctacctcct gagttgtgaa agacttactt ggcccgaacc ttctctttgc 120  
 ttctcttttt ctcacgcta acatgacttg taaaagtaac tttaaagaaa aggatcctgt 180  
 tgccatgctg tatccttgct ggatcacaca cgagggtgtt agatgaagct ttatgcccta 240  
 cgggcctgtc tgcctgttac aaacattaca gtgcccataa ggctctgtaa tattagaags 300  
 gctgatacca attttggaac ctggttaaac cctgggggag atccaagacc atgagttctt 360  
 tttggcaggc caggccacct gctcacaaac aagaaacatg cagggggttt gcaaccaact 420  
 attcagaaag aaaataaagt tatggatgcc agaagcttca taaattacta cacaatctca 480  
 ggaaaggggg agttaagagg ctaggaagcg gacaactgca agaacacctg aatctaataa 540  
 cattctgaaa cagtttcaac tggcagagaa cgtgggcatg gaaaaagaag aacaattctt 599

<210> 209  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 209  
 tatactatat tgtatttaat gtattttataa gtactcttta aatacaattc tttggaagat 60  
 aatgccttaa attaaggctg ttctctcttc ttttctgggt aaaactagca ctgtattgct 120  
 ggccagtggg ggagatatat attactatag gagaaaggca agagatcagg caaccacaaga 180  
 ggatatgaaa ggtaaacatg ggatggagta agtcatgaaa gtggctattt tttttcatfg 240  
 aataaatacc tattaattct ctgctggaat ctaagacagt catgttttga gaaaacagay 300  
 attttgagat taactcctca tataattcct tgtatttctg cttagaagac agccattctt 360  
 tttttctgag agctctaaag cttaatatgtc tgttgaaaaa ttatatattg tcaaaaatat 420  
 gtatactcat attttttacc cattgccact actttttatc tccatagtca ttatagcacc 480  
 aatttgctgt ttcttgcata tatcatttat tccagtagat tttagtacat cttttgtatt 540  
 ctcttacgcc cactttctag gggtttcata tatatttgat acgtttttgt tttggaat 599

<210> 210  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 210  
 ttttagtagt actgactaca gtaattgaat caatttgaaa ttaattattt gtatcatgat 60  
 tttttttcag ttccacagca aagcaatcct gttgcaattt gtttttggtg ttatatataa 120  
 gcatagtgcc cccatggaga tcccaaatat atgtgaattg ataataaagt ggatattgct 180  
 ctttctggca cctgttatag attttcaaag aaatatcact agtatattat catagaattt 240  
 attaaacctg gaagcatttc caaaatatai gtttatagtt ttatatattt aactattccr 300  
 agaaagaact ctactcattc gtattcaaac ctctgactg tctccctctc aattcattct 360  
 tgtagtactg ttgagttaca ttccctcatt gtgactccaa tcaagccatt tttctgctgg 420  
 aaccatattg atggctccct actgaatgcc aaataaagtc cacattcatc aatatatgtg 480  
 tgaagtgtat agctcaatag ctattccata gtttatattc aatattgctc aaactatgtt 540  
 ttgtcaaata cttgagtcac actggagggt aatcatgttt tagtggaata actattaga 599

<210> 211  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 211  
 ccatggacc tgggtgtaat gatcatgcag gtccctctatc tatgcatgcc agagattctg 60  
 gacagacaag tatggggaca tccctttctt tatttgattc ttttgtcaat tttttataaa 120  
 agttttattg ctttcagtcc tttggagaaa tggaaagtga atgctaacc caggacttcc 180  
 tgtggcctat catgaactgg gcgtgaaata agagtttctt ggagaagtag attccttgaa 240  
 gtttctgaga caaaaactgg acttcttggt atgaaaagaa agcacagtca gaatacaaaam 300  
 tgataatgga ttgggtccaa gtggccagca tcttagacta tggaaatttg ctgttgagaa 360  
 ttaaagcatg acacaagtta ccgaagaaga gagaagctgc tacagtccgt aacaaaaaag 420  
 gctgtactgt tagctagcca aacacataca cagaaacctg gaaaagagtt agttttcttt 480  
 cttttcatgt tcaaatgaca tagtctacct gatgcagaaa ctctcacatg gcaaaagttt 540  
 attagagggt tccatggact atatcccttg ctccctgggt acaacaggac atgaggctt 599

<210> 212

<211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 212  
 cttgttttggc aaaaagcttt gcttcttttg gaccttctcg ccttcacccct ctctatagtt 60  
 ccagcgggtc aacttccttt cattcagctt ctagtgtatg cattctctac tccatatgaa 120  
 ggcaaccgct gaagtgaaggc agtgggagat gagaggagga gaattctaaaa ggctcagatt 180  
 ctgaaggggca aagaagagaa gacttaggga tggcttaacc tcaggacaga atagctaaaa 240  
 gccacctgag cattaaccct gaggaatata acatcaagct caagcttatt attaaaaaar 300  
 tctatatctg tggagcatct tttctggatt taagttaaat aataaaaaaa agacaggact 360  
 gcatttgaga atccagtagg cagtacgaga gaaaagaaaa agagggacat cacatttgca 420  
 gtggtgtgca caaaattgca ttgcctgtat tacacagtaa tgtaaatatt ttgaaatagg 480  
 ctgtgtattt gtaagcatat tctctacctt ctaaattatt aagagccaag tgatatacta 540  
 gtatgatttt aaaataaagc aaaaggaagg gctgaggcct ctgtattagt ctgttaggg 599

<210> 213  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 213  
 attctagaca tgcttggaga tcacaatccc tacatataaa agaccagagg aagaaaaaga 60  
 aaaggaaagc ttctcagatt acatgaaatt tcatgtacag agtatcatga ggtaatttaa 120  
 aagcaaaagc tcaagggtac ataccctcac caggtaaaag ccatacccca aaacaatggg 180  
 agagaaatta actgtgaaaa tctccgctgg aagagagcag gtgttgggtga aaagagacat 240  
 gggaaatatg tttagcattt gagagggaaa ggaaatgaaa gtggggaaaag gaaaaatgk 300  
 ggagaggaaa ttcaaatcca cactgtagtc tgcccgtgtt ttatttgtaa aatttaaaag 360  
 ctgggaaact ggccatcaca ttgcaaagtc agaaaatcat ttatgcgcct tatgggatcc 420  
 aatgactcct tgccaaaata ataacaaatc tattttttat tctctctggg gactgtcaac 480  
 caccttgctg ttaatcacct tctaactaat gttagtattc taaaaggggt agtgctgttt 540  
 gctagatagc aatattaata tcatacatg tacccataaa ctaataataa aaatttaaa 599

<210> 214  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 214  
 gatcacaaatc cctacatata aaagaccaga ggaagaaaaa gaaaaggaaa gcttctcgag 60  
 ttacatgaaa ttcatgtac agagtatcat gaggttaattt aaaagcaaag actcaagggg 120  
 acataccttc accaggtaaa gcccataccc caaaacaatg ggagagaaat taactgtgaa 180  
 aatctccgctt ggaagagagc aggtgttgggt gaaaagagac atgggaaata tgtttagcat 240  
 ttgagaggga aaggaaatga aagtggggaa aggaaaatat ggggagagga aattcaaaty 300  
 cacactgtag tctgcccgtg ttttattgggt aaaatttaaa agctgggaaa ctggccatca 360  
 cattgcaaaag tcagaaaatc atttatgccc cttatgggat ccaatgactc cttgcaaaa 420  
 taataacaaa tctattttta tcttctctcg gggactgtca accacttgct gtttaatcac 480  
 cttctaacta atgttagtat tctaaaaggg gtagtgctgt ttgctagata gcaatattaa 540  
 tatcatcaca tgtaccctaa aacttaataa taaaatttaa aaaaaaagaa taggctagt 599

<210> 215  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 215  
 tttttggatt aaatatacgt gagaatcagt gaatattata tacctggaga cctacaatgt 60  
 tcatttgtat attaaaggct ataaaaagtt ctatcataaa ttacatttaa tttcttaaaa 120  
 tacagtgttt ctcaagccca ctggaacact ggaagctttt cttatgctac atgctgctaat 180  
 atctttatagg acataatttg ggaaacgcga agttgtttca taataatata attaaaggaa 240  
 ctaatatgat cccaggaag gttaagcagc tggctcattg tggtgccact ggtttatgcs 300  
 aagatccaga ataattccata catctcccaa ctaccaatta ttgacaatgt gtgttactgt 360  
 tggcatagtg acattatgat tcttcatttt tagaagtgtt ttgtaactta cttttaaatc 420  
 tcctgatagc tgatgaatta aggtgatatc atacatttct ctttctactt ttccatgtc 480  
 ataaatgata tgataatatg gctaagagac aaaaaataat ggaagattta acactaagcc 540  
 ctggtttatc tgatctaatt taaaatgccc ccttctcatc cacataccac acttactca 599

<210> 216

<211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 216  
 gatatacctc aacaacacta tttttacttt acaattgatac aaattaacag agattattaa 60  
 ctacctacgg ttttatagaa aatgtaattc aaaataaagt ctcaagatta tttctaaaat 120  
 accatgtaga agtccatgat atgataggaa attagttctc tattaaaaag ataagacatt 180  
 tctagctcct ttaagttagt gactagttag tcccttcttg tggctcttaa aataatttat 240  
 aaatcatatt attgacattg taggtgctgt atcaaaaggac tcactattat agagcttgty 300  
 tcccaaacat gtttctactt tatattacct ctacttaaaag taacactttt tcctggaaaa 360  
 tgctgcttcc aaattttaca ttttacattt taaatccctt caaattttatg tatttaatatga 420  
 ctttttagtaa agccttgga tcagcaatgt tgtctgttgg gcaaagacac atctataacc 480  
 caaagtatct tttatcaaag gtgatcaaga tgcagaaaag aaaaacaagt ttcactggca 540  
 atcaagacag gaacactgga ggggtccattg tgccactgga atcagcctaa aaccataac 599

<210> 217  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 217  
 tgctagctgt gctagatgtt gaagatacag tgatgaaaag atacacattt ttcattggcac 60  
 tggagggcac aattaggtaa atgaatacta tgggtgatgt ttgtgtactc ccaaaatgta 120  
 tttgttgaaa tcctaattcc gaattgtgatg atattaggag gtgggacctt tggctgctga 180  
 ttaggtcatg atggtgaagc ttctataaat gggattagtg cctttataaa agaggttcaa 240  
 gagagacctc tttccctttt caccatgtga gtaagccagt gccatctaca gagaaaagtgc 300  
 agtcttcaca agatgctgaa tctgtcagca cttgatctt tgacttgcca gcatccgaa 360  
 ttgtgagaaa taaattttca ttgtttaagc cacctaattt attgtatttg ttatagcagc 420  
 ccaaacaggc caagacaatg aataattaac aataaaaaata atatttataa gattagaaag 480  
 taaaatgttt tggagttaga ttgaagagat atccaaccca gccttggtga tcatagaggt 540  
 gatgatgaat tgtatctcag aacaaattat gagtatatgt gtttgtgtgt atgcataaa 599

<210> 218  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 218  
 agaaggagga gtcagtttca ggttgacttg aggtagtttg aacttggtga ggtgttcttg 60  
 aaatagtttg aacttggtga ctttgaggtg tacatgggaa ctctgggtggc tggttctaag 120  
 ttatatatga agttttgcaa ttcaagagga gaattctggat taagataggt attttgaaaag 180  
 gatagtcatg gaagccatgg gagttgaagg ataattggcaa gaaagaacat gtagactgac 240  
 atcattaaag ggcttagcat accctgaaga tcagcaataa ttgaaagatg aacacaaagar 300  
 gaggagaata caaactagta tgagacacag ctactagaca gagtgaactt ttagaaaact 360  
 ggttgatata ctgaaagggt agaaaagcagt attaggcaca gctatagctc ctgaaaataat 420  
 ttttataatc ccaaatgtga aaaacagaaa gaaaaattag tcatttttct ggttttatgt 480  
 agtgcctatg ctgtatagct gtataatcct agaactataa taattattaa agaatatcta 540  
 tgtcgatttt ataaattact ttcaataatc cagggttttag cttaacatac atggaatta 599

<210> 219  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 219  
 aggttatgct acttcccttg aggacctctc aaaaggaagc tgtttgttct atttctttct 60  
 catctgtccc aggactaggt attgcattag gagatccctt gcttccact gctgctttta 120  
 aatcatttca tttccttctt ccttctattc ttcccaaatg caaggtcttt caactttcat 180  
 ttctgtctac actctgccct ttattgctgc tctctggaat ttgtgttcac tgtccctcat 240  
 acactgaaaa ctcacatacc tctacctcta gccctgttgt attcctgatg acttgagcay 300  
 ccaagggagt gatacatata gcactgggtca atcatttctt tacctgccac acatacagca 360  
 atcttttaatt tcaatagcct tagccactca ttcccaataa atgcttggtat catgcacatt 420  
 atcatgagta aatacaccca tgtctgaaat cctgatttca agtacttccc aatttttctg 480  
 tcttttcttt actttcagct cacagaaaca attcttccac catattaaaa actctaattcc 540  
 aattcacttg ttccaccact ttttttattc attattctct cctgtcttta ctttcttcc 599

<210> 220

<211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 220  
 ctggggagag agagaaactg aggcaggggc tgccctgactc tccgagcccc tcagcagacc 60  
 atttgacatc acacagagtg ccactagcca caagctgcat gaatttacct ctctataagt 120  
 aaacagagag aaaaaaatcc tcgctgtgtg tgaagatagc cccaggaggg ggaaatcttg 180  
 taaaagtcaa aaaaggctgt gacttatgtg acttccactgc acacatccag ctggacttct 240  
 caccatctc agcgggaggg ttgtcttgag acagttgaaa cagcaaaagg gtttggaay 300  
 ggtaagctat ttcaggtaac actttacgtt gccaaaccag cgatagcagc acttcagact 360  
 gtcacttttt ataagtgttg cctataaact ttcccgtgt gggttttgaa atggcgccca 420  
 aatgcaaaca gagaacagat gggaaacctg agtcttgccc cgtccaatca cttcacggag 480  
 aatggacgac agatttaaac tgtaaggaa gaaaaagca gtttctacca acggcacagc 540  
 tccctccatt acttttcaca aattaagcct ttctggggt tccccagga tgggtgctt 599

<210> 221  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 221  
 ttaaaaatta tatatttagg cacacccctc atatcattta agtctgcctt tgagaaacat 60  
 gctggatggc tcttcattgt tgaagaaat tatattgttg cccatgagaa aataaaaatg 120  
 cacacagagt aaagagccta agaatgcact tactgaggag tgagtcaccg tgtctcccaa 180  
 tgtcccccacc cacagtggaa atccgcactc cctgttttgt cagtatccct cttgcttttg 240  
 atctgatgtt ttcgctgtgt catgacagtg ttctccaaa aaagatgcac agagggaagr 300  
 ttttctctct ggtcccaaca cgtgtattaa agtcataatt catgagtga aaattcctga 360  
 tggaccacta agacgcaggt attgaatcag tactgtgtgc ataaactcct agatatgggc 420  
 agctttgtct gcataagaac ttcaaaattg agtcctggcc gagtgcgggt gctcatgcct 480  
 gtaatcccg cactttggca gggcgaggcg ggtggatcac ctgaggtcag gagtccaaga 540  
 gcgcctggc caacatgggt aaaccccatc tctactaaaa atacaaaaat taagccag 599

<210> 222  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 222  
 tccccctcat cgtgtaagag aagaggctgg tggaggagga ggagggtgaa ggtcacttgc 60  
 ttgttttgga tacgacctct gtagacatcc aggttatgta ttctctcccc ccgggcaggt 120  
 ggaaatatga acctacaagc agggacttga gtggcatctg cggggaggag gtgggaaaag 180  
 ccacacgtgc ccaggagact ggaatgcagg gaaaggacca gaagagccag aggtagaatt 240  
 ctgggtatat ccatggatac aggggggtg gcagggaagg agaaatttcc tagaaaggcr 300  
 agaagtcctc cttgacatgt tcctgtccat aagaacacat acgcacatgt acgaccagc 360  
 aggaagcaga atgctaaccg aagataatta acccccaatt ctgtgttagg gattgagaaa 420  
 tagaccagga gccctgcccc ctctctcttc atttctgac ctccacact gagaagacct 480  
 ggctaggcag ccttgctttt ttctctgttt agcggaggag tgaggatttc agccggaagg 540  
 tctttctgat ggcagatgtg taagtgcag acattgtgct ggggtgccttc tgtgtccta 599

<210> 223  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 223  
 accatgggtg atgggttagg cgcattgcag aggtcttgtg gaggactgga ggagacctgt 60  
 gggatgcagt tttgcctgta ctttctttca gagctaagct ttctatcagg gataggccta 120  
 ataggtgaag ggggtgtggg actgatcaga ggaaggcca gaggaaga ggggcttcag 180  
 ggccgacttg gagcttggc ggcagttcag tgggtgtgact ccttctcatg tgaagagaa 240  
 gaggtctgtg gaggaaggag aggttgaagg tcaactgctt gttttggata cgacctctgy 300  
 agacatccag gttatgtatt tcctcccccc ggcaggtgg aaatatgaac ctacaagcag 360  
 ggacttgagt ggcattctgc gggaggaggt gggaaaagcc acacgtgccc aggagactgg 420  
 aatgcaggga aaggaccaga agagccagag gtagaattct gggatatcc atggatacag 480  
 gaggggtggc aggggaaggag aaatttccta gaaaggcgag aagtcctcct tgacatgttc 540  
 ctgtccataa gaacacatac gcacatgtac gcaccagcag gaagcagaat gctaaccga 599

<210> 224

<211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 224  
 gtgttttcag ggttattctc ggcattgctgt ggggctaggg taagttatcc ggctcctgag 60  
 ccttgctggg gttctcatct caagggaatt ctgtggtgtg ttactgtgcc ccacatgcaa 120  
 atatcagcta ctctcaaatg tgttggatgg atgaatagta gaaggatatt taagaagcca 180  
 caggcctctt tgtaaatata acaggcatca tacatgggtg ttgataatga tgaatctcac 240  
 aaaatcttca gatgtttagt ctctgggaac attccaggaa tcctcattta ggttaacttay 300  
 atgtgatgag acctatttgt tcaattgaaa gaaaacctgt ttggaagtca gaggaatgag 360  
 aatagaggct ctacatgggt tggaaaaagc aatctgcagg ccagttacgc cccgtaaaaca 420  
 ggaacccagg actgccctcc tggccagggc tgagtgcag gatggggacc cccactacc 480  
 tccaaccgcc cgccaggatg aggagtgcct gctctcagac gtgcccctca ctttaaatat 540  
 acagaggcct tcttaggcag ccttgattg tgccttgtg gtgacctgac cctgcagca 599

<210> 225  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 225  
 ttctgtttac tacctctaatt tggcagagtt tcttgccagg tcaatgtgga ggcagagaga 60  
 tggccggagg gcggccaggg gagtccaggc aggtgtgggc aggatgggat tctgcctcct 120  
 cccagggtgcc tcgcttgggg gatgccctgt cccagaaagc ctacattcgt gggagccggc 180  
 gcacagccct tctgagatct aaagcttccc tctgaatgct gctttggagg attgtgagag 240  
 gtatgtactc ttcaaaagttt gtttgttttc ttgaagcttt tacctctatg caaatatgcr 300  
 gtttggagca ggaagaaaag gttaactgtg atggcgccgg ctcttaacgt ggaatgtcct 360  
 gaattaatgt gggtttcagt cctctgggct aggatcccc gagggagagt ttttctttcc 420  
 tctgcaaaac acaggagaaa agtgatccct gtggtccga cctgccttcc ttgggtcctg 480  
 cggtgcaaaa ccagctggga ccgtgtccc cccacccgaa ggcagtgtgg ggaacctttc 540  
 ctccagggtca ttcccatcca gctgattgct gccggctccc caggccacaa ctctgtgcc 599

<210> 226  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 226  
 aggaaatata gctggtgtgc tactctccac tgtactggtc cgattctcgc cagggggaca 60  
 tctctgtagg cagttcagaa attatTTTTT ggaagTTTTT taggctattc cacagataat 120  
 tctgatccag taggttttat gcaactgtgc aaaatgctta tggctcttat tttttttcc 180  
 ttgagagatg attttagcct ttggtttttt gtttgttttt gttttttgag acagagtctt 240  
 gatctgccac ccaggctgga gtacaatggt gcaattgtac cctcactgca ttgtcaaaack 300  
 tggctcactg taccctcgga ctcttgggct gaaggggtcc tccaacctcc tgagttagctg 360  
 ggactacagg cctggataat ttttaaaaat atttcgtaga tatgggggtt cgccatgttg 420  
 ctcaggctgg tctccaactc ctggcagcct tggcctccca aagtgtggg attacaagtg 480  
 tgagccacca cactgtcctt agccttaagt tttgcatttt ttccatctt tttgctgtat 540  
 cccatatgat ttagagattt ttgctgtatc ccatgagatt tagagatggc tctactttt 599

<210> 227  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 227  
 tcacaaaacc acagcaatcc aatatgagat gtttttaata tcagacttaa caaataatta 60  
 catggctatg aaataactgg ggtcgtgttt aaactggaa gtttttgttt aatgttcgta 120  
 gtttcaataa aatgtatcca ctagtcttcc agtttgcaga ctgttgttta ggtgtttgtt 180  
 tagccagggt aattgttaaa aactccctct aatctagctt acccttacct ttccatggaa 240  
 gcgaatttta gtcattaaag gaaaaatgg gaaattgatt tttgggtgcc tggctgttam 300  
 gctaggtagg aaatatagct ggtgtgctac tctccactgt actggtccga ttctcgccag 360  
 ggggacatct ctgtaggcag ttcaaaaatt attttttgga agtttttttag gctattccac 420  
 agataattct gatccagtag gttttatgca actgtgcaaa atgcttatgg tctctatttt 480  
 tttttccttg agagatgatt tttagcctttg gttttttgtt tgtttttgtt ttttgagaca 540  
 gagtcttgat ctgccacca ggctggagta caatgggtgca attgtaccct cactgcatt 599

<210> 228

<211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 228  
 tggcgagaat cggaccagta cagtggagag tagcacacca gctatatattc ctacctagct 60  
 taacagccag gcacccaaaa atcaatttcc catgttttcc tttaatgact aaaattcgct 120  
 tccatggaaa tgtaagggta agctagatta gagggagttt ttaacaatta ccttggctaa 180  
 acaaacacct aaacaacagt ctgcaaaact gaagactagt ggatacattt tattgaaact 240  
 acgaacatta aacaaaacac ttccagttta aacacgaccc cagttatttc atagccatgy 300  
 aattatttgt taagtctgat attaaaaaca tctcatattg gattgctgtg gttttgtgaa 360  
 ttctcaccct caactgggtc agaaaagactt gaaaggaata aagtctttac ttatggcttg 420  
 atgcggggcc attggcatag taagtgtctt gtcttttaac tggttgaaat aaacagacaa 480  
 aacagaaaca cacacatata ccccaaatTT gaatcagaga gagccagtat aaaatgatac 540  
 aagtaccagt tctctgggct tgccagattt ctgctctata agtaatatta aacatggct 599

<210> 229  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 229  
 gacttcaaat atttataatg ttaatcaaca gaatagtact tggcattgag gactgcccc 60  
 ctctgagtca ataaccatgt ttctactcct ctgctgggtc cctataacaa tgaatgacca 120  
 aaaggaaatt aacaatgaat gaccaactgg aaaactcata tttaatctga aatattaaaa 180  
 actaaaatct tctagagatt attttcttaa gtcaattgag tgggccaac cccactgcta 240  
 ctatttcaga acgtgtccag aagacaaatg atatatatga tatatgatat gacatatgay 300  
 atgatacgat attgcacaaa gccaaagatga ctaaatacaa cctttccctg aggggccaaa 360  
 agaaaaaggac cctctagtgt tagggcccag gcttcttctc ggaacttctc agtcacattt 420  
 ttctctctac caatagacat tatctaaact gagcttccaa ataaattagc aaacacaaaa 480  
 gtcttacaag ataagacctt ggtgcacaga aggtcaaggT ggaacttact gctaaccaaa 540  
 gctatagtag ttctaatacat ggagaactga tggacagggg cacaggcacg cagcacgc 599

<210> 230  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 230  
 tgggtggaaga gtcagaagac ttctgaggac attaatattc aatgactatt aatgaagaga 60  
 ccctaagat catcttcta agccctcaga cgacagaaag ggaaactgag gcctgggact 120  
 tgtatacttt tccaaagcct ctcttttgcc aggttttgca ccttctcta agacatcttt 180  
 tcttttccat ctcataattc tggatgcaaa tgaactcata gctcatggaa actataaacc 240  
 cataaaaaat cacaaaaagg cattaacaaa atattaccta aaatttccag aacttcattr 300  
 acctccttcc tgatccataa gtgcatccac agatcccagg ttgagcaggc ctgcttccaa 360  
 caataccac atgtttggtat gtaaatcttt acacaaagac tcactcgggg aacttcgtcc 420  
 ctttccacga tttcttccct ctgcctcacc tgtccctccc tgcattgata cacaatttta 480  
 aacttccttc aagaattaaa tacagtaaaa caaatcctct gggaccattt tacactttat 540  
 gttgaataaa actcacaata acgctgccct gaaaagccaa aatgaaaaat gacagtttt 599

<210> 231  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 231  
 ctgaggacat taatattcaa tgactattaa tgaagagacc ctaaagatca tcttcttaag 60  
 ccttcagacg acagaaaagg aaactgaggc ctgggacttg tatacttttc caaagcctct 120  
 tcttttgccag gttttgcacc ttctcttaag acatcttttc ttttccatct cataattctg 180  
 gatgcaaatg aactcatagc tcatggaaac tataaaccca taaaaatgca caaaaggaca 240  
 ttaacaaaat attacctaaa atttccagaa cttcatcgac ctcttctctg atccataagy 300  
 gcatccacag atcccagggt gagcaggcct gcttccaaca ataccacat tgttggatgt 360  
 aaattctttac acaaagactc actcggggaa cttcgtccct ttccacgatt tcttccctct 420  
 gcctcacctg tccctccctg catgtatata caattttaaa cttccttcaa gaattaaata 480  
 cagtaaaaca aatcctcttg gaccatttta cactttatgt tgaataaaac tcacaataac 540  
 gctgcctga aaagccaaaa tgaaaaatga cagtttttcc ctaacctggg ttgctccta 599

<210> 232

<211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 232  
 ctccagctcc gagaacctcc aagtatcaca gggcatgctc cgggtgcaca gctttggaaa 60  
 ttttaattttc aagggtgtaag tccaattacg aggactacat gaggctgaat tattcagctt 120  
 agcagatttg gaacctctct cccagccctt tggagacaac gtgagccaag cctctacttg 180  
 gtgctgcact gaaatctgtc atcagtaggg aatattggta gctgagttat ttttcgagtg 240  
 gtaatccgag aataaaacgg cagatcccag cactcatcgc cacttaatga acctgtttgy 300  
 ggagagtcca cctgggtgctt gcctggcttt aggaacccgc agcagtccga gtgggtgtctg 360  
 gggtaagctg agctgctctg ggaacacatc tctgtgctgg ggtgaatgaa cagcacactt 420  
 acccagtggg gtaggctggg agaggacaga gaggccagcc tccttagctg gatcaggaca 480  
 gtttaggaaag gagggttgctg tccatctgag atgagagtgc tgagagacat gggctcccca 540  
 ggaagacccc aggcacttgt cattgaagga tgaggaccga agcacttatc acctgaagc 599

<210> 233  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 233  
 tgcacgcaca caccatgtac acacacacac cgtgcataca cacacaccat gcacgcacac 60  
 acaccgtgta cacacacaca cactgcacac atacttttct tgcttttgct gtgaatcaca 120  
 ccgtttcacc tgtgctatct ttgaagcaga ggtttttctt attctctctt tggaaatgat 180  
 gtggcatatt cttttccctc ctccattttt gtcttcagtc aaagctaaaa ggagcagttt 240  
 ttatgatgag atttggggag gctccagcag tgttgaaatc ctatgacata acttgaaacm 300  
 tctagtgagg acataaaaaa ttagagagttt agagattttt gtattaaagg cctcccctgcc 360  
 acccccagtc ttagaaaaatg tggttcattc ctgtggttca cagaatctga agcctgagat 420  
 tgatgagccc cttcttgtga ttgttttaac cattctctaa agtttggtga ttttactgta 480  
 cctctagtca cagagagtac tgagtgaatt taaagttgct tggaaatatat taagctttct 540  
 tggaaaattc tctttccctt ggatcaaatg ggtgaacaga atattaagtt gagtgtcct 599

<210> 234  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 234  
 gcggcggtacc tggcccggcg cggcgactgc tctccgggct ggcggggggcc ggccgcgagc 60  
 cccggggggcc ccgaggccgc agcttgcttg cgcgctctga gccttcgcaa ctgcgcagca 120  
 aagttttggtg gaggcaacgc caagccttag tcttttcttc ctctcgttcc ccaaatccga 180  
 gggcagcccg cggcgctcat gccgcgctc ctccgcagcc tgggggtacg gtgaagcccg 240  
 ggaggcttgg cgcgcggcga gacccaagga ccactcttct gcgtttggag ttgctccccc 300  
 caaccccggg ctcgtcgtt tctccatccc gaccacgcg gggcgcgggg acaacacagg 360  
 tcgaggagga gcgttgccat tcaaggtaat cgcgcgcgca gacgcctcgg ggagcttcgc 420  
 cagccgggga cgtgggcgcc acgggagccc gggacgcccgt gtgcaccgtc ctccggcgcg 480  
 ggggcgcgga aggaactagc ttgtggagga cgctccgtgt cctccctctg tggctgcata 540  
 ggtgatgggg gaggtgggtg cgtgctgacg gccggcgctc tgggaagttct gcctctgct 599

<210> 235  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 235  
 aggttatgct acttccctgg aggacctctc aaaaggaagc tgtttgttct atttctttct 60  
 catctgtccc aggactaggt attgcattag gagatccctt gcttccact gctgctttta 120  
 aatcatttca ttctcttctt ccttctattc ttcccaaatg caaggtcttt caactttcat 180  
 ttctgtctac actctgccct ttattgtctc tctctggaat ttgtggtcac tgtccctcat 240  
 acactgaaaa ctcacatacc tctacctcta gccctgttgt attcctgatg acttgagcay 300  
 ccaagggagt gatacatata gcactgggtc atcatttctt tacctgccac acatacagca 360  
 atcttttaatt tcaatagcct tagccactca ttcccaata atgcttggat catgcacatt 420  
 atcatagata aatacaccca tgtctgaaat cctgatttca agtacttccc aatttttctg 480  
 tcttttcttt actttcagct cacagaaaca attcttccac catattaaaa actctaattc 540  
 aattcacttg ttccaccact ttttttattc attattctct cctgtcttta ctttcttcc 599

<210> 236

<211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 236  
 ctttttgatc ttatTTTTTT ttagattttt aagcatactt agctcttttc agctcagaga 60  
 ttgttgacct gatgttactt ctgtttgaaa gattccccct ctcctctccc atttgcttgt 120  
 tttatttctt aatgttttag cctaaaatgt atgtttaaca gaacttttag ggtgtttaac 180  
 agacaccctt cctaaaaata atctcgccca cctcatacta ttaacttttt ctacaccagc 240  
 actttgtttt cttctttata atattgttat aacattgtta taagtgatta tataagatay 300  
 gtaaacacta tatcaatagt ttattcactt gtcatttatt tttgcatcta gaatgcaaac 360  
 tccatatggg tagattatac ctgtactaaa ctcatttcct agctggaagt agctgcaaat 420  
 aagcattttt ttttttgaa tattgaataa aagaattatc ttgcaaagag tgtggagttt 480  
 tcatcctgaa gtgaagcaac tgtgatgttt gtatctgact atgtgggatt cagtgttgga 540  
 tgtgtaacct aagggtgct gtttgcacc ccagaagaca agggatagat ggtaactta 599

<210> 237  
 <211> 599  
 <212> DNA  
 <213> Homo sapiens

<400> 237  
 actctatatg tgtgcattcc attctgaaat gaattggaat ttaccattct ttagtttagac 60  
 aaggggttaa aggaagaat atacaacagc ttagccccct gacttggtac tgtcaaaaag 120  
 aatcagaagt ttttgagagt ggcatgatgt ggccaaagtc cacaatggcg cagaattact 180  
 tacagtattc caaagtggag taaattacac attcagcatc tgaaagctct tccatgtgtac 240  
 cggtttccca aaaccaaact tactgaaaat ctaaagcacg cctattttac ttgacacacr 300  
 cttctcaagg atggccatgg ctgttcccaa tgattcatac ttgtgtataa atatttaaat 360  
 ggtaagagct tgaagttata taaatagaag tcagctacca catacaaat acagttagga 420  
 aagagaaact tgtaaaaagt gtgacttttg tctattacag aaggagacat cttcaagacg 480  
 tgaaggatca ccacaatgac ctgtccagca tcttgttcaa tcagacctct ccttaaaaga 540  
 acttagcctc tgaatagcca aggcattcct aagcaaaaat aacaaagctg ggggcatca 599



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2