

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035475**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.06.23

(21) Номер заявки
201592269

(22) Дата подачи заявки
2014.06.10

(51) Int. Cl. **C12N 5/0783** (2010.01)
A61K 35/14 (2015.01)
C12N 15/113 (2010.01)
G01N 33/50 (2006.01)

**(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ИММУНОСУПРЕССИИ
ОПУХОЛЕВЫМИ КЛЕТКАМИ**

(31) 61/833,298; 61/921,303; 61/929,821

(32) 2013.06.10; 2013.12.27; 2014.01.21

(33) US

(43) 2016.05.31

(86) PCT/US2014/041739

(87) WO 2014/201021 2014.12.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ДАНА-ФАРБЕР КЭНСЕР
ИНСТИТЮТ, ИНК.; ДЗЕ
ДЖЕНЕРАЛ ХОСПИТАЛ
КОРПОРЕЙШН Д/Б/А
МАССАЧУСЕТС ДЖЕНЕРАЛ
ХОСПИТАЛ (US)**

(72) Изобретатель:
**Вучерпфенниг Кай В., Дранофф
Гленн, Чжоу Пэнхой, Шэффер Доналд,
Хакохен Нир, Кэнтон Харви И.,
Альварес Ариас Диана (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) REINHARD HINTERLEITNER ET AL.: "Adoptive Transfer of siRNA Cblb-Silenced CD8+ T Lymphocytes Augments Tumor Vaccine Efficacy in a B16 Melanoma Model", PLOS ONE, vol. 7, no. 9, 4 September 2012 (2012-09-04), page e44295, XP055141808, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0044295, the whole document
M.J. RIESE ET AL.: "Enhanced Effector Responses in Activated CD8+ T Cells Deficient in Diacylglycerol Kinases", CANCER RESEARCH, vol. 73, no. 12, 10 April 2013 (2013-04-10), pages 3566-3577, XP055142357, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3874, the whole document

EICHHORN PIETER J.A. ET AL.: "A RNA interference screen identifies the protein phosphatase 2A subunit PR55gamma as a stress-sensitive inhibitor of c-SRC", PLOS GENETICS, PUBLIC LIBRARY OF SCIENCE, US, vol. 3, no. 12, Article e218, 1 December 2007 (2007-12-01), pages 2381-2394, XP009170430, ISSN: 1553-7404, DOI: 10.1371/JOURNAL.PGEN.0030218, the whole document

WO-A1-2012038918

PENGHUI ZHOU ET AL.: "In vivo discovery of immunotherapy targets in the tumour microenvironment", NATURE, vol. 506, no. 7486, 29 January 2014 (2014-01-29), pages 52-57, XP055141914, ISSN: 0028-0836, DOI: 10.1038/nature12988, the whole document

(57) Изобретение отчасти относится к способам обнаружения мишеней для иммунотерапии in vivo, к терапевтическим композициям (например, мшРНК, иммунореактивные клетки, экспрессирующие мшРНК и/или химерные рецепторы антигенов (CAR)) и к способам их применения.

035475 B1

035475 B1

Родственные заявки

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет временных заявок USSN 61/929821, поданной 21 января 2014 г., USSN 61/921303, поданной 27 декабря 2013 г., и USSN 61/833298, поданной 10 июня 2013 г., содержание которых включено в настоящее описание в виде ссылки в полном объеме.

Государственная поддержка

Настоящее изобретение осуществлено при поддержке правительства по грантам № 1R01CA173750-01 и T32 AI07386, предоставленным Национальными институтами здоровья, и по гранту № P30-CA14051 Национального института рака. Правительство имеет определенные права на изобретение.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам обнаружения мишеней для иммунотерапии *in vivo*, к терапевтическим композициям, которые модулируют мишени иммунотерапии (например, мшРНК, иммунореактивные клетки, экспрессирующие мшРНК, и в некоторых случаях рецептор), мишенью которого является злокачественная клетка, например химерные рецепторы антигенов (CAR)), и связанным с ними способам применения.

Уровень техники

Цитотоксические Т-клетки играют центральную роль в опосредованном иммунной системой контроле злокачественных опухолей [1-3], и моноклональные антитела, мишенью которых являются ингибирующие рецепторы на Т-клетках, могут обеспечивать значимую клиническую пользу в случае пациентов, имеющих заболевание на поздней стадии [4-6]. Для обеспечения жизнеспособности в опухолях развиты многочисленные иммуносупрессорные механизмы для обеспечения их собственного роста и успешного ускользания от иммунной системы хозяина, эффективного блокирования активности Т-клеток в микроокружении опухоли. Вышесказанное является центральной проблемой в онкологии, поскольку сильная инфильтрация Т-клетками CD8, которые обладают цитотоксической функцией против опухолевых клеток, ассоциирована с благоприятным прогнозом в случае множества типов злокачественной опухоли у человека [1, 3, 8]. Указанный природный защитный механизм сильно ослабевает у большинства пациентов под действием многочисленных ингибирующих сигналов, исходящих от опухоли, ее стромы, регуляторных Т-клеток и популяций миелоидных клеток. [9-11] Были идентифицированы различные молекулярные и клеточные иммуносупрессорные механизмы, ответственные за ускользание опухоли. Мишенью некоторых из таких механизмов являются иммунные противоопухолевые эффектор-ные клетки. Однако многие регуляторные механизмы, которые приводят к утрате функции Т-клеток в иммуносупрессорных опухолях, остаются неизвестными. Для улучшения ситуации, связанной с ограниченным успехом иммунотерапии злокачественных опухолей, требуются новые способы ингибирования путей иммуносупрессии, инициируемых опухолевыми клетками для того, чтобы ускользнуть от иммунной системы хозяина.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к мишеням для ингибирования путей иммуносупрессии, используемых опухолевыми клетками для инактивации и/или супрессии иммунных клеток.

В изобретении также предлагаются композиции и способы, связанные с мшРНК с терапевтическим потенциалом.

Раскрытие также относится к иммунореактивным клеткам, включая Т-клетки (например, клетки, нацеленные на опухолевый антиген), экспрессирующим по меньшей мере одну мшРНК или другую молекулу нуклеиновой кислоты, способную вызывать сайленсинг генов, которые ингибируют функцию Т-клеток.

Раскрытие также относится к иммунореактивным клеткам, включая Т-клетки, несущим по меньшей мере один вектор, экспрессирующий мшРНК и по меньшей мере один химерный рецептор антигена, направленный на опухолевый антиген.

В некоторых вариантах изобретение относится к иммунореактивным клеткам, обладающим специфичностью по отношению к опухоли, содержащим вектор, кодирующий мшРНК, способную вызывать сайленсинг генов, которые ингибируют функцию Т-клеток.

В некоторых аспектах последовательность мшРНК снижает экспрессию гена, выбранного из группы, состоящей из Ppp2r2d, Eif2ak3, Arhgap5, Smad2, Akap81, Rbks, Egr2, Dgka, Cblb, Mdfic, Entpd1, Dgkz, Vamp7, Hipk1, Nuak2, Alk, Pdzklip1, Inpp5b, Socs1, Jun, Nptxr, Socs3, F11r, Fyn, Ypel2, Pkd1, Grk6, Cdkn2a, Sbf1, Ipmk, Rock1, Stk17b, Mast2, Pdp1, Yes1, Met, Ppm1g, Blvrb, Tnk1, Prkab2, Trpm7 или Ppp3cc. В другом аспекте мшРНК содержит 15 непрерывно следующих друг за другом нуклеотидов, комплементарных последовательности нуклеиновой кислоты, выбранной из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 604-620 и 653-677. В некоторых аспектах иммунореактивная клетка дополнительно содержит вектор, кодирующий специфичный для опухоли Т-клеточный рецептор. В некоторых аспектах иммунореактивная клетка выбрана из группы, состоящей из инфильтрующего опухоль лимфоцита (TIL), Т-клетки природного киллера (NKT), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL) и Т-клетки CD4.

В некоторых вариантах иммунореактивная клетка содержит вектор, кодирующий CAR, при этом CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и стимулирующий домен. В неко-

торых аспектах антигенсвязывающий домен связывает опухолевый антиген или патогенный антиген. Примеры опухолевых антигенов включают, например, специфичный для простаты мембранный антиген (PSMA), раково-эмбриональный антиген (CEA), CD19, CD20, CD22, ROR1, мезотелин, CD333/IL3Ra, с-Met, гликолипид F77, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1 TCR, ERBB2, BIRC5, CEACAM5, WDR46, BAGE, CSAG2, DCT, MAGED4, GAGE1, GAGE2, GAGE3, GAGE4, GAGE5, GAGE6, GAGE7, GAGE8, IL13RA2, MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3, MAGEA4, MAGEA6, MAGEA9, MAGEA10, MAGEA12, MAGEB1, MAGEB2, MAGEC2, TP53, TYR, TYRP1, SAGE1, SYCP1, SSX2, SSX4, KRAS, PRAME, NRAS, ACTN4, CTNNA1, CASP8, CDC27, CDK4, EEF2, FN1, HSPA1B, LPGAT1, ME1, HHAT, TRAPPC1, MUM3, MYO1B, PAPOLG, OS9, PTPRK, TPI1, ADFP, AFP, AIM2, ANXA2, ART4, CLCA2, CPSF1, PPIB, EPHA2, EPHA3, FGF5, CA9, TERT, MGAT5, CEL, F4.2, CAN, ETV6, BIRC7, CSF1, OGT, MUC1, MUC2, MUM1, CTAG1A, CTAG2, CTAG, MRPL28, FOLH1, RAGE, SFMBT1, KAAG1, SART1, TSPYL1, SART3, SOX10, TRG, WT1, TACSTD1, SILV, SCGB2A2, MC1R, MLANA, GPR143, OCA2, KLK3, SUPT7L, ARTC1, BRAF, CASP5, CDKN2A, UBXD5, EFTUD2, GPNMB, NFYC, PRDX5, ZUBR1, SIRT2, SNRPD1, HERV-K-MEL, CXorf61, CCDC110, VENTXP1, SPA17, KLK4, ANKRD30A, RAB38, CCND1, CYP11B1, MDM2, MMP2, ZNF395, RNF43, SCRNI1, STEAP1, 707-AP, TGFB2, PDXNL, AKAP13, PRTN3, PSCA, RHAMM, ACP, ACRBP, LCK, RCVRN, RPS2, RPL10A, SLC45A3, BCL2L1, DKK1, ENAH, CSPG4, RGS5, BCR, BCR-ABL, ABL-BCR, DEK, DEK-CAN, ETV6-AML1, LDLR-FUT, NPM1-ALK1, PML-RARA, SYT-SSX1, SYT-SSX2, FLT3, ABL1, AML1, LDLR, FUT1, NPM1, ALK, PML1, RARA, SYT, SSX1, MSLN, UBE2V1, HNRPL, WHSC2, EIF4EBP1, WNK2, OAS3, BCL-2, MCL1, CTSB, ABCC3, BST2, MFGE8, TPBG, FMO2, XAGE1, RPSA, COTL1, CALR3, PA2G4, EZH2, FMNL1, HPSE, APC, UBE2A, BCAP31, TOP2A, TOP2B, ITGB8, RPA1, ABI2, CCNI, CDC2, SEPT2, STAT1, LRP1, ADAM17, JUP, DDR1, ITPR2, HMOX1, TPM4, BAAT, DNAJC8, TAPBP, LGALS3BP, PAGE4, PAK2, CDKN1A, PTHLH, SOX2, SOX11, TRPM8, TYMS, ATIC, PGK1, SOX4, TOR3A, TRGC2, BTBD2, SLBP, EGFR, IER3, TTK, LY6K, IGF2BP3, GPC3, SLC35A4, HSMD, H3F3A, ALDH1A1, MFI2, MMP14, SDCBP, PARP12, MET, CCNB1, PAX3-FKHR, PAX3, FOXO1, XBP1, SYND1, ETV5, HSPA1A, HMHA1, TRIM68 и любое их сочетание.

В некоторых аспектах антигенсвязывающим доменом является антигенсвязывающий фрагмент антитела (например, Fab или scFv). Внутриклеточные домены таких CAR содержат цитоплазматические домены передачи сигнала, полученные из Т-клеточного рецептора и костимулирующих молекул.

В некоторых вариантах вектор представляет собой плазмиду, ретровирусный вектор или лентивирусный вектор.

В некоторых вариантах изобретение относится к выделенным молекулам нуклеиновых кислоты, кодирующим последовательность мшРНК. В другом варианте изобретение относится к выделенным молекулам нуклеиновых кислот, кодирующим CAR. В еще одном варианте изобретение относится к выделенным молекулам нуклеиновых кислот, кодирующим CAR и последовательность мшРНК. В некоторых аспектах выделенная нуклеиновая кислота кодирует последовательность мшРНК, снижает экспрессию гена, выбранного из группы, состоящей из Ppp2r2d, Eif2ak3, Arhgap5, Smad2, Akap81, Rbks, Egr2, Dgka, Cblb, Mdfic, Entpd1, Dgkz, Vamp7, Hipk1, Nuak2, Alk, Pdzk1, или Inpp5b, Socs1, Jun, Nptxr, Socs3, F11r, Fyn, Ypel2, Pkd1, Grk6, Cdkn2a, Sbf1, Ipmk, Rock1, Stk17b, Mast2, Pdp1, Yes1, Met, Ppmlg, Blvr, Tnk1, Prkab2, Trpm7 или Ppp3cc. В другом аспекте выделенная нуклеиновая кислота кодирует мшРНК, содержащую 15 непрерывно следующих друг за другом нуклеотидов, комплементарных последовательности нуклеиновой кислоты, выбранной из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 604-620 и 653-677.

В некоторых вариантах выделенная нуклеиновая кислота кодирует CAR, содержащий антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен, стимулирующий домен и костимулирующий домен. В некоторых вариантах антигенсвязывающий домен представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела (например, Fab или scFv). В некоторых вариантах антигенсвязывающий домен представляет собой цитоплазматический домен передачи сигнала, полученный из Т-клеточного рецептора и костимулирующих молекул.

В некоторых вариантах антигенсвязывающий домен связывает опухолевый антиген (например, опухолевый антиген, ассоциированный с солидной опухолью, лимфоидной опухолью, меланомой, карциномой, саркомой, аденокарциномой, лимфомой, лейкозом, раком почки, молочной железы, легкого, мочевого пузыря, ободочной кишки, яичника, простаты, поджелудочной железы, желудка, головного мозга, головы и шеи, кожи, матки, семенников, глиомой, раком пищевода и печени).

В некоторых вариантах изобретение относится к векторам, содержащим выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую последовательность мшРНК, выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую CAR, или выделенную нуклеиновую кислоту, кодирующую CAR и последовательность мшРНК. В некоторых аспектах вектор представляет собой плазмиду, лентивирусный вектор, ретровирусный вектор, аденовирусный вектор, вектор на основе аденоассоциированного вируса. мшРНК может быть оперативно связана с промотором РНК-полимеразы II или промотором РНК-полимеразы III.

В других вариантах изобретение относится к композициям, содержащим иммунореактивные клетки согласно изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах изобретение относится к иммунореактивным клеткам, трансфицированным первым вектором, кодирующим CAR, и вторым вектором, кодирующим последовательность мшРНК. В некоторых аспектах последовательность мшРНК снижает экспрессию гена, выбранного из группы, состоящей из Ppp2r2d, Eif2ak3, Arhgap5, Smad2, Akap81, Rbks, Egr2, Dgka, Cblb, Map3k3, Mdfic, Entpd1, Dgkz, Vamp7, Hipk1, Nuak2, Alk, Pdzklip1, Inpp5b, Socs1, Jun, Nptxr, Socs3, F11r, Fyn, Ypel2, Pkd1, Grk6, Cdkn2a, Sbf1, Ipmk, Rock1, Stk17b, Mast2, Pdp1, Yes1, Met, Ppm1g, Blvrb, Tnk1, Prkab2, Trpm7 или Ppp3cc. В другом аспекте мшРНК содержит 15 непрерывно следующих друг за другом нуклеотидов, комплементарных последовательности нуклеиновой кислоты, выбранной из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 604-620 и 653-677. В некоторых аспектах иммунореактивная клетка дополнительно содержит вектор, кодирующий специфичный для опухоли Т-клеточный рецептор. В некоторых аспектах иммунореактивная клетка выбрана из группы, состоящей из инфильтрующей опухоль лимфоцита (TIL), Т-клетки природного киллера (NKT), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL) и Т-клетки CD4.

В некоторых вариантах изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли у пациента, при этом способ включает введение пациенту аутологичной Т-клетки, модифицированной для экспрессии специфичного для опухоли Т-клеточного рецептора или CAR и мшРНК, при этом последовательность мшРНК снижает экспрессию гена, выбранного из группы, состоящей из Ppp2r2d, Eif2ak3, Arhgap5, Smad2, Akap81, Rbks, Egr2, Dgka, Cblb, Map3k3, Mdfic, Entpd1, Dgkz, Vamp7, Hipk1, Nuak2, Alk, Pdzklip1, Inpp5b, Socs1, Jun, Nptxr, Socs3, F11r, Fyn, Ypel2, Pkd1, Grk6, Cdkn2a, Sbf1, Ipmk, Rock1, Stk17b, Mast2, Pdp1, Yes1, Met, Ppm1g, Blvrb, Tnk1, Prkab2, Trpm7 или Ppp3cc. В некоторых аспектах последовательность мшРНК содержит 15 непрерывно следующих друг за другом нуклеотидов, комплементарных последовательности нуклеиновой кислоты, выбранной из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 604-620 и 653-677; и при этом CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен, стимулирующий домен и костимулирующий домен. В некоторых аспектах CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен, стимулирующий домен и костимулирующий домен.

В некоторых вариантах изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли у пациента, при этом способ включает введение пациенту аутологичной Т-клетки, модифицированной для экспрессии специфичного для опухоли Т-клеточного рецептора или CAR и мшРНК согласно изобретению. В еще одном варианте изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли у пациента путем сайленсинга генов, которые ингибируют функцию Т-клеток, включающим введение пациенту иммунореактивной клетки, содержащей вектор, при этом вектор кодирует специфичный для опухоли Т-клеточный рецептор или CAR и последовательность мшРНК согласно изобретению.

В некоторых вариантах изобретение относится к способам идентификации гена, который ингибирует функцию иммунореактивной Т-клетки, при этом способ включает получение популяции иммунореактивных Т-клеток, несущих векторы, экспрессирующие мшРНК, осуществление контакта популяции иммунореактивных Т-клеток с иммуносупрессирующей опухолью, определение того, восстанавливает ли мшРНК Т-клеточную функцию в иммуносупрессирующей опухоли, и идентификацию гена, ассоциированного с мшРНК, который восстанавливает Т-клеточную функцию в опухоли, в качестве гена, который ингибирует функцию инфильтрующих опухоль Т-клеток.

В некоторых вариантах изобретение относится к способам повышения иммунного ответа у пациента, при этом способ включает введение терапевтического средства, которое модулирует активность гена, выбранного из группы, состоящей из Ppp2r2d, Eif2ak3, Arhgap5, Smad2, Akap81, Rbks, Egr2, Dgka, Cblb, Mdfic, Entpd1, Dgkz, Vamp7, Hipk1, Nuak2, Alk, Pdzklip1, Inpp5b, Socs1, Jun, Nptxr, Socs3, F11r, Fyn, Ypel2, Pkd1, Grk6, Cdkn2a, Sbf1, Ipmk, Rock1, Stk17b, Mast2, Pdp1, Yes1, Met, Ppm1g, Blvrb, Tnk1, Prkab2, Trpm7 и Ppp3cc.

В некоторых случаях последовательность, кодирующая мшРНК, содержит первую последовательность, содержащую 15-25 (15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25) нуклеотидов, комплементарных любой из последовательностей SEQ ID NO: 604-620 или SEQ ID NO: 653-677, и вторую последовательность, которая является обратным комплементом первой последовательности с одним несовпадением или без несовпадений (т.е. точно комплементарную первой последовательности), и третью последовательность из 5-9 нуклеотидов, расположенную между первой и второй последовательностями.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют такое же значение, которое обычно подразумевает специалист в области, к которой относится изобретение. Способы и материалы для применения в настоящем изобретении, описаны в настоящей публикации; также могут быть использованы другие подходящие способы и материалы, известные в данной области. Материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. Все публикации, заявки на выдачу патентов, патенты, последовательности, объекты в базах данных и другие ссылки, упоминаемые в настоящем описании, включены в виде ссылки в полном объеме. В случае противоречия настоящее описание, включая определение, будет проверено.

Другие признаки и преимущества изобретения будут понятны на основании следующего подробного описания и фигур и формулы изобретения.

Описание чертежей

Файл патента или заявки содержит по меньшей мере один чертеж, выполненный в цвете. Копии такой публикации патента или заявки на выдачу патента с цветным чертежом(чертежами) будут предоставлены Ведомством после установления и оплаты необходимой пошлины.

Фиг. 1 представляет собой схематичную диаграмму, демонстрирующую пример способа выявления *in vivo* мшРНК, которые усиливают инфильтрацию и накопление Т-клеток в микроокружении опухоли.

Фиг. 2 представляет собой набор графиков, показывающих типичные графические изображения данных проточной цитометрии Т-клеток CD8⁺ от трансгенных мышей Rag1-/-/OT-I TCR после инфекции вектором мшРНК. Эффективность трансдукции определяли на основе экспрессии репортера Thy1.1, кодируемого лентивирусным вектором. Затем культивируемые с цитокинами Т-клетки, экспрессирующие контрольную мшРНК LacZ, красили с использованием панели маркеров активации (черные линии; контроль изотипа, заштрихованы). Большинство инфицированных Т-клеток имели фенотип центральных клеток памяти (CD62L⁺CD44⁺).

Фиг. 3 представляет собой набор графиков, показывающих типичные графические изображения данных проточной цитометрии Т-клеток OT-I, отсортированных из опухолей и вторичных лимфоидных органов для анализа с использованием глубокого секвенирования (dLN, дренирующий опухоль лимфатический узел; irLN, нерелевантный лимфатический узел). Клетки CD8⁺Vα2⁺Vβ5⁺Thy1.1⁺ отсортировывали и экстрагировали геномную ДНК для ПЦР-амплификации кассеты мшРНК.

Фиг. 4 представляет собой набор графиков, показывающих данные глубокого секвенирования, полученные при скрининге пула мшРНК *in vivo*. Верхний ряд, ряды последовательностей для всех генов в пуле в опухоли, нерелевантном (irLN) и дренирующем лимфатическом узле (dLN); нижний ряд, три отдельных гена (LacZ, отрицательный контроль) для опухоли, нерелевантных лимфатических узлов (irLN) и дренирующих опухоли лимфатических узлов (dLN) представлены на графике в сравнении с селезенкой. На графике представлены ряды последовательностей для таких тканей по сравнению с селезенкой. Пунктирные линии показывают отклонение log₂ от диагонали.

Фиг. 5 представляет собой набор графиков, показывающих данные глубокого секвенирования, полученные при скрининге дисфункции Т-клеток. Ряды секвенирования мшРНК для генов, позитивных при втором скрининге, представлены на графике в сравнении с селезенкой для опухолей (красный), нерелевантных лимфатических узлов (irLN, синий) и дренирующих опухоль лимфатических узлов (dLN, зеленый), при этом пунктирные линии показывают отклонение log₂ от диагонали. Данные показывают обогащение конкретными мшРНК, представляющими такие гены в опухолях, по сравнению с селезенкой или лимфатическими узлами.

Фиг. 6 является графиком, показывающим основанную на проточной цитометрии количественную оценку обогащения опухолей Т-клетками OT-I CD8⁺ по сравнению с селезенкой. Процентное содержание Т-клеток OT-I, экспрессирующих мшРНК, определяли, используя проточную цитометрию, в опухолях/селезенке посредством пропускания по репортерным белкам в Т-клетках CD8⁺Vα2⁺Vβ5⁺. Статистическую значимость определяли для каждой экспериментальной мшРНК по сравнению с мшРНК LacZ (кратное обогащение опухоль/селезенка) (n=3; * p<0,05, ** p<0,01, Т-критерий Стьюдента).

Фиг. 7 представляет собой набор графиков, показывающих типичные графические изображения данных проточной цитометрии об обогащении опухолей клетками, трансдуцированными векторами мшРНК (LacZ, Akar8I, Smad2, Rbks, Dgkz). Процентное содержание Т-клеток OT-I, экспрессирующих мшРНК, определяли с использованием проточной цитометрии в опухолях/селезенках посредством пропускания по репортерным белкам в Т-клетках CD8⁺Vα2⁺Vβ5⁺.

Фиг. 8 представляет собой набор графиков, показывающих основанную на проточной цитометрии количественную оценку обогащения опухолей Т-клетками CD4⁺ и CD8⁺. Т-клетки, экспрессирующие мшРНК, идентифицировали в опухолях и селезенке, используя репортер Thy1.1 (% Т-клеток Thy1.1⁺ CD8 или Т-клеток CD4⁺, верхняя и нижняя панели). Общее количество Т-клеток, экспрессирующих мшРНК LacZ или Ppp2r2d, определяли в опухолях и селезенках через 7 дней после переноса 2×10⁶ клеток, экспрессирующих мшРНК (правые панели). Показано кратное обогащение Т-клетками, экспрессирующими мшРНК Ppp2r2d, по сравнению с Т-клетками, экспрессирующими мшРНК LacZ, в опухолях.

Фиг. 9 представляет собой график, описывающий отмену опосредованной мшРНК Ppp2r2d экспансии Т-клеток в опухолях под действием кДНК Ppp2r2d с мутантным сайтом связывания мшРНК, но с сохраненной последовательностью белка. Идентифицировали три популяции клеток на основании ко-экспрессированных репортеров; кратное обогащение вычисляли на основании процентного содержания позитивных по репортеру клеток в опухолях по сравнению с селезенками.

Фиг. 10а описывает создание мутантной кДНК Ppp2r2d с сохраненной последовательностью белка, но нарушенным сайтом связывания мшРНК. Клетки EL4 трансдуцировали мутантной кДНК Ppp2r2d или кДНК Ppp2r2d дикого типа в векторе, также содержащем GFP. GFP-позитивные клетки сортировали для гомогенности и трансдуцировали векторами мшРНК LacZ или Ppp2r2d, экспрессирующими репортер Thy1.1. мшРНК-трансдуцированные (Thy1.1⁺) клетки анализировали, используя проточную цитометрию, в отношении экспрессии GFP. Ppp2r2d-мшРНК снижала уровни GFP в случае экспрессии Ppp2r2d дикого

типа, но не в случае мутантного Ppp2r2d.

Фиг. 10b демонстрирует, что экспрессия мутантной кДНК Ppp2r2d предотвращает возникновение фенотипа, индуцируемого мшРНК Ppp2r2d. Т-клетки ОТ-I трансдуцировали вектором, кодирующим мшРНК LacZ, мшРНК Ppp2r2d или мшРНК Ppp2r2d, плюс мутантную кДНК Ppp2r2d. разные популяции клеток нормализовали в отношении эффективности трансдукции и инъецировали совместно мышам, несущим опухоли B16-Ova. Процентное содержание каждой популяции Т-клеток в опухолях и селезенках количественно оценивали, пропуская Т-клетки CD8⁺Vα2⁺Vβ5⁺; трансдуцированные клетки выявляли на основе экспрессии флуоресцирующих репортеров Thy1.1 или аметрин/GFP (типичные данных, полученные в 2 независимых экспериментах, n=3 мыши на эксперимент).

Фиг. 10c является графиком, демонстрирующим анализ на основе ПЦР в реальном времени в отношении экспрессии Ppp2r2d в Т-клетках ОТ-I, трансдуцированных мшРНК LacZ, мшРНК Ppp2r2d и мшРНК Ppp2r2d плюс мутантной кДНК Ppp2r2d. Данные представляют биологические повторы (n=3), каждое значение представляет собой среднее +/- s.d.

Фиг. 11 представляет собой график, демонстрирующий анализ кПЦР в реальном времени уровней мРНК Ppp2r2d в Т-клетках ОТ-I, трансдуцированных мшРНК LacZ мшРНК или одной из трех мшРНК Ppp2r2d, идентифицированных при скрининге.

На фиг. 12a представлена таблица, демонстрирующая обогащение конкретными мшРНК опухоли по сравнению с селезенкой, которое вычисляли на основании результатов глубокого секвенирования после второго скрининга.

Фиг. 12b демонстрирует кластеризацию средних уровней экспрессии мРНК, которые, как было обнаружено, значимо регулируются Т-клетками в опухолях, экспрессирующих контрольную мшРНК LacZ или одну из пяти экспериментальных мшРНК. Определяли значимые различия в экспрессии, соответствующие р-значению в Anova <0,01, между Т-клетками, экспрессирующими контрольную мшРНК LacZ или одну из пяти экспериментальных мшРНК (Alk, Arhgap5, Egr2, Ptpn2 или Ppp2r2d) (JMP-Genomics 6.0, SAS Institute Inc.). мРНК, подверженные значимой регуляции в одной или нескольких группах обработки, показаны после кластеризации (Fast Ward).

Фиг. 12c представляет собой диаграмму Венна, показывающую перекрытия между профилями экспрессии инфильтрующими опухоль Т-клетками, трансдуцированными одной из пяти экспериментальных мшРНК (профили определяли, учитывая Anova p<0,01, как описано выше). Указаны идентификационные перекрывающихся зондов для любого сочетания 5 профилей, которые представлены перекрывающимися овалами. Значимость перекрытий по сравнению с ожидаемыми при случайном событии (точный критерий Фишера) показана в сопровождающей таблице.

Фиг. 13a представляет собой набор графиков, показывающих типичные графические изображения данных проточной цитометрии, демонстрирующие частоту трансдуцированных мшРНК Ppp2r2d или LacZ Т-клеток CD8 в опухолях в 1 день.

На фиг. 13b показаны два графика, демонстрирующих степень пролиферации (на основании разведения CFSE) трансдуцированных мшРНК Ppp2r2d Т-клеток CD8 по сравнению с трансдуцированными мшРНК LacZ Т-клетками в опухолях в 1, 3, 5 и 7 дни.

Фиг. 13c представляет собой набор графиков, демонстрирующих, что Ppp2r2d-сайленсинг ингибирует апоптоз Т-клеток при встрече с опухолевыми клетками. CFSE-меченые Т-клетки ОТ-I культивировали совместно с опухолевыми клетками B16-Ova в течение 72 ч. Клетки красили, используя CD8 и аннексин V.

Фиг. 13d представляет собой набор графиков, демонстрирующих внутриклеточное окрашивание в отношении противоапоптозных белков. Т-клетки ОТ-I, экспрессирующие мшРНК LacZ или Ppp2r2d, культивировали совместно с опухолевыми клетками B16-Ova в течение 48 ч и затем красили антителом контрольного изотипа (серый) и фосфо-АКТ- (Ser473), фосфо-Bad- (Ser112) или Bcl-2-антителами.

Фиг. 13e представляет собой график, демонстрирующий повышенную секрецию IFN-γ Т-клетками с сайленсингом Ppp2r2d. Т-клетки ОТ-I, выделенные из организма мышей, несущих опухоли B16-Ova, анализировали в отношении экспрессии IFN-γ, используя внутриклеточное окрашивание.

Фиг. 13f представляет собой набор графиков, демонстрирующих, что Т-клетки с сайленсингом Ppp2r2d распространяются в опухолях даже без презентации опухолевых антигенов профессиональными антигенпрезентирующими клетками. Т-клетки ОТ-I, экспрессирующие мшРНК LacZ или Ppp2r2d, переносили мышам C57BL/6 или b2m^{-/-}, несущим 14-дневные опухоли B16-Ova. мшРНК-экспрессирующие Т-клетки идентифицировали на основе экспрессии бирюзового флуоресцирующего белка (TFP) или Thy1.1 (кратное обогащение в опухолях по сравнению с селезенками).

Фиг. 13g представляет собой график, демонстрирующий, что сайленсинг Ppp2r2d ингибирует апоптоз Т-клеток после встречи с опухолевыми клетками. CFSE-меченые Т-клетки ОТ-I культивировали совместно с опухолевыми клетками B16-Ova в течение 72 ч (активированная каспаза-3).

Фиг. 14 представляет собой набор графиков, демонстрирующих Т-клетки ОТ-I, экспрессирующие мшРНК LacZ или Ppp2r2d, меченые CFSE и стимулированные CD3-антителом в течение 72 ч. Затем клетки красили, используя CD8 и аннексин V, и анализировали проточной цитометрией.

Фиг. 15 представляет собой набор графиков, демонстрирующих накопление Т-клеток, экспрессирующих мшРНК Ppp2r2d, в опухолях и в дренирующих опухоли лимфатических узлах, но не в других вторичных лимфоидных органах. Т-клетки ОТ-I, экспрессирующие мшРНК Ppp2r2d или LacZ, метили CFSE и инъецировали мышам, несущим опухоли B16-Ova. Т-клетки выделяли из указанных органов в 1, 3, 5 и 7 дни, чтобы исследовать степень накопления Т-клеток на основе разбавления красителя CFSE.

Фиг. 16a-16c представляют собой набор графиков, демонстрирующих, что сайленсинг Ppp2r2d усиливает противоопухолевую активность Т-клеток CD4 и CD8. Т-клетки активировали анти-CD3/CD28-шариками, инфицировали лентивирусами, осуществляющими экспрессию мшРНК LacZ или Ppp2r2d, и инъецировали мышам, несущим опухоли B16-Ova (a, b) или B16 (c). Размер опухолей измеряли каждый три дня после переноса Т-клеток с использованием штангенциркулей по двум наиболее длинным осям. (a, b) Т-клетки TRP-1 CD4⁺ и/или ОТ-I CD8⁺ (2×10^6) переносили (12 и 17 дни) мышам, несущим 12-дневные опухоли B16-Ova. Оценивали опухолевую нагрузку (a) и выживаемость (b). (c) Т-клетки TRP-1 CD4⁺ и pmel-1 CD8⁺ (3×10^6 TRP-1 CD4⁺ плюс 3×10^6 pmel-1 CD8⁺) переносили (10 и 15 дни) мышам с 10-дневными опухолями B16. Логарифмический ранговый критерий (Мантеля-Кокса) применяли, используя GraphPad Prism, версию 6, сравнивая выживаемость мышей, обработанных Т-клетками, экспрессирующими мшРНК LacZ, по сравнению с Т-клетками, экспрессирующими мшРНК Ppp2r2d.

Фиг. 17 представляет собой набор графиков, демонстрирующих FACS-анализ обогащения Т-клеток в опухолях по сравнению с селезенкой в отношении клеток, экспрессирующих панель мшРНК Ppp2r2d или Cblb (верхние панели). Уровни мРНК Ppp2r2d и Cblb измеряли в кПЦР перед переносом Т-клеток (нижние панели). Данные представляют биологические повторы (n=3), каждое значение представляет собой среднее \pm s.d.

Фиг. 18 представляет собой набор графиков, демонстрирующих количественную оценку белка Ppp2r2d посредством масс-спектрометрии с использованием меченых синтетических пептидов (AQUA, отношение эндогенных пептидов к пептидам AQUA). Типичные данные из двух независимых экспериментов (a-d); Двусторонний t-критерий Стьюдента, * P<0,05, ** P<0,01; mean \pm s.d.

Фиг. 19 является графиком, демонстрирующим кПЦР-анализ мРНК Ppp2r2d в инфильтрующей опухоли Т-клетках ОТ-I (7 день).

На фиг. 20a представлены графики, показывающие типичные графические изображения данных проточной цитометрии, демонстрирующие пролиферацию Т-клеток, экспрессирующих мшРНК Ppp2r2d, в опухолях и дренирующих опухоли лимфатических узлах. Т-клетки ОТ-I, экспрессирующие мшРНК Ppp2r2d или LacZ, метили CFSE и инъецировали мышам, несущим опухоли B16-Ova. Т-клетки выделяли из указанных органов в 1, 3, 5 и 7 дни, чтобы исследовать степень пролиферации Т-клеток на основе разбавления CFSE. Количественно оценивали клетки, которые не имели разбавленного CFSE (не делящиеся клетки) (справа).

Фиг. 20b представляет собой графики, показывающие типичные графические изображения данных проточной цитометрии, демонстрирующие выживаемость инфильтрующей опухоли Т-клеток. Т-клетки ОТ-I, экспрессирующие мшРНК Ppp2r2d или LacZ, инъецировали мышам, несущим опухоли B16-Ova. Т-клетки выделяли на 7 день и оценивали апоптоз посредством внутриклеточного окрашивания с использованием антитела, специфичного для активированной каспазы-3 (гибель некоторых Т-клеток могла быть вызвана процедурой выделения из опухолей).

Фиг. 20c представляет собой графики, показывающие типичные графические изображения данных проточной цитометрии, демонстрирующие внутриклеточное окрашивание цитокина IFN γ в случае Т-клеток, экспрессирующих мшРНК LacZ и Ppp2r2d, собранных из опухолей B16-Ova; Т-клетки метили CFSE перед инъекцией. Данные для всех экспериментов являются типичными для двух независимых испытаний. Статистический анализ выполняли для биологических повторов (n=3); * P<0,05, ** P<0,01, двусторонний t-критерий Стьюдента. Каждое значение представляет собой среднее \pm s.d.

Фиг. 21a-21c представляют собой серию графиков, демонстрирующих анализ ex vivo продукции цитокинов инфильтрующими опухоль Т-клетками ОТ-I на уровне одной клетки с использованием устройства с нанолунками (84672 лунок с пиколитровым объемом). a) Типичные отдельные клетки в нанолунках и соответствующие картины секреции цитокинов. b) Процентное содержание Т-клеток, секретирующих указанные цитокины. c) Скорости секреции цитокинов, вычисленные на основании стандартных кривых (среднее \pm s.d., критерий Манна-Уитни, * P<0,05).

Фиг. 22a представляет собой набор графиков, показывающих типичные графические изображения данных проточной цитометрии, демонстрирующие, что большинство адоптивно перенесенных клеток ОТ-I имели фенотип клеток памяти в лимфатических узлах, но имели эффекторный фенотип в опухолях. Предварительно обработанные цитокинами клетки, экспрессирующие мшРНК Ppp2r2d или LacZ, инъецировали мышам, несущим 14-дневные опухоли B16-Ova. На 7 день после переноса Т-клетки собирали из указанных органов и красили CD62L- и CD44-антителами. FACS-анализ клеток ОТ-I, экспрессирующих мшРНК, осуществляли, пропуская дважды позитивные по CD8/Thy1.1 клетки.

Фиг. 22b представляет собой набор графиков, показывающих типичные графические изображения данных проточной цитометрии, демонстрирующие анализ маркеров истощения. Клетки ОТ-I собирали из

дренирующих лимфатических узлов и опухолей мышей и красили антителами, специфичными для TIM-3, LAG-3, PD-1 и CD25. Для всех экспериментов (n=3 биологическим повторам; * P<0,05, ** P<0,01, двусторонний t-критерий Стьюдента); каждое значение представляет собой среднее \pm s.d.

Фиг. 23a представляет собой набор графиков, демонстрирующих внутриклеточное окрашивание в отношении гразима В в Т-клетках ОТ-I в дренирующих опухоли лимфатических узлах и опухолях.

На фиг. 23b представлены парные изображения и график, демонстрирующие инфильтрацию опухолей мшРНК-экспрессирующими Т-клетками. Т-клетки ОТ-I трансдуцировали векторами мшРНК LacZ или Ppp2r2d, кодирующими репортер GFP, и инъектировали мышам, несущим опухоли B16-Ova. Через 7 дней опухоли вырезали и замороженные срезы красили анти-GFP и DAPI, чтобы подсчитать мшРНК-экспрессирующие Т-клетки ОТ-I в опухолях.

На фиг. 23c представлены парные изображения и график, демонстрирующие иммуногистохимию TUNEL, проведенную на срезах тканей, и осуществляли количественную оценку апоптозных клеток.

Фиг. 23d представляет собой набор графиков, демонстрирующих экспрессию МНС класса I опухолевыми клетками. Опухоли расщепляли коллагеназой и красили CD45.2- и H-2Kb-антителами. FACS-анализ в отношении экспрессии H-2Kb осуществляли, пропуская CD45.2-негативные клетки меланомы. Данные представляют биологические повторы (n=3), каждое значение представляет собой среднее \pm s.d.

Подробное описание

Настоящее изобретение основано, отчасти, на наблюдении того, что регуляторные механизмы, которые приводят к утрате Т-клеточной функции в иммуносупрессирующих опухолях, можно систематически выявлять *in vivo*, используя способ скрининга объединенных в пулы малых шпилечных РНК (мшРНК), направленный на идентификацию генов, которые блокируют функцию инфильтрующих опухоль Т-клеток. Как описано в разделе "Уровень техники" выше, ассоциированные с опухолью иммуносупрессирующие механизмы активно блокируют активность Т-клеток в микроокружении опухолей. Способы, описанные в настоящей публикации, позволяют идентифицировать мшРНК, которые обеспечивают возможность устойчивой инфильтрации и накопления Т-клеток в опухолях, несмотря на множественные ингибирующие сигналы. Как описано ниже, способы позволяют идентифицировать мшРНК, которые вызывают сайленсинг экспрессии генов, ответственных за иммуносупрессию опухолями, обеспечивая возможность усиленной инфильтрации и накопления Т-клеток в опухолях и резистентность к апоптозу.

В некоторых случаях изобретение относится к способам специфичной идентификации регуляторных механизмов, которые приводят к утрате Т-клеточной функции в микроокружении опухоли. Такие способы могут включать в себя: получение популяции Т-клеток, несущих векторы, экспрессирующие мшРНК; осуществление контакта популяции Т-клеток с иммуносупрессирующей опухолью; определение того, восстанавливает ли мшРНК функцию Т-клеток (например, восстанавливает способность Т-клетки к инфильтрации и пролиферации в микроокружении опухоли) в иммуносупрессирующей опухоли; идентификацию гена, ассоциированного с мшРНК, которая восстанавливает функцию Т-клеток в опухоли, в качестве гена, который ингибирует функцию Т-клеток в микроокружении опухоли.

Изобретение относится к генам-мишеням для снижения иммуносупрессирующего действия опухолей. Экспрессия генов-мишеней может быть снижена в иммунных клетках, например, Т-клетках, которые узнают ассоциированные с опухолью антигены, и снижение экспрессии генов-мишеней может повышать способность клеток уклоняться от ассоциированных с опухолью иммуносупрессирующих механизмов.

Изобретение относится к мшРНК, которые снижают (например, вызывают сайленсинг, элиминируют, осуществляют нокаун, нокаут или снижают) экспрессию генов, которые нарушают функцию инфильтрующих опухоль Т-клеток. Такие мшРНК были идентифицированы в результате переноса трансдуцированных мшРНК Т-клеток в опухоли с последующим глубоким секвенированием, чтобы количественно оценить представительство всех мшРНК в опухоли и лимфоидных опухолях. Репрезентивные мшРНК, предлагаемые в настоящем изобретении, включают мшРНК, которые снижают активность генов, включая, например, Ppp2r2d, Eif2ak3, Arhgap5, Smad2, Akap81, Rbks, Egr2, Dgka, Cblb, Mdfic, Entpd1, Dgkz, Vamp7, Hipk1, Nuak2, Alk, Pdzklipl, Inpp5b, Socs1, Jun, Nptxr, Socs3, F11r, Fyn, Ypel2, Pkd1, Grk6, Cdkn2a, Sbf1, Ipmk, Rock1, Stk17b, Mast2, Pdp1, Yes1, Met, Ppm1g, Blvrb, Tnk1, Prkab2, Trpm7 и Ppp3cc.

В некоторых случаях изобретение относится к терапевтическим композициям (например, содержащим выделенные молекулы нуклеиновых кислот, векторы, экспрессирующие молекулы нуклеиновых кислот, кодирующие мшРНК), связанным с мшРНК, которые вызывают сайленсинг экспрессии генов, которые блокируют функцию инфильтрующих опухоль Т-клеток. В других аспектах изобретение относится к модифицированным иммунореактивным клеткам (например, Т-клеткам, включая Т-клетки природные киллеры (NKT), цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) и регуляторные Т-клетки), которые несут векторы, способные экспрессировать мшРНК, описанные в настоящей публикации. В другом аспекте модифицированные иммунореактивные клетки дополнительно несут вектор, способный экспрессировать CAR, имеющий антигенсвязывающий домен, мишенью которого является специфичный для опухоли

антиген.

Интерференция РНК.

Одним из наиболее важных недавних открытий в биомедицинских исследованиях является путь интерференции РНК (РНК-и), который используется клетками для регуляции активности многих генов. Принципы РНК-и открыли множество новых возможностей для идентификации терапевтических мишеней. Интерференция РНК (РНК-и) является эффективным средством для высокопроизводительного анализа геной функции в масштабе всего генома. Термин "интерференция РНК" (РНК-и), также называемая пространскрипционным сайленсингом генов (PTGS), относится к биологическому процессу, в котором молекулы РНК ингибируют экспрессию генов. "Агент интерференции РНК" в используемом в настоящем описании смысле определяют как агент, который мешает или ингибирует экспрессию гена-мишени, например, гена-мишени согласно изобретению, посредством интерференции РНК (РНК-и). Такие агенты интерференции РНК включают, но без ограничения, молекулы нуклеиновых кислоты, включая молекулы РНК, которые являются гомологичными гену-мишени, например гену-мишени согласно изобретению или его фрагменту, малые интерферирующие РНК (миРНК), малые шпилечные (мшРНК) и малые молекулы, которые мешают или ингибируют экспрессию гена-мишени посредством интерференции РНК (РНК-и).

"Интерференция РНК (РНК-и)" представляет собой процесс, при котором экспрессия или введение РНК с последовательностью, которая идентична или очень сходна с геном-мишенью, приводит к специфичному для последовательности распаду или РТGS матричной РНК (мРНК), транскрибируемой с являющегося мишенью гена, и, таким образом, к ингибированию экспрессии гена-мишени. Указанный процесс был описан в клетках растений, беспозвоночных и млекопитающих. РНК-и также может быть инициирована введением молекул нуклеиновых кислот, например синтетических миРНК или агентов интерференции РНК, для ингибирования или сайленсинга экспрессии генов-мишеней. В используемом в настоящем описании смысле термин "ингибирование экспрессии гена-мишени" или "ингибирование экспрессии маркерного гена" включает любое снижение экспрессии или активности белка или уровня гена-мишени (например, маркерного гена согласно изобретению) или белка, кодируемого геном-мишенью, например маркерного белка согласно изобретению. Снижение может составлять по меньшей мере 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 или 99% или больше по сравнению с экспрессией гена-мишени или активностью или уровнем белка, кодируемого геном-мишенью, который не был подвергнут целенаправленному воздействию агента интерференции РНК.

"Короткие интерферирующие РНК", также называемые в настоящем описании "малые интерферирующие РНК" (миРНК) определяют как агент, который функционирует, ингибируя экспрессию гена-мишени. Такие РНК представляют собой эффекторные молекулы для индукции РНК-и, приводящие к посттранскрипционному сайленсингу гена с помощью РНК-индуцируемого комплекса сайленсинга (RISC). Кроме миРНК, которые могут быть химически синтезированы, доступны различные другие системы в форме потенциальных эффекторных молекул для посттранскрипционного сайленсинга генов, включая малые шпилечные РНК (мшРНК), длинные днРНК, короткие временные РНК и микроРНК (микроРНК). Такие эффекторные молекулы либо проэссорируются в миРНК, например, как в случае мшРНК, либо непосредственно способствуют сайленсингу гена, как в случае микроРНК. Таким образом, настоящее изобретение охватывает применение мшРНК, а также любой другой подходящей формы РНК, чтобы повлиять на посттранскрипционный сайленсинг генов под действием РНК-и. Применение мшРНК имеет преимущество по сравнению с применением химически синтезированной миРНК, поскольку супрессия гена-мишени обычно является долговременной и стабильной. миРНК может быть химически синтезирована, может быть получена *in vitro* в результате транскрипции или может быть получена в клетке-хозяине из экспрессированной мшРНК.

В одном варианте миРНК представляет собой малую имеющую структуру шпильки (также называемую структурой "ствол-петля") РНК (мшРНК). Такие мшРНК состоят из короткой (например, 19-25 нуклеотидов) антисмысловой нити, за которой следует состоящая из 5-9 нуклеотидов петля и комплементарная смысловая нить. Альтернативно, смысловая нить может предшествовать структуре нуклеотидной петли, и антисмысловая нить может следовать далее. Такие мшРНК могут находиться в плазмадах, ретровирусах и лентивирусах.

В используемом в настоящем описании смысле "сайленсинг генов", индуцированный интерференцией РНК, относится к снижению уровня мРНК в клетке гена-мишени по меньшей мере примерно на 5%, примерно на 10%, примерно на 20%, примерно на 30%, примерно на 40%, примерно на 50%, примерно на 60%, примерно на 70%, примерно на 80%, примерно на 90%, примерно на 95%, примерно на 99%, примерно на 100% от уровня мРНК, выявляемого в клетке без введения интерференции РНК. В одном предпочтительном варианте уровни мРНК снижаются по меньшей мере примерно на 70%, примерно на 80%, примерно на 90%, примерно на 95%, примерно на 99%, примерно на 100%.

Термин "пониженный" или "снижение" в используемом в настоящем описании смысле обычно означает снижение по меньшей мере на 10% по сравнению с эталонным уровнем, например снижение по меньшей мере примерно на 20%, или по меньшей мере примерно на 30%, или по меньшей мере примерно на 40%, или по меньшей мере примерно на 50%, или по меньшей мере примерно на 60%, или по

меньшей мере примерно на 70%, или по меньшей мере примерно на 80%, или по меньшей мере примерно на 90%, или вплоть до и включая снижение на 100%, или любое снижение в виде целого числа от 10 до 100% по сравнению с эталонным уровнем.

Термин "повышенный" или "повышение" в используемом в настоящем описании смысле обычно означает повышение по меньшей мере на 10% по сравнению с эталонным уровнем, например, повышение по меньшей мере примерно на 20%, или по меньшей мере примерно на 30%, или по меньшей мере примерно на 40%, или по меньшей мере примерно на 50%, или по меньшей мере примерно на 60%, или по меньшей мере примерно на 70%, или по меньшей мере примерно на 80%, или по меньшей мере примерно на 90%, или вплоть до и включая повышение на 100% или любое повышение в виде целого числа от 10 до 100% по сравнению с эталонным уровнем, или примерно 2-кратное или примерно 3-кратное, или примерно 4-кратное, или примерно 5-кратное или примерно 10-кратное повышение или любое повышение от 2-кратного до 10-кратного или больше по сравнению с эталонным уровнем.

Иммунореактивные клетки.

В некоторых вариантах изобретение относится к иммунореактивным клеткам, включая Т-клетки, цитотоксические Т-клетки, инфильтрующие опухоль лимфоциты (ТИЛ), регуляторные (CD4) Т-клетки и клетки природные киллеры (NKT), экспрессирующие по меньшей мере один антиген-распознающий рецептор. В любом аспекте иммунореактивные клетки экспрессируют по меньшей мере один специфичный для опухоли антиген-распознающий рецептор. В некоторых аспектах используют специфичные для антигена опухолевой клетки Т-клетки, NKT-клетки, ТИЛ, CTL-клетки или другие иммунореактивные клетки. Не ограничивающие примеры иммунореактивных клеток включают Т-клетки, такие как, например, Т-клетки $\alpha\beta$ -TCR+ (например, Т-клетки CD8⁺ или Т-клетки CD4⁺), Т-клетки $\gamma\delta$ -TCR+, инфильтрующие опухоль лимфоциты (ТИЛ), Т-клетки природные киллеры (NKT), цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) и Т-клетки CD4.

Композиции нуклеиновых кислот.

В некоторых вариантах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим последовательности мшРНК, содержащие последовательность длиной по меньшей мере 12, 15, 20 или 25 непрерывно следующих друг за другом нуклеотидов, комплементарных последовательности нуклеиновой кислоты, выбранной из группы, состоящей из последовательностей SEQ ID NO: 604-620 и 653-677. мшРНК также содержат обратный комплемент последовательности непрерывно следующих друг за другом нуклеотидов и короткую последовательность, расположенную между двумя последовательностями, так что две последовательности образуют структуру мшРНК "ствол-петля", которая может быть процессирована в клетке с образованием миРНК, которая ингибирует экспрессию белка, кодируемого одной из последовательностей SEQ ID NO: 604-620 и 653-677, и их композиции.

В табл. 1 представлен список генов, которые идентифицированы в настоящем изобретении как вовлеченные в иммуносупрессию Т-клеток опухолью.

Таблица 1

Ген	Последовательность гена человека	№ доступа для последовательности человека	№ доступа для последовательности мыши
Fpp2r2d	gtgtccggccaagcgcgccctgaaggcgtgtccggccgcagcttaggc tctccgggagtcctcccgagagtagggcgccggcgctagtcttct ggggagcgcgggtgcacaccggaccactgcgggagcctaggccgag ggccgaggagctggcctgcgcccggcaccggccttccctccgagtc gcccaggcgtcccttccccctacagccgagcggcgccggcgaggcg cattggggcggccggcagccccggcggccggcccgctccgctgcccgt ccgaggagcggagggcgatgacgtcatcgagcggggcgacgggcattg ggcgccattttgaaaagggaataaaatccctccccggcgccggcgcg cggcgggcggcggcggtggggggcggcggcggcggcggcggcggc gcagcggcgcgaggccgctccctggctgcccgggtccccggcggc ccgcccggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc gcccgaacgacttccagtggcttctcgaggtcaaggggccatcga cgaggagcgtggcgaagcgacatcatttccacggttgagtttaattac tctggagatcttctgcaacaggagacaagggcgccagagttgtattt ttcagcgtgaacaagagaataaaagccgcctcattctaggggagaata taatgtttacagcactttcaagtcatgaaccggagtttgactatttg aaaagtctagaaattgaggaaaaataataaaattaggtggtaccac aacagaatgctgctcattttctactgtctacaaatgataaaactataaa attatggaaaaataagtgaacgggataaaagagcagaaggttataacctg aaagacgaagatggaagactcgagacccatttaggatcacggcgctac	NM_018461	NM_026391

	<p>gggtccaatattgaagccatggatcttatggtagaagcgagtcacg gcaattttgcfaatgctcacacatatcatataaattccatttcagta aatagtatcatgaacaatactttctgcagatgacctgagaattaatt tatggcacttagaatacacagatagaagctttaacatcgtggacatcaa gcctgctaacaatggaggagctgaccgaagtcactgcagccgagttc caccgcaccagtgaacgtgttcgtctacagcagtagcaaggacca tccgcctgtgtgacatgctcctcgccctgtgacagacactccaa gtttttgaagagcctgaagatcccagcagtaggtccttctctcagaa ataatctcatccatataccgatgtaaaattcagtcacatggtgggtaca tgatgaccagagactacctgtcggtagaggtgtggacctcaacatgga gagcaggccggtggagaccaccaggtccacagtagctgcgcaag ctctgctctctatgagaacgactgcatctttgacaagtttgagtggt gctggaacggttcggatagcgcacatgaccgggtcctataaactt cttcaggatgttgatagagacacgaggaggtgacccctggaggcc tcgagagagagcagcaaacgcgcgcagcctcaaacccggaaggtgt gtacgggggtaagcggaggaagacgagatcagtgtagcagctctgga cttcaacaagaagatcctgcacacagcctggcaccctggacaatgctc attgacctgctgccaacaataactgtacatattccaggaacaaatca actagagacgcgaacgtgaggaccaagtcttctctgcatagttaagcc ggacattttctgtcagagaaaaggcatcttctcctcattaaagaa cagtgacgcacctgctacttcccttcacagacacaggaagccgct ccgctggaggcccggtgtggtccgcctcggcgaggcgagacaggcg ctgctgctcagtgagacgctctcgaagcagagttgacggacactgct ccaaaaaggtcattactcagaataaatgtatatttcagtcaggacct</p>		
	<p>tcctttccaatttatagacaaaaaataacatccaagaaaaagtat tgtcagataaccgctcttctccaacttccctcttctctgccatcaca cttgggccttcaactgcagcgtggtgtggccaccgctcctctcctcg ccttctcagctccaggtggactctgtggatgtgtggatgtggccga gcaggctcaggcgccccactcaccacagcatccgcccacccttc gggtgtgagcgtcaataaaaaaacacactataaagtgttttaaatc caaaaaaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 604)</p>		
<p>Eif2ak3</p>	<p>ggaaagtccaccttccccacaagccagcctgggaacatggagtgga gcccgcagccaatgagagagcaaacgcgcggaagtttgctcaatgg gcgatgtccgagataggctgtcactcaggtggcagcggcagaggccgg ctgagacgtggccagggaacacgctggctgtccagccgtcggggcg gcagtagggtccctagcagctccttgccttcttggagctccaagcggc gggagagcagcgtcagtggtgctgcctccatgctgcgcggggcg ggacgctgatggagcgcgccatcagccgggctgctggtacggcgct gctgctgctgctgctgctgctgggctcgcggcaaggacggtggcgcg ggcgcgcccgtggcctcccagcggcagcggcgaggcgcttcggcc tcggggcgccgctgctcccacctcagcagcgcgagtagcggcgggg cgccgtggctgcccggaggtgactgtggagacgctgaggcctgccc gcagccgaggagagcaggagcctcggggtccggaaccagacgatgaga cagagttgcgaccgcggcaggtcattagtaattatcagcactttaga tgggagaattgctgccttggatcctgaaaatcatggtaaaaagcagtg gatttggatgtggatccggttccttgggtcatccagccttagcaaac cagaggtatttggataaagatgatcattccttccctggatggagccct cttcagtgggaccaagacctgaaagcatggaacagttcctttcaca</p>	<p>NM_004836.5</p>	<p>NM_010121.2</p>

<p>g tt ga at ca ct t ct t ga at ct t ct ta aa at t t g ga ga t ga t g t t g t t t g g t t g ga g a a a a t c t c t g a c t a c a t a t g g a c t c a g t g c a t a t a g t g g a a a g g t g a g t a t a t c t g t t c a g c t c t g g g t t g t c g c c a a t g g g a t a g t g a c g a a a t g g a a c a a g a g g a a g a c a t c c t g c t t c t a c a g c g t a c c c a a a a a a c t g t t a g a g c t g t c g g a c c t c g c a g t g g c a a t g a g a a g t g g a a t t t c a g t g t t g g c c a c t t t g a a c t c g g t a t a t t c c a g a c a t g g a a a c g a g a g c c g g a t t t a t t g a a g c a c c t t t a a g c c c a a t g a g a a c a c a g a a g a g t c t a a a t t a t t t c a g a t g t g g a a g a a c a g g a a g c t g c c a t a a t g g a c a t a g t g a t a a a g g t t t c g g t g t c t g a c t g g a a a g t t a t g g c a t t c a g t a a g a a g g g a g g a c a t c t g g a a t g g g a g t a c c a g t t t t g t a c t c c a a t t g c a t c t g c c t g g t t a c t t a a g g a t g g g a a a g t c a t t c c c a t c a g t c t t t t t g a t g a t a c a a g t t a t a c a t c t a a t g a t g a t g t t t t a g a a g a t g a g a a g a c a t t g t a g a a g c t g c c a g a g g c c a c a g a a a a c a g t g t t t a c t t g g g a a t g t a t a g a g g c c a g c t g t a t c t g c a g t c a t c a g t c a g a a t t t c a g a a a a g t t t c c t t c a a g t c c c a a g c t t t g g a a t c t g t c a c t a a t g a a a c g c a a t t a t t c c t t t a c c a a c a t c a a a t g g a a a c c c t t a a t t c a t t c t c c t t c c a g a a c t c c t g t c t t g g t a g g a t c t g a t g a a t t g a c a a a t g t c t c a g t a a t g a t a a g t t t t c t c a t g a a g a a t a t a g t a a t g g t g c a c t t t c a a t c t t g c a g t a t c c a t a t g a t a a t g g t t a t t a t c t a c c a t a c t a c a a g a g g g a g a g g a a c a a a c g a a g c a c a c a g a t t a c a g t c a g a t t c c t c g a c a a c c c a c a t t a c a a c a a g a a t a t c c g c a a a a a g g a t c c t g t t c t t c t t t a c a c t g g t g g a a a g a a t a g t t g c a a c g a t t t t g t t t g t a t c a t a g c a a c a a c g t t t a t t g t g c g c a g g c t t t t c c a t c c t c a t c c t c a c a g g c a a a g g a a g g a g t c t g a a a c t c a g t g t c a a a c t g a a a a t a a a t a t g a t t c t g t a a g t</p>		
<p>g g t g a a g c c a a t g a c a g t a g c t g g a a t g a c a t a a a a a a c t c t g g a t a t a t a t c a c g a t a t c t a a c t g a t t t t g a g c c a a t t c a a t g c c t g g a c g t g g t g g c t t t g g a g t t g t t t t t g a a g c t a a a a c a a a g t a g a t g a c t g c a a t t a t g c t a t c a a g a g g a t c c g t c t c c c c a a t a g g g a a t t g g c t c g g g a a a a g g t a a t g c g a g a a g t t a a a g c c t t a g c c a a g c t t g a a c c c g g g c a t t g t t a g a t a t t t c a a t g c c t g g c t c g a a g c a c c a c c a g a g a a g t g g c a a g a a a a g a t g g a t g a a a t t t g g c t g a a a g a t g a a a g c a c a g a c t g g c c a c t c a g c t c t c c t a g c c c a a t g g a t g c a c c a t c a g t t a a a a t a c g c a g a a t g g a t c c t t t c g t a c a a a g a a c a t a t t g a a a t c a t a g c t c c t t c a c c a c a a a g a a g c a g g t c t t t t t c a g t a g g a t t t c c t g t g a c c a g a c a a g t t c a t c t g a g a g c c a g t t c t c a c c a c t g g a a t t c t c a g g a a t g g a c c a t g a g g a c a t c a g t g a t c a g t g g a t g c a g c a t a c a a c c t c c a g g a c a g t t g c c t t a c a g a c t g t g a t g t g g a a g a t g g g a c t a t g g a t g g c a a t g a t g a g g g g c a c t c c t t g a a c t t t g t c c t t c t g a a g c t t c c t t a t g t a a g g t c a a g g g a g a g a a c c t c c t c t t c a a t a g t a t t t g a a g a t t c t g g c t g t g a t a a t g c t t c c a g t a a a g a a g a g c c g a a a a c t a a t c g a t t g c a t a t t g g c a a c c a t t g t g c t a a t a a a c t a a c t g c t t t c a a g c c c a c c a g t a g c a a a t c t t c t t c t g a a g c t a c a t t g t c t a t t t c t c c t c c a a g a c c a a c c a c t t t a a g t t t a g a t c t c a t a a a a c a c c a c a g a a a a a c t c c a g c c c a g t t c a c c a a a g g t g t a t c t t t a c a t t c a a a t g c a g c t g t g c a g a a a g a a a a c c t c a a a g a c t g g a t g a a t g g a c g a t g t a c c a t a g a g g a g a g a g a g a g c g t g t g t c t g c a c a t c t t c c t g c a g a t c g c a g a g g c a g t g g a g t t t c t t c a c a g t a a a g g a c t g a t g c a c a g g a c c t c a a g c c a t c c a c a t a t t c t t t a c a a t g g a t g a t g t g t c a a g g t t g g a g a c t t t g g g t t a g t a c t g a c a</p>		

	<p>atggaccaggatgaggaagagcagacggttctgacccaatgccagctt atgccagacacacaggacaagtagggaccaaactgtatatgagcccaga gcagattcatggaacagctattctcataaagtggacatcttttcttta ggcctgattctatttgaattgctgtatccattcagcactcagatggaga gagtcaggaccttaactgatgtaagaaatctcaaatccaccattatt tactcagaaatataccttctgagtagctgaggttcaagacatgctctct ccatccccatggaacgacctgaagctataaacatcattgaaaaatgctg tatttgaggacttggactttccaggaaaaacagtgctcagacagaggc tcgctccttgagttcatcgggaacaaaacattcaagacagtcacaac tcccatagcccttggcaagcaattagccttaagttgtgctagcaacc taataggtgatgcagataatagcctactcttagaataatgctgtccaa aattgcagacttgaaaagttgttctcgtctcaatTTTTTTTgtgacta ctTTTTTtatacaaatTTAagctggattTggggcataacctaatTTg agccaactcctgagttTgtctatacttaaggaaaggctatctTgttc ttTgttagtctctTgaaactggctgctggccaagctttatagccctcac cattTgcctaaggaggtagcagcaatccctaataatataatagtgag aactaaaatggatataTTTTTataatgcagaagaaggaaagtcacctg tgtggtaactgtattTtctagaataatgctTctagagatatgatgat ttTgaaactgattTctagaaaaagctgactccattTtTgocctggcgg gtaaattaggaatctgcactattTtgaggacaagtagcacaactgta taacggtttatgtccgtagttTtatagtcctattTtagcattcaatag ctttatccttagatggTctagggTggTttacagctTTTTgtacttt tacctcaataaaaggaaaaatgaagctTTTTatgtaaatTggtTgaaag gtctagTTTTggaggaaaaagccgtagtaagaaatggatcatatata</p>		
	<p>ttacaactaacttcttcaactatggactTTTTaagcctaataaactctt aagtgtcttatatgtaactcctgtaggtTgtacttccccaaactgatt ataggtaacagtttaatacctcacttgcataacatgtttttatTTTTca ctgtaaatatgtttatgtttttataaaaaattctgaaatcaatccat ttgggtTgtgtgtacagaacacacttaagTgtTtaactTgtgactt ctttcaagtctaaatgatttaataaaactTTTTtaaatTaaaaaa aaaaaaaa (SEQ ID NO: 605)</p>		
Arhgap5	<p>ctcggtgagcgcgaggaagagagggcagcggagagtgaggaggag gcgggcgggcgggagcgggtcccaggaatgctcgtcggccgccaccg ccggggccgctgcccgttgaggaggagcggaggagaccgacgtTgttag gaagatgatccctatgatcttgaagatgttctgcacagaaatgaggga aatacaaaagaacaaatacagttctgaaattTgggatctgtattTtgag atgatttttttcagaatgagaagcatatctggttacctttatgaaatg tagagacatgagaagagagttatgatggcaaaaaacaaagacctcgtc ccccatcctataccatcagtagtagtggactctctggactgaaaaaga caaagtaactgtggagtTggaagtctTgtTgtgcaatagattTgta cgctcaaaagcagatgaatattatccagagcacttctgtgcttagca ccattgactTtgaggacgagtagtaacaatgatcactTTTTgtactg gggtgacataatacaaaatagTgaagTggagtagaatgcaaaatcat gtcattgaacaaacagagttcattgatgaccagacttctTgctcattc ggagtacgaattTgcaacatataaaaacgtgcagctgcatctaaatt gcagtcagcagaaaaactaatgtacattTgcactgatcagctaggctta gaacaagactTtgacagaagcaaatgcctgaagggaagctcaacgtag atggattTTTTatTgactTgatgtaagtcaaggtgcaataggaagtt</p>	NM_001030055.1	NM_009706.2

<p> tggatgatcaacttaaatTTGTGAATAACCTTTTGTCCAGTTATCAAAA TCAAAAAAACCTGTAATAATAGCAGCAACTAAATGTGATGAATGCGTGG ATCATTATCTTAGAGAAGTTCAGGCATTTGCTTCAAATAAAAAGAACCT TCTGTAGTGGAAACATCAGCACGATTTAATGTCAACATTGAAACATGT TTTACTGCACCTGGTACAAATGTTGGATAAAACTCGTAGCAAGCCTAAAA TTATTCCTATTTGGATGCTTATAAACACAGAGACAACCTGTTGTCCAC AGCAACAGATAAGTTTAAAAACTTGTGCAGACTGTGAGAGATTATCAT GCAACTTGGAAAACCTGTAGTAATAAATAAAAATCATCCTGATTATG AAGAATACATCAACTTAGAGGGAACAAGAAAGGCCAGAAAATACATCTC AAAACATATAGAACAACCTAACAGGAACATATAAGAAAAGGAGAGAA GAGTATATAAATACTTTACCAAGAGCTTTTAACTCTTTTGCCAAATC TAGAAGAGATTGAACATTTGAATTGGTCAGAAGCTTTGAAGTTAATGGA AAAGAGAGCAGATTTCCAGTTATGTTTTGTGGTGTAGAAAAACTCCT TGGGATGAAACTGACCATATAGACAAAATTAATGATAGGCGGATTCAT TTGACCTCCTGAGCACTTTAGAAGTGAAAAGTCTATCAGAACCATGT ACAGCATCTGATATCCGAGAAGAGGAGGGTGGAAATGAAGGAAAAATC AAAAAAGCTTTGGAAAAATCAATTCATTTACCAGGGCAGCCATGGG AGGAAGTTATGTGCTTTGTTATGGAGGATGAAGCCTACAAATATATCAC TGAGGCTGATAGCAAAGAGGTATATGGTAGGCATCAGCAGAAATAGTT GAAAAAGCCAAAGAGGTTCAAGAAATGCTTTTGTAGCATTCTGAAC TTTTTATGATTTAGATCTTAATGCAACCTAGTTCAGATAAAATGAG TGAATTCATACAGTTCTGAGTGAAGAACCTAGATAAAAGCTTTACAG AACTTGCACCTGATAGGGAATCCCTTCTACTTAAGCATATAGGATTTG TTTATCATCCCACTAAAGAAACATGTCTTAGTGGCCAAAATGTACAGA </p>		
<p> CATTAAAGTGGAGCAGTTACTTGTAGTAGTCTTTTACAGTTGGATCAT GGCCTTAAGATTATATCACGATAGTACCAATATAGATAAAGTTAACCT TTTTATTTTAGGGAAGGATGGCCTTGCCCAAGAACTAGCAAATGAGAT AAGGACACAATCCACTGATGATGAGTATGCCTTAGATGGAAAAATTTAT GAACCTGATCTCGGCCGTTGATGCCAAATCGCCTTACTTTTGTAGTC AGTTATGGACTGCCGCTTTAAACCATGGGTGCTTCTGTGATTTAA TTCCATTGAGTCATTGAGTTTATTGGGGAATTTATGGGAAAAAAGA ACTGAAGCTTCTCAGATCAGAAAAGATAAATACATGGCTAATCTCCAT TTACATTAATCTGGCTAATCAGAGAGATTCATTAGTAAGAATCTACC AATCTCAGGCACCAAGGCGAGCTTGGCAAACAAGTTGCAATGTCTCT TTTGTAGATGTACCTGCTGGTACATATCCTCGTAAATTTAATGAAACCC AAATAAAGCAAGCTCTCAGAGGAGTATTGGAATCAGTTAACACAATTT GGATGTGGTGAAGCCAAATCCTGCCAATAAGGACTTATCAGAAGCTGAC TTGAGAATTGTGATGTGCGCCATGTGTGGAGATCCATTTAGTGTGGATC TTATCTTCCACCTTCTGATTTCTCATCTTGCAGTGTGCTCAAGC TGGACAGAATAATCCCTAATGCTTGATAAAATCATTGGTAAAAAAGG AGGCGAATACAGATCACAATATTATCATACCCTCTTCAATTGGAGTAA GAAAAGATGAAGTGTGATGGGTATATATTAGTTTACTCTGAAAAACG GAAAGCTTCGATGGGAATGCTTCGAGCATTCTATCAGAAGTCAAGAC ACCATTCTGTACAGCTGGTGGCAGTTACTGACAGCCAAGCAGATTTT TTGAAATGAGGCTATCAAAGGTTAATGACTGAAGGAGAACACATTGC AACTGAGATCACTGCTAAATTTACAGCACTGTATCTTTATCTCAGTAT CATCGGCAAACTGAGGCTTTACTCTGTTTTTGTAGTGTCTAGAGA AAAAAATATGATAGAAAATCTTATTTGTCTGATAATCAAGGGAATC </p>		

<p>aaccatcaaagtgaagatgtttttctacatctcccagagactgttt ccctataaactaccctgattcagatgatgacacagaagcaccacctc cttatagtccaattggggatgatgtacagttgctccaacacctagtga ccgtccagatatagatttagattggaaggaaatgagtatcctattcat agtaccccaactgtcatgacatgaacgcaaccataaagtgcctccac ctattaaacctaaaccagttgtacctaagacaaatgtgaaaaactcga tccaaaccttttaaaaacaattgaagctggtattggtaaaaatccaaga aagcagactcccgggtgcctttggcacatcctgaagatatggatcctt cagataactatgcggaaccattgatacaatttcaaacagaagggtca ttctgatgagatttatgttgtcccagatgatagtcaaaatcgtattaaa attcgaactcatttgtaaataacaccaaggagatgaagaaaaagggt ttctgatagaacctcaaaaagtcatggggaacggaggccttcaaaaata caaatataaatctaaaacctgtttagtaagccaagtcatactataga agaacacattcagatgccagtgatgatgaggctttcaccacttcaaaa caaaaagaaaaggaagacatcgtggaagtgaagaagatccacttctttc tcctgttgaaacttggaagggtgattgataatcctgcaatcacttct gaccaggagttagatgataagaagatgaagaagaaaaccacaagtga aagaagataaaaagcagaaaaagaaaactaagaacttcaatccaccaac acgtagaaattgggaaagtaattactttgggatgccctccaggatctg gttacagctgagaagccataccactatttggtagaaatggtggaat ttattgaagatacagggttatgtaccgaaggactctaccgtgcagcgg gaataaaactgaccaagacaatattcaaaagcagtttgatcaagatcat aatatcaatctagtgtcaatggaagtaacagtaaatgctgtagctggag ccctaaagctttctttgcagatctgccagatccttaattccatattc</p>		
<p>tcttcatccagaactattggaagcagcaaaaatcccggataaaaacagaa cgtcttcatgccttgaagaaattgttaagaaatctcatcctgtaaact atgatgtattcagatacgtgataacacatctaaacagggttagtcagca acataaaaatcaacctaatgacagcagacaacttatccatctgtttttg ccaaccttgatgagacctgattttgaaaatcgagagtttctgtctacta ctaagattcatcaatctgttgtgaaacattcattcagcagtgctcagtt tttcttttaaatggagaaattgtagaacgacaaaacattgtggctcct ccaccacctcaaacccaggacagttggtggaaccaatggtgccacttc agttgcccaccattgcaacctcagctgatacaaccacaattacaac ggatcctcttggtattatagtagtaggaagtgttgcaaacaggctgga tttgacaaaaagcaaatctagacatgcatgtttcagggttcagtagta tacttcatgtttcatacagataattcattcaaaaattacattttctct ttgaaactagatggtattccttattcacttacattacaaatctaagacca tgtgataagcatgactggagaggttaattttataacaaaaatagct ataaagtacaagctgctgctgcatgcaaccttattgcaatcagtatat cattcctgtggcaatttctgtcaccttataattgtgaataaaattttct atagaaataaatgatttaaaactcacctatatgaaacatttaagtct ttcagcctgctttctggctgattttgttatttgatgtgctaatttggg caacttaatttacattctggcagtcggtgtagataactaaaagcccagt taagtattttataatctcaggctactgaggccatgcttgggatgttgt tgaagaaagaaaaaatcaccttgacatatttcacatttctgtaccttc atctttactccaagtaaacccgtggatgatttgatgagggataaatga acctatttcttttacacacataccaaggacatgcttggctaaagtga gttgataatgttgtgcaaggatagttgtcacaactcatttctttatg</p>		

<p>gtccataatgaaataaaaatTTTTGTatactgttaattctgtaaacagat gcatgttcaaaagatctatgatggtccttgaatcttaactaataatatt ttagatatttttaatttttccctcttggggaacacatttagtataggt agaaaaacttccatgacattttcatataaggttatataacttttcata cataaacatgaaatTTGTgtgaaaaattctttaaaccaaacatttaa tctaggacttcaatttaatttgccttgaatctatttttatgtggccc ttaaaaaatccaaaaaaccattgctaataatagcaataaaaaactt tgggtactgacagactcttggaggtttatattacaattttgtattca tattctttctgtgatggttgtactaaaaatccaaatggcttttgac catttttaagccaatttttcccttggatggtgaccagaattactata agtgactgctgcttttgggggtaaacattttgttagtgaagataaaacc agaactaaattatggataaaaatttcagaatagggtgacaggtaaa ttcactagggttatatttTGTgtagtaagaaaaaaattattTGTcaa tggtatcttaattcactacaatttaagattatcttatgtgtattata gtaaatagatgattttcagattcaaggctcctaagagttgatttgctc tgtttttccctaaaataaatttTGTcttcccaactgttaagttctagg tattgtacttccaattttaacttcagaaccaagatgttgcatgaacca ggctgctgttgaagtacatgtataattataaattatcttatttTGTtat actcttacatgttatcttttctaagaaaacaaagtccctattttccta ttgcaaagcacacaggaattaagaaagtacagtaatttttaaaaaaaa tccggtaaatgtagtattcttaacctgttctatattacttatacctatt gtctataatagcttttaatttatagttgcagtttaactattggcatgct ggcaaagaaaattaaactttaagagttttataaactgtttctaggtgc taaagaatttatttttctactatataatggtatagacaaagcatcaaact</p>		
<p>atgtacaggaaaaaagcctgactatttctatttTGAAGtaggctgaaaa gagaattttcaaaactgttctgtcttcagttcattctgtcataacttt gctattgtaatatgtgaataaccagtttatttaagctgttctctttata ctgtattaatttaagtctcatctgcgttttagtaccatttttTGTattaa aactggcatttaccgtttttcacattaaccaccttgcaccttccccca aacttatctccacttttctatgcattctatcattgatttgacacacttc atagtgagtcatttaataactctacgtttgggtcaattaaccagtaggt tacagttattgaaaattaaagtacagtttaagctcagctgttacact gaattgattgtgtttgttttTGCaaaggttttagatatgcttttaata ttagaaacatctaagaacagaataacataattaaactttttctggtaa gttactggaaggtttcactgttttagggacctatcatatgagacttctta aaggattaaagaataggatagctctcataattgtgagtaaacatcaagg cattatattttacaataactgaataaaaattcatctacacacatgttgcc attgtttcatttaaggttcagtgcttatagtttaactacaatattggacc taacaggatctagattagcaataataagaagcatagtggtactctgttt cacactttcagtagatttattagaagcaaatctattcaacagacact tattaggatatacaactaatttaagaataaaaattccaggcacaataat ttttttaaatggattttgttagtagtcttctcccctaacatttac agtgaataactgcaggttaaccgcaatctaagttagccaaaagcagct tttttccatactgtatgtaataatgtagacctgggttttttTGTtt atttgggtttgtttttttttTGTgaggtactggaatctaattaatactc ttaggtatcaacaaaagggaacaattggaatgagaatttaggccttagc ttccatgggtgatttttagttttttatacagtaataattgtgatgctatt tgtcaactggatataaatacacatataatttttaaaaagtcaaaagtgt</p>		

	<p>tttgtttctttgtttaatgtaatTTTTGTGCTTcacctacaggatgctg cagtaaattaaatcagtgaaagcttctgatgtataagaatgctatga ataaaacattaagaagctgtgtaatTTTAAgTTatagttgcctctatTT ttaccatttccattggtaaaaaattagctaatTTTTTcaagtgaatgaa aaataaaaaataaaatTTatcaatatgatggaaatcttattaaggagat gtattattgaaTTTTcactgtacctgaaaaggagattcaaaatTTTTTc tggggatgtataggtgaaaatTTgatTTTTTaaattatcaggaaaac aagataatgcacagatttctaagactaagatcttacctggatgtgattt ttgagctgtggctagacattctttagagccactgaaaatTTTTgaaa ctattctagttatagcagagctgctaataatTaaacgaatataTTTgtgc ttcatggTTTTgtgactattaggccaaatTTTgtggtatagttgtcagt ctggatctggtaggtctgttcaacatgaatctTTTgtgtatcttgaat ttagtagTTTcaaggtactTaaattctTaaacagTTTctaattTgtttca atacatatgggacatggttgatTTTTTactgtattagaactctTggaa gttcttagcTTTTcaggTTatgaaatacctgaaagTaaatTTTTctaa gattTaaagaaggagatactattcaaatcatttcttaggatagcattc TTTacaTacaatgagaggattgtacaagcattaatctcatattccaaca tccagttacttgatgtgatccaagtaccctggctTTTTTgaaagcagTta aaatctaattaattaactTTgggagcttctactattcaattgatccctca tcattgtcctatttgcatgactccattTTTTTcctccactatagattt tctttgtcaggggagaggagTgggaagagtcacagaatctcatattca catcttaattaattgtgtgaaattagctTTTTTgtgaaattctgtagg cagtatgattTTTgaaaagctaaccaatgataattagcattttagTtaat actaaatgcataaaattataaccctTgaaatTaatTTgtgctggcagt</p>		
	<p>tctggTTtagcattTTTTaccagtagtttagtagtattaagacctgcagt atatgcactTTTTgagtagctgtcaaataattgtagttgagaacaact tgTTtattctcacaattcagatttctattcagtttTgtctcaaatagt aagttattTgTgaacaattTaaTaaacggccctcctgttctagttTgccta atattTTtagTtaagatttagtTTTTaacctattTTTTTaaagttattt ttTgtattagatttattTgaataagttatgtgggttagtaattgacc tatttattcattgcttcaactaattcatccagattgTTTTaaTgtgtga tatgtattTgctcaccagatcatttctTgggacctTgaactgtgaatg ttTgtcctaaccattTaatatttcttagtactTgctgcaagttctTg aactattTaccagctTtaactTTgggctcttagttctTTTTctccag attctTgttatttattTtatccaaataaatatttaggtgttctaagaa (SEQ ID NO: 606)</p>		
Smad2	<p>cggccgggaggcggggcggccgtaggcaaaggaggtggggaggcgggt ggccggcgactccccgcgcccgctcgccccggcccttcccgggtg ctcggcctcgttctcttctcctcctccgctccctccgctctccatacccgc cccgcggcttctcggccgctgcctcgcgccctaacggcggtgga ggcgcaatcagcggcggcagggtgccagccccgggctgcgccggcg aatcggcggggcccgcgccagggtggcaggcgggtctaccgcgcgg ccgcggcggcggagaagcagctcgcagccagcagccccagccgccc ggaggttcgatacaagaggctgttctcctagcgtggcttgcctttg gtaagaacatgtcgtccatctgccattcacgccagttgtgaagag actgctgggatggaagaagtcagctgggtggctggaggagcaggcgga ggagagcagaatggcgaggaaagaaagtgggtgagaaagcagtgaaaa gtctggtgaaagagctaaagaaaacaggacgattagatgagcttgagaa</p>	NM_001003652	NM_001252481

<p>agccatcaccactcaaaactgtaataactaaatgtgttaccataccaagc acttgctctgaaatgtgggactgagtacaccaaatacgatagatcagt gggatacaacaggcctttacagcttctctgaacaaaccaggctcttga tggctgctccaggatcccatcgaaaaggattgccacatgttatatat tgccgattatggcgctggcctgatcttcacagtcacatgaactcaagg caattgaaaactgcgaatatgcttttaactctaaaaaggatgaagtatg tgtaaaccttaccactatcagagagttgagacaccagttttgcctcca gtattagtgcctccgacacaccgagatcctaacagaacttccgctctgg atgactatactcactccattccagaaaactaacttccagcaggaat tgagccacagagtaattatattccagaaacgccacctctggatatac agtgaagatggagaaacaagtgaccaacagttgaatcaaagtatggaca caggctctccagcagaactatctctactactctttccctgttaatca tagcttggatttacagccagttacttactcagaacctgcattttggtgt tcgatagcatattatgaattaaatcagaggggtggagaaacctccatg catcacagccctcactcactgtagatggctttacagacccatcaaattc agagaggttctgcttaggttactctccaatgttaaccgaaatgcoacg gtagaaatgacaagaaggcatataggaagaggagtgcgcttatactaca taggtgggaagttttgctgagtgccctaagtgatagtgaatcttgt gcagagcccaattgtaatcagagatatggctggcaccctgcaacagtg tgtaaaattccaccaggctgtaatctgaagatctcaacaaccaggaat ttgctgctctctggctcagctgttaatcagggtttgaaagcgtcta tcagctaactagaatgtgcaccataagaatgagttttgtgaaaggtgg ggagcagaataccgaaggcagacggtaacaagtaactccttgctggattg aacttcatctgaatggacctctacagtggttgacaagatattaactca</p>		
<p>gatgggatccctcagtgctgctcaagcatgtcataagcttcacc aatcaagtcccatgaaaagacttaatgtaacaactctctgcatagca ttgtgtgtggtccctatggactgtttactatccaaaagtcaagagaga aaacagcacttgaggtctcatcaattaaagcaccttggaatctgttt cctatatttgaatattagatgggaaaattagtgctagaatactctcc cattaaagaggaagagaagattttaaagacttaatgatgtcttattggg cataaaactgagtgctccaaaggtttatataaacagtagtagttatgt gtacaggtaatgtatcatgatccagatcacagatattgtgctgtttata tacatttttagtttgcatagatgaggtgtgtgtgtgctgcttcttga tctaggcaaacctttataaagttgcagtacctaatctgttatccact tctctgttattttgtgtgtcttttttaataataataataatacaagat tttcaaattatttagaagcagattttctgtgaaaaactaattttct gcctttaccaaaaataaactcttgggggaagaaaagtggaatcaactt tgaaatccttgaccttaatgtgtcagtggtttaaacagtcattctt ttgtggtttttgtttttttgttttttttaactgctaaatctt attataaggaaccatactgaaaaccttccaagcctctttttccatt cccattttgtcctcataatcaaacagcataacatgacatcatacca gtaatagttgcattgatactgctggcaccagtttaattctgggatcag aagaattcatatggagaaagtcctttgtcttatgcccatttcaaca ggaataattggcttgataatctagcagctgttgatttatccttccac ctcataaaaaatgcataggtggcagataatattttcagggatatgct agaattacttccacatattatcccttttaaaaaagcctaatactataaa taccgtttttccaaaggtattttacaatatttcaacagcagacctctg ctcttcgagtagtttgatttggttttagtaaccagatgcattatgaaat</p>		

<p>gggccttttgtaaataatggtttctgcaaaatacctagaaaagtgat gctgaggtaggatcagcagatatggccatctgttttaagatgttg tattcagtttataaattgattgttattctacacataattatgaattcag aattttaaaaattggggaaaagccatttttagcaagtttttagct tataagttacctgcagctctgagctgttcttaactgatcctggttttgtg attgacaatatttcatgctctgtagttagaggagatttccgaaactctg ttgctagtctattctgcagcaataattattatgtctgatgttgactca ttgcagtttaaacatttcttctgtttgcatcttagtagaaatggaaaa taaccactcctggctgtctttcataaatttcatatttttgaagctgt ctttggactgttctttgaaatcataatccacctgtctctataggtatc atlttcaactttcaacatttgggtgtttctattgggtactcccat tttctatatttgggtgtatagtgtgttcatgtaaatttggtag taatttttattcattcaacaaatatttattgttccactgtttgtacca ggaacttttcttagtctttgggtaaaggtagacaagacaactacagttc ctgcctttgctgagacagcagttactaacccttaattatcttacttg tctatgaaggagataaacagggtactgtactggagaataacagatggga tgcttcaggtaggacatcaaggaaagcctctaaggaaaggatgcatgag ctaacacctgacattaaagaagcaagccaagttaggagccaggggagat aagcatttctggcaagagaatagcatcaaatgcaaaaaggttcacact aaaggaaactcctgattaggtattatgcttttacagaacactctata caaatccaaacttgaagatcagaatggttctacagttcataacattttg aaggtggccttattttgtgatagctgttcatgtgattctcactaaca tatctcttctcctcaacctttgctgtaaaaatttcatttgaccacatca gtactacttaatttaacaagcttttgtgtgtaagctctcactgtttta</p>		
<p>gtgccctgctgcttgcctccagactttgtgctgtccagtaattatgtct tccactaccatcttgtgagcagagtaaatgtcctaggtaataaccacta tcaggcctgtaggagatactcagtgagcctctgcccttctttttctta cttgagaacttgtaatgggtttagggaacagtttaggggcagaaaaaca actctgaaagtggtagaaggtcctgatcttgggttactcttgcat ctgtgttaggtcaagcagtgccactatgctgttccagtagtgagcgc atctctacagttctgatgagattttctgtacagatgaaattgggact caactctttgaaaacacctattgagcagttatcctgttgagcagttta cttctgggttgtaattacatttgtgtgaatgtgtttgatgcttttaac gagatgatgtttttgtattttactactgtggcctgattttttttt tttctgccctcccccatttataggtgtggttttcatltttctaagt gatagaatccccctcttgggtgaattttgtctttatftaaattagcaac attacttaggatttattcttcacaatactgttaattttctaggaatgat gacctgagaaccgaatggccatgctttctatcacatttctaagatgagt aatatttttccagtaggttccacagagacacctgggggctggcttag gggaggctgttgagttctcactgacttagtgcatatttattctgtac tgaagaactgcatgggtttcttttgaaagagtttcattgctttaaaa agaagctcagaaagtctttataaccactggtcaacgattagaaaaat aactggatttagcctaccttctggaataccgctgattgtgctctttt atcctactttaaagaagctttcatgatttagatttagctatatcagtta taccgatttatccttataatacacattcagtttagtaaacatttattgat gcctgtgtttgcccagccactgtgatggatattgaataataaaaagat gactaggacggggccctgaccttgagctgtgcttggctttagagggt tgtgttttttctcagacctgtcactttggcagaagaaaatctgcc</p>		

<p>taat t t t t t c t t g a a g c t a a t t t t c t t t g t a a g t t t t t a c a a a t t g t t t a a t a c c t a g t t g t a t t t t t a c c t t a a g c c a c a t t g a g t t t t g c t t g a t t t g t c t g t c t t t t a a c a c t g t c a a a t g c t t t c c c t t t t g t t a a a a t t a t t t t a a t t t c a c t t t t t t g t g c c c t t g t c a a t t t a a g a c t a a g a c t t t g a a g g t a a a c a a a c a a c a a c a t c a g t c t t a g t c t c t t g c t a g t t g a a t c a a a t a a a a g a a a t a t a t a c c c a g t t g g t t t c t c t a c c t c t t a a a g c t t c c c a t a t a c c t t t a a g a t c c t t c t c t t t t t t c t t t a a c t a c t a a a t a g g t t c a g c a t t a t t c a g t g t t a g a t a c c c t c t t c g t c t g a g g g t g g c g t a g g t t t a t g t t g g g a t a a a g t a a c a c a a g a c a a t c t t c a c t g t a c a t a a a a t a t g t c t t c a t g t a c a g t c t t t a c t t t a a a a g c t g a a c a t t c c a a t t t g c g c c t c c c t c c a a g c c c t g c c c a c a a g t a t c t c t t t a g a t a t c t a g t c t g t g a c a t g a a c a t g a a t a c t t t t t t c t t a c t c t g a t c g a a g g c a t t g a t a c t t a g a c a t a t c a a a c a t t t c t t c c t t t c a t a t g c t t t a c t t t g c t a a a t c a t t a t a t t c a t t g c t g a a t t t t a t t c t t c c t t t c t a c c t g a c a a c a c a c a t c c a g g t g g t a c t t g c t g g t a t c c t c t t t c t g t t a g c c t t g t t t t t g t t t t t t t t t t t t t t t t t t g a g a g g g a g t c t c g c t c t g t t g c c a a c c t g g a g t g c a g t g g t g c g a t c t t g g t t c a c t g c a a g c t c c g c c t c c c g g g t t c a c g c a t g c t t c t g c c t c a g c c t c c c a a g t a g c t g g g a c t a c a g g c g c c c a c c a c a c a c t c g g c t a a t t t t t t g t a t t t t a g t a g a c g g g g t t c a c c g t g t t g c c a g g a t g g t c t c g a t c t c t g a c c t c g t g a t c t g t c c a c c t c g g c t t c c a a a g t g c t g g g a t t a c a g g c a t g a g c c a c c g c c c a g c c t a g c c a t a t t t t t a t c t g c a t a t a t c a g a a t g t t t c t c c t t t g a a c t t a t t a a c a a a a a g g a a c a t g c t t t t c a t a c c t a g a g t c c t a a t t t c t t c a t c a t g a a g g t t g c t a t t c</p>		
<p>a a a t t g a t c a a t c a t t t t a a t t t t a c a a a t g g c t c a a a a t t c t g t t c a g t a a a t g t c t t t g t a c t g g c a a a t g g c a t a a a t t a t g t t a a g a t t a t g a a c t t t t c t g a c a g t t g c a g c c a a t g t t t c c c t a c g a t a c c a g a t t t c c a t c t t g g g c a t a t t g g a t t g t t g t a t t a a g a c a g t c a g a a a t g a t a g t g t g g t c c c a g a g g t a g t c a g a a t c c t g c t a t t g a g t t c t t t t t a t a t c t c c t t t t c a a t t t t a t t a c c a t t t g t t g t t a g a c t a c a c t t t g t a g g g a t t g a g g g g c a a a t t a t c t t g g a g t g g a a t t c c t g t g t t t t g a g c c t t a c a c c a g g a a a t a t g a g c t a t a c t a g a t a g c c t c a t g a t a g c a t t a c g a t a a g a a c t t a t c t c g t g t t c a t g t a a t t t t t g a g t a g g a a c t g t t t t a t c t t g a a t a t t g t a g c t a a c t a t a t a t a g c a g a a c t g c c t c a g t c t t t t a a g a a g g a a a t a a t a t a t a t g t g t a t g a a t t t a t a t a c a t a t a c a c t c a t a g a c a a a c t t a a c a g t t g g g g t c a t t c t a a c a g t t a a a c a a t t g t t c c a t t g t t a a a t c t c a g a t c c t g g t a a a a t g t t c t t a a t t t g t c t g t g t a c a t t t c c t t t c a t g g a c a g a c c a t t g g a g t a c a t t a a t t t c t t a a c t g c c a t t g g c a g t t c a t t t a a t a t a c c a t t t t t g g c a a c t t g g t a a c t a a g a a t c a c a g c c a a a a t t t g t t a a c a t c a a g a a a g c t c t g c c a t a t a c c c g t t a c t a a a t t a t a t a c a t c c a g c a g a t t c t g g g a t g t a c t a a c t t a g g g t a a c t t t g t t g t t g t g a t a a t a c t a g a t t g t c c c t c t t a a t t c t t c t t c t g g t g c a a g g t t g c t g c t t a a g t t a c c c t g g a a a t a c t a c t a c a a g g t c a a a t t t t c t a g t a t c t t a c a g c c t g a t t g a a g g t g a t t c a g a t c t t t g c t c a a t a t a a a t g g a t t t t c c a a g a t t c t c t g g g c a t c c t t g a c c c a c a g g t g a t c t c g c t g g a g t a t a t t a a c t t a a c t t c a g t g c c a g t t g g t t g g t g c c a t g a g a t c c a t a a t g a a t c c a g a a c t t c a c a t t g c t t a g a t a t a a g a g t c c c t t g g a</p>		

	<p>agaataatgccactgatgatgggggtcagaagggtattaactcaacat agagggcttttagattttcttcaaaaaatctcgagaaaagtattctt ttaccctccaacagttaacagctcttagtttctccaaatagctcttt gatttacttatttttaattaagatggtaatttattgaacaatgaaatc cgtaatatattgatttaaggacaaaagtgaagttttagaattataaaag facttaaatattatataatctccatttcataattgtttctctctctg tggctttaaagtttttgactattttacaatgtaatacactaggttaactt gccatatttctggttctatataagttctatcctttataatgctgttat tataaagctggtttttagcatttctctgtagcaatagaaaatctactaa gtctctgttctcccagtaagtttttcttctcagtaagtcctcaaga aaacatttggttgacctcttactattccaatcttggattgttcgagc tgaaaaaaatgatgagaaacaggaggatccttttctggtgaatata ggttctctgcttaagaatgtggaatccattgctttatataactaatat acacacagattaataaattgtgagaaataattcacacatgacaagta ggtaacatgcatgagtttgaattttttaaaccactgtttgaca aatatagaaccaaattggtactttcttagaccagtgtaacctcacac ctcagttttgcttttccaacctgacttgaaaggcatatttctctctt ttattagtgatagtgaaagctgtgacactaacctttatacaaaagagta aagaaagaaaaactacagcattaagatgagaaacagttctgagttgtt gaaactagatcacagcattttaggcagaaataaaaaatgttcatctgag aatattccttctgcatcttttccaaggccagacctcctggtggagca cagttaaaagtaacattctggcctttgtaateggaggctgtgtctcc agctggcagcctttgttttaatatataatgcaggactgtgaaaacagt tggcatagaatattttcacctaaaaaagaaaagacatacaaaact</p>		
	<p>ggattaattgcaaaaagagaatacagtaaaataccatataactggacaa agctagaagaacctttagaagatttctgaaaacagatttcaagagtg agcttttatacaactgctcactaatttctgattactaccaactcttct taaagttaacacgtttaaggtatttctggacttctagccttttagcaa gcttagaggaactagccattagctagtgatgtaaaaaatatttggggac tgatgcccttaaaggttatgccctgaaagtcttaccttttctctagt gatattaaggaacgagtggttagttctcagggtgaccagctgcccta aagtgcctgggattgagggttccctggatgaggacttccctggata caaaacttttagcagagtttgtatataatgtggattttctgataagta gcacatcagagcccttaacctgcccacaaagcgatttccattgagag tacatatttgaacttaagaaattcatttctctgatttttaactctgt aaagttttgctaaactcaaaacaagtcaggccacaccagaaggagct gaccaccttaggtgttctgtgatttatccttacttccctatgttgtca tagttgcttctaaactcagctgactatggctgtcaacatttctgatac ttattgggataatgtccatccagtcatttagtactttgaatggaacatg agatttatacacaggtaatagctgaaggtaccagtatggtggtgagac tcacacttagtgatccagtaaggtaactgatgttataatggaacagag aagaggccaactagatagctaagttcttctgaaacctatgtgatatgta agtacaaatcatgctccttatgggttaacttaactctgaaatttaca tttttcatagtaaaggaaaccaattgttgcagatttctttcttctgga ggaaatcacatggcctttgatgctctggcgtctactgcatttcccagctc gttctgctcgagaagccagaatgtgttgaacattttccgtgaaatgt tgtgttaaaatgattaaatgcatcagccaatggcaagtgaaggaattgg gtgtcctgatgcagactgagcagtttctctcaattgtagcctcactc</p>		

	<p>ataaggtgcttaccagctagaacattgagcacgtgaggtgagatTTTT ttctctgatggcattaactttgtaatgcaatatgatggatgcagaccct gttcttgtttccctctggaagtccttagtggtgcaccccttggtgact gtgatggagatattaaatgtgtctttgtgagctttcgttctatgattg tcaaaagtacgatgtggttccctttttatttttattaaacaatgagctg aggctttattacagctggtttcaagttaaaattggtgaatactgatgt ctttctcccacctacaccaaatattttagtctatttaaagtacaaaaaa agttctgcttaagaaaacattgcttacatgtcctgtgatttctggtcaa tttttatataatattgtgtgcatcatctgtatgtgctttcactttttac cttgtttgctcttacctgtgttaacagccctgtcaccggtgaaaggtgg acagtttctctagcattaaagaaagccatttgagttggttaccatggt aaaaaaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 607)</p>		
Akap81	<p>gtgtgtgagggggaccctgtggttagcagcagctatcgacgctcggat gttcagagcagcagaagccggcgtcgtcggatggtgtgtgcccgcac catgagctacacaggtttgtccaggatctgaaccactttgcagctcg acatactcggataaccagcgtcagcccactgtgattatggataggaa cttggaaactctgggacaaatagaggctacgagggctatggctatggcta ttgctatggccaggataacaccaccaactatgggtatggtatggccact tcacactcttgggaaatgcctagctctgacacaaatgcaaacactagt cctcgggtagcgcagtgccgattccgttttatccagaattaaaccagcg cttagatattggtccgcatttgagacagacatgatgcaaggagcgtg tacggctcaggtggagaaaggatgactcttatgagtcctgcgactcga gggccgctcctgagtgagcgcgacctgtaccggtcaggctatgactacag cgagcttgaccctgagatggaaatggcctatgagggccaatacagtgcc</p>	NM_014371	NM_017476
	<p>taccgcgaccagttccgcatgctggcaacgacaccttcggtcccaggg cacagggctggcccgggatgcccggagcggccggccaatggcctcagg ctatggcgcatgtggaaagaccctatggggccggccagtgcatg tctggtgctctcggctgccctcctcttctcccagaacatcatccccg agtacggcatgttccagggcatgagaggtggggcgccctcccggcgg ctcccgctttggtttcgggtttggcaatggcatgaagcagatgagcgg acctggaagacctggaccacagccgacttccgaaccaagaagaaga gaaagcagggcggcagtcctgatgagccagatagcaaaagccaccgcac ggactgctcggacaacagcactcagacaatgatgagggcaccgagggg gaagccacagagggccttgaaggcaccgaggtgtggagaagggctcca gagtggacggagaggtgagggggaaaaggatgggagagaagaagg caaagaggatccagagaagggggcccaaccaccaggtgaaaatggc cagaccaagcgcaagttgcaggcaggcaagaaggtcagacaagcaga aaaagcggcagcgagaccgcatggtggaaaggatccagtttgtgttcc tctgtgcaaataccggaccttctatgaggacgagatggccagccatctt gacagcaagttccacaagaaactttaagtacgtagcaccagctcc ctaagcagacggctgactttctgcaggagtagtcactaacaagaccaa gaagacagaggagctccgaaaaaccgtggaggaccttgatggcctcacc caccaaatctacagagaccaggatctgaccaggaaattgcatggagc atttgtgaagaaggtggaggcagccattgtgcagcctgcgacctctt cattcccatgcagtttgggatcatccagaagcatctgaagaccatggat cacaaccggaaccgaggtcatgatggagcagtcgaagaagtcctccc tcatggtggcccagctattctcaacaacaagctcatcagaagaagct ggagcgtacctgaagggcgagaaccctttaccgcagccccgagggag</p>		

	<p>gagaaggagcaggaggaggctgagggcggtgccctggacgagggggcgc agggcgaagcggcaggatctcggagggcgagagggcgtgccggcgca gcctcccgtgccccagagccagccccggggccgtgtcgccgccaccg ccgcccagaggaggaggaggagggcgccgtgcccttgtgggag ggcgctgcaacgccagatccgcggcatcccggcctcgacgtggagga cgacgaggagggcgggggggcgccccgtgaccgagctcggggcgggc ggagcccgcgtggccgaagctggaaccaaacctataaagttttcca tcccacaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 608)</p>		
Rbks	<p>acctttgagcgtggcggtctgtgggaacccagagggcagtggaaga ggaggtggcggtggttagtgggtcctcgtcatgaccgacctggc agtcttacttctcgtttgcaaaaactggagaaacctccatggacata agtttttattggctttggagggaaaggtgcaaacagtggtccaagc tgctcggcttgagcaatgacgtccatggtgtgtaaggtggcaagat tctttggcaatgattatagaaaacttaaacagaatgataattcta cagaattacatatcagactaaagatgctgctacaggaactgctctat aatgtcaataatgaaggccagaatatcattgtcatagtggtggagca aatttacttttgaatacggaggtctgagggcagcgaatgtcatta gcagagccaaagtcatggtctgccagctcgaataactccagcaacttc tttgaagccctaacaatgccccagggagtgagtgaaaccttgttc aatccagccccctgcatgtgacctggatcccagttctacacctct cagatgtgtctgctgcaatgaaagtgaggctgagattttaactggcct cacgggtggcagcgtgcagatgctggggaggctgattagtgctcttg aaaaggggtgccaggtgtaacattaccttagggctgaaggatgtg tggtgctgtcacagacagaacctgagccaaagcacattcccacagagaa</p>	NM_022128	NM_153196
	<p>agtcaaggctgtggataccaggggtgctggtgacagctttgtggagct ctggccttctacctggttactatccaaatctgtccttggagacatgc tcaacagatccaatttcattgcagcagtcagtgctccaggctgcaggaac acagtcacttacccttcaaaaaagaccttccgcttactctgttttga ttgctatagtcccaaaaataatacctgggaataaaatgtacttggg ggtgctgctcctggctaatgcttattagaaaatgctcctcgtcccctt ctttgcaaatatagttcttttacgaagtcacctcaagcttcaattta tttataacgatgattcttttgccttccatgatttgcacaaaaaacca gaattaaagattccacaacc (SEQ ID NO: 609)</p>		
Egr2	<p>aactgagcagaggagcaattgattaatagctcggcgaggggactcactga ctgttataataaactacaccagcaactcctggcttcccagcagccgga acacagacaggagagagtcagtggaatagacattttcttatttctt aaaaaacagcaactgtttgctacttttatttctgtgattttttttt ttggtgtgtgtggtggtgttttaagtgtggaggcgaaggagatac catcccaggctcagccaacctctccaaaacggcttttctgacactc caggtagcagggagttgggtctccaggtgtgagggagcaaatgatg accgccaagccgtagacaaaatcccagtaactctcagtggttttgtgc accagctgtctgacaacatctaccgggtggaggacctcggccacgctc ggtgacctcttcccaatgccgaactgggagggccctttgaccagatg aacggagtgccggagatggcatgatacaattgacatgactggagaga agaggtcgttggatctccatctccagcagcttctcctcctctctgc acctagaaccagaccttacttacatggcaagttctccattgacctc cagtaccctggtgccagctgctaccagaaggcataatcaatattgtga gtgcaggcatcttgcaaggggtcacttcccagcttcaaccacagcctc</p>	NM_000399	NM_010118

	<p>atccagcgtcacctctgcctccccaaccactggccacaggaccctg ggtgtgtgcaccatgtcccagaccagcctgacctggaccacctgtact ctccgccaccgcctcctcctccttattctggctgtgcaggagacctta ccaggacccttctgcgttcctgtcagcagccaccacctccacctctcc tctctggcctaccaccacctccttctatccatccccaagccagcca cggaccaggtctcttcccaatgatcccagactatcctggattctttcc atctcagtgccagagacacacatggtacagctggcccagaccgtaag ccctttccctgcccactggacacccctgcccgtgcccctccactcactc cactctctacaatccgtaactttaccctggggggccccagtgctgggt gaccggaccaggggccagtgaggcagcagggacccccggctgcctggt agcagctcagcagcagcagcagccgcgcgcgcgcgcctataaccac accacctgccactgcccattctgaggcctcgaaagtaccccaacag acccagaagcgcgggtgcacagagggcctaccctgcccagcagaa ggctgcgaccggcgttctcccgtctgacgagctgacacggcacatcc gaatccacactgggcataagcccttccagtgctggatctgcatgcgcaa cttcagccgcagtgaccacctcaccaccatataccgacccacaccggt gagaagcccttcgctgtgactactgtggcgaagtttgcccgagtg atgagaggaagcgcacaccaagatccacctgagacagaaagcggaa aagcagtgccccctctgcatcgggtgccagccccctctacagcctctgc tctggggcgtgcagcctgggggtaccctgtgcagcagtaacagcagca gtcttggcggagggccctcgccttctcctctcggaccccgacacc ttgagatgagactcaggctgatacaccagctcccaaggtcccggaggc cctttgtccactggagctgcacaacaactaccacctttctctgccc ctctctcccttgggtggcaaggccttgggtggagctagcactgcccc</p>		
	<p>cttccacctagaagcaggttcttccataaaacttagccattctagtct ctcttaggtgagtgactatcaaccaaggcaaggaggctcagaag gagtggtgtggggaccctggccaagaggctgaggtctgaccctgct ttaaagggtgtttgactaggttttctaccccacttccccctattttg acccatcacaggtttttgaccctggatgacaggttgatctaagcgtt ttctacaataggttgggagatgctgatcccttcaagtggggacagcaaa aagacaagcaaaactgatgtgcactttatggctgggactgatttggg gacattgtacagtgagtgaaagtatagcctttatgccacactctgtggc ctaaaatggtgaatcagagcataatctagttgtctcaaccctgaagcaa tatgtattataaaactcagagaacagaagtgcaatgtgatgggaggaaca tagcaatatctgctccttttcgagttgtttgagaaatgtaggctatttt ttcagtgatataccactcagattttgtgtattttgatgtacactgttc tctaaatctgaatcttgggaaaaatgtaaagcatttatgatctcag aggttaacttatttaaggggatgtacataatctctgaaactaggat gcatgcaatgtgttgaagtgccttggccttgtgtgatgtagaca atgttacaaggtctgcatgtaaatgggttgccttattatggagaaaaa atcactccctgagtttagtatggctgtatattctgcctattaatattt ggaatttttttagaaagtataattttgtatgctttgtttgtgactta aaaggttacctttgtagtcaaatcagataagaatgtacataatgtt accggagctgatttggctcattagctcttaatagttgtgaaaaaat aaatctattctaacgcaaaaccactaactgaagttcagataatggatgg tttgtgactatagttaaataaacttttcaacaataaaaaaaaaaaa aaa (SEQ ID NO: 610)</p>		
Dgka	agttcctgccagtgagtccttaggcctccatctctcctctgtgtac	NM_001345	NM_016811

	<p>caccttcaccaccatccatgcgaccccaagagccttaatgactctagaa gagactccaggcaggggaagctgaaaggacctttcactccctacttttg gccagggccttctgtgccacctgccaagaccagcagcctaccctctga agaggtccaagcaacggaagtactactacgaagctgcctttctggccat ccttgagaaaaatagacagatggccaaggagaggggcctaataagcccc agtgattttgccagctgcaaaaatacatggaatactccacaaaaagg tcagtgatgtcctaagctcttcgaggatggcgagatggctaaatatgt ccaaggagatgccattgggtacgagggattccagcaattcctgaaaatc tatctcgaagtggataatgttcccagacacctaagcctggcactgttc aatcctttgagactggcactgcttaaatgagacaaaatgtgacaaaaga tgtggtgtgtctcaatgatgtttcctgctacttttccctctggaggg ggctcgccagaagacaagttagaattcaccttcaagctgtacgacacgg acagaaatgggatcctggacagctcagaagtggacaaaattatcctaca gatgatgcgagtggtgaatacctggattgggatgtgtctgagctgagg ccgattcttcaggagatgatgaaagagatgactatgatggcagtggt ctgtctcacaagctgagtggtccgggctggggccaccaccgtgccact gctagtgtctggtctggagatgactctgaaggacgacggacagcac atgtggaggcccaagaggttccccagaccagtctactgcaatctgtgcg agtcaagcattggctcttggaacagggactgagctgtaacctctgtaa gtacactgttcacgaccagtggtccatgaaagccctgccttgtaagtc agcacctatgccaaagtctcgaaggacattggtgtccaatcacatggt gggtgcgaggaggctgtgagtcggggcgctgcgaccgtgtcagaaaa gatccggatctaccacagtctgaccgggctgcatgtgtatggtgccac ctagagatccacgatgactgcctgcaagcgggtgggcatgagtgact</p>		
	<p>gtgggtgtctcgggatcaccatcctgcctccatcttccatctatcccag tgtcctggcctctggaccggatcgtaaaaaagcaaaaagccagaag acctggatgatttaatttgagcacctctgaggctctgaggattgacc ctgttcctaaccaccccccacttctcgtctttgtcaatcctaagagtgg cgggaagcaggggcaaaaggtgctctggaagttccagtatatattaac cctcgacaggtgttcaacctcctaaggatggtcctgagataggctcc gattattcaaggatgttctctgatagccgattttggtgtgtggggaga cggcacagtaggctggattctagagaccattgcaaaagtaacttgcca gttttgctcctgtgtgtgtgcccctgggtactggaatgatctgg ctcgtatgcctaagatggggaggaggttatgaaggacagaatctggcaaa gatcctcaaggatttagagatgagtaaagtggtaacatagatcgatgg tctgtggaggtgatacctcaaaaactgaagaaaaagtgaccagctcc cctttcaaatcatcaataactacttctctattggcgtggatgcctctat tgctcatcgattccacatcatgagagaaaatccgggagaagttcaac agcagaatgaagaacaagctatggtacttccaatggccacatctgaat ccatcttccaacatgcaaaaagctggaggagctttgacagttgagat ctgtggaaaccgctggatctgagcaacctgtccctagaaggcatcgca gtgtaaacatccctagcatgcatggtggtccaacctctgggtgata ccaggagaccccatgggatctatgggatcaaccaggccttaggtgc tacagctaaagtcatcaccgacctgatcctgaaaacctgtgtacca gacctaaagtgaagagactggaagtgggtggctggagggtgcaattg agatgggcaaatctataccaagctcaagaatgctggacgtcggctggc caagtgctctgagatcaccttccacaccacaaaacccttccatgcaa attgacggagaaccctggatgcagacgcctgtacaatcaagatcacc</p>		

	<p>acaagaaccagatgcccatgctcatgggccacccccctccaccaa tttcttggcttcttgagtaagggggacacccttggcctccaagccag ccttgaaccacctccctgtccctggactctactcccagggtctgtac attgctgccacatactcctgccagcttgggggagtgcttcttccacctc acagtatttattatcctgcaccacctcactgttcccctatgcgacacac atacacacaccccaaacacatacattgaaagtgcctcatctgaataaa atgacttgtgtttccccttgggatctgctaaaaaaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 611)</p>		
<p>Cblb</p>	<p>ctgggtcctgtgtgtgccacaggggtgggtgtccagcgagcggctcc tctcctgctagtgtgtgtcggcgtcccggcctcccagagtcgggc gggaggggagagcgggtgtggatttcttgcacgtaattgttgcgttt ccacgtctcggagcctgcgcgtgggttgccttcttccggagcag ctgttctcagcgtaccactcccagcggggtccccacacacactggg ctgctgctgtgtggagtggaaccgcgcacacgcgtgtctctggacag tacggcggcgaagaactaaaattccagatggcaactcaatgaatggc agaaacctgggtgtcagaggaatccccgaaaaggtcgaattttgg gtattattgatgtattcaggatgcagttggaccccctaagcaagctgc cgcagatcgcagaccgtgagaagacttggaaactcatggcaaaagt gtaagactgtgcaaaatcccaacttcagttgaaaaatagcccacat atatacttgatattttgctgatacatatcagcatttacgacttatatt gagtaaatatgatgacaaccagaaacttgcccaactcagtgagaatgag tactttaaaaatctacattgatagccttatgaaaaagtcaaacgggcaa taagactctttaaagaaggcaaggagagaatgtatgaagaacagtcaca ggacagacgaaatctcacaactgtcccttatcttcagtcacatgctg</p>	<p>NM_170662</p>	<p>NM_001033238</p>
	<p>gcgaaatcaaagcaatcttcccaatggcaatccagggagataact ttcgtatcacaaaagcagatgctgctgaattctggagaaaagtttttgg agacaaaactatcgtaccatgaaagtaattcagacagtgccctcatgag gtccaccagattagctctggcctggaagcaatggctctaaaatcaaca ttgatttaacttgcaatgattacattcagtttttgaatttgatatttt taccaggctgtttcagccttgggctctattttgccaattggaatttc ttagctgtgacacatccaggttacatggcatttctcacataatgatgaag ttaaagcagcactacagaaatagcaccacccggagctatatttt ccggttaagttgcactcgttggacagtgggccattggctatgtgact ggggatgggaatatcttacagaccatacctcataacaagccttatttc aagcctgattgatggcagcaggaaggattttatctttatcctgatgg gaggagttataatcctgatttaactggattatgtgaacctacacctcat gaccatataaaagttacacaggaacaatatgaattatatttggaatgg gctccacttttcagctctgtaagatttgcagagaaatgacaagatgt caagattgagccttggggcatttgcagcctcttgccttacggca tggcaggagtcggatggcagggctgccccttctgctgtgtgaaataa aaggaaactgagccataatcgtggacccttggatccaagagatgaagg ctccaggtgttgacgatcattgacccttggcatgccgatgctagac ttggacgacgatgatgatcgtgaggagtccttgatgatgaatcgggttg caaacgtccgaaagtgcactgacaggcagaactcaccagtcacatcacc aggatcctctccccttggccagagaagaaagccacagcctgaccactc cagatcccacatctaagcctgccaccctgctcctgcctggatctaa ttcagaaaggcatagttgatctccctgtggcagcccaacgggttacc aaagtcttctccttgcatggtgagaaaaaagataaaaccactcccagca</p>		

	<p>ccacctcctcccttaagagatcctcctccaccgccacctgaaagacctc caccaatcccaccagacaatagactgagtagacacatccatcatgtgga aagcgtgccttccagagaccgccaatgcctcttgaagcatggtgcct cgggatgtgttgggactaatcagcttgtgggatgtcgactcctagggg agggctctccaaaacctggaatcacagcgagttcaaatgtcaatggaag gcacagtagagtggtctgacccagtgcttatgcggaacacagacgc catgatattgcctttagaaggagctaaggcttttccaatggtcaccttg gaagtgaagaatatgatgttcctccccggctttctcctcctcctccagt taccacctcctccttagcataaagtgtactggtccgttagcaattct ctttcagagaaaacaagagaccagtagaggaagatgatgatgaataca agattccttcatcccacctgtttcctgaattcacaacctctcattg tcataatgtaaaacctcctgttcggcttctgtgataatggtcactgtatg ctgaatggaacacatggtccatcttcagagaagaaatcaaacatccctg acttaagcatatatttaaggagatgttttgattcagcctctgatcc cgtgccattaccacctgccaggcctccaactcgggacaatccaagcat ggttcttcaactcaacaggacgcctctgattatgatcttctcatccctc cattagtggaagatgctttgatgcctcctccatctctccacctcc cccacctcctgcaaggcatagtctcattgaacattcaaaacctcctggc tccagtagcggccatcctcaggacaggatcttttcttctcctcag atcccttgttgatctagcaagtggcgaagtctcttgcctcctgctag aaggttaccaggtgaaaatgtcaaaactaacagaaatcacaggactat gatcagcttcttcatgttcagatggttcacagccaccagccagacccc ctaaaccacgaccgagcaggactgcaccagaaatcaccacagaaaacc ccatgggcctgagggcattgaaaaatgctgatgcaaaaattgcaaaa</p>		
	<p>ctcatgggagagggttatgccttgaagaggtgaagagaccttagaga tagccagaaataatgtcgaagttgcccgagcatcctccgagaatttgc cttccctcctccagtatccccacgtctaaatctatagcaccagaactg tagacacaaaatggaagcaatcgatgtattccaagagtgtggaata aagagaactgagatggaattcaagagagaagtgtctcctcctggtgag cagcttgagaagaggcttgggagtgacgcttctcaaggagaccgatgc ttgctcaggatgtcgacagctgtggttcttcttcttctgctagccat ttttaaatacagggttgaactgacaaaaataattaaagacgttacttc cctgaaactttgaacctgtgaaatgctttacctgtttacagtttgga aagttgcagttgttcttgttttagtttagtttgttttggtgtttg atacctgtactgtgttcttcacagaccctttagcgtggtcaggtctg ctgtaacatttccaccaactccttctgtgtccacatcaacagctaaat catttattcatatggatctctaccatccccatgcttggccagggtccag ttccatttctctcattcacaagatgctttgaaggttctgatttcaact gatcaaaactaatgcaaaaaaaaaaagtatgtattcttcaactactgagt ttcttcttggaaacctcactattgagagatgggaaaaacctgaaatgt ataaagcatttatttgcataaaactgccttttgaaggggtttcaca taacata (SEQ ID NO: 612)</p>		
Mdfic	<p>cccaggcggctctggcctcctgacccagacagcgcaggcgcgagggga tcgcgcggccgagcccgggtcgcgccgctcccagcatcggggcgctag ccaagagtccgagccttccgatccggatgtgatgaaaagagcaaca gagggagaagtgttccagattgttaggagtggaagaggggaaagagagg cagagagggggaaggccccctcgcaggggagccggctggagtgagctgg ctggaaaagagggggcggagtgccgcggagtcagagccaccctgctccg</p>	NM_001166345	NM_175088

	<p>cagttgccgacctgcccgtctgggctgagccggaggaggcgggagg acgcgagggggcccccgcctcgtcaggccaccggggcgaaatgc ggccgctgcccggaggtcgctaactttccggggcggaaggaggagga ggaggaggaagggttggagcactacgggggatgaggagaagcagt cagttccctgcacccagcactcacagcccttccctcgtgcccctgcc gggcgggcagctagggcgcagcggcgggcggggctcggcgagcggc ccatgtccggcgggcggaagccctcgtcccggggccgtggggcgca gcgcgtggccgagggggcgggcggccagctgggctccacagcccaggga aatgtgataaagacaatactgagaaagataataactcaagctaccaata gccacttcacacatggagagatgcaagaccagtccatttggggaaatcc ttccggatggtgaactcattagaacccaacctcagcgttgcctcagctt cagacttcagcccagggtccaagtgtgaggaataaggcaagataaaga acggccacacaggtctgagcaatgaaatggaattcaccacggggccaa acacggatccgcagataatcgaaactttcagcacctgtttctcaaaaa atgcatagaaaaattcagtcagcttgtctgtaaacagcgatatcagta agaagagcaaaagtaaatgctgtctttccaaaagacaggctctcacc tgaagatgttgtgtccactgtatcctggcttctgttctctgcaattc ctgaccctttgcaacattgtcctgggacaagcgtcatgtggcatctgca cctcagaagcctgctgctgttggctgtggtgacgagatgggggatgattg taactgcccttgtgataggactgtggcatcatggatgcctgttgtgaa tcatcagactgcttggaaatctgtatggaatgctgtggaattgttttc cttcataaataattatcttttgttggtaaaactggagagtgttaa aaatctccttttgggggaagaaaagcacattgtaagattctcatgaaa caacatggaatttgactgttaactcattattgtaagtaattctctgaaa</p>		
	<p>gccttttactttaaccaaactacatggtttaaataatgtgaaattttaa ctactttaactagttttataaatttcttaatatgttacaataacttagg gacattttgacaccccccttccaaatgttaaatgccttctccttttta ccgatatttctgtttcttttaaccgttctcaggagcactttgtccaaa tataatttttctcagtggtatttaaacgaggcagttattttgatag tatctattcatgattgaaaggaagcagcttggccaggcagcgtggctt acacctgtaaccctggcattttgggaggccaagggtggcagattgcctg agctcaggagttcgagaccagccagggaacatggtgaaacccatctc tactaaaaatacaaaaagttagctgggcttggcgggtgctgcctgtagtc ccagctactcaggaggctgaggcaggagaattgcttgaaccgagagggc ggaagtgcagtgagccgagattgtgccactgaaactccaacctgcactc cagcctgggcaacagagcggagactccatctctaaataaataaataaata aataaataaataaataaataaataaacaaccagctttatttttaaag aaacttaggaacaaacccacataatagttgggaaccagtggtgatct ctctcccttaccttctccacttgttcaacagactctgaatgccgactgt gtggactctcttctcagactgtgggacagatacaattccactcctgt ccacaggacaatgagatttagcagactaaggagatctgtaaagaatgaa ccataccacaaggcactgaagtgaggattataagagaataaactca aatgctgttggaaatgagagaattgctaccagaatattcagtaagg tttcaggagaatgtggcattttaggactctctagaatgagtgattca cctgctatttaaatgaattatttagatttttgacaaagatttaggtgga cacctaactgtgtgtgccttaaccagttaaaagaacagtgccctca gcatactttttattagtttaggaatacagctttttgaaaaagctata aagtttaaattaactaaaaatgcattttcttacacataatttaaatg</p>		

	<p>ttatcatactttttgatgaaacataatgccttagtaaaatagctcta ttaataaagaagattgagtactctgacacatttcatttaaattaggaa attttaataatataaaatcccagtgctctgagttattgaaaggctttctt ttattttgagagcttttaggtctttttgggatgagaacatttttagttgtt tagtttgtttcttaagcagtgctatttttgtaaacacagataaatgga aaccattctttcaatgcagaagaaatctagatatcccctactgtgacc aaatctctgtattacgattttatgttaaatataactaatatggcaggtt ataatgatccttaagttaaagaatcagtcattacaagagtaattgt atagttattgagacctatagtggtggcttagatgaaaggagagtaaa ttttcataccatgctctctcctactcagtttgatctctctaaaaattga gtttggtttgatttaataataattcttagtagaattttgaaagtatgct ttgggattaataatttttaattttctggctgaaatcaaaattgat agtaacaacagaagcataattttaggaaggctttcgaaacctagcctt ttaagagaggttttaacctgaagcatgagaatatacacctgtggttt ttctttgagatgaaacgtagttctagttatatacattactaaagggc ttaaaaaaagaaaaacttagcaacttttgaaactttcttttattgctat ttacacatacacacacatacaaaaccttaaatttgggactgctgat ataattctggtaaacagctgtcttcatttttctcctctaaagaacttaa ttcatttgttacataaaatataaggaatctttatactattttacagta accacaatctaaatattacataatcccaaaattaacttatgctcatat attaggtgtgagaatatacatctgtttatggacacatgaaacctcctaa tgacctggaattgttagaataattgactttttatgcaaagttttca accaagtgtttgtctaatatttaaacatgtaactggcacaattgtgat gaaaatattagcacatttgcaataatgtttctccataacagagaatggt</p>		
	<p>aatggataccagaattttatttttgtatttatgttcatagtagtctttcc tcttgtctactccagacagttattccataaagcatttgtataatataaa ggaaaacagaaaaaggaaaagtaggcaaatgtgaaatagtttcaatat atcttatgatttcttaatgtaaaatgtttgttgaagtatatggctatc atgactaagtgctagaatttatagttacagggcgttcttttaaatgt ggaaggcttttaaaatattttaaactggacctgtattatcctgaata cactattttgaaaatttttaaaatgacttctttattttgtttaccgt atgtttatatctaattgacataattgactaatgtttgaaagaattcaacc ataagttaaaatctgaaggttatctttatcatgtttcatccctgtctga agatctcctagctctcttatgtaaatcacatgactcatgtccgtaaatg aactatgaaagatatacgtacagtttatgatcattgacatgtgattcaa aacacagtgcttttttaaaatctataaatatgtcaaaatacaagtttt tttttttacatcgtttttagtaagtttaattcattttattctttggagc tataattccacttagaaaaactaagtaattttacaatataatgctgaga ttaaaaaccaaggtaaaaatgatcaaacataatgaaattgagcttag atttaatgaatttcactcgaataaatgatcagaagaattttcatcta aggcataagtagtgcaaaattttgtaaatgctcgcagtttagcatctaac taaaacaatacagtatgactttattaggagaaggctttttatttagaa aattatttttcatttttacagtgatcaactgtatccattttctcactc ctggatagtcaatgttatctgagcagttcaaggagtaaccaaggcaacc ttatgtaataactttccattctttatccatacaaaactcttcagtgccc tagattctaattgtataaacgtcaaacatcactgccaacataaataag actcgagacttattaacataaataagtatcttgccctcttgaatgctag ttaaatgcttagatttacctaactgcctaataatgaaatcaggttatttgta</p>		

	<p>ataagattatTTTTCAAATTATTTAAGACCTTTATGCCCTTCCAATTA CTTGTGATTTGTAGGCCTGTAGGATTTGTCATCTAATCTGACTGGCAA CAGAAAATGTCATCAAATACTATAATATCCATTTTGTTCCTTTGAC TAATACAACAGAACATATCATTTTTGTTTTAAACAATGGTTAATATATT AATAGGGTTTGTCCACACTTACTATTTATAGTTTTATAATCAAGCAT TGGGTATTAAGAGAATCCTTTCAACCTTCATCTTCGTATGCTTATA CAATAAATTGCAGTGAGTGT (SEQ ID NO: 613)</p>		
<p>Entpd1</p>	<p>agggagaagggagaaagagagagattgaaataacattgcttcaag gatgcacaaaaattacaacctggaaaaggcttcgagtaacttttagaaaa tgagctgctggactcctcagtcactctgtccttctagtcaatgaaaa gacagggtttgaggttccttccgaaacggggccggctaatttagccct cccacgagcccaagggctgttatactctgtttccttgaggacctctc tcacggagacggaccacagcaagcagaggctgggggggaaagacgag gaaagaggagaaacaaaagctgctacttatggaagatacaaaaggagt ctaacgtgaagacatttctccaagaatatcctagccatccttgctt ctctctatcatagctgtgatagctttgcttgcctgtgggttgaccag aacaaagcattgccagaaaacgtaagtatggattgtgctggatgctg gttcttctcacacaagtttatacatctataagtggccagcagaaaagga gaatgacacagcgtggtgcatcaagtagaagaatgcagggttaaaagt cctggaatctcaaaattgttcagaaagtaaatgaaataggcatttacc tgactgattgcatggaagagctagggaagtattccaaggctccagca ccaagagacacccgtttacctggagccacggcaggcatgctgtctc aggatggaagtgaagagttggcagacagggttctggatggtggaga ggagcctcagcaactaccctttgacttccagggtgccaggatcattac</p>	<p>NM_001776</p>	<p>NM_009848</p>
	<p>tggccaagaggaaggtgcctatggctggattactatcaactatctgctg ggcaaatcagtcagaaaacaagggttcagcatagtcacatagaaa ccaataatcaggaacctttggagctttggaccttggggagcctctac acaagtcacttttgtaccceaaaaccagactatcagatccccagataat gctctgcaatttcgctctatggcaaggactacaatgtctacacacata gcttctgtgctatgggaaggatcaggcactctggcagaaactggccaa ggacattcaggttgcaagtaatgaaattctcagggaccatgctttcat cctggatataagaaggtagtgaacgtaagtgcctttacaagacccct gcaccaagagatttgatgactcttccattccagcagtttgaatcca gggatttgaaactatcaacaatgccatcaagcatcctggagctcttc aacaccagttactgcccttactcccagtgcttcaatgggattttct tggcaccactccaggggattttggggcattttcagctttttactttgt gatgaagttttaaacttgacatcgagaaagtctctcaggaaggtga ctgagatgatgaaaaagtctgtgctcagccttggaggagataaaaac atcttacgctggagtaaggagaagtacctgagtgaatactgctttct ggtacctacattctctccctccttctgcaaggctatcatttcacagctg attcctgggagcacatccatttcattggcaagatccagggcagcgcgc cggctggactttgggtacatgctgaacctgaccaacatgatccagct gagcaaccattgtccacacctctctcccactccacctatgtcttctca tggttctattctccctggctctttcacagtggccatcataggcttgct tatctttcacaagccttcataattctggaagatattggtatagcaaaag cagctgaaatatgctggctggagtgggaaaaaatcgtccaggagca tttctccatcgcagtggtcaaggccatccttccctgtctgcccagggc cagcttctgacgagtggaagcttcttggcttttactgaagcctttctt</p>		

	<p>ttggaggattcaatatcctttgctcaaggacttcggcagatactgtc tctttcatgagttttccagctacacctttctcctttgtactttgtgc ttgtataggttttaagacctgacacctttcataatccttgccttataa aagaacaatattgactttgtctagaagaactgagagcttgagtcctgt gataggaggctgagctggctgaaagaagaatctcaggaactggttcagt tgtactctttaagaacccctttctctctcctgtttgccatccattaaga aagccatatgatgcctttggagaaggcagacacacattccattcccagc ctgctctgtgggtaggagaatttctacagtaggcaaatatgtgctaaa gccaaagagttttataaggaatatatgtgctcatgcaataacagct tctcaatcccacccaaagcaggtatgtcaataaatcacatattcctagg tgatacccaaatgctacagagtggaaactcagacctgagatttgcaa aagcagatgtaaatatagcattcaaacatcagggcttactatgaggta gggtgataatagctcacaaataaaatcacagttacaactcagggctca caaaaaatgcatctccaatgcatatttttattatggtaaaaatatacat aaatataaattcaccattttaacatttaattcatattaaatcgtacaaa tcagtgcatttagtacattcacagtggtgtgccaccatcaccactatt tagttccagaacatttgcatcatcaatacattgtctagagacaagacta tcctgggtaggcagaaacatagatcttttgggtttacagctatggaaa ccaactgtaccataaagatagttcactgagttttaaagccaagccat cttattttccaaggtttaatttagtgagagggcagcatttagtgaggag tggcagctctttgcccctatcgtggaatttacacatcagaatgtgcagga tccaagctgaaagtgttgccaccctgcacacaacatgggctttgtttg cttattccatgaagcagcagctatagaccttaccatgaaacatgaaga gacctgcacccctttccttaaggattgctgcaagagttacctgttgag</p>		
	<p>caggattgactggtgatgttctcattctgaccttgcctccaaagctctccat ctctagatctggggactgactgttgagctgatgggaaagaaaagctct cacacaaaccggaagcacaatgtcccctatctcttgaatgatcaagtca cttttgacaacatccaggtgaatataaaaaacttaataaagctgtggaaa ggaactcttaactctttctctgctacttaggttaaattcactagatct tgattaggaatcaaaatcgaattgggacatgttcaaatctttctgtg ggtagttgcctatactgtcatcgtcgtgttggttgagcatttggtg taccacgctgtgtgctcaagggtattacattcatctctcatttaatcc tcacaacaatctgaagaaggtaggtattacaattcccacttcatagaaa cagaaactgaggttcagagaggttaagtcatttgcccaaatggctgagc caaagcctaccatgtacctaacctttattttctttcccgaacataccag gctgtctcctcataaactccaagcatgcaactaaaactccacatgaata caagggtcatgggacttggattcatagaaaggggcagaaagctgggt ctgttctgataggcttgaatttaataatcattctgttcatgtgctttg gatggaagcacatctggcataatgatgctaatacagtggttccatacccc tggcttccataatttaatgtttgctcacagcatagtagattgacatcaa atagtgccgatgatgatgaaataaaggcacaataagttgagccaata acagccgctttttctctgtctgctgatacaagcactgtcatgcac acaatctattctgacctcacaacaaccataaggggtgaaatagtatt tccattttacaaatgaggatcacacaaactactacatggcagagcagat actccaactcatgtcttctggttgaagcctattgctttttctttctaa acactttccctcagcaagttggaattagacttcacaagctccttcaga gaacacaaatctttcttattccattcctgtttgggtgcctacgtccaa tctccccctcccagagatgccaaaaaaaatcctttaaggattttgg</p>		

	<p>acaatgtcttattaactgaaatataaaatgtgtttactgtaaaatataa tctgtttatctcaccaagaatattatctttaaaaatgtcattactt ctaagacatcatcagctctgcaacttctttccatagccttaacaggatg ctgtggcagctcccacattagcctcgattctaaactggtagatgtcct aggaaccatacatctatgtatttttcttattttatacgttttaggcaa tgtatagctaattaccaactttttatgtcatacaacttaatacaac tgaacacaatcagttttatcacaggtataatggatttttcaatagtgag gaggtgctccatgagccttctctttagaaaagtggcattcaagactct tcatttgaagtgaagattgctatgtcttttgcattgctctattttacat aaattaagttataaaatgacactataatcaactgacacatgatcagtg atgatgatcaccctcatcagcactagagttgacttggtttttatacccc tttgcatgtatgttgaatagcaaagttcatcagagaacatgtattagtc aatggtaagtaagatactctcatctaagaaataacatcacctcttctaa tgaagtcttaagaagagaggggaagaaaagtcttgggagctagtcaggg aatagtggtgatttgcaattacctaactgaactctaccattactccta accagttctctctctgtgttttacatgattaatgccaccctgcctc aatgaaccaagatcagctccatcactgggacctccccattctgctgtg caatatttttcttttttatttctctcttaataattactgttattgtccc agtaaaagagctgtaatatattttacctggactgataccaggaatgggg tgttgcttccaatctgttgctgctagattaatctttgcaagcacaggc ttaatttcattgctgctcaactaaaaccactgggtgctttccattgcct acaaaataaagtcaacctccccatcagacattcaagctttcaatgatc catggccgacagctctctccaggctcatatcccactccactcctctgat gtttcctacactacactacactatactacactacagccaggtagaatga</p>		
	<p>ctgttcaccaacaccactcaggttgctcttctcaacttggaaactctt gcacctcaaagctcatttcaaatgcccttcatttggaagccttctc caaatcccaagtcaaatgtctcttctcttgctaccacaaccttta actgagcctccattagtgactgagaccattctgttcagtgctggggg aagcttctgggtgaaaaatagttacatatttcttctgaaaagttgga ttcagggatattatcacggacctaaggtaatagttctagccaacctccc tgtccactgccaggccgactacaacctctgttgctggcagctgggt ccgcaccactagttctgcttcaactctatttctcttgatgtaaccatc ttctttctcaggttttaagaaccagcccaactcctggttccctgatga agcttttattcccctagccacatggaacttttctttttggaacatgcc tttagttctgtgtagtttgccatgcagcacttcattgtacacattatt aaaacagaattttaaggattagaatgaacctaaaagatcatgcatctc aaaatttaatgtacatacaaataccagggattttgttgaataaaaa ttatttaatttaataataataataatcagtaggtctggggtgagggc ctgaggttttacatttccaacaagctgccaggtaaagccaatacatctg tccaggaatcacactttgcgtatcaaaggtctagatgacattatcattc caaagagtttcttttacaggtctcagatcagtggtcatccactacctg actactgtcattcacaggcattctgttccacagcaggccagctaacgtg gtatttcaaaagctcactcctcttatacaacaatccaaggttttctttt gtcagttgtctgtgccccagagatccctctctgccttgccctgcccc tgcctttggagaccagcaccctcactcagtggaaggcctggagtgctta agagggatttctccagctctcttgccctggcttcagtgattagatg tattacctccatgctctcagtagaggccataggaaagagtaggtaggt tatgccagctcacacgcatcctttaaaatggtttagaagtttagctgg</p>		

<p>tttcttattactcctgtctatggatgtttccttctgtcactctactagg gatgaaacagctaatacatgttcaatagttacatttagattggtttttaa aaactatgatgtattagttcgtttccatgctgctgataaagacatac tgagactggaacaaaaagggtttaattggacttacagttccacatggc tggggaggcctcaaaatcaggtagggaggcaaaaggtacttcttacgtg tggcatcaagagcaaaatgaggaagaagcaaaagcagaaactcttcata aaccaccagatcttgtgggacttattatcacgagaatagcacagaaaa gactggcctccatgattcaattacctcccactgcgtcccctcccacaaca tgtgggaattctgggagatacaattcaagttgagatttgggtggggaca cagccaacacatacatctcctccctgggctcctccaaatttcataatcc tcacatttcaaaaccaatcattccttcccacagttcccacaaagtctta actcatttcagcattaacccaaaagtccacagttccaaagtctcatctga gacaaggcaagtcccttccacttacaagcctgtaaaagcaagctagtta cctcctagatacaatgggggttacaggtattgggtaaatacagctgttc caaatgagagaaattggccaaaacaaaggggttacaggggtccatgcaag tctgaaatccagtagggcagttcaattttaaagctccataatgatctcc tttgactccatgtctcacattcaggtcatgctgatgcaagagataggtt cccattggtcttgtgcagctccgcccctgtggcttgcagagtacagcct ccctcctggctgcttctcaggtgatgttgagtgctgtagcttttcc aggcacaagatgcaagtgggtgggtgatctaccattctggggtctacca ttctggggtctaccgttctgggactgtggccttctctcacagctccac taggcagtgtcccaacagggactctgtgtggggctctgtcccacattt cccttccacactgcccaggagaggttcccctgagggctctgcccctg cagcaaacctttgctggacatccaggtgttccatataatcttgaaa</p>		
<p>tctaggcagaggttcccacaaatctcaattcttgacatctctgcaccaca ggctcaacatcacatggaagctgccaatgcttggggcctctaccctctg aagccacagcccaagctctatgttggctccttccagccatggctggagc agctgggacacagggcaccagtccttaggctgcacacagcacagagac cctgggcccagcccacaaaaccacttttctcctgggctctgggct gtgatgggaggggctgccatgaaggtctctgacatgacctggagacatt ttccccatggtcttggggattaacattaggctccttctgctttagca atctctgcagccagcttgaatttctccttaaaaaaatgggttttctt ttctactgcatcatcaggtgcagattttccacatttatgctcttgtt cccttttaaacagaaatgttttaacagcaccacagtcaccttttgaat gcttggctgcttagaaatttattccaccagataccctaagtcacatctc tcaagctctaagttccacaaatctctagggcaaggtgaaatgctgcca gtctccttgctaaaacataacaaggtcacctttacttcagttcccaac aaggtcttcatctccatctgagaccacctcagcctggaccttattgttc atatactatcagtttttggcaatgccattcacagttcttaggaggt tccaaactttcctacatttctctatcttctctgagccctccagattat ttcaacaccagttccaaagtgtctccacatttccgggtatcttttca gcaatgcccactctactggtactattagctcattttcatgctgctgat aaagacatacctgagactgggaacaaaagaggtttaaattggacttata gttccacctggctgggaggcctcagaatcatggcaggaggtgaaaggc atctcttacgagcagcaagagaaaaatgaagaagcagcaaaagca gaaaccctgataaaaccatcagatctcgtgagacttattcactatcac aagaatagcatgggaaagaccagcccccttgattcaattacctcccct gggtcctgtgggaattctggaaggtacaattcaagttgagatttgggtg</p>		

	<p>gggacacagccaacccatcaatgattttgtactttaaccagctgaat ggaagtacaatctcttgctatatgacacaataattttgcaaaatgag taaacatatcataaggaattatTTTTACAAGGTTTgaaacctgaaatg cagtctattatcacataactaaaaatagagcctcaataaacagattc ccagttttgaaaatgcaacattttgtactccacattgtcagttttcttag gtatatttataaataactcctataaaaaatgtaaagaacacataatgtag attgctaattttataataacacaagttgattttgacatccaacttatta attatgaaatgacttttggcctagtaacaatgaaaatgggggcaaac agataaatggtaattcttagaatgaactactcagcaccatttctaagtt tttcttgatggtaaatcataatgttccctttctcctcggttctgcaatc tataggcataccataatgtaatcaatagcttaaaaaatagtctctctg tcctattctgtatctgtatctcttgatttttacctttgcaatagtcaa ctgaacctctcttgagtagtactcatgaagatggaagtctacatggaga atacaggatgaatccactctgtctcctgtagtgaagctgtttgaaagga tgtatttggctgtctctggacagggcatttcaataacagaaacaaaca agttattttaaacttattggaatattcaaatattaaccaaagttagaaa aataataacacatccatgtgcccacacagaacttcaactgattatcat catttagccagtcttgaagaagcaagtgtcaattacaatcacaatgaa acaagattcagacttcatgaagagcactgctgctataataaaagaagaaa tgagcacatacatcttttactgacagtcaaatgggaaggtgggcaga atcattatgtgatgcaacatggcaaaagtatacagacagtgcatccaga ggaaggcaccttgctgaatgactagaatggaagtaggagacattttgca ggcccccttcatcctgtagggagaaccagaaccacagcagctctatttg cctattcctctttaaattacaagttaaaatttgggagtagtagaaaat</p>		
	<p>caattggttatcttatagagtctcctagaatatttcattggcattgaga aggtggaaaatgcaattatatactttaaagttaatttttgcttttca catatgcttaaagcctaaaacctttaaataaacttcttctgaaatata (SEQ ID NO: 614)</p>		
Dgkz	<p>ggagagtgtctctaaggtgacactcgggtgcgcggcagcagcggcggtt gcaggagctcgtctcgcgccgggctcggctcgcgtccagccgtccgg ggggcgccgcggcgcgagagcgcagcaccocgactccagccaggagcc cccgcccccccgagcgcaggaggaccccggccgcctctccagggcgc agcgcgccagcatctcgtctcctgtctgctaaagcgtcggcgtcgttag ggacctgcggaaccggcgtcccctccctccccgcctcgcgtccccgg cccgggaggactggagactcgaacttgagcgggtgccgaaaggccgca ggagccgcggcggaaggcggccgcacgatggccgagggcagggcggc ggagggcagcgtgggactgggctggcggcggccggcagccgagggag aggtggtgcccggcgatgcccggcggggagggagccaggtcgcgca gccctggcccaggggtccccgggacagcggcgtggccccccggtggag gagcgtttccgccagctgcacctacgaaagcaggtgtcttacagaaaag ccatcaccaggtcggcctccagcacctggccccccctccgcccacccc tggggccccgtgagcaggtcagagcggcagatccggagtacagtgagc tggagcaggtcagcgacatatggggagcacatctggttcgagaccaacg tgtccgggacttctgctacgttggggagcagtagtctgttagccaggat gctgaagtcaagtgtctcgaagaaagtgcgcagcctgcaagattgtggtg cacacgccctgcacgagcagctggagaagataaatttccgctgtaagc cgtccttccgtgaatcaggctccaggaatgtccgcgagccaacctttgt acggcaccactgggtacacagacgacgccaggacggcaagtgtcggcac</p>	NM_201532	NM_138306

	<p>tgtgggaaggattccagcagaagttcaccttccacagcaaggagattg tggccatcagctgctcgtggtgcaagcaggcataccacagcaagggtgc ctgcttcatgctgcagcagatcgaggagccgtgctcgtcgtgggggtccac gcagccgtggtcatcccgccacctggatcctccgcgccggaggccccc agaatactctgaaagcaagcaagaagaagaagagggtatccttcaagag gaagtccagcaagaaaggcctgaggaggccgctggagacccttcatc atcaggcccccctcccgcctcatgaagccctgctggtgtttgtga accccaagagtgggggcaaccagggtgcaaaagatcatccagtcttctct ctggtatctcaatccccgacaagtcttcgacctgagccaggaggggccc aaggaggcgtggagatgtaccgcaaagtgcacaacctgcggatcctgg cgtcgggggagcggcacgggtgggtggatcctctccacctggacca gctacgcctgaagccgccacccctgttgccatcctgcccctgggtact ggcaacgacttggcccgaacctcaactgggtgggggtacacagatg agcctgtgtcacaagatcctctcccacgtggaggagggaacgtgtaca gctggaccgctgggacctccacgctgagcccaacccgaggcaggccct gaggaccgagatgaaggcggccaccgaccggttggccctggatgtctca acaactacttcagcctgggctttgacgcccacgtcaccctggagttcca cgagtctcgagaggccaaccagagaaaattcaacagccgctttcggaat aagatgttctacgcccgggacagctttctctgacttctgatgggagct ccaaggacctggccaagcacatccgagtgtgtgatggaatggactt gactcccaagatccaggacctgaaacccagtggtgttttctctgaac atccccagggtactgtgcccaccatgccctggggccacctggggagc accacgactttgagccccagcggcatgacgacggctacctcgaggatcat tggcttcccatgacgtcgttggccgcgtgcaggtggggcggacacggc</p>		
	<p>gagcggctgacgcagtgctcgcgaggtggtgctcaccacatccaaggcca tcccgggtgacagtggtggcgcagccctgcaagcttcgagcctcacgcat ccgcatcgcctgcgcaaccaggccaccatggtgcagaaggccaagcgg cggagcgcgcccccctgcacagcagaccagcagccggtgccagagcagt tgcgcatccaggtgagtcgctcagcagatgcagactatgaggccctgca ctacgacaaggagcagctcaaggaggcctctgtgccgctgggactgtg gtggtcccaggagacagtgacctagagctctgccgtgccacattgaga gactccagcaggagcccgatggtgctggagccaagtccccgacatgcca gaaactgtcccccaagtgtgcttctctggaagccaccactgccagccgc ttctacaggatcgaccgagccagagcacctcaactatgtgactgaga tcgcacaggatgagatttatatcctggaccctgagctgctgggggcatc ggcccggcctgacctcccaacccccacttcccctctcccacctcacc tgctcaccacgccccggctactgcaaggggatgctgcaccccctcaag gtgaagagctgattgaggctgccaagaggaacgacttctgtaagctcca ggagctgcaccgagctggggcgcacctcatgacccgagacgagcagagt cgcacgctcctgcaccacgagtcagcactggcagcaaggatgtgttcc gctacctgctggaccagccccccagagatccttgatcgggtggagga aaacgggggagacctgtttgaccaagcagcggccctgggcccagcgcacc atctgccactacatcgtggaggccgggctcgtcctcatgaagacagacc agcagggcgacactccccggcagcgggtgagaaggctcaggacaccga gctggccgctacctggagaaccggcagcactaccagatgatccagcgg gaggaccaggagacggctgtgtagcgggcccggccacgggacgaggagg gacaatgcggccaggggacgagcgccttcttggccacctcactgccac attccagtgggacggccacgggggacctaggccccagggaagagccc</p>		

	<p>catgccccccctaaggagccgccagacctagggctggactcaggagc tggggggcctcactgttccccgagggccccgcccggaccggaggct cacagggacaagacacggctgggttggatagcctttgccgggttct ggggcagggcgctcccggccgagcagatgcctcccaggagtgagg ggctggagagggggaggccttcgggaagaggcttctggccccctgt cttcggccgggtccccagccccgctcctgccccaccccactcctccg ggcttctcccggaaactcagcgctgctgcaacttgctgcccgtcctt gcttggcaccgctccggcgaccctcccgcctcccctgtcatttcatcg cggactgtgcgctgggggtggggggcggactctcacggtgacatgt ttacagctgggtgtgactcagtaaagtggatttttttctttaaaaa aa (SEQ ID NO: 615)</p>		
<p>Vamp7</p>	<p>attggaggagcgctcccactccaagaggccacgctagacggggcgct tcatggggaagtcaaggcgctccggtcccagcctcctctgggagcggc agttggcgaccctgcaactgaccccgctcctccgctcccagcccgcg ccctcagaggggtcccggacagactgaagccatggcgattcttttctg gttgttgcagggggaccactatccttgccaaacatgcttgggtggag gaaacttctggaggtgacagagcagattctggctaagatccttctga aaataacaaactaacgtactcacatggcaattatttgttcttcatc tgccaagacaggattgtatcttctgtatcactgatgatgtttgaa gttcccagcctttaaatttctgaatgagataaagaaggttccagac tacttacggttcaagagcacagacagcacttccatagccatgaatagc gagttctcaagtgtcttagctgcacagctgaagcatcactctgagaata agggcctagacaaagtgtggagactcaagcccaagtgatgaaactgaa aggaatcatggtcagaaacatagatctggtagctcagcaggagaaa</p>	<p>NM_005638</p>	<p>NM_011515</p>
	<p>ttggaattattgattgacaaaacagaaaatccttggtgattcttctgtca ccttcaaaactaccagcagaaatcctgctcgagccatgtgtatgaagaa cctcaagctcactattatcatcatcatcgtatcaattgtgttcatctat atcattgtttcacctctctgtgtggatttacctggccaagctgtgtga agaaataggaagaagaagttaccattaaccaaggatagagagaacaa ggagttaaaagcaatccatgtgactcaagcctttcacatactgacagat ggatctgcccagctcttcaaccctcttctcaactttttaaactctgtt ccatgcctccaggtttatctttgtcttatctaccagtttattcctgtga acttcagattgaaccattcattgcagcagtagccttaaaaggcttttg tttatttctttgtttgttaactagtgtcatctatttagagaacattt ttgttttaattgctcaaagctgtgcccgtagtcttatgagctatcta ctaaactatggagaaactttgtatgtgcacacaaaagtattcaagaga cagttatgctaacaatctcatcttaagtcttttgttattgagaagttt aggtgcttcaaaacaataataatggataatagttgttatttgggaatt gtaatgatgttggctgctccttctaagagctcagacaagtaagta tgaacattcttatttcagttagatggggaacattttgtagccatta gaagcacacagaattatccttgtcctcctaatttgacttccaggaata aagttcagtgctgatcattcacaatacagtgatagcttgatatctt ctgttttccattgcagttgatttgagaagatgaaggtttaaattgt tgaagttgcagttttttaaagtgttcccttttctctgtgaatatt agggcaatcgtgtcgtaataagaatagtagtagaggggtggggagg aaattcctctgacttgccaaagaaaaagaagggaaccacagtgatag ctagcatttttagctgtgcaagggaggtagtgggaaaagtgtttcca ttctgggaaaagcccaaacggaatcgggtcagcagcactccagggtt</p>		

	<p>tggccttgattcctggtgaataatagttttgagcattccttgggttaa ataaattcctaaatctgcctagttttgatgaattccttggtaacttg aaagagaatagacagatgacatataagaattaatacaaaaacagtttaac aaccaatttaactgcagtgtaagaaaatggactgtaatcatatcgctac tggcatctgttatctagatgcatcttctggtgtgtatctgaaaggaaga catttctaccctagatccaattgcattttatcaataagtgcatt aaattgaaattatattacattttacactttotcaatgaatgaacaatt agtctgtagaatctagccacctgttagcctagtcagtgccttgaaca tatatgtgtcccataatctggctcatggtaacctgttctctatccaaac ctttcaattcatgctacctgattcattttgacatagatcttaggcc cacttgaactccttctgtttatctagcatagcacaaaacgttttcca gtctctttatcaactaatgcctcttaattgcatcagatcttctctat tggaaaatacatctgttccagaaaaacattggcattcctgaataattt ccaaatgttttaataccaaagaaaagggttaagcttatttccctttc ttatacacacctgaataaaattgatgtgcatgttttagggatcaattac ctaactgttccctggtctatttatgtataagaatgcttttaagcaca tgtctcattttaaatacgcacaaaactgaagatgtaataaaatttaag agtaatacaatgaaaaa (SEQ ID NO: 616)</p>		
<p>Hipk1</p>	<p>gcagagctcgcagtcgagggggcggaagtccaggccccgcactcga tccacgctggctccctacggaggcccactactcgaggcccaccgactc ctactgcaatcagtaactatgcatcgtcctagagagtcattcagctgc acttccgctcagtatggcatcacagctgcaagtgttttgcccccatc agtgtcgtcagtgcttctgcatgcaagaaactgaaaaatagagccc tctggctgggatgtttcaggacagagtagcaacgacaaataattatccc</p>	<p>NM_198268</p>	<p>NM_010432</p>
	<p>acagcaaaaccctcccagccacacaagggcaagccaactcctctacca ggtagcaaatctcaacatccctgcttacgaccaggccctcctcctccca gctcctgcagtgagcatattgttgaacagccgctgatagctcgggca gtgctgtacatcaaccttccaaagcagccagaccctgactcacagaag caacgtttcttctgcttgagccatatacaaaatgtgattgaaacgaaa agtgaggaagttgacagcaacggtagtggtgcagatcataagaagaacatc ccccctcatgctgcaaaacaggactgtggtgggtgctgctgccacaac caccactgtgaccacaagagtagcagttccagcggagaaggggattac cagctggtccagcatgagatccttctctatgaccaatagctatgaag tcttgaggtcctagccgggggacatttggacaggtggctaagtgtg gaagaggagcacaaggaatgtggctataaaatcttgaagaaccac ccctcctatgccagacaaggacagattgaagtgcagatccttcccggc taagcagtgaataatgctgatgagataatcttgccttccatagagtg cttccagcataagaatcacacctgccttgttttgaatgttggagcag aacttatatgattttctaaagcaaaacaaattagccactgccaactca agtacatcagaccaatcttgcagcaggtggccacagccttgatgaagct caagagctcttggctgatccacgctgaccttaagcctgaaaacatcatg ctggttgatccagttcgcagccctaccgagtgaaagtcattgactttg gttctgctagtcacgtttccaaagctgtgtgctcaacctacttacagtc acgttactacagagctcctgaaattatcttgggttaccattttgtgaa gctattgatattgtggtcactgggctgtgtgatagctgagctgttccctgg gatggcctctttatcctggtgcttcagaatatgatcagattcgttatat ttcacaacacaaggcttgcagctgaatatcttctcagtgccggaaca aaaacaaccagggttttcaacagagatcctaatttggggtaccactgt</p>		

<p>ggaggcttaagacacctgaagaacatgaactggagactggaataaaatc aaaagaagctcgaagtacatTTTTAATTGCTTAGATGACATGGCTCAG GTGAATATGTCTACAGACCTGGAGGGAACAGACATGTTGGCAGAGAAGG CAGACCGAAGAGAATACATTGATCTGTTAAAGAAAATGCTCACAATTGA TGCAGATAAGAGAATTACCCCTCTAAAACTCTAACCATCAGTTTGTG ACAATGACTCACCTTTGGATTTCCACATAGCAATCATGTTAAGTCTT GTTTTCAGAACATGGAGATCTGCAAGCGGAGGGTTCACATGTATGATAC AGTGAGTCAGATCAAGAGTCCCTTCACTACACATGTTGCCCAAATACA AGCACAATCTAACCATGAGCTTCAGCAATCAGCTCAATACAGTGACACA ATCAGGCCAGTGTCTAGCTTCCAGTTCTACTGCAGCAGCTGCTACTCT TTCTCTGGCTAATTCAGATGTCTCACTACTAACTACCAGTCAGCTTTG TACCCATCATCTGCTGCACCAGTTCCTGGAGTTGCCAGCAGGGTGT CCTTGCAGCCTGGAACCCAGATTGCACTCAGACAGATCCATTCCA ACAGACATTTATAGTATGCCACCTGCGTTCAAAGTGGACTACAAGCA ACAAAAAGCATTCTGGATTCCTGTGAGGATGGATAATGCTGTACCGA TTGTACCCAGGCACCAGCTGCTCAGCCACTACAGATTCAGTCAGGAGT CTCACCAGGGAAGCTGTACACCCTAATGGTAGCAACTCTCCACCCT CAAGTAGCCACCATCACACCGCAGTATGCGGTGCCCTTACTCTGAGCT GCGCAGCCGCGCCGCGCGTGGTTGAACAGACTGCCGCTGTACTGCA GGCGTGGCTGGAGGACTCAGAAAATCTCCTGCTTCAACTGGCAA CAGTTGCCTGGGTAGCTCTACACAACCTGTCCAGCCACAGCAATGA TTCCAGAGCCATGGGAGTGGACAGCAGCTAGCTGACTGGAGGAATGC CCACTCTCATGGCAACAGTACAGCACTATCATGCAGCAGCCATCCTTG CTGACTAACCATGTGACATTGGCCACTGCTCAGCCTCTGAATGTTGGTG</p>		
<p>ttgcccattgtgtcagacaacaacatccagttccctcccttcgaagaa gaataagcagtcagctccagttcttccaagtcctctctagatgttctg ccttccaagtctattctctggttgggagcagtcacctccgaccacat cttcttataattccttgggtccctgtccaagatcagcatcagccatcat cattccagatactcccagccctcctgtgagtgcatcaactatccgaagt gacactgatgaggaagaggacaacaatacaagcccagtagctctggac tgaagccaaggtctaattgtcatcagttatgtcactgtcaatgatctcc agactctgactcttcttggagcagcccttatccactgataccctgagt gctctccgaggcaatagtggtccgttttggagggcctggcagagttg tggcagatggcactggcaccgcactatcattgtgctccactgaaaac tcagcttggtagctgactgtagcaaccaggcctcaggtctcctgagc aataagactaagccagtcgcttcagtgagtgggcagtcactctggatgct gtatcacccccacaggtatcgagctcaacgcgggggaccagtgacgc acaaccactcaatcttagccagaaccagcagtcacgcggtccaacc tcacaggagagaagcagcaaccagcccccgaggcagcagggcgtttg tggcccctctctccaagccccctacacctccagcatggcagcccgt acactcgacagggcaccacaccttgccccggccccgtcactcctgcca agccaggctcatctgtatacgtatgctgccccgacttctgctgctgac tgggctcaaccagctccattgctcatctttctccccacagggttctc aaggcatgctgcagcctataccactcaccctagcactttggtgcaccag gtccctgtcagtggttggccagcctcctcacttctgccagcgtggccc ctgctcagtaccaacaccagtttggccccaatcctacattgggtcttc ccgaggctcaacaatttacactggataccgctgagtcctaccaagatc agccagtatctcactttagttggtgagcatgaggaggaggaatcat</p>		

	<p>ggctaccttctcctggccctgcgttcttaatatgggctatggagagat cctcctttaccctcttgaaatcttagccagcaactgttctgcaggg gcccactgaagcagaaggTTTTCTCTGGGGAACCTGTCTCAGTGTG actgcattgtgtagcttcccaagtttgccctatTTTTAAATCATT ATTTTTGTGACAGTAATTTGGTACTTGAAGAGTTCAGATGCCATCT TCTGCAGTTACCAAGGAGAGAGATTGTCTGAAGTTACCCTCTGAAAA ATTTTTGTCTCTGACTTGATTCTATAAATGCTTTTAAAAACAAGT GAAGCCCCTCTTATTTCAATTTGTGTTATTGTGATTGCTGGTCAGGAA AAATGCTGATAGAAGGAGTTGAAATCTGATGACAAAAAGAAAAATTA CTTTTGTGTTTATAAACTCAGACTGCCTATTTTAAAAAGCG GCTTACACAATCTCCCTTTGTTTATTGGACATTTAACTTACAGAGTT TCAGTTTTGTTTAAATGTCATATTACTTAATGGCAATTGTATTTT TGCAAACTGGTTACGTATTACTCTGTGTTACTATTGAGATCTCTCAA TTGTCCTGTGTTGTTATAAAGTAGTGTAAAAGGCAGCTCACCAAT TGCTGGTAACTTAATGTGAGAGAATCCATATCTGCTGAAAAACCAAG TATCTTTTTAAATGAAGCACCATGAATCTTTTTAAATATTTTTTA AAAGCTTCTCTCTGATTCAAGCTTAAATTTTTTATCGAAAAAGCC ATTAAGGTGTTATTATTACATGGTGGTGGTGGTTTTATTATATGAAA ATCTCTGTCTATTATGAGATACTGGCATTGATGAGCTTTCCTAAAGAT TAGTATGAATTTTCAAGTAATACACCTCTGTTTGTCTCTCTCCCTTC TGTTTTATGTGATTGTTGGGGAGAAAGCTAAAAAACCTGAACCAG ATAAGAACATTTCTGTGATAGCTTTTATACTCAAAGTAGCTTCCTT TGATGCCAGCAGCAAATGAATGCTCTCTTATTAAGACTTATAATA AGTGCACTGATGGAATGCAAAAAATTTTTAAAAATTTACTGAATT</p>		
	<p>taaaaatattttagaagtttgaatgggtggttttaatatTTTACAT aattaaatgtacataattgattagaaaaatataacaagcaatTTTTCC TGCTAACCCAAAATGTTATTTGTAATCAAATGTGTAGTATTACACTG AATGTGTACTTAGTGTGTATGTGATCCTCCAGTGTATCCCGGAGATG GATTGATGCTCCATTGTATTTAAACCAAAATGAAGTACTGTTGG AATGTATGTGAATAATTGCAATTATATTAGAGCATATTACTGTAGTGC TGAATGAGCAGGGGCATTGCCTGCAAGGAGAGACCCTTGAATTGT TTTGACAGTGTGTCTGGTGGGAGTTTTTCAAGTGTGTCTCTCTCT TCCCTTCTCTCTCTCTCTCTTATTGTAGTGCCTTATATGATAAGTAG TGGTTAATAGAGTTTACAGTGAGCTTGCCTTAGGATGGACCAGCAAGCC CCCGTGGACCCTAAGTTGTTCCCGGATTATCAGAACAGGATTAGTA GCTGTATTGTGAATGCATTGTTCTCAGTTTCCCTGCCAACATTGAAA ATAAAAACAGCAGCTTTCTCTTTACCACCACTCTACCCTTTCCAT TTGGATTCTCGCTGAGTTCTCACAGAAGCATTTCCTCATGTGGCTC TCTCACTGTGCGTTGCTACCTGCTTCTGTGAGAATTCAGGAAGCAGGT GAGAGGAGTCAAGCCAATATTAATATGCATTCTTTAAAGTATGTGCA ATCACTTTTGAATGAATTTTTTTCTTTTCCCATGTGGCAGTCTCT CCTGCACATAGTTGACATCCTAGTAAAAATTTGCTTGTGAAAAAAA CATGTTAACAGATGTGTTTATACCAAGAGCCTGTTGTATTGCTTACCA TGTCCCCATACTATGAGGAGAAGTTTTGGTGGCGCTGGTGACAAGGA ACTCACAGAAAGTTTCTTAGCTGGTGAAGAATATAGAGAAGGAACCA AGCCTGTTGAGTCATTGAGGCTTTGAGGTTCTTTTTAACAGCTGT ATAGTCTGGGGCCCTCAAGCTGTGAATGTCTGTACTCTCAGCT CCTGCATGGATCTGGGTCAAGTAGAAGGTACTGGGGATGGGACATTC</p>		

	<p>tgccataaaggatttgggaaagaagattaatcctaaaatacaggtgt gttccatctgaattgaaaatgatataatgagatataatgtagactg gttctgtgtagatagagatggtgtcaaggaggtgcaggatggagatggg agatttcatggagcctggtcagccagctctgtaccaggtgaaacaccga ggagctgtcaaaagtattggagtttcttcattgtaaggagtaaggcctt ccaagatggggcaggtagtccgtacagcctaccaggaacatggtgtgtt ttctttatTTTTTAAAATcattatattgagttgtgttttcagcactata ttggtcaagatagccaagcagtttgataatctgtcactagtgtcat acagtttctgggtcaacatgtgtgatctttgtgtctcctttttgccaag cacattctgatTTTTCTGTGTTGGAACACAGGTCTAGTTTCTAAAGGACAA atTTTTGTCTCTTGTCTTTTTCTGTAAGGGACAAGATTGTGTTTTT tgtaagaatgagatgcaggaaagaaaccaaaccctactctgcaccc cagtccaataagcagataccacttaagataggagctctaaactccacaga aaaggataataccaagagcttgattgttaccttagtacttgccctagc agtgtgtggcttAAAACTAGAGATTTTCAGTCTTAGTCTGCAAAC ggcatttccgattttccagcataAAAAACCACTGTGTCTGTGAATGT gtatgtatgtgtcactgtggcttagattctgtccctggggttagccc tgttggccctgacaggaaggaggagcctgggtgaatttagtgagcagc tggcctgggtcacagtgcctgacctcaaccagcttaaggctttaagt cctctcagaacttggcatttccaacttctccttccgggtgagaga agaagcggagaagggttcagtgtagccactctgggctcataggacact tggctactccaggtTTTTAATAGCTCCAGGAGGTGATATTTTTCA gtgctcagctgaaataccaacccaggaataaagaactccatttcaaaca gttctggccattctgagcctgctttgtgattgctcatccattgtctc</p>		
	<p>cactagaggggctaagcttgactgcccttagccagcgaagcacagtaat gtgtgttttggttcagcattatgcaaaaattcactagttagatggg ttgttttagataggaatgaaattgcctctcagtgacaggagtggccc gagcctgcttctctatTTTgattTTTTTTTTTTTAACTGATAGATGGT cagcatgtctacatggttgtttgttgctaaactttatataatgtgtgtt ttcaattcagcttgaaaaataatctcactacatgtagcagtacattata tgtacattatgtaatgtagtatttctgcttgaatccttgatattg caatggaattcctactttatataatgtattgatagctagtattgtg tgcgatttaaacTTTTTgcttctcctTTTTTGGTTGTGCGCTT ctttacaacaagcctctagaaacagatagttctgagaattactgagc tatgtttgtaatgcagatgtacttagggagtatgtaaataatcatttt aacaagaagaatagatatttaaaatTTAATACTAACTATGGAAAAGG tccattgtgtaaaacatagtttatcttggattcaatggttcttgg ttttacaagtagcttgattttcagatatttctacataatggtaaa atgtagagcaattgcaatgcatcaataaaatgggtaatttctgactt atgtggctgttttggacttctgttataggatataaagggatcaataaa tgacatctttgaaagtgaaaa (SEQ ID NO: 617)</p>		
<p>Nuak2</p>	<p>gtgctttactgcgctctggtagctgtgtggctccccgtcctgggtgcg ggacctgtgccccgcttcagccctccccgcagcctactgattccc ctgccccttgctcactcctgctcgccatggagtcgctggttttgcg gcgcgctccggccccactcctcgccgcagagctagcccggccgctg gcggaagggctgatcaagtgcaccaagcccctaatgaagaagcagggcg tgaagcggcaccaccacaagcacaacctgcggcaccgctacgagttcct ggagaccctgggcaaggcactacgggaaggtgaagaaggcgggggag</p>	<p>NM_030952</p>	<p>NM_001195025</p>

	<p>agctcggggcgccctggtggccatcaagtcaatccggaaggacaaaatca aagatgagcaagatctgatgcacatacggaggagattgagatcatgtc atcactcaaccacctcacatcattgcatccatccaagtgttgagaac agcagcaagatcgtgatcgtcatggagtatgccagccggggcgacctt atgactacatcagcgagcggcagcagctcagttagcgcgaagctaggca tttcttccggcagatcgtctctgcccgtgactattgccatcagaacaga gttgtccaccgagatctcaagctggagaacatcctcttggatgccaatg ggaatatcaagattgctgacttcggcctctccaacctctaccatcaagg caagttcctgcagacattctgtgggagccccctctatgcctcgccagag attgtcaatgggaagccctacacaggcccagaggtggacagctggtccc tgggtgttctcctctacatcctggtgcatggcaccatgccctttgatgg gcatgaccataagatcctagtgaacagatcagcaacggggcctaccgg gagccacctaaacctctgatgcctgtggcctgatccggtggctgttga tgggtgaaccccaccgcccggccacctggaggatgtggcagtcactg gtgggtcaactggggtacgccaccgagtgaggagcagagggctccg catgaggtgggcccctggcagtgactctgccgcgcccctccatggctg actggtccggcgttctcccgcctcctggagaatggggccaaggt gtgagcttcttcaagcagcatgcacctggtgggggaagcaccacct ggcctggagcgcagcattcgtcaagaagtcccgcaaggagaaatgaca tggcccagctctctccacagtgcacggctgatgacactgcccacgccc tggcaagagcaacctcaagctgcccagggtattctcaagaagaaggtg tcagcctctgcagaaggggtacaggaggacctccggagctcagccaa tccctgcgagcccaggcaggtgcccgcctgctccccaagaagggcat tctcaagaagccccgacagcgcgagctggctactactcctctcccag</p>		
	<p>cccagtgaaatctggggagctcttggacgcaggcgacgtgtttgtgagtg gggatcccaaggagcagaagcctccgcaagcttcagggtgctcctcca tcgcaaaggcatcctcaaaactcaatggcaagttctcccagacagccttg gagctcggggccccaccaccttcggctcctggatgaactcggcccac ctcggcccctggcccggcagccgacctcaggggctgtgagcagga cagcatcctgtcctctgagtcctttgaccagctggacttgctgaacgg ctcccagagccccactgcccggctgtgtgtctgtggacaacctcacgg ggcttgaggagccccctcagaggccctggaagctgcctgaggcgctg gcccagagatcctttggggacagctgctttccctgacagactgccag gaggtgacagcgcacctaccgacagcactgagggctctgctcaaagctca cctgagtgagtaggcattgcccagcccggctcaggctctcagatgcag ctggttgacccccgaggggagatgccttctccccacctcccaggacct gcatcccagctcagaaggtgagaggtttgcagtgagccctgagcag ggctggatatgggaagtaggcaaatgaaatgcgccaagggttcagtgct tgtcttcagccctgctgaacgaagaggataactaaagagaggggaacggg aatgcccgacagagtcacattgcctgttcttgtgtacatgggggg gccacagagacctggaagagaactctcccagggccatctcctgcac ccatgaatactctgtacacatggtgccttetaaggacagctccttcct actcaatccctgcccagtggggcccagacctctttacacacacattccc gttctaccaaccaccagaactggatgggtggcaccctaatgtgcatga ggcatcctgggaatggtctggagtaacgcttcgttattttattttat ttttatttatttatttattttttggagacggagtttcgctctgtggtcc caggctagagtgcaatggcgcgatctcagctcacctcaacctccgctc ccgggtcaagcgattctcctgcctcagctccctagtagctgggatta</p>		

	<p>caggcgccccaccatgcccgctaattttgtatTTTTtagtagagaca gggtttctccatgttggtcaggctggtctcaaactccccacctcaggtg atccaccacacctggcctcccaaagtgtgggattacaggcgtgagcca ccgcgccccacctaaccttctcttatttagcctaggagtaagagaacac aatctctgtttcttcaatgggtctcttcccttttccatcctccaaacct ggcctgagcctcctgaagttgctgctgtaactgaaagacttgaagag cctccgctgctgtgtggacttcatctcaaggggccagcctcctctgg actccaccttggacctcagtgactcagaacttctgcctctaagctgctc taaagtccagactatggatgtgttctctaggcctcaggactctagaat gtccatatttattttatgttcttggcttgggttttaggaaaagtga tcttgtgttttcaataatgtgaatgctatgttctgggaaaatccacta tgacatctaagtttgtgtacagagagataattttgcaactattccac ctctcccaacccccacactccactccactcttgagtctcttta cctaaggtctctacctaattggacctccgtggccaaaaagtaccattaa aacagaaaaggtgattggaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa aaaaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 618)</p>		
Alk	<p>agctgcaagtggcggcgcccaggcagatgcgatccagcggctctgggg gcygcagcgggtgtagcagctggtacctcccgcgcctctgttcggagg gtcgcggggcaccgaggtgcttccggccctctggtcggccacca aagccgcggcgctgatgatgggtgaggagggggcgcaagattcggg cgccccgacctgaacgccctcagctgctgcccgggggcgctccagt gcctgcgaactctgaggagccgagggcgggtgagagcaaggacgctgc aaacttgcgcagcgggggctgggattcacgccagaagttcagcagg cagacagtccgaagccttccgcagcggagagatagcttgagggtgctc</p>	NM_004304	NM_007439
	<p>aagcggcagcctccgcctcggttccgcccagaccggcagaaagac ttggaggagccaaaggaacgcaaaaggcggccaggacagcgtgagca gctgggagcccgcttctcagccttaaaagttgagagattggaggctg ccccgagaggggacagaccccagctccgactgcggggggcaggagagga cggtaaccaactgccacotccttcaaccatagtagttcctctgtaccg agcgcagcagctacagacggggcgcgccactcggcgggagagcggg aggctcaaggtcccagccagtgagccagtggtttagtgctctctgga ctcggccctgagcttccaggtctgttctatttagactcctgctcgcctc cgtgcagttggggaaagcaagagacttgcgcgcacgcacagctcctctg gagatcaggtggaaggagccgctgggtaccaaggactgttcagagcctc ttcccatctcggggagagcgaagggtgaggctgggccggagagcagtg taaacggcctcctccggcgggatgggagccatcgggctcctgtggctcc tgccgctgctgctttccacggcagctgtgggtccgggatggggaccgg ccagcgcggggctcccagctgcggggccgctgcagccccgggag ccactcagctactcgcctgcagaggaagagtctggcagttgacttcg tggtgcctcgtcttccgtgtctacgcccggacctactgctgccacc atcctcctcggagctgaagctggcagggccgagcccggtcgtccta gctctggactgcggccgctgctcaggttctggtggggcggcggggg tctcctggaccgggttaccagccccggcagaggcccgacgctgtc caggggtgctgaaggcggctccgtgcgcaagctccggcgtccaagcag ttggtgctggagctggcgaggaggcagatcttgagggtgctcgggc ccccggggagggcgtgtggggctgctccagttcaatctcagcagact gttcagttggtgattcggcaaggcgaaggcagactgaggatccgcctg atgcccgagaagaaggcgtcggaaagtgggcagagaggaaggctgtccg</p>		

	<p>cggaattcgcgcctcccagccccgccttctctccagatcttcgggac tggatcatagctccttggaaatcaccaacaaacatgccttctccttctcct gattattttacatggaatctcacctggataatgaaagactccttccctt tccctgtctcatcgagccgatatggctctggagtgcagctttgacttccc ctgtgagctggagtattcccctccactgcatgacctcaggaaccagagc tggctcctggcgcgcacatcccctccgaggaggcctcccagatggacttgc tggatgggcctggggcagagcgttctaaggagatgccagaggctcctt tctccttctcaaacacctcagctgactccaagcacaccatcctgagtccg tggatgaggagcagcagctgagcactgcacactggcgtctcggtgacaca ggcacctgcagccctctggaaggtacattgccagctgctgccccaca cgaggctgcaagagagatcctcctgatgccactccagggaagcatggt tggacagtgtccagggaagaatcgggctccagacaacccatttcgag tggccctggaatacatctccagtgaaaccgcagcttctctgagctgga ctctcttgccctgaagaactgcagtgaaggaacatccccaggctccaag atggcctgcagagctccttcaactgttggatgggacagtctcctcagc ttgggcaggcctgtgacttccaccaggactgtgccagggagaagatga gaggcagatgtgccgaaactgcctgtgggttttactgcaactttgaa gatggcttctgtggctggaccaagcactgtcaccacactcctc aatggcaggtcaggaccctaaaggatgcccggttccaggaccaccaaga ccatgctctattgtctcagtaccactgatgtcccgttctgaaagtgt acagtgaccagtgtctcgttctcctgcaccgatcaagagctctccatgtg agctccgaatgtcctggctcattcgtggagtcttgaggggaaacgtgtc ctgggtgctagtggagaacaaaccgggaaggagcaaggcaggtggtc tggcatgtgccgcctatgaaggcttgagcctgtggcagtgatggtgt</p>		
	<p>tgcctcctcctcagatgtgtctgacaggttctggctgcagatggtcagatg gtggggacaaggatccagagccatcgtggcttttgacaatatctccatc agcctggactgtacctcaccattagcggagaggacaagatcctgcaga atacagaccacaaatcaagaaacctgtttgagagaaacccaaacaagga gctgaaacccgggaaaattcaccaagacagacccccatctttgacct acagttcatggctgttaccacatgtggggccagcgggccccatggcc ccaccaggcacagtgcaacaacgcctaccagaactccaacctgagcgt ggaggtggggagcagggccccctgaaaggcatccagatctggaaggtg ccagccaccgacacctacagcatctcgggctacggagctgtggtggga aaggcgggaagaacacatgatcgggtcccacggcgtgtctgtgctggg catctcaacctggagaaggatgacatgctgtacatcctggttgggag caggagaggagcctgccccagtacaaaccagttaatccagaaagtct gcattggagagaacaatgtgatagaagaagaaatccgtgtgaacagaag cgtgcatgagtgggcaggaggcggaggagggggtggagccacctac gtatttaagatgaaggatggagtccgggtgccctgatcattgcagccg gagggtgtggcaggcctacggggccaagacagacagcttccaccaga gagactggagaataactcctcgttctagggttaaaccgcaattccgga gccgcaggtgggtggaggtggctggaatgataacacttcttgcctctggg ccggaaaatctttgcaggagggtgccaccggaggacattcctgccccca ggccatgaagaagtgggggtgggagacaagagggggttcggaggggt ggaggggggtgctcctcaggtggaggaggcggaggatataaggcggca atgcagcctcaacaatgacccccgaaatggatggggaagatgggggttc ctcatcagctccactgggcatcctgtacccccagctttaaagtgatg gaagggccacgggaagtgaatattaagcattatctaactgcagtcact</p>		

<p>gtgaggtagacgaatgtcacatggaccctgaaagccacaaggtcatctg cttctgtgaccacgggacgggtgctggctgaggatggcgtctcctgcatt gtgtcaccaccccgagccacacctgccactctcgctgatcctctctg tggtgacctctgccctcgtggcgccctggctctggctttctccggcat catgattgtgtaccgcccgaagcaccaggagctgcaagccatgcagatg gagctgcagagccctgagtacaagctgagcaagctccgcacctcgacca tcatgaccgactacaacccaactactgctttgctggaagacctcctc catcagtgacctgaaggaggtgcccggaaaaacatcacctcattcgg ggctcgggcatggcgctttggggagggtgatgaaggccaggtgtccg gaatgcccaacgacccaagccccctgcaagtggctgtgaagacgctgcc tgaagtgtgctctgaacaggacgaactggatctcctcatggaagccctg atcatcagcaaatcaaccaccagaacattgttcgctgcattgggggtga gcctgcaatccctgccccggttcactcctgctggagctcatggcggggg agacctcaagtctcctccgagagacccgccctgcccagccagccc tcctccctggccatgctggaccttctgcacgtggctcgggacattgcct gtggctgtcagatattggaggaaaaccactcatccaccgagacattgc tgccagaaaactgcctcttgacctgtccagccctggaagagtggccaag attggagacttcgggatggcccagacatctacaggcgagctactata gaaaggaggctgtgcatgctgccagttaagtggatgccccagaggc cttcatggaaggaatattcacttctaatacagacacatggctcttggg gtgctgctatgggaaatctttctcttgatatagccataccccagca aaagcaaccaggaagtctcggagtgtaccagtgaggccggatgga cccaccaagaactgccctggcctgtataccggataatgactcagtg tggaacatcagcctgaagacaggcccaactttgccatcatttggaga</p>		
<p>ggattgaatactgcaccagaccggatgtaatcaacaccgctttgcc gatagaatatggtccacttgggaaggaagagaaagtgcctgtgagg cccgaagaccctgaggggttcctcctcctcctgctctcaacaggcaa aacgggaggaggagcgagcccagctgccccaccacctctgcctaccac ctcctctggcaaggctgcaaaagaaaccacagctgcagagatctctgtt cgagtcctagagggccggcctggaagggggacacgtgaatatggcat tctctcagtcacaacctcctcggagtgcacaaggtccacggatccag aaacaagcccaccagcttgggaaccaactgacggctcctggtttaca gagaacccccacaaaaagaataatcctatagcaagaaggagccacag acaggggtaacctgggctggagggaagctgtactgtcccacctaact tgcaactgggagacttccggggcctcactgctcctagagccctctctg ctgactgccaatatgaaggaggtacctctgttcaggctacgtcacttcc cttggggaatgtcaattacggctaccagcaacaggccttgccttaga agccgctactgcccctggagctggcattacagaggataccattctgaaa agcaagaatagcatgaaccagcctggccctgagctcggctgcacactc acttctctccttgggatccctaagaccgtggaggagagaggcaatg gctccttcacaaaccagagaccaaatgtcacgttttgtttgtgccaac ctatgttgaagtaccacaaaaagctgtatgttgaatgcttttagaa aggttttgagcatgggttcactcctattcttgcgaagaagaaaatca taaaaatgagtgataaatacaaggccagatgtggtgcataaggtttt tatgcatggttgtgtatacttcttatgcttcttcaaattgtgtgtg ctctgcttcaatgtagtcagaattagctgcttctatgtttcatagttg ggcatagatgttctcctgcttggatgtggacatgagccatttgag gggagagggaaacggaaataaaggagttatgttaatgactaaaa (SEQ</p>		

	ID NO: 619)		
Pdzklip1	gcccgtcttcgtgtctcctccctccctcgccttcctcctcctagctcc tctcctccagggccagactgagcccaggttgatttcaggcggacaccaa tagactccacagcagctccaggagcccagacaccggcggccagaagcaa ggctaggagctgctgcagccatgtcgccctcagcctcctcattctggg cctgctcacggcagtgccacctgccagctgtcagcaaggcctggggaac cttcagccctggatgcaggccttatcgggtggcctgttctcctggtcc tcgttgcaatcgcctttgcagtcaaccacttctggtgccaggaggagcc ggagcctgcacacatgatcctgacctcgaaacaaggcagatggagtc ctggtgggaacagatggaaggctctctcagtgccggccagttcaggt ccagtgagcatgagaatgcctatgagaatgtgcccaggagggaaggcaa ggtcgcgacaccccgatgtaaccttctctgtggtccaacccaagac tcccaggcacatgggatggatgtccagtgctaccaccaagccccctcc ttctttgtgtggaatctgcaatagtggtgactccctccagccccatg ccggccctaccgcccttgaagtatagccagccaaggttgaggctcaga ccgtgtctaggttgggctcggtgtgcccctgggtctcctgctcagc tcagaagagccttctggagaggacagtcagctgagcacctcccatcctg ctcacagctcctccccataactatggaatggcctaatttctgtgaa ataaagactttttgtatttctggggtgaggctcagcaacagcccctca ggctccagtga (SEQ ID NO: 620)	NM_005764	NM_001164557
Inpp5b	aaatgtagtcactgtcccgaacctggggcagcggagtcctcgtcgcgcc tgtggtgacagctcaggaggtgtgtgcgctcagcagggccagcatgg accagctctgtggcaatccaggagacgctggctgagggggaatactcgt catcgcggtgcaaggtgtgctgtgtgaggggacagccggcagagccgc	NM_005540	NM_008385
	ctcctgggactcgtgcgctaccgctggagcacggcggccaggaacacg ctctctcctctatacgcaccgaggatggccattaccggggacgatgt ctctctggaccagatagtgccagctcgcgggattttacgctggaagaa gtgtccccagatggtgaactctacatccttggctcagatgtgacctcc agctggacacagcagagcttagcctcgtattccaactgccctttggttc acaaaccagatgttctcccaagttgccaggcctgtccaggcttc gattctcgcacccgggatcctgaattcctgtggctgtctcggataggt gcgagagctggagctggagatgccaacgccgcgggttgaactcggc cctagttacctggccagggtacgcgacaattggcggaggtggttctaac tttgatgggttgagaccaaatgggaaggagtgctatggaccaagct ccaggggtcaagataaaccagaaagcttgcaaccaagacagaataaatc caagtcgaaatctactgacatggttcgctcctccactatcacagtgtcg gacaaggctcattttatccatgcagaagtttgactgcgagatacaa ttgtgaaatcacatctactacagaaagaaggattacacctatatcca gaactcaggtttttgcggaacatacaatgtaaatggcagtccccc aaagaatgcctccggctgtggctgagcaatggtatccaggcccagatg tctattgttaggttccaggagcttgatctgagtaaggaagctttttt ctttcacgataccccaaaggaggaagagtggttcaaagctgtgtcagag ggctctcatccagatgccaatatgcaaagggaagcttatccgactgg ttggattatgctgctgttatatgtcaaacaggagcatgcagcttatat ctcagaagtggaagccgagactgtgggacaggaatcatggggaggatg ggcaacaaggaggcgtggcgatcaggttccagttccacaacaccagca tctcgtttgtgaattctcacttggcagcccacattgaagagtatgagag gaggaaccaggactataaggacatttgttctcgaatgcagttttgtcag		

<p>cctgacccaagccttccccctctcaccatcagcaacatgatgtgatct tgtggctgggggacctcaactacaggatagaagagctggatgtgaaaa agtgaaaaagctcatcgaagagaaggactttcaaatgctgtatgcata gatcagctgaaaattcaggtggccgcaagactgtctttgaaggctca cagaggggtgagctcacattccagcctacttacaagtatgatacgggctc tgacgactgggataccagtgagaagtgccgtgctcctgcctggtgtgat cggattctctggaaggaagaacatcactcagctgagttaccagagcc acatggccctgaagaccagtgaccacaagcctgtcagctcagtggttga catcgggggtgagggctgtaaatgacgagctttaccggaagacactggag gaaattgttcgctccctggataagatggaaaatgccaacattcctctctg tgtccctgtccaagcgagagttctgttttcagaaatgtgaagtacatgca attgaaagtagaatcctttacaattcataatggacaagtaccctgtcat tttgaattcatcaacaagcctgatgaagagtcttactgtaagcagtggc tgaatgccaaacccagcagaggcttctcctgccagattctgatgttga gattgacttggagctctctgtaataagatgacagctacaaagctcaac tcgggtgaagacaaaattgaggacattctggttctgcacttggacaggg gaaaggattacttttctgtgtctgggaactacctgccagctgttt tgggtctcccattcatacactgtgttacatgagagagccaatcttggac ctaccacttgaaccattagttagctgactctgatgccagtagtgactg gagatgatgggagccagttggatagcccatggaaaatcccaagagct ctggatgatggttgattacctgtaccgaaatgctgtccagcaggaagat ctgtttcagcaaccaggcctgaggtcagaatttgaacatatacaggact gcttggatactggaatgattgataacctctctgccagcaatcattctgt agccgaagcctgctgcttttctggagagcctccagagcctgtcatc</p>		
<p>tgttacagcacctaccataactgcttggagtggttctggcaactacacag caagcaaacaggtcatttctactctccccatattccacaaaaatgtctt ccactacttgatggcgttttgcgagaactgctgaaaaattcagcaaaa aatcatttggatgagaatattctagctagcatatttggcagcttattgc ttcgaaacccagctggtcaccaaaagcttgatagcagagaagaagaa ggctcaagaatttattaccaggttctctgcaacccactctgagcctct ctctcctctattttacttgaggctgccaattaccagccccactgttt cagctcaagagatgccttaagataattatgtgaggccacttggtagca gaatggcagctatttctgagcctagtaccccaattaagcccaccattg gtagcacactcagcgtgtgagctgtgaagacacgggagaaaaaccac cataataaaaactgacattcaatttcaactttagttatatacacagat tttttatttttatttttttattttgagacggagtttgcctctgtc gccgaggggtgagtgccgtggcacgatctcggctcactgcaacctctgc ctctgggtgcaagcaattatcctgcctcagcctcccagtagctggga ctgcaggcacacactgccacgccagctaatttttgcatttttagtaga gacggggtttcacctgttggccaggctgttctaaaactcctgaactca ggtaactcgcctgcctcggcctccccagtgctaggattacagatgtga gccaccaegcccgcccttttttttttttttttttttttttgatggagt ttactcttgttggccaggctggagtgcttggcgtggtcttggctcac tgcaacctctgcctccttggttcaagcaattctcctgcctcagcctctc gagttagctgggattatagcgtccgcccacatgcctggctaatttttt gtgtgttttagtatagacacggtttcacatgttggccaggctggtct cgaatgcctggcctcaggtgatccacctgccttggcctcccaagtgct gggattacagcatgaaccaccacgcctggcctaaaatgttttaata</p>		

	actgtacttgactcactcaccctacctccagggcatagtcagctctggg ctgagatccccatgatcagatatttgatggaaagtcctgaaaggccaat gagttggatggcaagaatgcaggcagaagctgctggataaaataggcta cagccacctcagatgctttcagtgctctgtctgaggatgtgtatgca tatgcaaaactcgacccccgttcctgccagataatggctcaataactct gaggctggttgcctcagcctctgagggcaatacaggcatttaaaaaatta aaatgaccaggcacagtggtcacgcctgtaatctcggcactttgggag actgaggtgggagcatcacttgagaccaggagtttgggaccaggctggg caacacagggagacccccctctacaaaaacatttttaaaaaattagct gggtggtgatgcatgctgtggtcccagttacttgggaggctgacgt gggtggtcacttgagcacaggagtttgggctgacgtgacctatgacc acatcactgtacgccacccgggtgagaggggagaccccgctctctaaa ataaaaatgtaaaatcactgaaaaatgagtggtcgggtaaacagtggtg gattttctgggcccagcaagctctccaactgtatatgatgcctctgct tccatgtgtaataatattttaatgataaatgtatttttaacagtgaaaa aaaaaaaaa (SEQ ID NO: 653)		
Socs1	ggcagctgcacggtccttgccccggagcatgcgcgagagccgccccgg agcgcgccggagcccccgcgctcccgcgcggcgtcccgcgccccgc cgccagcgcacccccggacgctatggcccacccctccgctggccccct ctgtaggatggtagcacacaaccaggtggcagccgacaatgcagctctc acagcagcagagccccgacggcgccagaaccttctctctctctctct cctcgccccggcccccgcgccccggcgccgtgccccgggtcccggc ccccgccccggcgacacgcacttccgcacattccgttcgcacgccgat taccggcgcatcacgcgcccagcgcgctcctggacgctgcggttct	NM_003745	NM_001271603
	actgggggccccctgagcgtgcacggggcgacgagcggctgcgcgcca gccccgtgggacacttctggtgcgcgacagccgccagcgaactgcttt ttcgcccttagcgtgaagatggcctcgggacccacgagcatccgctgc actttcagggccggccgctttcacctggatggcagccgcgagagcttoga ctgcctcttcgagctgctggagcactacgtggcgccgcccgcgcatg ctgggggccccgctgcgccagcgcgctgcccgcgctgcaggagctgt gccgccagcgcacgtggccaccgtggccgcgagaaacctggctgcac ccccctcaacccgctctccggactacctgagctccttccccctccag atgtgacccgagcgcgccccgctgcacgcagcattaactgggatgccgt gttattttgttattacttgctggaacctatgggtaccctccccggcc tgggttggaggagcggatgggtgtagggcgagggcctcccggcctc ggctggagacgagggccgagacccttctcacctcttgaggggtcctc ccccctctggtgctccctctgggtccccctggtgtgtgtagcagctaa ctgtatctggagccaggacctgaaactcgacccctcctacctctcatgtt tacatataccagtatctttgcacaaaccaggggttggggagggctctc tggctttattttctgctgtgcagaatcctattttatatttttaagt cagtttaggtaataaaactttattatgaaagtttttttt (SEQ ID NO: 654)		
Jun	gacatcatgggctattttaggggtgactggtagcagataagtgttga gctcgggctggataaaggctcagagttgcactgagtggtgaagcag cgaggggggagtgagggtgcgaggtcaggcagacagacagacacagc cagccagccaggtcggcagta tagtccgaactgcaaatcttattttctt ttcaccttctcttaactgccagagctagcctgtggctcccgggct gggttttcgggagtgccagagagcctggtctccagccgccccgggag	NM_002228	NM_010591

	<p>gagagccctgctgccagcgctgttgacagcgcgaaagcagcgta cccacgcccggggggaagtgcggcagcgctgcagcagaaagaa ctttcccgctgggagaccggagacaagtggcagagctcccgagcgaa cttttcaagcctttcctgcgtcttaggcttctccacggcggtaaagac cagaagcgcgagagaccacgaagagaagaaggcgtgcgctcagct tcgctcgcaccggttgtgaacttggcgagcgagcccgcgctgccc ggcgccccctcccctagcagcggaggaggggacaagtgcgtagctcc ggcgcgccaagaccggccggccgactgcagggctccgactgat ccgctccgcggggagagccgctgctctgggaagtgcgctgcgga ctccgaggaaccgctgcgcccgaagagcgctcagtgagtgaccgagct tttcaaagccgggtagcgcgcgagctgcacaagtaagagtgcgggagg catcttaattaaccctgcgctccctggagcgagctggtgaggagggcg agcgggagcagaccagcgggtgcgtgcgctcttagagaaactttccc tgtcaaaggctccggggggcggggtgcccccgcttgccagagccctg ttgcccccgaaacttgtcgcgagcccaactaacctcagctgaag tgacggactgttctatgactgaaagatggaaacgaccttctatgacga tgccctcaacgcctgcttctcccgctccgagagcggacctatggctac agtaacccaagatcctgaaacagagcatgacctgaacctggccgacc cagtgaggcctgaagccgacctccgcccagaactcggacctcctc acctgccccagctggggtgctcaagctggcgctgcccagctggagc gctgataatccagtcagcaacgggcacatcaccaccacgcccagccc caccagttcctgtgccccagaacgtgacagatgagcagggaggcttc ggcaggggcttgcgctgcgcccctggccgaactgcacagccagaacg tgccccgctcagctcggcgcgagccggtcaacggggcaggtatggt</p>		
	<p>ggctcccgggtagcctcgggtggcagggggcagcggcgcggttc agcgccagcctgcacagcgagccggctctacgaaacctcagcaact tcaaccagcgcgctgagcagcggcgggggcgccctcctacggcgc ggcggcctggcctttcccgcgaacccagcagcagcagcagccgccc caccacctgccccagcagatgcccgtgcagcaccgcggtgcagcccc tgaagggagcctcagacagtgcccagatgcccggcagacaccgccc cctgtccccatcgacatggagtcccagcagcgatcaaggcggagag aagcgatgaggaaccgcatcgctgcctccaagtgcgaaaaaggaagc tgagagaaatcgcccgtgaggaagaaagtgaacacctgaaagctca gaactcggagctggcgtccacggccaacatgctcagggaaacaggtgca cagcttaacagaaagtcatgaaccggttaacagtggtgccaactca tgctaacgcagcagttgcaaacattttgaagagagaccgtcggggctg aggggcaacgaagaaaaaaataacacagagagacagacttgagaactt gacaagttgcgacggagagaaaaaagaagtgcgagaaactaaagcaa gggtatccaagttggactgggttgcgtcctgacggcgccccagtgctc acgagtggaagacttggcgccctcccttggcgtggagccagggag cggccgctcgggctgccccgctttcgggacgggctgccccgcgca acggaacggtgacttttcttaacatgaccaagaactgcattggacct aacattcgtatctcattcagtaataaagggggagggggaggggttaca aactgcaatagagactgtagattgcttctgtagtactccttaagaacac aaagcgggggaggggtggggagggcgccagggaggggttggtaga gagggctgagcctacagatgaactcttctggcctgccttcgttaact gtgtatgtacatatatatattttttaatttgatgaaagctgattactgt caataaacagctcatgcctttgtaagttatcttctgtttgtttgt</p>		

	<p>ggatcctgccagtggtgtttgtaaataagagatttggagcactctga ggttaccatttgaataaagtataataatTTTTTatgTTTTgttctga aaattccagaaggataatttaagaaaatacaataaaactattggaaagta ctccccaaacctctttctgcatcatctgtagatactagctatctaggt ggagttgaaagagttagaatgctgattaaaatcactctcagtgcttct tactattaagcagtaaaaactgttctctatttagactttagaataaatg tacctgatgtacctgatgctatggtcaggttatactcctcctccccag ctatctatatggaattgcttaccaaaaggatagtgcatggttcaggagg ctggaggaaagggggtgagtgaggagggacagcccactgagaagtca aacatttcaaagtttgattgtatcaagtgcatgctgtgaccattt ataatgttagtagaaatTTTacaataggtgcttattctcaaagcaggaa ttggtggcagatTTTacaagaatgtatccttccaatttggaaatcttct ctttgacaattcttagataaaaagatggcctttgcttatgaatattat aacagcattctgtcacaataaatgtattcaaataccaaaaaaaaaaaa aaaa (SEQ ID NO: 655)</p>		
<p>Nptxr</p>	<p>cgcccgccgcagcagctccagctccggctccggctccggctcc ggctcccgcgctgcccgcctcgcccagcgcggcgggctccgcgccc cgaccccgccgcgcccctgcccggggcctcgggcggcccgccgccc ctcacagctgaagttcctgcccgtgctgctggccggggcatgctggcg ctcctcgggtcccgtcatctgcatcatcgccagcgtgcccctggcggcca gcccggcggggcgtgcccggggcggcggcacaatgcttcggctgcctc ggcggcggcggcgtcccggggcggcggcggcggcggcggcggcggc ggcggcggcggcgtcccggggcggcggcggcggcggcggcggcggc ccagcggcggcggcgtcccggggcggcggcggcggcggcggcggcggc</p>	<p>NM_014293</p>	<p>NM_030689</p>
	<p>cacggcgtggctgctgctgcccgtcggggggccagcagggggacgcg gcccggcgtgcccgggagcgcgaagagctgctgctgctgagagca cgcccgagcagctgcccagacggcgtgagcagcagggcggcgcacccg cgccgaccagacaccatccgtgagctcacggcgaagctggcggcgtgc gagagcggcctgcccgcggcctccagggcggcggcggcggcggcggc ccatggccgacggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc ggacggcgtgcccggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc cttccagcccgtgtaacctctcagctgcccagcccagctctctgctg tgcccaccggcctacctccaagatggaccagctggaggggagctgct ggcccagggtgctggcactggagaaggagcgtgtggcctcagccacagc agccggcggcagagcaggaagtggaaaaggagtggacgtcctgcagg gtcgtgtggctgagctggagcagggctcctcagcctacagctcctccaga tgcttcaagatcagcatccccatccgtaacaactacatgtacggcggc gtgcccgaaggctctgcccagctctacgcatcaccgctgcatgtggc tgccggcagggtccagcggcaccggcggcggcggcggcggcggcggc agtcccggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc cccagggagctgctgatacagcaagggtggcccagctgcccctgagcc tgaaggacaatggctggcaccacatctgcatgctggaccacaaggga tggcctatggtctgctaccagagcgggagctgagggcctccgggtgag aacctggctgctggcaccatcaagcctcatggatccttatcttgg gccaggagcaggataccctgggtggcgggtttgatgcccccaggcctt tgtcggtgacattgcccagtttaacctgtgggaccagcggcctgacacca ggcaggctcctggcattgccaactgactgcccactgctgggcaacg tccttcctgggaagacaagttggtggaggcctttgggggtgcaaaaa</p>		

	<p>ggctgccttcgatgtctgcaaggggagggccaagggcatgaggggcccacc tcatccaggggcccctcccttgctgccactttggggacttgaggggggt catattccctcctcagcctgccacgcaactggccttccctcctgcccaca ctcctggctgtgcctccatttccctcactgtacccacacctccaga atgccctgcctgcgagtggtccctgtcccacctgagtgaggaggga gcgtctcaagtgaacagtgaggagcctgccacactggcactgcactggag ttgtctcttaccaccacctccctgccatcaactgtatctgatttcaact aattttgacagcacccccagtaggtaggatgtgtatgagggggacc cactatctcagtggtgggggtggccgcccgccttgccccatgca acaggcccagtggttcccctcaggggccacaacaggctgtagaagggg atgacgaggacatcagaggttagacttacctcctccctcttccacca gctgccagtcaggagcagtggtatctcgtaggagcctcccccccccc accatgctcctcttccctcctcttccctcctctcttgggtgtagcg gtttgaatgttggtccatgctgcccagcccacctcagctccagg acattccttcccagctccagcctggagggaaggggacaagaccacag gagccaaagggctgcagtcaccccttggtctcaccatagtgatggcc actggtatagtcacgctcctccatgccaaggacaggacttgacc gcttcagcctgggctgggagcagccctaaggtagagcctcatggccca ggagaccccacctctggcagagccacattacctaccctgtgatggtcc tggggcagcaaggaagactcagaggggtggggagaagcatgaagcagt gagcagagcactgggtgagagggagaagacctgggtcctagccagccc tgctaagtgtctgtgtggccttctgtaagtcctgcctctctggcct ggccttccctattcgtgagctgagccctcgtttggtcatttgcctc cagattgggtgtgagcttctctgtgattccagtgatgtggggaaa</p>		
	<p>gctctggtgaccctgggcttcgagggtagatcccaggactcggcagt ggatgggatgcagccagtcaggttagggtagcagagactcagagtc cagggcaaggttcaagcagactaacctcatgcatggattgtaaaaaac cagctcccttggatcaaccagcctggcacccttgctgtctgagagt gtctcaaaggctgtaggcttccctggcctttagtcatcaccagctt ccccaaagagtgatcagaatcttaagagctgagagccgggacaggtg ctcacgctgtaatcccagcacttgggaggtgagacaggcagatcac ttgaggtcaggagttcgaagtcagcctggccaacgtggtgaaacccat cttcaactaaaaatacaaaacttagctggtaggtggtgcatgctgtag tcccagctactcgggagggcagggcagaagaatctctgaaactgaggag gtggaggtgagtgagcggagatcacgccattgactccagcctgggc aacagagcaagactccatctcaaaaaataataataatcttaagatga gaaaagccacccatctggcaccacagctgcatcttgccttgtagaaat ggggaagagttcaggaggacacgtgacctgcacaggatcacagagcat ggggcagagccaggactagagctcagggcatctgactccctctcagtg ttcttccccctcatgttgctgcccctgaagaccttgagttcagctc acacctaagcaggtagacatcccgaggtcagatgcttccaacatgac acctgaacatcttctttatgcaacacccaacatcttggcatccccac cccaggaagtgcggggaggaggttatgatccctgggcttccggcagaa tggagagctgaggtgtccctcccctgctagtcacctaccaggtgctga gcagctgcatgctccctggctcaagtgggcaactgtacctttgctgcc ttttgttccctatctccactcctgaggccacttagcctgagacatga tgcaagagctgcagggccggggctcagtgccatggaagctactccaag ttgcattgcctcccggcccagatcctgcttccatttcgagaacataa</p>		

	<p>atagattgccagcccctccagtacaatcccactggaagaaaaggcaat ggcgggcttcagccagacctgctgagacctaggttgccacggtaacagc caaagacatcaaccaagtgtcgggtcaagtgtctcatcactgacac tgttgctggggtgacggcagaattcagaactcaatttcagtgcgcca agcttgatgtgttctgttatgttttgaagaaggtagctcttgggag gacttgggagaaggatggggtcttaggaaggaggtgacagcacttgc ggcacttgagcccacacacagctcaaccccaggctctttatgctttg tcacagtgaagatgagacctctgacgtccaagccttgttctgtgctgc atcaccactcagccttccaaaggaacaggaacaaatccccagcac cactgtttgggtcccgttttctatcttctgctgcccctgagcacatc caagcagacagggaaagaggagtacacatggcccagtcacatcctgag ctgctcctggctgataaccacgatggagcccggtttgtcctgccatct ggcactgactgagtggtggcacagaccctctgttgatctcacaaca cagttctaagttaggacgttcttggctccgttagacaggtgaggaact ggggcacagagaggtgatgtcatctgcctgggtgcaatcagctagcaag tgatggagcccagatttcaaccaaaggggttacgtccaggggtgag ttcccactcaoctgtgtagagtccatctgggcaccattgctccagacg tgttccgacccttcccagcccagggcttgaagtgaaggaacagag gcagggggtggccagcccagggccagggctcccttggtagagcctg ccagggggtcagctgcttcaggaatgtgtccctcccaccatgggcca gagcttcagcccttcttagctcagctagagttcacaggagagccaaa aagaaaaggaagctgagcatctcccagctcctgggcagggaaagggagg gaaattgctgcttctccaactcttggcttggggccaaagcctgcaccagt tgcttcccagctgttatctgcccagatcttcccacttctgtggcatgtggt</p>		
	<p>gccccaccaacatccaaggggaccaatccccttgccaccactttgca tcacctgggaccacagatttgacaggaagggtctgagaagaggccaa agccctcattttacagatgaggaagctgaagccggggagggagcgcac cctcaaggccaccagctggacacgggagacttgagcccagccttctga ctgcattcagccctctctaggacgcagcagcctcctcccagcactgagt ccccctcctttgtgtgtcccagcacccttggcctgagtaaaacttgaa aggggtccctcccagagaagggaactactctcttccccctttattcca gctgcctgccaccccagaccccacctcccaccctgaccccagaccct gggtggggaagggctcacatgggccaggtgagtgtagtgagcatg tcaagttgtctgacactgtgacattagtgacccctactgacaacccctc cccagccttgccccttctcctctccctgttttgatataaattgacat gagctgcaacatgtgtgcgtgtgtgtgcgtgtgtgtgtgtgtatgtg tgtgtgatctgtgtcatggtttgttacctttttgtttttgtaaacttg aatgttcaaaaataacatgctgtttactctgagaaaaaaaaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 656)</p>		
Socs3	<p>gcgctccgacttggactccctgctccgctgctgccgcttggccccgc acgcagccagcgcgccagcgcgccggcccagctcccgcgaggccc cttgccgggtccctctcctggctcccctcccggttggtccgggggtg cagggggcagggcgggcgccaggggaagctcgaggacgcgcgcgga aggctcctttgtggacttcacggccccaacatctgggcgcagcgcgg ccaccgctggcgtctcgcggccgctgccttggggaccaggggggc tcagcccaaggacggagacttcgattcgggaccagccccgggatgc ggtagcggccgctgtgcggaggccgcaagcagctgcagcgcggccgc gcagatccacgctggctccgtgcgcatggtcaccacagcaagttcc</p>	NM_003955	NM_007707

	<p>cgccgccgggatgagccgccccctggacaccagcctgcgctcaagacc ttcagctccaagagcaggtaccagctggtggtgaaacgagtgcgcaagc tgcaggagagcggcttctactggagcgcagtgaccggcgcgaggcgaa cctgctgctcagtgccgagccccgcccaccttctgatccgcgacagc tcggaccagcgccacttcttcaagctcagcgtcaagaccagctctggga ccaagaacctgcgcatccagtgtaggggggagcttctctctgcagag cgatccccgggagcagcagcccggtgccccgcttcgactgcgtgctcaag ctggtgcaccactacatgcccggccccctggagccccctctccctcgc cacctactgaacctctccgaggtgcccgagcagccgtctgcccagcc actccctgggagtgccccagaagagcctattacatctactccgggggc gagaagatccccctggtgttgagccggccccctctctccaacgtggcca ctcttcagcatctctgtcggagaccgtcaacggccacctggactccta tgagaaaagtcaccagctgcccggggccattcgggagttcctggaccag tacgatccccgctttaaggggtaaaaggcgcaaaggcatgggtcggg agaggggagcagccccctctcctcgtggcacaatggcacaagcacaag aagccaaccagggagagctcctgtagctctgggggaaagaggcgac agggccccctctcctctcctcctgcagaatgtggcaggcgacctgg aatgtgttgagggaagggggagtagcacctgagctccagcttctccg gaggagccagctgtcctggtgggacgatagcaaccacaagtgattctc cttaattcctcagcttccccctctgcctcacaacaggggacacttcggg aatgctgaactaatgagaactgccagggaaatctcaaaacttccaacgg aactgtttgctctttgatttggtttaacctgagctggtgttgagacc tgggaaaagtggaagagagaggtcctgagggccccagggctgcgggc tggcgaaggaaatggtcacaccccccccaccaccagcgaggatcctg</p>		
	<p>gtgacatgctcctctccctggctccggggagaaggcttgggtgacct gaaggaaaccatcctggtacccccacatcctctcctccgggacagtcacc gaaaacacaggttccaaagtctacctggtgcctgagagcccaggccct tcctccgttttaagggggaagcaacatttgagggggatggatgggtgg tcagctggtctccttttctactatactataccttctgtacctgggt ggatggagcgggaggatggaggagacgggacatcttccacctcagctc ctggtagagaagacaggggattctactctgtgcctcctgactatgtctg gctaagagattcgccttaaatgctccctgtccatggagagggaccag catagaaaagccacatactcagcctggatgggtggagaggtgagggac tcaactggaggccaccaagccagcccacagccaggaagtggggaggggg ggcggaaccatgcctcccagctgagcactgggaatgtcagcccagta agtattggccagtcaggcgcctcgtggtcagagcagagccaccaggtcc cactgccccgagccctgcacagccctccctcctgcctgggtggggagg ctggaggctcattggagaggctggactgctgccacccccgggtgctcccgc tctgccatagcactgatcagtgacaatttacaggaatgtagcagcagtg gaattacctggaacagtttttgtttttgtttttgtttttgtttttgtg ggggggggcaactaaacaaacacaaagtattctgtgcaggtattgggc tggacagggcagttgtgtgtgggtggttttttctctattttttgt ttgtttctgttttttaataatgtttacaatctgcctcaatcactctgt cttttataaagattccacctccagtcctctctcctccccctactcagg cccttgaggctattaggagatgcttgaagaactcaacaaaatcccaatc caagtcaactttgcacataattatatttatattcagaaaagaacatt tcagtaattataataaagagcactatttttaataatgaaaaac (SEQ ID NO: 657)</p>		

<p>F11r</p>	<p>gaggcagctcctgtgggaaaggcgccagtgccgagggcggggagtgg cggcggggtaaacacctggccgaggtgactcgttctgaagagcagcggtt ccttacaccaatcggaactgacgggggtgggagctggccaatcagcg cggagggcggggccggcggggttccacctggcggtggtctcagtc cctcgtgtagtcgaggagctgtgtctgttccagagctcctcggcgg ctggtgtgctgggagcctgatcgcgatggggacaaaaggcgaagtgcg aggaaactgttgcctcttcatattggcgatcctgttgtgctccctgg cattgggcagtggtacagtgcactcttctgaacctgaagtcagaattcc tgagaataatcctgtgaagtgtcctgtgcctactcgggcttttctct ccccgtgtggagtgaagtgtgaccaaggagacaccaccagactcgttt gctataataacaagatcacagcttccatgaggaccgggtgaccttctt ggcaactggtatcaccttcaagtcctgacacgggaagacactgggaca tacactgtatggtctctgaggaaggcggcaacagctatggggaggtca aggccaagctcatcgtgcttgtgcctccatccaagcctacagttaacat cccctcctctgccaccattgggaaccggcagtgctgacatgctcagaa caagatggttccccaccttctgaatacacctggttcaagatgggatag tgatgcctacgaatcccaaaagcaccgctgccttcagcaactcttceta tgtcctgaatcccacaacaggagagctggtctttgatccctgtcagcc tctgatactggagaatacagctgtgaggcacggaatgggtatgggacac ccatgactcaaatgctgtgcatggaagctgtgagcggaaatgtggg ggtcatcgtggcagcctccttgaacctgatctcctgggaatcttg gtttttggcatctggtttgcctatagccgagggcactttgacagaacaa agaaaaggacttcgagtaagaaggtgatttacagccagcctagtgccg aagtgaaggagaattcaaacagacctcgtcattcctgggtgagcctgg</p>	<p>NM_016946</p>	<p>NM_172647</p>
	<p>tcggctcaccgcctatcatctgcatttgccttactcaggtgctaccgga ctctggccccctgatgtctgtatgttccacaggatgccttatttgcctt acccccacagggccccctacttcttcggatgtgttttaataatgtca gctatgtgccccatcctccttcatgcctcctccttctcctaccactg ctgagtgccctggaactgtttaaagtgttatccccatttctttgag ggatcaggaaggaatcctgggtatgccattgacttcccttetaagtaga cagcaaaaatggcgggggtcgcaggaatctgactcaactgccacactg gctggcagggatctttgaataggtatcttgagcttgggtctggctctt tccttgtgactgacgaccagggccagctgttctagagcgggaattaga ggctagagcggctgaaatggttgtttgggtgatgacactggggtccttcc atctctggggccactctcttctgtcttccatgggaagtgccactggg atccctctgccctgtcctcctgaatacaagctgactgacattgactgtg tctgtggaaaaatgggagctcttgttgggagagcatagtaaatctcag agaacttgaagccaaaaggatttaaaaccgctgctctaaagaaaagaaa actggaggctggcgagtggtcagcctataatcccagaggctgagg caggggatcacctgaggtcaggagttcaagatcagcctgaccaacatg gagaaaccctactaaaaatacaagttagccaggcatagtggtgcatgc ctgtaatcccagctgctcaggagcctggcaacaagcaaaactccagc tcaaaaaaaaaaagaaagaaaagaaagctggagctggtggttaggcca tcacccttcccttggctggaactactggacagacccttttgagatgtgc ctgtggtgctgtggagatgtgtgtagtggcttagctcttgggtgagct tgt tggagggcttcttagctcttgggtgagatgtatttctatgtgtttgta tcagctgaatgtgtgtggaataaaaccttgggttgcaggctctttt</p>		

<p>ttgtgggaagtaagtaggggaaaaggtctttgagggttcctaggctcct ttgtacaacagggaaaatgcctcaaagccttgcttcccagcaacctggg ctggttcccagtgctgctgctgccccttctggttcttatctcaaggc agagcttctgaatttcaggccttcattccagagccctcttggccagg ccttcccttgctggaggaaggtacacaggggaagctgatgctgactt ggggatctccttggcctgttccaccaagtgaagaggaaggtactactct tgtacctcctggtcagccaggtgcattaacagacctccctacagctgta ggaactactgtcccagagctgaggcaaggggatttctcaggctatttg agaacaagtgcctttagtagtagtttaaagtagtaactgctactgtatt agtggggtggaattcagaagaaaattgaagaccagatcatgggtggtct gcatgtgaatgaacaggaatgagccggacagcctggctgtcattgcttt cttcctccccatttggacccttctctgccccttacatctttgtttctcca tctaccaccatccaccagctctatttataacttagcaagaggacaagta aagggccctcttggcttgattttgcttcttcttcttctgtggaggata ctaagtggactttgcccctatcctatttggaaatccctaacagaattga gtttctattaaggatccaaaaagaaaaacaaatgctaataagccat cagtcgaaggtcacatgccaataaacaataaaatcttccagaagaaatga aatccaactagacaaaataagtagagcttatgaaatggttcagtaaaga tgagtttgtgtttttgttttgttttgttttgttttttaagacgga gtctcgctctgtcaccaggtgagtgagtgagtgatgatcttggctca ctgtaacctccgctcccgggttcaagccattctcctgcctcagctcc tgagtagctgggattacgggtgctgcccaccatgcctggctaattttg tgttttagtagagacagggttccaccatgttggtcgggctggtctcaa actcctgacctcttgatccgctgcttggcctcccaaagtgatgggat</p>		
<p>tacagatgtgagccaccgtgctagccaaggatgagatttttaaagtat gtttcagttctgtgtcatggttggagacagagtaggaaggatagtaa aaggatcaggggaagcagaggtgattcatggctctgtgaattgaggtg aatggctccttattgtctagccacttgtgaagaatatgagtcagtat tgccagccttggaaattacttctctagcttacaatggacctttgaact ggaaaaacacctgtctgcattcactttaaagtcaaaaactaattttta taataaatgtttattttcacattgagttgtttaaatcctgaagtctt accttaagagaattgggactcctagagtgattggacattcaaaaattc ctgatagtcttgttaattaagagattaggatatctttccattacctga taattacgttttaatttagctttttcattggcctgtgttaaatgcaa ataaccaccaatggacatttctatgttaaagtgacatttaggggata aaaaatgagagcagttccatggattttggtgtttcccctgagacatgaa ctgacataatctgggataaaatgattgagtgtaaggatggtttgtt gttcctgtcgttttttattttcttcaaagtatacaacatggtttgata tgcacatacatattgtgtaatgattgccatggcaattaacacatcacca tttttgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgagggagcttctgctccgttg ccaggctggagtgcaatggtacaaccttggctcactgcaacctccacct cctgggttcaagcaattctctgctcagcctcctaagtagctgggact ataggcgtgtgccaccatgccagctaattttgtatttttagtagaga cggggttccacctggtggccaggatgatctcgatcccttgacctcatg atccgcccacctcggcctcccaaagtgtgggattacagcgtgagtc ctgacccggccacatcacctcccatgttctatcttacgtattcagaac ttgttcatcttgaactgaaagcgtgtaccctttgaccaacactgtttt tctctgtctaacaggatctacagatcaaggacaggggaggggatagtg</p>		

	<p>aggaaaacggagttagtctgttttctaataatgaggggacagtagtgttctt ggggcctgaggacagcttaataaagtagacaaatgaagaaaaacaaca tttgcatataaaaaatccaattcttta (SEQ ID NO: 658)</p>		
Fyn	<p>agagcatcagcaagtagcagcgagcagccgctggtggcgggcgcg cgtcgttgagttgcccactctgtcaggagcggagccggcgaggagggg gctgcccggggcgaggagggggtcgcccgagccgaagccttcgag acccgccccccccggcgagagtagaggcgaggttgttgcgag cggcgcgtcctctcccggccggcgccgcttctcccagcgaccg aggaccgccccggcgacacaaagccgccccggcgccgaccgccccg cggccgccccggcgccaggagggattcgccgccccggcgccgggacac ccccgccccccccctcgtgctctcggaaggccccagcctcccggc ccgccccgggacccccggagccctcgccgccccgggagggggggg gagaggaccatgtgagtggtccggagcctcagcgcccgagtttt ttgaagaagcaggatgctgatctaaactggaaaaagaccagctctgcc tctgtttagaagacatgtggtatataaagtttgtgatcgttggcg acattttggaatttagataatgggctgtgtgcaatgtaaggataaagaa gcaacaaaactgacggagagagggagcggcagcctgaaccagagctctg ggtaccgctatggcacagacccccaccctcagcactaccagcttcgg tgtgacctccatccccactacaacaacttcacgcagccccgggccc ggactcaccgtctttggaggtgtgaactcttcgtctcatacggggacct tgcgtagcagagggaggaacaggagtgacactctttgtggcctttatga ctatgaagcacggacagaagatgacctgagttttcacaaggagaaaa tttcaaatattgaacagctcggaaggagattggtgggaagccccctcct tgacaactggagagacaggttacattcccagcaattatgtggctccagt</p>	NM_002037	NM_001122892
	<p>tgactctatccaggcagaagagtggtactttgaaaacttgcccga gatgctgagcagcagctattgtcctttgaaacccaagaggtaccttc ttatccgagagtgaaaccaccaaggtgcctattcactttctatccg tgattgggatgatatgaaaggagaccatgtcaaactataaaaattcgc aaacttgacaatggtgatactacattaccacccggcccagtttgaa cacttcagcagctttgacaactactcagagagagctgcaggtctctg ctgccgctagttagttccctgtcacaagggatgccaaggcttaccgat ctgtctgtcaaaaccaaagatgtctgggaaatccctcgagaatccctgc agttgatcaagagactgggaaatgggcagtttggggaagtatggatggg tacctggaatggaacacaaaagttagccataaagactcttaaacaggc acaatgtccccgaatcattccttgaggaaagcagatcatgaagaagc tgaagcacgacaagctggtccagctctatgcagtggtgctgaggagcc catctacatcgtcaccgagtatatgaacaaaggaagtttactggatttc ttaaagatggagaaggaagagctctgaaattaccaaatcttgggaca tggcagcacaggtggtgaggaatggcttacatcgagcagcgaatga tatccatagagatctgcgatcagcaaacattctagtggggaatggactc atatcaagattgctgacttcgattggccgattgatagaagacaatg agtacacagcaagacaaggtgcaaagtccccatcaagtgagcggcccc cgaggcagccctgtacgggaggttcacaatcaagtctgacgtgtggtct tttggaaatcttactcacagagctggtcaccaaaggaagagtgccatacc caggcatgaacaaccggaggtgctggagcaggtggagcaggtacag gatgccctgccccagagactgccccatctctctgatgagctcatgatc cactgctgaaaaagaccctgaagaacgccccacttttgagtacttgc agagcttctggaagactactttaccgacagagccccagtagccaacc</p>		

	<p>tggtgaaaacctgtaaggcccggtctgcgagagaggccttgcccag aggtgccccaccctcccattagctttcaattccgtagccagctgct cccagcagcggaaaccgccagatcagattgcatgtgactctgaagct gacgaacttccatggccctcattaatgacacttgccccaaatccgaac ctctctgtgaaagcattcgagacagaacctgttatttctcagactttg gaaaatgcattgtatcgatgttatgtaaaaggccaaacctctgttcagt gtaaatagttactccagtgccaacaatcctagtgtttccttttttaa aatgcaaatcctatgtgattttaactctgtcttcacctgattcaactaa aaaaaaaaaagattattttccaaaaggcctctttgtctaaaacaat aaaatttttttcatgttttaaaaaaaccaatcaggacaggtgtttgt tttgtttctttttataaataatgaatataataatataatgtccct gtacataacaatgtgggtgctaatgtggagactgtggcggcctgagc caccaagctcgggaccagaggaggattttactgcaagtcaagatca aagcaccggtgttattctgaaaacaccagtgccctcattttggctttt gcaagcatgaatttttctatttgattgcactttcctgggtcatgact gtacctgtaggtggtttactttgactctttcaggaaccacccccca agctgaatttacaagttctgttagcactatttgcttcaacttactgca tttgttctcaaaacttaaaaataagcaagcaaatggctgatactacaa gagaactggaagatggataccacacaaactctgtataaaaatgaa tgctgaaatgtttcagacatttttaatttaataaacctgaaccacatt taagtgatctaaaaccatagcattgtagtcagggcaaccgcctaaact ttctcatgcaactaaaatctctgggggaaatgaggtgggggtgtaca tttccattgtaaaataaggttttaaatgtcctgtactgctaacgaat gactttctatatgtccaggagtctccagtggaataactatgcactact</p>		
	<p>ttacatttcatgggatgcacaaaaacaaaaagattacatttttagt tgctgtttgtaccaaccttaattacatatgtttaacaacaacaatca aaaatcctatttctattgagtttttaatactgactagcaactctgaagt cttaattcctttttgttatgatttatttgtgagttacatttttaaat tgtttaactttcttaatttagtaattaaaagagagcattttacatttg aa (SEQ ID NO: 659)</p>		
Ypel2	<p>gccgcggcggtggcgagactgtgctttaagagcgtgccgggagcccg agccccagccggcgcgcttcgcccgtcgcacccccagcggagccaag cccacgctggcggacagggccgctgtcgcgggctgctgagaacta gccctagacctctgctgaggggtcttctgccaagacatcaccagtg gtggagcctgccacaccaccgctgccaaccacggcctttacctgtg tcttccgggttttccgctgcgacctcctgtgggagtgctcgtgggc tgccccagagttcaccacactcagcagcaccatggtgaagatgaca agatcgaagactttcaggcatactgcccctcctgccaccggacctaca gctgcattcactgcagagctcacttgccaatcatgatgaactaatttc caagtcattccaaggaagtcaaggacgagcatactctttaactcagta gttaatgtgggtgtggcctgcagaagagcaggtgttgctaacaggac tgcattgagtcgagacatttactgtgaaaactgaaaaccactctggg ctggaaatacgaacatgcttttgaagcagccagaaatataaagaaggc aaatcacatcattgaactagcacacatgatcaaggacaatggctgggact gattggacagcatctaccaaccagtgccacgtgaacgccattcaac cgaacattcttccaagcgtgagagtgactgacacttggttccatcc atttagggccttgccatccggggcatcctcccacctgacgccatctt tctggtgaccggccttaaatcgctgtctctctgtctctttgtttgta</p>	NM_001005404	NM_001005341

<p>tctgtttgtgagttgatcctggcttctctctctgttctagttttggctg aaaacaaaacaacaaaaggaacagatccttgaccgcatggcggcagccc accttggttaagggccccagggcccatgagagctgctgatggcctct tgtcaggagagcagtgccacggggcgtgaggaagaggaaaggggaaa ctctaagggctcctggcggggaaaggggtggaaggtggaggttagaac aaaattgcgcgctcctggagacctgataacttaggcttgaaataattg acttgtctaaaaggacaaagagaaaaaaaaatacctcatgactgcatt ctctctgactagaagcttctgttctctgacaccaaatgtgccaggttagc aaatgagcacaagatgtggccctgattctagttggtgggcaagggcct ggttctcctgggctgagtgaggagtgctctggcagcagcagtgacct gggcagtgccaggtgggtgctgactctgatgcctcactcagctctct gggcaatcatcatctttgctctagccaccgtagataaggtgtgaaggg actgctgtttgcaatgggcttaccatccaaatatcccaaaggctttgac cagcaaccaagtaaaatcagtaattgaggagagcagggcacaaggggc tgcagtttgggagctcctgaagaaatggctcagatattgagtcagagaa ataaaaagtaggacagttagcaattctaactgcccttctctgacc ctcataagaggagtggtgaggaggggactgggtagggtcatccca ggaggaggggtttacattggaaccagttcaggttcggtgcatcttct ctctgggttttacagtgcttccgtgggatcgtcaatttctgttcttag agtttcgggtgttttctccagtctgttactgtagactgtagaagca cgggccccaggctctgagcttagtaataacctggctggttagattcctca tgcccctaattgtcccacttaggcctgaatgtcttgatggagagaaat ctctgtcagtggtccagcagcagggaggagttctgccaaattccg atatcaccccttccccatccaagcatccttcgattagggaggtggaga</p>		
<p>gcacatccctgtaaggcccataagagaaagaggagttgttacatttaa tcaacactgtgaagtctgttctacagcaattcagccattacacagtata tgactgaaactcatttaactgggttaatttcatttcttagactgaatat attattgttaagatacgtgtgctgttaggtaattctcagcatctctc caagtaggcccagcttctcggaaaattcacccataaagctccacaaaag aatgagttcatggggagattctgtaaagtgatgaactgagatgaaagca gccaacagcccaggagcttttcagaatagcgtctgcagcagaaccagtt tccattcagagcgcgtccttgggtgaaatgctttttgtgtgtctccac gcgctgatggtggaatgggagcccaagcgtgtgggttagaaatcaa cttttgttcccaaggcttcttgtccagatcttccagtgttctcatag ccctgggagatcaagttgttctcccacttactgcaaggtagactgaa gttcagaagaaatactgaatttctgctcccagaagaatagtttctctgg ctacagggccaagtctcaatgaaatcgtttttaactttcacattcc taagctggcttcccggcacagaaagccatggatttcccctctctccctc cccctcctcaaggaatagtcttcttattggattttcattggactctt tctcagcagattgtcctggctgtttattgatagcttcccataagaaa atggggttaaacatgggtaggtatttgtcttcaactacaaatgga atgtggtgacataaaactagacatggggtgccctcaagtttccaagggga ccaatgtgccactgttcttcttgggatgaggcctttagctgttggat ggatcagagcaggctccagtcagaccctggtctgaatgttttttttt cggtgactatccagtgagcctcagtggtgcaagggccataactgtct gtgagagagctgagtagagtggtttttccataactacaggggaaa aaaagtcattaggttcccttctgtcagtgaaaccaaagtgcttct tacaacgttcgctctgttcatgggtgtctatctaacttagcagcat</p>		

	<p>tggagagggccacagctgagctatggagatgctaattaactcatggcct cagtcagttcattctttaatttcctcaccacaaatattgacttagagcat aaccaaacacctcattcattcaccacaggtgggttgggtaattggagt ttgttggtgaagtttggggcggggttgggagtagagacagggtaag gggacgtgagaaagaaaaggcatgaagttctatacctcagccagcagc tgcttcgtttggaaactgaagtcagccagcagactctctagctccatc tcccctgtgccaccctaggtcataatgacctggccaccttggagtagac ccagaccctcgggacccgggacattagtctcaggctgctgtaggattg atgtgacatgaaccaaacacagccaaactcgataccacaagctgtcag ctgaacctgactgagtgtctctctgagttcacgagataggctagagt gcatttttactggtgatcagtggtgcaagagatgacctttataa agagattttcaagtgatataataaaagaaacagttgcttgtaaaata tacttttgtaaaataatatttaatttttaataataatattggtgctgt ttctcagatcccctgagagcacttttttctcttttaattctatg gttctcttgcatctctgaagtataatgaaggaacagtgatcacc aatacatgttttcagtttttttttttaaggtctctatcactttaat ctggatcaaggcttgaagcaatgcctctctgcatttttcccagtg aacagactctgcagtacattaatcaggttgagaattgaaatatttctt gcatcagattggctagaaaagaaaataaaaccaaagtaatttag tagtaacaacttacagtgattctctctgttgaagaattccaacaat cagaatcacgttttttagttgtgctgtgctgcgcacacgtgtgtaaaa cactttcagattgtgcctcctgtttctcagtggtgggacactttaact agtttacacctcgggcgcataaagttttctctctctctctctggtg ttctgtttctgagtgaccacagcagaaccacagagatttggttt</p>		
	<p>agtatggagctgttgcgggttgcctcttttctgcttggctgctca gtttttacagactgtaaggagatgtgttgggtggaagatggagcaga gtcaaatctgtgcttctaactgagatgagagtgattatcactcagatcg cagggctccagctgtttagaagccacatcagttaaacattaactggt ttggattaaaagaacattaatataatacacatcttagtggtaaa cagcttttttttttaaggtcagattgcctcaggtttagaagaggctg agaaatcaaatcttgaacacaatcaactacatatttaaggaatctg cctcaaatgagaaaaatagctagtattctagatagaggaagagatatt tacttttttaaaaattaaaatagttatgaaatctggcagaaaaggtaaa gcctagaagaaactatgaaagctattctcatgttaccacaaatctatctg cgcatatgttttgtataacattcgggtgacagtgaggagctggtccct ttcccaacctgcagagactatcttccaatacagaatctgtctatttatg ctgtgtttacaactgtatttgggttgggtttttgttttctttg gtggcattttcaggtcactttgcttctatacaaaaggtaattgtttc aaataattgtcttcacctttctgtatttgtacatagtgattcagta ttagagaaaagtgattgtttctgtcatatttccaatctgtgtggtgc tcatttgagaaaataaaagttttcaaatattaactcttaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 660)</p>		
<p>Pkd1</p>	<p>ccctcccctcccgatcctcatccccttgcctccccagcccagggact ttccggaaagtttttatttccgtctgggctctcggagaaagaagctc ctggtcagcggctgcaaaacttctctgctgccgcgcccagccccg ccctccgctgcccggccctgcgccccgcgagcagtgagcgcctccg gtcctgcggccgcccagtcctgctgctgcccgtggcgggcagctgcg cagcggccgcccactggtcccagggtccgggccccggccgcgctt</p>	<p>NM_002742</p>	<p>NM_008858</p>

	<p>cttggctcctgtcgcgccccggtcggggcatctcgttccatctgcag atcggcctgagccgtgagccgggtgctgctgctgcaggactcgtccgggg actacagcctggcgcacgtccgcgagatggcttgctccattgtcgacca gaagtccctgaatgtggtttctacggaatgtatgataagatcctgctt ttcgcgatgacctacctctgaaaacatccttcagctggtgaaagcgg ccagtgatataccaggaaggcgatcttattgaagtgtcttgcagcttc cgccacctttgaagactttcagattcgtccccacgctctctttgttcat tcatacagagctccagctttctgtgatcactgtggagaaatgctgtggg ggctggtacgtcaaggtcttaaatgtgaaggggtggtctgaattacca taagagatgtgcatttaaaatacccaacaattgcagcgggtgagggcgg agaaggctctcaaacgtttccctcactggggtcagcaccatccgcacat catctgctgaactctctacaagtgccctgatgagcccccttctgcaaaa atcacatcagagctgtttattggcgcagagaagaggtcaaattctcaa tcatacattggacgaccaattcaccttgacaagattttgatgtctaaag ttaaagtgcgcacacatttgcataccactcctacaccggccacagt gtgccagtactgcaagaagcttctgaaggggcttttcaggcagggttg cagtgcaaaagattgcagattcaactgccataaacgttgtgcaccgaaag taccaaaactgccttggcgaagtgaccattaatggagatttgccttag ccctgggacagagtctgatgtggtcatggaagaaggagtgatgacaat gatagtgaaggaacagtggtctatggatgatggaagaagcaatgg tccaagatgcagagatggcaatggcagagtgccagaacgacagtgccga gatgcaagatccagaccagaccagaggacgccaacagaaccatcagt ccatcaacaagcaacaatatcccactcatgagggtagtgcagctgttca aacacacgaagaggaaaagcagcacagctcatgaaagaaggatggatgg</p>		
	<p>ccactacaccagcaaggacacgctgcggaaacggcactattggagattg gatagcaaatgtattaccctcttcagaatgacacaggaagcaggtact acaaggaaattcctttatctgaaattttgtctctggaaccagtaaaaac ttcagctttaattcctaattggggccaatcctcattgtttcgaaatcact acggcaaatgtagtgtattatgtgggagaaaatgtggtcaaactcctcca gcccatcaccaaaataacagtggttctcaccagtggttgggtgcagatgt ggccagagatgtggagatagccatccagcatgccttatgcccgctatt ccaagggctcctccgtgggtacaggaaccaacttgcacagagatact ctgtgagtatttcagatcaaatgcccagatccaagaaaatgtggacat cagcacagtatatcagatttttcctgatgaagtactgggttctggacag tttggaaattgtttatggagaaaacatcgtaaaacaggaagagatgtag ctatataaatcattgacaaattacgatttccaacaaaacagaaagcca gcttcgtaatgaggttgcaattctacagaaccttcatcaccctgggtt gtaaatgtgagtgatggttgagacgcctgaaagagtggtttgttga tgaaaaactccatggagacatgctggaaatgatcttgcagtgaaaa gggcaggttgccagagcacataacgaagtttttaattactcagatactc gtggctttgcggcaccttcattttaaaaatcgttcaactgtgacctca aaccagaaaatgtgttctagcctcagctgatcctttcctcaggtgaa actttgtgattttggttttgcgggatcattggagagaagtctttccgg aggctcagtggtgggtaccccccttacctggctcctgaggtcctaagga acaagggctacaatcgctctctagacatggtctgttggggtcatcat ctatgtaagcctaagcggcacattcccatttaagaagatgaagacata cacgacaaaattcagaatgcagctttcatgtatccacaaaatccctgga aggaaatctctcatgaagccattgatcttatacaacaatttgcgcaagt</p>		

	<p>aaaaatgagaagcgctacagtgtggataagaccttgagccacccttg ctacaggactatcagacctggttagatggtcgagagctggaatgcaaaa tcggggagcgctacatcacccatgaaagtgatgacctgaggtgggagaa gtatgagcgcagcaggggctgcagtacccacacacctgatcaatcca agtgtagccacagtgacactcctgagactgaagaacagaaatgaaag ccctcggtagcgtgtcagcatcctctgagttccatctctataatctg tcaaaacactgtggaactaataaaatcacatcggtcaggtttaacattg ccttgagaactgccattatctgtcagatgagaacaagctgttaa actgttagcactgttgatgtatctgagttgccaagcaaatcaacagaa gcatttgtatctgtgtgaccaactgtgtgtattaacaaaagtccct gaaacacgaaactgttattgtgaatgatcatgttataatgcat taaacctgtctccactgtgcctttgcaaatcagtggtttcttactgga gcttcatcttggtaagagacagaaatgtatctgtgaagtgtctgtttg gtgtgtcccattgggtgtgtcattgtaaacaaactctgaaagtcgat tatttccagtggtctatgaacaaactccaaacccatgtgggaaaaaat gaatgaggagggtagggaataaaatcctaagacacaatgcataacaa gttttaagtatagtttgaaatcctttgcctgcctgggtgcctcagta tatttaaaactcaagacaatgcacctagctgtgcaagacctagtgtctt aagcctaaatgccttagaaatgtaaaactgccatataacagatacatt tcctctttcttataaactctgttactatggaaaatcagctgtctca gcaacctttcacctttgtgtatcttcaataaaaaatattcttgtc aaaa (SEQ ID NO: 661)</p>		
Ptpn2	<p>gctcggggcgccgagctgcgcgctgacgtccgacgctccaggtacttc ccacggccgacagggcttggcgtggggcgggcgcgcgccagcgc</p>	NM_002828	NM_008977
	<p>gcatacggccgagcgcagcgtctccccggatcgtgcggggcctgagc ctctccgcccggcgaggctctgctcgcgcagctcgcctcccgagccat gcccaccaccatcgagcgggagttcgaagagttggatactcagcgtcgc tggcagccgctgtacttggaaattcgaaatgagtcctcactatcctc atagagtggccaagttccagaaaacagaaatcgaaaacagatacagaga tgaagcccatatgatcacagtcgtgttaaactgcaaaatgctgagaat gattatattaatgccagtttagttgacatagaagaggcacaaggagtt acatcttaacacagggccacttccctaacacatgctgccattctggct tatggtttggcagcagaagaccaaagcagttgtcatgctgaaccgatt gtggagaagaatcggttaaatgtgcacagtactggccaacagatgacc aagagatgctgtttaaagaacaggattcagtgatgaagctcttgcaga agatgtgaagtcgtattatacagctacatctactacaattagaaaatc aatagtggtgaaaccagaacaatatctcactttcattatactacctggc cagatcttggagtcctgaatcaccagcttcatttctcaatttcttgtt taaagtgagagaatctggctcctgaaccctgacctgggcctgcggtg atccactgtagtgcagcattggggcctctggcaccttctctctggtg acacttctctgttttggatggaaaaaggagatgatattaacataaaaca agtgtactgaacatgagaaaataccgaatgggtcttattcagaccca gatcaactgagattctcatacatggctataatagaaggagcaaaatgta taaaggagattctagtatacagaaacgatggaagaacttcttaagga agacttatctcctgcctttgatcattcaccacaaaataatgactgaa aaatacaatgggaacagaataggtctagaagaagaaaactgacaggtg accgatgtacaggacttctctaaaatgcaagatacaatggaggagaa cagtgagagtgctctacggaacgtattcagagaggacagaaggccacc</p>		

	<p>acagctcagaaggtgcagcagatgaaacagaggctaataatgagaatgaac gaaaagaaaaagtggttatattggcaacctattctcactaagatggg gtttatgtcagtcatttttggttgccgcttttggctggcactgttt tttcagcaaaatgccctataaacaattaattttgccagcaagcttctg cactagtaactgacagtgctacattaatcataggggtttgtctgcagca aacgcctcataatcccaaaaacgggtgcagtagaatagacatcaaccagat aagtgatatttacagtcacaagcccaacatctcaggactcttgactgca ggttcctctgaaccccaactgtaaatggctgtctaaaataaagacatt catgtttgttaaaaactggtaaatTTTgcaactgtattcatacatgtca aacacagatatttcacctgaccaacattgagatattcctttatcacaggat ttgttttggaggctatctggattttaacctgcacttgatataagcaat aaatattgtgggtttatctacgttattggaagaaaatgacatttaaat aatgtgtgtaatgtataatgtactattgacatgggcatcaactttta ttcttaagcatttcagggttaatatattttataagtatctatttaact ttttagttaaactgtacttttaagagctcaattgaaaaatctgttac taaaaaataaattgtatgtcattgaaattgtactggatcattttcca ttttctaaagagaagtttgatagcagttagaagtgggaataagca atcttactatataattgcatttcttttatgttttacagtttccccatt ttaaaaagaaaagcaacaagaacaaaagtttttctaaaaatact ttgaaggaaaattctcttaactgggatagtcaggtaaacagttggtcaa gactttgtaagaaattggtttctgtaaatcccattattgatagttta ttttcatgaaaattcaatgtagttgggttagattatgatattaggaag caaaagtaagaagcagcattttatgattcataatttcagtttactagac tgaagtttgaagtaaacacttttcagtttcttttacttcaataaata</p>		
	<p>gtatgattatgcaaaccttacattgtcattttaacttaatgaatatt ttttaagcaaacgtttaatgaatttaactgctcatttgaatgtagc tttctcagatttcaacattccattcagtgtttaattgtcttacttaa acttgaattgttgttacaatttaattgctaggaggcatggatagcat acattatattggatagcataccttatttcagtggttttcaactatgct cattggatgtccagggtgggtcaagaggttactttcaaccacagcatctc tgcttgcctcttttatatgccacataagatttctgcataaggcttaagt atTTTaaagggggcagttatcatttaaaacagtttggctgggcccggg ggctcatgctgtaatcccagcactttgggaggtgaggtgggcagatc acctgaggtcaggagttcaagaccagcctggccaactggtgaaacacc atcttactaaaaatgcaaaaattagctggcatggtggaggccacctg taactcagctactcaggaggctgaggtaggagaattgcttgaaccag gagatggaggttgagtgagctgagatcacgtcactgcactccagccag ggcgacagagcgagactccatctcaaaagaaacaaacaaaaaacagt ttggccgggtgtggtggctcacgcttgaatcccagcacttcggaagg ccaagcggggcgatcacgaggtcaagagatggagactgtcctggccea catggtgaaatcccttcttactaaaaatacaaaaattatctggcgctg gtggtgatgctgtagtcccagctccttgggaggctaaggcaggagaa tcacttgaacccggaggcagaggttgagtgagccgagattgcaccac tgactccagcctggcaacagagcaagacttctgctc (SEQ ID NO: 662)</p>		
Grk6	<p>cggtggtgcggcgccggggaggccggggagccgcgcgcggtcac tgcgagccgagccgagccgcccagccgcccgatcgccatccggcct cggcactcgcgcgatcccggccgcgcgccggccggcgccaggc</p>	NM_001004106	NM_001038018

	<p>gggccacagcccatggagctcgagaacatcgtagcgaacacggtgcta ctcaaggcccgggaaggtggcggtggaatcgcaaaggcaaaagcaaga aatggcggcagatgctccagttccctcacatcagccagtgcaagagct gcggtcagcctcgagcgtgactatcacagcctgtgcgagcggcagccc attgggcgcctgctgttccgagagttctgtgccacgagcggagctga gccgctgcctgccttccctggatggggggccgagatgaagtacccc ggatgacaagcgaagcatgtggcggcagctaacgcagaattttctg agccacacgggtcctgacctcatccctgaggtccccggcagctggtga cgaactgcacccagcggctggagcaggtccctgcaaaagacctttcca ggaactcaccggctgacccacagtagctgagcgtggccccttttgc gactacctcgacagcatctacttcaaccgtttcctgagtggaagtggc tgaaaggcagccagtgaccaaaaacaccttcaggcaataccaggtcct gggcaaaggtggctttggggaggtgtgcgctgccaggtgcgggccaca ggtaagatgtatgcctgcaagaagctagagaaaaagcggatcaagaagc ggaaggggagggccatggcgtgaacgagaagcagatcctggagaaagt gaacagtaggtttgtagtgagcttggcctacgcctatgagaccaagac gcgctgtgcctggtgctgacactgatgaacggggggcagctcaagtcc acatctaccacatgggccaggtggttccccgaagcgcgggcccctt ctacgcgcccagatctgctgtggcctggaggacctgcacgggagcgc atcgtgtacaggacctgaagcccgagaacatcttctggatgaccacg gccacatcccacatctctgacctgggactagctgtgcatgtgccgaggg ccagaccatcaaaaggcgtgtggcaccgtgggttacatggctccggag gtggtgaagaatgaacggtacacgttcagccctgactggtggcgctcg gctgcctcctgtacgagatgatcgagccagtcgccttccagcagag</p>		
	<p>gaagaagaagatcaagcgggagggtggagcggctggtgaaggaggtc cccgaggagtattccgagcgtttccccgcaggcccctcactttgct cacagctcctctgcaaggacctgcccgaacgcctggggtgctgtgggg cagtgcccgcgaggtgaaggagcaccctctttaagaagctgacttc aagcggctgggagctggcatgctggagccgccttcaagcctgacccc aggccatttactgcaaggatgttctggacattgaacagttctctacggt caaggcgtggagctggagcctaccgaccagacttctaccagaagttt gccacaggcagtggtgccatcccctggcagaacgagatggtggagaccg agtgttccaagagctgaatgtctttggcgtggatggctcagttcccc agacctggactggaaggccagccacctgcacctcctaaaaaggactg ctgcagagactctcagtcgccaagattgctgtgaaactgcagcgaca gaggaagagctcccaccgcctctagccccagcccagggcccca ccagcagttggcgtagcagctactccgagcgcctttacagttttgca cagtgatcttcccattgtccactcaagctggtggcctggggaacacaga cggagctgtcccagtgctcctccgtccctcagccccggcctggctgag tttggcagggcctgggccatccctgggacaaaggtgctccctcagct cttctcgtggagctcgggctttctgtatttatgtattgtacgaatg tatatagcgaccagagcattottaattcccgcgcagacctggcgcct cgccttggctcctggggcagccagccctggctgggagagcgggagctg gcagaggagccactgcaaaactcaaggctcctctggcccagctggatg gctgaggggtgtcacaccctgagcctcagcactgtgctggccacccc ggcctctgagtaagactcgtgcctccccctgctgcctgggctcaggt gctaccctctggggccaaagctgtcccttctcagtgctgtgcagcgt gggtctgggctctgtatgccctaggcctgtgccaaagtggccagaga</p>		

	<p>ttgggctgcctgtgataccatcagcccactgccccggccgcccagat aggtctgcctctgccttccagctcccacagcctgggtccctgatactggg ctctgtcctgcagacacctcttcagaaacgccaagcccagcccctag gaggggtggggcatccctggtaaccctcaaaccattccggactccct cataacaatagacacatgtgccagcaataatccgccccctcctgtgtg cgctgtgggggtgcgtgcgcgcgtgtgtacctgtgtgggtgaagggg atagggcgaggctgtgctgtgccccaggtcccagcctggccctccc agactgtgatggccatcctgggtcccaggttagggtagcatgggattac agggcctgtttttccatatttaaagccaatttttattactcgttttg tccaacgtaa (SEQ ID NO: 663)</p>		
Cdkn2a	<p>cgaggctgcttccggctgggtgccccgggggagaccacacctggggg acttcaggggtgccacattcgtaagtgtctcggagttaatagcacctcc tccgagcactcgtcaccggcgtcccctgctggaaagataccggggtc cctccagagatttgagggacagggctcggagggggtcttccgccagca ccggaggaagaaagaggggggtgctggtcaccagaggggtgggccc accgctgctcggcggctgcccggagggggagagcagcagcggggg gccccggagcagcatggagccggcggggagcagcatggagcctcgg ctgactggctggccacggcggcggccccgggtcgggtagaggaggtg ggcgtgctggagggggggcgtgccccacgaccgaatagttacgggt cggagccgatccaggtcatgatgatggcagcggcagtgccggagc tgctgctgctccacggcgggagcccaactgcccggaccgccactct caccgaccctgcacgacgtgccccggagggcttctggacacgctg gtggtgctgcaccggcggggcggcgtggacgtgcgcgatgctggg gcccgtgcccgtggacctggctgaggagctggccatcgcgatgtcgc</p>	NM_000077	NM_001040654
	<p>acggtacctgcgcggctcggggggcaccagagcagtaaccatgcc cgcatagatgcccggaaggtccctcagacatccccgattgaaagaacc agagaggctctgagaaacctcgggaaacttagatcatcagtcaccgaag gtcctacagggccacaactgcccccccaacccaccccgctttcgtg gttttcatttagaaaaatagagcttttaaaaatgtcctgcttttaacgt agatataatgccttccccactaccgtaaatgtccatttatatacatttt tatataattctataaaaaatgtaaaaaagaaaaacaccgcttctgcctt tactgtgttgagttttctggagtgcactcagccctaagcgcaca ttcatgtggcattttctgcgacctcgcagcctccggaagctgtgcac ttcatgacaagcattttgtgaactaggaagctcaggggggttactggc ttctcttgagtcacactgtagcaaatggcagaaccaaagctcaataa aaataaataattttcattcattcactcaaaaaaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 664)</p>		
Sbf1	<p>ggcgggccggctggctgggaagatggcggcgggaacctggccgcgc cgccgcgcgcgcgcgcgcgcggagcgaaccaggggtgtccgggtg cgggtccagggccggggcgggcatgagcgcgcctcctcaggtccccc agcccgaggcccgcgcgcctcggcggcccccgctcctcgcga tggcgcggctcgcgactactcgtgctggtggcgttcggggccgacc gcccgggagtgaggaaagccagggccagattctgcagcgttcccagag aaggactgggagacaaccattccccagggcatcagagctgttttgc agcccagcgggtggcagctgtgtcccagaggaatccaccgaccttct tgttgcgtcctcaccgacatcaactccgagcgcactactgcgcctgc ttgaccttctgggagccagcggagccttcacaggaaacgacgcgcgtg aggatgccacagagggaggaagggggatgagggagccagaccca</p>	NM_002972	NM_001170561

<p>cctgtctcccacagcactgccccatctgcccagctgtttgcaccgaag acgctggactgtgtcgcgactcgaccacacggaggttccaggaaca gccttggcctcatctatgccatccacgtggaggcctgaatgtgtgcct ggagaacgtgattgggaacctgctgacgtgcaactgtgccctggctggg ggctcgagaggacgatctctttgggggtggtgaccggcaggtcatcc agactccactggccgactcgctgcccgtcagccgctgcagcgtggccct gctcttccgccagctaggcatcaccaacgtgctgtctttgttctgtgcc gccctcacggagcacaaggttctcttctgtcccggagctaccagcggc tcgccgatgcctgtaggggctcctggcactgctgtttcctctcagata cagcttcacctatgtgcccacctgcccggctcagctgctggaggctctc agcacaccccacgcccttcatcattggggtaacgcggccttccagggcag agacccaggagctgctcgatgtgattgtgtgctgatctggatggaggac ggtcaccattcctgagtggtgcacattccacccttgccagagccactg cagagtcagacgcacagtgctgctgagcatggctcctggaccggagctgg agttggctgacctgccttccctccgcccacacatccacctcctccct gaagatgcaggacaaggagctgcccggcttctcctgcggctgttcgct cagctgctgcaggctaaccgctgctgctgcaactgctgcgcatccacc cggagcctgtcatccgcttccataaaggcagccttccctggccagcgtgg gctggtagaggacgatttccctgatgaagtgctggaggcattgcccctt gctggcttctgtcagagcgtgggtcccataccgccctacggacctgt tcgatgagctggtggcccacgaggtggcaaggatgcccggatgagaa ccacccccagcgtgctcctgcctcacgtccaggaactggcagagcagctc tacaagaacgagaacccgtaccagccgtggcgatgcacaaggtacaga ggcccggtagagcagccacctgcgacgggtgccccacccttcccccg</p>		
<p>gctggatgagggcaccgtgcagtgatcgtggaccaggctgcagccaag atgcagggtgcacccccagctgtgaaggccgagaggaccaccctgctc cctcaggccccccatgactgccatactggagcgggtgagtggtgca tgtcaacagcgcggcggtggaggtgtgcgcaactgcattctctac gtgtttgaggggaaaatgcttgaggccaagaagctgctcccagcgtgt fgagggccctgaagggcgagctgcccgcgctgctcgcagcagagct gcacctgcattgagcagagaacctgcccgtcctggaccaccagcagttt gactttgtcgtccgtatgatgaactgctgctgcagactgcacttctc tggacgagcattggcattggggcgtctgctgctcctggtcacagcctt ctgccggaagctgagcccgggtgacgcagtttgcatacagctgtgtg caggagcagtggtgtgggacacgccacagttctggaggccatgttct atggggatgtgcagactcacatccggccctctacctggagcccacgga ggacctggcccccccaggaggttggggaggcaccttcccaggaggac gagcgtctgcccctagacgtggcttctgagcagcggcgttgtggcaa ctctgagtcgtgagaagcagcagagctggtgcagaaggaggagcac ggtgttcagccaggccatccactatgccaaccgcatgagctacctctc ctgccccggacagcagcaagagccgctacttccggagcgtgcccggc tggcgacctggagagcgcagcaaacagcctggtcaccacagcattggc tggcagtggtggcagagctatgacacggagagcggcttcgaggatgca gagacctgagcagtagctggggctgtggtccgcttcatcaaccgctttg tggacaaggctgacggagagtggtggtcaccagcagaccctcaaggg gctgcatgtcatggtgccagacattgtccagatgcacatcgagaccctg gaggccgtgcagcgggagagccggaggtgcccaccatccagaagccca agctgctgcccgcgctgctgcccgggtgaggagtggtgctggacgg</p>		

	<p>cctgcgcgtctacctgctgccgatgggctgaggaggcgcgggggc agtgtctggggaccagcatgtctcccagctgagggcgccgtcttctca ccacgtaccgggtcatcttcacgggatgccacggacccccctggttg ggagcagtggtggtccgctccttcccggtggtgctgacctgaccaaggag aagcgcacagcgtccagacccccgtggaccagctcctgcaggacgggc tccagctgcgctcctgcacattccagctgctgaaaatggcctttgacga ggaggtgggtctgacagcggcagctcttccgtaagcagctgcataag ctgcggtaccgcccggacatcagggccacctttgcttcccttgggt ctgcccacacacctggccggccaccgagtcaccaaggacaagggtcc ttcctcagaacctgtcccgaacctggtcaagaacgccaagaagacc atcggggcggcagcatgtcactcgaagaagtacaacccccagctggg agcaccggggccagccgccccctgaggaccagaggacgagatctcagt gtcggaggagctggagcccagcagctgacccgctcctcagccctgaag cctccgaccgcatgacatgagcagcctggtgaaaggcttctgctgc ggcactaccagcgcctcggtctgggaccctgagcagcagcctgagccg ggccaagtctgagcccttccgcatcttccggtcaaccgcatgtatgcc atctcccagctaccagggctgctgatcgtgcccagagtgctccagg acaacgcccctgcagcgcgtgtcccgtgctaccgccagaaccgcttccc cgtggtctgctggcgagcggcggtccaaggcggctgctgctgctct ggaggcctgcatggcaagggtgctgctggcctcttcaaggcccagaacg caccttctccagggcagctcccagggcagctcagtagcctggagcagga gaagtacctgcaggctgtggtcagctccatgccccgctacgccgacgcg tccggagcacaacagcttagcggcttctcctcagcccacatgggcagtc acggtcccagcccagagccagggtcaccacgctgtccaacccatggc</p>		
	<p>ggcctcggcctccagacggaccgacccccaggtaagtggggcagtgct cggaccagtgagcgcagcagtggtccttggcaccgatgtgggtcccggc tagctggcagagacgcgctggccccacccaggccaacgggggcccctcc cgacccgggtctcctcgtccgcagcagcagcctctatactctggg gacaaagcccagctcaagggtgtgctgctcagacccccctgcagcagtg agctggtgccattgaggtattcgaggcacggcaggtgaaggctagctt caagaagctgctgaaagcatgtgtcccaggtgccccgctgctgagccc agcccagcctccttctgcgctcactggaggactcagagtggtgatcc agatccacaagctgctgcaggtgtctgtgctggtggtggagctcctgga ttcaggctcctccgtgctggtggcctggaggatggtgggacatcacc acccaggtggtatccttggcagctgctcctcagaccccttctaccgca cgtggagggtttcgcctgctggtggagaaggagtggtgctcctcgg ccacgcttcagccaccgtggagctcacacctggccgggagagcagc ggcttcacaccgcttctcagcttctggactgctacaccaggtcc acctgcagttcccctgaggtttgagttcagccagttctacctcaagtt cctcggctaccaccatggtcccgcggttccggaccttctgctcgac tctgactatgagcgcattgagctggggctgctgtatgaggagaagggg aacgcaggggcccaggtgcccgtgcaggtctgtgtgggagatgtggaccg gctgagcaagaggacgctgtgtccacaattacatgtatgccccgag gacgcagaggtcctgcggccctacagcaacgtgtccaacctgaagggt gggacttctacactgaggagcgtggccgagggccctccctatgactg ggaactggcccaggggccccctgaacccccagaggaagaacggctgat ggaggcgtccccagagcagggcccgcgtggtgtggcctgttacgaca gctgccccggggcccagcctgacgcctctcagcctgctggaggagct</p>		

	<p>gcagaggctggagacagagttgggccaaccgctgagcgctggaaggac acctgggaccgggtgaaggctgcacagcgctcgagggccggccagacg gccgtggcaccctagctccctccttgtgtccaccgcacccaccaccg tcgctcgctgggtgtgtacctgcaggagggcccgctgggctccacctg agcctcagcctggacagcgaccagagtagtggctcaaccacatccggct cccgtcaggctgcccgcgcagcaccagcaccctgtacagccagtcca gacagcagagagtgagaacaggtcctacgagggcactctgtacaagaag ggggccttcatgaagccttggaaaggcccgctggctcgctggacaaga ccaagcaccagctgcgctactacgaccaccgctgtggacacagagtcaa ggggtcatcgacttggcggaggtggaggtgtggcacctggcacgccc actatgggtgcccctaagactgtggacgagaaggccttctttgacgtga agacaacgcgctcgctttacaacttctgtgccaggagctgccctcggc ccagcagtggtggaccggatccagagctgcctgtcggacgacctgagcc tcccagcctgcccggctgctcgttccggctgtaaccgaccactagg ggtgggagggcccccggccatggttaacgccccggcctcgacagt attgagccccgagccccagcacttgtgtacagccccgctccccgc cccgccccgcccggccctaacttattttggcgtcacagctgagca ccgtgccgggaggtggccaaggtacagcccgaatggcctgtaaatag tccggccccgctcagcgtgtgctggccagccagcggctgcagcaggt tctagaaccagagctatataaagagagaactaacgccagctcctgtg cctgcttccccactccccggctgctcgtcctcggcctaccagagggg cccatctgccctatccaggcccactggcgggaggttggcatcttct cgtgagcctctcctggtgctgggtccaccagctcggcctgcatgtcc ctgggagtgacttctgctcggggcgatcgagcagaggcttactgg</p>		
	<p>ggacttgcttgattccctccacgctcagggtggctaggggcccggca cggctggagaggaagccccatccctaccaggggatgcagaagctgac ctccagagggcttgggggtgaaaggtgggtggtcatttgacccagaa ggctgttgacaggtccagaggacacttgaggtggacgtcagttctggct agacccgagctgaagggatggaggccggaggcgggggggggggggac agtgggctcccaggggaatgcaggttgaccacatctggctcctgccagg caacgagcagcatctggcagagtaaggggccaacgccccatgggggatgg accctctcagttcttgggaattctgccccaaaagtccttccctgggg ctccagagggccccgctcctccttcttgggtgctactgtggcccctcac tgctcttttctattcaaacctgagctccaccagggcccaggcttcacc tgctgagctgtgtgctccttgctgtgacgagcctggccaggggtgca ggagcagaagggtgggaggggtatagacgctgcaaaggccaagagaaca tctgagagtgagcagctggtgacctggccagaggggctggtgagggcag agaacctggctagaggctgggtccctcaggtggtcctcaggtgggag gcgagcagcaggtgtgggtgaggggaaggttctgatgacagctgcagag gcagggcccagtgctggcaggtggggggccaagacctcccctgggtggg acgttgaagccaaggatggccttggacctgtcagggcccagcatggtcc cgccacctccccaccacaggtggtggtgggacacctgggcgagatg tgaggggtgggctcacttgaccactgaaaccagccaggtcttccctcag gccggacagatggcgctgaccgaagtctctggcactggaaaaaccac aggtcagagtaaggggagaaggacctgcccctcctgttccacgtctg tggggggagaggacaaatgccaggcacagggtagggcggcagaacaagg cactcaatgtgtagctggggcagagactcggcctctggggagctgagcg ggttccctccaccaccaaccgtgggtggaaagacaagctcgctggggcgg</p>		

	<p>gggtgggggtctggtctccacctgcccctcccactcagccactgaggaca aggtggggcccaggcttctgggaggggagctggcacaagaaggaagtc tgggggtgatgtgtttgagcgtaggcgaagtggttcccccatcccc aaacggaaaaatgtcagatatttgcctaagctgtagagacctgatgcccgtg atgtggcctgttccgcctcccaccattacacggggataacgctgggggg tggcggggcccacaaaagaggtgctggaggagactctcccaccctggcc gggccggggctttggggccggaaggttcacagtagcgggtttgtccgaa cgtcacggcttttattgggagttgggggtttgggtgcccctgtcagggtg atcagaacattaaaaatggactcaacgtaaaaaaaaaaaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 665)</p>		
<p>Ipmk</p>	<p>gccgtcagggcccagggagcgcggggcgccgctgctgctgttcttcgg ctcggttctgtctaccgggcagcgcggggccggcgctgcccggcag aggaacaggagccgggagcgcggttccgcgcagagttgggcagaggagc gcccgccccggcggtcatggccccctcccgcgcttcagagggc accagccggggaacccccggcctcctcgcgccgagcctgagcgacc ctcggttctccggccccctcctcgcctatttttttctactct cgtgcccgttaccgcttctgctcctcgtttatggcaacagagccaccatc cccccccgggtcagagcgcggggccccccagaaatgcgacacctaccg gcatcagtagtccaccctgagggcaccgccagccggcgggcgagac tccgcttctcaacggctgctgcccctctcgcacaggtggccgggca catgtacgggaaggacaaaagtggtatactgcaacatccagatggcaca gttttgaaacagttacaaccacctcaaggggccaagagagctggaat tctataataggtttatgctgctgactgtttgatggttcttctaga gctacgaaaaatatttgcaaaatattatggcatctggtcacctcccact</p>	<p>NM_152230</p>	<p>NM_027184</p>
	<p>gcacaaacgatttatacctaaaactggaagatgtgaccataaattta ataagccctgtataatggatgtaaagatagggcaaaaaagctatgatcc ttttgcctcatctgagaagattcagcaacaggtcagcaagtaccatta atggaagagattgggttcttgggtgcttggcatgaggtttatcatgttc attccgatagctatgagacagaaaaccagcattacggaagaagctaac aaaagaaactataaaggatggagctccagattttttcataatgggtac tgcttaagaaaagatgctgttgcctgagcattcagaagattgagaaaa ttctgagtggtttgaaaaccagaagcagcttaatttttacgcaagttc attactcttgtttatgaagggtcctcagccaaccactacaaaattg aatgacagaactttggcagaaaagttttgtccaaaaggacaactgtcag acacagaagtagtagtacaataataactttcatgtgtaagtccac agctaagtaaaaaatagagcttccagtgggcaaaagcttggccaagatg tatgcccgtcacaggaataatatacaaaaagcatcacagtcagactt cattgaaagttgaaaatctggagcaagacaatgggtgaaaagcatgtc acaggaacatttaaatgaaaatgtactttcccaactgaaaagttttc taccatcttcccactggttgccaagagattgctgaagtagaagtgcgaa tgatagattttctcatgtgttccctagcaacacaaatagatgagggata tgtttatgggctaaagcatttaatttctgacttcgaagtatttttagac aattgaaatcctctgttgcagctcttttaaggggtgggccaatcataatg aagaggggcagtcataatctgcaccttaatgctatgtaaaaaattgt attatgagtcgacattttatttcttataacttttggagaatggtta actttttataatcttactcagaaaactaactatttggctcattagaaa actatgaagaataaagaaacttaggaatgttaagcagggaaatgtggtg tacatggcttaaacatctttttggctcaagcaaaaatgcaaacattat</p>		

	<p>tcagtcattaagagtttagttagctttctgtagccaattcatgaaatct ctgtccaccagccttgacaatgagccatattctaaaatattacattatt agaacacctacccaaaatctcgaaagcacagggttgatgctccttagtattg ctatgtatgaagtactaaaactggagaaaattctacttcagaaataag tactgttttaggttttatattaaaagttcagaccagcatatcaaagggg ctccttagtgaaatgatttagaattgttgattccaaaagcagggtttc tctttaatttttacatctctctctcaaaaatattatacttcatgaaaaag acaattgatgtggatgacaacaacaaagtcttgaaattaagggcacact aattgtccttactggggttaggggaagagagatattatttcaaggaac aaaaattttctttacaatctttcattcatgagaaaaattggaataaa atattattacattgtgaaagtacataaacatatacctttgtatctaaa tgcagcttcaaaaaagtaataattgaagttttatttctcctctaaata acttgaattttttctttaaaaattatgtatttatatgtcccattta gtaagtggtagtgtaaatgtatgttgtaaaaacagtttctcagaatt atagtaagcaatgaaagacaatatctaattaggttgttatcaaaaatac tgtgtgtaaatagtcgtaaatatagggttgggtgcgtatctatattca tgcttctatttactcttctcaaacagttttatattatgttgaccag tgaattgtaacttaatttcatggggacaggggcagtgctacagttcct gaaaaatagatttgtattatctttgtttcacaccaccaccttaaaa aaaaatcaactagttatttgcatttaaaacatttaaaactttgagttc tcaaatacatttgatgttaatgctgccattacttgcacttccattcact aataacatttctaggtagttatcagttttgtcatattcctggaaaaat ttggggttgtaaatcttctcctcttttctctctggagttacaaatt gaatttttaaatccgagcacctttattgtgggtggagaaaaattatcac</p>		
	<p>aatttatgtttattttaccttctcagccttctctgagggcactttgca aatacctgagtcacaacagaagtaccaactaaatgctctatgaactcta tccttagtaaatctattaaacctgaataatttaaaagatcatgttcatt ttgtaatagcaaaatttgattttaattttttatttagaattgggtgatt tatcatagggacttccaatttttcttcaacttttgaatggatattggct atagttttatgttttaacgggaatgaatttcaagtcataataatcagaa tttttagttttactttttcttttacaatatggattttgtgttatttg gatagtggttcaataaatcttaagctcagataattaacactattttga atcttaacaagatactgaggctttttttgtatgggatgatataaccta tgtacaatgaatttaataaaccttaagtattgtcagattttttgcacatt ttagctcaataaaaatcttaatgttcaagattttttatctgcatttgg aatacaattttgtaaaatcaatgtcttacctttttgatacaatagatca tgtttttgttttaataaagcaagaagcccttttatctgtgtttttcag ggaagggattaacatttaattctgtttgtttacatttgttatcattggt atccaatgctcattttatgttgctttataagtaggcttaggtataacag aataagtatctgtttatctaatctacatgtgactatcttagtctctctc ggcacttaataattatgctgaaatttaccactgtgggatgaaatgatcg ctattcaccaagtataattgaacatgtaaatgcttaagaaataagcata atgaggatagtttgggttaataggattctcatagtttttttccct atgaaacataagtaaatgatttttagtgattttcttatggaatacactcat ttaaaaaggactttaagaaattgtggatgtaataaacctttctctaa taaaaattaaattgtataatagttttataaatatttacattaattgata ttttaataggtatagacattgcatagattcaataaataaaatcaatg ataaatgctaataattttatctaaatagtttttcaagaacagttatgg</p>		

	<p>aaatggtatataaattggctctaattggtgagcttggtgatttcaact cagtatcattattagttgtgtgtctggaagattgtacttacttttcc tctttacactacagtttgccttatgggctctaaactgtttaactgaa gaacctcgtctgtattttgattgagcataatttagtattttatgattt ccaagatgatgttcttatgtctatcaagtctatgtatcaaaattataac atcatttaagaaaaaggaatttccacagatacttcagttgcaattttt gtttcatgctactgaaaaacatttgtttctaggggttgaatattata gaagatgtaggatgaaagaaaacgatagaacaacgaaagaattctgtt atgaaattacaggaattgtgtccactatggtaaagcattgtcattttag tacattttctcttagtagtttggcattttatactttaaaacttgtttg ctttaaaaattgtttataatgcttaccttctttctccagtcctttagt cttgatttgatgtttgtaccctcagttaccctttctattacatgttt ttgatgtttcatagcctaggaacatcgattcctttttaataattgtc aatctgattatttaaagaggtacaattatctgttaatgctttggaaaa acaagtaggggttgccttggaggccaggcttcttagttcattcaaaaat attccttggatttatgccatgtattaagcatttttagccccagatta caactgtgaaccaaacggataaggccctaaccattttcagcatctctt tggatgggtgggattggggacttaattaaaatagagatatagaaaaat aggcatctaaataagataaataagtgtgggtgaaatgaagcatctaac aatagttgaagttagaagtaataattttacagattgtaacctctattta agtttgggtattagttacagatagcataaaaaagccttaattttcact ttccttgctggcaaggtacatttatttagactgtccatttaaagtaat gtttaacataaacattactgtgaaaaacattccattacataattccaag caaatgagctgcacatcttcttactgtattttacaatttagtacaacagt</p>		
	<p>tttaggcctcaatcttaacatcactggattttaatttggcaatgaat atgaaattacttttgacttacagattgattataattactttgaaaat gcattaatttcttagaaaagtttggagcctctatctttttttgagttaa tacttaaatctcattacttataatagcctgtactaagtgaaaaata ttatttatgcaagtaacaagtcactataggcttttaagacttttcttt aattttagattttgtcatcaaagtttaattttttacactactgtccact taaatataaatttaacagtttgaagtgaaatagttttaagtatgatgt atgatgcacctgcataataatgaaaatggcgtgcacaaagacactttac tatgggaactgtactggaagatttatgaaagcatgtgaaattgcaccta aaattgtgttattagtgactataagcagcaatgctaaattattgtact tgatgaatgaatgtatttagtcacagttactttggtttaaatgtataaa tgtctttagggttttttttaaatgtgtttgtaatttgactattgtgg gggtatacttgactgcaggggttattgtcaatgtgtgattttgtgttt tattttatagaatcatctaattgtgatataccaattttataagtgatat ttacataattctaataactgtatatttgacaacctataaaatgttttg cattggaa (SEQ ID NO: 666)</p>		
<p>Rock1</p>	<p>gctggttcccctccgagcgtccgcgccccgcagtcgcagctctgccccg gcggtctccgtttgtttgaacaggaaggcggacatattagtcctctca gccccctcgccccacccccaggcattcgcgcgcccgcactcgccttt ccccggctgggaccgcagcccctcccagaagctccccatcagcagccg ccgggacccaactatcgtcttctctctcgcgcctctccagcctttcct ctgctaagtctccatcgggcatcgacctcgcctgccccaccggacacc gtagcagcagccccagcagcagggacaaaatgggagagtgggctgt cctgcgtggaccagctcgtggccgagactgatcgggtgcgtcgggcccgg</p>	<p>NM_005406</p>	<p>NM_009071</p>

	<p>ccgagtagagccgggacgcgggctagaccgtctacagcgcctctgag cggagcgggcccggcccgctggcccgagcggcgccgcagctggcacagc tcctcaccgcccctttgctttcgcctttcctcttctccctcccttgtg cccggagggagtctccaccctgcttctctttctctacccgctcctgccc atctcgggacggggaccccctccatggcgacggcgccggggcccgctag actgaagcacctcgccggagcgacgaggtggtggcgacggcgctgtcg gctgtcgtgaggggctgcccgggtgggatgacgactttgggctccgagcg gctgtgggtcgtggttcccccgccgggctctggagagcggaggtcc cctcagtgaggggaagacggggaaaccgggacacctggtgaccctgag gttccggtcctccgccccggctgcaacccaccgagggaagtgtg gttgaaattgctttccgctgctggtgctggttaagagggcattgtcacag cagcagcaacatgtcgcactggggacagttttgagactcgatttgaaaaa atggacaacctgctcgggatcccaaatcggaagtgaattcggattgtt tgcgtgattggtgattgctttggatatagtattggattttcctgcctt aagaaaaacaaaaatattgacaacttttaagcagatataaagacaca ataaataaaatcagagatttacgaatgaaagctgaagattatgaagtag tgaagtgattgtagagggtcatttggagaagttcaattggaaggca taaatccaccaggaaggtatagctatgaagcttctcagcaaatgtgaa atgataaagagatctgattctgctttttctgggaagaaaggacatca tggcttttgccaacagtccttgggttggctcagctttttatgcattcca agatgactcgttatctctacatggtgatggaatacatgcctggtggagat cttgtaaacctaatgagcaactatgatgtgcctgaaaaatgggcacgat tctatactgcagaagtagttctgacttggatgcaatccattccatggg ttttattcacagagatgtgaacctgataacatgctgctggataaatct</p>		
	<p>ggacatttgaagtagcagattttggtacttgtatgaagatgaataagg aaggcatggtacgatgtgatacagcggttggaacacctgattatattc ccctgaagtattaaaaatccaagggtggtgatggttattatggaagagaa tgtgactggtggtcgggtgggtatttttatcgaagtcttctgtaggtg atacacctttttatgcagattcttgggtggaacttacagtaaaattat gaaccataaaaattcacttacctttcctgatgataatgacatatcaaaa gaagcaaaaaaccttatttggccttccttactgacagggaagtgaggt tagggcgaagtgtgtagaagaaatcaaacgacatctctcttcaaaaa tgaccagtggttgggaaacgctccgagacactgtagcaccagttgta cccgatttaagtagtgacattgatactagtaattttgatgacttggag aagataaaggagaggaagaacattccctattcctaagctttcgttgg caatcaactacctttttaggatttcatattatagcaatcgtagatac ttatcttcagcaaatcctaataataacagaactagctccaatgcagata aaagcttgcaggaagtgtgcaaaaaacaatctataagctggaagaaca gctgcataatgaaatgcagttaaaagatgaaatggagcagaagtgcaga acctcaaacataaaaactagacaagataatgaaagaattggatgaagagg gaaatcaaagaagaaatctagaatctacagtgctcagattgagaagga gaaaaattgtctacagcatagaattaatgagtaccaagaaaagctgaa caggaaaatgagaagagaagaaatgtagaaaatgaagttctacattaa aggatcagttggaagacttaagaaagtcagtcagaattcacagcttgc taatgagaagctgtcccagttcaaaaagcagctagaagaagccaatgac ttacttaggacagaatcggacacagctgtaagattgaggaagagtcaca cagagatgagcaagtcaattagtcagttaggtccctgaacagagagtt gcaagagagaatcgaattttagagaattctaagtcacaaacagacaaa</p>		

	<p>gattattaccagctgcaagctatattagaagctgaacgaagagacagag gcatgattctgagatgatggagacctcaagctcgaattacatcttt acaagaggaggtgaagcatctcaacataatctcgaaaaagtggaaaga gaaagaaaaggctcaagacatgcttaactcactcagaaaaggaaaaga ataatttagagatagatttaaaactacaacttaaatcattacaacaacg gttagaacaagaggttaaatgaacacaaagtaaccaagctcgtttaact gacaaacatcaatctattgaagaggcaaagtctgtggcaatgtgtgaga tggaaaaaaagctgaagaagaagagaagctcgagagaaggctgaaaa tcgggttgttcagattgagaacagtggtccatgctagacgttgatctg aagcaatctcagcagaaactagaacatttgactggaaaataaagaaagga tggagatgaagttaagaatctaaccctgcaactggagcaggaatcaaa taagcggctgtgttacaaaatgaattgaagactcaagcatttgaggca gacaaatataaaagggttagaaaagcagatgaaacaggaaaataaactt tattggaagcaagagattattagaatttgagttagctcagcttacgaa acagtatagaggaaatgaaggacagatgcgggagctacaagatcagctt gaagctgagcaatatttctcgacactttataaaacccaggtaaaggaaac ttaaagaagaaattgaagaaaaaacagagaaaatttaaagaaaataca ggaactacaaaatgaaaaagaaactcttgctactcagttggatctagca gaaacaaaagctgagctgagcagttggcgcgaggcctctggaagaac agtattttgaattgacgcaagaagaagcaagaagctgctcaagaaatag acaagagattacagataaaagatcacactgttagtcggcttgaagaagca aacagcatgctaaccaagatattgaaatattaagaagagagaatgaag agctaacagagaaaatgaagaaggcagaggaagaatataaactggagaa ggaggaggagatcagtaatcttaaggctgcctttgaaaagaatatcaac</p>		
	<p>actgaacgaacccttaaaacacaggctgtaacaaattggcagaaataa tgaatcgaaaagattttaaaattgatagaagaagctaatacacaaga tttgagaaaagaaaaggaaaatcgaaagctgcaactggaactcaac caagaagagagaaaattcaaccagatggtagtgaacatcagaaggaaac tgaatgacatgcaagcgcaattggtagaagaatgtgcacataggaatga gcttcagatgagttggccagcaagagagtgatattgagcaattgctg gctaaacttttggacctctcgattctacaagtgttgctagttttccta gtgctgatgaaactgatgtaacctcccagagtaagaattgaaggttg gcttctcagtacaaaatagaggaaatatcaaacgatattggctggaagaaa cagtatgttggtgtaagcagcaaaaaattttgttctataatgacgaac aagataaggagcaatccaatccatctatggtattggacatagataaact gtttcacgttagacctgtaaccaaggagatgtgtatagagctgaaact gaagaaattcctaaaatattccagatactatatgcaaatgaaggtgaat gtagaaaagatgtagagatggaaccagtacaacaagctgaaaaactaa tttccaaaatcacaaggccatgagttattctcactactaccacttt cctgccaattgtgatgcctgtgcaaacctctctggcatgttttaagc caccctgcccctagagtgctgaagatgccatgttaagtcccacagaga tcaactagataagaaagaggacttaatttgcctatgtaaagtaagttat gatgtaacatcagcaagagatagctgctgttagcatgttctcaggatg aacaaaaaaatgggtaactcatttagtaagaaaatccctaagaatcc accatctggttttgtctgcttcccctcgaacgctttctacaagatcc actgcaaatcagtccttccggaagtggtcaaaaatacatctggaaaaa ctagttaaccatgtgactgagtgccctgtggaatcgtgtgggatgctac ctgataaacaggcttcttaaccatgcagagcagacagctgtttctt</p>		

	<p>tgacacaaatcacaggcttcagggttaagattgctgtttttctgtcc ttgctttggcacaacacactgagggtttttttattgctgggttgctca caggtagattagattaatttactatgtaatgcaagtacagttgggg aaagccttagtagatataatTTTTTTTAAAAGGTGCTGCCTTTTGGATT tataagaaaatgcctgtcagtcgtgtagaacagagtttccctcatatg agtaagaggaaggactttcactttcaagtggaacagccatcactatca agatcagctcatggaaggagtaagaaaaatctcaaaatgagacaaac tgaagtttgttttttttaataagacttaagttttgtgctcttgcaag actatacaaaactatTTTaaagaagcagtgatcacttgaacttcagt gccctcactgtagaattTaaagccttactgttgattgccatgttga ctTgatggagaaatTaaatctttcattatgctttacaaaactgta tatgtttcagcaagtTggggaatgggagaggacaaaaaaagtTact tTaatctatgcatTTTgccaagccatattgagtttttactactaga gacattaggaactaactgtacaaaagaaccaagTTTaaagcattttg TggggtacatcatttctataattgtataatgtatttctttgtggttT aatgataaagacattaagTTaacaacatataagaatgtatgcactgt ttgaaatgtaaatattcttagaacctttcaatgggggttgcaattgtc ctTTtagtccttaattTgagataatttttactgccatgagtaagta tagaaattTcaaaaatgtattTcaaaaatTatgtgtcagtgagt tttcattgataattggTTaattTaaatatttagaggtttgtTggac tttcataaattgagtacaatctTgcatcaaacactcctgctacaataat gactttataaaactgcaaaaatgtagaaggtTgaccaacataaaaag gaaatatggcaatacatccatgatgtttccagTtaacataggaattac cagataaactgtTaaactctTgtccagTaaacaggttgattcatat</p>		
	<p>ggacagtatgatttattgttttttttaacaaatacctcctcagta atttataatggctttgtagtaattgtgtatcagataagaagcactggaaa accgatcgtctcttaggatgatatgcatgtttcaagtggtattgaaagcc gcactgatggatgtaataataaacatctgtttatataactaat gactctgtgctcatttaatgagaataaaaagtaatttatggatgggtat ctTtaattttactgcaatgttttctcatggctgaaatgaatggaaa acatactTcaaattagTctctgattgtatataaatgtttgtgaaattcc atggTtagattaaagtgtattttTaaagataaaa (SEQ ID NO: 667)</p>		
<p>Stk17b</p>	<p>gaacggcagatgcccagacgoggtgagttttcaaacgogactgcaa gcttcggtagtccctccgctgctgtcgcagagtcacttcacgagaa gccaggtcacaaccgtcggcccttgctggaagTaaagTggatcct gccacgttcggagctccctggcctcgcggctggagctagagaact cgtcctgtggcggccccggcgtggggcgggacagcggccccctggagg gggcagTcccgggagaacctgcggcggcggagcggTaaaaatAagtga cTaaagaagcagacctgggaatcacctaacatgtcagaggagagattg attgccgaagtatttcaggcctaactacaactcctcaaatTccaat aaaaatggaaaactTtaataattctatatacttacatcTaaagagcta ggagagggaaaattTgctgtggttagacaatgtatatacaaaatcTactg gccaaagaatTgctgcaaaattTcaaaaagagaagaagagacagga ttgtcagacagaaattTcacagagattgctgtgctTgaattggcaaag tctTgtccccgtgttattaatctTcatgaggtctatgaaaaTacaagt aaatcattttgatattggaatTgctgcaggtggagaaattTcagcct gtgtttacctgagttggctgaaatggtttctgaaaatgatgttatcaga</p>	<p>NM_004226</p>	<p>NM_133810</p>

<p>ctcattaacaataacttgaaggagtttattatctacatcagaataaca ttgtacaccttgatttaaagccacagaatatattactgagcagcatata ccctctcggggacattaaaatagtagatgttggaatgtctcgaaaaata gggcatgctgtgaacttcgggaaatcatgggaacaccagaatatttag ctccagaaatcctgaactatgatcccattaccacagcaacagatagt gaatttgggtataatagcatatattgttgaactcacacatcaccattt gtgggagaagataatcaagaacatacctcaatatttctcaagttaatg tagattatcggaagaactttttcatcagtttcacagctggccacaga ctttattcagagccttttagtaaaaaatccagagaaaaaacacagca gagatagcctttctcattcttggtcagcagctgggactttgaaaact tgtttcaccctgaagaacttcagttcctctcaaaactcaggatcattc tghtaaggtcctctgaagacaagacttctaaatcctcctgtaattggaac tgtgtgatagagaagacaagagaatatcccagaggatagcagcatgg ttccaaaagatttcggttcgatgactcattaccaatccccatgaact tgtttcagatttgcctgttagcactttttctttagctcatttggact gaatttgaattttatattccactccagttagattatgattttagcttc atatatgacatgtttatattgtaaatgcaactttccatggaataattta gggaagtgttttaattgtaaaacttagttgctagcatgttatgatttc atatcctgagatagctctgcagataagaaaaattttaatatatgacaa aaagtaaaattgtacatgtgagtttcatgttaataaataattcaact tcaaatgaacttaccagaatgtttgcatatcaacaaaaaaagtggctt gaggttttattatagttgggtgaaactgaacacagtgaagacattggaat ttaataaggttctctcctaaggtgactcttataccatgcctctatcaac ataatttgttttaggaaagcagatgaagtttaagccaaaataatttcta</p>		
<p>ctttatagatgctcaagagacattttacaattgaaaatgtccttcaatt acaaatattttgaaacttcgtaagattttcattctctgtggtctgttat atgagagagatcctttaactagagcaagaggagttagaacctgatc agggatattctttacaagttggagcagaggaaagagtagcatgccttcg tattttaacgcaaatgtcttttctcctcccaacctacttgagatctg ataaggtctggaagatggagatattgggtatgcaagttagagttttt aatcctccagaatttctagagtagaagatacttaggtatagttaaata tctgtatttttagtcaaacatatttataatgaaatagaagaaaatg ttgacacactcagacagcttactgaatttttagatgcttctgcatctta gaatacaagccagtcattcagagttctaaaagtagcataaaaaattac agcaccgtaggtctatcaacacagtgcccaggtcagcggtagcaagac tgatgtgatcataaaacatgacatcaggctcgtctgaagtcttctgtgtg aaattcctagttagtgaggaggtcagctttaaagccatctgcagagtgg cccctcattgtggtcttttgctgggaccaatgcaagagactagggagag caaaatgtttgcttatggctagagactatataccagcccaatgatggg aaagttagtccttttcgggtaacttttatgaattttcacctgatgacc gttatattggtctgttatcatgttacgataactgtgatctcatgacat gttgctgtatcagaagaaatagtttgacaaatggtaacaacaacctgat gttcccccttagacctttaaacttctcaaaattttggaagtttccaaa ttctttaataataacttaaaacttttgataaactatcaggtcacttta tttagaccacatggtgaattcctttaaagcttctcagcatttggtaaggaa aagtttctctacttgtgtgtgtatgtgtgcacatgtgtatgtacag gtgtatgtatatactatagatagatacaatacattcttttagacacttt tcaagattctttgctgtggtatattgtgctcaactcaggtgccaaagga</p>		

	<p>gcttttttttttttttttttttttgagatggagttttgctctgtctct caggctggagtgcaagtggcatgatctcagctcacggcaacctctgcctc ccgggtcaagcaattctcctgtctcagcctcctgagtagttgggatta caggcgcatgccaccgtgccagctaattttgtattttagtagagac gggtttcaccatggtggccaggctggtcacaaactcctgacttcaagt gatccaccccgctcggcctcccaaagtgtgggattacaggcgtgagcc actgcgcccccgccaggagctctttcttatgacataaaattatgac atttatattctttatagactttatgttctctttatgacatttaaat tctttaagtagttgttggccaataaaactagacgttgtataatctaaa ttgagcccttgatatactaaaactgatgagttgtttctaaaattgtgat tgtccatttacttgcctttggatataagataatgcaagtaaagtttagt aagtcattggataatgaaatgattatgtttctgagaccatattatatt tttaatttttagaggaatcatgccatccccaaaaaatcaagaatatt tgaattttaaattataagttcatttgttaaagacattttacaatgt ctgaaaaactttaaatactttacatctacctttaagtagtagaatacag agctgtaaatttccatgcctttttcctgatattaagttttatagtaa aaagcaactagtgattgcacaaagaataataaaatccactcttttaca aaggtgtgaatttaataacggtattgattggaatgaaaatagacca atcatttaagagcttttagcaaatgattcaattcttactctttttctc ccaagattgaaaagcataatgattttctctaaagtaggaatctagagag ccccgtgagtgacaaatgtcagtaacacttgaacacatgagaagata agtgttatgttgataaattaaagttaaatttgctttttggtaggat ccctaaatagatgggatttttaaatagatgatatagatgacaattgc aattgtcattttaatttttccctacagtaaaagaacctagctctgagc</p>		
	<p>agtgaattgtaatggcactttaaggaagtaagccgttaactgttctc tagtggagcgatctccaactgttttgccactaggagcgggtttgtgga agaaaattttccacaggactgggggtttaggggatggtttcaggatg attcaagtagcattacatttatcatttagattctcataaggagcatgcaac ctagatctcttgacgtgtgggtcacagcaggattcgagctcctttgag aatctaagccatggctgatctaacaggaaactgagctcaggcagtaat gcttggcaccgccccccaccttctatgcagcccgctgtggcctgggga ctggggaccctgctctagtcagtaataaggacttgtgccagaatata aatcaacacattgcttctttatcaagaagtctgttatttaaaaaaa gtcaactgagccagtagattagtgatgtaattgattttcattctggca caagcctctttcattctggacagctcacaatagttaattggaccatgct ttgaaatagccttctctaaagcaacattataaatactgataatttagaa ctgtttacatttctctgtttattttgaattttcagtttgatctctg tccttattcattgtgtataaacaactgtactttaatttcaagtagtat taaaagtatttcaactcagtttgggggatattatcaatttataattt tataaaagtattttaaagaataattgtaattttccataaattacaact tcctgccataattttataaataataatcttgcttaaggcatatagacag acattattatgagtatccagtaaaaaaatctacatcaacttgacat tctggctaaaaattaaaaagcacttttttatatctgtggttgcatttg tttcaaagcatttctaaattattgttcttaaaagtagtctgcagtt ctagcctttgacctaggctcatctatgaaccctctttgtgtctaataac atatctgtaaggcaaaaaaaaaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 668)</p>		
Mast2	taggcaggcgctgagccgcgcggtggcctgcccaactgtgtgctgg gtgggagaaggcaggcgtcagcagatgctgtctcttccgtgaggagcgc	NM_015112	NM_001042743

	<p>agaggaggtcgcggcgccggaggccccagaaggtcgaaggcgcgg gctggggtcgggtgcttagggagcccgtccggccatggtggcgcgggt ggtggttggcgggctgcgctgcggccggggcagtgccggagccgggac agtcgcggcctgacccccgggccccagctgcagatatgaagcggag ccgctgccgcgaccgaccgagccgcccgcggccgaccgcccggaggat ggagttcagcgggcagcggagctgtctcagctcttggccgcgcggc gagcgcgcccggaggcagcggctggaggagcggagcggccccgcggg gcccagggcaaggagcaggatgtagtaactggagttagtcccctgctc ttcaggaaactcagtaactcctgacataatctcatccactggaaaagtta aacttcagcacaactgagtcaggatgattgtaagttatggagagaaa cctggccagctctctatcgggtaagcagctgctccctttgtccagcagt gtacatagcagtggtggacaggtgacttggcagctgcaggagaagcat caaacctggttcgaatgagaaccagtccttggacagctgcaccttc tcttactgctggcctgaaggagttgagccttccaagaaggcagcttt tgtcggacaagtaaccgcaagagcttgattgtgaccttagcacatcac ctacactaccacggccacactcaccactccatggccacacagtaacag tcctttggacagccccggaatttctctcctcaaatgcacctgctcacttt tctttgttccctgcccgtaggactgatggcgccgctggtctttggcct ctttgcctcttcaggatatggaactaacctcctagctccactgtctc atcatcatgctcctcacaggaaaagctgcatcagttgcctttccagcct acagctgatgagctgcactttttgacgaagcattcagcacagagagcg taccagatgaggaaggacggcagtcgccagccatgcggcctcgtcccg gagcctcagtcgggacgatccccagtatcctttgacagtgaataata atgatgaatcatgtttacaagaagattcccaaggccaccgcacaaa</p>		
	<p>tggaagagcgactagcagagtttatttccctccaactccagacagcgt gctgcccttggcagatggagccctgagctttatcatcatcaggtgatt gagatggcccagactgcctggataaatctcgagtgccctcattacat cacaatacttctacgaactcaagataatttgagaaacttttacaaga tgctcatgagcgtcagagagctcagaagtggcttttggatgcagctg gtgaaaaagctgatgattatcattgcccgccagcagctctcctggaat gcctggagtttgaccctgaagagttctaccaccttttagaagcagctga gggccacgcaaagagggacaaggattaaaatgtgacattccccgctac atcgttagccagctgggcctcaccgggatcccctagaagaaaatggccc agttgagcagctgtgacagctcctgacactccagagacagatgattctat tgagggccatggggcatctctgccatctaaaaagacacctctgaagag gacttcgagaccattaagctcatcagcaatggcgcctatggggctgtat ttctggtgcggcacaagtccaccggcagcgtttgccatgaagaagat caacaagcagaacctgatcctacggaaccagatccagcaggccttcgtg gagcgtgacatactgactttcgtgagaaccttttgggtcagcatgt tctgctcctttgataccaagcccacttggcatggtgatggagtacgt tgaaggggggagactgtccactctgctgaagaatattggggcctgcct gtggacatggtgctctatactttgcgaaactgtgctggccctggagt acttacacaactatggcatcgtgcaccgtgacctcaagcctgacaacct cctaattacatccatggggacatcaagctcacggactttggactgtcc aaaattggcctcatgagctgacaacgaacttgatgagggcctatattg aaaaggatgcccgggaattcctggacaagcaggtatgcccggacccaga atacattgcgcctgaggtgatcctgcgccagggctatgggaagccagtg gactggtggccatggcattatcctgtatgagttcctggtgggtgctg</p>		

<p>tcccttttttggagatactccggaggagctctttggcagggtgatcag tgatgagattgtgtggcctgagggtgatgaggcactgccccagacgcc caggacctcacctccaaactgctccaccagaaccctctggagagacttg gcacaggcagtgctatgagggtgaagcagcaccattctttactggtct ggactggacaggacttctccgccagaaggctgaatttattctcagttg gagtacagaggatgatactagctattttgacaccgcctcagagcgatacc accacatggactcggaggatgaggaagaagtgagtgaggatggctgcct tgagatccgccagttctcttctgctctccaaggttcaacaaggtgtac agcagcatggagcggctctcactgctcagaggagcggacaccacccc cgaccaagcgcagcctgagtgaggagaaggaggaccattcagatggcct ggcagggtctcaaaggccgagaccggagctgggtgattggctcccctgag atattacggaagcggctgtcgggtgctgagtcacccacacagagtg actcaagccctcaatgacagtgccagcgcctgctcagcctctctgga tgcgcctcgggtcccgaggggcctgaggaggccagcagcaccctcagg aggaaccacagagggtatagggctctgacccccatctggagagg gggatctggcctgtcactgaacactcaggggagcagcggcacaagct ggatgaggaagctgttggccggagcagtggttccagtcacagctatggag acccgaggcctgggacctcacagctggctgagggagccacagccaagg ccatcagtgacctggctgtcgtaggcccccaccggctgctctctgg ggactcaacagagaagcgcactgctcgcctgtcaacaaagtatcaag tccgcctcagccacagccctctcactcctcattctcggaaaccaca cctgctccccgttggccagccccatgtccccacattctcagtcgtccaa cccatcatcccggactcttctccaagcagggtcttcttgcagccctt ggcagcatgaggcctcccatcatcatccaccgagctggcaagaagtatg</p>		
<p>gcttcaccctgccccattcgcgtctacatgggtgactccgatgtcta caccgtgcaccataggtgtggcactgaggatggagggtccggccagt gaggcagggcttcgtcaagtgacctcatcaccatgtcaatggggaac ctgtgcatggcctgggtcacacggaggtgtagagctgatcctgaagag tggaaacaaggtggccatttcaacaactcccctggagaacacatccatt aaagtggggccagctcggaaaggcagctacaaggccaagatggcccga ggagcaagaggagcccgcaaggatggcaagaaagcagaaaaaggag ctccctgttccgcaagatcaccaagcaagcatccctgctccacaccagc cgcagccttcttcccttaaccgctccttgtcatcaggggagagtgggc caggctctcccacacacagccacagccttccccccgatctcccactca aggtaccgggtgacccccgatgctgtgcatcagtgaggaggaattca tcacagagcagctccccagctccagcgtgcccagttccccagccggct ctgggcacacacggcccagctccctccacggctctggcaccacaagctcca acgcccagtagcctctccacggcgaagtcagcaggcagcatcccactg tcaccactggcccacacccttctccccacccccaaacagcttcacctc agcggctccccatcggcctgtctggccatgtagcccaggccttcccac aaagcttcaactgtcacctccctgggaggcaactctcaogcccaag agtgcgagaccaccccttccactactcaagagggtgagtcggctg agaaactggcagcagcacttggccctctgagaagaagctagccacttc tcgaaagcacagccttgacctgccccactctgaactaaagaaggaactg ccgcccaggaagtgagccctctggaggtagttggagccaggagtgctg tgtctggcaagggggcctgcccaggaagggggtgctgagcctgctcc ctacggggcctagggaccctccggcaggaccgagccgaacgacgggag tcgctgcagaagcaagaagccattcgtgagggtgactcctcagaggacg</p>		

	<p>acaccgaggaagggcctgagaacagccaggggtcacaggagctgagctt ggcaccctcaccagaagtgaagccagagtggtggccccctaaaggagcagga gagagtgggggaagaggatcctttcccgtccagagaccctaggagcctgg gccccaatggccccagcctattgacagggatcacactggggcctcccag aatggaaaagtcaccagtggtccccacaggggctcgggagcccacaagcc attgaggaggctgccagctcctcctcagcagggccccaacctaggctcagt ctggagccacagacccccatccctcctgaaggttgctggaaggcccagca cctccacacccaggaactaacagcaactttctcccagcaactcgggactc acccccaccagcagttgctctcctcccagctccacctctgggaagctga gcatgtgtcctggaatcccttattgagggcccagacagggcatcccc aagcagaaaaggcaacctggcaggtgggctagccaacctccaggatcttg gaaaacacaactccagcccagcctaagaacctgtctcccaggagcagg ggaagacacagccacctagtgtccccagactggccatccatcttatga ggatcccagccagggctggctatgggagctgagtggtgcacaagcagtg aaaggagatccagccctgagcatcacccaagtgcctgatgcctcaggtg acagaaggcaggagcttccatgccgagggtgccccctcaccagaagtc tgagcccagcctcaggaggggccaagaaccagggggccatcaaaagcat cgggatttggcattggttccagatgagcttttaagcaaacatagcagt tgtttgccatttcttgactcagacctgtgtaatatatgctcctggaaa ccatcaaaaaaaaaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 669)</p>		
Pdp1	<p>agagtgggcagggccgggggtgagggctcgcgctccgggagctgcacggg gctcgtggaagagcggcagcgggtggcgtggtgtgcggccccctcctc gtcgggaagaatcgtttggctcctcgtcgggtcgggttcgtattcccta ctccctgccacgagccggcccggtccgggatcctccaccctcctcaagtt</p>	NM_001161779	NM_001098231
	<p>gtgagggggcggccggcgtgctcgggatcggcggccggggcgtgctgg agggtggacgagccctggagcggcaggagaatgtgtgtgtgtcccggg cccagacgaattggaatcccagtcagaagttccagcctgccactgttct ctgatgccatgcccagcacaactcaactgtttttcctctcatccgtaa ctgtgaactgagcaggatctatggcactgcatgttactgccaccacaaa catctctgttgttctctcatcgtacattcctcagagtcgactgagataca cacctcatccagcatatgctaccttttgaggccaaaggagaactggtg gcagtacaccaaggaaggagatagcttccacaccacagaaatcttac ctcacacctccacaagtcaatagcatccttaaagctaataatacagtt tcaaagtccagaatttgacggcaaaaatgtcagttctatccttggatt tgacagcaatcagctgcctgcaaatgcaccattgaggaccggagaagt gcagcaacctgcttgagaccagagggatgcttttgggggtttttgatg gccatgcaggttgcttgttcccaggcagtcagtgaaagactctttta ttatatgtgtctctttgttaccatgagactttgttagagattgaa aatgcagtgagagcggcggcactgctaccattctccagtggcaca agcaccacaatgattacttttagtaaggagcctcaaatgtactttaa cagcttgaggacttactggcaagagcttatagacctcaacactggtgag tcgactgatattgatgtaaggaggcttaattaatgccttcaagaggc ttgataatgacatctccttgaggcgcaagtgggtgatcctaattcttt tctcaactacctggtgcttcgagtgccattttctggagccaactgctgt gtggcccatgtggatggtgtgaccttcatgtggccaatactggcgata gcagagccatgctgggtgtgcaggaagaggcggctcatggtcagcagt cacgctgtctaatagaccacaatgctcaaaatgaaagagaactagaacgg ctgaaattgaaacatccaaagagtgaggccaagagtgcgtgaaacagg</p>		

	<p>atcggctgcttgcttgctgatgccatntagggcatttgagatgtaaa ggtcaaatggagcattgaccttcaaaagagagtgatagaatctggcca gaccagttgaatgacaatgaataaccaagtttattcctcctaattatc acacacctccttatctcactgctgagccagaggttaacttaccaccgatt aaggccacaggataagtttctgggtgttgctactgatgggtgtgggag actatgcatagggcaggatgtggttaggattgtgggtgagtcacctaactg gcatgcatcaccaacagccaatagctgttggtggctacaaggtgactct gggacagatgcatggccttttaacagaaaggagaacccaaaatgtcctcg gtatgtgaggatcagaacgcagcaacccatctcattcgccacgctgtgg gcaacaacgagtttgggactgttgatcatgagcgcctctctaaaatgct tagtcttctgaagagcttgcctgaatgtacagagatgacattacaatc attgtagttcagttcaattctcatgttgtagggcgtatcaaaaccaag aatagtgagtggtcttctcactggcaattctcaaatgatatacatttaa agggcagatTTTTTAAAAgatactactataataaacatttccagttgg tcattctaagcatttacccttttgatactctagctagtcagggtactcca aattgactttgcagcagggtggcagggtcaggagagtcgtgctcctgcct agctcagatttcatggcacctgcacttgaagcaagtcaactctttatca cagggtgtcttgaacattagcttctttaccaacctgagaaaattagga tgacctggcaataagatcttgaataggccaaaagcaagtatcttgctg tgtgtagtctcttggttaaagtgaagaaacagtactgttcacacctttc tctcactgagattccagtgatcatgagaacatataatttattgcatgattt tctagatacacagctctatgcattatctatatacatttattttagcctaa agtggttttcaaatccagttcttcaagccataaatgaccaagatccaag caatctgaatttgtttttgtgattatttgactggaatgcttcttaagtg</p>		
	<p>gaataactatactccgttatccaccgatttctaatgtaattgaaaga ttttctatTTTgcccacacacttgagacaataagggTTTTTtagttttat ctactcttctattgaagttaaagaaagaaaaaagattTTTTtatttgt attaatgaaaagctttagtttaaaataaggagatccagaataaaaagaa gagactgatctcttcaattattgtcatctgtagccaccagcacaactcact cttatgtaatccccaaaggcttgccatgcccgaagtgtgtgggtggtag actgctgccgggaatcgacttcttatttagtaagtataagacttttc attatttttggatttttaagatgacataaataagtttaaatatcaatt tggggagtaaggtttaatatgcatcggtattgagacaggaggaagt ttctgTTTTctccatttagacataggtcaattaaaatatttgggttta aaatgactaaatgctttaaacatattgtagcttaagatataatgtttaa gatataacatgagaaactttaaaggtaactactgtgcatgcctgatg cttaatagaatacttagtggcatcaaatgtttgcagcagctccataat tatattcagtccttctaaactgtatcaatgtaaatgaaataaatata ttcaaatggctTTTTgatagcatcaagtggttttgttctctgtgtt taatagtgatctgtatacagctgtgcacataattgtcatcacttattcta gcatcactgttaaggctgtgattatgtttgatattcacctggattttaa tacaagccaatatcagcttccattgtgtaataacttgggtgttttagga gtctttcacattTTTTggggatagaactagatgttcaagaactcctt ctggactgtggatactgaatcagtgactattggctgcagaatttgttt caattgaaaatagactcaggaagattgctgctcagaatatcatataatg tttatttttggagggtttttgtttttatttgggtgtttttttttttt aagtgcagcttggaaacttttctgggtagtatttgggagagggaaagg ctgtactatataattttctaaatgttttactgggcatttttctttt</p>		

	<p>aatgaaatagtggactgctctagcaaacctatcttcagctactattt gaatattcttgaacaccaccactgaagagtttcataacaccaaataat gtctcatctctatagtacagggaaataaaaattggtttcctgtggat gatcaagatagtagtattattacacaagaaacttggctgcagctgga agcttgtctgctctatagaaatgaaaatgcagcatgaagttgacattgt ggaaatgaaagtaattgggtattagaaatctgaaagtaactgtcatctaa aagcaattgtgattttattgtaattgggtgtcactgtttgacgggtct agaattaaagaatacatgtaaactttcatggattttagcctttcttaa tttttttaaaattaaacttttaacctatgtattcaacttctgtattt atatttaacagtggttcatgttataataacacccttaactagttaa tggaaatgttggtatggtacagagtaccatattgctaagaaaactgtctt ataaaagatgtatagtgtgaagacatgaaagttaatgtacagaatgg ttgggaaatgcctatgggtgaattaaagcttcatactgctttctgaaa aaaaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 670)</p>		
<p>Yes1</p>	<p>ggaggaggtggagagtgagccgagggcgtggggagcccggaactcct cctcctgaagtaacgcgtcccgggcggctctgccgtgctgctgccgc cgggcccgggacgaggggtggaggaggagggcggcggcggcct cgctccgcccctccgccactcgagctgcggtagcagcactcatgaga gctggcggcggagacagatttgataatgggctgcatataaagtaaagaa aacaaaaagtcagccattaaatacagacctgaaaatactccagagcctg tcagtacaagtgtgagccattatggagcagaaccactacagtgtcacc atgtccgtcatcttcagcaaagggaacagcagttatttcagcagctt tccatgacaccatttgaggatcctcagggtaacgccttttgagggtg catcttctcattttcagtggtgccaagttcatatcctgctggttaac</p>	<p>NM_005433</p>	<p>NM_009535</p>
	<p>agggtggttactatatttggccttatatgattatgaagctagaact acagaagacctttcatttaagaagggtgaaagatttcaaataattaaca atacggaaaggagattgggtgggaagcaagatcaatcgctacagaaagaa tggttatatcccagcaattatgtagcgcctgcagattccattcaggca gaagaatggtattttggcaaaatggggagaaaagatgctgaaagattac tttgaaatcctgaaaatcaacaggtattttcttagtaagagagagtga aacaactaaagggtcttattccctttctattcgtgattgggatgagata aggggtgacaatgtgaaacactacaaaattaggaaacttgacaatggtg gatactatatacacaaccagagcacaatttgatactctgcagaaattggt gaaacactacacagaacatgctgatggtttatgccacaagttgacaact gtgtgtccaactgtgaaacctcagactcaaggcttagcaaaagatgctt gggaaatccctcgagaatctttgcgactagagggttaactaggacaagg atgtttcggcgaagtgtggatgggaacatggaatggaaccagaaagta gcaatcaaaacactaaaaccaggtacaatgatgccagaagctttccttc aagaagctcagataatgaaaaattaagacatgataaactgttccact atatgctgtgtttctgaagaaccaatttacattgtcactgaatttatg tcaaaaggaagcttattagatttcccttaaggaaggagatggaaagtatt tgaagcttccacagctggtgatatggctgctcagattgctgatggtat ggcatatattgaaagaatgaaactatattcaocgagatcttogggctgct aatattctttaggagaaaatcttgtgtgcaaaatagcagactttggtt tagcaagggttaattgaagacaatgaatacacagcaagacaaggtgcaaa atctcaatcaaatggacagctcctgaagctgactgtatggtcggttt acaataaagtctgatgtctggtcatttggattctgcaaacagaactag taacaaagggccgagtgccatattccaggtatggtgaaccgtgaagtact</p>		

	<p>agaacaagtggagcgaggatacaggatgccgtgccctcagggctgtcca gaatccctccatgaattgatgaatctgtgttgaagaaggaccctgatg aaagaccaacatttgaatatattcagtccttcttgaagactacttcac tgctacagagccacagtagcagccaggagaaaaattataattcaagtag cctatatttatatgcacaaatctgccccaaatataaagaacttgtgtagat tttctacaggaatcaaaagaagaaaatcttcttactctgcatgttttt aatggtaaaactggaatcccagatatggttgcacaaaaccacttttttt ccccaaagtattaaactctaagtaccaatgatgaatttatcagcgtatt tcagggtcacacaaaatagagctaagatactgatgacagtggtgggga cagcatggtaatgaaggacagtgaggctcctgcttatttataaatcatt tccttcttctttttccccaaagtcaaatgtctcaaaagaaaattattta ttgttacagataaaaacttgagagataaaaagctataaccataataaaatc taaaatgaaggaatcatcaggacaaaataattccattccagtttttta aagttcttgcatttatttctcaaaagtttttctaagttaaacagt cagtatgcaatcttaataatgcttcttcttgcagtgacatgggcccagg ttttcaaaaggaatataaacaggatctcaacttgattaaatgtaga ccacagaagtgaatttgaagtataatgcagtagcattaatattcatgt tcatggaactgaaagaataagaacttttcacttcagtccttttctgaa atggttgacttagaataatgaaggtaactagaaagtgagttaactctgt atgaggttgactgatttttaaggcaatataaattgaaactactgtc caatcaaaaggggaaatgttttgatctttagatagcatgcaaaagtaagac ccagcattttaaagccctttttaaactagactcgtactgtgagta ttgcttatatgctcttatggggatgggtgccacaaatagaaatagac cagatcagggacttgaatgcacttttctcatggtgaatatagatgaac</p>		
	<p>agagaggaaaatgtattttaaagaaatcagagaaaagaaagtgaagtt ttacaagttagagggatggaaggtaatgtttaatgttgatgcatggag tgacagaatggcttctgctggcactcagagctcctcacttagctatattc tgagcatttgaagagttataaagtataactataaaactaattttctta cacactaaatgggtatttgttcaaaaatgaagttatggcttcacatt cattgtaggggataggtttttatgtaaaacatttttagaactccagt tttcaaatcatgtttgaaatctacattcactttttttgtttcttttt gagcggagtctcgtctgtcgccaggctggagtgcagtgccgctgac tcggctcactgcaagctctgcctcccaggttcacaccattctcctgct cagcctcccagtagctgggactacaggtgccaccaccacgcctggct agtttttgtatttttagtagagacgagtttaccggttagccagga tggctcgtatctcctgaccttgtgatctgcccgcctcggcctcccaag tgctgggattacaggcgtgagccaccgcccagcctacattcacttct aaagtctatgtaatggtggtcatttttcccttttagaatacatataat gggtgatttggggaggaaaacttattctgaatattaacggtggtgaaa ggggacagttttaccctaaagtcaaaagtgaacatacaaaataaga ctaattttaagagtaactcagtaatttcaaaatcagatttgaatagc agcattagtggtttgagtgctagcaaaagaaaaattgatgaataaaat gaaggtctggtgtatagttttaaataactctcatatagtcacacttta aattaagccttatattagcccctctattttcaggatataattcttaac tatcattattacctgattttaatcatcagattcgaattctgtgccat ggcatatagttcaaatcaaacatttttaaaatgtgaagatggactt catgcaagtgagcagtggtctggtactaaaaattgtggtgttttttc tgtttacgtaacctgcttagtattgacactctcaccagagggtcttc</p>		

	<p>ctaagaagagtgtgtcattatttctcttatcaacaacttgtgacatg agatTTTTAAGGGCTTATGTGAACATGATATTGTAATTTTCTAAG CATATCAAAGGGTGACAAAATTACGTTTATGTACTAAATCTAATCAG GAAAGTAAGGCAGGAAAAGTTGATGGTATTCATTAGGTTTAACTGAAT GGAGCAGTTCCTTATAATAACAATTGTATAGTAGGATAAAACACTA ACTTAATGTGTATTCAATTTAAATTGTCTGTATTTTAAATTGCCAAG AAAAACAACCTTTGTAATTTGGAGATATTTCCAACAGCTTTCTGCTT CAGTGTCTTAATGTGGAAGTTAACCCCTACCAAAAAGGAAGTTGGCAA AAACAGCCTTCTAGCACACTTTTTAAATGAATAATGGTAGCCTAACT TAATATTTTATAAAGTATTGTAATATTGTTTTGTGGATAATTGAAATA AAAAGTTCTCATTGAATGCACCTATAATCGTTTTAGTTGTCTATTCTATA TTCTCATTCTGTTTTTAAAAACTGATATTTCTGAATTTATTCTTCCAT TGAGAAAAAATGTTCAAGTTACTTGTAACTACTGAGCAGAATTAATCA ATCCTTTATTAATTCAGAACATTATTGAA (SEQ ID NO: 671)</p>		
Met	<p>gccctcgccgcccgcggcgccccgagcgcttTGTGAGCAGATGCGGAGC CGAGTGGAGGGCGCGAGCCAGATGCGGGCGACAGCTGACTTGCTGAGA GGAGGCGGGGAGGCGCGGAGCGCGCTGTGGTCTTGCAGCGCTGACTT CTCCACTGGTTCCTGGCACCGAAGATAAACCTCTCATAATGAAGGCC CCCGTGTGCTTGCACCTGGCATCCTCGTCTCTGTTTACCTGGTGC AGAGGAGCAATGGGAGTGTAAAGAGGCAGTCAAGTCCGAGATGAA TGTGAATATGAAGTATCAGCTTCCAACCTCACCGGGAACCCCATC CAGAAATGTCATTCTACATGAGCATCACATTTCTTGGTGCCACTA ACTTTATGTTTTAAATGAGGAAGACCTCAGAAGTTGCTGAGTACAA GACTGGCCTGTGCTGGAACACCAGATTGTTCCCATGTCAGGACTGC</p>	NM_001127500	NM_008591
	<p>agcagcaaaGCCAATTTATCAGGAGTGTGTTGAAAGATAACATCAACA TGGCTCTAGTTGTCGACACCTACTATGATGATCAACTCATTAGCTGTGG CAGCGTCAACAGAGGGACCTGCCAGCGACATGCTTTCCCAACAATCAT ACTGCTGACATACAGTCGGAGGTTCACTGCATATTTCCCAACAGATAG AAGAGCCAGCCAGTGTCTGACTGTGTGGTGAAGCGCCTGGGAGCCAA AGTCTTTTCACTGTAAAGGACCGGTTCACTCAACTCTTTGTAGGCAAT ACCATAAATCTCTTATTTCCAGATCATCCATTGCATTGATATCAG TGAGAAGGCTAAAGGAAACGAAAGATGGTTTTATGTTTTGACGGACCA GTCTACATTGATGTTTTACTGAGTTCAGAGATTCTTACCCATTAAG TATGTCCATGCTTTGAAAGCAACAATTTATTTACTTCTTGACGGTCC AAAGGAAACTCTAGATGCTCAGACTTTTACACAAGAATAATCAGGTT CTGTTCCATAAACTCTGGATTGCATCTCATGGAATGCCTCTGGAG TGTATTCTCACAGAAAAGAGAAAAAGAGATCCACAAGAAGGAAGTGT TTAATACTTCAAGCTGCGTATGTCAGCAAGCCTGGGCCCAGCTTGC TAGACAAAATAGGAGCCAGCCTGAATGATGACATTTCTTCCGGGTGTT GCACAAAGCAAGCCAGATTCTGCCGAACCAATGGATCGATCTGCCATGT GTGATTCCTATCAAATATGTCACGACTTCTTCAACAAGATCGTCAA CAAAAACAATGTGAGATGCTCCAGATTTTACGGACCAATCATGAG CACTGCTTAAATAGGACACTTCTGAGAAATTCATCAGGCTGTGAAGCGC GCCGTGATGAATATCGAACAGAGTTTACCACAGCTTTCAGCGCGTTGA CTTATTCATGGGTCAATTCAGCGAAGTCTCTTAACATCTATATCCACC TTCATTAAGGAGACCTCACCATAGCTAATCTTGGGACATCAGAGGGTC GCTTCATGAGGTTGTGGTTCTCGATCAGGACCATCAACCCCTCATGT GAATTTCTCCTGGACTCCATCCAGTGTCTCCAGAAGTGATTGTGGAG</p>		

	<p>catacattaaacccaaatggctacacactggttatcactgggaagaaga tcacgaagatcccattgaatggcttggctgcagacatttccagtcctg cagtcaatgcctctctgccccacccttgttcaagtggctggctggccac gacaaatgtgtgcgatcggaggaatgcctgagcgggacatggactcaac agatctgtctgcctgcaatctacaaggttttccaaatagtgcaccct tgaaggagggaacaggctgaccatattggctgggactttggatttcgg aggaataataaatttgatttaagaaaactagagttctccttggaaatg agagctgcacctgactttaagtgagagcacgatgaatacattgaaatg cacagttggctcctgccatgaataagcatttcaatatgtccataattatt tcaaattggccacgggacacacaatacagtagcatttctcctatgtggatc ctgtaataacaagtatttgcggaaatcggctcctatggctggggcac tttacttactttaactggaaattacctaaccagtggaattctagacac atttcaattggtgaaaaacatgtactttaaaaagtgtgcaaacagta ttcctgaaatgttataccccagcccaaccatttcaactgagttgtgt taaatgaaaattgacttagccaaccgagagacaagcatcttcagttac cgtgaagatcccattgtctatgaaattcatccaacaaatctttatta gtacttggtgaaaagaacctctcaacattgtcagtttctattttgctt tgccagtggtgggagcacaataacaggtgttggaaaaacctgaattca gttagtgcctccgagaatggtcataaatgtgcatgaagcaggaaggaact ttacagtgccatgtcaacatcgctctaattcagagataatctgtgttac cactcctcctgcaacagctgaatctgcaactccccctgaaaacaaa gcctttttcatgttagatgggatcctttccaaatactttgatctcattt atgtacataatcctgtgttaagcctttgaaaagccagtgatgatctc aatgggcaatgaaaatgtactggaatttaagggaatgatatggacct</p>		
	<p>gaagcagttaaagtgagtggttaaaagttggaataagagctgtgaga atatacacttacattctgaagccgttttatgcacggcccccaatgacct gctgaaattgaacagcgagctaaatatagagtggagcaagcaatttct tcaaccgtccttggaaaagtaatagttcaaccagatcagaatttcacag gattgattgctgggtgtgtctcaatatcaacagcactgttattactact tgggttttctctgtgctgaaaaagagaaagcaaataaagatctgggc agtgaattagtctgctacgatgcaagagtacacactcctcatttgata ggcttgaagtgccgaagtgaagcccaactacagaaatggtttcaaa tgaatctgtagactaccgagctactttccagaagatcagtttctaat tcatctcagaacggttcatgccgacaagtgagtatcctctgacagaca tgtccccatcctaactagtgggactctgatatatccagtcattact gcaaaatactgtccacattgacctcagtgctctaaatccagagctggtc caggcagtgacgatgtagtgattgggccagtagcctgattgtgcatt tcaatgaaagcataggaagaggcattttgggtgtgtatatcatgggac tttgttgacaatgatggcaagaaaattcactgtgctgtgaaatccttg aacagaatcactgacataggagaagtttcccaatttctgaccgaggaa tcatcatgaaagattttagtcatcccaatgtcctctcgctcctgggaa ctgcctgcgaagtgaagggtctccgctgggtgctaccatacatgaaa catggagatcttcgaaatttcatcgaatgagactcataatccaactg taaaagatcttattggctttggcttcaagtagccaagcagatgaaata tcttgcaagcaaaaagtttggctccagagacttggctgcaagaaactgt atgctggatgaaaaattcacagtcaaggtgtgattttggcttggca gagacatgatgataaagaatactataggttacacaacaaaacaggtgc aaagctgccagtgagtgatggcttggaaagtctgcaaaccaaaag</p>		

	<p>tttaccaccaagt cagatgtgtggctcttggcgtgctcctctgggagc tgatgacaagaggagccccaccttatcctgacgtaaacacctttgatat aactgtttacttgttgcaagggagaagactcctacaaccogaatactgc ccagacccttatatgaagtaatgctaaaatgctggcacccetaagccg aaatgcgccatccttttctgaactgggtgccggatatacagcgatctt ctctactttcattggggagcactatgtccatgtgaacgctacttatgtg aacgtaaaatgtgtcgtccgctatccttctctgttgcatacagaagata acgctgatgatgaggtggacacgaccagcctccttctgggagacatc atagtctagtactatgtcaaagcaacagtcacactttgtccaatggg tttttcactgctgacctttaaaggccatogataattcttctgctcttgc caaaattgcactattataggacttgtattgttatttaaattactggatt ctaaggaaattcttatctgacagagcatcagaaccagaggttgggtccc acaggccacggaccaatggcctgcagccgtgacaacactcctgtcata tggagtcctaaaacttgaattctgggttgaattttttaaatacaggtac cacttgatttcataatgggaaattgaagcaggaaatattgagggtctct gatcacagaaaactcagaagagatagtaatgctcaggacaggagcggca gcccagaaacagccactcatttagaattctagtgttcaaacacttt tgtgtgtgtatggtaaacatttttcttactgatgggtgcattca cccattaggtaaacattcccttttaaagtgttgggttttttgagaca ggatctcactctgttccagggtgtagtgcagtggtgtgatcatagct cactgcaacctccacctccagcctcaagcctcccgaatagctgggact acaggcgcacaccaccatccccggctaattttgtattttttgtagaga cggggttttgccatgttgccaaggctggttcaaacctcctggactcaag aaatcccccacctcagcctccaaagtctaggattacaggcatgagc</p>		
	<p>cactgccccagccctataaattttgtatagacattcctttgggttg aagaatatttataggcaatacagtcgaagtccaataatagcatcacaca aacatgtttataaatgaacaggatgtaatgtacatagatgacattaag aaaatttgtatgaaataatttagtcatcatgaaatatttagttgcata taaaaccacctgtttgagaatgatgctactctgatctaatgaaatgga acatgtagatgtttgtgtgtattttttaaatagaaactcaaaataag acaagtaatttgttgataaatatttttaaagataactcagcatgttgt aaagcaggatacattttactaaaaggttcattggtccaatcacagctc ataggtagagcaaaaggggtgatggattgaaaagattagcctctgt ctgggtggcaggttcccacctcgcaagcaattggaaacaaaacttttg ggagttttattttgcattagggtgttttatgttaagcaaacatact ttgaaacaaaatgaaaaggcaattgaaaatcccagctatttcacctag atggaatagccacctgagcagaactttgtgatgcttcattctgtggaa ttttgtgcttactgtatagtgcatgtgggttaggttactcctaactg gttttgtcgcgtaaacatttaaagtgttatatttttataaaaatgtt tatttttaatgatatgagaaaaattttgtaggccacaaaaactgca ctgtgaacattttagaaaaggatgtcagactgggattaatgacagcat gattttcaatgactgtaaattgcgataaggaaatgactgattgccaat acacccccctcattacatcatcaggaactgaagccaagggttaacc agcaagctacaaaaggggtgtgtcactgaaactcaatagttgagttt ggctgtgtgtgcagaaaatgattataactaaaagctctctgatagtg agagacttaccagaagacacaaggaattgtactgaagagctattacaat ccaaatattgccgtttcataaatgtaataagtaataactaattcacagag tattgtaaatggtgatgacaaaagaaatctgctctgtggaagaaag</p>		

	<p>aactgtctctaccagggtcaagagcatgaacgcatcaatagaagaact cggggaacatcccatacaacaggactacacacttgatatacattcttg agaactgcaatgtgaaatcacggtttgctatttataaacttgctctt agattaatgtgtctggacagattgtgggagtaagtattcttctaagaa ttagatacttgctactgcctatacctgcagctgaactgaatggtacttc gtatgttaatagttgttctgataaatcatgcaataaagtaaagtgatg caacatcttgtaaaaaaaaaaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 672)</p>		
Ppm1g	<p>agttgctaaggaaatgactgccccgagcgcctggccccgcgcgaggc cggcggggtctggagcggcgccgtttccgcttccgctccctcacagct cccgtcccgttaccgctcctggccggcctcgcgcctttcacccgacc ttgctgctgctgcgcgcggggcctgctcctgcccgcgcacccccggg gcttcggctccggcacgggtcgcgccagctttcctgcacctgagccg ccggccagccgcccattgggtgcctacctctcccagccaacacgggtg aagtgtccgggagcgggtcggcggccccgcgcctgcccgtgacctag gcttctccgcatgcaaggctggcgcgtctccatggaggatgctcaaa ctgtattcctgagctggacagtgagacagccatgtttctgtctacgat ggacatggaggggaggaagtgccttgactgtgccaatatcttctctg atatcatcaaagatcagaaggcctacaaggaaggcaagctacagaaggc tttagaagatgccttcttgctattgacgcaaattgaccactgaagaa gtcattaaagagctggcacagattgcagggcgacccactgagatgaag atgaaaaagaaaaagtagctgatgaagatgatgtggacaatgaggaggc tgactgctgcatgaagagctaccatgactattgaagagctgctgaca cgctacgggcagaactgtcacaagggccctccccacagcaaatctggag gtgggacagggcaggaaccagggtcccaggcctcaatggggagggcagg</p>	NM_177983	NM_008014
	<p>acctgaggactcaactaggaactccttcacaagaaatggccccaca gccaaagcctacacaggctttcctccaactcggacgtgggactgagg caggccaagtggtagcctggcattcccactggtgaggctggccttc ctgctctcagcctctgacaagctgcctcagtgctaaagtccaagtcc tttgaggacagtgaggatgagtcagatgagcggaggaagaagaggaag acagtgaggaatgcagcaggaagaggatggctacagcagtgaggagc agagaatgaggaagatgaggatgacaccgaggaggctgaagaggacgat gaagaagaagaagaagatgatggtgccaggatggaaggcaagagg agcctggctctgacagtggtacaacagcgggtggtggcctgatacagg gaagcagttgattgtagccaacgagagactctcgtgtgtggtatct gaggctggcaagctttagacatgtcctatgatcacaaccagaggatg aagtagaactagcacgcatcaagaatgctggtggcaaggtcacatgga tggcgagtcacagggggcctcaacctctccagagccattggggaccac ttctataagagaacaagaacctgccacctgaggaacagatgatttcag cccttctgacatcaaggctgactctcactgacgacatgaattcat ggtcattgcctgtgatggcatctggaatgtgatgagcagccaggaagt gtagatttcaatcaaagatcagccagcgtgatgaaaaatggggagc ttcggttattgtcatccattgtggaagagctgctggatcagtgctggc accagacacttctgggatggtacaggggtgacaacatgacctgcatc atcatttctcaagccccgaaacacagcagagctccagccagagagtg gcaagcgaactagaggaggtgctctcactgagggggctgaagaaaa tggcaacagcgacaagaagaagaaggccaagcgagactagcagtcattc agaccctgcccactagactgtttctgagccctccggacctgagact gagttttctcttttcttttagccttagcagtggtgatgaggtgtgcag</p>		

	<p>ggggagctgggtggttctactccgccattccaagaggctctccctc cacactgcagccgggagcctctgctgtccttcccagccgctctgctcc tcgggctcatcaccggttctgtgcctgtgctctgttggaggaa ggactggcggttctggttttactctgtgaactttatthaaggacattc tttttattggcggtccatggccctcgccgcttgaccgctctctg ttgtacactttcaatcaacacttttccagactaaaggccaaaacctaa (SEQ ID NO: 672)</p>		
Blvrb	<p>Ggcgtggcccttcgagccagctccgcccgttctctggcttgagtag ggcagagagcaccgccagcagccagtggttcccgcgctgcccagac tctgaggccttgacccccacgatcccgtagatggcgtcaagaagat cgcgatcttcggcgccactggccagaccgggtcaccaccctggcgag gcggtgcaagcaggttacgaagtgcagtgctggtgcccgactcctcca ggctgccatcagagggccccggcccgccacgtggtagtggagatgt tctgcaggcagccgatgtggacaagaccgtggctggcaggacgctgtc atcgtgctgtggcaccgccaatgacctcagctcccacgacagtgatgt ccgagggcgcccgaacatgtggcagccatgaaggctcatggtgtgga caaggtcgtggcctgcacctggctttcctgctctggaccctaccaag gtgccccacgactgcaggctgtgactgatgaccacatccggatgcaca aggtgctgcccgaatcaggcctgaagtacgtggctgtgatgcccaca cataggagaccagccactaactggggcgtacacagtgacctggatgga cgagggccctcaagggtcatctccaaacatgacctggccatttcatgc tgcgctgcctcaccaccgatgagtacgacgacacagcacctaccctc ccaccagtaccagtagcactctgtcccctctggagggtggcattctg ggacatgaggagcaaaaggaaggggcaataaatggtgagccaagagctt</p>	NM_000713	NM_144923
	<p>caaattactctagagaaccgacaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 673)</p>		
Tnkl	<p>ggaactcggggtgcggcctcgccggccccggccagcggccaggtccc cgccctccgaggatttactcctgtcccgcctcctcggttttagcccag gcagcctgggaggttccgagctgcggccttccgcttgaccaggtggag ctggagacctggtctctctagggcctaccctgagctcacatctgaagg agagtgccatcatccttaggaactccttctccagacatgcttctgagg ctggctccctgtggctactgaagctgctccgggacatccagttggccca gttttactggccatccttgaggagcttaatgtcactcgccagagcac ttcgactttgtaagcctgaggacctggacggcattggcatgggcccgc ctgcccagcgcagactgtccgaagctctgaaaaggctacgttctggcc taagtctaagaactgggtctacaagatccttgagggttttgcctgag cacaaggagcccaccctgcctcggacagcccacggcacctccctgagc cagagggggcctcaagtgtctgacccagaggggtgctgtttgcagagg ggagctgctgggttcaggctgcttcgggtggtgcaccgagggtgtgg acgctgcccagtggaagagtgctccagtggtgtcaagtccctccggg taggtcccgaagcccgatgggcacagaactggggacttctgagaga ggtatcggtcatgatgaactggagcaccacacgtgctgctctgcac ggccttgactggccagcctctgcagatggtgatggagctggcggccac tgggctccctgcacgcgcccctaacggccccggccccgacacccccgct gctcgtggccctgctctgcctcttctgcccagctggcgggagccatg gcgtacctggggccccgggctggtgcaccgagacctcgtacgcgca acctactgctggcgtcggcgaccatcaaggtggctgacttcgggct ggtgcggcctctggcggtgccccgggcccgtacgtcatggcgggccc</p>	NM_001251902	NM_031880

	<p>cgccctatcccctacgcctgggtgccccagagagcctgcgccacggag ccttctcgtctgcctcggacgtgtggatgtttggggtagcgtgtggga gatgttctcggggggcaggaacccctgggcccgggtcccaccgtacctc atcctgcagcggctggaggacagagcccggctgcctaggcctcccctct gctccagggccctctactccctcgccttgcgctgctgggccccccacc tgccgaccggcctagcttttcccacctggaggggctgctgcaagaggcc gggcttcggaagcatgttgtgtgaggatgtcacagaaccaggcggcc tgaggatggagactggtgaccccatcacagtcacagggcagctcctc tttccacagccccgactccacaatctggaaggccagaatggtcgcacc ttcaaagtggcagcttcccagcctcggcagtgacgctggcagatgccc gggcttgccagccaccgtccagtcacagaggcaccctgcccgggg agatcaacaccaggaaagcatagatggagacagaaagaaggcaatctt tgggatgcgccccagcacggggccagagaggaaacatgcccctggaga ggatgaaaggcatttccaggagtctggagtcaagtctgtccctcgtcc tcgtcccacaggggggttcaagccccctgaaattcgacaagccaga gctgtgccccaggaccctcaggcctgcctccacgccccactttatcct ctagctctcctcagcccagccagcctctaggagaggcttccctggcc caaaagaaaacccccacacaatcaccctatgggaatgcctggagcccgt aaagccgctgccctctctggaggcctcttgcgatcctgagttgcaga ggaagattatggagtgagctgagtgatgcatggggtcaccaccagga gtgcccagacagcactaggagccactgggggagatgtggtttctgccatc cggaacctcaaggtagatcagctcttccacctgagtagccggtccagag ctgactgctggcgcatcctggagcattaccagtgggacctctcagctgc cagccgctatgtcctggcaggccctgagctcagctctcggggcacag</p>		
	<p>acaccagcatgaaaagcctagggccctgagggcctggccacatgggacc aagcggaaaccagaacaaggtcccagcaggggtagcgttccacctgggg agatcccacctgccgtaggcacatggaggaggagcccagagtggggcac tggcaaatgtctcctccctccatgctccttggtctctgaaggctgaag ctcctttggctgggccaagaaggatctagtctgccactacattctcaa acaagaggacttgaggaaaagagctgctatacatcatatgcagaggaa gcttctacgcgctagagaggatcaaggggcccactggaccatgtgaac agccatcctgaactgccatcagctaccacactggactctgcagggcagc catcctgatgatggaagccaccatattgacttggggtataggcccaaa ctgccttcggttggtccaggccatcgtgggtgatgacgattgctctct tgcactcaaggacatttgatgctggtagtagtggattatgagatggacta gcccctgcccagcccagctctcacattcccctttgtttttcccatc caactgcttctaccctcccctattacatacatctttcaatgtccaaaaa gttacaagtttatatgaatgtaacataataaaaaaa (SEQ ID NO: 674)</p>		
Prkab2	<p>actgggcccagcctccgcgcccggcctttagccattttaggaggaatc gctggtcgcagcaggggggtcggcctcaatttcaataactttatggt ggcctgatctgcagaaacagccatcacatcagtgcccttgaggaggga gcgcatcggccgaggtggtccccgacgagctgcagccatgggaaacacc accagcgaaccgggtgtccggggagcggccagggcgaaggctgcagct ccgagggcgcagggcggccatgccccgggaaggagcacaagatcatggt ggggagtacggacgacccccagcgtgtcagcctccctgactccaagctc cctggggacaaaagtttgtatcatggcagcaggatttgaggactccg taaagcccaacacagcaggcccggcccactgttatccgctggtctgaagg</p>	NM_005399	NM_182997

	<p>aggcaaggaggtcttcatctctgggtccttcaacaattggagcaccaag atccactgattaagagccataatgactttgttgccatcctggacctcc ctgaggagagcaccatacaagtctcttggatggacagtgggttca tgatccatcagagcctgtggttaccagtcagcttggcacaattaacaat ttgatccatgtcaagaaatctgattttgagggttctgatgctttaaagt tagattctatggaaagtctgagacatctttagagacctttccagctc acccccagggccttatggcaagaaatgtatgcttctgatctgaggaa agattcaaatccccaccatccttctcctcatctacttcaagttatc ttaacaagacactaataatttcttgtgaccagccttactcctgagcc caaccatgttatgctgaaccatctctatgcattgtccattaaggacagt gtgatggctcttagcgaaccatcgtacaagaagaagtatgttacta ctctgtatatacaagccatttgaaggatcccttcttgcctctaaggat tcaggagaagcatctcccttgcatttctggactgaaccagctctacctg agactggaaggctgatttcttggagctgatatgtgtttcagagcc tctgagtaggatgctctgcttcttgcattttagattgcagatgagagctta tgagttcacggaatttattttaagaaaaaaatatacatatgagaaga aggtaaatggaagcctcctagccccagctagaagtattgttctgcctg tgggtttcaccaagacctgttgggggctgcaggaataactatata ggaagatttttctaaaatgaaagaacagcaactcttaggaccttgt tgggtggagattctatcactgtaccttggctctccaaggaatgggctt gtctagaccgctgcccacttaacagctgctcattgcaagggcagtt tttcttgcattgggttctctatattcccagagatgtggcacaatctgtg ttgtttatgataccagatgccccacaagaaccttattctctcatt tcacattctcctttaatagcctcctcagatcccatacctgacccctc</p>		
	<p>tctaacacaaaacttatgggtaagtgactttgaaaagtttgtggcac ctgaccaccccagacactagggctatcagaaggctccttttagccc agcacaggcccaggccactttgtcgtgttggtttaacttotaagaaa atagtttcagcattataagaaaggcagaatgcagaacacctacattt tggtttagtttgggtgccaaggctcaggctgtattggcaaatcccga gttttcccactttgctgcccctgcttctgtcttttcttctcagtaaa cagttctgaaggcaggagtgaaccgggagattttcatgtctttcat ccttgaagatttttatgtgctgcatttttttaattaaaaaatgc ctttcattggcttaagagaccgcatggagaattcaggcttttgat aaatgcttcttcaagagattttcttctctagtctagccttccacattc ttagattaatatggccaacctgtacacatcactacactaaactgct ctagataaactgctcaagttcatttaactcatttgatgcacctaaagg gttctcattttaaagatttggtagccaagaagcaagagagtattcct agtattcccaacctgaaaagatcattctttgcacaaatgtaacaa aatcattttgttctcctgctcttcttttaagggtgttgatgattaa gtgggtcactgaattccatttggactgaaaagtattcaatocactt ttgggttcagagataaaacatttttccaagtagctgggctcttcc atttgcagataagtcaataatcaacactaaaggaggttaactgttg atgaatgagagactcctgactgctcagatgaccctagccacactgaaa gggcacctacaggctcagtttagctacctcctgtcttcccatgcaaagc tgataacacagttgtcttggactgttagacctcttgattccaggtgt gatggagtaaagtgtgggattgttgtttgctgggatgcaataactaa atgctttgtggttaattgctaagagtaataactacttttagccatccaa ggccacctctgcagcaaaaggcttttgggagaccttttatgttccc</p>		

	<p>aaccactttttgaatgggtgtccatttataaaatccaggccagatcctat tataaccaactctcaggatttacagccttcagttgtactagaatttgt ttttatccaatactcattaaataagtgaggccacttaggaagattcaaaa tcttggttattacatgaagttgttatatttcttgtcaacagattgaa atgtaaatatgtatgtgtcatgtatgaaaattttactccacacagggtg tttcagtagagtgaggcaggaaaagagatctcttcgatttcttccaggc ctgaggcttttgtgaaatgctgcagccccctgtgacagtaggtttgat gctagtgatcttcagatcttctctctggaatgtgcagagagtgctcag tttcccaagtctcaggttaactctcagcccagatgtgaaatgggagcct accagctggatagaagggaaatgggtaggaggcactgggtgctgactca ttcagcactgtcccttttctatactgctgatacatcccattggtctgag aagccttatctcagctctatttggagagaggaggaagagaaggaagta acccaagtagtactactcatttatcattgtatattgattagttaaaggat aattaatttaagtctgaggagagtttgacagatttgaaaatgagtaaa ggcaaaaaaaaaattttttagcctttattttgcttttggaaattttacag agtcaaaagtaggcagaataaagaaatagttcttcaggaggccgacctt taaagaactcaacatagtttccgaattgtggggaagagaagagtgact gagctgagaagtaataatagaataaagggttgagtaacttacaactgaa aatgatctcttttaaaagaaataaatcagacaccacatgggtggtgc cttggatctcactgtacagaattagcagtgataaccatctctctttt catctgttccaattctctctcttctcttccattctgctttaagctc atgtgtcaggcagactttaccagagtgctcagacattacctaaaacacat acgttagccatgctgctggtatggagaaatccacaccatgattatag cctcctttaagctgaatgggatttaaccattctaggcaacaccctgaa</p>		
	<p>gggcatacctaacctcaatagtggtggcttttaaacgtatgtttgtat ggtagagaaaactttgtaaaagaagaatccaagagaagttgtgaggatc ctacaaaccaggcccactcactttgctctaatcttcttagtactcttg tagatctaataagggtctgggataaaaactttgaaagtgtcaatattcca tgtatgctgctgaaatgaagtttaagtttggaaagaagtgatctcttag actgggtttatattaatctgggatataaatgaagaagacataactaatag aactccttgcttttaattggggaaataggccttaataatttgacctc aactaaaaatgatatgcaatagtctctgtgtgtgtttgaaatcattgt gttctcagagatttctacattctcagcttctagtgatttggggcatggg cttaatagcagatgtacagtgatttccctgcattattgtgattcccctta aagcccagttcttgctgtcttctaccaggggctgctgactccagttacc catggaatgcaggacctgggagggtagccattagggtcttccaaaact ctttggatctaagcatttctctctccttaagtccaatcacaattggat atggaaggactgtgatttctgcaatgaacccaaacttttagagtaaaaa gccaaatttaaattataagaagaagggaaaaaagagaaaaactcaagt ctattactttagagtgccaattcttagcaatggaatcgctctaggattc tagtttgggctttgtctggatttggctttctcagttgtgctttgaagtg aataagctttgttacaataatttttattagttccaatattagttgg agttacttgaaattgattgtatgtagcacagcacttttgagtaagatt gggtgaaataactaaacactatggattttgtagggtgcagggttaaatgg tcaagggatacctacattaagtcataatattaggtattgatcttact tctttctgttcccctgtacaaaacacttacctaaccagcttggtggt ttaggacagccaaagctcactggttgggttagtcttaactactacacg ggctctataaatgagacttggattttgaaatttggtagattggagcatgtg</p>		

	<p>gttggattacacggcagcatttcgaatgagtgacgctctgtgtctgtc agaaaggagagataaagactactttgaaggaatataatgtgagtcct ctttttaatgggtcctttttgtaaccttaatgtctgaggtacagagctgc ttttcaatatttcataaaggagtgccagacaagagtggttttaagct gttcttcaaactaattgtcactggactctgacacacctggaattat atgatatgatacatacagaaatgttgggtttttccataaaacttta ataaaagtattatcacgcaataaaaaaaaaaaaaa (SEQ ID NO: 675)</p>		
<p>Trpm7</p>	<p>gcgccgctcacgtggcctcccccagccccgctcgccggcgaggcgggc gcgggcgctccctgtggccagtcacccggaggagttggctgcacaatt atgaaagactcggcttctgtctgctagcgcggagctgagttagttctga gaaggtttccctggcgcttccctgtccggcgccctctgctgccgctcc ggagacgcttcccgatagatggctacagccggcggaggaggagggtg gaggttgctgcccctccggagtcggccccgtgaggagaatgtcccagaa tcctggatagaaagcactttgaccaagagggaatgtgtatataattac caagtccaaggacctcacagatgcctccaggatgtcaaattgtca gcaactcgtcaggtgtttttgtggctgcttggcaagcaacatgcttgt tttactgcaagtcttccatgaaatactcagatgtgaaattgggtgacc attttaacaggcaatagaagaatggtctgtggaagcatacagaaca gaccccaacggatgcttatggagtcataaatttcaaggggttctcat tcctacagagctaagtatgtgaggctatcatatgacaccaaactgaag tcattctgcaacttctgcttaagaatggcaatggagttaccacaaact tgttatctctgtacatggggcatgcagaaattgagcttcaccacga atcaagcagttgcttgaaaaggcttattaaagctgcagttacaactg</p>	<p>NM_017672</p>	<p>NM_021450</p>
	<p>gagcctggatttttaactggaggagtaaacacaggtgtggcaaaacatgt tggagatgcctcaaagaacatgcttccagatcatctcgaaagatttgc actatcggaaatagctccatggggagtgatgaaaacagaaatgatcttg ttgggagagatgtggttgccttatcaaaccttattgaacccctgag caaattgaatgttttgaaatactgcattcccatttcatattggtgat gatggcactgttgaaagatggggcggaagtcagactgagaagagAAC ttgaaaaaactatatacagcaagaattcatgctaggattggccaggg tgtccctgtggtggcacttatattgaggggtggccaaatggtatcctc acagttcttgaataccttcaggaagccccctgttccagtagttgtgt gtgaaggaacaggcagagctgcagatctgctagcgtatattcataaaca aacagaagaaggagggaatcttctgatgcagcagagcccgatattatt tccactatcaaaaaacatttaactttggccagaatgaagcacttcatt tatttcaaacactgatggagtgcatgaaaagaaggagcttatcactgt tttccataattgggtcagatgaacatcaagatatagatgtagcaatactt actgcactgctaaaaggtaactaatgcatctgcatttgaccagcttatcc ttacattggcatgggatagagttgacattgccccaaatcatgtattgt ttatggacagcagtggtggttggatccttggaaacaagctatgcttgat gctcttgtaatggatagagttgcatttgtaaaacttcttattgaaatg gagtaagcatgcataaattccttaccattccgagactggaagaacttta caacactaaacaaggtccaactaatccaatgctgttcatcttgttcga gacgtcaaacagggaatcttctccaggatataagatcactctgattg atataggacttgttattgaaatctcatggggaggaaacctacagatgcac ctatactaggaaacgttttcgattaatataatagcttgggtggaat aatcggaggtctggccgaaatcctccagcagcactcctcagttgcgaa</p>		

	<p>agagtcatgaatccttttggcaatagggcagataaaaaggaaaaatgag gcataaccatttcattaagacagcacagccctaccgaccaaaagattgat acagttatggaagaaggaaaagaagaaaagaaccaaaagatgaaattgtag acattgatgatccagaaccaagcgctttccttatccacttaataact tttaatttgggcttgccttatgaagaggcaggtcatggcccgtttttta tggcaacatggtgaagaatcaatggctaaagcattagtgtcctgtaaga tctatcgttcaatggcatatgaagcaagcagagtgacctggtgatga tacttcagaagaactaaaacagtattccaatgattttggtcagttggcc gttgaattattagaacagtccttcagacaagatgaaacctggctatga aattgctcacttatgaactgaagaactggagtaattcaacctgccttaa gttagcagtttctcaagacttagacctttttagctcacacctgtaca caaatgttgtatctgatatgtggatgggaaggctgaaatagaggaaaa attcctggtaacaggtcactaactaagcatttttagttccacctgccatatt gctgttagagtataaaactaaggctgaaatgtcccatatcccacaatct caagatgctcatcagatgacaatggatgacagcgaaaacaactttcaga acataacagaagagatccccatggaagtgtttaagaagtacggatttt ggatagtaataaggaagaatgagatggagatacaaatgaaatcaaaa aagcttccaattacgcaaaagttttatgccttttatcatgaccaattg taaaattctggtttaacacgttggcatatttaggatttctgatgcttta tacatttgggttcttgtacaaatggaacagttacctcagttcaagaa tggattgttattgcttatatttttacttatgccattgagaaagtcctg agatctttatgtctgaagctgggaaagtaaccagaagattaagatg gtttagtattacttcaacatcagtgatacaattgccataattctttc ttcattggatttggactaagatttggagcaaaaatggaactttgcaaatg</p>		
	<p>catatgataatcatgttttttggctggaagattaatttactgtcttaa cataatatttgggtatgtgcgtttgctagattttctagctgtaaatcaa caggcaggaccttatgtaatgatgattggaaaaatggtggccaatatgt tctacattgtagtattatggctcttcttacttagtttgggttcc cagaagaagcaatactttatcctcatgaagcaccatcttgactcttgc aaagatatagttttcaccatactggatgatttttgggaagtttatg catacgaattgatgtgtgtgcaaatgattctgttatccctcaaactg tggctctgggagctggtgactccatttctcaagcagctacctcttt gtacagtatatcattatggttaactcttattgcatttttcaacaatg tgtatttacaaggaaggcaatttccaatattgtatggaagtaccagcg ttatcattttatgatggcttatcatgagaaccagttctgcctcctcca cttatcattcttagccatagtttctctgttttgcctgatatgtaaga gaagaaagaaagataaagacttccgatggacaaaacttttctaacaga agaagatcaaaagaaacttcatgattttgaagagcagtggttgaatg tatttcaatgaaaagatgacaaatctcattctgggagtgagagagaa ttcgtgtcacttttgaagagtggacagatgtcattcagattaaaga agttggagatcgtgtcaactacataaaaagatcattacaatcattagat tctcaaattggccatttgaagatctttcagccctgacggtagatatac taaaaacactcactgccagaaagcgtcggagctagcaaaagttcataa tgaaatcacacgagaactgagcatttccaacacttggctcaaaacctt attgatgatggtcctgtaagaccttctgtatggaaaagcatgggttg taaatcacttagctcctctcttctcaaggtgatcttgaaagtaataa tccttttcatgtaataatttaataagaaatgacaaagatccccagtg aataatatttggtaagacttacctgcagtaaccagagaaaaaagaattta</p>		

	<p>at t t t c c a g a g g c t g g t t c c t c t t c t g g t g c c t t a t t c c c a a g t g c t g t t t c c c c t c c a g a a c t g c g a c a g a g a c t a c a t g g g g t a g a a c t c t t a a a a a t a t t t a a t a a a a a t c a a a a a t t a g g c a g t t c a t c t a c t a g c a t a c c a c a t c t g t c a t c c c c a c c a c c a a a t t t t t g t t a g t a c a c c a t c t c a g c c a a g t t g c a a a g c c a c t t g g a a a c t g g a c c a a a g a t c a a g a a a c t g t t t g c t c t a a a g c t a c a g a a g g a t a a t a c a g a a t t t g g a g c a t t t g t a g g a c a c a g a g a t a g c a t g g a t t t a c a g a g g t t t a a g a a a c a t c a a a c a a g a t a a a a a t a c t a t c c a a t a a c a a t a c t t c t g a a a a c a c t t t g a a a c g a g t g a g t t c t c t t g c t g g a t t t a c t g a c t g t c a c a g a a c t t c c a t t c c t g t t c a t t c a a a a c a a g c a g a a a a a t c a g t a g a a g g c c a t c t a c c g a a g a c a c t c a t g a a g t a g a t t c c a a a g c a g c t t t a a t a c c g g a t t g g t t a c a a g a t a g a c c a t c a a a c a g a g a a a t g c c a t c t g a a g a a g g a a c a t t a a a t g g t c t c a c t t c t c a t t t a a g c c a g c t a t g g a t a c a a a t t a c t a t t a t t c a g c t g t g g a a g a a a t a a c t t g a t g a g g t t a t c a c a g a g c a t t c c a t t t a c a c c t g t g c c t c c a g a g g g g a g c c t g t c a c a g t g t a t c g t t t g g a a g a g a g t t c a c c c a c a t a c t a a t a a c a g c a t g t c t t c t t g g t c a c a a c t a g g c c t c t g t g c c a a a t a g a g t t t t a a g c a a a g a g a g a t g g g a g g a g g t t t a c g a a g a g c t g t c a a a g t a c a g t g t a c t g g t c a g a a c a t g a t a t c c t c a a a t c a g g c a t c t t t a t a t t a t c a a a t c t t t c t t c c a g a g g t g g t t a a t a c a t g g t c a a g t a t t t a c a a g a a g a t a c a g t t c t g c a t c t c t g t c t g a g a g a a t t c a c a a c a g a g a g c a g c a c a a a g c t t a c g t t t g c c t t t a a t c a a a t g a a c c c a a a t c c a t a c c a t a t t c t c c a a g g t t c c t t g a a g t t t t c c t g c t g t a t t g c a t t c a g c a g g a c a g t g g t t t g t g t g g a a g a a t g t a t g a c t g g a a a t t a g a a a t a c a a a t a a t a a t g g a g</p>		
	<p>a t g a g a t t a t t c c a a c t a a t a c t c t g g a a g a g a t c a t g c t a g c c t t a g c c a c t g g a c t t a c g a a t a t a c a a g a g g g a g t t a c t g g t a c t t g a t t t g c a a g g t g t g g t g a a a a t t g a c t g a c c c a t c t g t g a t a a a a g c a g a a g a a a a g a g a t c c t g t g a t a t g g t t t t g g c c a g c a a a t c t a g g a g a a g a t g c a a t t a a a a c t t c a g a g c a a a c a t c a c t g t a a t t c t t g c t g t a g a a a g c t t a a a c t t c c a g a t c t g a a g a g a a t g a t t a t a c g c c t g a t a a a t t a t a t t c c t c a g g a t g a g c c t c a g a t t g a a t c t t c a g c c t g g a a a t t c c a c c a a a g a a t c a g a a t c a a c t a a t t c t g t c g t c t g a t g t t a a t a t a a t a t a c t g a a t c a t t g g t t t t g c c t g c a c c t c a c a g a a a t g t t a c t g t g c a c t t t t c c c t c g g a g g a a a t t g t t g g t a a t a t a g a a a g g t g t a t g c a a g t t g a a t t g c t g a c t c c a g c a c a g t t a a a a g g t c a a t a t t c t t t g a c c t g a t t a a t c a g t c a g a a a g t c c c t a t a g g a t a g a g c t g g c a g c t g a g a a a t t t a a a g g t a a t t g a t a a t t a g t a t t t a t a a c t t t t t a a a g g c t c t t t g t a t a g c a g a g g a t c t c a t t t g a c t t t g t t t t g a t g a g g g t g a t g c t c t c t t a t g t g g t a c a a t a c c a t t a a c c a a a g g t a g g t g t c c a t g c a g a t t t t a t t g c a g c t g t t t a t t g c a t t c a a c t a g g g a a a t g a a g a a a t c a c g c a g c c t t t t g t t a a t g g c a g t c a a a a t t t t c c t c a g t g t a t t a g t g t t c a g t g a t a t a c a c t g g t c c c a a c t a g a t g c t g t t g g c c a c g g a a g g a a a t g a c t t g t t c t a a t t c a g g t t c a c a g a g g t a t g a g a a g c c t g a a c t g a a g a c c a t t t t c a a g a g g a c g g t a t t t a t g a a t c a g g g t a g g c t c a t a t t t a a g a t a g a g c c a g t t t t t t t t t t a a a t a g a a c c c a a t t g t g t a a a a t g t t a a t t g g g t t t t t a a a c a t t g t t t t a t c a a g t c a c t g t t a a g t a g a g a a a g c c a t g g t a a a c t g a t a c a t a c c t a a a t t a t a a a a g c a g a a c c t a a c t c a c t c g t c a a g g</p>		

	<p>gaagttaccttttgaggaagttaagtactttttccctatctgtatc tatagcaacaaccagaacttacaacttctccaaagattttattgatt gttatatcaaatcagaatgtaaacatgaactcttgcatatatttaaaat tgtgttgaacatttgaacatgaatgctgtttgtggtacttaagaaatt aattcagttggattatcattatgtgatactggcagattgcagtgcaacc ttatgccaaataaaatgtaatttaacagcccagatattggtgaatattc aacaataacaagaaaagcttttcatctaaagttttatgctttaatttttt ttctttttttttctttttctttttgttctctgggtactaattttaatttt tatttggaggagcagatataaagcttatttgtatttagtagtgcctc catagatacagacaaggcaagagatgataagctgtttaaatagtgttta atattgattgggggtgggagaaaagaaagtgtattacttaagatac tatatacgttttgtatatacattaaatctttaaagaatgaaataaatt tattgtttacagatgttagtgagtttaatcattctgaaaaattatctg acattttcaggggtcaatttgagtacagtttttttaaataaacatt tgtatacctgtgcttttgatctcctgtcctgtacaatggttaattaat actgatttcttactgtcttcttagaaatctgtttttgttagccaaaa aaggccaataggcgtgctgtgatttttaattttatattgattattt tcacaggattataatagtagctatactttttttttttttttttttttg agacggagtctcgtctgttggctgggctggagtgagtggtgcgatct cagctcaccacaaccgccccttccgggttaagtattctcctgcctc agcctcccgagtagctgggactacaggcacacgccaccatgccagcta atttttatatttttagtagagacagggtttactatgttggccagtggtg gtcacaactcctgacctgtgagccaccgacctggctgctaactct attttagtcctactgtgtaccagacattactctaagtatttcacatata</p>		
	<p>ttaacctacttaatocttataacaatgttataaagaataggtgtatt atcctgttttgagatttgaagtaaggtgctagagaggtaaagtaac gtccataagattcttacgtttatttaataataagtagcaacgtaggat ttgaaccaggctggctgcttctatctatactgtttttgtttgtttt gtttgtttgtttgtttgtttgtcttggggggcatggtggctcat gctgtaatcccagcacttcgggaggccaaggcaggtggatcactggg ctcaggagtttgagaccagcctgggcaacatggcaaaatcctatctctg ctaaaaaaaaaatacaaaaattaggccaggtgcagtggtcctgctg taatcccagcactttgggaggccaaggtggcgatcacaaggtcagga gttcgagaccagcctgaccaacatagtgaacccccgtctactaaaaa tcaaaaaaattagctgggcatggcggtgagtgctgtaatcccagctac tcaggagctcagggcaggagaattgcttgaacctgggaggtggaggtg cagtgagctgagatcgtgccattgcgctccagcctgggcaacagtgcca gactccgtcaaaaaaaaaaaaaaactggatgtgatggtgtgcacctgt agttccagctacttgggagactgaggtgggaggtcacttgagcctggg agactgagcagcagtgagctgagatcatgccactgctttccaacctgg gcaacagagtgagatcctgtctcagaaagaaaaaaaaaaaaaagcaac ctcttgctctgttggccaggctggagtgtagtagcgtgatcatagctca ctgcagccgtaaaactcctgggctcaagcaatcctcctgccaactgcctc tgattaggtggaaccaagcagcatgcaccaccaacgtacctaattttat atataattt tgaagtctcactctgttggccaggccggagtacagtggcacaatcttgg ctcactgcaacctctgcctcccaagatcaagcaattctcgtgcttcagc ctccaaagtagctgagattacaggtaccaccataatgcctggctgatt</p>		

	<p>tttgtatTTTTcgtagagacaaggtttcaccttggtggccaggctgac tcaaactcctgacctcaagtgatccacctccccggctacccaaagtac tgggattataggtgtgagccaccatgcctgggtaacaccaactaattt taaatatataTTTTgtagagatgggtctagccttggtgccacgctgg tctcaaattcctgggctcaagtgatcctctcgctgagcttcccaaagt ggtagaattgcaggcatgaattgctgcaccagcctcatctgtgctgtg aattatgtgctgtattgactctcaagcatgatgaccattgggtggttct gtaccatttctctgttactttactgaaacacacctactccattacttct tgggttaagtctagaaagtaacagtttacttgtaaaccacatttcttat ccccaataagtatTTTTtaagattattaagttcattattactacct atgatgtgaaagtgtcatttgccttaactTTTTtaatttttattctcaa cctcatcttactgaagagaataaaactctttaccatattcttaaaatg tggaaattctcggccaggtgcagtggtcacgctgtaattccatcactt tgggaggccaaggtgggtggatcatctgaggtcaggagtcaagaccag cctggccaacatgggtgaaaccccgctctactaaaaatacaaaaattat ctgggtgtggtggcgcgtgctgtaggccagctactcaggaggctgag gcaggagaattgcttgaaccaagaggtggaggttcagtgagcctaga ttgctgccactgcactccagcctgggtgacagcagaactctgtctcaaa aaaaagatgtggaattctttctgcaaatgttctctaatagtatacctt ctcagctctgtcgatataatgtatgctatttttacaagtaatacatgt tgattgtattggaattatagaaaagattatattggattgttttagaaaa tatttttaaatgtgaagaaaaataaaaaattactccttgttccactt tccccactctcaagtcagactatgttgtttcatagttagtagctagca gtctacccactagattatattgcttcacagaggaaggaccctcaaga</p>		
	<p>cttccactggattgagtagcaccacaatctctgcttgcctgctggttgt gatgggcatactgtaagaaaaaaaatctgaatgacaaaatgttttcc ataataccagacttctcttgaagagatgggtcgtaattgttagtctt acatgcttacgtagacaatcaagcaagaatactcaataaatggctatt taccacttgaagaaa (SEQ ID NO: 676)</p>		
<p>Ppp3cc</p>	<p>aaggcggagggtggggaggcggcgcctcggggcgggaggcccggccgg gtccgctaggacagcggggcgcctgggaagtgtgagagcggcgcctcgg ggcgcgccttgcgtgcacgagggcccggcgcgagcagccgcggcct cccggctgccacccttagcagcggctcgcggtcgggtgccgaagcgggtt ccccgccttagccgctggcgcctcccaagagagcggcgggtgggccc gtcctgtcagtgccgtcggaggccggcgcctcgcggtgccgcgccttct gggtctcggacaccgctgaggagccggggcggcagcggctggctgacg gctccgggcagctaaggctgcccagagagaaggcggcggcggcggcgtg ggcgcacgtccggcgggtcctggagcctggaggagccgaggggacca tgtccgggaggcgttccacctctccaccaccgaccgctcatcaaac tgtccccttctccaaccaacggcttactttcaaggaagtatttgag aatgggaaacctaaagtgtattttaaaaaacatttgtaagggaag gacgactggaagaggaagtagccttaagataatcaatgatgggctgc catcctgaggcaagagaagactatgatagaagtagatgctccaatcaca gtatgtggtgatattcatggacaattctttgacctaatgaagtatttg aagttggaggatcacctagtaacacacgctacctttctgggtgacta tgtggacagaggctatttcagtatagagtgtgtgctgtatttatggagt ttaagattaatcatcccaaacattgtttctgcttcggggaatcatg aatgcaggcatcttacagactatttcacctcaaacaggaaatgtcgaat</p>	<p>NM_001243974</p>	<p>NM_008915</p>

	caaatattcggaaacaggtgatgatgctgtatggagacatttgactgt cttctcttctgctgccctcttaaacagcagtttctctgtgtacatggag gaatgtcacctgaaattacttcttttagatgacattaggaattagacag gtttacggaacctccccctttggacctgtgtgtgacctgctttggtct gatccctcagaggattatggcaatgagaagaccttggagcactataccc acaacactgtccgaggggtgctcttatttctacagttaccctgcagtttg tgaatttttgcagaacaataattactatcaattatcagagcccatgaa gcccaagatgctgggtatcgaatgtacaggaagagccaagccacaggct ttccatcacttattacaattttctctgccccaattacctagatgtcta taacaataaagctgctgtgttgaatatgaaaacaatgtcatgaatatac aggcagtttaactgttctccacacctactggcttccaactttatgg atgttttcacatggctcttgccttttgggggaaaaagtcacagagat gctggtaaatgtgctcaacatagctctgatgacgaactgatttctgat gatgaagcagaagatcactacattccaagctatcagaaaggaagcacta cagttcgttaaggagatcatcaggaataagatcagagccattgggaagat ggcacgggtctttcaattcttcggcaagaaagtgagagtgtgctgact ctcaaggcctgactcccacagccactccctctgggctcctctcag gaggcaagcagactatcgagacagccacagtagaagcggtagaggcccg ggaagccatcagaggggttctcgcttcagcacaagatccggagttttgaa gaagcgcgaggtctggaccgaattaatgagcgaatgccacccgaaagg atagcatacacgctggtggccaatgaaatctgtaacctcagcacactc acatgctgcccacaggagcgaaccaaggaagaaagccattcatgactt agagtcctgcccgtggctcaggtgatctaaaactcaagaacaattcta tttatttattattgaaaatgaaaagcaactcaaaacaacttcaacgtg		
	gaggtgcatttataattcagctgcatcttattctgtaaaaaggtggctg ttttataaatcttttaattatgttcaatataataaaaaagtgcatct gttttgttttccctttttctccataattttaagaatgaatctgatt gttgtaacacatttggaagtcttgctataaaggggaacttccct aataaaagggccttgaaaacctcaacctgggtttctgacttgaaaaa aaaaaaaa (SEQ ID NO: 677)		

В некоторых аспектах нуклеиновые кислоты в композициях кодируют последовательности мшРНК, мишенями которых являются последовательности, представленные в табл. 2. Табл. 2, кроме того, демонстрирует обогащение в опухоли по сравнению с селезенкой выбранными мшРНК на основании анализа с использованием глубокого секвенирования ("кратность обогащения").

Таблица 2

Символ гена мыши	Номер гена мыши	Номер клона мшРНК	Последовательности мишени мшРНК	SEQ ID NO:	Кратность обогачения	Символ гена человека	Номер гена человека
Akap8l	54194	ND000290	CGAAACCGCAGGCTTATGATG	1	0,5	AKAP8L	26993
Akap8l	54194	ND000285	CAGACTGCTCAGACAACAGTG	2	0,7	AKAP8L	26993
Akap8l	54194	TRCN0000288034	CCACAAGGAACACTTCAAATA	3	1,0	AKAP8L	26993
Akap8l	54194	ND000291	AGACCTCTACCGGTCAAGCTA	4	1,1	AKAP8L	26993
Akap8l	54194	ND000286	ATAGAGGCTACGAGAACTATG	5	1,4	AKAP8L	26993
Akap8l	54194	TRCN0000288033	CCAGAACATCATACCCGAGTA	6	1,6	AKAP8L	26993
Akap8l	54194	ND000289	TTAGATATGATGCCGCACCTG	7	1,7	AKAP8L	26993
Akap8l	54194	TRCN0000088483	CCCACCTGTGATTATGGATAT	8	1,8	AKAP8L	26993
Akap8l	54194	ND000288	GGCGAGAATCCTTTCAC TGAC	9	1,9	AKAP8L	26993
Akap8l	54194	TRCN0000088486	CGAGAACTATGGTTATGGCTA	10	2,1	AKAP8L	26993
Akap8l	54194	ND000292	CAAATACCGACCTTCTATGA	11	2,8	AKAP8L	26993
Akap8l	54194	TRCN0000307538	GATATCTGAAGGGCGAGAATC	12	3,8	AKAP8L	26993
Akap8l	54194	TRCN0000307539	ACCGGTCAAGCTATGACTATG	13	4,4	AKAP8L	26993
Akap8l	54194	ND000287	TTGGATTGGCAATGGCATGA	14	7,1	AKAP8L	26993
Akap8l	54194	TRCN0000088487	CCGAAACCACTTTGCAGTCTA	15	11,8	AKAP8L	26993
Alk	11682	TRCN0000361004	ACCTAGAGGAGAATCACTTTA	16	0,2	ALK	238
Alk	11682	TRCN0000023725	GCCTTCATGGAAGGGATATTT	17	0,4	ALK	238
Alk	11682	TRCN0000361067	CGGGCCTGTATACCGGATAAT	18	0,7	ALK	238
Alk	11682	TRCN0000361003	GTGGAGCCACCTACGTGTTTA	19	0,9	ALK	238
Alk	11682	ND000299	GGAATCTGACCTGGACGATGA	20	1,0	ALK	238
Alk	11682	ND000293	CTTCGTTGTACCCTCGCTCTT	21	1,1	ALK	238
Alk	11682	ND000298	GAAGGGATATTTACCTCTAAA	22	1,3	ALK	238
Alk	11682	TRCN0000023728	CCGGGATATTGCTGCTAGAAA	23	1,7	ALK	238
Alk	11682	TRCN0000023724	GCATCGCATTGGAGGCTATAA	24	2,1	ALK	238
Alk	11682	ND000297	GGGCCTGTATACCGGATAATG	25	2,4	ALK	238
Alk	11682	TRCN0000023726	CGGAGGATATATAGGTGGCAA	26	2,9	ALK	238
Alk	11682	ND000300	ATCGAATACGGTCCAGTAGTA	27	3,4	ALK	238
Alk	11682	ND000296	TGCTTCCGCTAGTCAGAAAT	28	3,8	ALK	238
Alk	11682	ND000294	CCTGCGGCAATGTCAACTATG	29	9,4	ALK	238
Alk	11682	TRCN0000023727	CCCGAACGTCAACTATGGTTA	30	9,5	ALK	238
Alk	11682	ND000295	GGCGAGGAGACGATTCITGAA	31	13,5	ALK	238
Arhgap5	11855	TRCN0000321111	TGGTACATATCCTCGTAAATT	32	0,5	ARHGAP5	394
Arhgap5	11855	TRCN0000360350	ATTGCAATCAGTATATCATTC	33	0,8	ARHGAP5	394

Arhgap5	11855	TRCN0000360421	GATCATGAACGTAACCATAAA	34	1,2	ARHGAP5	394
Arhgap5	11855	TRCN0000360349	TGATAATAGCAGCAACTAAAT	35	1,3	ARHGAP5	394
Arhgap5	11855	TRCN0000321112	AGCATGACTGGAGAGGTTTAA	36	1,4	ARHGAP5	394
Arhgap5	11855	TRCN0000321110	TGATAGTCAGAATCGAATTAT	37	1,4	ARHGAP5	394
Arhgap5	11855	TRCN0000321109	GAAGTGGTTCATGGGTATATA	38	1,5	ARHGAP5	394
Arhgap5	11855	TRCN0000012706	GCAAGCTCTAAGAGGAGTATT	39	3,6	ARHGAP5	394
Arhgap5	11855	TRCN0000012707	CCTGATCCTTTGATTCCATAT	40	6,0	ARHGAP5	394
Arhgap5	11855	TRCN0000321181	ACAGATCCTCTTGGTATTATA	41	8,3	ARHGAP5	394
Arhgap5	11855	TRCN0000012703	GCACGATTTAATGTCAACATT	42	15,7	ARHGAP5	394
Blvrb	233016	ND000310	CTCAGTCCCACACTACAGTAATG	43	0,8	BLVRB	645
Blvrb	233016	ND000308	TGACCACATCCGGATGCATAA	44	1,0	BLVRB	645
Blvrb	233016	ND000306	GCCTCACCAATGAGTATG	45	1,2	BLVRB	645
Blvrb	233016	ND000309	TGAGAAATGACACAAATAGAG	46	1,2	BLVRB	645
Blvrb	233016	ND000303	TGCAAGAGTCAGGGCTGAAAT	47	1,3	BLVRB	645
Blvrb	233016	ND000301	GGAAGCTGTCATCGTGCTACT	48	1,5	BLVRB	645
Blvrb	233016	ND000304	GCATAAGATTCTGCAAGAGTC	49	1,9	BLVRB	645
Blvrb	233016	TRCN0000042385	CCTCAGTCCCACACTACAGTAAT	50	2,2	BLVRB	645
Blvrb	233016	ND000302	TCGAGGGTCATATCCAAGCAT	51	2,4	BLVRB	645
Blvrb	233016	TRCN0000324726	GAACATCGTGACAGCCATGAA	52	3,0	BLVRB	645
Blvrb	233016	TRCN0000042384	CCAATGAGTATGACGGACACA	53	3,1	BLVRB	645
Blvrb	233016	ND000307	GAGGGTCATGCATCCTGAGAA	54	3,1	BLVRB	645
Blvrb	233016	ND000305	TAGGAGACCAACCACTAACTG	55	5,3	BLVRB	645
Blvrb	233016	TRCN0000324662	GCTGAAATACGTGGCAGTGAT	56	5,3	BLVRB	645
Blvrb	233016	TRCN0000042386	CGGATGCATAAGATTCTGCAA	57	8,0	BLVRB	645
Cblb	208650	ND000027	TCTACATCGATAGTCTCATGA	58	0,7	CBLB	868
Cblb	208650	TRCN0000244603	CTACACCTCACGATCATATAA	59	0,9	CBLB	868
Cblb	208650	TRCN0000244605	TGAGCGAGAATGAGTACTTTA	60	0,9	CBLB	868
Cblb	208650	ND000026	ATCGAACATCCCAGATTTAGG	61	1,0	CBLB	868
Cblb	208650	ND000029	TAAAGTGTACTGGTCCATTAG	62	1,4	CBLB	868
Cblb	208650	TRCN0000244607	CTTGTACTCCAGTACCATAAT	63	1,5	CBLB	868
Cblb	208650	ND000028	GTATGAGACAGAAGGACTGAG	64	1,5	CBLB	868
Cblb	208650	TRCN0000244604	CCAGATTTAGGCATCTATTG	65	1,6	CBLB	868
Cblb	208650	ND000031	TCAGCACTTGAGACTTATATT	66	1,7	CBLB	868
Cblb	208650	ND000024	TACACCTCACGATCATATAAA	67	2,1	CBLB	868
Cblb	208650	ND000033	AACACAGACGCCATGATTTGC	68	5,1	CBLB	868
Cblb	208650	ND000032	AAGATGTCAAGATTGAGCCTT	69	5,3	CBLB	868
Cblb	208650	TRCN0000244606	CCCTGATTTAACCGATTATG	70	6,1	CBLB	868
Cblb	208650	ND000030	AGCCAGGTCCAATTCATTTTC	71	10,0	CBLB	868
Cblb	208650	ND000025	CGAGCGATCCGGCTCTTTAAA	72	10,8	CBLB	868
Cdkn2a	12578	ND000317	CTTGGTGAAGTTCGTGCGATC	73	0,6	CDKN2A	1029
Cdkn2a	12578	TRCN0000257162	CGCTCTGGCTTTCGTGAACAT	74	0,8	CDKN2A	1029
Cdkn2a	12578	TRCN0000362594	GATGATGATGGGCAACGTTCA	75	0,9	CDKN2A	1029
Cdkn2a	12578	TRCN0000231228	TCCAAGAGCAGAGCTAAATC	76	0,9	CDKN2A	1029
Cdkn2a	12578	TRCN0000362666	TCTTGGTGAAGTTCGTGCGAT	77	1,0	CDKN2A	1029
Cdkn2a	12578	TRCN0000362596	ACGGGCATAGCTTCAGCTCAA	78	1,1	CDKN2A	1029
Cdkn2a	12578	TRCN0000222730	GCTCGGCTGGATGTGCGCGAT	79	1,1	CDKN2A	1029

Cdkn2a	12578	TRCN0000231225	TTGAGGCTAGAGAGGATCTTG	80	1,2	CDKN2A	1029
Cdkn2a	12578	TRCN0000222731	CATCAAGACATCGTGCGATAT	81	2,1	CDKN2A	1029
Cdkn2a	12578	TRCN0000077815	GTGAACATGTTGTTGAGGCTA	82	2,3	CDKN2A	1029
Cdkn2a	12578	TRCN0000077816	GTCTTTGTGTACCGCTGGGAA	83	3,3	CDKN2A	1029
Cdkn2a	12578	TRCN0000362595	CTAGCGATGTAGCGTGTCTA	84	4,1	CDKN2A	1029
Cdkn2a	12578	TRCN0000222729	GTGATGATGATGGGCAACGTT	85	5,6	CDKN2A	1029
Cdkn2a	12578	TRCN0000231226	GCTCAACTACGGTGCAGATTC	86	6,9	CDKN2A	1029
Cdkn2a	12578	TRCN0000231227	TCAAGACATCGTGCGATATTT	87	7,2	CDKN2A	1029
Dgka	13139	TRCN0000024825	GAGCTAAGTAAGGTGGTATAT	88	0,7	DGKA	1606
Dgka	13139	TRCN0000368765	GCGATGTACTGAAGGTCTTTG	89	0,7	DGKA	1606
Dgka	13139	ND000059	TCAGTGTGTGTACTGCTACT	90	0,8	DGKA	1606
Dgka	13139	ND000054	GTATATCTCGACCGATGGTTC	91	1,0	DGKA	1606
Dgka	13139	TRCN0000378505	TGATGCGAGTGGCCGAATATC	92	1,1	DGKA	1606
Dgka	13139	TRCN0000024828	CCTAGGATTTGAACAATTCAT	93	1,2	DGKA	1606
Dgka	13139	ND000058	AAAGATTCTCAAGGATATAGA	94	1,6	DGKA	1606
Dgka	13139	ND000056	GAGGGATGTCCATCACCTTC	95	1,9	DGKA	1606
Dgka	13139	ND000053	TACAGACATCCTTACACAACC	96	2,0	DGKA	1606
Dgka	13139	TRCN0000024824	GCCGAATATCTAGACTGGGAT	97	3,4	DGKA	1606
Dgka	13139	TRCN0000024827	CGGCTGGAAGTGGTAGGAATA	98	3,5	DGKA	1606
Dgka	13139	ND000055	GTTCCCTCAGTTCGGATATTG	99	5,0	DGKA	1606
Dgka	13139	TRCN0000024826	CCTGAGCTGTAACITCTGTAA	100	6,8	DGKA	1606
Dgka	13139	ND000057	TGCGAACAGAGCATTAGCCTT	101	7,8	DGKA	1606
Dgka	13139	TRCN0000361167	TGTTCCCTCAGTTCGGATATT	102	10,2	DGKA	1606
Dgkz	104418	ND000063	CACCTCCACAGCAAGGAGAT	103	0,4	DGKZ	8525
Dgkz	104418	ND000061	ATCGTGGTGCATACCCAATGC	104	0,4	DGKZ	8525
Dgkz	104418	TRCN0000278613	CCTGGATGTCITTTAACAATA	105	0,7	DGKZ	8525
Dgkz	104418	ND000060	CGAGTAGTGTGTGACGGAATG	106	0,9	DGKZ	8525
Dgkz	104418	ND000065	CACATCTGGTTTGTAGACCAAC	107	1,4	DGKZ	8525
Dgkz	104418	TRCN0000278690	GAGAAGTCAACAGCCGCTTT	108	1,6	DGKZ	8525
Dgkz	104418	ND000069	ACTGTGCAGGCACCATGCCCT	109	2,0	DGKZ	8525
Dgkz	104418	ND000068	AGAAGCTGTTTCAGATCTAGGG	110	2,8	DGKZ	8525
Dgkz	104418	TRCN0000297512	GTGGACTTCAAGAATTCATT	111	3,6	DGKZ	8525
Dgkz	104418	ND000064	ACTACGAGGCTCTACATTATG	112	5,2	DGKZ	8525
Dgkz	104418	ND000067	AGTACATAATTTGAGGATTCT	113	5,5	DGKZ	8525
Dgkz	104418	TRCN0000278682	CGAGGCTCTACATTATGACAA	114	6,0	DGKZ	8525
Dgkz	104418	TRCN0000278614	CCTGTAAGATCGTGGTGCATA	115	6,4	DGKZ	8525
Dgkz	104418	ND000062	GAAACCGCAGTGCATCGTCTT	116	7,7	DGKZ	8525
Dgkz	104418	ND000066	CAGCATCACGGATTCTGAATTG	117	14,0	DGKZ	8525
Egr2	13654	TRCN0000218224	AGGATCCTTCAGCATTCTTAT	118	0,4	EGR2	1959
Egr2	13654	ND000075	AGCTCTGGCTGACACACCAG	119	0,6	EGR2	1959
Egr2	13654	TRCN0000081682	CCAGGATCCTTCAGCATTCTT	120	0,6	EGR2	1959
Egr2	13654	TRCN0000081678	GCTGTATATTTCTGCCTATTA	121	1,3	EGR2	1959
Egr2	13654	TRCN0000235777	ACTATTGTGGCCGCAAGTTTG	122	1,3	EGR2	1959
Egr2	13654	TRCN0000235775	AGCGGGTACTACCGTTTATTT	123	1,6	EGR2	1959
Egr2	13654	TRCN0000235778	CTGTATATTTCTGCCTATTA	124	2,4	EGR2	1959
Egr2	13654	ND000073	GTGACCACCTTACTACTCACA	125	3,2	EGR2	1959

Egr2	13654	ND000074	GTTTGCCAGGAGTGACGAAAG	126	3,9	EGR2	1959
Egr2	13654	TRCN0000081681	CCTTCACCTACATGGGCAAAT	127	4,0	EGR2	1959
Egr2	13654	TRCN0000081680	CCAGAAGGTATCATCAATATT	128	5,1	EGR2	1959
Egr2	13654	TRCN0000081679	CCACTCTCTACCATCCGTAAT	129	5,2	EGR2	1959
Egr2	13654	ND000072	CCGTGCCAGAGATCCACAC	130	5,6	EGR2	1959
Egr2	13654	ND000071	CAATAGGTTGGGAGTTGCTGA	131	8,6	EGR2	1959
Egr2	13654	TRCN0000235776	ACTCTCTACCATCCGTAATTT	132	10,2	EGR2	1959
Eif2ak3	13666	TRCN0000321872	CCATGAGTTCATCTGGAACAA	133	0,4	EIF2AK3	9451
Eif2ak3	13666	ND000328	CATAGCTCCTCTCTGAAAG	134	0,9	EIF2AK3	9451
Eif2ak3	13666	ND000332	GATGACTGCAATTACGCTATC	135	1,1	EIF2AK3	9451
Eif2ak3	13666	ND000325	GTCGCATTTATGTCGGTAGT	136	1,1	EIF2AK3	9451
Eif2ak3	13666	ND000326	TGAAACAACACTACTCCATAA	137	1,1	EIF2AK3	9451
Eif2ak3	13666	TRCN0000321873	GTGACCCATCTGCACTAATTT	138	1,3	EIF2AK3	9451
Eif2ak3	13666	ND000329	GCATGATGGCAACCATTATGT	139	1,3	EIF2AK3	9451
Eif2ak3	13666	ND000330	ATCCCATACTAACAGATTT	140	1,6	EIF2AK3	9451
Eif2ak3	13666	ND000333	TGTCGCCGATGGGATAGTGAT	141	1,9	EIF2AK3	9451
Eif2ak3	13666	TRCN0000321805	GCCACTTTGAACTTCGGTATA	142	2,0	EIF2AK3	9451
Eif2ak3	13666	TRCN0000028759	CCATACGATAACGGTTACTAT	143	4,8	EIF2AK3	9451
Eif2ak3	13666	TRCN0000321806	CCTCTACTGTTCACTCAGAAA	144	5,8	EIF2AK3	9451
Eif2ak3	13666	ND000327	CATACGATAACGGTTACTATC	145	5,9	EIF2AK3	9451
Eif2ak3	13666	ND000331	CGTGACCCATCTGCACTAATT	146	7,3	EIF2AK3	9451
Eif2ak3	13666	TRCN0000028799	GCCTGTTTGATGATACAAGTT	147	13,4	EIF2AK3	9451
Entpd1	12495	ND000082	GAATGTAAGTGAGCTCTATGG	148	0,3	ENTPD1	953
Entpd1	12495	TRCN0000222348	CCGAAGTATACCAACATCCA	149	0,4	ENTPD1	953
Entpd1	12495	TRCN0000222346	CCCATGCTTTAACCCAGGATA	150	0,4	ENTPD1	953
Entpd1	12495	TRCN0000222345	CCTTGGTTTACCTCTATCTT	151	0,8	ENTPD1	953
Entpd1	12495	TRCN0000222344	CCAAGGACATTCAGGTTTCAA	152	0,9	ENTPD1	953
Entpd1	12495	ND000085	CAGGAACAGAGTTGGCTAAGC	153	1,0	ENTPD1	953
Entpd1	12495	ND000078	TTAACCCAGGATACGAGAAGG	154	1,1	ENTPD1	953
Entpd1	12495	ND000081	ACTATCTCAGCCATGGCTTTG	155	1,2	ENTPD1	953
Entpd1	12495	ND000077	TTCAAGTGGTGGCGTCCTTAA	156	1,3	ENTPD1	953
Entpd1	12495	ND000076	GACTTGGGCTACATGCTGAA	157	1,4	ENTPD1	953
Entpd1	12495	ND000080	GGCATGCGCTTGCTTAGAATG	158	1,9	ENTPD1	953
Entpd1	12495	ND000084	GCACTGGAGACTACGAACAGT	159	1,9	ENTPD1	953
Entpd1	12495	ND000083	GTGGATTACTATTAATACTATCT	160	6,5	ENTPD1	953
Entpd1	12495	TRCN0000222347	GCTCCTGGGAACAGATTCATT	161	7,3	ENTPD1	953
Entpd1	12495	ND000079	ACCATTTGATCAGTTTCGAAT	162	13,3	ENTPD1	953
F11r	16456	TRCN0000284518	GCTGATCCCAGGACTATATT	163	0,6	F11R	50848
F11r	16456	TRCN0000124868	GTATCGCTGTATAACTATGTA	164	0,6	F11R	50848
F11r	16456	ND000093	ATTGACCTGCACCTACTCT	165	0,6	F11R	50848
F11r	16456	ND000094	GCCGGGAGGAACTGTTGT	166	0,6	F11R	50848
F11r	16456	TRCN0000271840	CCTGGTTCAAGGACGGGATAT	167	0,7	F11R	50848
F11r	16456	TRCN0000271841	TTCGGTGTACTGCTCAATC	168	0,7	F11R	50848
F11r	16456	TRCN0000271792	CACCGGTAAGAAGGTCATTT	169	0,9	F11R	50848
F11r	16456	ND000088	ACTTGCATGGTCTCCGAGGAA	170	0,9	F11R	50848
F11r	16456	ND000086	GTAACACTGATTCCTTGGA	171	1,0	F11R	50848

F11r	16456	ND000090	GTTATAACAGCCAGATCACAG	172	1,1	F11R	50848
F11r	16456	ND000092	TAGCTGCACAGGATGCCTTCA	173	1,3	F11R	50848
F11r	16456	ND000087	GGTTTGCCTATAGCCGTGGAT	174	1,9	F11R	50848
F11r	16456	TRCN0000271794	CCTATAGCCGTGGATACTTTG	175	4,3	F11R	50848
F11r	16456	ND000091	CTCCGTTGTCCATTTGCCTTA	176	4,6	F11R	50848
F11r	16456	ND000089	CCACCTCTGAATATTCCTGG	177	6,8	F11R	50849
Fyn	14360	TRCN0000023383	CATCCCGAACTACAACAACCTT	178	0,7	FYN	2534
Fyn	14360	TRCN0000023381	CCTTTGGAAACCCAAGAGGTA	179	0,9	FYN	2534
Fyn	14360	TRCN0000361148	TCTGAGACAGAAGCGTGTAT	180	1,4	FYN	2534
Fyn	14360	TRCN0000023379	GCTCGGTTGATTGAAGACAAT	181	1,4	FYN	2534
Fyn	14360	TRCN0000361213	TTGACAATGGTGGATACTATA	182	1,9	FYN	2534
Fyn	14360	TRCN0000361149	TCTTCACCTGATTCAACTAAA	183	1,9	FYN	2534
Fyn	14360	TRCN0000023382	GCTCTGAAGTGGCCAAACCTT	184	2,0	FYN	2534
Fyn	14360	TRCN0000361212	CACTGTTTGTGGCGCTTTATG	185	2,3	FYN	2534
Fyn	14360	TRCN0000361152	CATCGAGCGCATGAATTATAT	186	2,9	FYN	2534
Fyn	14360	TRCN0000023380	CCTGTATGGAAGGTTACAAT	187	6,5	FYN	2534
Fyn	14360	ND000111	TCGATGTTATGTCAAAGGCC	188	0,5	FYN	2534
Fyn	14360	ND000112	ACCACACAAACTTCCTGTAT	189	0,7	FYN	2534
Fyn	14360	ND000115	ACAGTCTCTGTCTTTGGAAA	190	1,0	FYN	2534
Fyn	14360	ND000113	GCAGCGAAACTGACAGAGGAG	191	4,1	FYN	2534
Fyn	14360	ND000114	ACACTGTTTGTGGCGCTTAT	192	4,4	FYN	2534
Grk6	26385	ND000356	TGACTACCACAGCCTATGTGA	193	0,5	GRK6	2870
Grk6	26385	TRCN0000022851	CGAGAAACAGATCTTGGAGAA	194	0,6	GRK6	2870
Grk6	26385	ND000355	CTAACCTTGCTTAGCAACTGT	195	0,6	GRK6	2870
Grk6	26385	ND000359	AGGAATGAGCGTACACGTTT	196	1,0	GRK6	2870
Grk6	26385	TRCN0000022853	TCTTGGAGAAAGTGAACAGTA	197	1,1	GRK6	2870
Grk6	26385	TRCN0000022850	GCGCTGTTATTTTCGTGAGTT	198	1,1	GRK6	2870
Grk6	26385	TRCN0000361581	GAACAGTCTCTACAGTTAAA	199	1,1	GRK6	2870
Grk6	26385	ND000354	CAGGCTATTATTGCAAGGAT	200	1,2	GRK6	2870
Grk6	26385	ND000357	GAGCTTAGCCTACGCCTATGA	201	1,3	GRK6	2870
Grk6	26385	TRCN0000022852	GCAAAGGCAAGAGCAAGAAAT	202	1,3	GRK6	2870
Grk6	26385	TRCN0000361580	CCATGGCTCTCAACGAGAAAC	203	2,7	GRK6	2870
Grk6	26385	ND000358	TCTATGCTGCTGAGATCTGCT	204	4,2	GRK6	2870
Grk6	26385	TRCN0000361508	GCCGACTAATGCAGAACTTTC	205	4,5	GRK6	2870
Grk6	26385	ND000360	CGCCTGTTATTTTCGTGAGTTC	206	5,8	GRK6	2870
Grk6	26385	TRCN0000022849	CGCCGACTAATGCAGAACTTT	207	11,0	GRK6	2870
Hipk1	15257	ND000371	CTACCTGCAATCACGCTACTA	208	0,3	HIPK1	204851
Hipk1	15257	ND000374	AGCGGAGGGTTCACATGTATG	209	0,4	HIPK1	204851
Hipk1	15257	TRCN0000361231	CAACCAAGTACAGCACTATTAT	210	0,4	HIPK1	204851
Hipk1	15257	TRCN0000361237	TACCCTTTCTCTGGCTAATTC	211	0,7	HIPK1	204851
Hipk1	15257	TRCN0000368011	AGCCTGAAGGCGAGGTCTAAT	212	1,1	HIPK1	204851
Hipk1	15257	ND000376	CATTGGCACCCGTAATCAT	213	1,1	HIPK1	204851
Hipk1	15257	TRCN0000023157	GCTTCAGAATACGATCAGATT	214	1,2	HIPK1	204851
Hipk1	15257	ND000375	GAAGACTCTTAACCACCAATT	215	1,8	HIPK1	204851
Hipk1	15257	TRCN0000361233	ATACGATCAGATTTCGCTATAT	216	1,9	HIPK1	204851
Hipk1	15257	ND000372	CTGTCATACATTTGGTCTCTT	217	2,7	HIPK1	204851

Hipk1	15257	ND000377	GCTACTAGCCCTGAGTTCTTA	218	3,4	HIPK1	204851
Hipk1	15257	TRCN0000361232	TATAACTTTGTCCGTTCTTAT	219	4,5	HIPK1	204851
Hipk1	15257	ND000373	CTCGCTGCTAAACTACCAATC	220	6,3	HIPK1	204851
Hipk1	15257	ND000378	GCCAATCATCATTCCAGATAC	221	6,7	HIPK1	204851
Hipk1	15257	TRCN0000023154	CGCTCCAAATACAAGCACAAA	222	12,3	HIPK1	204851
lpp5b	16330	TRCN0000080903	GCTTAGAGGTTCCCTGGATAAA	223	0,5	INPP5B	3633
lpp5b	16330	TRCN0000080906	CCTTTGGTTCACACACCAGAA	224	0,7	INPP5B	3633
lpp5b	16330	ND000130	CTGTTAGTGACCTGACGTTGA	225	0,8	INPP5B	3633
lpp5b	16330	TRCN0000305895	ATATICTAGCTAGCATATTG	226	0,8	INPP5B	3633
lpp5b	16330	TRCN0000311434	GGCCAGAGTTTGACCATATAA	227	1,4	INPP5B	3633
lpp5b	16330	ND000131	GAGTCCTTCACGATTCATAAT	228	1,4	INPP5B	3633
lpp5b	16330	TRCN0000080905	CGGATCTCCTATCCATACATT	229	1,5	INPP5B	3633
lpp5b	16330	ND000128	GTATCGGACAAGGCTCACATT	230	1,6	INPP5B	3633
lpp5b	16330	ND000129	TTCGAGACACAATCGTGAGAT	231	1,9	INPP5B	3633
lpp5b	16330	ND000127	CTGTCCAAGCCGCAAAACATGT	232	3,1	INPP5B	3633
lpp5b	16330	ND000133	CTCAAGCTTGATTTCCAACCTT	233	4,3	INPP5B	3633
lpp5b	16330	ND000132	ATATAAGGGACTIGCTAGATA	234	4,6	INPP5B	3633
lpp5b	16330	TRCN0000080904	CGAGTCCTTCACGATTCATAA	235	6,2	INPP5B	3633
lpp5b	16330	TRCN0000080907	CCGAGTCCTTCACGATTCATA	236	8,1	INPP5B	3633
lpp5b	16330	ND000134	CGTCCGACTGGTTGGGATTAT	237	9,5	INPP5B	3633
lpmk	69718	TRCN0000024840	CCCAGATGGTACAGTTCTGAA	238	0,5	IPMK	253430
lpmk	69718	ND000384	CGAGGCTCTGTGGGTTCTATA	239	0,5	IPMK	253430
lpmk	69718	TRCN0000360733	TTGCCGTGCTCCGGAGTATTT	240	0,6	IPMK	253430
lpmk	69718	TRCN0000360808	GATGCGATTGCCGCCAGTATT	241	0,7	IPMK	253430
lpmk	69718	TRCN0000024839	CCTAACGAAAGAGACCCTGAA	242	0,8	IPMK	253430
lpmk	69718	ND000383	ATTGCCGTGCTTCGGAGTATT	243	1,1	IPMK	253430
lpmk	69718	ND000380	AGCGGAAGTACGGATGATAGA	244	1,3	IPMK	253430
lpmk	69718	TRCN0000360807	GAGGCTCTGTGGGTTCTATAT	245	1,4	IPMK	253430
lpmk	69718	ND000379	TGCCCAAATACTACGGCGTCT	246	1,7	IPMK	253430
lpmk	69718	TRCN0000024843	CGGCAAGGACAAAGTGGGCAT	247	2,9	IPMK	253430
lpmk	69718	ND000381	CTAGCAACACAGTCGATGAGG	248	3,2	IPMK	253430
lpmk	69718	TRCN0000360732	ACCAAACGATGTGTACCTAAA	249	4,0	IPMK	253430
lpmk	69718	TRCN0000024841	ACCTGTATAATGGACGTGAA	250	4,1	IPMK	253430
lpmk	69718	ND000382	CCTGTATAATGGACGTGAAGA	251	4,7	IPMK	253430
lpmk	69718	TRCN0000024842	CACCAAACGATGTGTACCTAA	252	6,9	IPMK	253430
Jun	16476	TRCN0000229526	GAACAGGTGGCACAGCTTAAAG	253	0,5	JUN	3725
Jun	16476	TRCN0000042693	CGGCTACAGTAACCCCTAAGAT	254	0,5	JUN	3725
Jun	16476	TRCN0000055205	CTACGCCAACCTCAGCAACTT	255	0,7	JUN	3725
Jun	16476	TRCN0000055206	CGGTGCCTACGGCTACAGTAA	256	0,8	JUN	3725
Jun	16476	TRCN0000042695	GCTTAAGCAGAAAGTCATGAA	257	0,9	JUN	3725
Jun	16476	TRCN0000360499	AGCGCATGAGGAACCGCATTG	258	0,9	JUN	3725
Jun	16476	TRCN0000360498	CCTATCGACATGGAGTCTCAG	259	0,9	JUN	3725
Jun	16476	TRCN0000042697	GAAGCGCATGAGGAACCGCAT	260	1,0	JUN	3725
Jun	16476	TRCN0000360511	ATTCGATCTCATTAGTATTA	261	1,1	JUN	3725
Jun	16476	TRCN0000360572	GGATCGCTCGGCTAGAGGAAA	262	1,2	JUN	3725
Jun	16476	TRCN0000055207	GCGGATCAAGGCAGAGAGGAA	263	3,1	JUN	3725

035475

Jun	16476	TRCN0000229528	GGCATGTGCTGTGATCATTTA	264	3,2	JUN	3725
Jun	16476	TRCN0000042694	ACGCAGCAGTTGCAAACGTTT	265	3,3	JUN	3725
Jun	16476	TRCN0000055203	GCGGGCTAAC TGCAATAAGAT	266	5,2	JUN	3725
Jun	16476	TRCN0000229525	CAGTAACCCTAAGATCCTAAA	267	5,5	JUN	3725
Jun	16476	TRCN0000229527	GCTAACGCAGCAGTTGCAAAC	268	5,8	JUN	3725
Jun	16476	TRCN0000218856	GAAAGTCATGAACCACGTTAA	269	6,4	JUN	3725
Mast2	17776	TRCN0000225743	AGCAACAACAGGAAGGTATAT	270	0,4	MAST2	23139
Mast2	17776	TRCN0000022896	GCATCCACGAACAAGACCATA	271	0,7	MAST2	23139
Mast2	17776	TRCN0000225741	TTGAGACCAAGCGTCACTTAT	272	1,0	MAST2	23139
Mast2	17776	ND000396	CCGCAAGAGCTTGATTGTAAC	273	1,2	MAST2	23139
Mast2	17776	TRCN0000022898	GCTGGTCTGAAGAGTGGAAA	274	1,2	MAST2	23139
Mast2	17776	ND000392	GATATTACGGAAGCGGTTATC	275	1,3	MAST2	23139
Mast2	17776	ND000393	ACGAATACCACGGTCCCAAAT	276	1,4	MAST2	23139
Mast2	17776	TRCN0000218393	GTGGAAACAAGGTATCAATTT	277	1,5	MAST2	23139
Mast2	17776	ND000397	GAAGTGTGCTATCCGGGAAAG	278	1,6	MAST2	23139
Mast2	17776	ND000395	GCCTCATTACGTCACACTATT	279	1,6	MAST2	23139
Mast2	17776	TRCN0000022895	CCTCATTACGTCACACTATT	280	1,9	MAST2	23139
Mast2	17776	TRCN0000225742	ACTTGTATGAGGGTCATATTG	281	4,1	MAST2	23139
Mast2	17776	TRCN0000022897	CGAATGAGAAACCAATCCCTT	282	4,2	MAST2	23139
Mast2	17776	ND000394	GCATCAAACCTGGTTCGAATG	283	4,3	MAST2	23139
Mast2	17776	TRCN0000022894	CCCTGTCAACAAAGTAATCAA	284	5,1	MAST2	23139
Mdfic	16543	TRCN0000237997	GGAGGAAACAGGCAAGATAAA	285	0,2	MDFIC	29969
Mdfic	16543	TRCN0000237994	TGATGCGGGACCAGTCCATTT	286	0,4	MDFIC	29969
Mdfic	16543	ND000148	TGTAATGAGGACAATACGGAG	287	0,4	MDFIC	29969
Mdfic	16543	TRCN0000362432	TCCTGACCTCTGCAACATTG	288	0,6	MDFIC	29969
Mdfic	16543	TRCN0000237996	TGACATGGACTGCGGCATCAT	289	0,8	MDFIC	29969
Mdfic	16543	TRCN0000095981	CGAAGCATGTAATGAGGACAA	290	1,0	MDFIC	29969
Mdfic	16543	TRCN0000095982	GACATCAGTAAGAAGAGTAAA	291	1,1	MDFIC	29969
Mdfic	16543	TRCN0000237998	TGCCAAGTGACAGGTTATAAA	292	1,1	MDFIC	29969
Mdfic	16543	TRCN0000095983	TGCAACATTGTCCTGGGACAA	293	1,5	MDFIC	29969
Mdfic	16543	TRCN0000237995	ATCGTCAGACTGTCTAGAAAT	294	1,6	MDFIC	29969
Mdfic	16543	TRCN0000095980	CCGTGGAGAATCACAAGATAT	295	2,6	MDFIC	29969
Mdfic	16543	TRCN0000362509	GTTTATCTATTGGAGGTTAAA	296	4,4	MDFIC	29969
Mdfic	16543	ND000147	GAAGAGTAAAGTAAATGCTGT	297	5,1	MDFIC	29969
Mdfic	16543	TRCN0000095979	CGCCGGATGTATGTGGTTTAA	298	7,2	MDFIC	29969
Mdfic	16543	TRCN0000362431	GCCGGATGTATGTGGTTTAA	299	10,0	MDFIC	29969
Nptxr	73340	TRCN0000219475	CTTGGTCTCTCCCATCATATA	300	0,5	NPTXR	23467
Nptxr	73340	ND000150	ACAGCAACTGGCACCATATCT	301	0,8	NPTXR	23467
Nptxr	73340	TRCN0000219474	GATACCTTGGGAGGCCGATT	302	0,8	NPTXR	23467
Nptxr	73340	ND000155	GGCCAATGAGATCGTGCTTCT	303	1,0	NPTXR	23467
Nptxr	73340	ND000154	GTAGCCTTTGACCCTCAAATC	304	1,0	NPTXR	23467
Nptxr	73340	ND000152	CAATGGAGCTGCTGATCAACG	305	1,0	NPTXR	23467
Nptxr	73340	TRCN0000219472	GACAGCAACTGGCACCATATC	306	1,1	NPTXR	23467
Nptxr	73340	ND000158	TTGGTCTCTCCCATCATATAC	307	1,3	NPTXR	23467
Nptxr	73340	ND000159	ATACCTTGGGAGGCCGATTTG	308	1,3	NPTXR	23467
Nptxr	73340	ND000153	CCTGTCAGTTTCAGGACTTTG	309	2,0	NPTXR	23467

Nptxr	73340	ND000156	TCCGCAACAACACTACATGTACG	310	2,1	NPTXR	23467
Nptxr	73340	ND000157	ATAAGCTGGTAGAGGCCTTTG	311	3,9	NPTXR	23467
Nptxr	73340	ND000149	CGGTGCCGTCATCTGCATCAT	312	6,6	NPTXR	23467
Nptxr	73340	TRCN0000219473	CAAGCCACACGGCATCCTTAT	313	7,0	NPTXR	23467
Nptxr	73340	ND000151	TCAAGCCACACGGCATCCTTA	314	7,2	NPTXR	23467
Nuak2	74137	ND000434	TTGGACTTGCTGAACGCTTT	315	0,2	NUAK2	81788
Nuak2	74137	TRCN0000361872	TTTGACGGGCAGGATCATAAA	316	0,4	NUAK2	81788
Nuak2	74137	TRCN0000024271	GCCAAATGGAAACATCAAGATT	317	0,7	NUAK2	81788
Nuak2	74137	TRCN0000361873	GTGTAGTGACTGCCATTATTT	318	0,7	NUAK2	81788
Nuak2	74137	ND000436	CCAAGGTGTGCAGCTTCTTCA	319	1,6	NUAK2	81788
Nuak2	74137	ND000431	CCTGATCCGGTGGCTGTTAAT	320	1,7	NUAK2	81788
Nuak2	74137	TRCN0000378457	GGGCTCATCAAGTCGCCTAAA	321	1,8	NUAK2	81788
Nuak2	74137	TRCN0000024270	CCGAAAGGCATCTCAAGAAA	322	2,1	NUAK2	81788
Nuak2	74137	TRCN0000024273	GTCGCCTAAACCTCTGATGAA	323	2,1	NUAK2	81788
Nuak2	74137	TRCN0000024272	CCGAGCGCATCTGTATGATTA	324	2,1	NUAK2	81788
Nuak2	74137	TRCN0000378409	GAAGTCTCGACAGCGTGAATC	325	2,8	NUAK2	81788
Nuak2	74137	ND000435	TCGGACCGCTGTTTGACTTCA	326	2,8	NUAK2	81788
Nuak2	74137	ND000433	TAGCAGCAAGATTGTGATTGT	327	4,5	NUAK2	81788
Nuak2	74137	ND000432	AGTCTCGACAGCGTGAATCTG	328	5,4	NUAK2	81788
Nuak2	74137	TRCN0000024269	CCCAAGGAAAGGCATCCTTAA	329	13,1	NUAK2	81788
Pdzk1ip1	67182	TRCN0000244507	GATGGCAGATACTCCTCAATG	330	0,4	PDZK1IP1	10158
Pdzk1ip1	67182	ND000172	GGGAATGGATGGCAGATACTC	331	0,5	PDZK1IP1	10158
Pdzk1ip1	67182	ND000176	CTCCCTCACCTCTCTAGAATC	332	0,6	PDZK1IP1	10158
Pdzk1ip1	67182	ND000170	TGCAATCGTCTTCGCCGTCFAA	333	0,8	PDZK1IP1	10158
Pdzk1ip1	67182	ND000173	CATTGCTGTGCTGTGTCTTT	334	1,2	PDZK1IP1	10158
Pdzk1ip1	67182	TRCN0000244505	ACAAGAATGCCTACGAGAATG	335	1,7	PDZK1IP1	10158
Pdzk1ip1	67182	ND000174	TTCTTGGTCTTGTGCAATC	336	2,0	PDZK1IP1	10158
Pdzk1ip1	67182	TRCN0000244509	GGAGCACAGTGATGATCATTG	337	2,5	PDZK1IP1	10158
Pdzk1ip1	67182	ND000171	ACTGCTCTACAGGAATCTACT	338	2,5	PDZK1IP1	10158
Pdzk1ip1	67182	ND000175	CTGTCAACAAGGTCTAGGAAA	339	4,8	PDZK1IP1	10158
Pdzk1ip1	67182	TRCN0000244508	CCTCATTGCTGTCGCTGTGTT	340	6,3	PDZK1IP1	10158
Pdzk1ip1	67182	TRCN0000244506	TCTACAGGAATCTACTGAAAC	341	12,9	PDZK1IP1	10158
Pkd1	18763	ND000445	CAAGTCCTATGACCCTAATTT	342	0,5	PKD1	5310
Pkd1	18763	TRCN0000304664	GGTGGACACCACTCAGTATTA	343	0,8	PKD1	5310
Pkd1	18763	TRCN0000072086	CCAACCAACATCACCGTAAA	344	0,8	PKD1	5310
Pkd1	18763	TRCN0000304612	ACACAATACCACGCATATTTA	345	0,9	PKD1	5310
Pkd1	18763	ND000447	GGCCGCTTCAAATATGAAATA	346	1,2	PKD1	5310
Pkd1	18763	ND000444	TTACTAGGAGTGGCATATTC	347	1,3	PKD1	5310
Pkd1	18763	ND000442	CATCTATAAGGGTAGTCTTTC	348	1,4	PKD1	5310
Pkd1	18763	ND000441	GTTATTACCTCTCTTGTCTT	349	1,8	PKD1	5310
Pkd1	18763	ND000446	GTAGTCTACCCTGTCTATTTG	350	2,9	PKD1	5310
Pkd1	18763	TRCN0000072084	GCCCTGTACCTTTCAACCAAT	351	4,9	PKD1	5310
Pkd1	18763	ND000443	CATGTCATCGAGTACTCTTTA	352	6,2	PKD1	5310
Pkd1	18763	TRCN0000304611	CAACTGATGGTGTCTATATA	353	7,7	PKD1	5310
Pkd1	18763	TRCN0000072085	CCATCATTGAAGGTGGCTCAT	354	8,9	PKD1	5310
Pkd1	18763	TRCN0000072087	GCTTCACTACTCTTCTGCTT	355	9,9	PKD1	5310

Pkd1	18763	TRCN0000331808	CGCTCGCACTTTCAGCAATAA	356	47,6	PKD1	5310
Ppm1g	14208	TRCN0000326875	GAGGATGATAAAGACAAAGTA	357	0,3	PPM1G	5496
Ppm1g	14208	TRCN0000326874	GCTTTCCTCAGCCATTACAA	358	0,5	PPM1G	5496
Ppm1g	14208	ND000458	GAGATGATGGTCCCTGGAATG	359	0,8	PPM1G	5496
Ppm1g	14208	TRCN0000375841	TGACCACAGAGGAAGTCATTA	360	1,1	PPM1G	5496
Ppm1g	14208	TRCN0000081212	GATGCCTTCTTGGCTATTGAT	361	1,1	PPM1G	5496
Ppm1g	14208	TRCN0000306418	CCATGGATGGACGAGTCAATG	362	1,2	PPM1G	5496
Ppm1g	14208	ND000460	TGACGCGATATGGGCAGAACT	363	1,2	PPM1G	5496
Ppm1g	14208	ND000464	GCTACCATGACTATTGAAGAG	364	1,3	PPM1G	5496
Ppm1g	14208	ND000462	TGGCAAAGCTTTAGATATGTC	365	2,1	PPM1G	5496
Ppm1g	14208	ND000465	CATGGATGGACGAGTCAATGG	366	2,9	PPM1G	5496
Ppm1g	14208	TRCN0000081210	CTTCGGTTATTGTCATCCATT	367	3,0	PPM1G	5496
Ppm1g	14208	ND000459	TGCCGTGTCTGTGTGTGTTG	368	3,6	PPM1G	5496
Ppm1g	14208	ND000461	CAAATTAGTGAGCCCGTACT	369	6,2	PPM1G	5496
Ppm1g	14208	TRCN0000081209	GCCTTGACTGTGCCAAATAT	370	7,1	PPM1G	5496
Ppm1g	14208	ND000463	CATGACGTGCATCATCATTG	371	8,5	PPM1G	5496
Ppp2r2d	52432	ND000490	ACTTCGAGACCCATTAGAAAT	372	0,7	PPP2R2D	55844
Ppp2r2d	52432	ND000488	CAGAAGATCCCAGCAGTAGAT	373	0,9	PPP2R2D	55844
Ppp2r2d	52432	TRCN0000080899	GCCACCAATAAECTTGTATATA	374	1,0	PPP2R2D	55844
Ppp2r2d	52432	TRCN0000430828	ATAGTGATCATGAAACATATC	375	1,3	PPP2R2D	55844
Ppp2r2d	52432	ND000487	ATATGTACGCCGGTCAATTAG	376	1,4	PPP2R2D	55844
Ppp2r2d	52432	TRCN0000425449	ATGCTCATACATATCACATAA	377	1,5	PPP2R2D	55844
Ppp2r2d	52432	TRCN0000427220	TCATCTCCACCGTTGAGTTTA	378	1,6	PPP2R2D	55844
Ppp2r2d	52432	ND000491	GATCTGAGAATTAACCTATGG	379	1,7	PPP2R2D	55844
Ppp2r2d	52432	TRCN0000080901	CCATTTAGAATTACGGCACTA	380	1,9	PPP2R2D	55844
Ppp2r2d	52432	TRCN0000080902	CGGTTTCAGACAGTGCCATTAT	381	2,0	PPP2R2D	55844
Ppp2r2d	52432	ND000489	CACCGTTGAGTTAACTACTC	382	4,0	PPP2R2D	55844
Ppp2r2d	52432	ND000486	GCTCAATAAAGGCCATTACTC	383	4,9	PPP2R2D	55844
Ppp2r2d	52432	TRCN0000431278	GAGAATTAACCTATGGCATTI	384	8,3	PPP2R2D	55844
Ppp2r2d	52432	ND000492	CCACAGTGGTCGATACATGAT	385	16,3	PPP2R2D	55844
Ppp2r2d	52432	TRCN0000080900	CCCACATCAGTGAATGTATT	386	17,2	PPP2R2D	55844
Ppp3cc	19057	ND000512	CCCGAGGTCTAGACCGAATTA	387	0,1	PPP3CC	5533
Ppp3cc	19057	ND000510	TCACAGTGTGTGGTATGTTT	388	0,4	PPP3CC	5533
Ppp3cc	19057	TRCN0000012695	GCTGTATCTATGGAGCTTAAA	389	0,4	PPP3CC	5533
Ppp3cc	19057	TRCN0000012693	CCTATGAGCAAATCACATTTA	390	0,4	PPP3CC	5533
Ppp3cc	19057	ND000511	AGGAATGTCGGATCAAGTATT	391	0,7	PPP3CC	5533
Ppp3cc	19057	TRCN0000012694	CGGCTAACTTGAAGGAAGTT	392	0,9	PPP3CC	5533
Ppp3cc	19057	TRCN0000012696	CGGATGAAGAAATGAACGTAA	393	1,2	PPP3CC	5533
Ppp3cc	19057	ND000508	ACCTAGTAATACTCGCTACCT	394	1,4	PPP3CC	5533
Ppp3cc	19057	ND000513	CTGTATCTATGGAGCTTAAAG	395	1,6	PPP3CC	5533
Ppp3cc	19057	ND000515	AGAAATGAACGTAACCGATGA	396	1,8	PPP3CC	5533
Ppp3cc	19057	ND000514	CAAACAACCTTAACTTGGAGG	397	2,4	PPP3CC	5533
Ppp3cc	19057	ND000507	TGTAATTCAGTCGCATTTATT	398	2,6	PPP3CC	5533
Ppp3cc	19057	ND000506	GGACAATCTTTGACCTGATG	399	4,2	PPP3CC	5533
Ppp3cc	19057	TRCN0000012697	CGAGGTCTAGACCGAATTAAT	400	4,3	PPP3CC	5533
Ppp3cc	19057	ND000509	TTCCGTCACTTATTACGATTT	401	4,4	PPP3CC	5533

Prkab2	108097	ND000529	CTGTGGTTACCAGTCAGCTTG	402	0,2	PRKAB2	5565
Prkab2	108097	TRCN0000025112	GTATGTCACCACGCTGCTGTA	403	0,4	PRKAB2	5565
Prkab2	108097	ND000527	CCCTCACCTACTCCAAGTTAT	404	0,7	PRKAB2	5565
Prkab2	108097	TRCN0000361908	TATGAGTTCACGGAGTTTATT	405	0,7	PRKAB2	5565
Prkab2	108097	TRCN0000025111	CGCAACCCATCGCTACAAGAA	406	0,8	PRKAB2	5565
Prkab2	108097	TRCN0000025109	CATCGCTACAAGAAGAAGTAT	407	0,9	PRKAB2	5565
Prkab2	108097	ND000528	CAATTGGAGCACCAAGATCCC	408	1,1	PRKAB2	5565
Prkab2	108097	ND000530	AGTGGGTTTCATGATCCGTCAG	409	1,1	PRKAB2	5565
Prkab2	108097	ND000526	ACCGTATCCGCTGGTCTGAA	410	1,8	PRKAB2	5565
Prkab2	108097	TRCN0000361952	GATCTGAGGAGAGATTCAAAT	411	2,0	PRKAB2	5565
Prkab2	108097	TRCN0000361953	CTTAACAAGGACACGAATATT	412	2,3	PRKAB2	5565
Prkab2	108097	TRCN0000361910	CTCTGATAAAGATCATAATG	413	2,6	PRKAB2	5565
Prkab2	108097	TRCN0000025110	CGCTGCTGTATAAGCCATCT	414	4,1	PRKAB2	5565
Prkab2	108097	ND000525	CTTACGGTCAAGAAATGTATG	415	4,8	PRKAB2	5565
Prkab2	108097	TRCN0000025113	CATTAAGGACAGTGTGATGGT	416	7,0	PRKAB2	5565
Ptpn2	19255	ND000532	TCCGAACACATGCTGCCATTT	417	0,5	PTPN2	5771
Ptpn2	19255	TRCN0000029891	GCCAAGATTGACAGACACCTA	418	1,0	PTPN2	5771
Ptpn2	19255	TRCN0000279253	AGACTATTCTGCAGCTATAAA	419	1,0	PTPN2	5771
Ptpn2	19255	TRCN0000029893	CCGTTATACTTGAAATTCGA	420	1,0	PTPN2	5771
Ptpn2	19255	TRCN0000279254	AGTATCGAATGGGACTTATTC	421	1,2	PTPN2	5771
Ptpn2	19255	ND000534	TTATATTAATGCCAGCTTAGT	422	1,4	PTPN2	5771
Ptpn2	19255	ND000531	ATGTTTCATGACTTGAGACTAT	423	1,7	PTPN2	5771
Ptpn2	19255	TRCN0000279329	ATATGATCACAGTCGTGTTAA	424	2,2	PTPN2	5771
Ptpn2	19255	TRCN0000279252	CGGTGAAAGAACTTTCTAAA	425	2,2	PTPN2	5771
Ptpn2	19255	ND000533	CCATATCTCACTTCCATTATA	426	4,7	PTPN2	5771
Ptpn2	19255	TRCN0000279330	TCTCTACATGGCCATAATAG	427	5,0	PTPN2	5771
Ptpn2	19255	TRCN0000029890	CGGTGAAAGAACTTTCTAAA	428	5,1	PTPN2	5771
Ptpn2	19255	ND000535	TATCGAATGGGACTTATTCAG	429	5,5	PTPN2	5771
Ptpn2	19255	TRCN0000029892	CCTGICTTGTTCIGATGAAA	430	7,4	PTPN2	5771
Rbks	71336	ND000536	TCGCTGCAGTCAGTGTACAGG	431	0,4	RBKS	611132
Rbks	71336	ND000543	GGCCTTCTACCTGGCTTACTA	432	0,6	RBKS	611132
Rbks	71336	ND000537	CTGCAATGATTTCTCTAGAAC	433	0,9	RBKS	611132
Rbks	71336	ND000544	AGTGGTGGGTTCTGCATGAC	434	0,9	RBKS	611132
Rbks	71336	ND000539	ATATGCCAGCTAGAAATAAGC	435	1,1	RBKS	611132
Rbks	71336	TRCN0000078936	GTGATGATATGCCAGCTAGAA	436	1,2	RBKS	611132
Rbks	71336	ND000538	CATATTTCTACAGAGTTTACA	437	1,7	RBKS	611132
Rbks	71336	TRCN0000078934	TCAATAATGAAGCCAGAATA	438	1,9	RBKS	611132
Rbks	71336	ND000545	GCTGCCAGGTTGTGTCATCA	439	2,7	RBKS	611132
Rbks	71336	TRCN0000078937	TGATGATATGCCAGCTAGAAA	440	4,0	RBKS	611132
Rbks	71336	ND000541	CAAGGTTGGCAACGATTTCTT	441	4,1	RBKS	611132
Rbks	71336	ND000542	GAGCCTGTTCCAAGCACATT	442	5,0	RBKS	611132
Rbks	71336	TRCN0000078935	CCAAAGCACATTTCCACTGAA	443	5,7	RBKS	611132
Rbks	71336	ND000540	CATTAGCCGAGCCAAAGTGAT	444	12,8	RBKS	611132
Rbks	71336	TRCN0000078933	GCCTCCATAATTGTCAATAAT	445	13,9	RBKS	611132
Rock1	19877	ND000568	CATACTGTTAGTCGGCTTGAA	446	0,6	ROCK1	6093
Rock1	19877	ND000567	ATGACATGCAAGCGCAATTGG	447	0,7	ROCK1	6093

Rock1	19877	ND000565	GCCTACAGGTAGATTAGATTA	448	0,9	ROCK1	6093
Rock1	19877	ND000569	AGTTCAATTGGTGAGGCATAA	449	1,0	ROCK1	6093
Rock1	19877	TRCN0000361452	CTAGCAAAGAGAGTGATATTG	450	1,2	ROCK1	6093
Rock1	19877	TRCN0000022901	CCTGGTTTATGATTTGGATTT	451	1,6	ROCK1	6093
Rock1	19877	TRCN0000022900	CGGGAGTTACAAGATCAACTT	452	1,7	ROCK1	6093
Rock1	19877	TRCN0000022902	CCGTGCAAAGTAAGTTACGAT	453	1,8	ROCK1	6093
Rock1	19877	TRCN0000022899	GCAGAAATAATGAATCGCAA	454	2,0	ROCK1	6093
Rock1	19877	ND000566	ATCAAGATCAGATCGTGAAG	455	2,2	ROCK1	6093
Rock1	19877	TRCN0000361453	TTC AATTGGTGAGGCATAAAT	456	2,3	ROCK1	6093
Rock1	19877	TRCN0000022903	GCAGTGTCTCAAATTGAGAAA	457	4,1	ROCK1	6093
Rock1	19877	TRCN0000361455	TGTGGGATGTACTCTGATAAA	458	4,4	ROCK1	6093
Rock1	19877	TRCN0000361522	CTACAGGTAGATTAGATTAAT	459	5,6	ROCK1	6093
Rock1	19877	TRCN0000361521	CAACTTCTAAGCAGATATAA	460	6,5	ROCK1	6093
Sbf1	77980	ND000571	CAGTATGTTACTCGTAAGAAG	461	0,2	SBF1	6305
Sbf1	77980	TRCN0000081099	GCAGTATGTTACTCGTAAGAA	462	0,4	SBF1	6305
Sbf1	77980	ND000575	TGCTAAGTTGTTCTAGAACC	463	0,8	SBF1	6305
Sbf1	77980	ND000570	CGATACTATGACCACCGAATG	464	0,8	SBF1	6305
Sbf1	77980	TRCN0000081101	CGAGAGGAATCCACCAACTTT	465	0,9	SBF1	6305
Sbf1	77980	TRCN0000081102	GCGATACTATGACCACCGAAT	466	1,5	SBF1	6305
Sbf1	77980	ND000578	CTAACTTATGTGGTGTATG	467	1,5	SBF1	6305
Sbf1	77980	ND000574	TCTTGCTGGACTCTGATTATG	468	1,6	SBF1	6305
Sbf1	77980	ND000572	GGCTAGATGAGGGCACAAATC	469	2,2	SBF1	6305
Sbf1	77980	ND000573	GAAGACAACACGTCGCGTTTA	470	3,1	SBF1	6305
Sbf1	77980	ND000577	TACGGAATTGCATCTCTATG	471	3,2	SBF1	6305
Sbf1	77980	TRCN0000081098	CACGCGGACATCTATGACAAA	472	4,8	SBF1	6305
Sbf1	77980	ND000579	TTACCACATACCGGTCATCT	473	5,6	SBF1	6305
Sbf1	77980	TRCN0000081100	CCCTACAGCAATGTGTCCAAT	474	6,0	SBF1	6305
Sbf1	77980	ND000576	GACTTGTGTCGTCGCATGATG	475	6,9	SBF1	6305
Smad2	17126	ND000208	AGATCAGTGGGACACAACAGG	476	0,4	SMAD2	4087
Smad2	17126	TRCN0000089336	TGGTGTTC AATCGCATACTAT	477	1,0	SMAD2	4087
Smad2	17126	ND000205	GTAATTACATCCCAGAAACAC	478	1,1	SMAD2	4087
Smad2	17126	TRCN0000089334	CGGTTAGATGAGCTTGAGAAA	479	1,2	SMAD2	4087
Smad2	17126	TRCN0000089333	CCAGTAGTAGTGCCTGAAGTA	480	1,2	SMAD2	4087
Smad2	17126	ND000207	TAACCCGAATGTGCACCATAA	481	1,2	SMAD2	4087
Smad2	17126	ND000199	CCCAACTGTAACCAGAGATAC	482	1,4	SMAD2	4087
Smad2	17126	TRCN0000089335	CCACTGTAGAAATGACAAGAA	483	1,5	SMAD2	4087
Smad2	17126	ND000200	CCTCCGTCGTAGTATTATGAT	484	1,9	SMAD2	4087
Smad2	17126	ND000201	GCCAGTGGTGAAGAGACTTCT	485	1,9	SMAD2	4087
Smad2	17126	ND000203	CTCGGCACACGGAGATTCTAA	486	6,7	SMAD2	4087
Smad2	17126	ND000204	GACAGTATCCCAAAGGTTATT	487	7,1	SMAD2	4087
Smad2	17126	ND000202	GAGTGCCTGTATTACATAG	488	7,1	SMAD2	4087
Smad2	17126	TRCN0000089337	CTAAGTGATAGTGAATCTTT	489	19,3	SMAD2	4087
Smad2	17126	ND000206	TGCCTAAGTGATAGTGAATC	490	30,3	SMAD2	4087
Socs1	12703	ND000214	TTTCGAGCTGCTGGAGCACTA	491	0,6	SOCS1	8651
Socs1	12703	ND000219	TCGAGCTGCTGGAGCACTACG	492	1,2	SOCS1	8651
Socs1	12703	TRCN0000231240	TCGCCAACGGAACTGCTTCTT	493	1,4	SOCS1	8651

035475

Socs1	12703	ND000218	ACTTCTGGCTGGAGACCTCAT	494	1,5	SOCS1	8651
Socs1	12703	TRCN0000067420	GCGAGACCTTCGACTGCCTTT	495	1,7	SOCS1	8651
Socs1	12703	TRCN0000067418	CGACACTCACCTCCGCACCTT	496	1,8	SOCS1	8651
Socs1	12703	ND000220	CTACCTGAGTTCCTTCCCTT	497	1,8	SOCS1	8651
Socs1	12703	TRCN0000231238	TTCCGCTCCCACTCCGATTAC	498	1,8	SOCS1	8651
Socs1	12703	TRCN0000231241	TAACCCGGTACTCCGTGACTA	499	1,9	SOCS1	8651
Socs1	12703	ND000216	TACTCCGTGACTACCTGAGTT	500	2,4	SOCS1	8651
Socs1	12703	ND000211	CTTCCGCTCCCACTCCGATTA	501	2,6	SOCS1	8651
Socs1	12703	TRCN0000067422	GCGCGACAGTCGCCAACGGAA	502	2,7	SOCS1	8651
Socs1	12703	TRCN0000231239	TGGACGCCTGCGCTTCTATT	503	2,9	SOCS1	8651
Socs1	12703	TRCN0000067419	CGCATCCCTCTTAACCCGGTA	504	3,4	SOCS1	8651
Socs1	12703	ND000212	TACATATTTCCAGTATCTTTG	505	3,6	SOCS1	8651
Socs1	12703	TRCN0000231242	GCGCCTTATTATTCTTATTA	506	4,1	SOCS1	8651
Socs1	12703	TRCN0000067421	CCGTGACTACCTGAGTTCCTT	507	5,8	SOCS1	8651
Socs1	12703	ND000215	GGAGGGTCTCTGGCTTCATTT	508	7,8	SOCS1	8651
Socs1	12703	ND000213	TTCGCGCTCAGCGTGAAGATG	509	8,4	SOCS1	8651
Socs1	12703	ND000217	ATCCCTCTTAACCCGGTACTC	510	8,5	SOCS1	8651
Socs3	12702	ND000222	CGAGAAGATTCCGCTGGTACT	511	0,3	SOCS3	9021
Socs3	12702	TRCN0000067472	GCTGCAGGAGAGCGGATTCTA	512	0,4	SOCS3	9021
Socs3	12702	TRCN0000231180	GGCTAGGAGACTCGCCTTAAA	513	0,7	SOCS3	9021
Socs3	12702	TRCN0000067468	GCTAGGAGACTCGCCTTAAAT	514	0,8	SOCS3	9021
Socs3	12702	ND000227	GAGAGCTTACTACATCTATTC	515	0,9	SOCS3	9021
Socs3	12702	ND000221	GGGAGTTCCTGGATCAGTATG	516	1,0	SOCS3	9021
Socs3	12702	TRCN0000067470	CAAGAGAGCTTACTACATCTA	517	1,1	SOCS3	9021
Socs3	12702	TRCN0000231179	CAGTATGATGCTCCACTTTAA	518	1,2	SOCS3	9021
Socs3	12702	ND000223	CAAGCTGGTGCACCACTACAT	519	1,3	SOCS3	9021
Socs3	12702	ND000224	ACCTGGACTCCTATGAGAAAAG	520	1,4	SOCS3	9021
Socs3	12702	TRCN0000067471	CTTCTTCACGTTGAGCGTCAA	521	1,6	SOCS3	9021
Socs3	12702	ND000228	TCGGGAGTTCCTGGATCAGTA	522	1,7	SOCS3	9021
Socs3	12702	ND000226	TGCAGGAGAGCGGATTTACT	523	1,9	SOCS3	9021
Socs3	12702	ND000225	CCTGGTGGGACAATACCTTTG	524	3,3	SOCS3	9021
Socs3	12702	TRCN0000067469	GATCAGTATGATGCTCCACTT	525	4,6	SOCS3	9021
Socs3	12702	TRCN0000231176	TCTTACGTTGAGCGTCAAGA	526	4,7	SOCS3	9021
Socs3	12702	TRCN0000231177	CGCTTCGACTGTGTACTCAAG	527	4,9	SOCS3	9021
Socs3	12702	ND000229	GGAGCAAAAGGGTCAGAGGGG	528	5,3	SOCS3	9021
Stk17b	98267	ND000590	AGTGGGACTTTGGAAGCTTGT	529	0,3	STK17B	9262
Stk17b	98267	ND000597	CATCTGGACTGACTCGGAAAT	530	0,5	STK17B	9262
Stk17b	98267	ND000596	ATGCTGCGGGTGGAGAAATTT	531	0,6	STK17B	9262
Stk17b	98267	ND000588	TATCTGAATATTTCTCAAGTG	532	0,6	STK17B	9262
Stk17b	98267	ND000593	TTTACCTGAGTTAGCCGAAAT	533	0,7	STK17B	9262
Stk17b	98267	ND000589	GTAACTCATAATCACCATT	534	1,1	STK17B	9262
Stk17b	98267	ND000594	CCTATACCATAACTCTATTAC	535	1,3	STK17B	9262
Stk17b	98267	ND000592	CTCAACTATGATCCCAATTACC	536	1,3	STK17B	9262
Stk17b	98267	ND000591	AGACCTCCAAGTCCCTCTGTA	537	1,4	STK17B	9262
Stk17b	98267	TRCN0000024255	GCTGTGGTTAGACAATGTATA	538	1,6	STK17B	9262
Stk17b	98267	ND000595	TATTGGCATAATAGCGTATAT	539	3,6	STK17B	9262

Stk17b	98267	TRCN0000024256	GCTTGTTCATCCTGAGGAAA	540	4,0	STK17B	9262
Stk17b	98267	TRCN0000024258	TCCTCAACTATGATCCCATTA	541	4,2	STK17B	9262
Stk17b	98267	TRCN0000024254	GCAGAAGCTAAGGACGAATTT	542	4,4	STK17B	9262
Stk17b	98267	TRCN0000024257	CAGAATAACATTGTTACACCTT	543	6,4	STK17B	9262
Tnk1	83813	ND000599	TGCCCAGCGCAGACTTAATGA	544	0,3	TNK1	8711
Tnk1	83813	TRCN0000023704	CGTGACACTTGGGAAATGTT	545	0,6	TNK1	8711
Tnk1	83813	ND000602	GTGTCCCACCATACTCATCC	546	0,7	TNK1	8711
Tnk1	83813	ND000600	AGTAGCAATACCGGATCACTG	547	0,7	TNK1	8711
Tnk1	83813	TRCN0000023706	GCGGGAAGTATCTGTCAATGAT	548	0,8	TNK1	8711
Tnk1	83813	ND000603	AGAGGATGCGAGGCATTCCA	549	1,1	TNK1	8711
Tnk1	83813	ND000601	GGACAGAGAGAAGGCAACGTT	550	1,1	TNK1	8711
Tnk1	83813	TRCN0000361891	AGAATTGGGTGTACAAGATAC	551	1,3	TNK1	8711
Tnk1	83813	TRCN0000023707	CCACCTATTATCTGCAACTCT	552	1,6	TNK1	8711
Tnk1	83813	TRCN0000023705	GCCTCTGATGTGTGGATGTTT	553	1,7	TNK1	8711
Tnk1	83813	TRCN0000361890	TGCAGAGGATGCGAGGCATTT	554	1,8	TNK1	8711
Tnk1	83813	TRCN0000361889	TGGCGTGACACTCTGGGAAAT	555	2,0	TNK1	8711
Tnk1	83813	TRCN0000023708	CAGACTTAATGAAGCCCTGAA	556	5,2	TNK1	8711
Tnk1	83813	TRCN0000361892	GTGTTGTACATCGAGGGTTAT	557	5,2	TNK1	8711
Tnk1	83813	ND000598	CCAGAACTTCGGCGTACAAGA	558	7,6	TNK1	8711
Trpm7	58800	ND000607	GAAGTATCAGCGGTATCATTT	559	0,4	TRPM7	54822
Trpm7	58800	TRCN0000274774	ATGGATTGTTATCGCTTATAT	560	0,7	TRPM7	54822
Trpm7	58800	ND000606	GCTTGGAAAGGGTCTTATTAA	561	0,9	TRPM7	54822
Trpm7	58800	ND000608	ATTGAATCCCTTGAGCAAATT	562	0,9	TRPM7	54822
Trpm7	58800	TRCN0000274712	CCTTATCAAACCCTATTGAAT	563	1,1	TRPM7	54822
Trpm7	58800	TRCN0000274773	CCAAAGATCAAGAACCCTTT	564	1,2	TRPM7	54822
Trpm7	58800	ND000604	TAGAGGTAATGTTCTCATTTGA	565	1,2	TRPM7	54822
Trpm7	58800	ND000610	ACCGGATTGGTACGAGATAG	566	1,5	TRPM7	54822
Trpm7	58800	TRCN0000274772	ACCTGGTGCAGGACCATTAAC	567	1,7	TRPM7	54822
Trpm7	58800	ND000605	TAGACTTTCTAGCCGTAAATC	568	2,9	TRPM7	54822
Trpm7	58800	TRCN0000274711	CTAGACTTTCTAGCCGTAAAT	569	3,1	TRPM7	54822
Trpm7	58800	TRCN0000023957	CCTCAGGATGAGTCATCAGAT	570	3,5	TRPM7	54822
Trpm7	58800	TRCN0000023956	CCTGGTATAAGGTCATATTAA	571	4,9	TRPM7	54822
Trpm7	58800	TRCN0000023955	GCTCAGAATCTTATTGATGAT	572	5,3	TRPM7	54822
Trpm7	58800	ND000609	GCCCTAACAGTAGATACATTG	573	5,9	TRPM7	54822
Vamp7	20955	TRCN0000115068	CTTACTCACATGGCAATTATT	574	0,6	VAMP7	6845
Vamp7	20955	TRCN0000380436	GCACAACGAAGCATCACTCT	575	0,8	VAMP7	6845
Vamp7	20955	TRCN0000336075	GCACAAGTGGATGAACTGAAA	576	0,9	VAMP7	6845
Vamp7	20955	TRCN0000336077	TTACGGTTCAAGAGCACAAAC	577	1,0	VAMP7	6845
Vamp7	20955	TRCN0000380733	TAAGAGCCTAGACAAAAGTGAT	578	1,0	VAMP7	6845
Vamp7	20955	ND000255	AGCCATGTGTATGAAGAATAT	579	1,2	VAMP7	6845
Vamp7	20955	ND000258	TCCAGGAGCCCATACAAGTAA	580	1,4	VAMP7	6845
Vamp7	20955	ND000256	ATAAACTAACTTACTCACATG	581	1,5	VAMP7	6845
Vamp7	20955	TRCN0000336014	GCCGCCACATTCGTTGTAAA	582	1,8	VAMP7	6845
Vamp7	20955	TRCN0000353419	GCACTTCCTTATGCTATGAAT	583	1,9	VAMP7	6845
Vamp7	20955	TRCN0000115066	GCCTTAAGATATGCAATGTTA	584	2,2	VAMP7	6845
Vamp7	20955	ND000257	CTGAAAGGAATAATGGTCAGA	585	4,0	VAMP7	6845

Vamp7	20955	ND000259	CTCCTTGTAATGATACACAA	586	9,8	VAMP7	6845
Vamp7	20955	TRCN0000353291	CTTTGCCTGTCATATAGTTTG	587	10,5	VAMP7	6845
Vamp7	20955	TRCN0000115069	TCGAGCCATGTGTATGAAGAA	588	11,3	VAMP7	6845
Yes1	22612	ND000617	ATCCCTAGCAATTACGTAGTG	589	0,5	YES1	7525
Yes1	22612	TRCN0000339152	TGGTTATATCCCTAGCAATTA	590	0,5	YES1	7525
Yes1	22612	ND000614	TATGCTTCACTCGGCATGTTT	591	0,6	YES1	7525
Yes1	22612	ND000616	ATTCCAGATACGGTTACTCAA	592	0,6	YES1	7525
Yes1	22612	ND000613	TTAAGAAGGGTGAACGATTT	593	0,7	YES1	7525
Yes1	22612	ND000612	CACGACCAGAGCTCAGTTTGA	594	0,8	YES1	7525
Yes1	22612	ND000615	CAGGTATGGTAAACCGTGAAG	595	0,8	YES1	7525
Yes1	22612	ND000611	GGAGTGAACATGCTACAGTT	596	1,0	YES1	7525
Yes1	22612	ND000618	CCTCATTCACAGTGGTGCAA	597	2,6	YES1	7525
Yes1	22612	ND000619	TCGAGAATCATTGCGACTAGA	598	2,8	YES1	7525
Yes1	22612	TRCN0000339083	CCAGGTACAATGATGCCAGAA	599	2,8	YES1	7525
Yes1	22612	TRCN0000339150	GCGGAAAAGATTACTTCTGAAT	600	3,9	YES1	7525
Yes1	22612	TRCN0000023616	GCTGCTCTGTATGGTCGATTT	601	4,1	YES1	7525
Yes1	22612	TRCN0000023618	CCTTGATGATTGAAGCTA	602	5,4	YES1	7525
Yes1	22612	TRCN0000023617	GCCAGTCATTATGGAGTGGAA	603	9,7	YES1	7525

мшРНК, в случае которых показано по меньшей мере ≥ 3 -кратное обогащение мшРНК в опухоли по сравнению с селезенкой, показывают более активную область последовательности-мишени.

В некоторых аспектах нуклеиновые кислоты в композициях кодируют последовательности мшРНК, мишенью которых являются последовательности Ppp2r2d и Cblb человека, представленные в табл. 2а.

Таблица 2а

№	Ген	Последовательности-мишени мшРНК человека
1	Ppp2r2d	CCCGCACCCAGTGCAACGTGTT (SEQ ID NO: 636)
2	Ppp2r2d	TCATAGTGGGCGGTACATGAT (SEQ ID NO: 637)
3	Ppp2r2d	GAGAATTAATTTATGGCACTT (SEQ ID NO: 638)
4	Ppp2r2d	CCATTTAGGATCACGGCGCTA (SEQ ID NO: 639)
5	Ppp2r2d	ATAGTGATCATGAAACATATC (SEQ ID NO: 375)
6	Ppp2r2d	GCCACCAATAACTTGTACATA

		(SEQ ID NO: 640)
7	Ppp2r2d	CGGTTCCGATAGCGCCATCAT (SEQ ID NO: 641)
8	Ppp2r2d	TCATTTCCACCGTTGAGTTTA (SEQ ID NO: 642)
9	Ppp2r2d	ATGCTCACACATATCATATAA (SEQ ID NO: 643)
1	Cblb	CGGGCAATAAGACTCTTTAA (SEQ ID NO: 644)
2	Cblb	TGCCCAGGTCCAGTTCATTTC (SEQ ID NO: 645)
3	Cblb	TCCTGATTTAACTGGATTATG (SEQ ID NO: 646)
4	Cblb	ATCAAACATCCCTGACTTAAG (SEQ ID NO: 647)
5	Cblb	CTACACCTCATGACCATATAA (SEQ ID NO: 648)
6	Cblb	TACACCTCATGACCATATAAA (SEQ ID NO: 649)
7	Cblb	TCAGTGAGAATGAGTACTTTA (SEQ ID NO: 650)
8	Cblb	CCTGACTTAAGCATATATTTA (SEQ ID NO: 651)
9	Cblb	TCTACATTGATAGCCTTATGA (SEQ ID NO: 652)

В других вариантах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим последовательности мшРНК, комплементарные последовательности-мишени Ppp2r2d, идентичной по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 25 непрерывно следующим друг за другом нуклеотидам, указанным в SEQ ID NO: 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385 или 386.

В других вариантах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим мшРНК, содержащую последовательность, комплементарную последовательности Pp2r2d человека, которая соответствует последовательности-мишени мышцы, указанной в SEQ ID NO: 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385 или 386.

В других вариантах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим последовательности мшРНК, комплементарные последовательности-мишени Eif2ak3, идентичной по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 25 непрерывно следующим друг за другом нуклеотидам, указанным в SEQ ID NO: 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146 или 147.

В других вариантах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим мшРНК, содержащую последовательность, комплементарную последовательности Eif2ak3 человека, которая соответствует последовательности-мишени мышцы, указанной в SEQ ID NO: 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146 или 147.

В других вариантах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим последовательности мшРНК, комплементарные последовательности-мишени Arhgap5, идентичной по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 25 непрерывно следующим друг за другом нуклеотидам, указанным в SEQ ID NO: 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 или 42.

В других вариантах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим мшРНК, содержащую последовательность, комплементарную последовательности Arhgap5 человека, которая соответствует последовательности-мишени мышцы, указанной в SEQ ID NO: 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 или 42.

В других вариантах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим последовательности мшРНК, комплементарные последовательности-мишени Smad2, идентичной по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 25 непрерывно следующим друг за другом нуклеотидам, указанным в SEQ ID NO: 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484,

меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 25 непрерывно следующим друг за другом нуклеотидам, указанным в SEQ ID NO: 539, 540, 541, 542 или 543.

В других вариантах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим мшРНК, содержащую последовательность, комплементарную Stk17b человека, которая соответствует последовательности-мишени мыши, указанной в SEQ ID NO: 539, 540, 541, 542 или 543.

В других вариантах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим последовательности мшРНК, комплементарные последовательности-мишени Tnk1, идентичной по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 25 непрерывно следующим друг за другом нуклеотидам, указанным в SEQ ID NO: 556, 557 или 558.

В других вариантах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим мшРНК, содержащую последовательность, комплементарную Tnk1 человека, которая соответствует последовательности-мишени мыши, указанной в SEQ ID NO: 556, 557 или 558.

В других вариантах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим последовательности мшРНК, комплементарные последовательности-мишени Trpm7, идентичной по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 25 непрерывно следующим друг за другом нуклеотидам, указанным в SEQ ID NO: 569, 570, 571, 572 или 573.

В других вариантах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим мшРНК, содержащую последовательность, комплементарную Trpm7 человека, которая соответствует последовательности-мишени мыши, указанной в SEQ ID NO: 569, 570, 571, 572 или 573.

В других вариантах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим последовательности мшРНК, комплементарные последовательности-мишени Yes1, идентичной по меньшей мере 12, по меньшей мере 15, по меньшей мере 20 или по меньшей мере 25 непрерывно следующим друг за другом нуклеотидам, указанным в SEQ ID NO: 600, 601, 602 или 603.

В других вариантах изобретение относится к выделенным нуклеиновым кислотам, кодирующим мшРНК, содержащую последовательность, комплементарную Yes1 человека, которая соответствует последовательности-мишени мыши, указанной в SEQ ID NO: 600, 601, 602 или 603.

В любом варианте последовательность человека, которая соответствует последовательности-мишени мыши, представляет собой последовательность, которая полностью соответствует последовательности гена человека и, например, может не иметь ни одного, иметь 1, 2, 3 или 4 несовпадения нуклеотидов по меньшей мере с 12 по меньшей мере с 15 по меньшей мере с 20 или по меньшей мере с 25 непрерывно следующими друг за другом нуклеотидами выбранной последовательности-мишени мыши.

Выделенная нуклеиновая кислота может представлять собой, например, молекулу ДНК при условии, что одна из последовательностей нуклеиновой кислоты, которая, как обнаружено, в норме непосредственно фланкирует такую молекулу ДНК во встречающемся в природе геноме, удалена или отсутствует. Таким образом, выделенная нуклеиновая кислота включает, без ограничения, молекулу ДНК, которая существует в виде отдельной молекулы (например, химически синтезированную нуклеиновую кислоту, кДНК или фрагмент геномной ДНКУ, полученные в результате ПЦР или обработки эндонуклеазами рестрикции) независимо от других последовательностей, а также ДНК, которая включена в вектор, автономно реплицирующуюся плазмиду, вирус (например, ретровирус, лентивирус, аденовирус, аденоассоциированный вирус или вирус герпеса) или в геномную ДНК прокариота или эукариота. Кроме того, выделенная нуклеиновая кислота может включать сконструированную нуклеиновую кислоту, такую как рекомбинантная молекула ДНК, которая является частью гибридной или слитой нуклеиновой кислоты. Нуклеиновую кислоту, существующую среди сотен миллионов других нуклеиновых кислот, например, в библиотеках кДНК или геномных библиотеках или пластинках геля, содержащих продукт рестрикционного расщепления геномной ДНК, не следует считать выделенной нуклеиновой кислотой.

При расчете идентичности последовательностей в процентах две последовательности выравнивают и определяют количество идентичных совпадений нуклеотидов или аминокислотных остатков между двумя последовательностями. Количество идентичных совпадений делят на длину выравниваемой области (т.е. количество выравниваемых нуклеотидов или аминокислотных остатков) и умножают на 100, чтобы получить значение идентичности последовательностей в процентах. Будет понятно, что длина выравниваемой области может быть частью одной или обеих последовательностей вплоть до полного размера наиболее короткой последовательности. Также будет понятно, что одну последовательность можно выравнивать с более чем одной другой последовательностью, и поэтому она может иметь разные значения идентичности последовательности в процентах на протяжении каждой выравниваемой области. Следует отметить, что значение идентичности в процентах обычно округляют до ближайшего целого числа. Например, 78,1, 78,2, 78,3 и 78,4% округляют в меньшую сторону до 78%, тогда как 78,5, 78,6, 78,7, 78,8 и 78,9% округляют в большую сторону до 79%. Также следует отметить, что длина выравниваемой области всегда выражена целым числом.

В используемом в настоящем описании смысле термин "идентичность последовательностей в процентах" относится к степени идентичности между любой заданной запрашиваемой последовательностью и данной исследуемой последовательностью. Идентичность в процентах для любой запрашиваемой последовательности нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательности, например фактора

транскрипции, относительно другой данной последовательности нуклеиновой кислоты или аминокислотной последовательности может быть определена, как описано ниже.

В используемом в настоящем описании смысле термин "комплементарная нуклеотидная последовательность", также известная как "антисмысловая последовательность", относится к последовательности нуклеиновой кислоты, которая полностью комплементарна последовательности "смысловой" нуклеиновой кислоты, кодирующей белок (например, комплементарна кодирующей нити двунитевой молекулы кДНК или комплементарна последовательности мРНК). В настоящем изобретении предлагаются молекулы нуклеиновых кислот, которые содержат последовательность, комплементарную по меньшей мере примерно 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или 25 нуклеотидам или одной кодирующей нити гена или только ее части.

В используемом в настоящем описании смысле термин "соответствует нуклеотидной последовательности" относится к нуклеотидной последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей идентичную последовательность. В некоторых случаях, когда антисмысловые нуклеотиды (нуклеиновые кислоты) или ми-РНК (малые ингибирующие РНК) гибридизуются с последовательностью мишенью, конкретная антисмысловая последовательность или последовательность малой ингибирующей РНК (ми-РНК) по существу комплементарна последовательности-мишени и поэтому будет специфично связываться с частью мРНК, кодирующей полипептид. Соответственно обычно последовательности таких нуклеиновых кислот будут в высокой степени комплементарны последовательности-мишени мРНК и будут иметь не более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 несовпадений оснований на протяжении последовательности. Во многих случаях может быть желательным, чтобы последовательности нуклеиновых кислот точно совпадали, т.е. были полностью комплементарными последовательности, с которой олигонуклеотид специфично связывается, и поэтому имели нулевое несовпадение вдоль комплементарного участка. В высокой степени комплементарные последовательности обычно будут связываться довольно специфично с областью последовательности-мишени мРНК и поэтому будут высокоэффективными в снижении и/или даже ингибировании трансляции последовательности мРНК-мишени в полипептидный продукт.

В используемом в настоящем описании смысле термин "вектор" относится к любому вирусному или невирусному вектору, а также к любому плазмидному, космидному, фаговому или бинарному вектору в двунитевой или одонитевой линейной или кольцевой форме, который может или не может быть самопередающимся или мобилизуемым и который может трансформировать прокариотические или эукариотические клетки-хозяева посредством интеграции в клеточный геном или который может существовать внехромосомно (например, автономно реплицирующаяся плаزمида с началом репликации). Любой вектор, известный в данной области, предполагается для применения при практическом осуществлении настоящего изобретения.

Векторы могут представлять собой вирусные векторы или невирусные векторы. Следует использовать вирусные векторы, при этом предпочтительно вирусные векторы являются дефектными по репликации, что может быть достигнуто, например, в результате удаления всех вирусных нуклеиновых кислот, которые кодируют репликацию. Дефектный по репликации вирусный вектор будет все еще сохранять свои инфекционные свойства и проникать в клетки подобно реплицирующемуся аденовирусному вектору, однако после поступления в клетку дефектный по репликации вирусный вектор не репродуцируется или не размножается. Векторы также включают липосомы и наночастицы и другие средства для доставки молекулы ДНК в клетку.

Термин "вирусные векторы" относится к применению вирусов или ассоциированных с вирусами векторов в качестве носителей конструкции нуклеиновой кислоты в клетку. Конструкции могут интегрироваться и упаковываться в не реплицирующиеся, дефектные вирусные геномы, подобные аденовирусу, аденоассоциированному вирусу (AAV) или вирусу простого герпеса (HSV) или другим, включая ретровирусный и лентивирусный векторы, для инфекции или трансдукции в клетки. Вектор может включаться или может не включаться в геном клетки.

"Кодирующая" относится к свойству, присущему конкретным последовательностям нуклеотидов в полинуклеотиде, таком как ген, кДНК или мРНК, служить в качестве матриц для синтеза других полимеров и макромолекул в биологических процессах, имеющих либо определенную последовательность нуклеотидов (т.е. рРНК, тРНК и мРНК), либо определенную последовательность аминокислот и в результате этого определенные биологические свойства. Таким образом, ген кодирует белок, если транскрипция и трансляция мРНК, соответствующей такому гену, приводят к продукции белка в клетке или другой биологической системе. И кодирующую нить, нуклеотидная последовательность которой идентична последовательности мРНК и которая обычно приводится в списке последовательностей, и не кодирующую нить, используемую в качестве матрицы для транскрипции гена или кДНК, можно называть кодирующими белок или другой продукт данного гена или кДНК.

Термин "экспрессия" в используемом в настоящем описании смысле определяют как транскрипцию и/или трансляцию конкретной нуклеотидной последовательности, управляемую ее промотором.

Векторы, способные осуществлять экспрессию генов, с которыми они оперативно связаны, называют в настоящем описании "экспрессирующими векторами". Таким образом, "экспрессирующий вектор"

представляет собой специализированный вектор, содержащий рекомбинантный полинуклеотид, включающий в себя последовательности регуляции экспрессии, оперативно связанные с экспрессируемой нуклеотидной последовательностью.

Экспрессирующий вектор содержит достаточные цис-действующие элементы для экспрессии; другие элементы для экспрессии могут быть предоставлены клеткой-хозяином или в системе экспрессии *in vitro*. Экспрессирующие векторы включают все векторы, известные в данной области, такие как космиды, плазмиды (например, "голые" или находящиеся в липосомах) и вирусы (например, лентивирусы, ретровирусы, аденовирусы и аденоассоциированные вирусы), которые содержат рекомбинантный полинуклеотид.

В некоторых аспектах изобретение относится к модифицированным клеткам, которые несут векторы, способные экспрессировать мшРНК, описанную в настоящей публикации, и дополнительно модифицированные для экспрессии CAR. В одном аспекте мшРНК и CAR экспрессируются с одного и того же вектора. В другом аспекте мшРНК и CAR экспрессируются с отдельных векторов.

В некоторых вариантах модифицированные клетки, описанные в настоящей публикации, представляют собой иммунореактивные клетки. В некоторых аспектах иммунореактивные клетки экспрессируют по меньшей мере один антиген-распознающий рецептор. В любом аспекте иммунореактивные клетки экспрессируют по меньшей мере один из специфичных для опухоли антиген-распознающий рецептор. В некоторых аспектах используют специфичные для антигена опухолевых клеток Т-клетки, НКТ-клетки, ТИЛ, CTL-клетки или другие иммунореактивные клетки. Не ограничивающие примеры иммунореактивных клеток включают Т-клетки, такие как, например, Т-клетки $\alpha\beta$ -TCR⁺ (например, Т-клетки CD8⁺ или Т-клетки CD4⁺), Т-клетки $\gamma\delta$ -TCR⁺, инфильтрующие опухоль лимфоциты (ТИЛ), Т-клетки природные киллеры (НКТ), цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) и Т-клетки CD4.

Композиции, содержащие иммунореактивные клетки согласно изобретению (например, Т-клетки, НКТ-клетки, ТИЛ, CTL-клетки или их предшественники), могут быть предоставлены пациенту системно или непосредственно для лечения злокачественной опухоли. В одном варианте клетки согласно изобретению непосредственно инъецируют в представляющий интерес орган (например, орган, пораженный злокачественной опухолью). Альтернативно композиции, содержащие генетически модифицированные иммунореактивные клетки предоставляют непосредственно в представляющий интерес орган, например, путем введения в систему кровообращения (например, в сосудистую систему опухоли). Могут быть предоставлены средства для размножения и дифференцировки до, во время или после введения клеток, чтобы повысить продукцию Т-клеток, НКТ-клеток, ТИЛ, CTL-клеток *in vitro* или *in vivo*.

Модифицированные иммунореактивные клетки могут быть введены в любом физиологически приемлемом наполнителе, обычно внутрь сосудов, хотя их также можно вводить в кость или другую обычную область, где клетки могут найти соответствующее место для регенерации и дифференцировки (например, тимус). Обычно можно вводить по меньшей мере 1×10^5 клеток, в конце концов достигая 1×10^{10} или больше. Иммунореактивные клетки согласно изобретению могут содержать очищенную популяцию клеток. Специалисты в данной области легко могут определить процентное содержание генетически модифицированных иммунореактивных клеток в популяции, используя различные хорошо известные способы, такие как активируемая флуоресценцией сортировка клеток (FACS). Предпочтительные диапазоны чистоты в популяциях, содержащих генетически модифицированные иммунореактивные клетки, составляют примерно от 50 до примерно 55%, примерно от 55 до примерно 60% и примерно от 65 до примерно 70%. Более предпочтительно чистота составляет примерно от 70 до примерно 75%, примерно от 75 до примерно 80%, примерно от 80 до примерно 85%; и еще более предпочтительно чистота составляет примерно от 85 до примерно 90%, примерно от 90 до примерно 95% и примерно от 95 до примерно 100%. Дозы легко могут быть скорректированы специалистами в данной области (например, уменьшение чистоты может потребовать повышения дозы).

Клетки могут быть введены посредством инъекции, через катетер или т.п. При необходимости также могут быть включены факторы, включая, без ограничения, интерлейкины, например IL-2, IL-3, IL-6 и IL-11, а также другие интерлейкины, колониестимулирующие факторы, такие как G-, M- и GM-CSF, интерфероны, например гамма-интерферон и эритропоэтин.

Композиции согласно изобретению включают фармацевтические композиции, содержащие иммунореактивные клетки согласно изобретению или их предшественники и фармацевтически приемлемый носитель. Введение может быть аутологичным или гетерологичным. Например, иммунореактивные клетки или предшественники могут быть получены от одного пациента и введены тому же пациенту или другому совместимому пациенту.

Химерные рецепторы антигенов.

В некоторых случаях изобретение относится к химерным рецепторам антигенов (CAR), содержащим антигенсвязывающий домен, направленный на антиген опухолевых клеток. CAR является искусственно сконструированным гибридным белком или полипептидом, содержащим внеклеточную часть, которая узнает антиген опухолевых клеток (например, антигенсвязывающие домены антитела (scFv)) и цитоплазматический домен передачи сигнала, полученный из Т-клеточного рецептора, и костимулирую-

ший домен (Kalos M., et al., *Sci. Transl. Med.* 2011 Aug 10; 3 (95)). Kalos с соавторами описывают создание CAR-T-клеток, мишенью которых является CD19, и демонстрируют опосредованный CAR-модифицированными T-клетками мощный противоопухолевый эффект у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом. Характеристики CAR включают их способность перенаправлять специфичность и реактивность T-клеток к выбранной мишени неограниченным по МНС образом с использованием антигенсвязывающих свойств моноклональных антител. CAR-модифицированные T-клетки обладают способностью к репликации *in vivo*, и их длительное присутствие позволяет осуществлять долговременный контроль опухоли и устраняет необходимость в многократных инфузиях антитела (Kalos M., et al., *Sci. Transl. Med.* 2011 Aug 10; 3(95)). Неограниченное по МНС узнавание антигена обеспечивает T-клетки, экспрессирующие CAR, способностью узнавать антиген независимо от процессинга антигена, обходя при этом основной механизм ускользания опухолей. Кроме того, при экспрессии в T-клетках CAR преимущественно не димеризуются с альфа- и бета-цепями эндогенного T-клеточного рецептора (TCR). CAR-модифицированные T-клетки подробно описаны в WO 2012/079000 и WO 2012/09999 и в публикации Milone с соавторами (2009, *Mol. Ther.* 17:1453).

CAR объединяет сайт связывания молекулы, которая узнает антиген, являющийся мишенью (т.е. "антигенсвязывающий домен") с одним или несколькими доменами обычных иммунных рецепторов, ответственных за инициацию сигнальной трансдукции, которая приводит к активации лимфоцитов (например, "стимулирующим доменом" или "доменом передачи сигнала").

В некоторых вариантах используемую связывающую часть получают из структуры Fab-фрагмента (антигенсвязывающего) моноклонального антитела (mAb), которое обладает высокой аффинностью по отношению к опухолевому антигену, являющемуся мишенью. Поскольку Fab является продуктом двух генов, соответствующие последовательности обычно объединяют через короткий линкерный фрагмент, который позволяет тяжелой цепи накладываться на полученные из легкой цепи пептиды в их нативной конфигурации с образованием одноцепочечного фрагмента варибельной области (scFv).

Fv- или (scFv) фрагменты антитела содержат домены VH и VL антитела, при этом такие домены присутствуют в одной полипептидной цепи. Обычно Fv-полипептид дополнительно содержит полипептидный линкер между доменами VH и VL, который позволяет scFv образовывать требуемую структуру для связывания антигена.

В некоторых вариантах используемую связывающую часть получают из цитоплазматического домена передачи сигнала, полученного из T-клеточного рецептора и костимулирующих молекул.

В некоторых вариантах передающая сигнал часть CAR обычно содержит внутриклеточные домены дзета-цепи (ζ) комплекса TCR/CD3 complex [25] или реже гамма-цепи (γ) иммуноглобулинового рецептора Fc ϵ RI [26, 27] или CD3-эпсилон-цепи (ϵ) [28], при этом трансмембранная область получена из той же самой молекулы.

В некоторых аспектах CAR содержат антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен, стимулирующий домен и костимулирующий домен. В дополнительных вариантах осуществления изобретения предлагаются имеющие отношение к CAR нуклеиновые кислоты, рекомбинантные экспрессирующие векторы, клетки-хозяева, популяции клеток, антитела или их антигенсвязывающие части, и фармацевтические композиции, имеющие отношение к CAR согласно изобретению.

В одном аспекте антигенсвязывающий домен связывается с антигеном опухолевой клетки. Термин "антиген опухолевой клетки" или "опухолевый антиген" в используемом в настоящем описании смысле относится к любому полипептиду, экспрессируемому опухолью, который способен индуцировать иммунный ответ. Неограничивающие примеры опухолевых антигенов включают, например, специфичный для простаты мембранный антиген (PSMA), раково-эмбриональный антиген (CEA), CD19, CD20, CD22, ROR1, мезотелин, CD333/IL3Ra, c-Met, гликолипид F77, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1 TCR, ERBB2, BIRC5, CEACAM5, WDR46, BAGE, CSAG2, DCT, MAGED4, GAGE1, GAGE2, GAGE3, GAGE4, GAGE5, GAGE6, GAGE7, GAGE8, IL13RA2, MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3, MAGEA4, MAGEA6, MAGEA9, MAGEA10, MAGEA12, MAGEB1, MAGEB2, MAGEC2, TP53, TYR, TYRP1, SAGE1, SYCP1, SSX2, SSX4, KRAS, PRAME, NRAS, ACTN4, CTNNB1, CASP8, CDC27, CDK4, EEF2, FN1, HSPA1B, LPGAT1, ME1, HNAT, TRAPPC1, MUM3, MYO1B, PAPOLG, OS9, PTPRK, TPI1, ADFP, AFP, AIM2, ANXA2, ART4, CLCA2, CPSF1, PPIB, EPHA2, EPHA3, FGF5, CA9, TERT, MGAT5, CEL, F4.2, CAN, ETV6, BIRC7, CSF1, OGT, MUC1, MUC2, MUM1, CTAG1A, CTAG2, CTAG, MRPL28, FOLH1, RAGE, SFMBT1, KAAG1, SART1, TSPYL1, SART3, SOX10, TRG, WT1, TACSTD1, SILV, SCGB2A2, MC1R, MLANA, GPR143, OCA2, KLK3, SUPT7L, ARTC1, BRAF, CASP5, CDKN2A, UBXD5, EFTUD2, GPNMB, NFYC, PRDX5, ZUBR1, SIRT2, SNRPD1, HERV-K-MEL, CXorf61, CCDC110, VENTXP1, SPA17, KLK4, ANKRD30A, RAB38, CCND1, CYP1B1, MDM2, MMP2, ZNF395, RNF43, SCRNI, STEAP1, 707-AP, TGFB2, PXDNL, AKAP13, PRTN3, PSCA, RHAMM, ACPP, ACRBP, LCK, RCVRN, RPS2, RPL10A, SLC45A3, BCL2L1, DKK1, ENAH, CSPG4, RGS5, BCR, BCR-ABL, ABL-BCR, DEK, DEK-CAN, ETV6-AML1, LDLR-FUT, NPM1-ALK1, PML-RARA, SYT-SSX1, SYT-SSX2, FLT3, ABL1, AML1, LDLR, FUT1, NPM1, ALK, PML1, RARA, SYT, SSX1, MSLN, UBE2V1, HNRPL, WHSC2, EIF4EBP1, WNK2, OAS3, BCL-2, MCL1, CTSH, ABCC3, BST2, MFGE8, TPBG, FMO2, XAGE1, RPSA, COTL1, CALR3, PA2G4,

EZH2, FMNL1, HPSE, APC, UBE2A, BCAP31, TOP2A, TOP2B, ITGB8, RPA1, ABI2, CCN1, CDC2, SEPT2, STAT1, LRP1, ADAM17, JUP, DDR1, ITPR2, HMOX1, TPM4, BAAT, DNAJC8, TAPBP, LGALS3BP, PAGE4, PAK2, CDKN1A, PTHLH, SOX2, SOX11, TRPM8, TYMS, ATIC, PGK1, SOX4, TOR3A, TRGC2, BTBD2, SLBP, EGFR, IER3, TTK, LY6K, IGF2BP3, GPC3, SLC35A4, HSMD, H3F3A, ALDH1A1, MFI2, MMP14, SDCBP, PARP12, MET, CCNB1, PAX3-FKHR, PAX3, FOXO1, XBPI, SYND1, ETV5, HSPA1A, HMNA1, TRIM68 и любое их сочетание.

Настоящее изобретение в общем относится к применению Т-клеток, генетически модифицированных для стабильной экспрессии мшРНК согласно изобретению и требуемого CAR. Т-клетки, экспрессирующие CAR, обычно называют CAR-Т-клетками. Т-клетки, экспрессирующие CAR, называют в настоящем описании CAR-Т-клетками или CAR-модифицированными Т-клетками. Предпочтительно клетка может быть генетически модифицирована для стабильной экспрессии связывающего домена антитела на своей поверхности, придающего новую антигенную специфичность, которая независима от МНС. В некоторых случаях Т-клетка генетически модифицирована для стабильной экспрессии CAR, который объединяет домен узнавания антигена конкретного антитела с внутриклеточным стимулирующим доменом (например, доменом передачи сигнала). Таким образом, кроме антигенсвязывающего домена CAR может включать в себя внутриклеточные домены дзета-цепи (ζ) комплекса TCR/CD3, гамма-цепи (γ) иммуноглобулинового рецептора Fc ϵ RI [26, 27] или CD3-эпсилон-цепи (ϵ). CAR также может содержать трансмембранную область из тех же самых молекул или других трансмембранных белков типа I, таких как CD4, CD8 и CD28.

В одном варианте CAR согласно изобретению содержит внеклеточный домен, имеющий домен узнавания антигена, трансмембранный домен и цитоплазматический домен.

В одном варианте используют трансмембранный домен, который в природе ассоциирован с одним из доменов в CAR. В другом варианте цитоплазматический домен может быть сконструирован так, чтобы содержать стимулирующий домен и костимулирующий домен.

CAR может содержать внутрицитоплазматическую часть костимулирующих молекул, таких как CD28, CD134/OX40, CD137/4-1BB, Lck, ICOS или DAP10.

Изобретение также относится к методике адоптивной клеточной терапии (АСТ). АСТ представляет собой способ, при котором терапевтические лимфоциты вводят пациентам, чтобы лечить злокачественную опухоль. Такой способ предполагает образование *ex vivo* специфичных для опухоли Т-лимфоцитов и их инфузию пациентам. В дополнение к инфузии лимфоцитов хозяин может быть подвергнут воздействию другими способами, которые способствуют захвату Т-клеток и их иммунному ответу, например, предварительной подготовке хозяина (с использованием излучения или химиотерапии) и введению факторов роста лимфоцитов (таких как ИЛ-2). Один из способов получения таких специфичных для опухоли лимфоцитов заключается в размножении антиген-специфичных Т-клеток.

В одном варианте изобретение относится к созданию Т-клеток, экспрессирующих мшРНК согласно изобретению и требуемый CAR, направленный на опухолевый антиген. Модифицированные Т-клетки могут быть получены введением в клетки вектора (например, плазмиды, лентивирусного вектора, ретровирусного вектора, аденовирусного вектора, вектора на основе аденоассоциированного вируса), кодирующего и 1) мшРНК, способную снижать экспрессию гена-мишени, описанного в настоящей публикации, и 2) требуемый CAR. Модифицированные Т-клетки согласно изобретению способны реплицироваться *in vivo*, что приводит к их длительному существованию, что может приводить к контролю опухоли.

В одном аспекте изобретение относится к способам лечения злокачественной опухоли, включающим в себя введение композиции, способной вызывать сайленсинг генов, которые ингибируют функцию Т-клеток. В одном варианте способы относятся к введению Т-клетки, экспрессирующей мшРНК согласно изобретению и требуемый CAR, направленный на опухолевый антиген. В одном аспекте вводимая Т-клетка содержит вектор, кодирующий мшРНК согласно изобретению и требуемый CAR, направленный на опухолевый антиген.

Фармацевтические препараты.

В некоторых случаях терапевтические композиции, раскрытые в настоящем описании, могут содержать в дополнение к нацеленным на опухоль Т-клеткам соединения, лекарственные средства и/или агенты, применяемые для лечения злокачественной опухоли. Такие соединения, лекарственные средства и/или агенты могут включать, например, химиотерапевтические лекарственные средства, низкомолекулярные лекарственные средства или антитела, которые стимулируют иммунный ответ на данную злокачественную опухоль. В других случаях терапевтические композиции могут содержать, например, один или несколько низкомолекулярных ингибиторов, которые вызывают сайленсинг, снижают, исключают, вызывают нокдаун, нокаут или снижают экспрессию и/или активность генов, выбранных из группы, состоящей из Ppp2r2d, Eif2ak3, Arhgap5, Smad2, Akap81, Rbks, Egr2, Dgka, Cblb, Mdfic, Entpd1, Dgkz, Vamp7, Hipk1, Nuak2, Alk, Pdzklip1, Inpp5b, Socs1, Jun, Nptxr, Socs3, F11r, Fyn, Ypel2, Pkd1, Grk6, Cdkn2a, Sbf1, Ipmk, Rock1, Stk17b, Mast2, Pdp1, Yes1, Met, Ppmlg, Blvrb, Tnk1, Prkab2, Trpm7 и Ppp3cc.

Соответственно, в изобретении предлагается один или несколько ингибиторов Ppp2r2d, Eif2ak3,

Arhgap5, Smad2, Akap81, Rbks, Egr2, Dgka, Cblb, Mdfic, Entpd1, Dgkz, Vamp7, Hipk1, Nuak2, Alk, Pdzklip1, Inpp5b, Socs1, Jun, Nptxr, Socs3, F11r, Fyn, Ypel2, Pkd1, Grk6, Cdkn2a, Sbf1, Ipmk, Rock1, Stk17b, Mast2, Pdp1, Yes1, Met, Ppmlg, Blvrb, Tnk1, Prkab2, Trpm7 или Ppp3cc.

В одном аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Ppp2r2d.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Eif2ak3.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Arhgap5.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Smad2.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Akap81.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Rbks.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Egr2.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Dgka.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Cblb.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Map3k3.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам vMdfic.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Entpd1.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Dgkz.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Vamp7.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Nuak2.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Hipk1.

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Alk. В одном варианте ингибитор Alk включает, например, CH5424802 (Hoffmann-La Roche), LDK378 (Novartis), Crizotinib и PF-02341066 (Pfizer) или AP26113 (Ariad Pharmaceuticals).

В другом аспекте изобретение относится к одному или нескольким ингибиторам Pdzklip1.

В некоторых случаях терапевтические композиции могут содержать, например, цитокины, хемокины и другие молекулы передачи биологических сигналов, специфичные для опухолей вакцины, клеточные противораковые вакцины (например, GM-CSF-трансдуцированные злокачественные клетки), специфичные для опухоли моноклональные антитела, трансплантируемые аутологичные и аллогенные стволовые клетки (например, чтобы усилить эффекты трансплантата против опухоли), другие терапевтические антитела, средства целенаправленной молекулярной терапии, средства антиангиогенной терапии, инфекционные агенты для терапевтических целей (такие как локализуемые в опухоли бактерии) и средства генной терапии.

В некоторых случаях терапевтические композиции, раскрытые в настоящем описании, могут быть приготовлены для применения в виде фармацевтических композиций. Такие композиции могут быть приготовлены или адаптированы для введения пациенту любым путем, например, любым путем, одобренным Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA). Примеры способов описаны в руководстве FDA - CDER Data Standards Manual, версии номер 004 (которая доступна на сайте fda.give/cder/dsm/DRG/drg00301.htm).

В некоторых случаях фармацевтические композиции могут содержать эффективное количество одного или нескольких пептидов. Термины "эффективное количество" и "эффективное для лечения" в используемом в настоящем описании смысле относятся к количеству или концентрации одного или нескольких пептидов в течение определенного периода времени (включая острое или хроническое введение и периодическое или непрерывное введение), которые являются эффективными в контексте его введения, вызывая предполагаемый эффект или физиологический результат.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать любые обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители. В некоторых случаях значение pH препарата может быть скорректировано с использованием фармацевтически приемлемых кислот, оснований или буферов, чтобы повысить стабильность приготовленного в виде препарата соединения или его формы доставки.

Способы.

В некоторых случаях способы могут включать в себя отбор пациента - человека, который имеет или имел состояние или заболевание (например, злокачественную опухоль). В некоторых случаях подходящие пациенты включают, например, пациентов, которые имеют или имели состояние или заболевание, но у которых произошло разрешение заболевания или его аспекта, имеют место уменьшенные симптомы заболевания (например, относительно других пациентов (например, большинства пациентов) с таким же состоянием или заболеванием) и/или которые выживают в течение длительных периодов времени при наличии состояния или заболевания (например, относительно других пациентов (например, большинства пациента) с таким же состоянием или заболеванием), например, в бессимптомном состоянии (например, относительно других пациентов (например, большинства пациентов) с таким же состоянием или заболеванием).

Термин "пациент" в используемом в настоящем описании смысле относится к любому животному. В некоторых случаях пациентом является млекопитающее. В некоторых случаях термин "пациент" в используемом в настоящем описании смысле относится к человеку (например, мужчине, женщине или ре-

бенку). Образцы для применения в способах могут включать образцы сыворотки, например, полученные от выбранного пациента.

В некоторых случаях отбор пациента может включать получение образца от пациента (например, пациента-кандидата) и тестирование образца в отношении показателя того, что пациент подходит для отбора. В некоторых случаях может быть подтверждено или может быть идентифицирован пациент, например медицинским работником, как пациент, имевший или имеющий состояние или заболевание. В некоторых случаях демонстрация позитивного иммунного ответа по отношению к состоянию или заболеванию может быть осуществлена на основании медицинской карты пациента, семейного анамнеза и/или выявления показателя позитивного иммунного ответа. В некоторых случаях в отборе пациентов могут участвовать несколько групп. Например, первая группа может получать образец от пациента-кандидата, а вторая группа может тестировать образец. В некоторых случаях пациенты могут быть выбраны и/или названы практикующим врачом (например, врачом общей практики). В некоторых случаях отбор пациента может включать получение образца от выбранного пациента и хранение и/или использование образца в способах, раскрытых в настоящем описании. Образцы могут включать, например, клетки или популяции клеток.

Способы применения.

В некоторых вариантах изобретение относится к способам повышения иммунного ответа у пациента, нуждающегося в таком повышении. Изобретение относится к терапии, которая особенно применима для лечения пациентов, имеющих злокачественную опухоль. В некоторых случаях изобретение относится к способам лечения, которые включают в себя введение пациенту композиции, раскрытой в настоящем описании.

В настоящем изобретении предлагаются способы лечения и/или профилактики злокачественной опухоли или симптомов злокачественной опухоли у пациента, включающие в себя введение пациенту терапевтически эффективного количества композиции, способной вызывать сайленсинг генов, которые ингибируют Т-клеточную функцию (например, иммунореактивная Т-клетка, экспрессирующая мшРНК согласно изобретению и требуемый CAR, направленный к опухолевому антигену). В некоторых случаях Т-клетка получена от пациента, подвергаемого лечению, и была модифицирована для экспрессии CAR и мшРНК, которая снижает экспрессию гена-мишени, описанного в настоящей публикации.

В некоторых вариантах злокачественной опухоли является карцинома, саркома, аденокарцинома, лимфома, лейкоз и т.д., включая солидные и лимфоидные злокачественные опухоли, рак почек, молочной железы, легкого, мочевого пузыря, ободочной кишки, яичника, простаты, поджелудочной железы, желудка, головного мозга, головы и шеи, кожи, матки, семенников, глиому, рак пищевода и печени, включая гепатокарциному, лимфому, включая острую В-лимфобластную лимфому, неходжкинские лимфомы (например, лимфому Беркитта, мелкоклеточную и крупноклеточную лимфомы) и ходжкинские лимфомы, лейкоз (включая AML, ALL и CML) и множественную миелому. В некоторых вариантах злокачественной опухоли является меланома. В некоторых вариантах злокачественная опухоль представляет собой злокачественное новообразование из плазматических клеток, например, множественную миелому (ММ) или предзлокачественное состояние плазматических клеток. В некоторых вариантах у пациента диагностировано наличие злокачественной опухоли или предрасположенность к образованию злокачественной опухоли.

В используемом в настоящем описании смысле "злокачественная опухоль" относится к злокачественным опухолям и карциномам, саркомам, аденокарциномам, лимфомам, лейкозам и т.д. человека, включая солидные и лимфоидные злокачественные опухоли, рак почки, молочной железы, легкого, мочевого пузыря, ободочной кишки, яичника, простаты, поджелудочной железы, желудка, головного мозга, головы и шеи, кожи, матки, семенников, глиому, рак пищевода и печени, включая гепатокарциному, лимфому, включая острую В-лимфобластную лимфому, неходжкинские лимфомы (например, лимфому Беркитта, мелкоклеточную и крупноклеточную лимфомы) и ходжкинскую лимфому, лейкоз (включая AML, ALL и CML) и множественную миелому.

Термин "противоопухолевый эффект" в используемом в настоящем описании смысле относится к биологическому эффекту, который может проявляться в виде уменьшения объема опухоли, уменьшения количества опухолевых клеток, уменьшения количества метастазов, увеличения продолжительности жизни или ослабления различных физиологических симптомов, ассоциированных со злокачественным состоянием. "Противоопухолевый эффект" также может проявляться в способности пептидов, полинуклеотидов, клеток и антител согласно изобретению предотвращать появление опухоли в первом месте.

Термины "лечить" или "лечение" в используемом в настоящем описании смысле относятся к частичному или полному облегчению, ингибированию, ослаблению и/или устранению заболевания или состояния, от которого страдает пациент. В некоторых случаях лечение может приводить к длительному отсутствию заболевания или состояния, от которого страдает пациент.

В общем способы включают в себя отбор пациента, подвергаемого риску развития или имеющего состояние или заболевание. В некоторых случаях состояние или заболевание пациента можно лечить фармацевтическими композициями, раскрытыми в настоящем описании. Например, в некоторых случаях способы включают в себя отбор пациента со злокачественной опухолью, например, при этом злокачест-

венную опухоль пациента можно лечить за счет увеличения накопления Т-клеток и их инфильтрации в опухоль.

В некоторых случаях способы лечения могут включать в себя однократное введение, несколько введений и многократные введения, которые необходимы для профилактики или лечения заболевания или состояния, от которого страдает пациент. В некоторых случаях способы лечения могут включать в себя оценку уровня заболевания у пациента перед лечением, во время лечения и/или после лечения. В некоторых случаях лечение может продолжаться вплоть до выявления снижения уровня заболевания у пациента.

После введения пациент может быть подвергнут оценке с целью выявления, оценки или определения у него уровня заболевания. В некоторых случаях лечение может продолжаться вплоть до выявления изменения (например, снижения) уровня заболевания у пациента.

После улучшения состояния пациента (например, изменения (например, снижения) уровня заболевания у пациента), можно вводить поддерживающую дозу соединения, композиции или сочетания согласно изобретению, если это необходимо. Затем доза или частота введения, или и то и другое, могут быть снижены в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшенное состояние. Однако пациентам может потребоваться периодическое лечение на долговременной основе после рецидива каких-либо симптомов заболевания.

Также в объем настоящего изобретения входит сочетание любых способов и любых композиций, раскрытых в настоящем описании, с использованием одного или нескольких терапевтических средств. Терапевтическое средство включает, без ограничения, малые молекулы, пептиды, антитела, рибозимы, бессмысловые олигонуклеотиды, химиотерапевтические средства и излучение.

Также в объем настоящего изобретения входит сочетание любых способов и любых композиций, раскрытых в настоящем описании, с обычной терапией злокачественных опухолей и различными лекарственными средствами, чтобы повысить эффективность такой терапии либо за счет снижения доз/токсичности обычной терапии и/либо за счет повышения чувствительности к обычной терапии. Одним из способов обычной терапии является применение лучевой терапии. Другим обычным способом терапии является применение химиотерапевтических лекарственных средств, которые можно разделить на: алкилирующие агенты, антиметаболиты, антрациклины, растительные алкалоиды, ингибиторы топоизомераз и противоопухолевые средства. Все указанные лекарственные средства некоторым образом влияют на клеточное деление или синтез и функционирование ДНК. Другие обычные терапевтические средства против злокачественной опухоли представляют собой средства, которые прямо не затрагивают ДНК. Примеры таких средств, которые сочетаются с настоящим изобретением, могут включать, например, "низкомолекулярные" лекарственные средства, которые блокируют специфичные ферменты, вовлеченные в рост злокачественной клетки. Моноклональные антитела, противораковые вакцины, ингибиторы ангиогенеза и генная терапия представляют собой целенаправленные средства терапии, которые также можно сочетать с композициями и способами, раскрытыми в настоящем описании, так как они также мешают росту злокачественных клеток.

Способы скрининга тестируемых соединений.

В настоящее изобретение включены способы скрининга тестируемых соединений, например, полипептидов, полинуклеотидов, неорганических или органических высокомолекулярных или низкомолекулярных тестируемых соединений, чтобы идентифицировать средства, применимые для лечения злокачественной опухоли, например, тестируемые соединения, которые вызывают сайленсинг, снижают, исключают, вызывают нокдаун, нокаут, модулируют или снижают экспрессию и/или активность генов, выбранных из группы, состоящей из Ppp2r2d, Eif2ak3, Arhgap5, Smad2, Akap81, Rbks, Egr2, Dgka, Cblb, Mdfic, Entpd1, Dgkz, Vamp7, Hipk1, Nuak2, Alk, Pdzip1, Inpp5b, Socs1, Jun, Nptxr, Socs3, F11r, Fyn, Ypel2, Pkd1, Grk6, Cdkn2a, Sbf1, Ipmk, Rock1, Stk17b, Mast2, Pdp1, Yes1, Met, Ppm1g, Blvrb, Tnk1, Prkab2, Trpm7 и Ppp3cc.

В используемом в настоящем описании смысле термин "малые молекулы" относится к малым органическим или неорганическим молекулам с молекулярной массой ниже чем примерно 3000 Да. В общем, малые молекулы, применимые в изобретении, имеют молекулярную массу менее 3000 Да. Малые молекулы могут иметь молекулярную массу, например, по меньшей мере примерно от 100 до примерно 3000 Да (например, примерно от 100 до примерно 3000 Да, примерно от 100 до примерно 2500 Да, примерно от 100 до примерно 2000 Да, примерно от 100 до примерно 1750 Да, примерно от 100 до примерно 1500 Да, примерно от 100 до примерно 1250 Да, примерно от 100 до примерно 1000 Да, примерно от 100 до примерно 750 Да, примерно от 100 до примерно 500 Да, примерно от 200 до примерно 1500 Да, примерно от 500 до примерно 1000 Да, примерно от 300 до примерно 1000 Да или примерно от 100 до примерно 250 Да).

Тестируемые соединения могут представлять собой, например, природные продукты или представителем комбинаторной химической библиотеки. Следует использовать набор разных молекул для того, чтобы охватить разнообразие функций, таких как заряд, ароматичность, водородные связи, гибкость, размер, длина боковой цепи, гидрофобность и жесткость. Основанные на комбинировании способы, подходящие для синтеза малых молекул, известны в данной области, например, проиллюстрированы на

примерах в публикации Obrecht и Villalgorido (*Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Pergamon-Elsevier Science Limited (1998)) и включают такие способы, как способы "разделения и объединения" или "параллельного синтеза", способы твердофазного синтеза и синтеза в жидкой фазе и способы, основанные на кодировании (см., например, Czarnik, *Curr. Opin. Chem. Bio.* 1:60-6 (1997)). Кроме того, коммерчески доступно несколько библиотек малых молекул. Ряд подходящих протестированных низкомолекулярных соединений перечислены в патенте США № 6503713, включенном в настоящее описание в виде ссылки в полном объеме.

Библиотеки, подвергаемые скринингу с использованием способов согласно настоящему изобретению, могут содержать множество типов тестируемых соединений. Такая библиотека может содержать набор структурно родственных или неродственных тестируемых соединений. В некоторых вариантах тестируемые соединения представляют собой пептидные молекулы или молекулы пептидомиметиков. В некоторых вариантах тестируемыми соединениями являются нуклеиновые кислоты.

В некоторых вариантах тестируемые соединения и их библиотеки могут быть получены в результате систематического изменения структуры первого тестируемого соединения, например первого тестируемого соединения, которое структурно сходно с известным природным партнером целевого полипептида в связывании, или первой малой молекулы, идентифицированной как молекула, способная связывать целевой полипептид, например, с использованием способов, известных в данной области, или способов, описанных в настоящей публикации, и выявления корреляции такой структуры с получаемой биологической активностью, например, при исследовании взаимосвязи структура-активность. Как будет понятно специалисту в данной области, существует множество стандартных способов создания такой взаимосвязи структура-активность. Таким образом, в некоторых случаях работа может быть в большей степени эмпирической, и в других случаях трехмерная структура эндогенного полипептида или его части может быть использована в качестве исходной точки для рационального конструирования низкомолекулярного соединения или соединений. Например, в одном варианте общую библиотеку малых молекул подвергают скринингу, например используя способы, описанные в настоящей публикации.

В некоторых вариантах тестируемое соединение применяют в отношении тестируемого образца, например, клетки или живой ткани или органа, например, глаза, и оценивают один или несколько эффектов тестируемого соединения. В культивируемых или первичных клетках, например, оценивают способность тестируемого соединения вызывать сайленсинг, уменьшать, исключать, подвергать нокауту, нокауту, модулировать или снижать экспрессию и/или активность генов, выбранных из группы, состоящей из Ppp2r2d, Eif2ak3, Arhgap5, Smad2, Akap81, Rbks, Egr2, Dgka, Cblb, Mdfic, Entpd1, Dgkz, Vamp7, Hipk1, Nuak2, Alk, Pdzklip1, Inpp5b, Socs1, Jun, Nptxr, Socs3, F11r, Fyn, Ypel2, Pkd1, Grk6, Cdkn2a, Sbf1, Ipmk, Rock1, Stk17b, Mast2, Pdp1, Yes1, Met, Ppm1g, Blvrb, Tnk1, Prkab2, Trpm7 и Ppp3cc.

В некоторых вариантах тестируемый образец происходит или получен (например, образец взят) из модели *in vivo* заболевания, которое описано в настоящей публикации. Например, можно использовать животную модель, например грызуна, такого как крыса.

Способы оценки таких эффектов известны в данной области. Например, способность модулировать экспрессию белка может быть оценена на уровне гена или белка, например, с использованием способов количественной ПЦР или иммуноанализа. В некоторых вариантах высокопроизводительные способы, например белковые или геновые чипы, которые известны в данной области (см., например, главу 12, *Genomics*, Griffiths et al., Eds. *Modern genetic Analysis*, 1999, W.H. Freeman and Company; Ekins and Chu, *Trends in Biotechnology*, 1999, 17:217-218; MacBeath and Schreiber, *Science*, 2000, 289(5485):1760-1763; Simpson, *Proteins and Proteomics: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2002; Hardiman, *Microarrays Methods and Applications: Nuts and Bolts*, DNA Press, 2003), могут быть использованы для выявления влияния на активность Ppp2r2d, Eif2ak3, Arhgap5, Smad2, Akap81, Rbks, Egr2, Dgka, Cblb, Mdfic, Entpd1, Dgkz, Vamp7, Hipk1, Nuak2, Alk, Pdzklip1, Inpp5b, Socs1, Jun, Nptxr, Socs3, F11r, Fyn, Ypel2, Pkd1, Grk6, Cdkn2a, Sbf1, Ipmk, Rock1, Stk17b, Mast2, Pdp1, Yes1, Met, Ppm1g, Blvrb, Tnk1, Prkab2, Trpm7 и Ppp3cc или экспрессию генов.

Тестируемое соединение, которое было подвергнуто скринингу способом, описанным в настоящей публикации, и определено как соединение, которое вызывает сайленсинг, уменьшает, исключает, вызывает нокаут, нокаут или снижает экспрессию и/или активность генов, выбранных из группы, состоящей из Ppp2r2d, Eif2ak3, Arhgap5, Smad2, Akap81, Rbks, Egr2, Dgka, Cblb, Mdfic, Entpd1, Dgkz, Vamp7, Hipk1, Nuak2, Alk, Pdzklip1, Inpp5b, Socs1, Jun, Nptxr, Socs3, F11r, Fyn, Ypel2, Pkd1, Grk6, Cdkn2a, Sbf1, Ipmk, Rock1, Stk17b, Mast2, Pdp1, Yes1, Met, Ppm1g, Blvrb, Tnk1, Prkab2, Trpm7 и Ppp3cc, можно считать соединением-кандидатом. Соединение-кандидат, которое было подвергнуто скринингу, например, в модели *in vivo* расстройства, например злокачественной опухоли, и определено как соединение, которое оказывает требуемое влияние на расстройство, например на один или несколько симптомов расстройства, можно считать кандидатом для терапевтического средства. Кандидаты для терапевтических средств после скрининга в клинических условиях являются терапевтическими средствами. Соединения-кандидаты, кандидаты для терапевтических средств и терапевтические средства могут быть необязательно оптимизированы и/или дериватизованы и приготовлены с физиологически приемлемыми эксципиентами для образования фармацевтических композиций.

Таким образом, тестируемые соединения, идентифицированные как "наилучшие" (например, тестируемые соединения, которые ингибируют иммуносупрессорные пути, используемые опухолевыми клетками для инактивации и/или подавления иммунных клеток) при первом скрининге, могут быть отобраны и подвергнуты систематическому изменению, например, с использованием рационального конструирования, чтобы оптимизировать аффинность, avidность, специфичность связывания или другой параметр. Такая оптимизация также может быть подвергнута скринингу в отношении применения способов, описанных в настоящей публикации. Таким образом, в одном варианте изобретения относится к скринингу первой библиотеки соединений с применением способа, известного в данной области и/или описанного в настоящей публикации, идентификации одного или нескольких наилучших представителей в такой библиотеке, подверганию таких наилучших представителей систематическому структурному изменению для создания второй библиотеки соединений, структурно родственных наилучшему представителю, и скринингу второй библиотеки с применением способов, описанных в настоящей публикации.

Примеры

Изобретение дополнительно описано в следующих примерах, которые не ограничивают объем изобретения, описанный в формуле изобретения.

Недавняя работа показала, что цитотоксические Т-клетки играют центральную роль в опосредованном иммунной системой контроле злокачественных опухолей [1-3], и моноклональные антитела, мишенью которых являются ингибирующие рецепторы на Т-клетках, могут принести значимую клиническую пользу пациентам с заболеванием на поздней стадии [4-6]. Однако многие регуляторные механизмы, которые приводят к утрате функции Т-клеток в иммуносупрессорных опухолях, остаются неизвестными. В следующих примерах авторы изобретения демонстрируют, что такие регуляторные механизмы можно систематически обнаруживать *in vivo* в микроокружении опухоли. Авторы изобретения предположили, что мшРНК, нацеленные на ключевые ингибиторы, обеспечат надежную инфильтрацию и накопление Т-клеток в опухолях, несмотря на многочисленные ингибирующие сигналы. С использованием способа скрининга пула мшРНК, направленного на идентификацию генов, которые блокируют функцию инфильтрующих опухоль Т-клеток CD8, были открыты мшРНК-кандидаты для переноса мшРНК-трансдуцированных Т-клеток несущим опухоль мышам, с последующим глубоким секвенированием, чтобы количественно оценить представление всех шпилек в опухолях и лимфоидных органах. Большинство мшРНК индуцировали накопление Т-клеток в опухолях, но не в селезенке, что свидетельствует о возможности обнаружения мшРНК с разным действием в тканях. Одной из мишеней был Ppp2r2d, регуляторная субъединица фосфатазы PP2A [7]. Контрольные мшРНК-трансдуцированные Т-клетки подвергались апоптозу при распознавании клеток меланомы, тогда как трансдуцированные Ppp2r2d-мшРНК Т-клетки накапливались в опухолях вследствие повышенной пролиферации и резистентности к апоптозу. Экспрессирующие Ppp2r2d-мшРНК Т-клетки также значительно снижали рост опухолей. Такой способ *in vivo* имеет широкие применения для анализа сложных иммунных функций в соответствующем тканевом микроокружении.

Иммунные клетки осуществляют сложные наблюдательные функции в организме и взаимодействуют со многими типами клеток в разном тканевом микроокружении. Терапевтические мишени для модулирования иммунных ответов обычно идентифицируют *in vitro* и тестируют в животных моделях на поздней стадии процесса. В данном случае авторы изобретения обратились к проблеме того, как можно систематически обнаруживать мишени для иммунной модуляции *in vivo*. Это является центральной проблемой в онкологии, так как сильная инфильтрация Т-клетками CD8 которые имеют цитотоксическую функцию, направленную против опухолевых клеток, - ассоциирована с благоприятным прогнозом при многих типах злокачественных опухолей человека [1, 3, 8]. К сожалению, такой природный механизм защиты сильно притупляется у большинства пациентов под влиянием множества ингибирующих сигналов, исходящих от опухоли, ее стромы, регуляторных Т-клеток и популяций миелоидных клеток. [9-11]

Было показано, что объединенные библиотеки мшРНК являются эффективными средствами обнаружения [12-14]. Авторы изобретения предположили, что мшРНК, способные восстанавливать функцию Т-клеток CD8, можно систематически обнаруживать *in vivo*, воспользовавшись высокой пролиферативной способностью Т-клеток после запуска Т-клеточного рецептора ассоциированным с опухолью антигеном. При введении в Т-клетки только небольшая подгруппа мшРНК из пула будет восстанавливать пролиферацию Т-клеток, приводят к их обогащению в опухолях. Сверхпредставительство активных мшРНК в каждом пуле можно количественно оценить глубоким секвенированием кассеты мшРНК из опухолей и вторичных лимфоидных органов (фиг. 1).

Экспериментальные животные.

Мышей C57BL/6, мышей TRP-1 (трангенные мыши, экспрессирующие Т-клеточный рецептор (TCR), специфичный для родственного тирозиназе белка 1) [23], мышей pme1-1 (трангенные мыши, экспрессирующие TCR, специфичный для gp100) [18], и мышей b2m-/- [24] приобретали из The Jackson Laboratory. Мышей Rag1-/- OT-I [16] приобретали из Taconic Farms, Inc. Мышей содержали в виварии Dana-Farber Cancer Institute. Все экспериментальные процедуры были одобрены комитетом по уходу и использованию животных Dana-Farber Cancer.

Линии клеток. Меланомы B16, агрессивные опухоли, которые трудно лечить, экспрессируют суррогатный опухолевый антиген овальбумин (Ova), который распознается Т-клетками CD8 мышей, трансгенными по рецептору Т-клеток OT-I [16, 17]. Клетки тимомы EL4 [38] и меланомы B16-F10 [15] поддерживали в RPMI 1640 с добавлением 10% FBS, 2 mM L-глутамин, 100 мкг/мл стрептомицина и 100 мкг/мл пенициллина. Экспрессирующие овальбумин опухолевые клетки B16 (B16-Ova) поддерживали в такой же среде с добавлением 600 мкг/мл G418 (Invitrogen).

Векторы и последовательности мшРНК. Отбирали мшРНК для 255 генов, сверхэкспрессируемых в Т-клетках с утраченной функцией (анергичное или истощенное состояние). Вектор pLKO.3G получали из The RNAi Consortium. Векторы pLKO-Thy1.1, pLKO-Ametrine, pLKO-RFP, pLKO-TFP получены в результате модификации вектора pLKO.3G заменой GFP соответствующим репортерным геном. Мышиные последовательности Ppp2r2d и Cblb, которые являются мишенями 10 отобранных мшРНК, представлены в табл. 3 (перечислены в порядке активности мшРНК (от наиболее высокой к наиболее низкой)). Также указана последовательность-мишень LacZ, которая является мишенью контрольной мшРНК. Все другие последовательности-мишени можно найти в табл. 2.

Таблица 3

№	Ген	Номер клона ID	Последовательности-мишень мшРНК мыши
	LacZ	TRCN0000072227	GCGСТААТСАСGACGCGCTGT (SEQ ID NO: 621)
1	Ppp2r2d	TRCN0000080900	CCCACATCAGTGAATGTATT (SEQ ID NO: 386)
2	Ppp2r2d	ND000492	CCACAGTGGTCGATACATGAT (SEQ ID NO: 385)
3	Ppp2r2d	TRCN0000431278	GAGAАТТААССТАТGGCАТТТ (SEQ ID NO: 384)
4	Ppp2r2d	ND000486	GCTCAАТТААAGCCАТТАCTC (SEQ ID NO: 383)
5	Ppp2r2d	TRCN0000080901	CCАТТТАGААТТАСGGCACTA (SEQ ID NO: 380)
6	Ppp2r2d	TRCN0000430828	АТАGТGАТСАТGAAACАТАТC (SEQ ID NO: 375)
7	Ppp2r2d	TRCN0000080899	GCCACCAАТААСТТGТАТАТА (SEQ ID NO: 374)
8	Ppp2r2d	TRCN0000080902	CGGТТСAGACAGTGGCAТТАТ (SEQ ID NO: 381)
9	Ppp2r2d	TRCN0000427220	ТСАТСТСАССGGТТGAGТТТА (SEQ ID NO: 378)
10	Ppp2r2d	TRCN0000425449	АТGCTСАТАСАТАТСАСАТАА (SEQ ID NO: 377)
1	Cblb	ND000025	CGAGCGATCCGGCTCTTTAAA (SEQ ID NO: 72)
2	Cblb	ND000030	AGCCAGGTCCAATTCАТТТC (SEQ ID NO: 71)
3	Cblb	TRCN0000244606	CCCTGАТТТААССGGАТТАТG (SEQ ID NO: 70)
4	Cblb	ND000026	АТСGААСАТСССAGАТТТАG (SEQ ID NO: 61)
5	Cblb	TRCN0000244603	СТАСАСТСАСGАТСАТАТАА (SEQ ID NO: 59)
6	Cblb	ND000024	ТАСАСТСАСGАТСАТАТААА (SEQ ID NO: 67)
7	Cblb	TRCN0000244605	ТGAGCGAGAAТGAGТАСТТТА (SEQ ID NO: 60)
8	Cblb	TRCN0000244604	ССAGАТТТАGGCАТСТАТТТG (SEQ ID NO: 65)
9	Cblb	TRCN0000244607	СТТGТАСТСАСGАТТАСАТААТ (SEQ ID NO: 63)
10	Cblb	ND000027	ТСТАСАТСАТGАТГТСТСАТGA (SEQ ID NO: 58)

Антитела и проточная цитометрия.

Суспензии отдельных клеток красили в PBS, 2% FBS мечеными антителами при 4°C в течение 20 мин, затем два раза промывали охлажденном на льду PBS, 2% FBS. Клетки анализировали/сортировали, используя FACSAria (BD Biosciences) и компьютерную программу FlowJo (TriStar). Используемые антитела были специфичными для CD4, CD8, V α 2, V β 5.1/5.2, Thy1.1, CD25, CD44, CD62L, CD69, CD122, CD127, IFN γ , TNF α (BioLegend), PD-1, TIM-3, LAG-3, гранзима B и H-2Kb (BioLegend), V α 3.2 (eBioscience), V β 13, V β 14 (BD Biosciences), фосфо-Akt (Ser473) и фосфо-Bad (Ser112) (Cell Signaling). Апоптотные клетки выявляли мечением аннексином V (BioLegend) или антителом к активированной каспазе-3 (Cell Signaling). Шарик с антителами против CD3/CD28 мыши приобретали из Invitrogen.

Выделение Т-клеток из опухолей.

Меланомы B16-Ova нарезали на небольшие кусочки в чашках Петри, содержащих 5 мл PBS, 2% FBS, и промывали PBS. Опухоли ресуспендировали в 15 мл RPMI с добавлением 2% FBS, 50 ед./мл коллагеназы типа IV (Invitrogen), 20 ед./мл ДНКазы (Roche), образцы инкубировали при 37°C в течение 2 ч и ткань дополнительно диссоциировали, используя диссоциатор gentleMACS (Miltenyi Biotec). Суспензии три раза промывали PBS и пропускали через сито 70 мкм. Лимфоциты выделяли центрифугированием в градиенте плотности и затем либо анализировали, либо сортировали проточной цитометрией, используя FACSAria (BD Biosciences).

Апоптоз Т-клеток.

Предварительно обработанные цитокином клетки ОТ-I трансдуцировали мшРНК LacZ или Ppp2r2d и инъецировали мышам, несущим 14-дневные опухоли B16-Ova. Через 7 дней осуществляли внутриклеточное окрашивание, используя антитело против активированной каспазы-3 (Cell Signaling), и дважды позитивные CD8/Thy1.1 Т-клетки пропускали в FACS-анализе.

Иммунофлуоресценция и иммуногистохимия.

Опухоли B16-Ova от мышей, обработанных Т-клетками ОТ-I, экспрессирующими мшРНК LacZ или Ppp2r2d (GFP-экспрессирующий вектор), подвергали криоконсервации в соединении с оптимальной температурой резки (О.С.Т.) (Tissue-Tek). Срезы криоконсервированных опухолей толщиной 10 мкм пермеабелизовали 0,2% тритоном X-100, фиксировали в 4% параформальдегидом и красили GFP-антителом (Molecular Probes) в сочетании с DAPI. Для выявления с использованием TUNEL срезы красили TACS 2 TdT Blue Label (Trevigen), следуя инструкциям производителя. Образцы визуализировали, используя лазерный сканирующий конфокальный микроскоп (Leica SP5X) и анализировали с использованием компьютерной программы ImageJ (NIH).

кОТ-ПЦР-анализ.

Суммарную РНК экстрагировали, используя реагент TRIzol (Invitrogen). РНК обратно транскрибировали с использованием набора для высокоэффективной обратной транскрипции кДНК (Applied Biosystems). Количественные ПЦР-реакции в реальном времени осуществляли в трех повторах, используя прибор ABI 7900HT и SYBR green (ABI). Уровни Rpl23 использовали для нормализации. Использовали следующие праймеры:

прямой Ppp2r2d GGAAGCCGACATCATCTCCAC (SEQ ID NO: 622),
 обратный Ppp2r2d GTGAGCGCGCCTTTATTCT (SEQ ID NO: 623);
 прямой Cblb GGTCGCATTTGGGGATTATTGA (SEQ ID NO: 624),
 обратный Cblb TTTGGCACAGTCTTACCACTTT (SEQ ID NO: 625);
 прямой Rpl23 CTGTGAAGGGAATCAAGGGA (SEQ ID NO: 626) и
 обратный Rpl23 TGTCGAATTACCACTGCTGG (SEQ ID NO: 627).

Анализ на микроматрицах.

Культивируемые с IL-7/IL-15 Т-клетки ОТ-I трансдуцировали одной из пяти экспериментальных мшРНК (Ppp2r2d, Arhgap5, Alk, Egr2, Ptpn2) или контрольной мшРНК LacZ. Инфицированные клетки сортировали для очистки, используя GFP, кодируемый вектором, в качестве репортера. Т-клетки (5×10^6) инъецировали внутривенно мышам, несущим 14-дневные опухоли B16-Ova. Спустя семь дней Т-клетки ON-I, экспрессирующие мшРНК (CD8⁺GFP⁺) выделяли из опухолей и селезенки. Клетки сортировали дважды для более высокой очистки и суммарную РНК экстрагировали, используя реагент TRIzol (Invitrogen), для получения профиля экспрессии генов Affymetrix (матрицы мышинного генома 430 2.0). Матрицы для каждой мшРНК были в трех повторах (6 мышей на группу).

Нанолучный анализ продукции цитокинов на уровне отдельных клеток.

Материалы.

Антитела, используемые для активации Т-клеток, представляли собой антитело против CD3 мыши и антитело против CD28 мыши (Biolegend). Антитела, используемые для улавливания секретлируемых цитокинов, представляли собой антитело против IFN γ мыши (Biolegend), антитело против IL-2 мыши (Biolegend), антитело против TNF α мыши (Biolegend) и антитело против GM-CSF мыши (Biolegend). Антитела для выявления представляли собой антитело против IFN γ мыши (Biolegend), антитело против IL-2 мыши (Biolegend), антитело против TNF α мыши (Biolegend) и антитело против GM-CSF мыши (Biolegend).

(Biologend), и такие антитела флуоресцентно метили подходящими красителями Alexa Fluor (Invitrogen), следуя инструкциям производителя. Липиды, используемые для получения закрепленных бислоев, представляли собой 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DOPC) и 1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфэтаноламин-N-(биотиниловый кэп) (Biotinyl Cap PE) (Avanti Polar Lipids).

Создание PDMS-матриц нанолунок и получение закрепленных липидных бислоев.

Матрицу нанолунок получали, инъецируя полидиметилсилоксан (PDMS, Dow Corning), приготовленный в смеси в массовом соотношении 10:1 основа/катализатор, в специально изготовленную форму, служащую оболочкой для микроструктурированной силиконовой матрицы. Матрицы нанолунок отверждали при 70°C в течение 4-16 ч. Каждая матрица содержала 72×24 блока, каждый из которых содержал 7×7 (50×50×50 мкм) субматриц нанолунок (всего 84672 лунки). PDMS-матрицы непосредственно прилипали к предметному стеклу 3"×1" (7,62×2,54 см), образуя слой толщиной 1 мм. Закрепленные липидные слои готовили, как описано ранее [14]. Бислои получали, нанося DOPC-липосомы, содержащие 2 мол.% биотин-Сар-PE-липидов на PDMS-матрицу нанолунок. Поверхности промывали деионизованной водой, чтобы удалить избыток липосом. Перед применением липидный бислой блокировали БСА в PBS (100 мкг/мл) в течение 45 мин. Затем бислои инкубировали с 1 мкг/мл стрептавидина в растворе 100 мкг/мл БСА в PBS, затем инкубировали с биотинилированными CD3- и CD28-антителами. Устройство тщательно промывали PBS перед добавлением клеток.

Микрогравировка.

Улавливающие антитела разбавляли в боратном буфере (50 мМ борат натрия, 8 мМ сахара и 50 мМ NaCl, pH 9,0) до конечной концентрации 10 мкг/мл и помещали на поверхность эпокси-модифицированных предметных стекол на 1 ч при комнатной температуре. Предметные стекла блокировали 3% обезжиренным молоком в PBST (PBS с 0,05% (об./об.) твина 20) в течение 30 мин при комнатной температуре и промывали PBS перед приведением их в контакт с PDMS-матрицей нанолунок. Суспензию Т-клеток распределяли на поверхности нанолунок, модифицированных закрепленным липидным бислоем, в среде и давали возможность осесть в лунках. Плотность суспендированных клеток, наносимых на матрицу, оптимизировали эмпирически, чтобы максимизировать занятость лунок одиночными клетками (обычно ~30% лунок). После инкубации лунок с нагруженными клетками предметное стекло, покрытое улавливающими антителами, помещали на загруженную матрицу для улавливания цитокинов. Микроматрицу и предметное стекло удерживали вместе под давлением в камере для гибридизации (Agilent Technologies, G2534A) и инкубировали в течение 1 ч при 37°C с 5% CO₂. Затем предметное стекло отделяли от матрицы и помещали в PBS.

После микрогравировки предметные стекла инкубировали в течение 30 мин с блокирующим буфером (PBS, 10 мг/мл БСА, 0,05 % (об./об.) твин-20, 2% мышиная сыворотка и 2 мМ азид натрия), промывали PBST (PBS+ 0,05% об./об. твин-20) и затем инкубировали с антителами для выявления флуоресценции в концентрации 1 мкг/мл в течение 45 мин при 25°C. Предметные стекла промывали PBST и PBS, в течение короткого периода времени промывали водой и сушили в потоке N₂. Эталонные слайды получали в конце каждого эксперимента с использованием таких же антител, которые использовали на подвергнутых печати предметных стеклах. В случае эталонных предметных стекол антитела разбавляли водой, наносили пятнами на контрольные предметные стекла с поли-L-лизинем (1 мкл/пятно), и эталонные предметные стекла сушили в вакууме. Предметные стекла сканировали, используя сканирующее устройство для микроматриц Genepix 4200AL (Molecular Devices). Выделяли медианную интенсивность флуоресценции каждого пятна, используя Genepix Pro.

Цитометрия на основе визуализации на чипе.

Перед визуализацией Т-клетки красили красителем для плазматической мембраны CellMask™ (Invitrogen, Life Technologies) и SYTOX зеленым (для выявления мертвых клеток, Life Technologies). Нагруженные клетками матрицы нанолунок устанавливали лицевой стороной вверх на микроскоп, при этом покровное стекло помещали сверху матрицы. Изображения получали с использованием автоматизированного инвертированного эпифлуоресцентного микроскопа (Carl Zeiss). Проходящий свет и эпифлуоресцентные микрофотографии собирали по блокам (7×7 микролунок на блок). Полученный набор изображений анализировали, используя специализированную программу, чтобы определить количество клеток, присутствующих в каждой лунке, и среднюю интенсивность флуоресценции каждой метки. В анализе рассматривали только живые Т-клетки. Хотя клетки экспрессировали GFP, интенсивность флуоресценции GFP была незначительной в используемых условиях получения данных микроскопического анализа по сравнению с SYTOX зеленым, позволяющим идентифицировать мертвые клетки.

Анализ данных.

Данные, извлеченные в результате цитометрии на чипе и анализа цитокинов на печатных матрицах, сопоставляли в Microsoft Excel, используя уникальные идентификаторы, присвоенные каждой лунке на матрице. Набор данных фильтровали так, чтобы он включал лунки, содержащие только одиночные клетки. Чтобы компенсировать проступание сигнала и превратить измеряемую интенсивность флуоресценции для улавливаемых цитокинов из данной клетки в скорость секреции, данные, полученные на основе стандартных калибровочных кривых (для эталонных предметных стекол), полученных с использованием

известных количеств антител для выявления, использовали для превращения измеряемых интенсивностей в количество молекул, как описано ранее (Han, Q., et al., Multidimensional analysis of the frequencies and rates of cytokine secretion from single cells by quantitative microengraving. Lab Chip 10, 1391-1400, doi: 10.1039/b926849a (2010).

Пример 1. Выявление *in vivo* РНК-и мишеней иммуноterapiи.

Осуществляли два больших первичных скрининга, при этом первый был сфокусирован на генах, сверхэкспрессированных в Т-клетках с нарушенной функцией (анергия или истощение Т-клеток; 255 генов, 1275 мшРНК, разделенных на два пула), а второй - на киназах/фосфатазах (1307 генов, 6535 мшРНК, разделенных на семь пулов) (табл. 4). В указанных первичных скринингах каждый ген был представлен ~5 мшРНК.

Таблица 4

		Т- клеточная дисфункция	киназа/фосфатаза	Обогащение мшРНК
1-ый скрининг	Гены	255	1307	4-10х: 123
	мшРНК	1275	6535	10-20х: 17
	Гены- кандидаты	32	82	>20х: 1
2-ой скрининг	Гены	32	43	4-10х: 191
	мшРНК	480	645	10-20х: 27
	Гены- кандидаты	17	26	>20х: 1

мшРНК, мишенью которых являются 255 генов, сверхэкспрессированных в Т-клетках с нарушенной функцией (анергичное или истощенное состояние) [31-37], и 1307 генов киназы/фосфатазы (~5 мшРНК на ген), получали из The RNAi Consortium (TRC; Broad Institute, Cambridge, MA, USA). Создавали девять пулов и мшРНК субклонировали в лентивирусном векторе pLKO-Thy1.1. Каждый пул также содержал 85 мшРНК для негативного контроля (количество мшРНК: GFP, 24; LacZ, 20; люциферазы 25; RFP 16). Т-клетки OT-I, выделенные в результате негативной селекции (Stemcell Technologies), культивировали с IL-7 (5 нг/мл, Peprotech) и IL-15 (100 нг/мл, Peprotech) в полной среде RPMI (RPMI 1640, 10% FBS, 20 mM HEPES, 1 mM пируват натрия, 0,05 mM 2-меркаптоэтанол, 2 mM L-глутамин, 100 мкг/мл стрептомицина и 100 мкг/мл пенициллина). На 2 день Т-клетки OT-I инфицировали лентивирусными пулами при центрифугировании (девять лентивирусных пулов мшРНК и контрольный лентивирусный вектор с контрольной мшРНК LacZ) с добавлением протаминсульфата (5 мкг/мл) в 24-луночных планшетах, покрытых ретронектином (5 мкг/мл) при множественности инфекции (MOI) 15. Обычно инфицировали ~5×10⁶ Т-клеток OT-I для каждого пула.

После инфекции клетки OT-I культивировали с IL-7 (2,5 нг/мл), IL-15 (50 нг/мл) и IL-2 (2 нг/мл) в полной среде RPMI. На 5 день живые мшРНК-трансдуцированные Т-клетки обогащали, используя набор для удаления мертвых клеток (Miltenyi), и инфицированные клетки подвергали позитивной селекции на основе маркера Thy1.1 (Stemcell Technologies) до 50-60% позитивности по Thy1.1. Успешную трансдукцию контролировали по поверхностной экспрессии репортера Thy1.1 (фиг. 2). Т-клетки (5×10⁶) инъецировали внутривенно мышам C57BL/6, несущим 14-дневные опухоли B16-Ova (15 мышей на пул мшРНК) (количество животных выбрано для обеспечения достаточного количества клеток для выделения Т-клеток и ПЦР). Геномную ДНК выделяли из 5×10⁶ обогащенных Т-клеток OT-I в качестве исходной популяции для глубокого секвенирования. Спустя семь дней мшРНК-экспрессирующие Т-клетки (CD8⁺Vα2⁺Vβ5⁺Thy1.1⁺) выделяли с использованием проточной цитометрии из опухолей, селезенок, дренирующих опухоли лимфатических узлов и нерелевантных лимфатических узлов для выделения геномной ДНК с последующей ПЦР-амплификацией кассеты мшРНК (фиг. 3). Выделяли геномную ДНК (Qiagen) и создавали матрицы для глубокого секвенирования с использованием ПЦР кассеты мшРНК. Представительство мшРНК в каждом пуле анализировали глубоким секвенированием, используя анализатор генома Illumina³⁰. Данные нормализовали, используя средние ряды контрольных мшРНК в каждом пуле. Гены киназ/фосфатаз отбирали для вторичного скрининга на основе уровней экспрессии в Т-клетках.

В случае некоторых генов мшРНК были сверхпредставлены во всех тестируемых тканях по сравнению с исходной популяцией Т-клеток (например, SHP-1), что свидетельствует об усиленной пролиферации, независимой от распознавания TCR опухолевого антигена. В случае других генов имела место избирательная утрата мшРНК в опухолях (например, ZAP-70, важная киназа в пути активации Т-клеток). Авторы изобретения сфокусировали свой анализ на генах, в случае которых наблюдали сверхпредставительство мшРНК в опухоли, но не в селезенке, вторичном лимфоидном органе. Значимое накопление Т-клеток в опухолях наблюдали в случае некоторых мшРНК, несмотря на иммуносупрессорное окруже-

ние. Для вторичных скринингов авторы изобретения создавали сфокусированные пулы, в которых каждый ген-кандидат был представлен ~15 мшРНК.

Первичные данные такого анализа для трех генов показаны на фиг. 4: LacZ (негативный контроль), Cblb (E3 убиквитинлигаза, которая индуцирует интернализацию Т-клеточного рецептора) и Ppp2r2d (ранее не исследованный в Т-клетках). В случае Ppp2r2d и Cblb имело место значимое увеличение количества пяти мшРНК в опухолях (красный) по сравнению с селезенкой, тогда как обогащения мшРНК LacZ не наблюдали. В общем 43 гена удовлетворяли следующим критериям: ≥ 4 -кратное обогащение для 3 или более мшРНК в опухолях по сравнению с селезенкой (табл. 5, фиг. 4, 5). Набор включал генные продукты, ранее идентифицированные как ингибиторы передачи сигнала Т-клеточных рецепторов (включая Cblb, Dgka, Dgkz, Ptpn2), а также другие хорошо известные ингибиторы функции Т-клеток (например, Smad2, Socs1, Socs3, Egr2), что подтверждает подход авторов изобретения (табл. 5, 6) [20-22]. В табл. 5 описана функциональная классификация генов-кандидатов, выявленных при вторичном скрининге.

Таблица 5

Функция	Гены
Ингибирование передачи сигналов TCR	Cblb, Dgka, Dgkz, Fyn, Inpp5b, Ppp3cc, Ptpn2, Stk17b, Tnk1
Метаболизм фосфоинозитола	Dgka, Dgkz, Impk, Inpp5b, Sbf1
Ингибирующие пути передачи сигналов цитокинов	Smad2, Socs1, Socs3
Передача сигналов AMP, ингибирование mTOR	Entpd1, Prkab2, Nuak
Клеточный цикл	Cdkn2a, Pkd1, Ppp2r2d
Актин и микротрубочки	Arhgap5, Mast2, Rock1
Потенциальные ядерные функции	Blvrb, Egr2, Impk, Jun, Ppmlg
Роль в злокачественных клетках	Alk, Arhgap5, Eif2ak3, Hipk1, Met, Nuak, Pdzk1ip, Rock1, Yes1

Вторичные скрининги осуществляли, фокусируя внимание на генах, для мшРНК которых наблюдали сверхпредставительство в опухоли, но не в селезенке, вторичном лимфоидном органе. Значимое накопление Т-клеток в опухолях наблюдали в случае некоторых мшРНК, несмотря на иммуносупрессорное окружение. В случае таких вторичных скринингов синтезировали ~10 дополнительных мшРНК для каждого гена (IDT), всего ~15 мшРНК на ген. Такие сфокусированные пулы содержали 85 мшРНК негативного контроля. В случае двух контрольных мшРНК (одна для RFP, одна для люциферазы) наблюдали некоторое обогащение в опухолях по сравнению с селезенкой (4,0 и 5,1-кратное, соответственно). Предел отсека при вторичном скрининге определяли как ≥ 3 мшРНК с ≥ 4 -кратным обогащением в опухоли по сравнению с селезенкой. Результаты скрининга подтверждали на клеточном уровне введением индивидуальных мшРНК в Т-клетки вместе с репортерным белком (флуоресцирующие белки GFP, TFP, RFP или аметрин, Thy1.1). Такой способ позволял одновременно тестировать пять мшРНК у животного (три мыши на группу). Пролиферацию мшРНК-трансдуцированных Т-клеток визуализировали на основании разбавления CFSE через 24 ч, а также через 3, 5 и 7 дней. Кроме того, осуществляли внутриклеточное окрашивание в 3, 5 и 7 дни в отношении IFN γ , TNF α и изотипических контролей. Результаты первичного и вторичного скринингов библиотеки пулов мшРНК Т-клеток с нарушенной функцией представлены в табл. 6. Перечислены гены, в случае которых по меньшей мере для трех мшРНК наблюдали >4 -кратное обогащение в опухолях, вместе с кратким описанием их функции. Результаты вторичного скрининга библиотек мшРНК киназ и фосфатаз показаны в табл. 7.

Таблица 6

Символ	Общее количество мшРНК	Обогащение (кратность)	Функция
Dgkz	6	5,2-14,0	Фосфорилирует и таким образом инактивирует DAG
Egr2	6	4,0-10,2	Фактор транскрипции вовлечен в иммунологическую толерантность Т-клеток, экспрессию Cb1b
Smad2	5	6,7-30,3	Путь передачи сигнала TGF-бета
Cb1b	5	4,1-10,8	Е3 убиквитинлигаза (распад TCR и молекул передачи сигнала; нокаутированные мыши отторгают опухоли)
Inpp5b	5	4,3-9,5	Инозитолфосфат-5-фосфатаза, гидролизует PIP2
Socs1	5	4,1-8,5	Ингибитор передачи сигналов цитокинов
Jun	5	5,2-6,4	Стойкая активация AP-1 в инфильтрующих опухоли Т-клетках приводит к повышающей регуляции PD-1
Entpd1	4	6,5-13,3	Внеклеточный распад АТФ до АМФ (ингибирующий сигнал через АМФ-киназу)
Vamp7	4	4,0-11,3	Ассоциированный с везикулами трансмембранный белок
Dgka	4	5,0-10,2	Фосфорилирует и таким образом инактивирует DAG
Mdfic	4	4,4-10,0	Ингибирует экспрессию вирусных генов, взаимодействует с циклином T1 и T2
Nptxr	4	4,0-7,2	Рецептор пентраксина
F11r	4	4,6-6,8	Миграция клеток
Socs3	4	4,6-6,3	Ингибитор передачи сигналов цитокинов
Pdzk1ip1	3	4,8-12,9	Взаимодействующий с Pdzk1 белок, экспрессия коррелирует с прогрессированием опухолей
Fyn	3	4,1-6,5	Ингибирует активацию покоящихся Т-клеток (через Csk)
Ypel2	3	4,6-5,1	Функция не известна

Таблица 7

Символ	Общее количество мшРНК	Обогащение (кратность)	Функция
Rbks	6	4,0-12,8	Рибокиназа, метаболизм углеводов
Fkd1	6	4,9-9,9	Задержка клеточного цикла (активирует путь JAK/STAT)
Ppp2r2d	5	4,0-17,2	Регуляторная субъединица фосфатазы PP2A
Eif2ak3	5	4,8-13,4	Сенсор стресса ЭПС, резистентность злокачественных клеток к химиотерапии
Ptpn2	5	4,7-7,4	Ингибитор передачи сигналов Т-клеток и цитокинов
Hipk1	4	4,5-12,3	Взаимодействует с p53 и с-
			шуб, у нокаутированных мышей развиваются меньше индуцированных канцерогеном опухолей
Grk6	4	4,2-11	Регулятор отдельных сопряженных с G-белком рецепторов
Cdkn2a	4	4,1-7,2	Задержка клеточного цикла в G1 и апоптоз в Т-клетках
Sbfl	4	4,8-6,9	Активирует MTMR2, который дефосфорилирует PI(3)P и PI(3,5)P2
Ipmk	4	4,0-6,9	Инозитолполифосфаткиназа, ядерные функции, такие как ремоделирование хроматина
Rock1	4	4,4,1-6,5	Киназа Rho, ингибиторы проявляли активность в мышечных моделях злокачественной опухоли
Stkl7b	4	4,0-6,4	Ингибитор передачи сигналов Т-клеток образует комплекс с протеинкиназой D
Mast2	4	4,1-5,1	Ассоциированная с микротрубочками сериновая/треониновая киназа
Arhgap5	3	6,0-15,7	Негативный регулятор GTP-аз Rho, ингибирование может снижать инвазию злокачественных клеток
Alk	3	9,6-13,5	Киназа анапластической лимфомы (транслокация нуклеофосмина и ALK в ALCL)
Nuak	3	4,5-13,1	Представитель семейства киназ, родственных АМФ-активируемым протеинкиназам,

			онкоген при меланоме
Akap81	3	4, 4-11, 8	Заякоривающий А-киназу белок, привлекает цАМФ-зависимую протеинкиназу (РКА) к хроматину
Pdp1	3	4, 1-9, 8	Фосфатаза пируватдегидрогеназы 1, регулирование метаболизма глюкозы
Yes1	3	5, 4-9, 7	Киназа семейства Src, онкоген в случае нескольких опухолей
Met	3	4, 1-8, 9	Рецепторная тирозинкиназа, вовлеченная в гепатоклеточную и другие злокачественные опухоли
Ppmlg	3	6, 2-8, 2	Дефосфорилирует субстраты сплайсесомы и гистоны H2A-H2B
Blvrb	3	5, 3-8, 0	Биливердинредуктаза, а также фактор транскрипции, задержка клеточного цикла
Tnk1	3	5, 2-7, 6	Осуществляет понижающую регуляцию пути Ras (фосфорилирование Grb2), ингибирование пути NF-kB
Prkab2	3	4, 1-7, 0	Субъединица АМФ-киназы, ингибирует синтез жирных кислот и путь mTOR
Trpm7	3	4, 9-5, 9	Ионный канал и сериновая-треониновая киназа
Ppp3cc	3	4, 2-4, 4	Регуляторная субъединица кальциневрина (фосфатаза в передаче сигнала Т-клеточных рецепторов)

Пример 2. Управляемая мшРНК экспансия Т-клеток CD4 и CD8 в меланоме B16.

Позитивные мшРНК в основанном на глубоком секвенировании анализе были клонированы в лентивирусных векторах, кодирующих пять разных репортерных белков (флуоресцирующих белков GFP, TFP, RFP или аметрина, Thy1.1). Предварительно обработанные цитокинами Т-клетки ОТ-I трансдуцировали лентивирусными векторами, управляющими экспрессией отдельной мшРНК и репортерного белка; 1×10^6 Т-клеток каждой популяции смешивали и совместно инъецировали внутривенно мышам C57BL/6, несущим 14-дневные опухоли B16-Ova. Через семь дней Т-клетки выделяли из опухолей, селезенки и лимфатических узлов и определяли процент позитивных по репортерам Т-клеток $CD8^+V\alpha 2^+V\beta 5^+$, используя проточную цитометрию на основе совместно введенных репортеров. Кратное обогащение в опухолях по сравнению с селезенкой вычисляли на основе процентного содержания Т-клеток ОТ-I в каждом органе, экспрессирующем конкретный репортер. Когда экспрессировали контрольную мшРНК LacZ в Т-клетках ОТ-I CD8 ОТ-I, частота мшРНК-экспрессирующих Т-клеток ОТ-I CD8 была более низкой в опухолях по сравнению с селезенкой (примерно в 2 раза). Напротив, экспериментальные мшРНК индуцировали накопление Т-клеток ОТ-I CD8 в опухолях, но не в селезенке (фиг. 6, 7). В случае семи таких мшРНК (например, Ppp2r2d, Eif2ak3, Arhgap5, Smad2, Akap81, Rbks и Egr2) накопление Т-клеток в опухолях было >10-кратным по сравнению с селезенкой. Наиболее выраженный фенотип наблюдали в случае мшРНК, мишенью которых является Ppp2r2d, регуляторная субъединица фосфатазы 7 PP2A.

Т-клетки ОТ-I $CD8^+$ или TRP-1 $CD4^+$, экспрессирующие мшРНК Ppp2r2d или LacZ, инъецировали мышам, несущим 14-дневные опухоли B16-Ova. мшРНК-экспрессирующие Т-клетки идентифицировали в опухолях и селезенках, используя репортер Thy1.1 (фиг. 8, % Т-клеток Thy1.1⁺ CD8, левые панели). Общее количество Т-клеток, экспрессирующих мшРНК LacZ или Ppp2r2d, определяли в опухолях и селезенке через 7 дней после переноса 2×10^6 мшРНК-экспрессирующих клеток (фиг. 8, правые панели). Указано кратное обогащение Т-клеток, экспрессирующих мшРНК Ppp2r2d, по сравнению с Т-клетками, экспрессирующими мшРНК LacZ. мшРНК Ppp2r2d не только индуцировала накопление Т-клеток ОТ-I CD8, но также и Т-клеток CD4 (из трансгенных мышей TRP-1 TCR) [23], при этом количество Т-клеток в опухолях было значимо выше, когда экспрессировали мшРНК Ppp2r2d, а не мшРНК LacZ (в 36,3 раза в случае Т-клеток CD8; в 16,2 раза в случае Т-клеток CD4) (фиг. 8).

Обогащение Т-клеток в опухолях по сравнению с селезенкой в случае клеток, экспрессирующих панель мшРНК Ppp2r2d или Cblb (фиг. 17, верхние панели). Также измеряли уровни мРНК Ppp2r2d и Cblb, используя кПЦР, перед переносом Т-клеток (фиг. 17, нижние панели). Наиболее сильное обогащение Т-клеток в опухолях наблюдали в случае мшРНК с >80% эффективностью нокдауна на уровне мРНК (мшРНК № 1 и 2 для Ppp2r2d и Cblb). Накопление Т-клеток CD8 коррелировало со степенью нокдауна Ppp2r2d, и две мшРНК Ppp2r2d мшРНК с наиболее высокой активностью *in vivo* индуцировали самые низкие уровни мРНК Ppp2r2d (фиг. 17).

Нокдаун Ppp2r2d также подтверждали на уровне белка, используя способ количественной масс-спектрометрии (фиг. 18). Использовали ранее описанный способ абсолютного количественного анализа (AQUA) белков из клеточных лизатов с помощью масс-спектрометрии, чтобы измерить влияние экспрессии мшРНК Ppp2r2d на уровне белка (Gerber, S.A., Rush, J., Stemman, O., Kirschner, M.W. & Gygi, S.P. Absolute quantification of proteins and phosphoproteins from cell lysates by tandem MS. PNAS, 100, 6940-6945 (2003). Такая методика основана на способе "селективного мониторинга реакции", в котором синтетический пептид с включенными стабильными изотопами используют в качестве внутреннего стандарта для масс-спектрометрического анализа. Клетки OT-I, экспрессирующие мшРНК LacZ или Ppp2r2d, сортировали для очистки, используя FACS. Клетки (1×10^6) лизировали в 1 мл реагента для экстракции MPER (Pierce), содержащем смесь ингибиторов протеаз (Sigma), 1 mM EDTA и 1 mM PMSF, в течение 15 мин на льду с периодическим встряхиванием. Клеточные обломки удаляли центрифугированием и белковый надосадок фильтровали (0,2 мкм центрифужный фильтр SpinX, Costar). Концентрацию белка определяли, используя анализ по Брэдфорду (BioRad) и анализ в УФ при 280 нм (Nanodrop instrument); 0,1 мг клеточного белка разделяли в SDS-ПААГ и красили реагентом Кумасси синим (Pierce). Полосы геля, соответствующие диапазону молекулярной массы 45-60 кДа, вырезали с последующим расщеплением белков в геле трипсином. Элюированные пептиды импульсно метили, используя 300 фмоль изотопно меченых пептидов Ppp2r2d (FFEEPDPSS[13C-15N-R]-OH)(SEQ ID NO: 628) и актина В (GYSFTTTAE[13C-15N-R]-OH) (SEQ ID NO: 629) (21st Century Biochemicals) для количественной оценки ЖХМС/МС (LTQ XL Orbitrap, Thermo Scientific). Пептид Ppp2r2d выбирали из области белка, которая отличается от других регуляторных субъединиц PP2A. Сначала анализировали данные ЖХ-МС/МС для образца мшРНК LacZ, чтобы локализовать пептиды Ppp2r2d и актина В, которые подвергали мониторингу. Пептиды AQUA для абсолютного количественного анализа элюировали совместно с соответствующими эндогенными пептидами с колонки с обращенной фазой, их более высокая молекулярная масса (10 кДа) обеспечивала возможность определения отношения интенсивности пиков для эндогенных пептидов и пептидов AQUA с использованием имеющихся в избытке ионов пептидных фрагментов. Образцы в трех повторах анализировали, используя SDS-ПААГ - ЖХ-МС/МС, и статистическую значимость определяли, используя компьютерную программу Graphpad Prism 6.0 и двусторонний t-критерий Стьюдента (критерий F, * p=0,0062).

Определяли специфичность мшРНК Ppp2r2d. Активность мшРНК Ppp2r2d была специфичной, поскольку фенотип был обратимым, когда вводили мутантную кДНК Ppp2r2d (с последовательностью белка дикого типа, но мутантной последовательностью ДНК в сайте связывания мшРНК) совместно с мшРНК Ppp2r2d (фиг. 9, 10a-10c). Кроме того, Т-клетки OT-I CD8 сверхэкспрессировали Ppp2r2d в опухолях по сравнению с селезенкой (в отсутствие какой-либо экспрессии мшРНК), что свидетельствует о том, что он является компонентом, присущим сети передачи сигнала, ингибирующей функцию Т-клеток в опухолях (фиг. 19).

Т-клетки OT-I трансдуцировали лентивирусными векторами, осуществляющими экспрессию мшРНК LacZ, мшРНК Ppp2r2d, мшРНК Ppp2r2d. Создавали мутантную кДНК Ppp2r2d с сохраненной последовательностью белка, но нарушенным сайтом связывания мшРНК. кДНК Ppp2r2d дикого типа выделяли в ОТ-ПЦР, используя

прямой праймер: GGATCCATGGCAGGAGCTGGAGGC (SEQ ID NO: 630) и

обратный праймер: GCTAGCATTAATTTTGCCTGGAATATATACAAGTTATTGGTGG (SEQ ID NO: 631).

Последовательность-мишень мшРНК Ppp2r2d, CCCACATCAGTGCAATGTATT (SEQ ID NO: 632) подвергали мутации с получением TCCCCACCAATGTAACGTGTT (SEQ ID NO: 633), используя ПЦР с перекрыванием (которая сохраняет кодирующую последовательность белка) с использованием

прямого праймера: TCCATCCCCACCAATGTAACGTGTTTGTTTACAGCAGCAGCAAGG (SEQ ID NO: 634) и

обратного праймера: AAACAAACACGTTACATTGGTGGGGATGGAACCTCTGCGGCAGTGA (SEQ ID NO: 635) (фиг. 10a).

кДНК Ppp2r2d дикого типа и мутантную кДНК Ppp2r2d клонировали в модифицированном векторе pLKO.3 с последовательностью пептида "перескакивания" рибосомы 2A-GFP (что приводило к стехиометрической экспрессии Ppp2r2d и GFP в клетках). Конструкции вводили в клетки тимомы EL4. GFP-экспрессирующие клетки EL4 сортировали для очистки и затем трансдуцировали лентивирусными векторами для мшРНК LacZ или Ppp2r2d, осуществляющими экспрессию репортера Thy1.1. мшРНК-трансдуцированные (Thy1.1⁺) клетки анализировали с использованием проточной цитометрии в отноше-

нии экспрессии GFP. мшРНК Ppp2r2d снижала уровни GFP в случае Ppp2r2d дикого типа. мшРНК Ppp2r2d была неспособна снижать экспрессию репортера GFP в клетках, экспрессирующих мутантную кДНК Ppp2r2d, что свидетельствует о том, что связывающий мшРНК сайт был успешно подвергнут мутации (фиг. 10а).

Экспрессия мутантной кДНК Ppp2r2d также предотвращала появление фенотипа, индуцируемого мшРНК Ppp2r2d (фиг. 10b). мшРНК Ppp2r2d клонировали в конструкции мутантная кДНК Ppp2r2d-2A-GFP, которая приводила к совместной экспрессии мшРНК Ppp2r2d и мутантной кДНК Ppp2r2d с одного вектора. Т-клетки ОТ-I отдельно инфицировали лентивирусами, кодирующими мшРНК LacZ (Thy1.1), мшРНК Ppp2r2d (аметрин) или мшРНК Ppp2r2d плюс мутантную кДНК Ppp2r2d (GFP) (фиг. 10b). Затем три указанные популяции смешивали в одном и том же соотношении и инъецировали мышам, несущим 14-дневные опухоли B16-Ova. На 7 день каждую популяцию Т-клеток количественно оценивали в опухолях и селезенках, пропуская Т-клетки ОТ-I ($CD8^+V\alpha 2^+V\beta 5^+$), с последующим анализом популяций, для которых характерна экспрессия Thy1.1, аметрина или GFP. Процентное содержание каждой популяции Т-клеток в опухолях и селезенках оценивали, пропуская Т-клетки $V\alpha 2^+V\beta 5^+$; трансдуцированные клетки выявляли на основе экспрессии флуоресцирующих репортеров Thy1.1 или аметрин/GFP и результаты показаны на фиг. 10b (типичные данные из двух независимых экспериментов, n=3 мыши на эксперимент).

На фиг. 10с представлен ПЦР-анализ в реальном времени экспрессии Ppp2r2d в Т-клетках ОТ-I, трансдуцированных мшРНК LacZ, мшРНК Ppp2r2d и мшРНК Ppp2r2d плюс мутантной кДНК Ppp2r2d. Также мшРНК Ppp2r2d с наиболее высокой активностью *in vivo* была ассоциирована с наиболее низкими уровнями мРНК Ppp2r2d (фиг. 11).

Анализ на микроматрицах инфильтрующих опухоли Т-клеток, экспрессирующих экспериментальные или контрольные мшРНК, показал, что каждая мшРНК индуцировала индивидуальный набор изменений генной экспрессии с некоторым перекрытием между конкретными мшРНК (фиг. 12а-12с). Два гена (*Egr2* и *Ptpn2*) имели известные функции в Т-клетках. Обогащение в опухоли по сравнению с селезенкой вычисляли на основе результатов глубокого секвенирования, полученных при вторичном скрининге (фиг. 12а). Кластеризация средних уровней экспрессии мРНК показала, что она значительно регулируется Т-клетками в селезенках или опухолях, экспрессирующих контрольную мшРНК LacZ или одну из пяти экспериментальных мшРНК (фиг. 12b). Значимые различия в экспрессии были определены в Anova при значении $p < 0,01$ между Т-клетками, экспрессирующими контрольную мшРНК LacZ или одну из пяти экспериментальных мшРНК (*Alk*, *Arhgap5*, *Egr2*, *Ptpn2* или *Ppp2r2d*) (JMP-Genomics 6.0, SAS Institute Inc.). Показаны мРНК, значимо регулируемые в одной или нескольких группах обработки после кластеризации (Fast Ward). Фиг. 12с представляет собой диаграмму Венна, показывающую перекрытия между профилями экспрессии инфильтрующих опухоли Т-клеток, трансдуцированных одной из пяти экспериментальных мшРНК (профили определены в Anova, $p < 0,01$, как описано выше). Указаны идентификационные номера перекрывающихся зондов для любого сочетания 5 профилей, которые показаны перекрывающимися овалами. Значимость перекрытий по сравнению с перекрытиями, ожидаемыми в результате случайного события (точный критерий Фишера) показана в сопровождающей табл.

Пример 3. Изменения функции Т-клеток, индуцированные Ppp2r2d.

В случае данного примера оценивали клеточные механизмы, управляющие накоплением Т-клеток под действием мшРНК Ppp2r2d в опухолях - особенно инфильтрацией, накоплением и апоптозом Т-клеток. Инфильтрацию Т-клеток в опухолях оценивали посредством переноса Т-клеток ОТ-I CD8, меченых цитозольным красителем, CFSE. Т-клетки ОТ-I, экспрессирующие мшРНК Ppp2r2d или LacZ, метили CFSE и инъецировали мышам, несущим опухоли B16-Ova. Через 24 ч трансдуцированные Т-клетки выделяли из опухолей и селезенки и количественно оценивали, используя проточную цитометрию. Т-клетки ОТ-I, экспрессирующие мшРНК LacZ или Ppp2r2d, очищали, используя репортер Thy1.1, и культивировали в полной среде RPMI без добавления цитокинов в течение 24 ч. Живые клетки, выделенные центрифугированием в градиенте плотности Ficoll (Sigma), метили CFSE (карбоксифлуоресцеиндиацетат, сукцинимидиловый эфир, Invitrogen), и 2×10^6 меченых клеток инъецировали мышам, несущим 14-дневные опухоли B16-Ova. Разбавление CFSE количественно оценивали проточной цитометрией во временной точке 24 ч и через 3, 5 и 7 дней после переноса. Кроме того, осуществляли внутриклеточное окрашивание в 3, 5 и 7 день в отношении IFN γ , TNF α и контролей изотипа (BD). Не выявлено различий в частоте трансдуцированных мшРНК Ppp2r2d или LacZ Т-клеток CD8 в опухолях в 1 день, что свидетельствует против наличия значимого влияния на инфильтрацию Т-клеток (фиг. 13а). Однако анализ в более поздних временных точках (3 и 5 дни) показал более высокую степень пролиферации (на основании разбавления CFSE) Т-клеток, трансдуцированных мшРНК Ppp2r2d, по сравнению с Т-клетками, трансдуцированными мшРНК LacZ (фиг. 13b, фиг. 20а). Т-клетки, трансдуцированные мшРНК Ppp2r2d, также продуцировали более высокие уровни интерферона- γ , цитокина, важного для противоопухолевого иммунитета (фиг. 13е). Действие Ppp2r2d было в пути ниже активации Т-клеточных рецепторов, поскольку накопление Т-клеток усиливалось в опухолях и в меньшей степени в дренирующих опухоли лимфатических узлах. Напротив, не наблюдали накопления в нерелевантных лимфатических узлах или селезенке,

где соответствующий антиген не презентуется Т-клеткам (фиг. 15). Значительную степень накопления Т-клеток наблюдали даже в случае Т-клеток, трансдуцированных мшРНК LacZ (полное разбавление красителя CFSE на 7 день), несмотря на присутствие небольших количеств таких клеток в опухолях. Это свидетельствует о том, что Т-клетки, трансдуцированные мшРНК LacZ, утрачиваются в результате апоптоза. Действительно, более высокое процентное содержание инфильтрирующих опухоли Т-клеток, было мечено антителом, специфичным для активной каспазы-3, когда была экспрессирована контрольная мшРНК LacZ (а не мшРНК Ppp2r2d) (фиг. 13g, фиг. 20b). Кроме того, совместное культивирование Т-клеток CD8 с клетками опухоли B16-Ova показало, что большинство Т-клеток, экспрессирующих мшРНК LacZ, становятся апоптозными (65,7%), тогда как большинство Т-клеток, трансдуцированных мшРНК Ppp2r2d, были жизнеспособными (89,5%, фиг. 13c).

Т-клетки OT-I, экспрессирующие мшРНК LacZ или Ppp2r2d, очищали на основе экспрессии Thy1.1 и метили CFSE, как описано выше. Т-клетки OT-I, меченые CFSE (1×10^5), культивировали совместно с 5×10^4 клеток B16-Ova на лунку в 96-луночной планшете в течение 72 ч. Перед анализом на клетки B16-Ova воздействовали 1 нг/мл IFN γ в течение 48 ч (чтобы индуцировать МНС класса I, который не экспрессируется *in vitro*) и промывали три раза. Апоптоз Т-клеток OT-I выявляли, используя мечение аннексином V клеток CD8⁺ (фиг. 13c). Внутриклеточное окрашивание фосфо-AKT (Ser473), фосфо-Bad (Ser 112), Bcl-2 и контроля изотипа осуществляли во временной точке 48 ч, используя набор для внутриклеточного окрашивания BD. Совместное культивирование Т-клеток CD8 с опухолевыми клетками B16-Ova действительно показало, что большинство Т-клеток, экспрессирующих мшРНК LacZ, были апоптозными (65,7%), тогда как большинство Т-клеток, трансдуцированных мшРНК Ppp2r2d, были живыми (89,5%, фиг. 13c). Сходный фенотип наблюдали в том случае, когда Т-клетки, экспрессирующие мшРНК Ppp2r2d и LacZ, стимулировали иммобилизованным CD3-антителом в отсутствие костимуляции CD28 (фиг. 14). В частности, клетки B16-Ova (2×10^5) инъецировали подкожно самкам мышей C57BL/6 (10-недельного возраста). На 12 день мышью, несущих опухоли сходного размера, делили на 7 групп (7-8 мышью/группу). Активированные анти-CD3/CD28-шариками Т-клетки CD4 TRP-1 или/и CD8 OT-I, инфицированные векторами для мшРНК Ppp2r2d или LacZ (2×10^6 Т-клеток в каждом случае), инъецировали внутривенно на 12 день и 17 день. Для лечения опухолей B16 мышью обрабатывали на 10 день активированными анти-CD3/CD28-шариками Т-клетками CD4 TRP-1 и CD8 pmel-1, экспрессирующими мшРНК Ppp2r2d или LacZ (3×10^6 Т-клеток в каждом случае). Размер опухолей измеряли каждые три дня после переноса и рассчитывали в виде произведения длины \times ширину. Мышей с опухолями ≥ 20 мм по наибольшей оси умерщвляли.

Полученные результаты свидетельствовали о возможности того, что Т-клетки CD8, трансдуцированные мшРНК Ppp2r2d, могут быть способны пролиферировать и выживать даже в том случае, когда они распознают свой антиген, непосредственно презентируемый опухолевыми клетками B16-Ova. Такую идею проверяли, используя имплантацию опухолевых клеток мышам b2m^{-/-}, которые дефицитны по экспрессии белков МНС класса I [24]. У некоторых мышью только опухолевые клетки, но не профессиональные антигенпрезентирующие клетки хозяина могли презентировать опухолевые антигены Т-клеткам. Действительно, в случае Т-клеток OT-I CD8, трансдуцированных мшРНК Ppp2r2d, наблюдали массивное накопление в опухолях B16-Ova у мышью b2m^{-/-} (фиг. 12f), тогда как очень небольшие количества Т-клеток присутствовали в контралатеральных опухолях B16, в которых отсутствовала экспрессия антигена Ova. Таким образом, Т-клетки, экспрессирующие мшРНК Ppp2r2d, могли эффективно пролиферировать и выживать в ответ на опухолевые клетки, несмотря на отсутствие подходящих костимулирующих сигналов и ингибирующего микроокружения.

Анализ *ex vivo* инфильтрирующих опухоли Т-клеток на уровне одной клетки с использованием устройства с нанолунками также продемонстрировал, что сайленсинг Ppp2r2d повышал продукцию цитокинов Т-клетками (фиг. 21a-21c). Т-клетки активировали в течение 3 ч CD3/CD28-антителами на липидных бислоях с последующим улавливанием цитокинов в течение 1 ч на покрытых антителами предметных стеклах. В случае Т-клеток CD8 наблюдали более высокую скорость секреции IFN γ , IL-2 и GM-CSF, и большую долю Т-клетки с более чем одним цитокином (фиг. 21b, 21c). Присутствие большего числа IFN γ -продуцирующих Т-клеток подтверждали с использованием внутриклеточного окрашивания цитокинов (фиг. 21d, 20).

Фосфатаза PP2A состоит из каталитической и каркасной субъединиц, и ее субстратная специфичность определяется одной из множества регуляторных субъединиц [7]. Ppp2r2d направляет PP2A к субстратам Cdk1 во время интерфазы и анафазы; при этом он ингибирует вход в митоз и индуцирует выход из митоза [25]. PP2A играет роль охранника для BAD-опосредованного апоптоза. Фосфорилированный BAD секвестрируется в своей неактивной форме в цитозоле посредством 14-3-3, тогда как дефосфорилированный BAD направляется в митохондрии, где он вызывает гибель клетки за счет связывания Bcl-X_L и Bcl-2 [26]. Также было показано, что фосфатазы PP2A взаимодействуют с цитоплазматическими доменами CD28 и CTLA-4, а также Сагmal (выше пути NF- κ B), но не известно, какие регуляторные субъединицы необходимы для таких активностей; в настоящее время нет Ppp2r2d-антител, подходящих для требуемых биохимических исследований.

Пример 4. Сайленсинг Ppp2r2d усиливает противоопухолевую активность Т-клеток CD4 и CD8.

Оценивали способность мшПНК Ppp2r2d усиливать эффективность адоптивной Т-клеточной терапии. Опухолевые клетки B16-Ova (2×10^5) инъецировали подкожно самкам мышей C57BL/6 (10-недельного возраста). На 12 день мышей, несущих опухоли сходного размера, делили на семь групп (7-8 мышей/группу), которые либо не получали Т-клеток, либо получали 2×10^6 мшПНК-трандуцированных Т-клеток TRP-1 CD4, 2×10^6 мшПНК-инфицированных Т-клеток OT-I CD8 или CD4- и CD8- Т-клетки (12 день и 17 день). В соответствии с группой активированные анти-CD3/CD28-шариками Т-клетки CD4 TRP-1 и/или CD8 OT-I, инфицированные мшПНК Ppp2r2d или LacZ (2×10^6 Т-клеток в каждом случае) инъецировали внутривенно на 12 день и 17 день. Для лечения опухолей B16 мышей обрабатывали на 10 день активированными анти-CD3/CD28-шариками Т-клетками CD4 TRP-1 и CD8 pmel-1, экспрессирующими мшПНК Ppp2r2d или LacZ (3×10^6 Т-клеток в каждом случае). Размер опухолей измеряли каждые три дня после переноса и рассчитывали в виде произведения длины \times ширину. Мышей с опухолями $\zeta 20$ мм по наибольшей оси умерщвляли. Ppp2r2d-сайленсинг улучшал терапевтическую активность Т-клеток CD4 и CD8, и наблюдали синергетический эффект в том случае, когда совместно вводили трандуцированные мшПНК Ppp2r2d Т-клетки CD4 и CD8 (фиг. 16a, 16b). мшПНК Ppp2r2d также усиливала противоопухолевые ответы при введении в Т-клетки, специфичные по отношению к эндогенным опухолевым антигенам (Т-клетки pmel-1 CD8 и Т-клетки TRP-1 CD4) (фиг. 16c).

Т-клетки с сайленсингом Ppp2r2d приобретали эффекторный фенотип в опухолях (фиг. 22a), и $>30\%$ клеток экспрессировали гранзим В (фиг. 23a). В соответствии с сильно повышенными количествами таких эффекторных Т-клеток в опухолях (фиг. 23b) TUNEL-окрашивание показало повышенный апоптоз в опухолях, когда присутствовали Т-клетки, экспрессирующие мшПНК Ppp2r2d, а не LacZ (фиг. 23c). Меланомы B16 являются высокоагрессивными опухолями, отчасти вследствие того, что экспрессия МНС класса I очень низкая. Интересно, что Т-клетки, экспрессирующие мшПНК Ppp2r2d, но не мшПНК LacZ, значимо повышали экспрессию МНС класса I (H-2Kb) в опухолевых клетках (фиг. 23d), возможно вследствие наблюдаемого повышения секреции IFN γ Т-клетками (фиг. 21a-21c, фиг. 13e). мшПНК Ppp2r2d не снижала экспрессию ингибирующих рецепторов PD-1 или LAG-3 инфильтрующими опухоли Т-клетками, демонстрируя, что механизм ее действия отличается от механизмов, известных негативных регуляторов Т-клеточной функции (фиг. 22b). Такой факт свидетельствует о комбинированных подходах, нацеленных на такие внутриклеточные молекулы и молекулы клеточной поверхности.

Полученные результаты доказывают возможность обнаружения *in vivo* новых мишеней для иммунотерапии в сложном тканевом микроокружении. Авторы изобретения показали, что можно обнаруживать гены с разным действием в тканях, что проиллюстрировано накоплением Т-клеток в опухолях, по сравнению с вторичными лимфоидными органами. В случае генов с избирательным для тканей действием накопление и жизнеспособность Т-клеток вероятно находятся под контролем Т-клеточного рецептора и поэтому не происходит в тканях, в которых отсутствует презентация соответствующего антигена. Может быть предусмотрено множество вариантов способа, представленного в настоящем описании, для исследования регуляции конкретных функций иммунных клеток *in vivo*. Например, флуоресцирующие репортеры экспрессии цитокинов или цитотоксических молекул (гранзим В, перфорин) могут быть включены в способ, предложенный авторами изобретения, для обнаружения генов, которые контролируют важные эффекторные функции Т-клеток в опухолях.

Целенаправленное воздействие на ключевые регуляторные переключатели может обеспечить новые подходы к модификации активности Т-клеток в злокачественной опухоли и при других патологиях. Эффективность такой основанной на Т-клетках терапии может быть повышена за счет мшПНК-опосредованного сайленсинга генов, которые ингибируют Т-клеточную функцию в микроокружении опухоли.

Другие варианты осуществления.

Следует понимать, что, хотя изобретение представлено вместе с его подробным описанием, приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, а не для ограничения объема изобретения, который определен прилагаемой формулой изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем следующей далее формулы изобретения.

Список литературы

1. Galon, J., et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 313, 1960-1964 (2006).
2. Hamanishi, J., et al. Programmed cell death 1 ligand 1 and tumor-infiltrating CD8+ T lymphocytes are prognostic factors of human ovarian cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104, 3360-3365 (2007).
3. Mahmoud, S.M., et al. Tumor-Infiltrating CD8+ Lymphocytes Predict Clinical Outcome in Breast Cancer. *J Clin Oncol* 29, 1949-1955 (2011).
4. Topalian, S.L., et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *The New England journal of medicine* 366, 2443-2454 (2012).
5. Brahmer, J.R., et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *The New England journal of medicine* 366, 2455-2465 (2012).
6. Hodi, F.S., et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Меланома. *N Engl J Med* (2011).
7. Barr, F.A., Elliott, P.R. and Gruneberg, U. Protein phosphatases and the regulation of mitosis. *J Cell Sci* 124, 2323-2334 (2011).
8. Pages, F., et al. In situ cytotoxic and memory T-cells predict outcome in patients with early-stage colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27, 5944-5951 (2009).
9. Shiao, S.L., Ganesan, A.P., Rugo, H.S. and Coussens,

L.M. Immune microenvironments in solid tumors: new targets for therapy. *Genes Dev* 25, 2559-2572 (2011).

10. Gabrilovich, D.I. and Nagaraj, S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 9, 162-174 (2009).

11. Topalian, S.L., Drake, C.G. & Pardoll, D.M. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Current opinion in immunology* 24, 207-212 (2012).

12. Westbrook, T.F., et al. A genetic screen for candidate tumor suppressors identifies REST. *Cell* 121, 837-848 (2005).

13. Luo, B., et al. Highly parallel identification of essential genes in cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 105, 20380-20385 (2008).

14. Zender, L., et al. An oncogenomics-based in vivo RNAi screen identifies tumor suppressors in liver cancer. *Cell* 135, 852-864 (2008).

15. Fidler, I.J. Biological behavior of malignant melanoma cells correlated to their survival in vivo. *Cancer research* 35, 218-224 (1975).

16. Hogquist, K.A., et al. T cell receptor antagonist peptides induce positive selection. *Cell* 76, 17-27 (1994).

17. Bellone, M., et al. Relevance of the tumor antigen in the validation of three vaccination strategies for melanoma. *Journal of immunology* 165, 2651-2656 (2000).

18. Overwijk, W.W., et al. Tumor regression and autoimmunity after reversal of a functionally tolerant state of self-reactive CD8+ T cells. *The Journal of experimental medicine* 198, 569-580 (2003).

19. Paolino, M. & Penninger, J.M. Cbl-b in T-cell activation. *Semin Immunopathol* 32, 137-148 (2010).

20. Zheng, Y., Zha, Y. & Gajewski, T.F. Molecular regulation of T-cell anergy. *EMBO Rep* 9, 50-55 (2008).

21. Doody, K.M., Bourdeau, A. & Tremblay, M.L. T-cell protein tyrosine phosphatase is a key regulator in immune cell signaling: lessons from the knockout mouse model and

implications in human заболевание. Immunological reviews 228, 325-341 (2009).

22. Tamiya, T., Kashiwagi, I., Takahashi, R., Yasukawa, H. & Yoshimura, A. Suppressors of cytokine signaling (SOCS) proteins and JAK/STAT pathways: regulation of T-cell inflammation by SOCS1 and SOCS3. Arterioscler Thromb Vasc Biol 31, 980-985 (2011).

23. Muranski, P., et al. Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma. Blood 112, 362-373 (2008).

24. Koller, B.H., Marrack, P., Kappler, J.W. & Smithies, O. Normal development of mice deficient in beta 2M, MHC class I proteins, и CD8+ T cells. Science 248, 1227-1230 (1990).

25. Mochida, S., Maslen, S.L., Skehel, M. & Hunt, T. Greatwall phosphorylates an inhibitor of protein phosphatase 2A that is essential for mitosis. Science 330, 1670-1673 (2010).

26. Chiang, C.W., et al. Protein phosphatase 2A dephosphorylation of phosphoserine 112 plays the gatekeeper role for BAD-mediated apoptosis. Mol Cell Biol 23, 6350-6362 (2003).

27. Turtle, C.J., Hudecek, M., Jensen, M.C. & Riddell, S.R. Engineered T cells for anti-cancer therapy. Current opinion in immunology 24, 633-639 (2012).

28. Restifo, N.P., Dudley, M.E. & Rosenberg, S.A. Adoptive immunotherapy for cancer: harnessing the T cell response. Nature reviews. Immunology 12, 269-281 (2012).

29. Bollard, C.M., Rooney, C.M. & Heslop, H.E. T-cell therapy in the treatment of post-transplant lymphoproliferative заболевание. Nat Rev Clin Oncol 9, 510-519 (2012).

30. Ashton, J.M., et al. Gene sets identified with oncogene cooperativity analysis regulate in vivo growth and survival of leukemia stem cells. Cell Stem Cell 11, 359-372 (2012).

31. Wherry, E.J., et al. Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection. Immunity 27, 670-684 (2007).

32. Parish, I.A., et al. The molecular signature of CD8+ T cells undergoing deletional tolerance. *Blood* 113, 4575-4585 (2009).
33. Macian, F., et al. Transcriptional mechanisms underlying lymphocyte tolerance. *Cell* 109, 719-731 (2002).
34. Zha, Y., et al. T cell anergy is reversed by active Ras and is regulated by diacylglycerol kinase- α . *Nat Immunol* 7, 1166-1173 (2006).
35. Lopes, A.R., et al. Bim-mediated deletion of antigen-specific CD8 T cells in patients unable to control HBV infection. *The Journal of clinical investigation* 118, 1835-1845 (2008).
36. Kurella, S., et al. Transcriptional modulation of TCR, Notch and Wnt signaling pathways in SEB-energized CD4+ T cells. *Genes Immun* 6, 596-608 (2005).
37. Xu, T., et al. Microarray analysis reveals differences in gene expression of circulating CD8(+) T cells in melanoma patients and healthy donors. *Cancer research* 64, 3661-3667 (2004).
38. Gorer, P.A. Studies in antibody response of mice to tumour inoculation. *Br J Cancer* 4, 372-379 (1950).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Т-клетка, обладающая специфичностью по отношению к опухоли, содержащая вектор, содержащий последовательность, кодирующую мшРНК, при этом мшРНК содержит 15 непрерывно следующих друг за другом нуклеотидов, комплементарных последовательности нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 604, для сайленсинга гена, ингибирующего функцию Т-клеток.
2. Т-клетка по п.1, причем Т-клетка выбрана из группы, состоящей из инфильтрующей опухоль лимфоцита (ТИЛ), Т-клетки природного киллера (НКТ), цитотоксического Т-лимфоцита (СТЛ) и Т-клетки CD4.
3. Т-клетка по п.1, причем Т-клетка экспрессирует специфичный для опухоли Т-клеточный рецептор.
4. Т-клетка по п.1, причем Т-клетка дополнительно содержит вектор, кодирующий химерный рецептор антигена (CAR), при этом CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и стимулирующий домен.
5. Т-клетка по п.1, в которой последовательность мшРНК снижает экспрессию Ppp2r2d.
6. Т-клетка по п.1, в которой мшРНК выбрана из зависимой от расщепления мшРНК или не зависимой от расщепления мшРНК.
7. Т-клетка по п.4, в которой антигенсвязывающий домен связывает опухолевый антиген или патогенный антиген.
8. Т-клетка по п.7, в которой опухолевый антиген выбран из группы, состоящей из специфичного для простаты мембранного антигена (PSMA), раково-эмбрионального антигена (CEA), CD19, CD20, CD22, ROR1, мезотелина, CD333/IL3Ra, c-Met, гликолипида F77, EGFRvIII, GD-2, NY-ESO-1 TCR, ERBB2, BIRC5, CEACAM5, WDR46, BAGE, CSAG2, DCT, MAGED4, GAGE1, GAGE2, GAGE3, GAGE4, GAGE5, GAGE6, GAGE7, GAGE8, IL13RA2, MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3, MAGEA4, MAGEA6, MAGEA9, MAGEA10, MAGEA12, MAGEB1, MAGEB2, MAGEC2, TP53, TYR, TYRP1, SAGE1, SYCP1, SSX2, SSX4, KRAS, PRAME, NRAS, ACTN4, CTNNB1, CASP8, CDC27, CDK4, EEF2, FN1, HSPA1B, LPGAT1, ME1, HNAT, TRAPPC1, MUM3, MYO1B, PAPOLG, OS9, PTPRK, TPI1, ADFP, AFP, AIM2, ANXA2, ART4, CLCA2, CPSF1, PPIB, EPHA2, EPHA3, FGF5, CA9, TERT, MGAT5, CEL, F4.2, CAN, ETV6, BIRC7, CSF1, OGT, MUC1, MUC2, MUM1, CTAG1A, CTAG2, CTAG, MRPL28, FOLH1, RAGE, SFMBT1, KAAG1, SART1, TSPYL1, SART3, SOX10, TRG, WT1, TACSTD1, SILV, SCGB2A2, MC1R, MLANA, GPR143, OCA2, KLK3, SUPT7L, ARTC1, BRAF, CASP5, CDKN2A, UBXD5, EFTUD2, GPNMB, NFYC, PRDX5, ZUBR1, SIRT2, SNRPD1, HERV-K-MEL, CXorf61, CCDC110, VENTXP1, SPA17, KLK4, ANKRD30A, RAB38, CCND1, CYP1B1, MDM2, MMP2, ZNF395, RNF43, SCRNI, STEAP1, 707-AP, TGFB2, PXDNL, AKAP13, PRTN3, PSCA, RHAMM, ACPP, ACRBP, LCK, RCVRN, RPS2, RPL10A, SLC45A3, BCL2L1, DKK1, ENAH, CSPG4, RGS5, BCR, BCR-ABL, ABL-BCR, DEK, DEK-CAN, ETV6-AML1, LDLR-FUT, NPM1-ALK1, PML-RARA, SYT-SSX1, SYT-SSX2, FLT3, ABL1, AML1, LDLR, FUT1, NPM1, ALK, PML1, RARA, SYT, SSX1, MSLN, UBE2V1, HNRPL, WHSC2, EIF4EBP1, WNK2, OAS3, BCL-2, MCL1, CTSH, ABCC3, BST2, MFGE8, TPBG, FMOD, XAGE1, RPSA, COTL1, CALR3, PA2G4,

EZH2, FMNL1, HPSE, APC, UBE2A, BCAP31, TOP2A, TOP2B, ITGB8, RPA1, ABI2, CCNI, CDC2, SEPT2, STAT1, LRP1, ADAM17, JUP, DDR1, ITPR2, HMOX1, TPM4, BAAT, DNAJC8, TAPBP, LGALS3BP, PAGE4, PAK2, CDKN1A, PTHLH, SOX2, SOX11, TRPM8, TYMS, ATIC, PGK1, SOX4, TOR3A, TRGC2, BTBD2, SLBP, EGFR, IER3, TTK, LY6K, IGF2BP3, GPC3, SLC35A4, HSMD, H3F3A, ALDH1A1, MFI2, MMP14, SDCBP, PARP12, MET, CCNB1, PAX3-FKHR, PAX3, FOXO1, XBPI, SYND1, ETV5, HSPA1A, HMNA1, TRIM68 и любого их сочетания.

9. Т-клетка по п.4, в которой антигенсвязывающий домен является антигенсвязывающим фрагментом антитела.

10. Т-клетка по п.9, в которой антигенсвязывающим фрагментом является Fab или scFv.

11. Т-клетка по п.4, в которой CAR дополнительно содержит костимулирующий домен.

12. Т-клетка по п.4, в которой вектор представляет собой плазмиду, ретровирусный вектор или лентивирусный вектор.

13. Выделенная нуклеиновая кислота, кодирующая химерный рецептор антигена (CAR) и последовательность, кодирующую мшРНК, причем мшРНК содержит 15 непрерывно следующих друг за другом нуклеотидов, комплементарных последовательности нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 604, и причем CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен, стимулирующий домен и костимулирующий домен.

14. Выделенная нуклеиновая кислота по п.13, в которой последовательность мшРНК снижает экспрессию Ppp2r2d.

15. Выделенная нуклеиновая кислота по п.14, причем антигенсвязывающий домен представляет собой антигенсвязывающий фрагмент антитела.

16. Выделенная нуклеиновая кислота по п.15, причем антигенсвязывающим фрагментом является Fab или scFv.

17. Выделенная нуклеиновая кислота по п.13, причем антигенсвязывающий домен связывает опухолевый антиген.

18. Выделенная нуклеиновая кислота по п.17, причем опухолевый антиген ассоциирован с меланомой, карциномой, саркомой, аденокарциномой, лимфомой, лейкозом, раком почки, молочной железы, легкого, мочевого пузыря, ободочной кишки, яичника, простаты, поджелудочной железы, желудка, головного мозга, головы и шеи, кожи, матки, семенников, глиомой, раком пищевода и печени.

19. Выделенная нуклеиновая кислота по п.17, причем опухолевый антиген ассоциирован с солидной опухолью или лимфоидной опухолью.

20. Вектор для сайленсинга гена, ингибирующего функцию Т-клеток, содержащий нуклеиновую кислоту по п.13.

21. Вектор по п.20, представляющий собой плазмиду, лентивирусный вектор, ретровирусный вектор, аденовирусный вектор, вектор на основе аденоассоциированного вируса.

22. Вектор по п.20, в котором последовательность, кодирующая мшРНК, оперативно связана с промотором РНК-полимеразы II или промотором РНК-полимеразы III.

23. Т-клетка для сайленсинга гена, ингибирующего функцию Т-клеток, содержащая нуклеиновую кислоту по п.13.

24. Т-клетка по п.23, причем Т-клетка является специфичной для опухоли.

25. Т-клетка по п.24, причем Т-клетка выбрана из группы, состоящей из инфильтрующей опухоль лимфоцита (TIL), Т-клетки природного киллера (NKT), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL) и Т-клетки CD4.

26. Композиция для сайленсинга гена, ингибирующего функцию Т-клеток, содержащая Т-клетку по п.1 или 23 и фармацевтически приемлемый носитель.

27. Композиция по п.26, дополнительно содержащая ингибитор Ppp2r2d, Eif2ak3, Arhgap5, Smad2, Akap81, Rbks, Egr2, Dgka, Cblb, Mdfic, Entpd1, Dgkz, Vamp7, Hipk1, Nuak2, Alk, Pdzip1, Inpp5b, Socs1, Jun, Nptxr, Socs3, F11r, Fyn, Ypel2, Pkd1, Grk6, Cdkn2a, Sbf1, Ipmk, Rock1, Stk17b, Mast2, Pdp1, Yes1, Met, Ppm1g, Blvrb, Tnk1, Prkab2, Trpm7 или Ppp3cc.

28. Композиция по п.26, в которой Т-клетка является Т-клеткой CD8⁺ или CD4⁺.

29. Композиция по п.26, в которой Т-клетка выбрана из группы, состоящей из инфильтрующей опухоль лимфоцита (TIL), Т-клетки природного киллера (NKT), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL) и Т-клетки CD4, где антиген является опухолевым антигеном или патогенным антигеном.

30. Композиция по п.26, в которой Т-клетка включает Т-клетку человека.

31. Т-клетка по п.1, в которой последовательность мшРНК снижает экспрессию гена, выбранного из группы, состоящей из Cblb, Dgka, Dgkz, Entpd1, Fyn, Ptpn2, Smad2, Socs1 или Socs3.

32. Применение Т-клетки по п.1 для лечения злокачественной опухоли у пациента на основе сайленсинга генов, которые ингибируют Т-клеточную функцию, причем Т-клетка содержит вектор, кодирующий специфичный для опухоли Т-клеточный рецептор или химерный рецептор антигена (CAR).

33. Применение по п.32, в котором CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен, стимулирующий домен и костимулирующий домен.

34. Применение по п.32, в котором вектор представляет собой плазмиду, лентивирусный вектор, ре-

тровоирусный вектор, аденовирусный вектор, вектор на основе аденоассоциированного вируса.

35. Способ получения Т-клетки, обладающей специфичностью по отношению к опухоли и повышенной резистентностью к иммуносупрессии, включающий

получение Т-клетки, обладающей специфичностью по отношению к опухоли; и

введение в клетку вектора, содержащего последовательность, кодирующую мшРНК,

причем мшРНК содержит 15 непрерывно следующих друг за другом нуклеотидов, комплементарных последовательности нуклеиновой кислоты SEQ ID NO: 604.

36. Способ по п.35, в котором иммунореактивная клетка выбрана из группы, состоящей из инфильтрующей опухоль лимфоцита (TIL), Т-клетки природного киллера (NKT), цитотоксического Т-лимфоцита (CTL) и Т-клетки CD4.

37. Способ по п.35, в котором Т-клетка экспрессирует специфичный для опухоли Т-клеточный рецептор.

38. Способ по п.35, в котором Т-клетка содержит вектор, кодирующий химерный рецептор антигена (CAR), причем CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и стимулирующий домен.

39. Способ по п.35, в котором последовательность мшРНК снижает экспрессию гена Ppp2r2d.

40. Способ по п.35, в котором мшРНК выбрана из зависимой от расщепления мшРНК или не зависимой от расщепления мшРНК.

41. Т-клетка по п.1 или 23, в которой последовательность, кодирующая мшРНК, содержит первую последовательность, содержащую 15-25 нуклеотидов, комплементарных SEQ ID NO: 604, и вторую последовательность, которая обратно комплементарна первой последовательности с одним несовпадением или без несовпадений, и третью последовательность длиной 5-9 нуклеотидов, расположенную между первой и второй последовательностями.

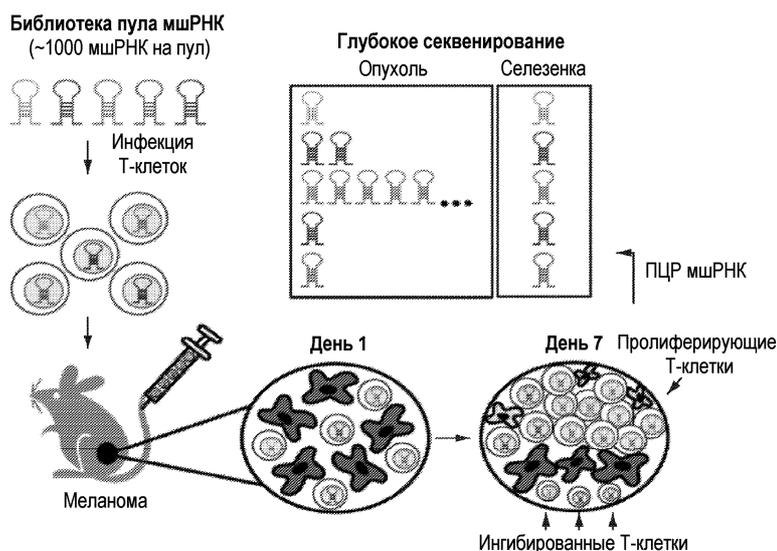
42. Т-клетка по п.41, в которой первая последовательность содержит 19-25 нуклеотидов, комплементарных SEQ ID NO: 604.

43. Т-клетка по п.41, в которой вторая последовательность полностью комплементарна первой последовательности.

44. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п.13, в которой последовательность, кодирующая мшРНК, содержит первую последовательность, содержащую 15-25 нуклеотидов, комплементарных SEQ ID NO: 604, и вторую последовательность, которая обратно комплементарна первой последовательности с одним несовпадением или без несовпадений, и третью последовательность длиной 5-9 нуклеотидов, расположенную между первой и второй последовательностями.

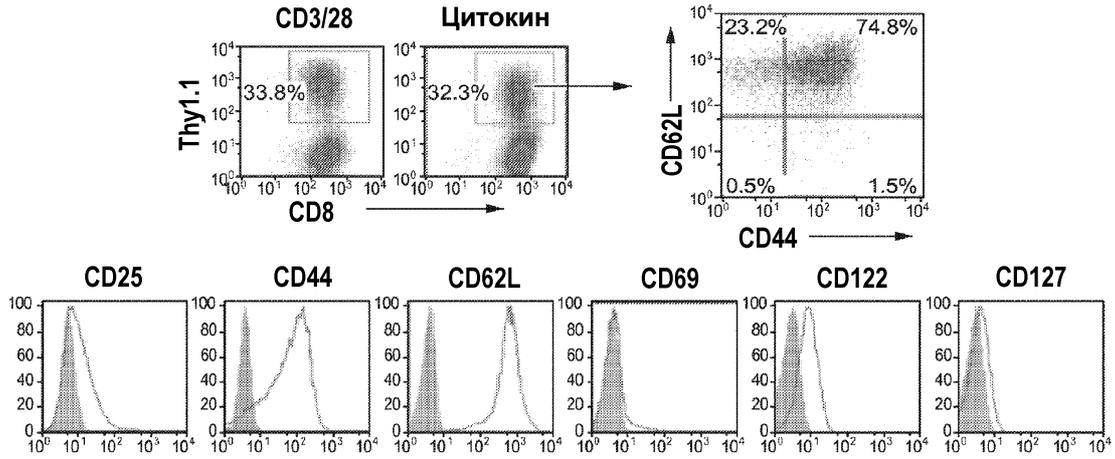
45. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п.44, в которой первая последовательность содержит 19-25 нуклеотидов, комплементарных SEQ ID NO: 604.

46. Выделенная молекула нуклеиновой кислоты по п.44, в которой вторая последовательность полностью комплементарна первой последовательности.



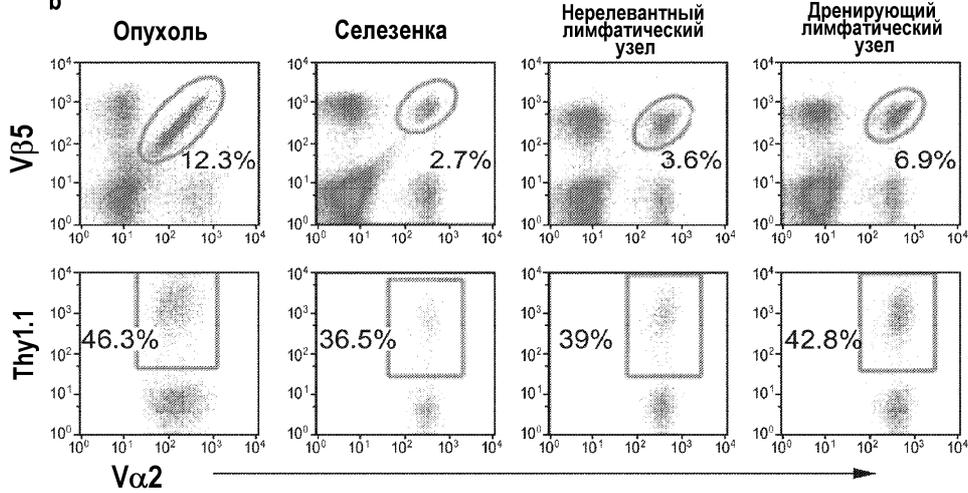
Фиг. 1

a

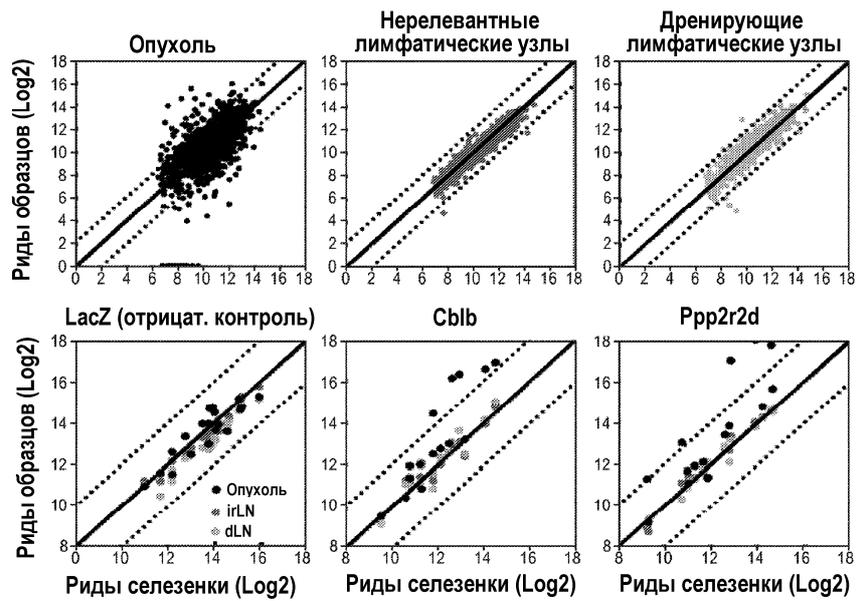


Фиг. 2

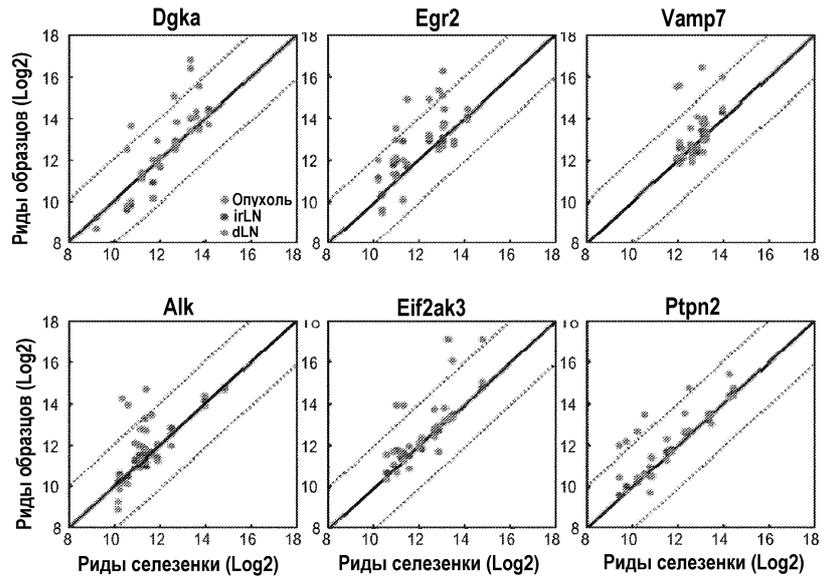
b



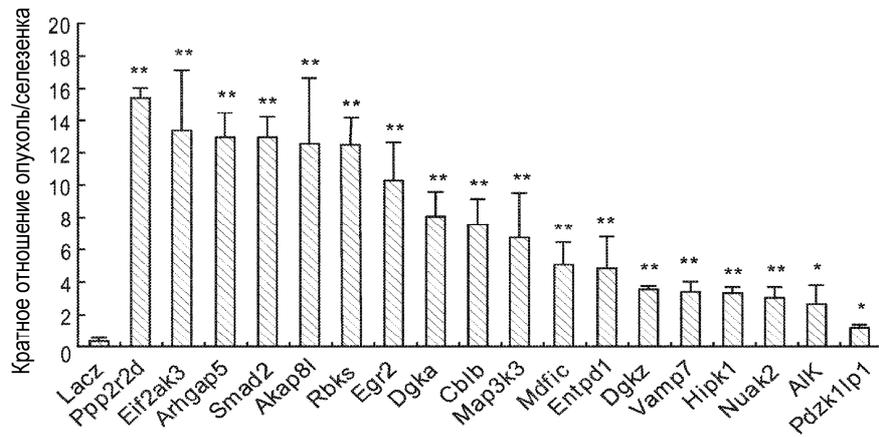
Фиг. 3



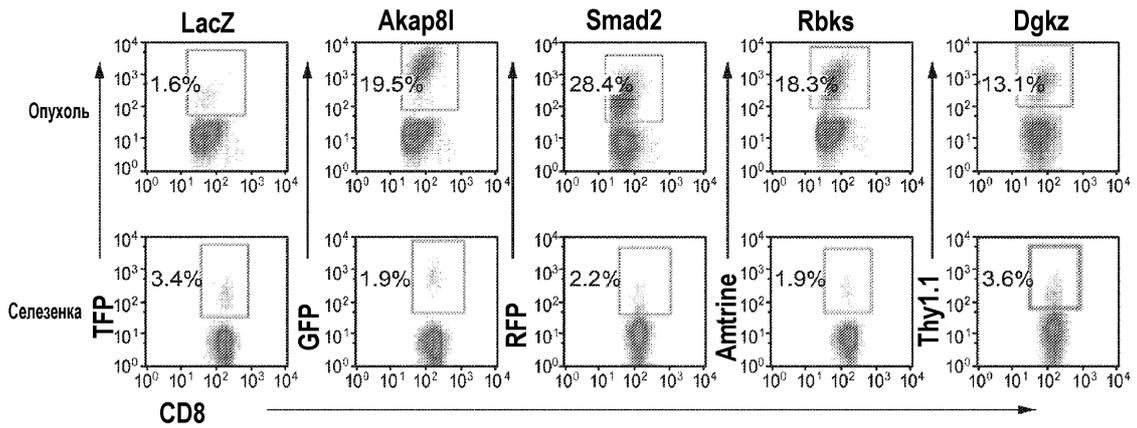
Фиг. 4



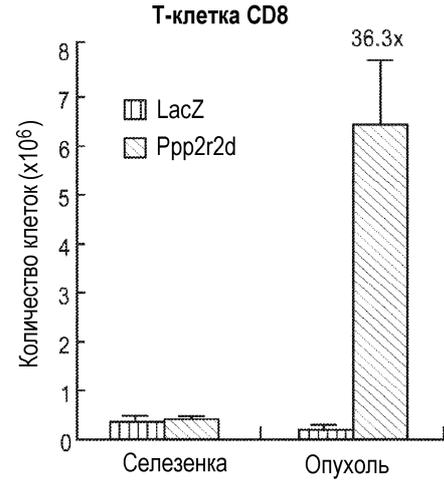
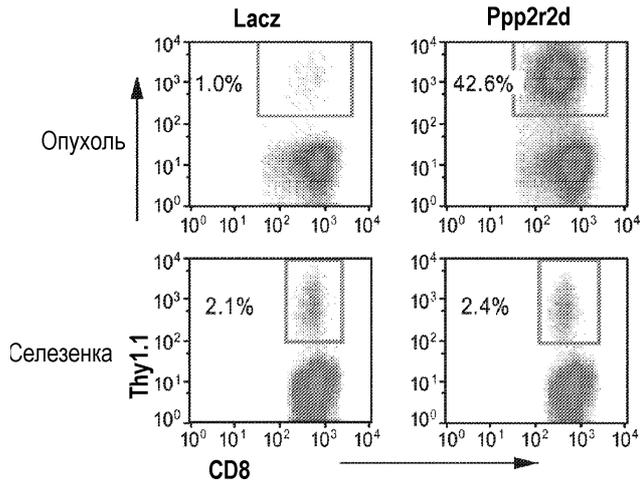
Фиг. 5



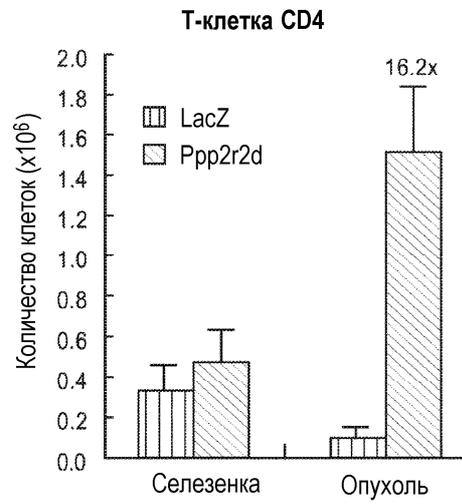
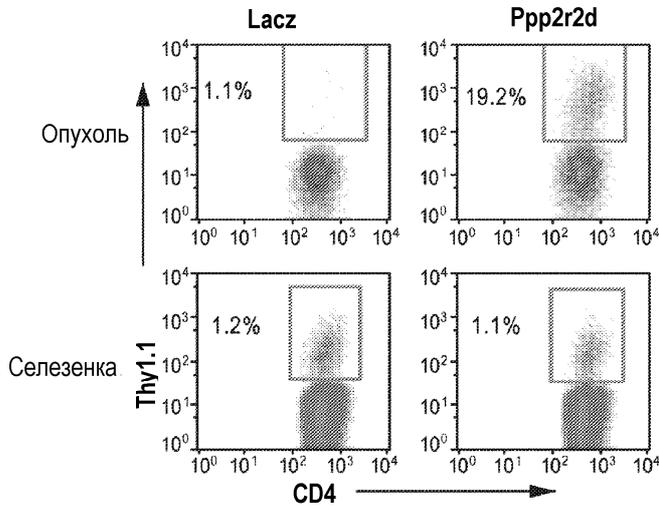
Фиг. 6



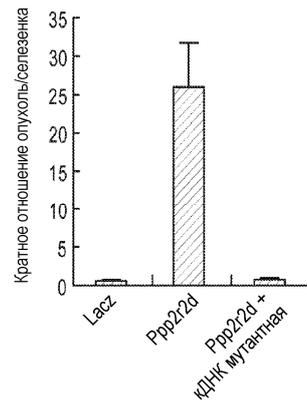
Фиг. 7



Фиг. 8а

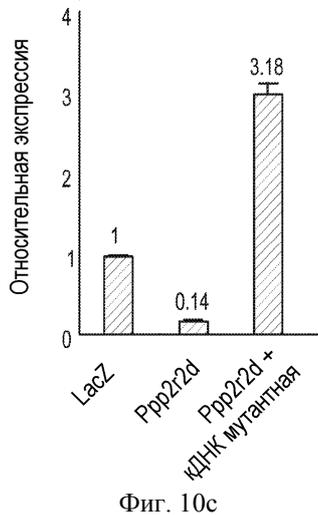
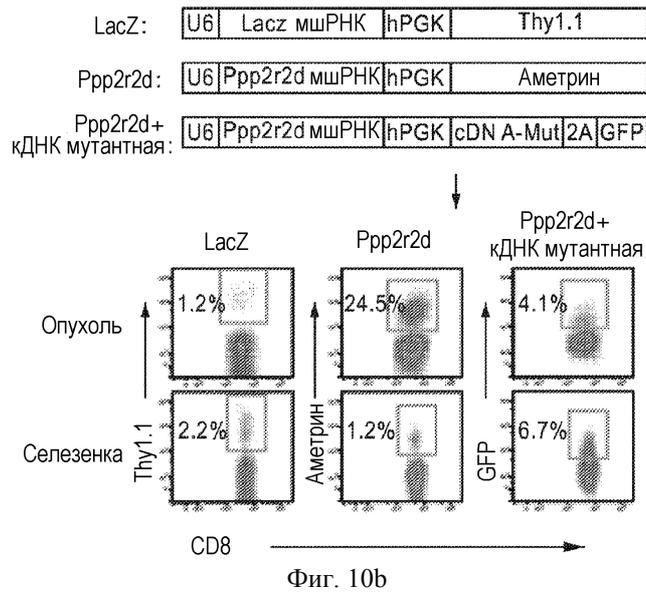
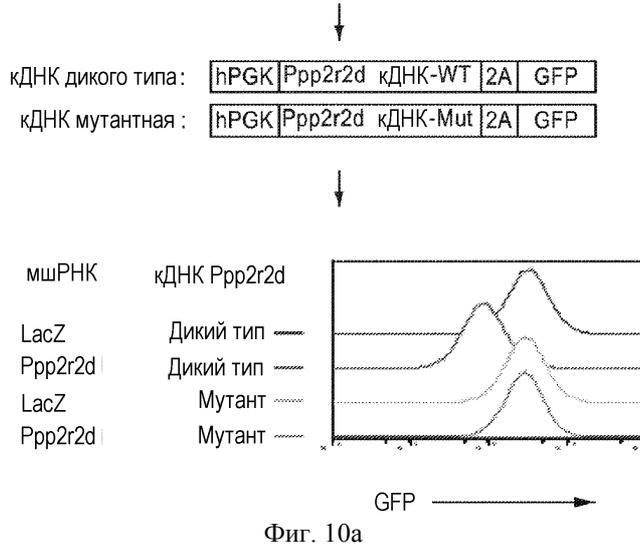


Фиг. 8b

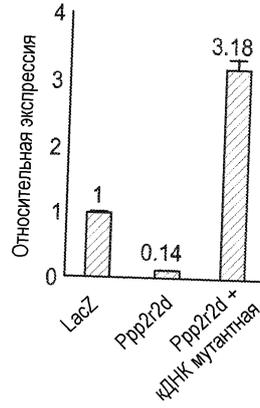


Фиг. 9

кДНК Ppp2r2d (дикого типа) : CAC CCA CAT CAG TGC AAT GTA TTT
 аминокислоты : H P H Q C N V F
 кДНК Ppp2r2d (мутантная) : CAT CCC CAC CAA TGT AAC GTG TTT



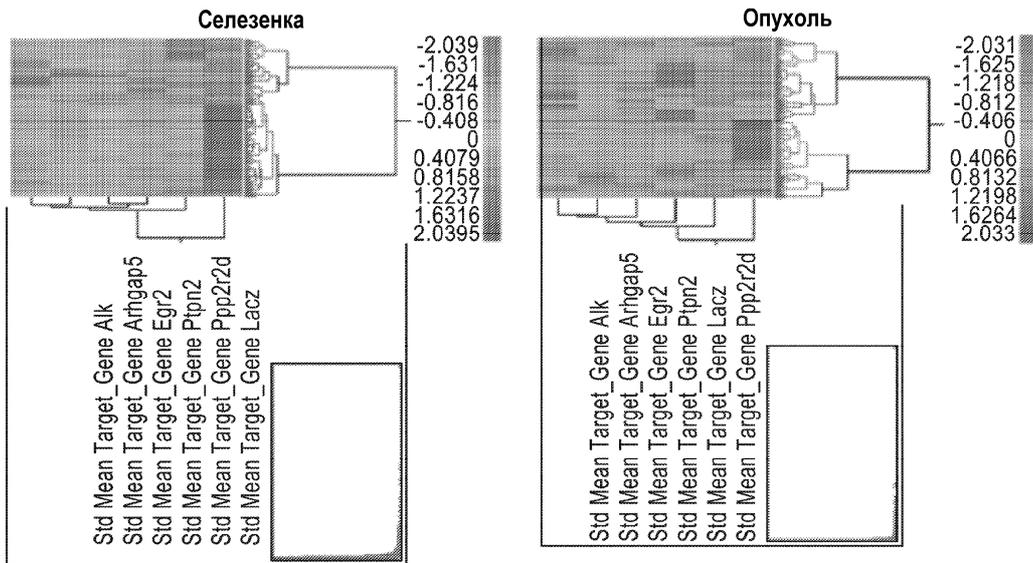
035475



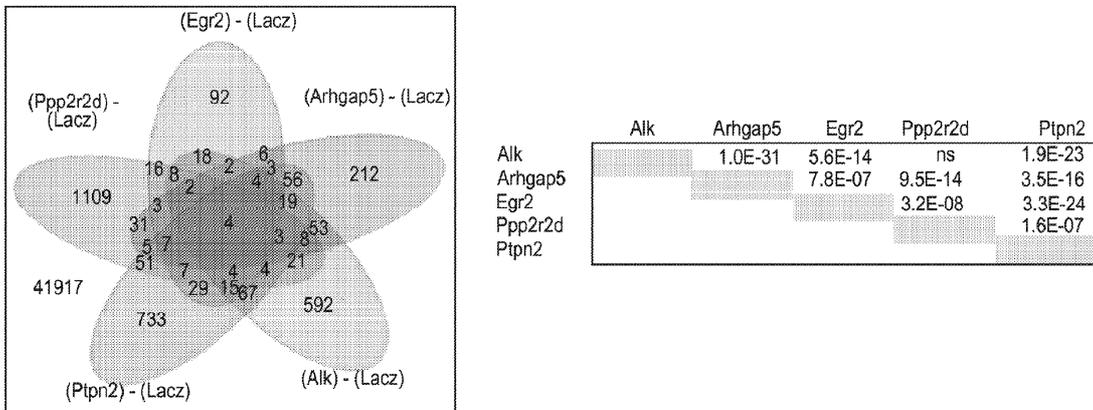
Фиг. 11

Символ гена	Функция	Кратность обогащения
Ppp2r2d	Регуляторная субъединица фосфатазы PP2A	17.2
Arhgap5	Негативный регулятор Rho-ГТФ-аз	15.7
Alk	Киназа анапластической лимфомы (транслокация нуклеофосмина и ALK в ALCL)	13.5
Egr2	Фактор транскрипции, вовлеченный в нечувствительность Т-клеток, экспрессию Cblb	10.2
Ptpn2	Ингибитор передачи сигнала Т-клеток и цитокинов	7.4

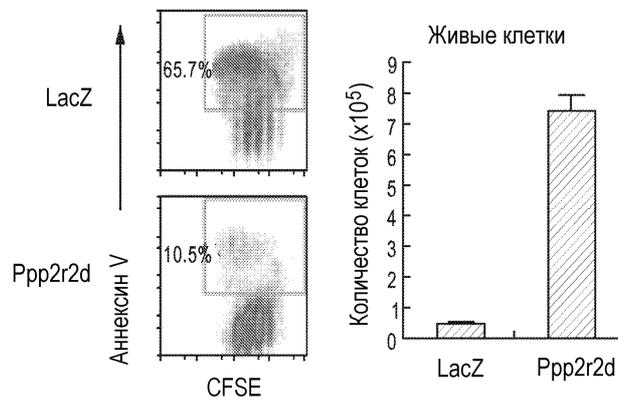
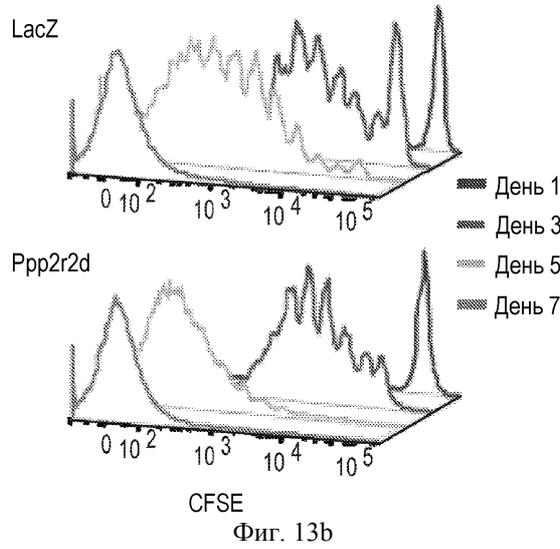
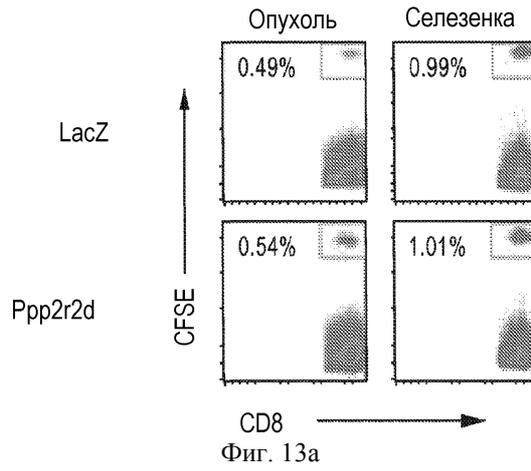
Фиг. 12a

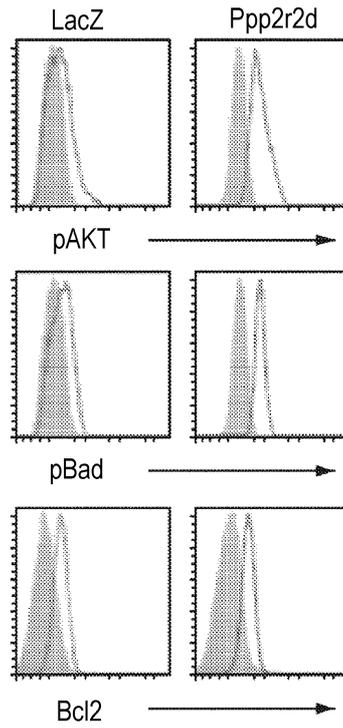


Фиг. 12b

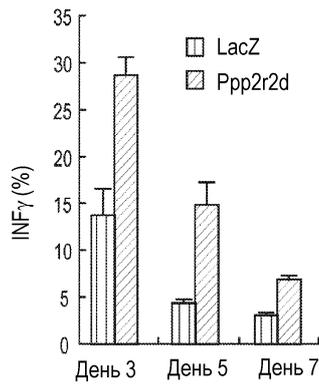


Фиг. 12c

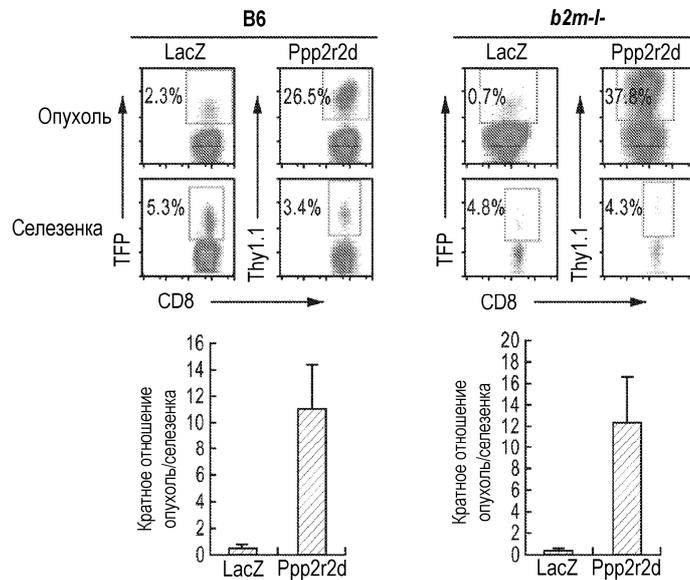




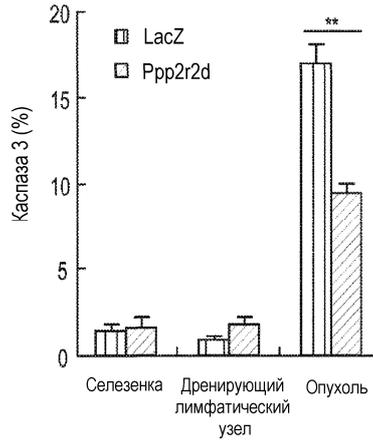
Фиг. 13d



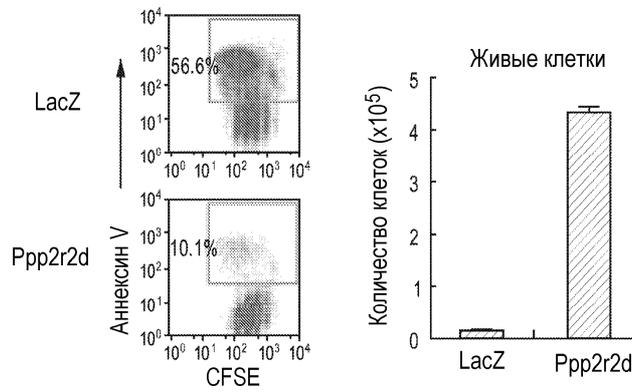
Фиг. 13e



Фиг. 13f

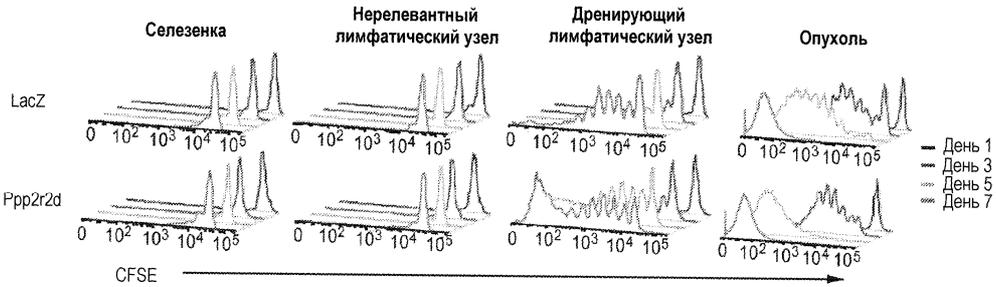


Фиг. 13g

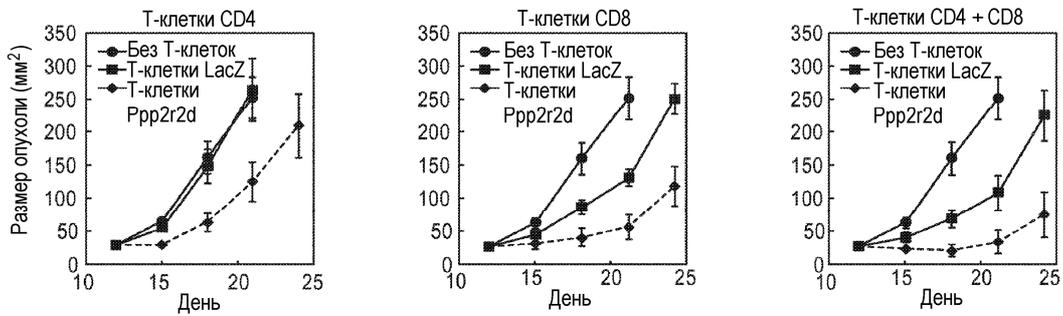


Т-клетки, стимулированные анти-CD3

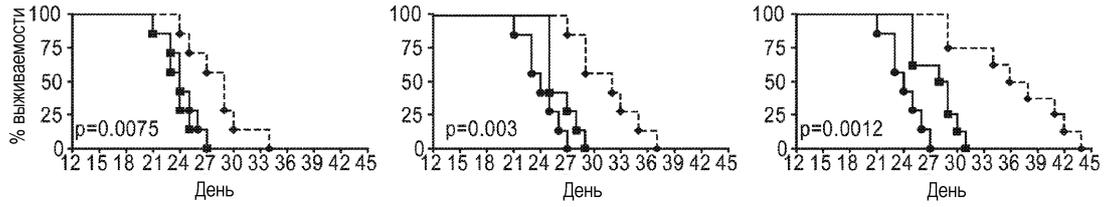
Фиг. 14



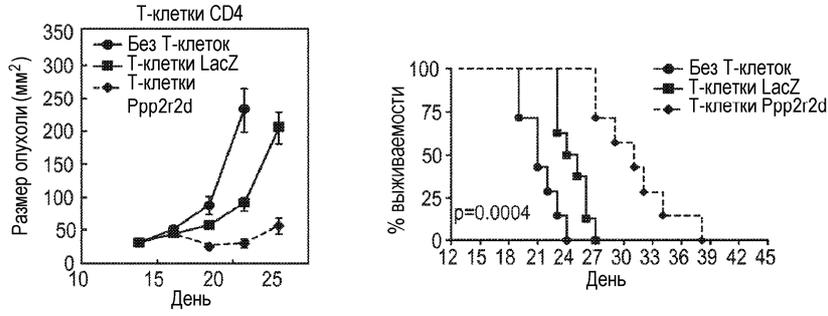
Фиг. 15



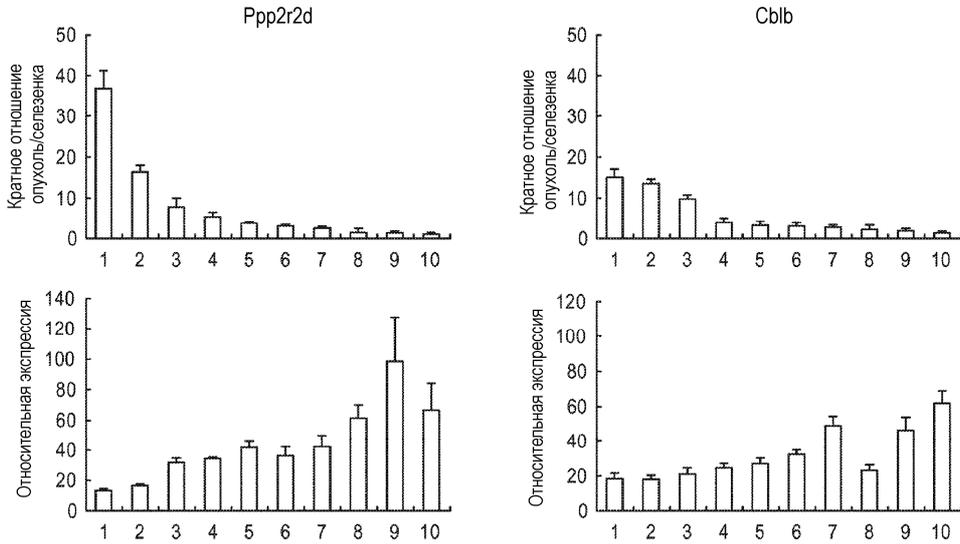
Фиг. 16a



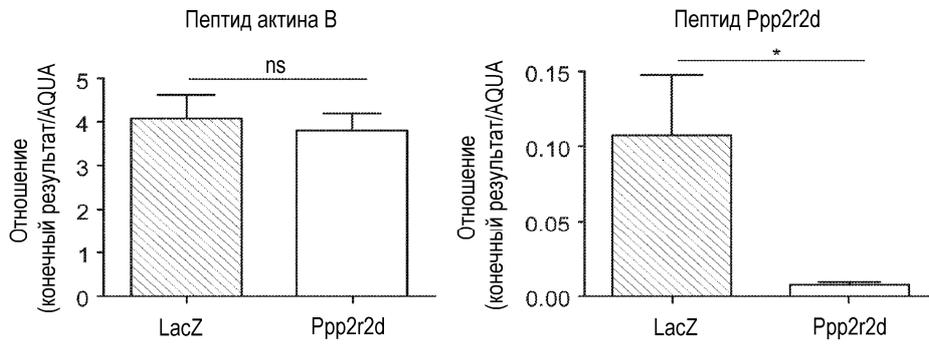
Фиг. 16b



Фиг. 16с

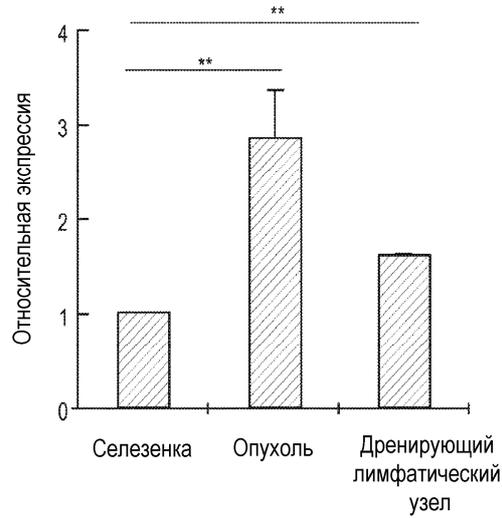


Фиг. 17

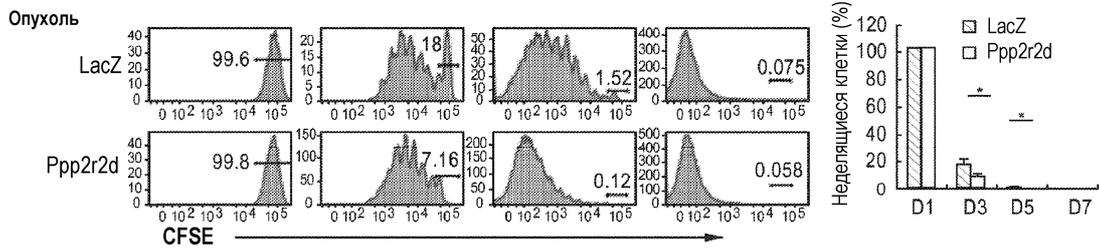
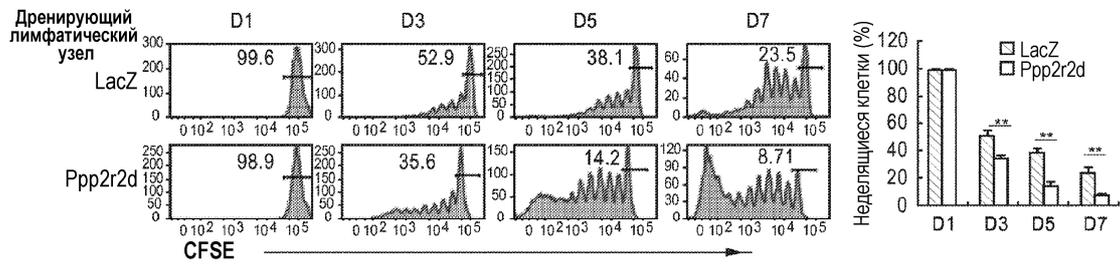


Фиг. 18

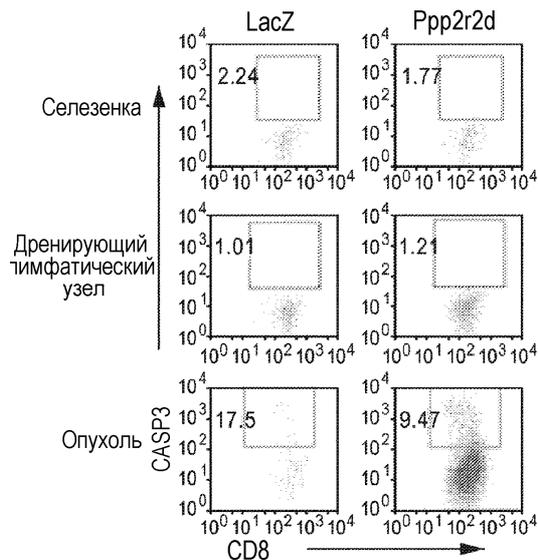
035475



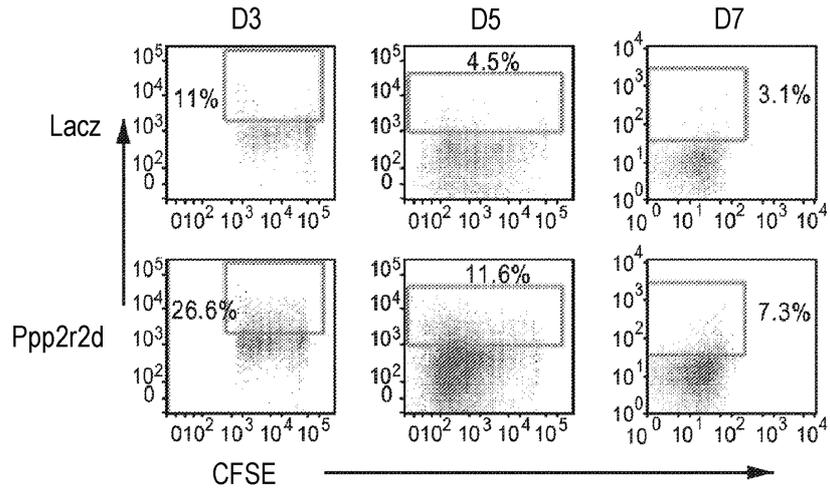
Фиг. 19



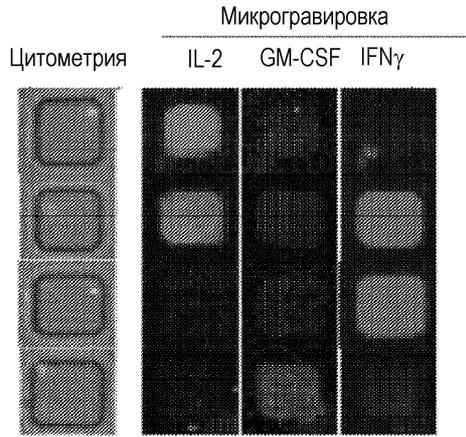
Фиг. 20а



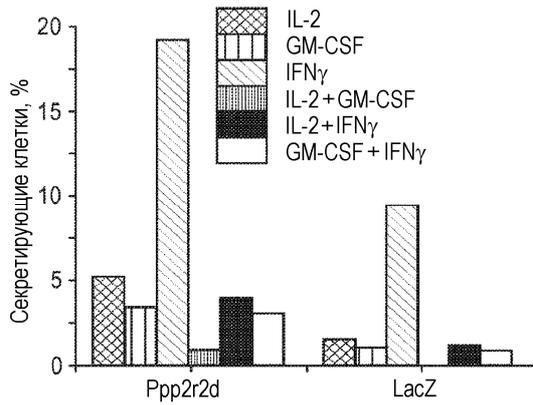
Фиг. 20b



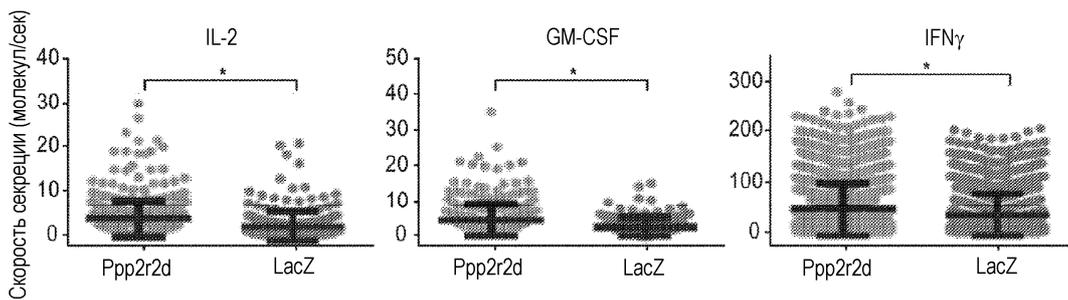
Фиг. 20с



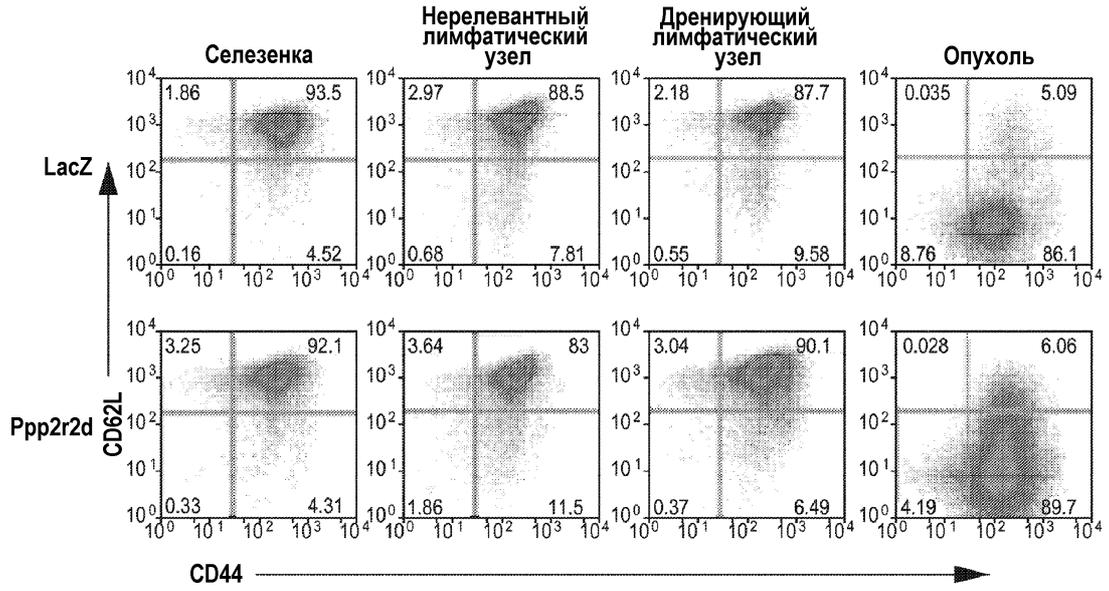
Фиг. 21а



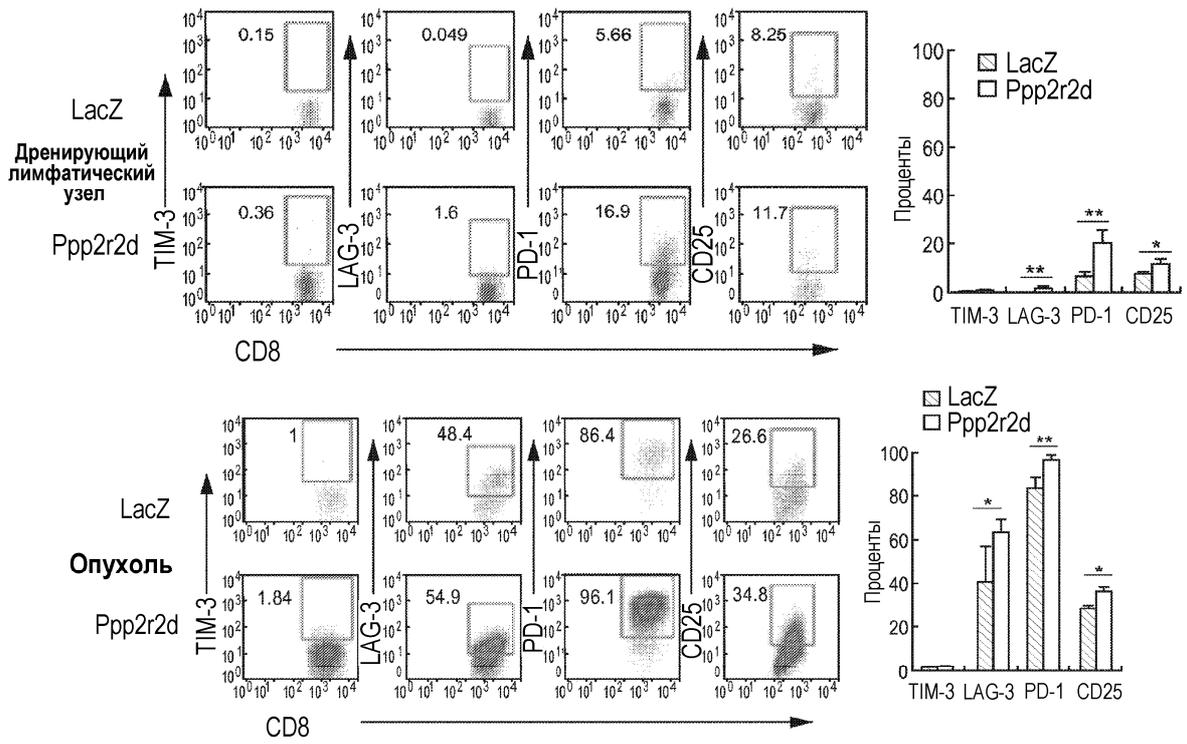
Фиг. 21б



Фиг. 21с

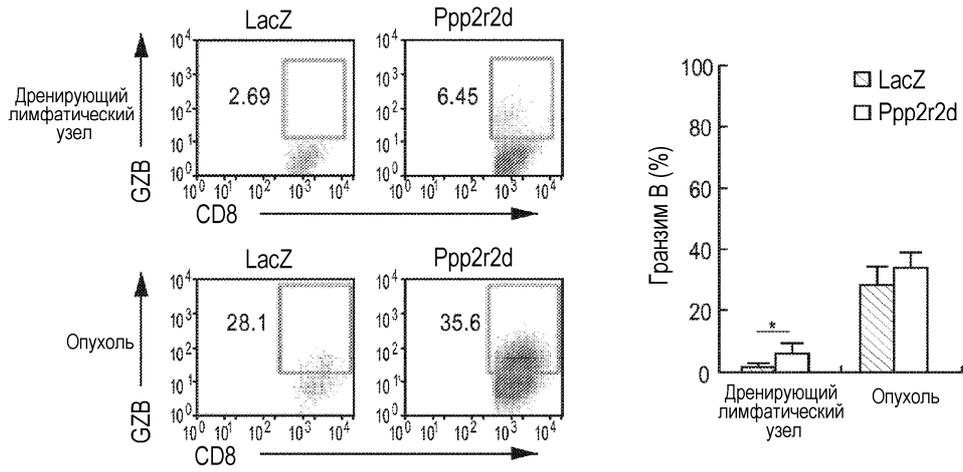


Фиг. 22а

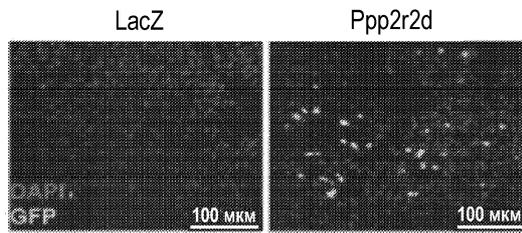


Фиг. 22б

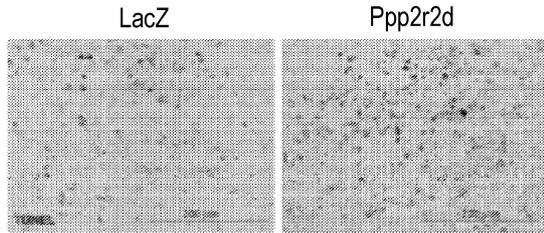
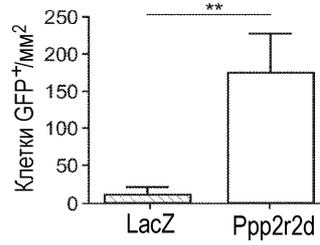
035475



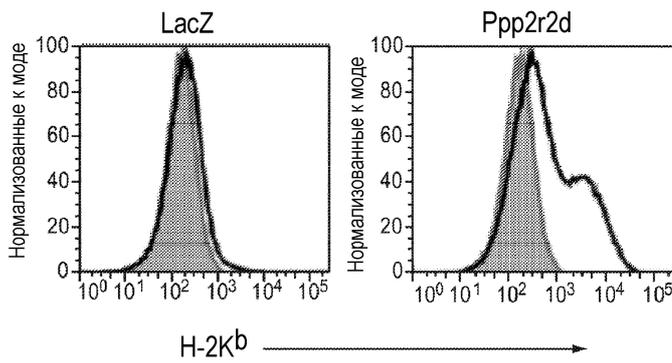
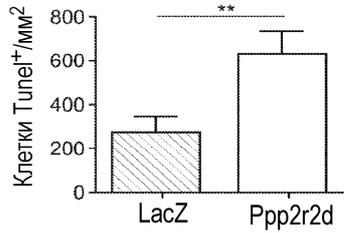
Фиг. 23а



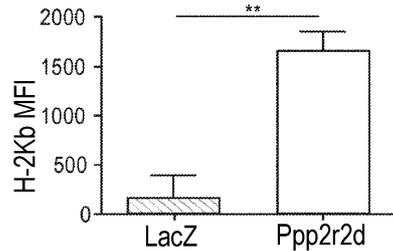
Фиг. 23б



Фиг. 23с



Фиг. 23d



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2