(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 036566 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.11.24

(21) Номер заявки
201791569

(22) Дата подачи заявки
2016.01.15

(51) Int. Cl. ***G06F 19/18*** (2011.01)
G06F 19/24 (2011.01)
C12Q 1/68 (2006.01)

(54) СПОСОБ И СИСТЕМА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАТУСА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ

(31) **62/104,785; 14/986,520**
(32) **2015.01.18; 2015.12.31**
(33) **US**
(43) **2018.01.31**
(86) **PCT/US2016/013716**
(87) **WO 2016/115530 2016.07.21**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЗЕ РЕДЖЕНТС ОФ ЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ КАЛИФОРНИЯ (US); ЮСХЕЛС БАЙОТЕК, ЛИМИТЕД (KY)

(72) Изобретатель:
Чжан Кан (US), Хоу Жуй, Чжэн Лянхун (CN)

(74) Представитель:
Строкова О.В. (RU)

(56) US-A1-20140094380
WO-A1-2012104642
US-A1-20140080715
WO-A1-2012149171
WO-A1-2012031329
WO-A2-2005019477

(57) Настоящее изобретение относится к способам, системам, платформам, машиночитаемому носителю с постоянной записью, сервисам и наборам для определения типа злокачественной опухоли у индивидуума. Настоящее изобретение также относится к способам, системам, платформам, машиночитаемому носителю с постоянной записью и композициям для создания базы данных по профилям метилирования CpG.

036566 B1

036566 B1

Ссылка на родственную заявку

Согласно заявке на данный патент испрашивается преимущество в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/104785, поданной 18 января 2015 г., настоящая заявка является продолжающей заявкой для заявки на выдачу патента США № 14/986520, поданной 31 декабря 2015 г., при этом все эти заявки включены в настоящий документ посредством отсылки.

Перечень последовательностей

Изобретение содержит перечень последовательностей, который был представлен в формате ASCII посредством приложения EFS-Web и, таким образом, включен в настоящий документ посредством отсылки в полном его объеме. Указанная копия в формате ASCII, созданная 12 января 2016 г., названа 49697-701.601_SL.txt и имеет размер 846 килобайт.

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Злокачественная опухоль является основной причиной смертности во всем мире, при этом ожидают, что ежегодные случаи увеличатся с 14 млн в 2012 году до 22 млн за следующие два десятилетия (ВОЗ). Диагностические процедуры в некоторых случаях начинают только после того, как у пациента уже присутствуют симптомы, что приводит к дорогостоящим, инвазивным и времязатратным процедурам. Помимо всего прочего, точной диагностике иногда препятствуют недоступные области. Кроме того, с поздним диагнозом ассоциированы высокие показатели заболеваемости злокачественной опухолью и смертности от нее.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

В соответствии с некоторыми вариантах осуществления, настоящее изобретение относится к способам, системам, платформе, машиночитаемому носителю с постоянной записью, сервисам и наборам для определения типа злокачественной опухоли у индивидуума. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение также относится к способам, системам, платформе, машиночитаемому носителю с постоянной записью, сервисам и наборам для ранней детекции злокачественной опухоли. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, настоящее изобретение относится к способам, системам, платформе, машиночитаемому носителю с постоянной записью, сервисам и наборам для неинвазивной детекции злокачественной опухоли. В соответствии с еще дополнительными вариантами осуществления, настоящее изобретение относится к способам, системам, платформе, машиночитаемому носителю с постоянной записью, сервисам и наборам для распознания различных стадий злокачественной опухоли. В соответствии с другими вариантами осуществления, настоящее изобретение относится к способам, системам, платформе, машиночитаемому носителю с постоянной записью, сервисам и наборам для определения прогноза злокачественной опухоли у нуждающегося в том индивидуума, прогнозирования ответа на лечение и отслеживания ответа на лечение. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, настоящее изобретение относится к способам, системам, платформе, машиночитаемому носителю с постоянной записью, сервисам и наборам для создания базы данных по профилям метилирования CpG и зондам, применяемым для создания данных по метилированию CpG.

Настоящее изобретение относится, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, к вычислительной платформе для использования данных по злокачественному метилированию CpG для создания базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, включающей:

(a) первое вычислительное устройство, содержащее процессор, модуль памяти, операционную систему и компьютерную программу, включающую исполняемые процессором инструкции для создания приложения для сбора данных с целью получения данных по метилированию CpG из набора биологических образцов, причем приложение для сбора данных содержит:

(1) модуль секвенирования, способный работать с устройством для секвенирования с целью создания данных по метилированию CpG из набора биологических образцов, причем набор содержит первый злокачественный биологический образец, второй злокачественный биологический образец, третий злокачественный биологический образец, первый нормальный биологический образец, второй нормальный биологический образец и третий нормальный биологический образец; причем первый, второй и третий злокачественные биологические образцы являются различными; а также первый, второй и третий нормальные биологические образцы являются различными; и

(2) модуль приема данных, способный осуществлять прием:

(i) первой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от первого злокачественного биологического образца и первого нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от первого злокачественного биологического образца, образуют первый набор данных в рамках первой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от первого нормального биологического образца, образуют второй набор данных в рамках первой пары наборов данных, и первый злокачественный биологический образец и первый нормальный биологический образец происходят из одного и того же источника биологических образцов;

(ii) второй пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от второго нормального биологического образца и третьего нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от второго нормального биологического образца, образуют третий набор данных в рамках второй пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от третьего нормаль-

ного биологического образца, образуют четвертый набор данных в рамках второй пары наборов данных, и первый, второй и третий нормальные биологические образцы являются различными; и

(iii) третьей пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от второго злокачественного биологического образца и третьего злокачественного биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от второго злокачественного биологического образца, образуют пятый набор данных в рамках третьей пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от третьего злокачественного биологического образца, образуют шестой набор данных в рамках третьей пары наборов данных, и первый, второй и третий злокачественные биологические образцы являются различными; и

(b) второе вычислительное устройство, содержащее процессор, модуль памяти, операционную систему и компьютерную программу, включающую инструкции, исполняемые процессором, для создания приложения для анализа данных с целью создания базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, причем приложение для анализа данных содержит модуль для анализа данных, способный:

(1) создавать набор данных по попарным различиям метилирования из первой, второй и третьей пары наборов данных; и

(2) анализировать набор данных по попарным различиям метилирования с помощью контрольного набора данных способом машинного обучения для создания базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, причем

(i) способ машинного обучения предусматривает идентификацию множества маркеров и множества весовых значений на основе наивысшего показателя и классификацию образцов на основе множества маркеров и множества весовых значений; и

(ii) база данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли содержит набор профилей метилирования CpG, и каждый профиль метилирования CpG представляет тип злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления создание набора данных по попарным различиям метилирования предусматривает (a) вычисление различия между первым набором данных и вторым набором данных в первой паре наборов данных; (b) вычисление различия между третьим набором данных и четвертым набором данных во второй паре наборов данных; и (c) вычисление различия между пятым набором данных и шестым набором данных в третьей паре наборов данных. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления создание набора данных по попарным различиям метилирования дополнительно основано на вычисленном различии первой пары наборов данных, вычисленном различии второй пары наборов данных и вычисленном различии третьей пары наборов данных.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ машинного обучения предусматривает способ полуконтролируемого обучения или способ неконтролируемого обучения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ машинного обучения предусматривает использование алгоритма, выбранного из одного или нескольких из следующих: анализа главных компонент, логистического регрессивного анализа, анализа ближайших соседей, опорно-векторной машины и модели нейронной сети.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления данные по метилированию CpG получают из экстрагированной геномной ДНК, обработанной дезаминирующим средством. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуль для анализа данных дополнительно способен анализировать экстрагированную геномную ДНК способом секвенирования следующего поколения для получения данных по метилированию CpG. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ секвенирования следующего поколения представляет собой способ секвенирования с применением цифровой ПЦР.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200 или более биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 15-18. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 15. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 16. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 17. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 18.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200 или более биомаркеров, выбранных из

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100 или более биомаркеров, выбранных из табл. 20. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 100 или более биомаркеров, выбранных из

cg25922751, cg25432518, cg23612220, cg23130731, cg13911392, cg11334870, cg11252953, cg10542975, cg08098128, cg02874908, cg26769927, cg26769700, cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg17126555, cg14247287, cg07420137, cg05098343, cg01903374, cg00907272, cg27125093, cg26112797, cg24166457, cg19300307, cg17122157, cg13555415, cg11436362, cg10673833, cg09866569, cg08075204, cg05614346, cg02053964, cg27377213, cg24480810, cg24301930, cg22513455, cg19693177, cg19675731, cg19252956, cg18856478, cg16509569, cg15797834, cg15698795, cg15341833, cg14556909, cg14083015, cg14058476, cg12192582, cg10590292, cg06787669, cg06439655, cg02522196, cg02233149, cg00558804, cg26680502, cg23013029, cg22552736, cg21376733, cg20847580, cg19704755, cg18842353, cg16622899, cg14999168, cg13925432, cg12967050, cg11105292, cg09419005, cg09153080, cg07380416, cg06825448, cg05596756, cg03891050, cg01681367, cg01456691, cg00015530, cg27410601, cg27366280, cg26683005, cg25666403, cg24706505, cg24107852, cg23824762, cg23021796, cg21122474, cg20336172, cg18610205, cg18456621, cg17518965, cg16748008, cg16191087, cg16061668, cg14642045, cg13924996, cg12353452, cg09335715, cg08858130, cg08480068, cg08052292, cg07428959, cg06153925, cg04147906, cg03431741, cg00282244 и cg00025044.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 биомаркера, выбранных из

cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли представляет собой солидный тип злокачественной опухоли или гематологический тип злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли представляет собой метастатический тип злокачественной опухоли или рецидивирующий или рефрактерный тип злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает острый миелоцитарный лейкоз (LAML или AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), адренокортикальную карциному (ACC), злокачественную опухоль уротелия мочевого пузыря (BLCA), глиому ствола головного мозга, глиому головного мозга с низкой степенью злокачественности (LGG), опухоль головного мозга, злокачественную опухоль молочной железы (BRCA), бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, злокачественную опухоль без выявленного первичного очага, карциноидную опухоль, карциному без выявленного первичного очага, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, цервикальную плоскоклеточную карциному, эндоцервикальную аденокарциному (CESC), детские злокачественные опухоли, холангиокарциному (CHOL), хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, хронические миелопролиферативные нарушения, злокачественную опухоль (аденокарциному) толстой кишки (COAD), злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, опухоли островковых клеток эндокринной части поджелудочной железы, злокачественную опухоль эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, злокачественную опухоль пищевода (ESCA), эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль, злокачественную опухоль лежащих за пределами печени желчевыводящих путей, злокачественную опухоль желчного пузыря, злокачественную опухоль (желудка) желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальную карциноидную опухоль, опухоль гастроинтестинальных стромальных клеток, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), гестациозную трофобластическую болезнь, глиобластому мультиформную (GBM), волосатоклеточный лейкоз, злокачественную опухоль головы и шеи (HNSD), злокачественную опухоль сердца, лимфому Ходжкина, гипофарингеальную злокачественную опухоль, интраокулярную меланому, опухоли островковых клеток поджелудочной железы, саркому Капоши, злокачественную опухоль почки, лангергансоклеточный гистиоцитоз, злокачественную опухоль гортани, злокачественную опухоль губы, злокачественную опухоль печени, опухоль лимфоидной ткани, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), злокачественную фиброзную гистиоцитомную опухоль костей, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, карциному кожи из клеток Меркеля, мезотелиому (MESO), метастатическую сквамозную злокачественную опухоль шеи с источником неизвестного происхождения, злокачественную опухоль ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественную миелому, множественную миелому/плазмоклеточную опухоль, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелопролиферативные неоплазий, злокачественную опухоль полости носа, носоглоточную злокачественную опухоль, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немеланоцитарную злокачественную опухоль кожи, немелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль ротовой полости, злокачественную опухоль полости рта, злокачественную опухоль ротоглотки, остеосаркому, другие опухоли головного и спинного мозга, овариальную злокачественную опухоль, овариальную эпителиальную злокачественную опухоль, овариальную эмбрионально-клеточную опухоль, ова-

риальную пограничную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, папилломатоз, злокачественную опухоль придаточных пазух носа, злокачественную опухоль паращитовидной железы, злокачественную опухоль в тазовой области, злокачественную опухоль полового члена, фарингеальную злокачественную опухоль, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), пинеальную паренхиматозную опухоль промежуточной дифференцировки, пинеобластому, опухоль гипофиза, плазмоклеточную опухоль/множественную миелому, плевролегочную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы (CNS), первичную гепатоклеточную злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль предстательной железы, такую как аденокарцинома предстательной железы (PRAD), злокачественную опухоль прямой кишки, ренальную злокачественную опухоль, почечно-клеточную злокачественную опухоль (почки), почечно-клеточную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль дыхательных путей, ретинобластому, рабдомиосаркому, злокачественную опухоль слюнной железы, саркому (SARC), синдром Сезари, меланому кожи (SKCM), мелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль тонкого кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, сквамозную злокачественную опухоль шеи, (гастральную) злокачественную опухоль желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, злокачественную опухоль яичка, опухоли половых клеток яичка (TGCT), злокачественную опухоль горла, тимусную карциному, тимому (THYM), злокачественную опухоль щитовидной железы (THCA), злокачественную опухоль "переходных" клеток, злокачественную опухоль "переходных" клеток почечной лоханки и мочеточника, трофобластическую болезнь, злокачественную опухоль мочеточника, уретральную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль матки, увеальную меланому (UVM), вагинальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль наружных женских половых органов, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильма. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает острый лимфобластный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль головного мозга, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, глиому, глиобластому, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, неоплазию лимфоидной ткани, меланому, миелоидную неоплазию, овариальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, плоскоклеточную карциному, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контрольный набор данных включает набор профилей метилирования, причем каждый указанный профиль метилирования создан на основе биологического образца, полученного из известного типа злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологические образцы включают бесклеточный биологический образец. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологические образцы включают образец циркулирующей опухолевой ДНК. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологические образцы включают образец биопсии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологические образцы включают образец ткани.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение относится к вычислительной системе, содержащей процессор, модуль памяти, операционную систему, способную исполнять машиночитаемые инструкции, и компьютерную программу, включающую исполняемые процессором инструкции для создания приложения для анализа с целью создания базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, причем приложение для анализа содержит:

(a) модуль приема данных, способный осуществлять прием:

(1) первой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от первого злокачественного биологического образца и первого нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от первого злокачественного биологического образца, образуют первый набор данных в рамках первой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от первого нормального биологического образца, образуют второй набор данных в рамках первой пары наборов данных, и первый злокачественный биологический образец и первый нормальный биологический обра-

зец происходят из одного и того же источника биологических образцов;

(2) второй пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от второго нормального биологического образца и третьего нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от второго нормального биологического образца, образуют третий набор данных в рамках второй пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от третьего нормального биологического образца, образуют четвертый набор данных в рамках второй пары наборов данных, и первый, второй и третий нормальные биологические образцы являются различными; и

(3) третьей пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от второго злокачественного биологического образца и третьего злокачественного биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от второго злокачественного биологического образца, образуют пятый набор данных в рамках третьей пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от третьего злокачественного биологического образца, образуют шестой набор данных в рамках третьей пары наборов данных, и первый, второй и третий злокачественные биологические образцы являются различными; и (b) модуль для анализа данных, способный:

(1) создавать набор данных по попарным различиям метилирования из первой, второй и третьей пары наборов данных; и

(2) анализировать набор данных по попарным различиям метилирования с помощью контрольного набора данных способом машинного обучения для создания базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, причем

(i) способ машинного обучения предусматривает идентификацию множества маркеров и множества весовых значений на основе наивысшего показателя и классификацию образцов на основе множества маркеров и множества весовых значений; и

(ii) база данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли содержит набор профилей метилирования CpG, и каждый профиль метилирования CpG представляет тип злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение относится к реализуемому на компьютере способу создания базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, предусматривающему:

a) создание данных по метилированию CpG из набора биологических образцов способом секвенирования, причем набор содержит первый злокачественный биологический образец, второй злокачественный биологический образец, третий злокачественный биологический образец, первый нормальный биологический образец, второй нормальный биологический образец и третий нормальный биологический образец; причем первый, второй и третий злокачественные биологические образцы являются различными; и причем первый, второй и третий нормальные биологические образцы являются различными;

b) получение с помощью первого процессора первой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от первого злокачественного биологического образца и первого нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от первого злокачественного биологического образца, образуют первый набор данных в рамках первой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от первого нормального биологического образца, образуют второй набор данных в рамках первой пары наборов данных, и первый злокачественный биологический образец и первый нормальный биологический образец происходят из одного и того же источника биологических образцов;

c) получение с помощью первого вычислительного устройства второй пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от второго нормального биологического образца и третьего нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от второго нормального биологического образца, образуют третий набор данных в рамках второй пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от третьего нормального биологического образца, образуют четвертый набор данных в рамках второй пары наборов данных, и первый, второй и третий нормальные биологические образцы являются различными;

d) получение с помощью первого вычислительного устройства третьей пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от второго злокачественного биологического образца и третьего злокачественного биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от второго злокачественного биологического образца, образуют пятый набор данных в рамках третьей пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от третьего злокачественного биологического образца, образуют шестой набор данных в рамках третьей пары наборов данных, и первый, второй и третий злокачественные биологические образцы являются различными;

e) создание с помощью второго процессора набора данных по попарным различиям метилирования из первой, второй и третьей пары наборов данных; и

f) анализ набора данных по попарным различиям метилирования с помощью контрольного набора данных способом машинного обучения для создания базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, причем

(1) способ машинного обучения предусматривает идентификацию множества маркеров и множест-

ва весовых значений на основе наивысшего показателя и классификацию образцов на основе множества маркеров и множества весовых значений; и

(2) база данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли содержит набор профилей метилирования CpG, и каждый профиль метилирования CpG представляет тип злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стадия e) дополнительно предусматривает (a) вычисление различия между первым набором данных и вторым набором данных в первой паре наборов данных; (b) вычисление различия между третьим набором данных и четвертым набором данных во второй паре наборов данных; и (c) вычисление различия между пятым набором данных и шестым набором данных в третьей паре наборов данных. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стадия e) дополнительно предусматривает создание набора данных по попарным различиям метилирования с помощью второго процессора из вычисленного различия первой пары наборов данных, вычисленного различия второй пары наборов данных и вычисленного различия третьей пары наборов данных.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ машинного обучения предусматривает способ полуконтролируемого обучения или способ неконтролируемого обучения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ машинного обучения предусматривает использование алгоритма, выбранного из одного или нескольких из следующих: анализа главных компонент, логистического регрессивного анализа, анализа ближайших соседей, опорно-векторной машины и модели нейронной сети.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления данные по метилированию CpG получают из экстрагированной геномной ДНК, обработанной дезаминирующим средством.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200 или более биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 15-18. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 15. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 16. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 17. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 18.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200 или более биомаркеров, выбранных из

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100 или более биомаркеров, выбранных из табл. 20. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100 или более биомаркеров, выбранных из

cg25922751,

cg25432518, cg23612220, cg23130731, cg13911392, cg11334870, cg11252953, cg10542975, cg08098128, cg02874908, cg26769927, cg26769700, cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg17126555, cg14247287, cg07420137, cg05098343, cg01903374, cg00907272, cg27125093, cg26112797, cg24166457, cg19300307, cg17122157, cg13555415, cg11436362, cg10673833, cg09866569, cg08075204, cg05614346, cg02053964, cg27377213, cg24480810, cg24301930, cg22513455, cg19693177, cg19675731, cg19252956, cg18856478, cg16509569, cg15797834, cg15698795, cg15341833, cg14556909, cg14083015, cg14058476, cg12192582, cg10590292, cg06787669, cg06439655, cg02522196, cg02233149, cg00558804, cg26680502, cg23013029, cg22552736, cg21376733, cg20847580, cg19704755, cg18842353, cg16622899, cg14999168, cg13925432, cg12967050, cg11105292, cg09419005, cg09153080, cg07380416, cg06825448, cg05596756, cg03891050, cg01681367, cg01456691, cg00015530, cg27410601, cg27366280, cg26683005, cg25666403, cg24706505, cg24107852, cg23824762, cg23021796, cg21122474, cg20336172, cg18610205, cg18456621, cg17518965, cg16748008, cg16191087, cg16061668, cg14642045, cg13924996, cg12353452, cg09335715, cg08858130, cg08480068, cg08052292, cg07428959, cg06153925, cg04147906, cg03431741, cg00282244 и cg00025044.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 биомаркера, выбранных из

cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли представляет собой солидный тип злокачественной опухоли или гематологический тип злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли представляет собой рецидивирующий или рефрактерный тип злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает острый миелоцитарный лейкоз (LAML или AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), адренокортикальную карциному (ACC), злокачественную опухоль уротелия мочевого пузыря (BLCA), глиому ствола головного мозга, глиому головного мозга с низкой степенью злокачественности (LGG), опухоль головного мозга, злокачественную опухоль молочной железы (BRCA), бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, злокачественную опухоль без выявленного первичного очага, карциноидную опухоль, карциному без выявленного первичного очага, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, цервикальную плоскоклеточную карциному, эндоцервикальную аденокарциному (CESC), детские злокачественные опухоли, холангиокарциному (CHOL), хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, хронические миелопролиферативные нарушения, злокачественную опухоль (аденокарциному) толстой кишки (COAD), злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, опухоли островковых клеток эндокринной части поджелудочной железы, злокачественную опухоль эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, злокачественную опухоль пищевода (ESCA), эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль, злокачественную опухоль лежащих за пределами печени желчевыводящих путей, злокачественную опухоль желчного пузыря, злокачественную опухоль (желудка) желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальную карциноидную опухоль, опухоль гастроинтестинальных стромальных клеток, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), гестациозную трофобластическую болезнь, глиобластому мультиформную (GBM), волосатоклеточный лейкоз, злокачественную опухоль головы и шеи (HNSD), злокачественную опухоль сердца, лимфому Ходжкина, гипофарингеальную злокачественную опухоль, интраокулярную меланому, опухоли островковых клеток поджелудочной железы, саркому Капоши, злокачественную опухоль почки, лангергансоклеточный гистиоцитоз, злокачественную опухоль гортани, злокачественную опухоль губы, злокачественную опухоль печени, опухоль лимфоидной ткани, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), злокачественную фиброзную гистиоцитомную опухоль костей, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, карциному кожи из клеток Меркеля, мезотелиому (MESO), метастатическую сквамозную злокачественную опухоль шеи с источником неизвестного происхождения, злокачественную опухоль ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественную миелому, множественную миелому/плазмоклеточную опухоль, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелопролиферативные неоплазий, злокачественную опухоль полости носа, носоглоточную злокачественную опухоль, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немеланоцитарную злокачественную опухоль кожи, немелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль ротовой полости, злокачественную опухоль полости рта, злокачественную опухоль ротоглотки, остеосаркому, другие опухоли головного и спинного мозга, овариальную злокачественную опухоль, овариальную эпителиальную злокачест-

венную опухоль, овариальную эмбрионально-клеточную опухоль, овариальную пограничную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, папилломатоз, злокачественную опухоль придаточных пазух носа, злокачественную опухоль паращитовидной железы, злокачественную опухоль в тазовой области, злокачественную опухоль полового члена, фарингеальную злокачественную опухоль, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), пинеальную паренхиматозную опухоль промежуточной дифференцировки, пинеобластому, опухоль гипофиза, плазмоклеточную опухоль/множественную миелому, плевролегочную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы, первичную гепатоклеточную злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль предстательной железы, такую как аденокарцинома предстательной железы (PRAD), злокачественную опухоль прямой кишки, ренальную злокачественную опухоль, почечно-клеточную злокачественную опухоль (почки), почечно-клеточную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль дыхательных путей, ретинобластому, рабдомиосаркому, злокачественную опухоль слюнной железы, саркому (SARC), синдром Сезари, меланому кожи (SKCM), мелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль тонкого кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, сквамозную злокачественную опухоль шеи, (гастральную) злокачественную опухоль желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, злокачественную опухоль яичка, опухоли половых клеток яичка (TGCT), злокачественную опухоль горла, тимусную карциному, тимому (THYM), злокачественную опухоль щитовидной железы (THCA), злокачественную опухоль "переходных" клеток, злокачественную опухоль "переходных" клеток почечной лоханки и мочеточника, трофобластическую болезнь, злокачественную опухоль мочеточника, уретральную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль матки, увеальную меланому (UVM), вагинальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль наружных женских половых органов, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильма. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает острый лимфобластный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль головного мозга, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, глиому, глиобластому, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, неоплазию лимфоидной ткани, меланому, миелоидную неоплазию, овариальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, плоскоклеточную карциному, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контрольный набор данных включает набор профилей метилирования, причем каждый указанный профиль метилирования создан на основе биологического образца, полученного из известного типа злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологические образцы включают бесклеточный биологический образец. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологические образцы включают образец циркулирующей опухолевой ДНК. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологические образцы включают образец биопсии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологические образцы включают образец ткани.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение относится к реализуемому на компьютере способу диагностики злокачественной опухоли у нуждающегося в том индивидуума, предусматривающему:

a) получение с помощью первого процессора четвертой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от четвертого злокачественного биологического образца и четвертого нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от четвертого злокачественного биологического образца, образуют седьмой набор данных в рамках четвертой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от первого нормального биологического образца, образуют восьмой набор данных в рамках четвертой пары наборов данных, и четвертый злокачественный биологический образец и четвертый нормальный биологический образец происходят из одного и того же источника биологических образцов;

b) получение с помощью первого процессора пятой пары наборов данных по метилированию CpG,

полученной от пятого нормального биологического образца и шестого нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от пятого нормального биологического образца, образуют девятый набор данных в рамках пятой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от шестого нормального биологического образца, образуют десятый набор данных в рамках пятой пары наборов данных, и четвертый, пятый и шестой нормальные биологические образцы являются различными;

c) получение с помощью первого процессора шестой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от пятого злокачественного биологического образца и шестого злокачественного биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от пятого злокачественного биологического образца, образуют одиннадцатый набор данных в рамках шестой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от шестого злокачественного биологического образца, образуют двенадцатый набор данных в рамках шестой пары наборов данных, и четвертый, пятый и шестой злокачественные биологические образцы являются различными;

d) получение с помощью второго процессора второго набора данных по попарным различиям метилирования из четвертой, пятой и шестой пары наборов данных; и

e) анализ второго набора данных по попарным различиям метилирования с помощью описанной выше базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, причем корреляция между вторым набором данных по попарным различиям метилирования и профилем метилирования CpG в рамках базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли определяет тип злокачественной опухоли у индивидуума.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления первый процессор находится на первом вычислительном устройстве, а второй процессор находится на втором вычислительном устройстве. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ дополнительно предусматривает реализацию режима лечения на основе диагностированного типа злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изображение относится к реализуемому на компьютере способу дифференцирования первичной опухоли от метастатической злокачественной опухоли у нуждающегося в том индивидуума, предусматривающему:

a) получение с помощью первого процессора четвертой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от четвертого злокачественного биологического образца и четвертого нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от четвертого злокачественного биологического образца, образуют седьмой набор данных в рамках четвертой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от первого нормального биологического образца, образуют восьмой набор данных в рамках четвертой пары наборов данных, и четвертый злокачественный биологический образец и четвертый нормальный биологический образец происходят из одного и того же источника биологических образцов;

b) получение с помощью первого процессора пятой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от пятого нормального биологического образца и шестого нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от пятого нормального биологического образца, образуют девятый набор данных в рамках пятой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от шестого нормального биологического образца, образуют десятый набор данных в рамках пятой пары наборов данных, и четвертый, пятый и шестой нормальные биологические образцы являются различными;

c) получение с помощью первого процессора шестой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от пятого злокачественного биологического образца и шестого злокачественного биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от пятого злокачественного биологического образца, образуют одиннадцатый набор данных в рамках шестой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от шестого злокачественного биологического образца, образуют двенадцатый набор данных в рамках шестой пары наборов данных, и четвертый, пятый и шестой злокачественные биологические образцы являются различными;

d) получение с помощью второго процессора второго набора данных по попарным различиям метилирования из четвертой, пятой и шестой пары наборов данных; и

e) анализ второго набора данных по попарным различиям метилирования с помощью описанной выше базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, причем корреляция между вторым набором данных по попарным различиям метилирования и профилем метилирования CpG в рамках базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли дифференцирует первичную опухоль от метастатической злокачественной опухоли у индивидуума.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение относится к реализуемому на компьютере способу отслеживания прогрессирования злокачественной опухоли у нуждающегося в том индивидуума, предусматривающему:

a) получение с помощью первого процессора четвертой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от четвертого злокачественного биологического образца и четвертого нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от четвертого злокачест-

венного биологического образца, образуют седьмой набор данных в рамках четвертой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от первого нормального биологического образца, образуют восьмой набор данных в рамках четвертой пары наборов данных, и четвертый злокачественный биологический образец и четвертый нормальный биологический образец происходят из одного и того же источника биологических образцов;

b) получение с помощью первого процессора пятой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от пятого нормального биологического образца и шестого нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от пятого нормального биологического образца, образуют девятый набор данных в рамках пятой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от шестого нормального биологического образца, образуют десятый набор данных в рамках пятой пары наборов данных, и четвертый, пятый и шестой нормальные биологические образцы являются различными;

c) получение с помощью первого процессора шестой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от пятого злокачественного биологического образца и шестого злокачественного биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от пятого злокачественного биологического образца, образуют одиннадцатый набор данных в рамках шестой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от шестого злокачественного биологического образца, образуют двенадцатый набор данных в рамках шестой пары наборов данных, и четвертый, пятый и шестой злокачественные биологические образцы являются различными;

d) получение с помощью второго процессора второго набора данных по попарным различиям метилирования из четвертой, пятой и шестой пары наборов данных; и

e) анализ второго набора данных по попарным различиям метилирования с помощью описанной выше базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, причем корреляция между вторым набором данных по попарным различиям метилирования и профилем метилирования CpG в рамках базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли определяет, есть ли прогрессирование злокачественной опухоли у индивидуума.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления индивидуумом было получено лечение перед получением первого злокачественного биологического образца и первого нормального биологического образца.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение относится к реализуемому на компьютере способу определения прогрессирования злокачественной опухоли у нуждающегося в том индивидуума, предусматривающему:

a) получение с помощью первого процессора четвертой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от четвертого злокачественного биологического образца и четвертого нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от четвертого злокачественного биологического образца, образуют седьмой набор данных в рамках четвертой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от первого нормального биологического образца, образуют восьмой набор данных в рамках четвертой пары наборов данных, и четвертый злокачественный биологический образец и четвертый нормальный биологический образец происходят из одного и того же источника биологических образцов;

b) получение с помощью первого процессора пятой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от пятого нормального биологического образца и шестого нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от пятого нормального биологического образца, образуют девятый набор данных в рамках пятой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от шестого нормального биологического образца, образуют десятый набор данных в рамках пятой пары наборов данных, и четвертый, пятый и шестой нормальные биологические образцы являются различными;

c) получение с помощью первого процессора шестой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от пятого злокачественного биологического образца и шестого злокачественного биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от пятого злокачественного биологического образца, образуют одиннадцатый набор данных в рамках шестой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от шестого злокачественного биологического образца, образуют двенадцатый набор данных в рамках шестой пары наборов данных, и четвертый, пятый и шестой злокачественные биологические образцы являются различными;

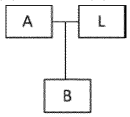
d) получение с помощью второго процессора второго набора данных по попарным различиям метилирования из четвертой, пятой и шестой пары наборов данных; и

e) анализ второго набора данных по попарным различиям метилирования с помощью описанной выше базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, причем корреляция между вторым набором данных по попарным различиям метилирования и профилем метилирования CpG в рамках базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли определяет прогноз злокачественной опухоли у индивидуума.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления прогноз злокачественной опухоли корре-

лирует со стадией злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления прогноз злокачественной опухоли не коррелирует со стадией злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления прогноз злокачественной опухоли указывает на потенциальную возможность ответа на лечение у индивидуума.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение относится к панели зондов, содержащей множество зондов, каждый зонд является зондом с формулой I



Формула I

где A является первым связывающим цель участком;

B является вторым связывающим цель участком; и

L является линкерным участком;

где A содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 30 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 5' конце последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775;

B содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 12 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775; L присоединен к A; а B присоединен либо к A, либо к L.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L присоединен к A, а B присоединен к L. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления множество зондов представляет собой по меньшей мере 10, 20, 30, 50, 100 или более зондов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления множество проб применяют в реакции секвенирования следующего поколения в растворе для создания данных по метилированию CpG. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реакция секвенирования следующего поколения в растворе представляет собой способ секвенирования с применением капельной цифровой ПЦР. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления каждый зонд коррелирует с сайтом CpG. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L составляет в длину от 10 до 60, от 15 до 55, от 20 до 50, от 25 до 45 и от 30 до 40 нуклеотидов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления L дополнительно содержит адапторный участок. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления адапторный участок содержит последовательность, применяемую для идентификации каждого зонда.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение относится к машиночитаемому носителю с постоянной записью с сохраненными на нем инструкциями, которые при выполнении процессором осуществляют стадии, предусматривающие:

a) создание данных по метилированию CpG из набора биологических образцов способом секвенирования, причем набор содержит первый злокачественный биологический образец, второй злокачественный биологический образец, третий злокачественный биологический образец, первый нормальный биологический образец, второй нормальный биологический образец и третий нормальный биологический образец; причем первый, второй и третий злокачественные биологические образцы являются различными; и причем первый, второй и третий нормальные биологические образцы являются различными;

b) получение с помощью первого процессора первой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от первого злокачественного биологического образца и первого нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от первого злокачественного биологического образца, образуют первый набор данных в рамках первой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от первого нормального биологического образца, образуют второй набор данных в рамках первой пары наборов данных, и первый злокачественный биологический образец и первый нормальный биологический образец происходят из одного и того же источника биологических образцов;

c) получение с помощью первого вычислительного устройства второй пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от второго нормального биологического образца и третьего нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от второго нормального биологического образца, образуют третий набор данных в рамках второй пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от третьего нормального биологического образца, образуют четвертый набор данных в рамках второй пары наборов данных, и первый, второй и третий нормальные биологические образцы являются различными;

d) получение с помощью первого вычислительного устройства третьей пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от второго злокачественного биологического образца и третьего злокачественного биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от второго злокачественного биологического образца, образуют пятый набор данных в рамках третьей пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от третьего злокачественного биологического образца, образуют шестой набор данных в рамках третьей пары наборов данных, и первый, второй и третий

злокачественные биологические образцы являются различными;

e) создание с помощью второго процессора набора данных по попарным различиям метилирования из первой, второй и третьей пары наборов данных; и

f) анализ набора данных по попарным различиям метилирования с помощью контрольного набора данных способом машинного обучения для создания базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, причем

(1) способ машинного обучения предусматривает идентификацию множества маркеров и множества весовых значений на основе наивысшего показателя и классификацию образцов на основе множества маркеров и множества весовых значений; и

(2) база данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли содержит набор профилей метилирования CpG, и каждый профиль метилирования CpG представляет тип злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стадия e) дополнительно предусматривает (a) вычисление различия между первым набором данных и вторым набором данных в первой паре наборов данных; (b) вычисление различия между третьим набором данных и четвертым набором данных во второй паре наборов данных; и (c) вычисление различия между пятым набором данных и шестым набором данных в третьей паре наборов данных. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления стадия e) дополнительно предусматривает создание набора данных по попарным различиям метилирования с помощью второго процессора из вычисленного различия первой пары наборов данных, вычисленного различия второй пары наборов данных и вычисленного различия третьей пары наборов данных.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ машинного обучения предусматривает способ полуконтролируемого обучения или способ неконтролируемого обучения. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ машинного обучения предусматривает использование алгоритма, выбранного из одного или нескольких из следующих: анализа главных компонент, логистического регрессивного анализа, анализа ближайших соседей, опорно-векторной машины и модели нейронной сети.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления данные по метилированию CpG получают из экстрагированной геномной ДНК, обработанной дезаминирующим средством.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200 или более биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 15-18. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 15. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 16. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 17. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит приблизительно 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 100 биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 18.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200 или более биомаркеров, выбранных из

cg20468939, cg24790419, cg26836479,

cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113,

cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457,

cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392,

cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553,

cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925,

cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597,

cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297,

cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807,

cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862,

cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601,

cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131,

cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100 или более биомаркеров, выбранных из табл. 20. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 100 или более биомаркеров, выбранных из

cg25922751,

cg25432518, cg23612220, cg23130731, cg13911392, cg11334870, cg11252953, cg10542975, cg08098128, cg02874908, cg26769927, cg26769700, cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg17126555, cg14247287, cg07420137, cg05098343, cg01903374, cg00907272, cg27125093, cg26112797, cg24166457, cg19300307, cg17122157, cg13555415, cg11436362, cg10673833, cg09866569, cg08075204, cg05614346, cg02053964, cg27377213, cg24480810, cg24301930, cg22513455, cg19693177, cg19675731, cg19252956, cg18856478, cg16509569, cg15797834, cg15698795, cg15341833, cg14556909, cg14083015, cg14058476, cg12192582, cg10590292, cg06787669, cg06439655, cg02522196, cg02233149, cg00558804, cg26680502, cg23013029, cg22552736, cg21376733, cg20847580, cg19704755, cg18842353, cg16622899, cg14999168, cg13925432, cg12967050, cg11105292, cg09419005, cg09153080, cg07380416, cg06825448, cg05596756, cg03891050, cg01681367, cg01456691, cg00015530, cg27410601, cg27366280, cg26683005, cg25666403, cg24706505, cg24107852, cg23824762, cg23021796, cg21122474, cg20336172, cg18610205, cg18456621, cg17518965, cg16748008, cg16191087, cg16061668, cg14642045, cg13924996, cg12353452, cg09335715, cg08858130, cg08480068, cg08052292, cg07428959, cg06153925, cg04147906, cg03431741, cg00282244 и cg00025044.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3 или 4 биомаркера, выбранных из

cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли представляет собой солидный тип злокачественной опухоли или гематологический тип злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли представляет собой рецидивирующий или рефрактерный тип злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает острый миелоцитарный лейкоз (LAML или AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), адренокортикальную карциному (ACC), злокачественную опухоль уротелия мочевого пузыря (BLCA), глиому ствола головного мозга, глиому головного мозга с низкой степенью злокачественности (LGG), опухоль головного мозга, злокачественную опухоль молочной железы (BRCA), бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, злокачественную опухоль без выявленного первичного очага, карциноидную опухоль, карциному без выявленного первичного очага, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, цервикальную плоскоклеточную карциному, эндоцервикальную аденокарциному (CESC), детские злокачественные опухоли, холангиокарциному (CHOL), хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, хронические миелопролиферативные нарушения, злокачественную опухоль (аденокарциному) толстой кишки (COAD), злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, опухоли островковых клеток эндокринной части поджелудочной железы, злокачественную опухоль эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, злокачественную опухоль пищевода (ESCA), эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль, злокачественную опухоль лежащих за пределами печени желчевыводящих путей, злокачественную опухоль желчного пузыря, злокачественную опухоль (желудка) желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальную карциноидную опухоль, опухоль гастроинтестинальных стромальных клеток, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), гестациозную трофобластическую болезнь, глиобластому мультиформную (GBM), волосатоклеточный лейкоз, злокачественную опухоль головы и шеи (HNSD), злокачественную опухоль сердца, лимфому Ходжкина, гипофарингеальную злокачественную опухоль, интраокулярную меланому, опухоли островковых клеток поджелудочной железы, саркому Капоши, злокачественную опухоль почки, лангергансоклеточный гистиоцитоз, злокачественную опухоль гортани, злокачественную опухоль губы, злокачественную опухоль печени, опухоль лимфоидной ткани, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), злокачественную фиброзную гистиоцитомную опухоль костей, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, карциному кожи из клеток Меркеля, мезотелиому (MESO), метастатическую сквамозную злокачественную опухоль шеи с источником неизвестного происхождения, злокачественную опухоль ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественную миелому, множественную миелому/плазмоклеточную опухоль, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелопролиферативные неоплазий, злокачественную опухоль полости носа, носоглоточную злокачественную опухоль, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немеланоцитарную злокачественную опухоль кожи, немелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль ротовой полости, злокачественную опухоль полости рта, злокачественную опухоль ротоглотки, остеосаркому, другие опухоли головного и спинного мозга, овариальную злокачественную опухоль, овариальную эпителиальную злокачественную опухоль, овариальную эмбрионально-клеточную опухоль, овариальную пограничную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, папилломатоз, злокачественную опухоль придаточных пазух носа, злокачественную опухоль паращитовидной железы, злокачественную опухоль в тазовой области, злокачественную опухоль полового члена, фарингеальную злокачественную опухоль, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), пинеальную паренхиматозную опухоль промежуточной дифференцировки, пинеобластому, опухоль гипофиза, плазмоклеточную опухоль/множественную миелому, плевролегочную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы, первичную гепатоклеточную злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль предстательной железы, такую как аденокарцинома предстательной железы (PRAD), злокачественную опухоль прямой кишки, ренальную злокачественную опухоль, почечно-клеточную злокачественную опухоль (почки), почечно-клеточную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль дыхательных путей, ретинобластому, рабдомиосаркому, злокачественную опухоль слюнной железы, саркому (SARC), синдром Сезари, меланому кожи (SKCM), мелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль тонкого кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, сквамозную злокачественную опухоль шеи, (гастральную) злокачественную опухоль желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, злокачественную опухоль яичка, опухоли половых клеток яичка (TGCT), злокачественную опухоль горла, тимусную карциному, тимому (THYM), злокачественную опухоль щитовидной железы (THCA), злокачественную опухоль "переходных" клеток, злокачественную опухоль "переходных" клеток почечной лоханки и мочеточника, трофобластическую болезнь, злокачественную опухоль мочеточника, уретральную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль матки,

увеальную меланому (UVM), вагинальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль наружных женских половых органов, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильма. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает острый лимфобластный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль головного мозга, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, глиому, глиобластому, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, неоплазию лимфоидной ткани, меланому, миелоидную неоплазию, овариальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, плоскоклеточную карциному, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контрольный набор данных включает набор профилей метилирования, причем каждый указанный профиль метилирования создан на основе биологического образца, полученного из известного типа злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологические образцы включают бесклеточный биологический образец. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологические образцы включают образец циркулирующей опухолевой ДНК. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологические образцы включают образец биопсии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологические образцы включают образец ткани.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение относится к способу определения наличия злокачественной опухоли у нуждающегося в том индивидуума, предусматривающему: (a) обработку экстрагированной геномной ДНК дезаминирующим средством для получения обработанной геномной ДНК, содержащей дезаминированные нуклеотиды, причем экстрагированная геномная ДНК получена из биологического образца от индивидуума; (b) создание профиля метилирования, содержащего один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 20, из обработанной геномной ДНК; и (c) сравнение профиля метилирования с контролем, причем корреляция между профилем метилирования и контролем определяет наличие злокачественной опухоли у индивидуума.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования дополнительно содержит один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 15-18.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования дополнительно содержит один или несколько биомаркеров, выбранных из

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сравнение дополнительно включает создание набора данных по попарным различиям метилирования, который содержит (i) первое различие между профилем метилирования обработанной геномной ДНК и профилем метилирования первого нормального образца; (ii) второе различие между профилем метилирования второго нормального образца и профилем метилирования третьего нормального образца и (iii) третье различие между профилем метилирования первого образца первичной злокачественной опухоли и профилем метилирования второго образца первичной злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сравнение дополнительно включает анализ набора данных по попарным различиям метилирования с контролем способом машинного обучения для создания профиля метилирования. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сравнение дополнительно включает определение типа злокачественной опухоли у индивидуума. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ машинного обучения предусматривает использование алгоритма, выбранного из одного или нескольких из сле-

дующих: анализа главных компонент, логистического регрессивного анализа, анализа ближайших соседей, опорно-векторной машины и модели нейронной сети.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления создание дополнительно включает гибридизацию каждого из одного или нескольких биомаркеров с зондом и осуществление реакции секвенирования ДНК для количественного определения метилирования каждого из одного или нескольких биомаркеров. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления реакция секвенирования ДНК представляет собой цифровую ПЦР-реакцию.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контроль включает профили метилирования нормальных образцов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контроль включает профили метилирования образцов злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли представляет собой солидный тип злокачественной опухоли или гематологический тип злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли представляет собой метастатический тип злокачественной опухоли или рецидивирующий или рефрактерный тип злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает острый миелоцитарный лейкоз (LAML или AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), адренокортикальную карциному (ACC), злокачественную опухоль уротелия мочевого пузыря (BLCA), глиому ствола головного мозга, глиому головного мозга с низкой степенью злокачественности (LGG), опухоль головного мозга, злокачественную опухоль молочной железы (BRCA), бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, злокачественную опухоль без выявленного первичного очага, карциноидную опухоль, карциному без выявленного первичного очага, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, цервикальную плоскоклеточную карциному, эндоцервикальную аденокарциному (CESC), детские злокачественные опухоли, холангиокарциному (CHOL), хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, хронические миелопролиферативные нарушения, злокачественную опухоль (аденокарциному) толстой кишки (COAD), злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, опухоли островковых клеток эндокринной части поджелудочной железы, злокачественную опухоль эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, злокачественную опухоль пищевода (ESCA), эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль, злокачественную опухоль лежащих за пределами печени желчевыводящих путей, злокачественную опухоль желчного пузыря, злокачественную опухоль (желудка) желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальную карциноидную опухоль, опухоль гастроинтестинальных стромальных клеток, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), гестациозную трофобластическую болезнь, глиобластому мультиформную (GBM), волосатоклеточный лейкоз, злокачественную опухоль головы и шеи (HNSD), злокачественную опухоль сердца, лимфому Ходжкина, гипофарингеальную злокачественную опухоль, интраокулярную меланому, опухоли островковых клеток поджелудочной железы, саркому Капоши, злокачественную опухоль почки, лангергансоклеточный гистиоцитоз, злокачественную опухоль гортани, злокачественную опухоль губы, злокачественную опухоль печени, опухоль лимфоидной ткани, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), злокачественную фиброзную гистиоцитомную опухоль костей, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, карциному кожи из клеток Меркеля, мезотелиому (MESO), метастатическую сквамозную злокачественную опухоль шеи с источником неизвестного происхождения, злокачественную опухоль ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественную миелому, множественную миелому/плазмоклеточную опухоль, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелопролиферативные неоплазий, злокачественную опухоль полости носа, носоглоточную злокачественную опухоль, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немеланоцитарную злокачественную опухоль кожи, немелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль ротовой полости, злокачественную опухоль полости рта, злокачественную опухоль ротоглотки, остеосаркому, другие опухоли головного и спинного мозга, овариальную злокачественную опухоль, овариальную эпителиальную злокачественную опухоль, овариальную эмбрионально-клеточную опухоль, овариальную пограничную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, папилломатоз, злокачественную опухоль придаточных пазух носа, злокачественную опухоль паращитовидной железы, злокачественную опухоль в тазовой области, злокачественную опухоль полового члена, фарингеальную злокачественную опухоль, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), пинеальную паренхиматозную опухоль промежуточной дифференцировки, пинеобластому, опухоль гипофиза, плазмоклеточную опухоль/множественную миелому, плевролегочную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы (CNS), первичную гепатоклеточную злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль предстательной железы, такую как аденокарцинома предстательной железы (PRAD), злокачественную опухоль прямой кишки, ренальную злокачественную опухоль, почечно-клеточную злокачественную опухоль (почки), почечно-клеточную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль дыхательных путей, ретинобластому, рабдомиосаркому, злокачественную опухоль слюнной железы, саркому (SARC), синдром Сезари, меланому кожи (SKCM), мелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, злокаче-

ственную опухоль тонкого кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, сквамозную злокачественную опухоль шеи, (гастральную) злокачественную опухоль желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, злокачественную опухоль яичка, опухоли половых клеток яичка (TGCT), злокачественную опухоль горла, тимусную карциному, тимому (THYM), злокачественную опухоль щитовидной железы (THCA), злокачественную опухоль "переходных" клеток, злокачественную опухоль "переходных" клеток почечной лоханки и мочеточника, трофобластическую болезнь, злокачественную опухоль мочеточника, уретральную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль матки, увеальную меланому (UVM), вагинальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль наружных женских половых органов, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильма. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает острый лимфобластный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль головного мозга, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, глиому, глиобластому, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, неоплазию лимфоидной ткани, меланому, миелоидную неоплазию, овариальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, плоскоклеточную карциному, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологические образцы включают образец циркулирующей опухолевой ДНК или образец ткани. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологический образец представляет собой образец биопсии. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологический образец представляет собой бесклеточный биологический образец.

Способ выбора терапии для индивидуума со злокачественной опухолью, предусматривающий: (a) идентификацию типа злокачественной опухоли индивидуума в соответствии с описываемым в настоящем документе способом; и, (b) исходя из результатов стадии (a), выбор терапии, подходящей для такого типа злокачественной опухоли.

Способ дифференцирования первичной опухоли от метастатической злокачественной опухоли у нуждающегося в том индивидуума, который предусматривает (a) обработку экстрагированной геномной ДНК дезаминирующим средством для получения обработанной геномной ДНК, содержащей дезаминированные нуклеотиды, причем экстрагированная геномная ДНК получена из биологического образца от индивидуума; (b) создание профиля метилирования, содержащего один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 20, из обработанной геномной ДНК; и (c) сравнение профиля метилирования с контролем, причем корреляция между профилем метилирования и контролем позволяет дифференцировать первичную опухоль от метастатической злокачественной опухоли у индивидуума.

Способ отслеживания прогрессирования злокачественной опухоли у нуждающегося в том индивидуума, который предусматривает (a) обработку экстрагированной геномной ДНК дезаминирующим средством для получения обработанной геномной ДНК, содержащей дезаминированные нуклеотиды, причем экстрагированная геномная ДНК получена из биологического образца от индивидуума; (b) создание профиля метилирования, содержащего один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 20, из обработанной геномной ДНК; и (c) сравнение профиля метилирования со вторым профилем метилирования, причем второй профиль метилирования создан из обработанной геномной ДНК, полученной из второго биологического образца, полученного от индивидуума до получения первого биологического образца, и причем различие между первым профилем метилирования и вторым профиль метилирования указывает на то, спрогрессировала ли у индивидуума злокачественная опухоль.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение также относится к набору, который содержит описанную выше панель зондов.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение дополнительно относится к сервису, который включает описанный выше способ.

Включение посредством ссылок

Все упомянутые в настоящем описании публикации, патенты и патентные заявки включены в настоящее описание посредством ссылки до такой же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка были специально и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки.

Краткое описание чертежей

Изложены новые признаки настоящего изобретения и особенно подробно для прилагаемой формулы изобретения. Более полное понимание признаков и преимуществ настоящего изобретения будет получено с учетом приведенного далее подробного описания, в котором раскрыты иллюстративные варианты осуществления, в которых использованы идеи настоящего изобретения, и прилагаемых чертежей, краткое описание которых приведено далее.

На фиг. 1A и 1B проиллюстрирована общая схема раскрываемых в настоящем документе способа, платформы и системы.

На фиг. 2 проиллюстрирована диаграмма раскрываемой в настоящем документе компьютерной системы.

На фиг. 3 проиллюстрирован выход бесклеточной ДНК из мочи. Бесклеточная ДНК в моче варьировала от 1 до 30 нг на 1 мл мочи, что составляет приблизительно 1/5 от концентрации, наблюдаемой в плазме. Диапазон варьирует среди образцов от различных индивидуумов, а также зависит от других факторов, например, пола, определенных стадий заболевания.

На фиг. 4 проиллюстрировано влияние стабилизирующего буфера для мочи (USB) на выход бесклеточной ДНК из мочи. Образцы мочи хранили при комнатной температуре в течение 14 дней после смешивания с USB-буфером или другим коммерческим электродным буфером. Спустя 14 дней высвобождение геномной ДНК из образцов без буфера давало намного более высокий выход ДНК. Но USB или электродный буфер предотвращали высвобождение клеточной ДНК.

На фиг. 5 проиллюстрирован выход ДНК с применением различных рабочих концентраций USB. Из выхода ДНК в различных соотношениях стабилизирующего буфера для мочи в моче в сравнении с коммерческим электродным буфером или без буфера видно, что USB-буфер работает в диапазоне от 1:10 до 1:50 разведения в моче.

На фиг. 6 проиллюстрировано кратное изменение детектирующего сигнала для эмбриональной ДНК в плазме по сравнению с мочой. Начиная с 4 мл исходного образца плазмы и мочи, сигнал мужской эмбриональной ДНК был детектирован в бесклеточной ДНК с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени со специфичным для мужского пола геном SRY. Сигнал приблизительно в 2-8 раз сильнее в плазме, чем в моче с тем же объемом.

На фиг. 7 проиллюстрирован выход бесклеточной ДНК в моче и бронхоальвеолярном секрете от одного пациента со злокачественной опухолью легкого в различные моменты времени. Средняя бесклеточная ДНК в бронхоальвеолярном секрете составляет приблизительно 130 нг/мл, а в моче составляет приблизительно 20 нг/мл.

На фиг. 8 проиллюстрирована неконтролируемая иерархическая кластеризация и теплокарты, ассоциированные с профилем метилирования у различных типов злокачественной опухоли.

На фиг. 9A-9C проиллюстрированы профили метилирования, которые используют для дифференцирования различных типов злокачественных опухолей в одном типе тканей с помощью неконтролируемой иерархической кластеризации и теплокарт, ассоциированных с эталонными профилями метилирования у различных типов злокачественных опухолей. Теплокарта, которая проиллюстрирована на фиг. 9A, получена от 511 образцов LGG, 138 GBM и 150 образцов нормальной ткани головного мозга на основании 1409 маркеров. Теплокарта, которая проиллюстрирована на фиг. 9B, получена от 311 образцов LUAD, 359 LUSC и 74 образцов нормальной ткани легкого на основании 926 маркеров. Теплокарта, которая проиллюстрирована на фиг. 9C, получена от 321 образца KIRC, 226 KIRP и 205 образцов нормальной ткани почки на основании 716 маркеров.

На фиг. 10A-10B приведены графики, на которых проиллюстрированы маркеры метилирования, которые используют для прогнозирования общей выживаемости пациентов с различными типами злокачественных опухолей, в том числе: LGG, KIRP, KIRC, LUSC и LUAD, а также стратифицированных в соответствии с опухолевым статусом и опухолевой стадией.

На фиг. 11A-11D проиллюстрировано, что классификация в отношении выживаемости на основании метилирования коррелирует со статусом инициирующей мутации. На фиг. 11A проиллюстрирована неконтролируемая иерархическая кластеризация и теплокарты, ассоциированные с профилем метилирования и инициирующей мутацией генов у LGG. На фиг. 11B показана кривая 5-летней выживаемости у пациентов с LGG в зависимости от комбинации значения PCA и мутации IDH. На фиг. 11C проиллюстрирована неконтролируемая иерархическая кластеризация и теплокарты, ассоциированные с профилем метилирования и часто мутирующими генами у LGG. На фиг. 11D проиллюстрирована неконтролируемая иерархическая кластеризация и теплокарты, ассоциированные с профилем метилирования и часто мутирующими генами у KIRC.

На фиг. 12 проиллюстрирована теплокарта сравнения дифференциальной экспрессии гиперметили-

рованных генов либо в злокачественной опухоли молочной железы, либо в злокачественной опухоли печени в сравнении с соответствующей нормальной тканью.

На фиг. 13A-13C проиллюстрированы данные РНК-секвенирования от TCGA в качестве группы обнаружения для вычисления дифференциальной экспрессии гиперметилированных генов либо в злокачественной опухоли молочной железы, либо в злокачественной опухоли печени по сравнению с соответствующей нормальной тканью.

На фиг. 14 показаны графики, на которых проиллюстрировано, что паттерны метилирования коррелируют с профилями экспрессии генов и характеристиками злокачественной опухоли. Экспрессию мРНК дифференциально метилированных генов в злокачественной опухоли молочной железы и злокачественной опухоли печени определяли с помощью qPCR. Экспрессия мРНК в образцах опухолей была нормализована к экспрессии в близлежащей нормальной ткани, полученной от того же пациента. Результаты представлены как средний процент изменения экспрессии нескольких образцов (n=3-7), причем для каждого образца было сделано 3 технических повторности. Все образцы объединяли в пул для статистического анализа с использованием рангового критерия Уилкоксона для определения, изменяется ли генная экспрессия обратно с метилированием, как это было спрогнозировано; p-значение для объединенных в пул образцов было определено как равное $1{,}21\times10^{-21}$.

На фиг. 15A-15J проиллюстрировано влияние сконструированного гена на ингибирование роста линии клеток злокачественной опухоли молочной железы. Сконструированный ген бы трансдуцирован в линии клеток злокачественной опухоли молочной железы. На фиг. 15A и 15F проиллюстрированы соответствующие сайты метилирования CpG. На фиг. 15B и 15G показаны иссеченные и измеренные опухоли после имплантации клеток, которые были трансдуцированы сконструированным геном, или контрольных клеток. На фиг. 15D и 15I показан количественный рост этих опухолей с течением времени. На фиг. 15C, 15E, 15H и 15J показано образование колоний in vitro клетками, которые были трансдуцированы сконструированным геном, в сравнении с контрольными клетками.

На фиг. 16 проиллюстрированы сигнатуры метилирования ДНК, ассоциированные со злокачественной опухолью толстой кишки. Неконтролируемая иерархическая кластеризация и теплокарта, ассоциированные с профилем метилирования 435 образцов от TCGA (злокачественная опухоль толстой кишки: 390; нормальная толстая кишка: 45) с панелью из 311 маркеров CpG. Каждый столбец представляет отдельного пациента, а каждый ряд представляет отдельный маркер CpG.

На фиг. 17 проиллюстрированы сигнатуры метилирования ДНК, ассоциированные со злокачественной опухолью толстой кишки, легкого и печени. Неконтролируемая иерархическая кластеризация и теплокарта, ассоциированные с профилем метилирования 1108 образцов от TCGA (злокачественная опухоль толстой кишки: 390; нормальная толстая кишка: 45; злокачественная опухоль печени: 238; нормальная печень: 50; злокачественная опухоль легкого: 311; нормальное легкое: 74) на основе 2793 маркеров CpG. Каждый столбец представляет отдельного пациента, а каждый ряд представляет отдельный маркер CpG.

На фиг. 18 проиллюстрированы сигнатуры метилирования ДНК, ассоциированные с первичной и метастатической злокачественной опухолью толстой кишки, злокачественной опухолью печени и злокачественной опухолью легкого в китайской группе. Неконтролируемая иерархическая кластеризация и теплокарта, ассоциированные с профилем метилирования 567 образцов первичной опухоли на основе 104 маркеров.

На фиг. 19A-19E проиллюстрированы маркеры метилирования, которые применяют для прогнозирования общей выживаемости пациентов с аденокарциномой толстой кишки (COAD) на кривой Каплана-Мейера. На фиг. 19A показан коэффициент 5-летней выживаемости, стратифицированный в соответствии с профилями метилирования. Группа со значением PCA>0 (n=127) имеет повышенную вероятность выживания (81,2%), чем у группы (42%) со значением PCA<0 (n=145) (P=0,007). На фиг. 19B показаны коэффициенты 5-летней выживаемости у пациентов с I-II стадией, стратифицированных в соответствии с результатами профилирования метилирования, группа со значением PCA>0 (n=73) имеет повышенную вероятность выживания (100%), чем у группы (51,3%) со значением PCA<0 (n=77) (P=0,007). На фиг. 19C показаны коэффициенты 5-летней выживаемости у пациентов с III-IV стадией, стратифицированных в соответствии с результатами профилирования метилирования, группа со значением PCA>0 (n=49) имеет повышенную вероятность выживания (81,1%), чем у группы (42%) со значением PCA<0 (n=66) (P=0,01). На фиг. 19D показаны коэффициенты 5-летней выживаемости у пациентов со II стадией, стратифицированных в соответствии с результатами профилирования метилирования, группа со значением PCA>0 (n=51) имеет повышенную вероятность выживания (100%), чем у группы (53,4%) со значением PCA<0 (n=58) (P=0,029). На фиг. 19E показаны коэффициенты 5-летней выживаемости у пациентов с III стадией, стратифицированных в соответствии с результатами профилирования метилирования, группа со значением PCA>0 (n=34) имеет повышенную вероятность выживания (94,1%), чем у группы (57,2%) со значением PCA<0 (n=46) (P=0,021).

На фиг. 20A-20F проиллюстрировано, что классификация в отношении выживаемости на основании метилирования коррелировала со статусом инициирующей мутации. На фиг. 20A проиллюстрирована кривая 5-летней выживаемости у пациентов с COAD в зависимости от значения PCA. На фиг. 20B показана кривая 5-летней выживаемости у пациентов с COAD в зависимости от мутации гена. На фиг. 20C

проиллюстрирована кривая 5-летней выживаемости пациентов с COAD в зависимости от комбинации значения PCA и мутации гена. На фиг. 20D показана неконтролируемая иерархическая кластеризация и теплокарты, ассоциированные с профилем метилирования и часто мутирующими генами у COAD. На фиг. 20E проиллюстрированы P-значения генов, которые значимо ассоциированы с общей выживаемостью. На фиг. 20F проиллюстрирована ассоциация между статусом мутации и выживаемостью пациентов (P-значения оценивали с помощью логарифмического рангового критерия).

На фиг. 21 проиллюстрированы характеристики группы пациентов.

На фиг. 22 проиллюстрирована экспрессия мРНК дифференциально метилированных генов в злокачественной опухоли толстой кишки, определенная с помощью qPCR. Экспрессия мРНК в образцах опухолей была нормализована к экспрессии в близлежащей нормальной ткани, полученной от того же пациента. Результаты представлены как средний процент изменения экспрессии нескольких образцов (n=3-7), причем для каждого образца было сделано 3 технических повторности. Все образцы объединяли в пул для статистического анализа с использованием рангового критерия Уилкоксона для определения, изменяется ли генная экспрессия обратно с метилированием, как это было спрогнозировано; p-значение для объединенных в пул образцов было определено как равное $1{,}21\times10^{-21}$.

На фиг. 23A-23E проиллюстрировано влияние PCDH17 на ингибирование роста линии клеток злокачественной опухоли толстой кишки. PCDH17 был трансдуцирован в клетки HCT116. На фиг. 23A проиллюстрированы профили метилирования CpG. На фиг. 23B показаны иссеченные и измеренные опухоли после имплантации клеток, которые были трансдуцированы сконструированным геном, или контрольных клеток. На фиг. 23C показан количественный рост этих опухолей с течением времени. На фиг. 23D и 23E показано образование колоний in vitro клетками, которые были трансдуцированы сконструированным геном, в сравнении с контрольными клетками.

На фиг. 24 проиллюстрирована неконтролируемая иерархическая кластеризация и теплокарта, ассоциированные с профилем метилирования у AML в сравнении с нормальной кровью.

На фиг. 25 проиллюстрирована неконтролируемая иерархическая кластеризация и теплокарты, ассоциированные с профилем метилирования в образцах AML в сравнении с образцами нормальной крови в репликационной группе.

На фиг. 26 проиллюстрирована неконтролируемая иерархическая кластеризация и теплокарты, ассоциированные с профилем метилирования (в соответствии с показанной цветовой шкалой) в образцах ALL в сравнении с образцами нормальной крови.

На фиг. 27 проиллюстрировано, что с помощью профиля метилирования можно дифференцировать подтип лейкоза. Иерархическая кластеризация и теплокарта, ассоциированные с типами злокачественных опухолей ALL, AML.

На фиг. 28A-28B проиллюстрированы профили маркеров метилирования. На фиг. 28A показаны маркеры метилирования, с помощью которых можно прогнозировать пятилетнюю общую выживаемость пациентов с AML, а на фиг. 28B показаны маркеры метилирования, с помощью которых можно прогнозировать пятилетнюю общую выживаемость пациентов с ALL.

На фиг. 29 проиллюстрированы степени метилирования иллюстративных сайтов CpG (cg06747543, cg15536663, cg22129276 и cg07418387) в образце как ткани злокачественной опухоли толстой кишки, так и ткани нормальной толстой кишки (Farsite).

На фиг. 30 проиллюстрированы степени метилирования пяти иллюстративных сайтов CpG в образце ткани метастатической злокачественной опухоли толстой кишки, эталонном образце первичной злокачественной опухоли толстой кишки и эталонном образце геномной ДНК нормальных лимфоцитов.

На фиг. 31A-31C показаны сигнатуры метилирования от образцов бесклеточной ДНК (cfDNA), полученных из злокачественной опухоли толстой кишки. На фиг. 31A показаны метилированные участки геномной cfDNA, а на фиг. 31B проиллюстрированы неметилированные участки геномной cfDNA. На фиг. 31C проиллюстрированы степени метилирования сайтов CpG cg10673833 от трех пациентов (2043089, 2042981 и 2004651), эталонного образца нормальной cfDNA, эталонного образца ткани первичной злокачественной опухоли толстой кишки и эталонного образца нормальной крови. У пациентов 2043089 и 2042981 - первичная злокачественная опухоль толстой кишки, а у пациента 2004651 - метастатическая злокачественная опухоль толстой кишки.

На фиг. 32A-32C показаны профили метилирования для первичных злокачественных опухолей печени, молочной железы и легкого. На фиг. 32A показана степень метилирования сайта CpG cg00401797 в образце cfDNA злокачественной опухоли печени, образце нормальной cfDNA, эталонном образце ткани первичной злокачественной опухоли печени (геномной ДНК) и в эталонном образце нормальных лимфоцитов (геномной ДНК). На фиг. 32B показана степень метилирования сайта CpG cg07519236 в образце cfDNA злокачественной опухоли молочной железы, образце нормальной cfDNA, эталонном образце ткани первичной злокачественной опухоли молочной железы (геномной ДНК) и эталонном образце нормальных лимфоцитов (геномной ДНК). На фиг. 32C показана степень метилирования сайта CpG cg02877575 в образце cfDNA злокачественной опухоли легкого, образце нормальной cfDNA, эталонном образце ткани первичной злокачественной опухоли легкого (геномной ДНК) и эталонном образце нормальных лимфоцитов (геномной ДНК).

На фиг. 33A 33B показаны два различных зонда, которые позволяют дифференцировать первичную злокачественную опухоль толстой кишки от нормального образца. На фиг. 33A показан зонд Cob-2, который нацелен на сайт CpG cg10673833, и профили метилирования из образцов cfDNA от трех пациентов со злокачественной опухолью толстой кишки, образца нормальной cfDNA, эталонного образца ткани первичной злокачественной опухоли толстой кишки (геномной DNA) и эталонного образца нормальных лимфоцитов (геномной ДНК). У двух из трех пациентов (2043089 и 2042981) - первичная злокачественная опухоль толстой кишки. У оставшегося пациента (2004651) - метастатическая злокачественная опухоль толстой кишки. На фиг. 33B показан зонд Brb-2, который нацелен на сайт CpG cg07974511, и профили метилирования из образцов cfDNA от двух пациентов с первичной злокачественной опухолью толстой кишки (2043089 и 2042981), образца нормальной cfDNA, эталонного образца ткани первичной злокачественной опухоли толстой кишки (геномной DNA) и эталонного образца нормальных лимфоцитов (геномной ДНК).

На фиг. 34A-34D показаны результаты анализа cfDNA от пациентов со злокачественной опухолью молочной железы. Были использованы четыре зонда: Brb-3 (фиг. 34A), Brb-4 (фиг. 34B), Brb-8 (фиг. 34C) и Brb-13 (фиг. 34D). Степень метилирования cfDNA первичной злокачественной опухоли молочной железы сравнивали с образцом нормальной cfDNA, эталонным образцом ткани первичной злокачественной опухоли молочной железы (геномной ДНК) и эталонным образцом нормальных лимфоцитов (геномной ДНК).

На фиг. 35A-35B показана детекция метастатической злокачественной опухоли толстой кишки в образцах тканей от 49 пациентов от двух зондов, cob_3 и brb_13.

На фиг. 36 проиллюстрирован описанный в настоящем документе способ анализа с использованием фильтрации PCA и ICA.

На фиг. 37 показаны клинико-патологические характеристики обучающей группы.

На фиг. 38 показаны клинико-патологические характеристики группы проверки 1.

На фиг. 39 показаны клинико-патологические характеристики группы проверки 2.

На фиг. 40 показаны клинико-патологические характеристики подтипов злокачественных опухолей головного мозга, почки и легкого.

На фиг. 41 показаны сигнатуры метилирования ДНК, ассоциированные с первичной злокачественной опухолью молочной железы, метастазами злокачественной опухоли молочной железы в печень, нормальной молочной железой, злокачественной опухолью печени и нормальными тканями печени в китайской группе. Неконтролируемая иерархическая кластеризация и теплокарта, ассоциированные с профилем метилирования 126 образцов опухолей и 75 нормальных образцов на основе 128 маркеров. Цветовая полоска показывает относительное метилирование.

На фиг. 42A-42B проиллюстрировано, что классификация в отношении выживаемости на основании метилирования коррелирует со статусом инициирующей мутации. На фиг. 42A проиллюстрирована кривая 5-летней выживаемости пациентов с LIHC в зависимости от комбинации значения PCA и мутантного статуса гена. На фиг. 42B проиллюстрирована кривая 5-летней выживаемости у пациентов с KIRC в зависимости от комбинации значения PCA и мутантного статуса гена.

На фиг. 43A-43B проиллюстрирована зависимость различных выбранных дифференциально метилированных маркеров CpG от генной экспрессии в BRCA (фиг. 43A) и LIHC (фиг. 43B). Каждая точка на графике рассеяния представляет уровень метилирования обозначенного маркера CpG, нанесенного на график относительно экспрессии соответствующего гена. В первом ряду набора изображений представлены гиперметилированные при злокачественной опухоли сайты CpG, которые коррелируют с пониженной генной экспрессией; во втором ряду набора изображений представлены гиперметилированные при злокачественной опухоли сайты CpG, которые, по-видимому, не оказывали влияния на генную экспрессию; а в третьем ряду набора изображений представлены гиперметилированные при злокачественной опухоли сайты CpG, в которых каждая ассоциированная точка на графике разброса представляет уровень метилирования обозначенного маркера CpG, нанесенного на график относительно экспрессии соответствующего гена. В первом ряду набора изображений показаны гиперметилированные при злокачественной опухоли сайты CpG, которые коррелируют с пониженной генной экспрессией; во втором ряду набора изображений показаны гиперметилированные при злокачественной опухоли сайты CpG, которые, по-видимому, не оказывали влияния на генную экспрессию; а в третьем ряду набора изображений показаны гиперметилированные при злокачественной опухоли сайты CpG, в котором они ассоциированы.

На фиг. 44A-44B показаны клинико-патологические характеристики групп TCGA и китайских пациентов.

На фиг. 45 показана связь дифференциально метилированных маркеров с генной экспрессией. Каждая точка на графике рассеяния демонстрировала уровень метилирования обозначенного маркера cg, нанесенного на график относительно экспрессии соответствующего гена. В наборе изображений в первой строке показано, что гиперметилирование коррелировало со сниженной генной экспрессией; в наборе изображений во второй строке показано, что уровни метилирования не коррелировали с уровнями генной экспрессии; в наборе изображений в третьей строке показано, что уровни метилирования не имели никакой взаимосвязи с уровнями генной экспрессии.

На фиг. 46 проиллюстрированы изменения в профиле метилирования для двух иллюстративных сайтов CpG (сайт 1 CpG и сайт 2 CpG) с помощью двух различных зондов злокачественных опухолей толстой кишки (cob-2 и cob-9).

На фиг. 47 проиллюстрированы изменения в профиле метилирования для зондов злокачественной опухоли толстой кишки cob-2 и cob-9 в образцах от четырех пациентов (пациентов 2045021, 2044629, 2044645 и 2045021) после хирургического вмешательства.

На фиг. 48 проиллюстрированы изменения профиля метилирования для зондов злокачественной опухоли толстой кишки cob-2 и cob-9 в образцах с различной стадией злокачественной опухоли.

На фиг. 49A-49J проиллюстрированы изменения профилей метилирования десяти иллюстративных сайтов CpG для 19 образцов различных типов злокачественной опухоли и нормальной крови. В число типов злокачественной опухоли входят злокачественная опухоль мочевого пузыря, злокачественная опухоль молочной железы, злокачественная опухоль шейки матки, холангиокарцинома (CHOL), злокачественная опухоль толстой кишки, злокачественная опухоль пищевода, злокачественная опухоль головы и шеи, злокачественная опухоль почки, злокачественная опухоль печени, злокачественная опухоль легкого, злокачественная опухоль поджелудочной железы, феохромоцитома и параганглиома (PCPG), злокачественная опухоль предстательной железы, злокачественная опухоль прямой кишки, саркома, злокачественная опухоль кожи, злокачественная опухоль желудка и злокачественная опухоль щитовидной железы.

На фиг. 50A-50N проиллюстрированы изменения профилей метилирования приблизительно 280 сайтов CpG (биомаркеров) для образца злокачественной опухоли молочной железы, злокачественной опухоли толстой кишки, злокачественной опухоли печени, злокачественной опухоли легкого и нормальной крови.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Злокачественная опухоль характеризуется аномальным ростом клетки, вызванным одной или несколькими мутациями или модификациями гена, что приводит к нарушению равновесия пролиферации клеток и гибели клеток. Метилирование ДНК вызывает сайленсинг экспрессии генов-супрессоров опухолей и представляет собой одно из первых неопластических изменений. У паттернов метилирования, обнаруженных в неопластической ткани и плазме, видна однородной, а в некоторых случаях их используют в качестве чувствительного диагностического маркера. Например, в одном исследовании было показано, что анализ cMethDNA приблизительно на 91% чувствителен и приблизительно на 96% специфичен при его применении для диагностики метастатической злокачественной опухоли молочной железы. В другом исследовании циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA) была приблизительно на 87,2% чувствительной и приблизительно на 99,2% специфичной при ее применении для идентификации мутации гена KRAS в большой группе пациентов с метастатической злокачественной опухолью толстой кишки (Bettegowda et al., Detection of Circulating Tumor DNA in Early- and Late-Stage Human Malignancies. Sci. Transl. Med, 6(224):ra24. 2014). В том же исследовании было дополнительно продемонстрировано, что ctDNA является детектируемой у >75% пациентов с поздней стадией злокачественных опухолей поджелудочной железы, яичника, толстой и прямой кишок, мочевого пузыря, гастроэзофагеальной злокачественной опухолью, молочной железы, меланомы, гепатоклеточной злокачественной опухолью и злокачественной опухолью головы и шеи (Bettegowda et al.).

Из результатов дополнительных исследований было видно, что паттерн метилирования CpG коррелирует с неопластическим прогрессированием. Например, в одном исследовании паттернов метилирования злокачественной опухоли молочной железы было установлено, что гиперметилирование P16 коррелирует со злокачественной опухолью молочной железы ранней стадии, тогда как гиперметилирование промотора TIMP3 коррелирует со злокачественной опухолью молочной железы поздней стадии. Кроме того, было показано, что гиперметилирование промотора BMP6, CST6 и TIMP3 ассоциировано с метастазами в лимфатические узлы при злокачественной опухоли молочной железы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профилирование метилирования ДНК обеспечивает более высокую клиническую чувствительность и динамический диапазон по сравнению с анализом соматических мутаций для детекции злокачественной опухоли. В других случаях было показано, что измененная сигнатура метилирования ДНК коррелирует с прогнозом ответа на лечение для некоторых видов злокачественной опухоли. Например, из результатов одного исследования было видно, что в группе пациентов с поздней стадией злокачественной опухоли прямой кишки для создания прогноза пациентов применяли десять дифференциально метилированных участков. Аналогичным образом, в другом исследовании на пациентах со злокачественной опухолью молочной железы применяли измерение метилирования ДНК RASSF1A в сыворотке для прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов, проходящих вспомогательную терапию. Кроме того, в другом исследовании гиперметилирование гена SRBC было ассоциировано с плохим исходом у пациентов со злокачественной опухолью толстой и прямой кишок, которых лечили оксалиплатином. В другом исследовании было продемонстрировано, что метилирование гена ESR1 коррелирует с клиническим ответом у пациентов со злокачественной опухолью молочной железы, получающих тамоксифен. Кроме того, было показано, что гиперметилирование промотора гена ARHI является предиктором долговременной выживаемости у пациентов со злокачест-

венной опухолью молочной железы, которых не лечили тамоксифеном.

В некоторых случаях анализы с целью профилирования метилирования ДНК адаптируют к конкретным типам злокачественной опухоли. В некоторых случаях анализ с целью профилирования метилирования ДНК не позволяет отличить различные типы злокачественных опухолей в условиях анализа для различных форм злокачественной опухоли. В дополнительных случаях в условиях низкой концентрации образца (например, в условии концентрации ng) анализы с целью профилирования метилирования ДНК не обладают воспроизводимостью и имеют сниженную чувствительность по сравнению с условиями более высокой концентрации образца.

Настоящее изобретение относится к способам, системам, платформе, машиночитаемому носителю с постоянной записью, сервисам и наборам для определения типа злокачественной опухоли у индивидуума. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение также относится к способам, системам, платформе, машиночитаемому носителю с постоянной записью, сервисам и наборам для ранней детекции злокачественной опухоли. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, настоящее изобретение относится к способам, системам, машиночитаемому носителю с постоянной записью, сервисам и наборам для неинвазивной детекции злокачественной опухоли. В соответствии с еще дополнительными вариантами осуществления, настоящее изобретение относится к способам, системам, платформе, машиночитаемому носителю с постоянной записью, сервисам и наборам для распознания различных стадий злокачественной опухоли. В соответствии с другими вариантами осуществления, настоящее изобретение относится к способам, системам, платформе, машиночитаемому носителю с постоянной записью, сервисам и наборам для определения прогноза злокачественной опухоли у нуждающегося в том индивидуума, прогнозирования ответа на лечение и отслеживания ответа на лечение. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, настоящее изобретение относится к способам, системам, платформе, машиночитаемому носителю с постоянной записью, сервисам и наборам для создания базы данных по профилям метилирования CpG и зондам, применяемым для создания данных по метилированию CpG.

Определение статуса злокачественной опухоли у пациента.

Метилирование ДНК представляет собой присоединение метильной группы в С5-положении у нуклеотидного основания цитозин и N6-положении у аденина. Метилирование аденина происходит преимущественно у прокариот, тогда как метилирование цитозина происходит как у прокариот, так и у эукариот. В некоторых случаях метилирование цитозина происходит в мотиве динуклеотидов CpG. В других случаях метилирование цитозина происходит, например, в мотивах CHG и CHH, где H представляет собой аденин, цитозин или тимин. В некоторых случаях один или несколько мотивов динуклеотида CpG или сайтов CpG образуют CpG-островок - короткую последовательность ДНК с богатым содержанием динуклеотида CpG. В некоторых случаях CpG-островок присутствует в 5'-участке приблизительно половины всех генов у человека. CpG-островки обычно, но не всегда, имеют длину от приблизительно 0,2 до приблизительно 1 т.о. Метилирование цитозина дополнительно включает 5-метилцитозин (5-mCyt) и 5-гидроксиметилцитозин.

CpG (цитозин-фосфат-гуанин) или мотив CG относится к участкам молекулы ДНК, где цитозиновый нуклеотид встречается непосредственно за гуаниновым нуклеотидом в линейной цепи. В некоторых случаях цитозин в динуклеотиде CpG метилирован с образованием 5-метилцитозина. В некоторых случаях цитозин в динуклеотиде CpG метилирован с образованием 5-гидроксиметилцитозина.

База данных по профилям метилирования CpG.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления множество данных по метилированию CpG создают и интегрируют в базу данных по профилям метилирования CpG. В некоторых случаях базу данных по профилям метилирования CpG используют в качестве эталонной базы данных совместно со способом, системой, машиночитаемым носителем с постоянной записью или набором, которые описаны в настоящем документе. В некоторых случаях база данных по профилям метилирования CpG содержит библиотеку профилей метилирования CpG, в которой каждый профиль метилирования CpG коррелирует с типом злокачественной опухоли (например, злокачественной опухолью молочной железы, злокачественной опухолью толстой и прямой кишок, злокачественной опухолью головного мозга и т.п.). В некоторых случаях каждый указанный профиль метилирования CpG дополнительно коррелирует с подтипом злокачественной опухоли (например, трижды отрицательной злокачественной опухолью молочной железы, аденокарциномой толстой и прямой кишок, астроцитомами и т.п.).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления база данных по профилям метилирования CpG создают, как проиллюстрировано на фиг. 1A. В некоторых случаях геномную ДНК (например, ядерную ДНК или циркулирующую ДНК) выделяют из биологического образца, а затем обрабатывают дезаминирующим средством для получения экстрагированной геномной ДНК (101). В некоторых случаях экстрагированную геномную ДНК (например, экстрагированную ядерную ДНК или экстрагированную циркулирующую ДНК) необязательно обрабатывают одним или несколькими рестрикционными ферментами для получения набора фрагментов ДНК перед проведением анализа секвенирования с целью получения данных по метилированию CpG (102). Данные по метилированию CpG затем вводят в программу машинного обучения/классификации (103) для создания базы данных по профилям метилирова-

ния CpG (105).

В некоторых случаях создают набор биологических образцов, а затем вводят их в программу машинного обучения/классификации (103). В некоторых случаях набор биологических образцов содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30 или более биологических образцов. В некоторых случаях набор биологических образцов содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30 или более нормальных биологических образцов. В некоторых случаях набор биологических образцов содержит 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30 или более злокачественных биологических образцов. В некоторых случаях набор биологических образцов содержит первый злокачественный биологический образец, второй злокачественный биологический образец, третий злокачественный биологический образец, первый нормальный биологический образец, второй нормальный биологический образец и третий нормальный биологический образец; причем первый, второй и третий злокачественные биологические образцы являются различными; и первый, второй и третий нормальные биологические образцы являются различными. В некоторых случаях создают три пары наборов данных, при этом эти три пары наборов данных содержат первую пару наборов данных по метилированию CpG, полученных от первого злокачественного биологического образца и первого нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от первого злокачественного биологического образца, образуют первый набор данных в рамках первой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от первого нормального биологического образца, образуют второй набор данных в рамках первой пары наборов данных, а первый злокачественный биологический образец и первый нормальный биологический образец происходят из одного и того же источника биологических образцов; вторую пару наборов данных по метилированию CpG, полученных от второго нормального биологического образца и третьего нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от второго нормального биологического образца, образуют третий набор данных в рамках второй пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от третьего нормального биологического образца, образуют четвертый набор данных в рамках второй пары наборов данных, и первый, второй и третий нормальные биологические образцы являются различными; и третью пару наборов данных по метилированию CpG, полученных от второго злокачественного биологического образца и третьего злокачественного биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от второго злокачественного биологического образца, образуют пятый набор данных в рамках третьей пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от третьего злокачественного биологического образца, образуют шестой набор данных в рамках третьей пары наборов данных, и первый, второй и третий злокачественные биологические образцы являются различными. В некоторых случаях вычисляют различие в каждой указанной паре наборов данных, а затем эти различия вводят в программу машинного обучения/классификации (103). В некоторых случаях создают набор данных по попарным различиям метилирования из первой, второй и третьей пары наборов данных, а затем анализируют в присутствии контрольного набора данных или обучающего набора данных (104) способом машинного обучения/классификации (103) с целью создания базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли (105). В некоторых случаях способ машинного обучения предусматривает идентификацию множества маркеров и множества весовых значений на основе наивысшего показателя (например, значения t-критерия, значения P-критерия) и классификацию образцов на основе множества маркеров и множества весовых значений. В некоторых случаях база данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли (105) содержит набор профилей метилирования CpG, и каждый профиль метилирования CpG представляет некий тип злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для детекции наличия злокачественной опухоли применяют первую панель биомаркеров. В некоторых случаях для определения типа злокачественной опухоли применяют, по меньшей мере, дополнительную панель биомаркеров, например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или более панелей биомаркеров. В некоторых случаях для необязательного определения стадии злокачественной опухоли применяют, по меньшей мере, дополнительную панель биомаркеров, например, по меньшей мере 2, 3, 4, 5, 6 или более панелей биомаркеров, для того, чтобы различить первичный подтип злокачественной опухоли от метастатического подтипа злокачественной опухоли, для отслеживания прогрессирования злокачественной опухоли, для определения прогноза злокачественной опухоли или для отлеживания режима лечения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для диагностики типа злкачественной опухоли в качестве эталонной базы данных применяют базу данных по профилям метилирования CpG. В некоторых случаях применение базы данных по профилям метилирования CpG в качестве эталонной базы данных для диагностики злокачественной опухоли имеет общую схему, проиллюстрированную на фиг. 1B. В некоторых случаях геномную ДНК (например, ядерную ДНК или циркулирующую ДНК) выделяют из биологического образца, а затем обрабатывают дезаминирующим средством для получения экстрагированной геномной ДНК (111). В некоторых случаях экстрагированную геномную ДНК (например, экстрагированную ядерную ДНК или экстрагированную циркулирующую ДНК) необязательно обрабатывают одним или несколькими рестрикционными ферментами для получения набора фрагментов ДНК перед проведением анализа секвенирования с целью получения данных по метилированию CpG. Данные по метилированию CpG дополнительно анализируют и компилируют в представляющий интерес

профиль метилирования CpG (112). Представляющий интерес профиль метилирования CpG необязательно вводят в программу машинного обучения/классификации (114), а затем сравнивают с профилями метилирования CpG в рамках базы данных по профилям метилирования CpG (115). Совпадение между профилем метилирования CpG в базе данных по профилям метилирования CpG и представляющим интерес профилем метилирования CpG указывает на тип злокачественной опухоли.

В некоторых случаях в качестве эталонной базы данных дополнительно применяют базу данных по профилям метилирования CpG для определения первичного подтипа злокачественной опухоли и метастатического подтипа злокачественной опухоли или для отслеживания прогрессирования злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления базу данных по профилям метилирования CpG создают на основании данных по метилированию CpG образца биопсии. В некоторых случаях базу данных по профилям метилирования CpG создают на основании данных по метилированию CpG образца ткани. В некоторых случаях базу данных по профилям метилирования CpG создают на основании данных по метилированию CpG от бесклеточного биологического образца. В некоторых случаях базу данных по профилям метилирования CpG создают на основании данных по метилированию CpG от образца циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA).

Биомаркеры.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемые в настоящем документе биомаркеры (или маркеры) дифференциально метилированы в злокачественной опухоли в сравнении с нормальной тканью. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биомаркер указывает на или представляет собой сигнатуру метилирования, такую как, например, сайт метилирования CpG, статус метилирования, индекс метилирования или профиль метилирования. В некоторых случаях в панели биомаркеров представлена коллекция сигнатур метилирования для создания, к примеру, профиля метилирования, метилирования одного или нескольких генов и т.п. В некоторых случаях биомаркеры используют отдельно или совместно в качестве диагностического инструмента, или в комбинации, или преобразованными в виде панели биомаркеров. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биомаркеры оценивают в одном или нескольких генах, в некоторых случаях дополнительно сравнивают с профилем метилирования одного или нескольких генов, таким как эталонные профили метилирования, что в результате дает характеристику статуса злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение относится к способам, системам, платформе и машиночитаемому носителю с постоянной записью для определения типа злокачественной опухоли на основе профиля метилирования или сигнатуры метилирования одного или нескольких биомаркеров. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один или несколько биомаркеров используют для детекции злокачественной опухоли на ранних стадиях. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, один или несколько биомаркеров применяют для неинвазивной детекции злокачественной опухоли. В соответствии с еще одними вариантами осуществления, один или несколько биомаркеров применяют для отличия различных стадий злокачественной опухоли. В соответствии с другими вариантами осуществления, один или несколько биомаркеров применяют для определения прогноза злокачественной опухоли, прогнозирования ответа на лечение и/или отслеживания ответа на лечение.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящее изобретение также относится к способам, системам, платформе и машиночитаемому носителю с постоянной записью для создания базы данных по профилям метилирования CpG. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для создания базы данных по профилям метилирования CpG используют один или несколько биомаркеров.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемый в настоящем документе биомаркер включает такие биомаркеры, которые представлены в табл. 15. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемый в настоящем документе биомаркер включает биомаркер, раскрытый в табл. 15, 16, 17 и/или 18. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описываемых в настоящем документе способе, системе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение одного или нескольких биомаркеров из табл. 15-17 и/или 18 для определения типа злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описываемых в настоящем документе способе, системе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение одного или нескольких биомаркеров из табл. 15-17 и/или 18 для детекции злокачественной опухоли на ранних стадиях. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, в описываемых в настоящем документе способе, системе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение одного или нескольких биомаркеров из табл. 15-17 и/или 18 для неинвазивной детекции злокачественной опухоли. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, в описываемых в настоящем документе способе, системе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение одного или нескольких биомаркеров из табл. 15-17 и/или 18 для отличия различных стадий злокачественной опухоли. В соответствии с другими вариантами осуществления, в описанных в настоящем документе способе, системе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение одного или нескольких биомаркеров из табл. 15-17

и/или 18 для определения прогноза злокачественной опухоли, прогнозирования ответа на лечение и/или отслеживания ответа на лечение. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает острый лимфобластный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль головного мозга, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, глиому, глиобластому, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, неоплазию лимфоидной ткани, меланому, миелоидную неоплазию, овариальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, плоскоклеточную карциному, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемый в настоящем документе биомаркер включает:

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642,

cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 или cg26017930.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описываемых в настоящем документе способе, системе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение одного или нескольких биомаркеров:

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978,

cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930

для определения типа злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описываемых в настоящем документе способе, системе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение одного или нескольких биомаркеров:

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896,

cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930

Для детекции злокачественной опухоли на ранних стадиях, неинвазивной детекции злокачественной опухоли, отличия различных стадий злокачественной опухоли, определения прогноза злокачественной опухоли, прогнозирования ответа на лечение и/или отслеживания ответа на лечение. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описываемых в настоящем документе способе, системе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение одного или нескольких биомаркеров:

cg25922751, cg25432518, cg23612220, cg23130731, cg13911392, cg11334870, cg11252953, cg10542975, cg08098128, cg02874908, cg26769927, cg26769700, cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg17126555, cg14247287, cg07420137, cg05098343, cg01903374, cg00907272, cg27125093, cg26112797, cg24166457, cg19300307, cg17122157, cg13555415, cg11436362, cg10673833, cg09866569, cg08075204, cg05614346, cg02053964, cg27377213, cg24480810, cg24301930, cg22513455, cg19693177, cg19675731, cg19252956, cg18856478, cg16509569, cg15797834, cg15698795, cg15341833, cg14556909, cg14083015, cg14058476, cg12192582, cg10590292, cg06787669, cg06439655, cg02522196, cg02233149, cg00558804, cg26680502, cg23013029, cg22552736, cg21376733, cg20847580, cg19704755, cg18842353, cg16622899, cg14999168, cg13925432, cg12967050, cg11105292, cg09419005, cg09153080, cg07380416, cg06825448, cg05596756, cg03891050, cg01681367, cg01456691, cg00015530, cg27410601, cg27366280, cg26683005, cg25666403, cg24706505, cg24107852, cg23824762, cg23021796, cg21122474, cg20336172, cg18610205, cg18456621, cg17518965, cg16748008, cg16191087, cg16061668, cg14642045, cg13924996, cg12353452, cg09335715, cg08858130, cg08480068, cg08052292, cg07428959, cg06153925, cg04147906, cg03431741, cg00282244 и cg00025044

(табл. 20) для определения типа злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описываемых в настоящем документе способе, системе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение одного или нескольких биомаркеров:

cg25922751, cg25432518, cg23612220, cg23130731, cg13911392, cg11334870, cg11252953, cg10542975, cg08098128, cg02874908, cg26769927, cg26769700, cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg17126555, cg14247287, cg07420137, cg05098343, cg01903374, cg00907272, cg27125093, cg26112797, cg24166457, cg19300307, cg17122157, cg13555415, cg11436362, cg10673833, cg09866569, cg08075204, cg05614346, cg02053964, cg27377213, cg24480810, cg24301930, cg22513455, cg19693177, cg19675731, cg19252956, cg18856478, cg16509569, cg15797834, cg15698795, cg15341833, cg14556909, cg14083015, cg14058476, cg12192582, cg10590292, cg06787669, cg06439655, cg02522196, cg02233149, cg00558804, cg26680502, cg23013029, cg22552736, cg21376733, cg20847580, cg19704755, cg18842353, cg16622899, cg14999168, cg13925432, cg12967050, cg11105292, cg09419005, cg09153080, cg07380416, cg06825448, cg05596756, cg03891050, cg01681367, cg01456691, cg00015530, cg27410601, cg27366280, cg26683005, cg25666403, cg24706505, cg24107852, cg23824762, cg23021796, cg21122474, cg20336172, cg18610205, cg18456621, cg17518965, cg16748008, cg16191087, cg16061668, cg14642045, cg13924996, cg12353452, cg09335715, cg08858130, cg08480068, cg08052292, cg07428959, cg06153925, cg04147906, cg03431741, cg00282244 и cg00025044

(табл. 20) для детекции злокачественной опухоли на ранних стадиях, неинвазивной детекции злокачественной опухоли, отличия различных стадий злокачественной опухоли, определения прогноза злокачественной опухоли, прогнозирования ответа на лечение и/или отслеживания ответа на лечение. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает острый лимфобластный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль головного мозга, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, глиому, глиобластому, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, неоплазию лимфоидной ткани, меланому, миелоидную неоплазию, овариальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, плоскоклеточную карциному, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, злокачественную

опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемый в настоящем документе биомаркер включает cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описываемых в настоящем документе способе, системе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение одного или нескольких биомаркеров: cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555 для определения типа злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описываемых в настоящем документе способе, системе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение одного или нескольких биомаркеров: cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555 для детекции злокачественной опухоли на ранних стадиях, неинвазивной детекции злокачественной опухоли, отличия различных стадий злокачественной опухоли, определения прогноза злокачественной опухоли, прогнозирования ответа на лечение и/или отслеживания ответа на лечение. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает острый лимфобластный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль головного мозга, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, глиому, глиобластому, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, неоплазию лимфоидной ткани, меланому, миелоидную неоплазию, овариальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, плоскоклеточную карциному, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит один или несколько описанных в настоящем документе биомаркеров. В некоторых случаях панель содержит один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 15 или 16. В некоторых случаях панель содержит один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 17 или 18. В некоторых случаях в табл. 15-18 представлены панели маркеров образцов злокачественной опухоли или нормальных образцов. В некоторых случаях в табл. 15 и 16 представлены панели маркеров образцов злокачественной опухоли или нормальных образцов. В некоторых случаях в табл. 17 и 18 представлены панели маркеров образцов злокачественной опухоли или нормальных образцов.

В некоторых случаях панель содержит один или несколько биомаркеров:

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

В некоторых случаях панель содержит один или несколько биомаркеров:

cg25922751, cg25432518, cg23612220, cg23130731, cg13911392, cg11334870, cg11252953, cg10542975, cg08098128, cg02874908, cg26769927, cg26769700, cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg17126555, cg14247287, cg07420137, cg05098343, cg01903374, cg00907272, cg27125093, cg26112797, cg24166457, cg19300307, cg17122157, cg13555415, cg11436362, cg10673833, cg09866569, cg08075204, cg05614346, cg02053964, cg27377213, cg24480810, cg24301930, cg22513455, cg19693177, cg19675731, cg19252956, cg18856478, cg16509569, cg15797834, cg15698795, cg15341833, cg14556909, cg14083015, cg14058476, cg12192582, cg10590292, cg06787669, cg06439655, cg02522196, cg02233149, cg00558804, cg26680502, cg23013029, cg22552736, cg21376733, cg20847580, cg19704755, cg18842353, cg16622899, cg14999168, cg13925432, cg12967050, cg11105292, cg09419005, cg09153080, cg07380416, cg06825448, cg05596756, cg03891050, cg01681367, cg01456691, cg00015530, cg27410601, cg27366280, cg26683005, cg25666403, cg24706505, cg24107852, cg23824762, cg23021796, cg21122474, cg20336172, cg18610205, cg18456621, cg17518965, cg16748008, cg16191087, cg16061668, cg14642045, cg13924996, cg12353452, cg09335715, cg08858130, cg08480068, cg08052292, cg07428959, cg06153925, cg04147906, cg03431741, cg00282244 и cg00025044 (табл. 20).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит один или несколько биомаркеров cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит два или более биомаркеров cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит три или более биомаркеров cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит четыре или более биомаркеров cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит биомаркеры cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель состоит из одного или нескольких биомаркеров cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель состоит из двух или более биомаркеров cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель состоит из трех или более биомаркеров cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель состоит из четырех или более биомаркеров cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель состоит из биомаркеров cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит биомаркер cg25574765. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит биомаркер cg25490145. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит биомаркер cg18384097. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит биомаркер cg17126555. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит биомаркер cg25922751. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит один или несколько биомаркеров cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555 и необязательно один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 15-18, и/или биомаркеров cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457,

cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит один или несколько биомаркеров из табл. 20 и необязательно один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 15-18, и/или биомаркеров

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров. В некоторых случаях панель содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, причем биомаркеры выбраны из табл. 15-17 и/или 18. В некоторых случаях панель содержит приблизительно 5 или более биомаркеров, включая 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37,

38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров или маркеров, выбранных из любой из табл. 15-17 и/или 18.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, причем биомаркеры выбраны из табл. 15-16. В некоторых случаях панель содержит приблизительно 5 или более биомаркеров, включая 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров или маркеров, выбранных из любой из табл. 15-16.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления панель содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, причем биомаркеры выбраны из табл. 17-18. В некоторых случаях панель содержит приблизительно 5 или более биомаркеров, включая 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров или маркеров, выбранных из любой из табл. 17-18.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описанном в описанных в настоящем документе способе, системе, платформе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение панели, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18, для определения типа злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описанных в настоящем документе способе, системе, платформе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение панели, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, выбранных из табл.15, 16, 17 и/или 18, для детекции злокачественной опухоли на ранней стадии. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, в описанных в настоящем документе способе, системе, платформе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение панели, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, выбранных из табл. 15, 16, 17, и/или 18, для неинвазивной детекции злокачественной опухоли. В соответствии с еще дополнительными вариантами осуществления, в описанных в настоящем документе способе, системе, платформе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение панели, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18, для отличия различных стадий злокачественной опухоли. В соответствии с другими вариантами осуществления, в описанных в настоящем документе способе, системе, платформе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение панели, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18, для определения прогноза злокачественной опухоли, прогнозирования ответа на лечение и/или отслеживания ответа на лечение.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описанных в настоящем документе способе, системе, платформе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение панели, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, выбранных из табл. 17 и/или 18, для определения типа злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описанных в настоящем документе способе, системе, платформе или машиночитаемом носителе с постоян-

ной записью предусмотрено применение панели, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, выбранных из табл. 17 и/или 18, для детекции злокачественной опухоли на ранней стадии. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, в описанных в настоящем документе способе, системе, платформе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение панели, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, выбранных из табл. 17 и/или 18, для неинвазивной детекции злокачественной опухоли. В соответствии с еще дополнительными вариантами осуществления, в описанных в настоящем документе способе, системе, платформе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение панели, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, выбранных из табл. 17 и/или 18, для отличия различных стадий злокачественной опухоли. В соответствии с другими вариантами осуществления, в описанных в настоящем документе способе, системе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение панели, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, выбранных из табл. 17 и/или 18, для определения прогноза злокачественной опухоли, прогнозирования ответа на лечение и/или отслеживания ответа на лечение.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описанных в настоящем документе способе, системе, платформе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение панели, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250 или более биомаркеров

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930,

для определения типа злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описанных в настоящем документе способе, системе, платформе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение панели, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250 или более биомаркеров

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930,

для детекции злокачественной опухоли на ранней стадии, для неинвазивной детекции злокачественной опухоли, для отличия различных стадий злокачественной опухоли, для определения прогноза злокачественной опухоли, прогнозирования ответа на лечение и/или отслеживания ответа на лечение. В некоторых случаях в описанных в настоящем документе способе, системе, платформе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение панели, которая содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 или более биомаркеров

cg25922751,

cg25432518, cg23612220, cg23130731, cg13911392, cg11334870, cg11252953, cg10542975,

cg08098128, cg02874908, cg26769927, cg26769700, cg25574765, cg25490145, cg18384097,

cg17126555, cg14247287, cg07420137, cg05098343, cg01903374, cg00907272, cg27125093,

cg26112797, cg24166457, cg19300307, cg17122157, cg13555415, cg11436362, cg10673833, cg09866569, cg08075204, cg05614346, cg02053964, cg27377213, cg24480810, cg24301930,

cg22513455, cg19693177, cg19675731, cg19252956, cg18856478, cg16509569, cg15797834,

cg15698795, cg15341833, cg14556909, cg14083015, cg14058476, cg12192582, cg10590292,

cg06787669, cg06439655, cg02522196, cg02233149, cg00558804, cg26680502, cg23013029,

cg22552736, cg21376733, cg20847580, cg19704755, cg18842353, cg16622899, cg14999168,

cg13925432, cg12967050, cg11105292, cg09419005, cg09153080, cg07380416, cg06825448,

cg05596756, cg03891050, cg01681367, cg01456691, cg00015530, cg27410601, cg27366280,

cg26683005, cg25666403, cg24706505, cg24107852, cg23824762, cg23021796, cg21122474,

cg20336172, cg18610205, cg18456621, cg17518965, cg16748008, cg16191087, cg16061668,

cg14642045, cg13924996, cg12353452, cg09335715, cg08858130, cg08480068, cg08052292,

cg07428959, cg06153925, cg04147906, cg03431741, cg00282244 и cg00025044

(табл. 20).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описанных в настоящем документе способе, системе, платформе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение панели, которая содержит 1, 2, 3, 4 или более биомаркеров cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555, для определения типа злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в описанных в настоящем документе способе, системе, платформе или машиночитаемом носителе с постоянной записью предусмотрено применение панели, которая содержит 1, 2, 3, 4 или более биомаркеров cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555, для детекции злокачественной опухоли на ранней стадии, для неинвазивной детекции злокачественной опухоли, для отличия различных стадий злокачественной опухоли, для определения прогноза злокачественной опухоли, прогнозирования ответа на лечение и/или отслеживания ответа на лечение.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления база данных по профилям метилирования CpG содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления база данных по профилям метилирования CpG содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, выбранных из табл. 17-18. В некоторых случаях база данных по профилям метилирования CpG содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 или более биомаркеров, выбранных из

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

В некоторых случаях база данных по профилям метилирования CpG содержит 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 или более биомаркеров, выбранных из

cg25922751,
cg25432518, cg23612220, cg23130731, cg13911392, cg11334870, cg11252953, cg10542975,
cg08098128, cg02874908, cg26769927, cg26769700, cg25574765, cg25490145, cg18384097,
cg17126555, cg14247287, cg07420137, cg05098343, cg01903374, cg00907272, cg27125093,
cg26112797, cg24166457, cg19300307, cg17122157, cg13555415, cg11436362, cg10673833,
cg09866569, cg08075204, cg05614346, cg02053964, cg27377213, cg24480810, cg24301930,
cg22513455, cg19693177, cg19675731, cg19252956, cg18856478, cg16509569, cg15797834,
cg15698795, cg15341833, cg14556909, cg14083015, cg14058476, cg12192582, cg10590292,
cg06787669, cg06439655, cg02522196, cg02233149, cg00558804, cg26680502, cg23013029,
cg22552736, cg21376733, cg20847580, cg19704755, cg18842353, cg16622899, cg14999168,
cg13925432, cg12967050, cg11105292, cg09419005, cg09153080, cg07380416, cg06825448,
cg05596756, cg03891050, cg01681367, cg01456691, cg00015530, cg27410601, cg27366280,
cg26683005, cg25666403, cg24706505, cg24107852, cg23824762, cg23021796, cg21122474,
cg20336172, cg18610205, cg18456621, cg17518965, cg16748008, cg16191087, cg16061668,
cg14642045, cg13924996, cg12353452, cg09335715, cg08858130, cg08480068, cg08052292,
cg07428959, cg06153925, cg04147906, cg03431741, cg00282244 и cg00025044

(табл. 20). В некоторых случаях база данных по профилям метилирования CpG содержит 1, 2, 3, 4 или более биомаркеров, выбранных из cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555.

Профиль метилирования.

Описываемый в настоящем документе профиль метилирования относится к набору данных, представляющему состояния или уровни метилирования одного или нескольких биомаркеров (или локусов) в молекуле ДНК. В некоторых случаях описываемый в настоящем документе профиль метилирования относится к набору данных, представляющему состояния или уровни метилирования одного или нескольких биомаркеров из табл. 15-17 и/или 18. В некоторых случаях описываемый в настоящем документе профиль метилирования относится к набору данных, представляющему состояния или уровни метилирования одного или нескольких биомаркеров

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596,
cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213,
cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157,
cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880,
cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145,
cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901,
cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579,
cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244,
cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979,
cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284,
cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696,
cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205,
cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490,
cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998,
cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476,
cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751,
cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569,
cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975,
cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362,
cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130,
cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070,
cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232,
cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415,
cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530,

cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

В некоторых случаях описываемый в настоящем документе профиль метилирования относится к набору данных, представляющему состояния или уровни метилирования одного или нескольких биомаркеров

cg25922751, cg25432518, cg23612220, cg23130731, cg13911392, cg11334870, cg11252953, cg10542975, cg08098128, cg02874908, cg26769927, cg26769700, cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg17126555, cg14247287, cg07420137, cg05098343, cg01903374, cg00907272, cg27125093, cg26112797, cg24166457, cg19300307, cg17122157, cg13555415, cg11436362, cg10673833, cg09866569, cg08075204, cg05614346, cg02053964, cg27377213, cg24480810, cg24301930, cg22513455, cg19693177, cg19675731, cg19252956, cg18856478, cg16509569, cg15797834, cg15698795, cg15341833, cg14556909, cg14083015, cg14058476, cg12192582, cg10590292, cg06787669, cg06439655, cg02522196, cg02233149, cg00558804, cg26680502, cg23013029, cg22552736, cg21376733, cg20847580, cg19704755, cg18842353, cg16622899, cg14999168, cg13925432, cg12967050, cg11105292, cg09419005, cg09153080, cg07380416, cg06825448, cg05596756, cg03891050, cg01681367, cg01456691, cg00015530, cg27410601, cg27366280, cg26683005, cg25666403, cg24706505, cg24107852, cg23824762, cg23021796, cg21122474, cg20336172, cg18610205, cg18456621, cg17518965, cg16748008, cg16191087, cg16061668, cg14642045, cg13924996, cg12353452, cg09335715, cg08858130, cg08480068, cg08052292, cg07428959, cg06153925,cg04147906, cg03431741, cg00282244 и cg00025044

(табл. 20). В некоторых случаях описываемый в настоящем документе профиль метилирования относится к набору данных, представляющему состояния или уровни метилирования одного или нескольких биомаркеров cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555. В некоторых случаях данные по метилированию ДНК содержат без ограничения индекс метилирования сайта CpG, плотность метилирования сайтов CpG в участке, распределение сайтов CpG в смежном участке, паттерн или уровень метилирования для одного или нескольких отдельных сайтов CpG в участке, который содержит более одного сайта CpG, отсутствие метилирования CpG и/или метилирование отличного от CpG сайта. В некоторых случаях профиль метилирования содержит набор индексов метилирования сайта CpG, набор показателей плотности метилирования сайтов CpG в участке, набор показателей распределения сайтов CpG в смежном участке, набора показателей паттерна или уровня метилирования одного или нескольких отдельных сайтов CpG в участке, который содержит более одного сайта CpG, набор показателей отсутствия метилирования CpG и/или метилирования отличного от CpG сайта или их комбинацию. В некоторых случаях профиль метилирования в настоящем документе также называют отпечатком метилирования или сигнатурой метилирования. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18. В некоторых случаях профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18, приме-

няют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для определения типа злокачественной опухоли. В некоторых случаях профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18, применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для детекции злокачественной опухоли на ранней стадии. В некоторых случаях профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18, применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для детекции наличия злокачественной опухоли. В некоторых случаях профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18, применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для неинвазивной детекции злокачественной опухоли. В некоторых случаях профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18, применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для отличия различных стадий злокачественной опухоли. В некоторых случаях профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18, применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для определения прогноза злокачественной опухоли, для прогнозирования ответа на лечение и/или для отслеживания ответа на лечение.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18, получают из образца ткани. В некоторых случаях сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18, получают из образца бесклеточной ДНК (cfDNA). В некоторых случаях сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18, получают из образца циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 15, применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для определения типа злокачественной опухоли. В некоторых случаях профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 16, применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для определения типа злокачественной опухоли. В некоторых случаях профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 17, применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для определения типа злокачественной опухоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 18, применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для определения типа злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18, применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для детекции наличия злокачественной опухоли в биологическом образце. В некоторых случаях за ним следует по меньшей мере второй профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18, который применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для определения типа злокачественной опухоли и необязательно для отличия различных стадий злокачественной опухоли, для определения прогноза злокачественной опухоли, прогнозирования ответа на лечение и/или отслеживания ответа на лечение.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930,

применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для детекции наличия злокачественной опухоли в биологическом образце. В некоторых случаях за ним следует по меньшей мере второй профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из

cg20468939,
cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474,
cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888,
cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505,
cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965,
cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988,
cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182,
cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797,
cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918,
cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721,
cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068,
cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896,
cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681,
cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754,
cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765,
cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353,
cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921,
cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472,
cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408,
cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930,
cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307,
cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884,
cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112,
cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432,
cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700,
cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584,
cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903,
cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582,
cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150,
cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899,
cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580,
cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051,
cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691,
cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922,
cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387,
cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448,
cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149,
cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688,
cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713,
cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490,
cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930,

который применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для определения типа злокачественной опухоли и необязательно для отличия различных стадий злокачественной опухоли, для определения прогноза злокачественной опухоли, прогнозирования ответа на лечение и/или отслеживания ответа на лечение. В некоторых случаях первый профиль метилирования и/или второй профиль метилирования содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из

cg25922751, cg25432518, cg23612220, cg23130731, cg13911392, cg11334870, cg11252953, cg10542975, cg08098128, cg02874908, cg26769927, cg26769700, cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg17126555, cg14247287, cg07420137, cg05098343, cg01903374, cg00907272, cg27125093, cg26112797, cg24166457, cg19300307, cg17122157, cg13555415, cg11436362, cg10673833, cg09866569, cg08075204, cg05614346, cg02053964, cg27377213, cg24480810, cg24301930, cg22513455, cg19693177, cg19675731, cg19252956, cg18856478, cg16509569, cg15797834, cg15698795, cg15341833, cg14556909, cg14083015, cg14058476, cg12192582, cg10590292, cg06787669, cg06439655, cg02522196, cg02233149, cg00558804, cg26680502, cg23013029, cg22552736, cg21376733, cg20847580, cg19704755, cg18842353, cg16622899, cg14999168, cg13925432, cg12967050, cg11105292, cg09419005, cg09153080, cg07380416, cg06825448, cg05596756, cg03891050, cg01681367, cg01456691, cg00015530, cg27410601, cg27366280, cg26683005, cg25666403, cg24706505, cg24107852, cg23824762, cg23021796, cg21122474, cg20336172, cg18610205, cg18456621, cg17518965, cg16748008, cg16191087, cg16061668, cg14642045, cg13924996, cg12353452, cg09335715, cg08858130, cg08480068, cg08052292, cg07428959, cg06153925, cg04147906, cg03431741, cg00282244 и cg00025044

(табл. 20).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 20, применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для детекции наличия злокачественной опухоли в биологическом образце. В некоторых случаях за ним следует по меньшей мере второй профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 20, который применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для определения типа злокачественной опухоли и необязательно для отличия различных стадий злокачественной опухоли, для определения прогноза злокачественной опухоли, прогнозирования ответа на лечение и/или отслеживания ответа на лечение.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из табл. 20, применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для детекции наличия злокачественной опухоли в биологическом образце. В некоторых случаях за ним следует по меньшей мере второй профиль метилирования, который содержит сведения о состояниях или уровнях метилирования панели биомаркеров, выбранных из

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930,

который применяют с помощью способа, системы, платформы или машиночитаемого носителя с постоянной записью для определения типа злокачественной опухоли и необязательно для отличия различных стадий злокачественной опухоли, для определения прогноза злокачественной опухоли, прогнозирования ответа на лечение и/или отслеживания ответа на лечение.

В некоторых случаях профиль метилирования, который охватывает более 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95% или более генома, рассматривают в качестве метилома. В некоторых случаях метилом получают на основании панели биомаркеров, выбранных из табл. 15-17 и/или 18. В некоторых случаях способ, система, платформа или машиночитаемый носитель с постоянной записью предусматривает применение описанного в настоящем документе метилома для определения типа злокачественной опухоли. В некоторых случаях способ, система или машиночитаемый носитель с постоянной записью предусматривает приме-

нение описанного в настоящем документе метилома для детекции злокачественной опухоли на ранней стадии. В некоторых случаях способ, система, платформа или машиночитаемый носитель с постоянной записью предусматривает применение описанного в настоящем документе метилома для неинвазивной детекции злокачественной опухоли. В некоторых случаях способ, система или машиночитаемый носитель с постоянной записью предусматривает применение описанного в настоящем документе метилома для отличия различных стадий злокачественной опухоли. В еще одних дополнительных случаях способ, система, платформа или машиночитаемый носитель с постоянной записью предусматривает применение описанного в настоящем документе метилома для определения прогноза злокачественной опухоли, прогнозирования ответа на лечение и/или отслеживания ответа на лечение.

В некоторых случаях статус метилирования или уровень метилирования указывает на наличие, отсутствие и/или количественный показатель метилирования в конкретном нуклеотиде, или нуклеотидах, в части ДНК. В некоторых случаях статус метилирования конкретной последовательности ДНК (например, описанного в настоящем документе биомаркера или участка ДНК) указывает на состояние метилирования каждого основания в последовательности, или может указывать на состояние метилирования подгруппы пар оснований (например, цитозинов или состояния метилирования одной или нескольких конкретных последовательностей распознавания рестрикционным ферментом) в последовательности, или может давать информацию касательно плотности метилирования участка в последовательности без предоставления точной информации о том, где в последовательности происходит метилирование. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления статус/уровни метилирования применяют для дифференцировки между различными подтипами или опухолями в целом. В некоторых случаях конкретные паттерны метилирования ДНК позволяют отличать опухоли с низким и высоким метастатическим потенциалом, что позволяет адаптировать режим лечения.

В некоторых случаях статус метилирования в одном или нескольких сайтах метилирования CpG в последовательность ДНК включают неметилированный, полностью метилированный и/или полуметилированный сайт. В некоторых случаях коллекцию профилей метилирования применяют для создания панели метилирования, например, для представления профилей метилирования для группы индивидуумов или для типа или характеристики опухоли. В некоторых случаях гиперметилирование представляет собой среднее состояние метилирования, соответствующее повышенному наличию 5-mCyt в одном или множестве динуклеотидов CpG в последовательности ДНК тестового образца ДНК относительно количества 5-mCyt, обнаруживаемого в соответствующих динуклеотидах CpG в контрольном образце нормальной ДНК. В некоторых случаях гипометилирование представляет собой среднее состояние метилирования, соответствующее сниженному наличию 5-mCyt в одном или множестве динуклеотидов CpG в последовательности ДНК тестового образца ДНК относительно количества 5-mCyt, обнаруживаемого в соответствующих динуклеотидах CpG в контрольном образце нормальной ДНК.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления индекс метилирования для каждого геномного сайта (например, сайта CpG) относится к части считываний последовательности, свидетельствующих о метилировании в сайте, относительно общего количества считываний, охватывающих этот сайт. В некоторых случаях плотность метилирования в участке представляет собой количество свидетельствующих о метилировании считываний в сайтах в участке, деленное на общее число считываний, охватывающих сайты в этом участке. В некоторых случаях плотность метилирования CpG в участке представляет собой количество считываний, свидетельствующих о метилировании CpG, деленное на общее количество считываний, охватывающих сайты CpG в участке (например, конкретном сайте CpG, сайтах CpG в CpG-островке или большем участке). Например, плотность метилирования для каждого интервала в 100 тыс. оснований в геноме человека определяют из общего количества неконвертированных цитозинов (что соответствует метилированному цитозину) в сайтах CpG как долю всех сайтов CpG, охватываемых считываниями последовательностей, картированных на участке в 100 тыс. оснований. В некоторых случаях этот анализ также выполняют для других размеров интервалов, например, 50 тыс. оснований или 1 млн оснований и т.д. В некоторых случаях участок представляет собой весь геном или хромосому или часть хромосомы (например, хромосомное плечо). В некоторых случаях индекс метилирования сайта CpG совпадает с плотностью метилирования для участка, если участок включает только этот сайт CpG. В некоторых случаях доля метилированных цитозинов относится к количеству сайтов цитозина "C", для которых было показано, что они являются метилированными (например, неконвертированными после дезаминирующей обработки, такой как бисульфитная конверсия), относительно общего количества проанализированных остатков цитозина, т.е. в том числе цитозинов вне контекста CpG, в участке. В некоторых случаях индекс метилирования, плотность метилирования и доля метилированных цитозинов являются примерами уровней метилирования.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления определение профиля метилирования предусматривает определение статуса метилирования более чем по меньшей мере приблизительно 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 75, or 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 750, 1000, 2000, 2500, 3000, 4000, 5000, 7500, 10000, 20000, 25000, 30000, 40000, 50000, 75000, 100000, 200000, 300000, 400000, 500000, 600000 и 700000 CpG из образца ДНК. В соответствии с одним аспектом настоящего варианта осуществления, профиль метилирования получают на основании статуса метилирования от приблизительно 1 до прибли-

зительно 500000 сайтов CpG.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профиль метилирования получают из образца биопсии. В некоторых случаях профиль метилирования получают из образца ткани. В некоторых случаях профиль метилирования получают из бесклеточного биологического образца. В некоторых случаях профиль метилирования получают из образца циркулирующей опухолевой ДНК (ctDNA).

Контроль.

Различные описанные в настоящем документе методики предусматривают стадию, которая включает сравнение значения, уровня, признака, характеристики, свойства и т.д. с подходящим контролем, взаимозаменяемо называемым в настоящем документе соответствующим контролем, контрольным образцом или контролем. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контроль представляет собой значение, уровень, признак, характеристику, свойство и т.д., определенные в клетке, ткани, органе или образце, полученном от пациента. В некоторых случаях клетка, ткань, орган или образец являются нормальной клеткой, тканью, органом или образцом. В некоторых случаях клетка, ткань, орган или образец являются злокачественной клеткой, тканью, органом или образцом. Например, биомаркеры по настоящему изобретению анализируют в отношении уровня их метилирования в образце от непораженного индивидуума, или нормального контрольного индивидуума, или непораженного члена семьи субъекта. В соответствии с другим вариантом осуществления, контроль представляет собой значение, уровень, признак, характеристику, свойство и т.д., определенные до начала проведении терапии (например, лечения злокачественной опухоли) на пациенте или посреди терапевтического режима. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, контроль представляет собой предопределенное значение, уровень, признак, характеристик, свойство и т.д.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления контроль представляет собой профиль метилирования одного или нескольких биомаркеров по настоящему изобретению, который коррелирует с одним типом злокачественной опухоли, с которым сравнивают образец пациента. В некоторых случаях контроль представляет собой профиль метилирования одного или нескольких биомаркеров из табл. 15-18 и/или 20. В некоторых случаях контроль представляет собой профиль метилирования одного или нескольких биомаркеров

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583,

cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264,

cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915,

cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104,

cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005,

cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

В некоторых случаях контроль представляет собой профиль метилирования одного или нескольких биомаркеров cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555.

В некоторых случаях контроль представляет собой положительный контроль, например, профиль метилирования, полученный из образца злокачественной опухоли, или представляет собой отрицательный контроль, например, профиль метилирования, полученный из нормального образца. В некоторых случаях контроль также называют обучающим набором или обучающим набором данных.

Способы детекции.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления используют ряд способов для измерения, детектирования, определения, идентификации и характеристики статуса/уровня метилирования биомаркера (т.е. участка/фрагмента ДНК или участка/фрагмента геномной ДНК (например, содержащего CpG-островки участка/фрагмента)) в ходе развития заболевания или состояния (например, злокачественной опухоли) и, таким образом, диагностики начала, наличия или статуса заболевания или состояния.

В некоторых случаях профиль метилирования создан на основе биологического образца, взятого у индивидуума. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологический образец представляет собой образец биопсии. В некоторых случаях биологический образец представляет собой образец ткани. В других случаях биологический образец представляет собой бесклеточный биологический

образец. В других случаях биологический образец представляет собой образец циркулирующей опухолевой ДНК. В соответствии с одним вариантом осуществления, биологический образец представляет собой бесклеточный биологический образец, содержащий циркулирующую опухолевую ДНК.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биомаркер (также называемый в настоящем документе маркером) получают из образца ткани. В некоторых случаях ткань соответствует любой клетке(клеткам). Различные типы ткани соответствуют различным типам клеток (например, ткани печени, легкого, крови, соединительной ткани и т.п.), а также здоровым клеткам относительно опухолевых клеток, или опухолевым клеткам на разных стадиях неоплазии, или покинувшим место первичной локализации злокачественным опухолевым клеткам. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления образец ткани дополнительно охватывает клинический образец, а также включает клетки в культуре, клеточные супернатанты, органы и т.п. Образцы также содержат свежезамороженные и/или зафиксированные в формалине, залитые парафином тканевые блоки, такие как блоки, приготовленные из клинических или патологических образцов биопсии, подготовленные для патологического анализа или исследования с помощью иммуногистохимии.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биомаркер получают из жидкого образца. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления жидкий образец включает кровь и другие жидкие образцы биологического происхождения (включая без ограничения периферическую кровь, сыворотку, плазму, асцит, мочу, спинномозговую жидкость (CSF), мокроту, слюну, костный мозг, синовиальную жидкость, внутриглазную жидкость, амниотическую жидкость, серу, грудное молоко, бронхоальвеолярную лаважную жидкость, сперму, сок предстательной железы, Куперову жидкость или предэякулят, женский эякулят, пот, слезы, жидкость кисты, плевральную и перитонеальную жидкость, перикардиальную жидкость, асцит, лимфу, химус, хилус, желчь, интерстициальную жидкость, менструальные выделения, гной, кожное сало, рвоту, вагинальные выделения/промывку, синовиальную жидкость, секрецию слизистой оболочки, воду из стула, сок поджелудочной железы, лаважные жидкости из полостей синуса, бронхолегочные аспираты, жидкость сегментационной полости или пуповинную кровь. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биологическая жидкость представляет собой кровь, производное крови или фракцию крови, например, сыворотку или плазму. В соответствии с конкретным вариантом осуществления, образец включает образец крови. В соответствии с другим вариантом осуществления, применяют образец сыворотки. В соответствии с другим вариантом осуществления, образец включает мочу. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления жидкий образец также охватывает образец, который каким-либо образом был обработан после его получения, например, путем центрифугирования, фильтрации, осаждения, диализа, хроматографии, обработки реагентами, был промыт или обогащен в отношении определенных клеточных популяций.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления биомаркер является метилированным или неметилированным в нормальном образце (например, нормальной или контрольной ткани без заболевания или нормальной или контрольной жидкости организма, стуле, крови, сыворотке, амниотической жидкости), что наиболее важно, в здоровом стуле, крови, сыворотке, амниотической жидкости или другой жидкости организма. В соответствии с другими вариантами осуществления, биомаркер является гипометилированным или гиперметилированным в образце от пациента, у которого есть злокачественная опухоль или присутствует риск ее развития; например, с уменьшенной или увеличенной (соответственно) частотой метилирования по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 75%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 85%, по меньшей мере приблизительно на 90%, по меньшей мере приблизительно на 95% или приблизительно на 100% по сравнению с нормальным образцом. В соответствии с одним вариантом осуществления, образец также является гипометилированным или гиперметилированным по сравнению с ранее полученными результатами анализа образца от того же пациента, у которого есть злокачественная опухоль или присутствует риск ее развития, в частности для сравнения прогрессирования заболевания.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления метилом содержит набор биомаркеров, такой как описанный выше биомаркер. В некоторых случаях метилом, который соответствует метилому опухоли организма (например, человека), классифицируют как опухолевый метилом. В некоторых случаях опухолевый метилом определяют с применением опухолевой ткани или бесклеточной (или безбелковой) опухолевой ДНК в биологическом образце. В число других примеров представляющих интерес метиломов входят метиломы органов, которые способствуют попаданию ДНК в жидкость организма (например, метиломы ткани, например, головного мозга, молочной железы, легкого, предстательной железы и почек, плазмы и т.д.).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления метилом плазмы представляет собой метилом, определенный из плазмы или сыворотки животного (например, человека). В некоторых случаях метилом плазмы является примером бесклеточного или безбелкового метилома, поскольку плазма и сыворотка включают бесклеточную ДНК. Метилом плазмы также является примером смешанного метилома, поскольку он является смесью из опухолевого и других представляющих интерес метиломов. В некоторых случаях метилом мочи определяют из образца мочи субъекта. В некоторых случаях клеточный

метилом соответствует метилому, определенному из клеток (например, клеток ткани из органа, такого как головной мозг, легкое, молочная железа и т.п.) пациента. Метилом гемоцитов называется метиломом гемоцитов (или метиломом крови).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ДНК (например, геномную ДНК, такую как экстрагированная геномная ДНК или обработанная геномная ДНК) выделяют любыми стандартами в настоящей области техники способами, включая применение коммерчески доступных наборов. Вкратце, если представляющая интерес ДНК инкапсулирована клеточной мембраной, биологический образец должен быть разрушен и лизирован ферментативными, химическими или механическими способами. В некоторых случаях раствор ДНК затем очищают от белков и других примесей, например, путем расщепления протеиназой К. Затем извлекают ДНК из раствора. В таких случаях это осуществляют с помощью различных способов, включая высаливание, органическую экстракцию или связывание ДНК с твердофазной подложкой. В некоторых случаях на выбор способа влияют несколько факторов, включая время, расход и необходимое количество ДНК.

Если образец ДНК не заключен в мембрану (например, циркулирующая ДНК из бесклеточного образца, такого как кровь или моча), необязательно используют стандартные в настоящей области техники способы выделения и/или очистки ДНК (см., например, Bettegowda et al. Detection of Circulating Tumor DNA in Early- and Late-Stage Human Malignancies. Sci. Transl. Med, 6(224): ra24. 2014). Такие способы предусматривают применение разрушающего белок реагента, например, хаотропной соли, например, гидрохлорида гуанидина или мочевины; или детергента, например, додецилсульфата натрия (SDS), бромистого цианогена. Альтернативные способы предусматривают без ограничения осаждение этанолом или осаждение пропанолом, вакуумное концентрирование, в частности, с помощью центрифуги. В некоторых случаях специалист в настоящей области техники также применяет устройства, такие как фильтрующие устройства, например, ультрафильтрацию, кремнеземные поверхности или мембраны, магнитные частицы, полистироловые частицы, полистироловые поверхности, положительно заряженные поверхности и положительно заряженные мембраны, заряженные мембраны, заряженные поверхности, заряженные переключаемые мембраны, заряженные переключаемые поверхности.

В некоторых случаях после экстрагирования нуклеиновых кислот осуществляют анализ метилирования любыми известными в настоящей области способами. Из уровня техники известен ряд процедур для анализа метилирования, и их можно применять для осуществления на практике настоящего изобретения. Эти анализы позволяют проводить определение состояния метилирования одного или множества сайтов CpG в образце ткани. Кроме того, эти способы можно применять для абсолютной или относительной количественной оценки метилированных нуклеиновых кислот. Такие анализы метилирования включают, помимо прочих методов, две основные стадии. Первой стадией является специфическая к участкам метилирования реакция или разделение, например, (i) обработка бисульфитом, (ii) специфическое к участкам метилирования связывание или (iii) специфические к участкам метилирования рестрикционные ферменты. Вторая основная стадия предусматривает (i) амплификацию и детекцию или (ii) прямую детекцию рядом способов, такими как (a) ПЦР (специфичная к последовательности амплификация), такая как Taqman(R), (b) секвенирование ДНК не обработанной и обработанной бисульфитом ДНК, (c) секвенирование лигированием модифицированных красителем зондов (в том числе циклическое лигирование и отщепление), (d) пиросеквенирование, (e) одномолекулярное секвенирование, (f) масс-спектроскопия или (g) саузерн-блоттинг.

Кроме того, можно применять расщепление рестрикционными ферментами ПЦР-продуктов, амплифицированных с подвергнутой бисульфитной конверсии ДНК, например, способом, описанным в работе Sadri и Hornsby (1996, Nucl. Acids Res. 24:5058-5059), или COBRA (комбинированным бисульфитным рестрикционным анализом) (Xiong and Laird, 1997, Nucleic Acids Res. 25:2532- 2534). Анализ COBRA представляет собой количественный анализ метилирования, пригодный для определения уровней метилирования ДНК в конкретных генных локусах в небольших количествах геномной ДНК. Вкратце, расщепление рестрикционными ферментами применяют для выявления зависимых от метилирования различий в ПЦР-продуктах обработанной бисульфитом натрия ДНК. Зависимые от метилирование различия последовательностей сначала вводят в геномную ДНК путем стандартной обработки бисульфитом в соответствии с процедурой, описанной в работе Frommer и соавт. (Frommer et al., 1992, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 89, 1827-1831). Затем проводят ПЦР-амплификацию подвергнутой бисульфитной конверсии ДНК с применением праймеров, специфических к представляющим интерес сайтам CpG, с последующим расщеплением рестрикционным эндонуклеазам, гель-электрофорезом и детектированием с применением специфических меченых зондов гибридизации. Уровни метилирования в исходном образце ДНК представлены относительными количествами расщепленного и нерасщепленного ПЦР-продукта в линейно-количественной зависимости по широкому спектру уровней метилирования ДНК. Кроме того, эту методику можно надежно применять в отношении ДНК, полученной из микрообразцов, иссеченных из запечатанных в парафин образцов ткани. Типичные реагенты (например, которые можно найти в типичном наборе на основе COBRA) для анализа COBRA могут включать без ограничения: ПЦР-праймеры для конкретного гена (или измененной в результате метилирования последовательности ДНК или CpG-островка); рестрикционный фермент и соответствующий буфер; олигонуклеотиды гибридизации с гена-

ми; олигонуклеотиды контрольной гибридизации; набор для мечения киназами для олигонуклеотидного зонда; и радиоактивные нуклеотиды. Кроме того, реагенты для бисульфитной конверсии могут включать: буфер для денатурации ДНК; буфер для сульфонирования; реагенты или наборы для выделения ДНК (например, осаждением, ультрафильтрацией, на аффинной колонке); буфер для десульфонирования; и компоненты для выделения ДНК.

В соответствии с одним вариантом осуществления, профиль метилирования выбранных сайтов CpG определяют с помощью специфичной к участкам метилирования ПЦР (MSP). MSP позволяет производить оценку статуса метилирования практически любой группы сайтов CpG в CpG-островке, независимо от применения чувствительных к метилированию рестрикционных ферментов (Herman et al., 1996, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 93, 9821-9826; патенты США № 5786146, № 6017704, № 6200756, № 6265171 (Herman и Baylin); патентная публикация США № 2010/0144836 (Van Engeland и соавт.), содержание которых, таким образом, включено посредством ссылки в их полном объеме). Вкратце, ДНК модифицируют дезаминирующим средством, таким как бисульфит натрия, для конверсии неметилированных, но не метилированных цитозинов, в урацил, а затем амплифицируют с помощью праймеров, специфичных к метилированной, но не к неметилированной ДНК. Типичные реагенты (например, которые можно найти в типичном наборе на основе MSP) для анализа MSP могут включать без ограничения метилированные и неметилированные ПЦР-праймеры для конкретного гена (или измененной в результате метилирования последовательности ДНК или CpG-островка), оптимизированные для ПЦР буферы и дезоксинуклеотиды и специфические зонды. Тест ColoSure™ представляет собой коммерчески доступный тест на злокачественную опухоль толстой кишки на основе технологии MSP и для измерения метилирования гена виментина (Itzkowitz et al., 2007, Clin Gastroenterol. Hepatol. 5(1), 111-117). Альтернативно можно применять количественную мультиплексированную специфическую к участкам метилирования ПЦР (QM-PCR), которая описана в работе Fackler и соавт. Fackler et al., 2004, Cancer Res. 64(13) 4442-4452; или Fackler et al., 2006, Clin. Cancer Res. 12(11 Pt 1) 3306-3310.

В соответствии с одним вариантом осуществления, профиль метилирования выбранных сайтов CpG определяют с помощью способов MethyLight и/или Heavy Methyl. Анализы MethyLight и Heavy Methyl представляют собой высокотехнологичный количественный анализ метилирования, в котором используют технологию флуоресцентной ПЦР (Taq Man(R)) в режиме реального времени, которая не требует дальнейших манипуляций после стадии ПЦР (Eads, C.A. et al., 2000, Nucleic Acid Res. 28, e 32; Cottrell et al., 2007, J. Urology 177, 1753, патент США № 6331393 (Laird et al.), содержание которых, таким образом, включено посредством ссылки в их полном объеме). Вкратце, способ MethyLight начинают со смешанного образца геномной ДНК, которую конвертируют в реакции с бисульфитом натрия в смешанный пул зависимых от метилирования различий в соответствии со стандартными процедурами (с помощью бисульфитного способа конвертируют неметилированные остатки цитозина в урацил). Затем проводят флуоресцентную ПЦР либо в "несмещенной" (с праймерами, которые не перекрывают известные сайты метилирования CpG), либо в "смещенной" (с ПЦР-праймерами, которые перекрывают известные динуклеотиды CpG) реакции. В некоторых случаях распознание последовательности происходит либо на уровне процесса амплификации, либо на уровне процесса флуоресцентного детектирования, либо в обоих случаях. В некоторых случаях анализ MethyLight применяют в качестве количественного теста на паттерны метилирования в образце геномной ДНК, причем распознание последовательности происходит на уровне гибридизации зонда. В этом количественном варианте реакция ПЦР обеспечивает несмещенную амплификацию в присутствии флуоресцентного зонда, который перекрывает конкретный предполагаемый сайт метилирования. Несмещенный контроль количества входящей ДНК обеспечивают с помощью реакции, в которой ни праймеры, ни зонд не перекрывают какие-либо динуклеотиды CpG. Альтернативно, качественный тест в отношении геномного метилирования осуществляют путем зондирования пула смещенных ПЦР-продуктов с применением либо контрольных олигонуклеотидов, которые не "охватывают" известные сайты метилирования (флуоресцентный вариант методики "MSP"), либо олигонуклеотидов, охватывающих потенциальные сайты метилирования. В число типичных реагентов (например, которые можно найти в типичном наборе на основе MethyLight) для анализа MethyLight могут входить без ограничения: ПЦР-праймеры для конкретного гена (или измененной метилированием последовательности ДНК или CpG-островка); зонды TaqMan(R); оптимизированные для ПЦР буферы и дезоксинуклеотиды; и Taq-полимераза. Технологию MethyLight применяют для коммерчески доступных тестов на злокачественную опухоль легкого (набор для анализа epi proLung BL Reflex Assay); злокачественную опухоль толстой кишки (набор для анализа epi proColon и набор для анализа mSEPT9) (Epigenomics, Берлин, Германия), PCT публикация № WO 2003/064701 (Schweikhardt и Sledziewski), содержание которой, таким образом, включено посредством ссылки в полном ее объеме.

Количественный MethyLight предусматривает применения бисульфита для конвертации геномной ДНК, а метилированные сайты амплифицируют с помощью ПЦР с независимыми от метилирования праймерами. Детекторные зонды, специфичные к метилированным и неметилированным сайтам, с двумя различными флуорофорами обеспечивают одновременное количественное измерение метилирования. Методику Heavy Methyl начинают с бисульфатной конверсии ДНК. Затем при помощи специфических блокаторов предотвращают амплификацию неметилированной ДНК. Метилированная геномная ДНК не

связывается с блокаторами, и ее последовательности будут амплифицироваться. Амплифицированные последовательности детектируют с помощью специфичного к участкам метилирования зонда. (Cottrell et al., 2004, Nuc. Acids Res. 32:e10, содержание которой, таким образом, включено в настоящий документ посредством ссылки в полном ее объеме).

Методика Ms-SNuPE представляет собой количественный способ оценки различий метилирования в конкретных сайтах CpG на основе обработки бисульфитом ДНК с последующей однонуклеотидной достройкой праймера (Gonzalgo and Jones, 1997, Nucleic Acids Res. 25, 2529-2531). Вкратце, геномную ДНК вводят в реакцию с бисульфитом натрия для конвертации неметилированного цитозина в урацил, при этом оставляя 5-метилцитозин неизмененным. Затем проводят амплификацию необходимой целевой последовательности с использованием ПЦР-праймеров, специфичных к подвергнутой бисульфитной конверсии ДНК, и полученный продукт выделяют и применяют в качестве матрицы для анализа метилирования в представляющем интерес сайте(сайтах) CpG. В некоторых случаях анализируют небольшие количества ДНК (например, микрообразцы, иссеченные из срезов патологии), и такой способ позволяет избежать использования рестрикционных ферментов для определения статуса метилирования в сайтах CpG. В число типичных реагентов (например, которые можно найти в типичном наборе на основе Ms-SNuPE) для анализа Ms-SNuPE входят без ограничения: ПЦР-праймеры для конкретного гена (или измененной в результате метилирования последовательности ДНК или CpG-островка); оптимизированные для ПЦР буферы и дезоксинуклеотиды; набор для экстракции из геля; праймеры положительного контроля; Ms-SNuPE-праймеры для конкретного гена; реакционный буфер (для реакции Ms-SNuPE); и радиоактивные нуклеотиды. Кроме того, реагенты для бисульфитной конверсии могут включать: буфер для денатурации ДНК; буфер для сульфонирования; реагенты или набор для выделения ДНК (например, осаждением, ультрафильтрацией, на аффинной колонке); буфер для десульфонирования; и компоненты для выделения ДНК.

В соответствии с другим вариантом осуществления, статус метилирования выбранных сайтов CpG определяют с помощью способов детекции метилирования на основе дифференциального связывания. Что касается идентификации дифференциально метилированных участков, один подход заключается в захвате метилированной ДНК. Этот подход предусматривает применение белка, в котором метилсвязывающий домен MBD2 гибридизирован с Fc-фрагментом антитела (MBD-FC) (Gebhard et al., 2006, Cancer Res. 66:6118-6128; и PCT публикация № WO 2006/056480 A2 (Relhi), содержание которых, таким образом, включено посредством ссылки в их полном объеме). Такой гибридный белок обладает несколькими преимуществами относительно традиционных, специфичных к участкам метилирования антител. MBD FC имеет более высокое сродство к метилированной ДНК и связывает двухцепочечную ДНК. Самое главное, что эти два белка отличаются тем, как они связывают ДНК. Специфические к участкам метилирования антитела связывают ДНК стохастически, а это означает, что можно получить только бинарный ответ. Метилсвязывающий домен MBD-FC, с другой стороны, связывает молекулы ДНК независимо от статуса их метилирования. Прочность такого взаимодействия между белком и ДНК определяется уровнем метилирования ДНК. После связывания геномной ДНК можно применять растворы элюата с увеличивающимися концентрациями солей для фракционирования неметилированной и метилированной ДНК, что позволяет производить более контролируемое разделение (Gebhard et al., 2006, Nucleic Acids Res. 34: e82). Следовательно, с помощью этого способа, называемого метил-CpG-иммунопреципитацией (MCIP), не только обогащают, но и фракционируют геномную ДНК в соответствии с уровнем метилирования, что особенно полезно, если также необходимо исследовать фракцию неметилированной ДНК.

В соответствии с альтернативным вариантом осуществления, антитело к 5-метилцитидину связывает и осаждает метилированную ДНК. Антитела доступны от Abeam (Кембридж, Массачусетс), Diagenode (Спарта, Нью-Джерси) или Eurogentec (к/о AnaSpec, Фримонт, Калифорния). После отделения метилированных фрагментов их можно секвенировать с использованием методик на основе микрочипов, таких как анализ с выделением метилированных CpG-островков (MIRA) или иммунопреципитация метилированной ДНК (MeDIP) (Pelizzola et al., 2008, Genome Res. 18, 1652-1659; O'Geen et al., 2006, BioTechniques 41(5), 577-580, Weber et al., 2005, Nat. Genet. 37, 853-862; Horak and Snyder, 2002, Methods Enzymol, 350, 469-83; Lieb, 2003, Methods Mol Biol, 224, 99-109). Другая методика предусматривает связывание на колонке с доменами, связывающимися с метил-CpG/разделение частично расплавленных молекул (MBD/SPM, Shiraishi et al., 1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96(6):2913-2918).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способы детекции метилирования предусматривают случайное гидродинамическое фрагментирование или случайное фрагментирование геномной ДНК, разрезание ДНК с помощью зависимого от метилирования или чувствительного к метилированию рестрикционного фермента и последующую селективную идентификацию и/или анализ разрезанной или неразрезанной ДНК. Селективная идентификация может включать, например, разделение разрезанной и неразрезанной ДНК (например, по размеру) и количественную оценку представляющей интерес последовательности, которая была разрезана или, альтернативно, не была разрезана. См., например, патент США № 7186512. Альтернативно, способ может предусматривать амплификацию интактной ДНК после расщепления рестрикционным ферментом, тем самым обеспечивая только амплификацию ДНК, которая не была расщеплена рестрикционным ферментом в амплифицируемой области. См., например,

патенты США № 7910296, № 7901880 и № 7459274. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления амплификацию можно выполнять с применением праймеров, которые являются геноспецифическими.

Например, существуют метилчувствительные ферменты, которые преимущественно или в основном производят отщепление или расщепление в участке с распознаваемой последовательностью ДНК, если он является неметилированным. Таким образом, образец неметилированной ДНК разрезается на более мелкие фрагменты, чем образец метилированной ДНК. Аналогичным образом, образец гиперметилированной ДНК не расщепляется. И наоборот, существуют метилчувствительные ферменты, которые производят отщепление в участке с распознаваемой последовательностью ДНК, только если он метилирован. В число метилчувствительных ферментов, которые расщепляют неметилированную ДНК, пригодных для использования согласно способам этой технологии, входят без исключения Hpall, Hhal, Maell, BstUI и Acil. В некоторых случаях применяемым ферментом является Hpall, который разрезает только неметилированную последовательность CCGG. В других случаях другим применяемым ферментом является Hhal, который разрезает только неметилированную последовательность GCGC. Оба фермента доступны от New England BioLabs(R), Inc. Также применяют комбинации из двух или более метилчувствительных ферментов, которые расщепляют только неметилированную ДНК. В число подходящих ферментов, которые расщепляют только метилированную ДНК, входят без ограничения Dpnl, который разрезает только полностью метилированные последовательности 5'-GATC, и McrBC, эндонуклеаза, которая разрезает ДНК, содержащую модифицированные цитозины (5-метилцитозин, или 5-гидроксиметилцитозин, или N4-метилцитозин) и разрезает в сайте распознавания 5'... PumC(N4o-3ooo) PumC... 3' (New England BioLabs, Inc., Беверли, Массачусетс). Специалистам в настоящей области техники хорошо известны способы и процедуры расщепления для выбранных рестрикционных ферментов для разрезания ДНК в конкретных сайтах. Например, многие поставщики рестрикционных ферментов предоставляют информацию об условиях и типах последовательностей ДНК, разрезаемых конкретными рестрикционными ферментами, в том числе New England BioLabs, Pro-Mega Biochems, Boehringer-Mannheim и другие. В работе Sambrook и соавт. (см. Sambrook et al. Molecular Biology: A Laboratory Approach, Cold Spring Harbor, N.Y. 1989) приведено общее описание способов применения рестрикционных ферментов и других ферментов.

В некоторых случаях зависимый от метилирования рестрикционный фермент представляет собой рестрикционный фермент, который производит отщепление или расщепление ДНК в или близко к метилированной последовательности распознания, но не производит отщепления ДНК в или вблизи той же последовательности, если эта последовательность распознания не является метилированной. В число зависимых от метилирования рестрикционных ферментов входят такие, которые производят разрезание в метилированной последовательности распознания (например, Dpnl), и ферменты, которые производят разрезания возле, но не в последовательности распознания (например, McrBC). Например, последовательностью распознания для McrBC является 5' RmC (N40-3000) RmC 3', где "R" представляет собой пурин, а "mC" представляет собой метилированный цитозин, в то время как "N40-3000" указывает на расстояние между двумя полусайтами RmC для каждого наблюдаемого события рестрикции. McrBC обычно производит разрезание вблизи одного полусайта или другого, но положения отщепления обычно распределены на протяжении нескольких пар оснований, примерно на расстоянии 30 пар оснований от метилированного основания. Иногда McrBC производит разрезание на 3' от обоих полусайтов, иногда на 5' от обоих полусайтов, а иногда между этими двумя сайтами. В число иллюстративных зависимых от метилирования рестрикционных ферментов входят, например, McrBC, McrA, MrrA, Bisl, Glal и Dpnl. Специалисту в настоящей области техники будет понятно, что любой зависимый от метилирования рестрикционный фермент, включая гомологи и ортологи описываемых в настоящем документе рестрикционных ферментов, также подходит для применения в настоящем изобретении.

В некоторых случаях чувствительный к метилированию рестрикционный фермент представляет собой рестрикционный фермент, который производит отщепление ДНК в или близко к неметилированной последовательности распознания, но не производит отщепления в или близко к той же последовательности, если эта последовательность распознания является метилированной. Иллюстративные чувствительные к метилированию рестрикционные ферменты описаны, например, в работе McClelland et al., 22(17) NUCLEIC ACIDS RES. 3640-59 (1994). В число подходящих чувствительных к метилированию рестрикционных ферментов, которые не отщепляют ДНК в или вблизи их последовательности распознания, если цитозин в последовательности распознания является метилированным в положении C5, входят, например, Aat II, Aci I, Acd I, Age I, Alu I, Asc I, Ase I, AsiS I, Bbe I, BsaA I, BsaH I, BsiE I, BsiW I, BsrF I, BssH II, BssK I, BstB I, BstN I, BstU I, Cla I, Eae I, Eag I, Fau I, Fse I, Hha I, HinPl I, HinC II, Hpa II, Hpy99 I, HpyCH4 IV, Kas I, Mbo I, Mlu I, MapAl I, Msp I, Nae I, Nar I, Not I, Pml I, Pst I, Pvu I, Rsr II, Sac II, Sap I, Sau3 A I, Sfl I, Sfo I, SgrA I, Sma I, SnaB I, Tsc I, Xma I и Zra I. В число подходящих чувствительных к метилированию рестрикционных ферментов, которые не отщепляют ДНК в или вблизи их последовательности распознания, если аденозин в последовательности распознания является метилированным в положении N6, входят, например, Mbo I. Специалисту в настоящей области техники будет понятно, что любой чувствительный к метилированию рестрикционный фермент, включая гомологи и ортологи опи-

сываемых в настоящем документе рестрикционных ферментов, также подходит для применения в настоящем изобретении. Специалист в настоящей области техники к тому же поймет, что чувствительный к метилированию рестрикционный фермент, который не может производить разрезание при наличии метилирования у цитозина в или вблизи его последовательности распознания, может быть нечувствительным к наличию метилирования у аденозина в или вблизи его последовательности распознания. Аналогично, чувствительный к метилированию рестрикционный фермент, который не может производить разрезание при наличии метилирования у аденозина в или вблизи его последовательности распознания, может быть нечувствительным к наличию метилирования у цитозина в или вблизи его последовательности распознания. Например, Sau3AI чувствителен (т.е. может производить разрезание) к наличию метилированного цитозина в или вблизи его последовательности распознания, но не чувствителен (т.е. производит разрезание) к наличию метилированного аденозина в или вблизи его последовательности распознания. Специалисту в настоящей области техники также будет понятно, что некоторые чувствительные к метилированию рестрикционные ферменты блокируются метилированием оснований на одной или обеих цепях ДНК, охватывающих их последовательность распознания, тогда как другие чувствительные к метилированию рестрикционные ферменты блокируются только метилированием на обеих нитях, но могут производить разрезание, если сайт распознавания полуметилирован.

В соответствии с альтернативными вариантами осуществления, к концам случайным образом фрагментированной ДНК необязательно добавляют адаптеры, затем ДНК расщепляют посредством зависимого от метилирования или чувствительного к метилированию рестрикционного фермента, а интактную ДНК после этого амплифицируют с применением праймеров, которые гибридизируются с адапторными последовательностями. В этом случае для определения наличия, отсутствия или количества конкретного гена в амплифицированном пуле ДНК выполняют вторую стадию. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ДНК амплифицируют с помощью количественной ПЦР в режиме реального времени.

В соответствии с другими вариантами осуществления, способы предусматривают количественную оценку средней плотности метилирования у целевой последовательности в совокупности геномной ДНК. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления способ предусматривает приведение в контакт геномной ДНК с зависимым от метилирования рестрикционным ферментом или чувствительным к метилированию рестрикционным ферментом в условиях, которые позволяют, по меньшей мере, некоторым копиям потенциальных сайтов расщепления рестрикционным ферментом в локусе оставаться нерасщепленными; количественное определение интактных копий локуса; и сравнение количества амплифицированного продукта с контрольным значением, представляющим количественный показатель метилирования контрольной ДНК, тем самым определяя среднюю плотность метилирования в локусе по сравнению с плотностью метилирования контрольной ДНК.

В некоторых случаях количественный показатель метилирования локуса ДНК определяют путем получения образца геномной ДНК, содержащей такой локус, расщепления ДНК посредством рестрикционного фермента, который является либо чувствительным к метилированию, либо зависимым от метилирования, а затем определения количества интактной ДНК или определения количества разрезанной ДНК в представляющем интерес локусе ДНК. Количество интактной или разрезанной ДНК будет зависеть от исходного количества геномной ДНК, содержащей локус, степени метилирования в локусе и количества (т.е. доли) нуклеотидов в локусе, которые являются метилированными в геномной ДНК. Степень метилирования в локусе ДНК можно определить путем сравнения количества интактной ДНК или разрезанной ДНК с контрольным значением, представляющим количество интактной ДНК или разрезанной ДНК в аналогичным образом обработанном образце ДНК. Контрольное значение может представлять собой известное или прогнозируемое количество метилированных нуклеотидов. Альтернативно, контрольное значение может представлять количество интактной или разрезанной ДНК из одного и того же локуса в другой (например, нормальной, не пораженной заболеванием) клетке или во втором локусе.

Путем применения по меньшей мере одного чувствительного к метилированию или зависимого от метилирования рестрикционного фермента в условиях, которые позволяют, по меньшей мере, некоторым копиям потенциальных сайтов расщепления рестрикционным ферментом в локусе оставаться нерасщепленными, а затем количественного определения оставшихся интактных копий и сравнения количества с контролем можно определить среднюю плотность метилирования локуса. Если чувствительный к метилированию рестрикционный фермент привести в контакт с копиями локуса ДНК в условиях, которые позволяют, по меньшей мере, некоторым копиям потенциальных сайтов расщепления рестрикционным ферментом в локусе оставаться нерасщепленными, тогда оставшаяся интактная ДНК будет прямо пропорциональна плотности метилирования, и, таким образом, ее можно сравнить с контролем для определения относительной плотности метилирования локуса в образце. Аналогичным образом, если зависимый от метилирования рестрикционный фермент привести в контакт с копиями локуса ДНК в условиях, которые позволяют, по меньшей мере, некоторым копиям потенциальных сайтов расщепления рестрикционным ферментом в локусе оставаться нерасщепленными, тогда оставшаяся интактная ДНК будет обратно пропорциональна плотности метилирования, и, таким образом, ее можно сравнить с контролем для определения относительной плотности метилирования локуса в образце. Такие анализы раскрыты, на-

пример, в патенте США № 7910296.

Методика амплификации метилированных CpG-островков (MCA) представляет собой способ, который можно применять для скрининга в отношении измененных паттернов метилирования в геномной ДНК и для выделения конкретных последовательностей, ассоциированных с этими изменениями (Toyota et al., 1999, Cancer Res. 59, 2307-2312, патент США № 7700324 (Issa и соавт.), содержание которых, таким образом, включено посредством ссылки в их полном объеме). Вкратце, рестрикционные ферменты с различными чувствительностями к метилированию цитозина в их сайтах распознавания применяют для расщепления геномных ДНК из первичных опухолей, линий клеток и нормальных тканей перед ПЦР-амплификацией с произвольными праймерами. Фрагменты, у которых наблюдают дифференциальное метилирование, клонируют и секвенируют после разделения ПЦР-продуктов на полиакриламидных гелях высокого разрешения. Затем клонированные фрагменты применяют в качестве зондов для саузерн-блоттинга для подтверждения дифференциального метилирования этих участков. В число типичных реагентов (например, которые можно найти в типичном наборе на основе MCA) для анализа MCA могут входить без ограничения: ПЦР-праймеры для взаимодействия геномной ДНК в реакции с произвольными праймерами; буферы и нуклеотиды для ПЦР, рестрикционные ферменты и соответствующие буферы; олигонуклеотиды или зонды гибридизации с генами; олигонуклеотиды или зонды контрольной гибридизации.

В число дополнительных способов детекции метилирования входят такие способы, которые описаны, например, в патентах США № 7553627, № 6331393, патентном документе США с серийным № 12/476981, патентной публикации США № 2005/0069879; Rein, et al., 26(10) NUCLEIC ACIDS RES. 2255-64 (1998); и Olek et al., 17(3) NAT. GENET. 275-6 (1997).

В соответствии с другим вариантом осуществления, статус метилирования выбранных сайтов CpG определяют с помощью чувствительного к метилированию плавления с высокой степенью разрешения (HRM). Недавно Wojdacz и соавт. описали чувствительное к метилированию плавление с высокой степенью разрешения в качестве методики оценки метилирования. (Wojdacz and Dobrovic, 2007, Nuc. Acids Res. 35(6) e41; Wojdacz et al. 2008, Nat. Prot. 3(12) 1903-1908; Balic et al., 2009 J. Mol. Diagn. 11 102-108; и патентная публикация США № 2009/0155791 (Wojdacz и соавт.), содержание которых, таким образом, включено посредством ссылки в их полном объеме). Ряд коммерчески доступных приборов для ПЦР в режиме реального времени имеют HRM-системы, в том числе Roche LightCycler480, Corbett Research RotorGene6000 и Applied Biosystems 7500. HRM можно объединять в комбинации с другими методиками амплификации, такими как пиросеквенирование, как описано в работе Candiloro и соавт. (Candiloro et al., 2011, Epigenetics 6(4) 500-507).

В соответствии с другим вариантом осуществления, статус метилирования выбранного локуса CpG определяют с помощью анализа с достройкой праймеров, включающего оптимизированную реакцию ПЦР-амплификации, которая дает на выходе амплифицированные целевые участки для анализа с помощью масс-спектрометрии. Этот анализ также можно выполнять в мультиплексном режиме. Масс-спектрометрия является особенно эффективным способом детекции полинуклеотидов, ассоциированных с дифференциально метилированными регуляторными элементами. Наличие полинуклеотидной последовательности проверяют путем сравнения массы детектированного сигнала с ожидаемой массой представляющего интерес полинуклеотида. Относительная интенсивность сигнала, например, массовый пик на спектре, для конкретной полинуклеотидной последовательности указывает на относительное количество конкретного аллеля, что позволяет вычислять соотношение аллелей непосредственно из данных. Этот способ подробно описан в PCT публикации № WO 2005/012578A1 (Beaulieu и соавт.), которая, таким образом, включена в настоящий документ посредством ссылки в полном ее объеме. В ходе анализа метилирования этот анализ можно применять для детекции изменений в последовательности C на T, которые зависят от метилирования с включением бисульфита. Эти способы особенно пригодны для осуществления мультиплексированных реакций амплификации и мультиплексированных реакций достройки праймеров (например, мультиплексированные масс-анализы на основе достройки однородных праймеров (hME)) в одной лунке для дополнительного увеличения пропускной способности и уменьшения затрат на реакцию для реакций достройки праймера.

Другие способы анализа метилирования ДНК включают рестрикционно-ориентированное геномное сканирование (RLGS, Costello et al., 2002, Meth. Mol Biol, 200, 53-70), метил-чувствительный репрезентативный дифференциальный анализ (MS-RDA, Ushijima and Yamashita, 2009, Methods Mol Biol 507, 1 17-130). Сравнительные высокотехнологичные методики определения относительного метилирования (CHARM) описаны в WO 2009/021141 (Feinberg и Irizarry). Микрочипы Roche(R) NimbleGen(R), в том числе иммунопреципитация хроматина на чипе (ChIP-чип) или иммунопреципитация метилированной ДНК на чипе (MeDIP-чип). Эти инструменты применяют для решения ряда онкологических задач, в том числе при меланоме, злокачественной опухоли печени и злокачественной опухоли легкого (Koga et al., 2009, Genome Res., 19, 1462-1470; Acevedo et al., 2008, Cancer Res., 68, 2641-2651; Rauch et al., 2008, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 105, 252-257). Другие авторы описывали бисульфатную конверсию, гибридизацию с padlock-зондами, замыкание в кольцо и амплификацию и секвенирование следующего поколения или мультиплексированное секвенирование для высокопроизводительной детекции метилирования (Deng et

al., 2009, Nat. Biotechnol 27, 353-360; Ball et al., 2009, Nat. Biotechnol 27, 361-368; патент США № 7611869 (Fan)). В качестве альтернативы бисульфатному окислению, Bayeyt и соавт. описывали селективные окислители, которые окисляют 5-метилцитозин, не вступая в реакцию с тимидином, после чего проводят ПЦР или пиросеквенирование (WO 2009/049916 (Bayeyt и соавт.). Литературные источники, касающиеся этих методик, таким образом, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

В некоторых случаях способы количественной амплификации (например, количественную ПЦР или количественную линейную амплификацию) применяют для оценки количества интактной ДНК в локусе, фланкированном амплификационными праймерами после рестрикционного расщепления. Способы количественной амплификации раскрыты, например, в патентах США № 6180349, № 6033854 и № 5972602, а также, например, в работе DeGraves, et al., 34(1) BIOTECHNIQUES 106-15 (2003); Deiman B, et al., 20(2) MOL. BIOTECHNOL. 163-79 (2002); и в работе Gibson et al., 6 GENOME RESEARCH 995-1001 (1996).

После реакции или разделения нуклеиновой кислоты специфическим по метилированию способом, нуклеиновую кислоту в некоторых случаях подвергают анализу последовательности. Например, после определения, что одна конкретная меланомная геномная последовательность является гиперметилированной или гипометилированной по сравнению с доброкачественным аналогом, можно определить количество этой геномной последовательности. Впоследствии эту величину можно сравнить со стандартным контрольным значением, и она может служить индикатором меланомы. Во многих случаях желательно амплифицировать последовательность нуклеиновой кислоты с использованием любой из нескольких процедур амплификации нуклеиновой кислоты, которые хорошо известны из уровня техники. В частности, амплификация нуклеиновой кислоты представляет собой химический или ферментативный синтез копий нуклеиновой кислоты, которые содержат последовательность, комплементарную амплифицируемой (матричной) последовательности нуклеиновой кислоты. Способы и наборы по настоящему изобретению могут предусматривать применение любых способов амплификации или детекции нуклеиновых кислот, которые известны специалисту в настоящей области, таких как описанные в патенте США № 5525462 (Takarada и соавт.), № 6114117 (Hepp и соавт.), № 6127120 (Graham и соавт.), № 6344317 (Urnovitz), № 6448001 (Oku), № 6528632 (Catanzariti и соавт.) и PCT публикации № WO 2005/111209 (Nakajima и соавт.); причем все они включены в настоящий документ посредством ссылки в их полном объеме.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления нуклеиновые кислоты амплифицируют с помощью ПЦР-амплификации с применением известных специалисту в настоящей области техники методов. Тем не менее, специалисту в настоящей области техники будет понятно, что амплификацию можно выполнить с помощью любого известного способа, такого как лигазная цепная реакция (LCR), Q-репликазная амплификация, амплификация по типу катящегося кольца, транскрипционная амплификация, самоподдерживающаяся репликация последовательностей, амплификация, основанная на последовательности нуклеиновых кислот (NASBA), каждый из которых обеспечивает достаточную степень амплификации. Технологию разветвленной ДНК также необязательно применяют для качественной демонстрации наличия последовательности указанной технологии, которая представляет конкретный паттерн метилирования, или для количественного определения количества конкретной геномной последовательности в образце. В работе Nolte рассмотрено усиление сигнала от разветвленной ДНК для прямой количественной оценки последовательностей нуклеиновой кислот в клинических образцах (Nolte, 1998, Adv. Clin. Chem. 33:201-235).

Способ ПЦР хорошо известен из уровня техники и включает, например, ПЦР с обратной транскрипцией, опосредованное лигированием ПЦР, цифровую ПЦР (dPCR) или капельную цифровую ПЦР (ddPCR). Обзор способов и протоколов ПЦР см., например, в работе Innis et al., eds., PCR Protocols, A Guide to Methods and Application, Academic Press, Inc., San Diego, Calif. 1990; в патенте США № 4683202 (Mullis). Реагенты и протоколы для ПЦР также доступны от коммерческих поставщиков, таких как Roche Molecular Systems. В некоторых случаях ПЦР проводят как автоматизированный способ с термостабильным ферментом. При таком способе температуру реакционной смеси циклически изменяют на протяжении участка денатурации, участка отжига праймера и участка реакции удлинения цепи. Приборы, специально предназначенные для этой цели, являются коммерчески доступными.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления амплифицированные последовательности также измеряют с помощью реакций инвазивного расщепления, таких как технология Invader(R) (Zou et al., 2010, Ассоциация клинических химиков (AACC), стендовый доклад от 28 июля 2010 г., "Sensitive Quantification of Methylated Markers with a Novel Methylation Specific Technology; и патент США № 7011944 (Prudent и соавт.)).

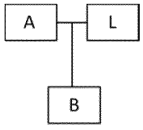
Также широко доступны подходящие технологии секвенирования следующего поколения. В число примеров входит платформа 454 Life Sciences (Roche, Бранфорд, Коннектикут) (Margulies et al. 2005 Nature, 437, 376-380); анализатор генома от Illumina, набор для анализа статуса метилирования от GoldenGate или наборы для анализа статуса метилирования от Infinium, т.е. чип для анализа статуса метилирования Infinium HumanMethylation 27K BeadArray или VeraCode GoldenGate (Illumina, Сан-Диего, Калифорния; Bibkova et al., 2006, Genome Res. 16, 383-393; патенты США № 6306597 и 7598035 (Macevicz), № 7232656 (Balasubramanian и соавт)); ПЦР-система QX200™ Droplet Digital™ от Bio-Rad; или система для секвенирования ДНК с помощью лигирования, SOLiD (Applied Biosystems/Life Technologies; патенты

США № 6797470, № 7083917, № 7166434, № 7320865, № 7332285, № 7364858 и 7429453 (Barany и соавт.); технология секвенирования ДНК Helicos True Single Molecule (Harris et al., 2008 Science, 320, 106-109; патенты США № 7037687 и № 7645596 (Williams и соавт.); № 7169560 (Lapidus и соавт.); № 7769400 (Harris)), одномолекулярная технология секвенирования в режиме реального времени (SMRT™) от Pacific Biosciences (Soni and Meller, 2007, Clin. Chem. 53, 1996-2001); полупроводниковое секвенирование (Ion Torrent; Personal Genome Machine); секвенирование ДНК на наносферах; секвенирование с использованием технологии от Dover Systems (Polonator) и технологии, для которых не нужна амплификация или другая трансформация ДНК перед началом секвенирования (например, Pacific Biosciences и Helicos), такие как стратегии на основе нанопор (например, Oxford Nanopore, Genia Technologies и Nabsys). Такие системы позволяют проводить параллельное секвенирование многих молекул нуклеиновых кислот, выделенных из образца, при высоких порядках мультиплексирования. Каждая из этих платформ позволяет секвенировать клонально размноженные или неамплифицированные одиночные молекулы фрагментов нуклеиновых кислот. Некоторые платформы предусматривают, например, (i) секвенирование путем лигирования модифицированных красителем зондов (включая циклическое лигирование и расщепление), (ii) пиросеквенирование и (iii) одномолекулярное секвенирование.

Пиросеквенирование представляет собой способ секвенирования нуклеиновой кислоты, основанный на секвенировании синтезом, в основе которого лежит детекция пирофосфата, высвобождаемого при включении нуклеотидов. Обычно секвенирование синтезом предусматривает синтез, по одному нуклеотиду за раз, цепочки ДНК, которая комплементарна цепочке, последовательность которой исследуют. Исследуемые нуклеиновые кислоты можно иммобилизировать на твердом носителе, гибридизировать с секвенирующим праймером, инкубировать с ДНК-полимеразой, АТФ-сульфурилазой, люциферазой, апиразой, аденозин-5'-фосфосульфатом и люциферином. Последовательно добавляют и удаляют растворы нуклеотидов. Правильное включение нуклеотида высвобождает пирофосфат, который взаимодействует с АТФ-сульфурилазой и производит АТФ в присутствии аденозин-5'-фосфосульфата, снабжая топливом реакцию люциферина, в результате которой продуцируется хемилюминесцентный сигнал, позволяющий определять последовательность. Приборы для пиросеквенирования и специфические для метилирования реагенты доступны от Qiagen, Inc. (Валенсия, Калифорния). См. также работу Tost и Gut, 2007, Nat. Prot. 2 2265-2275. Пример системы, которая может быть использована рядовым специалистом, на основе пиросеквенирования обычно включает следующие стадии: лигирование адапторной нуклеиновой кислоты с исследуемой нуклеиновой кислотой и гибридизацию исследуемой нуклеиновой кислоты с гранулой; амплификацию нуклеотидной последовательности в исследуемой нуклеиновой кислоте в эмульсии; сортировку гранул с использованием твердой подложки со множеством лунок пиколитрового объема; и секвенирование амплифицированных нуклеотидных последовательностей с помощью метода пиросеквенирования (например, Nakano et al., 2003, J. Biotech. 102, 117-124). Такую систему можно применять для экспоненциальной амплификации продуктов амплификации, получаемых с помощью описанного в настоящем документе способа, например, путем лигирования гетерологичной нуклеиновой кислоты с первым продуктом амплификации, получаемым с помощью описанного в настоящем документе способа.

Зонды.

В некоторых случаях в описанном выше способе секвенирования применяют один или несколько зондов из панели зондов. В некоторых случаях один или несколько зондов из панели зондов представляет собой зонд с формулой I



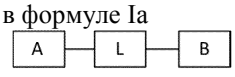
Формула I,

где A является первым связывающим цель участком;

B является вторым связывающим цель участком; и

L является линкерным участком;

где A содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 30 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 5' конце последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775; B содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 12 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775; L присоединен к A; а B присоединен либо к A, либо к L. В некоторых случаях L присоединен к A, а B присоединен к L. В некоторых случаях A, B и L соединены так, как проиллюстрировано в формуле Ia



Формула Ia.

В некоторых случаях множество зондов представляет собой по меньшей мере 10, 20, 30, 50, 100, 200, 500, 1000, 1500, 1775, 1800, 2000 или более зондов. В некоторых случаях множество зондов пред-

ставляет собой 10, 20, 30, 50, 100 или более зондов.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления А содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 35 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 5' конце последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях А содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 40 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 5' конце последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях А содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 45 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 5' конце последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях А содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 50 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 5' конце последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях А содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 55 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 5' конце последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях А содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 60 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 5' конце последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях А содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 65 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 5' конце последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях А содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 70 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 5' конце последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях А содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 80 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 5' конце последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях А содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 90 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 5' конце последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 14 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 15 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 18 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 20 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 22 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 25 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 28 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 30 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 35 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 40 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 45 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 50 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 55 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 60 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность,

которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 65 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 70 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 80 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775. В некоторых случаях В содержит последовательность, которая по меньшей мере на 70, 80, 90, 95 или 99% идентична по меньшей мере 90 смежным нуклеотидам, начиная с положения 1 на 3' конце той же последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-1775.

В некоторых случаях множество зондов применяют в реакции секвенирования следующего поколения для создания данных по метилированию CpG. В некоторых случаях множество зондов применяют в реакции секвенирования следующего поколения в растворе для создания данных по метилированию CpG. В некоторых случаях реакция секвенирования следующего поколения включает платформу 454 Life Sciences (Roche, Бранфорд, Коннектикут); анализатор генома от Illumina, набор для анализа статуса метилирования от GoldenGate или наборы для анализа статуса метилирования от Infinium, т.е. чип для анализа статуса метилирования Infinium HumanMethylation 27K BeadArray или VeraCode GoldenGate (Illumina, Сан-Диего, Калифорния); ПЦР-систему QX200™ Droplet Digital™ от Bio-Rad; систему для секвенирования ДНК с помощью лигирования, SOLiD (Applied Biosystems/Life Technologies); технологию секвенирования ДНК Helicos True Single Molecule; полупроводниковое секвенирование (Ion Torrent; Personal Genome Machine); секвенирование ДНК на наносферах; секвенирование с использованием технологии от Dover Systems (Polonator) и технологии, для которых не нужна амплификация или другая трансформация ДНК перед началом секвенирования (например, Pacific Biosciences и Helicos), такие как стратегии на основе нанопор (например, Oxford Nanopore, Genia Technologies и Nabsys). В некоторых случаях реакция секвенирования следующего поколения в растворе представляет собой способ секвенирования с применением капельной цифровой ПЦР.

В некоторых случаях каждый зонд коррелирует с сайтом CpG. В некоторых случаях каждый зонд коррелирует с биомаркером (например, сайтом CpG), выбранным из табл. 15-18 и/или 20. В некоторых случаях каждый зонд коррелирует с биомаркером, выбранным из

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596,

cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213,

cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157,

cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880,

cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

В некоторых случаях каждый зонд коррелирует с биомаркером, выбранным из

cg25922751, cg25432518, cg23612220, cg23130731, cg13911392, cg11334870, cg11252953, cg10542975, cg08098128, cg02874908, cg26769927, cg26769700, cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg17126555, cg14247287, cg07420137, cg05098343, cg01903374, cg00907272, cg27125093, cg26112797, cg24166457, cg19300307, cg17122157, cg13555415, cg11436362, cg10673833, cg09866569, cg08075204, cg05614346, cg02053964, cg27377213, cg24480810, cg24301930, cg22513455, cg19693177, cg19675731, cg19252956, cg18856478, cg16509569, cg15797834, cg15698795, cg15341833, cg14556909, cg14083015, cg14058476, cg12192582, cg10590292, cg06787669, cg06439655, cg02522196, cg02233149, cg00558804, cg26680502, cg23013029, cg22552736, cg21376733, cg20847580, cg19704755, cg18842353, cg16622899, cg14999168, cg13925432, cg12967050, cg11105292, cg09419005, cg09153080, cg07380416, cg06825448, cg05596756, cg03891050, cg01681367, cg01456691, cg00015530, cg27410601, cg27366280, cg26683005, cg25666403, cg24706505, cg24107852, cg23824762, cg23021796, cg21122474, cg20336172, cg18610205, cg18456621, cg17518965, cg16748008, cg16191087, cg16061668, cg14642045, cg13924996, cg12353452, cg09335715, cg08858130, cg08480068, cg08052292, cg07428959, cg06153925, cg04147906, cg03431741, cg00282244 и cg00025044

(табл. 20). В некоторых случаях каждый зонд коррелирует с биомаркером, выбранным из cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555.

В некоторых случаях L составляет в длину от 10 до 60, от 15 до 55, от 20 до 50, от 25 до 45 и от 30 до 40 нуклеотидов. В некоторых случаях L составляет в длину приблизительно 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 или 60 нуклеотидов.

В некоторых случаях L дополнительно содержит адапторный участок. В некоторых случаях адапторный участок содержит последовательность, применяемую для идентификации каждого зонда.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один или несколько зондов из панели зондов содержат последовательность, которая по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90, 95, 98 или 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1-2333. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один или несколько зондов из панели зондов содержат последовательность, которая по меньшей мере на 50, 60, 70, 80, 90, 95, 98 или 99% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1830-2321. В некоторых случаях один или несколько зондов из панели зондов содержат последовательность, которая приблизительно на 100% идентична последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1830-2321. В некоторых случаях один или несколько зондов из панели зондов состоят из последовательности, выбранной из SEQ ID NO: 1830-2321. В некоторых случаях один или несколько зондов из панели зондов используют в способе секвенирования с применением цифровой ПЦР. В некоторых случаях один или несколько зондов из панели зондов используют в способе секвенирования с применением капельной цифровой ПЦР (ddPCR).

Способы анализа данных по метилированию CpG.

В соответствии с определенными вариантами осуществления, значения метилирования, измеренные для маркеров из панели биомаркеров, объединяют с помощью математических методов и определяют корреляцию объединенного значения с основным диагностическим запросом. В некоторых случаях значения метилированных биомаркеров объединяют с помощью любого подходящего из уровня техники математического способа. Хорошо известные математические способы определения корреляции комбинации маркеров со статусом заболевания предусматривают использование таких способов, как дискриминантный анализ (DA) (например, линейный, квадратический, регуляризованный DA), дискриминантный функциональный анализ (DFA), способы на базе ядра (например, SVM), многомерное шкалирование (MDS), непараметрические способы (например, классификаторы k-ближайших соседей), PLS (частные наименьшие квадраты), способы с использованием древовидных моделей (например, логическая регрессия, CART, способы решающих деревьев, способы бустинга/бэггинга), обобщенные линейные модели (например, логистическая регрессия), способы на основе главных компонент (например, SIMCA), обобщенные аддитивные модели, способы на основе нечеткой логики, нейронные сети и способы на основе генетических алгоритмов. У специалиста в настоящей области не возникнет проблемы в выборе подходящего способа оценки комбинации биомаркеров по настоящему изобретению. В соответствии с одним вариантом осуществления, способ, применяемый при определении корреляции статуса метилирования комбинации биомаркеров по настоящему изобретению, например, для диагностики CRC, выбирают из DA (например, линейного, квадратического, регуляризованного дискриминантного анализа), DFA, способов на базе ядра (например, SVM), MDS, непараметрических способов (например, классификаторов k-ближайших соседей), PLS (частных наименьших квадратов), способов с использованием древовидных моделей (например, логической регрессии, CART, способов решающих деревьев, способы бустинга) или обобщенных линейных моделей (например, логистической регрессии) и анализа главных компонент.

Подробности касательно этих статистических способов приведены в следующих источниках: Ruczinski et al., 12 J. OF COMPUTATIONAL AND GRAPHICAL STATISTICS 475-511 (2003); Friedman, J. H., 84 J. OF THE AMERICAN STATISTICAL ASSOCIATION 165-75 (1989); Hastie, Trevor, Tibshirani, Robert, Friedman, Jerome, The Elements of Statistical Learning, Springer Series in Statistics (2001); Breiman, L., Friedman, J. H., Olshen, R. A., Stone, C. J. Classification and regression trees, California: Wadsworth (1984); Breiman, L., 45 MACHINE LEARNING 5-32 (2001); Pepe, M. S., The Statistical Evaluation of Medical Tests for Classification and Prediction, Oxford Statistical Science Series, 28 (2003); и Duda, R. O., Hart, P. E., Stork, D. O., Pattern Classification, Wiley Interscience, 2nd Edition (2001).

В соответствии с одним вариантом осуществления, коррелирующие результаты для каждой панели метилирования ранжируют путем установления их корреляции с положительным статусом в отношении типа опухоли или заболевания, как, например, с помощью p-критерия, или t-критерия, или F-критерия. Ранжированные (сначала лучшие, т.е. с низким p- или t-значением) маркеры затем последовательно отбирают и вносят в панель метилирования до получения определенного диагностического значения. Такие способы предусматривают идентификацию панелей метилирования или, если шире, генов, которые были дифференциально метилированы среди различных классов, с помощью, например, t-критерия с неизвестной дисперсией (Wright G. W. and Simon R, Bioinformatics 19:2448-2455,2003). Другие способы предусматривают стадию определения уровня значимости, которую будут использовать для определения биомаркеров, которые будут включены в панель биомаркеров. В панель включают биомаркеры, которые дифференциально метилированы среди классов с одномерным параметрическим уровнем значимости ниже указанного порога. Для исключения достаточно ложных результатов выявления не имеет значения, достаточно ли мал указанный уровень значимости. При некоторых проблемах более качественный прогноз получают путем более свободного подхода в отношении панелей биомаркеров, используемых в качестве компонентов. В некоторых случаях панели остаются биологически интерпретируемыми и клинически приемлемыми, даже если включено меньшее количество биомаркеров. Аналогично перекрестной проверке повторяют отбор биомаркеров для каждого обучающего набора, созданного в процессе перекрестной проверки. Это необходимо для получения несмещенной оценки ошибки прогноза. Панель метилирования для применения с данными по новым образцам пациента является такой, которая получена в результате применения отбора по метилированию и классификатора "известной" информации по метилированию, или контрольной панелью метилирования.

Также можно применять модели для использования профиля метилирования с целью прогнозирования класса будущих образцов. Такие модели могут быть основаны на составном ковариантном предикторе (Radmacher et al. Journal of Computational Biology 9:505-511, 2002), диагональном линейном дискриминантном анализе (Dudoit et al. Journal of the American Statistical Association 97:77-87, 2002), классификации по ближайшим соседям (также Dudoit et al.) и опорно-векторных машинах с линейным ядром (Ramaswamy et al. PNAS USA 98:15149-54, 2001). В этих моделях включены биомаркеры, которые были дифференциально метилированы с заданным уровнем значимости (например, 0,01, 0,05 или 0,1), согласно оценке с помощью t-критерия с неизвестной дисперсией (Wright G. W. and Simon R. Bioinformatics 19:2448-2455, 2003). Можно оценить ошибку прогноза каждой модели с помощью перекрестной проверки, предпочтительно перекрестной проверки по сценарию "исключение по одному" (Simon et al. Journal of the National Cancer Institute 95:14-18, 2003). Для каждого обучающего набора для перекрестной проверки по сценарию "исключение по одному" повторяют весь процесс построения модели, включая процесс отбора биомаркеров. Также можно оценить, является ли результат оценки частоты появления ошибок перекрестной проверки для модели значимо меньшим, чем ожидали в результате случайного прогнозирования. Метки класса можно случайным образом переставить, а затем повторить весь процесс перекрестной проверки по сценарию "исключение по одному". Уровень значимости представляет собой долю случайных перестановок, которая дает подтвержденную в результате перекрестной проверки частоту ошибок, не превышающую подтвержденную в результате перекрестной проверки частоту ошибок, полученную с реальными данными по метилированию.

Другим способом классификации является способ жадных пар, описанный Bo и Jonassen (Genome Biology 3(4):research0017.1-0017.11, 2002). Подход жадных пар начинается с ранжирования всех биомаркеров на основе их индивидуальных t-показателей на обучающем наборе. С помощью этого способа пытаются отбирать пары биомаркеров, которые хорошо работают вместе для проведения различия среди классов.

Более того, при использовании профиля метилирования можно использовать классификатор бинарного древа для прогнозирования класса будущих образцов. Первый узел древа включал двоичный классификатор, который позволял различать два подмножества полного набора классов. Отдельные бинарные классификаторы основаны на "опорно-векторных машинах", которые включают биомаркеры, которые дифференциально экспрессировались среди биомаркеров с определенным уровнем значимости (например, 0,01, 0,05 или 0,1), согласно оценке с помощью t-критерия с неизвестной дисперсией (Wright G. W. and Simon R. Bioinformatics 19:2448-2455, 2003). Оценивают классификаторы для всех возможных бинарных разделов и отбирают такой раздел, для которого минимальна ошибка прогнозирования после перекрестной проверки. Затем этот процесс последовательно повторяют для двух подмножеств классов,

определенных предыдущим бинарным разделением. Ошибка прогнозирования классификатора бинарного древа может быть оценена путем перекрестной проверки всего процесса построения древа. Такая общая перекрестная проверка включает в себя повторный отбор оптимальных разделов в каждом узле и повторный отбор биомаркеров, применяемых для каждого подтвержденного перекрестной проверкой обучающего набора, как описано в работе Simon и соавт. (Simon et al. Journal of the National Cancer Institute 95:14-18, 2003). В ходе многократной перекрестной проверки, в которой опускают некоторую долю образцов, на основе оставшихся образцов создают бинарное древо, а затем прогнозируют членство в классе для опущенных образцов. Это повторяют несколько раз, каждый раз удерживая иной процент образцов. Образцы случайным образом разбивают на дробные тестовые наборы (Simon R and Lam A. BRB-ArrayTools User Guide, version 3.2. Biometric Research Branch, National Cancer Institute).

Такими образом, в соответствии с одним вариантом осуществления, коррелирующие результаты для каждого биомаркера b) ранжируют путем установления их правильной корреляции с положительным статусом в отношении типа опухоли или заболевания, предпочтительно с помощью p-критерия. Также можно включить стадию, на которой биомаркеры отбирают d) в порядке их ранга.

В соответствии с дополнительными вариантами осуществления, такие факторы, как значение, уровень, признак, характеристика, свойство и т.д. скорости транскрипции, уровня мРНК, скорости трансляции, уровня белка, биологической активности, клеточной характеристики или свойства, генотипа, фенотипа и т.д., могут быть дополнительно использованы до, во время или после проведения терапии на пациенте для проведения дополнительного анализа статуса злокачественной опухоли у пациента.

Специфичность и чувствительность.

Статистическая мощность диагностического теста в отношении правильного прогнозирования состояния обычно измеряют в виде чувствительности анализа, специфичности анализа или области под кривой соотношений правильного и ложного обнаружения сигналов ("ROC"). Чувствительность представляет собой процент истинных положительных результатов, которые, согласно прогнозу с помощью теста, должны быть положительными, в то время как специфичность представляет собой процент истинных отрицательных результатов, которые, согласно прогнозу с помощью теста, должны быть отрицательными. Кривая ROC характеризует чувствительность теста в зависимости от 1 - специфичность. Чем больше площадь под кривой ROC, тем большей статистической мощностью обладает прогнозируемое значение в тесте. Другими пригодными показателями полезности теста являются прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата. Прогностическая ценность положительного результата представляет собой процент положительных по результатам теста людей, которые действительно имеют положительный результат. Прогностическая ценность отрицательного результата представляет собой процент отрицательных по результатам теста людей, которые действительно имеют отрицательный результат.

В соответствии с конкретными вариантами осуществления, у панелей биомаркеров по настоящему изобретению можно наблюдать статистическую разницу в различных статусах злокачественной опухоли, составляющую по меньшей мере $p<0,05$, $p<10^{-2}$, $p<10^{-3}$, $p<10^{-4}$ или $p<10^{-5}$. Диагностические тесты, которые предусматривают применение таких биомаркеров, могут характеризоваться ROC по меньшей мере 0,6, по меньшей мере приблизительно 0,7, по меньшей мере приблизительно 0,8 или по меньшей мере приблизительно 0,9. Такие биомаркеры дифференциально метилированы у незатронутого индивидуума (или нормального контрольного индивидуума) и злокачественной опухоли, и такие биомаркеры дифференциально метилированы для каждого типа злокачественной опухоли и поэтому пригодны для облегчения определения статуса злокачественной опухоли. В соответствии с определенными вариантами осуществления, биомаркеры измеряют в образце от пациента с помощью описанных в настоящем документе способов и сравнивают, например, с предопределенными уровнями биомаркеров и устанавливают корреляцию со статусом злокачественной опухоли. В соответствии с другими вариантами осуществления, корреляцию комбинации биомаркеров в образце пациента сравнивают, например, с предопределенной панелью биомаркеров. В соответствии с еще одним вариантом осуществления, профиль метилирования одного или нескольких генов в образце пациента сравнивают с профилем метилирования выявленных дифференциально метилированных генов, который коррелирует с типом или состоянием опухоли или статусом злокачественной опухоли. В соответствии с конкретными вариантами осуществления, результат(ы) измерения затем можно сравнить с соответствующим диагностическим количеством(количествами), граничным значением(значениями) или показателями многомерной модели, которые позволяют различить положительный статус злокачественной опухоли от отрицательного статуса злокачественной опухоли. Диагностическое количество (количества) представляет собой измеренное количество эпигенетического биомаркера (биомаркеров), выше которого или ниже которого пациента классифицируют как имеющего определенный статус злокачественной опухоли. Как хорошо понятно из уровня техники, путем корректировки конкретного диагностического граничного значения (значений), используемого в анализе, можно повысить чувствительность или специфичность диагностического анализа, в зависимости от предпочтения специалиста по диагностике. В соответствии с конкретными вариантами осуществления, конкретное диагностическое граничное значение можно определить, например, путем измерения величины гиперметилирования или гипометилирования биомаркеров в статистически значи-

мом количестве образцов от пациентов с различными статусами злокачественной опухоли и вычисления граничного значения, удовлетворяющего необходимым уровням специфичности и чувствительности.

Злокачественная опухоль.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в настоящем документе раскрыто применение одного или нескольких описываемых выше биомаркеров для обнаружения, характеристики и/или прогнозирования злокачественной опухоли. В некоторых случаях биомаркеры применяют в диагностических тестах для определения, характеристики, установления статуса и/или оценки злокачественной опухоли. В некоторых случаях в число биомаркеров входят показанные в табл. 15-18 и/или 20.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой солидную опухоль или гематологическую злокачественную опухоль. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой карциному, саркому, лимфому или лейкоз. В некоторых случаях злокачественная опухоль является интактной злокачественной опухолью или злокачественной опухолью, которую еще не пробовали лечить конкретным терапевтическим средством. В некоторых случаях злокачественная опухоль является первичной опухолью или первичной злокачественной опухолью, опухолью, которая возникла в локализации или органе, в котором она присутствует, а не метастазировала в эту локализацию из другой локализации. В некоторых случаях злокачественная опухоль является метастатической злокачественной опухолью. В некоторых случаях злокачественная опухоль является рецидивирующей или рефракторной злокачественной опухолью.

В некоторых случаях опухоль или злокачественная опухоль происходит из крови, лимфатического узла, печени, головного мозга/нейробластомы, пищевода, трахеи, желудка, кишечника, толстой кишки, прямой кишки, ануса, поджелудочной железы, горла, языка, кости, яичника, матки, шейки матки, брюшной полости, предстательной железы, яичек, молочной железы, почки, легкого или кожи, из опухоли желудка, толстой и прямой кишок, мочевого пузыря, головы и шеи, носоглотки, эндометрия, желчного протока, ротовой полости, множественной миеломы, лейкоза, саркомы мягких тканей, желчного пузыря, железы внутренней секреции, мезотелиомы, опухоли Вильмса, опухоли двенадцатиперстной кишки, нейроэндокринной опухоли, опухоли слюнной железы, гортани, хориокарциномы, сердца, тонкого кишечника, глаза, герминогенной злокачественной опухоли и тому подобного.

В некоторых случаях опухоль или злокачественная опухоль включает без ограничения острый лимфобластный лейкоз (ALL); острый миелоцитарный лейкоз (LAML или AML); адренокортикальную карциному (ACC); СПИД-ассоциированные злокачественные опухоли; СПИД-ассоциированную лимфому; злокачественную опухоль анального канала; злокачественную опухоль червеобразного отростка; астроцитомы; атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль; базальноклеточную карциному; злокачественную опухоль мочевого пузыря или уротелия мочевого пузыря (BLCA); глиому ствола головного мозга; глиому головного мозга с низкой степенью злокачественности (LGG); опухоль головного мозга (в том числе глиому ствола головного мозга, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, астроцитомы, краниофарингиому, эпендимобластому, эпендимому, медуллобластому, медуллоэпителиому, пинеальную паренхиматозную опухоль промежуточной дифференцировки, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли и пинеобластому); инвазивную злокачественную опухоль молочной железы или головного мозга (BRCA); бронхиальные опухоли; лимфому Беркитта; злокачественную опухоль без выявленного первичного очага; карциноидную опухоль; карциному без выявленного первичного очага; атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы; эмбриональные опухоли центральной нервной системы; в том числе цервикальную плоскоклеточную карциному и эндоцервикальную аденокарциному (CESC); детские злокачественные опухоли; холангиокарциному (CHOL); хордому; хронический лимфоцитарный лейкоз; хронический миелолейкоз; хронические миелопролиферативные нарушения; злокачественную опухоль (аденокарциному) толстой кишки (COAD); злокачественную опухоль толстой и прямой кишок; краниофарингиому; кожную Т-клеточную лимфому; опухоли островковых клеток эндокринной части поджелудочной железы; злокачественную опухоль эндометрия; эпендимобластому; эпендимому; злокачественную опухоль пищевода (ESCA); эстезионейробластому; саркому Юинга; экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль; внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль; злокачественную опухоль лежащих за пределами печени желчевыводящих путей; злокачественную опухоль желчного пузыря; злокачественную опухоль (желудка) желудочно-кишечного тракта; гастроинтестинальную карциноидную опухоль; опухоль гастроинтестинальных стромальных клеток; гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST); гестациозную трофобластическую болезнь; глиобластомную мультиформную глиому (GBM); волосатоклеточный лейкоз; злокачественную опухоль головы и шеи (HNSD); злокачественную опухоль сердца; лимфому Ходжкина; гипофарингеальную злокачественную опухоль; интраокулярную меланому; опухоли островковых клеток поджелудочной железы; саркому Капоши; злокачественную опухоль почки, в том числе хромофобную карциному почки (KIHC), светлоклеточную почечно-клеточную карциному (KIRC) и папиллярную почечно-клеточную карциному (KIRP); лангергансоклеточный гистиоцитоз; злокачественную опухоль гортани; злокачественную опухоль губы; злокачественную опухоль печени, в том числе гепатоклеточную карциному печени (LIHC), аденокарциному легкого (LUAD) и плоскоклеточную карциному легкого (LUSC); опухоль лимфоидной ткани, диф-

фузную В-крупноклеточную лимфому (DLBC); злокачественную фиброзную гистиоцитомную опухоль костей; медуллобластому; медуллоэпителиому; меланому; карциному из клеток Меркеля; карциному кожи из клеток Меркеля; мезотелиому (MESO); метастатическую сквамозную злокачественную опухоль шеи неизвестного происхождения; злокачественную опухоль ротовой полости; синдромы множественных эндокринных неоплазий; множественную миелому; множественную миелому/плазмоклеточную опухоль; фунгоидный микоз; миелодиспластические синдромы; миелопролиферативные неоплазий; злокачественную опухоль полости носа; носоглоточную злокачественную опухоль; нейробластому; неходжкинскую лимфому; немеланоцитарную злокачественную опухоль кожи; немелкоклеточную злокачественную опухоль легкого; злокачественную опухоль ротовой полости; злокачественную опухоль полости рта; злокачественную опухоль ротоглотки; остеосаркому; другие опухоли головного и спинного мозга; овариальную злокачественную опухоль, такую как серозная цистаденокарцинома яичника (OV); овариальную эпителиальную злокачественную опухоль; овариальную эмбрионально-клеточную опухоль; овариальную пограничную опухоль; злокачественную опухоль поджелудочной железы, такую как аденокарцинома поджелудочной железы (PAAD); папилломатоз; злокачественную опухоль придаточных пазух носа; злокачественную опухоль паращитовидной железы; злокачественную опухоль в тазовой области; злокачественную опухоль полового члена; фарингеальную злокачественную опухоль; феохромоцитому и параганглиому (PCPG); пинеальную паренхиматозную опухоль промежуточной дифференцировки; пинеобластому; опухоль гипофиза; плазмоклеточную опухоль/множественную миелому; плевролегочную бластому; первичную лимфому центральной нервной системы; первичную гепатоклеточную злокачественную опухоль печени; злокачественную опухоль предстательной железы, такую как аденокарцинома предстательной железы (PRAD); злокачественную опухоль прямой кишки, такую как аденокарцинома прямой кишки (READ); ренальную злокачественную опухоль; почечно-клеточную злокачественную опухоль (почки); почечно-клеточную злокачественную опухоль; злокачественную опухоль дыхательных путей; ретинобластому; рабдомиосаркому; злокачественную опухоль слюнной железы; саркому (SARC); синдром Сезари; меланому кожи (SKCM); мелкоклеточную злокачественную опухоль легкого; злокачественную опухоль тонкого кишечника; саркому мягких тканей; плоскоклеточную карциному; сквамозную злокачественную опухоль шеи; (гастральную) злокачественную опухоль желудка, такую как аденокарцинома желудка (STAD); супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли; Т-клеточную лимфому; злокачественную опухоль яичка, опухоли половых клеток яичка (TGCT); злокачественную опухоль горла; карциному тимуса; тимому (THYM); злокачественную опухоль щитовидной железы (THCA); злокачественную опухоль "переходных" клеток; злокачественную опухоль "переходных" клеток почечной лоханки и мочеточника; трофобластическую болезнь; злокачественную опухоль мочеточника; уретральную злокачественную опухоль; злокачественную опухоль матки; такую злокачественную опухоль матки, как карциносаркома матки (UCS) и карцинома эндометрия тела матки (UCEC); увеальную меланому (UVM); вагинальную злокачественную опухоль; злокачественную опухоль наружных женских половых органов; макроглобулинемию Вальденстрема; или опухоль Вильма. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления злокачественная опухоль включает злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, злокачественную опухоль, гепатоклеточную карциному, злокачественную опухоль печени, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль поджелудочной железы или злокачественную опухоль толстой и прямой кишок.

В некоторых случаях злокачественная опухоль (например, первичная опухоль) включает острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль головного мозга, злокачественную опухоль шейки матки, злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, глиому, глиобластому, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, неоплазию лимфоидной ткани, меланому, миелоидную неоплазию, злокачественную опухоль яичников, злокачественную опухоль поджелудочной железы, злокачественную опухоль предстательной железы, плоскоклеточную карциному, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы. В некоторых случаях злокачественная опухоль включает неоплазию лимфоидной ткани, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль поджелудочной железы, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль толстой кишки или толстой и прямой кишок, злокачественную опухоль предстательной железы, глиому или другие злокачественные опухоли головного/спинного мозга, злокачественную опухоль яичников, злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль мочевого пузыря, меланому, злокачественную опухоль молочной железы, миелоидную неоплазию, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль желудка, шейки матки, почки, печени или злокачественную опухоль щитовидной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает острый лимфобластный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль головного мозга, злокачественную опухоль шейки

матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, злокачественную опухоль эндометрия, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль желудочно-кишечного тракта, глиому, глиобластому, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, неоплазию лимфоидной ткани, меланому, миелоидную неоплазию, овариальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, плоскоклеточную карциному, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления тип злокачественной опухоли включает злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль шейки матки, холангиокарциному (CHOL), злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль головы и шеи, злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль поджелудочной железы, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль прямой кишки, саркому, злокачественную опухоль кожи, злокачественную опухоль желудка или злокачественную опухоль щитовидной железы. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой ALL. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой AML. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль головного мозга. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль толстой кишки. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль легкого. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль молочной железы. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль предстательной железы. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль мочевого пузыря. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль шейки матки. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой холангиокарциному (CHOL). В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль пищевода. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль головы и шеи. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль почки. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль печени. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль поджелудочной железы. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой феохромоцитому и параганглиому (PCPG). В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль прямой кишки. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой саркому. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль кожи. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль желудка. В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль щитовидной железы.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой лимфому. Лимфома относится к злокачественной опухоли части иммунной системы, называемой лимфатической системой. Ее обычно делят на неходжкинскую и ходжкинскую лимфому.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой неоплазию лимфоидной ткани. В контексте настоящего изобретения неоплазия лимфоидной ткани относится к новообразованию, возникающему в результате злокачественного изменения B- или T-лимфоцита, и включает без ограничения лимфому любого типа. Двумя основными типами лимфомы являются болезнь Ходжкина и неходжкинская лимфома. Болезнь Ходжкина является относительно простым заболеванием, включающим лишь четыре основных типа. Напротив, неходжкинская лимфома (NHL) является термином, применяемым для многих различных типов злокачественной опухоли лимфатической системы, включая следующие подтипы: лимфому предшественников B-клеток, мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому/хронический лимфоцитарный лейкоз, лимфомы из клеток маргинальной зоны (лимфому из клеток маргинальной зоны узлов, внеузловую MALT, селезеночную), волосатоклеточный лейкоз, фолликулярную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, диффузную B-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркита, анапластическую крупноклеточную лимфому, периферическую T-клеточную лимфому и фунгоидный микоз. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления другие неоплазмы лимфоидной ткани, которые не имеют жесткой связи с неходжкинской лимфомой, но включены в настоящий документ, включают острый лимфобластный лейкоз, лимфоплазмоцитоидную лимфому, T-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз/пролимфоцитарный лейкоз и любые другие типы злокачественных опухолей лимфоидного происхождения, которые не поддаются легкой классификации.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль головы и шеи. Злокачественная опухоль головы и шеи представляет собой группу биологически сходных злокачественных опухолей, которые начинаются в верхнем участке пищеварительного тракта и дыхательных путей, в том числе на губе, в ротовой полости (во рту), в носовой полости (в носу), придаточных

пазухах, глотке и гортани. 90% злокачественных опухолей головы и шеи являются плоскоклеточными карциномами (SCCHN), происходящими от слизистой оболочки (эпителия) этих участков. Плоскоклеточные карциномы головы и шеи (HNSCC) составляют значительное большинство злокачественных опухолей головы и шеи и возникают на поверхностях слизистых оболочек в данной анатомической области. В их число входят опухоли носовых полостей, придаточных пазух носа, ротовой полости, носоглотки, ротоглотки, гипофаринкса и гортани.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль поджелудочной железы или поджелудочную злокачественную опухоль. Злокачественная опухоль поджелудочной железы происходит от клеток поджелудочной железы, включая без ограничения аденокарциномы, аденосквамозные карциномы, перстневидно-клеточные карциномы, гепатоидные карциномы, коллоидные карциномы недифференцированные карциномы, недифференцированные карциномы с остеокласт-подобными гигантоцитами и карциномы островковых клеток.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль эндометрия. Злокачественная опухоль эндометрия является злокачественным новообразованием, которое возникает из внутренней оболочки матки (эндометрия). Этот термин относится без ограничения к карциномам эндометрия и аденокарциномам эндометрия. В контексте настоящего изобретения злокачественные опухоли эндометрия также включают другие хорошо известные типы клеток, такие как папиллярная серозная карцинома, гипернефрома, папиллярная эндометриоидная карцинома и слизеобразующая карцинома.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль толстой кишки, также называемую злокачественной опухолью толстой и прямой кишок или колоректальной злокачественной опухолью. Злокачественная опухоль толстой кишки относится к злокачественному новообразованию, которое возникает в толстом кишечнике (толстой кишке) или в прямой кишке (конце толстой кишки) и включает злокачественные образования в толстой кишке, прямой кишке и червеобразном отростке, в том числе аденокарциному. Злокачественной опухоли толстой и прямой кишок предшествуют аденомы, неоплазмы эпителиального происхождения, которые происходят из железистой ткани или имеют четко выраженные железистые структуры.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль предстательной железы. Злокачественная опухоль предстательной железы описывает неконтролируемый (злокачественный) рост клеток, происходящих из предстательной железы.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль почки, также называемой ренальной злокачественной опухолью. Злокачественная опухоль почки представляет собой заболевание, при котором клетки почки становятся злокачественными (раковыми) и выходят из-под контроля, образуя опухоль. Наиболее распространенные злокачественные опухоли почки сначала появляются в выстилке крошечных трубок (канальцев) почки, что представляет собой почечно-клеточную карциному.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль щитовидной железы. Злокачественная опухоль щитовидной железы относится к злокачественной опухоли, происходящей из фолликулярных или парафолликулярных клеток щитовидной железы.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой глиому. Глиома относится к типу злокачественной опухоли, которая начинается в головном мозге или спинном мозге и которая возникает из глиальных клеток и/или их предшественников, включая эпендимомы (глиомы, происходящие из эпендимальных клеток), астроцитомы (глиомы, происходящие из астроцитов и которые включают мультиформную глиобластому, олигодендроглиомы, (глиомы, происходящие из олигодендроцитов) и смешанные глиомы, такие как олиго-астроцитомы (происходящие из клеток различных типов глии).

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль яичников. Злокачественная опухоль яичника представляет собой группу опухолей, которые возникают в яичниках и включают без ограничения серозную злокачественную опухоль яичников, неинвазивную злокачественную опухоль яичников, злокачественную опухоль яичников со смешанным фенотипом, слизеобразующую злокачественную опухоль яичников, эндометриоидную злокачественную опухоль яичников, светлоклеточную злокачественную опухоль яичников, папиллярную серозную злокачественную опухоль яичников, опухоль Бреннера и недифференцированную аденокарциному.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль легкого. Злокачественная опухоль легкого относится к любому неконтролируемому клеточному образованию в тканях легкого, в том числе без ограничения мелкоклеточную карциному легкого, мелкоклеточную карциному смешанного типа, немелкоклеточную карциному легкого, саркоматоидную карциному, опухоли слюнной железы, карциноидную опухоль, аденосквамозную карциному, плевролегочную бластому и карциноидную опухоль.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль мочевого пузыря. Злокачественная опухоль мочевого пузыря относится к любому из нескольких типов злокачественных образований мочевого пузыря и включает без ограничения переходно-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, саркому и мелкоклеточную карциному.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой меланому. Меланома относится к любой форме злокачественной опухоли, которая начинается в меланоцитах. Меланома включает без ограничения следующие подтипы: злокачественное лентиго, меланому типа злокачественного лентиго, поверхностную распространяющуюся гематому, акральную лентигинозную меланому, меланому слизистых оболочек, узловую меланому, полипоидную меланому, десмопластическую меланому, амеланотическую меланому, меланому мягких тканей и метастатическую меланому.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль молочной железы. Злокачественную опухоль молочной железы или злокачественную неоплазму молочной железы широко используют в качестве общего названия для злокачественных опухолей, происходящих из ткани молочной железы, чаще всего из внутренней выстилки молочных протоков или долек, которые снабжают эти каналы молоком. В зависимости от их рецепторного статуса, по результатам детекции с помощью иммуногистохимии, в частности от наличия или отсутствия эстрогенового рецептора (ER), прогестеронового рецептора (PR) и от уровня экспрессии HER2/neu (нормальной экспрессии/недостаточной экспрессии в сравнении со сверхэкспрессией), злокачественные опухоли молочной железы можно разделить на ER-положительную (ER+) злокачественную опухоль молочной железы, ER-отрицательную (ER-) злокачественную опухоль молочной железы, PR-положительную (PR+) злокачественную опухоль молочной железы, PR-отрицательную (PR-) злокачественную опухоль молочной железы, HER2-положительную (HER2+) злокачественную опухоль молочной железы (злокачественную опухоль со сверхэкспрессией HER2), HER2-отрицательную (HER2-) злокачественную опухоль молочной железы (злокачественную опухоль с нормальными уровнями экспрессии HER2 или недостаточной экспрессией HER2 или без экспрессии поддающегося детекции уровня HER2), отрицательную по рецепторам гормонов злокачественную опухоль молочной железы, т.е. злокачественную опухоль молочной железы как без эстрогеновых, так и без прогестероновых рецепторов (сокращенно ER-/PR-злокачественную опухоль молочной железы); и трижды отрицательную злокачественную опухоль молочной железы, т.е. злокачественную опухоль молочной железы как без эстрогеновых, так и без прогестероновых рецепторов и с нормальной экспрессией/недостаточной экспрессией (или с отсутствием поддающегося детекции уровня экспрессии) HER2 (сокращенно ER-/PR-/HER2- злокачественную опухоль молочной железы). В зависимости от их паттерна генной экспрессии злокачественные опухоли молочной железы в некоторых случаях разделяют на злокачественную опухоль молочной железы люминального подтипа A, злокачественную опухоль молочной железы люминального подтипа B, нормальноподобную злокачественную опухоль молочной железы, HER2+ злокачественная опухоль молочной железы и базальноподобную злокачественную опухоль молочной железы (Sorlie et al. (2001) Proc. Nat. Acad. Sci. 98: 10869-10874). Люминальные подтипы A и B преимущественно являются ER-положительными. Напротив, при HER2+ злокачественных опухолях молочной железы наблюдают высокую экспрессию генов, ассоциированную с ампликоном HER2, а для нормальноподобных злокачественных опухолей молочной железы характерны молекулярные признаки нормальной ткани молочной железы.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой миелоидную неоплазму. В числе миелоидных неоплазм входят злокачественные опухоли клеток миелоидного ростка, например, миелоидный (миелоцитарный или миелогенный) лейкоз, происходящий из гранулоцитов (например, нейтрофилов, эозинофилов и базофилов) или моноцитов) или моноцитов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в число миелоидных неоплазм входят хронический миелоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз и миелодиспластические синдромы.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль яичка. Злокачественная опухоль яичка представляет собой злокачественную опухоль семенников. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления злокачественная опухоль яичка включает без ограничения такие злокачественные опухоли, как сперматоцитомы, несеминомы, хориокарцинома, тератокарцинома, незрелая тератома, опухоли желточного мешка, опухоли из клеток Лейдига и Сертоли, PNET, лейомиосаркома, рабдомиосаркома и мезотелиома.

В некоторых случаях злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль желудка. Опухоль желудка или злокачественная опухоль желудка относится к любой опухоли или злокачественной опухоли желудка, в том числе, например, аденокарциномам (например, диффузного типа и кишечного типа) и менее распространенным формам, таким как лимфомы, лейомиосаркомы и плоскоклеточные карциномы.

Дополнительные способы.

В соответствии с конкретными вариантами осуществления, настоящее изобретение относится к способам определения риска развития злокачественной опухоли у пациента. Проценты, количества и паттерны метилирования биомаркеров характеризуют различные категории риска, например, высокий, средний или низкий. Риск развития злокачественной опухоли определяют путем измерения статуса метилирования соответствующих биомаркеров, а затем либо подстановки их в алгоритм классификации, либо сравнения их с эталонным количеством, т.е. предопределенным уровнем или паттерном метилированных (и/или неметилированных) биомаркеров, который ассоциирован с конкретным уровнем риска.

Определение тяжести злокачественной опухоли.

В соответствии с другим вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к способам определения тяжести злокачественной опухоли у пациента. Конкретная стадия или тяжесть злокачественной опухоли может иметь характерный уровень гиперметилирования или гипометилирования биомаркера или относительные уровни гиперметилирования или гипометилирования набора биомаркеров (паттерн). В некоторых случаях тяжесть злокачественной опухоли определяют путем измерения статуса метилирования соответствующих биомаркеров, а затем либо подстановки их в алгоритм классификации, либо сравнения их с эталонным количеством, т.е. предопределенным уровнем метилирования или паттерном метилированных биомаркеров, который ассоциирован с конкретной стадией.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для определения тяжести злокачественной опухоли у пациента используют один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 15-18 и/или 20. В некоторых случаях для определения тяжести злокачественной опухоли у пациента применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 15. В некоторых случаях для определения тяжести злокачественной опухоли у пациента применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 16. В некоторых случаях для определения тяжести злокачественной опухоли у пациента применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 17. В некоторых случаях для определения тяжести злокачественной опухоли у пациента применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 18.

В некоторых случаях для определения тяжести злокачественной опухоли у пациента применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из

cg20468939,

cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896,

cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

В некоторых случаях для определения тяжести злокачественной опухоли у пациента применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из

cg25922751, cg25432518, cg23612220, cg23130731, cg13911392, cg11334870, cg11252953, cg10542975, cg08098128, cg02874908, cg26769927, cg26769700, cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg17126555, cg14247287, cg07420137, cg05098343, cg01903374, cg00907272, cg27125093, cg26112797, cg24166457, cg19300307, cg17122157, cg13555415, cg11436362, cg10673833, cg09866569, cg08075204, cg05614346, cg02053964, cg27377213, cg24480810, cg24301930, cg22513455, cg19693177, cg19675731, cg19252956, cg18856478, cg16509569, cg15797834, cg15698795, cg15341833, cg14556909, cg14083015, cg14058476, cg12192582, cg10590292, cg06787669, cg06439655, cg02522196, cg02233149, cg00558804, cg26680502, cg23013029, cg22552736, cg21376733, cg20847580, cg19704755, cg18842353, cg16622899, cg14999168, cg13925432, cg12967050, cg11105292, cg09419005, cg09153080, cg07380416, cg06825448, cg05596756, cg03891050, cg01681367, cg01456691, cg00015530, cg27410601, cg27366280, cg26683005, cg25666403, cg24706505, cg24107852, cg23824762, cg23021796, cg21122474, cg20336172, cg18610205, cg18456621, cg17518965, cg16748008, cg16191087, cg16061668, cg14642045, cg13924996, cg12353452, cg09335715, cg08858130, cg08480068, cg08052292, cg07428959, cg06153925, cg04147906, cg03431741, cg00282244 и cg00025044

(табл. 20).

В некоторых случаях для определения тяжести злокачественной опухоли у пациента применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и

cg17126555.

Определение прогноза злокачественной опухоли.

В соответствии с одним вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к способам определения динамики злокачественной опухоли у пациента, динамика злокачественной опухоли относится к изменениям статуса злокачественной опухоли с течением времени, в том числе к прогрессированию (ухудшению) злокачественной опухоли и регрессированию (улучшению) злокачественной опухоли. С течением времени изменяется величина или относительная величина (например, паттерн) метилирования биомаркеров. Например, гиперметилирование или гипометилирование биомаркеров "X" и "Y" в некоторых случаях увеличиваются с развитием злокачественной опухоли. Таким образом, тенденция этих биомаркеров, либо увеличение, либо уменьшение метилирования с течением времени в отношении злокачественной опухоли или отличного от злокачественной опухоли заболевания, указывает на динамику заболевания. Следовательно, этот способ предусматривает измерение уровня метилирования или статуса одного или нескольких биомаркеров у пациента по меньшей мере в двух разных моментах времени, например, в первый раз и во второй раз, и сравнение изменения, при его наличии. На основании результатов этих сравнений определяют динамику злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 15-18 и/или 20, используют для определения динамики злокачественной опухоли у пациента, динамика злокачественной опухоли относится к изменениям статуса злокачественной опухоли с течением времени, в том числе к прогрессированию (ухудшению) злокачественной опухоли и регрессии (улучшению) злокачественной опухоли. В некоторых случаях один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 15, применяют для определения динамики злокачественной опухоли у пациента, динамика злокачественной опухоли относится к изменениям статуса злокачественной опухоли с течением времени, в том числе к прогрессированию (ухудшению) злокачественной опухоли и регрессии (улучшению) злокачественной опухоли. В некоторых случаях один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 16, применяют для определения динамики злокачественной опухоли у пациента, динамика злокачественной опухоли относится к изменениям статуса злокачественной опухоли с течением времени, в том числе к прогрессированию (ухудшению) злокачественной опухоли и регрессии (улучшению) злокачественной опухоли. В некоторых случаях один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 17, применяют для определения динамики злокачественной опухоли у пациента, динамика злокачественной опухоли относится к изменениям статуса злокачественной опухоли с течением времени, в том числе к прогрессированию (ухудшению) злокачественной опухоли и регрессии (улучшению) злокачественной опухоли. В некоторых случаях один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 18, применяют для определения динамики злокачественной опухоли у пациента, динамика злокачественной опухоли относится к изменениям статуса злокачественной опухоли с течением времени, в том числе к прогрессированию (ухудшению) злокачественной опухоли и регрессии (улучшению) злокачественной опухоли.

В некоторых случаях один или несколько биомаркеров, выбранных из

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564,

cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930,

применяют для определения динамики злокачественной опухоли у пациента, динамика злокачественной опухоли относится к изменениям статуса злокачественной опухоли с течением времени, в том числе к прогрессированию (ухудшению) злокачественной опухоли и регрессии (улучшению) злокачественной опухоли.

В некоторых случаях один или несколько биомаркеров, выбранных из

cg25922751, cg25432518, cg23612220, cg23130731, cg13911392, cg11334870, cg11252953, cg10542975, cg08098128, cg02874908, cg26769927, cg26769700, cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg17126555, cg14247287, cg07420137, cg05098343, cg01903374, cg00907272, cg27125093, cg26112797, cg24166457, cg19300307, cg17122157, cg13555415, cg11436362, cg10673833, cg09866569, cg08075204, cg05614346, cg02053964, cg27377213, cg24480810, cg24301930, cg22513455, cg19693177, cg19675731, cg19252956, cg18856478, cg16509569, cg15797834, cg15698795, cg15341833, cg14556909, cg14083015, cg14058476, cg12192582, cg10590292, cg06787669, cg06439655, cg02522196, cg02233149, cg00558804, cg26680502, cg23013029, cg22552736, cg21376733, cg20847580, cg19704755, cg18842353, cg16622899, cg14999168, cg13925432, cg12967050, cg11105292, cg09419005, cg09153080, cg07380416, cg06825448, cg05596756, cg03891050, cg01681367, cg01456691, cg00015530, cg27410601, cg27366280, cg26683005, cg25666403, cg24706505, cg24107852, cg23824762, cg23021796, cg21122474, cg20336172, cg18610205, cg18456621, cg17518965, cg16748008, cg16191087, cg16061668, cg14642045, cg13924996, cg12353452, cg09335715, cg08858130, cg08480068, cg08052292, cg07428959, cg06153925, cg04147906, cg03431741, cg00282244 и cg00025044

(табл. 20) применяют для определения динамики злокачественной опухоли у пациента, динамика злокачественной опухоли относится к изменениям статуса злокачественной опухоли с течением времени, в том числе к прогрессированию (ухудшению) злокачественной опухоли и регрессии (улучшению) злокачественной опухоли.

В некоторых случаях один или несколько биомаркеров, выбранных из cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555, применяют для определения динамики злокачественной опухоли у пациента, динамика злокачественной опухоли относится к изменениям статуса злокачественной опухоли с течением времени, в том числе к прогрессированию (ухудшению) злокачественной опухоли и регрессии (улучшению) злокачественной опухоли.

Ведение пациента.

В соответствии с определенными вариантами осуществления способов установления статуса злокачественной опухоли такие способы дополнительно предусматривают ведение лечения пациента на основании такого статуса. Такое ведение включает определенные действия врача или клинициста после определения статуса злокачественной опухоли. Например, если врач ставит диагноз или делает прогноз злокачественной опухоли, то далее последует определенный режим отслеживания. Затем для оценки динамики злокачественной опухоли с помощью способов по настоящему изобретению необходим определенный режим терапии злокачественной опухоли. Альтернативно, после постановки диагноза отличного от злокачественной опухоли заболевания следует дополнительное обследование для определения конкретного заболевания, от которого страдает пациент. Необязательно, дополнительные обследования требуются, если диагностическое обследование дает неубедительный результат по статусу злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для установления статуса злокачественной опухоли используют один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 15-18 и/или 20. В некоторых случаях для установления статуса злокачественной опухоли применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 15. В некоторых случаях для установления статуса злокачественной опухоли применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 16. В некоторых случаях для установления статуса злокачественной опухоли применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 17. В некоторых случаях для установления статуса злокачественной опухоли применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 18.

В некоторых случаях для установления статуса злокачественной опухоли применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

В некоторых случаях для установления статуса злокачественного заболевания применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из

cg25922751, cg25432518, cg23612220, cg23130731, cg13911392, cg11334870, cg11252953, cg10542975, cg08098128, cg02874908, cg26769927, cg26769700, cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg17126555, cg14247287, cg07420137, cg05098343, cg01903374, cg00907272, cg27125093, cg26112797,

cg24166457, cg19300307, cg17122157, cg13555415, cg11436362, cg10673833, cg09866569, cg08075204, cg05614346, cg02053964, cg27377213, cg24480810, cg24301930, cg22513455, cg19693177, cg19675731, cg19252956, cg18856478, cg16509569, cg15797834, cg15698795, cg15341833, cg14556909, cg14083015, cg14058476, cg12192582, cg10590292, cg06787669, cg06439655, cg02522196, cg02233149, cg00558804, cg26680502, cg23013029, cg22552736, cg21376733, cg20847580, cg19704755, cg18842353, cg16622899, cg14999168, cg13925432, cg12967050, cg11105292, cg09419005, cg09153080, cg07380416, cg06825448, cg05596756, cg03891050, cg01681367, cg01456691, cg00015530, cg27410601, cg27366280, cg26683005, cg25666403, cg24706505, cg24107852, cg23824762, cg23021796, cg21122474, cg20336172, cg18610205, cg18456621, cg17518965, cg16748008, cg16191087, cg16061668, cg14642045, cg13924996, cg12353452, cg09335715, cg08858130, cg08480068, cg08052292, cg07428959, cg06153925, cg04147906, cg03431741, cg00282244 и cg00025044

(табл. 20).

В некоторых случаях для установления статуса злокачественного заболевания применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555.

Определение терапевтической эффективности фармацевтического лекарственного средства.

В соответствии с другим вариантом осуществления, настоящее изобретение относится к способам определения терапевтической эффективности фармацевтического лекарственного средства. Эти способы пригодны при проведении клинических испытаний лекарственного средства, а также при отслеживании прогресса пациента на лекарственном средстве.

Терапия или клинические испытания предусматривают введение лекарственного средства в определенном режиме. В некоторых случаях такой режим предусматривает однократную дозу лекарственного средства или множество доз лекарственного средства с течением времени. Доктор или клинический исследователь отслеживает влияние лекарственного средства на пациента или субъекта в процессе его применения. Если лекарственное средство оказывает фармакологическое действие на состояние, то количества или относительные количества (например, паттерн или профиль) гиперметилирования или гипометилирования одного или нескольких биомаркеров по настоящему изобретению изменяются в сторону профиля отличного от злокачественной опухоли заболевания.

В некоторых случаях в ходе лечения следят за динамикой статуса метилирования одного или нескольких биомаркеров у пациента. Соответственно, этот способ предусматривает измерение уровней метилирования одного или нескольких биомаркеров у пациента, который проходит терапию лекарственным средством, и установления корреляции уровней со статусом злокачественной опухоли у пациента (например, путем сравнения с предопределенными уровнями метилирования биомаркеров, которые соответствуют различным статусам злокачественной опухоли). Один вариант осуществления этого способа предусматривает определение уровней метилирования одного или нескольких биомаркеров по меньшей в двух различных моментах времени в ходе терапии лекарственным средством, например, в первый раз и во второй раз, и сравнение изменения уровней метилирования биомаркеров, при его наличии. Например, уровни метилирования одного или нескольких биомаркеров измеряют до и после применения лекарственного средства или в два различных момента времени в процессе применения лекарственного средства. На основании результатов этих сравнений определяют влияние терапии. Если лечение является эффективным, то статус метилирования одного или нескольких биомаркеров имеет тенденцию к нормальному, при этом если лечение является неэффективным, то статус метилирования одного или нескольких биомаркеров имеет тенденцию к признакам злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления для определения терапевтической эффективности фармацевтического лекарственного средства используют один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 15-18 и/или 20. В некоторых случаях для определения терапевтической эффективности фармацевтического лекарственного средства применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 15. В некоторых случаях для определения терапевтической эффективности фармацевтического лекарственного средства применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 16. В некоторых случаях для определения терапевтической эффективности фармацевтического лекарственного средства применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 17. В некоторых случаях для определения терапевтической эффективности фармацевтического лекарственного средства применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из табл. 18.

В некоторых случаях для определения терапевтической эффективности фармацевтического лекарственного средства применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из

cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

В некоторых случаях для определения терапевтической эффективности фармацевтического лекарственного средства применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из

cg25922751, cg25432518, cg23612220, cg23130731, cg13911392, cg11334870, cg11252953, cg10542975, cg08098128, cg02874908, cg26769927, cg26769700, cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg17126555, cg14247287, cg07420137, cg05098343, cg01903374, cg00907272, cg27125093, cg26112797, cg24166457, cg19300307, cg17122157, cg13555415, cg11436362, cg10673833, cg09866569, cg08075204, cg05614346, cg02053964, cg27377213, cg24480810, cg24301930, cg22513455, cg19693177, cg19675731, cg19252956, cg18856478, cg16509569, cg15797834, cg15698795, cg15341833, cg14556909, cg14083015, cg14058476, cg12192582, cg10590292, cg06787669, cg06439655, cg02522196, cg02233149, cg00558804, cg26680502, cg23013029, cg22552736, cg21376733, cg20847580, cg19704755, cg18842353, cg16622899, cg14999168, cg13925432, cg12967050, cg11105292, cg09419005, cg09153080, cg07380416, cg06825448, cg05596756, cg03891050, cg01681367, cg01456691, cg00015530, cg27410601, cg27366280, cg26683005, cg25666403, cg24706505, cg24107852, cg23824762, cg23021796, cg21122474, cg20336172, cg18610205, cg18456621, cg17518965, cg16748008, cg16191087, cg16061668, cg14642045, cg13924996, cg12353452, cg09335715, cg08858130, cg08480068, cg08052292, cg07428959, cg06153925, cg04147906, cg03431741, cg00282244 и cg00025044

(табл. 20).

В некоторых случаях для определения терапевтической эффективности фармацевтического лекарственного средства применяют один или несколько биомаркеров, выбранных из cg25574765, cg25490145, cg18384097, cg25922751 и cg17126555.

Создание алгоритмов классификации для установления статуса злокачественной опухоли.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления один или несколько способов распознания паттернов применяют при анализе значений метилирования, измеряемых для маркеров в панели биомаркеров, которые корреляционно связаны с основным диагностическим запросом. В некоторых случаях способ распознания паттерна предусматривает линейное комбинирование уровней метилирования или нелинейное комбинирование уровней метилирования для извлечения вероятности, что биологический образец получен от пациента, у которого отсутствуют признаки заболевания, у которого присутствует системная злокачественная опухоль или у которого присутствует биохимический рецидив, а также для установления различия между этими стадиями и типами заболевания, особенно типа первичной опухоли. В некоторых случаях модели и/или алгоритмы представлены в машиночитаемом формате, и их применяют для установления корреляции уровней метилирования или профиля метилирования со стадией заболевания и/или для определения способа лечения пациента или класса пациентов.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления анализ уровня метилирования для множества целей предусматривает применения алгоритма или классификатора. Массивом данных управляют, его классифицируют и анализируют с использованием методик, известных в настоящей области техники и описанных в настоящем документе. В некоторых случаях анализ уровня метилирования для множества целей предусматривает моделирование набора зондов и предварительную обработку данных. В некоторых случаях моделирование набора зондов и предварительная обработка данных производят с помощью алгоритма Robust Multi-Array (RMA) и его вариантов GC-RMA, RMA, алгоритма Probe Logarithmic Intensity Error (PLIER) или его варианта iterPLIER. Для предварительной обработки данных с использованием алгоритма RMA применяют фильтры отклонений или интенсивности, например, путем удаления целевых последовательностей соответственно со средним квадратичным отклонением <10 или средней интенсивностью <100 единиц интенсивности нормализованного диапазона данных.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления данные, которые были созданы с помощью таких образцов, как "известные образцы" или "контроль", затем используют для "обучения" модели классификации. "Известный образец" представляет собой образец, который был предварительно классифицирован, такой как, например, подходящий контроль (например, биомаркеры) от не пораженного заболеванием или пораженного отличным от злокачественной опухоли заболеванием "нормального" образца и/или подходящего контроля (например, биомаркеры из ткани известного типа или стадии опухоли или статуса злокачественной опухоли. Данные, которые применяют для формирования модели классификации, называют "набором обучающих данных". В некоторых случаях набор обучающих данных, который применяют для формирования модели классификации, включает необработанные данные или предварительно обработанные данные. После обучения модель классификации распознает паттерны в данных, полученных с применением неизвестных образцов. В некоторых случаях такую модель классификации затем применяют для классификации неизвестных образцов на классы. Это полезно, например, при прогнозировании того, ассоциирован ли конкретный биологический образец с определенным биологическим состоянием (например, пораженный против не пораженного заболеванием).

После построения и подтверждения модели, ее объединяют в пакет, доступный конечным пользо-

вателям. Например, это предусматривает реализацию приложения для работы с электронными таблицами или альтернативной формы для визуального представления, в которое была встроена модель, создание сценария статистического программного пакета или реструктуризацию кода модели в жестко запрограммированное приложение сотрудниками отдела по информационным технологиям.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модели классификации формируют и применяют на любом подходящем цифровом компьютере. В число подходящих цифровых компьютеров входят микро-, мини- или большие компьютеры с использованием любой стандартной или специализированной операционной системы, такой как операционная система Unix, Windows® или Linux™. В вариантах осуществления с применением масс-спектрометра используемый цифровой компьютер физически отделен от масс-спектрометра, который применяют для создания представляющих интерес спектров, или же он соединен с масс-спектрометром.

Набор обучающих данных и модели классификации в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения реализованы в виде компьютерного кода, который выполняется или используется цифровым компьютером. Компьютерный код хранят на любом подходящем машиночитаемом носителе, в том числе на оптических или магнитных дисках, накопителях, лентах и т.д., и он может быть написан на любом подходящем языке программирования вычислительной машины, в том числе R, C, C++, visual basic и т.д.

Описанные выше обучающие алгоритмы полезны как для разработки алгоритмов классификации уже обнаруженных биомаркеров среди биомаркеров, так и для поиска новых биомаркеров среди биомаркеров. Алгоритмы классификации, в свою очередь, образуют основу для диагностических обследований, предоставляя диагностические значения (например, граничные точки) для биомаркеров, применяемые отдельно или в комбинации.

Компьютерные системы, платформы и программы.

В соответствии с некоторыми аспектами, описываемое настоящее изобретение относится к компьютерной системе или платформе, которая снабжена средствами для реализации одного или нескольких описываемых в настоящем документе способов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в состав компьютерной системы входит: (a) по меньшей мере одно запоминающее устройство, содержащее по меньшей мере одну компьютерную программу, предназначенную для управления работой компьютерной системы с целью реализации способа, который предусматривает (i) получение данных по метилированию ДНК, например, профиль метилирования CUP и профиль метилирования одной или нескольких первичных опухолей, (ii) определение степени идентичности между профилем метилирования CUP и профилем метилирования первичных опухолей, и (b) по меньшей мере один процессор для выполнения этой компьютерной программы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления платформа содержит одну или несколько компьютерных систем.

Другой описываемый в настоящем документе аспект относится к компьютерной программе для управления компьютерной системой для выполнения стадий согласно одному или нескольким описываемым в настоящем документе способам.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления компьютерная система относится к содержащей компьютер системе, где компьютер содержит машиночитаемый носитель, на котором содержится программное обеспечение для управления компьютером. В некоторых случаях компьютерная система включает в себя один или несколько процессоров общего или специального назначения и ассоциированную с ними память, в том числе энергозависимые и энергонезависимые запоминающие устройства. В некоторых случаях память компьютерной системы хранит программное обеспечение или компьютерные программы для управления работой компьютерной системы для создания системы специального назначения в соответствии с настоящим изобретением или для реализации системы с целью осуществления способов в соответствии с настоящим изобретением. В некоторых случаях компьютерная система включает в себя одноядерный или многоядерный центральный процессор (CPU) Intel или AMD x86, процессор ARM или аналогичный компьютерный процессор для обработки данных. В некоторых случаях CPU или микропроцессор представляет собой любой обычный однокристальный или многокристальный микропроцессор общего назначения, такой как процессор Intel Pentium, процессор Intel 8051, процессор RISC или MISS, процессор Power PC или процессор ALPHA. В некоторых случаях микропроцессор представляет собой любой обычный или специальный микропроцессор, такой как цифровой сигнальный процессор или графический процессор. Микропроцессор обычно имеет обычные адресные магистрали, обычные шины передачи данных и одну или несколько обычных управляющих шин. Как описано ниже, программное обеспечение по настоящему изобретению выполняется на специализированной системе или на компьютере общего назначения с DOS, CPM, Windows, Unix, Linux или другой операционной системой. В некоторых случаях система включает в себя энергонезависимую память, такую как дисковая память и твердотельная память, для хранения компьютерных программ, программного обеспечения и данных, и энергозависимую память, такую как быстродействующая оперативная память для выполнения программ и программного обеспечения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления машиночитаемый носитель относится к любому накопителю, применяемому для хранения данных, доступных компьютеру, а также к любым

другим средствам для обеспечения компьютеру доступа к данным. Примеры машиночитаемого носителя по типу накопителя включают в себя: магнитный жесткий диск; гибкий магнитный диск; оптический диск, такой как CD-ROM и DVD; магнитную ленту; однокристальное запоминающее устройство. Машиночитаемый физический носитель данных, пригодный в различных вариантах осуществления настоящего изобретения, может включать в себя любой физический машиночитаемый носитель данных, например, твердотельную память (такую как флэш-память), магнитные и оптические машиночитаемые носители и накопители и память, которая использует другие технологии постоянной памяти. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления машиночитаемый носитель представляет собой любой материальный носитель, который позволяет компьютеру получать доступ к компьютерным программам и данным. Машиночитаемые носители могут включать в себя энергозависимые и энергонезависимые, съемные и несъемные материальные носители, реализованные любым способом или технологией, способные хранить информацию, такую как машиночитаемые инструкции, программные модули, программы, данные, структуры данных и информацию в виде базы данных. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения, машиночитаемые носители включают в себя без ограничения RAM (оперативное запоминающее устройство), ROM (постоянное запоминающее устройство), EPROM (стираемое программируемое постоянное запоминающее устройство), EEPROM (электрически стираемое программируемое постоянное запоминающее устройство), флэш-память или другую технологию памяти, CD-ROM (постоянное запоминающее устройство на компакт-дисках), DVD диски (универсальные цифровые диски) или другие оптические накопители, магнитные кассеты, магнитную ленту, запоминающее устройство на магнитных дисках или другие магнитные накопители, другие типы энергозависимой и энергонезависимой памяти и любой другой материальный носитель, который можно применять для хранения информации и который может считываться компьютером, включая и любую подходящую комбинацию вышеизложенного.

В некоторых случаях один или несколько описываемых в настоящем документе способов реализуют на автономном компьютере или как часть сетевой компьютерной системы или вычислительной платформы. В автономном компьютере все программное обеспечение и данные могут располагаться на локальных запоминающих устройствах, например, для хранения программного обеспечения компьютера для реализации настоящего изобретения, а также данных можно применять оптический диск или устройство флэш-памяти. В соответствии с альтернативными вариантами осуществления, программное обеспечение, или данные, или как первое, так и вторые могут быть доступны через сетевое соединение с удаленными устройствами. В соответствии с одним вариантом осуществления сетевой компьютерной системы или вычислительной платформы, настоящим изобретением предусмотрено применение клиент-серверной среды по общедоступной сети, такой как интернет, или частной сети для подключения к данным и ресурсам, хранящимся в удаленных и/или расположенных на централизованных местоположениях. В соответствии с этим вариантом осуществления, сервер, включающий в себя веб-сервер, может предоставлять доступ, либо открытый доступ, либо оплачиваемый по факту потребления, либо доступ по подписке к информации, предоставляемой в соответствии с настоящим изобретением. В клиент-серверной среде клиентский компьютер, выполняющий клиентское программное обеспечение или программу, такую как веб-браузер, подключается к серверу по сети. Клиентское программное обеспечение или веб-браузер предоставляет пользовательский интерфейс для пользователя настоящего изобретения для ввода данных и информации и получения доступа к данным и информации. В некоторых случаях клиентское программное обеспечение просматривают на дисплее локального компьютера или другом устройстве вывода, и оно может позволять пользователю вводить информацию, например, с помощью компьютерной клавиатуры, мыши или другого устройства ввода. Сервер выполняет одну или несколько компьютерных программ, которые позволяют клиентскому программному обеспечению вводить данные, обрабатывать данные в соответствии с настоящим изобретением и выводить данные пользователю, а также предоставлять доступ к локальным и удаленным компьютерным ресурсам. Например, пользовательский интерфейс может включать в себя графический пользовательский интерфейс, содержащий элемент доступа, такой как текстовое поле, которое позволяет вводить данные, полученные в результате анализа, например, уровни данных по метилированию ДНК или уровни генной экспрессии ДНК целевых генов эталонной популяции плюрипотентных стволовых клеток и/или представляющей интерес популяции плюрипотентных стволовых клеток, а также элемент отображения, который может обеспечивать графический вывод результатов сравнения в виде оценочной карты или наборов данных, переданных или предоставленных процессором после выполнения инструкций, закодированных на машиночитаемом носителе. Применяемый в контексте настоящего изобретения термин "программное обеспечение" применяют взаимозаменяемо с термином "программа", и он относится к предписанным правилам для работы с компьютером. Примеры программного обеспечения включают: программное обеспечение; сегменты кода; инструкции; компьютерные программы; и программируемую логику.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления профили метилирования от первичных опухолей, которые применяют в качестве эталонных, могут быть записаны в электронном виде или в цифровой форме, аннотированы и извлечены из баз данных, включая без ограничения базы данных по белкам и ДНК GenBank (NCBI), такие как genome, ESTs, SNPS, Traces, Celara, Ventor Reads, Watson reads,

HGTS и т.д.; база данных от Швейцарского института биоинформатики (Swiss Institute of Bioinformatics), такие базы данных, как ENZYME, PROSITE, SWISS-2DPAGE, Swiss-Prot и TrEMBL; программный пакет Melanie или www-сервер ExPASy и т.д., SWISS-MODEL, Swiss-Shop и другие сетевые вычислительные инструменты; база данных Comprehensive Microbial Resource (от Института геномных исследований (The institute of Genomic Research)). В некоторых случаях полученную в результате информацию хранят в реляционной базе данных, которую используют для определения гомологии между эталонными данными или генами или белками в геноме и среди геномов.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления система сравнивает данные в "модуле сравнения", который использует множество доступных программных продуктов и форматов для операции сравнения, с целью сравнения информации последовательности, определенной в модуле определения, с эталонными данными. В соответствии с одним вариантом осуществления, модуль сравнения предназначен для использования методов распознавания образов для сравнения информации последовательности из одной или нескольких записей с одним или несколькими паттернами эталонных данных. Модуль сравнения можно сконфигурировать с использованием существующего коммерчески доступного или свободно доступного программного обеспечения для сравнения паттернов и можно оптимизировать под проводимые сравнения конкретных данных. Модуль сравнения также может предоставлять машиночитаемую информацию, относящуюся к информации последовательности, которая может включать, например, детекцию наличия или отсутствия сайтов метилирования CpG в последовательностях ДНК; определение уровня метилирования.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуль сравнения обеспечивает машиночитаемый результат сравнения, который может быть обработан в машиночитаемой форме по предопределенным критериям или критериям, заданным пользователем, с предоставлением отчета, который содержит информационный материал, отчасти основанное на результате сравнения, который может быть сохранен и выведен по запросу пользователя с помощью дисплейного модуля. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дисплейный модуль позволяет отображать информационный материал, отчасти основанный на результате сравнения, пользователю, причем информационный материал представляет собой отчет, в котором показаны результаты сравнения профиля метилирования представляющего интерес CUP с профилем метилирования опухолевой клетки.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дисплейный модуль позволяет отображать отчет или информационный материал, отчасти основанный на результате сравнения, конечному пользователю, причем информационный материал представляет собой отчет, в котором показаны результаты сравнения профиля метилирования CUP с профилем метилирования избранных первичных опухолей. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления этого аспекта и всех других аспектов настоящего изобретения, модуль сравнения или любой другой модуль по настоящему изобретению может включать в себя операционную систему (например, UNIX, Windows), на которой запускается система управления реляционными базами данных, веб-приложение и веб-сервер. Веб-приложение может включать в себя исполняемый код, необходимый для создания операторов языка базы данных [например, операторов стандартного языка запроса (Standard Query Language - SQL)]. Исполняемые модули могут включать в себя встроенные операторы SQL. Кроме того, веб-приложение может включать в себя файл конфигурации, который содержит указатели и адреса для различных программных элементов, входящих в состав сервера, а также различные внешние и внутренние базы данных, к которым необходимо получать доступ для обслуживания запросов пользователей. Файл конфигурации также направляет запросы к серверным ресурсам на соответствующее оборудование, которое может потребоваться, если сервер будет распределен между двумя или более отдельными компьютерами. В соответствии с одним вариантом осуществления, веб-сервер поддерживает протокол TCP/IP. Такие локальные сети иногда называют сетями "Интранет". Преимущество таких сетей Интранет заключается в том, что они позволяют легко обмениваться данными с базами данных с открытым доступом, находящимися в интернете (например, на веб-сайте GenBank или Swiss Pro), такими как The Cancer Genome Atlas (TCGA) или International Cancer Genome Consortium (ICGC) и тому подобное. Таким образом, в соответствии с конкретным вариантом осуществления настоящего изобретения, пользователи могут получать прямой доступ к данным (например, через гипертекстовые ссылки), находящимся в интернет-базах данных, с помощью интерфейса HTML, предоставляемого веб-браузерами и веб-серверами. В соответствии с другими вариантами осуществления настоящего изобретения, для соединения с интернет-базами данных можно использовать другие интерфейсы, такие как HTTP, FTP, SSH и VPN интерфейсы.

В некоторых случаях компьютерные инструкции реализуются в программном обеспечении, программно-аппаратном средстве или аппаратном обеспечении и включают в себя любой тип программируемого шага, выполняемого модулями системы обработки информации. В некоторых случаях компьютерная система подключена к локальной сети (LAN) или глобальной сети (WAN). Одним примером локальной сети может быть корпоративная вычислительная сеть, включающая доступ к Интернету, к которой подключены компьютеры и вычислительные устройства, составляющие систему обработки данных. В соответствии с одним вариантом осуществления, в LAN для связи применяются стандартные сетевые протоколы управления передачей/межсетевые протоколы (TCP/IP). Протокол управления переда-

чей/межсетевой протокол (TCP)можно использовать в качестве протокола транспортного уровня для обеспечения надежной связи с установлением соединения между транспортными уровнями среди компьютерных систем. Сетевой уровень обслуживает транспортный уровень. С помощью схемы двусторонней связи TCP обеспечивает механизм для создания, поддержки и завершения логических соединений между компьютерными системами. В качестве своего протокола сетевого уровня транспортный уровень TCP использует IP. Кроме того, TCP предоставляет порты протокола для дифференцировки нескольких программ, выполняемых на одном устройстве, путем включения номера порта назначения и номера порта источника с каждым сообщением. TCP выполняет такие функции, как передача байтовых потоков, определения потока данных, подтверждения данных, повторную передачу потерянных или поврежденных данных и мультиплексирование нескольких соединений через одно сетевое соединение. Наконец, TCP отвечает за включение информации в структуру датаграммы. В соответствии с альтернативными вариантами осуществления, LAN может поддерживать другие сетевые стандарты, в том числе без ограничения, стандарт взаимодействия открытых систем Международной организации по стандартизации, SNA от IBM, Netware от Novell и Banyan VINES.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления модуль сравнения обеспечивает машиночитаемые данные, которые могут быть обработаны в машиночитаемой форме по предопределенным критериям или критериям, заданным пользователем, с предоставлением загружаемого информационного материала, который может быть сохранен и выведен по запросу пользователя с помощью дисплейного модуля. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения, компьютеризированная система может включать в себя или быть оперативно связана с дисплейным модулем, таким как компьютерный монитор, сенсорный экран или система отображения видеоинформации. Дисплейный модуль позволяет представлять пользователю системы пользовательские инструкции, просматривать введенные в систему данные и выводить системе результаты пользователю как часть пользовательского интерфейса. Необязательно, компьютеризованная система может включать в себя печатающее устройство, или может быть оперативно соединена с ним, для производства печатных копий выводимой системой информации.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления веб-браузер можно применять для предоставления пользовательского интерфейса, позволяющего пользователю взаимодействовать с системой для ввода информации, создания запросов и отображения загруженного информационного материала. Кроме того, для использования веб-браузера с целью создания пользовательского интерфейса можно адаптировать различные функциональные модули системы. С помощью веб-браузера пользователь может создавать запросы на получение данных из источников данных, таких как базы данных, и взаимодействовать с модулем сравнения для выполнения сравнений и сопоставления паттернов. Пользователь может указывать и кликать на элементы пользовательского интерфейса, такие как кнопки, выпадающие меню, полосы прокрутки и т.д., обычно используемые в графических пользовательских интерфейсах для того, чтобы взаимодействовать с системой и заставить систему осуществлять способы по настоящему изобретению. Запросы, составленные с помощью веб-браузера пользователя, могут быть переданы по сети веб-приложению, которое может обрабатывать или форматировать запрос для создания поискового запроса в одной или нескольких базах данных, которые могут быть использованы для получения соответствующей информации, связанной с уровнями метилирования ДНК и уровни генной экспрессии, загружаемого информационного материала, обработки этой информации и вывода результатов.

Сервер.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления представленные в настоящем документе способы обрабатывают на сервере или компьютерном сервере (фиг. 2). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сервер 401 включает в себя центральный процессор (CPU, также "процессор") 405, который является одноядерным процессором, многоядерным процессором или множеством процессоров для параллельной обработки. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процессор, используемый как часть блок управления, представляет собой микропроцессор. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сервер 401 также включает в себя память 410 (например, оперативное запоминающее устройство, постоянное запоминающее устройство, флэш-память); электронный блок 415 хранения (например, жесткий диск); коммуникационный интерфейс 420 (например, сетевой адаптер) для коммуникации с одной или несколькими другими системами; и периферийные устройства 425, которые включают в себя кэш, другую память, хранилище данных и/или электронные дисплейные адаптеры. Память 410, блок 415 хранения, интерфейс 420 и периферийные устройства 425 сообщаются с процессором 405 через коммуникационную шину (сплошные линии), такую как материнская плата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления блок 415 хранения является блоком хранения данных для хранения данных. Сервер 401 функционально связан с компьютерной сетью ("сетью") 430 с помощью коммуникационного интерфейса 420. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления процессор с помощью дополнительного аппаратного обеспечения также функционально связан с сетью. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сеть 430 представляет собой интернет, интранет и/или экстранет, интранет и/или экстранет, которые находятся в коммуникации с интернетом, телекоммуникационной сетью или сетью передачи данных. В соответствии с некоторыми вариантами

осуществления сеть 430 с помощью сервера 401 реализует одноранговую сеть, которая позволяет устройствам, соединенным с сервером 401, выполнять роль клиента или сервера. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сервер способен передавать и принимать машиночитаемые инструкции (например, протоколы или параметры работы устройства/системы) или данные (например, результаты измерения датчиков, необработанные данные, полученные в результате детекции метаболитов, анализ необработанных данных, полученных в результате детекции метаболитов, интерпретация необработанных данных, полученных в результате детекции метаболитов, и т.д.) посредством электронных сигналов, передаваемых по сети 430. Более того, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, сеть используют, например, для передачи или приема данных через международную границу.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сервер 401 находится в коммуникационной связи с одним или несколькими устройствами 435 вывода, такими как дисплей или принтер, и/или с одним или несколькими устройствами 440 ввода, такими как, например, клавиатура, мышь или джойстик. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления дисплей представляет собой сенсорный дисплей, и в этом случае он функционирует как дисплейное устройство, а также как устройство ввода. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления присутствуют различные и/или дополнительные устройства ввода, такие как извещатель тревожной сигнализации, динамик или микрофон. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сервер использует любую из ряда операционных систем, такую как, например, любая из нескольких версий Windows®, или MacOS®, или Unix®, или Linux®.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления блок 415 хранения хранит файлы или данные, связанные с работой устройства, систем или описываемых в настоящем документе способов.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сервер находится в коммуникационной связи с одной или несколькими удаленными компьютерными системами через сеть 430. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одна или несколько удаленных компьютерных систем включают в себя, например, персональные компьютеры, лаптопы, планшеты, телефоны, смартфоны или персональные цифровые помощники.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления блок управления включает в себя один сервер 401. В других ситуациях система включает в себя множество серверов, находящихся в коммуникационной связи друг с другом через интранет, экстранет и/или интернет.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления сервер 401 приспособлен для хранения параметров работы устройства, протоколов, описываемых в настоящем документе способов и другой имеющей потенциальное отношение информации. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления такая информация хранится в блоке 415 хранения или на сервере 401, и такие данные передаются через сеть.

Наборы и изделия.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение относится к наборам для детекции и/или характеристики статуса злокачественной опухоли и/или создания базы данных по профилям метилирования CpG, причем набор содержит множество праймеров или зондов для детекции или измерения статуса метилирования/уровней одного или нескольких описываемых в настоящем документе образцов. Такие наборы содержат в некоторых случаях по меньшей мере один полинуклеотид, который гибридизируется по меньшей мере с одной из последовательностей-биомаркеров метилирования по настоящему изобретению, и по меньшей мере один реагент для детекции метилирования гена. В число реагентов для детекции метилирования входят, например, бисульфат натрия, полинуклеотиды, сконструированные для гибридизации с последовательностью, которая является продуктом маркерной последовательности, если маркерная последовательно не метилирована (например, содержащая по меньшей мере одну C-U конверсию), и/или чувствительный к метилированию или зависящий от метилирования рестрикционный фермент. В некоторых случаях в наборах представлены твердые подложки в форме аналитического устройства, которое адаптировано для применения в анализе. В некоторых случаях наборы дополнительно содержат детектируемые метки, функционально связанные с полинуклеотидом, например, зонд в наборе.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления наборы по настоящему изобретению содержат один или несколько (например, 1, 2, 3, 4 или более) различных полинуклеотидов (например, праймеров и/или зондов), которые могут специфически амплифицировать по меньшей мере часть участка ДНК биомаркера по настоящему изобретению. В некоторых случаях наборы содержат панель зондов, причем каждый зонд в указанной панели зондов содержит последовательность, которая приблизительно на 60-99% идентична зонду под SEQ ID NO: 1-1775. Необязательно, в набор также входит один или несколько меченых детектируемой меткой полипептидов, которые могут гибридизироваться с амплифицируемой частью. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления наборы содержат достаточно праймеров для амплификации 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более различных участков ДНК или их частей и необязательно включают меченные детектируемой меткой полинуклеотиды, которые могут гибридизироваться с каждым амплифицируемым участком ДНК или его частью. Наборы дополнительно могут содержать зависимый от метилирования или чувствительный к метилированию рестрикционный фермент и/или бисульфит натрия.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления наборы содержат бисульфит натрия,

праймеры и адаптеры (например, олигонуклеотиды, которые можно лигировать или иным образом связать с геномными фрагментами) для амплификации всего генома и полинуклеотиды (например, меченные детектируемой меткой полинуклеотиды) для количественной оценки наличия конвертированной метилированной и или конвертированной неметилированной последовательности по меньшей одним с цитозином из участка ДНК биомаркера по настоящему изобретению.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления наборы содержат чувствительные к метилированию рестрикционные ферменты (например, зависимый от метилирования рестрикционный фермент и/или чувствительный к метилированию рестрикционный фермент), праймеры и адаптеры для амплификации всего генома и полинуклеотиды для количественной оценки числа копий по меньшей мере части участка ДНК биомаркера по настоящему изобретению.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления наборы содержат связывающийся с участком метилирования фрагмент и один или несколько полинуклеотидов для количественной оценки числа копий по меньшей мере части участка ДНК биомаркера по настоящему изобретению. Связывающийся с участком метилирования фрагмент обозначает молекулу (например, полипептид), который специфически связывается с метил-цитозином.

В число примеров входят рестрикционные ферменты и их фрагменты, которые лишены ДНК-разрезающей активности, но сохраняют способность связывать метилированную ДНК, антитела, которые специфически связываются с метилированной ДНК, и т.д.).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления набор включает упаковочный материал. Применяемый в контексте настоящего изобретения термин "упаковочный материал" может относиться к физической структуре, содержащей компоненты набора. В некоторых случаях упаковочный материал поддерживает стерильность компонентов набора и выполнен из материала, который традиционно применят для таких целей (например, бумаги, гофрированной фибры, стекла, пластика, фольги, ампул и т.д.). В наборы включены и другие материалы, пригодные при выполнении анализов, в том числе пробирки для проведения тестов, пипетки для переноса материала и т.п. В некоторых случаях наборы также включают письменные инструкции по применению одного или нескольких из этих реагентов в любом из описываемых в настоящем документе анализов.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления наборы также включают буферное средство, консервант или стабилизатор белка/нуклеиновой кислоты. В некоторых случаях наборы также включают другие компоненты реакционной смеси, которые описаны в настоящем документе. Например, наборы включают одну или несколько аликвот описываемой в настоящем документе термостабильной ДНК-полимеразы и/или одну или несколько аликвот dNTP. В некоторых случаях наборы также включают контрольные образцы с известными количествами молекул матричной ДНК, несущих отдельные аллели локуса. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления наборы включают образец отрицательного контроля, например, образец, который не содержит молекул ДНК, несущих отдельные аллели локуса. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления набор включает образец положительного контроля, например, образец, содержащий известные количества одного или нескольких аллелей локуса.

Некоторые термины.

Если не указано иное, все используемые в настоящем документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится заявляемый предмет изобретения. Следует понимать, что приведенное выше общее описание и последующее подробное описание являются иллюстративными и пояснительными и не ограничивают ни один из заявляемых предметов изобретения. В настоящей заявке применение форм единственного числа включает формы с множественным числом, если специально не указано иное. Нужно отметить, что используемые в настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают объекты в форме множественного числа, если контекст явно не диктует иное. В настоящей заявке применение "или" означает "и/или", если не указано иное. Более того, применение термина "включающий", а также других форм, таких как "включать", "включает" и "включенный", не является ограничивающим.

Применяемые в контексте настоящего изобретения диапазоны и количества могут быть выражены в виде "приблизительно" конкретного значения или диапазона. "Приблизительно" также включает точное количество. Таким образом, "приблизительно 5 мкл" означает "приблизительно 5 мкл", а также "5 мкл". Как правило, термин "приблизительно" включает в себя количество, которое, согласно ожиданиям, будет находиться в пределах экспериментальной ошибки.

Применяемые в контексте настоящего изобретения заголовки разделов предназначены только для организационных целей и не должны истолковываться как ограничивающие описываемый предмет изобретения.

Применяемые в контексте настоящего изобретения термины "индивидуум(ы)", "субъект(ы)" и "пациент(ы)" означают любое млекопитающее. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления млекопитающим является человек. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления млекопитающим является отличное от человека животное.

"Сайт" соответствует одному сайту, который может быть положением одного основания или группой положений скоррелированных оснований, например, сайтом CpG. "Локус" соответствует участку, который включает в себя несколько сайтов. В некоторых случаях локус включает в себя один сайт.

Применяемый в контексте настоящего изобретения "по сравнению" относится к оценке того, как статус метилирования, доля, уровень или геномная локализация одного или нескольких биомаркеров в образце от пациента относится к статусу метилирования, доле, уровню или геномной локализации соответствующего одного или нескольких биомаркеров в стандартном или контрольном образце. Например, "по сравнению" может относиться к оценке того, является ли статус метилирования, доля, уровень или клеточная локализация одного или нескольких биомаркеров в образце у пациента таким же, большим или меньшим или отличающимся от статуса метилирования, доли, уровня или клеточной локализации соответствующего одного или нескольких биомаркеров в стандартном или контрольном образце. В соответствии с одним вариантом осуществления термин "по сравнению" относится к оценке одного или нескольких образцов в сравнении (такой же, больше или меньше или отличающийся) со множеством стандартных или контрольных образцов.

Термин "статистически значимый" или "значимо" относится к статистической значимости и обычно обозначает двойное стандартное отклонение (2 SD) ниже нормы, или еще ниже, концентрации маркера. Этот термин относится к статистическому доказательству того, что имеет место различие. Его определяют как вероятность принятия решения об отказе от нулевой гипотезы, если нулевая гипотеза фактически истинна. Решение зачастую принимают с помощью p-значения.

Термин "создание прогноза" или "предсказывать" относится к прогнозу или расчету риска развития злокачественной опухоли или заболевания или типа опухоли, и насколько пациент будет прогрессировать, и есть ли шанс излечения. "Создание прогноза злокачественной опухоли" обычно относится к прогнозу или предсказанию возможного протекания или исхода в отношении злокачественной опухоли и/или пациента, оценке риска возникновения или рецидива злокачественной опухоли, определения способа лечения или определения эффективности лечения или ответов на него. При создании прогноза можно использовать информацию от индивидуума, а также внешние данные для сравнения относительно информации от индивидуума, такие как данные, полученные от населения, скорость ответа у оставшихся в живых, семейная или другая генетическая информация и тому подобное. "Создание прогноза" также применяют в контексте прогнозирования прогрессирования заболевания, в частности, для прогнозирования терапевтических результатов определенной терапии заболевания, в частности, неопластических состояний или типов опухолей. Создание прогноза терапии применяют, например, для прогнозирования шанса на успех (т.е. излечения от заболевания) или шанса уменьшения тяжести заболевания до определенного уровня. В целом, маркеры, по которым проводят скрининг с этой целью, предпочтительно получают из выборочных данных от пациентов, которые проходили лечение в соответствии с подлежащей прогнозированию терапией. Наборы маркеров также можно применять для отслеживания пациента в отношении появления терапевтических результатов или положительных результатов прогрессирования заболевания.

Термин "уровень злокачественной опухоли" или "статус злокачественной опухоли" относится к тому, присутствует ли злокачественная опухоль, к стадии злокачественной опухоли, размеру опухоли, есть ли метастазы, к общей опухолевой нагрузке на организм, локализации и/или происхождению злокачественной опухоли и/или к другому показателю тяжести злокачественной опухоли. Уровень злокачественной опухоли может быть выражен числом или другими символами. В некоторых случаях уровень равен нулю. В некоторых случаях уровень злокачественной опухоли также включает предопухолевые или предраковые состояния (статусы), ассоциированные с мутациями или рядом мутаций.

Применяемый в контексте настоящего изобретения термин "проведение лечения" и "лечение" относится к введению субъекту эффективного количества композиции, так чтобы у субъекта имело место уменьшение по меньшей мере одного симптома заболевания или ослабление заболевания, например, имели место благоприятные или необходимые клинические результаты. В контексте настоящего изобретения в число благоприятных или необходимых клинических результатов входят без ограничения облегчение одного или нескольких симптомов, уменьшение степени заболевания, стабилизированная (например, не ухудшающаяся) стадия заболевания, отсрочка или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или ослабление болезненного состояния и ремиссия (либо частичная, либо полная), либо детектируемая, либо не детектируемая. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления проведение лечения относится к увеличению выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью без получения лечения. В некоторых случаях лечение включает профилактику. Альтернативно, лечение является "эффективным", если прогрессирование заболевания уменьшается или прекращается. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления термин "лечение" также означает увеличение выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью без получения лечения. В число нуждающихся в лечении входят уже диагностированные с заболеванием или состоянием, а также те, у кого может развиться заболевание или состояние из-за генетической предрасположенности или других факторов, которые вносят свой вклад в развитие заболевания или состояния, так, в качестве неограничивающего примера, масса, рацион и состояние здоровья субъекта являются факторами, которые могут вносить свой вклад в вероят-

ное развитие у субъекта сахарного диабета. В число нуждающихся в лечении также входят субъекты, нуждающиеся в медицинской или хирургической помощи, обслуживании или ведении. Субъект обычно является больным или пострадавшим или имеет повышенный риск стать больным, в сравнении со среднестатистическим гражданином, и нуждается в такой помощи, обслуживании или ведении.

Без дополнительного уточнения полагают, что специалист в настоящей области техники, с помощью приведенного выше описания, может использовать настоящее изобретение в полной мере. Последующие примеры являются лишь иллюстративными и никоим образом не ограничивают остальную часть раскрытия.

Примеры

Настоящие примеры представлены лишь в иллюстративных целях и не ограничивают объем представленной в настоящем документе формулы изобретения.

Пример 1.

Экстракция бесклеточной ДНК из мочи для неинвазивной диагностики.

Стабилизация и исходный материал.

Одобрения.

Настоящий проект был одобрен IRB SYSU и Сычуаньским университетом. От всех пациентов было получено информированное согласие. Опухолевые и нормальные ткани были получены после подписи пациентами информированного согласия.

3 стадии: стабилизирующий буфер для мочи - центрифугирование - замороженный супернатант.

Стабилизирующий буфер для мочи.

Стабилизирующий буфер для мочи был составлен для стабилизации ДНК из мочи и защиты бесклеточной ДНК. Консервант стабилизировал клетки в моче, предотвращая высвобождение геномной ДНК, что позволяло выделять высококачественную бесклеточную ДНК. Образцы, собранные в стабилизирующем буфере для мочи, были стабильны в течение 14 дней при комнатной температуре, что обеспечивало удобный сбор, транспортировку и хранение образцов.

Состав стабилизирующего буфера для мочи:

2,2% цитрата натрия,

0,8% лимонной кислоты,

0,245% декстрозы,

500 мМ EGTA,

1% глутаральдегида или 1% формальдегида.

Центрифугирование.

Образцы мочи центрифугировали на высокой скорости (например, 11000×g) в течение 15 мин, а супернатант использовали для экстракции нуклеиновых кислот. При помощи него из образца удаляли клеточный материал и клеточные нуклеиновые кислоты.

Исходный материал.

При долгосрочном хранении исходного материала супернатант хранили при температуре от -20 до -80°C.

Процедура.

1. Перенести до 40 мл мочи в коническую пробирку.

2. На каждый 1 мл мочи добавить 50 мкл стабилизирующего буфера для мочи. Тщательно перемешать смесь мочи путем переворачивания пробирки более 10 раз. После добавления и перемешивания мочи со стабилизирующим буфером для мочи мочу можно хранить до 14 дней при температуре окружающей среды.

3. Центрифугировать на 11000×g в течение 15 мин.

4. Не нарушая осадок, осторожно перенести супернатант мочи на новую коническую пробирку.

5. Затем бесклеточную мочу (супернатант мочи) либо хранить при температуре от -20 до -80°C в качестве исходного материала, либо обработать для экстракции ДНК.

Экстракция ДНК.

4 стадии: лизис - связывание - промывка - элюирование.

Лизирование образцов.

Образцы мочи лизировали в жестких денатурирующих условиях при повышенных температурах в присутствии протеиназы K и буфера для лизиса ДНК, которые вместе обеспечивали инактивацию ДНКаз и полное высвобождение нуклеиновых кислот от связанных с ними белков, липидов и везикул.

Связывание ДНК.

Высвобожденные нуклеиновые кислоты из мочи после лизирования избирательно связывали с колонкой с наполнителем из мембраны на основе диоксида кремния или гранулами на ее основе.

Условия связывания регулировали путем добавления буфера Bing для обеспечения оптимального связывания циркулирующих нуклеиновых кислот с мембраной на основе диоксида кремния. Затем лизаты переносили на мембрану на основе диоксида кремния, а циркулирующие нуклеиновые кислоты абсорбировали из большого объема на небольшую мембрану на основе диоксида кремния по мере прохож-

дения через нее лизата под разреженным давлением.

Солевые и pH условия буфера для связывания обеспечивали, чтобы белки и другие примеси, которые в некоторых случаях ингибируют ПЦР и другие последующие ферментативные реакции, не сохранялись на мембране на основе диоксида кремния.

Промывка.

Нуклеиновые кислоты оставались связанными с мембраной, в то время как примеси эффективно смывались за 3 стадии промывки.

Элюирование чистых нуклеиновых кислот.

Высокочистые циркулирующие нуклеиновые кислоты элюировали в элюирующем буфере за одну стадию.

Выход и размер нуклеиновых кислот.

Для определения выходов использовали набор Qubit ds DNA HS или количественные способы амплификации. Выход зависел от объема образца и концентрации циркулирующих нуклеиновых кислот в образце. Абсолютный выход циркулирующей ДНК и РНК, полученной из образца, значительно варьировал среди образцов от разных индивидуумов, а также зависел от других факторов, например, пола, определенных стадий заболевания. Распределение размеров циркулирующих нуклеиновых кислот, очищенных с помощью такой процедуры, проверяли с помощью электрофореза в агарозном геле.

Пример 2.

Выделение свободной циркулирующей бесклеточной ДНК из мочи.

С помощью набора QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit производили выделение из 4 мл мочи, которые представляли собой супернатант, обработанный стабилизирующим буфером для мочи и центрифугированный, как описано выше. Образцы мочи были либо свежие, либо замороженные, а затем им позволяли уравновеситься с комнатной температурой.

Процедура.

1. Пипеткой отобрать 500 мкл протеиназы K QIAGEN в пробирку объемом 50 мл (не поставляется в наборе).

2. Внести 4 мл мочи в пробирку объемом 50 мл.

3. Внести 4 мл буфера ACL (при необходимости с РНК-носителем) и 1,0 мл буфера ATL; закрыть крышку и перемешивать встряхиванием на вортексе в течение 30 с.

4. Инкубировать при 60°C в течение 30 мин.

5. Поместить пробирку обратно на лабораторный стол и отвинтить крышку.

6. Внести 9,0 мл буфера ACB в лизат, закрыть крышку и тщательно перемешать встряхиванием на вортексе в течение 15-30 с.

7. Инкубировать смесь лизата - буфера ACB в течение 5 мин на льду.

8. Вставить колонку QIAamp Mini в приемник VacConnector на устройстве QIAvac 24 Plus. Вставить 20 мл трубковый удлинитель в открытую колонку QIAamp Mini. Убедиться, что трубковый удлинитель прочно вставлен в колонку QIAamp Mini во избежание утечки образца.

9. Тщательно внести лизат со стадии 7 в трубковый удлинитель колонки QIAamp Mini. Включить вакуумный насос. После полной прокачки всех лизатов через колонки выключить вакуумный насос и опустить давление до 0 мбар. Осторожно удалить и выбросить трубковый удлинитель.

10. Внести 600 мкл буфера ACW1 в колонку QIAamp Mini. Оставить крышку колонки открытой и включить вакуумный насос. После прокачки всего буфера ACW1 через колонку QIAamp Mini выключить вакуумный насос и опустить давление до 0 мбар.

11. Внести 750 мкл буфера ACW2 в колонку QIAamp Mini. Оставить крышку колонки открытой и включить вакуумный насос. После прокачки всего буфера ACW2 через колонку QIAamp Mini выключить вакуумный насос и опустить давление до 0 мбар.

12. Внести 750 мкл этанола (96-100%) в колонку QIAamp Mini. Оставить крышку колонки открытой и включить вакуумный насос. После прокачки всего этанола через колонку QIAamp Mini выключить вакуумный насос и опустить давление до 0 мбар.

13. Закрыть крышку колонки QIAamp Mini, удалить ее из вакуумного коллектора и выбросить коннектор VacConnector. Поместить колонку QIAamp Mini в чистую пробирку для сбора объемом 2 мл (сохраненную со стадии 8) и центрифугировать на полной скорости (20000×g, 14000 об/мин) в течение 3 мин.

14. Поместить колонку QIAamp Mini в новую пробирку для сбора объемом 2 мл, открыть крышку и инкубировать сборку при температуре 56°C в течение 10 мин до полного высушивания мембраны.

15. Поместить колонку QIAamp Mini в чистую 1,5 мл пробирку для элюирования и удалить пробирку для сбора со стадии 14. Аккуратно внести 20-150 мкл буфера AVE в центр мембраны колонки QIAamp Mini. Закрыть крышку и инкубировать при комнатной температуре в течение 3 мин.

16. Центрифугировать на полной скорости (20000×g, 14000 об/мин) в течение 1 мин для элюирования нуклеиновых кислот.

Свободно циркулирующую бесклеточную ДНК элюировали в буфер AVE, готовую для использова-

ния в реакциях амплификации или для хранения при температуре от -15 до -30°C. Очищенные нуклеиновые кислоты не содержали белков, нуклеаз и других примесей. Выделенная ДНК идеально подходила для ПЦР, анализов на чипах, детекции метилирования и т.д.

Пример 3.

Создание маркеров метилирования.

Источники данных.

Данные по метилированию ДНК получали из различных источников, в том числе от Атласа ракового генома (The Cancer Genome Atlas - TCGA). Статус метилирования 485000 сайтов получали с помощью чипа Infinium 450K Methylation Array.

Дополнительные данные получали из следующих наборов данных GSE: GSE46306, GSE50192, GSE58298 и GSE41826. Были проанализированы профили метилирования для опухолей и их соответствующей нормальной ткани (табл. 1).

Файлы с данными по метилированию получали в формате IDAT с пропорциональными показателями каждой гранулы, которая была отсканирована. Для преобразования этих файлов данных в показатель, который называется бета-значением, использовали пакет minfi от Bioconductor.

После получения бета-значений для всех образцов были исключены все маркеры, которые не были во всех 20 наборах данных.

Таблица 1

Количество образцов для каждого типа образцов от атласа ракового генома (TCGA)

Тип злокачественной опухоли	Количество образцов
Злокачественная опухоль мочевого пузыря	412
Нормальный мочевой пузырь	21
Нормальный головной мозг	145
Злокачественная опухоль молочной железы	783
Нормальная молочная железа	97
Холангиокарцинома	36
Норма без холангиокарциномы	9
Злокачественная опухоль толстой кишки	294
Нормальная толстая кишка	38
Злокачественная опухоль пищевода	185
Нормальный пищевод	16
Мультиформная глиобластома (GBM)	140
Злокачественная опухоль головы и шеи	528
Нормальные голова и шея	50
Злокачественная опухоль почки	659
Нормальная почка	205
Глиома головного мозга с низкой степенью злокачественности (LGG)	516
Злокачественная опухоль печени	376

Нормальная печень	50
Злокачественная опухоль легкого	839
Нормальное легкое	74
Злокачественная опухоль поджелудочной железы	184
Нормальная поджелудочная железа	10
Феохромоцитома и параганглиома (PCPG)	179
Норма без феохромоцитомы и параганглиомы (PCPG)	3
Злокачественная опухоль предстательной железы	501
Нормальная предстательная железа	50
Злокачественная опухоль прямой кишки	96
Нормальная прямая кишка	7
Саркома	261
Норма без саркомы	4
Меланома кожи (SKCM)	104
Норма без меланомы кожи (SKCM)	2
Злокачественная опухоль желудка	393
Нормальный желудок	2
Злокачественная опухоль щитовидной железы	507
Нормальная щитовидная железа	56

Идентификация приоритетных маркеров в каждом сравнении Идентификацию специфической для типа злокачественной опухоли сигнатуры производили путем сравнения попарного различия метилирования между конкретным типом злокачественной опухоли и окружающей его нормальной тканью, различия между двумя разными типами злокачественной опухоли, а также различия между двумя различными нормальными тканями. Все 485000 сайтов метилирования CpG исследовали в обучающей группе из 1100 образцов опухолей и 231 образца соответствующих смежных нормальных тканей.

Сравнивали профиль каждой группы со всеми остальными группами. При общей сложности 20 групп злокачественных опухолей, перечисленных выше (табл. 1), всего было проведено 20 * 19/2= 190 различных групповых сравнений. Для всех 450 тыс. маркеров проводили сравнения из одной группы с другой с использованием функции colttests() в пакете R genefilter. С помощью этого анализа было получено p-значение с t-статистикой и различием в средней доле метилирования между категориями для каждого маркера в сравнении. После этого сравнения маркеры сортировали и ранжировали по абсолютному значению t-статистики для идентификации маркеров, с помощью которых, вероятнее всего, можно было бы проводить дифференцировать на две категории. Десять наиболее приоритетных маркеров из каждого сравнения отбирали для последующего проверочного анализа. Из 190 групп сравнения было выбрано 10×190=1900 маркеров для будущего анализа. После удаления дубликатов было выбрано 958 уникальных маркеров для панели для различных форм злокачественных опухолей, которые были протестированы в группе проверочного анализа, состоящей из 4000 опухолей и 1000 нормальных тканей. Эту панель затем использовали для обследования образцов плазмы и жидкости организма от пациентов со злокачественной опухолью легких, молочной железы, печени и толстой и прямой кишок, а также от контролей без злокачественной опухоли для подтверждения их диагностических и прогностических значений. Паттерны метилирования коррелировали с профилями генной экспрессии маркеров в этой панели.

Расчет весовых значений для десяти наиболее приоритетных маркеров в каждом сравнении.

Анализ главных компонент применяли к десяти наиболее приоритетным маркерам в каждой группе сравнения с использованием функции в среде для расчета статистики: prcomp(), и получали весовые значения первой главной компоненты в каждой группе, и сопоставляли эти весовые значения с десятью соответствующими маркерами в каждой группе. Было 190 группировок весовых значений с маркерами.

Создание переменных.

Для каждого образца в данных было создано 190 переменных. С помощью комбинации весовое значение/маркер рассчитывали каждую переменную V с использованием следующего уравнения:

$$V = \sum_{10}^{1} (W * M)$$

где W представляет собой весовое значение, а M представляет собой бета-значение метилирования от 0 до 1 для соответствующего маркера.

Создавали матрицу, размеры которой представляли собой (1) количество образцов на (2) 190 переменных.

Классификация образцов.

Вышеупомянутую матрицу использовали для классификации образцов. Было несколько алгоритмов классификации, которые были использованы в данном случае, включая логистическую регрессию, по ближайшим соседям (NN) и опорно-векторные машины (SVM).

Для создания опорно-векторных машин использовали библиотеку kernlab для R. Алгоритм по Crammer, Singer имел несколько лучшие результаты, чем алгоритм по Weston, Watson. В анализе наблюдали четыре возможных типа ошибок классификации.

1. Неправильная ткань. Она имела место, если ткань толстой кишки была идентифицирована как ткань легкого.

2. Ложноотрицательный.

3. Ложноположительный.

4. Правильная ткань и прогноз. Неверный тип злокачественной опухоли. Например, это имело место в случае, когда светлоклеточная почечно-клеточная карцинома была идентифицирована как папиллярная почечно-клеточная карцинома.

Для подтверждения результатов были использованы три способа. Первые два были проверены с последней стадией.

1. Образцы разделяли на пять равных частей и 4 части использовали для обучения, а пятую часть использовали для тестирования результатов.

2. Использовали сценарий "исключение по одному", при котором для обучения были использованы все образцы, кроме одного. Оставшийся один использовали для тестирования. Цикл повторяли для каждого образца, пока все они не были протестированы.

3. В двухэтапном репликационном исследовании в начале процесса образцы разделяли на два набора. С помощью обучающего набора было идентифицировано 10 маркеров в каждом сравнении с наиболее высокими t-критериями. Эти маркеры затем были использованы для создания главных компонент, а затем использовали эти переменные для создания SVM. Полученные маркеры затем применяли к тестовому набору для создания главных компонент и результатов от SVM.

Для каждого из этих способов точность прогнозирования была выше 95%. Количество ошибок тканей составляло менее 1%. Специфичность составляла приблизительно 95%, а чувствительность составляла почти 99% с тестовым набором данных.

Кроме того, также применяли PCA в комбинации с ICA. Полагали, что в ICA процессы-компоненты суммировались с измеренными значениями метилирования без предварительно заданных шумовых составляющих, хотя некоторые компоненты были включены или были представлены как один или несколько типов "шума" в данных. Например, в этом случае количество переменных (например, 117 тыс. значений метилирования) было намного больше, чем количество образцов (например, 7706 образцов). Разложение с помощью ICA, осуществленное без понижения размерности, в некоторых случаях не сходилось, поскольку для ICA необходимо достаточное количество образцов для обучения несмешивающейся матрицы из вводимых данных. Стадии дополнительно проиллюстрированы на фиг. 36 и рассмотрены ниже.

Неконтролируемое обучение - часть 1: отбор маркеров.

Эта часть заключалась в отборе N наиболее информативных маркеров (например, N составляло 5000) из общего объема необработанных маркеров (117 тыс.). В результате этого получали экономичный и точный массив маркеров для забора клеток крови для последовательной категоризации образца крови. В число дополнительных модификаций входили увеличение значения N или дублирование одного и того же набора маркеров (т.е. размещение каждого из 5000 маркеров в двух разных локализациях) для увеличения отношения сигнал/шум (SNR) при заборе клеток крови.

Стадия 1: анализ независимых компонент (ICA).

С помощью ICA получали "несмешивающуюся" матрицу W, которая линейно не смешивала матрицу входных данных X (7176×117 тыс.) в пространственно независимой исходной матрице U, где U=WX. Строки оцениваемой исходной матрицы U (активации-компоненты) имели формы кривых IC по каждому из маркеров. На этой стадии ICA-анализ давал 7176 компонент для последующего анализа. Полагали, что в ICA процессы-компоненты суммировались с измеренными значениями метилирования без предварительно заданных шумовых составляющих, хотя некоторые компоненты могли фактически включать или представлять собой один или несколько типов "шума" в данных.

Стадия 2: стандартизация путем Z-преобразования для компоненты-активации.

Для правильной оценки вклада каждого маркера среди 7176 IC, к компонентам-активации применяли стандартизацию путем Z-преобразования. В частности, каждая компонента-активация (одна строка из U) извлекала свое среднее значение и делила значение на стандартное отклонение с получением нулевого среднего и единичной дисперсии. С помощью этой процедуры создавали нормализованную U компоненту-активации (т.е. со взвешенными значениями маркеров) в так называемых Z-значениях.

Стадия 3: ранжирование Z-оцененного маркера для каждой компоненты.

Эта стадия заключалась в идентификации ценности 117 тыс. маркеров для каждой из 7176 компонент. Для каждой компоненты все маркеры в соответствии с абсолютными Z-значениями ранжировали

таким образом, чтобы каждый маркер был помечен меткой от 1 до 117 тыс. Маркер, обозначенный как "1", был выявлен как вносивший наибольший вклад, в то время как маркер, обозначенный как "117 тыс.", был наименее ценным. После этой стадии каждый маркер ассоциировали с 7176 значениями; каждое из них указывало на вклад в каждый из 7176 компонент.

Стадия 4: извлечение N приоритетных маркеров с наибольшим вкладом среди всех компонент.

Эта стадия заключалась в извлечении N наиболее значимых маркеров из 117 тыс. Поиск начинали с коллекции маркера, помеченного как "1" по любой компоненте, затем шли маркеры, помеченные как "2" по любым компонентам, и так далее. Поиск завершали при полном сборе необходимого числа маркеров с наибольшим вкладом.

Часть 2: извлечение параметра на основе ICA.

После отбора маркеров с наибольшим вкладом (5000 из 117 тыс.) применяли разложение с помощью ICA (описанное выше) к усеченной по маркерам матрице (7176×5000) для получения компонент, обозначаемых параметрами. Перед разложением с помощью ICA использовали анализ главных компонент (PCA) для уменьшения размера с 7176 до 25. Таким образом, PCA и ICA на этой стадии создавали матрицу параметров 35 на 5000 для классификации образцов крови.

Часть 3: классификация образцов крови.

После сравнения k-ближайших соседей (KNN) и опорно-векторной машины (SVM), SVM, оснащенная керн-функцией радиальной базисной функции (RBF), превосходила KNN и давала эффективность классификации 93,99% для правильного распознания одного из 7176 образцов из 30 классов (KNN=91,54%, где K=5).

В сравнении с эффективностью классификации 95,55%, полученной с использованием всех необработанных маркеров (117 тыс.), усеченная по маркерам матрица давала сопоставимую эффективность (93,99%).

Выделение ДНК/РНК и количественная ПЦР.

Характеристики пациентов и тканей: в качестве контролей использовали соответствующую смежную нормальную ткань. Для этих нормальных тканей было подтверждено с помощью гистологического исследования, что они не имеют никаких признаков злокачественной опухоли.

Образцы опухоли и соответствующих удаленных участков были получены у пациентов, перенесших хирургическое удаление опухоли; образцы замораживали и хранили при -80°C до использования. Выделение ДНК и РНК из образцов проводили с использованием набора AllPrep DNA/RNA Mini kit (Qiagen, Валенсия, Калифорния) и РНК подвергали расщеплению на колонке с ДНКазой. РНК количественно оценивали с использованием Nanodrop 2000 (Thermo Scientific), 200 нг РНК каждого образца использовали для комплементарного синтеза ДНК с использованием набора для синтеза кДНК iScript (Bio-rad, Inc) в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, образцы инкубировали в течение 5 мин при 25°C, 30 мин при 42°C, а затем проводили инкубацию при 85°C в течение 5 мин. qPCR проводили при помощи 40 циклов амплификации с применением геноспецифических праймеров и мастер-микса Power SYBR Green PCR Master Mix на системе для ПЦР в режиме реального времени 7500 Real Time PCR system (Applied Biosystems). Измерения проводили в трех повторностях, а результаты нормализовали к эндогенным уровням ACTB. Относительное кратное изменение экспрессии рассчитывали с использованием способа ΔΔCT (пороговые значения цикла <30). Данные представлены как среднее ± среднее квадратичное отклонение на основе трех повторностей.

Обширное профилирование метилирования генома выявляло специфические сигнатуры метилирования в различных злокачественных опухолях.

Для выявления специфической сигнатуры типа злокачественной опухоли производили попарное сравнение различий метилирования между конкретным типом злокачественной опухоли и окружающей его нормальной тканью, различий между двумя разными типами злокачественной опухоли, а также различий между двумя нормальными тканями. Профиль метилирования полногеномной ДНК от обучающей группы пациентов со злокачественными опухолями двенадцати типов, в том числе двумя NSCLC подтипами злокачественной опухоли легкого (аденокарциномой и плоскоклеточной карциномой) и злокачественных опухолей толстой и прямой кишок анализировали с помощью микрочипа от Illumina для исследования метилирования 450000 CpG. При общей сложности 21 группа тканей, в том числе 12 групп опухолей и 9 групп нормальных тканей, проводили всего 21 * 20/2 = 210 уникальных попарных сравнений. Для 450 тыс. маркеров проводили сравнения из одной группы с другой группой с использованием функции colttests() в пакете R genefilter. Маркеры ранжировали с наименьшими p-значениями с помощью t-статистики и с наибольшим различием в средней доле метилирования между каждым сравнением и десятью наиболее приоритетными маркерами в каждой группе и отбирали для последующего проверочного анализа. После 190 сравнений были получены 958 уникальных неизбыточных маркеров в форме панели для различных форм злокачественных опухолей. Каждый маркер взвешивали путем применения анализа главных компонент к десяти наиболее приоритетным маркерам в каждой группе сравнения с использованием функции в среде для расчета статистики: prcomp(), и получали весовые значения первой главной компоненты в каждой группе, и сопоставляли эти весовые значения с десятью соответствующими марке-

рами в каждой группе. Эти маркеры использовали для классификации образцов с помощью нескольких алгоритмов, включая нейронные сети, логистическую регрессию, ближайших соседей (NN) и опорно-векторные машины (SVM), причем все они давали согласованные результаты. Было обнаружено, что анализ с использованием SVM был наиболее надежным, и поэтому его использовали во всех последующих анализах. Из этих 958 сайтов CpG с наиболее высоким рангом строили график независимо для образцов со злокачественными опухолями и нормальных образцов.

Иерархическая кластеризация позволяла с высокой специфичностью и чувствительностью проводить различие типа злокачественной опухоли. С учетом, что выявление наличия и местоположения злокачественной опухоли, наиболее вероятно, будет обеспечивать максимальную клиническую полезность, для оценки эффективности алгоритма злокачественные опухоли, возникающие из одной и той же ткани, были объединены. В число комбинированных опухолей входили злокачественные опухоли толстой и прямой кишок, плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома легких, карцинома клеток почечных сосочков и светлоклеточная почечно-клеточная карцинома и глиома с низкой степенью злокачественности и мультиформная глиобластома. Алгоритм был достаточно эффективен в проведении различия между злокачественными опухолями, возникающими из одной и той же ткани, за исключением злокачественной опухоли толстой и прямой кишок, что, по-видимому, отражало схожую биологию у этих опухолей. Обучающая группа состояла из 2852 образцов злокачественной опухоли и 1278 нормальных образцов. 4087 из 4130 или 98,9% образцов были правильно идентифицированы как злокачественная опухоль или нормальные. Лишь 2 из образцов злокачественной опухоли были правильно идентифицированы в отношении злокачественной опухоли, но неправильно в отношении ткани. Общая чувствительность к злокачественной опухоли составляла 99,5% и была совместима между отдельными злокачественными опухолями, тогда как специфичность составляла 97,8%, при этом было большее варьирование между типами тканей. В частности, как предстательная железа, так и щитовидная железа имели низкие показатели специфичности, составлявшие соответственно 74,1 и 75%, что, возможно, отражало ограничения в алгоритме, низкие количества образцов, доступные для обучения, или высокую распространенность медленно растущего злокачественного новообразования в этих тканях. Способность алгоритма выявлять злокачественные опухоли проверяли на независимой группе, состоящей из 1220 образцов злокачественных опухолей и 550 нормальных образцов. Аналогичные результаты были получены и в этой группе, причем 98,7% образцов были правильно идентифицированы как злокачественная опухоль или нормальный и лишь 4 образца злокачественной опухоли были неправильно идентифицированы в отношении типа ткани. Общая чувствительность и специфичность в группе проверки составляли соответственно 98,9% и 98,4% с очень похожими характеристиками прогнозирования, как и в обучающей группе. В целом, из этих результатов видна устойчивая природа этих паттернов метилирования при выявлении наличия злокачественного новообразования, а также места ее происхождения.

Профиль метилирования злокачественной опухоли коррелировал с паттерном ее генной экспрессии.

С учетом, что метилирование ДНК является существенным эпигенетическим регулятором генной экспрессии, в группе исследовали корреляцию дифференциального метилирования сайтов генов в опухолевых и нормальных тканях с генной экспрессией. В частности, интерес представляли те сайты метилирования, которые предсказывали наличие злокачественного новообразования в вышеуказанном алгоритме. Отбирали наиболее приоритетные маркеры, у которых наблюдали гиперметилирование по типу злокачественной опухоли по сравнению с таковым у их соответствующего нормального аналога ткани, и идентифицировали их соответствующие гены в злокачественной опухоли молочной железы, печени, легких и толстой кишки. Данные последовательностей РНК от TCGA использовали в качестве группы обнаружения для вычисления дифференциальной экспрессии этих генов, а в качестве группы проверки использовали коллекцию тканей злокачественных опухолей. Почти каждый выбранный ген характеризовался заметным гиперметилированием CpG относительно нормального, и в каждом из этих генов наблюдали сниженную экспрессию, p-значение 1,21×10-21 определяли с использованием рангового критерия Уилкоксона. В некоторых случаях выбранные гены ассоциировались с канцерогенезом.

Панель для различных форм злокачественной опухоли для ранней диагностики злокачественных опухолей.

После проверки 8000 маркеров метилирования и их проверки во второй группе пациентов со злокачественными опухолями, их применение для детекции ранней стадии злокачественной опухоли изучали путем обследования бесклеточной ДНК опухоли в плазме и моче.

Пример 4.

Маркеры метилирования различных форм злокачественной опухоли в диагностике и прогнозировании распространенных форм злокачественной опухоли.

Одобрения.

Данные от Атласа ракового генома (TCGA) скачивали с веб-сайта TCGA. Настоящий проект был одобрен IRB SYSU и Сычуаньским университетом. От всех пациентов было получено информированное согласие. Опухолевые и нормальные ткани были получены после подписи пациентами информированного согласия.

Источники данных.

Данные по метилированию ДНК из начального обучающего набора и первого тестового набора были получены от Атласа ракового генома (TCGA). Клинические характеристики и молекулярное профилирование, в том числе данные по метилированию для обучающей группы из 4032 образцов опухолей и соответствующих смежных нормальных тканей, а также группы проверки из 1150 образцов опухолей и соответствующих нормальных тканей от пациентов были получены от TCGA. Создавали отдельную группу проверки из 810 китайских пациентов со злокачественной опухолью с использованием способа бисульфитного секвенирования из Западно-Китайской больницы (West China Hospital) и онкологического центра при университете Сунь Ятсена (Sun Yat-sen University Cancer Center). Клинические характеристики пациентов в группах исследования приведены в табл. 2 и на фиг. 37-40. Образцы соответствующих смежных нормальных тканей собирали одновременно с опухолью у одного и того же пациента и подтверждали гистологией, что у них отсутствовали признаки злокачественной опухоли. Статус метилирования 485000 сайтов получали с помощью чипа Infinium 450K Methylation Array. Дополнительные данные получали из следующих наборов данных GSE: GSE46306, GSE50192, GSE58298 и GSE41826. Файлы с данными по метилированию получали в формате IDAT с пропорциональными показателями каждой гранулы, которая была отсканирована. Для преобразования этих файлов данных в показатель, который называется бета-значением, использовали пакет minfi от Bioconductor. После получения бета-значений для всех образцов были исключены все маркеры, которые не были во всех 20 наборах данных.

Таблица 2

Характеристики группы злокачественных опухолей

	обучающая	тестовая 1	тестовая 2	всего
злокачественная опухоль_головного мозга	649	195	0	844
нормальный_головной мозг	150	44	0	194
злокачественная опухоль_молочной железы	790	225	73	1088
злокачественная опухоль молочной железы метастазирует в печень	0	0	20	20
нормальная_молочная железа	97	23	45	165
злокачественная опухоль_толстой/прямой кишки	306	124	194	624
злокачественная опухоль_толстой/прямой кишки метастазирует в печень	0	0	30	30
нормальная_толстая/прямая кишки	38	12	164	214
злокачественная опухоль_почки	597	164	32	793
нормальная_почка	205	54	38	297
злокачественная опухоль_печени	238	70	48	356
нормальная_печень	50	17	73	140
злокачественная опухоль_легкого	838	199	47	1084
нормальное_легкое	74	23	46	143
всего	4032	1150	810	5992

Создание набора маркеров для различных форм злокачественной опухоли.

Специфическую сигнатуру типа злокачественной опухоли выявляли путем сравнения попарного различия метилирования между конкретным типом злокачественной опухоли и ее соответствующей нормальной тканью, различия между двумя разными типами злокачественной опухоли, а также различия между двумя различными нормальными тканями, в общей сложности было 12 групп тканей, в том числе 6 групп опухолей и 6 групп нормальных тканей. Случайным образом разделяли образцы пациентов от TCGA, которые представляли 9 типов злокачественных опухолей из 6 различных тканей с соответствующей смежной нормальной тканью, в обучающую группу и группу проверки. Для этого было проведено всего 12 * 11/2 = 66 уникальных попарных сравнений. С помощью микрочипа Illumina для анализа метилирования 450000 CpG проводили сравнения 450 тыс. маркеров из одной группы с другой группой с использованием функции [column t test] colttests() в пакете R genefilter. Маркеры ранжировали с наименьшими p-значениями с помощью t-статистики, и наибольшее различие в средней доле метилирования между каждым сравнением и десятью наиболее приоритетными маркерами в каждой группе отбирали для последующего проверочного анализа. После 450 сравнений были получены 432 уникальных неизбыточных маркеров в форме панели для различных форм злокачественных опухолей. Из этих 432 сайтов CpG с наиболее высоким рангом строили график независимо для образцов каждого типа злокачественной опухоли и нормальных образцов (фиг. 8).

Иерархическая кластеризация этих образцов согласно дифференциальному метилированию сайтов CpG таким образом позволяла проводить различие злокачественного происхождения ткани, а также нормальной ткани в обучающей группе TCGA (табл. 3). Общая степень правильной диагностики составляла 99,2%. Затем эти маркеры применяли к группе проверки TCGA (табл. 4) со схожей степенью правильной диагностики, составлявшей 97,9%. Результаты также были подтверждены в третьей независимой группе китайских пациентов со злокачественной опухолью (табл. 5) со степенью правильной диагностики 95,2%, причем анализ метилирования проводили с использованием альтернативного способа бисульфитного секвенирования на отличном этническом и географическом фоне от TCGA (достаточные количества случаев глиомы с низкой степенью злокачественности (LGG) и мультиформной глиобластомы (GBM) не были доступны в китайской группе).

Изучали 20 метастаз злокачественных опухолей молочной железы и 30 метастаз злокачественных опухолей толстой и прямой кишок. Иерархическая кластеризация этих метастаз в сравнении с первичной злокачественной опухолью молочной железы, первичной злокачественной опухолью толстой и прямой кишок, первичной злокачественной опухолью печени и нормальной печению проиллюстрирована на фиг. 41. Из результатов анализа виден диагноз 19/20 метастаз злокачественных опухолей молочной железы и 29/30 метастаз злокачественных опухолей толстой и прямой кишок (табл. 5). Два неправильных диагноза были идентифицированы как нормальная печень, что свидетельствовало, что причиной ошибки было загрязнение тканей.

Таблица 3
Обучающая группа TCGA

Обучающая группа	Злокачественная опухоль головного мозга	Злокачественная опухоль молочной железы	Злокачественная опухоль толстой кишки	Злокачественная опухоль почки	Злокачественная опухоль печени	Злокачественная опухоль легкого	Нормальный головной мозг	Нормальная молочная железа	Нормальная толстая кишка	Нормальная почка	Нормальная печень	Нормальное легкое	
Злокачественная опухоль головного мозга	647						4						
Злокачественная опухоль молочной железы		783						3					
Злокачественная опухоль толстой кишки			306										
Злокачественная опухоль почки				597									
Злокачественная опухоль печени					235						1		
Злокачественная опухоль легкого						827						1	
Нормальный головной мозг	2						146						
Нормальная молочная железа		7						94					
Нормальная толстая кишка									38				
Нормальная почка				0						205			
Нормальная печень					3						49		
Нормальное легкое						5						73	Всего
Всего	649	790	306	597	238	838	150	97	38	205	50	74	4032
Правильные	647	783	306	597	235	827	146	94	38	205	49	73	4000
Ложноположительный							4	3			1	1	9
Ложноотрицательный	2	7			3	11							17
Неправильная ткань						6							6
Правильные (%)	99,7	99,1	100	100	98,7	98,7	97,3	96,9	100	100	98	98,6	99,2

Таблица 4
Тестовая группа TCGA

Обучающая группа 1	Злокачественная опухоль головного мозга	Злокачественная опухоль молочной железы	Злокачественная опухоль толстой кишки	Злокачественная опухоль почки	Злокачественная опухоль печени	Злокачественная опухоль легкого	Нормальный головной мозг	Нормальная молочная железа	Нормальная толстая кишка	Нормальная почка	Нормальная печень	Нормальное легкое	
Злокачественная опухоль головного мозга	193						2						
Злокачественная опухоль молочной железы		223						2					
Злокачественная опухоль толстой кишки			124										
Злокачественная опухоль почки				162									
Злокачественная опухоль печени					67	1					3		
Злокачественная опухоль легкого		1		1		193						2	
Нормальный головной мозг	2						42						
Нормальная молочная железа		1						21					
Нормальная толстая кишка									12				
Нормальная почка				1						54			
Нормальная печень					2						14		
Нормальное легкое						1						21	Всего
Всего	195	225	124	164	70	199	44	23	12	54	17	23	1150
Правильные	193	223	124	162	67	193	42	21	12	54	14	21	1126
Ложноположительный							2	2			3	2	9
Ложноотрицательный	2	1		1	2	1							7
Неправильная ткань		1		1	1	5							8
Правильные (%)	99	99	100	98,9	95,7	97	95,5	91,3	100	100	82,4	91,3	97,9

Таблица 5
Китайская тестовая группа

Тестовая группа 2	Злокачественная опухоль молочной железы	Злокачественная опухоль молочной железы метастазирует в печень	Злокачественная опухоль толстой/прямой кишки	Злокачественная опухоль толстой/прямой кишки метастазирует в печень	Злокачественная опухоль почки	Злокачественная опухоль печени	Злокачественная опухоль легкого	Нормальная молочная железа	Нормальная толстая кишка	Нормальная почка	Нормальная печень	Нормальное легкое	Всего
Злокачественная опухоль молочной железы	63	19						4				1	
Злокачественная опухоль толстой/прямой кишки	1		184	29			1						
Злокачественная опухоль почки			1		32					2			
Злокачественная опухоль печени						45	1					3	
Злокачественная опухоль легкого							42					1	
Нормальная молочная железа	7							41					
Нормальная толстая кишка			6						164				
Нормальная почка										36			
Нормальная печень		1	2	1		2					72		
Нормальное легкое			1				1					44	
Всего	73	20	194	30	32	48	47	45	164	38	73	46	810
Правильные	65	19	184	29	32	45	43	41	164	36	72	41	771
Ложноположительный								4		2	1	1	8
Ложноотрицательный	7	1	9	1		2	1						21
Неправильная ткань	1		1			1	3					4	10
Правильные (%)	89,0	95,0	94,8	96,7	100	93,8	91,5	91,1	100	94,7	98,6	89,1	95,2

Алгоритм отличал тканевое происхождение злокачественного новообразования и злокачественные опухоли, возникающие из одной и той же ткани. В выборе и прогнозе терапии участвовали гистологические подтипы. Поэтому дополнительно исследовали способность алгоритма проводить различия гистологического подтипа, происходящего из общей ткани, для случаев глиомы с низкой степенью злокачественности (LGG) относительно мультиформной глиобластомы (GBM) (фиг. 9A, табл. 6), аденокарциномы легкого (LUAD) относительно плоскоклеточной карциномы (LUSC) (фиг. 9B, табл. 7) и светлоклеточной почечно-клеточной карциномы (KIRC) относительно папиллярной почечно-клеточной карциномы (KIRP) (фиг. 9C, табл. 8). Теплокарты, иллюстрирующие неконтролируемую иерархическую кластеризацию гистологических подтипов, приведены на фиг. 9A-9C, а результаты классификации на основе метилирования показаны в табл. 6-8. Эти сигнатуры метилирования позволяли правильно идентифицировать гистологический подтип у 97,6% злокачественных опухолей головного мозга, 95,5% злокачественных опухолей легкого и 98% злокачественных опухолей почки в группе TCGA. В подавляющем большинстве неправильных случаев классификации была правильно идентифицирована злокачественная опухоль, но неправильно идентифицирован гистологический подтип; менее 1% образцов были ошибочно идентифицированы как нормальная ткань.

Таблица 6
Группа опухоли головного мозга

Группа опухоли головного мозга	Глиобластома	Глиомы с низкой степенью злокачественности	Нормальный головной мозг	
Глиобластома	129	6	0	
Глиомы с низкой степенью злокачественности	7	505	4	
Нормальный головной мозг	2	0	146	Всего
Всего	138	511	150	799
Правильные	129	505	146	780
Близкие	7	6	0	13
Ложноположительный	0	0	4	4
Ложноотрицательный	2	0	0	2
Неправильная ткань	0	0	0	0
Специфичность (%)			97,3	97,3
Чувствительность (%)	93,5	98,8		97,6

Таблица 7
Группа злокачественной опухоли легкого

Группа злокачественной опухоли легкого	LUAD	LUSC	Нормальное легкое	
LUAD	458	22	0	
LUSC	8	340	1	
Нормальное легкое	3	2	73	Всего
Всего	469	369	74	912
Правильные	458	340	73	871
Близкис	8	22	0	30
Ложноположительный	0	0	1	1
Ложноотрицательный	3	2	0	5
Неправильная ткань	0	5	0	5
Правильные (%)	97,7	92,1	98,6	95,5

Таблица 8
Группа опухоли почки

Группа опухоли почки	KIRC	KIRP	Нормальная почка	
KIRC	314	8	0	
KRIP	8	267	0	
Нормальная почка	0	0	205	Всего
Всего	322	275	205	802
Правильные	314	267	205	786
Близкие	8	8	0	16
Ложноположительный	0	0	0	0
Ложноотрицательный	0	0	0	0
Неправильная ткань	0	0	0	16
Специфичность (%)			100	100
Чувствительность (%)	97,5	97,1		98

Расчет весовых значений для десяти наиболее приоритетных маркеров в каждом сравнении.

Анализ главных компонент применяли к десяти наиболее приоритетным маркерам в каждой группе сравнения с использованием функции в среде для расчета статистики: prcomp(), и получали весовые значения первой главной компоненты в каждой группе, и сопоставляли эти весовые значения с десятью соответствующими маркерами в каждой группе. Было 45 группировок весовых значений с маркерами. Эти маркеры использовали для классификации образцов с помощью нескольких алгоритмов, включая нейронные сети, логистическую регрессию, ближайших соседей (NN) и опорно-векторные машины (SVM), причем все они давали согласованные результаты. Было обнаружено, что анализ с использованием SVM был наиболее надежным, и поэтому его использовали во всех последующих анализах.

Для каждого типа опухоли образцы делили на две группы на основе полученных сигнатур метилирования, и строили кривые их выживаемости с использованием кривых Каплана-Мейера (фиг. 10A-10B). Также анализировали подгруппы на основе стадии опухоли и наличия остаточной опухоли после лечения. Такие профили метилирования позволяли прогнозировать очень статистически значимые различия в выживаемости для всех типов опухолей и в большинстве исследованных подгрупп. Несколько конкретных результатов оказались потенциально клинически значимыми. У всех пациентов с LGG, а также у пациентов с остаточной опухолью с помощью метилирования идентифицировали подгруппу индивидуумов с особенно благоприятной выживаемостью (фиг. 10A-10B, $P<0,001$). При светлоклеточной почечноклеточной карциноме (KIRC) с помощью анализа идентифицировали небольшую подгруппу пациентов с относительно малой выживаемостью по сравнению с группой с относительно более лучшей выживаемостью среди пациентов без остаточной опухоли после лечения (86,3% относительно 34,8%) (фиг. 10A-10B). При KIRP с помощью алгоритма выявляли пациентов с особенно неблагоприятным прогнозом в подгруппах пациентов с остаточной опухолью после лечения или с поздней стадией заболевания (фиг. 10A-10B). Хотя и была статистически значимой, оценка величины этого эффекта ограничена низкими количествами в этих группах. Подгруппа пациентов с LUAD без остаточной опухоли после лечения была дополнительно идентифицирована с особенно благоприятным прогнозом по сравнению с большинством пациентов (фиг. 10A-10B), что свидетельствовало о низкой частоте рецидива у этих пациентов. Наконец, при LUSC паттерны метилирования давали прогноз аналогичной превосходящей выживаемости у подмножества пациентов без остаточной опухоли после лечения (фиг. 10A-10B). Эти результаты подчеркивали возможность использования паттернов метилирования для дополнения гистологии при прогнозировании выживаемости и, в нескольких описанных выше примерах, выявления групп пациентов, которым может быть необходимо более или менее агрессивное отслеживание или лечение.

Проводили эксперименты для проверки того, добавляли ли соматические мутации только дополнительную прогностическую информацию по сигнатуре метилирования или же сигнатура метилирования коррелировала с соматическими мутациями. При трех типах злокачественных опухолей (LGG, LIHC и KIRC) было обнаружено, что прогнозирование на основе метилирования ДНК коррелировало с соматическими мутациями и что комбинация анализа метилирования и соматических мутаций давала повышенную эффективность прогнозирования 5-летней выживаемости. Распределение и относительная частота соматических мутаций показаны на фиг. 43A-43B. При LGG мутации либо в IDH1, либо в IDH2 были общими и взаимоисключающими, причем мутации чаще встречались в IDH1, чем в IDH2. Мутации ILH1 или IDH2 присутствовали в 92% образцов с сигнатурой метилирования, которая давала улучшенный

прогноз, и только у 42% в сигнатуре метилирования был плохой прогноз (фиг. 11A). Что интересно, мутаций IDH2 вообще не наблюдали в группе с сигнатурой метилирования, которая давала плохой прогноз. Единственно, что среди соматических мутаций для типа опухоли статус IDH1/IDH2 независимо давал улучшенный прогноз в дополнение к сигнатуре метилирования (фиг. 11B). Несмотря на то что IDH1 и положительная сигнатура метилирования давали отличный прогноз, при мутациях IDH2 прогнозировали, по-видимому, еще лучшую выживаемость. Не было обнаружено смертельных случаев среди мутантов IDH2 в наборе образцов, хотя это наблюдение было ограничено размером выборки, составлявшей 22 образца. Известно, что мутации IDH1 и IDH2 распространены при LGG, и по ним дают хороший прогноз касательно этой опухоли, при этом для LGG без мутаций IDH1/2 наблюдали клиническую картину, более схожую с GBM. IDH1 и IDH2 вовлечены в метаболические процессы в клетке; полагают, что мутации в этих генах препятствуют гидроксилированию и деметилированию сайтов mCpG. Примечательно, что сигнатура метилирования, которая давала прогноз, не была ассоциирована ни с соматическими мутациями, ни с гистологическими маркерами, в том числе с экспрессией HER2 и ER/PR.

При LIHC общее количество соматических мутаций было ассоциировано с сигнатурой метилирования, дающей худший прогноз (фиг. 11C). Что касается KIRC, на фиг. 11D показаны неконтролируемая иерархическая кластеризация и теплокарты, ассоциированные с профилем метилирования и часто мутировавшими генами, а на фиг. 42A показано, что общее количество соматических мутаций было ассоциировано с сигнатурой метилирования, которая давала худший прогноз. Кроме того, для создания прогноза использовали комбинацию сигнатуры метилирования и соматических мутаций одного из трех генов (BAP1, TP53 и PTH1) (фиг. 42B, $p<0,0001$) и идентифицировали небольшую подгруппу с особенно плохой выживаемостью жизни при такой злокачественной опухоли, при которой в ином случае был благоприятный прогноз.

Профиль метилирования злокачественной опухоли коррелировал с паттерном ее генной экспрессии и ее функцией.

Дополнительно изучали дифференциальное метилирование сайтов в генах опухолевой ткани в сравнении с нормальной тканью, которое коррелировало с генной экспрессией. Отбирали наиболее приоритетные маркеры со средним значением метилирования <5% в нормальной ткани и >50% в ткани злокачественной опухоли, у которых наблюдали хорошую корреляцию уровней метилирования и генной экспрессии как в ткани злокачественной опухоли, так и в нормальной ткани. Для расчета дифференциальной экспрессии этих генов использовали данные РНК-секвенирования от TCGA (фиг. 15A). Гиперметилирование CpG наблюдали в образцах злокачественной опухоли относительно нормальных образцов, и в них имела место обратно сниженная экспрессия в соответствующем гене. Дополнительно проверяли гены, у которых были выявлены вновь обнаруженные супрессорные в отношении опухоли функции. ZSCAN18 был отобран для проверки его функциональной значимости для биологии злокачественной опухоли, а ZNF502 был вовлечен в патогенез злокачественной опухоли молочной железы. ZNF502 гиперметилирован в злокачественной опухоли молочной железы с обратно сниженной генной экспрессией (p=xx, p=xx) (фиг. 15A-15E). Кроме того, экспрессия ZNF502 была супрессирована в злокачественной опухоли молочной железы, а также наблюдали снижение роста опухоли в культуре клеток и у "голых" мышей (фиг. 15G). Аналогичным образом, уровни метилирования в FUZ были увеличены в злокачественной опухоли печени с обратно сниженными уровнями генной экспрессии, и было показано ингибирование роста опухоли в культуре клеток и у "голых" мышей (фиг. 15F-15J).

Создание переменных.

Для каждого образца в данных было создано 45 переменных. С помощью комбинации весовое значение/маркер рассчитывали каждую переменную V с использованием следующего уравнения:

$$V = \sum_{10}^{1} (W * M)$$

где W представляет собой весовое значение, а M представляет собой бета-значение метилирования от 0 до 1 для соответствующего маркера. Создавали матрицу, размеры которой представляли собой (1) количество образцов на (2) 190 переменных.

Классификация образцов.

Вышеупомянутую матрицу использовали для классификации образцов. Было несколько алгоритмов классификации, которые были использованы в данном случае, включая логистическую регрессию, по ближайшим соседям (NN) и опорно-векторные машины (SVM). Во всех последующих анализах использовали анализ с помощью SVM.

Для создания опорно-векторных машин использовали библиотеку Лаборатория машинного обучения на базе ядра (Kernel-Based Machine Learning Lab - kernlab) для R. Наилучшие результаты были с ядром "RBF". Алгоритм по Crammer, Singer имел несколько лучшие результаты, чем алгоритм по Weston, Watson. В анализе наблюдали четыре возможных типа ошибок классификации:

1. Неправильная ткань; например, ткань толстой кишки была идентифицирована как ткань легкого.

2. Ложноотрицательный; например, злокачественную опухоль легких была идентифицирована как нормальное легкое.

3. Ложноположительный; например, нормальная толстая кишка была идентифицирована как злокачественная опухоль толстой кишки.

4. Правильная ткань, неправильный тип злокачественной опухоли; например, светлоклеточная почечно-клеточная карцинома была идентифицирована как папиллярная почечно-клеточная карцинома.

Для подтверждения результатов были использованы три способа.

1. Образцы разделяли на пять равных частей и 4 части использовали для обучения, а пятую часть использовали для тестирования результатов.

2. Использовали сценарий "исключение по одному", при котором для обучения были использованы все образцы, кроме одного. Оставшийся один использовали для тестирования. Цикл повторяли для каждого образца, пока все они не были протестированы.

3. Двухэтапное репликационное исследование: в начале процесса образцы разделяли на два набора. С помощью обучающего набора было идентифицировано 10 маркеров в каждом сравнении с наиболее высокими t-критериями. Эти маркеры затем были использованы для создания главных компонент, а затем использовали эти переменные для создания SVM. Полученные маркеры применяли к тестовому набору и получали главные компоненты и результаты от SVM.

Экстракция ДНК из опухоли.

Экстракцию геномной ДНК из кусочков свежезамороженной здоровой ткани или ткани злокачественной опухоли проводили с помощью набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen) в соответствии с рекомендациями производителя. Для получения в среднем 5 мкг геномной ДНК использовали около 0,5 мг ткани. ДНК хранили при -20°C и анализировали в течение одной недели после получения.

Экстракция ДНК из образцов FFPE.

Геномную ДНК из замороженных образцов FFPE экстрагировали с помощью набора QIAamp DNA FFPE Tissue Kit с некоторыми модификациями. ДНК хранили при -20°C для дальнейшего анализа.

Бисульфитная конверсия геномной ДНК.

1 мкг геномной ДНК конвертировали в бис-ДНК с помощью набора EZ DNA Methylation-Lightning™ Kit (Zymo Research) в соответствии с протоколом производителя. Полученная в результате бис-ДНК имела распределение по размерам ~200-3000 п.о. с пиком около ~500-1000 п.о. Эффективность бисульфитной конверсии составляла >99,8%, по результатам проверки с помощью глубокого секвенирования бис-ДНК и анализа соотношения C/T конверсии в динуклеотидах CH (не-CG).

Определение уровней метилирования ДНК второй группы проверки с помощью глубокого секвенирования бис-ДНК захваченной зондами с молекулярной инверсией (замыкающимися в кольцо при лигировании - padlock)

Маркеры CpG, уровни метилирования которых значительно различались при любом сравнении между тканью злокачественной опухоли и нормальной тканью, использовали для разработки padlock-зондов для секвенирования. Padlock-захват и секвенирование бис-ДНК были основаны на методике, разработанной G. Church и коллегами (Porreca GJ, Nat Methods. 2007 Nov; 4 (11):931-6) и K. Zhang и коллегами (Diep, D Nat Methods. 2012 Feb 5; 9(3):270-2, Deng, J. et al. Nat. Biotechnol. 27, 353-360 (2009)) с модификациями.

Разработка и синтез зондов.

Padlock-зонды были разработаны с использованием программного обеспечения ppDesigner (Diep, D, Nat Methods. 2012 Feb 5; 9(3):270-272). Средняя длина захватываемого участка составляла 70 п.о. с маркером CpG, расположенным в центральной части захватываемого участка. Для предупреждения ошибки случайной выборки, вводимой неизвестным статусом метилирования маркеров CpG, плечи захвата были расположены исключительно в последовательности, лишенной динуклеотидов CG. Линкерная последовательность между плечами содержала последовательности связывания для амплификационных праймеров, разделенные вариабельным фрагментом из многочисленных C для получения зондов равной длины. Средняя длина зондов составляла 91 п.о. Зонды включали последовательность с уникальным молекулярным идентификатором (UMI) из 6 п.о., позволяющую идентифицировать отдельные события молекулярного захвата и осуществлять точную оценку уровней метилирования ДНК.

Зонды синтезировали в виде отдельных олигонуклеотидов с использованием стандартных коммерческих способов синтеза. Для экспериментов по захвату зонды смешивали, in-vitro фосфорилировали с помощью T4 PNK (NEB) в соответствии с рекомендациями производителя и очищали с использованием колонок P-30 Micro Bio-Spin (Bio-Rad).

Захват бис-ДНК.

20 нг подвергнутой бисульфитной конверсии ДНК смешивали в определенном молярном соотношении с padlock-зондами в 20 мкл реакционных смесей, содержащих IX буфер Ampligase (Epicenter). Оптимальное мольное отношение зондов к ДНК было экспериментально определено как равное 20000:1. Реакционные смеси покрывали 50 мкл минерального масла для предотвращения испарения. Для гибридизации зондов с ДНК после 30-секундной денатурации при 95°C проводили медленное охлаждение до 55°C со скоростью 0,02°C в секунду (°C/c). Гибридизации позволяли проходить до завершения в течение 15 ч при 55°C. Для заполнения гэпов между гибридизированными плечами в каждую реакционную смесь добавляли 5 мкл следующей смеси: 2 ед. полимеразы PfuTurboCx (предварительно активированной в

течение 3 мин при 95°C (Agilent)), 0,5 ед. Ampligase (Epicentre) и 250 пмоль каждого dNTP в IX буфере для Ampligase. Спустя 5 ч инкубирования при 55°C реакционные смеси подвергали денатурации в течение 2 мин при 94°C и быстро охлаждали на льду. Вносили 5 мкл смеси экзонуклеаз (20 ед. ExoI и 100 ед. ExoIII, обе от Epicentre) и осуществляли разрушение одноцепочечной ДНК при 37°C в течение 2 ч с последующей инактивацией ферментов в течение 2 мин при 94°C.

Кольцевые продукты сайт-специфического захвата амплифицировали с помощью ПЦР с сопутствующим штрих-кодированием отдельных образцов. Амплификацию осуществляли с использованием праймеров, специфичных к линкерной ДНК в padlock-зондах, один из которых содержал специфичные штрих-коды из 6 п.о. Оба праймера содержали адапторные последовательности для секвенирования следующего поколения Illumina. ПЦР проводили следующим образом: 1X мастер-микс Phusion Flash Master Mix, 3 мкл захваченной ДНК и 200 нМ конечного [c] праймеров, с применением следующего цикла: 10 с при 98°C, 8X по (1 с при 98°C, 5 с при 58°C, 10 с при 72°C), 25X по (1 с при 98°C, 15 с при 72°C), 60 с при 72°C. Реакционные смеси для ПЦР смешивали и полученную библиотеку подвергали отбору по размеру с включением эффективных последовательностей захвата (~230 п.о.) и исключением "пустых" последовательностей захвата (~150 п.о.) с применением гранул Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter). Чистоту библиотек проверяли с помощью ПЦР с применением праймеров к адаптерам для проточной ячейки Illumina (P5 и P7) и определяли концентрации с использованием аналитического набора Qubit dsDNA HS (Thermo Fisher). Библиотеки секвенировали с помощью систем MiSeq и HiSeq2500 (Illumina).

Оптимизация однородности охвата у последовательностей захвата.

По результатам глубокого секвенирования в исходных первоначальных экспериментах по захвату были видны значительные различия между количеством считываний, полученных с помощью наиболее эффективных зондов и неэффективных зондов (60-65% захваченных участков с охватом >0,2 от среднего). Для его усовершенствования рассчитывали относительные эффективности из данных секвенирования, а зонды смешивали в скорректированных мольных соотношениях. Это увеличивало однородность захвата до 85% участков с >0,2 от среднего охвата.

Анализ данных секвенирования.

Картирование результатов считывания при секвенировании проводили с помощью программного инструмента bisReadMapper (Diep, D, Nat Methods. 2012 Feb 5; 9(3):270-272) с некоторыми модификациями. Сначала извлекали UMI из каждого результата считывания при секвенировании и связывали с заголовками в считываниях в файлах FASTQ с использованием специального скрипта, великодушно предоставленного D.D. Считывание осуществляли "на лету", результаты которого конвертировали, как если бы все C были неметилированными, и картировали на конвертированных in-silico цепях ДНК генома человека, также как если бы все C были неметилированными, с помощью Bowtie2 (Langmead B, Salzberg S. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2. Nature Methods. 2012, 9:357-359). Исходные результаты считывания объединяли и фильтровали по одному UMI, т.е. результаты считывания, несущие одинаковый UMI, отбрасывали, оставив один единственный. Значения частоты метилирования извлекали для всех маркеров CpG, для которых были разработаны padlock-зонды. Из анализа исключали маркеры с менее чем 20 результатами считывания в любом образце. Это в результате давало ~600 маркеров CpG, для которых определяли уровень метилирования с точностью приблизительно 5% или более.

Выделение ДНК/РНК и количественная ПЦР.

Образцы опухоли и соответствующих удаленных участков были получены у пациентов, перенесших хирургическое удаление опухоли; образцы замораживали и хранили при -80°C до использования. Выделение ДНК и РНК из образцов проводили с использованием набора AllPrep DNA/RNA Mini kit (Qiagen, Валенсия, Калифорния) и РНК подвергали расщеплению на колонке с ДНКазой. РНК количественно оценивали с использованием Nanodrop 2000, 200 нг РНК каждого образца использовали для комплементарного синтеза ДНК с использованием набора для синтеза кДНК iScript (Bio-rad, Inc) в соответствии с инструкциями производителя. Вкратце, образцы инкубировали в течение 5 мин при 25°C, 30 мин при 42°C, а затем проводили инкубацию при 85°C в течение 5 мин. qPCR проводили при помощи 40 циклов амплификации с применением геноспецифических праймеров (табл. 9) и мастер-микса Power SYBR Green PCR Master Mix на системе для ПЦР в режиме реального времени 7500 Real Time PCR system (Applied Biosystems). Измерения проводили в трех повторностях, а результаты нормализовали к эндогенным уровням ACTB. Относительное кратное изменение экспрессии рассчитывали с использованием способа ΔΔCT (пороговые значения цикла <30). Данные представлены как среднее ± среднее квадратичное отклонение на основе трех повторностей.

Таблица 9

Праймеры, использованные для ПЦР в режиме реального времени

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер
ACACB	GACGAGCTGATCTCCATCCTCA (SEQ ID NO: 1776)	ATGGACTCCACCTGGTTATGCC (SEQ ID NO: 1777)
AGER	CACCTTCTCCTGTAGCTTCAGC (SEQ ID NO: 1778)	AGGAGCTACTGCTCCACCTTCT (SEQ ID NO: 1779)
ARHGEF17	ATGACCCTGCTGGACACAGAGC (SEQ ID NO: 1780)	ACGGAGTTCTCTGGCTGCTTCA (SEQ ID NO: 1781)
ACTB	CACCATTGGCAATGAGCGGTTC (SEQ ID NO: 1782)	AGGTCTTTGCGGATGTCCACGT (SEQ ID NO: 1783)
BCO2	CTACCTCTGCACTGAGACCAAC (SEQ ID NO: 1784)	GTGCAGTTGCTCCATTCACAGC (SEQ ID NO: 1785)
CGN	CAAGGAGGATCTTAGAGCCACC (SEQ ID NO: 1786)	TGGCGAGTATCTCCAGCACTAG (SEQ ID NO: 1787)
CLDN10	GGCTGTGCTCAATGACTGGATG (SEQ ID NO: 1788)	GCCCATCCAATAAACAGAGCGG (SEQ ID NO: 1789)
CLDN18	ATGGAGGACTCTGCCAAAGCCA (SEQ ID NO: 1790)	TGGACATCCAGAAGTTAGTCACC (SEQ ID NO: 1791)
EMP2	CCTGGTGGGTAGGAGATGAGTT (SEQ ID NO: 1792)	GAGAATGGTGGAGAGGATCATGG (SEQ ID NO: 1793)
GATA6	GCCACTACCTGTGCAACGCCT (SEQ ID NO: 1794)	CAATCCAAGCCGCCGTGATGAA (SEQ ID NO: 1795)
GATA6	GCCACTACCTGTGCAACGCCT (SEQ ID NO: 1796)	CAATCCAAGCCGCCGTGATGAA (SEQ ID NO: 1797)
GRASP	GCTCAGGATTCCGCTGGAAGAA (SEQ ID NO: 1798)	AGGTCACCATTTCCACACGCTG (SEQ ID NO: 1799)
GLS2	TGAGGCACTGTGCTCGGAAGTT (SEQ ID NO: 1800)	TCGAAGAGCTGAGACATCGCCA (SEQ ID NO: 1801)
GPR116	CATTGGCGGGACCATCACTTAC (SEQ ID NO: 1802)	CCTTCAGGTATGTAGGGAGCATC (SEQ ID NO: 1803)
JDP2	CACTTCCTGGAGGTGAAACTGG (SEQ ID NO: 1804)	GAAACTCCGTGCGCTCCTTCTT (SEQ ID NO: 1805)
KHDRBS2	GCTTGGACCAAGAGGAAACTCC (SEQ ID NO: 1806)	CAAGTGGGCATATTTGGCTTCCC (SEQ ID NO: 1807)
LIFR	CACCTTCCAAAATAGCGAGTATGG (SEQ ID NO: 1808)	ATGGTTCCGACCGAGACGAGTT (SEQ ID NO: 1809)
MAS1L	CTCTCAGAGTGATTCTCCAACGG (SEQ ID NO: 1810)	GGTTCTCCACATGCTGAGTAGAG (SEQ ID NO: 1811)
NR3C2	AAATCACACGGCGACCTGTCGT (SEQ ID NO: 1812)	ATGGCATCCTGAAGCCTCATCC (SEQ ID NO: 1813)
NR5A2	GGCTTATGTGCAAAATGGCAGATC (SEQ ID NO: 1814)	GCTCACTCCAGCAGTTCTGAAG (SEQ ID NO: 1815)
NOD1	CAACGGCATCTCCACAGAAGGA (SEQ ID NO: 1816)	CCAAACTCTCTGCCACTTCATCG (SEQ ID NO: 1817)
PRKCE	AGCCTCGTTCACGGTTCTATGC (SEQ ID NO: 1818)	GCAGTGACCTTCTGCATCCAGA (SEQ ID NO: 1819)

RAPGEF2	GTTGGATTGCCGACTGGAAGGA (SEQ ID NO: 1820)	CTCTCAGACTCCAAGGATGTGG (SEQ ID NO: 1821)
RGS6	GGCACCTTTTATCGTTTCCAGGC (SEQ ID NO: 1822)	TCTGCCAGTTCCAGCCTTGCTT (SEQ ID NO: 1823)
STAT5A	GTTCAGTGTTGGCAGCAATGAGC (SEQ ID NO: 1824)	AGCACAGTAGCCGTGGCATTGT (SEQ ID NO: 1825)
SMAD7	TGTCCAGATGCTGTGCCTTCCT (SEQ ID NO: 1826)	CTCGTCTTCTCCTCCCAGTATG (SEQ ID NO: 1827)
TGFBR2	GTCTGTGGATGACCTGGCTAAC (SEQ ID NO: 1828)	GACATCGGTCTGCTTGAAGGAC (SEQ ID NO: 1829)
ZNF502-1	GATGTTAATATGCAAGGAGCT (SEQ ID NO: 2322)	CAGTTTTCCAGACCTGAAGTGT (SEQ ID NO: 2323)
ZNF502-2	CTTCAAATGTAGAATCTTGGT (SEQ ID NO: 2324)	CAATTTTACAGACATCCTGCT (SEQ ID NO: 2325)
FUZ-F1	CAGTTATTGCCTCATCGACAGCT (SEQ ID NO: 2326)	CATCACCCTCATTGTTCTGTCAT (SEQ ID NO: 2327)
FUZ-R1	CTCAGCGAACCCGGAGAGGGCT	GAAGCTGTCGATGAGGCATAACT
	(SEQ ID NO: 2328)	(SEQ ID NO: 2329)

Дополнительно исследовали корреляцию дифференциального метилирования сайтов CpG в генах с генной экспрессией в ткани опухоли по сравнению с нормальной тканью в группе. Отбирали наиболее приоритетные дифференциально метилированные маркеры CpG, у которых наблюдали гиперметилирование либо в злокачественной опухоли молочной железы, либо в злокачественной опухоли печени по сравнению со статусом метилирования их соответствующей нормальной ткани. Данные РНК-секвенирования от TCGA использовали в качестве группы обнаружения для расчета дифференциальной экспрессии этих генов в сравнении с соответствующей нормальной тканью (фиг. 12 и 13A-13C). RT-qPCR применяли для характеристики экспрессии этих генов в коллекции тканей злокачественной опухоли в качестве группы проверки (фиг. 14). Сниженную экспрессию наблюдали в каждом из этих гиперметилированных генов.

Ксенотрансплантат опухоли.

Все исследования на животных проводили в соответствии с ведомственными и международными нормами обращения с животными. Протоколы для животных были одобрены Институциональным комитетом по содержанию и использованию животных онкологического центра при университете Сунь Ятсена и Западно-Китайской больницы. Бестимусных самок BALB/c "голых" мышей (4-5 недель, 18-20 г) приобретали у поставщика (лабораторный центр по разведению животных провинции Гуандун, Гуанчжоу, Китай). Опухолевые клетки суспендировали в 100 мкл бессывороточной среды и вводили подкожной инъекцией мышам. Рост опухолей отслеживали каждые 3 дня путем обследования до тех пор, пока наибольшая опухоль не достигла опухолевой нагрузки, заданной 10 мм или более. Размеры опухолей измеряли с помощью штангенциркуля, а объем опухоли рассчитывали в соответствии со следующим уравнением: объем опухоли (мм3) = (длина (мм)×ширина (мм)2)×0,5. Иллюстративные данные получали от пяти мышей на экспериментальную группу. Статистический анализ осуществляли при помощи однофакторного дисперсионного анализа повторных измерений.

Пример 5.

Сигнатуры на основе метилирования ДНК и диагностика и прогноз злокачественной опухоли толстой кишки и ее метастаз.

Одобрения.

Этот проект был одобрен IRB онкологического центра при университете Сунь Ятсена и Западно-Китайской больницы. От всех пациентов было получено информированное согласие. Опухолевые и нормальные ткани были получены после подписи пациентами информированного согласия.

Бессимптомная злокачественная опухоль.

В это исследование были вовлечены пациенты с метастатической аденокарциномой неизвестного происхождения. У них наблюдали прогрессирующую потерю массы тела, усталость и слабость. Обследование включало подробную историю болезни, полное обследование, включая тазовые, ректальные, тестикулярные ткани, лабораторные тесты, в том числе CBC, CMP, UA, скрытую кровь в стуле, гистопатологию, диагностическую визуализацию эндоскопию.

Характеристики пациентов и тканей.

Поскольку целью была диагностика злокачественной опухоли толстой кишки и ее метастаз, помимо сигнатур злокачественной опухоли толстой кишки было необходимо создать точные сигнатуры злокачественной опухоли для злокачественной опухоли печени и аденокарциномы легкого, поскольку печень и

легкое являются наиболее частыми местами метастаз. Таким образом, были исследованы 2487 пациентов со злокачественными опухолями и нормальных пациентов (табл. 10 и 21). В качестве контроля использовали смежную нормальную ткань, полученную от тех же пациентов. Для этих нормальных тканей было подтверждено с помощью гистологического исследования, что они не имели признаков злокачественной опухоли. Характеристики пациентов подытожены на фиг. 44A-44B.

Таблица 10

Краткое описание трех групп злокачественных опухолей

	Обучающая	Тестовая1	Тестовая2	всего
злокачественная опухоль_толстой/прямой кишки	390	124	161	675
нормальная_толстая/прямая кишки	45	12	164	221
Злокачественная опухоль_толстой/прямой кишки, которая метастазировала в печень	0	0	33	33
Злокачественная опухоль_толстой/прямой кишки, которая метастазировала в печень	0	0	34	34
злокачественная опухоль_печени	238	70	48	356
нормальная_печень	50	17	73	140
злокачественная опухоль_легкого	311	199	47	557
нормальное_легкое	74	23	46	143
всего	1108	445	606	2159

Создание набора маркеров злокачественной опухоли.

Для выявления специфической для типа злокачественной опухоли сигнатуры производили сравнения для выявления различий метилирования между конкретным типом злокачественной опухоли и окружающей его нормальной тканью для злокачественной опухоли толстой кишки, печени и легкого. Проводили три попарных сравнительных анализа для создания сигнатур метилирования специфичных для злокачественной опухоли и ткани: 1) попарное различие метилирования между конкретным типом злокачественной опухоли и ее соответствующей нормальной тканью, 2) различие между двумя различными типами злокачественной опухоли и 3) различие между двумя различными нормальными тканями. При общей сложности 6 групп тканей, в том числе 3 группы опухолей и 3 группы нормальных тканей, проводили всего 15 уникальных попарных сравнений (6*5/2). С помощью микрочипа Illumina для анализа метилирования 470000 CpG использовали 450000 маркеров для сравнения с применением функции [column t test] colttests() в пакете R genefilter. Маркеры ранжировали как с наименьшими p-значениями, которые были определены с помощью статистических t-критериев, так и с наибольшим различием в средней доле метилирования между каждым сравнением и десятью наиболее приоритетными маркерами в каждой группе для последующего проверочного анализа. После 15 сравнений были получены 127 уникальных неизбыточных маркеров в форме панели злокачественных опухолей.

Производили попарные сравнения различий между различными типами злокачественной опухоли, а также различий между тремя нормальными тканями. Проводили анализ профиля метилирования цельногеномной ДНК (полученного с помощью микрочипа Illumina в ходе анализа метилирования 470000 CpG) в обучающей группе из 1108 пациентов от TCGA. Были получены 786 уникальных неизбыточных маркеров в форме панели злокачественных опухолей. Иерархическую кластеризацию этих 786 сайтов CpG с наиболее высоким рангом представляли в виде графика независимо для 939 образцов злокачественной опухоли и 169 нормальных образцов (фиг. 16). Затем различные типы злокачественных опухолей (злокачественная опухоль толстой кишки, печени, легкого) сравнивали с применением 939 образцов злокачественной опухоли и 169 нормальных образцов при помощи других 311 маркеров (фиг. 17).

Иерархическая кластеризация позволяла отличать каждый тип злокачественной опухоли от остальных и от нормальной ткани. Образцы от TCGA случайным образом разделали в обучающую группу и тестовую группу, и обучающая группа состояла из 939 образцов злокачественной опухоли и 169 нормальных образцов. Иерархическую кластеризацию обучающей группы использовали для проведения различия типов злокачественной опухоли и нормальных тканей на основании паттерна метилирования (табл. 11A). 926 из 939 образцов злокачественной опухоли и 166 из 169 нормальных образцов были идентифицированы правильно, что давало общую чувствительность 98,6% и специфичность 99%. Для каждой

отдельной злокачественной опухоли наблюдали неизменно высокую специфичность и чувствительность (табл. 11A). Способность алгоритма выявлять злокачественные опухоли проверяли на отдельной тестовой группе от TCGA, состоящей из 393 образцов злокачественных опухолей и 52 нормальных образцов (табл. 11B). В этой группе были получены аналогичные результаты, причем 384 образца были правильно идентифицированы как злокачественная опухоль, а 47 были правильно идентифицированы как нормальные. Общая степень правильной идентификации в этой группе проверки составляла 96,9%. Этот алгоритм затем тестировали на другой тестовой группе, состоящей из 323 образцов злокачественной опухоли и 283 нормальных образцов (табл. 11C). И в этот раз снова общая степень правильной диагностики составляла 95,9%. Третью группу образцов тестировали с использованием платформы для секвенирования следующего поколения, таким образом уменьшая возможность ошибки случайной выборки или систематической ошибки платформы. Для 33 случаев метастазирования злокачественной опухоли толстой и прямой кишок в печень и 34 случаев метастазирования злокачественной опухоли толстой и прямой кишок в легкое правильно было идентифицировано соответственно 93,9 и 94,1% образцов. 4 неправильно диагностированных образца были спрогнозированы как нормальная ткань органа с метастазами, что свидетельствовало о потенциальном загрязнении ткани биоптата, что и привело к постановке ошибочного диагноза.

Таблица 11A

Обучающая группа от TCGA

Обучающая группа	Злокачественная опухоль толстой/прямой кишки	Злокачественная опухоль печени	Злокачественная опухоль легкого	Нормальная толстая/прямая кишка	Нормальная печень	Нормальное легкое	
Злокачественная опухоль толстой/прямой кишки	388		4				
Злокачественная опухоль печени		235			1		
Злокачественная опухоль легкого			303			2	
Нормальная толстая/прямая кишка	2			45			
Нормальная печень		3			49		
Нормальное легкое			4			72	Всего
Всего	390	238	311	45	50	74	1108
Правильные	388	235	303	45	49	72	1092
Ложноположительный					1	2	3
Ложноотрицательный	1	3	4				8
Неправильная ткань	1		4				5
Правильные (%)	99,5	98,7	97,4	100,0	98,0	97,3	98,6

Таблица 11B
Тестовая группа 1 от TCGA

Тестовая группа 1	Злокачественная опухоль толстой/прямой кишки	Злокачественная опухоль печени	Злокачественная опухоль легкого	Нормальная толстая/прямая кишка	Нормальная печень	Нормальное легкое	
Злокачественная опухоль толстой/прямой кишки	124						
Злокачественная опухоль печени		67	5		3		
Злокачественная опухоль легкого			193			2	
Нормальная толстая/прямая кишка				12			
Нормальная печень		2			14		
Нормальное легкое			1			21	Всего
Всего	124	70	199	12	17	23	445
Правильные	124	67	193	12	14	21	431
Ложноположительный					3	2	5
Ложноотрицательный		2	1				3
Неправильная ткань		1	5				6
Правильные (%)	100	95,7	97	100	82,4	91,3	96,9

Таблица 11C
Китайская тестовая группа (тестовая группа 2)

Тестовая группа 2	Злокачественная опухоль толстой/прямой кишки	Злокачественная опухоль толстой/прямой кишки метастазирует в печень	Злокачественная опухоль толстой/прямой кишки метастазирует в легкое	Злокачественная опухоль печени	Злокачественная опухоль легкого	Нормальная толстая/прямая кишка	Нормальная печень	Нормальное легкое	
Злокачественная опухоль толстой/прямой кишки	153	31	32		3				
Злокачественная опухоль печени				45			1		
Злокачественная опухоль легкого					42			1	
Нормальная толстая/прямая кишка	7		2			164		4	
Нормальная печень		2		3			72		
Нормальное легкое	1				1			41	Всего
Всего	161	33	34	48	47	164	73	46	606
Правильные	153	31	32	45	43	164	72	41	581
Ложноположительный							1	1	2
Ложноотрицательный	7	2		2	1				12
Неправильная ткань	1		2	1	3			4	11
Правильные (%)	95,0	93,9	94,1	93,8	91,5	100	98,6	89,1	95,9

Затем изучали возможность применения сигнатур метилирования для определения наличия злокачественной опухоли и ткани происхождения в метастазах. В группе китайских пациентов собирали образцы различных нормальных тканей и злокачественных очагов (табл. 10). С помощью этой сигнатуры можно было воспроизводимо идентифицировать происхождение злокачественной опухоли при метастатических поражениях в печени, легком и лимфатических узлах. Более того, была протестирована панель злокачественных опухолей неизвестного происхождения и было установлено, что все они могли быть спрогнозированы из первичных аденокарцином толстой кишки (фиг. 18).

Расчет весовых значений для десяти наиболее приоритетных маркеров в каждом сравнении.

Анализ главных компонент применяли к десяти наиболее приоритетным маркерам в каждой группе сравнения с использованием функции prcomp() в среде для расчета статистики. Получали весовые значения первой главной компоненты в каждой группе, и сопоставляли эти весовые значения с десятью соответствующими маркерами в каждой группе. Всего было 45 группировок весовых значений с маркерами. Эти маркеры использовали для классификации образцов с помощью нескольких алгоритмов, включая нейронные сети, логистическую регрессию, ближайших соседей (NN) и опорно-векторные машины (SVM), причем все они давали согласованные результаты. Было обнаружено, что анализ с использованием SVM был наиболее надежным, и поэтому его использовали во всех последующих анализах.

Поскольку паттерны метилирования могут отражать различия в лежащей в основе биологии конкретных опухолей, исследовали возможность с помощью сигнатур метилирования прогнозировать общую выживаемость в группах пациентов со злокачественными опухолями толстой и прямой кишок, легких и печени. Для каждой злокачественной опухоли сравнивали пациентов, которые были живыми или мертвыми через 5 лет, и использовали анализ главных компонент (PCA) для получения сигнатуры метилирования для прогнозирования 5-летней выживаемости. Значимо отличающаяся общая выживаемость для группы злокачественной опухоли толстой кишки и каждой подгруппы была спрогнозирована на основе определения стадии (фиг. 19A-19E). Прогноз по сигнатуре метилирования давал 5-летнюю OS для 81,2% в группе с хорошим прогнозом против 42% в группе с плохим прогнозом для всех пациентов. При анализе подгрупп пациентов со злокачественной опухолью толстой кишки I-II стадии (фиг. 19B) была идентифицирована группа пациентов со 100% OS против 51,3% OS через 5 лет. Эти результаты свидетельствовали о том, что профилирование метилирования этих опухолей может играть важную роль в постановке прогноза и потенциально при руководстве в выборе лечения. Распределение и относительная частота соматических мутаций показаны на фиг. 45.

Источники данных.

Данные по метилированию ДНК были получены из нескольких источников, в том числе от Атласа ракового генома (TCGA), анализа 485000 сайтов, произведенного с помощью чипа Infinium для 450 тыс. анализов по метилированию, и дополнительных данных из следующих наборов данных GSE: GSE46306, GSE50192, GSE58298 и GSE41826. Были проанализированы профили метилирования для опухолей и их соответствующей нормальной ткани. Файлы с данными по метилированию получали в формате IDAT с пропорциональными показателями каждой гранулы, которая была отсканирована. Для преобразования этих файлов данных в показатель, который называется бета-значением, использовали пакет minfi от Bioconductor. Были исключены бета-значения для всех маркеров, которые не были во всех 20 наборах данных.

Создание переменных.

Для каждого образца в данных было создано 45 переменных. С помощью комбинации весовое значение/маркер рассчитывали каждую переменную V с использованием следующего уравнения:

$$V = \sum_{10}^{1} (W * M)$$

где W представляет собой весовое значение, а M представляет собой бета-значение метилирования от 0 до 1 для соответствующего маркера. Создавали матрицу, размеры которой представляли собой (1) количество образцов на (2) 190 переменных.

Классификация образцов.

Вышеупомянутую матрицу использовали для классификации образцов. Было несколько алгоритмов классификации, которые были использованы в данном случае, включая логистическую регрессию, по ближайшим соседям (NN) и опорно-векторные машины (SVM). Все они давали согласованные результаты. Тем не менее, результаты анализа с использованием SVM был намного лучшими и наиболее надежными, и поэтому их использовали во всех последующих анализах.

Для создания опорно-векторных машин использовали библиотеку Лаборатория машинного обучения на базе ядра (Kernel-Based Machine Learning Lab - kernlab) для R. Наилучшие результаты были с ядром "RBF". Алгоритм по Crammer, Singer имел несколько лучшие результаты, чем алгоритм по Weston, Watson. В анализе наблюдали четыре возможных типа ошибок классификации:

1. Неправильная ткань; например, ткань толстой кишки была идентифицирована как ткань легкого.

2. Ложноотрицательный.

3. Ложноположительный.

4. Правильная ткань и прогноз, неправильный тип злокачественной опухоли. Использовались три способа проверки результатов.

1. Образцы делили на пять равных частей. Четыре части использовали для обучения, а пятый - для тестирования результатов.

2. Сценарий "исключение по одному", при котором все образцы были использованы для обучения за исключением одного, использовали для тестирования оставшейся группы. Цикл повторяли для каждого образца, пока все они не были протестированы.

3. Двухэтапное репликационное исследование: В начале процесса образцы разделяли на два набора. С помощью обучающего набора было отобрано 10 маркеров в каждом сравнении с наиболее высокими t-критериями. Эти маркеры затем были использованы для создания главных компонент, а полученные переменные использовали для создания SVM. Полученные маркеры затем применяли к тестовому набору и получали главные компоненты и результаты от SVM.

Для каждого из этих способов точность прогнозирования была выше 95%. Количество ошибок тканей составляло менее 1%. Специфичность составляла приближенно 95%, а чувствительность составляла почти 99% с тестовым набором данных.

Экстракция ДНК из опухоли.

Начиная с приближенно 0,5 мг ткани, геномную ДНК экстрагировали с помощью набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen) в соответствии с протоколом производителя. Использовали образцы как опухоли, так и соответствующей нормальной и пораженной метастазами ткани и получали в среднем 5 мкг общей ДНК. ДНК хранили при -20°C и анализировали в течение одной недели после получения.

Экстракция ДНК из образцов FFPE.

Геномную ДНК из образцов FFPE экстрагировали с помощью набора QIAamp DNA FFPE Tissue Kit с некоторыми модификациями. ДНК хранили при -20°C и анализировали в течение одной недели после получения.

Бисульфитная конверсия геномной ДНК.

1 мкг геномной ДНК от здоровой, опухолевой и пораженной метастазами ткани конвертировали в бис-ДНК с помощью набора EZ DNA Methylation-Lightning™ Kit (Zymo Research) в соответствии с протоколом производителя. Исходя из результатов анализа на программном обеспечении TapeStation (Agilent), полученная в результате бис-ДНК имела распределение по размерам ~200-3000 п.о. с пиком около ~500-1000 п.о. Эффективность бисульфитной конверсии составляла >99,8%, по результатам проверки с помощью глубокого секвенирования бис-ДНК и анализа соотношения C/T конверсии в динуклеотидах CH (не-CG).

Количественная оценка метилирования CpG с помощью глубокого секвенирования бис-ДНК захваченной зондами с молекулярной инверсией (замыкающимися в кольцо при лигировании - padlock)

Маркеры CpG, уровни метилирования которых значительно различались при любом сравнении между тканью злокачественной опухоли и нормальной тканью, использовали для разработки padlock-зондов для секвенирования. Padlock-захват и секвенирование бис-ДНК были основаны на методике, разработанной G. Church и коллегами (Porreca GJ, Nat Methods. 2007 Nov; 4 (11):931-6) и K. Zhang и коллегами (Diep, D Nat Methods. 2012 Feb 5; 9(3):270-2; Deng, J. et al. Nat. Biotechnol. 27, 353-360 (2009)) с модификациями.

Разработка и синтез зондов.

Padlock-зонды были разработаны с использованием программного обеспечения ppDesigner (Diep, D, Nat Methods. 2012 Feb 5; 9(3):270-272) со средней длиной участка захвата 70 п.о. Маркеры CpG были расположены в центральной части захватываемого участка. Плечи захвата были расположены исключительно в участках, где отсутствовали динуклеотиды CG, для предупреждения непреднамеренной ошибки выборки, вводимой неизвестными статусами метилирования посторонних маркеров CpG. Плечи захвата были соединены линкерной последовательностью, которая содержала последовательности связывания для амплификационных праймеров. Вариабельный фрагмент повторяющихся C был вставлен между праймерными сайтами для получения зондов, которые составляли в длину в среднем 91 п.о. Зонды включали последовательность с уникальным молекулярным идентификатором (UMI) из 6 п.о., позволяющую идентифицировать отдельные события молекулярного захвата и осуществлять точную оценку уровней метилирования ДНК.

Зонды синтезировали в виде отдельных олигонуклеотидов с использованием стандартных коммерческих способов синтеза. Для экспериментов по захвату зонды смешивали, in-vitro фосфорилировали с помощью T4 PNK (NEB) в соответствии с рекомендациями производителя и очищали с использованием колонок P-30 Micro Bio-Spin (Bio-Rad).

Захват бис-ДНК.

20 нг подвергнутой бисульфитной конверсии ДНК смешивали в определенном молярном соотношении с padlock-зондами (1:20000, что было определено экспериментально) в 20 мкл реакционных смесей, содержащих 1X буфер Ampligase (Epicenter). Для предотвращения испарения реакционные смеси покрывали 50 мкл минерального масла (Sigma). ДНК денатурировали в течение 30 с при 95°C с последующим медленным охлаждением до 55°C со скоростью 0,02°C/с, чтобы позволить зондам гибридизиро-

ваться с ДНК. Гибридизации позволяли проходить до завершения в течение 15 ч при 55°C. Для полимеризации участка захвата в каждую реакционную смесь добавляли 5 мкл следующей смеси: 2 ед. полимеразы PfuTurboCx (предварительно активированной в течение 3 мин при 95°C (Agilent)), 0,5 ед. Ampligase (Epicentre) и 250 пмоль каждого dNTP в 1X буфере для Ampligase. Спустя 5 ч инкубирования при 55°C реакционные смеси подвергали денатурации в течение 2 мин при 94°C и быстро охлаждали на льду. Вносили 5 мкл смеси экзонуклеаз (20 ед. ExoI и 100 ед. ExoIII, обе от Epicentre) и осуществляли разрушение одноцепочечной ДНК при 37°C в течение 2 ч с последующей инактивацией ферментов в течение 2 мин при 94°C.

Кольцевые продукты сайт-специфического захвата амплифицировали с помощью ПЦР с сопутствующим штрих-кодированием отдельных образцов. Амплификацию проводили с использованием праймеров, специфичных к линкерной ДНК в padlock-зондах, одна из которых была общим сайтом для амплификационных праймеров на всех зондах, а все остальные содержали уникальные штрихкоды из 6 п.о. Оба праймера содержали адапторные последовательности для секвенирования следующего поколения Illumina. ПЦР проводили следующим образом: 1X мастер-микс Phusion Flash Master Mix, 3 мкл захваченной ДНК и 200 нМ конечного [c] праймеров, с применением следующего цикла: 10 с при 98°C, 8X по (1 с при 98°C, 5 с при 58°C, 10 с при 72°C), 25X по (1 с при 98°C, 15 с при 72°C), 60 с при 72°C. Смешивали по 5 мкл от каждой реакционной смеси для ПЦР и полученную библиотеку подвергали отбору по размеру с включением эффективных последовательностей захвата (~230 п.о.) и исключением "пустых" последовательностей захвата (~150 п.о.) с применением гранул Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter). Чистоту библиотек проверяли с помощью ПЦР с применением праймеров к адаптерам для проточной ячейки Illumina (P5 и P7) и определяли концентрации с использованием аналитического набора Qubit dsDNA HS (Thermo Fisher). Библиотеки секвенировали с помощью систем MiSeq и HiSeq2500 (Illumina).

Оптимизация однородности охвата у последовательностей захвата.

По результатам глубокого секвенирования в исходных первоначальных экспериментах по захвату были видны значительные различия между количеством считываний, полученных с помощью наиболее эффективных зондов и неэффективных зондов (60-65% захваченных участков с охватом >0,2 от среднего). Для его усовершенствования рассчитывали относительные эффективности из данных секвенирования, а зонды смешивали в скорректированных мольных соотношениях. Это увеличивало однородность захвата до 85% участков с >0,2 от среднего охвата.

Анализ данных секвенирования.

Результаты считывания при секвенировании картировали с помощью программного инструмента bisReadMapper (Diep, D, Nat Methods. 2012 Feb 5; 9(3):270-272) с некоторыми модификациями. Сначала извлекали UMI из каждого результата считывания при секвенировании и связывали с заголовками в считываниях в файлах FASTQ с использованием специального скрипта, великодушно предоставленного D.D. Считывание осуществляли "на лету", результаты которого конвертировали, как если бы все C были неметилированными, и картировали на конвертированных in-silico цепях ДНК генома человека, также как если бы все C были неметилированными, с помощью Bowtie2 (Langmead B, Salzberg S. Fast gapped-read alignment with Bowtie 2. Nature Methods. 2012, 9:357-359). Исходные результаты считывания объединяли и фильтровали по одному UMI, т.е. результаты считывания, несущие одинаковый UMI, отбрасывали для исключения дублирующих результатов считывания. Значения частоты метилирования извлекали для всех маркеров CpG, для которых были разработаны padlock-зонды. Из анализа исключали маркеры с менее чем 20 результатами считывания в любом образце. Это в результате давало ~600 маркеров CpG, для которых определяли уровень метилирования с точностью приблизительно 5% или более.

Выделение ДНК/РНК и количественная ПЦР.

Образцы опухоли и соответствующих удаленных участков были получены у пациентов, перенесших хирургическое удаление опухоли; образцы замораживали и хранили при ~80°C до использования. Выделение ДНК и РНК из образцов проводили с использованием набора AllPrep DNA/RNA Mini kit (Qiagen, Валенсия, Калифорния) в соответствии с рекомендациями производителя и РНК подвергали расщеплению на колонке с ДНКазой. РНК количественно оценивали с помощью Nanodrop 2000 (Thermo Scientific). 200 нг РНК из каждого образца использовали для синтеза кДНК с помощью набора для синтеза кДНК iScript (Bio-rad, Inc) в соответствии с инструкциями производителя. qPCR проводили с помощью стандартного протокола амплификации за 40 циклов с применением геноспецифических праймеров (табл. 9 и 12) и мастер-микса Power SYBR Green PCR Master Mix на системе для ПЦР в режиме реального времени 7500 Real Time PCR system (Applied Biosystems). Эксперименты проводили в трех повторностях, а результаты нормализовали к эндогенным уровням ACTB. Относительное кратное изменение экспрессии рассчитывали с использованием способа ΔΔCT (пороговые значения цикла <30). Данные представлены как среднее ± среднее квадратичное отклонение на основе трех повторностей.

Таблица 12
Праймеры, использованные для ПЦР в режиме реального времени

Ген	Прямой праймер	Обратный праймер
ZSCAN18-1	GTGGCACAGTACCCTGAGAGCT (SEQ ID NO: 2330)	CTGGAACAGAGGAGGGTCAG (SEQ ID NO: 2331)
ZSCAN18-2	GCAGAGGGTCCATGTGCCTCT (SEQ ID NO: 2332)	CAGGCTGGGAAAGCTGATACC (SEQ ID NO: 2333)

С учетом, что метилирование ДНК является существенным эпигенетическим регулятором генной экспрессии, в нашей группе исследовали корреляцию дифференциального метилирования сайтов генов в опухолевых и нормальных тканях с генной экспрессией. В частности, интерес представляли те сайты метилирования, которые предсказывали наличие злокачественного новообразования в вышеуказанном алгоритме. Отбирали наиболее приоритетные маркеры, у которых наблюдали гиперметилирование по типу злокачественной опухоли по сравнению с таковым у их соответствующего нормального аналога ткани, и идентифицировали их соответствующие гены в злокачественной опухоли толстой кишки. Данные РНК-секвенирования от TCGA использовали в качестве группы обнаружения для вычисления дифференциальной экспрессии этих генов и из коллекции тканей злокачественной опухоли в качестве группы проверки (см. фиг. 20A-20F и 22). Большинство выбранных генов характеризовались заметным гиперметилированием CpG относительно нормального, и в каждом из этих генов наблюдали сниженную экспрессию, p-значение $1{,}21\times10^{-21}$ определяли с использованием рангового критерия Уилкоксона. Важно отметить, что выбранные гены известны как важные в канцерогенезе, что предусматривает возможность осуществления биологической проверки этих маркеров как предикторов злокачественного новообразования. Неудивительно, что в число этих выбранных генов, причем все они супрессированы, входили известные опухолевые супрессоры, так и некоторые только что обнаруженные гены. PCDH17 был выбран для тестирования его функциональной значимости для биологии злокачественной опухоли. PCDH17 (cg02994463) является гиперметилированным в злокачественной опухоли толстой кишки с обратно сниженной генной экспрессией. С помощью анализа образования колоний в культуре клеток и анализа образования опухоли у "голых" мышей было показано, что повышенная экспрессия PCDH17 супрессирует рост злокачественной опухоли в культуре клеток и in vivo (фиг. 23A-23E).

Клеточная линия.

Линия злокачественной опухоли толстой и прямой кишок человека DLD-1 была получена от ATCC. Эту клеточную линию трансфицировали для стабильной экспрессии GFP или необходимой гибридной конструкции GFP и сортировали на FACS для очистки. Клетки поддерживали в DMEM, дополненной 10% FBS, 1% пенициллина-стрептомицина и 1% незаменимых аминокислот.

Способы оценки клоногенности.

Клетки, выращенные в описанных выше условиях культивирования, обрабатывали трипсином и подсчитывали с помощью автоматического счетчика клеток. 500 клеток высевали в каждую лунку 6-луночного планшета и позволяли сформироваться колониям. Спустя 7-10 дней клетки фиксировали в 10 об.% уксусной кислоты/метанола и окрашивали посредством 0,1% кристаллического фиолетового. Количество колоний определяли путем ручного подсчета из лунок в трех повторностях.

Анализ на мягком агаре.

1% очищенный агар (Gifco) разводили до 0,5% в 2X культуральной среде, соответствующей каждой клеточной линии, с 20% FBS, 2% пенициллина-стрептомицина и 2% незаменимых аминокислот при 42°C. 1,5 мл 0,5% смеси агара и культуральной среды помещали в каждую лунку 6-луночной чашки и давали ей остыть до комнатной температуры в течение 45 мин. Клетки, выращенные в описанных выше условиях культивирования, обрабатывали трипсином и подсчитывали с помощью автоматического счетчика клеток и разводили в 2X культуральной среде до 4000 клеток/мл. 0,6% мягкого агара смешивали с равным объемом разведенных клеток при 42°C до конечной концентрации 0,3%. 1,5 мл высевали в каждую лунку на поверхность нижнего слоя агара и позволяли остывать до комнатной температуры в течение 45 мин. Планшеты выращивали при 37°C и добавляли 100 мкл среды дважды в неделю. Спустя 3 недели колонии фиксировали посредством 10 об.% уксусной кислоты/метанола и окрашивали посредством 0,005% кристаллического фиолетового. Количество колоний определяли путем ручного подсчета из лунок в трех повторностях для каждой клеточной линии-конструкции.

Ксенотрансплантат опухоли.

Все исследования на животных проводили в соответствии с ведомственными и международными нормами обращения с животными. Протоколы для животных были одобрены Институциональным комитетом по содержанию и использованию животных при университете Сунь Ятсена и Западно-Китайской больницы. Бестимусных самок BALB/c "голых" мышей (4-5 недель, 18-20 г) приобретали у поставщика (лабораторный центр по разведению животных провинции Гуандун, Гуанчжоу, Китай). Опухолевые клетки суспендировали в 100 мкл бессывороточной среды и вводили подкожной инъекцией мышам. Рост опухолей отслеживали каждые 3 дня посредством обследования. Размеры опухолей измеряли с помощью штангенциркуля, а объем опухоли рассчитывали в соответствии со следующим уравнением: объем опу-

холи ($мм^3$) = (длина (мм)×ширина $(мм)^2$)×0,5. Спустя 3-4 недели всех животных умерщвляли и собирали ксенотрансплантаты. Иллюстративные данные получали от пяти мышей на экспериментальную группу. Статистический анализ осуществляли при помощи однофакторного дисперсионного анализа повторных измерений.

Пример 6.

Маркеры метилирования ДНК в диагностике и прогнозировании распространенных типов лейкоза.

Одобрения.

Данные от Атласа ракового генома (TCGA) скачивали с веб-сайта TCGA. Этот проект был одобрен IRB Центра женщин и детей Гуанчжоу, Западно-Китайской больницы. От всех пациентов было получено информированное согласие. Опухолевые и нормальные ткани были получены после подписи пациентами информированного согласия.

Характеристика пациентов.

Клинические характеристики и молекулярное профилирование, в том числе данные по метилированию для группы исследования, включавшей 232 образца AML 161 ALL и 647 образцов нормальной крови. Клинические характеристики пациентов в группах исследования приведены в табл. 13.

Таблица 13

Клинические характеристики пациентов в группах исследования

	Обучающая группа AML (TOGA)	ALL	Тестовая группа AML (наши данные)	НОРМАЛЬНАЯ_КРОВЬ
Характеристика				
Всего (n)	194	161	38	356
Пол				
Женщины, кол-во (%)	90	55	15	
Мужчины, кол-во (%)	104	106	23	
Возраст при постановке диагноза - лет				
Среднее	55	5.4	6.8	
Диапазон	18-88	1-13	1-13	
Белая раса-кол-во/всего кол-во (%)				
Белые	176	0		
Азиаты	2	161		
Остальные	16	0		
Количество лейкоцитов при диагностике				
Среднее	37,94±30,72	8,7+11,78		
Медианное	17			
Подтип FAB -- кол-во (%)				
AML с минимальным созреванием: M0	19		0	
AML без созревания: M1	42		1	
AML с созреванием: M2	43		7	
Острый промиелоцитарный лейкоз: M3	19		10	

Острый миеломоноцитарный лейкоз: M4	41		4
Острый монобластный или моноцитарный лейкоз	22		8
Острый эритроидный лейкоз: M6	3		1
Острый мегакариобластный лейкоз: M	3		2
L1		82	
L2		41	
L3		19	
Другой подтип	2	10	4
Группа цитогенетического риска-кол-во (%)			
Благоприятный	36	49	
Промежуточный	110	72	
Неблагоприятный	43	22	
Данные отсутствуют	3	18	
Иммунофенотип - кол-во (%)			
CD33+	153	13	24
CD34+	119	63	16
TDT	9	30	4

Источники данных.

Данные по метилированию ДНК из начального обучающего набора и первого тестового набора были получены от Атласа ракового генома (TCGA). Статус метилирования 470000 сайтов получали с помощью чипа Infinium 450K Methylation Array. Данные по метилированию ДНК второй группы китайских пациентов со злокачественной опухолью получали с использованием способа бисульфитного секвенирования.

Расчет весовых значений для десяти наиболее приоритетных маркеров в каждом сравнении.

Анализ главных компонент применяли к десяти наиболее приоритетным маркерам в каждой группе сравнения с использованием функции в среде для расчета статистики: prcomp(), и получали весовые значения первой главной компоненты в каждой группе, и сопоставляли эти весовые значения с десятью соответствующими маркерами в каждой группе. Было 45 группировок весовых значений с маркерами. Эти маркеры использовали для классификации образцов с помощью нескольких алгоритмов, включая нейронные сети, логистическую регрессию, ближайших соседей (NN) и опорно-векторные машины (SVM), причем все они давали согласованные результаты. Было обнаружено, что анализ с использованием SVM был наиболее надежным, и поэтому его использовали во всех последующих анализах.

Классификация образцов.

Вышеупомянутый способ машинного обучения использовали для классификации ALL, AML и образцов нормальной крови. Было несколько алгоритмов классификации, которые были использованы в данном случае, включая логистическую регрессию, по ближайшим соседям (NN) и опорно-векторные машины (SVM). Все они давали согласованные результаты. Во всех последующих анализах дополнительно использовали анализ с помощью SVM.

Для создания опорно-векторных машин использовали библиотеку Лаборатория машинного обучения на базе ядра (Kernel-Based Machine Learning Lab - kernlab) для R. Наилучшие результаты были с ядром "RBF". Алгоритм по Crammer, Singer имел несколько лучшие результаты, чем алгоритм по Weston, Watson. В анализе наблюдали четыре возможных типа ошибок классификации.

1. Неправильная ткань.

2. Ложноотрицательный; например, ALL был идентифицирован как нормальная кровь.

3. Ложноположительный; например, нормальная кровь была идентифицирована как ALL или AML.

4. Правильная ткань, неправильный тип лейкоза; например, ALL идентифицирован как AML.

Экстракция ДНК из опухоли.

Экстракцию геномной ДНК из кусочков свежезамороженной здоровой ткани или ткани злокачественной опухоли проводили с помощью набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen) в соответствии с рекомендациями производителя. Для получения в среднем 5 мкг геномной ДНК использовали около 0,5 мг ткани. ДНК хранили при -20°C и анализировали в течение одной недели после получения.

Бисульфитная конверсия геномной ДНК.

1 мкг геномной ДНК конвертировали в бис-ДНК с помощью набора EZ DNA Methylation-Lightning™ Kit (Zymo Research) в соответствии с протоколом производителя. Полученная в результате бис-ДНК имела распределение по размерам ~200-3000 п.о. с пиком около ~500-1000 п.о. Эффективность бисульфитной конверсии составляла >99,8%, по результатам проверки с помощью глубокого секвенирования бис-ДНК и анализа соотношения C/T конверсии в динуклеотидах CH (не-CG).

Определение уровней метилирования ДНК второй группы проверки с помощью глубокого секвенирования бис-ДНК захваченной зондами с молекулярной инверсией (замыкающимися в кольцо при лигировании - padlock).

Маркеры CpG, уровни метилирования которых различались при любом сравнении между тканью злокачественной опухоли и нормальной тканью, использовали для разработки padlock-зондов для секвенирования. Padlock-захват и секвенирование бис-ДНК были основаны на методике, разработанной G. Church и коллегами (Porreca GJ, Nat Methods. 2007 Nov; 4 (11):931-6) и K. Zhang и коллегами (Diep, D Nat Methods. 2012 Feb 5; 9(3):270-2, Deng, J. et al. Nat. Biotechnol. 27, 353-360 (2009)) с модификациями.

Разработка и синтез зондов.

Padlock-зонды были разработаны с использованием программного обеспечения ppDesigner. Средняя длина захватываемого участка составляла 70 п.о. с маркером CpG, расположенным в центральной части захватываемого участка. Для предупреждения ошибки случайной выборки, вводимой неизвестным статусом метилирования маркеров CpG, плечи захвата были расположены исключительно в последовательности, лишенной динуклеотидов CG. Линкерная последовательность между плечами содержала последовательности связывания для амплификационных праймеров, разделенные вариабельным фрагментом из многочисленных C для получения зондов равной длины. Средняя длина зондов составляла 91 п.о. Зонды включали последовательность с уникальным молекулярным идентификатором (UMI) из 6 п.о., позволяющую идентифицировать отдельные события молекулярного захвата и осуществлять точную оценку уровней метилирования ДНК.

Зонды синтезировали в виде отдельных олигонуклеотидов с использованием стандартных коммерческих способов синтеза. Для экспериментов по захвату зонды смешивали, in-vitro фосфорилировали с помощью T4 PNK (NEB) в соответствии с рекомендациями производителя и очищали с использованием колонок P-30 Micro Bio-Spin (Bio-Rad).

Захват бис-ДНК.

20 нг подвергнутой бисульфитной конверсии ДНК смешивали в определенном молярном соотношении с padlock-зондами в 20 мкл реакционных смесей, содержащих 1X буфер Ampligase (Epicenter). Оптимальное мольное отношение зондов кДНК было экспериментально определено как равное 20000:1. Реакционные смеси покрывали 50 мкл минерального масла для предотвращения испарения. Для гибридизации зондов с ДНК после 30-секундной денатурации при 95°C проводили медленное охлаждение до 55°C со скоростью 0,02°C/c. Гибридизации позволяли проходить до завершения в течение 15 ч при 55°C. Для заполнения гэпов между гибридизированными плечами в каждую реакционную смесь добавляли 5 мкл следующей смеси: 2 ед. полимеразы PfuTurboCx (предварительно активированной в течение 3 мин при 95°C (Agilent)), 0,5 ед. Ampligase (Epicentre) и 250 пмоль каждого dNTP в 1X буфере для Ampligase. Спустя 5 ч инкубирования при 55°C реакционные смеси подвергали денатурации в течение 2 мин при 94°C и быстро охлаждали на льду. Вносили 5 мкл смеси экзонуклеаз (20 ед. ExoI и 100 ед. ExoIII, обе от Epicentre) и осуществляли разрушение одноцепочечной ДНК при 37°C в течение 2 ч с последующей инактивацией ферментов в течение 2 мин при 94°C.

Кольцевые продукты сайт-специфического захвата амплифицировали с помощью ПЦР с сопутствующим штрих-кодированием отдельных образцов. Амплификацию осуществляли с использованием праймеров, специфичных к линкерной ДНК в padlock-зондах, один из которых содержал специфичные штрих-коды из 6 п.о. Оба праймера содержали адапторные последовательности для секвенирования следующего поколения Illumina. ПЦР проводили следующим образом: 1X мастер-микс Phusion Flash Master Mix, 3 мкл захваченной ДНК и 200 нМ конечного [c] праймеров, с применением следующего цикла: 10 с при 98°C, 8X по (1 с при 98°C, 5 с при 58°C, 10 с при 72°C), 25X по (1 с при 98°C, 15 с при 72°C), 60 с при 72°C. Реакционные смеси для ПЦР смешивали и полученную библиотеку подвергали отбору по размеру с включением эффективных последовательностей захвата (~230 п.о.) и исключением "пустых" последовательностей захвата (~150 п.о.) с применением гранул Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter). Чистоту библиотек проверяли с помощью ПЦР с применением праймеров к адаптерам для проточной ячейки Illumina (P5 и P7) и определяли концентрации с использованием аналитического набора Qubit dsDNA HS (Thermo Fisher). Библиотеки секвенировали с помощью систем MiSeq и HiSeq2500 (Illumina).

Оптимизация однородности охвата у последовательностей захвата.

По результатам глубокого секвенирования в исходных первоначальных экспериментах по захвату были видны значительные различия между количеством считываний, полученных с помощью наиболее эффективных зондов и неэффективных зондов (60-65% захваченных участков с охватом >0,2 от среднего). Для его усовершенствования рассчитывали относительные эффективности из данных секвенирования, а зонды смешивали в скорректированных мольных соотношениях. Это увеличивало однородность

захвата до 85% участков с >0,2 от среднего охвата.

Анализ данных секвенирования.

Картирование результатов считывания при секвенировании проводили с помощью программного инструмента с некоторыми модификациями. Сначала извлекали UMI из каждого результата считывания при секвенировании и связывали с заголовками в считываниях в файлах FASTQ с использованием специального скрипта, великодушно предоставленного D.D. Считывание осуществляли "на лету", результаты которого конвертировали, как если бы все C были неметилированными, и картировали на конвертированных in-silico цепях ДНК генома человека, также как если бы все C были неметилированными, с помощью Bowtie2. Исходные результаты считывания объединяли и фильтровали по одному UMI, т.е. результаты считывания, несущие одинаковый UMI, отбрасывали, оставив один единственный. Значения частоты метилирования извлекали для всех маркеров CpG, для которых были разработаны padlock-зонды. Из анализа исключали маркеры с менее чем 20 результатами считывания в любом образце. Это в результате давало ~600 маркеров CpG, для которых определяли уровень метилирования с точностью 5% или более.

Обширное профилирование метилирования генома выявляло специфические сигнатуры метилирования при лейкозе.

Для выявления специфичной к типу лейкоза сигнатуры, проводили попарное сравнение полногеномных различий в метилировании между образцами ALL или AML относительно образцов нормальной крови. Маркеры CpG с наибольшими различиями в метилировании ранжировали. Из этих 50 сайтов CpG с наиболее высоким рангом строили график независимо для образцов AML относительно образцов нормальной крови (фиг. 24). AML была дифференцирована от образцов нормальной крови (фиг. 24, табл. 14A). Результаты дополнительно воспроизводили на группе китайских пациентов с AML (фиг. 25 и табл. 14C). Аналогично, образцы ALL были дифференцированы от образцов нормальной крови (фиг. 26, табл. 14B). В совокупности из этих данных видно, что по дифференциальному метилированию сайтов CpG можно было со специфичностью и чувствительностью отличать конкретный тип лейкоза от нормальной крови (табл. 14). Общая чувствительность составляла приблизительно 98%, а специфичность составляла приблизительно 97%. В целом, из этих результатов видна устойчивая природа этих паттернов метилирования при выявлении наличия конкретного типа лейкоза.

Таблица 14A

Обучающая группа TCGA

Обучающая группа	AML	Нормальная кровь	
AML	192	6	
Нормальная кровь	2	140	Всего
Всего	194	146	340
Правильные	192	140	332
Ложноположительный	0	6	0
Ложноотрицательный	2	0	0
Неправильная ткань	0	0	0
Специфичность (%)		95,9	97,3
Чувствительность (%)	99,0		97,7

Таблица 14B
Тестовая группа TCGA

Тестовая группа 1	AML	Нормальная кровь	
AML	40	5	
Нормальная кровь	0	140	Всего
Всего	40	145	185
Правильные	40	140	180
Ложноположительный	0	5	0
Ложноотрицательный	0	0	0
Неправильная ткань	0	0	0
Специфичность (%)		96,6	97,3
Чувствительность (%)	100		100

Таблица 14C
Китайские группы с лейкозом

Тестовая группа 2	ALL	AML	Нормальная кровь	
ALL	158	2	0	
AML	1	36	0	
ALL/AML	2	0	0	
Нормальная кровь	0	0	356	Всего
Всего	161	38	356	555
Правильные	158	36	356	550
Ложноположительный	0	0	0	0
Ложноотрицательный	0	0	0	0
Неправильная ткань	3	2	0	17
Специфичность (%)				100
Чувствительность (%)	98,1	94,8	100	97,5

Профили метилирования позволяют различать различные формы лейкоза.

Способ позволял проводить различие между образцами с конкретным типом лейкоза и нормальной кровью, поэтому исследовали способность алгоритма производить различие различных типов лейкозных злокачественных опухолей (ALL и AML), происходящие из костного мозга, в отношении ALL и AML (табл. 14C). Каждый подтип опухоли был отличен от остальных с более 90% чувствительностью и специфичностью (фиг. 27). Из этих совместных результатов видна эффективность применения паттернов метилирования для точной диагностики гистологического подтипа злокачественной опухоли.

Профили метилирования позволяют прогнозировать достоверность прогноза и степень выживаемости.

Каждый подтип лейкоза (AML и ALL) анализировали с использованием анализа главных компонент (PCA) для идентификации сигнатуры метилирования, с помощью которой прогнозировали выживаемость (в частности, живые относительно мертвых через 5 лет после постановки диагноза). Для каждого типа лейкоза образцы делили на две группы на основе полученных сигнатур метилирования, и строили кривые их выживаемости с использованием кривой Каплана-Мейера (фиг. 28A-28B). Такие профили метилирования позволяли прогнозировать очень значимые различия в выживаемости при ALL и AML.

Пример 7.

Анализ образцов ткани и бесклеточной ДНК с помощью цифровой капельной ППР.

Обработка образцов бесклеточной ДНК.

Образцы плазмы центрифугировали на 1500 g в течение 5 мин при температуре 4°C для удаления клеточного дебриса. После центрифугирования бесклеточную ДНК лимфоцитов (cfDNA) экстрагировали из супернатанта с помощью набора QIAamp Blood DNA Mini Kit (Qiagent) в соответствии с протоколом производителя.

Геномную ДНК преобразовывали в бис-ДНК с помощью набора EZ DNA Methylation-Lightning™

Kit (Zymo Research) в соответствии с протоколом производителя. Бис-ДНК дополнительно количественно оценивали с помощью набора для анализа одноцепочечной ДНК Qubit™.

Обработка образцов геномной ДНК из опухолевых тканей.

Экстракцию геномной ДНК из кусочков свежезамороженной здоровой ткани или ткани злокачественной опухоли проводили с помощью набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen) в соответствии с рекомендациями производителя. Для получения в среднем 5 мкг геномной ДНК использовали около 0,5 мг ткани. ДНК хранили при -20°C и анализировали в течение одной недели после получения.

1 мкг геномной ДНК конвертировали в бис-ДНК с помощью набора EZ DNA Methylation-Lightning™ Kit (Zymo Research) в соответствии с протоколом производителя. Полученная в результате бис-ДНК имела распределение по размерам ~200-3000 п.о. с пиком около ~500-1000 п.о.

Капельная цифровая ПЦР (ddPCR).

Капельную цифровую ПЦР (ddPCR) осуществляли с использованием системы для капельной цифровой ПЦР QX200™ в соответствии с рекомендациями производителя (Bio-Rad). ddPCR проводили согласно рекомендованному Bio-Rad двухступенчатому протоколу термоциклирования. Последовательности праймеров и зондов проиллюстрированы в табл. 17-18. От приблизительно 1 нг до приблизительно 20 нг образца бис-ДНК использовали для каждой реакции с приблизительно 0,4-0,8 мкМ прямого и обратного праймеров и с приблизительно 0,2 мкМ каждого зонда. Анализ данных проводили с использованием QuantaSoft (Bio-Rad).

Результаты профилирования метилирования позволяют дифференцировать типы злокачественной опухоли и подтипы злокачественной опухоли.

Степени метилирования иллюстративных сайтов CpG (cg06747543, cg15536663, cg22129276 и cg07418387) в образце как ткани злокачественной опухоли толстой кишки, так и ткани нормальной толстой кишки (Farsite) проиллюстрированы на фиг. 29. Каждый столбец представляет среднее из 24 образцов. Эти четыре сайта CpG наряду с сайтом CpG cg14519356 дополнительно анализировали в образцах ткани злокачественной опухоли толстой кишки, которая метастазировала в легкое. На фиг. 30 проиллюстрированы степени метилирования этих пяти сайтов CpG в образце ткани метастатической злокачественной опухоли толстой кишки, эталонном образце первичной злокачественной опухоли толстой кишки и эталонном образце геномной ДНК нормальных лимфоцитов. Степени метилирования cg15536663 и cg14519356 были схожими при сравнении образцов метастатической злокачественной опухоли толстой кишки с эталонными образцами их соответствующей первичной злокачественной опухоли толстой кишки. Тем не менее, степени метилирования cg06747543, cg22129276 и cg07418387 отличались при сравнении образцов метастатической злокачественной опухоли толстой кишки с эталонными образцами их соответствующей первичной злокачественной опухоли толстой кишки. Аналогичным образом, степени метилирования этих пяти сайтов CpG также отличались при сравнении образцов метастатической злокачественной опухоли толстой кишки с эталонными образцами геномной ДНК их соответствующих нормальных лимфоцитов. Степени метилирования пяти сайтов CpG свидетельствовали о различном паттерне метилирования для метастатической злокачественной опухоли толстой кишки, первичной злокачественной опухоли толстой кишки и образца нормальных лимфоцитов.

Сигнатуры метилирования из образцов бесклеточной ДНК (cfDNA), полученных из злокачественной опухоли толстой кишки, проиллюстрированы на фиг. 31A-31C. На фиг. 31A показаны метилированные участки геномной cfDNA, а на фиг. 31B проиллюстрированы неметилированные участки геномной cfDNA. На фиг. 31C проиллюстрированы степени метилирования сайтов CpG cg10673833 от трех пациентов (2043089, 2042981 и 2004651), эталонного образца нормальной cfDNA, эталонного образца ткани первичной злокачественной опухоли толстой кишки и эталонного образца нормальной крови. У пациентов 2043089 и 2042981 имела место первичная злокачественная опухоль толстой кишки, а у пациента 2004651 была метастатическая злокачественная опухоль толстой кишки.

Профили метилирования для первичных злокачественных опухолей печени, молочной железы и легкого проиллюстрированы на фиг. 32A-32C. На фиг. 32A показана степень метилирования сайта CpG cg00401797 в образце cfDNA злокачественной опухоли печени, образце нормальной cfDNA, эталонном образце ткани первичной злокачественной опухоли печени (геномной ДНК) и в эталонном образце нормальных лимфоцитов (геномной ДНК). На фиг. 32B показана степень метилирования сайта CpG cg07519236 в образце cfDNA злокачественной опухоли молочной железы, образце нормальной cfDNA, эталонном образце ткани первичной злокачественной опухоли молочной железы (геномной ДНК) и эталонном образце нормальных лимфоцитов (геномной ДНК). На фиг. 32C показана степень метилирования сайта CpG cg02877575 в образце cfDNA злокачественной опухоли легкого, образце нормальной cfDNA, эталонном образце ткани первичной злокачественной опухоли легкого (геномной ДНК) и эталонном образце нормальных лимфоцитов (геномной ДНК).

На фиг. 33A-33B показаны два различных зонда, которые позволяют дифференцировать первичную злокачественную опухоль толстой кишки от нормального образца. На фиг. 33A показан зонд Cob-2, который нацелен на сайт CpG cg10673833, и профили метилирования из образцов cfDNA от трех пациентов со злокачественной опухолью толстой кишки, образца нормальной cfDNA, эталонного образца ткани

первичной злокачественной опухоли толстой кишки (геномной DNA) и эталонного образца нормальных лимфоцитов (геномной ДНК). У двух из трех пациентов (2043089 и 2042981) была первичная злокачественная опухоль толстой кишки. У оставшегося пациента (2004651) была метастатическая злокачественная опухоль толстой кишки. Степень метилирования у cg10673833 отличалась при сравнении cfDNA образца первичной злокачественной опухоли толстой кишки и cfDNA образца метастатической злокачественной опухоли толстой кишки; в то время как степени метилирования у cfDNA образца метастатической злокачественной опухоли толстой кишки и эталонного образца ткани первичной злокачественной опухоли толстой кишки были схожими. На фиг. 33B показан зонд Brb-2, который нацелен на сайт CpG cg07974511, и профили метилирования из образцов cfDNA от двух пациентов с первичной злокачественной опухолью толстой кишки (2043089 и 2042981), образца нормальной cfDNA, эталонного образца ткани первичной злокачественной опухоли толстой кишки (геномной DNA) и эталонного образца нормальных лимфоцитов (геномной ДНК). В сайте CpG cg07974511 степени метилирования между cfDNA образца злокачественной опухоли толстой кишки и эталонного образца ткани первичной злокачественной опухоли толстой кишки были схожими, но отличались от степеней метилирования образца нормальной cfDNA и эталонного образца нормальных лимфоцитов (геномной ДНК).

На фиг. 34A-34D показаны результаты анализа cfDNA от пациентов со злокачественной опухолью молочной железы. Использовали четыре зонда (Brb-3, Brb-4, Brb-8 и Brb-13). Степень метилирования cfDNA первичной злокачественной опухоли молочной железы сравнивали с образцом нормальной cfDNA, эталонным образцом ткани первичной злокачественной опухоли молочной железы (геномной ДНК) и эталонным образцом нормальных лимфоцитов (геномной ДНК). С помощью всех четырех зондов можно было детектировать наличие злокачественной опухоли молочной железы в образцах cfDNA.

На фиг. 35A и 35B показано, что с помощью каждого из двух зондов, cob_3 и brb_13, можно было детектировать метастатическую злокачественную опухоль толстой кишки в образцах ткани от 49 пациентов. На фиг. 35A показан профиль метилирования от 49 пациентов в сравнении с эталонным образцом ткани злокачественной опухоли толстой кишки, эталонным образцом ткани злокачественной опухоли легкого и эталонного образца нормальной ткани легкого, полученный с помощью зонда cob_3. Степени метилирования у приблизительно 47 из 49 пациентов были выше в сравнении со степенью метилирования эталонного образца нормальной ткани легкого. На фиг. 35B, где показано применение зонда brb_13, видно, что приблизительно 30 из 49 пациентов имели более низкие степени метилирования в сравнении со степенью метилирования эталонного образца нормальной ткани легкого.

Пример 8.

Результаты профилирования метилирования дифференцируются с лечением.

Образцы плазмы обрабатывали, как описано в примере 7. На фиг. 46 проиллюстрированы изменения в профиле метилирования для двух иллюстративных сайтов CpG (сайт 1 CpG и сайт 2 CpG) с помощью двух различных зондов злокачественных опухолей толстой кишки (cob-2 и cob-9). На фиг. 47 проиллюстрированы изменения в профиле метилирования для зондов злокачественной опухоли толстой кишки cob-2 и cob-9 в образцах от четырех пациентов (пациентов 2045021, 2044629, 2044645 и 2045021) после хирургической операции. В профилях метилирования образцов от четырех пациентов видны отличающиеся профили, полученные с помощью зонда cob-2, в сравнении с профилем метилирования от образца нормальной cfDNA. Для зонда cob-9 профили метилирования оставались одинаковыми среди образцов четырех пациентов и образцом нормальной cfDNA.

Пример 9.

Результаты профилирования метилирования дифференцируются со стадиями злокачественной опухоли.

Образцы плазмы обрабатывали, как описано в примере 7. На фиг. 48 проиллюстрированы изменения профиля метилирования для зондов злокачественной опухоли толстой кишки cob-2 и cob-9 в образцах с различной стадией злокачественной опухоли.

Пример 10.

Результаты профилирования метилирования дифференцируются у нормального образца и образца опухолевой бесклеточной ДНК.

Образцы плазмы обрабатывали, как описано в примере 7. На фиг. 49A-49J проиллюстрированы изменения профилей метилирования десяти иллюстративных сайтов CpG (cg02874908, cg08098128, cg10542975, cg11252953, cg11334870, cg13911392, cg23130731, cg23612220, cg25432518 и cg25922751) для 19 образцов различных типов злокачественной опухоли и нормальной крови. В число типов злокачественной опухоли входят злокачественная опухоль мочевого пузыря, злокачественная опухоль молочной железы, злокачественная опухоль шейки матки, холангиокарцинома (CHOL), злокачественная опухоль толстой кишки, злокачественная опухоль пищевода, злокачественная опухоль головы и шеи, злокачественная опухоль почки, злокачественная опухоль печени, злокачественная опухоль легкого, злокачественная опухоль поджелудочной железы, феохромоцитома и параганглиома (PCPG), злокачественная опухоль предстательной железы, злокачественная опухоль прямой кишки, саркома, злокачественная опухоль кожи, злокачественная опухоль желудка и злокачественная опухоль щитовидной железы.

На фиг. 50 проиллюстрированы изменения профилей метилирования приблизительно 280 сайтов

CpG (биомаркеров) для образца злокачественной опухоли молочной железы, злокачественной опухоли толстой кишки, злокачественной опухоли печени, злокачественной опухоли легкого и нормальной крови.

В табл. 19 проиллюстрированы P-значения для каждого типа злокачественной опухоли для сайта CpG cg25922751.

Таблица 19

P-значение для каждого типа злокачественной опухоли для сайта CpG cg25922751

cg25922751	**T-критерий**	**стандартное отклонение**	**P-значение**
уротелиальная карцинома мочевого пузыря (blca)	16,34462022	0,601182986	6,38985E-47
молочной железы	21,87448871	0,619300564	2,43054E-83
шейки матки	21,03468298	0,598258269	2,04323E-62
толстой кишки	27,33947147	0,604185647	8,60154E-84
карцинома пищевода (esca)	14,8137861	0,520304816	1,23777E-38
мультиформная глиобластома (GBM)	14,9718459	0,572086085	1,69767E-32
светлоклеточная почечно-клеточная карцинома (KIRC)	21,42978761	0,550532188	1,62713E-64
папиллярная почечно-клеточная карцинома (KIRP)	24,16191278	0,623690786	7,51615E-71
глиома головного мозга с низкой степенью злокачественности (LGG)	32,29725339	0,693987061	7,6746E-127
печени	25,52328515	0,615984542	8,28314E-85
легкого	22,15852819	0,56258761	3,46267E-86
аденокарцинома поджелудочной железы (PAAD)	19,52056276	0,540212144	1,45855E-47
прямой кишки	30,35206522	0,629810766	8,60958E-54
аденокарцинома желудка (STAD)	23,07515776	0,560810165	9,2942E-76
карцинома щитовидной железы (THCA)	30,84742584	0,67927263	3,3162E-119
инвазивная карцинома молочной железы (BRCA)	195,6605496	0,69334734	0
сосудистой оболочки	188,0199211	0,73341019	0
аденокарцинома толстой кишки (COAD)	220,8474249	0,678232423	0
карцинома пищевода (ESCA)	182,4039648	0,67052176	0
гепатоклеточная карцинома печени (LIHC)	215,030997	0,690031319	0
аденокарцинома легкого (LUAD)	199,2100086	0,636634387	0
легкого	199,2100086	0,636634387	0
плоскоклеточная карцинома легкого (LUSC)	199,2100086	0,636634387	0
аденокарцинома поджелудочной железы (PAAD)	159,5560613	0,614258921	0
феохромоцитома и параганглиома (PCPG)	199,1906999	0,71581833	0
плевра	123,6551935	0,608575049	0
предстательная железа	319,0143215	0,773438517	0
аденокарцинома прямой кишки (READ)	192,6625826	0,703857542	0
саркома	106,4910758	0,651917318	0
меланома кожи (SKCM)	215,1243812	0,72844573	0
аденокарцинома желудка (STAD)	197,2738161	0,634868339	0
опухоли половых клеток яичка (TGCT)	62,80674383	0,469291291	0
карцинома щитовидной железы (THCA)	259,7002251	0,753319407	0
матки	150,0130503	0,724290607	0

Пример 11.

Таблицы.

В табл. 15 и 16 проиллюстрированы сайты CpG, применяемые с одним или несколькими из следующего: способа, системы, машиночитаемого носителя с постоянной записью или наборов, которые описаны в настоящем документе.

В табл. 17 и 18 проиллюстрированы сайты CpG и зонды, пригодные с одним или несколькими из следующего: способа, системы, машиночитаемого носителя с постоянной записью или наборов, которые описаны в настоящем документе.

В табл. 20 проиллюстрированы сайты CpG (или маркеры CpG), пригодные с одним или несколькими из следующего: способа, системы, машиночитаемого носителя с постоянной записью или наборов, которые описаны в настоящем документе.

Таблица 15

cg00000108	cg00032643	cg00079056	cg00117005	cg00168942
cg00005847	cg00033551	cg00081799	cg00121876	cg00169897
cg00006459	cg00037763	cg00081975	cg00127894	cg00170487
cg00008629	cg00037930	cg00082285	cg00129232	cg00171565
cg00009088	cg00040837	cg00085013	cg00130819	cg00171565
cg00012194	cg00041575	cg00086283	cg00132509	cg00172603
cg00012529	cg00044665	cg00087792	cg00138407	cg00172803
cg00012698	cg00045532	cg00088797	cg00139681	cg00173659
cg00013804	cg00045607	cg00090147	cg00141162	cg00176888
cg00014786	cg00048370	cg00090813	cg00142402	cg00177787
cg00014998	cg00049616	cg00092383	cg00144180	cg00179026
cg00015530	cg00052385	cg00092551	cg00146755	cg00179217
cg00016406	cg00053135	cg00092682	cg00151370	cg00182639
cg00017461	cg00059652	cg00093544	cg00151922	cg00183186
cg00025357	cg00061185	cg00096328	cg00153306	cg00183468
cg00026222	cg00061792	cg00097800	cg00160388	cg00187692
cg00026346	cg00068038	cg00102183	cg00161124	cg00188748
cg00027081	cg00073794	cg00107916	cg00163372	cg00191052
cg00029282	cg00077898	cg00114478	cg00168694	cg00192026

cg00198436	cg00283857	cg00340958	cg00415665	cg00491603
cg00201819	cg00287122	cg00341885	cg00415993	cg00498211
cg00207279	cg00289053	cg00342530	cg00417823	cg00500498
cg00208153	cg00292135	cg00343092	cg00421144	cg00501272
cg00208218	cg00292135	cg00344372	cg00422461	cg00506168
cg00209424	cg00293303	cg00345443	cg00423486	cg00510149
cg00215224	cg00294025	cg00347746	cg00428457	cg00510718
cg00218406	cg00294382	cg00347863	cg00429618	cg00512404
cg00220413	cg00299230	cg00348992	cg00429618	cg00513611
cg00220455	cg00300298	cg00354381	cg00430287	cg00515905
cg00221494	cg00300879	cg00356811	cg00431187	cg00516092
cg00221718	cg00302479	cg00363813	cg00431549	cg00516481
cg00226923	cg00306851	cg00364339	cg00432953	cg00517511
cg00228799	cg00310375	cg00370106	cg00443307	cg00518941
cg00236832	cg00311883	cg00370123	cg00444151	cg00519299
cg00237391	cg00313498	cg00370229	cg00446235	cg00522231
cg00239071	cg00317020	cg00371195	cg00450617	cg00524374
cg00239171	cg00317837	cg00372375	cg00451642	cg00529371
cg00240378	cg00318899	cg00381755	cg00456593	cg00532451
cg00242035	cg00319334	cg00387445	cg00458454	cg00532492
cg00253228	cg00319761	cg00387524	cg00458607	cg00533827
cg00253248	cg00321286	cg00394718	cg00460589	cg00535514
cg00253379	cg00321478	cg00394823	cg00461901	cg00535785
cg00253398	cg00321478	cg00396667	cg00462430	cg00537979
cg00253681	cg00325866	cg00397479	cg00463859	cg00538495
cg00257920	cg00327185	cg00400165	cg00466268	cg00542992
cg00261690	cg00329411	cg00400221	cg00481951	cg00545804
cg00261781	cg00332153	cg00401797	cg00484711	cg00546897
cg00264298	cg00332680	cg00401972	cg00486113	cg00549566
cg00268149	cg00332950	cg00405198	cg00487187	cg00552087
cg00269725	cg00333226	cg00407537	cg00488514	cg00555456
cg00273124	cg00334274	cg00409434	cg00489401	cg00558804
cg00273198	cg00334507	cg00409636	cg00489795	cg00560747
cg00275449	cg00335591	cg00411097	cg00489988	cg00562180
cg00280270	cg00336376	cg00412772	cg00491404	cg00563229
cg00282267	cg00338893	cg00414077	cg00491404	cg00563229
cg00283535	cg00339769	cg00415011	cg00491577	cg00563352

cg00563566	cg00661970	cg00734931	cg00806644	cg00883166
cg00566369	cg00663986	cg00738178	cg00806900	cg00883831
cg00567872	cg00664406	cg00739120	cg00808492	cg00888336
cg00569091	cg00664454	cg00739667	cg00812096	cg00895174
cg00571634	cg00665374	cg00740813	cg00813135	cg00897875
cg00571809	cg00668685	cg00744433	cg00814909	cg00900735
cg00573410	cg00671600	cg00746446	cg00817367	cg00901574
cg00575744	cg00675160	cg00747160	cg00819233	cg00904548
cg00576689	cg00679556	cg00748072	cg00819310	cg00907204
cg00579402	cg00679731	cg00748589	cg00830492	cg00907272
cg00582524	cg00679763	cg00748589	cg00831127	cg00907810
cg00584456	cg00685614	cg00750225	cg00836482	cg00909286
cg00584840	cg00687306	cg00752047	cg00839584	cg00909706
cg00585790	cg00687714	cg00753248	cg00839584	cg00911351
cg00588853	cg00688591	cg00756058	cg00840310	cg00912247
cg00589493	cg00689225	cg00756450	cg00840403	cg00912407
cg00590251	cg00689340	cg00759427	cg00840516	cg00913787
cg00595472	cg00690049	cg00761129	cg00842351	cg00916635
cg00600684	cg00690082	cg00766220	cg00842351	cg00916635
cg00602295	cg00690280	cg00767581	cg00849267	cg00916659
cg00607630	cg00690554	cg00768439	cg00850073	cg00916899
cg00612828	cg00692173	cg00768487	cg00850538	cg00917847
cg00616624	cg00695416	cg00773370	cg00852549	cg00920960
cg00619628	cg00696323	cg00777121	cg00852549	cg00926267
cg00620628	cg00698602	cg00778807	cg00852603	cg00926420
cg00622702	cg00705992	cg00779313	cg00852705	cg00926926
cg00630164	cg00710456	cg00781839	cg00857907	cg00928751
cg00637104	cg00713400	cg00784161	cg00859478	cg00929635
cg00641409	cg00714309	cg00785620	cg00861010	cg00933411
cg00643293	cg00721170	cg00786305	cg00862408	cg00933696
cg00645755	cg00727310	cg00786761	cg00862588	cg00934037
cg00651016	cg00729275	cg00791430	cg00866690	cg00935388
cg00652796	cg00729875	cg00794055	cg00870269	cg00937515
cg00653387	cg00731304	cg00794174	cg00881370	cg00940560
cg00655552	cg00732878	cg00799748	cg00881370	cg00942552
cg00660272	cg00733324	cg00804354	cg00881378	cg00943287
cg00661222	cg00733722	cg00806214	cg00882451	cg00945862

cg00951599	cg01043831	cg01140660	cg01224366	cg01289769
cg00952822	cg01044293	cg01141445	cg01228636	cg01289874
cg00953154	cg01049530	cg01141572	cg01233786	cg01291474
cg00954931	cg01051318	cg01141838	cg01233897	cg01293346
cg00957698	cg01055543	cg01142676	cg01233922	cg01295785
cg00958560	cg01056358	cg01143454	cg01234063	cg01301117
cg00960772	cg01063813	cg01143454	cg01234420	cg01302240
cg00962254	cg01066220	cg01144086	cg01235983	cg01302853
cg00968270	cg01066494	cg01144768	cg01236137	cg01303372
cg00969162	cg01074325	cg01149192	cg01238435	cg01304499
cg00970396	cg01077100	cg01149677	cg01240931	cg01305625
cg00974685	cg01077846	cg01150411	cg01243312	cg01306747
cg00981877	cg01080862	cg01150683	cg01246254	cg01308827
cg00982974	cg01083652	cg01151686	cg01246622	cg01312316
cg00983904	cg01086868	cg01152019	cg01248445	cg01316378
cg00987534	cg01092546	cg01152056	cg01254505	cg01318557
cg00988056	cg01103730	cg01157780	cg01259423	cg01321962
cg00990613	cg01105356	cg01159194	cg01261503	cg01324261
cg00993830	cg01106881	cg01161811	cg01261503	cg01327474
cg00994629	cg01107741	cg01168833	cg01262913	cg01330456
cg00995986	cg01108476	cg01177854	cg01262913	cg01334682
cg00998124	cg01109219	cg01178099	cg01263942	cg01335367
cg00999988	cg01112778	cg01179095	cg01267797	cg01335980
cg01002242	cg01116137	cg01181105	cg01267899	cg01336162
cg01002529	cg01117384	cg01182973	cg01268541	cg01340312
cg01009664	cg01119135	cg01185755	cg01269048	cg01341572
cg01013031	cg01119718	cg01189072	cg01269795	cg01342196
cg01013171	cg01120308	cg01191815	cg01271812	cg01343313
cg01021743	cg01122251	cg01196744	cg01274916	cg01344452
cg01023808	cg01126560	cg01207684	cg01280080	cg01345354
cg01027937	cg01128482	cg01209642	cg01280080	cg01346152
cg01029395	cg01132893	cg01212848	cg01281718	cg01346152
cg01029592	cg01133779	cg01213573	cg01283300	cg01346718
cg01030534	cg01135626	cg01214054	cg01284306	cg01351315
cg01031400	cg01136458	cg01219549	cg01287833	cg01352882
cg01031616	cg01138020	cg01219924	cg01288258	cg01354473
cg01041405	cg01138020	cg01221209	cg01288598	cg01359274

cg01359809	cg01413632	cg01489756	cg01541867	cg01594214
cg01360605	cg01414185	cg01490004	cg01541867	cg01595717
cg01361361	cg01414882	cg01492909	cg01542423	cg01596292
cg01361499	cg01414934	cg01493303	cg01544351	cg01602153
cg01362776	cg01423916	cg01493379	cg01546047	cg01602345
cg01364755	cg01426125	cg01493517	cg01546430	cg01604946
cg01367992	cg01426303	cg01494399	cg01549977	cg01609275
cg01368075	cg01429360	cg01495509	cg01550148	cg01610488
cg01372811	cg01429360	cg01497527	cg01551699	cg01612366
cg01373595	cg01433297	cg01504784	cg01552919	cg01614759
cg01377268	cg01434562	cg01506917	cg01555431	cg01616225
cg01377459	cg01437411	cg01509427	cg01556552	cg01620164
cg01377911	cg01438291	cg01510990	cg01557297	cg01623438
cg01381846	cg01439631	cg01513078	cg01558777	cg01623438
cg01383890	cg01440489	cg01516005	cg01558960	cg01635061
cg01384111	cg01440570	cg01517033	cg01560185	cg01637125
cg01388889	cg01441777	cg01518459	cg01561719	cg01641368
cg01391063	cg01441777	cg01518607	cg01561916	cg01644850
cg01391084	cg01445163	cg01518723	cg01564135	cg01649611
cg01392544	cg01446907	cg01519063	cg01566460	cg01654312
cg01393234	cg01448098	cg01519261	cg01574390	cg01655008
cg01394199	cg01449715	cg01520586	cg01575836	cg01655356
cg01397046	cg01450522	cg01521036	cg01577165	cg01655898
cg01399219	cg01452189	cg01526089	cg01578341	cg01656216
cg01400685	cg01452847	cg01527394	cg01578875	cg01656853
cg01401337	cg01453281	cg01528542	cg01579299	cg01660407
cg01401824	cg01456691	cg01529552	cg01580568	cg01660934
cg01402746	cg01459453	cg01530101	cg01585794	cg01676795
cg01402832	cg01462546	cg01531198	cg01586116	cg01678313
cg01405040	cg01472101	cg01534423	cg01586779	cg01681367
cg01406317	cg01473816	cg01534527	cg01588438	cg01688202
cg01406381	cg01484075	cg01537445	cg01588725	cg01692842
cg01408508	cg01484156	cg01538731	cg01589580	cg01693305
cg01408558	cg01484686	cg01539484	cg01589587	cg01696784
cg01409343	cg01485157	cg01540102	cg01589998	cg01697163
cg01410472	cg01487468	cg01541443	cg01590338	cg01699293
cg01413582	cg01489441	cg01541629	cg01593385	cg01699430

cg01702055	cg01794555	cg01879723	cg01962969	cg02021919
cg01707076	cg01794853	cg01881255	cg01962969	cg02025879
cg01712428	cg01795894	cg01884681	cg01963059	cg02026204
cg01712737	cg01797036	cg01886570	cg01963702	cg02029908
cg01715699	cg01805480	cg01887353	cg01965552	cg02030542
cg01718602	cg01805540	cg01888566	cg01968178	cg02030908
cg01719854	cg01811100	cg01889169	cg01968178	cg02034222
cg01720033	cg01812499	cg01891736	cg01968793	cg02034328
cg01720945	cg01812894	cg01897823	cg01969473	cg02035605
cg01722297	cg01813877	cg01897823	cg01970383	cg02037307
cg01725199	cg01815912	cg01897944	cg01971120	cg02043000
cg01725531	cg01816936	cg01899676	cg01971813	cg02043070
cg01726775	cg01817009	cg01899937	cg01973029	cg02043697
cg01727317	cg01819995	cg01901579	cg01974091	cg02044879
cg01729491	cg01820374	cg01902849	cg01974375	cg02046017
cg01733599	cg01824466	cg01903374	cg01975093	cg02046143
cg01737507	cg01824804	cg01904393	cg01978213	cg02047577
cg01743020	cg01824933	cg01907476	cg01980591	cg02050376
cg01754267	cg01829817	cg01915433	cg01983216	cg02050917
cg01755369	cg01830154	cg01915885	cg01985965	cg02055963
cg01759672	cg01835489	cg01919632	cg01987702	cg02059176
cg01760189	cg01835695	cg01921845	cg01987925	cg02059952
cg01760983	cg01841651	cg01923775	cg01988129	cg02061820
cg01765152	cg01843018	cg01935096	cg01993576	cg02064106
cg01767053	cg01844321	cg01937809	cg01994252	cg02064267
cg01767116	cg01851378	cg01938825	cg01996643	cg02064724
cg01768686	cg01852522	cg01939117	cg01997629	cg02066936
cg01770400	cg01854776	cg01940181	cg02001991	cg02071712
cg01777397	cg01860897	cg01942226	cg02003272	cg02072492
cg01778994	cg01861509	cg01946401	cg02007434	cg02072495
cg01781725	cg01867320	cg01946574	cg02008770	cg02075142
cg01782486	cg01868729	cg01951274	cg02009103	cg02076020
cg01782486	cg01868869	cg01951459	cg02013838	cg02076607
cg01790002	cg01873977	cg01953456	cg02014003	cg02077558
cg01792117	cg01876130	cg01956420	cg02016985	cg02077702
cg01793387	cg01877606	cg01959238	cg02017041	cg02078292
cg01793445	cg01878308	cg01962821	cg02021180	cg02078525

cg02081065	cg02152290	cg02254581	cg02345417	cg02436686
cg02082342	cg02154765	cg02257681	cg02345886	cg02443732
cg02084814	cg02159381	cg02258444	cg02346342	cg02449461
cg02085507	cg02164046	cg02259047	cg02347984	cg02451670
cg02085953	cg02164225	cg02259775	cg02348751	cg02452500
cg02091489	cg02164574	cg02261780	cg02355411	cg02452586
cg02092098	cg02164615	cg02262553	cg02361013	cg02452985
cg02093951	cg02166532	cg02264079	cg02363202	cg02454464
cg02094018	cg02168857	cg02276817	cg02364279	cg02456451
cg02094337	cg02184413	cg02277520	cg02366931	cg02459569
cg02098460	cg02187822	cg02280309	cg02370667	cg02462868
cg02100848	cg02192117	cg02284014	cg02370923	cg02463253
cg02101355	cg02192855	cg02286549	cg02371119	cg02464551
cg02101812	cg02192965	cg02289040	cg02371376	cg02466801
cg02104162	cg02194211	cg02289754	cg02374207	cg02470521
cg02106850	cg02194211	cg02297063	cg02376703	cg02470959
cg02108623	cg02196651	cg02297831	cg02377021	cg02473540
cg02111865	cg02196805	cg02298612	cg02381853	cg02474926
cg02113429	cg02198617	cg02298862	cg02384546	cg02479575
cg02115818	cg02205073	cg02300825	cg02387639	cg02479744
cg02119494	cg02211805	cg02307880	cg02387679	cg02482497
cg02125365	cg02213663	cg02311193	cg02388150	cg02483101
cg02126424	cg02215357	cg02321903	cg02394186	cg02487823
cg02127509	cg02216727	cg02323003	cg02395363	cg02490034
cg02130905	cg02225720	cg02326386	cg02396020	cg02490626
cg02131155	cg02225988	cg02328239	cg02396797	cg02495743
cg02131853	cg02227217	cg02328326	cg02397064	cg02497558
cg02131967	cg02228185	cg02329038	cg02399455	cg02497758
cg02132909	cg02229757	cg02329430	cg02400595	cg02501155
cg02136690	cg02231590	cg02329886	cg02411088	cg02501779
cg02137970	cg02234352	cg02330106	cg02412345	cg02502358
cg02138098	cg02235659	cg02330271	cg02419362	cg02505676
cg02138331	cg02237342	cg02330500	cg02423318	cg02506353
cg02144647	cg02244431	cg02334775	cg02430183	cg02512860
cg02145220	cg02252828	cg02338271	cg02431260	cg02515899
cg02145310	cg02253760	cg02339888	cg02433515	cg02516530
cg02149446	cg02254407	cg02343648	cg02436686	cg02520804

cg02523400	cg02587316	cg02638348	cg02716826	cg02788637
cg02525997	cg02587606	cg02642549	cg02720618	cg02791765
cg02530753	cg02592743	cg02642958	cg02721902	cg02791973
cg02534164	cg02596427	cg02643834	cg02723533	cg02793948
cg02534659	cg02597128	cg02645135	cg02724472	cg02794358
cg02535060	cg02597698	cg02647408	cg02733444	cg02794695
cg02535674	cg02598430	cg02647835	cg02733650	cg02794695
cg02537838	cg02600394	cg02647998	cg02734358	cg02798280
cg02537838	cg02603784	cg02649608	cg02735486	cg02799905
cg02539882	cg02605601	cg02650121	cg02737268	cg02805890
cg02541125	cg02606218	cg02650128	cg02737619	cg02806156
cg02543462	cg02606840	cg02650266	cg02738255	cg02813863
cg02543636	cg02607544	cg02654411	cg02746684	cg02816425
cg02547035	cg02607810	cg02657012	cg02746913	cg02823132
cg02547426	cg02609337	cg02660440	cg02747390	cg02825887
cg02548364	cg02609724	cg02666566	cg02751839	cg02827572
cg02551743	cg02610327	cg02672397	cg02752037	cg02828785
cg02552255	cg02612270	cg02672493	cg02754470	cg02829601
cg02560310	cg02613803	cg02673417	cg02756056	cg02829654
cg02561482	cg02620147	cg02676052	cg02756735	cg02830202
cg02563407	cg02621287	cg02678414	cg02756856	cg02830438
cg02564061	cg02621779	cg02692785	cg02762475	cg02830438
cg02564175	cg02627286	cg02693157	cg02762634	cg02831294
cg02565132	cg02627403	cg02693857	cg02762689	cg02832915
cg02569718	cg02627455	cg02697979	cg02764093	cg02837128
cg02571436	cg02629506	cg02698806	cg02768721	cg02838683
cg02573176	cg02630207	cg02699898	cg02770252	cg02838877
cg02573703	cg02631838	cg02706018	cg02770672	cg02840535
cg02574861	cg02631838	cg02708922	cg02770745	cg02848097
cg02579959	cg02632314	cg02710485	cg02770835	cg02850602
cg02580045	cg02632362	cg02711212	cg02771299	cg02853152
cg02582754	cg02633729	cg02711397	cg02772121	cg02854902
cg02584498	cg02633924	cg02711479	cg02782634	cg02855558
cg02584537	cg02634861	cg02712464	cg02784696	cg02861178
cg02585598	cg02635407	cg02713960	cg02785101	cg02861260
cg02585702	cg02637253	cg02716635	cg02785814	cg02861615
cg02586182	cg02637352	cg02716792	cg02786912	cg02862885

cg02863947	cg02921122	cg02983451	cg03050022	cg03135023
cg02867102	cg02922879	cg02985617	cg03052099	cg03136712
cg02867102	cg02924834	cg02988698	cg03052794	cg03137700
cg02868790	cg02926868	cg02988755	cg03057072	cg03137792
cg02873991	cg02927346	cg02989244	cg03061518	cg03138091
cg02874908	cg02928476	cg02992118	cg03063658	cg03138091
cg02877575	cg02930963	cg02992645	cg03064067	cg03140412
cg02878439	cg02935338	cg02993013	cg03064642	cg03143441
cg02879423	cg02935904	cg03000603	cg03065202	cg03143486
cg02880679	cg02936049	cg03001305	cg03071808	cg03146625
cg02883503	cg02939078	cg03003434	cg03074946	cg03147185
cg02884826	cg02942159	cg03004249	cg03076324	cg03148927
cg02885519	cg02946294	cg03007522	cg03077492	cg03150108
cg02886033	cg02951514	cg03009240	cg03078239	cg03158400
cg02886284	cg02952451	cg03009363	cg03080142	cg03161476
cg02886375	cg02954123	cg03010018	cg03081478	cg03161803
cg02888748	cg02955287	cg03014495	cg03082589	cg03165378
cg02891048	cg02958004	cg03014882	cg03085712	cg03165700
cg02891522	cg02959277	cg03016571	cg03085719	cg03169170
cg02891945	cg02959939	cg03017264	cg03087203	cg03169557
cg02896768	cg02963229	cg03017653	cg03089651	cg03170670
cg02896872	cg02963973	cg03019505	cg03090436	cg03172688
cg02898159	cg02965078	cg03020951	cg03092551	cg03176917
cg02901122	cg02965295	cg03024537	cg03096803	cg03177025
cg02902770	cg02965892	cg03025825	cg03098643	cg03177025
cg02905065	cg02968890	cg03027227	cg03103549	cg03178232
cg02905426	cg02970919	cg03030267	cg03104936	cg03179450
cg02907064	cg02971546	cg03030757	cg03106245	cg03180552
cg02908942	cg02971920	cg03032180	cg03110787	cg03181524
cg02909176	cg02973693	cg03032497	cg03112433	cg03184424
cg02909298	cg02973883	cg03033176	cg03112433	cg03187713
cg02912007	cg02973971	cg03038685	cg03119829	cg03189082
cg02912476	cg02974085	cg03042666	cg03122511	cg03190219
cg02914427	cg02975107	cg03043665	cg03124318	cg03191794
cg02916283	cg02977810	cg03044281	cg03124636	cg03194038
cg02917603	cg02978297	cg03046812	cg03130910	cg03196720
cg02919422	cg02983090	cg03048372	cg03134947	cg03199983

cg03213374	cg03290131	cg03347632	cg03435866	cg03517024
cg03216043	cg03290213	cg03347739	cg03442712	cg03519577
cg03217587	cg03292149	cg03352106	cg03444722	cg03520624
cg03217954	cg03292149	cg03353885	cg03445151	cg03521774
cg03217995	cg03292388	cg03354554	cg03445663	cg03528946
cg03218909	cg03294491	cg03355526	cg03447880	cg03529641
cg03218909	cg03296204	cg03355690	cg03447908	cg03530168
cg03223172	cg03301058	cg03358468	cg03449456	cg03533858
cg03223734	cg03301282	cg03359362	cg03454705	cg03534410
cg03223894	cg03301331	cg03359508	cg03455736	cg03535099
cg03224418	cg03301331	cg03361085	cg03459656	cg03537810
cg03224621	cg03302287	cg03364486	cg03459809	cg03539204
cg03232342	cg03302822	cg03364683	cg03464224	cg03541903
cg03232484	cg03307103	cg03367387	cg03464573	cg03544320
cg03232620	cg03312643	cg03369247	cg03466124	cg03545227
cg03239970	cg03314977	cg03370106	cg03467001	cg03547631
cg03240301	cg03315407	cg03383268	cg03471346	cg03548415
cg03241461	cg03317811	cg03387497	cg03472880	cg03548673
cg03241649	cg03317820	cg03389789	cg03473387	cg03549705
cg03243768	cg03320754	cg03391568	cg03473518	cg03550864
cg03249630	cg03322057	cg03393769	cg03473532	cg03554051
cg03251079	cg03323953	cg03395546	cg03475821	cg03558010
cg03256198	cg03326606	cg03399905	cg03476195	cg03560685
cg03257417	cg03327829	cg03399971	cg03476195	cg03562120
cg03260021	cg03329576	cg03399971	cg03477080	cg03562978
cg03261004	cg03329755	cg03403265	cg03479710	cg03565081
cg03268893	cg03330678	cg03409187	cg03490200	cg03565868
cg03270167	cg03331229	cg03420580	cg03494430	cg03567830
cg03272310	cg03331474	cg03421440	cg03494648	cg03572011
cg03276401	cg03332546	cg03422651	cg03495868	cg03574306
cg03278564	cg03332903	cg03427120	cg03497652	cg03577157
cg03280622	cg03334213	cg03428945	cg03498081	cg03579904
cg03283421	cg03339057	cg03429348	cg03498175	cg03580247
cg03283842	cg03339247	cg03430067	cg03501128	cg03581459
cg03284113	cg03340408	cg03430116	cg03501666	cg03582371
cg03286774	cg03343063	cg03431741	cg03512098	cg03585122
cg03289548	cg03346415	cg03431918	cg03514843	cg03585323

cg03587557	cg03672021	cg03746015	cg03840259	cg03906434
cg03593014	cg03673694	cg03750478	cg03840259	cg03907174
cg03594078	cg03675171	cg03750587	cg03841065	cg03907363
cg03594790	cg03679305	cg03750778	cg03841638	cg03909081
cg03595018	cg03679305	cg03752885	cg03844762	cg03913989
cg03595580	cg03679394	cg03754582	cg03844838	cg03915012
cg03599855	cg03681481	cg03760191	cg03846767	cg03915740
cg03605686	cg03684977	cg03762081	cg03847535	cg03915932
cg03606269	cg03685063	cg03762535	cg03847796	cg03917666
cg03607117	cg03687070	cg03763391	cg03848555	cg03918304
cg03607117	cg03689129	cg03764161	cg03850117	cg03918304
cg03612357	cg03691170	cg03764585	cg03852144	cg03920003
cg03613525	cg03695871	cg03766264	cg03852551	cg03923561
cg03614132	cg03696327	cg03767807	cg03854913	cg03925970
cg03615683	cg03696327	cg03770548	cg03855388	cg03929366
cg03619586	cg03696603	cg03771456	cg03856411	cg03929747
cg03622664	cg03697308	cg03771840	cg03858703	cg03930153
cg03629458	cg03699566	cg03772020	cg03860051	cg03934354
cg03632704	cg03699623	cg03777405	cg03860252	cg03934354
cg03635766	cg03705558	cg03778207	cg03860400	cg03944099
cg03641225	cg03707168	cg03779937	cg03867465	cg03945895
cg03642518	cg03707599	cg03781123	cg03868944	cg03946324
cg03645007	cg03714676	cg03782130	cg03874199	cg03950009
cg03647436	cg03716852	cg03782220	cg03875496	cg03953626
cg03649649	cg03716999	cg03783110	cg03876618	cg03954048
cg03651493	cg03718677	cg03787988	cg03877767	cg03954858
cg03652715	cg03722909	cg03794445	cg03882242	cg03954918
cg03653573	cg03723845	cg03796224	cg03887092	cg03957095
cg03653601	cg03724882	cg03799530	cg03889263	cg03958344
cg03653726	cg03727333	cg03800922	cg03889767	cg03959079
cg03654273	cg03731131	cg03812546	cg03890877	cg03959306
cg03655330	cg03734783	cg03820795	cg03891302	cg03961010
cg03662459	cg03735592	cg03821727	cg03891346	cg03961189
cg03663556	cg03739378	cg03833604	cg03900284	cg03966486
cg03664992	cg03742137	cg03837313	cg03900314	cg03966751
cg03664992	cg03742214	cg03837909	cg03900378	cg03966785
cg03665785	cg03743861	cg03837935	cg03900492	cg03967798

cg03969696	cg04029455	cg04110105	cg04219544	cg04298323
cg03971454	cg04030848	cg04111078	cg04221117	cg04301104
cg03972745	cg04035064	cg04111789	cg04221521	cg04301614
cg03973663	cg04036593	cg04112704	cg04222933	cg04302388
cg03977657	cg04037732	cg04115878	cg04223956	cg04303335
cg03977657	cg04037970	cg04117375	cg04225368	cg04303901
cg03979241	cg04039397	cg04118910	cg04227591	cg04307587
cg03979258	cg04042305	cg04124962	cg04228042	cg04308657
cg03980224	cg04044188	cg04126261	cg04232128	cg04308797
cg03984209	cg04048249	cg04127342	cg04233664	cg04311964
cg03986665	cg04049033	cg04148163	cg04245294	cg04312209
cg03991152	cg04051396	cg04152767	cg04246521	cg04314111
cg03991547	cg04052038	cg04155718	cg04249706	cg04317399
cg03992069	cg04057485	cg04155862	cg04254916	cg04318855
cg03992638	cg04057956	cg04156293	cg04256470	cg04319611
cg03993087	cg04062040	cg04158612	cg04259001	cg04320956
cg03993463	cg04062576	cg04170535	cg04259358	cg04323365
cg03995457	cg04064583	cg04176452	cg04262428	cg04324995
cg03997145	cg04065767	cg04180868	cg04263215	cg04329382
cg03998606	cg04067249	cg04185310	cg04263436	cg04330449
cg04001668	cg04070692	cg04194001	cg04266474	cg04330884
cg04002454	cg04070986	cg04195454	cg04268405	cg04332422
cg04002794	cg04073934	cg04196119	cg04270085	cg04333785
cg04005707	cg04075990	cg04203238	cg04272613	cg04337594
cg04007987	cg04081402	cg04203702	cg04273148	cg04340430
cg04008703	cg04084026	cg04205041	cg04273573	cg04340928
cg04008888	cg04084157	cg04205769	cg04275695	cg04342737
cg04009429	cg04085447	cg04209913	cg04276057	cg04344997
cg04011470	cg04085768	cg04212021	cg04276084	cg04348872
cg04011995	cg04089246	cg04212239	cg04278702	cg04351205
cg04014609	cg04089901	cg04213384	cg04280772	cg04352288
cg04016660	cg04093633	cg04214430	cg04281204	cg04352505
cg04017769	cg04096619	cg04215055	cg04284192	cg04353438
cg04021962	cg04100595	cg04216051	cg04291025	cg04355435
cg04025049	cg04104695	cg04218124	cg04293307	cg04356381
cg04025244	cg04105511	cg04218548	cg04297093	cg04357789
cg04027043	cg04106196	cg04218899	cg04297329	cg04358131

cg04361015	cg04448487	cg04493432	cg04581327	cg04684516
cg04362586	cg04450037	cg04493740	cg04581938	cg04687437
cg04365699	cg04450797	cg04495354	cg04586563	cg04688645
cg04366815	cg04453552	cg04497684	cg04586928	cg04693379
cg04382468	cg04454951	cg04498511	cg04588356	cg04693928
cg04383154	cg04455137	cg04498913	cg04588840	cg04697056
cg04389398	cg04455999	cg04499514	cg04589975	cg04698114
cg04389994	cg04456029	cg04499792	cg04593859	cg04701618
cg04391800	cg04456219	cg04502601	cg04596071	cg04702045
cg04394967	cg04456238	cg04503093	cg04598121	cg04704193
cg04396791	cg04456238	cg04504004	cg04601090	cg04704531
cg04399899	cg04456754	cg04505023	cg04603031	cg04705952
cg04400972	cg04457051	cg04505435	cg04605980	cg04711063
cg04411625	cg04457794	cg04508649	cg04607671	cg04717485
cg04413147	cg04460185	cg04509882	cg04608811	cg04717534
cg04413148	cg04460364	cg04511534	cg04609694	cg04718342
cg04413148	cg04462931	cg04512966	cg04619381	cg04718845
cg04414816	cg04463638	cg04515001	cg04619437	cg04718883
cg04415132	cg04464446	cg04523661	cg04631202	cg04719574
cg04416414	cg04465078	cg04528477	cg04638710	cg04719766
cg04416734	cg04468081	cg04528819	cg04648402	cg04720330
cg04420917	cg04468741	cg04528819	cg04650676	cg04721934
cg04421553	cg04470060	cg04528829	cg04650789	cg04725426
cg04422896	cg04472592	cg04531704	cg04652957	cg04725442
cg04424621	cg04473302	cg04531710	cg04658021	cg04728296
cg04424621	cg04474832	cg04534765	cg04660410	cg04730794
cg04427860	cg04476286	cg04546097	cg04661040	cg04735123
cg04428853	cg04477010	cg04548715	cg04663487	cg04737131
cg04431596	cg04478698	cg04549583	cg04664309	cg04739485
cg04434339	cg04481096	cg04552418	cg04665565	cg04739485
cg04437648	cg04482075	cg04554720	cg04667640	cg04740046
cg04439215	cg04483460	cg04561753	cg04674060	cg04742135
cg04439215	cg04486940	cg04563543	cg04678315	cg04745805
cg04440811	cg04488647	cg04563996	cg04678916	cg04747619
cg04441857	cg04488758	cg04563996	cg04680919	cg04747693
cg04444771	cg04489066	cg04569190	cg04682845	cg04751149
cg04448487	cg04490349	cg04576021	cg04683210	cg04754011

cg04757389	cg04835051	cg04890851	cg04954111	cg05050858
cg04759439	cg04836038	cg04892766	cg04958703	cg05054998
cg04761267	cg04836038	cg04894958	cg04970352	cg05062854
cg04761824	cg04837898	cg04897892	cg04973183	cg05063999
cg04761824	cg04838847	cg04897900	cg04977376	cg05073044
cg04762412	cg04844534	cg04899446	cg04978107	cg05075562
cg04763558	cg04848452	cg04900186	cg04981492	cg05078091
cg04765675	cg04848693	cg04907244	cg04982308	cg05081953
cg04768463	cg04851465	cg04907257	cg04983687	cg05083414
cg04770088	cg04853218	cg04907664	cg04984818	cg05088356
cg04771413	cg04854189	cg04908960	cg04987071	cg05089897
cg04772818	cg04854343	cg04909529	cg04988978	cg05091653
cg04777726	cg04855433	cg04911005	cg04993279	cg05091653
cg04778178	cg04856689	cg04911139	cg04993605	cg05093315
cg04779752	cg04858709	cg04914221	cg04994456	cg05093535
cg04786142	cg04859102	cg04915044	cg04996020	cg05094216
cg04789318	cg04859826	cg04915566	cg04996873	cg05097899
cg04791718	cg04860664	cg04918350	cg04997017	cg05098566
cg04793527	cg04863197	cg04918708	cg04999691	cg05105110
cg04794690	cg04865506	cg04920951	cg05000339	cg05106191
cg04797323	cg04867634	cg04921315	cg05005343	cg05109049
cg04797496	cg04868764	cg04926361	cg05006142	cg05110391
cg04801085	cg04869122	cg04928049	cg05006473	cg05110962
cg04807108	cg04869380	cg04934595	cg05008975	cg05111779
cg04809136	cg04872593	cg04936619	cg05010623	cg05116002
cg04814352	cg04872689	cg04939326	cg05012676	cg05118364
cg04817300	cg04873098	cg04940570	cg05028274	cg05120944
cg04818331	cg04874286	cg04940570	cg05029288	cg05124021
cg04820159	cg04875041	cg04941630	cg05038216	cg05127574
cg04822177	cg04875128	cg04942260	cg05039004	cg05127924
cg04822621	cg04875128	cg04947157	cg05041265	cg05128003
cg04827551	cg04875162	cg04948892	cg05044994	cg05129610
cg04828792	cg04877910	cg04951051	cg05047401	cg05130485
cg04832450	cg04880138	cg04951371	cg05048259	cg05130485
cg04832557	cg04880751	cg04951797	cg05048927	cg05134987
cg04833050	cg04882759	cg04952324	cg05050042	cg05138892
cg04834502	cg04886221	cg04952694	cg05050341	cg05139187

cg05140806	cg05213661	cg05307957	cg05350879	cg05442902
cg05142677	cg05215004	cg05308317	cg05354929	cg05445326
cg05143530	cg05215004	cg05308617	cg05360477	cg05447100
cg05144259	cg05221167	cg05308819	cg05364072	cg05447556
cg05145233	cg05221664	cg05309179	cg05364884	cg05450477
cg05154546	cg05222671	cg05309505	cg05368762	cg05451210
cg05155595	cg05222924	cg05309989	cg05373256	cg05458052
cg05155595	cg05224741	cg05311180	cg05374956	cg05460571
cg05159732	cg05233128	cg05314394	cg05377162	cg05464506
cg05159799	cg05235171	cg05314622	cg05377587	cg05468303
cg05159909	cg05240166	cg05316065	cg05379509	cg05469118
cg05163329	cg05241143	cg05316065	cg05381692	cg05469695
cg05163588	cg05245070	cg05317396	cg05385282	cg05471495
cg05165862	cg05251000	cg05321960	cg05386769	cg05478818
cg05167251	cg05254747	cg05323683	cg05389236	cg05480110
cg05168229	cg05255168	cg05327192	cg05391892	cg05481929
cg05170342	cg05256043	cg05330472	cg05398700	cg05485379
cg05170759	cg05256204	cg05330921	cg05398883	cg05486872
cg05171937	cg05256612	cg05335030	cg05400732	cg05487105
cg05173913	cg05258294	cg05336982	cg05402891	cg05490023
cg05175020	cg05258757	cg05337753	cg05409038	cg05490233
cg05179645	cg05259836	cg05338167	cg05409218	cg05492113
cg05179757	cg05260236	cg05338167	cg05412696	cg05501357
cg05186455	cg05260466	cg05338384	cg05413628	cg05503433
cg05187247	cg05265234	cg05341539	cg05415840	cg05516390
cg05189127	cg05266796	cg05342835	cg05422883	cg05516499
cg05189517	cg05270106	cg05342945	cg05425699	cg05516773
cg05190718	cg05270634	cg05343689	cg05427381	cg05519105
cg05191839	cg05279137	cg05345286	cg05427639	cg05524246
cg05194316	cg05279738	cg05345310	cg05429117	cg05525374
cg05194362	cg05287481	cg05346878	cg05429895	cg05526364
cg05200313	cg05288172	cg05347108	cg05433391	cg05526731
cg05205842	cg05290695	cg05347334	cg05433642	cg05527091
cg05207048	cg05293510	cg05347898	cg05434870	cg05535113
cg05207048	cg05303999	cg05347965	cg05440289	cg05539265
cg05207067	cg05304729	cg05348366	cg05441133	cg05539509
cg05209514	cg05307752	cg05348708	cg05441133	cg05543520

cg05545635	cg05603252	cg05674437	cg05766140	cg05854261
cg05546038	cg05605029	cg05675373	cg05767159	cg05855347
cg05546264	cg05605377	cg05675373	cg05769344	cg05857825
cg05547777	cg05608541	cg05675373	cg05769889	cg05859264
cg05547778	cg05613718	cg05679002	cg05777919	cg05859264
cg05548488	cg05617027	cg05684195	cg05778820	cg05861567
cg05554936	cg05617798	cg05684891	cg05782888	cg05869392
cg05558712	cg05617980	cg05687083	cg05784193	cg05874478
cg05560951	cg05618647	cg05687091	cg05784951	cg05875410
cg05561386	cg05618767	cg05696153	cg05786601	cg05876174
cg05566397	cg05621339	cg05696406	cg05788638	cg05877497
cg05568054	cg05623392	cg05696678	cg05795157	cg05878337
cg05569131	cg05624196	cg05696950	cg05797594	cg05878558
cg05572370	cg05626226	cg05697249	cg05797770	cg05879334
cg05573829	cg05627441	cg05697976	cg05798059	cg05884705
cg05575213	cg05628549	cg05698069	cg05798125	cg05887405
cg05576974	cg05629781	cg05709468	cg05798126	cg05887405
cg05576974	cg05633152	cg05711710	cg05798147	cg05888583
cg05578055	cg05633523	cg05714496	cg05798501	cg05889541
cg05579652	cg05635754	cg05715492	cg05798664	cg05890550
cg05580991	cg05642264	cg05715998	cg05801374	cg05890855
cg05585149	cg05647567	cg05718034	cg05807991	cg05892329
cg05587158	cg05647756	cg05718253	cg05809668	cg05895353
cg05587394	cg05648303	cg05721858	cg05819268	cg05895507
cg05590294	cg05653400	cg05726109	cg05820959	cg05898545
cg05590982	cg05654163	cg05726239	cg05826295	cg05898591
cg05592959	cg05655953	cg05729480	cg05828992	cg05901196
cg05593669	cg05656364	cg05739476	cg05832051	cg05906024
cg05593715	cg05656364	cg05739816	cg05833610	cg05907976
cg05595345	cg05656374	cg05745631	cg05834895	cg05911990
cg05596756	cg05659947	cg05749855	cg05839235	cg05915004
cg05597181	cg05664039	cg05750926	cg05840553	cg05916707
cg05597349	cg05664072	cg05755408	cg05845533	cg05917732
cg05598886	cg05664352	cg05757907	cg05847233	cg05917748
cg05599160	cg05670596	cg05764061	cg05849676	cg05921889
cg05602356	cg05671644	cg05765734	cg05852143	cg05921905
cg05602648	cg05672569	cg05766064	cg05852537	cg05923681

cg05926314	cg05989312	cg06075311	cg06161697	cg06243866
cg05926640	cg05989861	cg06077738	cg06162324	cg06244417
cg05926784	cg05991442	cg06079273	cg06172871	cg06257052
cg05927017	cg05995220	cg06079710	cg06173663	cg06257378
cg05934333	cg05995267	cg06080300	cg06175036	cg06269753
cg05936004	cg05999324	cg06085890	cg06176929	cg06271128
cg05938409	cg06000556	cg06093719	cg06182311	cg06275788
cg05940691	cg06005169	cg06096336	cg06184926	cg06277849
cg05941634	cg06008435	cg06097580	cg06185532	cg06282059
cg05947740	cg06010390	cg06098276	cg06186245	cg06285337
cg05948372	cg06010724	cg06099014	cg06186808	cg06285340
cg05948763	cg06013113	cg06101212	cg06197966	cg06290096
cg05949173	cg06021088	cg06104877	cg06198069	cg06294470
cg05949331	cg06022562	cg06107816	cg06201642	cg06294561
cg05949640	cg06023345	cg06113789	cg06202585	cg06295238
cg05956452	cg06024930	cg06114334	cg06204101	cg06298519
cg05957544	cg06029308	cg06119575	cg06204730	cg06298740
cg05958352	cg06029700	cg06120000	cg06204948	cg06302803
cg05959508	cg06030535	cg06121469	cg06206670	cg06305609
cg05959508	cg06033531	cg06130322	cg06206957	cg06306636
cg05959932	cg06033721	cg06131338	cg06209035	cg06310844
cg05960024	cg06035970	cg06134860	cg06209197	cg06315390
cg05963604	cg06038201	cg06137032	cg06210783	cg06316121
cg05963690	cg06039355	cg06139749	cg06211724	cg06319919
cg05966228	cg06043201	cg06142324	cg06213287	cg06320380
cg05967596	cg06043315	cg06144905	cg06213287	cg06322557
cg05968188	cg06048436	cg06147895	cg06214007	cg06325209
cg05968369	cg06051311	cg06148264	cg06216883	cg06325540
cg05971966	cg06055392	cg06149733	cg06218079	cg06326072
cg05973398	cg06059810	cg06150803	cg06219103	cg06328338
cg05973772	cg06061966	cg06151165	cg06228542	cg06329392
cg05976325	cg06062571	cg06151171	cg06228828	cg06330323
cg05979232	cg06064964	cg06154570	cg06232466	cg06332339
cg05980719	cg06069441	cg06154597	cg06235390	cg06334857
cg05981907	cg06070445	cg06155620	cg06237151	cg06336792
cg05984244	cg06072835	cg06156376	cg06240947	cg06338119
cg05986288	cg06074534	cg06158434	cg06241101	cg06339573

cg06339606	cg06393830	cg06486088	cg06555468	cg06627617
cg06341701	cg06394229	cg06487082	cg06556593	cg06630241
cg06341721	cg06394229	cg06487870	cg06557376	cg06634717
cg06346857	cg06396724	cg06488150	cg06560754	cg06634862
cg06349174	cg06398643	cg06488678	cg06564132	cg06635797
cg06352352	cg06399427	cg06489418	cg06564900	cg06636541
cg06352750	cg06400745	cg06493994	cg06567855	cg06637330
cg06353345	cg06407371	cg06495233	cg06570224	cg06637550
cg06353720	cg06410591	cg06495961	cg06570224	cg06637618
cg06354543	cg06413794	cg06496222	cg06570358	cg06638156
cg06356912	cg06415153	cg06496728	cg06571387	cg06638451
cg06357940	cg06417460	cg06502570	cg06572160	cg06638913
cg06358171	cg06417962	cg06503456	cg06580318	cg06639320
cg06358671	cg06419432	cg06507244	cg06582663	cg06639320
cg06359931	cg06419846	cg06510617	cg06585203	cg06640279
cg06361405	cg06420903	cg06514371	cg06590173	cg06640593
cg06362313	cg06431953	cg06516124	cg06593906	cg06641366
cg06363129	cg06432753	cg06516502	cg06594281	cg06643882
cg06363801	cg06433467	cg06517181	cg06601666	cg06646494
cg06366981	cg06436185	cg06518271	cg06604467	cg06650260
cg06371489	cg06436854	cg06518271	cg06606949	cg06650260
cg06372779	cg06442489	cg06520450	cg06610259	cg06655100
cg06374962	cg06444781	cg06520821	cg06610548	cg06655216
cg06376598	cg06452129	cg06521347	cg06612355	cg06657721
cg06378107	cg06454084	cg06522833	cg06613392	cg06660522
cg06379876	cg06457357	cg06523556	cg06614002	cg06663068
cg06380725	cg06460328	cg06525453	cg06615154	cg06665109
cg06385583	cg06464468	cg06525670	cg06615380	cg06665322
cg06386517	cg06466782	cg06528306	cg06616710	cg06667574
cg06386983	cg06470626	cg06534853	cg06617528	cg06668073
cg06387622	cg06475541	cg06540636	cg06620254	cg06675538
cg06388350	cg06475764	cg06544111	cg06620390	cg06676049
cg06388363	cg06475764	cg06547766	cg06620723	cg06677151
cg06389019	cg06478823	cg06549275	cg06621784	cg06679087
cg06392426	cg06482904	cg06550165	cg06625767	cg06680481
cg06392426	cg06483795	cg06550629	cg06625767	cg06681566
cg06393679	cg06485706	cg06554069	cg06627043	cg06682039

cg06685111	cg06754197	cg06848775	cg06931356	cg07025989
cg06685737	cg06757810	cg06850687	cg06933965	cg07027075
cg06688182	cg06760830	cg06855803	cg06939307	cg07027075
cg06691343	cg06761530	cg06856155	cg06942770	cg07028533
cg06692050	cg06765947	cg06856687	cg06945634	cg07028914
cg06694381	cg06766367	cg06857116	cg06945807	cg07029024
cg06694561	cg06769202	cg06864391	cg06951326	cg07030727
cg06694734	cg06769820	cg06867822	cg06954481	cg07031797
cg06699564	cg06774703	cg06869505	cg06958829	cg07036035
cg06702718	cg06778853	cg06871974	cg06960457	cg07038187
cg06703803	cg06780032	cg06872331	cg06960600	cg07039180
cg06706670	cg06781209	cg06872381	cg06961025	cg07039423
cg06706813	cg06783429	cg06873916	cg06967304	cg07041323
cg06707993	cg06786219	cg06874016	cg06980053	cg07042007
cg06708237	cg06787669	cg06874144	cg06981182	cg07044458
cg06708255	cg06788514	cg06879394	cg06983551	cg07046030
cg06710672	cg06790324	cg06880420	cg06986263	cg07053114
cg06713098	cg06792154	cg06880930	cg06989253	cg07053546
cg06717565	cg06794543	cg06882877	cg06991495	cg07056057
cg06717750	cg06794581	cg06888121	cg06991732	cg07064050
cg06720467	cg06795722	cg06888746	cg06993191	cg07064544
cg06721601	cg06800962	cg06889746	cg06995003	cg07065759
cg06721712	cg06801857	cg06893273	cg06995715	cg07067993
cg06722069	cg06801994	cg06893273	cg06998238	cg07068768
cg06723829	cg06811300	cg06894812	cg06998238	cg07071449
cg06724019	cg06815112	cg06898823	cg07002058	cg07075930
cg06724078	cg06818532	cg06900821	cg07002201	cg07082267
cg06724588	cg06818777	cg06901238	cg07006325	cg07085167
cg06728055	cg06820990	cg06906087	cg07006526	cg07086380
cg06733794	cg06823060	cg06909248	cg07006935	cg07089056
cg06738887	cg06824394	cg06909646	cg07007400	cg07092805
cg06739004	cg06825878	cg06911113	cg07009002	cg07093485
cg06740897	cg06836020	cg06911354	cg07011913	cg07099000
cg06746318	cg06837040	cg06911744	cg07014174	cg07101841
cg06748147	cg06841832	cg06912282	cg07017114	cg07101926
cg06749053	cg06844526	cg06913345	cg07024339	cg07103618
cg06752054	cg06848185	cg06913958	cg07025312	cg07104706

cg07113653	cg07180212	cg07251141	cg07328796	cg07409471
cg07118376	cg07180538	cg07259687	cg07330114	cg07414392
cg07119315	cg07184578	cg07265541	cg07338464	cg07418387
cg07120346	cg07185131	cg07266350	cg07339393	cg07419011
cg07120889	cg07185664	cg07266404	cg07344019	cg07420137
cg07125991	cg07186138	cg07266412	cg07347049	cg07420232
cg07126783	cg07186138	cg07268431	cg07347148	cg07423149
cg07126979	cg07186962	cg07269138	cg07351322	cg07424155
cg07128900	cg07188523	cg07273304	cg07352054	cg07428907
cg07131274	cg07190763	cg07275179	cg07354008	cg07433769
cg07132492	cg07195577	cg07280105	cg07354440	cg07438401
cg07133930	cg07197230	cg07281370	cg07354440	cg07439056
cg07135032	cg07204724	cg07283896	cg07355507	cg07441272
cg07136054	cg07205203	cg07285167	cg07356342	cg07442479
cg07137244	cg07207670	cg07292237	cg07356549	cg07443710
cg07139440	cg07214314	cg07292816	cg07359545	cg07448060
cg07139440	cg07216133	cg07294541	cg07360250	cg07450210
cg07140459	cg07216194	cg07297322	cg07361056	cg07451370
cg07141504	cg07216436	cg07297896	cg07363637	cg07451524
cg07142893	cg07220152	cg07298431	cg07366188	cg07452799
cg07144026	cg07221258	cg07299510	cg07366553	cg07455685
cg07145664	cg07221454	cg07300408	cg07367113	cg07455975
cg07148645	cg07221454	cg07302959	cg07368069	cg07457785
cg07151747	cg07223106	cg07305933	cg07372034	cg07458272
cg07154944	cg07224221	cg07307078	cg07374632	cg07459019
cg07158339	cg07229767	cg07308257	cg07380416	cg07460010
cg07160420	cg07230792	cg07309102	cg07380496	cg07463059
cg07160602	cg07230999	cg07313162	cg07384961	cg07463059
cg07160871	cg07236190	cg07313319	cg07385362	cg07464206
cg07161369	cg07237830	cg07313504	cg07388493	cg07467716
cg07162000	cg07237830	cg07314337	cg07390647	cg07469445
cg07164133	cg07237939	cg07315493	cg07392324	cg07469594
cg07166171	cg07241170	cg07317846	cg07395000	cg07470207
cg07174665	cg07243141	cg07318983	cg07398429	cg07471052
cg07175582	cg07248223	cg07319315	cg07399288	cg07472373
cg07178563	cg07249730	cg07324116	cg07403228	cg07473175
cg07178825	cg07250128	cg07327468	cg07405796	cg07477924

cg07478098	cg07558704	cg07664000	cg07734975	cg07808712
cg07479030	cg07559526	cg07664029	cg07736115	cg07811634
cg07484220	cg07560096	cg07665060	cg07737063	cg07816074
cg07486017	cg07560587	cg07665466	cg07739205	cg07817608
cg07486252	cg07567376	cg07665510	cg07740599	cg07818646
cg07493499	cg07571734	cg07668993	cg07740640	cg07823492
cg07498879	cg07573965	cg07669260	cg07740705	cg07824422
cg07498879	cg07580128	cg07670266	cg07747924	cg07832674
cg07499032	cg07581973	cg07671949	cg07749074	cg07833420
cg07507559	cg07583137	cg07672479	cg07749951	cg07837085
cg07516307	cg07585069	cg07675184	cg07756788	cg07837534
cg07519235	cg07585257	cg07675656	cg07759857	cg07838427
cg07522403	cg07589342	cg07675682	cg07761912	cg07839536
cg07525077	cg07589991	cg07677157	cg07763768	cg07842386
cg07526974	cg07597386	cg07684152	cg07763768	cg07846220
cg07530759	cg07598052	cg07685034	cg07769421	cg07846737
cg07531516	cg07601148	cg07686872	cg07771727	cg07850154
cg07532183	cg07602008	cg07690734	cg07772309	cg07850477
cg07533148	cg07602984	cg07690768	cg07776993	cg07850967
cg07533511	cg07602998	cg07693270	cg07777540	cg07858728
cg07536914	cg07613752	cg07695771	cg07778315	cg07858728
cg07537750	cg07618085	cg07697227	cg07780118	cg07859439
cg07537821	cg07623567	cg07697256	cg07782795	cg07860918
cg07538039	cg07627464	cg07700837	cg07783183	cg07863354
cg07541559	cg07636142	cg07705908	cg07785552	cg07864632
cg07544187	cg07641284	cg07706776	cg07785936	cg07864632
cg07544187	cg07641807	cg07708516	cg07786675	cg07864883
cg07547549	cg07643912	cg07710481	cg07786995	cg07864976
cg07550267	cg07644807	cg07713361	cg07789083	cg07866001
cg07551060	cg07645228	cg07713361	cg07790638	cg07869023
cg07553761	cg07646467	cg07717632	cg07795766	cg07871153
cg07553761	cg07651914	cg07721569	cg07799299	cg07873488
cg07554046	cg07651914	cg07725925	cg07802350	cg07876051
cg07555102	cg07652854	cg07727358	cg07803375	cg07879785
cg07555397	cg07654934	cg07728579	cg07804470	cg07880109
cg07556151	cg07658508	cg07733247	cg07805542	cg07883333
cg07558153	cg07661480	cg07733918	cg07806886	cg07883457

cg07885191	cg07948480	cg08047907	cg08123444	cg08220149
cg07887891	cg07949060	cg08056069	cg08126211	cg08223235
cg07890238	cg07949863	cg08056146	cg08128361	cg08224212
cg07890954	cg07953015	cg08057038	cg08128734	cg08224238
cg07895149	cg07955887	cg08057475	cg08128768	cg08224785
cg07897701	cg07955995	cg08059845	cg08130265	cg08233909
cg07897871	cg07955995	cg08060322	cg08131059	cg08234504
cg07903860	cg07958192	cg08068820	cg08135379	cg08237401
cg07903860	cg07960360	cg08071700	cg08137085	cg08239282
cg07904452	cg07965335	cg08071719	cg08139247	cg08241465
cg07906688	cg07972322	cg08076018	cg08141395	cg08241785
cg07906724	cg07974511	cg08076158	cg08147187	cg08243465
cg07907670	cg07974890	cg08077071	cg08151470	cg08247289
cg07908654	cg07982208	cg08077673	cg08155116	cg08248751
cg07910680	cg07982740	cg08079330	cg08155625	cg08249424
cg07911353	cg07989221	cg08080923	cg08157310	cg08250921
cg07911905	cg07991621	cg08082763	cg08157638	cg08253808
cg07912922	cg07993112	cg08084788	cg08161491	cg08254089
cg07915117	cg07999415	cg08087868	cg08169778	cg08255233
cg07917502	cg08000684	cg08089301	cg08173959	cg08256691
cg07920503	cg08003150	cg08090772	cg08179530	cg08258650
cg07920503	cg08008692	cg08090772	cg08182975	cg08261094
cg07921144	cg08010865	cg08093097	cg08183300	cg08261841
cg07922606	cg08015762	cg08093568	cg08185095	cg08261841
cg07925867	cg08016257	cg08097417	cg08186362	cg08262534
cg07926491	cg08018572	cg08097417	cg08189989	cg08263647
cg07927379	cg08021727	cg08098128	cg08191854	cg08264885
cg07927379	cg08024766	cg08100149	cg08196106	cg08264906
cg07927953	cg08024992	cg08102516	cg08196512	cg08268099
cg07928191	cg08028295	cg08105396	cg08200851	cg08269188
cg07932300	cg08032476	cg08105834	cg08201451	cg08269316
cg07935264	cg08034413	cg08106279	cg08203284	cg08270005
cg07936037	cg08036764	cg08106393	cg08203715	cg08278554
cg07940011	cg08041408	cg08106973	cg08208317	cg08278731
cg07945906	cg08041603	cg08110785	cg08209184	cg08282819
cg07946277	cg08044694	cg08111895	cg08210297	cg08284213
cg07946977	cg08047457	cg08118241	cg08219183	cg08287471

cg08293531	cg08376310	cg08452327	cg08507270	cg08615333
cg08294044	cg08378742	cg08452348	cg08508455	cg08618173
cg08296903	cg08379987	cg08452964	cg08508763	cg08621624
cg08301503	cg08381620	cg08454015	cg08514736	cg08621778
cg08305436	cg08383315	cg08457178	cg08517455	cg08621957
cg08308801	cg08383315	cg08457620	cg08519905	cg08622198
cg08310400	cg08385097	cg08461840	cg08523456	cg08625803
cg08310837	cg08390172	cg08465346	cg08525145	cg08626653
cg08311321	cg08393516	cg08466082	cg08528170	cg08626653
cg08313420	cg08396985	cg08467103	cg08528204	cg08627125
cg08314996	cg08399444	cg08467371	cg08529529	cg08628428
cg08315613	cg08399733	cg08468689	cg08539620	cg08636573
cg08321272	cg08400124	cg08469255	cg08540945	cg08639762
cg08324862	cg08400494	cg08469834	cg08542351	cg08639799
cg08327151	cg08401628	cg08469834	cg08543028	cg08643646
cg08328160	cg08403043	cg08472583	cg08545136	cg08643928
cg08331313	cg08408433	cg08474164	cg08548498	cg08644341
cg08332074	cg08409642	cg08474786	cg08549335	cg08647446
cg08337959	cg08411881	cg08480068	cg08552167	cg08651590
cg08341874	cg08415592	cg08482837	cg08554257	cg08654960
cg08342134	cg08415731	cg08483376	cg08558886	cg08655844
cg08342194	cg08418978	cg08483876	cg08560874	cg08655953
cg08343834	cg08422599	cg08483876	cg08564172	cg08659204
cg08349093	cg08422793	cg08489309	cg08570458	cg08660295
cg08351489	cg08424966	cg08491681	cg08572611	cg08663109
cg08354372	cg08425796	cg08494871	cg08577953	cg08663890
cg08360728	cg08432452	cg08495126	cg08578703	cg08667600
cg08361180	cg08432727	cg08495878	cg08583240	cg08667721
cg08363345	cg08441170	cg08495878	cg08586426	cg08667721
cg08363794	cg08441314	cg08497239	cg08595667	cg08670465
cg08365738	cg08441806	cg08499046	cg08597067	cg08677617
cg08368520	cg08441850	cg08501292	cg08598221	cg08679238
cg08368654	cg08442149	cg08501402	cg08604594	cg08680085
cg08370996	cg08443563	cg08504583	cg08605773	cg08684511
cg08371532	cg08443845	cg08504583	cg08610901	cg08687163
cg08373573	cg08446038	cg08505243	cg08614481	cg08687386
cg08374799	cg08448479	cg08506113	cg08614481	cg08687753

cg08688393	cg08762247	cg08830300	cg08924430	cg09037813
cg08693490	cg08764162	cg08831594	cg08924619	cg09038267
cg08695223	cg08764925	cg08833741	cg08934785	cg09038676
cg08696107	cg08771408	cg08836954	cg08939850	cg09038914
cg08696192	cg08773462	cg08839808	cg08943045	cg09038962
cg08698523	cg08775230	cg08841544	cg08943107	cg09039672
cg08703595	cg08779649	cg08845722	cg08944236	cg09042277
cg08704934	cg08779777	cg08846002	cg08945711	cg09043518
cg08705647	cg08779982	cg08846566	cg08946844	cg09046168
cg08706141	cg08783253	cg08847737	cg08951452	cg09050670
cg08706258	cg08785133	cg08847775	cg08951958	cg09051630
cg08706258	cg08790491	cg08857906	cg08954277	cg09053536
cg08709276	cg08796240	cg08858649	cg08954352	cg09053680
cg08709385	cg08797471	cg08858751	cg08956101	cg09059945
cg08711067	cg08798116	cg08861115	cg08957484	cg09061733
cg08716982	cg08802944	cg08862479	cg08957484	cg09062638
cg08717880	cg08804013	cg08872550	cg08960448	cg09064486
cg08718097	cg08804013	cg08875705	cg08965235	cg09067465
cg08719712	cg08804892	cg08877357	cg08965337	cg09068128
cg08719712	cg08804892	cg08878368	cg08965685	cg09069446
cg08724517	cg08806408	cg08879910	cg08972170	cg09075787
cg08724636	cg08808720	cg08884974	cg08975445	cg09077096
cg08725319	cg08808812	cg08886154	cg08981777	cg09080173
cg08730070	cg08810397	cg08887400	cg08988543	cg09081544
cg08730743	cg08811259	cg08888905	cg08992581	cg09083627
cg08731435	cg08812108	cg08889009	cg09007236	cg09083627
cg08732352	cg08813925	cg08890883	cg09011038	cg09089421
cg08734053	cg08818337	cg08891110	cg09014775	cg09092280
cg08734477	cg08818866	cg08893839	cg09018810	cg09093409
cg08736918	cg08818984	cg08897054	cg09018824	cg09095122
cg08744726	cg08822227	cg08900426	cg09019648	cg09101941
cg08749443	cg08823554	cg08901662	cg09022325	cg09107055
cg08752433	cg08823975	cg08905080	cg09022584	cg09109383
cg08757624	cg08823985	cg08906015	cg09022808	cg09115473
cg08758887	cg08824221	cg08908855	cg09025324	cg09118625
cg08761208	cg08826839	cg08911152	cg09029193	cg09119494
cg08761396	cg08830105	cg08924430	cg09036996	cg09119665

cg09120035	cg09238677	cg09321019	cg09394600	cg09460229
cg09129067	cg09238992	cg09322259	cg09396068	cg09461420
cg09130288	cg09240095	cg09325711	cg09396865	cg09462575
cg09134314	cg09244071	cg09326702	cg09399281	cg09469554
cg09138892	cg09244707	cg09331986	cg09400037	cg09469667
cg09146232	cg09247255	cg09334629	cg09401099	cg09470010
cg09147068	cg09247619	cg09336988	cg09401099	cg09470059
cg09153080	cg09249152	cg09337563	cg09404617	cg09471455
cg09158314	cg09250087	cg09340279	cg09408143	cg09473180
cg09159452	cg09251197	cg09340639	cg09410271	cg09473585
cg09163035	cg09252677	cg09340639	cg09410389	cg09476997
cg09167825	cg09256448	cg09341015	cg09410512	cg09479286
cg09169117	cg09257635	cg09342997	cg09410871	cg09480190
cg09169796	cg09270514	cg09347151	cg09411922	cg09481404
cg09169874	cg09272948	cg09347582	cg09412069	cg09481537
cg09173768	cg09274810	cg09349409	cg09412619	cg09482780
cg09175724	cg09276158	cg09349530	cg09412707	cg09483043
cg09175724	cg09279942	cg09350274	cg09414535	cg09491709
cg09179845	cg09283043	cg09353052	cg09414827	cg09494609
cg09183671	cg09286367	cg09354037	cg09418984	cg09496762
cg09186006	cg09287096	cg09356442	cg09421083	cg09499629
cg09187107	cg09287864	cg09356916	cg09425279	cg09499629
cg09190408	cg09293816	cg09358071	cg09427944	cg09499698
cg09192940	cg09297468	cg09360041	cg09430118	cg09499844
cg09193479	cg09298313	cg09362796	cg09433910	cg09503045
cg09203199	cg09299055	cg09363735	cg09434500	cg09506001
cg09222115	cg09300089	cg09365002	cg09434500	cg09507934
cg09225287	cg09303236	cg09366118	cg09435227	cg09510077
cg09226692	cg09303642	cg09373786	cg09435920	cg09510476
cg09226692	cg09305503	cg09374838	cg09436823	cg09510752
cg09227119	cg09307985	cg09374949	cg09440340	cg09511662
cg09227533	cg09308639	cg09375033	cg09450200	cg09511741
cg09229231	cg09311052	cg09376583	cg09451235	cg09513469
cg09229912	cg09313745	cg09377980	cg09452568	cg09522147
cg09229960	cg09318283	cg09383816	cg09453760	cg09527126
cg09234616	cg09318763	cg09387749	cg09458420	cg09527670
cg09238199	cg09319815	cg09394128	cg09459339	cg09531959

cg09532502	cg09600715	cg09666573	cg09748975	cg09837648
cg09536336	cg09606564	cg09667289	cg09755102	cg09837977
cg09537259	cg09607548	cg09667303	cg09755872	cg09839592
cg09537621	cg09610332	cg09667606	cg09759289	cg09842331
cg09539538	cg09615821	cg09669754	cg09761080	cg09844573
cg09540676	cg09621330	cg09676390	cg09761224	cg09845205
cg09541248	cg09621472	cg09678836	cg09762021	cg09847626
cg09541794	cg09626984	cg09678939	cg09768859	cg09851343
cg09547190	cg09630706	cg09682183	cg09769113	cg09852744
cg09548403	cg09632029	cg09683258	cg09774287	cg09853702
cg09548780	cg09632136	cg09685096	cg09774917	cg09854011
cg09550083	cg09632273	cg09686013	cg09775312	cg09858224
cg09550909	cg09634469	cg09688546	cg09781994	cg09859040
cg09554443	cg09634469	cg09692396	cg09787504	cg09863441
cg09555736	cg09634659	cg09694403	cg09789650	cg09864325
cg09556515	cg09635866	cg09698220	cg09790137	cg09864712
cg09557149	cg09636525	cg09704415	cg09791621	cg09866303
cg09561365	cg09636715	cg09706243	cg09797337	cg09866569
cg09563216	cg09638208	cg09709457	cg09797390	cg09867883
cg09564133	cg09639735	cg09712216	cg09798023	cg09869144
cg09569432	cg09639964	cg09716613	cg09800500	cg09869167
cg09571345	cg09640070	cg09721047	cg09804503	cg09870609
cg09571369	cg09643186	cg09721047	cg09806262	cg09871315
cg09574499	cg09643186	cg09726703	cg09806318	cg09871315
cg09577651	cg09643398	cg09727050	cg09806934	cg09872616
cg09578475	cg09644974	cg09728102	cg09809672	cg09882118
cg09580336	cg09645888	cg09728393	cg09809672	cg09884146
cg09582042	cg09645993	cg09728487	cg09814128	cg09887589
cg09588360	cg09646593	cg09729182	cg09816180	cg09890400
cg09592463	cg09647671	cg09729848	cg09818397	cg09891226
cg09595079	cg09647884	cg09729848	cg09822907	cg09893305
cg09595163	cg09650180	cg09730500	cg09827048	cg09895029
cg09595185	cg09651136	cg09731211	cg09827833	cg09896345
cg09596645	cg09652142	cg09731745	cg09831553	cg09896412
cg09596975	cg09654261	cg09734418	cg09832911	cg09899868
cg09597022	cg09657114	cg09744051	cg09835220	cg09902130
cg09599740	cg09664216	cg09747827	cg09836395	cg09902130

cg09905852	cg09994356	cg10080732	cg10153214	cg10224037
cg09906995	cg10003766	cg10084370	cg10156217	cg10226546
cg09908110	cg10005998	cg10088985	cg10156302	cg10228500
cg09911316	cg10007534	cg10089145	cg10157208	cg10235116
cg09914773	cg10009801	cg10090241	cg10157926	cg10235741
cg09915444	cg10010780	cg10090326	cg10158280	cg10235741
cg09919917	cg10011232	cg10096100	cg10159529	cg10237362
cg09921821	cg10012393	cg10097313	cg10161111	cg10237911
cg09923855	cg10013716	cg10098888	cg10163955	cg10244368
cg09927251	cg10018933	cg10098888	cg10165071	cg10245048
cg09931909	cg10020892	cg10099209	cg10165847	cg10249506
cg09933836	cg10024587	cg10099572	cg10166090	cg10249734
cg09935667	cg10025514	cg10100220	cg10170214	cg10256052
cg09936561	cg10025586	cg10106388	cg10170504	cg10256976
cg09937039	cg10029411	cg10108296	cg10172783	cg10257049
cg09938227	cg10030684	cg10110271	cg10173075	cg10259521
cg09938408	cg10031651	cg10113231	cg10174683	cg10259872
cg09938881	cg10037005	cg10114327	cg10174687	cg10261191
cg09940675	cg10037913	cg10119288	cg10175203	cg10261191
cg09947844	cg10039299	cg10120807	cg10183885	cg10262747
cg09948350	cg10045881	cg10122103	cg10185478	cg10266490
cg09948419	cg10045881	cg10126181	cg10186347	cg10268345
cg09954385	cg10047173	cg10126234	cg10187713	cg10271186
cg09960553	cg10049535	cg10126372	cg10190509	cg10272731
cg09962377	cg10052840	cg10126903	cg10191240	cg10275766
cg09962952	cg10055471	cg10135483	cg10194536	cg10278046
cg09964625	cg10055580	cg10136560	cg10194829	cg10283505
cg09965668	cg10056482	cg10140240	cg10195215	cg10283844
cg09966895	cg10057264	cg10141942	cg10199606	cg10284771
cg09967440	cg10061770	cg10142237	cg10203943	cg10287137
cg09967487	cg10062065	cg10143751	cg10210094	cg10288525
cg09975620	cg10064162	cg10146216	cg10211252	cg10293925
cg09978533	cg10064162	cg10148280	cg10211776	cg10294820
cg09987889	cg10068464	cg10150530	cg10211877	cg10298741
cg09988116	cg10077746	cg10150813	cg10219037	cg10299448
cg09988805	cg10078415	cg10151248	cg10221896	cg10300684
cg09992387	cg10078415	cg10151367	cg10222534	cg10307052

cg10310595	cg10402715	cg10503138	cg10568796	cg10665616
cg10313047	cg10415021	cg10503298	cg10569414	cg10667970
cg10317145	cg10416814	cg10504392	cg10570544	cg10668926
cg10319505	cg10417457	cg10505610	cg10572670	cg10669449
cg10319857	cg10418263	cg10506618	cg10580335	cg10671066
cg10322876	cg10418626	cg10507231	cg10581876	cg10673740
cg10328877	cg10419849	cg10507988	cg10584024	cg10673833
cg10328877	cg10420756	cg10508783	cg10586672	cg10680621
cg10329579	cg10423607	cg10510478	cg10586756	cg10681065
cg10329928	cg10427868	cg10518264	cg10588962	cg10681065
cg10331100	cg10434728	cg10522770	cg10589577	cg10681125
cg10331779	cg10435245	cg10523019	cg10590292	cg10681137
cg10331989	cg10440196	cg10523019	cg10591174	cg10687219
cg10334121	cg10441691	cg10523671	cg10593400	cg10690440
cg10345936	cg10445708	cg10523671	cg10594510	cg10692870
cg10347828	cg10451565	cg10525372	cg10597661	cg10700634
cg10351284	cg10452704	cg10525372	cg10599446	cg10700718
cg10351808	cg10453365	cg10528989	cg10599948	cg10704263
cg10356463	cg10454596	cg10528989	cg10601002	cg10707788
cg10361765	cg10455321	cg10530767	cg10602180	cg10708675
cg10362475	cg10456035	cg10531355	cg10608333	cg10708739
cg10362842	cg10458216	cg10536999	cg10608341	cg10708793
cg10364040	cg10463451	cg10539700	cg10609310	cg10713002
cg10367244	cg10464529	cg10539808	cg10612997	cg10713589
cg10369688	cg10474368	cg10540679	cg10621597	cg10714284
cg10369955	cg10475153	cg10542975	cg10627737	cg10715426
cg10370591	cg10475433	cg10546562	cg10628699	cg10720966
cg10371483	cg10488141	cg10547050	cg10629165	cg10722267
cg10375964	cg10488141	cg10548978	cg10634551	cg10722799
cg10376161	cg10490577	cg10549973	cg10646968	cg10723020
cg10378521	cg10491452	cg10550416	cg10651637	cg10725344
cg10379653	cg10493436	cg10552385	cg10653926	cg10725623
cg10381113	cg10496150	cg10556636	cg10655371	cg10727820
cg10393811	cg10498502	cg10557552	cg10657965	cg10728503
cg10395252	cg10500167	cg10558740	cg10660136	cg10732834
cg10398682	cg10500219	cg10559416	cg10660256	cg10734665
cg10398761	cg10501210	cg10562586	cg10663144	cg10735211

cg10735319	cg10808195	cg10878966	cg10977667	cg11081833
cg10746447	cg10809560	cg10881071	cg10977795	cg11083235
cg10750182	cg10818284	cg10884539	cg10981439	cg11084015
cg10752575	cg10820936	cg10888111	cg10982851	cg11084035
cg10753836	cg10821226	cg10894453	cg10983853	cg11084266
cg10754777	cg10824722	cg10894512	cg10985914	cg11084518
cg10762199	cg10827768	cg10894512	cg10991454	cg11086066
cg10764068	cg10830496	cg10896609	cg10993460	cg11090582
cg10764357	cg10830649	cg10896774	cg10996148	cg11091914
cg10765212	cg10833014	cg10899274	cg10996589	cg11093142
cg10767216	cg10833014	cg10899768	cg10999312	cg11099899
cg10768321	cg10834893	cg10900049	cg11003133	cg11100658
cg10768932	cg10835083	cg10904856	cg11005826	cg11100795
cg10769844	cg10835286	cg10905180	cg11009596	cg11104416
cg10770662	cg10836733	cg10918927	cg11009695	cg11105292
cg10773016	cg10837843	cg10920224	cg11011736	cg11108115
cg10775551	cg10841253	cg10924857	cg11014468	cg11113216
cg10775595	cg10841756	cg10925082	cg11014921	cg11114141
cg10777461	cg10845380	cg10925991	cg11028052	cg11114242
cg10784030	cg10846328	cg10928544	cg11032640	cg11114465
cg10784090	cg10849854	cg10931190	cg11033833	cg11116288
cg10784341	cg10850791	cg10933959	cg11036962	cg11118198
cg10784511	cg10850791	cg10935064	cg11042320	cg11119131
cg10784519	cg10851763	cg10935064	cg11051843	cg11119596
cg10786043	cg10857807	cg10944063	cg11052516	cg11119760
cg10787197	cg10858686	cg10947827	cg11052535	cg11119767
cg10790704	cg10861751	cg10949007	cg11053489	cg11122255
cg10791260	cg10861751	cg10949322	cg11055493	cg11123720
cg10791260	cg10861897	cg10950111	cg11055795	cg11124350
cg10791959	cg10862567	cg10950297	cg11057497	cg11132661
cg10792302	cg10863207	cg10952925	cg11065271	cg11136886
cg10797850	cg10863922	cg10954765	cg11066209	cg11142013
cg10798171	cg10865887	cg10956857	cg11067179	cg11146550
cg10801752	cg10872447	cg10958452	cg11069338	cg11148581
cg10803871	cg10874403	cg10960632	cg11073558	cg11155222
cg10804656	cg10876767	cg10969178	cg11073811	cg11157816
cg10805254	cg10878307	cg10976772	cg11075693	cg11158374

cg11161417	cg11243304	cg11314274	cg11394785	cg11482422
cg11164400	cg11246695	cg11314684	cg11395414	cg11484353
cg11166108	cg11247674	cg11316131	cg11397957	cg11484576
cg11171719	cg11251858	cg11319403	cg11399508	cg11484721
cg11172483	cg11252765	cg11321156	cg11403907	cg11486694
cg11176159	cg11252953	cg11328885	cg11404751	cg11507178
cg11176990	cg11254361	cg11334870	cg11407345	cg11508406
cg11176990	cg11254532	cg11335133	cg11408395	cg11508714
cg11179695	cg11255230	cg11335171	cg11413133	cg11510131
cg11180129	cg11255590	cg11339587	cg11416290	cg11510182
cg11180966	cg11257728	cg11340260	cg11418389	cg11511084
cg11183227	cg11271605	cg11342468	cg11420192	cg11525409
cg11192895	cg11272332	cg11343177	cg11421073	cg11526198
cg11194132	cg11272491	cg11343941	cg11422964	cg11526413
cg11196788	cg11272874	cg11344572	cg11423130	cg11528101
cg11197101	cg11276198	cg11345909	cg11423517	cg11528176
cg11197258	cg11282353	cg11345955	cg11423891	cg11528914
cg11197945	cg11284147	cg11346669	cg11429271	cg11530678
cg11198895	cg11285496	cg11348165	cg11430077	cg11534596
cg11199506	cg11285912	cg11350833	cg11432797	cg11534680
cg11200568	cg11286122	cg11351709	cg11432797	cg11536940
cg11201447	cg11286122	cg11354603	cg11433866	cg11540997
cg11204212	cg11290188	cg11356247	cg11436025	cg11542165
cg11208222	cg11290225	cg11357542	cg11436113	cg11542336
cg11209394	cg11290265	cg11358199	cg11441617	cg11544522
cg11213150	cg11290720	cg11360860	cg11445797	cg11544657
cg11214889	cg11291003	cg11363527	cg11447335	cg11546385
cg11219400	cg11291009	cg11365617	cg11452043	cg11547724
cg11219883	cg11296937	cg11366178	cg11452329	cg11550234
cg11225528	cg11300809	cg11377136	cg11456838	cg11550865
cg11226328	cg11304234	cg11380051	cg11464160	cg11558551
cg11227141	cg11306767	cg11384014	cg11464842	cg11559446
cg11228682	cg11308319	cg11389172	cg11468363	cg11566244
cg11233153	cg11310496	cg11389756	cg11468953	cg11571702
cg11235297	cg11312353	cg11391732	cg11469587	cg11572340
cg11235787	cg11313468	cg11393848	cg11472424	cg11574745
cg11240230	cg11314042	cg11393995	cg11473104	cg11576424

cg11582226	cg11653466	cg11738724	cg11822932	cg11884933
cg11582403	cg11653864	cg11739297	cg11822964	cg11886187
cg11582717	cg11654662	cg11743827	cg11825899	cg11893698
cg11584098	cg11656547	cg11748640	cg11829371	cg11895696
cg11584690	cg11657808	cg11750962	cg11829528	cg11902362
cg11584936	cg11659747	cg11752275	cg11832281	cg11903177
cg11585071	cg11667117	cg11753018	cg11834106	cg11903920
cg11586448	cg11668844	cg11754185	cg11836119	cg11905488
cg11588197	cg11669824	cg11754778	cg11838152	cg11906718
cg11590700	cg11672772	cg11756734	cg11840467	cg11911305
cg11591485	cg11676024	cg11761622	cg11841231	cg11911769
cg11592951	cg11684826	cg11775215	cg11841704	cg11912239
cg11594833	cg11691300	cg11779113	cg11846905	cg11924260
cg11597131	cg11692070	cg11780549	cg11847636	cg11930477
cg11598720	cg11692191	cg11782635	cg11847992	cg11932387
cg11599981	cg11692307	cg11783497	cg11847992	cg11934832
cg11600161	cg11693019	cg11784887	cg11854877	cg11935248
cg11609668	cg11693709	cg11786338	cg11855117	cg11936809
cg11611676	cg11693709	cg11786870	cg11855555	cg11938832
cg11615029	cg11700490	cg11791526	cg11855643	cg11946165
cg11617144	cg11701148	cg11793332	cg11857093	cg11946165
cg11617484	cg11701148	cg11796233	cg11857142	cg11946583
cg11619216	cg11703007	cg11797226	cg11859594	cg11947493
cg11624479	cg11706911	cg11800672	cg11861709	cg11948055
cg11625107	cg11707035	cg11801524	cg11862144	cg11948766
cg11629889	cg11713515	cg11802899	cg11863609	cg11953516
cg11630242	cg11719784	cg11804789	cg11865119	cg11953749
cg11631271	cg11721464	cg11806672	cg11865578	cg11954355
cg11631592	cg11722990	cg11807829	cg11868461	cg11956819
cg11638399	cg11723565	cg11809014	cg11873482	cg11962524
cg11638842	cg11727338	cg11809476	cg11873482	cg11963912
cg11639651	cg11729934	cg11812748	cg11875028	cg11964578
cg11639815	cg11732134	cg11815363	cg11876012	cg11970797
cg11642382	cg11732301	cg11816577	cg11880367	cg11976592
cg11645155	cg11735358	cg11818555	cg11883737	cg11976790
cg11648471	cg11737879	cg11821702	cg11884546	cg11976790
cg11652360	cg11738543	cg11821702	cg11884704	cg11983245

cg11984608	cg12058385	cg12136256	cg12217400	cg12319004
cg11985321	cg12058875	cg12136716	cg12218406	cg12320986
cg11985341	cg12062464	cg12137206	cg12219838	cg12322132
cg11985754	cg12063992	cg12139707	cg12221087	cg12326299
cg11986760	cg12067547	cg12144852	cg12224045	cg12332316
cg11988036	cg12070159	cg12146829	cg12224131	cg12332526
cg11989407	cg12071073	cg12149986	cg12226735	cg12332674
cg11990902	cg12072001	cg12157941	cg12228707	cg12334079
cg11991516	cg12073537	cg12160258	cg12229172	cg12336540
cg11993160	cg12074585	cg12162100	cg12229555	cg12347429
cg11994229	cg12074915	cg12163132	cg12232308	cg12347740
cg11997708	cg12075498	cg12163490	cg12235073	cg12351310
cg11998200	cg12077754	cg12164282	cg12238593	cg12351433
cg11998307	cg12081303	cg12164955	cg12242373	cg12352622
cg12003230	cg12083852	cg12165551	cg12243738	cg12355586
cg12004206	cg12087643	cg12165685	cg12250841	cg12359904
cg12005186	cg12087643	cg12165758	cg12254430	cg12361088
cg12010995	cg12090052	cg12167239	cg12258785	cg12361772
cg12014181	cg12096762	cg12177087	cg12273284	cg12363903
cg12019109	cg12100791	cg12177677	cg12278179	cg12365667
cg12028674	cg12100791	cg12178980	cg12278653	cg12371569
cg12031346	cg12102235	cg12181751	cg12279125	cg12371587
cg12032049	cg12103152	cg12182453	cg12279138	cg12372106
cg12033125	cg12105450	cg12186771	cg12280317	cg12373771
cg12038710	cg12109455	cg12192582	cg12284769	cg12373771
cg12038710	cg12109968	cg12193277	cg12286194	cg12378888
cg12039611	cg12111137	cg12194594	cg12286415	cg12380764
cg12041387	cg12111714	cg12198729	cg12293634	cg12382415
cg12041387	cg12112870	cg12198841	cg12294121	cg12385643
cg12042587	cg12116288	cg12199321	cg12297440	cg12389346
cg12042714	cg12117658	cg12200412	cg12298996	cg12390011
cg12047425	cg12124767	cg12201155	cg12299554	cg12391048
cg12048965	cg12127282	cg12204395	cg12299795	cg12393623
cg12052661	cg12128839	cg12205429	cg12306086	cg12396057
cg12052661	cg12130672	cg12206093	cg12313149	cg12396523
cg12054453	cg12133664	cg12209075	cg12314682	cg12397349
cg12055515	cg12134633	cg12210457	cg12315997	cg12401842

cg12402318	cg12491710	cg12593746	cg12680131	cg12763668
cg12402427	cg12492087	cg12596182	cg12681370	cg12765028
cg12406559	cg12492380	cg12598025	cg12682870	cg12779301
cg12406559	cg12496975	cg12598575	cg12684668	cg12793924
cg12407867	cg12497564	cg12600631	cg12687215	cg12797070
cg12409547	cg12502325	cg12609665	cg12689285	cg12804104
cg12410980	cg12504877	cg12610744	cg12690127	cg12813108
cg12416830	cg12505085	cg12610744	cg12691004	cg12813754
cg12416856	cg12505184	cg12611448	cg12691330	cg12813802
cg12420683	cg12506930	cg12615766	cg12691620	cg12815916
cg12421110	cg12508214	cg12616487	cg12693135	cg12827283
cg12422539	cg12513975	cg12616923	cg12694870	cg12829687
cg12422844	cg12520276	cg12620645	cg12697139	cg12830671
cg12423473	cg12522311	cg12622519	cg12699648	cg12833018
cg12423493	cg12525219	cg12624523	cg12701603	cg12840248
cg12427162	cg12526997	cg12624523	cg12703333	cg12840847
cg12427264	cg12527909	cg12629325	cg12706396	cg12845432
cg12433395	cg12530994	cg12634591	cg12708841	cg12847373
cg12433486	cg12531542	cg12635790	cg12710519	cg12852187
cg12441066	cg12534216	cg12637448	cg12715395	cg12855851
cg12441928	cg12536279	cg12638776	cg12720921	cg12861034
cg12458003	cg12542656	cg12639192	cg12727795	cg12865888
cg12459502	cg12550866	cg12643917	cg12729838	cg12866104
cg12460187	cg12551813	cg12649238	cg12730381	cg12866112
cg12461735	cg12554573	cg12653105	cg12732155	cg12869058
cg12462916	cg12555233	cg12655250	cg12734024	cg12872238
cg12471171	cg12556991	cg12656653	cg12737497	cg12873903
cg12472603	cg12559197	cg12658387	cg12737833	cg12876594
cg12473697	cg12561776	cg12658982	cg12738765	cg12878228
cg12475142	cg12565635	cg12659158	cg12739119	cg12881520
cg12476487	cg12571005	cg12661744	cg12741420	cg12892471
cg12483340	cg12577610	cg12663253	cg12744812	cg12894883
cg12483545	cg12579212	cg12663253	cg12754854	cg12901917
cg12485020	cg12581598	cg12663550	cg12755471	cg12903530
cg12486308	cg12587213	cg12671632	cg12756312	cg12906108
cg12486795	cg12593223	cg12676149	cg12760508	cg12911732
cg12491643	cg12593515	cg12679308	cg12762799	cg12914511

cg12914657	cg13007988	cg13092901	cg13187539	cg13278004
cg12914733	cg13007988	cg13096278	cg13187885	cg13278353
cg12918213	cg13014333	cg13096701	cg13191127	cg13283691
cg12921750	cg13015534	cg13098071	cg13191508	cg13285213
cg12921750	cg13015534	cg13098379	cg13191951	cg13285387
cg12922751	cg13030332	cg13100965	cg13192013	cg13287621
cg12924936	cg13030404	cg13102133	cg13197521	cg13288195
cg12929027	cg13030790	cg13102585	cg13197551	cg13288195
cg12930100	cg13035254	cg13104185	cg13203394	cg13291607
cg12932195	cg13035743	cg13106758	cg13204568	cg13292703
cg12935350	cg13036944	cg13120814	cg13204798	cg13294602
cg12935656	cg13042288	cg13123964	cg13207733	cg13294849
cg12937434	cg13042575	cg13131015	cg13208438	cg13298147
cg12942038	cg13045134	cg13131015	cg13208922	cg13300301
cg12946225	cg13049992	cg13132121	cg13209335	cg13301391
cg12947224	cg13050884	cg13136655	cg13213799	cg13302154
cg12951282	cg13055709	cg13137458	cg13214190	cg13304638
cg12951282	cg13057576	cg13144059	cg13220900	cg13305823
cg12952341	cg13057898	cg13149307	cg13221458	cg13306921
cg12958836	cg13058623	cg13150021	cg13221924	cg13307782
cg12961069	cg13060154	cg13150925	cg13224852	cg13308137
cg12961842	cg13064571	cg13153394	cg13225830	cg13310671
cg12962542	cg13066703	cg13153865	cg13230197	cg13316433
cg12962778	cg13067635	cg13154413	cg13234063	cg13320291
cg12966875	cg13070763	cg13155549	cg13235059	cg13320558
cg12967050	cg13072717	cg13158481	cg13239713	cg13321114
cg12970724	cg13073773	cg13159388	cg13241681	cg13324103
cg12971694	cg13078381	cg13166577	cg13245983	cg13325261
cg12972064	cg13078911	cg13168187	cg13247663	cg13327911
cg12985235	cg13078969	cg13169065	cg13249256	cg13331610
cg12989128	cg13083037	cg13172906	cg13249591	cg13335054
cg12994228	cg13084525	cg13173392	cg13255096	cg13337949
cg12999109	cg13090007	cg13173536	cg13255398	cg13338734
cg13001142	cg13090402	cg13179056	cg13259290	cg13339825
cg13001868	cg13090969	cg13183496	cg13260377	cg13341441
cg13003878	cg13091717	cg13184872	cg13269964	cg13341668
cg13005202	cg13092487	cg13187009	cg13270625	cg13343687

cg13345558	cg13420744	cg13476777	cg13564459	cg13624631
cg13349346	cg13423076	cg13476901	cg13567205	cg13626676
cg13351583	cg13424446	cg13480937	cg13567404	cg13629753
cg13353311	cg13425174	cg13482233	cg13567542	cg13631913
cg13353550	cg13425335	cg13485320	cg13568258	cg13633560
cg13354872	cg13428086	cg13486532	cg13568432	cg13633756
cg13358873	cg13431037	cg13488078	cg13573358	cg13635184
cg13359415	cg13431342	cg13488201	cg13573513	cg13636014
cg13372658	cg13432294	cg13488570	cg13575139	cg13636189
cg13374701	cg13432339	cg13494954	cg13577076	cg13636952
cg13380204	cg13434842	cg13496041	cg13577149	cg13640200
cg13381110	cg13436110	cg13496662	cg13578303	cg13641903
cg13382100	cg13436343	cg13500819	cg13578647	cg13643585
cg13387826	cg13445604	cg13502686	cg13582457	cg13647527
cg13389211	cg13445938	cg13504059	cg13582950	cg13648550
cg13391244	cg13446584	cg13514955	cg13584608	cg13649056
cg13393408	cg13446622	cg13517866	cg13585930	cg13649056
cg13394216	cg13449535	cg13520715	cg13586051	cg13651876
cg13395373	cg13450266	cg13523386	cg13588954	cg13655635
cg13396713	cg13451483	cg13525639	cg13590711	cg13660477
cg13399773	cg13454226	cg13526264	cg13591701	cg13663170
cg13399952	cg13458651	cg13531977	cg13595556	cg13663218
cg13401339	cg13459104	cg13536080	cg13597051	cg13665060
cg13403636	cg13459217	cg13538637	cg13597317	cg13667243
cg13404054	cg13460409	cg13540312	cg13598409	cg13667389
cg13404331	cg13462082	cg13540805	cg13599477	cg13668207
cg13406860	cg13462557	cg13544966	cg13603214	cg13672348
cg13408086	cg13463203	cg13545874	cg13603551	cg13673094
cg13408795	cg13464448	cg13548810	cg13606025	cg13673094
cg13409449	cg13464573	cg13549444	cg13609040	cg13673779
cg13411789	cg13466809	cg13554018	cg13609053	cg13675051
cg13413719	cg13468685	cg13555415	cg13611006	cg13680844
cg13413982	cg13469457	cg13557031	cg13612317	cg13686042
cg13414270	cg13471188	cg13557530	cg13615963	cg13686042
cg13415628	cg13471209	cg13559306	cg13616930	cg13687834
cg13417862	cg13473894	cg13562542	cg13617047	cg13688808
cg13420366	cg13474750	cg13563298	cg13617795	cg13688966

cg13692426	cg13771629	cg13836627	cg13894813	cg13978156
cg13699808	cg13774505	cg13840968	cg13897627	cg13978767
cg13699808	cg13777730	cg13842648	cg13899108	cg13980454
cg13700912	cg13781158	cg13844922	cg13900763	cg13980719
cg13702005	cg13781408	cg13847724	cg13901526	cg13982505
cg13703737	cg13781956	cg13848598	cg13905899	cg13982505
cg13705888	cg13782301	cg13848598	cg13906823	cg13982956
cg13706058	cg13784017	cg13849691	cg13908977	cg13983182
cg13707793	cg13784312	cg13850063	cg13909661	cg13985518
cg13709271	cg13784855	cg13851334	cg13912117	cg13985639
cg13712197	cg13786163	cg13853046	cg13912641	cg13991631
cg13714026	cg13787850	cg13853198	cg13914324	cg13992911
cg13714344	cg13788381	cg13853198	cg13916928	cg13994241
cg13715502	cg13791131	cg13855729	cg13917504	cg13995599
cg13717541	cg13793584	cg13857210	cg13917560	cg13997435
cg13718960	cg13794641	cg13858127	cg13917614	cg14001429
cg13725825	cg13798885	cg13858900	cg13920460	cg14001486
cg13726166	cg13799919	cg13860281	cg13920529	cg14001914
cg13731761	cg13800802	cg13860360	cg13920529	cg14002682
cg13732582	cg13804838	cg13863396	cg13924510	cg14003974
cg13733394	cg13805761	cg13865347	cg13926833	cg14011077
cg13738327	cg13808058	cg13868604	cg13929065	cg14011229
cg13739345	cg13808071	cg13868855	cg13929328	cg14012294
cg13739417	cg13809441	cg13869942	cg13932501	cg14013040
cg13744194	cg13814654	cg13870494	cg13945749	cg14015502
cg13745870	cg13814677	cg13870866	cg13946956	cg14016554
cg13747967	cg13815872	cg13875033	cg13951190	cg14022202
cg13750214	cg13816042	cg13877315	cg13957558	cg14022995
cg13752933	cg13821008	cg13878066	cg13958426	cg14023309
cg13755270	cg13823136	cg13880868	cg13961587	cg14023451
cg13755795	cg13823144	cg13882988	cg13966609	cg14024937
cg13756879	cg13828227	cg13883576	cg13969327	cg14026971
cg13759513	cg13828701	cg13884295	cg13972124	cg14027204
cg13761284	cg13829089	cg13887966	cg13973086	cg14028684
cg13765278	cg13831540	cg13889934	cg13974531	cg14029001
cg13765685	cg13832604	cg13890706	cg13975362	cg14029170
cg13766329	cg13836518	cg13893555	cg13977623	cg14029580

cg14029663	cg14085017	cg14155482	cg14218435	cg14290576
cg14030258	cg14086599	cg14155831	cg14219938	cg14293129
cg14033039	cg14088811	cg14156751	cg14221460	cg14294758
cg14034870	cg14089474	cg14156905	cg14221831	cg14295960
cg14037652	cg14094063	cg14160480	cg14221831	cg14297867
cg14037665	cg14098951	cg14161399	cg14223017	cg14299572
cg14040131	cg14102055	cg14161477	cg14226064	cg14302083
cg14041701	cg14103123	cg14164262	cg14228238	cg14302214
cg14044057	cg14106234	cg14164596	cg14228460	cg14302224
cg14044216	cg14106263	cg14165142	cg14228484	cg14304073
cg14046477	cg14106308	cg14170597	cg14229404	cg14305701
cg14046757	cg14111334	cg14173736	cg14233838	cg14312114
cg14047153	cg14112075	cg14175304	cg14247287	cg14312334
cg14051662	cg14114282	cg14175438	cg14249872	cg14313748
cg14054357	cg14117138	cg14175438	cg14252059	cg14323109
cg14054582	cg14117297	cg14179401	cg14255337	cg14326210
cg14055379	cg14118226	cg14181956	cg14255981	cg14326909
cg14055502	cg14118546	cg14185860	cg14258143	cg14326991
cg14059339	cg14118946	cg14187266	cg14258250	cg14327531
cg14060417	cg14119680	cg14187585	cg14258285	cg14327759
cg14063008	cg14120476	cg14189614	cg14260643	cg14328477
cg14063129	cg14120703	cg14189614	cg14260918	cg14329889
cg14063191	cg14120784	cg14189678	cg14262681	cg14333338
cg14063654	cg14127589	cg14191134	cg14264773	cg14333454
cg14066298	cg14127954	cg14192401	cg14264994	cg14333454
cg14073057	cg14129040	cg14193007	cg14265043	cg14338451
cg14073497	cg14129735	cg14193097	cg14270002	cg14338590
cg14076977	cg14132388	cg14196790	cg14274357	cg14338887
cg14078070	cg14137625	cg14196998	cg14275095	cg14339007
cg14078687	cg14145194	cg14200572	cg14275273	cg14339466
cg14079785	cg14145667	cg14202477	cg14278148	cg14340110
cg14080001	cg14150115	cg14204619	cg14282850	cg14340336
cg14082127	cg14151158	cg14204735	cg14283454	cg14341579
cg14082893	cg14153649	cg14205126	cg14287742	cg14344095
cg14083015	cg14153654	cg14210311	cg14288086	cg14361627
cg14083421	cg14154651	cg14210817	cg14288464	cg14361627
cg14083603	cg14155446	cg14213581	cg14289511	cg14362814

cg14364903	cg14422315	cg14488466	cg14540297	cg14630692
cg14369455	cg14423778	cg14490428	cg14541915	cg14632485
cg14369981	cg14424070	cg14494313	cg14549256	cg14633742
cg14370448	cg14425294	cg14494812	cg14549524	cg14633820
cg14374347	cg14425564	cg14495753	cg14549976	cg14635955
cg14376625	cg14426428	cg14496282	cg14550145	cg14637919
cg14377152	cg14431024	cg14496909	cg14550559	cg14642045
cg14377791	cg14433074	cg14498227	cg14553740	cg14642259
cg14378057	cg14434062	cg14500070	cg14553824	cg14642832
cg14379462	cg14435109	cg14500486	cg14554869	cg14644871
cg14381712	cg14436056	cg14502651	cg14556683	cg14645721
cg14383135	cg14436231	cg14502651	cg14556683	cg14646111
cg14384093	cg14437534	cg14506515	cg14564351	cg14646244
cg14384532	cg14442841	cg14507146	cg14565903	cg14649566
cg14385738	cg14444126	cg14507433	cg14567917	cg14653284
cg14391855	cg14444297	cg14509809	cg14568971	cg14654385
cg14395060	cg14445229	cg14513680	cg14575790	cg14659008
cg14395885	cg14448116	cg14515791	cg14578247	cg14661464
cg14397893	cg14454796	cg14517217	cg14585967	cg14662379
cg14398860	cg14458834	cg14518209	cg14591340	cg14664464
cg14399060	cg14461974	cg14518346	cg14592365	cg14665203
cg14400528	cg14463853	cg14519350	cg14592406	cg14665366
cg14401837	cg14463995	cg14520214	cg14599596	cg14667273
cg14405197	cg14464791	cg14520360	cg14601053	cg14669524
cg14405528	cg14467464	cg14520448	cg14601621	cg14671011
cg14407437	cg14467840	cg14520571	cg14602087	cg14672128
cg14408969	cg14470792	cg14520947	cg14602471	cg14673904
cg14409083	cg14470851	cg14520957	cg14602839	cg14674582
cg14412322	cg14473662	cg14523847	cg14606858	cg14676272
cg14414154	cg14476745	cg14527029	cg14607642	cg14679230
cg14415629	cg14480035	cg14528056	cg14611152	cg14687785
cg14415956	cg14482093	cg14532519	cg14612966	cg14689122
cg14417329	cg14483162	cg14533068	cg14614211	cg14689338
cg14417498	cg14483244	cg14533595	cg14615559	cg14689537
cg14418802	cg14483391	cg14534144	cg14621763	cg14691671
cg14419051	cg14487292	cg14537332	cg14625604	cg14692377
cg14420953	cg14487665	cg14539231	cg14629075	cg14696311

cg14696348	cg14769121	cg14848772	cg14993167	cg15083233
cg14696396	cg14774364	cg14859749	cg14994947	cg15084433
cg14697743	cg14777768	cg14861934	cg14997942	cg15084543
cg14699932	cg14779376	cg14864022	cg14999168	cg15087147
cg14701867	cg14781394	cg14870271	cg15001032	cg15087178
cg14703002	cg14789818	cg14880184	cg15002250	cg15089387
cg14705010	cg14789828	cg14886269	cg15003194	cg15089567
cg14708360	cg14793844	cg14891195	cg15008991	cg15090198
cg14708893	cg14795528	cg14893129	cg15010903	cg15095335
cg14710465	cg14799696	cg14893163	cg15013768	cg15103195
cg14711067	cg14800014	cg14893163	cg15014458	cg15103675
cg14719055	cg14802771	cg14895775	cg15016062	cg15105060
cg14719722	cg14802951	cg14901243	cg15021292	cg15106134
cg14719959	cg14804903	cg14906976	cg15022359	cg15108590
cg14721213	cg14807945	cg14908245	cg15028339	cg15108590
cg14723977	cg14808739	cg14908307	cg15028458	cg15108645
cg14727763	cg14809191	cg14913777	cg15030949	cg15110243
cg14729148	cg14813485	cg14917572	cg15031579	cg15110300
cg14732540	cg14822966	cg14918082	cg15034135	cg15114328
cg14737571	cg14823429	cg14921884	cg15034300	cg15115728
cg14738921	cg14825976	cg14929421	cg15034393	cg15118204
cg14740860	cg14826331	cg14940165	cg15037004	cg15121267
cg14741228	cg14827198	cg14945937	cg15045356	cg15121420
cg14741474	cg14827502	cg14947787	cg15045441	cg15121420
cg14743346	cg14830740	cg14947955	cg15045441	cg15122358
cg14744463	cg14831085	cg14952949	cg15046123	cg15123730
cg14747813	cg14832904	cg14957660	cg15046675	cg15124540
cg14748455	cg14833385	cg14960043	cg15046675	cg15127443
cg14750144	cg14835138	cg14960043	cg15056105	cg15128898
cg14751552	cg14836522	cg14975347	cg15061008	cg15131282
cg14752089	cg14839134	cg14976276	cg15067583	cg15136129
cg14752598	cg14839558	cg14977059	cg15068552	cg15139063
cg14753321	cg14839898	cg14978242	cg15070677	cg15147841
cg14754581	cg14844236	cg14981637	cg15075988	cg15148918
cg14762436	cg14846244	cg14987309	cg15076217	cg15151364
cg14764357	cg14846380	cg14991487	cg15078958	cg15155209
cg14764876	cg14846965	cg14991487	cg15081886	cg15156078

cg15156712	cg15289427	cg15403961	cg15502231	cg15609734
cg15161959	cg15289899	cg15407570	cg15503752	cg15612947
cg15164103	cg15294851	cg15408889	cg15503752	cg15622619
cg15165154	cg15299978	cg15412772	cg15512851	cg15626285
cg15170942	cg15302379	cg15418783	cg15514848	cg15626828
cg15171154	cg15307891	cg15422147	cg15515265	cg15632826
cg15172734	cg15309006	cg15424477	cg15520279	cg15633699
cg15180617	cg15310162	cg15427232	cg15523238	cg15636365
cg15181441	cg15310162	cg15431659	cg15526708	cg15644756
cg15186638	cg15312298	cg15436123	cg15534366	cg15645309
cg15187606	cg15313459	cg15438314	cg15536552	cg15648345
cg15191648	cg15314382	cg15441973	cg15536663	cg15651925
cg15202954	cg15315385	cg15444217	cg15540820	cg15652212
cg15207619	cg15319576	cg15447231	cg15541401	cg15654779
cg15208689	cg15320905	cg15449049	cg15543284	cg15665276
cg15210526	cg15322542	cg15452204	cg15544721	cg15665792
cg15210851	cg15323253	cg15452970	cg15547534	cg15669228
cg15212038	cg15335334	cg15458504	cg15547534	cg15679095
cg15215114	cg15339026	cg15464481	cg15549927	cg15684563
cg15221831	cg15339605	cg15465439	cg15554678	cg15684563
cg15226532	cg15341575	cg15470102	cg15559700	cg15689969
cg15227982	cg15341833	cg15472071	cg15560495	cg15690721
cg15228639	cg15343119	cg15473502	cg15564098	cg15690721
cg15228639	cg15350036	cg15474318	cg15571405	cg15698065
cg15233062	cg15351652	cg15476602	cg15571730	cg15698795
cg15233681	cg15357078	cg15477363	cg15575641	cg15700197
cg15246232	cg15361231	cg15477500	cg15577272	cg15701111
cg15247093	cg15364131	cg15480475	cg15580355	cg15701203
cg15250073	cg15368868	cg15485247	cg15587792	cg15703377
cg15254559	cg15370732	cg15488978	cg15600935	cg15705813
cg15260951	cg15375311	cg15489301	cg15602037	cg15707428
cg15261730	cg15375883	cg15494597	cg15602241	cg15711404
cg15264162	cg15378605	cg15495091	cg15602548	cg15718289
cg15275965	cg15379858	cg15496336	cg15605448	cg15722679
cg15281283	cg15387123	cg15496956	cg15607311	cg15723222
cg15288779	cg15393490	cg15500658	cg15607445	cg15723350
cg15288800	cg15395971	cg15500658	cg15609272	cg15731815

cg15732530	cg15808835	cg15900979	cg15986251	cg16072777
cg15733114	cg15814508	cg15905200	cg15988232	cg16073958
cg15733367	cg15815843	cg15905979	cg15991104	cg16076997
cg15736336	cg15815843	cg15908367	cg15994519	cg16076997
cg15741583	cg15817130	cg15913725	cg15995714	cg16078836
cg15746620	cg15818800	cg15924102	cg15996480	cg16078836
cg15746620	cg15821319	cg15928106	cg15996534	cg16080552
cg15746719	cg15822346	cg15931471	cg15996914	cg16085649
cg15749858	cg15822346	cg15936446	cg15997512	cg16086237
cg15749858	cg15824056	cg15937958	cg15998761	cg16087541
cg15752885	cg15825304	cg15942368	cg15999165	cg16097772
cg15754594	cg15829056	cg15945235	cg16000989	cg16100355
cg15765212	cg15829092	cg15948795	cg16003672	cg16102706
cg15765889	cg15832847	cg15949277	cg16008966	cg16107553
cg15767955	cg15833565	cg15952725	cg16009558	cg16109012
cg15768226	cg15835542	cg15955277	cg16016036	cg16110314
cg15768443	cg15837470	cg15958289	cg16018002	cg16118539
cg15770446	cg15839913	cg15961716	cg16018972	cg16118817
cg15770585	cg15840891	cg15963913	cg16020346	cg16119522
cg15770687	cg15840949	cg15963988	cg16021428	cg16122424
cg15771683	cg15840985	cg15964018	cg16028753	cg16123421
cg15777760	cg15844365	cg15966757	cg16028753	cg16126079
cg15777781	cg15853125	cg15967525	cg16031528	cg16142313
cg15778745	cg15862841	cg15972148	cg16031973	cg16143804
cg15781838	cg15864571	cg15972264	cg16034546	cg16145324
cg15783800	cg15868692	cg15972294	cg16038120	cg16148454
cg15784615	cg15871766	cg15972572	cg16040900	cg16151538
cg15787039	cg15874481	cg15975802	cg16041660	cg16152753
cg15788059	cg15877915	cg15975865	cg16047279	cg16155382
cg15791248	cg15878685	cg15976404	cg16048006	cg16163756
cg15792134	cg15879316	cg15976539	cg16053334	cg16163847
cg15797110	cg15879716	cg15977272	cg16054275	cg16170708
cg15798153	cg15889057	cg15980539	cg16055914	cg16173067
cg15803671	cg15889594	cg15982099	cg16061668	cg16175725
cg15804973	cg15893493	cg15982595	cg16065538	cg16176600
cg15804973	cg15895121	cg15982700	cg16068038	cg16176929
cg15806880	cg15898840	cg15983520	cg16071029	cg16177830

cg16179125	cg16248515	cg16342115	cg16423337	cg16525761
cg16181396	cg16260696	cg16342780	cg16426459	cg16527041
cg16187635	cg16266227	cg16343134	cg16429070	cg16527877
cg16189954	cg16266672	cg16348316	cg16430687	cg16528345
cg16193203	cg16268473	cg16352830	cg16431433	cg16532438
cg16193278	cg16268734	cg16353624	cg16431978	cg16541275
cg16199747	cg16269097	cg16354345	cg16434190	cg16547579
cg16200531	cg16272084	cg16356622	cg16435601	cg16549994
cg16201038	cg16272981	cg16357921	cg16438432	cg16553083
cg16203758	cg16274678	cg16361890	cg16440299	cg16553500
cg16204205	cg16282910	cg16361890	cg16440978	cg16554164
cg16204559	cg16283183	cg16364085	cg16442712	cg16556145
cg16205058	cg16284684	cg16364675	cg16444607	cg16559361
cg16206090	cg16289449	cg16366685	cg16445423	cg16565031
cg16206341	cg16292885	cg16367511	cg16447680	cg16565154
cg16206504	cg16296417	cg16367976	cg16447823	cg16565696
cg16208206	cg16296442	cg16368146	cg16449219	cg16567330
cg16209517	cg16297030	cg16369288	cg16456087	cg16567723
cg16209630	cg16299358	cg16370398	cg16462075	cg16569650
cg16214492	cg16301617	cg16371477	cg16465939	cg16571836
cg16223546	cg16306670	cg16371538	cg16468729	cg16573346
cg16223976	cg16308533	cg16372520	cg16471830	cg16574134
cg16226586	cg16311302	cg16382322	cg16472853	cg16577647
cg16227072	cg16311740	cg16384355	cg16474725	cg16578568
cg16228365	cg16312163	cg16389901	cg16478236	cg16585820
cg16231917	cg16312870	cg16391792	cg16478792	cg16589843
cg16232979	cg16315582	cg16391792	cg16480008	cg16592658
cg16233036	cg16321975	cg16393012	cg16482314	cg16592897
cg16236157	cg16323293	cg16393935	cg16484162	cg16597993
cg16240480	cg16324409	cg16396919	cg16493416	cg16600991
cg16240480	cg16326123	cg16396948	cg16499607	cg16601231
cg16240683	cg16326402	cg16397176	cg16509569	cg16605590
cg16241867	cg16332927	cg16406892	cg16510010	cg16607065
cg16243359	cg16335762	cg16411279	cg16514513	cg16608407
cg16243644	cg16337763	cg16415646	cg16516490	cg16616769
cg16245261	cg16340268	cg16417374	cg16518861	cg16620032
cg16247183	cg16341836	cg16419235	cg16519399	cg16624482

cg16627358	cg16719865	cg16789707	cg16900604	cg17000343
cg16628641	cg16721321	cg16789995	cg16904580	cg17001430
cg16629695	cg16723180	cg16791781	cg16907514	cg17004733
cg16632715	cg16726435	cg16792800	cg16911583	cg17009731
cg16636571	cg16729899	cg16797751	cg16912563	cg17010895
cg16642299	cg16731016	cg16797831	cg16914035	cg17016175
cg16643169	cg16731240	cg16801887	cg16927606	cg17017189
cg16644366	cg16735881	cg16807089	cg16927606	cg17022488
cg16645705	cg16739530	cg16808481	cg16932672	cg17026456
cg16647844	cg16739580	cg16821992	cg16934178	cg17028039
cg16648841	cg16740364	cg16822666	cg16936421	cg17031727
cg16660591	cg16744710	cg16823064	cg16937611	cg17039022
cg16661654	cg16744741	cg16823466	cg16937769	cg17041511
cg16663891	cg16744741	cg16826777	cg16940012	cg17046586
cg16665765	cg16747164	cg16840616	cg16941656	cg17049328
cg16669455	cg16748008	cg16842485	cg16944597	cg17051543
cg16669650	cg16755475	cg16842767	cg16944941	cg17052756
cg16676292	cg16755500	cg16848937	cg16953816	cg17053854
cg16677112	cg16757724	cg16849046	cg16954385	cg17054691
cg16677191	cg16759976	cg16852955	cg16956999	cg17061156
cg16678564	cg16761390	cg16855929	cg16957313	cg17063929
cg16679837	cg16762778	cg16855929	cg16959747	cg17067993
cg16682903	cg16763574	cg16858415	cg16962115	cg17069313
cg16686273	cg16764781	cg16859884	cg16963144	cg17069650
cg16687447	cg16765268	cg16862361	cg16964716	cg17070073
cg16689634	cg16765393	cg16863382	cg16964946	cg17076780
cg16696234	cg16767590	cg16863795	cg16969207	cg17080697
cg16698623	cg16773043	cg16865446	cg16969368	cg17087974
cg16698623	cg16777510	cg16867657	cg16970232	cg17090600
cg16701105	cg16782117	cg16867657	cg16971991	cg17094249
cg16702815	cg16782524	cg16869622	cg16973527	cg17094363
cg16703390	cg16783204	cg16873443	cg16979445	cg17095279
cg16703466	cg16783349	cg16875629	cg16982087	cg17095315
cg16705777	cg16784970	cg16890093	cg16983159	cg17097782
cg16708264	cg16785291	cg16895493	cg16987638	cg17101296
cg16711124	cg16787600	cg16896134	cg16990083	cg17103081
cg16712828	cg16787652	cg16897462	cg16990945	cg17104824

cg17105014	cg17209188	cg17290127	cg17352045	cg17426146
cg17107017	cg17212304	cg17291001	cg17352215	cg17427305
cg17107572	cg17213381	cg17294620	cg17352995	cg17427639
cg17108141	cg17213713	cg17295878	cg17356718	cg17429587
cg17117243	cg17214456	cg17297305	cg17362483	cg17430228
cg17117459	cg17216758	cg17297775	cg17367884	cg17430393
cg17122157	cg17217691	cg17298352	cg17369196	cg17434008
cg17125472	cg17224401	cg17298733	cg17374433	cg17438636
cg17127702	cg17224754	cg17301223	cg17375585	cg17444849
cg17127769	cg17226042	cg17304276	cg17378193	cg17445157
cg17130457	cg17229173	cg17304678	cg17380661	cg17446142
cg17141577	cg17229197	cg17304878	cg17383329	cg17453456
cg17142134	cg17229197	cg17306740	cg17383853	cg17455261
cg17142134	cg17231524	cg17307479	cg17384323	cg17457560
cg17142183	cg17231690	cg17309904	cg17388996	cg17459225
cg17143606	cg17236709	cg17316030	cg17390562	cg17462417
cg17152436	cg17238065	cg17319142	cg17391620	cg17463527
cg17153122	cg17239876	cg17319788	cg17393267	cg17464436
cg17162024	cg17241310	cg17321561	cg17393917	cg17465631
cg17162031	cg17247026	cg17321954	cg17394304	cg17467525
cg17164954	cg17251713	cg17324339	cg17394649	cg17468459
cg17165158	cg17253459	cg17326597	cg17394978	cg17469978
cg17165284	cg17267493	cg17327492	cg17395738	cg17470674
cg17167468	cg17272620	cg17329518	cg17397420	cg17470942
cg17167920	cg17274064	cg17330097	cg17397493	cg17473377
cg17169998	cg17274072	cg17330765	cg17398312	cg17475456
cg17171539	cg17274742	cg17334453	cg17403397	cg17475813
cg17178220	cg17274881	cg17335108	cg17404289	cg17477273
cg17178888	cg17276002	cg17335199	cg17412974	cg17480760
cg17178922	cg17276535	cg17339202	cg17415265	cg17481047
cg17180633	cg17277892	cg17342283	cg17416146	cg17483510
cg17184704	cg17277939	cg17342973	cg17417584	cg17487741
cg17186066	cg17277939	cg17344516	cg17419626	cg17489690
cg17195771	cg17279839	cg17347253	cg17419731	cg17490196
cg17202781	cg17284236	cg17347634	cg17420968	cg17494034
cg17204557	cg17285663	cg17349352	cg17423650	cg17494199
cg17208060	cg17288471	cg17352004	cg17425818	cg17496661

cg17496788	cg17611742	cg17706173	cg17810944	cg17892556
cg17496921	cg17617228	cg17721879	cg17810944	cg17892629
cg17501395	cg17621438	cg17724627	cg17811994	cg17895254
cg17501774	cg17624536	cg17725019	cg17813310	cg17901038
cg17504394	cg17624891	cg17726575	cg17820022	cg17907628
cg17509039	cg17625535	cg17729667	cg17820591	cg17910564
cg17511707	cg17627559	cg17729667	cg17823004	cg17915429
cg17516247	cg17627654	cg17738213	cg17824690	cg17922226
cg17518550	cg17630294	cg17740399	cg17825194	cg17927096
cg17520027	cg17631429	cg17741572	cg17829314	cg17943672
cg17522207	cg17631451	cg17746316	cg17837492	cg17945323
cg17522249	cg17632579	cg17750946	cg17843665	cg17945789
cg17525406	cg17636366	cg17751550	cg17844448	cg17945976
cg17526573	cg17637342	cg17754510	cg17846016	cg17947992
cg17541528	cg17644208	cg17754680	cg17846621	cg17950095
cg17543123	cg17644611	cg17755554	cg17849156	cg17952262
cg17547742	cg17646392	cg17758721	cg17849194	cg17953300
cg17548735	cg17647273	cg17766305	cg17851392	cg17961200
cg17552650	cg17648080	cg17771150	cg17851657	cg17962854
cg17560267	cg17654660	cg17771150	cg17851725	cg17971328
cg17566735	cg17655614	cg17774559	cg17852482	cg17972789
cg17571559	cg17657618	cg17775621	cg17854440	cg17975443
cg17575314	cg17665601	cg17777592	cg17857870	cg17982102
cg17578322	cg17667625	cg17778120	cg17863076	cg17983632
cg17578639	cg17670496	cg17778867	cg17864469	cg17988310
cg17582336	cg17673897	cg17779002	cg17868307	cg17991430
cg17583432	cg17677524	cg17783401	cg17870484	cg17994788
cg17586302	cg17680767	cg17786959	cg17872757	cg17998964
cg17589056	cg17681527	cg17792192	cg17875483	cg18002480
cg17591574	cg17682828	cg17792315	cg17882867	cg18003231
cg17596249	cg17687282	cg17793621	cg17884169	cg18003231
cg17601191	cg17688525	cg17794788	cg17884698	cg18003970
cg17602167	cg17694130	cg17795586	cg17884766	cg18007957
cg17605084	cg17697633	cg17799287	cg17885542	cg18010302
cg17605084	cg17697873	cg17802486	cg17886959	cg18011099
cg17606785	cg17701886	cg17804348	cg17887993	cg18011672
cg17607231	cg17702736	cg17804348	cg17888086	cg18016148

cg18019810	cg18109874	cg18205668	cg18303215	cg18387839
cg18023080	cg18113826	cg18208742	cg18304242	cg18389827
cg18023283	cg18119407	cg18211633	cg18304305	cg18393747
cg18024037	cg18119407	cg18220920	cg18309286	cg18393958
cg18025275	cg18121066	cg18226096	cg18316500	cg18394120
cg18025409	cg18125090	cg18226700	cg18317554	cg18394496
cg18031675	cg18127648	cg18229049	cg18320188	cg18396865
cg18035229	cg18129786	cg18231184	cg18321976	cg18397653
cg18035229	cg18138484	cg18232347	cg18322510	cg18399451
cg18044543	cg18139806	cg18234130	cg18322569	cg18401785
cg18044585	cg18144247	cg18235799	cg18325866	cg18409845
cg18050139	cg18147485	cg18236477	cg18326022	cg18413218
cg18053228	cg18147865	cg18236877	cg18328612	cg18413706
cg18056600	cg18148314	cg18238808	cg18330203	cg18414381
cg18058230	cg18151030	cg18239753	cg18334392	cg18414381
cg18063278	cg18151275	cg18240331	cg18334681	cg18416503
cg18066946	cg18151345	cg18245890	cg18335068	cg18418928
cg18067859	cg18154283	cg18247054	cg18337287	cg18419977
cg18068521	cg18155853	cg18247090	cg18343292	cg18420781
cg18073874	cg18157896	cg18247124	cg18346402	cg18421360
cg18074297	cg18160302	cg18248586	cg18348337	cg18422423
cg18081104	cg18163452	cg18252903	cg18351099	cg18422443
cg18082082	cg18165707	cg18257996	cg18352516	cg18422587
cg18082788	cg18166376	cg18262591	cg18363192	cg18424134
cg18084554	cg18167466	cg18263587	cg18365383	cg18428265
cg18085517	cg18172358	cg18264728	cg18367631	cg18430152
cg18085627	cg18174404	cg18265162	cg18368125	cg18431127
cg18085683	cg18174834	cg18269493	cg18368411	cg18433086
cg18093120	cg18185189	cg18269526	cg18373158	cg18434152
cg18096388	cg18188010	cg18270343	cg18373623	cg18440188
cg18096987	cg18188653	cg18270687	cg18374393	cg18440692
cg18099488	cg18189236	cg18275316	cg18375441	cg18442019
cg18100008	cg18189994	cg18275321	cg18378955	cg18443359
cg18103150	cg18191540	cg18278184	cg18382893	cg18443378
cg18104285	cg18192417	cg18279625	cg18383585	cg18443412
cg18104645	cg18200783	cg18280126	cg18384097	cg18445088
cg18108818	cg18203466	cg18281723	cg18384588	cg18445088

cg18449048	cg18542098	cg18631798	cg18738906	cg18829411
cg18450254	cg18546419	cg18633230	cg18738985	cg18830118
cg18453621	cg18552413	cg18633600	cg18740289	cg18832348
cg18456803	cg18553732	cg18638180	cg18742441	cg18833140
cg18456933	cg18555277	cg18638769	cg18748374	cg18833880
cg18457597	cg18558767	cg18641463	cg18749563	cg18836576
cg18458509	cg18560264	cg18645150	cg18750756	cg18836689
cg18458993	cg18561589	cg18650367	cg18750756	cg18842353
cg18459806	cg18565510	cg18660898	cg18750960	cg18843682
cg18461584	cg18566177	cg18663307	cg18752527	cg18843739
cg18463686	cg18566883	cg18669406	cg18758482	cg18844900
cg18466173	cg18571045	cg18671950	cg18759732	cg18851795
cg18469036	cg18572214	cg18672030	cg18760534	cg18854666
cg18470710	cg18573383	cg18674980	cg18760621	cg18854872
cg18471471	cg18573842	cg18675847	cg18766210	cg18855030
cg18473521	cg18576301	cg18677603	cg18766847	cg18857467
cg18477949	cg18580385	cg18679487	cg18771538	cg18864227
cg18482593	cg18580491	cg18690385	cg18773937	cg18866599
cg18488157	cg18584265	cg18692273	cg18776876	cg18867659
cg18488855	cg18586886	cg18698699	cg18776945	cg18869061
cg18489009	cg18587984	cg18702935	cg18783374	cg18869368
cg18489440	cg18588835	cg18703066	cg18783781	cg18869709
cg18502142	cg18592026	cg18703983	cg18790143	cg18873878
cg18505593	cg18592195	cg18710162	cg18792528	cg18879177
cg18505752	cg18592964	cg18712231	cg18793688	cg18881778
cg18507125	cg18595324	cg18715793	cg18801945	cg18884037
cg18512948	cg18604215	cg18716912	cg18807515	cg18886444
cg18515872	cg18606700	cg18723409	cg18809076	cg18887230
cg18517369	cg18607961	cg18725573	cg18811423	cg18887458
cg18518074	cg18610205	cg18725867	cg18817955	cg18890112
cg18525352	cg18613421	cg18727700	cg18818075	cg18890249
cg18526140	cg18621256	cg18728025	cg18818531	cg18891604
cg18530299	cg18621299	cg18733230	cg18824330	cg18894440
cg18532316	cg18621299	cg18733925	cg18825221	cg18894781
cg18533397	cg18623836	cg18736168	cg18826274	cg18899777
cg18541042	cg18630667	cg18736431	cg18826637	cg18899999
cg18541087	cg18630748	cg18736448	cg18827756	cg18900271

cg18901104	cg19003304	cg19122260	cg19234412	cg19328583
cg18904477	cg19004465	cg19125370	cg19236431	cg19328711
cg18907202	cg19005210	cg19125584	cg19240213	cg19331876
cg18908499	cg19005335	cg19126169	cg19240857	cg19334176
cg18919659	cg19008097	cg19129336	cg19244312	cg19339179
cg18920088	cg19008877	cg19129687	cg19247032	cg19341309
cg18923230	cg19014295	cg19130973	cg19248557	cg19343088
cg18925726	cg19017254	cg19138325	cg19252956	cg19343464
cg18929240	cg19022006	cg19138538	cg19253379	cg19343707
cg18933331	cg19023977	cg19139832	cg19254118	cg19345165
cg18934187	cg19030682	cg19140262	cg19255783	cg19358202
cg18936620	cg19032799	cg19140928	cg19257200	cg19358373
cg18940674	cg19033073	cg19168338	cg19258425	cg19358397
cg18942579	cg19034132	cg19177125	cg19266387	cg19358493
cg18944451	cg19035792	cg19184818	cg19268652	cg19358493
cg18950779	cg19035966	cg19184897	cg19271142	cg19358805
cg18951352	cg19042062	cg19190519	cg19275091	cg19361542
cg18952647	cg19045700	cg19193136	cg19283806	cg19362874
cg18954434	cg19049194	cg19194595	cg19285799	cg19365151
cg18956547	cg19051213	cg19198386	cg19287349	cg19365614
cg18959422	cg19051802	cg19201019	cg19289072	cg19366479
cg18959478	cg19055098	cg19205041	cg19290577	cg19369955
cg18961101	cg19058262	cg19206010	cg19300307	cg19381810
cg18971054	cg19060371	cg19206146	cg19303187	cg19382136
cg18973101	cg19062108	cg19213703	cg19307543	cg19387750
cg18975416	cg19062189	cg19216056	cg19310430	cg19389370
cg18978493	cg19062478	cg19216286	cg19312305	cg19392138
cg18982286	cg19064601	cg19216731	cg19314470	cg19392831
cg18982286	cg19090437	cg19219366	cg19317715	cg19393677
cg18984165	cg19091784	cg19219778	cg19318393	cg19395441
cg18988110	cg19095187	cg19220282	cg19319558	cg19396666
cg18994063	cg19096475	cg19220719	cg19323289	cg19398115
cg18994063	cg19101893	cg19220825	cg19324462	cg19401923
cg18997129	cg19103536	cg19220825	cg19324627	cg19402939
cg18999185	cg19108718	cg19222405	cg19325985	cg19403021
cg19001226	cg19118289	cg19223129	cg19326876	cg19403377
cg19002941	cg19120695	cg19225923	cg19326876	cg19403541

cg19407266	cg19497444	cg19592185	cg19688752	cg19757176
cg19408398	cg19497702	cg19592277	cg19689330	cg19757631
cg19410471	cg19504860	cg19594666	cg19690984	cg19758859
cg19412295	cg19505136	cg19596983	cg19693031	cg19759366
cg19412478	cg19505546	cg19598567	cg19693177	cg19761273
cg19412663	cg19506623	cg19598584	cg19698340	cg19770281
cg19418951	cg19516647	cg19600494	cg19699893	cg19770715
cg19419246	cg19519964	cg19601328	cg19700658	cg19770748
cg19419519	cg19524009	cg19601666	cg19702397	cg19773474
cg19420720	cg19530831	cg19607387	cg19704755	cg19773547
cg19421752	cg19530885	cg19609242	cg19706900	cg19776833
cg19428417	cg19533443	cg19611886	cg19708418	cg19777001
cg19429405	cg19533977	cg19612309	cg19709355	cg19780563
cg19439331	cg19534945	cg19612574	cg19709585	cg19783626
cg19445598	cg19536922	cg19614321	cg19710184	cg19786733
cg19446077	cg19537511	cg19618438	cg19711602	cg19786751
cg19446385	cg19539004	cg19618706	cg19714737	cg19788754
cg19452316	cg19539224	cg19619014	cg19714940	cg19789466
cg19453726	cg19552441	cg19620383	cg19717150	cg19790294
cg19453938	cg19561297	cg19622138	cg19717150	cg19790321
cg19455306	cg19561774	cg19628988	cg19717586	cg19791630
cg19456540	cg19563433	cg19630665	cg19718306	cg19794481
cg19456540	cg19565262	cg19630689	cg19718686	cg19795594
cg19465268	cg19570749	cg19643252	cg19722698	cg19797376
cg19466563	cg19572242	cg19658522	cg19722847	cg19798224
cg19468528	cg19573230	cg19659642	cg19722847	cg19799702
cg19470159	cg19574297	cg19661309	cg19724470	cg19800670
cg19470372	cg19576422	cg19664945	cg19728382	cg19804027
cg19477977	cg19576843	cg19665882	cg19734228	cg19807685
cg19480263	cg19579005	cg19668476	cg19737787	cg19809052
cg19480965	cg19580263	cg19670883	cg19738463	cg19814116
cg19481953	cg19580810	cg19671395	cg19744122	cg19817118
cg19482842	cg19580930	cg19674669	cg19747465	cg19817882
cg19483007	cg19584803	cg19675731	cg19750321	cg19817912
cg19484481	cg19586165	cg19680850	cg19752861	cg19819654
cg19485539	cg19589427	cg19687152	cg19753174	cg19822110
cg19494591	cg19591417	cg19688652	cg19755108	cg19823847

cg19826026	cg19895380	cg20021784	cg20098659	cg20199333
cg19826026	cg19896142	cg20024687	cg20099458	cg20199333
cg19827182	cg19903229	cg20026576	cg20101529	cg20199655
cg19829001	cg19903229	cg20029347	cg20102280	cg20199655
cg19830147	cg19909613	cg20030711	cg20107668	cg20202112
cg19831356	cg19921353	cg20031845	cg20116555	cg20202760
cg19834563	cg19921577	cg20042662	cg20118424	cg20205704
cg19836199	cg19926480	cg20045394	cg20122518	cg20208398
cg19836199	cg19927214	cg20050484	cg20122645	cg20209308
cg19837259	cg19928247	cg20050826	cg20124376	cg20209308
cg19838043	cg19931596	cg20051324	cg20135230	cg20211134
cg19839798	cg19935065	cg20052760	cg20136100	cg20217872
cg19841005	cg19936016	cg20059312	cg20137312	cg20218460
cg19841369	cg19942459	cg20060185	cg20140940	cg20218614
cg19841506	cg19945912	cg20060685	cg20146030	cg20225745
cg19842134	cg19946699	cg20061155	cg20146909	cg20228731
cg19845249	cg19949137	cg20061378	cg20147100	cg20230305
cg19846154	cg19953799	cg20070090	cg20149362	cg20231444
cg19846609	cg19970883	cg20071744	cg20151221	cg20238525
cg19848683	cg19974227	cg20073153	cg20151301	cg20242781
cg19850370	cg19975917	cg20073320	cg20153751	cg20249071
cg19852827	cg19978416	cg20074593	cg20155035	cg20251943
cg19853703	cg19982609	cg20074593	cg20161965	cg20253855
cg19853760	cg19988449	cg20076468	cg20162599	cg20255231
cg19855470	cg19999567	cg20080624	cg20165746	cg20260127
cg19855470	cg20000602	cg20080878	cg20166027	cg20261167
cg19856705	cg20000847	cg20082641	cg20168806	cg20262021
cg19858214	cg20002177	cg20085077	cg20172563	cg20263853
cg19861260	cg20003368	cg20086219	cg20173014	cg20264543
cg19861914	cg20004634	cg20087093	cg20175702	cg20270863
cg19864130	cg20004910	cg20088477	cg20181739	cg20272146
cg19881895	cg20006618	cg20088535	cg20181887	cg20274462
cg19882093	cg20010076	cg20090497	cg20182358	cg20275344
cg19882915	cg20011134	cg20091107	cg20189761	cg20277282
cg19884658	cg20011352	cg20091215	cg20191453	cg20284239
cg19893316	cg20017590	cg20093139	cg20194314	cg20284982
cg19893664	cg20018782	cg20095338	cg20195319	cg20285002

cg20288341	cg20379239	cg20475322	cg20561863	cg20651018
cg20289346	cg20382675	cg20478261	cg20562447	cg20651995
cg20289911	cg20384325	cg20481312	cg20567361	cg20659752
cg20289911	cg20384620	cg20481640	cg20568402	cg20661303
cg20290850	cg20392842	cg20482698	cg20570179	cg20666386
cg20291049	cg20393620	cg20482698	cg20574732	cg20666585
cg20293609	cg20402382	cg20483374	cg20577468	cg20670302
cg20294319	cg20402658	cg20485084	cg20583073	cg20671578
cg20295442	cg20402783	cg20487608	cg20584732	cg20673075
cg20300129	cg20403938	cg20488657	cg20585500	cg20674521
cg20309677	cg20404150	cg20493497	cg20585500	cg20676716
cg20312012	cg20407483	cg20498685	cg20587968	cg20681747
cg20312687	cg20410114	cg20504007	cg20588069	cg20683151
cg20315995	cg20414082	cg20504202	cg20592017	cg20683151
cg20318272	cg20422318	cg20510033	cg20592700	cg20685713
cg20324165	cg20424400	cg20511548	cg20604286	cg20690667
cg20326248	cg20425058	cg20514061	cg20608783	cg20691436
cg20326647	cg20425130	cg20516209	cg20610594	cg20692268
cg20329303	cg20425384	cg20518446	cg20617977	cg20692569
cg20330472	cg20426866	cg20522398	cg20618610	cg20692569
cg20338754	cg20426994	cg20522483	cg20623503	cg20699586
cg20340242	cg20426994	cg20525486	cg20623506	cg20700740
cg20340501	cg20427865	cg20539816	cg20627916	cg20702527
cg20341504	cg20427879	cg20540913	cg20629021	cg20706495
cg20342079	cg20429911	cg20541039	cg20629315	cg20711218
cg20342105	cg20431191	cg20543651	cg20630151	cg20713492
cg20342184	cg20442697	cg20544605	cg20632978	cg20721467
cg20348298	cg20445283	cg20544605	cg20634074	cg20726195
cg20353227	cg20448594	cg20550118	cg20637223	cg20736065
cg20355731	cg20449048	cg20555507	cg20639396	cg20737266
cg20356637	cg20449670	cg20555562	cg20640246	cg20740434
cg20358834	cg20449726	cg20556304	cg20640374	cg20740711
cg20361429	cg20459035	cg20556517	cg20640432	cg20744163
cg20366397	cg20459849	cg20557104	cg20643991	cg20754145
cg20373326	cg20465207	cg20558320	cg20644425	cg20759626
cg20377232	cg20468081	cg20559594	cg20646500	cg20761322
cg20378628	cg20468939	cg20560283	cg20650545	cg20761322

cg20763327	cg20856064	cg20969242	cg21042749	cg21147203
cg20764656	cg20860112	cg20969242	cg21046413	cg21147829
cg20765408	cg20861314	cg20969424	cg21046874	cg21150921
cg20770175	cg20861822	cg20971407	cg21049501	cg21151432
cg20775254	cg20863673	cg20971527	cg21049762	cg21155100
cg20775959	cg20865778	cg20972917	cg21050001	cg21156756
cg20777796	cg20869844	cg20975074	cg21052383	cg21156912
cg20778600	cg20873136	cg20978460	cg21058822	cg21157873
cg20778688	cg20873416	cg20978858	cg21058973	cg21163617
cg20780180	cg20885179	cg20980592	cg21059878	cg21164509
cg20783697	cg20888386	cg20981848	cg21063899	cg21166964
cg20785674	cg20893838	cg20986887	cg21067465	cg21167532
cg20790030	cg20895877	cg20988616	cg21068610	cg21167817
cg20791593	cg20896113	cg20989409	cg21072795	cg21171130
cg20792294	cg20903900	cg20993403	cg21073927	cg21172011
cg20792833	cg20906291	cg20993403	cg21082028	cg21179088
cg20793665	cg20910303	cg20995753	cg21086153	cg21182103
cg20795401	cg20910746	cg20999427	cg21088108	cg21186296
cg20805475	cg20912752	cg21002542	cg21091985	cg21186299
cg20806040	cg20916523	cg21004490	cg21092324	cg21186299
cg20807254	cg20927547	cg21005369	cg21096345	cg21186955
cg20810046	cg20928429	cg21007342	cg21100638	cg21188037
cg20816612	cg20933239	cg21008894	cg21104449	cg21194776
cg20817822	cg20934096	cg21009747	cg21106505	cg21194776
cg20822579	cg20935165	cg21011133	cg21111471	cg21198455
cg20822628	cg20937139	cg21013395	cg21111471	cg21198502
cg20822990	cg20937934	cg21019662	cg21113318	cg21199093
cg20826416	cg20943999	cg21022435	cg21115346	cg21199922
cg20826709	cg20947849	cg21026469	cg21115691	cg21201401
cg20827128	cg20953047	cg21031128	cg21118367	cg21201572
cg20834178	cg20953047	cg21033440	cg21119074	cg21201830
cg20837735	cg20963814	cg21035142	cg21122774	cg21205663
cg20837735	cg20967028	cg21037527	cg21128569	cg21210758
cg20844771	cg20967028	cg21038780	cg21132536	cg21211187
cg20849032	cg20967220	cg21039380	cg21137417	cg21213593
cg20851030	cg20968595	cg21040575	cg21139312	cg21215337
cg20853370	cg20968743	cg21041775	cg21144587	cg21218627

cg21221690	cg21303011	cg21435375	cg21523812	cg21615663
cg21222370	cg21304163	cg21436413	cg21529807	cg21618333
cg21222426	cg21304234	cg21441211	cg21531389	cg21623633
cg21222559	cg21311834	cg21446955	cg21533262	cg21629166
cg21225548	cg21319932	cg21449569	cg21538216	cg21629591
cg21230435	cg21324456	cg21450888	cg21544931	cg21632975
cg21232671	cg21328082	cg21452219	cg21545720	cg21632975
cg21233879	cg21331510	cg21455600	cg21547649	cg21634602
cg21234032	cg21338747	cg21457147	cg21548340	cg21635858
cg21234506	cg21340500	cg21458907	cg21550483	cg21638219
cg21235151	cg21346043	cg21459645	cg21552014	cg21641834
cg21236655	cg21351483	cg21460081	cg21554552	cg21643045
cg21236845	cg21353724	cg21461300	cg21559386	cg21643178
cg21238457	cg21363050	cg21468971	cg21561712	cg21655444
cg21239439	cg21363348	cg21473407	cg21565960	cg21658616
cg21240283	cg21365602	cg21475076	cg21569714	cg21660130
cg21241823	cg21366688	cg21475402	cg21571135	cg21661379
cg21242356	cg21368161	cg21478137	cg21571160	cg21663341
cg21243631	cg21370255	cg21486341	cg21572722	cg21663580
cg21245729	cg21373996	cg21487856	cg21572722	cg21663580
cg21249091	cg21374307	cg21488156	cg21572997	cg21663667
cg21249829	cg21376733	cg21488876	cg21574271	cg21664636
cg21253087	cg21377950	cg21491443	cg21576525	cg21665774
cg21255438	cg21382382	cg21492378	cg21581873	cg21667878
cg21255438	cg21382890	cg21493727	cg21582785	cg21669679
cg21263566	cg21383284	cg21493768	cg21582831	cg21672992
cg21270593	cg21385746	cg21494075	cg21585100	cg21683390
cg21270847	cg21394171	cg21494776	cg21591742	cg21684012
cg21273036	cg21402071	cg21495715	cg21593030	cg21685565
cg21275690	cg21404851	cg21499869	cg21596858	cg21691367
cg21279316	cg21405929	cg21501234	cg21602520	cg21698310
cg21286782	cg21406271	cg21501358	cg21605283	cg21703138
cg21292981	cg21407899	cg21502154	cg21607649	cg21710826
cg21296230	cg21413797	cg21505334	cg21608605	cg21712678
cg21299491	cg21430752	cg21509846	cg21609808	cg21715751
cg21300373	cg21432842	cg21510284	cg21613549	cg21730858
cg21302133	cg21434530	cg21523751	cg21614107	cg21743182

cg21745586	cg21861151	cg21949194	cg22074858	cg22188918
cg21747271	cg21861233	cg21950534	cg22076123	cg22189618
cg21748136	cg21864730	cg21954542	cg22076311	cg22191277
cg21752469	cg21865249	cg21957174	cg22079102	cg22192069
cg21753652	cg21870038	cg21959598	cg22093306	cg22192489
cg21766592	cg21870229	cg21961149	cg22095263	cg22198044
cg21770617	cg21870884	cg21961766	cg22098115	cg22199080
cg21772178	cg21870884	cg21964649	cg22101249	cg22203219
cg21775245	cg21872383	cg21966410	cg22103601	cg22210627
cg21777166	cg21876918	cg21966860	cg22108360	cg22213042
cg21788615	cg21879102	cg21968796	cg22108469	cg22213242
cg21790626	cg21879272	cg21972382	cg22110839	cg22220722
cg21801378	cg21880888	cg21979032	cg22112832	cg22225849
cg21801378	cg21881093	cg21988461	cg22118112	cg22227345
cg21808053	cg21883598	cg21995304	cg22118297	cg22231400
cg21812277	cg21887193	cg22004774	cg22121647	cg22232859
cg21812313	cg21889604	cg22007110	cg22122715	cg22233512
cg21814178	cg21890423	cg22008490	cg22123885	cg22239213
cg21820677	cg21890646	cg22009751	cg22124221	cg22242539
cg21820890	cg21896720	cg22009908	cg22124564	cg22243439
cg21821308	cg21898046	cg22013564	cg22125433	cg22254463
cg21827203	cg21899777	cg22016779	cg22125968	cg22261226
cg21830368	cg21902327	cg22016949	cg22127491	cg22261669
cg21838625	cg21903395	cg22022716	cg22143285	cg22262702
cg21842274	cg21912556	cg22024479	cg22143352	cg22262704
cg21843902	cg21913376	cg22029275	cg22148827	cg22269291
cg21844956	cg21916461	cg22031964	cg22153994	cg22269795
cg21845390	cg21920221	cg22032528	cg22156456	cg22271353
cg21845794	cg21926883	cg22036487	cg22158769	cg22274117
cg21850852	cg21932672	cg22037648	cg22158769	cg22274745
cg21851553	cg21932814	cg22043361	cg22162847	cg22275125
cg21851937	cg21935981	cg22046121	cg22167515	cg22277567
cg21853021	cg21936959	cg22047295	cg22169990	cg22278901
cg21854332	cg21937886	cg22049858	cg22171613	cg22280238
cg21857843	cg21939215	cg22059812	cg22181664	cg22280705
cg21858764	cg21942218	cg22061523	cg22184944	cg22281697
cg21860846	cg21944234	cg22063056	cg22188058	cg22282410

cg22282410	cg22392708	cg22497969	cg22617819	cg22732549
cg22283058	cg22396755	cg22498143	cg22618405	cg22733608
cg22284302	cg22399111	cg22500132	cg22618720	cg22734058
cg22285878	cg22403851	cg22500261	cg22627427	cg22734085
cg22286764	cg22407458	cg22501608	cg22627427	cg22734236
cg22289360	cg22407942	cg22502502	cg22630169	cg22736354
cg22291711	cg22413209	cg22512670	cg22632947	cg22736354
cg22292753	cg22413388	cg22512779	cg22637941	cg22738281
cg22295573	cg22415591	cg22514229	cg22638505	cg22740835
cg22304262	cg22416916	cg22518433	cg22647018	cg22740835
cg22306009	cg22417733	cg22522688	cg22648929	cg22745143
cg22306015	cg22418909	cg22523050	cg22658846	cg22749810
cg22310062	cg22424284	cg22529396	cg22660578	cg22753340
cg22319147	cg22433862	cg22530691	cg22660933	cg22755142
cg22327646	cg22436086	cg22537280	cg22674717	cg22756211
cg22328746	cg22436753	cg22541143	cg22682161	cg22756951
cg22328895	cg22437221	cg22542731	cg22688012	cg22758916
cg22332339	cg22443975	cg22544485	cg22689909	cg22762091
cg22335801	cg22445447	cg22544679	cg22692158	cg22764497
cg22338446	cg22449854	cg22547775	cg22694318	cg22768487
cg22346461	cg22452170	cg22561647	cg22696167	cg22770294
cg22350438	cg22453656	cg22566058	cg22699768	cg22771548
cg22352818	cg22453826	cg22566906	cg22701534	cg22771904
cg22359581	cg22454011	cg22571393	cg22702056	cg22772747
cg22359781	cg22454022	cg22572820	cg22708087	cg22775000
cg22365167	cg22454769	cg22575127	cg22710840	cg22777467
cg22365276	cg22455694	cg22575966	cg22711111	cg22778957
cg22366001	cg22459664	cg22581200	cg22714942	cg22779765
cg22367264	cg22461758	cg22584911	cg22718139	cg22783363
cg22368262	cg22462657	cg22585988	cg22719241	cg22785294
cg22375009	cg22469841	cg22588546	cg22720029	cg22786486
cg22376758	cg22482278	cg22589778	cg22721827	cg22788953
cg22377389	cg22485938	cg22591964	cg22727783	cg22789318
cg22379472	cg22486630	cg22598885	cg22729726	cg22792176
cg22381196	cg22488568	cg22601215	cg22730004	cg22792862
cg22388634	cg22490695	cg22610620	cg22731271	cg22792910
cg22391205	cg22493809	cg22614759	cg22731578	cg22793129

cg22793142	cg22888181	cg22995449	cg23078268	cg23174919
cg22795216	cg22892373	cg22997040	cg23079252	cg23174932
cg22795345	cg22895377	cg22999099	cg23079727	cg23175074
cg22796363	cg22901840	cg23002761	cg23080818	cg23181133
cg22796704	cg22901840	cg23004031	cg23082393	cg23186333
cg22797514	cg22905097	cg23007087	cg23085167	cg23190089
cg22797884	cg22906709	cg23008404	cg23089272	cg23192683
cg22799321	cg22909609	cg23010507	cg23090583	cg23193870
cg22800400	cg22911462	cg23013029	cg23091758	cg23194776
cg22801799	cg22920873	cg23015118	cg23091758	cg23199335
cg22803868	cg22924545	cg23016776	cg23093496	cg23201812
cg22804475	cg22929506	cg23021014	cg23093496	cg23205648
cg22805688	cg22932313	cg23023970	cg23098693	cg23206160
cg22808478	cg22932808	cg23024047	cg23099587	cg23206851
cg22809047	cg22933646	cg23028772	cg23105697	cg23207054
cg22809047	cg22934200	cg23029021	cg23108580	cg23208881
cg22809683	cg22934449	cg23031103	cg23109867	cg23209285
cg22820108	cg22940273	cg23032032	cg23114594	cg23209302
cg22821606	cg22943986	cg23032032	cg23119977	cg23211949
cg22822219	cg22945824	cg23033014	cg23124755	cg23212751
cg22844623	cg22947000	cg23034818	cg23125970	cg23213217
cg22848982	cg22954906	cg23037132	cg23126152	cg23213217
cg22851944	cg22958315	cg23037321	cg23126915	cg23213449
cg22855020	cg22969108	cg23041410	cg23128495	cg23214249
cg22862656	cg22977481	cg23042148	cg23130254	cg23216434
cg22864500	cg22979615	cg23044884	cg23130731	cg23219570
cg22867729	cg22980079	cg23046231	cg23132327	cg23220769
cg22871227	cg22980079	cg23047271	cg23138261	cg23222278
cg22872553	cg22985172	cg23047544	cg23141355	cg23229016
cg22872857	cg22985785	cg23049142	cg23141855	cg23239344
cg22873165	cg22986569	cg23049737	cg23146358	cg23240479
cg22879834	cg22986597	cg23051392	cg23152667	cg23241914
cg22881914	cg22987116	cg23055735	cg23152743	cg23243267
cg22885000	cg22988566	cg23060646	cg23163013	cg23244913
cg22886323	cg22988581	cg23067085	cg23167351	cg23246666
cg22887467	cg22989407	cg23068499	cg23171972	cg23248910
cg22887845	cg22991506	cg23069297	cg23173301	cg23250795

cg23250906	cg23346622	cg23441616	cg23538468	cg23639692
cg23251798	cg23348155	cg23444894	cg23539753	cg23640701
cg23255934	cg23352492	cg23445604	cg23541975	cg23641267
cg23257220	cg23352712	cg23455982	cg23542968	cg23646375
cg23259694	cg23355126	cg23457901	cg23551494	cg23651728
cg23261319	cg23355126	cg23462242	cg23553480	cg23651872
cg23261343	cg23361092	cg23464619	cg23553912	cg23655939
cg23264429	cg23361127	cg23466059	cg23555120	cg23656110
cg23266398	cg23366752	cg23466491	cg23555120	cg23661000
cg23266869	cg23367119	cg23471848	cg23557926	cg23661721
cg23267110	cg23371476	cg23478225	cg23558337	cg23663476
cg23278418	cg23371584	cg23487226	cg23558764	cg23663476
cg23282674	cg23371754	cg23489273	cg23563866	cg23669081
cg23287005	cg23373850	cg23489434	cg23567627	cg23670779
cg23290313	cg23379806	cg23491790	cg23571857	cg23670794
cg23290344	cg23382741	cg23492432	cg23577865	cg23673974
cg23297477	cg23382741	cg23497016	cg23580024	cg23674202
cg23301563	cg23383149	cg23497020	cg23586595	cg23674602
cg23303685	cg23383189	cg23499956	cg23587176	cg23677000
cg23311108	cg23387863	cg23500537	cg23590202	cg23678254
cg23314200	cg23394391	cg23502378	cg23595413	cg23679141
cg23314364	cg23395449	cg23502772	cg23601905	cg23679492
cg23314826	cg23398076	cg23503691	cg23602690	cg23680451
cg23317857	cg23402986	cg23505966	cg23606718	cg23681213
cg23320056	cg23404366	cg23507945	cg23606718	cg23681599
cg23320056	cg23404877	cg23510258	cg23608384	cg23681687
cg23322242	cg23412850	cg23510527	cg23610820	cg23681745
cg23322523	cg23413697	cg23512958	cg23612220	cg23683800
cg23331981	cg23414595	cg23516310	cg23614811	cg23684198
cg23334507	cg23416081	cg23517605	cg23620639	cg23684410
cg23336143	cg23416667	cg23520347	cg23621817	cg23685856
cg23336996	cg23418467	cg23521140	cg23625106	cg23686014
cg23340218	cg23418591	cg23528975	cg23625458	cg23689080
cg23341299	cg23430295	cg23531640	cg23628350	cg23689428
cg23342718	cg23432345	cg23531697	cg23629187	cg23690893
cg23344780	cg23432368	cg23533683	cg23630423	cg23695504
cg23346408	cg23438015	cg23533881	cg23635560	cg23696618

cg23696712	cg23797100	cg23895495	cg24002003	cg24101049
cg23696886	cg23797100	cg23898073	cg24002149	cg24101359
cg23696886	cg23804620	cg23912072	cg24002183	cg24103651
cg23696949	cg23811057	cg23914969	cg24003306	cg24107674
cg23697093	cg23815853	cg23918047	cg24003542	cg24112628
cg23700859	cg23817637	cg23920251	cg24003542	cg24114556
cg23704082	cg23817981	cg23924222	cg24009074	cg24114813
cg23704362	cg23821329	cg23924737	cg24010336	cg24121001
cg23704802	cg23821359	cg23924887	cg24014538	cg24122922
cg23705113	cg23827531	cg23929194	cg24016044	cg24123824
cg23710218	cg23828876	cg23931819	cg24027780	cg24126880
cg23717696	cg23829949	cg23933216	cg24029028	cg24127874
cg23719367	cg23833452	cg23933289	cg24030037	cg24133115
cg23719367	cg23834593	cg23935616	cg24032190	cg24136780
cg23719713	cg23835646	cg23936476	cg24033742	cg24137774
cg23722790	cg23836413	cg23937059	cg24034992	cg24138691
cg23732024	cg23839180	cg23937582	cg24038764	cg24141135
cg23736307	cg23841186	cg23941599	cg24039081	cg24141153
cg23741639	cg23845773	cg23942526	cg24039697	cg24141382
cg23743114	cg23855093	cg23945952	cg24042452	cg24141991
cg23744638	cg23855989	cg23947872	cg24046474	cg24145118
cg23749046	cg23856138	cg23949925	cg24047926	cg24147582
cg23749482	cg23859313	cg23953396	cg24054700	cg24147596
cg23752752	cg23866403	cg23953820	cg24065807	cg24148817
cg23756272	cg23871507	cg23966363	cg24067911	cg24151207
cg23757461	cg23873021	cg23972301	cg24075745	cg24152251
cg23757899	cg23873415	cg23972738	cg24079702	cg24152976
cg23759826	cg23877608	cg23975564	cg24079727	cg24154336
cg23768572	cg23881601	cg23979832	cg24082460	cg24155668
cg23769785	cg23881926	cg23981150	cg24083702	cg24157982
cg23777479	cg23882019	cg23983887	cg24088438	cg24158259
cg23777956	cg23888462	cg23987257	cg24088438	cg24163360
cg23778596	cg23889010	cg23989963	cg24090529	cg24164564
cg23780488	cg23892310	cg23999170	cg24091474	cg24164786
cg23780491	cg23894219	cg24000223	cg24092253	cg24169915
cg23782145	cg23894287	cg24000797	cg24094897	cg24170040
cg23788167	cg23894539	cg24000908	cg24098131	cg24172570

cg24173049	cg24280925	cg24391122	cg24457118	cg24541021
cg24174557	cg24281697	cg24392479	cg24459563	cg24541176
cg24175188	cg24290574	cg24393783	cg24459563	cg24541835
cg24179734	cg24290948	cg24396400	cg24459792	cg24542714
cg24183173	cg24296761	cg24397007	cg24460268	cg24543939
cg24194539	cg24299913	cg24398933	cg24461194	cg24544082
cg24201034	cg24300607	cg24401262	cg24461337	cg24545967
cg24203709	cg24304714	cg24402880	cg24463509	cg24546446
cg24211304	cg24315421	cg24402880	cg24464265	cg24547575
cg24211388	cg24315815	cg24404630	cg24466100	cg24553417
cg24212240	cg24323726	cg24407065	cg24467387	cg24562819
cg24216701	cg24327132	cg24408469	cg24467535	cg24563501
cg24217704	cg24328095	cg24408776	cg24472375	cg24570211
cg24219058	cg24331162	cg24409539	cg24478966	cg24572204
cg24222580	cg24331475	cg24411488	cg24480453	cg24575128
cg24227481	cg24332422	cg24414363	cg24484138	cg24576945
cg24228306	cg24332577	cg24428372	cg24492778	cg24578875
cg24230696	cg24334634	cg24429708	cg24495017	cg24579224
cg24232083	cg24335051	cg24430580	cg24495062	cg24579851
cg24232444	cg24339574	cg24430580	cg24496349	cg24579896
cg24239961	cg24340657	cg24433302	cg24497819	cg24580199
cg24242051	cg24340657	cg24434387	cg24499411	cg24580782
cg24245352	cg24341236	cg24436462	cg24499605	cg24582500
cg24247370	cg24341800	cg24436715	cg24500294	cg24585690
cg24248317	cg24348240	cg24436906	cg24501381	cg24586870
cg24248317	cg24350011	cg24439686	cg24506130	cg24586978
cg24249542	cg24361385	cg24439713	cg24508475	cg24592790
cg24249925	cg24363858	cg24441440	cg24509919	cg24597774
cg24249973	cg24366168	cg24441810	cg24512303	cg24599017
cg24251111	cg24371033	cg24441911	cg24516799	cg24600608
cg24251890	cg24371954	cg24446823	cg24517066	cg24602369
cg24254196	cg24376214	cg24447890	cg24525461	cg24603444
cg24258886	cg24376776	cg24450303	cg24526433	cg24603926
cg24260359	cg24377694	cg24452260	cg24530432	cg24606533
cg24274665	cg24386135	cg24452260	cg24536349	cg24606701
cg24276395	cg24390871	cg24454932	cg24537836	cg24607642
cg24278076	cg24391122	cg24455236	cg24538396	cg24616382

cg24617171	cg24688939	cg24754277	cg24844046	cg24926185
cg24619618	cg24689976	cg24755163	cg24844295	cg24928687
cg24620436	cg24691330	cg24757310	cg24855780	cg24929896
cg24621042	cg24691336	cg24757926	cg24858591	cg24935409
cg24623244	cg24694549	cg24762359	cg24860886	cg24935900
cg24625388	cg24697184	cg24765446	cg24861272	cg24938727
cg24628744	cg24702147	cg24769295	cg24864241	cg24938752
cg24629380	cg24704287	cg24769846	cg24864831	cg24939196
cg24630516	cg24704593	cg24775616	cg24865623	cg24940706
cg24630957	cg24709511	cg24776480	cg24866923	cg24950894
cg24634333	cg24713122	cg24777950	cg24867501	cg24951263
cg24635971	cg24715988	cg24778614	cg24868271	cg24952936
cg24640577	cg24717401	cg24787470	cg24869815	cg24959428
cg24640610	cg24717490	cg24787755	cg24870273	cg24960947
cg24642468	cg24719901	cg24788090	cg24870391	cg24961970
cg24642820	cg24722577	cg24794433	cg24870568	cg24965479
cg24643393	cg24724428	cg24795748	cg24871414	cg24966958
cg24645679	cg24724428	cg24796546	cg24872425	cg24967811
cg24648061	cg24724513	cg24799830	cg24873093	cg24969820
cg24653772	cg24724587	cg24803202	cg24875415	cg24970181
cg24653967	cg24725201	cg24808754	cg24876577	cg24971112
cg24662107	cg24726121	cg24809973	cg24884444	cg24973226
cg24662961	cg24727122	cg24811290	cg24885937	cg24974704
cg24669449	cg24729617	cg24812523	cg24887211	cg24976262
cg24670715	cg24734575	cg24812523	cg24887387	cg24980213
cg24672624	cg24741563	cg24815529	cg24888257	cg24980653
cg24674703	cg24743122	cg24816460	cg24890045	cg24980904
cg24674703	cg24743310	cg24818418	cg24900666	cg24983752
cg24675098	cg24746666	cg24822053	cg24901637	cg24984423
cg24677093	cg24746938	cg24823222	cg24902339	cg24985525
cg24679317	cg24747122	cg24829483	cg24903006	cg24986868
cg24681499	cg24748548	cg24830730	cg24910675	cg24988451
cg24681845	cg24750391	cg24833277	cg24911837	cg24989962
cg24683222	cg24750752	cg24834740	cg24914860	cg24997231
cg24686957	cg24753061	cg24838345	cg24916358	cg24997562
cg24687051	cg24753998	cg24839386	cg24921221	cg24997562
cg24687806	cg24754199	cg24842753	cg24922143	cg25002125

cg25004840	cg25101936	cg25189564	cg25292098	cg25374649
cg25009498	cg25102206	cg25195968	cg25296103	cg25375420
cg25010752	cg25104555	cg25196088	cg25296314	cg25376316
cg25011252	cg25105990	cg25198340	cg25298754	cg25376593
cg25015277	cg25110734	cg25198847	cg25302419	cg25378917
cg25020204	cg25113462	cg25203286	cg25305774	cg25382573
cg25021051	cg25115460	cg25203980	cg25305879	cg25384089
cg25021182	cg25115460	cg25210609	cg25309567	cg25384897
cg25021247	cg25117091	cg25212701	cg25310241	cg25388882
cg25021247	cg25121227	cg25212763	cg25313172	cg25391092
cg25023994	cg25123470	cg25214346	cg25319570	cg25397054
cg25026013	cg25124406	cg25214966	cg25321549	cg25397840
cg25028189	cg25124433	cg25215834	cg25321549	cg25407979
cg25028308	cg25132230	cg25221625	cg25322094	cg25408237
cg25032595	cg25132276	cg25221625	cg25329734	cg25408314
cg25033993	cg25135333	cg25225756	cg25334660	cg25410010
cg25036707	cg25141674	cg25227803	cg25334934	cg25410668
cg25039325	cg25141674	cg25228126	cg25335258	cg25416149
cg25042226	cg25142500	cg25228995	cg25336579	cg25418001
cg25055477	cg25148589	cg25234611	cg25340403	cg25420952
cg25063165	cg25149122	cg25242556	cg25341726	cg25422943
cg25063515	cg25151376	cg25245569	cg25343388	cg25423135
cg25064331	cg25152942	cg25247520	cg25343661	cg25425078
cg25065535	cg25153233	cg25248094	cg25344503	cg25426743
cg25067197	cg25154482	cg25249728	cg25351353	cg25426743
cg25069807	cg25156443	cg25250358	cg25353399	cg25431916
cg25071429	cg25159149	cg25259754	cg25355904	cg25432518
cg25073700	cg25161029	cg25261059	cg25356006	cg25433648
cg25074170	cg25164996	cg25261181	cg25362585	cg25433648
cg25076881	cg25170017	cg25264265	cg25363807	cg25441338
cg25080182	cg25174412	cg25268678	cg25365421	cg25446086
cg25082710	cg25174438	cg25277632	cg25368651	cg25449862
cg25090604	cg25177139	cg25282976	cg25369015	cg25454110
cg25095697	cg25179876	cg25286715	cg25370039	cg25459280
cg25095814	cg25181507	cg25287482	cg25371267	cg25459300
cg25096745	cg25182523	cg25288034	cg25373579	cg25462303
cg25098793	cg25186492	cg25288675	cg25373595	cg25463688

cg25467973	cg25574175	cg25673591	cg25753473	cg25865120
cg25468928	cg25574765	cg25678929	cg25754195	cg25865553
cg25469406	cg25578176	cg25684105	cg25758828	cg25866075
cg25474373	cg25579180	cg25686746	cg25761326	cg25868126
cg25477769	cg25580656	cg25690715	cg25763788	cg25870420
cg25478614	cg25581222	cg25691167	cg25765315	cg25871890
cg25479682	cg25587069	cg25692621	cg25769469	cg25872855
cg25481253	cg25587233	cg25698726	cg25769980	cg25874782
cg25483003	cg25588852	cg25701444	cg25772418	cg25883066
cg25486399	cg25588935	cg25701646	cg25778166	cg25883149
cg25488206	cg25590181	cg25703346	cg25778262	cg25883405
cg25488206	cg25602692	cg25706012	cg25778479	cg25885280
cg25490145	cg25603108	cg25718402	cg25781162	cg25886621
cg25492645	cg25607249	cg25718467	cg25782293	cg25890678
cg25495650	cg25616787	cg25719378	cg25788549	cg25892168
cg25499099	cg25620220	cg25719851	cg25790133	cg25893679
cg25502267	cg25623339	cg25720804	cg25792581	cg25898146
cg25504868	cg25626264	cg25726549	cg25797455	cg25908434
cg25509174	cg25633678	cg25727025	cg25799059	cg25913233
cg25509184	cg25634000	cg25730564	cg25799109	cg25913233
cg25511807	cg25637473	cg25736145	cg25799864	cg25913612
cg25515269	cg25638611	cg25737218	cg25799986	cg25915982
cg25518968	cg25649000	cg25737491	cg25814383	cg25916282
cg25528121	cg25649765	cg25737664	cg25816127	cg25919221
cg25535999	cg25650964	cg25738116	cg25817430	cg25922751
cg25538571	cg25652701	cg25739715	cg25819429	cg25928199
cg25539628	cg25655096	cg25739938	cg25821785	cg25929976
cg25547580	cg25663823	cg25741452	cg25823926	cg25933726
cg25547580	cg25664034	cg25743043	cg25826226	cg25934700
cg25552768	cg25665528	cg25746092	cg25827710	cg25936138
cg25561140	cg25666403	cg25748441	cg25835936	cg25939644
cg25562664	cg25668058	cg25748958	cg25840318	cg25941083
cg25564800	cg25669504	cg25750259	cg25840378	cg25941716
cg25564800	cg25670076	cg25750259	cg25840536	cg25941751
cg25567048	cg25670376	cg25750363	cg25854298	cg25942990
cg25570495	cg25670583	cg25752514	cg25856811	cg25943276
cg25574024	cg25671716	cg25752703	cg25859998	cg25945374

cg25945642	cg26015513	cg26079857	cg26150462	cg26228280
cg25946605	cg26015888	cg26080305	cg26152017	cg26232412
cg25946646	cg26016267	cg26087625	cg26152051	cg26233468
cg25947619	cg26016985	cg26088629	cg26158959	cg26236972
cg25947970	cg26018685	cg26093687	cg26159905	cg26238727
cg25949502	cg26019295	cg26096837	cg26160564	cg26246138
cg25951430	cg26021007	cg26099164	cg26161816	cg26251865
cg25953239	cg26023389	cg26099316	cg26162147	cg26252167
cg25953692	cg26024843	cg26099316	cg26164488	cg26255314
cg25954028	cg26026416	cg26103845	cg26164907	cg26259171
cg25956089	cg26026558	cg26109030	cg26165146	cg26259363
cg25960038	cg26026748	cg26109154	cg26166817	cg26264032
cg25961432	cg26027052	cg26109199	cg26170660	cg26267038
cg25963511	cg26029997	cg26109568	cg26174326	cg26267310
cg25964007	cg26030804	cg26110064	cg26182406	cg26273417
cg25966705	cg26031954	cg26110834	cg26186727	cg26275543
cg25969122	cg26033586	cg26111030	cg26188212	cg26275858
cg25976672	cg26034341	cg26111283	cg26189303	cg26279336
cg25978327	cg26039954	cg26112797	cg26189983	cg26280326
cg25981920	cg26046204	cg26113512	cg26190381	cg26285698
cg25981998	cg26050734	cg26116400	cg26193427	cg26285698
cg25985778	cg26050975	cg26117023	cg26196087	cg26285749
cg25987020	cg26052885	cg26117023	cg26200347	cg26290632
cg25993718	cg26053480	cg26118821	cg26200585	cg26291600
cg25999267	cg26053840	cg26119740	cg26203328	cg26292910
cg25999578	cg26055747	cg26120093	cg26203383	cg26293512
cg25999604	cg26061357	cg26120636	cg26205890	cg26296574
cg25999637	cg26063719	cg26124016	cg26207503	cg26296653
cg26003222	cg26065488	cg26127425	cg26207909	cg26297005
cg26005082	cg26065841	cg26132947	cg26209169	cg26299169
cg26006910	cg26066361	cg26134665	cg26214026	cg26301689
cg26007358	cg26069745	cg26140366	cg26216618	cg26306289
cg26008272	cg26070379	cg26140475	cg26216760	cg26306329
cg26008877	cg26071414	cg26144567	cg26217402	cg26311782
cg26009832	cg26071556	cg26146561	cg26218269	cg26312920
cg26010218	cg26073060	cg26147845	cg26221105	cg26314534
cg26013975	cg26079753	cg26149678	cg26226555	cg26314765

cg26316946	cg26407106	cg26478401	cg26565660	cg26650359
cg26317555	cg26407316	cg26482939	cg26568031	cg26653714
cg26328335	cg26407558	cg26485376	cg26570233	cg26654807
cg26328757	cg26408382	cg26487259	cg26570804	cg26655004
cg26333660	cg26412358	cg26495393	cg26570844	cg26655340
cg26334507	cg26417346	cg26495711	cg26573382	cg26656452
cg26334888	cg26418880	cg26496307	cg26575622	cg26658846
cg26335251	cg26422458	cg26496307	cg26578983	cg26661922
cg26337312	cg26424013	cg26501139	cg26579578	cg26663636
cg26340149	cg26427777	cg26508200	cg26583078	cg26665274
cg26342670	cg26428825	cg26511075	cg26584983	cg26668608
cg26344532	cg26429042	cg26511507	cg26589025	cg26671477
cg26348487	cg26429629	cg26514793	cg26591066	cg26673195
cg26353287	cg26430059	cg26515926	cg26595828	cg26673629
cg26353877	cg26431815	cg26517376	cg26595893	cg26673975
cg26361535	cg26433975	cg26518580	cg26598899	cg26674160
cg26362368	cg26439963	cg26521139	cg26601431	cg26675129
cg26363363	cg26441910	cg26521404	cg26608199	cg26675485
cg26363759	cg26449680	cg26523005	cg26610808	cg26675523
cg26364809	cg26450149	cg26524347	cg26614073	cg26676129
cg26365553	cg26451373	cg26531174	cg26619296	cg26676405
cg26365553	cg26453360	cg26533595	cg26619317	cg26680502
cg26365925	cg26456435	cg26535992	cg26619790	cg26681770
cg26366109	cg26456957	cg26536164	cg26619894	cg26682499
cg26376241	cg26456957	cg26537478	cg26620655	cg26683005
cg26379012	cg26457013	cg26537639	cg26620747	cg26684319
cg26380756	cg26457248	cg26537941	cg26621088	cg26687072
cg26385097	cg26457700	cg26538442	cg26624294	cg26687173
cg26385256	cg26461695	cg26538442	cg26624628	cg26692085
cg26385286	cg26466801	cg26539736	cg26624794	cg26697605
cg26386472	cg26469379	cg26539823	cg26626042	cg26700215
cg26390598	cg26469895	cg26541218	cg26632897	cg26701826
cg26391080	cg26472036	cg26541233	cg26639906	cg26704078
cg26393630	cg26472133	cg26552030	cg26640110	cg26705561
cg26394055	cg26473189	cg26556065	cg26644395	cg26706403
cg26401551	cg26474124	cg26561401	cg26645082	cg26711820
cg26401673	cg26474549	cg26561681	cg26649504	cg26719625

cg26720010	cg26804423	cg26880525	cg26945748	cg27009392
cg26720338	cg26806924	cg26881535	cg26946259	cg27010096
cg26720338	cg26807340	cg26889552	cg26946259	cg27012424
cg26723847	cg26807961	cg26889659	cg26954174	cg27018070
cg26727372	cg26808293	cg26894575	cg26954609	cg27019278
cg26727372	cg26811313	cg26895804	cg26955512	cg27022827
cg26728422	cg26814100	cg26896255	cg26959257	cg27032781
cg26728709	cg26814635	cg26898077	cg26959655	cg27039662
cg26731187	cg26817382	cg26904406	cg26960083	cg27041619
cg26735478	cg26817546	cg26905768	cg26960719	cg27043531
cg26738880	cg26817573	cg26906629	cg26962618	cg27048140
cg26740249	cg26817877	cg26907768	cg26963545	cg27048684
cg26745032	cg26818489	cg26908825	cg26964636	cg27049094
cg26746309	cg26819590	cg26909981	cg26966989	cg27049766
cg26750002	cg26823505	cg26912890	cg26968025	cg27051231
cg26750742	cg26827987	cg26915558	cg26971042	cg27051260
cg26752613	cg26830108	cg26915799	cg26971928	cg27057525
cg26755793	cg26831119	cg26916966	cg26974444	cg27067618
cg26757793	cg26832211	cg26917873	cg26975459	cg27067621
cg26758857	cg26834244	cg26917899	cg26976437	cg27067781
cg26764980	cg26841277	cg26919387	cg26978172	cg27067781
cg26765385	cg26842024	cg26921881	cg26980692	cg27070162
cg26766373	cg26842024	cg26923629	cg26983710	cg27079341
cg26767154	cg26842802	cg26923862	cg26984694	cg27080119
cg26767897	cg26845300	cg26924825	cg26986438	cg27083891
cg26769927	cg26845300	cg26924967	cg26987690	cg27084746
cg26775866	cg26847438	cg26928972	cg26987699	cg27089675
cg26776722	cg26849830	cg26931208	cg26988523	cg27090029
cg26779330	cg26851107	cg26931990	cg26988617	cg27090784
cg26780125	cg26851650	cg26931990	cg26992600	cg27092248
cg26786253	cg26853371	cg26932693	cg26999360	cg27092594
cg26788142	cg26856604	cg26937148	cg27000120	cg27093918
cg26789038	cg26864905	cg26937389	cg27000496	cg27093944
cg26791879	cg26873457	cg26938676	cg27000590	cg27094698
cg26798861	cg26873935	cg26940122	cg27002325	cg27104173
cg26799416	cg26876680	cg26940261	cg27002516	cg27105990
cg26799474	cg26876703	cg26942829	cg27005749	cg27107685

cg27107970	cg27201679	cg27285599	cg27369307	cg27461254
cg27108984	cg27208307	cg27285720	cg27372015	cg27463491
cg27109650	cg27209395	cg27285720	cg27373390	cg27465569
cg27115788	cg27214856	cg27288226	cg27377213	cg27468976
cg27115863	cg27215131	cg27289137	cg27377213	cg27470554
cg27117792	cg27215236	cg27292389	cg27377289	cg27471192
cg27120405	cg27215768	cg27294268	cg27377863	cg27478167
cg27121758	cg27221338	cg27295118	cg27380915	cg27480371
cg27126442	cg27222162	cg27297441	cg27385126	cg27485596
cg27127903	cg27223047	cg27306986	cg27387888	cg27496339
cg27130993	cg27225068	cg27307240	cg27391679	cg27499925
cg27133310	cg27226147	cg27307781	cg27391934	cg27500983
cg27134365	cg27239243	cg27308319	cg27392775	cg27507473
cg27138018	cg27243507	cg27309098	cg27394486	cg27508545
cg27142354	cg27244120	cg27316811	cg27395654	cg27512727
cg27143049	cg27244482	cg27317813	cg27398499	cg27523417
cg27143664	cg27246571	cg27318546	cg27400772	cg27526549
cg27150896	cg27252696	cg27320213	cg27405706	cg27526774
cg27152661	cg27255275	cg27322071	cg27405731	cg27527798
cg27160395	cg27255653	cg27324804	cg27408345	cg27528330
cg27160952	cg27256309	cg27332026	cg27412093	cg27531236
cg27165456	cg27257408	cg27333706	cg27412857	cg27534624
cg27165836	cg27258272	cg27333993	cg27413290	cg27536151
cg27169020	cg27261219	cg27335855	cg27415283	cg27537125
cg27173971	cg27261397	cg27338109	cg27416337	cg27537972
cg27176614	cg27262041	cg27340480	cg27420224	cg27539060
cg27177296	cg27262850	cg27345111	cg27433088	cg27539480
cg27178401	cg27265499	cg27347290	cg27436184	cg27545367
cg27178567	cg27268486	cg27351449	cg27436952	cg27547841
cg27179101	cg27271368	cg27353308	cg27444290	cg27549944
cg27188703	cg27273946	cg27353361	cg27446570	cg27550918
cg27189973	cg27275023	cg27357306	cg27449041	cg27553890
cg27190138	cg27276079	cg27358154	cg27449114	cg27558485
cg27197276	cg27277403	cg27362010	cg27452922	cg27563027
cg27197524	cg27278017	cg27365208	cg27453857	cg27565067
cg27198071	cg27284288	cg27365701	cg27455540	cg27567206
cg27198931	cg27285599	cg27366162	cg27456707	cg27569300

cg27569446	cg27648216	ch.11.102211250F	ch.2.16090152F	ch.5.762713R
cg27570256	cg27648556	ch.11.110310046R	ch.2.168147954R	ch.6.107549394R
cg27571590	cg27648858	ch.11.110329410F	ch.2.1904845F	ch.6.113866684R
cg27572068	cg27650175	ch.11.1435292F	ch.2.200609314R	ch.6.115952F
cg27573017	cg27651480	ch.11.1877857R	ch.2.216208170F	ch.6.2510917R
cg27579745	cg27652350	ch.11.1980478F	ch.2.217478R	ch.6.2958553R
cg27583010	cg27661846	ch.11.2716790F	ch.2.217484879F	ch.6.3068315F
cg27586249	cg27662412	ch.12.105153690R	ch.2.226789810F	ch.6.33611621F
cg27587141	cg27665659	ch.12.1173053R	ch.2.2729437F	ch.7.114512964F
cg27592331	ch.1.1356605F	ch.12.1993261F	ch.2.4104651R	ch.7.1147807F
cg27596297	ch.1.1604750R	ch.12.2480290F	ch.2.4116732R	ch.7.135065R
cg27598340	ch.1.171672612F	ch.12.2506678F	ch.2.47286786F	ch.7.137597056R
cg27598583	ch.1.219558214F	ch.13.39564907R	ch.2.66207210F	ch.7.1427355R
cg27601809	ch.1.234902740R	ch.13.470465F	ch.2.740763F	ch.7.2184863F
cg27606396	ch.1.2582316R	ch.13.654879R	ch.20.1019750F	ch.7.2902493F
cg27607584	ch.1.3056292F	ch.15.1197129R	ch.20.12652500F	ch.7.313144R
cg27608806	ch.1.3128389F	ch.15.814613R	ch.20.1295406F	ch.7.3189261R
cg27610561	ch.1.3280899F	ch.15.920727F	ch.20.209864F	ch.7.33727552F
cg27614534	ch.1.3571292R	ch.15.934240F	ch.20.22943799F	ch.7.45985950F
cg27616751	ch.1.38337696R	ch.16.364290R	ch.21.40139802R	ch.7.51839018F
cg27619475	ch.1.4512450F	ch.16.406779R	ch.21.825836R	ch.7.93764192R
cg27620946	ch.1.64660926R	ch.16.49831971R	ch.3.1083063F	ch.8.120035F
cg27622679	ch.10.14508944R	ch.16.50203954R	ch.3.3021133F	ch.8.128185533F
cg27624162	ch.10.1700276F	ch.16.82520294R	ch.3.3371471R	ch.8.2343166R
cg27625732	ch.10.20960905R	ch.16.83989841F	ch.3.72737075R	ch.8.842844F
cg27626102	ch.10.2166669R	ch.16.97779F	ch.3.82259654F	ch.8.903080R
cg27628340	ch.10.2480690F	ch.17.45797972F	ch.4.1463482R	ch.8.91748119F
cg27629453	ch.10.2563868F	ch.18.265776F	ch.4.1889364R	ch.8.93711588R
cg27635271	ch.10.2610459F	ch.18.310800R	ch.5.2313526R	ch.9.1241711R
cg27637521	ch.10.2770541R	ch.19.1066737F	ch.5.2522686R	ch.9.1395144F
cg27638288	ch.10.2988224F	ch.19.36684304F	ch.5.3304132F	ch.9.837340R
cg27641239	ch.10.31370070F	ch.19.931611R	ch.5.5396883R	ch.9.84078312F
cg27641628	ch.10.80061816F	ch.2.119267486F	ch.5.58219013F	cg25428494

Таблица 16

статистика	dm	p. значение	Этал UCSC	Название_гена
Злокачественная опухоль мочевого пузыря				
cg22920873	-23.5703244104797	-0.0740728890644974	1.60173105009718e-79	C7orf55
cg16489193	-22.0924958195055	-0.145452940807499	7.05306361117489e-73	VPS52;RPS18
cg24974704	20.8934136219329	0.283589163196376	1.82654250330367e-67	ZC3H3
cg14534144	19.843335146961	0.269584753727016	1.01250180011545e-62	TMCO3
cg17758721	-19.2111073031033	-0.0853512997390854	7.20211359303251e-60	SNRPB;SNRPB
cg06580318	-18.7403850082165	-0.0997170178626665	9.478258413399 76e-58	SPC25
cg11447335	18.6522104351226	0.0804926500270038	2.36143982501451e-57	BRD9;BRD9;BRD9
cg23167246	18.6419996641921	0.235412534212053	2.62466722441094e-57	TMCO3
cg17467525	-18.0666522492532	-0.335815968551212	1.00158009779597e-54	
cg25015277	-17.9538967012944	-0.0531481873032058	3.202154661533 76e-54	
cg24092000	17.7302861353551	0.194677834379004	3.19986501777343e-53	TBCD
cg00081799	17.6797812391057	0.275506115799124	5.37856716393257e-53	ACOT7;ACOT7;ACOT7;ACOT7
cg04551619	17.5743852727785	0.137438118059385	1.58855999930894e-52	
cg08566455	17.324564635031	0.467516759211826	2.06074531892702e-51	
cg10788210	-17.3238679546507	-0.0536035045913872	2.0755083227123e-51	DIAPH3;DIAPH3
cg07237653	17.2835962911464	0.12944071134628	3.13539730514861e-51	KIF13B
cg14063191	-17.2239509748501	-0.0967103456623046	5.77456811830604e-51	ZDHHC12
cg08549335	-16.9339138904431	-0.325334159673076	1.11903351605361e-49	ZNRF2
cg12204897	-16.9185947800837	-0.1001744898105 73	1.30834248587079e-49	ZDHHC12
cg11667101	-16.891340464501	-0.0899063307820895	1.72764511096783e-49	TAF5
cg15103195	-16.751974190985	-0.124544533442909	7.148638465739e-49	AP1S1
cg25564800	-16.7513583409591	-0.203278491745982	7.19360359893161e-49	KPNA1;KPNA1
cg06385324	-16.739649101605	-0.0802841036382095	8.1043573080769e-49	SNHG9;SNORA78;RPS2
cg25743481	-16.6073950720582	-0.085520617708043	3.11138617204601e-48	KIF15;KIF15;KIAA1143
cg03622664	16.5875108377517	0.173164656349484	3.80810204611931e-48	XPO4
cg05845376	16.5529366092749	0.345734119282022	5.41054101359894e-48	SLC25A2
cg23049737	16.5418988327734	0.194612180860708	6.05232087811392e-48	RERE;RERE;RERE
cg04880751	-16.5240043296113	-0.232072776266277	7.25820657297687e-48	KMO
cg17726575	-16.5236852119725	-0.297693801618786	7.28175953884864e-48	E2F6;E2F6;E2F6;E2F6;E2F6
cg03663556	-16.4866436193502	-0.238915487473683	1.06050985836159e-47	
cg01504784	16.4403197737016	0.203194205657518	1.69666349175639e-47	KHSRP
cg12551813	16.329927878381	0.163909037547665	5.19293256947523e-47	CAMSAP1L1
cg10255237	-16.2577100029378	-0.382963769596819	1.07852003828709e-46	
ch.2.217478R	-16.1278732067056	-0.082806210832541	4.00557724045975e-46	
cg24579224	16.1256201991789	0.253714839925411	4.09773328511391e-46	SKI
cg22720029	-16.1065002941557	-0.155462511653003	4.97008496294075e-46	
cg22310062	-16.0660917444665	-0.0827904126444746	7.47192675789654e-46	ESCO1
cg12352399	-16.0476923183733	-0.354253208479164	8.99543986715439e-46	TOP2B
ch.4.194519R	-16.0237045058865	-0.0910256256794298	1.14565936757733e-45	
cg22454022	-15.9793499492721	-0.287333714498312	1.79128442750003e-45	C8orf34
cg02397064	15.9032981698878	0.176244015747242	3.85192774818228e-45	SEPT9;SEPT9;SEPT9;SEPT9;SEPT9;SEPT9
cg08847919	15.8605490438808	0.140431146956435	5.921205116814 86e-45	TPCN2
cg20765408	-15.8556369203745	-0.307441302134877	6.22097566829647e-45	PARP4
cg09853702	-15.802931571161	-0.345413560080071	1.05653760687489e-44	

cg17306740	-15.6869108879714	-0.209360449489875	3.384866604719O7e-44	ZBP1;ZBP1;ZBP1;ZBP1;ZBP1;ZBP1;ZBP1;ZBP1
cg01205324	-15.5859142782972	-0.0711817357993311	9.30920672207116e-44	
cg16561172	-15.5355012967092	-0.109147569080023	1.5414868485462e-43	
cg08404702	15.529429689078	0.113698207926064	1.63796945215574e-43	TSC2;TSC2;TSC2
cg05256204	15.5263375067131	0.222404308989926	1.6894001272086e-43	
cg09086037	15.5026226372848	0.0755773120908412	2.14132030227917e-43	TRIO
cg00660272	-15.4954170497564	-0.133150340741212	2.30119471388011e-43	CNR2
cg21052656	-15.4684447694063	-0.290403018693104	3.01283536279913e-43	AIP
cg24888989	-15.449978802621	-0.0567217615689298	3.622924154361l6e-43	KIF15;KIF15;KIAA1143
cg18773937	-15.4277555395569	-0.261673570571674	4.52274858665317e-43	IL1B
cg02632314	-15.3988743733308	-0.291663031565454	6.03324728078442e-43	ELF1;ELF1
cg13289869	-15.3781053871552	-0.0557901490427667	7.42176177711632e-43	OTX1
cg18867912	15.3768690231623	0.123527014929543	7.51382267566571e-43	WDR88;WDR88
cg00702638	-15.3705340973473	-0.0675036873705257	8.00371639624l8e-43	KIF15;KIF15;KIAA1143
cg21151287	15.3281406690675	0.121593231211836	1.22116951707282e-42	TRIO
cg15186638	-15.3234867831995	-0.206940228427436	1.27911551006608e-42	
cg05337753	15.3203317248242	0.170299083976909	1.319952483556l9e-42	SEPT9;SEPT9;SEPT9;SEPT9;SEPT9
cg14119680	15.3186054248203	0.118845068069845	1.34284471300444e-42	ABL1;ABL1
cg01176748	-15.3102506846408	-0.0697288092449808	1.45936080245404e-42	HAUS4;HAUS4;HAUS4
cg14723977	15.3005218568819	0.156262757606449	1.60781392801197e-42	WIZ
cg24803059	15.2984446114526	0.0573679678333138	1.641413524274l6e-42	HCCA2
cg06580800	-15.2668764930113	-0.324150316320211	2.24739007855848e-42	
cg25159927	15.1602861535578	0.157024417948677	6.48383863294124e-42	MON1A;MON1A
cg05948763	15.130606948801	0.210365107002299	8.70540662639626e-42	SKI
cg05110391	-15.1274351212782	-0.243529352905369	8.98378708279514e-42	
cg25336332	-15.0808229770578	-0.180860902021758	1.42644891650142e-41	THRB;THRB;THRB
cg22699768	15.0740326324395	0.222570691793268	1.52578134624218e-41	
cg10569694	-15.0223770580604	-0.0814091493043428	2.54546439716553e-41	RNF216L;RNF216L;RNF216L
cg08202226	-15.0061831442839	-0.379753733233799	2.9881472879607e-41	GATAD2B
cg04470557	-14.9627407489508	-0.248600599381384	4.59297336898272e-41	SLC22A4
cg13802506	14.9567396512101	0.216738090217469	4.87382958913407e-41	NINJ1
cg06761530	14.9305491381733	0.146857513258864	6.3143502801326e-41	SEPT9;SEPT9;SEPT9;SEPT9;SEPT9
cg26109199	-14.9304531327008	-0.156289150185094	6.32034509808577e-41	
cg26698460	14.9091293398436	0.319241059988894	7.80291507388l4e-41	ZNF274;ZNF274;ZNF274
cg26660541	-14.9072503138242	-0.032813653206089	7.9491230023415e-41	RNF216L;RNF216L;RNF216L
cg26353287	14.8714018609483	0.199390189759146	1.13259206322928e-40	
cg25204094	-14.8487380146482	-0.0882349920855498	1.41650844002121e-40	ANP32B
cg25790133	14.83367786072	0.211513897517561	1.643413392354l3e-40	FAM193A
cg26026748	-14.8296633576986	-0.263327380705373	1.70979532142312e-40	PBX1
cg21182694	-14.8199262453844	-0.0924974601564864	1.88213079968268e-40	MRPS22
cg02457644	14.8091440438139	0.123587871072898	2.0932527378478e-40	LIN37
cg20364632	-14.8008103004197	-0.283525245166125	2.27248686872866e-40	
cg21341586	-14.7988704594071	-0.161732512795683	2.31635765444485e-40	EIF4E;EIF4E;EIF4E;EIF4E;EIF4E
cg09340639	-14.7908871508181	-0.26925047053685	2.50597999179135e-40	FCRL1;FCRL1;FCRL1
cg11493223	-14.7799391133037	-0.267490449375599	2.79145326926776e-40	TMC8;TMC6
cg24554061	-14.7675310684351	-0.0441714202452504	3.15440863713318e-40	NAA40
cg23262094	-14.7366745913472	-0.155501226578603	4.27439871739769e-40	

cg11468193	-14.729880250485	-0.229503944286454	4.57002947291767e-40	
cg01440489	-14.6946252123989	-0.306763872359896	6.46480585606763e-40	ELF1;ELF1
cg19565757	-14.6789091409542	-0.124466669836929	7.54516892755599e-40	PAIP1;PAIP1;PAIP1
cg06346138	14.6786634845174	0.295182570876251	7.56341320274081e-40	MST1P9
cg13394216	14.6654137338755	0.205551211854111	8.61550602131046e-40	GMDS
cg05602648	-14.6622009053701	-0.0717043625912714	8.89188424441108e-40	COG2;COG2
cg25840354	-14.6560825587025	-0.229711859297867	9.44290135664162e-40	TLR10;TLR10
ch.20.12652500F	-14.6378642391032	-0.0657485612416234	1.12936903548154e-39	
cg08517455	14.6345900499645	0.187452107638178	1.16627833972131e-39	C2orf55
Злокачественная опухоль молочной железы				
cg19533977	-37.0048080979213	-0.342721378582159	2.22579941799523e-181	CLTC
cg14789818	36.9792527990063	0.411244760478912	3.22156810280072e-181	
cg18265162	-36.1385973550742	-0.240474879086228	6.364063047886 76e-176	C1orf133;SERTAD4
cg23690893	35.4738053194879	0.383606880012756	1.02074662062821e-171	TECR
cg17046586	35.1959481134669	0.333380238390852	5.89909695081148e-170	LIMA1;LIMA1
cg05434287	34.9126300380338	0.309281563032565	3.71316899971703e-168	MAD1L1;MAD1L1;MAD1L1
cg20699586	34.8198666220897	0.408129343624993	1.4430517944147e-167	
cg18675097	34.627060191877	0.484406224304343	2.42900632399687e-166	NKAPL;NKAPL
cg08658787	34.6112807059863	0.356116360732656	3.060733077105e-166	
cg18269493	-34.5727235044718	-0.312985777748994	5.3848697999714e-166	RERE;RERE
cg08549335	-34.2676498410046	-0.368962427709201	4.71968351224556e-164	ZNRF2
cg01393234	-34.2277454925606	-0.30869060185155	8.47651030869139e-164	
cg15602548	-33.5725460455918	-0.281884254670567	1.28717130117867e-159	SPTBN1;SPTBN1
cg22001208	33.2461465662174	0.208838151040861	1.5725675915448e-157	
cg27616751	33.2353360277949	0.204821715163955	1.8440506013445e-157	FIS1
cg17901038	32.1899059239539	0.169409589242318	9.23802291052125e-151	UBE2O
cg24974704	31.7726799009563	0.296044616347763	4.41495062438843e-148	ZC3H3
cg05890855	-31.7377268620397	-0.352799478526305	7.40470815765416e-148	
cg09887059	31.254800757396	0.504027031741788	9.42118448178679e-145	
cg06471596	31.0749199218047	0.411158759207863	1.35277199441002e-143	CUX1;CUX1;CUX1
cg06173663	30.9790440849484	0.420744886832563	5.59890316998092e-143	CUX1;CUX1;CUX1
cg01817009	30.9287458517079	0.228936852058296	1.17968104971752e-142	SLC12A4;SLC12A4;SLC12A4;LCAT;SLC12A4;SLC12A4
cg04009429	30.9199877418857	0.152642595254005	1.34314894665209e-142	FIS1
cg06794543	30.7490635669418	0.373438581454567	1.69114455769013e-141	ZFP106
cg20192747	30.4984106388471	0.323137710762694	6.94687673071716e-140	
cg00692173	30.4428753249702	0.359158283939246	1.58257472078784e-139	ZYG11B
cg19130973	30.4203979248605	0.311669244151221	2.20848621505746e-139	IQSEC1;IQSEC1
cg14231297	30.2691159946399	0.424825785400388	2.08096202702229e-138	ZSCAN18;ZSCAN18
cg08951958	30.1947281996488	0.180315426993702	6.2707942607704e-138	ABL1;ABL1
cg21821308	30.19122516185	0.270008816761491	6.60515169751241e-138	ASAP2;ASAP2
cg18115040	30.1830788065392	0.366567693232514	7.45327453761938e-138	HOXD10
cg12492087	30.155712122465	0.369378519228657	1.11839884235038e-137	ZFP106
cg07241170	30.0171404596787	0.226289112853981	8.73142151531264e-137	C6orf145
cg25198340	29.9894753364861	0.251548462362805	1.31605406705205e-136	IL17RD
cg09851343	29.9477300376437	0.27494041092219	2.44430917847526e-136	LMF1
cg17780246	29.8969465012737	0.360916264816594	5.19111291519097e-136	CACNG8

cg02196651	-29.8759046919612	-0.294585031955127	7.09244176608341e-136	LNX1
cg07315493	29.7707982370532	0.1551599389724	3.37151496515864e-135	IFT140
cg05336395	29.6934561094698	0.357454686955679	1.06175724131112e-134	PCDH8;PCDH8
cg12157941	29.5947400021749	0.108649569471167	4.59106926471409e-134	RBM33
cg15084543	29.5340478488511	0.395439302839266	1.12945597176272e-133	ELTD1;ELTD1
cg25766247	-29.5121374578432	-0.28298363705399	1.56317459521664e-133	
cg25790133	29.357342230494	0.261754500152872	1.55284533028655e-132	FAM193A
cg20353227	29.3385120987763	0.229067429187395	2.05315353061022e-132	SMAD3;SMAD3;SMAD3
cg24546446	-29.3188434253197	-0.255419390203644	2.74862465129347e-132	LNX1
cg22954906	29.263351240883	0.305028014756694	6.25978511583887e-132	LOC121952
cg17391620	29.1863898824977	0.281492339480862	1.96011683953147e-131	C6orf27
cg10172584	29.1768543217146	0.226299826765045	2.25788178729323e-131	YJEFN3
cg15174623	29.1394928912366	0.301377152452034	3.92958143608801e-131	
cg00909706	29.1308231712644	0.218549545508484	4.46876346111931e-131	MIR34A
cg02030908	29.0780342359224	0.222470449579923	9.7766899331934e-131	THRA;NR1D1
cg17127702	-29.0505576278305	-0.250145725237444	1.46946756059717e-130	PARP1
cg27418434	29.0194797771027	0.257309832787325	2.32980249975576e-130	PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B
cg12681370	28.9993255588433	0.262937319241361	3.14138868703822e-130	TNS1
cg07651914	28.9942354063683	0.221268084813228	3.38769545006292e-130	CLDN15
cg03170670	28.9873380066505	0.232913427487807	3.75254826970477e-130	C3orf21
cg10284771	-28.9516226366547	-0.216148125391034	6.37299733893761e-130	
cg27478167	28.9419700566806	0.147704066641901	7.3537384870731e-130	HEATR2
cg24541176	28.8902078545336	0.234138655791603	1.58437840786754e-129	TMEM106C;TMEM106C;TMEM106C;TMEM106C
cg10427868	28.8623990198476	0.261226830330997	2.39300374653191e-129	ZMIZ1
cg07799299	28.8327383163512	0.344507948016193	3.71491630304353e-129	ASAP1
cg19593741	28.8213369849193	0.306999554036297	4.39914980181354e-129	C6orf27
cg16081096	28.8136995564219	0.280805392281698	4.92663203562989e-129	IQSEC1;IQSEC1
cg11303301	28.7686870126953	0.196670943186191	9.60290038554889e-129	ZC3H3
cg26080154	28.7571589936443	0.173019959329851	1.13928825765697e-128	TOLLIP
cg05386769	28.7545987419722	0.26623628963293	1.18336706501207e-128	TNS1
cg08296903	28.6337266311139	0.196407621833958	7.10207452271195e-128	ERCC4
cg09165441	28.6148861420469	0.462159554688228	9.39042914283713e-128	
cg07204662	28.6001172088786	0.28119725507688	1.16888034518508e-127	ESRRA
cg13387113	28.5514256546646	0.407595102581443	2.40570298101609e-127	MXRA7;MXRA7;MXRA7
cg06905453	28.452312462064	0.362718631340345	1.04535976679632e-126	RFX1
cg16766632	28.4487333603753	0.280607934382	1.1023108515326e-126	LRP1
cg15574321	28.4445600583698	0.283524284612l8	1.17264633177887e-126	WNT11
cg17094249	-28.3988504612112	-0.346891451170991	2.3087842780045e-126	
cg10628699	28.3841278466098	0.319124426934243	2.87172970004715e-126	LOC121952
cg10715092	28.3615792814823	0.48243764617549	4.01116578652206e-126	MIR663
cg20271620	28.3116700371767	0.110622709559236	8.40387067184859e-126	TBCD
cg23746497	28.2794030658487	0.435789242141912	1.3556015569442e-125	
cg26444528	28.2726254430281	0.413454065435096	1.49881433026216e-125	PCDH17
cg01877606	-28.2337181711744	-0.263088443573083	2.66757879490457e-125	LNX1
cg03998066	28.2286912325199	0.252056154961521	2.87385340025292e-125	TGFB1I1;TGFB1I1
cg03143486	28.2275756012878	0.228534776406635	2.92175260763207e-125	HEATR2

cg05422883	28.2163816568672	0.171359916456639	3.44884097600532e-125	
cg05207048	-28.2007186476137	-0.254809947427781	4.34968478074527e-125	ODZ2
cg22871253	-28.1870588467091	-0.316104870063545	5.32537857381444e-125	EZR;EZR
cg05937737	28.1705831972055	0.419343009692935	6.79765018114287e-125	SLC7A14
cg11624060	-28.1268305896423	-0.220266749058254	1.29974798483805e-124	
cg05979020	28.1192500620933	0.281835425210015	1.45421761156651e-124	HOXD10
cg02744216	-28.1030564025974	-0.341246894488261	1.84846436199365e-124	
cg03162410	28.0992553048535	0.279574417125867	1.9555321216717e-124	TECR
cg18397073	28.0480712206768	0.259898460471069	4.17382941287248e-124	POU2F2
cg05342467	28.0418513328035	0.141832370355527	4.5766259767284e-124	MAD1L1;MAD1L1;MAD1L1
cg11213690	28.0278895531668	0.474399996895933	5.62802191199461e-124	
cg12669271	27.9862915750655	0.230420097988479	1.04213557885928e-123	EXT1
cg08443563	-27.9765990728792	-0.372976589134304	1.20300018305009e-123	
cg10773016	-27.974408370695	-0.114979721761202	1.2426704378255e-123	
cg23811057	-27.9704572437146	-0.300801425027653	1.31755538359706e-123	
cg15430661	27.9634222930868	0.166883903439189	1.46223064855704e-123	GRASP
cg03517024	27.9493439373987	0.228685146945036	1.80120179203294e-123	TRAF7
cg12711760	-27.9316596732831	-0.185731444888063	2.34043747189459e-123	NAV2;NAV2;NAV2;NAV2
Холангиокарцинома				
cg08105396	-35.5588718210826	-0.663078367941125	1.60755728150535e-33	S100A2
cg21409833	35.3498989126245	0.395050851024056	2.05436546893024e-33	DOCK7;ANGPTL3
cg19128723	-33.8859129289166	-0.392194922080842	1.19061898456519e-32	OBFC1
cg04852323	31.8190974037391	0.428985471667184	1.61035732801726e-31	
cg19525780	31.0212296710856	0.394454034760035	4.58989656558616e-31	C14orf80;C14orf80;C14orf80
cg06154084	-30.0305700483033	-0.364078942275408	1.74483171127177e-30	PDZD7;SFXN3
cg01449469	29.2698027702947	0.519663275236754	5.00128240138825e-30	KIAA1949;KIAA1949
cg00946753	28.7051003094237	0.35517486083572	1.11063565610279e-29	C14orf68
cg17213304	28.1162473427951	0.372750853555482	2.59118684709784e-29	BHMT2;DMGDH
cg23679798	27.9030274660195	0.433122183872061	3.53536949374174e-29	ZNF444
cg07573965	27.870787748986	0.501175143793242	3.70610949826421e-29	HMGXB4;HMGXB4
cg03595672	27.8001494873523	0.362947629337897	4.1102908867006e-29	GLYATL1
cg15029138	27.4757828857784	0.400129835527321	6.63168443855356e-29	PNPLA3
cg03582736	27.4570030464261	0.403634971791905	6.8189760124457e-29	TMEM56
cg03353699	27.3313913379001	0.47131744713065	8.21885259091284e-29	KIAA1949;KIAA1949
cg18554976	27.2145946406481	0.55983731119579	9.78389624675011e-29	FXYD1;FXYD1
cg08865625	27.1054173477006	0.450104259959515	1.15222369409695e-28	HLF
cg03610629	26.8687191623829	0.350171311896986	1.64588817150787e-28	PHRF1
cg25503540	26.3449991834911	0.430071523494753	3.65941459653826e-28	FASN
cg13613439	26.2333809543819	0.402898985253898	4.34669354877006e-28	PHYHD1;PHYHD1;PHYHD1;PHYHD1;PHYHD1
cg25068915	26.187179718213	0.357438681824676	4.66853947164331e-28	FASN
cg19276318	26.1205472321249	0.357482221372874	5.17615268687014e-28	APOF
cg03641958	25.9293735146078	0.384267791056771	6.96914867164816e-28	
cg13478974	25.795537467099	0.423311250097119	8.59234260246262e-28	C12orf51
cg24904145	-25.7611475160698	-0.485558601980159	9.06868307838953e-28	LRCH4
cg16161418	25.4485202649957	0.349787115861829	1.48537035763967e-27	KIAA1949;KIAA1949
cg06795960	25.3368259863052	0.41123676847625	1.77401368200759e-27	ARL4D

cg06131338	25.2537209670575	0.435773868675077	2.02550249341548e-27	ACACB
cg08929133	25.117899403296	0.440600694187515	2.51761616898294e-27	AHSG
cg26507988	24.6781803930873	0.428289537005601	5.127259173999e-27	CCDC57
cg05359249	-23.808994437275	-0.39694994598902	2.16185546746435e-26	CHPF
cg23672425	23.7544426343141	0.390471205229331	2.36975761585126e-26	MTOR;ANGPTL7
cg09516529	23.6656708769834	0.404424916698531	2.75273826134295e-26	
cg12228061	23.4741982759108	0.386028380340417	3.80902257264916e-26	
cg11024165	23.4642256231895	0.312820199621553	3.87424402100121e-26	
cg05896042	-23.4595327391191	-0.535591648700761	3.9053292505236e-26	RAB3D
cg15391151	23.4538023444835	0.358355636128762	3.9436326148548e-26	C1orf177;C1orf177
cg06086933	23.4519600624549	0.374718184874275	3.95602822781083e-26	AGL;AGL;AGL;AGL;AGL;AGL
cg11971852	23.3876008297076	0.506822232345526	4.41499815830466e-26	BIRC6
cg12589486	23.3744623682254	0.354036646897076	4.5151903964239e-26	NDST1
cg07064050	23.1047654502863	0.353301971275107	7.17413655578156e-26	ARMC6
cg09872523	23.0913059237227	0.41168174068474	7.34273656699873e-26	GRK5
cg20118424	23.0898867967805	0.443863088190225	7.36074745213389e-26	ABCB11
cg03880458	23.0580731814092	0.418670717173586	7.77657542036821e-26	
cg01808050	23.0136588679495	0.448423325322603	8.39759514109578e-26	ADI1
cg26282205	22.9279616259612	0.465140687300116	9.74296475471423e-26	CAMK2G;CAMK2G;CAMK2G;CAMK2G;CAMK2G
cg17278960	22.8115460094632	0.416403602692968	1.1931377818444e-25	FGGY;FGGY
cg04505897	22.6715774360354	0.39782195815084	1.52405721598972e-25	LAMP1
cg13414629	-22.6427240021248	-0.453497651355862	1.60319259187615e-25	FREQ
cg12590346	22.6173540048069	0.355463541935364	1.67623780344694e-25	TOLLIP
cg09797971	22.4921357909317	0.381534864791574	2.08983151915634e-25	KCNS1
cg02094018	22.4623355943709	0.500117732649428	2.20277986207311e-25	PEMT;PEMT
cg00089100	22.4105342258607	0.422056080687961	2.4141778690776e-25	TPST2;TPST2
cg25189201	22.3885792181384	0.426167582762562	2.50992323027587e-25	
cg13640769	22.361665678885	0.481969659684665	2.63260438729914e-25	C14orf68
cg13928068	22.3181766647589	0.398701523399129	2.84393428833833e-25	MICAL3;MICAL3
cg07726085	22.2173620703372	0.414427673209405	3.40305908555024e-25	SLC27A5
cg02967812	22.2125701827805	0.400340988358036	3.43227445171715e-25	CCDC57
cg22840650	22.1681958430371	0.342996030396284	3.71529396540751e-25	UBTD1
cg21423557	21.9473250412204	0.409658350465903	5.522564799307 79e-25	C2orf3
cg07659663	21.8779905483952	0.343615718263111	6.25865162090617e-25	CHID1
cg04756168	21.8640454653782	0.379343848514058	6.41841066584808e-25	APOC3
cg03776042	21.8382304436886	0.385458166695023	6.72523476330569e-25	C22orf9
cg23251170	21.7762791722096	0.441303189533732	7.52415417188652e-25	GPD1
cg03741653	21.7759997709383	0.441396579578269	7.52796884867159e 25	BMP1;BMP1;BMP1
cg19351617	21.7550656391967	0.3242843297332	7.81947494716375e-25	SIGIRR;SIGIRR;SIGIRR
cg25007781	21.7241949318701	0.301748050038511	8.27053144655803e-25	C14orf80;C14orf80;C14orf80
cg13139203	-21.5823669935132	-0.306424617435288	1.07103521536822e-24	C11orf84
cg21009747	21.5724624405171	0.493947545041035	1.09060417656941e-24	MYH9
cg09276315	-21.5343734644159	-0.590730859443169	1.16932382802483e-24	ZC3H4
cg16719582	21.5106223715962	0.370759864479941	1.22132535942885e-24	FBRSL1
cg14153069	21.4711817370139	0.399188193488142	1.31295293551023e-24	PHYHD1;PHYHD1;PHYHD1;PHYHD1;PHYHD1
cg03385262	21.4103738371832	0.418296876136988	1.4681895673114e-24	C4orf29

cg18736775	21.3582841654806	0.374621495389809	1.61602520851861e-24	NAT2
cg04658027	-21.2693479362949	-0.436633570334032	1.90450909140081e-24	CLIC1
cg03193893	21.2030315630162	0.402277585855672	2.15345714652244e-24	KIAA1949;KIAA1949
cg07031551	-21.1638796315723	-0.236601730547612	2.31579429564093e-24	ARAP1
cg17232254	21.1418896060184	0.208767523717478	2.41239973708666e-24	JMJD1C;JMJD1C
cg14399839	21.1177961075115	0.409370886008809	2.52298088553149e-24	NAIF1
cg08954701	21.116547158873	0.290673148513395	2.52885229608161e-24	C16orf70
cg03956606	21.0985121368169	0.401782423847267	2.61520886131241e-24	MTOR;ANGPTL7
cg16745091	21.0829123471158	0.440694004625513	2.69233142956501e-24	CLASP1;CLASP1;CLASP1
cg04471375	20.9979679756764	0.337764600194331	3.1549672803792e-24	GOT2
cg05296180	20.9682073411025	0.351162305832231	3.33562314314036e-24	ANG;RNASE4;ANG;RNASE4
cg24062571	20.9434740295192	0.355402985388624	3.49378125911109e-24	PON1
cg19786751	20.8662006497594	0.406828250839906	4.03904363415086e-24	ACACB
cg13907255	20.8295369717043	0.449296403904411	4.32742095240209e-24	
cg26481896	20.8055825429712	0.443537974588346	4.5271096717778e-24	WWP2;WWP2
cg19879265	20.7692202472955	0.450460431478502	4.84837920888933e-24	C14orf80;C14orf80;C14orf80
cg14574905	20.7649878187767	0.474868298612802	4.88725643168667e-24	CLASP1;CLASP1;CLASP1
cg11155222	20.7142852698056	0.436191608673197	5.37851036825859e-24	PTPRK;PTPRK
cg12393104	20.6745160550926	0.365499754192156	5.79892784607911e-24	RTN4R
cg15936999	-20.6686424574824	-0.336018404861063	5.86380475209209e-24	UNC13D
cg20465207	-20.6172738059145	-0.542944488138249	6.46375683986977e-24	ARHGEF2;ARHGEF2;ARHGEF2
cg14524724	20.5744754275152	0.433162882080129	7.01129831199633e-24	
cg16724148	20.5111183542802	0.380839242038398	7.91017035070975e-24	AGL;AGL;AGL;AGL;AGL;AGL
cg02744699	20.5079449770064	0.418016709588568	7.95817084337566e-24	
cg10190509	20.4901187915863	0.512567019438628	8.23339165335734e-24	CCL16
cg10004976	20.4694946743231	0.306370768711813	8.56396650424532e-24	COL18A1;COL18A1;COL18A1
cg05919312	20.4641306640015	0.346666249669482	8.65214363184255e-24	CYB5R2
Злокачественная опухоль толстой кишки				
cg03130910	-46.0343592095821	-0.50426673282509	1.09769361570054e-145	
cg00664697	-41.9765490197336	-0.389400811810812	2.19007558931344e-134	
cg04456219	-41.011889665991	-0.494314110307472	1.37426457522538e-131	
cg22689909	-39.7563053459646	-0.332971765019239	7.02102925399839e-128	GLRX;GLRX
cg20175702	-38.2581538036396	-0.537027633495984	2.35959056490536e-123	
cg23558337	-37.9180772933123	-0.27488574734339	2.60641102962285e-122	C20orf94
cg12628196	37.7904238440188	0.549442941266251	6.44387506254888e-122	SND1;LRRC4
cg02853152	-36.5620579711223	-0.347084577241345	4.31170486018452e-118	
cg03301058	-36.3922091190272	-0.469533407076475	1.47829767557868e-117	GABRR2
cg02861178	-36.0730727545474	-0.387388446420649	1.51108037808086e-116	C20orf94
cg09296001	35.7715670209753	0.621980675683589	1.373890992023e-115	SND1
cg09087503	35.515324650804	0.427902719978029	9.04614794362037e-115	SND1;LRRC4
cg03800922	-35.3963130819993	-0.349005706095442	2.17671213958731e-114	
cg24032190	-35.2910603133633	-0.526670015417972	4.73889940607341e-114	SMAD3;SMAD3;SMAD3
cg20873416	-35.2321606824926	-0.511092483379825	7.32841652758907e-114	
cg17304678	35.1268249892703	0.374069304936184	1.59981822389659e-113	RGMB
cg05259836	-34.5495731005873	-0.283643580201282	1.18209956519602e-111	
cg07220152	-34.2911942044368	-0.39502040501788	8.21874416238531e-111	
cg23683800	-34.166683165247	-0.353910338723702	2.09851041315398e-110	

cg00269245	34.0836951162467	0.337503298587948	3.92386758782552e-110	NUP93
cg19592277	33.1082187289293	0.397348441166111	6.55301596992688e-107	GPR75;LOC100302652
cg13405887	32.8758923632209	0.504614968961261	3.90463986090199e-106	C9orf50
cg19017254	32.5616689523798	0.369505972575271	4.41191713865239e-105	TRPM4
cg04786142	-32.5498709331609	-0.552388705736569	4.83359438681153e-105	
cg09287864	-32.5443824621846	-0.444168454794595	5.04329938249457e-105	
cg22882523	32.2327401523501	0.407304540354065	5.65859526249196e-104	OPLAH
cg14129735	-31.7475076151683	-0.420361702001893	2.5009202298431e-102	
cg16601494	31.7209106334673	0.599568884004578	3.08077188234098e-102	C1orf70;C1orf70
cg02627455	31.5964929995698	0.409071416282719	8.18087743342346e-102	HOXA3;HOXA3
cg03716852	31.2502444704801	0.422119491056831	1.25201125494958e-100	TRPM4
cg13895235	31.1871101401237	0.646212075763485	2.06228703325528e-100	PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B
cg02037307	31.186989874128	0.489547207154852	2.06424952432287e-100	PITX1
cg26140475	-30.848940926835	-0.268883521642137	3.01293231388426e-99	
cg05433391	-30.7824299128161	-0.489321894308414	5.11427888241003e-99	
cg10784519	-30.5561430804099	-0.309988744494129	3.10748772815681e-98	
cg17301223	30.474278302428	0.56243805974059	5.97849859635783e-98	OPLAH
cg01588438	30.2692760593367	0.573477266925622	3.08909457007169e-97	ADHFE1
cg06197966	-30.1987037605709	-0.446071339396285	5.44369592013129e-97	SVIL
cg22932808	-30.1904130345227	-0.545404661052853	5.818602693796e-97	
cg20493497	-30.1053847522898	-0.341380627461032	1.15261092586678e-96	
cg05649391	-30.0434569405592	-0.380774587597229	1.89732667160012e-96	MYBPC3
cg12451530	30.036827326335	0.388916124299843	2.0013695233931e-96	LOC100302652;GPR75
cg23811057	-30.000523405376	-0.308447999718531	2.68121812155353e-96	
cg16971991	-29.8178506477959	-0.264001285460201	1.17078328512867e-95	
cg05847233	29.7504206138603	0.236303294222108	2.01943841921514e-95	AFG3L2
cg23023970	-29.6720983516537	-0.360793540711098	3.80660566131051e-95	INPP5A
cg13356253	29.4915545690108	0.318807326964162	1.64598221716658e-94	LOC100302652;GPR75
cg11209394	29.2674187617315	0.303718922504194	1.01929138663351e-93	ZNF775
cg07128900	29.254417625051	0.490966439771851	1.13322114807232e-93	MTSS1L
cg27539480	29.1151898496043	0.327237132940892	3.5291467002191e-93	HOXA3;HOXA3;HOXA3
cg27093918	-29.0888303253563	-0.34730009018604	4.37716091026669e-93	
cg19664945	29.0413932625947	0.426190964978664	6.45047929945886e-93	LOC100302652;GPR75
cg02973693	29.0368939757404	0.29258207545646	6.69222510616915e-93	ZFHX3
cg10299448	-29.0355669461671	-0.238007247094918	6.76524453340615e-93	GAS7
cg25063165	-28.9944792334226	-0.319635090132463	9.46790210530583e-93	
cg15487867	28.9589709504522	0.587752562750697	1.26612143273137e-92	C1orf70
cg20295442	28.9563686754354	0.643992434509462	1.29338659281513e-92	ADHFE1
cg11838152	-28.9206532959724	-0.451263851068872	1.732843943896e-92	ITGBL1
cg23804620	-28.7849624931488	-0.188514123790839	5.27234103721285e-92	
cg09129067	-28.7759692425577	-0.431754343955213	5.67631649058639e-92	
cg02001991	-28.6841323203573	-0.379601185756212	1.20707810073555e-91	
cg05336982	-28.5698253756979	-0.28467841911615	3.09176305027171e-91	
cg01817009	28.5204007358249	0.226159991239395	4.64557148804258e-91	SLC12A4;SLC12A4;SLC12A4;LCAT;SLC12A4;SLC12A4
cg08738570	28.4637432204565	0.460038506866043	7.41157389440189e-91	C1orf70
cg14642259	-28.4225341746286	-0.605787322809401	1.04129438840241e-90	MYBPC3

cg13414270	-28.3983686328215	-0.305009832474428	1.27118055162853e-90	
cg08611810	28.2437500653528	0.326206664262161	4.56301304395e-90	LOC100302652;GPR75
cg19453938	-28.2078905391659	-0.251340633314612	6.13988825024428e-90	
cg16306898	28.0775399586896	0.531514762168848	1.80851638526531e-89	C1orf70
cg20912169	27.9295958927024	0.621216816063042	6.17869146815109e-89	ADHFE1;ADHFE1
cg17520027	27.8939557015202	0.352214169419306	8.31014991275538e-89	NR5A2;NR5A2
cg12305431	27.8746119761273	0.453750334043868	9.76102792270698e-89	HOXA3;HOXA3
cg17698295	27.8172201541475	0.592981341869349	1.57384400007897e-88	OPLAH
cg00813378	27.7781497596252	0.533748928966367	2.17919796245736e-88	C1orf70
cg23272088	27.5615509868133	0.426504446292249	1.32826239985069e-87	KCNQ1;KCNQ1
cg01029623	27.5228160023691	0.422480053631603	1.8362181919442e-87	KDM2B;KDM2B
cg15661389	-27.4902757107658	-0.371569649666198	2.41064540120998e-87	GAS7
cg16616514	-27.4661690083084	-0.502891231816849	2.9494519264986 7e-87	PPP2R2C;PPP2R2C
cg13324103	-27.4478782074574	-0.443717454905755	3.43742729966424e-87	SVIL
cg10773016	-27.3320336878768	-0.186672999876806	9.07330310849036e-87	
cg13415566	-27.3221229209757	-0.354862122612324	9.85963531898321e-87	
cg26256223	27.287620353137	0.505554157788273	1.3169231826915e-86	OPLAH
cg11868461	-27.2528608521591	-0.43290865757686	1.76302528485845e-86	
cg18601167	27.2504067341793	0.655176318548664	1.79972499483633e-86	PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B
cg26199906	27.2257525258748	0.459474727108914	2.21366364400971e-86	OPLAH
cg09383816	27.2182452969855	0.559950015102034	2.357730637740 09e-86	ADHFE1
cg21410293	27.1662664695865	0.212389392833636	3.64893839758851e-86	KIAA0427;KIAA0427
cg06825878	-26.9005838531493	-0.356858893580967	3.41843364458815e-85	
cg06786372	26.7542396942969	0.395781701019566	1.17648872899491e-84	HOXA2
cg05168229	-26.7238081154878	-0.346306224322757	1.52174535472018e-84	
cg11315991	26.6527072738249	0.386192357700732	2.7773472302165e-84	PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B
cg13661519	26.6313286218699	0.387205525823339	3.3284709237897e-84	HOXA2
cg25969107	-26.6262568687218	-0.320169234526163	3.47454758754718e-84	
cg14118226	-26.6052922518403	-0.188156844087624	4.14971506971613e-84	
cg15446845	-26.5236793631838	-0.332482999850655	8.28800455219642e-84	
cg03241244	26.5218178269469	0.409333909432153	8.41989282769872e-84	KDM2B;KDM2B
cg25223771	26.4394328212554	0.411177740846718	1.69406460469803e-83	
cg00466116	-26.3458166164013	-0.213223395453262	3.75284223779443e-83	
cg18058689	26.2609154593661	0.503029207291655	7.72705536285821e-83	GPC6;GPC6
cg23084245	-26.2472977120568	-0.300434414577925	8.67673263330387e-83	
Злокачественная опухоль пищевода				
cg18733925	16.0051907288097	0.235405775094019	1.32770491433033e-37	EIF4H;EIF4H
cg18421360	15.6100766592907	0.284779114566978	2.13959435642747e-36	GPR98;GPR98
cg10395252	15.4706108778419	0.220331144870498	5.71851644931084e-36	TTLL5
cg03143486	15.358981838572	0.244390243813657	1.25688877569656e-35	HEATR2
cg00664697	-15.180799203229	-0.303113774951929	4.42275351364958e-35	
cg25688164	14.755219044418	0.238012970418897	8.96855156958882e-34	WDR1;WDR1
cg20740711	-14.7292633017696	-0.248791677922156	1.07773621694686e-33	
cg06523556	-14.649118048338	-0.33575213753181	1.90077640696229e-33	CHRNA6
cg01817009	14.5002156389832	0.291416048469144	5.45651979040918e-33	SLC12A4;SLC12A4;SLC12A4;LCAT;SLC12

				A4;SLC12A4
cg20252769	14.4154956900164	0.240822109534837	9.94424925914453e-33	SUV420H1;SUV420H1
cg06379876	14.3779498703566	0.208579807257543	1.29749050407986e-32	NFYC;NFYC;NFYC;NFYC;NFYC;MIR30E
cg25837213	14.3377457070437	0.202599801830366	1.72514593690151e-32	TBCD
cg10364040	14.2370521594591	0.470060039049629	3.52152315812055e-32	HOXD10
cg09698220	14.2242856395031	0.210565549469104	3.85500842765573e-32	C7orf50;C7orf50;C7orf50
cg06733794	14.2197137597775	0.427192263969094	3.98196583870015e-32	TACC2;TACC2;TACC2;TACC2
cg25974626	14.1377469889688	0.281946349333895	7.11872986502901e-32	RP9P
cg02983090	-14.0511215843301	-0.265674610346249	1.31542502012326e-31	IL21R;IL21R;IL21R
cg10788213	14.0240679676056	0.207144020006533	1.59348915709336e-31	FAM118A;FAM118A
cg14723977	13.9599830695028	0.266096237657517	2.50976345103533e-31	WIZ
cg24040595	13.9156522949335	0.336435480389141	3.43640128489917e-31	HOXA6
cg18397073	13.8618824953603	0.389792158840037	5.03072373822808e-31	POU2F2
cg16085649	13.8508729265434	0.295807631833667	5.43903873745435e-31	AKAP13;AKAP13
cg17304678	13.8359526523728	0.267747569936455	6.04577709385679e-31	RGMB
cg05753046	13.7562203583432	0.260883825388072	1.0638680168234e-30	NDUFS8
cg08282819	-13.7499324847068	-0.251273522511733	1.11235286316521e-30	IL21R;IL21R;IL21R
cg10523671	13.7211731503934	0.285008496808649	1.36384631797635e-30	SLC15A2;SLC15A2
cg16284684	13.6889882372941	0.216814319185672	1.71328085384614e-30	C7orf50;C7orf50;C7orf50
cg00704780	13.6797571406367	0.288267279380513	1.82911271227575e-30	HDLBP;HDLBP
cg11360546	13.6148254850831	0.209114661257689	2.89786666172017e-30	C7orf50;C7orf50;C7orf50
cg01814495	13.5636860003017	0.223933867580616	4.16343745820322e-30	CDIPT
cg18990050	13.5455904520341	0.419383013628431	4.73297545912262e-30	C7orf50;C7orf50;C7orf50
cg26034341	13.5213753157956	0.308968517647042	5.61880115292004e-30	VPS53;VPS53
cg11201447	-13.4649963059195	-0.4121338983037	8.3772930119654e-30	MIR1204;PVT1
cg07953015	13.3296693805854	0.411886195005017	2.18448349941482e-29	SEPW1
cg03885270	13.3210492551001	0.303627776608947	2.321971451118 83e-29	PIP4K2A
cg27371456	13.3085349295772	0.169178912530882	2.53710698378352e-29	FBXW4
cg21037180	-13.2806524739014	-0.217174234324867	3.09080719795149e-29	
cg14904697	13.2771744922813	0.195374176062452	3.16785589665451e-29	AKAP8L
cg10888281	13.2248081894875	0.43448204461841	4.58939188651274e-29	CEP68
cg15347156	13.2203338435724	0.146256185227529	4.73706214099773e-29	MMRN2
cg20989443	13.2192766658297	0.215784167987901	4.77264093909192e-29	GALNT2
cg16803678	13.1990418074937	0.278926321664449	5.50752384687168e-29	RYK;RYK
cg16615776	13.1919713309481	0.193767417349975	5.79012955738703e-29	CAPN10;CAPN10;CAPN10;CAPN10
cg09792881	13.1699754295379	0.34835415541959	6.76536041174789e-29	DMRTA2
cg04267184	13.1629644123418	0.187620450021749	7.10947264109723e-29	GNRH2;GNRH2;GNRH2
cg21011133	-13.1029816891796	-0.230781951969855	1.08680109126407e-28	ADCY3
cg16400238	13.0904382716724	0.14346941064472	1.1876445569752e-28	PHF12
cg09470010	13.071640487841	0.26942845759485	1.35654259178892e-28	GBF1
cg06761530	12.9943351155727	0.255680395964511	2.34346398496042e-28	SEPT9;SEPT9;SEPT9;SEPT9;SEPT9
cg26353287	12.9670052614434	0.173871890735054	2.84296794377676e-28	
cg07171687	12.9309133204999	0.303065779387559	3.66918025110322e-28	PIP4K2A
cg16180796	12.9160947672079	0.318261986176348	4.07430174264877e-28	
cg25247520	-12.9056460503124	-0.35772988342348	4.38654047300558e-28	MIR1204;PVT1
cg07746514	12.8990309019047	0.151328292826318	4.59646715065399e-28	MLEC
cg16732616	12.8924967875521	0.405900025494843	4.81367418321746e-28	DMRTA2
cg22274117	-12.8881766178904	-0.313620891261368	4.9628873282213e-28	ATXN1;ATXN1

cg19523667	12.868201916564	0.227025263888537	5.71515694033297e-28	ZMIZ2;ZMIZ2
cg17277615	12.8499633164111	0.285519179726435	6.5011159978415e-28	PIP4K2A
cg09343092	12.8454402781812	0.263185644839857	6.71219438929173e-28	HOXA6
cg13938187	12.8226084146867	0.247327542642088	7.88689740654786e-28	OAZ2
cg07834408	12.8040381500809	0.0854347414247083	8.99221784606971e-28	DGKD;DGKD
cg14274357	12.7561518412755	0.263502426913035	1.26100261954106e-27	AKT1;AKT1;AKT1
cg20935317	12.7421786561947	0.260472818473003	1.39173759391592e-27	CASZ1;CASZ1
cg10512745	12.7253435925895	0.485767675581536	1.56735571234122e-27	DMRTA2
cg04588356	12.7205601866108	0.267009742451503	1.6211777537279e-27	TTC15
cg18471029	12.7144967998475	0.149810469764542	1.69206340763192e-27	MAP3K5
cg00283857	12.681364997603	0.24054223184023	2.13776779560955e-27	ZDHHC14;ZDHHC14
cg23051392	12.6506589399508	0.342494415326161	2.65489656215092e-27	C1QTNF3;C1QTNF3
cg03498081	-12.6463808736417	-0.301053413500302	2.73624122668659e-27	
cg13895004	12.59413577134	0.181608720310221	3.95533602882548e-27	PTPN3;PTPN3
cg18926450	12.5804857752493	0.260587311525033	4.35494830538602e-27	GIT2;GIT2;GIT2;GIT2;GIT2
cg09129067	-12.5500659952284	-0.336499538350683	5.39658593973755e-27	
cg07493435	12.5478080740449	0.285937629015425	5.48316396964796e-27	
cg23783444	12.5318240195729	0.195917887671938	6.13704378673913e-27	GPER;C7orf50;GPER;C7orf50;C7orf50;GPER
cg24586978	12.5179061641077	0.222542748500842	6.76950803749584e-27	DOCK9;DOCK9;DOCK9;DOCK9
cg05314639	12.4931424785565	0.221820798096685	8.06005333102632e-27	
cg07046870	12.4895831024875	0.208291144811193	8.26473319282236e-27	PDIA5;PDIA5
cg25307318	12.4823896958256	0.426944209479186	8.69436918657197e-27	TACC2;TACC2;TACC2;TACC2
cg21647227	12.4721749122274	0.367423958358937	9.34306260514595e-27	TBX15
cg27045835	12.4622478820317	0.205367028548273	1.00197614882076e-26	TMEM159
cg19257274	12.4238149642962	0.358499269604519	1.31341922981223e-26	LOC148696
cg23683800	-12.42197790596	-0.228587343019544	1.33051854914911e-26	
cg06507244	12.4206318255529	0.294028548725975	1.34318882235034e-26	DHX32;DHX32
cg01871498	12.4130410278894	0.250941439198765	1.41692795140204e-26	GLYR1
cg13191508	12.4076429542122	0.124088152818834	1.47181319523602e-26	ZC3H3
cg16237565	12.4042098494105	0.273096689217733	1.50781889050475e-26	PCSK6;PCSK6;PCSK6;PCSK6;PCSK6;PCSK6;PCSK6
cg10024406	12.390501806565	0.210684320066322	1.66057024222559e-26	MIR1178;CIT
cg27000590	12.3889684944941	0.245748531942844	1.67858964702149e-26	PRAGMIN
cg14297867	12.3531741581395	0.240714286869851	2.15947098270268e-26	MOBKL2B;IFNK
cg03130910	-12.338667188316	-0.353082828027426	2.39153185039807e-26	
cg21385480	12.3320670609193	0.341113699196952	2.50519787627402e-26	LRIG1
cg12083852	12.3266646145977	0.254304622399113	2.60224129027583e-26	PI4KB
cg00539976	12.321574608603	0.36818131903881	2.69710418218306e-26	IRX4
cg03366858	12.3133989811857	0.166845105776138	2.85675457061186e-26	LRP8;LRP8;LRP8;LRP8
cg14377973	12.3040569151634	0.158876199411743	3.05076624263925e-26	C7orf50;C7orf50;C7orf50
cg10783149	12.3002990374884	0.222636759241332	3.13246973356668e-26	
cg08566455	12.2891239231464	0.344180088669618	3.3885762422178e-26	
cg12600530	12.2818426676143	0.219891479219035	3.56658985603381e-26	RASA1;RASA1
cg10406264	12.2672663685477	0.232658012425978	3.9515013692486e-26	DIAPH3;DIAPH3
cg16686174	12.2594010596005	0.282152834637333	4.17615126421344e-26	SEPT9;SEPT9;SEPT9;SEPT9;SEPT9
Мультиформная глиобластома				

ch.7.51839018F	-75.8587187403596	-0.491476763548468	5.09151728525694e-191	
cg12421032	-69.9391135659963	-0.0607104927626321	1.78575111377e-181	ETV3;ETV3
cg04366381	-69.8490407998874	-0.0523129719365328	2.52677647246638e-181	FAM49B
cg07146173	-68.3430393144459	-0.0485084730406751	8.8909406798476e-179	ALKBH5;ALKBH5
cg09981184	-68.2698198139737	-0.0539403260964843	1.18580467024348e-178	FAM135A;FAM135A;FAM135A;FAM135A
cg22798045	-68.2107263138668	-0.0409213084738305	1.49636224873993e-178	HIPK3;HIPK3
cg01158046	-68.0041958932997	-0.0695273345522558	3.37847883446052e-178	MED23;MED23
cg25548615	-67.9260278045372	-0.042176677986444	4.6007893582244e-178	WHSC2
cg17335108	-67.9215160823397	-0.481205585654996	4.68357166615753e-178	
cg01087645	-67.8330098119324	-0.0361740474573771	6.64659206096588e-178	CLN3;CLN3;CLN3
cg26775961	-67.5735784088984	-0.0616481050892107	1.85874839732551e-177	UTP3
cg09105479	-66.9443292903113	-0.0478141078922517	2.28463689330095e-176	HCFC2
cg19455421	-66.7668334399572	-0.0406609357728355	4.65369499785506e-176	C7orf41;C7orf41
cg22491961	-66.726214446135	-0.0680341990523695	5.47782568270957e-176	LASS4
cg13220109	-66.7141574804142	-0.0278203599934497	5.74955431190832e-176	LHPP;LHPP
cg03697856	-66.6170393539529	-0.0402215714380071	8.4941352099639e-176	C19orf36;C19orf36;MOBKL2A
cg13889422	-66.5922996077709	-0.0505490523442806	9.38271011694331e-176	SLC4A3;SLC4A3
cg08522707	-66.5588194421542	-0.047295928955503	1.07355789953637e-175	MRPS33;MRPS33;MRPS33
ch.12.2480290F	-66.5536203705981	-0.520386626684005	1.09625530695085e-175	CCDC64
cg20201566	-66.5404412959476	-0.042185233769518	1.15597147456496e-175	MMAB;MMAB;MVK;MVK
cg16940617	-66.5388567546626	-0.0507026628256645	1.16336761928351e-175	MRPL32;MRPL32;PSMA2
cg10557147	-66.3133725231859	-0.0611656932354101	2.88713326074403e-175	SESN3
cg06334857	-66.2419439813638	-0.0513424564809562	3.85266392164952e-175	PIGT
cg00034416	-66.2172690458901	-0.0486664119969241	4.25668516170659e-175	FDPS;FDPS;FDPS;FDPS;FDPS;FDPS
cg04276524	-66.0543325657348	-0.0716769644541208	8.2303877126126e-175	
cg23981504	-65.6819539699432	-0.0484549946967239	3.73406914678428e-174	SNX3;SNX3;SNX3;SNX3
ch.5.2313526R	-65.6350199229682	-0.66047628312808	4.52054952607937e-174	
cg01094684	-65.6336468315935	-0.0511489525132478	4.54590654050128e-174	UQCR
cg07772309	-65.6305845889541	-0.0351589991178273	4.60297247862812e-174	NELF;NELF;NELF;NELF
cg15535093	-65.5515094384	-0.0421087260191793	6.35358619121112e-174	TNKS1BP1
cg11297382	-65.5066100949226	-0.0404375371434976	7.63073864882166e-174	ATP5G2;ATP5G2;ATP5G2
cg17205461	-65.4810672964643	-0.0716332006763666	8.46918809878592e-174	TAX1BP1;TAX1BP1;TAX1BP1;TAX1BP1
cg05780074	-65.4590064401908	-0.039035715425611	9.26739353146471e-174	SEC31A;SEC31A;SEC31A;SEC31A;SEC31A;SEC31A;SEC31A;SEC31A;SEC31A
cg23099587	-65.3386184464357	-0.645306323123966	1.51572227850422e-173	
cg08845510	-65.1914349376021	-0.0530176320621327	2.7688945559746e-173	CLSTN1;CLSTN1;CLSTN1;CLSTN1
cg02396888	-65.1767422016111	-0.0422001397428602	2.94074875764621e-173	MATN1
cg02941219	-65.1474389690005	-0.0526356919628953	3.31611784788677e-173	NUDT21;OGFOD1;NUDT21
cg10667044	-65.030909686395	-0.0452252265228173	5.34938916834283e-173	EIF4B;EIF4B
cg24048759	-64.9807701424519	-0.0531008448217842	6.57296297793986e-173	BAI2
cg24734865	-64.8926417229277	-0.0474970615639179	9.44371196700312e-173	EFHA1
cg18634086	-64.8076869657606	-0.097533404619 87	1.33978021478359e-172	PTPN12;PTPN12;PTPN12
cg27628854	-64.7922855279462	-0.0457439774712197	1.4275405414122e-172	SNTB1
ch.7.1427355R	-64.748972660078	-0.499459406677671	1.70651723237616e-172	TYW1
cg09827037	-64.6537611052163	-0.040822883284484	2.52744367451807e-172	
cg10594818	-64.4800662988205	-0.0465709077812265	5.18107653906461e-172	ACAD11;UBA5;ACAD11;UBA5
cg26447968	-64.3892992277017	-0.0887276993007257	7.54424180970719e-172	INO80B;INO80B

cg05830192	-64.3161044091399	-0.0481235399206959	1.02179348565028e-171	BEND3
cg06986705	-64.2643879830678	-0.0527769897172755	1.26627865145817e-171	UBTF;UBTF;UBTF
cg08219302	-64.2543733636048	-0.0585356371382559	1.32001231064043e-171	SUPT5H;SUPT5H;SUPT5H;SUPT5H;SUPT5H
cg19948397	-64.215679338863	-0.0506629917090509	1.5500179963339e-171	C11orf61
cg09726208	-64.1381878615558	-0.0906137576546357	2.13870502339553e-171	PRR11;SKA2;SKA2
cg10203522	-64.1230863008447	-0.04908231048111	2.27727269281377e-171	NUDT16L1
cg06080267	-64.1080952249392	-0.0387717301725355	2.42373564930883e-171	MAN1C1
cg15407226	-64.1054059865667	-0.0575133147370201	2.45099225986762e-171	ERN1
cg00386581	-64.0717823648898	-0.0434133965861409	2.81890368797276e-171	UBXN1
cg02244269	-64.067445495219	-0.0418530061690451	2.87022838815449e-171	ATP6V0C;ATP6V0C
cg24885126	-64.0077640819698	-0.0536115571950443	3.67960109508416e-171	RHOU;RHOU
cg14029891	-63.9738431921362	-0.0493363351270662	4.23796666772257e-171	COG5;COG5;COG5;DUS4L
cg26984694	-63.9133462656565	-0.0546535860138437	5.45325641119192e-171	MAPK7;MAPK7;MAPK7;MAPK7
cg21982467	-63.8325049739234	-0.0463446244910493	7.64043511591707e-171	MPV17L2;MPV17L2
cg12748915	-63.8173244015367	-0.0537600775529228	8.14027549421453e-171	PDLIM5;PDLIM5;PDLIM5;PDLIM5;PDLIM5
cg08056863	-63.7895409237759	-0.0337605304294832	9.14161223831129e-171	SPC24;SPC24
cg06135725	-63.6421191026103	-0.0612623016509357	1.69310222036524e-170	DGCR6L
cg15797843	-63.5795987059336	-0.0420574961031579	2.19967503067861e-170	FAM134C;FAM134C;TUBG1;FAM134C
cg27105478	-63.5577572523237	-0.0367316619167249	2.4104260534011e-170	ZSWIM6
cg25052180	-63.5361333728215	-0.0395527756383085	2.63903386720272e-170	GOLT1B;RECQL;RECQL;GOLT1B
cg17973889	-63.5261294367324	-0.0543971598140653	2.75203573851024e-170	IDH3B;IDH3B;IDH3B
cg02976405	-63.4757859523913	-0.0547492681254523	3.39880934621943e-170	C7orf10;C7orf11
cg01260085	-63.4120587625948	-0.0320661687230164	4.44079904006177e-170	PDXDC2
cg20041683	-63.3858583104598	-0.0555533403073267	4.95721037613878e-170	MAGOHB
cg03000603	-63.3351468388305	-0.0880046620913777	6.1341990520671e-170	DHX34;DHX34
cg25931580	-63.2649223227231	-0.0597648700298429	8.24109933116333e-170	PDHX;PDHX;PDHX;PDHX;APIP;PDHX
cg12796428	-63.2166721427978	-0.044854785316994	1.00962413447796e-169	STK19;STK19;DOM3Z;STK19
cg25108382	-63.1075902361271	-0.0726339174384702	1.59851347121482e-169	MICALL2
cg04218270	-63.0685486522319	-0.0565981368946922	1.88457062800052e-169	ASXL1;ASXL1;ASXL1;ASXL1
cg09173344	-63.0519570648363	-0.0453776619648569	2.02119351586282e-169	CANX;CANX
cg11710924	-63.0023502388778	-0.04111529451973	2.4918852488072e-169	YIPF4;YIPF4
cg24930634	-62.9925869917568	-0.0378826262408107	2.59674660506258e-169	ANKRD13A
cg20208648	-62.9525571104288	-0.0572289502785893	3.07504902686098e-169	POLD2;POLD2
cg06541550	-62.9130668291521	-0.0417044574337747	3.63349384722306e-169	PYCRL
cg20483962	-62.8782741442222	-0.0619866600705505	4.20928628653952e-169	DVL2
cg18482098	-62.8744508103678	-0.0457936291865875	4.27789858813468e-169	MTIF2;MTIF2
cg00945244	-62.8118750478465	-0.0609864894921143	5.57456664743089e-169	POM121C
cg05943368	-62.7994023829392	-0.0409320210192668	5.87680149881591e-169	
cg21532378	-62.7513860692667	-0.0401185940852826	7.2019757818644e-169	ZNF498
cg10348543	-62.7397372202435	-0.0631962246703145	7.56632166604052e-169	MOSPD3;MOSPD3;MOSPD3;MOSPD3
cg13018071	-62.7325303512523	-0.0449943104999131	7.80093586155282e-169	NRF1
cg18631920	-62.6860858068234	-0.0410691830891643	9.49826934147556e-169	COG5;COG5;COG5;DUS4L
cg25573740	-62.6779232820975	-0.0387010242141866	9.83277691113032e-169	DYNLL1;SFRS9
cg03527422	-62.6722452394041	-0.0450057724751909	1.00724145047397e-168	POU3F2;POU3F2
cg06514371	-62.6717973598669	-0.0406009101616134	1.00915644090977e-168	RAP2B
cg19939555	-62.6514234645433	-0.0351810538382413	1.10024303508594e-168	CRTC2

cg18973778	-62.6409486189567	-0.0431311460965983	1.150239113890 81e-168	SNAPC1;SNAPC1
cg22431590	-62.5941433784951	-0.0585385059125674	1.403004695309 76e-168	ZBTB48
cg04001935	-62.5843916883833	-0.0481990130135673	1.462313111661 59e-168	LOC100128731
cg12811552	-62.5749230568524	-0.0487615684537823	1.522306170022 09e-168	ATP6V0E1;ATP6V0E1
cg07308931	-62.5710688956075	-0.0402984633208857	1.547427592279 67e-168	TRIP13;TRIP13;BRD9;TRIP13;TRIP13;BRD9;BRD9
cg06680214	-62.567379321418	-0.0395621759956247	1.571865811518 69e-168	ZBTB9;ZBTB9
cg02705895	-62.5195943174382	-0.0301316353996373	1.925673002957 09e-168	MRFAP1
cg25124965	-62.5094013056762	-0.0426627643943503	2.010930153290 86e-168	PAIP2;PAIP2;PAIP2
Злокачественная опухоль головы и шеи				
cg07470207	-35.3013691665723	-0.336570713209517	3.58615426586 62e-146	
cg10364040	32.9983455202795	0.505043983300548	7.176656784707 01e-135	HOXD10
cg01712948	-32.4072939494312	-0.394775543045875	6.268134864250 99e-132	
cg22674699	32.2494159949326	0.519925600780261	3.850081736084 71e-131	HOXD9
cg02259047	32.1971575942784	0.335374417931334	7.025190458853 45e-131	XRCC3;XRCC3;XRCC3
cg15811515	32.0840754581026	0.477791738783793	2.583812341114 84e-130	CSDAP1
cg26450106	-31.6227244412756	-0.421623841106516	5.316607734528 7e-128	CST7
cg05057720	31.283058566786	0.442930188370353	2.720882867402 7e-126	CLEC14A
cg16717008	-31.2307065308465	-0.283082053351953	4.995289543612 26e-126	
cg09853702	-30.9585787776298	-0.298558529751288	1.180063678729 62e-124	
cg23597178	-30.1475356694696	-0.230117411508112	1.523126040046 5e-120	
cg03663556	-29.9749892510481	-0.240661051209146	1.149752709588 37e-119	
cg08566455	29.8450772984137	0.417100257205185	5.275927969090 92e-119	
cg04227922	29.6316888959535	0.363312976851816	6.464346218774 91e-118	
cg13299942	-29.3931709215426	-0.254407967184718	1.068690222335 51e-116	CCDC60
cg12305431	29.0199469022912	0.384731399153329	8.694378366040 22e-115	HOXA3;HOXA3
cg07953015	28.898395645934	0.388707168281104	3.651167513850 36e-114	SEPW1
cg06051311	-28.827096975801	-0.424772190253925	8.476322552926 12e-114	TRIM15;TRIM15
cg01719405	-28.6760561627386	-0.392199488687687	5.053849254600 23e-113	
cg01477835	28.6462164169977	0.327381250153774	7.192844730069 61e-113	AFF1;AFF1
cg16404157	28.6337954331482	0.363886852969581	8.331288215338 44e-113	CLEC14A
cg26353287	28.6202928602403	0.25085447527864	9.774301752647 44e-113	
cg19685205	-28.5702130560975	-0.315041814261293	1.767813339641 66e-112	CLEC4D
cg03078269	28.4980267528235	0.475654660252658	4.154578444965 76e-112	
cg17518550	-28.28113882663	-0.386332363757523	5.425735342843 09e-111	C1orf150
cg07537821	-27.6425714182318	-0.252807137744128	1.066670480069 49e-107	CRTAM
cg09887059	27.6193223797127	0.407918197431626	1.406556108533 58e-107	
cg04715649	27.5527274678598	0.260612957111062	3.106915422712 13e-107	CDC42BPB
cg13768872	-27.5473105766435	-0.303843126963098	3.313827243948 5e-107	MAPKAP1;MAPKAP1;MAPKAP1;MAPKAP1;MAPKAP1
cg03282689	-27.3159496414455	-0.266774230149625	5.211500147311 98e-106	FAM40B;FAM40B
cg23641672	-27.310061865448	-0.230871866121132	5.590271243055 59e-106	RABGAP1L
cg15834072	27.2860991703593	0.280101188151672	7.437933770287 48e-106	DCHS2;DCHS2
cg26835440	-27.2186102840078	-0.305461298009668	1.662717413031 36e-105	
cg12579640	-27.2046284345044	-0.232840355192099	1.964316456471 89e-105	
cg22956811	-27.1380547372917	-0.182850252207612	4.344811521884 05e-105	
cg23669081	26.9764330032058	0.465909551939379	2.988022334577 01e-104	HOXB7

cg05592278	-26.9473229641467	-0.280682482458913	4.22937647951184e-104	LRRC37A3
cg06962177	26.9143724055201	0.444527484644641	6.26757409137649e-104	
cg17527177	-26.9110135972535	-0.356951452413114	6.52399579829013e-104	
cg21806580	-26.7831533075514	-0.357310488661616	3.00337220309602e-103	
cg27052900	-26.7472109565822	-0.229816571647088	4.61396192028275e-103	
cg05661282	26.7233477281793	0.45113995007778	6.13605265057279e-103	ZNF154;ZNF154
cg04146553	-26.7013223211687	-0.231661663265194	7.98324280192104e-103	BLOC1S2;BLOC1S2
cg20649017	26.6684634904047	0.392413811874885	1.1822342304674e-102	HOXD10
cg05666526	-26.6220046324596	-0.231496844450826	2.05989475993432e-102	
cg20779964	26.5942218241725	0.316914869196126	2.87125103087242e-102	CBLN4
cg02627455	26.4991496627497	0.306107807106228	8.94805786793555e-102	HOXA3;HOXA3
cg10659886	26.414689293144	0.251798856583692	2.45717593539403e-101	ZSCAN18;ZSCAN18
cg26364809	26.3514785794337	0.302174333504725	5.23429802148527e-101	
cg05937737	26.3440663469114	0.352135333761752	5.71972266086164e-101	SLC7A14
cg02772121	-26.1706629883028	-0.482758193821262	4.55752676168878e-100	TRIM15
cg22990967	-26.1637185545271	-0.309952802824616	4.95265272475351e-100	
cg16073378	26.1314349909265	0.370073371448524	7.2897457925079e-100	
cg05697849	26.110569601918	0.42085285231982	9.35884149030317e-100	ELAVL4;ELAVL4
cg27446570	26.0839920959126	0.260171068722888	1.28661430195836e-99	C1orf174
cg13944175	26.0563353647957	0.341835641817897	1.7918449574656e-99	HAS1
cg20763327	26.0063648285124	0.252390908920142	3.26022033050257e-99	MYO10
cg01195545	-26.0005932160788	-0.300503916146228	3.493602935226636e-99	
cg02614785	-25.9566725526485	-0.223358985886024	5.91271709882515e-99	
cg13305823	-25.9345806952971	-0.30261481704248	7.70442244578617e-99	MAS1L
cg17974575	-25.9200009121839	-0.373104603488503	9.17506156241149e-99	ABL2;ABL2;ABL2;ABL2;ABL2;ABL2;ABL2;ABL2;ABL2
cg00863654	-25.854710274738	-0.239811740833379	2.00633608200596e-98	
cg21587238	25.8463937429564	0.500924984410659	2.21661642358305e-98	
cg22824635	25.8176482505767	0.439435221964763	3.12835979613805e-98	NFIX
cg22167515	25.7981826728666	0.426203248495928	3.950446482018l6e-98	
cg03192598	25.7910981678573	0.443739195429817	4.30057492997098e-98	
cg06383163	25.6414112961857	0.256125374045627	2.5878306918491e-97	FAM135B
cg08475953	25.6279036729115	0.388296583321396	3.04288091303646e-97	COL23A1
cg05649391	-25.5942882630997	-0.32675328781375	4.55374257004637e-97	MYBPC3
cg18705773	25.5908444822368	0.448705638602675	4.74576300217195e-97	
cg15446845	-25.5899694611942	-0.252816908138348	4.79583001361898e-97	
cg10255237	-25.5336929647256	-0.314796112425298	9.41919395032498e-97	
cg16057598	-25.5220853972357	-0.0725920284023779	1.08263980778563e-96	DLX2
cg13471932	25.518837492801	0.243190981606373	1.12565276850053e-96	RALGDS;RALGDS
cg21771528	-25.4623665322215	-0.385404579980122	2.21625854432841e-96	
cg16971991	-25.4533035694223	-0.164990650766263	2.47082868427805e-96	
cg22720790	25.4413529183844	0.333984815012988	2.851757675726960-96	ZNF274;ZNF274;ZNF274
cg18862481	25.4218325906879	0.359497768583043	3.6043666545653e-96	TRH;TRH
cg11653519	-25.4167995974748	-0.309119332223791	3.82873763350530-96	
cg07883457	25.4118201049102	0.195182785297365	4.06446857945974e-96	
cg09340639	-25.3687883017865	-0.237839826258604	6.81169795627628e-96	FCRL1;FCRL1;FCRL1
cg27288226	25.3049140291716	0.352219424431872	1.46610199195731e-95	
cg06809342	-25.3011662234168	-0.210288781504998	1.53355373699977e-95	

cg21054521	25.2912514213597	0.353195408799517	1.72734479274633e-95	
cg19303187	-25.2798058443694	-0.245342338790583	1.98170724980539e-95	DLX2
cg03943218	25.2750715406646	0.483576761753537	2.09757575152794e-95	
cg05696153	25.2507598451523	0.179840073537101	2.80833821206066e-95	CMIP;CMIP
cg24845535	-25.1594023561848	-0.274807933781668	8.40881175315786e-95	
cg23575099	25.1463364814261	0.299252008323577	9.8369350494611e-95	LGALS3;LGALS3
cg18343437	25.1350732835683	0.356818397055287	1.12612675133775e-94	
cg05926314	-25.1344654749078	-0.393086569655532	1.13437458850135e-94	PTPRN2;PTPRN2;PTPRN2
cg13987334	-25.0775404473901	-0.262455642055291	2.2469292762377e-94	
cg12492087	25.0480076843588	0.343268004680502	3.20331171826186e-94	ZFP106
cg01521036	-25.0402274042425	-0.278636545564277	3.51701175495686e-94	FAM90A14;FAM90A13
cg03964958	25.0373749313493	0.310673928661768	3.63956749336631e-94	HOXD12
cg22541735	25.0091164217761	0.480563884315919	5.11004968077844e-94	HOXD9
cg06794543	25.0058799781618	0.36566477474354	5.31256769382488e-94	ZFP106
cg10333594	24.9991335286278	0.259582006192738	5.76089863196126e-94	CRAMP1L
cg20157003	-24.9453075914293	-0.226037839536201	1.09959142980542e-93	ANKRD45
cg04074004	24.9317063458005	0.343977819024489	1.29471957736444e-93	DDAH2
Злокачественная опухоль почки				
cg20003368	60.3900722320859	0.325008707302119	5.97985816007851e-312	
cg19680850	-53.8691711199639	-0.145774222230352	3.93211962823944e-278	ZC3H12A
cg17983632	53.0637178798889	0.42077254545006	8.49546495318266e-274	
cg00981877	-52.4471446480175	-0.113497640598598	1.86649122108422e-270	ATP9A
cg17888086	-50.964582509955	-0.155952929339574	2.46055439260289e-262	ZC3H12A
cg26221105	-49.1314424699443	-0.142672420148813	3.948135675760 85e-252	CAPN2;CAPN2
cg25799109	-48.5562790791931	-0.352513262137342	6.85518927340736e-249	ARHGEF3;SPATA12
cg13415371	48.3259087903109	0.142224473246049	1.375983480093 06e-247	BRD3;NCRNA00094
cg06349174	-47.4859055351042	-0.167474565812389	8.17649173845152e-243	STIM1;STIM1
cg16382778	-46.6974882461924	-0.144200393982585	2.67844462277155e-238	S100A11
cg14601621	46.2155572735033	0.315804149926263	1.60070076176455e-235	C9orf3
cg04999352	-46.1166279912886	-0.283594787441432	5.96729042388871e-235	RARRES3
cg05194102	45.8768427843977	0.22347079123807	1.45565502336083e-233	SLC9A3R2;SLC9A3R2
cg05575213	45.0797475111477	0.217571024219073	6.25919707365498e-229	
cg07283896	-44.2878924621317	-0.277782306847482	2.70713729016347e-224	
cg16468729	-44.1964335663665	-0.3622287542471	9.33394905247846e-224	IL8
cg04075990	-43.692992035977	-0.303241943817197	8.64563081414196e-221	
cg24185397	-43.6480054488419	-0.190207015288007	1.59415990020605e-220	
cg17094249	-43.2299626929264	-0.211375487132757	4.75165118210345e-218	
cg01343313	-43.1301913060418	-0.302673880614885	1.85645664902618e-217	
cg05101437	-43.0893395798105	-0.353716799777689	3.24460017233852e-217	CDK6;CDK6
cg18456803	-43.0130517900391	-0.266341242439949	9.20862886080582e-217	ELF1
cg22537280	42.7735844739035	0.119833607196772	2.44440504650325e-215	SSBP3;SSBP3;SSBP3
cg07093324	-42.6977808321425	-0.375998918201606	6.91091288808288e-215	ACTR3
cg22164891	-42.6795327404545	-0.342722811091531	8.87634437317273e-215	ZNF217
cg17113029	-42.6230762457996	-0.372948584473776	1.92590587792926e-214	
cg15364131	-42.366731865164	-0.112091645252315	6.51757545691273e-213	C22orf24;YWHAH
cg15103195	-41.8824129715592	-0.0690511235427278	5.15953178372732e-210	AP1S1
cg09029902	-41.7716774845487	-0.375774700774562	2.38206464436899e-209	ZNF217;ZNF217

cg21243631	-41.6718810883978	-0.243841096942398	9.46634042597579e-209	NPC1
cg15759721	-41.658611829117	-0.301592459009803	1.13734987026059e-208	MIR21
cg08141142	41.5704192747238	0.311368404449801	3.85396450623343e-208	MTA1
cg00319761	-41.5664851663617	-0.0476155629889706	4.06967238726996e-208	PKMYT1;PKMYT1;PKMYT1;PKMYT1
cg17367884	41.4919115687013	0.245532274197034	1.14297191235958e-207	TBC1D16
cg07495389	-41.3020328819572	-0.38487125641321	1.58911589092802e-206	MAPRE3
cg08943045	-40.9372944114835	-0.290143056970123	2.52251653245607e-204	
cg02284014	-40.759896534263	-0.157098825676918	2.98172551912239e-203	TFEB;TFEB
cg27115863	-40.6756372159191	-0.357478287067862	9.64853387788963e-203	
cg25743481	-40.5537367870245	-0.135640596734871	5.28293330061597e-202	KIF15;KIF15;KIAA1143
cg02064267	-40.5514856408056	-0.269445655483411	5.45152536544385e-202	
cg05228359	-40.2107107301382	-0.206282285429371	6.37507317742469e-200	
cg20979153	-40.1158375701983	-0.29964411378308	2.4053256559696e-199	ZNF217
cg15034393	-39.8805537517927	-0.164945956182979	6.50333362064497e-198	
cg22720029	-39.8732402190802	-0.124247357816791	7.20588815855202e-198	
cg26203328	-39.6758345558622	-0.385182871780517	1.15114892344021e-196	
cg09228833	-39.6517578837613	-0.352539096510539	1.61447302704262e-196	ZNF217
cg02515217	-39.612988894734	-0.329961280735937	2.78373189345726e-196	MIR21
cg24680129	-39.21076057827	-0.181040168006266	8.00363454993226e-194	
cg01346158	39.1526301507387	0.157808794863553	1.81639069333392e-193	SLC9A3R2;SLC9A3R2
cg22274117	-39.1378318389702	-0.407393312386085	2.23789861383251e-193	ATXN1;ATXN1
cg20968743	-39.1159953558447	-0.27001288618924	3.04504620393294e-193	TSPAN18
cg19782880	-39.0960329710454	-0.163566793233788	4.03539838377962e-193	CPNE9
cg21182694	-38.8191309954381	-0.130777053691537	2.01384076348508e-191	MRPS22
cg01077100	-38.8000118898782	-0.286330290905886	2.63875216570993e-191	BTBD16
cg21469505	-38.7963464442886	-0.242622019046428	2.77909136554106e-191	
cg11993160	-38.7229883621987	-0.190633698167034	7.84171513720389e-191	
cg02896970	38.5870863208311	0.146901288577342	5.36570521505889e-190	ZCCHC14
cg22193385	-38.5706929142184	-0.203109085792361	6.76751942332117e-190	KRT7
cg03272310	-38.5551364879808	-0.382741175004781	8.43521665674044e-190	
cg07846737	38.5545228982048	0.0906727581343537	8.50882950931761e-190	KDM4B
cg00702638	-38.1627712946091	-0.132687299058321	2.19986224438419e-187	KIF15;KIF15;KIAA1143
cg19453938	-38.1139074991994	-0.154006531612487	4.40316625131859e-187	
cg02776128	37.7943758592612	0.111371529875803	4.13923820727945e-185	SLC26A1;IDUA;SLC26A1;SLC26A1
cg01582066	-37.7772673113776	-0.158607322946221	5.28063508580316e-185	
cg16206504	-37.6527952994898	-0.475903212760675	3.10838158242134e-184	
cg03890877	-37.5943027070999	-0.143383186047252	7.15355050353108e-184	TWF2
cg02632314	-37.5113779531716	-0.226214586861512	2.33316267150501e-183	ELF1;ELF1
cg12682870	-37.451451678713	-0.222740213484942	5.48460823710287e-183	
cg21410293	37.4116596130239	0.246787906607671	9.67626987229963e-183	KIAA0427;KIAA0427
cg17962854	-37.3731016141544	-0.209265550916089	1.6775812331588e-182	ST3GAL1;ST3GAL1
cg25247183	-37.3137214760311	-0.124601372568968	3.91584821356717e-182	LGALS1
cg12433486	-37.2830835526306	-0.147211498897595	6.06495710510428e-182	PKM2;PKM2;PKM2
cg01106881	-37.2738535115597	-0.368036448760463	6.91950932754663e-182	
cg08404702	37.2370332512386	0.109062394075342	1.17079039139474e-181	TSC2;TSC2;TSC2
cg24704287	-37.1583829352188	-0.276467792362888	3.60197811279709e-181	
cg20740711	-36.9689620871158	-0.262784381821276	5.40717105555544e-180	
cg01298102	-36.9620086963142	-0.264600039552263	5.97284928457102e-180	

cg07101841	-36.758910345992	-0.308618298499297	1.094301681901l9e-178	SEPT9;SEPT9;SEPT9
cg22790839	-36.6751084139317	-0.287441794227773	3.6367116970185e-178	
cg16094145	-36.6455013023948	-0.174654040210914	5.55958521824922e-178	NINJ2
cg08282819	-36.5317765900485	-0.0838479856077166	2.8404976366169e-177	IL21R;IL21R;IL21R
cg00406023	36.5310858861486	0.14761242964453	2.86878534410686e-177	OAF
cg12315892	-36.5229946142075	-0.113323819954701	3.22191640836723e-177	
cg16581738	36.4123892094335	0.211272115267876	1.57590971140815e-176	PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B
cg07690326	36.3375964853747	0.22294961015979	4.61293482557108e-176	PLEC1;PLEC1;PLEC1;PLEC1;PLEC1;PLEC1
cg00697703	-36.3374153567122	-0.104881120079345	4.62495144360566e-176	OSBPL3;OSBPL3;OSBPL3;OSBPL3
cg08016257	-36.2653204388269	-0.156248551994578	1.302929858147e-175	TMEM140
cg20414098	-36.2307802264034	-0.105304079347125	2.14037804078869e-175	SLC25A45;SLC25A45
cg00513611	36.1907233469585	0.0830437329764637	3.80665759010193e-175	KDM4B
cg13763287	36.0790843574259	0.215878677929682	1.89560590056479e-174	
cg07181702	-36.0586502618925	-0.270879938828817	2.543374939333e-174	MIR21
cg00524374	-36.0281457933108	-0.151685733302331	3.94470943904156e-174	
cg16033151	-36.0124794314051	-0.184322394784503	4.94217070245091e-174	SSH2
cg19154027	-36.0001001078434	-0.0756899670112879	5.90588676827428e-174	YAP1;YAP1
cg01904393	-35.9678674978859	-0.243953309609604	9.3919410791145e-174	
cg14292522	-35.9033784726255	-0.265780686633161	2.37658800796425e-173	UHRF1BP1L;UHRF1BP1L
cg15063366	-35.8433238741081	-0.127508541177265	5.6436209821614e-173	
cg06093152	-35.7852124119271	-0.28033637309162	1.30354973761052e-172	
cg22074858	-35.7270400208755	-0.226987203225944	3.01435938750049e-172	GBP3;GBP3
cg01645729	-35.6520311105925	-0.22995257607102	8.88798610890922e-172	
Глиома головного мозга с низкой степенью злокачественности				
cg07311968	127.432001935759	0.0424137310600108	0	MEPCE;ZCWPW1
cg17025484	125.322520431113	0.0532209214380451	0	ZKSCAN5;ZKSCAN5;ZKSCAN5
cg19983815	122.659229072904	0.0449046968821236	0	ATP6V0C
cg01067724	121.592960650843	0.0493749326094194	0	CCDC102A
cg05203615	121.158763208274	0.0545503859805657	0	SLC38A10;SLC38A10
cg21705063	120.513283674587	0.0727006811437691	0	SEC63;SEC63
cg05456022	119.618048913949	0.0377248541463961	0	FAM96B;FAM96B;CES2;CES2
cg07026259	119.547256867156	0.0665351616663283	0	NFATC3;NFATC3;NFATC3;NFATC3
cg27332026	119.534998049794	0.0397724768414041	0	SLC39A6;ELP2;ELP2;SLC39A6
cg05584166	119.25010575468	0.0333098563775184	0	GPR172A;FBXL6;FBXL6
cg10450921	118.139154728145	0.0346403234053113	0	C16orf91
cg15110300	116.774260609348	0.0554081659458187	0	CCM2;CCM2;CCM2;CCM2
cg10507099	116.514851624399	0.0519315219123975	0	FHOD1;SLC9A5
cg10113231	115.50916018328	0.0506706551587445	0	NKIRAS1;RPL15
cg03860051	115.36138407783	0.0439464448319326	0	IKZF5;ACADSB
cg22804475	114.967114077503	0.0403625306613353	0	ATP6V1B2
cg15535093	114.56574038531	0.0423805382558422	0	TNKS1BP1
cg03976895	114.229071729411	0.0416260396275087	0	ARF6
cg16877606	113.825720604473	0.0414355171613119	0	FXC1;FXC1;ARFIP2
cg23354319	113.774410780672	0.099881394765007	0	ING4;ING4;ING4;ING4;ING4;ING4
cg14326210	113.739668867132	0.0696282778264073	0	TPX2;TPX2

cg06709324	113.076603701421	0.0342519458499082	0	SOAT1
cg11871345	111.828266149217	0.0428914981010427	0	SOX12
cg18526602	111.468233003125	0.0431692741711436	0	DAGLB;DAGLB
cg26407106	111.306657724731	0.0491633861877907	0	ARFIP1;ARFIP1;TIGD4;ARFIP1
cg00511731	111.131128265051	0.0449945128552503	0	BMF
cg26576481	111.079346618816	0.055927365639034	0	NAP1L1;NAP1L1
cg16659480	110.786813168314	0.109308229821386	0	CYB5B
cg14664464	110.773680469528	0.0399511840971694	0	LMBR1
cg15487992	110.741864882507	0.0380002683139628	0	UBL5;UBL5
cg24712108	110.740465431642	0.0420992279612518	0	B9D2;TMEM91
cg07200850	110.722895377441	0.0519437548935887	0	FA2H
cg19225923	110.636255921545	0.0392132258932752	0	GTPBP4
cg13895172	110.616186283516	0.0401471156283577	0	EIF4ENIF1;EIF4ENIF1;EIF4ENIF1
cg26448406	110.483574737285	0.0434975165844416	0	PISD
cg01055543	110.270082244049	0.0733854724731464	0	MRPL33;MRPL33
cg02289741	110.253750697042	0.0527967277530644	0	PAK4;PAK4;PAK4;PAK4;PAK4
cg04366381	110.223420099742	0.0525495874517619	0	FAM49B
cg01439854	110.052904050917	0.0600566915065098	0	AARS;AARS
cg05284480	109.968253141515	0.0359753542252536	0	RNPS1;RNPS1
cg13086581	109.842377188053	0.0397489541342044	0	GLUL;GLUL;GLUL;GLUL
cg06125055	109.641188055398	0.0710926972962954	0	FKBP7;MIR548N;FKBP7
cg05377417	109.494549279696	0.0819268590730886	0	BRIP1
cg25589039	109.222610207167	0.0416584548185497	0	C6orf70;TCTE3
cg26094646	109.144446314243	0.0493420852788431	0	DVWA;CAPN7
cg07917502	109.135845621906	0.0446357453448343	0	PREPL;PREPL;C2orf34;PREPL;PREPL;PREPL
cg05827058	109.102274659714	0.0872318814882328	0	
cg27167184	109.028836645152	0.0546599999831815	0	METTL13;METTL13;METTL13
cg03898805	108.988250470132	0.0478082437304087	0	MIR548G;C3orf26;C3orf26
cg08056863	108.924908341163	0.0339578570059739	0	SPC24;SPC24
cg14921691	108.717647056475	0.0543857456464987	0	DGKA;DGKA;DGKA;DGKA
cg12198729	108.597325274431	0.0698900086669551	0	BTRC;BTRC
cg05981907	108.578426149213	0.0747231478872462	0	CDC6
cg24717401	108.459544448762	0.04935649510242	0	CCM2;CCM2;CCM2;CCM2
cg07308931	108.447148400752	0.0407576216668551	0	TRIP13;TRIP13;BRD9;TRIP13;TRIP13;BRD9;BRD9
cg18907202	108.385140067921	0.0268608885036449	0	CCDC41;CCDC41;CCDC41;CCDC41;LOC144486
cg15215114	108.338477810883	0.0449014177831978	0	C17orf61
cg10488141	108.250772968399	0.0357429785564022	0	SUFU
cg26800462	108.082624264717	0.0327107811408955	0	SPSB3;NUBP2;SPSB3
cg04263685	108.012265118822	0.0371065268725429	0	ATP6V1H;ATP6V1H;ATP6V1H
cg08569242	107.922329298943	0.0465237576274884	0	PRKAR1A;PRKAR1A;PRKAR1A
cg03254627	107.819345163253	0.0536354009103054	0	PSME3;PSME3
cg22341865	107.781365009049	0.0314797966121219	0	PGD
cg00461901	107.609665870785	0.0879870576409467	0	PPFIA3
cg15042995	107.551660183949	0.0442817543025952	0	CYFIP2;CYFIP2
cg08262582	107.433143048155	0.0371506978804749	0	SFRS13A;SFRS13A;SFRS13A;SFRS13A

cg10063233	107.294586865294	0.0313647619351982	0	LMBR1;LMBR1
cg09437885	107.283172648164	0.0474339411840465	0	GMIP
cg27505984	107.277091243753	0.0369514193436807	0	DDX55
cg18207141	107.254089451322	0.146184551487881	0	MRPS18B;PPP1R10
cg04301102	107.21345141072	0.0321222649775362	0	SEPT8;SEPT8;SEPT8;SEPT8
cg20979732	107.162328236532	0.045017924697572	0	SF1;SF1;SF1;SF1
cg07914309	107.11222820622	0.0485360432317424	0	RGS2
cg23172884	107.015476112072	0.0335007107028745	0	LOC100188947;HECTD2;HECTD2
cg05348272	106.986706723159	0.0500191116316726	0	TBCD;TBCD
cg03176453	106.932807119182	0.0290320294726412	0	PRR3;PRR3;PRR3;GNL1;PRR3;GNL1
cg14835062	106.915405574937	0.0443437041898348	0	C12orf53
cg04748923	106.804210759888	0.0625935586210725	0	HSD11B1L;C19orf70;HSD11B1L;HSD11B1L;HSD11B1L;HSD11B1L
cg27185138	106.790182595059	0.0424782838584063	0	AFF1;AFF1
cg25632672	106.635568504401	0.0386654175272393	0	GTPBP1
cg17414580	106.538055076201	0.0427102810925721	0	KPNA4
cg10815543	106.292039517991	0.0429755879006439	0	TTPA
cg15719572	106.185994617372	0.0417288807683601	0	CAP1;CAP1;CAP1;CAP1
cg06157539	106.076958237575	0.0556565784473559	0	MAPRE2;MAPRE2;MAPRE2;MAPRE2
cg23845773	105.768444411064	0.0451193024371821	0	TAF10
cg22812972	105.732428703101	0.0349323702095137	0	EIF4B;EIF4B
cg01394138	105.661788357301	0.0625422732371145	0	RECQL5;SAP30BP;RECQL5;RECQL5
cg18603466	105.455040978153	0.0550586330416612	0	RAD51L3;RAD51L3;RAD51L3
cg22431433	105.432529265081	0.0441367677054154	0	RAB4A
cg01590844	105.402666005626	0.0542766638010672	0	XRCC2
cg12528753	105.350326213216	0.0614004007431217	0	ASPM
cg17281556	105.33164453737	0.0471502279221896	0	C12orf35
cg19593314	105.311738757716	0.0345989774967558	0	C5orf56
cg22127491	105.292887412563	0.0509082154821186	0	NDUFC1
cg17871792	105.076375732476	0.0344094277481292	0	LOC400657
cg18313148	105.00503456306	0.0458441857355395	0	ZNF271;ZNF397OS;ZNF271;ZNF397OS
cg10557147	104.95658296998	0.0608454599905247	0	SESN3
cg26828320	104.813246329924	0.0543428694192704	0	C12orf49;RNFT2;RNFT2
cg23618323	104.769295400937	0.037508097047315	0	EDEM3;EDEM3
cg23615779	104.685323636452	0.044700101440252	0	ZYX;ZYX
Злокачественная опухоль печени				
cg13814654	30.9709845255001	0.293933543981331	6.32207772820339e-111	TBC1D8
cg26915558	28.3845572057094	0.327788240058423	4.41249117443706e-100	LRP5
cg13053914	27.5322313891312	0.194177333806826	1.94406055757072e-96	RHBDD2;RHBDD2
cg13894813	27.4969546293556	0.296312700039045	2.75575669717984e-96	LRP5
ch.19.1066737F	-25.478323601239	-0.156774637525223	1.5793476898546e-87	ANKRD27
ch.7.135065R	-25.2072851779025	-0.243724440822715	2.43528087154233e-86	TTYH3
cg07688052	24.7363496763099	0.266270830939742	2.86388050419788e-84	CHERP
cg24985525	24.561015931201	0.363554147162534	1.69698450762651e-83	LRP5
ch.7.2902493F	-24.4330998743783	-0.13831000003906	6.22364001069419e-83	UBN2
cg06621784	-24.3498832920825	-0.140436995527416	1.45034558946021e-82	SCP2;SCP2;SCP2;SCP2
ch.10.2610459F	-23.9459696035691	-0.0829050024226206	8.86825042383636e-81	FGFR2;FGFR2;FGFR2;FGFR2;FGFR2;FGF

				R2;FGFR2;FGFR2;FGFR2
cg27000120	23.911210184607	0.30036082140768	1.2641197048608e-80	GALNS
cg19786751	23.7714820489124	0.332495655903509	5.26002119999026e-80	ACACB
ch.11.1435292F	-23.6402476025728	-0.104219788148484	2.00924187213904e-79	IGHMBP2
ch.19.50335620F	-23.2876345106276	-0.133842475104186	7.39838409764619e-78	
cg00981877	-23.2129613112858	-0.106329925795167	1.5892281703624e-77	ATP9A
ch.15.1197129R	-23.0717921381343	-0.164855890711103	6.74962780504676e-77	ARID3B
cg10905180	-22.9440662601859	-0.225730485162975	2.50005244274369e-76	OR51E2
cg14054357	22.8485488022654	0.319758790858638	6.65962297875037e-76	KIAA0664
ch.1.219558214F	-22.8031688002729	-0.118175454397103	1.06089104063832e-75	
cg05375100	22.7680424781058	0.133288697620473	1.52134927327009e-75	RAB11FIP3;RAB11FIP3
ch.10.2988224F	-22.4014714438213	-0.134926796034033	6.56862149810298e-74	TUBGCP2
ch.21.825836R	-22.3580901245368	-0.16116997086082	1.02602601512882e-73	PCNT
cg21072795	-22.2258888067042	-0.349669473090075	3.99570129799932e-73	NCKAP1L
ch.7.313144R	-21.9917195030094	-0.111854938915938	4.44748567649081e-72	
cg03497652	21.8422997702625	0.391653036686768	2.07155588259614e-71	ANKS3
ch.12.2506678F	-21.7780890689987	-0.188464210467625	4.01353691815706e-71	UNC119B
cg10505257	21.7384777614787	0.312609356530504	6.03592931197231e-71	MGRN1;MGRN1;MGRN1;MGRN1
cg18842353	-21.6603545680503	-0.300492220893749	1.34993825830779e-70	
ch.10.1700276F	-21.6494289080006	-0.111661453902534	1.51080156582495e-70	
ch.16.97779F	-21.645310732957	-0.198181620856486	1.57629339926837e-70	CRAMP1L
cg25564800	-21.6211181661925	-0.155191864731003	2.02258734864115e-70	KPNA1;KPNA1
ch.3.1083063F	-21.5914407357184	-0.158326191833915	2.74620503760167e-70	SEMA3F
ch.10.6339581F	-21.4567271040697	-0.0911771593368788	1.10097757463221e-69	
ch.1.3128389F	-21.389995772352	-0.0983176672864604	2.19061645214681e-69	
ch.15.814613R	-21.1889665467698	-0.206158658012661	1.74139380828141e-68	MYO1E
ch.6.168367002R	-21.1293390601918	-0.166097065231839	3.22108857277755e-68	
cg27143049	-20.9813546152405	-0.145883262683201	1.4825308696994e-67	PDE3B;PSMA1;PDE3B
ch.9.1395144F	-20.900922065011	-0.169837567885193	3.39942836029904e-67	FANCC
ch.2.226789810F	-20.7999270252865	-0.0804023337187208	9.63789010736451e-67	
cg13678641	-20.7276073292956	-0.0364519319789314	2.03272802246707e-66	AURKB
ch.2.200726997F	-20.6964998793371	-0.13388512956724	2.80214082003257e-66	
ch.1.2582316R	-20.6843946962571	-0.065897253651393	3.174979533383289e-66	PSMA5
cg15602548	-20.5788281510241	-0.0997857608484757	9.43760031743091e-66	SPTBN1;SPTBN1
ch.6.3068315F	-20.5619580450567	-0.0980475250245069	1.12323351029581e-65	ARID1B;ARID1B;ARID1B
cg10537708	-20.5386843483977	-0.356414110548366	1.4281652599593e-65	
ch.11.1980478F	-20.5174560111008	-0.174126494081213	1.77795258622166e-65	AMOTL1
ch.1.3056292F	-20.3893543971762	-0.151492931619203	6.66880400607692e-65	CCT3;CCT3;CCT3
cg14096180	-20.372053681723	-0.0664737275018358	7.9723369565781e-65	CLCF1;LOC100130987;CLCF1;CLCF1
ch.1.4512450F	-20.3612874815502	-0.0784523375848128	8.90916496196778e-65	URB2
cg08269316	-20.3586312904673	-0.148791140734289	9.15674972772146e-65	HMGB2;HMGB2;HMGB2
cg18110520	20.2884899407988	0.255349429204541	1.88839102713264e-64	CAPN5
ch.10.2770541R	-20.2784694910316	-0.113631454241305	2.09411006120044e-64	FAM196A;DOCK1
cg18476530	-20.2705335389994	-0.128845185892406	2.27282000570861e-64	LOC100130987;CLCF1;CLCF1
ch.15.934240F	-20.2512825966347	-0.182428690955831	2.77229144591574e-64	SNX1;SNX1;SNX1
ch.15.920727F	-20.2439747908128	-0.121045359694535	2.9894331669229e-64	HERC1
ch.16.406779R	-20.235668652028	-0.115210717947485	3.25696184061368e-64	CLEC16A
ch.7.2184863F	-20.1940051735212	-0.212128354937819	5.0063800524911e-64	CUX1;CUX1;CUX1

ch.1.1603567F	-20.1751094154016	-0.0581071526413584	6.08417432492772e-64	MRPL37
ch.9.1241711R	-20.1462561382741	-0.0598589390429582	8.19407334152305e-64	SECISBP2
cg00738178	-20.1327759894242	-0.381799016528551	9.41686716067609e-64	SCP2;SCP2;SCP2;SCP2
ch.2.216208170F	-20.0156085812868	-0.192413760865411	3.15441169621867e-63	
ch.1.2975077F	-19.8816786124152	-0.0544485993052248	1.25589068280519e-62	GATAD2B
ch.12.105153690R	-19.8619808708892	-0.120477831495458	1.53883525718986e-62	
ch.10.80061816F	-19.8540452241081	-0.2488582234024	1.67009359161019e-62	
cg22113807	-19.7861167586844	-0.166061662048093	3.36523681748462e-62	UBOX5;FASTKD5;UBOX5
ch.17.1150167F	-19.7214820837648	-0.125489587785178	6.55394361599873e-62	HDAC5;HDAC5
cg18456803	-19.7027085015299	-0.385429827281805	7.95388972689925e-62	ELF1
cg21009747	19.6616210258667	0.407427279555618	1.21500326891469e-61	MYH9
cg23679141	-19.6208675977105	-0.175923127398167	1.84954028369906e-61	MARCH1;ANP32C
cg04703620	-19.5925336077977	-0.451018913459556	2.47701479206194e-61	
ch.4.77087090F	-19.5553152920005	-0.183632076328146	3.63546787005426e-61	
cg05750824	-19.5465528634627	-0.309679381094385	3.97913647925598e-61	
ch.17.45797972F	-19.5387636463936	-0.106858090689702	4.31181080394805e-61	
cg19685205	-19.5176465097666	-0.242197291449909	5.3603583877627e-61	CLEC4D
ch.15.1530357F	-19.4852966960436	-0.0675676878242108	7.48174923914055e-61	POLG;POLG
cg25792518	19.4378660620973	0.439065651525786	1.21982567414246e-60	ACSF2;CHAD
cg25641145	-19.4313704975334	-0.202481252496334	1.30427498045045e-60	ANKRD46
cg01651915	-19.3959559987161	-0.215877948423431	1.87871261091607e-60	
ch.8.842844F	-19.381288160939	-0.134923466943989	2.18523938331085e-60	UNC5D
ch.12.2545474F	-19.3772410017864	-0.105404948073623	2.27829313059724e-60	TMEM120B
cg24721350	19.3401394396815	0.105550441629175	3.33906624282345e-60	RHBDD2;RHBDD2
ch.16.2085963R	-19.3266072639418	-0.105452152754962	3.83859137062674e-60	KLHDC4
cg26914705	-19.3133264131928	-0.149972988721195	4.40141012166586e-60	C22orf24;YWHAH
ch.12.1173053R	-19.2979010844264	-0.156016090892035	5.1594499626264e-60	ESYT1
cg11009596	-19.2171975717518	-0.229550239261227	1.18470240328334e-59	AURKB
cg05009047	19.1971773065683	0.200327121499001	1.45596175443679e-59	FAM100A
cg24035245	19.1869337407768	0.418794205716242	1.61793853145443e-59	
cg15364131	-19.1433534202296	-0.227940176913957	2.53423709613732e-59	C22orf24;YWHAH
cg26435670	-19.1007857175179	-0.153227458787093	3.92803467489551e-59	BMPR1A
cg18529294	-19.0635646423732	-0.1518180086696	5.76200273596645e-59	C2orf79;CENPO
cg17295666	-19.0581117830914	-0.198033041510934	6.09464939142638e-59	UBOX5;FASTKD5;UBOX5
ch.15.465126R	-19.0452708094763	-0.120009526576027	6.95581812899221e-59	ZFP106
cg12371587	-19.029769780879	-0.164136329099197	8.1589540346653e-59	C22orf46
ch.3.2410502F	-19.0289592629221	-0.0607044832662739	8.22729773743669e-59	PTPLB
ch.1.64660926R	-19.0202378027011	-0.2560144385226	8.99991341324652e-59	
ch.3.38006391R	-18.9489249069132	-0.0532184005534698	1.87467322411446e-58	
ch.16.82520294R	-18.944520123564	-0.225563813245258	1.96158410169333e-58	
ch.22.533187F	-18.9339332914114	-0.0441881935303353	2.18730491311508e-58	HMOX1
cg21878746	-18.9300806526769	-0.396637528296776	2.27573957484973e-58	LAIR1;LAIR1
Злокачественная опухоль легкого				
cg03169557	44.7260711971417	0.247836550880329	4.61418979758284e-232	SPG7;SPG7
cg02627286	43.4990530706925	0.208383505836363	1.45763279465325e-224	SPG7;SPG7
cg02075410	43.1724795598899	0.251300196532306	1.48710067478744e-222	LRBA;MAB21L2;MAB21L2
cg14789818	42.7483230306733	0.467780803826933	6.15266796650162e-220	

cg20699586	41.0140564319255	0.478504040046711	3.78182448876408e-209	
cg08943107	40.6646060097964	0.201308221731291	5.86792274759529e-207	MACF1;MACF1
cg13531667	-40.6124492505219	-0.250983187790336	1.24720823067302e-206	MCC
cg09325711	-39.5878848652573	-0.1917784357526	3.57070111907001e-200	RALA
cg25386676	39.5836751043877	0.320829958283862	3.7964456294357e-200	
cg05336395	38.9069542545006	0.389234087288719	7.39282027951585e-196	PCDH8;PCDH8
cg03286774	38.8088910677529	0.200475362496636	3.10425858420544e-195	SPG7;SPG7
cg01772014	-38.0001437232442	-0.176642348366363	4.4240124384645e-190	C20orf160
cg08566455	37.6596118454676	0.551510952759785	6.66012821873494e-188	
cg14823851	37.3486068559556	0.323840073250382	6.54793941303481e-186	TBX4
cg03663556	-36.175027895587	-0.288496717528049	2.32295643749365e-178	
cg09464735	35.5410895061832	0.220981799020792	2.905054178143e-174	
cg13394216	35.2816000491821	0.223838553032839	1.39229485202496e-172	GMDS
cg03177025	-35.2735593413643	-0.175471685640618	1.569776895301e-172	BRE;BRE;BRE;BRE;RBKS;BRE;LOC100302650
cg01839430	-35.2563424979422	-0.167266857818171	2.02962398291855e-172	ATIC
cg17701921	35.2201669145247	0.159768081199215	3.48246908899358e-172	CDC34
cg05945615	-34.862335201787	-0.086256471197359	7.29702382397104e-170	SH3BP1
cg00129232	34.6482705855197	0.194790763775366	1.79245462404266e-168	STARD3;STARD3;STARD3
cg25351606	34.623591517771	0.39567749662279	2.59304913519603e-168	
cg02174232	-34.4636261094903	-0.156925135252835	2.84205627386401e-167	APEH
cg10707788	34.3643587007104	0.256447460437565	1.25668140542093e-166	GMDS
cg15628956	-34.1877862435497	-0.134809854955896	1.77082688568409e-165	TENC1;TENC1;TENC1
cg07195577	-34.1676216933338	-0.17590566347358	2.39570908108853e-165	TLCD1;TLCD1
cg15938260	34.0781485451288	0.284764085807831	9.16139966498101e-165	TBCD
cg23413697	-34.0320783641018	-0.194932010934781	1.82802294603043e-164	
cg23209302	33.6020399605075	0.170832216584055	1.16092270310685e-161	CCNL2;CCNL2;CCNL2;CCNL2
cg02580005	33.2063559973266	0.215267912830955	4.43782264670949e-159	LRBA;MAB21L2
cg23023126	33.0780217262848	0.234809927942776	3.05759035959582e-158	MIER2
cg23746497	32.9713494244524	0.442376118827722	1.52172293083188e-157	
cg01280080	-32.9242500824801	-0.233176530371585	3.09121875248342e-157	ATIC
cg27616751	32.8881454402486	0.196059494134073	5.32230762430268e-157	FIS1
cg04864807	32.7509753012977	0.536673371164181	4.19576856185448e-156	
cg01552919	32.7237294433446	0.238463428340874	6.32355700347545e-156	GAK
cg26521404	32.6458446068087	0.481360829049637	2.04308655304138e-155	HOXA9
cg25774643	32.6145822392402	0.560527549415833	3.27154976685005e-155	SCT
cg19211880	32.2540398197325	0.283408672612201	7.48005405814547e-153	AMOTL2
cg12433486	-32.2333605358463	-0.22377491406864	1.02158239341364e-152	PKM2;PKM2;PKM2
cg06525280	-32.0688560788805	-0.216858891828279	1.21994639458203e-151	ATIC
cg06962177	32.0394837083248	0.543595122419031	1.8997167444945e-151	
cg24035245	31.9597990109748	0.440126483835943	6.31781400810054e-151	
cg25602159	-31.8811320708151	-0.110228692485176	2.06944874066721e-150	ADCK4;ITPKC;ADCK4
cg00310375	-31.871951865708	-0.123461392437625	2.37679665460738e-150	
cg06491116	-31.8632216513985	-0.112475120393182	2.7113307761272 3e-150	MPZL3
cg08328160	31.8469575314678	0.17834756379272	3.46520503843605e-150	AGER;AGER
cg05696153	31.8263810085006	0.188815521745608	4.72639812773351e-150	CMIP;CMIP
cg04834502	-31.8203773688887	-0.135877669986187	5.17442838355374e-150	N4BP1
cg04549287	31.8087729432599	0.191943459600774	6.16436640309819e-150	THSD1;THSD1

cg16768018	31.7493573531895	0.476206256208943	1.51067632087547e-149	ZIC4;ZIC4;ZIC4;ZIC4;ZIC4
cg24586978	31.6798325225869	0.3021703451981	4.31258117992376e-149	DOCK9;DOCK9;DOCK9;DOCK9
cg26993251	-31.4857308590565	-0.122908943259586	8.06976038897683e-148	MACROD1
cg03517024	31.4604084723399	0.215566709626287	1.18262662660156e-147	TRAF7
cg07450698	31.3920436201255	0.222006781775515	3.31897996424706e-147	TBCD
cg25588852	-31.3479452932013	-0.166793453130813	6.4581336949206e-147	MREG
cg13153865	-31.3031333947266	-0.107349964988116	1.27029362395288e-146	OSGIN2;OSGIN2;OSGIN2
cg08171483	31.2745179341201	0.203874099875352	1.95669052042891e-146	CTDSPL;CTDSPL;MIR26A1
cg01059331	31.2732193819178	0.268657672288356	1.9954290329648e-146	
cg09479241	-31.2362608637736	-0.194396787921821	3.48630738096344e-146	TLCD1;TLCD1
cg24251800	31.164218980245	0.17090952899208	1.03456816013677e-145	
cg07883457	31.0159887288742	0.245807224870301	9.70173772622603e-145	
cg14754787	30.9053376411184	0.46384037808464	5.15924996536649e-144	LHX1
cg06783737	30.8018114805016	0.533657915821956	2.46407223126108e-143	
cg15672768	30.7869142420846	0.367940494321671	3.08584694954473e-143	PCDHGA4;PCDHGA2;PCDHGB2;PCDHGA1;PCDHGB1;PCDHGA3;PCDHGB2
cg09317554	30.6962725892614	0.223974038493306	1.21331929718633e-142	LRBA;MAB21L2
cg03964958	30.6752896207181	0.399659355734893	1.66581335507289e-142	HOXD12
cg19069882	-30.6601980233081	-0.147229601520218	2.09233113139607e-142	MPZL3
cg11563680	30.6505798396593	0.379590306544365	2.41951430494553e-142	
cg20906291	30.646834590387	0.329039524742423	2.56034266909224e-142	
cg18675097	30.6256320306278	0.40728560999834	3.5269060067798e-142	NKAPL;NKAPL
cg01399319	30.6230670759927	0.131472605476598	3.66624045353459e-142	CCNL2;CCNL2;CCNL2;CCNL2
cg15105326	30.6131498035839	0.30466290706874	4.2587502432825e-142	ZIC4;ZIC4;ZIC4;ZIC4;ZIC4
cg08443563	-30.3689670998091	-0.338199466851754	1.70336887114586e-140	
cg06024289	-30.3613642278358	-0.0931750722416427	1.9106962164483e-140	KRT18;KRT18
cg07961632	-30.3241584326472	-0.178655046917449	3.35198971540068e-140	SYTL1
cg26319363	30.2961994554443	0.190581136833356	5.11382376984454e-140	PCGF3
cg13014333	-30.2845936496127	-0.168329368846094	6.09387453702532e-140	VARS
cg13283952	30.282941407814	0.464306420986787	6.24790149092617e-140	
cg26908825	30.2101097207601	0.18209467558494	1.87758300533592e-139	GMDS
cg09496762	-30.1868536424465	-0.101527047380666	2.66801551439127e-139	
cg03738025	30.1472371409965	0.487491952186808	4.85426122091810-139	
cg11302791	30.1193394067537	0.20327497907103	7.3989161297819e-139	PINX1
cg08491487	30.0509648314833	0.366218720749433	2.07870499868939e-138	RNF39;RNF39
cg07452625	30.0224475672278	0.161260988796476	3.19817409381668e-138	SPG7;SPG7
cg03915012	29.998263602443	0.184381008703549	4.60870595730428e-138	GAK
cg13382100	-29.9889532763176	-0.115768206708092	5.30476556291043e-138	PUS1;PUS1;PUS1
cg09887059	29.9638525669243	0.488808446826414	7.75099251568685e-138	
cg21870038	-29.9434181689268	-0.163279003624625	1.05543443960707e-137	RFFL;RFFL;RFFL
cg08722200	29.7751356318626	0.197036011873264	1.34134040089396e-136	
cg08139247	29.7748247186889	0.324950017138526	1.34765542341373e-136	CLEC14A;CLEC14A
cg22270027	29.7597610238007	0.312153562570759	1.69203506637373e-136	
cg10659886	29.7279158982469	0.314906429781818	2.73739931931197e-136	ZSCAN18;ZSCAN18
cg17276002	-29.7034342996286	-0.198487933412634	3.96236546472636e-136	ANXA7;ANXA7
cg02597246	29.6592850484077	0.234040981056107	7.71968812184923e-136	CMIP;CMIP
cg06972019	-29.641401665646	-0.214291237867499	1.01140128289557e-135	ENO1
cg06029935	-29.6039606686048	-0.186613641592634	1.78053734506875e-135	PLEC1;PLEC1

cg16919569	29.5314332565169	0.383651843614408	5.32529681352267e-135	NBLA00301;HAND2
cg07004744	29.4948820773882	0.239179286390657	9.24948579143744e-135	ERICH1
Злокачественная опухоль поджелудочной железы				
cg24748548	10.876926634944	0.502467918066604	8.92089489972584e-22	
cg20157572	10.8473693396081	0.497154795274002	1.0901430048017e-21	DCUN1D2
cg27324804	10.7176157545963	0.110441233709022	2.62480228623554e-21	CUX1;CUX1;CUX1
cg10858686	10.0183494856111	0.435887035131395	2.85403345721393e-19	SORCS2
cg11964578	9.76222260678036	0.4886942206199	1.55416857589136e-18	LMNB2
cg02396020	9.69412735441034	0.45981295110368	2.4332233493978e-18	
cg18736168	9.64871288746107	0.421456658215597	3.27927017865414e-18	HDGF2;HDGF2
cg07077277	9.33714475208013	0.261190444081113	2.50807448119758e-17	HIST1H2AA;HIST1H2BA
cg13682223	-9.30250372661071	-0.208415120000779	3.14018418705022e-17	HYAL3;NAT6
cg02564175	9.05997864227821	0.214642030164514	1.50194212630964e-16	
cg00763315	8.93785016517477	0.450136464628692	3.28373038934644e-16	NCRNA00182;MIR374B;MIR421
cg02708922	8.57925462404981	0.0938895304575148	3.18559567956016e-15	ADI1
cg23942526	8.54929499651289	0.201382613573337	3.84487111565422e-15	JAZF1
cg27529346	8.48184619117641	0.443158129073166	5.8661126973557e-15	HLA-B
cg17902007	8.45920172875149	0.149442048172008	6.75781702120952e-15	A2LD1
cg22789318	8.45065971295339	0.186806743028766	7.12804904179683e-15	ABR;ABR;ABR
cg01289769	8.4390049049404	0.293673720404533	7.66584255055063e-15	ZNF148
cg08858649	8.42298221491452	0.358653872277243	8.47143535799456e-15	TRIM15
cg10277836	8.40096280492132	0.253562962594049	9.7171208648939e-15	SLC30A6
cg11903177	8.38103122022852	0.217186928860068	1.1000444602494e-14	MED9
cg15485247	8.35360718669386	0.126424373531442	1.30449472818035e-14	ABR;ABR;ABR
cg13283691	-8.32864111664935	-0.172190362496808	1.52316200075668e-14	
cg24288527	8.29598671699935	0.266572598721667	1.86483919898801e-14	PPP1R3C
cg00228281	8.27883780592001	0.166176237852898	2.07366813444726e-14	GRB10;GRB10;GRB10
cg27226147	8.26741836817315	0.38499203594354	2.2254206741098e-14	
cg14037652	8.21647267803407	0.231334314429353	3.04804586391642e-14	PPP1R3C
cg02229757	-8.14613564334794	-0.211453423561079	4.6989237084009e-14	
cg05757474	8.14251773180924	0.216137649303584	4.80449067761014e-14	MACROD1
cg22424284	8.11043807150333	0.338552820422463	5.84948306903359e-14	FAM46C
cg00132509	8.08481564356487	0.261888210370785	6.84339536784927e-14	SLC22A23;SLC22A23
cg00733324	8.03024784105445	0.215561902099595	9.5517801491726e-14	EIF2S1
cg19240319	7.97650093813682	0.179370767793281	1.32516053541479e-13	
cg14001664	7.96695962686845	0.31654737189174	1.40430782276722e-13	
cg02747390	7.96593920576003	0.164732371887772	1.41304466604105e-13	SRPK2
cg03256198	7.94616365628383	0.275826624883829	1.59339868722407e-13	GALNT2
cg00690554	7.92856779018925	0.237137714643411	1.77292774667082e-13	ZFYVE21
cg14156751	7.90778986663778	0.30176540539352	2.01084857497174e-13	
cg13580196	7.89844799084456	0.24134519765218	2.12787031379173e-13	PDE8A;PDE8A
cg04051396	7.88299902660004	0.260168791328223	2.33636014096286e-13	PLEKHG7
cg25397945	7.85211625027355	0.379190163685361	2.81562202338047e-13	ZNF529;ZNF529;ZNF529;ZNF382;ZNF529; ZNF529
cg27015161	7.84651538778348	0.192579771780324	2.91242135205656-13	NCOA1;NCOA1;NCOA1
cg09326087	7.80999218910263	0.221017697941033	3.62958242914258e-13	CABC1
cg02386420	-7.80641525978118	-0.177682573651122	3.70858203886119e-13	RPTOR;RPTOR

ch.1.3056292F	-7.79961139724736	-0.0838892987081369	3.86357699232609e-13	CCT3;CCT3;CCT3
cg16855929	7.78748355625777	0.274741566038735	4.15591353227943e-13	EGLN1
cg19163395	-7.78697257594082	-0.349686465202603	4.16869971298572e-13	HDAC5;HDAC5
cg03544320	7.7711904853663	0.391874310767393	4.58336721786216e-13	CRMP1
cg20989443	7.77047384014319	0.215631071166015	4.60313590554025e-13	GALNT2
cg14473102	7.76485970734245	0.39844183053159	4.76094937479144e-13	HOXD8
cg07675334	-7.7597377576151	-0.201975917843174	4.90959133439561e-13	MAZ;MAZ
cg26099837	7.75565621684185	0.109612437308457	5.031319607517e-13	AKT1;AKT1;AKT1
cg23811057	-7.73514636676316	-0.257585816594137	5.68969700540066e-13	
cg01058717	7.73456976646418	0.194387317881353	5.7093883676721e-13	SSU72
cg16583088	7.73443982062353	0.236624266410546	5.71383542336003e-13	
cg18422423	7.73317565324604	0.216733675769513	5.75727746545371e-13	RAD54L2
cg17927493	7.71975097485417	0.202493004149458	6.23925157840507e-13	SEL1L
cg05784193	7.71931807296456	0.263796127334509	6.25544057541293e-13	
cg18354248	7.70973135063042	0.177054933171031	6.62479230312423e-13	PPP1R3C
cg01385836	7.70867324497751	0.143218736562951	6.66685752040397e-13	ORMDL1;ORMDL1
cg19728601	-7.69428766927037	-0.0968945773741529	7.26566870220514e-13	GJC3
cg15834072	7.68327323961855	0.296538516365375	7.75984092587261e-13	DCHS2;DCHS2
cg09194815	7.68007173417184	0.218021267847172	7.9096156515383e-13	PCCA;PCCA
cg07037852	7.67940982516604	0.2484640432123	7.94093633350853e-13	
cg09641127	7.65872506322656	0.301371630243591	8.98400854941535e-13	KLF11
cg02148562	7.65678670560492	0.266969753575067	9.08843551911661e-13	
cg07877257	7.64422774959783	0.263172522613008	9.7947307286811e-13	
cg02209075	7.64348849590243	0.121865320776882	9.83795659329992e-13	HIC2
cg18466420	7.64266501997519	0.200260956309092	9.88632927586753e-13	ERP27
cg04588455	-7.63995123693156	-0.219464940593604	1.0047413456491e-12	MAZ;MAZ
cg26650359	-7.63341505259323	-0.233076583100922	1.04461192695713e-12	R3HDM2
cg18022344	7.62431281750507	0.16538532331032	1.102753985144487e-12	METTL9;IGSF6;METTL9
cg26997966	7.60939707196806	0.125085523498643	1.20502494528388e-12	RNF214;RNF214
cg14928149	7.60022626783846	0.170287076673068	1.27250408499312e-12	RBM33
cg01294808	7.57533709701558	0.292839028304656	1.47505124696838e-12	IRX1
cg13114125	7.56290631605433	0.0799735485574017	1.58783540226695e-12	BRF1
cg19962424	7.56120593375413	0.296639326835039	1.60391148391152e-12	
cg02923485	-7.5500227988345	-0.265411700869749	1.71372452939779e-12	CAPN2;CAPN2
cg18690385	7.53846122513456	0.214250050997344	1.8350675483031e-12	MOBKL2C;MOBKL2C
cg12201110	7.52475719080665	0.147296509222481	1.98993393660628e-12	
cg19333201	7.52284389702812	0.161027330060883	2.01255909447537e-12	PRKG1;PRKG1
cg05336395	7.52267985184612	0.293014407761819	2.0145107622408e-12	PCDH8;PCDH8
cg12904880	7.5145818191807	0.385517799653285	2.113215638714123e-12	TRIM15
cg16784745	7.51032404058962	0.247489161450218	2.16701476125653e-12	MIR148B;COPZ1
cg01383799	-7.48618518667648	-0.249854743693082	2.49861883969984e-12	MAZ;MAZ
cg03663556	-7.48513675963331	-0.292144979243432	2.51410559009842e-12	
cg24613080	7.47969828863064	0.337850246524396	2.59597467529235e-12	ACCN1
cg20146541	7.47705725612639	0.36246099031453	2.636676918287912e-12	TRIM58
cg24709001	7.46871258651993	0.144577023082265	2.76947027948257e-12	HTT
cg20297544	-7.45986001569912	-0.211180353963636	2.91757401217763e-12	EPHB2;EPHB2
cg13048147	7.4583957278939	0.206172199278162	2.94281480511081e-12	ATP5H;ATP5H;KCTD2
cg26034658	7.45356638187075	0.221742912298741	3.02760029363772e-12	PACS1

cg04210254	7.45012838819408	0.246730087164741	3.08942522249094e-12	CELA3A
cg05305413	7.44950116380382	0.158972835529912	3.10083831135511e-12	CELA3A
cg08712082	7.44767470148312	0.19729734601105	3.13431079222945e-12	GARS
cg06876872	7.44220536156056	0.183878262998406	3.23669420049882e-12	ARL8A
cg14023291	7.4239037013934	0.197074610615438	3.60391838300890e-12	TTLL11
cg05037270	7.4214711380203	0.188813721616941	3.65572919754224e-12	EIF4G3
cg07187971	7.41132292115514	0.207476925123494	3.87993094810114e-12	PHLPP1
cg05834895	7.40794983343195	0.406801270819574	3.95741854825375e-12	LMOD3
cg14754787	7.40301986459384	0.360089281679965	4.07342916862779e-12	LHX1
Феохромоцитома и параганглиома				
cg01022974	-23.7644396067065	-0.563944057100413	2.12165124538845e-57	TRIM2
cg13966609	20.0525363037273	0.114281765098129	9.49354890055815e-48	DSCAML1
cg03905413	-19.0775976041127	-0.216473918891258	4.30192895620467e-45	
cg00349895	-19.0090856899751	-0.557929304900766	6.6393437834963e-45	TRIM2
cg23049847	-18.7305750532075	-0.198315187917113	3.89601166883805e-44	CRMP1;CRMP1
cg15802555	-18.7262856915055	-0.196756602321208	4.00392017785009e-44	MPP2;MPP2
cg01191815	18.3433988584953	0.463461973746453	4.62560625570327e-43	TLN2
cg18588504	-18.1323892320091	-0.204238397648226	1.79376708711645e-42	STARD9
cg05300184	17.8161796408115	0.419512485164187	1.37921125650062e-41	
cg09308026	-17.5525749475331	-0.414132156816056	7.61254941436441e-41	FAM57B;FAM57B
cg04770433	17.3436656426444	0.297165471039214	2.96229466167398e-40	NCOR2;NCOR2
cg18549292	-17.2493837069445	-0.334723473361261	5.47705012215413e-40	
cg18784943	-17.1377149175496	-0.294691000748522	1.13544297603968e-39	
cg20381798	-17.0643655841741	-0.386243895447803	1.83405778249139e-39	SHH
cg17108838	-16.8185640977139	-0.207935903269244	9.18002055614181e-39	ADM
cg02760939	-16.5897015259282	-0.171892834621615	4.13223487031992e-38	MPP2
cg04367486	-16.5356045733577	-0.544575436747673	5.9007282811017e-38	CD200;CD200;CD200;CD200
cg17838182	16.324345517824	0.488149674982759	2.37762075082441e-37	CANT1;CANT1;CANT1
cg24604988	16.2065400210073	0.46290635391055	5.1800402702735e-37	CHMP4B
cg03557733	-16.0830506945384	-0.219387301922702	1.17314839868847e-36	MPP2
cg27188703	-15.940850743837	-0.351226901617455	3.01157942556308e-36	FAIM2;FAIM2
cg01029590	15.937936024197	0.4393788608072	3.07039095610747e-36	FDFT1
cg23561934	-15.9074513631696	-0.29538776924928	3.75887412673547e-36	
cg17693013	15.9019248563822	0.456890438600101	3.89932727861232e-36	NCRNA00171
cg10944379	15.8995582536195	0.480711797634655	3.96106954724654e-36	CCNY;CCNY
cg18479798	15.8703326430047	0.294337533823592	4.80931153123052e-36	SF1;SF1;SF1
cg12378722	-15.8466721991639	-0.092906703460184	5.62763996970096e-36	
cg06873452	-15.8086157212483	-0.275275224507927	7.24650826818117e-36	
cg13441983	-15.7988972360915	-0.137673306940648	7.72994314827733e-36	ADM
cg27351813	-15.7574891077807	-0.237780761951127	1.01791782865495e-35	SHANK1
cg06422108	-15.746613596318	-0.304418282507416	1.09425046481775e-35	ZEB1;ZEB1;ZEB1;ZEB1;ZEB1;ZEB1
cg20982476	-15.5962299468081	-0.16171776868387	2.97665494273307e-35	HBXIP
cg01004056	-15.5358151162261	-0.464121799846854	4.45160041021192e-35	
cg13520026	-15.4555852797378	-0.307562388538338	7.5996271836802e-35	C9orf3
cg24561348	15.4159994440418	0.487589069417648	9.89612007743217e-35	SERINC3;SERINC3
cg16448037	15.3997438434629	0.471620979404653	1.10297801921398e-34	EIF4EBP2
cg21096141	15.261585554694	0.446510683951951	2.77446128979954e-34	SCD5;SCD5

cg25556690	-15.2403343885519	-0.238485625995774	3.19774918044078e-34	
cg09234297	15.1957818038823	0.578146433798543	4.30688012935887e-34	IRF2
cg15266705	-15.1650620504774	-0.286169127097379	5.2888257061307e-34	
cg15855170	-15.1604589796962	-0.200206490326986	5.45414346011742e-34	
cg07363543	-15.114004861021	-0.371800593603974	7.44146644530351e-34	
cg14001992	-15.0780863286228	-0.426431558474026	9.46291015568712e-34	TRIM2
cg20929387	15.0709150685097	0.428676216096068	9.92808577398498e-34	AFAP1;AFAP1;LOC84740
cg13407601	14.9794529491888	0.50883906681788	1.83136752085486e-33	EHMT1;EHMT1
cg25052374	14.9730804681765	0.573240114406066	1.91121538869991e-33	CANT1;CANT1;CANT1
cg18941211	14.9720665973905	0.51411269715841	1.92423684080119e-33	SOAT1
cg14131555	14.9496034734978	0.448303823054829	2.23665816208914e-33	LAMP1
cg14769121	14.9122650340067	0.450867430130186	2.87233766627393e-33	SMURF1;SMURF1
cg09006015	-14.9121704335701	-0.363569089493721	2.87415888298796e-33	CD200;CD200
cg01979157	-14.8995736374419	-0.125892703177674	3.12728958472285e-33	SKI
cg05354171	-14.8820409917483	-0.251998720506272	3.51718195299209e-33	FAM20C
cg09914182	14.8668093394086	0.38989672477095	3.89520455033381e-33	MICALL2
cg17639265	-14.8579256753606	-0.183841375111208	4.1341922428451e-33	SRPK1
cg21770622	-14.8546717447961	-0.41058057218241	4.22535601237614e-33	DGKZ;DGKZ;DGKZ;DGKZ
cg24712249	-14.8134827173744	-0.164911640819404	5.56916228584654e-33	SYT11
cg10281478	-14.7984305382559	-0.334191472908325	6.16062830114411e-33	DYNC1I1;DYNC1I1;DYNC1I1
cg03329165	-14.7681995530124	-0.3740687701283	7.54533199351423e-33	CD200;CD200
cg07251099	-14.7545397980496	-0.446976290625205	8.26934523454933e-33	CD200;CD200
cg25166006	14.7339093208767	0.225438011100558	9.49681133481676e-33	
cg27324804	14.698228843276	0.512148634747529	1.2065707389231e-32	CUX1;CUX1;CUX1
cg13849495	14.6930088168839	0.390628466543228	1.24958664896169e-32	RAD23B
cg04663790	-14.6871962544601	-0.385381601644766	1.29929427035561e-32	
cg26493193	14.6559167600984	0.487663395781124	1.60282204952904e-32	HDAC4
cg06223466	-14.6443422209998	-0.235488006706092	1.73232424166179e-32	RADIL
cg11694223	14.6325775670162	0.495643305494672	1.87469207498391e-32	CLU
cg03470207	-14.6138673704071	-0.273742543587657	2.12562375270943e-32	
cg21109167	-14.6008555184203	-0.496543401874165	2.31969623855773e-32	MLH1;MLH1;MLH1;EPM2AIP1;MLH1
cg16115588	-14.5960584614289	-0.246139592584288	2.39563656366708e-32	FAIM2;FAIM2
cg09311630	-14.5766636033323	-0.158686037114817	2.72889701705991e-32	
ch.12.4168779F	-14.5605365758439	-0.18341092671186	3.04107978003094e-32	
cg00651401	-14.529438355745	-0.186222204579106	3.74758093865419e-32	TNK2;TNK2
cg21365287	14.5209739311724	0.588816640907648	3.96686467430789e-32	PPP2R2D;PPP2R2D;PPP2R2D
cg00381131	-14.4953657610303	-0.298494632292359	4.71162987874964e-32	TRIM2
cg26017564	14.4836820204629	0.460050348419932	5.09644958160415e-32	FNDC3B;FNDC3B
cg18616091	14.4525914411412	0.436404476541397	6.28073593048659e-32	MPP2
cg11447335	14.4519029207963	0.273386334017055	6.30986803126761e-32	BRD9;BRD9;BRD9
cg26253438	-14.442091205	-0.189162370280223	6.74001472518487e-32	ATP2B4;ATP2B4
cg11746341	14.4202904988701	0.448161011647677	7.80374798950925e-32	PLEKHA2
cg21104798	14.396150397204	0.393670335419159	9.17876191236069e-32	CRLF1
cg06223736	14.3894729714037	0.453658070173279	9.60022878200023e-32	HDAC4
cg12892054	14.3838229382241	0.463241882244223	9.97194162572114e-32	PHF3
cg14368691	14.2991899498989	0.311899082171506	1.76184889279978e-31	CNNM2;CNNM2
cg00786138	14.2909197374752	0.207490475581119	1.86264230141703e-31	RERE;RERE;RERE
cg04726821	-14.2143855352881	-0.562082567755972	3.11720625316644e-31	MLH1;MLH1;MLH1;EPM2AIP1;MLH1

cg20143982	-14.1976149395527	-0.199747166395577	3.48964245900749e-31	PEX5;PEX5;PEX5;PEX5
cg14230238	-14.1715721835309	-0.416732021630399	4.15818320338418e-31	RFX2;RFX2
cg10606269	14.1582994356165	0.479503549781188	4.54677215168543e-31	
cg12719510	-14.1483834577265	-0.342560691733441	4.86061909785725e-31	ADAM15;ADAM15;ADAM15;ADAM15;ADAM15;ADAM15
cg13710586	14.1375183375474	0.398310910481215	5.22945191994057e-31	RALGAPA1;RALGAPA1
cg05409391	14.1364353496933	0.433295221303744	5.26771673327873e-31	LSP1
cg13957113	14.1351891183936	0.40025024433514	5.31209619928456e-31	ROR2
cg24789596	-14.1214483152774	-0.29722098247544	5.82693608504559e-31	
cg01031032	-14.0770814742257	-0.502007161695103	7.85548024708575e-31	CD200;CD200
cg07562821	-14.0377460839966	-0.3246407280629	1.02379410582067e-30	MAP1A
cg23568341	-14.0203158782602	-0.353154746039169	1.15131602738065e-30	ABR;ABR;ABR
cg13445608	-13.9842944824409	-0.431352243221007	1.46745540996169e-30	
cg17552029	-13.9781207387676	-0.341543002677596	1.52976902565208e-30	MPP2
cg02155796	-13.9614329863951	-0.371290725984639	1.71177623205334e-30	CRIP2
cg26216857	13.9534329437366	0.444022317923438	1.80656120995477e-30	TMEM50A
Злокачественная опухоль предстательной железы				
cg23119604	23.1142267537722	0.285221601548098	4.59511003284204e-83	HLA-L
cg24033558	22.6672002321667	0.48078974717753	8.71735908463361e-81	SHF
cg08879910	21.2754321327747	0.460371725225109	1.04776548513362e-73	HLA-J;NCRNA00171
cg18004701	21.0319305258372	0.354096704581173	1.80077647136369e-72	PTPRN2;PTPRN2;PTPRN2
cg27134365	20.8002574819599	0.364378171083158	2.68712221339074e-71	DHRS4L2
cg18713646	20.7542669339314	0.30785346146619	4.59343394042092e-71	HLA-J;NCRNA00171
cg17397631	20.6336947398412	0.438667730242647	1.87200343470728e-70	CPLX1
cg08163199	20.6275045899288	0.476896006467487	2.01196798543704e-70	HLA-J;NCRNA00171
cg18582992	20.5416550090811	0.434842981538284	5.46755327763135e-70	SHF
cg04978107	20.4483847189153	0.386375386252431	1.61895383230669e-69	DHRS4L2
cg25318809	20.3717846379444	0.461790334949304	3.94644107243795e-69	HLA-J;NCRNA00171
cg26206183	20.3367361628305	0.369026964771764	5.93198521582026e-69	DHRS4L2
cg00817367	20.2271118910851	0.532415376463188	2.12095405909756e-68	GRASP
cg08901662	20.2167328612079	0.546970689425489	2.39275381160363e-68	
cg11716106	20.1095234790917	0.417336093529433	8.30980358426075e-68	
cg02125316	20.0854874157838	0.321070650003851	1.09838653553031e-67	FGF18
cg09296001	20.0101768880481	0.495867291918432	2.63179190815788e-67	SND1
cg24922143	19.9070203382454	0.481915291750611	8.70390104045908e-67	
cg23483840	19.9067349824268	0.338719625230568	8.73273588012969e-67	HLA-J;NCRNA00171
cg06409824	19.8792174304455	0.205345416132994	1.20129254628312e-66	HLA-L
cg12628196	19.7582207152069	0.418521903084745	4.8783574211336e-66	SND1;LRRC4
cg08300419	19.7525360221281	0.384750091958643	5.21018738459099e-66	PACSIN3
cg07519235	19.7236526041125	0.485014780000878	7.2785266879907e-66	GPRC5B
cg01030534	19.5855757613815	0.535381062646447	3.59443927621633e-65	FAM115A
cg24847366	19.571676613508	0.265855305815414	4.22088344542156e-65	
cg07198194	19.5644235007274	0.448455506328971	4.58996946826425e-65	PFKP
cg08325845	19.552985200328	0.426143489652888	5.23864180257782e-65	HLA-J;NCRNA00171
cg25720815	19.5507731406405	0.372186868426513	5.37428104410824e-65	HLA-J;NCRNA00171
cg01934626	19.5217071025307	0.4340945261811	7.51923779543485e-65	SCGB3A1
cg16794576	19.5177449911001	0.435964045768851	7.87141414343387e-65	HLA-J;NCRNA00171

cg06733794	19.4757962122136	0.401852211373471	1.27784171243671e-64	TACC2;TACC2;TACC2;TACC2
cg21013866	19.4479995755721	0.385843802095836	1.76143585580162e-64	EFS;EFS
cg04879832	19.4245637854314	0.418003925543704	2.30866487803978e-64	CYBA;CYBA
cg13247663	19.3815313625881	0.452321049688371	3.79345551833305e-64	FAM110B
cg08862890	19.3276914632272	0.501804016946572	7.05914411159531e-64	DOCK2
cg08843517	19.3184837581813	0.512879732148942	7.84992020495482e-64	CYBA
cg14781281	19.3181838531103	0.380705243357602	7.87711400604837e-64	HLA-J;NCRNA00171
cg00970396	19.3154634566768	0.465117026739917	8.12812466024554e-64	
cg12433395	19.2677023929345	0.327762785533355	1.40964700735234e-63	NUAK1;NUAK1
cg26250609	19.2413760098739	0.290132974118187	1.90927402006744e-63	GSTP1;GSTP1
cg04207084	19.1521427918	0.352455277980499	5.33588021353019e-63	PTPRN2;PTPRN2;PTPRN2
cg26075747	19.1500795443372	0.244649167653066	5.46413676156681e-63	HLA-E
cg15267232	19.1365947346877	0.455887540754496	6.38168572896352e-63	GATA3;GATA3
cg26537639	19.1147664565599	0.39293272766222	8.204284575949e-63	CYBA
cg08535928	19.1143098958548	0.428280044711042	8.24750343909488e-63	LOC149134
cg23855505	19.0423373964361	0.508774332870296	1.88751742609566-62	CHST11
cg09087503	19.0268104762028	0.319404340493135	2.25645601947873e-62	SND1;LRRC4
cg13011388	19.0134090149478	0.361655437887266	2.63232088632886-62	EFS;EFS
cg22473620	19.0133556706087	0.509058129330246	2.63393560488022e-62	
cg03596016	19.0019654523766	0.519194302835697	3.00239439792325e-62	LOC149134
cg25888561	18.9263300700569	0.387254400902094	7.15948940977731e-62	
cg16755500	18.922275276884	0.441078466115111	7.50078077044446e-62	
cg12615766	18.8761970855854	0.341439267199468	1.27312703470142e-61	FAM110B
cg14736058	18.8752444362794	0.405487600301259	1.28712530807576e-61	PROM1;PROM1;PROM1
cg05415131	18.8633217679537	0.499300978614384	1.47588589142153e-61	DTX4
cg22859061	18.837186778156	0.409311987128681	1.99206153145076-61	SCGB3A1
cg00929635	18.81721375309	0.332579974606356	2.50505702294354e-61	DBNDD2;DBNDD2;DBNDD2;DBNDD2;SYS1-DBNDD2;DBNDD2;DBNDD2
cg14117138	18.8045888848604	0.546254293881629	2.89540361860427e-61	HIF3A
cg13555354	18.7736925091369	0.418256501952953	4.12651600243052e-61	DHRS4L2
cg14001664	18.7396509681442	0.350871210668924	6.09620607478608e-61	
cg15726260	18.7264557341654	0.407394716095873	7.09144160585841e-61	HLA-J;NCRNA00171
cg21286782	18.6896892038482	0.315331022406595	1.08062538239566-60	FAM19A3;FAM19A3
cg13338877	18.6784576586607	0.293147567051296	1.22898019540243e-60	HLA-J;NCRNA00171
cg22178238	18.6767332999172	0.440043352800654	1.25349271847586e-60	PTPRN2;PTPRN2;PTPRN2
cg08857994	18.6598745993149	0.326016333028527	1.52043418901628e-60	
cg12162377	18.654724476757	0.419709002794717	1.61279134247554e-60	B3GNT7
cg17759274	18.6259860023412	0.39565709110649	2.24109675476679e-60	
cg14088357	18.6049559562259	0.386355088353459	2.85093588104042e-60	HIF3A;HIF3A
cg09500443	18.5799070379847	0.295930748304081	3.79712987022275e-60	SCGB3A1;SCGB3A1
cg24375409	18.5525921831205	0.428336685690433	5.18967765846525e-60	EPHA10
cg18844382	18.4781600028808	0.446230508620651	1.21520697938405e-59	EFS;EFS
cg19023309	18.4729307914829	0.423114656719008	1.29002291970662e-59	
cg08965276	18.4728415565572	0.242966676222614	1.29133877756979e-59	SOX8
cg17403609	18.4618206826329	0.397319007976362	1.46460280458978e-59	FLT4;FLT4
cg05157171	18.4435238294911	0.237796521076873	1.8050223479422e-59	HLA-A
cg19943330	18.443451011742	0.292684964920316	1.80652409837433e-59	DHRS4L1
cg20927242	18.4250038294412	0.355718011601894	2.23013541776673e-59	HLA-F;HLA-F;HLA-F

cg19759135	18.4191319735227	0.394863168668594	2.3847775091697e-59	LTC4S;LTC4S
cg01940855	18.4015843474916	0.430790063026685	2.91372197372824e-59	CHST11
cg12539796	18.3857720117035	0.586613985321341	3.4900242402565e-59	C5orf49
cg21908235	18.3636706753531	0.40253794023185	4.49113976903267e-59	
cg07153010	18.3344551054526	0.403520429064349	6.26749060654859e-59	
cg06928838	18.3315278441292	0.417021166304624	6.48026384314416e-59	GSTP1
cg18349298	18.301513666398	0.357395732919765	9.12481907841713e-59	RARRES1;RARRES1
cg11867546	18.2888225351135	0.377282880207809	1.05451806636791e-58	HLA-J;NCRNA00171
cg11448068	18.2071829029578	0.382948204754607	2.67286806687342e-58	C2orf88;C2orf88;C2orf88;C2orf88
cg22399133	18.1929215247765	0.526290942447326	3.14407691354398e-58	CRYGD;CRYGD
cg05063999	18.1553287748742	0.428707861004941	4.82288612432526e-58	
cg00489401	18.1097143244405	0.357951307711893	8.1029772465302e-58	FLT4;FLT4
cg05745631	18.109410049446	0.419562833965584	8.13106224533074e-58	
cg14329059	18.1023748291502	0.430328275047335	8.80823891778246e-58	DTX4
cg17588266	18.0993573655438	0.374893150271439	9.11568080638904e-58	CYP11A1;CYP11A1;CYP11A1
cg00157477	18.0978007431978	0.417524390487816	9.2784485093956e-58	HLA-H
cg23026024	18.0944921311418	0.362188101832536	9.63411897624218e-58	HLA-J;NCRNA00171
cg24826644	18.0855892309053	0.202316622541158	1.06602505287176e-57	HLA-E
cg22059073	18.0832648745172	0.292801752534588	1.09456698632732e-57	CECR6;CECR6
cg15338327	18.0817286424128	0.339998681921961	1.11384882048056e-57	
cg24938632	18.0587439659014	0.327935681187712	1.44635677697003e-57	
cg10069493	18.0549511643173	0.516716090466143	1.51005488877091e-57	ALOX5
cg01837657	18.0519541686301	0.440249695469708	1.56236346818996e-57	RHCG
Злокачественная опухоль прямой кишки				
cg24974704	27.2855581509205	0.194453061042956	2.11206326851255e-48	ZC3H3
cg04659689	-23.4220124751005	-0.18201048829792	1.30181052549096e-42	
cg08544002	22.3854095068441	0.187858714199327	6.05975435716722e-41	EXOC2
cg03301058	-22.1124308053654	-0.473150584849413	1.69948402003078e-40	GABRR2
cg21084119	21.3974875395347	0.112158228080927	2.63503770887919e-39	EXOC2
cg09296001	19.8499653686515	0.668261269176783	1.22155511600576e-36	SND1
cg21324456	-19.282828075757	-0.261563289039876	1.245921117127l6e-35	ATP9A
cg03183540	-18.9604429675542	-0.269486091537888	4.74790842478931e-35	
cg05336982	-18.9571957296876	-0.230735738687783	4.812637555995666-35	
cg22882523	17.9899229046488	0.428242742206368	2.88197292744579e-33	OPLAH
cg09705456	17.4219415197743	0.0291167469951576	3.36688238767162e-32	MACROD1
cg09087503	17.2541490835603	0.471125184226734	7.01456934417443e-32	SND1;LRRC4
cg04456219	-17.1307750972708	-0.451245211324086	1.20608672124746e-31	
cg00664697	-17.0947602598407	-0.417225565437296	1.41334225318659e-31	
cg20765408	-16.9887072221652	-0.219168307732873	2.25663417659095e-31	PARP4
cg03130910	-16.7701677691134	-0.504208632398431	5.94527417106187e-31	
cg11209394	16.656916396009	0.321714011560788	9.84526738456283e-31	ZNF775
cg19599827	16.5725477250335	0.256341761815072	1.43507910895481e-30	EXOC2
cg05309989	-16.5352706860445	-0.201696011164782	1.69553249192036e-30	
cg27215236	16.511328928628	0.117370482947528	1.88740834640682e-30	UNC84A;UNC84A
cg02853152	-16.5036636232575	-0.332359328847849	1.9533466323094e-30	
cg19453938	-16.4960943250469	-0.188487371076152	2.02073397695436e-30	

cg12593746	-16.4919001386965	-0.224069849458411	2.0590759688022e-30	
cg22689909	-16.4446744503132	-0.338813366509508	2.54480985857836e-30	GLRX;GLRX
cg19017254	16.3212914898199	0.39086990103933	4.43149175390568e-30	TRPM4
cg09287864	-16.1567315005883	-0.457147300565301	9.31402507489159e-30	
cg23804620	-16.1236859146072	-0.146373191279977	1.08167142494465e-29	
cg07220152	-16.0094676096612	-0.395194549950717	1.81582599686757e-29	
cg17304678	15.95220433153	0.376574864627532	2.35578083973705e-29	RGMB
cg02520816	15.9509683510748	0.426309656260474	2.36906607661842e-29	ADCY9
cg23572908	15.9485584677002	0.514329748911867	2.3951864481018e-29	VIPR2
cg05649391	-15.934248706948	-0.456177105950737	2.55636722691887e-29	MYBPC3
cg27539480	15.803072807197	0.381427101878323	4.64961607720617e-29	HOXA3;HOXA3;HOXA3
cg13327911	-15.714472410996	-0.359686822394318	6.97297560112744e-29	COL21A1
cg17373442	15.7075065867039	0.487818279709504	7.199021686623e-29	CHST2
cg00269245	15.6009950977164	0.25723486407243	1.17342673402471e-28	NUP93
cg13700197	15.5774995119662	0.181990343679864	1.30720624024535e-28	PTCH1;PTCH1;PTCH1;PTCH1;PTCH1;PTCH1;PTCH1
cg22262702	15.4466871434964	0.201642226684242	2.38746992701132e-28	TAF4
cg24190603	15.4152124963462	0.457223322992194	2.76068463426621e-28	SNAP91;SNAP91
cg10077746	-15.3785652817533	-0.47747463170223	3.26985829641266e-28	DUSP6;DUSP6
cg10507988	15.2655424269186	0.103801427552418	5.51693320931869e-28	EPAS1
cg08100687	15.1156424870649	0.422035993511641	1.10671319148796e-27	
cg03653726	15.1147013618102	0.117798673652928	1.11157054070322e-27	GNA12
cg19579005	-15.1092342032668	-0.381889682740893	1.14021476792717e-27	
cg01483824	15.047982135597	0.130282732034826	1.51666835813047e-27	GRIN2D
cg06947694	15.0264511068406	0.116293326445792	1.67684038392008e-27	TNRC18
cg12628196	15.0231037837718	0.563540284451018	1.70322633980762e-27	SND1;LRRC4
cg20873416	-14.9781204747565	-0.515729260753143	2.10112443695697e-27	
cg10784519	-14.9732733648577	-0.299818535763043	2.14923062383169e-27	
cg14318199	-14.8283895900361	-0.290704838956816	4.23364298566133e-27	
cg01233786	14.8199598244348	0.177491606501215	4.4043197454857e-27	ATP11A;ATP11A
cg07153966	14.7856919488993	0.429882929240947	5.17240848494225e-27	HOXA3;HOXA3;HOXA3
cg14653814	14.7464446765783	0.140647413480685	6.21908138020239e-27	EXOC2
cg27395654	-14.6840423692026	-0.347157642444919	8.33953624939644e-27	CHRNA6
cg06762332	-14.673934699094	-0.436839726950755	8.74579117298684e-27	
cg21037180	-14.5743022294119	-0.177794957706674	1.39862404457614e-26	
cg05847233	14.569504361381	0.27430519229171	1.43064831426867e-26	AFG3L2
cg24553673	14.4982683351017	0.495176951005508	2.00285663516331e-26	NR5A2;NR5A2
cg12894883	14.4573641420834	0.0298447565963309	2.43034648504291e-26	PPM1F
cg05168229	-14.4313670021536	-0.361254127193605	2.74859814358357e-26	
cg23056703	-14.4240438466339	-0.354090624898194	2.84558694172356e-26	
cg13207733	-14.4181022881264	-0.268864196217159	2.92680043916443e-26	
cg06761167	14.3784288941244	0.0565680022602503	3.5321858276237e-26	
cg10007534	14.303794664908	0.13458347659549	5.03339504246936e-26	C21orf70
cg05633070	14.2958235079983	0.125204484400008	5.22764091994687e-26	ABR;ABR;ABR
cg17301223	14.2745787459862	0.611092681860932	5.78295610150581e-26	OPLAH
cg02912476	14.2540248604816	0.098254927586765	6.37660871461155e-26	PRKCZ;PRKCZ;PRKCZ
cg06460652	14.2462828752448	0.0347547910033134	6.61577888092827e-26	FGFR4;FGFR4;FGFR4
cg08404702	14.2354074281995	0.149467530703697	6.96705885797789e-26	TSC2;TSC2;TSC2

cg10773016	-14.234777831017	-0.148291886531011	6.98795980286756e-26	
cg07723598	14.210039997846	0.0956755862629012	7.86106050858941e-26	HDAC4
cg00806214	14.2005428808141	0.130275542105897	8.22467758772648e-26	RAB11FIP3
cg25969107	-14.1798327624701	-0.401816356451076	9.07732698861383e-26	
cg20402747	14.1687190387561	0.13488626575939	9.57096285942292e-26	TBC1D16
cg24803059	14.1382040036423	0.130047498901594	1.10696016135784e-25	HCCA2
cg10503655	-14.113960361595	-0.205939093825132	1.24267442051913e-25	
cg20175702	-14.0266458152791	-0.549147127587554	1.88576068754793e-25	
cg23558337	-14.0242058845424	-0.26892869360552	1.90789058348643e-25	C20orf94
cg13802506	14.004788920548	0.167641618331823	2.09356350662853e-25	NINJ1
cg01586506	14.0038763812071	0.131490789746291	2.10272321247515e-25	SOX10
cg23023970	-13.9703847909236	-0.293518191634951	2.46828476514629e-25	INPP5A
cg03409187	13.9497121672372	0.490330832631944	2.72515482123748e-25	
cg02627455	13.894026769242	0.364207450820684	3.55886686270242e-25	HOXA3;HOXA3
cg19273773	-13.881432576981	-0.196827831998305	3.78050641816587e-25	NAPEPLD;NAPEPLD
cg05460425	13.8403889822838	0.144509086858435	4.60375013133746e-25	EXOC2
cg17494199	-13.7474857575235	-0.482279325153154	7.19584873800287e-25	
cg03716852	13.69868155162	0.431887957473032	9.10215433766767e-25	TRPM4
cg17868307	13.6947676942644	0.385459395242105	9.27542843341729e-25	EIF4H;EIF4H
cg24951263	-13.6899091380036	-0.284107660776486	9.49514418316438e-25	
cg25189564	13.6624037145887	0.429958367175279	1.08413584480714e-24	VIPR2
cg17504135	13.5870976140378	0.189537825220453	1.55925874094278e-24	MED16
cg26987690	13.5658337385706	0.354856158491972	1.72795891999626e-24	UNC84A;UNC84A
cg25063165	-13.5463996179794	-0.317824340217298	1.89813877824487e-24	
cg22098115	13.5443428305328	0.328152547947732	1.91710736171058e-24	ARHGEF4;ARHGEF4
cg06332339	13.5401927578408	0.0256031132162133	1.95596289642516e-24	NPTN;NPTN;NPTN;NPTN
cg18488157	13.5238404327171	0.476696285247683	2.11692000478736e-24	
cg14642259	-13.4858716617809	-0.655211462062888	2.54387566095236e-24	MYBPC3
cg19783626	-13.4776104606862	-0.153855143768991	2.64768089841396e-24	
cg01515802	-13.4396361594953	-0.441258761894351	3.18236344255464e-24	LAIR1;LAIR1
cg22617773	13.4180122442632	0.53806374360552	3.53401392161588e-24	
Саркома				
cg00702638	-16.5161269323054	-0.0753997839924838	1.58039169462552e-42	KIF15;KIF15;KIAA1143
cg14210311	13.6849900201637	0.138291988324612	1.48292132663639e-32	ERI3
cg27648858	12.0468392412554	0.225827653657815	6.57416710110833e-27	PIK3R2
ch.12.1993261F	-11.5528197831951	-0.136264382478259	3.05249512267458e-25	ANO4
ch.11.110310046R	-10.5898242409115	-0.214980351744475	4.64604178994258e-22	
ch.8.93711588R	-10.4777872800919	-0.120679339029355	1.07328081634042e-21	
ch.6.33611621F	-10.1555845425481	-0.133899333815588	1.16895767480262e-20	
cg24888989	-10.0101121426176	-0.0405173488252353	3.40109152847357e-20	KIF15;KIF15;KIAA1143
ch.16.49831971R	-9.83215066212292	-0.21462195000902	1.244776687130 48e-19	
cg12914733	9.72612785241844	0.289247208530218	2.68324722794727e-19	AP2A2
cg25743481	-9.45473669800729	-0.0675794145625 81	1.88350358194634e-18	KIF15;KIF15;KIAA1143
ch.20.12652500F	-9.41687411725854	-0.187347576774975	2.46687777372208e-18	
ch.7.114512964F	-9.26065864245822	-0.100345539429779	7.46858595681921e-18	
cg22359581	9.16054749239728	0.162970157380363	1.51177935554567e-17	EHD2
ch.2.168147954R	-9.13791481270924	-0.091862894148047	1.7721350298031e-17	

ch.11.110329410F	-9.10720631345078	-0.0855041668198817	2.19782673374723e-17	
cg10503298	8.95047226501412	0.0470955935742418	6.55737000307888e-17	CTBP1;CTBP1
cg00719108	8.88724565913778	0.0720575747425746	1.01637042281286e-16	ABCB6
ch.21.40139802R	-8.82921365702984	-0.0838808193336502	1.51749078333095e-16	
ch.2.217484879F	-8.79899531352636	-0.0612943060787002	1.86868240653405e-16	
ch.8.91748119F	-8.78307727877093	-0.0885874967378503	2.08494833997713e-16	
ch.11.1877857R	-8.70887490959487	-0.0704512082933723	3.46897147188625e-16	
ch.16.50203954R	-8.68770875923312	-0.11336002480149	4.009494519260 77e-16	
ch.7.137597056R	-8.5703209387298	-0.0793924793951838	8.92056033684462e-16	
ch.1.234902740R	-8.567884330937	-0.0830387551949259	9.06930993947441e-16	
ch.16.83989841F	-8.56253857002057	-0.109146576404938	9.40432171451764e-16	
ch.6.2510917R	-8.53726826924761	-0.0848465510780976	1.11615330542915e-15	
ch.19.36684304F	-8.45678609217553	-0.0607312286583866	1.92251631518943e-15	
ch.9.84078312F	-8.43115856588713	-0.144802083259866	2.28459194031459e-15	
cg12427264	8.30398663496321	0.0464059685106536	5.35574664265954e-15	STX11
cg11316510	8.30012809238888	0.309252414261576	5.49538071425015e-15	RARA;RARA;RARA;RARA
cg00891608	-8.27324947408043	-0.153582951867912	6.57327135042199e-15	C19orf40;CCDC123
ch.2.4104651R	-8.25004893819137	-0.139256496991226	7.67021839000834e-15	PARD3B;PARD3B;PARD3B
cg13953735	8.22045149515025	0.111309551554598	9.33600175421425e-15	EHD2
cg26625629	-8.21559969583149	-0.0750385137119883	9.64131057008702e-15	C2orf43
cg08514736	-8.14431086716857	-0.0864937083556962	1.54503375233845e-14	CCNO;CCNO
ch.3.1083063F	-8.11185983443477	-0.110143510134809	1.91349991499296e-14	SEMA3F
ch.7.45985950F	-8.07193803310051	-0.0941830632616179	2.48778396801724e-14	
ch.10.31370070F	-8.05181498097589	-0.0886561199771362	2.83886862221759e-14	
ch.3.2787532R	-8.01607552358676	-0.075817728944818	3.58729564857012e-14	
ch.15.68126615R	-7.88031789389457	-0.134799597214926	8.67724016610615e-14	
ch.20.22943799F	-7.87186859747445	-0.0603770773671872	9.16495047314563e-14	
ch.8.903080R	-7.85725718094766	-0.182785435633358	1.00730994377163e-13	WHSC1L1;WHSC1L1
ch.X.652438R	-7.8262130962189	-0.0756037179891682	1.23081910901781e-13	MED14
cg09340639	-7.80872895447767	-0.369910843838201	1.3775921457056e-13	FCRL1;FCRL1;FCRL1
cg13648312	-7.78110053835795	-0.0386819877101882	1.64551415827154e-13	LOC285830;LOC285830
cg08581512	-7.74367860653161	-0.0636982961503184	2.09209356158086e-13	CYP2R1
cg10546562	7.70742411199986	0.136212217036154	2.63827737796581e-13	TNRC18
cg20844771	-7.68701382456835	-0.068850475625202	3.00544673123728e-13	CCNA2
cg08707110	7.68382634947277	0.0903647611197548	3.06717336128199e-13	SNX32
ch.5.3304132F	-7.66986501172497	-0.0823502055631923	3.35262633759084e-13	STC2
cg15926099	-7.66620024159406	-0.166547126051385	3.43180574830791e-13	C6orf48;C6orf48
ch.X.772254F	-7.66484156867102	-0.115741404770415	3.46162753659387e-13	UBA1;UBA1;INE1
ch.17.1364760R	-7.61839094339668	-0.073028501074676	4.65055705110791e-13	CA10;CA10;CA10
ch.1.64660926R	-7.51598609554976	-0.163186269165556	8.88199486635021e-13	
ch.12.105153690R	-7.47771119290641	-0.110389427297438	1.12964104716403e-12	
cg17758721	-7.46332438715541	-0.0615995711110919	1.23625683592257e-12	SNRPB;SNRPB
ch.8.90327161R	-7.44907434884482	-0.126992952117625	1.35163259228723e-12	
cg19791003	-7.44445382861946	-0.0410431624308308	1.39127616218042e-12	SLC36A4
ch.6.2132867R	-7.4282573789613	-0.0634086876731622	1.53951376448179e-12	
ch.9.2049598F	-7.41870136939405	-0.0914630485461767	1.63417454982857e-12	MAPKAP1;MAPKAP1;MAPKAP1;MAPKAP1;MAPKAP1
ch.19.50335620F	-7.41029563917959	-0.100982754834969	1.72217291743254e-12	

ch.2.1685112F	-7.35142425062508	-0.0644390864658684	2.48404076069853e-12	MTHFD2;MTHFD2
ch.9.109447758R	-7.34336132318368	-0.125750215369144	2.61146745889349e-12	
cg15732530	7.3285829604077	0.0748761313344324	2.8619812505612e-12	ZNF296
cg04377850	7.30164204323865	0.214309119644156	3.38111673891697e-12	ZC3H18
ch.4.1463482R	-7.29797304185761	-0.071681494339898	3.45864699458318e-12	PARM1
ch.12.41530717F	-7.28649745951529	-0.142333698450245	3.71263129977057e-12	
cg05470389	-7.27261915665446	-0.0378504105016094	4.04445804802671e-12	SYN3;TIMP3;TIMP3;SYN3;SYN3
ch.2.200609314R	-7.26570795811334	-0.119831012161779	4.22044296264604e-12	
ch.5.762713R	-7.23434673236346	-0.121633634598647	5.11865820590117e-12	PRLR
ch.10.296387R	-7.15951667935811	-0.104643754422329	8.09420122755246e-12	
ch.7.33727552F	-7.15578173585825	-0.133634565992611	8.28081149709614e-12	
ch.2.47286786F	-7.15309747155409	-0.207164150564691	8.41753821837376e-12	
cg06839483	7.14631056646786	0.107095564301733	8.77323987421281e-12	KIAA1161
cg05991442	7.14203169966362	0.115982026184988	9.00506482262228e-12	RECQL5;LOC643008;LOC643008
ch.10.2770541R	-7.13467811001666	-0.166716290750606	9.41765604752786e-12	FAM196A;DOCK1
ch.2.2729437F	-7.1159499182628	-0.0876165117754084	1.05544479984868e-11	
cg18423737	7.08779364067545	0.139266518129493	1.25223705205556e-11	
ch.12.1667570F	-7.07222009783818	-0.0643421099062496	1.3761769367525e-11	TMTC2
ch.2.740763F	-7.05078629821993	-0.122969101873783	1.56671668636073e-11	ALK
cg06503715	7.03206499559067	0.0634491824614292	1.75424154446569e-11	FOXK2
ch.16.406779R	-7.0253862977641	-0.104791277549113	1.82635277353469e-11	CLEC16A
cg20606662	6.97953230574179	0.13271314069851	2.4066390735644e-11	HEATR2
ch.1.55746252R	-6.95984489498283	-0.0868055665017709	2.70833160280322e-11	
ch.10.1515233F	-6.95448066154241	-0.124072174963508	2.79679550016677e-11	UNC5B
ch.9.945770F	-6.95168685269652	-0.092792555009334	2.84398968772787e-11	
ch.12.602695F	-6.94499187058384	-0.102192531067471	2.96029759374094e-11	ITPR2
cg19484481	6.92035867009189	0.256624535493559	3.42995835784773e-11	FOXO3;FOXO3
cg04885475	-6.88695344478324	-0.0381238491392921	4.18580302430128e-11	RSRC1;RSRC1
ch.1.227329902F	-6.88423369284765	-0.0827607156949081	4.25410741294131e-11	
ch.2.2570960F	-6.87460043580334	-0.0763759054511965	4.50497703703347e-11	
ch.15.76992553F	-6.86022152756587	-0.0980528130489383	4.90673736863229e-11	
ch.7.130936447R	-6.84301044070062	-0.0482788067144982	5.43417146313211e-11	
ch.10.73329320R	-6.84100076089407	-0.0811996512074259	5.4992826664459e-11	
ch.15.97746216F	-6.82982223917104	-0.184487979830579	5.87570654281245e-11	
cg13596910	6.81618586759015	0.0497717071978323	6.36933857228342e-11	C17orf65;ASB16
cg02974976	6.81428559043818	0.161579373576853	6.4412893478518e-11	CD58;CD58;CD58
ch.2.66207210F	-6.80752138099528	-0.0788243482778235	6.70395173390376e-11	
ch.10.1700276F	-6.79380991391167	-0.117662104393555	7.26911846977972e-11	
Меланома кожи				
cg16956999	24.2244354406851	0.247468278502374	1.46466336798482e-44	POLE
cg16662267	-20.8168283279685	-0.299113752270544	7.09372061591857e-39	CBR1
cg27197524	18.3234613118133	0.295576787635172	2.44784073027098e-34	POLE
cg01804345	-16.244553604195	-0.386410823334185	2.70147612426903e-30	
cg18675847	15.923705328238	0.170751750020602	1.19305261928653e-29	AFF1
cg20361429	15.5162186030892	0.246064338421025	8.01506887504273e-29	POLE
cg09396850	14.6777847531127	0.305453421132458	4.30161908780774e-27	ATP11A;ATP11A
cg03841977	-14.6069019920183	-0.313828503468586	6.04686729958853e-27	CBR1

cg27586410	14.3967589545927	0.233507968288827	1.66527520244128e-26	TBCD
cg20039257	13.5034290188471	0.444748047826878	1.30537532161008e-24	NCALD;NCALD;NCALD;NCALD;NCALD;NCALD;NCALD;NCALD
cg00695416	-13.1988235654282	-0.31151625364519	5.88916552435061e-24	CBR1
cg06725997	-12.9657591234995	-0.297499931503382	1.87671811950922e-23	
cg16964533	12.5578794973096	0.251492209286204	1.44415621344404e-22	POM121L9P
cg16719517	-12.3071816429647	-0.324889842667155	5.09878193703715e-22	CBR1;CBR1
cg05876635	-11.8833316958773	-0.199261813140417	4.35176179132109e-21	
cg04838847	11.6709797007189	0.345301195426321	1.28034054800304e-20	GOLSYN;GOLSYN;GOLSYN;GOLSYN;GOLSYN;GOLSYN;GOLSYN;GOLSYN;GOLSYN;GOLSYN;GOLSYN;GOLSYN
cg05364750	-11.5027352584385	-0.349954162401204	3.016779667041e-20	FLJ36031
cg17262328	-10.8862158752464	-0.332774526620527	7.06708418992563e-19	
cg15996592	10.7715226935415	0.17910526690437	1.27308014018351e-18	ATP11A;ATP11A
cg27307781	-10.6366525017334	-0.328895221516761	2.54498050971758e-18	CBR1;CBR1
cg17802005	10.4844827694926	0.214927079002439	5.56373642359089e-18	
cg03629458	-10.4586148378143	-0.0221506642442869	6.35527298161307e-18	C3orf75
cg08583240	10.3236888939475	0.302526811686891	1.27215037365176e-17	MAP4K4;MAP4K4;MAP4K4
cg08247289	10.2065297144895	0.31722637117156	2.32461749984612e-17	ATP11A;ATP11A
cg14498227	10.1998570980232	0.362424573143841	2.40582849693644e-17	
cg09731745	10.1732695764704	0.204721004064027	2.75860132020635e-17	INPP5A
cg01962969	-10.1583885807102	-0.167068742849417	2.97817151887457e-17	CBR1
cg08945711	10.1457072838879	0.452856418511695	3.17902863660045e-17	
cg12997166	-10.1157941658155	-0.361710917427	3.70814596716128e-17	PMS2;PMS2;AIMP2;PMS2
cg03347632	10.0979595141384	0.465432186715955	4.06464086462979e-17	PGBD5
cg00010672	10.0618700850928	0.550726398091936	4.89433514461693e-17	
cg14041701	10.0079172339681	0.314527977227948	6.46097675484226e-17	
cg07697256	9.95602225006924	0.186896799855877	8.43922440128685e-17	EXOC7;EXOC7;EXOC7;EXOC7;EXOC7;EXOC7
cg18107611	-9.95072869811468	-0.415624995434401	8.67232302557803e-17	
cg05546264	9.85597838387695	0.349435459490108	1.41229660764706e-16	
cg06773963	9.8523749291165	0.157862930571062	1.43873250521355e-16	SPSB1
cg27309098	9.81453881363042	0.277089333820042	1.74801543862351e-16	AGAP1;AGAP1
cg06149733	9.80269379263429	0.240150133661326	1.85788207543239e-16	
cg18365383	9.80049913658864	0.367022293097024	1.87898362092716e-16	
cg08940097	9.79066495210609	0.157979518208339	1.97651991271661e-16	EXOC7;EXOC7;EXOC7;EXOC7;EXOC7;EXOC7
cg05377587	9.75340672865503	0.182978436962507	2.39422152985087e-16	TBCD
cg07756788	9.75088654540747	0.337839023977197	2.42547085671936e-16	
cg17725019	9.74553360080892	0.232994986703702	2.49320448483726e-16	PIK3IP1;PIK3IP1
cg05869392	9.73593167659558	0.176844973478289	2.61947465731266e-16	KIAA0913
cg22793142	9.72333473957875	0.362650798176464	2.79487411707337e-16	LOC148696
cg17983632	9.71392308766346	0.395117444660023	2.93354039663672e-16	
cg24371155	9.71364561409295	0.267152279432201	2.93773125491879e-16	MYO16
cg06670039	9.71321593299769	0.3819833496939	2.94423280978911e-16	SNX29
cg18009376	-9.69607783390897	-0.108523888896856	3.21561976884989e-16	FASN
cg25750363	9.67681192716482	0.266660256807305	3.5506595114367e-16	FBRSL1

cg05892329	9.63987676802124	0.472943292405015	4.29360905361817e-16	TRAPPC9;TRAPPC9
cg05265234	9.63424619317086	0.293862493338457	4.41977619350628e-16	DDX17;DDX17;DDX17;DDX17;DDX17;DDX17
cg26591066	9.60726946856527	0.316756794119219	5.07759477172218e-16	ZZEF1
cg18754842	9.58634189342836	0.310672681335854	5.65456605977617e-16	KDM6A
cg01921845	9.58102139357644	0.150146429061361	5.81141415594328e-16	AKT1;AKT1;AKT1
cg00171166	9.58075122741086	0.0913775539179866	5.81949360825152e-16	C20orf117;C20orf117
cg21496408	-9.56099819209026	-0.303374691818775	6.4416652824944e-16	FLJ36031;FLJ36031
cg16123421	9.52603280578062	0.191796408787768	7.7103440365935e-16	INPP5A
cg07428697	-9.51715344564602	-0.172393964935186	8.07046777403307e-16	FLJ36031
cg07395000	9.49885685770487	0.225740912141204	8.86638662721412e-16	TECPR1
cg16990083	9.47896668143073	0.271820958209676	9.82082318492944e-16	LOC728661;CDK11B;CDK11B;CDK11B;CDK11B;CDK11B;CDK11B
cg26986438	9.471296667789	0.266242400124752	1.02157092298881e-15	FOXK2
cg14454796	9.44199954843967	0.21040127571772	1.18756465676303e-15	MTERFD2;MTERFD2;SNED1;MTERFD2
cg04311722	9.39988071267713	0.304946974971242	1.47449381401487e-15	
cg04099036	9.39433573062972	0.184239188831617	1.51710069094396-15	TBCD
cg15391499	-9.38958981813037	-0.079751125445274	1.55454284040157e-15	MCC;MCC
cg23486580	9.34434750376909	0.250315636379931	1.96120481054348e-15	BRF1;BRF1
cg09827048	9.32991566217322	0.310182227300368	2.11207256958477e-15	RPS15AP10;GPBP1L1
cg21541120	-9.30891538122269	-0.22419954473724	2.35254339387643e-15	MCC;MCC;MCC
cg11385003	-9.30348342804804	-0.266683165901465	2.4190744954043e-15	PDXK
cg17477946	9.2928149352038	0.317606325795655	2.55526110237993e-15	TBCD
cg16586152	-9.2585029757536	-0.223540953572826	3.04735124546574e-15	FLJ36031
cg24003542	-9.24787429765943	-0.0995968930834876	3.21818803449827e-15	MCC;MCC
cg03685063	9.24489182235278	0.290190885395768	3.2678213380911e-15	CLRN2
cg02853497	9.24179075912166	0.332284771922976	3.32023872562032e-15	RPS15AP10;GPBP1L1
cg01800442	9.2289045560751	0.0579555350548749	3.54719857133529e-15	EXOC7;EXOC7;EXOC7;EXOC7;EXOC7;EXOC7
cg12460765	9.20823519186748	0.17607761437032	3.94402360858632e-15	EIF3B;EIF3B
cg07207833	9.15903464564403	0.218645602961862	5.07611001618754e-15	EPHA2
cg21353724	9.12098390234458	0.173077918618258	6.16954129030306e-15	SNX8
cg18466378	9.06741297727446	0.285444823271988	8.11853401248393e-15	RNF213;LOC100294362
cg08696303	9.0550467085099	0.226368923560843	8.64948139686271e-15	BCCIP;DHX32;BCCIP
cg15425061	9.04648402952047	0.25924167251369	9.03728961173081e-15	RALB
cg20076468	9.02429158580048	0.167108148915149	1.01250765356646e-14	PROZ
cg11183227	9.01949067393847	0.238176225994678	1.03770728481963e-14	MAN2A2
cg12555233	9.00092026947326	0.215819257599342	1.14121502281098e-14	MAN2A2
cg14930335	8.98319357829581	0.208011858888996	1.24961430581349e-14	AGAP1;AGAP1
cg21864730	8.96582144850279	0.272805449795868	1.36580432120428e-14	THRSP
cg01813877	8.94090485330515	0.121300462524282	1.55151534450164e-14	TRAF3;TRAF3;TRAF3
cg05575213	8.92391856440775	0.237882603068035	1.69235749158998e-14	
cg14444297	8.91760847325465	0.504271068425332	1.74786686906454e-14	
cg18606700	8.89690213605531	0.194223625314012	1.94309680656051e-14	LRP5L;LRP5L;LRP5L
cg07710971	8.89547571658227	0.247372411489372	1.95732025915972e-14	GPT2;GPT2
cg18969029	8.88980747374726	0.270647270906731	2.01487455528474e-14	HDLBP;HDLBP
cg08204939	8.88958461071329	0.268709008769203	2.01717163684498e-14	MAD1L1;MAD1L1;MAD1L1
cg14379462	8.87043016317011	0.249064826806124	2.22468089462082e-14	SURF4

cg01666796	8.86534003828339	0.219244584335505	2.28331886916223e-14	TLE3;TLE3;TLE3
cg17287998	8.8509159749569	0.142839677203177	2.45799161090464e-14	PDE4D
cg20410537	8.83763321716028	0.184603472963638	2.63060552914464e-14	TRIM62
cg13461718	8.83252710836422	0.11235950529953	2.70013286026801e-14	TRAF2
cg24607755	-8.82038224390718	-0.0988443139901188	2.87295584701163e-14	LDLRAD3
Злокачественная опухоль желудка				
cg08314021	-13.6505542607786	-0.136684793979411	5.37704329231194e-35	TSPO;TSPO
cg22513169	-12.7073609291567	-0.149729315966022	3.12417804749266e-31	RAB11FIP1;RAB11FIP1;RAB11FIP1;RAB11FIP1
cg10788213	10.6723687893586	0.303203505631008	1.60675834593496e-23	FAM118A;FAM118A
cg21395152	-10.0437300944305	-0.0806132512914668	2.80107104722042e-21	ATF3
cg08847724	-9.52381032121276	-0.128647629123054	1.74468852072911e-19	LRP6
cg05009141	-9.48179532830809	-0.155735407264141	2.42235111330293e-19	PLXNB1;PLXNB1
cg18369257	-9.35958408496502	-0.125613926179094	6.26047254928176e-19	C11orf9
cg05767788	-9.35477431585958	-0.0599319909685562	6.49784656898872e-19	HSPD1;HSPD1;HSPD1;HSPE1
cg03631331	-9.29166591570888	-0.088614553834325	1.05769268818372e-18	C11orf9
cg12618546	-9.12757524465734	-0.065631590720675	3.71840207846957e-18	
cg13703737	8.96573612018963	0.30578865621425	1.26724765267893e-17	SLC22A23;SLC22A23
cg05923587	-8.93184701561226	-0.0946318916504394	1.63531500249813e-17	BCAR1;BCAR1;BCAR1;BCAR1;BCAR1;BCAR1;BCAR1;BCAR1;BCAR1
cg09445727	-8.64849638996196	-0.114760405871329	1.34555608245381e-16	BCAR1;BCAR1;BCAR1;BCAR1;BCAR1;BCAR1;BCAR1
cg15631966	-8.52169334269509	-0.103990511383402	3.40607940539398e-16	ACADS;ACADS
cg07240673	-8.50288425824812	-0.159289652955929	3.90615906691689e-16	CLUAP1
cg04931063	-8.45556354707162	-0.21056726559193	5.50863626136955e-16	BACE2;BACE2;BACE2
cg02638755	8.4170351155668	0.413746251497185	7.28096625093464e-16	RPTOR;RPTOR
cg03243768	8.25772383825633	0.494355519394682	2.28646281896386e-15	FLJ46111
cg00318865	-8.23241896432981	-0.144929658444789	2.7385009400764e-15	ACVR1B;ACVR1B;ACVR1B
cg19646445	-8.20863372961478	-0.120663206961904	3.24345410105853e-15	KCTD3
cg04664153	-8.1450394799111	-0.26220552169426	5.0909476689668e-15	GPR39
cg16841327	-8.12276515090949	-0.112555146343801	5.95840270770797e-15	
cg09235125	8.11028072605445	0.097572168319399	6.50687497816131e-15	TULP4;TULP4
cg13191129	-8.02733502440011	-0.0646966453784718	1.16527258885771e-14	ACVR1B;ACVR1B;ACVR1B
cg04645063	8.00952812863204	0.0531875584274928	1.31983634237616e-14	ZNF205;ZNF205
cg20390150	-8.00479566172545	-0.0759148134357941	1.364212716519e-14	TSPO;TSPO;TSPO;TSPO
cg12275723	-8.00469713083478	-0.308167698035408	1.3651521301239e-14	CASZ1;CASZ1
cg14902356	-7.99501271227701	-0.0546892097866049	1.46067175212306e-14	ANKRD5;ANKRD5
cg21716444	-7.98875773737019	-0.305876338420804	1.5258438432737e-14	CARD10
cg01439669	-7.98514570355352	-0.0853954854663747	1.56477788420264e-14	ENC1
cg10338082	-7.94391841320111	-0.284000147236023	2.08500615672026e-14	KALRN;KALRN;KALRN
cg25793630	-7.88721626524568	-0.0704473182392215	3.08900931251385e-14	
cg14917572	7.80966357400676	0.369303269681654	5.271360169038e-14	
cg13584608	-7.80580125064937	-0.0960401038034941	5.41302537166343e-14	HNRPLL;HNRPLL
cg15201400	-7.78572699973487	-0.0361522132056796	6.21207501536064e-14	GNPDA1
ch.12.59779038F	-7.69840366417559	-0.328816407966907	1.12743378189286e-13	
cg01909551	7.69721826471676	0.242346701919417	1.13655582404289e-13	
cg02566698	-7.65431603430621	-0.144934253409438	1.52053656678339e-13	CLUAP1

cg17792315	-7.62588712561009	-0.202700805289877	1.84282057114499e-13	RGNEF
cg13904493	-7.61329531465267	-0.0403039361604375	2.00627493362881e-13	KIAA1804
cg04616797	-7.58764085689695	-0.292586421367972	2.38479455263505e-13	DSP;DSP;DSP;DSP
cg05314639	7.56207738133043	0.257859669755903	2.8318199980382e-13	
cg27266479	-7.51358466969807	-0.173779012354888	3.91842582289898e-13	H6PD;H6PD
cg12004206	-7.50819123265874	-0.236914601005441	4.06217708471667e-13	NACC2;NACC2
cg04000140	-7.50218660472362	-0.0789940937556956	4.22833865775126e-13	SDC4;SDC4
cg20448717	-7.49631327060555	-0.292879421770374	4.39734273683568e-13	DSP;DSP;DSP;DSP
cg05604112	-7.41778693455576	-0.163143552861656	7.41026679210953e-13	GALM;GALM
cg05183229	-7.41407779058109	-0.0895140096962896	7.59445651187181e-13	ARHGAP21;ARHGAP21
cg21205463	-7.40631351581526	-0.114072301427008	7.99474431688872e-13	
cg09951650	-7.40277621632384	-0.0630345849404699	8.1839347255948e-13	AP4E1
cg19306368	-7.37584909373865	-0.352657666710314	9.77620187241317e-13	
cg22356593	-7.36406812965033	-0.0629124295830979	1.05653935728192e-12	KCTD3
cg02259047	7.35208271678242	0.181664616105183	1.14326330991671e-12	XRCC3;XRCC3;XRCC3
cg17178966	-7.32548816667278	-0.267715246118042	1.3615166299537e-12	LRP6
cg05999255	-7.31668867330415	-0.10965304895221	1.4423969102784e-12	CKAP4
cg01814495	7.28638369687936	0.238258851974912	1.75885018588764e-12	CDIPT
cg25251249	-7.25014651803672	-0.135247161398423	2.22789058121772e-12	FAM18B
cg04233664	-7.2236567943191	-0.220524193075846	2.64671199384315e-12	CTBP2;CTBP2
cg00734483	-7.19840311306881	-0.220292409419602	3.11775714147475e-12	BACE2;BACE2;BACE2;BACE2;BACE2;BACE2
cg25678929	-7.19773706938496	-0.265310898924973	3.13123710639863e-12	TLCD2;TLCD2
cg12148919	-7.19154949688025	-0.270165628969816	3.25924027835384e-12	PTPRK;PTPRK;PTPRK;PTPRK
cg19522900	-7.17969412750802	-0.0866790246236306	3.51904579363011e-12	KALRN;KALRN
cg00148892	7.1744951183828	0.285488312208193	3.63931140742199e-12	GATA6
cg22869239	-7.1685283274325	-0.214367407386447	3.78232838483439e-12	LRP6
cg26078244	-7.15134995934547	-0.180394541661857	4.22568003286253e-12	SLC12A7;SLC12A7
cg27005179	-7.137348662112	-0.144031000958868	4.62453897449256e-12	ERBB2;ERBB2
cg18644710	-7.13193289662667	-0.107600364869129	4.78856249074163e-12	SPATS2L;SPATS2L;SPATS2L;SPATS2L
cg12116939	-7.12872985264896	-0.197489587074601	4.88825086894331e-12	CDC42BPB
cg24633648	-7.11899199350659	-0.156827243196119	5.20403173809495e-12	TC2N;TC2N;TC2N
cg10631582	-7.11492329252311	-0.0840410759595744	5.34184105848295e-12	JAG1
cg24836204	-7.10199299580095	-0.0755247090621632	5.80407091183953e-12	RHPN1;C8orf51
cg03267342	-7.0617179805219	-0.152529077210001	7.51077961509514e-12	KLF4
cg01580613	-7.05708262255838	-0.0386578906210398	7.73641491708484e-12	ANKRD5;ANKRD5
cg26220018	-7.00155811220856	-0.363037292535488	1.10162654417052e-11	
cg13309429	6.98960378334434	0.341021436786754	1.18840371208439e-11	KIAA1244;PBOV1
cg16232504	-6.98867551125329	-0.250074887598137	1.19541661689193e-11	SNX7;SNX7
cg01349858	-6.98639202906809	-0.024091600328428	1.21284148227959e-11	
cg13742648	-6.94170037763761	-0.291526486831847	1.60879327800457e-11	NACC2;NACC2
cg14169521	-6.92291239377297	-0.233005348041334	1.81094714533689e-11	ARL4A;ARL4A;ARL4A
cg19350682	-6.92073894875184	-0.245145226702038	1.83588642928415e-11	EPHB4
cg11176889	-6.89562334354614	-0.320905605616725	2.14974039129117e-11	FKBP9;FKBP9
cg09770904	-6.89551264308771	-0.0626308522383452	2.15123425829618e-11	CD9;CD9
cg10168763	-6.87367739763469	-0.123357658106897	2.46674355748054e-11	ADCY9
cg25764464	-6.87088163711223	-0.217312571310156	2.5102905537862e-11	PLEKHA5;PLEKHA5
cg05040544	-6.85772398181393	-0.133809973351048	2.72559108385805e-11	EFNB2

cg19970200	-6.85765849708355	-0.105220221557005	2.726706735153e-11	
cg19496782	-6.83239643947392	-0.218016643624802	3.19232427022887e-11	GATA6
cg25906419	-6.82782093643803	-0.16140452382728	3.28464088351366e-11	BACE2;BACE2;BACE2
cg25591867	-6.80679719658252	-0.203878558592074	3.74365917019516e-11	CKAP4
cg05471509	6.76966238375313	0.247357708481087	4.7132146555695e-11	
cg09654562	-6.76963707222042	-0.0375234873527704	4.7139530711543e-11	
cg10739132	6.76913016962558	0.289226995417043	4.7287649284908e-11	FXR1;FXR1;FXR1
cg00313498	6.76161380677572	0.14145873199723	4.95383420565817e-11	AFAP1;AFAP1
cg07882171	-6.74628865126064	-0.0505942522975802	5.44580777148780e-11	SDC4
cg13898166	6.73954978894211	0.401207165040929	5.67704002457683e-11	LOC84740
cg10599345	-6.73687127767194	-0.169298295531879	5.77160221748559e-11	MAP3K5
cg06780358	-6.73066340204316	-0.220765845057885	5.99675113558577e-11	PTPRJ;PTPRJ
cg02519037	-6.70285922276	-0.281734561040993	7.11559473790116e-11	TACC2;TACC2
cg20989443	6.6903740940147	0.272068241027949	7.68240209437992e-11	GALNT2
cg03473387	-6.68313529198687	-0.230040525235401	8.03108992452286e-11	GATA6
Злокачественная опухоль щитовидной железы				
cg05375100	33.8127454460814	0.102111198842301	1.773666809402227e-137	RAB11FIP3;RAB11FIP3
cg12218406	32.3749842818033	0.118592598950599	1.79673199819827e-130	ARRDC2;ARRDC2
cg16956999	31.5085363760679	0.0932214333519589	3.33274114901156e-126	POLE
cg00327072	30.7221268377159	0.194438673132775	2.66326340306316e-122	NEURL1B
cg00474840	29.7298266341022	0.069568652161927	2.43351410876814e-117	ARRDC2;ARRDC2
cg27197524	27.8282127772563	0.0387072790776717	9.86876540104792e-108	POLE
cg26996201	-26.6543181622455	-0.164468810293175	9.57011092303138e-102	PAK1;PAK1
cg27320213	-25.6223085306593	-0.0627403621783125	1.86419796924485e-96	STAT6;STAT6
cg08597067	24.8019931557442	0.433883532578124	3.07434143869217e-92	ELOVL5
cg13324103	-24.5156316436152	-0.0943973002313781	9.15749896705433e-91	SVIL
cg22648929	24.1082798099543	0.0961662931283654	1.14725957703189e-88	PXDN
cg10174683	23.9511718057647	0.295319532374164	7.39618731603954e-88	
cg05402891	-23.8350542519118	-0.373670250543354	2.93252937634107e-87	TCL1B;TCL1B
cg09705456	23.3490589807446	0.210143971321384	9.35884678129709e-85	MACROD1
cg26915558	23.1210533816836	0.0822898815853444	1.39907948789949e-83	LRP5
cg08543028	-22.6387087913665	-0.328052116037539	4.26403370420953e-81	
cg16528272	21.6286024232804	0.053475603374374	6.65505861184997e-76	
cg27166177	-21.6271132803194	-0.331563103411799	6.7732256956603e-76	
cg26016985	21.4605247766599	0.226261227970375	4.84826072388741e-75	PTK2;PTK2
cg03014882	21.1717658527072	0.13382164252068	1.46467393073782e-73	ARRDC2;ARRDC2
cg22112832	-20.9613218337541	-0.176479507312629	1.75030011557888e-72	
cg23780491	20.9238472619629	0.0670899605138615	2.72166567038099e-72	C11orf41
cg13678641	-20.5178174043647	-0.0397400869116685	3.2311097279959e-70	AURKB
cg01056358	20.4899158617352	0.0461316238097735	4.4844647238687e-70	RPS6KA2;RPS6KA2
cg12840248	-20.4839427590406	-0.0622173652904327	4.81042009789901e-70	HLA-DMB;HLA-DMB
cg15547534	-20.4690790131596	-0.0449097703249518	5.72804651277033e-70	C7orf47
cg27362010	-20.3897825392049	-0.239887691946526	1.45340061462409e-69	LUC7L;LUC7L
cg14848772	-20.3052009936855	-0.339942898527632	3.92162560099559e-69	HIST1H2AG
cg03042666	20.2440141491058	0.0621993782983301	8.0379934887147e-69	HDAC4
cg20392842	-20.142185877394	-0.192209005636367	2.65177771469104e-68	HLA-DMB
cg25743481	-20.1154639390522	-0.157784186533844	3.62665880890988e-68	KIF15;KIF15;KIAA1143

cg26808293	-20.0325904728709	-0.105093542024025	9.57218843623273e-68	TNFRSF12A
cg11037750	19.9875925091209	0.266855054403451	1.62091137542181e-67	TGFB1
cg17202086	-19.9719953298246	-0.0758238248120152	1.94548680372647e-67	PAK1;PAK1
cg02743256	19.9428844099124	0.0681002684484072	2.73495728024055e-67	MAD1L1;MAD1L1;MAD1L1
cg08224212	-19.8882644196517	-0.0497779059636209	5.18079323310913e-67	ABTB2
cg16484162	19.8726886963791	0.322466769463586	6.21571059840531e-67	RIC3;RIC3
cg12833018	-19.8391220936789	-0.235723805730886	9.20255715608429e-67	SCGB2A2
cg00702638	-19.80637429949	-0.141909282773601	1.34934137502409e-66	KIF15;KIF15;KIAA1143
cg26650359	-19.7187005111089	-0.327877954240187	3.75734635857164e-66	R3HDM2
cg09571345	-19.6004481023578	-0.295035224452567	1.49351313073088e-65	LOC731789
cg24667575	19.5594454828979	0.193840104040632	2.40916497554315e-65	NEURL1B
cg18236877	19.4223025129318	0.554539521542301	1.19079972083179e-64	CASZ1;CASZ1
cg19691260	-19.410165046264	-0.32465580259662	1.37155250078369e-64	SPTBN5
cg18011672	-19.3896473392635	-0.321178661333996	1.74158450557954e-64	
cg05460965	-19.3499492583302	-0.292687882517368	2.76431516114991e-64	CDKN1A;CDKN1A
cg04858709	19.3456943367586	0.145117130602548	2.90461220231957e-64	TMEM90A
cg01504784	19.1522488023607	0.129687574648312	2.7517011960763e-63	KHSRP
cg20805475	-19.101118117751	-0.297657160397298	4.98170168814631e-63	
cg00718470	-19.0812804067263	-0.223812620549574	6.27121553015058e-63	
cg08111857	18.9937445628112	0.137532377940015	1.73076359943202e-62	CNTNAP1
cg04483460	18.921587756522	0.395308299524849	3.99339472874489e-62	LRP8;LRP8;LRP8;LRP8
cg18309286	-18.9044341498157	-0.0447843535122213	4.8710015902517e-62	PAK1;PAK1
cg12965095	18.8803411573071	0.0465457273214285	6.43825450002973e-62	ARRDC2;ARRDC2
cg04456029	18.8675538630276	0.13673368577939	7.46542411802466e-62	DTX1
cg22074858	-18.8235822919402	-0.0893182675922927	1.24177452894425e-61	GBP3;GBP3
cg08639762	-18.7071870359285	-0.297539850093341	4.76934846746937e-61	PHLDA3
cg16581738	18.6896277946897	0.085119288368767	5.84188051848212e-61	PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B;PRKAR1B
cg05889541	-18.688247657457	-0.0698841990909554	5.93575459742098e-61	
cg13755270	18.6230132172903	0.312074474304152	1.26061462433199e-60	
cg23037321	-18.6117687473187	-0.288291757005903	1.43528846714949e-60	MR1
cg20584732	-18.586386985446	-0.206713809812474	1.92363508765653e-60	
cg21574271	-18.5743477599658	-0.332620313832444	2.210217589938O7e-60	BMPR1B
cg26450149	18.5576267207237	0.273331743859234	2.68031932261211e-60	TNS3
cg09677252	-18.4855182153861	-0.272556826697855	6.15399589658957e-60	
cg10944063	-18.4460712685837	-0.265789338782329	9.69360432355172e-60	SCTR
cg09007236	-18.3696801623355	-0.0477384384574307	2.3352524060024e-59	
cg04519462	-18.3443273805519	-0.234714859936164	3.12591632327839e-59	HRNBP3
cg24888989	-18.3389611897011	-0.1070718060058	3.32489050952271e-59	KIF15;KIF15;KIAA1143
cg17180633	-18.3368905675475	-0.19757817744139	3.40500694704384e-59	
cg21724796	-18.3317571254605	-0.0495741789571307	3.6120445473222e-59	AURKB
cg20324356	-18.3245450810563	-0.0591968759846633	3.92432738112849e-59	CARS;CARS;CARS;CARS
cg26600753	18.2928563778667	0.0673808140694911	5.64879965650799e-59	TRIM7;TRIM7;TRIM7;TRIM7;TRIM7
cg11412248	-18.2664221137429	-0.297499050516227	7.65358790695903e-59	CHRNB4
cg18499250	18.2406775394683	0.251873471532752	1.0286955017978e-58	CTDSPL;CTDSPL
cg03643998	-18.1515513048997	-0.0927196156625921	2.86104412878835e-58	C1QTNF1;C1QTNF1;C1QTNF1
cg24726783	18.1309252164233	0.0456102552795263	3.62454955135557e-58	SVIL;SVIL
cg07209244	-18.1237355261796	-0.292062037631507	3.93600581779777e-58	NEURL1B

cg15495463	18.0877302139454	0.190796568935651	5.94692726028081e-58	MBP;MBP;MBP;MBP;MBP;MBP
cg08178956	-18.0205240111492	-0.526901747184591	1.28411392372928e-57	
cg06968164	-17.970972778944	-0.258327035178225	2.26403802044296e-57	
cg26875135	-17.9616753868566	-0.266823734308043	2.51810529410092e-57	
cg06399735	-17.9357822364063	-0.236476796961925	3.38594431098603e-57	PSD3
cg26108976	-17.888518406158	-0.058793838495996	5.81168976502162e-57	KIAA0247
cg22016779	-17.8603933176059	-0.253412180644757	8.01382368076475e-57	DNER
cg26904406	-17.7739530620103	-0.0335275140469841	2.14944105070594e-56	TRAF3IP2;TRAF3IP2;TRAF3IP2;TRAF3IP2;TRAF3IP2
cg07596819	17.7644241887274	0.306971877908853	2.39621452909679e-56	STOX2
cg20703579	17.7642683568276	0.0528911634782505	2.40047691969242e-56	N4BP3
cg20943461	-17.7628153908177	-0.311586761885111	2.44058538232825e-56	TMC8;TMC6;TMC8
cg23715749	-17.7312485801959	-0.18943023224591	3.49786482831034e-56	GRIK3
cg00175838	-17.7159745332107	-0.362730639439416	4.16301397835301e-56	DDAH2
cg14756202	17.677629613035	0.0516785987212949	6.44364368390913e-56	ATP11A;ATP11A
cg01890836	-17.6691977150782	-0.430388872261105	7.0930935505532e-56	MPRIP;MPRIP
cg02861178	-17.6459985042426	-0.0462860014350513	9.23741267244616e-56	C20orf94
cg05301494	17.639502663871	0.185850491976228	9.94633771759137e-56	RAB4B
cg15001032	-17.6358486390887	-0.190955072721925	1.03687354293506e-55	DDC;DDC
cg25053413	-17.5564297071973	-0.138564401511779	2.55887536563759e-55	C14orf182
cg12449974	17.5230575221341	0.271096309176339	3.73899694990403e-55	CORO2B
cg16005145	-17.4939687897367	-0.0478996537502431	5.20292117406169e-55	PSPC1;PSPC1
cg11062417	17.4642517425324	0.29489246901848	7.29067844476201e-55	PDE8B;PDE8B;PDE8B;PDE8B;PDE8B

Таблица 17A

3-буквенное название состоит из 2-буквенной аббревиатуры типа злокачественной опухоли (lu - легкого, co - толстой кишки, br - молочной железы, li - печени, ki - почки, pa - щитовидной железы), за которой следует 1-буквенный код исходного назначения, лежащего в основе схемы исследования, b - кровь, s - выживаемость). 2-буквенные названия применяли для анализов, чтобы отличить опухолевую ткань от здоровой ткани

Название анализа	**Ген**	**Маркер[r]**	**Левый праймер**	**SEQ ID NO:**	**Правый праймер**	**SEQ ID NO:**
lub_1	GRK6	cg05614346	cg05614346_lub_GRK6-F 5'-GGGAAGGAGGTTTAGTTG	1830	cg05614346_lub_GRK6-R 5'-CAAACCCACACCTACTAC	1831
lub_2	S1PR4	cg17518965	cg17518965_lub_S1PR4-F 5'-GGTTTGGGGGTTTTG	1834	cg17518965_lub_S1PR4-R 5'-GACIGCATATAACTAATAATAA	1835
lub_4	PSD4	cg09366118	cg09366118_lub_PSD4-F 5'-GTAGGAGGGGTGTGTG	1838	cg09366118_lub_PSD4-R 5'-ACAATIGACTTACCCAATAAA	1839
lub_6	SFN	cg07786675	cg07786675_lub_SFN-F 5'-AGTATIGGGAGAAGGT	1842	cg07786675_lub_SFN-R 5'-CCCTTCATCTTCAAATAAAAAA	1843
lub_8	ELMO1	cg05098343	cg05098343_lub_ELMO1-F 5'-ATATTTGTTTGGTTTGATTTAGG	1846	cg05098343_lub_ELMO1-R 5'-CCAATCAATAAAAATACACTCTA	1847
lub_9	STK16	cg08098128	cg08098128_lub_STK16-F 5'-TTTTAGGATTGGGTAGTTTAG	1850	cg08098128_lub_STK16-R 5'-CCCACCCACATACTC	1851
lub_15	RNF166	cg07644807	cg07644807_lub_RNF166-F 5'-AAAGGGTTTTAGGTAGAGTTTG	1854	cg07644807_lub_RNF166-R 5'-GAACTAAATTCCCTCTTATATCTTTC	1855
lub_16	FERMT3	cg01447914	cg01447914_lub_FERMT3-F 5'-GGAGAGGAGGATTTAGAG	1858	cg01447914_lub_FERMT3-R 5'-CTCCACAATCTTCAAAAAC	1859

lub_19	PTPN6	cg19693177	cg19693177_lub_PTPN6-F 5'-TTAGTGGAGTGGTAGTTTTAGA	1862	cg19693177_lub_PTPN6-R 5'-TCAAAAACTAAACCTCAAATACA	1863
lub_20	PRSS8	cg03363863	cg03363863_lub_PRSS8-F 5'-TGTGGAIGAGTTATTAGTA	1866	cg03363863_lub_PRSS8-R 5'-AIGAAACCCAACCAATAAA	1867
cob_1	BIN2	cg10590292	cg10590292_cob_BIN2-F 5'-TGTTAGTTTTTATGGAAGTTT	1870	cg10590292_cob_BIN2-R 5'-AAAIGAACAAAATACTCAAA	1871
cob_2	MYO1G	cg10673833	cg10673833_cob_MYO1G-F 5'-GTTTTATAAGGAGGTTGTGTT	1874	cg10673833_cob_MYO1G-R 5'-AAIGAAAAACCCTCCAAA	1875
cob_3	BCAT1	cg20399616	cg20399616_cob_BCAT1-F 5'-GGTTATGGGGAGGTTG	1878	cg20399616_cob_BCAT1-R 5'-GCIGAAACTTAACCAC	1879
cob_6	ARHGEF1	cg24296761	cg24296761_cob_ARHGEF1-F 5'-GATTTGTTGTTGTTGTTTTAG	1882	cg24296761_cob_ARHGEF1-R 5'-CIGCAACATAATCTTACC	1883
cob_9	HOXA3	cg16748008	cg16748008_cob_HOXA3-F 5'-ATGGTATATTGTAGAGTAATTTG	1886	cg16748008_cob_HOXA3-R 5'-AIGCCTTCTTTCTTCA	1887
cob_12	COL4A2	cg08924619	cg08924619_cob_COL4A2-F 5'-GGTGATGTTTGTTATTATGT	1890	cg08924619_cob_COL4A2-R 5'-AAIGACTAATATAAAACTTAATCTC	1891
cob_13	RMI2	cg00933696	cg00933696_cob_RMI2-F 5'-GTTATGTGAIGAGATTAGG	1894	cg00933696_cob_RMI2-R 5'-CCIGCCAAACACAAC	1895
cob_16	NCKAP1L	cg16509569	cg16509569_cob_NCKAP1L-F 5'-GTGGTTATTATGTTTTTGATATTTGT	1898	cg16509569_cob_NCKAP1L-R 5'-CCCATTATTCATACTTACCTTCTTA	1899
cob_17	TNFAIP8L2	cg23612220	cg23612220_cob_TNFAIP8L2-F 5'-GTAATGGTGGTAGAGGAAT	1902	cg23612220_cob_TNFAIP8L2-R 5'-AAAACTAAACTAAACTCTACAAAA	1903
cob_18	MAFK	cg16622899	cg16622899_cob_MAFK-F 5'-GTIGTAGATGATTTGTATTAGG	1906	cg16622899_cob_MAFK-R 5'-CCCCACAACAACAACT	1907
cob_20	OGFOD3	cg11252953	cg11252953_cob_OGFOD3-F 5'-TTAGGGGTTATGGAAGGAG	1910	cg11252953_cob_OGFOD3-R 5'-CACTTTAACCACTTCCTTTT	1911
brb_1	GRASP	cg00817367	cg00817367_br_GRASP-F 5'-GATTTTTTATAGGGTTTGTTGAT	1914	cg00817367_br_GRASP-R 5'-CATAAAAIGIGAAATTAAAAACCA	1915
brb_2	OTX1	cg07974511	cg07974511_br_OTX1-F 5'-IGTTGAGTATATTAGTTGTTTT	1918	cg07974511_br_OTX1-R 5'-AACTACIGCCCTAACC	1919
brb_3	F2RL3	cg08066035	cg08066035_br_F2RL3-F 5'-TGATTTTAGGAAAGGTTTAGA	1922	cg08066035_br_F2RL3-R 5'-TACCAAACCAACAAAATACAA	1923
brb_4	CUEDC1	cg07665510	cg07665510_br_CUEDC1-F 5'-AGGAGGTTTTTATAGTTTTATGGT	1926	cg07665510_br_CUEDC1-R 5'-AAAAACTCCCCTCCAATAAAAA	1927
brb_6	CA3	cg17480760	cg17480760_br_CA3-F 5'-AGGGGTTAGGAGTTAC	1930	cg17480760_br_CA3-R 5'-AAAACCAATAAATTCCAAAA	1931
brb_7	ITGA5	cg03826594	cg03826594_br_ITGA5-F 5'-GAGTTIGTTTTTAGTTTTAG	1934	cg03826594_br_ITGA5-R 5'-TCCCTCTCCTTTCTC	1935
brb_8	BBX	cg06818532	cg06818532_br_BBX-F 5'-TGTGTAATAGTTTATTAGATTGATAGAG	1938	cg06818532_br_BBX-R 5'-AACACAAACAATACTAACTACTT	1939
brb_13	PROM1	cg04203238	cg04203238_br_PROM1-F 5'-GGGGATTTGTTTTAGTTATTTAAAG	1942	cg04203238_br_PROM1-R 5'-AAAAAATTAAACAAACACCTCTAC	1943
brb_15	KLF6	cg13454226	cg13454226_br_KLF6-F 5'-	1946	cg13454226_br_KLF6-R 5'-	1947

			GTGAGGATTTGTTTGTTTTG		AAACTCCCACTTAAAAACAC	
brb_17	UBXN11	cg00768487	cg00768487_br_UBXN11-F 5'-GGGGTTAGGAGAGGATAAA	1950	cg00768487_br_UBXN11-R 5'-AAACATATATCACCAAAACTCAAA	1951
brb_18	MAML2	cg08141395	cg08141395_br_MAML2-F 5'-TAGTTATIGGAGATTTTTATTTAAT	1954	cg08141395_br_MAML2-R 5'-ACTTCCTTCCTATAACTTTTTT	1955
brb_20	MAP3K14	cg00897875	cg00897875_br_MAP3K14-F 5'-TAGGATTGATTTTGTTTTTAAGA	1958	cg00897875_br_MAP3K14-R 5'-CAATAAACAACACATAAACTTTC	1959
brb_22	IFFO1	cg00363813	cg00363813_br_IFFO1-F 5'-GTIGGATGGGGTTGA	1962	cg00363813_br_IFFO1-R 5'-TACTTCCTAACCAAAATACA	1963
lib_1	SCP2	cg00738178	cg00738178_li_SCP2-F 5'-GGTGTAAAGGTGGTTTTGTA	1966	cg00738178_li_SCP2-R 5'-ATTAACTAACACACAAAACTCTAAAT	1967
lib_3	PRDM16	cg00401797	cg00401797_li_PRDM16-F 5'-TTIGAGTTTGGTAGATTAGTA	1970	cg00401797_li_PRDM16-R 5'-CAATCTTCATAACAAAACAAAAATA	1971
lib_5	CACNA1C	cg05579652	cg05579652_li_CACNA1C-F 5'-GAGTGATTGATATTGTTTTTGTTTA	1974	cg05579652_li_CACNA1C-R 5'-ACCAAACACCAATTTCCTATTA	1975
lib_6	B3GNTL1	cg01826354	cg01826354_li_B3GNTL1-F 5'-TTAGATTTGTTTTGAAAGTAGAA	1978	cg01826354_li_B3GNTL1-R 5'-CCATAAAACTATCTATTTTCAATAATAC	1979
lib_7	NFE2L3	cg10536999	cg10536999_li_NFE2L3-F 5'-GGAIGATGTGAAGGA	1982	cg10536999_li_NFE2L3-R 5'-AIGAACAACAATTAAACTAAA	1983
lib_8	SPP1	cg20261167	cg20261167_li_SPP1-F 5'-TAGTAGTAGTAGGAGGAGGTAG	1986	cg20261167_li_SPP1-R 5'-AATACACAACCCAATAACAAAC	1987
lib_12	CRTC1	cg07614018	cg07614018_li_CRTC1-F 5'-GGIGTTTGGGATTGG	1990	cg07614018_li_CRTC1-R 5'-ACAAACCCCTACAACC	1991
lib_13	TFPI2	cg16934178	cg16934178_li_TFPI2-F 5'-GGGGTTTATGGTGTAGG	1994	cg16934178_li_TFPI2-R 5'-ACCACCCCTCAAACT	1995
lib_18	E2F6	cg17726575	cg17726575_li_E2F6-F 5'-AGTGTTGATGTTTAGTAAATG	1998	cg17726575_li_E2F6-R 5'-CCCAATATCTAACACTATAAATC	1999
lib_20	NSMCE2	cg16296417	cg16296417_li_NSMCE2-F 5'-TTTGTTGAAAGTTAGGATTAG	2002	cg16296417_li_NSMCE2-R 5'-CCTTCCCATATTTATCAATAAAC	2003
Co-6	CYP27A1	cg02930667	5'-GAGATATTTGTGGTAGTTATAATTTAG	2006	5'-ATTATACAATAACAACCCAAAATTACTC	2007
Co-10	ELL	cg06747543	5'-GAAAGGGTGAGGAGGAATTTTT	2010	5'-AAAAACCAAAAATAACTCCAAACATT	2011
Co-12	FMN2	cg07418387	5'-TAGTTTTGGGAAGTAAAGA	2014	5'-CTCCAAATCATATACCTAACTA	2015
Co-13	DHRS9	cg22129276	5'-AATGGGAGTGATTTATAGAG	2018	5'-AAATTATACCACCCTAACC	2019
Co-20	EPB41L4A	cg15536663	5'-TTTAGTTGAAGGTAGTAAGT	2022	5'-GACAATCACATAACCTTATAAA	2023
Co-21	SEMA3E	cg14519356	5'-TAGGTATGGTGAAAATATGT	2026	5'-TCAATCTAACTCAACTAAAC	2027
Lu-8	CCR7	cg07248223	cg07248223_lu_CCR7-F 5'-TGAGTTTAAGTTTAIGTTTAC	2030	cg07248223_lu_CCR7-R 5'-TCATTTCTCCCTAACAATC	2031
Lu-9	SEMA4A	cg05047401	cg05047401_lu_SEMA4A-F 5'-CGGIGAAAAGTTGTTGT	2034	cg05047401_lu_SEMA4A-R 5'-ACCCTACTACTCACCACTA	2035
Lu-17	ZFP106	cg06794543	cg06794543_lu_ZFP106-F 5'-	2038	cg06794543_lu_ZFP106-R 5'-	2039

			TATATTTATGGTGTTAGTTGTATTTAGAAG		ATTAACTACGCCACCTACTC	
Lu-19	SIPA1L9	cg02058870	cg02058870_lu_SIPA1L1-F 5'-GTTTGTTTTGGAGGTAGGAAGT	2042	cg02058870_lu_SIPA1L1-R 5'-TTTAAATTCTTACCAAATACATATTT	2043
Lu-21	NTM	cg02877575	cg02877575_lu_NTM-F 5'-AAATTACGGAGGTTGTTAAATATTA	2046	cg02877575_lu_NTM-R 5'-TCTAACCTATATAACTATAAAATCTACTC	2047
Br-4	ZNRF2	cg08549335	cg08549335_br_ZNRF2-F 5'-AAGTAGTTAAAGTGTTTAAGTTAG	2050	cg08549335_br_ZNRF2-R 5'-TCCCAACATACAACATAATA	2051
Br-5	F2RL3	cg08066035	cg08066035_br_F2RL3-F 5'-TGATTTTAGGAAAGGTTTAGA	2054	cg08066035_br_F2RL3-R 5'-TACCAAACCAACAAAATACAA	2055
Br-7	C22orf9	cg07795766	cg07795766_br_C22orf9-F 5'-TCGATTTAAAGGGATAGTC	2058	cg07795766_br_C22orf9-R 5'-AAACCCAAATCTTCCCTAC	2059
Br-8	CUEDC1	cg07665510	cg07665510_br_CUEDC1-F 5'-AGGAGGTTTTTATAGTTTTATGGT	2062	cg07665510_br_CUEDC1-R 5'-AAAAACTCCCCTCCAATAAAAA	2063
Br-9	GPRC5B	cg07519235	cg07519235_br_GPRC5B-F 5'-GGGTTTTGTTTAGGTGTTT	2066	cg07519235_br_GPRC5B-R 5'-TAACCAATCCTCCCTTTC	2067
Br-11	C7orf23	cg06824394	cg06824394_br_C7orf23-F 5'-GAAATTATTTGTGAGATTAGGATAG	2070	cg06824394_br_C7orf23-R 5'-AAAIGACACAATAACCACTTC	2071
Br-17	PRDM16	cg00401797	cg00401797_br_PRDM16-F 5'-GGGATTTGGAGGAGGTTTT	2074	cg00401797_br_PRDM16-R 5'-CCTCACATCTTATTTATCATATCTAC	2075
Br-18	PITX1	cg00396667	cg00396667_br_PITX1-F 5'-ATTIGGAGTGGGAAGTG	2078	cg00396667_br_PITX1-R 5'-GTACCAATACAACAACTAAC	2079

Таблица 17B

Название анализа	Ген	Маркер	Зонд к метилированному участку	SEQ ID NO:	Зонд к неметилированному участку	SEQ ID NO:
lub_1	GRK6	cg05614346	cg05614346_lub_GRK6-M 5'/6-FAM/AGTTTTTTTTCGTATTTTIGTTAGGT/BHQ1/-3'	1832	cg05614346_lub_GRK6-NM 5'/HEX/TTATAGTTTTTTTTTGTATTTTIGTTAGGT/BHQ1/-3'	1833
lub_2	S1PR4	cg17518965	cg17518965_lub_S1PR4-M 5'/6-FAM/GGTGGTCGTTAGTTGTTTGG/BHQ1/-3'	1836	cg17518965_lub_S1PR4-NM 5'/HEX/GGTGGTTGTTAGTTGTTTGGT/BHQ1/-3'	1837
lub_4	PSD4	cg09366118	cg09366118_lub_PSD4-M 5'/6-FAM/AGIGGAAGTCGGAAGTTT/BHQ1/-3'	1840	cg09366118_lub_PSD4-NM 5'/HEX/AGIGGAAGTTGGAAGTTTTAG/BHQ1/-3'	1841
lub_6	SFN	cg07786675	cg07786675_lub_SFN-M 5'/6-FAM/TTTTAGGGCGTGTGIGA/BHQ1/-3'	1844	cg07786675_lub_SFN-NM 5'/HEX/AGTTTTAGGGTGTGTGIGA/BHQ1/-3'	1845
lub_8	ELMO1	cg05098343	cg05098343_lub_ELMO1-M 5'/6-FAM/ATTTTAGGTTTGCGTGAGTTATTG/BHQ1/-3'	1848	cg05098343_lub_ELMO1-NM 5'/HEX/ATTTTAGGTTTGTGTGAGTTATTGGA/BHQ1/-3'	1849
lub_9	STK16	cg08098128	cg08098128_lub_STK16-M 5'/6-FAM/TIGATGAGCGGATTGATGT/BHQ1/-3'	1852	cg08098128_lub_STK16-NM 5'/HEX/TIGATGAGTGGATTGATGTTTG/BHQ1/-3'	1853
lub_15	RNF166	cg07644807	cg07644807_lub_RNF166-M 5'/6-FAM/GGAAGATAGTTTCGTTTTTTT	1856	cg07644807_lub_RNF166-NM 5'/HEX/AGGAAGATAGTTTTGTTTT	1857

			IGGA/BHQ1/-3'		TTTIGGAA/BHQ1/-3'	
lub_16	FERMT3	cg01447914	cg01447914_lub_FERMT3-M 5'/6-FAM/ATTGGGGAGTCGTATATIGG/BHQ1/-3'	1860	cg01447914_lub_FERMT3-NM 5'/HEX/GTTATTGGGGAGTTGTATATIGG/BHQ1/-3'	1861
lub_19	PTPN6	cg19693177	cg19693177_lub_PTPN6-M 5'/6-FAM/AGGIGGTTCGGTATTGG/BHQ1/-3'	1864	cg19693177_lub_PTPN6-NM 5'/HEX/AGGIGGTTTGGTATTGGG/BHQ1/-3'	1865
lub_20	PRSS8	cg03363863	cg03363863_lub_PRSS8-M 5'/6-FAM/GTTTGGTTACGTAGGGTTTTTTTAG/BHQ1/-3'	1868	cg03363863_lub_PRSS8-NM 5'/HEX/GTTTGGTTATGTAGGGTTTTTTTAGG/BHQ1/-3'	1869
cob_1	BIN2	cg10590292	cg10590292_cob_BIN2-M 5'/6-FAM/TGGGAGAGCGGGAGAT/BHQ1/-3'	1872	cg10590292_cob_BIN2-NM 5'/HEX/TTTGGGAGAGTGGGAGATTT/BHQ1/-3'	1873
cob_2	MYO1G	cg10673833	cg10673833_cob_MYO1G-M 5'/6-FAM/GAGGGGTCGGATGTTGG/BHQ1/-3'	1876	cg10673833_cob_MYO1G-NM 5'/HEX/GAGGGGTTGGATGTTGGG/BHQ1/-3'	1877
cob_3	BCAT1	cg20399616	cg20399616_cob_BCAT1-M 5'/6-FAM/GGTAGTGGTACGGAGIG/BHQ1/-3'	1880	cg20399616_cob_BCAT1-NM 5'/HEX/GTAGTGGTATGGAGIGIG/BHQ1/-3'	1881
cob_6	ARHGEF1	cg24296761	cg24296761_cob_ARHGEF1-M 5'/6-FAM/GTIGGATATTGACGTTTAIGTT/BHQ1/-3'	1884	cg24296761_cob_ARHGEF1-NM 5'/HEX/ATAGTIGGATATTGATGTTTAIGTT/BHQ1/-3'	1885
cob_9	HOXA3	cg16748008	cg16748008_cob_HOXA3-M 5'/6-FAM/AGTTGGTCGIGTAGGAG/BHQ1/-3'	1888	cg16748008_cob_HOXA3-NM 5'/HEX/AGTTGGTTGIGTAGGAGG/BHQ1/-3'	1889
cob_12	COL4A2	cg08924619	cg08924619_cob_COL4A2-M 5'/6-FAM/TTTTTATTATTGCGTIGTTGTTTATGA/BHQ1/-3'	1892	cg08924619_cob_COL4A2-NM 5'/HEX/TTTTTATTATTGTGTIGTTGTTTATGATG/BHQ1/-3'	1893
cob_13	RMI2	cg00933696	cg00933696_cob_RMI2-M 5'/6-FAM/ATTTTAATTIGGCGATTTTTTIGAAG/BHQ1/-3'	1896	cg00933696_cob_RMI2-NM 5'/HEX/ATTTTAATTIGGTGATTTTTTIGAAGA/BHQ1/-3'	1897
cob_16	NCKAP1L	cg16509569	cg16509569_cob_NCKAP1L-M 5'/6-FAM/TTTTGAATGATCGIGGTTAGGG/BHQ1/-3'	1900	cg16509569_cob_NCKAP1L-NM 5'/HEX/TTTTGAATGATTGIGGTTAGGGG/BHQ1/-3'	1901
cob_17	TNFAIP8L2	cg23612220	cg23612220_cob_TNFAIP8L2-M 5'/6-FAM/TGTGAAATTTTCGTTTGTATAATTTTTGG/BHQ1/-3'	1904	cg23612220_cob_TNFAIP8L2-NM 5'/HEX/TGTGAAATTTTTGTTTGTATAATTTTTGGG/BHQ1/-3'	1905
cob_18	MAFK	cg16622899	cg16622899_cob_MAFK-M 5'/6-FAM/GIGGTGATACGGGTTTTTTAG/BHQ1/-3'	1908	cg16622899_cob_MAFK-NM 5'/HEX/GIGGTGATATGGGTTTTTTAGG/BHQ1/-3'	1909
cob_20	OGFOD3	cg11252953	cg11252953_cob_OGFOD3-M 5'/6-FAM/GATTAGGGCGAATTTGTTGTTTG/BHQ1/-3'	1912	cg11252953_cob_OGFOD3-NM 5'/HEX/GATTAGGGTGAATTTGTTGTTTGTG/BHQ1/-3'	1913
brb_1	GRASP	cg00817367	cg00817367_br_GRASP-M 5'/6-FAM//BHQ1/-3'	1916	cg00817367_br_GRASP-NM 5'/HEX//BHQ1/-3'	1917
brb_2	OTX1	cg07974511	cg07974511_br_OTX1-M 5'/6-FAM/ATGTAGIGTTTCGTAGTTGTAG/BHQ1/-3'	1920	cg07974511_br_OTX1-NM 5'/HEX/ATGTAGIGTTTTGTAGTTGTAGG/BHQ1/-3'	1921

brb_3	F2RL3	cg08066035	cg08066035_br_F2RL3-M 5'/6-FAM/ATAGGGTTGTCGTGAGAATAGT/BHQ1/-3'	1924	cg08066035_br_F2RL3-NM 5'/HEX/GATAGGGTTGTTGTGAGAATAGTG/BHQ1/-3'	1925
brb_4	CUEDC1	cg07665510	cg07665510_br_CUEDC1-M 5'/6-FAM/AGGGTCGGGIGGT/BHQ1/-3'	1928	cg07665510_br_CUEDC1-NM 5'/HEX/AGGGTTGGGIGGTG/BHQ1/-3'	1929
brb_6	CA3	cg17480760	cg17480760_br_CA3-M 5'/6-FAM/GAGGGGCGTGGGTG/BHQ1/-3'	1932	cg17480760_br_CA3-NM 5'/HEX/GGAGGGGTGTGGGTG/BHQ1/-3'	1933
brb_7	ITGA5	cg03826594	cg03826594_br_ITGA5-M 5'/6-FAM/GTGTTAGGGTTTTCGTATTIGT/BHQ1/-3'	1936	cg03826594_br_ITGA5-NM 5'/HEX/AGTGTTAGGGTTTTTGTATTIGT/BHQ1/-3'	1937
brb_8	BBX	cg06818532	cg06818532_br_BBX-M 5'/6-FAM/GATGGATGTTTACGTTGTTTATAAATT/BHQ1/-3'	1940	cg06818532_br_BBX-NM 5'/HEX/GGATGGATGTTTATGTTGTTTATAAATT/BHQ1/-3'	1941
brb_13	PROM1	cg04203238	cg04203238_br_PROM1-M 5'/6-FAM/TTGATTGGATCGGTTGAGTTG/BHQ1/-3'	1944	cg04203238_br_PROM1-NM 5'/HEX/TTGATTGGATTGGTTGAGTTGT/BHQ1/-3'	1945
brb_15	KLF6	cg13454226	cg13454226_br_KLF6-M 5'/6-FAM/AGTTAGGTTCGGTTTTTTTTAGGG/BHQ1/-3'	1948	cg13454226_br_KLF6-NM 5'/HEX/GTAGTTAGGTTTGGTTTTTTTTAGGG/BHQ1/-3'	1949
brb_17	UBXN11	cg00768487	cg00768487_br_UBXN11-M 5'/6-FAM/AGTTTGTAGTATAAATCGTATTATIGT/BHQ1/-3'	1952	cg00768487_br_UBXN11-NM 5'/HEX/TAGTTTGTAGTATAAATTGTATTATIGTA/BHQ1/-3'	1953
brb_18	MAML2	cg08141395	cg08141395_br_MAML2-M 5'/6-FAM/AATAGTAATCGTATTTTTTAGAAAGAGT/BHQ1/-3'	1956	cg08141395_br_MAML2-NM 5'/HEX/TAAATAGTAATTGTATTTTTTAGAAAGAGT/BHQ1/-3'	1957
brb_20	MAP3K14	cg00897875	cg00897875_br_MAP3K14-M 5'/6-FAM/TAGTTTTTTATCGAGGTAGGTAGG/BHQ1/-3'	1960	cg00897875_br_MAP3K14-NM 5'/HEX/TTAGTTTTTTATTGAGGTAGGTAGGA/BHQ1/-3'	1961
brb_22	IFFO1	cg00363813	cg00363813_br_IFFO1-M 5'/6-FAM/TTTTTTTAGCGTTTGTTGTAGTTGT/BHQ1/-3'	1964	cg00363813_br_IFFO1-NM 5'/HEX/TATTTTTTTTAGTGTTTGTTGTAGTTGT/BHQ1/-3'	1965
lib_1	SCP2	cg00738178	cg00738178_li_SCP2-M 5'/6-FAM/GTTTTTIGGAAGTCGTTAGGTG/BHQ1/-3'	1968	cg00738178_li_SCP2-NM 5'/HEX/GTTTTTIGGAAGTTGTTAGGTGA/BHQ1/-3'	1969
lib_3	PRDM16	cg00401797	cg00401797_li_PRDM16-M 5'/6-FAM/TTTIGGTTTTTCGGGGTTATTAG/BHQ1/-3'	1972	cg00401797_li_PRDM16-NM 5'/HEX/TTTIGGTTTTTTGGGGTTATTAGG/BHQ1/-3'	1973
lib_5	CACNA1C	cg05579652	cg05579652_li_CACNA1C-M 5'/6-FAM/AATAAAAAAAAATCGGTGTTTTTATATTTAGT/BHQ1/-3'	1976	cg05579652_li_CACNA1C-NM 5'/HEX/AAATAAAAAAAATTGGTGTTTTTATATTTAGT/BHQ1/-3'	1977
lib_6	B3GNTL1	cg01826354	cg01826354_li_B3GNTL1-M 5'/6-FAM/AATAGTTAATCGTTGTTTATATTGGGG/BHQ1/-3'	1980	cg01826354_li_B3GNTL1-NM 5'/HEX/AATAGTTAATTGTTGTTTATATTGGGGT/BHQ1/-3'	1981
lib_7	NFE2L3	cg10536999	cg10536999_li_NFE2L3-M 5'/6-FAM/TGTTTTTAAGAACGATTTTTTIGGT/BHQ1/-3'	1984	cg10536999_li_NFE2L3-NM 5'/HEX/TATGTTTTTAAGAATGATTTTTTIGGTT/BHQ1/-3'	1985

lib_8	SPP1	cg20261167	cg20261167_li_SPP1-M 5'/6-FAM/TTTTTTAGTTAAACGTIGATTAAGGTAT/BHQ1/-3'	1988	cg20261167_li_SPP1-NM 5'/HEX/TTTTTTAGTTAAATGTTGATTAAGGTATAG/BHQ1/-3'	1989
lib_12	CRTC1	cg07614018	cg07614018_li_CRTC1-M 5'/6-FAM/GGTIGAGCGTGTTIGT/BHQ1/-3'	1992	cg07614018_li_CRTC1-NM 5'/HEX/GAGGTIGAGTGTGTTIGT/BHQ1/-3'	1993
lib_13	TFPI2	cg16934178	cg16934178_li_TFPI2-M 5'/6-FAM/TGTTTTAGGCGGTTIGGG/BHQ1/-3'	1996	cg16934178_li_TFPI2-NM 5'/HEX/TGTTTTAGGTGGTTIGGGTG/BHQ1/-3'	1997
lib_18	E2F6	cg17726575	cg17726575_li_E2F6-M 5'/6-FAM/ATATTATTGTGGAATCGTTTTATTTTTGT/BHQ1/-3'	2000	cg17726575_li_E2F6-NM 5'/HEX/ATATTATTGTGGAATTGTTTTATTTTTGTTT/BHQ1/-3'	2001
lib_20	NSMCE2	cg16296417	cg16296417_li_NSMCE2-M 5'/6-FAM/TGTTATAGTTTATTAAAGACGTTAGTGAGA/BHQ1/-3'	2004	cg16296417_li_NSMCE2-NM 5'/HEX/TGTTATAGTTTATTAAAGATGTTAGTGAGATA/BHQ1/-3'	2005
Co-6	CYP27A1	cg02930667	5'/6-FAM/GTAAIGTATATTATTGTCGGTTATAA/BHQ1/-3'	2008	5'/HEX/GTAAIGTATATTATTGTTGGTTATAATA/BHQ1/-3'	2009
Co-10	ELL	cg06747543	5'/6-FAM/TTTATTTTTAGGTCGAGTGATTAGTT/BHQ1/-3'	2012	5'/HEX/AATTTATTTTTAGGTTGAGTGATTAGTT/BHQ1/-3'	2013
Co-12	FMN2	cg07418387	5'/6-FAM/GGGTGATTTTTCGAATTTGTG/BHQ1/-3'	2016	5'/HEX/GGGTGATTTTTTGAATTTGTGTT/BHQ1/-3'	2017
Co-13	DHRS9	cg22129276	5'/6-FAM/ATTTAGGTATTTCGATTTTAAGAGGA/BHQ1/-3'	2020	5'/HEX/ATTTAGGTATTTTGATTTTAAGAGGATT/BHQ1/-3'	2021
Co-20	EPB41L4A	cg15536663	5'/6-FAM/GGGTGGTTCGTAGGGT/BHQ1/-3'	2024	5'/HEX/GTGGGTGGTTTGTAGGGT/BHQ1/-3'	2025
Co-21	SEMA3E	cg14519356	5'/6-FAM/TTGATATATCGTTATATTTGAGAGGG/BHQ1/-3'	2028	5'/HEX/TTTTGATATATTGTTATATTTGAGAGGG/BHQ1/-3'	2029
Lu-8	CCR7	cg07248223	cg07248223_lu_CCR7-M 5'/6-FAM/GGTIGAGTTTCGAGGTTT/BHQ1/-3'	2032	cg07248223_lu_CCR7-NM 5'/HEX/AGGTIGAGTTTTGAGGTTT/BHQ1/-3'	2033
Lu-9	SEMA4A	cg05047401	cg05047401_lu_SEMA4A-M 5'/6-FAM/TGTATTTAGTCGGGGTAGTTGT/BHQ1/-3'	2036	cg05047401_lu_SEMA4A-NM 5'/HEX/TTGTATTTAGTTGGGGTAGTTGTT/BHQ1/-3'	2037
Lu-17	ZFP106	cg06794543	cg06794543_lu_ZFP106-M 5'/6-FAM/TTGGTGATAGCGTTTATATTTAATTT/BHQ1/-3'	2040	cg06794543_lu_ZFP106-NM 5'/HEX/TTGGTGATAGTGTTTATATTTAATTTTT/BHQ1/-3'	2041
Lu-19	SIPA1L9	cg02058870	cg02058870_lu_SIPA1L1-M 5'/6-FAM/AGGTIGTTTTTCGGTGTTAG/BHQ1/-3'	2044	cg02058870_lu_SIPA1L1-NM 5'/HEX/TAGGTIGTTTTTTGGTGTTAGA/BHQ1/-3'	2045
Lu-21	NTM	cg02877575	cg02877575_lu_NTM-M 5'/6-FAM/GGAGGTTTTAGAACGTTTTAGAATTG/BHQ1/-3'	2048	cg02877575_lu_NTM-NM 5'/HEX/TGGAGGTTTTAGAATGTTTTAGAATTG/BHQ1/-3'	2049

Br-4	ZNRF2	cg08549335	cg08549335_br_ZNRF2-M 5'/6-FAM/TTTTGAGATCGGTTGTTTTATTAGTT/BHQ1/-3'	2052	cg08549335_br_ZNRF2-NM 5'/HEX/TTTTGAGATTGGTTGTTTTATTAGTTG/BHQ1/-3'	2053
Br-5	F2RL3	cg08066035	cg08066035_br_F2RL3-M 5'/6-FAM/ATAGGGTTGTCGTGAGAATAGT/BHQ1/-3'	2056	cg08066035_br_F2RL3-NM 5'/HEX/GATAGGGTTGTTGTGAGAATAGTG/BHQ1/-3'	2057
Br-7	C22orf9	cg07795766	cg07795766_br_C22orf9-M 5'/6-FAM/AGGGAGATAGTATTCGTTTATTTTTG/BHQ1/-3'	2060	cg07795766_br_C22orf9-NM 5'/HEX/AGGGAGATAGTATTTGTTTATTTTTGT/BHQ1/-3'	2061
Br-8	CUEDC1	cg07665510	cg07665510_br_CUEDC1-M 5'/6-FAM/AGGGTCGGGIGGT/BHQ1/-3'	2064	cg07665510_br_CUEDC1-NM 5'/HEX/AGGGTTGGGIGGTG/BHQ1/-3'	2065
Br-9	GPRC5B	cg07519235	cg07519235_br_GPRC5B-M 5'/6-FAM/TAATGTGGCGIGTGGG/BHQ1/-3'	2068	cg07519235_br_GPRC5B-NM 5'/HEX/TTAATGTGGTGIGTGGGT/BHQ1/-3'	2069
Br-11	C7orf23	cg06824394	cg06824394_br_C7orf23-M 5'/6-FAM/TTTTCGATGTTTTTAGAATTTGTAGT/BHQ1/-3'	2072	cg06824394_br_C7orf23-NM 5'/HEX/TTTTTTTGATGTTTTTAGAATTTGTAGT/BHQ1/-3'	2073
Br-17	PRDM16	cg00401797	cg00401797_br_PRDM16-M 5'/6-FAM/GTTTTTCGGGGTTATTAGGTATTG/BHQ1/-3'	2076	cg00401797_br_PRDM16-NM 5'/HEX/GTTTTTTGGGGTTATTAGGTATTGA/BHQ1/-3'	2077
Br-18	PITX1	cg00396667	cg00396667_br_PITX1-M 5'/6-FAM/GTTTGIGAGTCGGGGT/BHQ1/-3'	2080	cg00396667_br_PITX1-NM 5'/HEX/GGTTTGIGAGTTGGGGT/BHQ1/-3'	2081

Таблица 18A

тип	**маркер**	**ген**	**левый праймер**	**SEQ ID NO:**	**правый праймер**	**SEQ ID NO:**
BRCA	cg00819310	VANGL1	cg00819310_brs_VANGL1-F 5'-TGTATGGGTGGAGTATTTATAG	2082	cg00819310_brs_VANGL1-R 5'-CTTCAAAACCAACCTTAATAAAAC	2083
BRCA	cg02001200	HCG14	cg02001200_brs_HCG14-F 5'-TTATAGGGATTATTATATGGGTAA	2086	cg02001200_brs_HCG14-R 5'-ACCTAACAATAATCACTTAAAA	2087
BRCA	cg03142856	TCTEX1D4	cg03142856_brs_TCTEX1D4-F 5'-AAGAGIGAGGTGTTG	2090	cg03142856_brs_TCTEX1D4-R 5'-AIGCTACAAACTAATATACAA	2091
BRCA	cg05562828	ZZEF1	cg05562828_brs_ZZEF1-F 5'-GTTGGTGTTGGTTTAGTTAT	2094	cg05562828_brs_ZZEF1-R 5'-GATCTCTAAAACCTAATACAAAT	2095
BRCA	cg08096946	DIRC2	cg08096946_brs_DIRC2-F 5'-GGGTTGGGGGTTTTT	2098	cg08096946_brs_DIRC2-R 5'-AAACCCCAAATATTCCAAA	2099
BRCA	cg12870876	ICA1L	cg12870876_brs_ICA1L-F 5'-GTTTGAGGGGGAATAGG	2102	cg12870876_brs_ICA1L-R 5'-ATACIGAAAIGAATCAC	2103
BRCA	cg15408407	RPS15	cg15408407_brs_RPS15-F 5'-TTTTGAGGATTIGGTAAGA	2106	cg15408407_brs_RPS15-R 5'-GAAAIGATCAAAAATTAAATAAAAC	2107
BRCA	cg18219532	DMTF1	cg18219532_brs_DMTF1-F 5'-TAGTATTGAGATTATTGGTTTTT	2110	cg18219532_brs_DMTF1-R 5'-CAACTATAATTCCTCTAATTCTAAA	2111
BRCA	cg21378238	CACNA1E	cg21378238_brs_CACNA1E-F 5'-TTTTTAGAAATTGGGTATTTTTAA	2114	cg21378238_brs_CACNA1E-R 5'-CiGCTATAAACTATTAAATCTAAAT	2115

			G		ACA	
BRCA	cg22532061	ELAC1	cg22532061_brs_ELAC1-F 5'-GIGGTAGGGTATATTAGAG	2118	cg22532061_brs_ELAC1-R 5'-GCTCCCCAAACTTAAATCC	2119
COAD	cg01452506	DNAJB12	cg01452506_cos_DNAJB12-F 5'-GGATATAGTIGTTGTGTTT	2122	cg01452506_cos_DNAJB12-R 5'-CCATAAAATCCAACAAAAATAA	2123
COAD	cg04346272	NME1	cg04346272_cos_NME1-F 5'-AGAGAAGAAAGTAAGTAGTTAAT	2126	cg04346272_cos_NME1-R 5'-TTCCTCTTAAAAATAAACAATCAT	2127
COAD	cg07797431	NIPBL	cg07797431_cos_NIPBL-F 5'-GTTAGGAGTTGGAGATTAG	2130	cg07797431_cos_NIPBL-R 5'-TTCTCCTACCTCAACTTAC	2131
COAD	cg08601574	PYGB	cg08601574_cos_PYGB-F 5'-TAAGTAAATAGTTGGTATTTTTAGA	2134	cg08601574_cos_PYGB-R 5'-TIGAAAAAACTAATTACAACTTA	2135
COAD	cg12090388	RPL11	cg12090388_cos_RPL11-F 5'-GTGAGTAGTTGGGATTTGG	2138	cg12090388_cos_RPL11-R 5'-AACATTAIGAACTCCATATTC	2139
COAD	cg15096432	LGR6	cg15096432_cos_LGR6-F 5'-TGGTGGGATTTAGTTTTAGG	2142	cg15096432_cos_LGR6-R 5'-AAACTATAAACAACTCAACTAATTATC	2143
COAD	cg16066221	CCDC55	cg16066221_cos_CCDC55-F 5'-GGAAAGAAAGGGATTTTTATAGG	2146	cg16066221_cos_CCDC55-R 5'-CCCTTTTCCATACTCTATC	2147
COAD	cg17542225	HMMR	cg17542225_cos_HMMR-F 5'-GGGATAGAATTGGAATTAGTG	2150	cg17542225_cos_HMMR-R 5'-CCCACCCACCCAATC	2151
COAD	cg22288235	GAK	cg22288235_cos_GAK-F 5'-GAGTTTAIGGTATTTATTAAATAG	2154	cg22288235_cos_GAK-R 5'-GACTACAAACCAAAATAAAAAA	2155
COAD	cg22946679	PPP1R10	cg22946679_cos_PPP1R10-F 5'-GGTGGTTATGGGGTTT	2158	cg22946679_cos_PPP1R10-R 5'-AACCCTAAIGAAAAAATAAATACC	2159
KIRC	cg16419354	FAM163A	cg16419354_kis_FAM163A-F 5'-GAGTTTGGGGTTAGGATA	2162	cg16419354_kis_FAM163A-R 5'-TIGCCIGCTCTAAAA	2163
KIRC	cg13944175	HAS1	cg13944175_kis_HAS1-F 5'-GTTTTTAGGGTTGGTGGTAG	2166	cg13944175_kis_HAS1-R 5'-GIGTCCTCATAATAATAAATAAC	2167
KIRC	cg06135139	BHLHE23	cg06135139_kis_BHLHE23-F 5'-ATGTTGAGTIGTAGAGAT	2170	cg06135139_kis_BHLHE23-R 5'-CAAAIGAIGAAAAACAA	2171
KIRC	cg02237470	NPBWR1	cg02237470_kis_NPBWR1-F 5'-GTAGAATIGGGTTTTAGGA	2174	cg02237470_kis_NPBWR1-R 5'-AIGAAAIGTTATCCATCTC	2175
KIRC	cg14047094		cg14047094_kis_-F 5'-GTTTIGGGAAATTTGTG	2178	cg14047094_kis_-R 5'-AAATCCCAAACCAAATAAAC	2179
KIRC	cg24496475	NKX1-1	cg24496475_kis_NKX1-1-F 5'-GTGIGGGTTTIGAATT	2182	cg24496475_kis_NKX1-1-R 5'-GAIGAAAAACIGACATAAAC	2183
KIRC	cg22346124	ASCL2	cg22346124_kis_ASCL2-F 5'-TAGGAAGGTGTAGGTAGAG	2186	cg22346124_kis_ASCL2-R 5'-CACCACTAAACCTCCTATC	2187
KIRC	cg19292062	CSNK2A1	cg19292062_kis_CSNK2A1-F 5'-TGGTTGTTTTTTAGGTATTTG	2190	cg19292062_kis_CSNK2A1-R 5'-CAACCTIGCTCTAATCC	2191
KIRC	cg18485844	ASCL2	cg18485844_kis_ASCL2-F 5'-GTAGGAAGGTGTAGGTAGAG	2194	cg18485844_kis_ASCL2-R 5'-CCACTAAACCTCCTATCC	2195
KIRC	cg18279094	FOXD3	cg18279094_kis_FOXD3-F 5'-GGTAGIGTTTATGGTTATTTATTA	2198	cg18279094_kis_FOXD3-R 5'-CAAAAACTATCIGAAAAATAACA	2199
LIHC	cg23217126	DOK6	cg23217126_lis_DOK6-F 5'-GAAGGTGAGIGTTAGAA	2202	cg23217126_lis_DOK6-R 5'-GAAATIGCCTACAAAAC	2203
LIHC	cg21217886	HSPB1	cg21217886_lis_HSPB1-F 5'-	2206	cg21217886_lis_HSPB1-R 5'-	2207

			GGGAAAAATAGGATTTTTGAT		AAIGCTAAAATTACAAAACA	
LIHC	cg20979703	PYGB	cg20979703_lis_PYGB-F 5'-TTTTGTIGGGTTTGTTT	2210	cg20979703_lis_PYGB-R 5'-CTCATAACTAAAATCTCTAATATAATC	2211
LIHC	cg17213048	ATAD2	cg17213048_lis_ATAD2-F 5'-GAATTGTGGTGTAGTTAGAAG	2214	cg17213048_lis_ATAD2-R 5'-CTCCCATCTACCTTAAAATTC	2215
LIHC	cg12362404	KCTD14	cg12362404_lis_KCTD14-F 5'-TTTAGGATGGGTTTGAAATAG	2218	cg12362404_lis_KCTD14-R 5'-ACTCAAAACTAACAAAAATATTC	2219
LIHC	cg12199165	MGEA5	cg12199165_lis_MGEA5-F 5'-GGATAGAAIGTGTTAGTG	2222	cg12199165_lis_MGEA5-R 5'-GAIGATAACIGAAACTAC	2223
LIHC	cg09910998	SGCE-PEG10	cg09910998_lis_SGCE-PEG10-F 5'-GAGTATGIGGTGAGG	2226	cg09910998_lis_SGCE-PEG10-R 5'-TTCTAAAATACTACTCCATCTC	2227
LIHC	cg03550506	DEPDC5	cg03550506_lis_DEPDC5-F 5'-TGTGGGGAGATTATTGAG	2230	cg03550506_lis_DEPDC5-R 5'-CCTIGAACACTAAAACC	2231
LIHC	cg03404362	ULK1	cg03404362_lis_ULK1-F 5'-GGGGTAAGGAATTAATATTGAG	2234	cg03404362_lis_ULK1-R 5'-CATTAIGAAACIGAATAAAC	2235
LIHC	cg00477582	CAPN10	cg00477582_lis_CAPN10-F 5'-TTGTAATGAGAGGTTTGTTAAT	2238	cg00477582_lis_CAPN10-R 5'-CTAAATATIGCAAAAAACTCTT	2239
LUAD	cg00980698	RNASE6	cg00980698_lus_RNASE6-F 5'-GTGTTTAGGATGTTAGATTAG	2242	cg00980698_lus_RNASE6-R 5'-TCTTTACTATCTTCCCTATTC	2243
LUAD	cg03781098	GDF3	cg03781098_lus_GDF3-F 5'-GTTTGGTTTAAAGTTAGAATTAATAG	2246	cg03781098_lus_GDF3-R 5'-CAACCTCTAAATTATTAAACAATC	2247
LUAD	cg05214511		cg05214511_lus_-F 5'-	2250	cg05214511_lus_-R 5'-	2251
			ATTGAGAAATTTTAAATAGGTATTAT		GCTCTATTTATATACTTTTAATTTTTCAT	
LUAD	cg05875696	BICD2	cg05875696_lus_BICD2-F 5'-TTAGGGGTGATGGTAGTG	2254	cg05875696_lus_BICD2-R 5'-CCCAAAAAACTACTAACTCCTAA	2255
LUAD	cg08535411	GAL-KMT	cg08535411_lus_GAL-KMT-F 5'-GAATTTIGGGGAGGATT	2258	cg08535411_lus_GAL-KMT-R 5'-ACCTAAACCCCACCAAA	2259
LUAD	cg08821811	RMI2	cg08821811_lus_RMI2-F 5'-TGTAGATTTTTTIGATATTATTATTT	2262	cg08821811_lus_RMI2-R 5'-TAAACCCCAACTAACAACTA	2263
LUAD	cg11959316	PPAP2B	cg11959316_lus_PPAP2B-F 5'-TTTGGGAGTAGTTTATTAGGTAA	2266	cg11959316_lus_PPAP2B-R 5'-CIGCTATACCCAAAAATATAATAAAA	2267
LUAD	cg17252884	SH3BP5	cg17252884_lus_SH3BP5-F 5'-TGAAAAGGTTAGTTAGTAATTTAGT	2270	cg17252884_lus_SH3BP5-R 5'-AATATTTCCTACCTAACTCTAAAAA	2271
LUAD	cg23526087	RAD51L1	cg23526087_lus_RAD51L1-F 5'-GGGGGATAAAGGAGAAG	2274	cg23526087_lus_RAD51L1-R 5'-CAAAATTTCCCTCAATTTCC	2275
LUAD	cg27525876	ZNF778	cg27525876_lus_ZNF778-F 5'-ATGTAAGTAGTGTGGTAAAGT	2278	cg27525876_lus_ZNF778-R 5'-CCACAATCCTTACATTCATAA	2279
PAAD	cg02365862	DSP	cg02365862_pas_DSP-F 5'-GGGGATIGAGGAAATTTT	2282	cg02365862_pas_DSP-R 5'-AACCCAAAIGCCCTAA	2283
PAAD	cg05299198	GLBL1	cg05299198_pas_GLBL1-F 5'-GAGAATTTTTATTAGGGTTTTG	2286	cg05299198_pas_GLBL1-R 5'-TCAACAACIGCTAAACATC	2287
PAAD	cg07881228	PLEKHA8	cg07881228_pas_PLEKHA8-F 5'-	2290	cg07881228_pas_PLEKHA8-R 5'-	2291
			AGTIGAGGGTTTAGGT		CAIGCTATTCACAAAAAA	
PAAD	cg10733616	ADD1	cg10733616_pas_ADD1-F 5'-GGAGGGTAGGGTTTTT	2294	cg10733616_pas_ADD1-R 5'-AAIGCCAAATCATAACTTC	2295
PAAD	cg05513509	RBBP8	cg05513509_pas_RBBP8-F 5'-TGGGGTTGTGTTTGAT	2298	cg05513509_pas_RBBP8-R 5'-GAAAAAIGCTTCCTCA	2299
PAAD	cg06663668	CD3EAP	cg06663668_pas_CD3EAP-F 5'-GGGTTTTTGATTTTAGTAATATAG	2302	cg06663668_pas_CD3EAP-R 5'-TIGACTCCIGATCTA	2303
PAAD	cg07911682	FAF1	cg07911682_pas_FAF1-F 5'-GIGTIGAGGGGTT	2306	cg07911682_pas_FAF1-R 5'-CIGAAAIGCCTAAAAATTAC	2307
PAAD	cg24038180	ECHS1	cg24038180_pas_ECHS1-F 5'-GAIGTAGGATAGTAGGATA	2310	cg24038180_pas_ECHS1-R 5'-GAAAIGAACCCTAAAAAAC	2311
PAAD	cg00371627	PTPN12	cg00371627_pas_PTPN12-F 5'-TIGIGATTATTTATTGTTTAT	2314	cg00371627_pas_PTPN12-R 5'-TTACCTIGACCCTCCTA	2315
PAAD	cg12271199	JUN	cg12271199_pas_JUN-F 5'-TGGGTTGAAGTTGTTGA	2318	cg12271199_pas_JUN-R 5'-TCAAIGAAACAAACATAATAA	2319

Таблица 18B

тип	маркер	ген	левый праймер	Зонд к метилированному участку	SEQ ID NO:	Зонд к неметилированному участку	SEQ ID NO:
BRCA	cg00819310	VANGL1	cg00819310_brs_VANGL1-F 5'-TGTATGGGTGGAGTATTTATAG	cg00819310_brs_VANGL1-M 5'/6-FAM/ATTTTTATTCGTTTGTTTTATGATAGAGAT/BHQ1/-3'	2084	cg00819310_brs_VANGL1-NM 5'/HEX/TTTATTTTTATTTGTTTGTTTTATGATAGAGAT/BHQ1/-3'	2085
BRCA	cg02001200	HCG14	cg02001200_brs_HCG14-F 5'-TTATAGGGATTATTATATGGGTAA	cg02001200_brs_HCG14-M 5'/6-FAM/GTTIGIGTCGAGGGAT/BHQ1/-3'	2088	cg02001200_brs_HCG14-NM 5'/HEX/TGTTIGIGTTGAGGGAT/BHQ1/-3'	2089
BRCA	cg03142856	TCTEX1D4	cg03142856_brs_TCTEX1D4-F 5'-AAGAGIGAGGTGTTG	cg03142856_brs_TCTEX1D4-M 5'/6-FAM/GGTTAGTTTATCGIGIGTT/BHQ1/-3'	2092	cg03142856_brs_TCTEX1D4-NM 5'/HEX/AGGTTAGTTTATTGIGIGTT/BHQ1/-3'	2093
BRCA	cg05562828	ZZEF1	cg05562828_brs_ZZEF1-F 5'-GTTGGTGTTGGTTTAGTTAT	cg05562828_brs_ZZEF1-M 5'/6-FAM/TTTAGATGGAIGCGTTTGTTT/BHQ1/-3'	2096	cg05562828_brs_ZZEF1-NM 5'/HEX/GGTTTAGATGGA1GTGTTTGTTT/BHQ1/-3'	2097
BRCA	cg08096946	DIRC2	cg08096946_brs_DIRC2-F 5'-GGGTTGGGGGTTTTT	cg08096946_brs_DIRC2-M 5'/6-FAM/TTGTTGGCGTTIGTTTAGG/BHQ1/-3'	2100	cg08096946_brs_DIRC2-NM 5'/HEX/TTGTTGGTGTTTGTTTAGGG/BHQ1/-3'	2101
BRCA	cg12870876	ICA1L	cg12870876_brs_ICA1L-F 5'-GTTTGAGGGGGAATAGG	cg12870876_brs_ICA1L-M 5'/6-FAM/TIGTTTTTTCGTTTTTIGGG/BHQ1/-3'	2104	cg12870876_brs_ICA1L-NM 5'/HEX/TIGTTTTTTTGTTTTTTIGGGT/BHQ1/-3'	2105
BRCA	cg15408407	RPS15	cg15408407_brs_RPS15-F 5'-TTTTGAGGATTIGGTAAGA	cg15408407_brs_RPS15-M 5'/6-FAM/GGTGAGTGTTGCGATTTGG/BHQ1/-3'	2108	cg15408407_brs_RPS15-NM 5'/HEX/TGGTGAGTGTTGTGATTTGG/BHQ1/-3'	2109
BRCA	cg18219532	DMTF1	cg18219532_brs_DMTF1-F 5'-TAGTATTGAGATTATTGGTTTTT	cg18219532_brs_DMTF1-M 5'/6-FAM/GAATTATGAAAATCGGTAIGIGA/BHQ1/-3'	2112	cg18219532_brs_DMTF1-NM 5'/HEX/GGAATTATGAAAATTGGTAIGIGA/BHQ1/-3'	2113
BRCA	cg21378238	CACNA1E	cg21378238_brs_CACNA1E-F 5'-TTTTTAGAAATTGGGTATTTTTAAG	cg21378238_brs_CACNA1E-M 5'/6-FAM/GTTTTATTATTCGTTTTTTTTTTTTTTTTT/BHQ1/-3'	2116	cg21378238_brs_CACNA1E-NM 5'/HEX/AGTTTTATTATTTGTTTTTTTTTTTTTTTTT/BHQ1/-3'	2117
BRCA	cg22532061	ELAC1	cg22532061_brs_ELAC1-F 5'-GIGGTAGGGTATATTAGAG	cg22532061_brs_ELAC1-M 5'/6-FAM/TTIGGGATTCGTIGGTT/BHQ1/-3'	2120	cg22532061_brs_ELAC1-NM 5'/HEX/TTTTTIGGGATTTGTIGGTT/BHQ1/-3'	2121
COAD	cg01452506	DNAJB12	cg01452506_cos_DNAJB12-F 5'-GGATATAGTIGTTGTGTTT	cg01452506_cos_DNAJB12-M 5'/6-FAM/TTTGAGGGCGATGTTGATATAG/BHQ1/-3'	2124	cg01452506_cos_DNAJB12-NM 5'/HEX/GGTTTTGAGGGTGATGTTGATATAG/BHQ1/-3'	2125
COAD	cg04346272	NME1	cg04346272_cos_NME1-F 5'-AGAGAAGAAAGTAAGTA	cg04346272_cos_NME1-M 5'/6-FAM/GAAAAAGTTAGCGT	2128	cg04346272_cos_NME1-NM 5'/HEX/TTGAAAAAGTTAGTGTIGGAAGT/BHQ1/-3'	2129

			GTTAAT	IGGAAGT/BHQ1/-3'			
COAD	cg07797431	NIPBL	cg07797431_cos_NIPBL-F 5'-GTTAGGAGTTGGAGATTAG	cg07797431_cos_NIPBL-M 5'/6-FAM/TGGIGGTGCGTTTTTG/BHQ1/-3'	2132	cg07797431_cos_NIPBL-NM 5'/HEX/TGGIGGTGTGTTTTTGTAA/BHQ1/-3'	2133
COAD	cg08601574	PYGB	cg08601574_cos_PYGB-F 5'-TAAGTAAATAGTTGGTATTTTTAGA	cg08601574_cos_PYGB-M 5'/6-FAM/ATAGAGAAGATCGGGTTTAGTAGG/BHQ1/-3'	2136	cg08601574_cos_PYGB-NM 5'/HEX/GATAGAGAAGATTGGGTTTAGTAGG/BHQ1/-3'	2137
COAD	cg12090388	RPL11	cg12090388_cos_RPL11-F 5'-GTGAGTAGTTGGGATTTGG	cg12090388_cos_RPL11-M 5'/6-FAM/TGTTTTTTTTTATTCGTIGTTATTTATGG/BHQ1/-3'	2140	cg12090388_cos_RPL11-NM 5'/HEX/TGTTTTTTTTTATTTGTIGTTATTTATGGT/BHQ1/-3'	2141
COAD	cg15096432	LGR6	cg15096432_cos_LGR6-F 5'-TGGTGGGATTTTAGTTTTAGG	cg15096432_cos_LGR6-M 5'/6-FAM/GTGTAGTATTCGGTTTTTAGGTGG/BHQ1/-3'	2144	cg15096432_cos_LGR6-NM 5'/HEX/GGTGTAGTATTTGGTTTTTAGGTGG/BHQ1/-3'	2145
COAD	cg16066221	CCDC55	cg16066221_cos_CCDC55-F 5'-GGAAAGAAAGGGATTTTATAGG	cg16066221_cos_CCDC55-M 5'/6-FAM/AAATTAAGGGCGAGGGATTAAAG/BHQ1/-3'	2148	cg16066221_cos_CCDC55-NM 5'/HEX/GATAAATTAAGGGTGAGGGATTAAAGA/BHQ1/-3'	2149
COAD	cg1754	HMMR	cg17542225_cos_HMMR-F	cg17542225_cos_HMMR-M	2152	cg17542225_cos_HMMR-	2153
	2225		5'-GGGATAGAATTGGAATTAGTG	5'/6-FAM/GGAAGTGCGTTTGIGT/BHQ1/-3'		NM 5'/HEX/GGGAAGTGTGTTTGIGTAA/BHQ1/-3'	
COAD	cg22288235	GAK	cg22288235_cos_GAK-F 5'-GAGTTTAIGGTATTTATTAAATAG	cg22288235_cos_GAK-M 5'/6-FAM/AGAAGTGAGCGTATTGTGGT/BHQ1/-3'	2156	cg22288235_cos_GAK-NM 5'/HEX/TGAGAAGTGAGTGTATTGTGGT/BHQ1/-3'	2157
COAD	cg22946679	PPP1R10	cg22946679_cos_PPP1R10-F 5'-GGTGGTTATGGGGTTT	cg22946679_cos_PPP1R10-M 5'/6-FAM/TTTTTATTTATGTTTTCGTTAGGGTTTT/BHQ1/-3'	2160	cg22946679_cos_PPP1R10-NM 5'/HEX/TTATTTTTATTTATGTTTTTGTTAGGGTTTT/BHQ1/-3'	2161
KIRC	cg16419354	FAM163A	cg16419354_kis_FAM163A-F 5'-GAGTTTGGGGTTAGGATA	cg16419354_kis_FAM163A-M 5'/6-FAM/GGGGTIGCGGTGTTT/BHQ1/-3'	2164	cg16419354_kis_FAM163A-NM 5'/HEX/TGGGGTIGTGGTGTTTTT/BHQ1/-3'	2165
KIRC	cg13944175	HAS1	cg13944175_kis_HAS1-F 5'-GTTTTTAGGGTTGGTGGTAG	cg13944175_kis_HAS1-M 5'/6-FAM/GGGTTTTCGTTAGIGAAGAT/BHQ1/-3'	2168	cg13944175_kis_HAS1-NM 5'/HEX/GGGGTTTTTGTTAGIGAAGAT/BHQ1/-3'	2169
KIRC	cg06135139	BHLHE23	cg06135139_kis_BHLHE23-F 5'-ATGTTGAGTIGTAGAGAT	cg06135139_kis_BHLHE23-M 5'/6-FAM/GTTIGAAGGCGTIGTTTT/BHQ1/-3'	2172	cg06135139_kis_BHLHE23-NM 5'/HEX/TTGTTIGAAGGTGTIGTTTT/BHQ1/-3'	2173

KIRC	cg0223 7470	NPBWR1	cg02237470_kis_NPBWR1-F 5'-GTAGAATIGGGTTTTAGGA	cg02237470_kis_NPBWR1-M 5'/6-FAM/GAIGTTAGGTCGTIGGTT/BHQ1/-3'	2176	cg02237470_kis_NPBWR1-NM 5'/HEX/GGAIGTTAGGTTGTIGGTT/BHQ1/-3'	2177
KIRC	cg1404 7094		cg14047094_kis_-F 5'-GTTTIGGGAAATTTGTG	cg14047094_kis_-M 5'/6-FAM/TTTGTGTGCGIGAAAGTT/BHQ1/-3'	2180	cg14047094_kis_-NM 5'/HEX/GAATTTGTGTGTGIGAAAGTTTA/BHQ1/-3'	2181
KIRC	cg2449 6475	NKX1-1	cg24496475_kis_NKX1-1-F 5'-GTGIGGGTTTIGAATT	cg24496475_kis_NKX1-1-M 5'/6-FAM/GGTAGCGIGGGAATGT/BHQ1/-3'	2184	cg24496475_kis_NKX1-1-NM 5'/HEX/GGTAGTGIGGGAATGTTTT/BHQ1/-3'	2185
KIRC	cg2234 6124	ASCL2	cg22346124_kis_ASCL2-F 5'-TAGGAAGGTGTAGGTAGAG	cg22346124_kis_ASCL2-M 5'/6-FAM/TGGTAIGGCGTIGTTAG/BHQ1/-3'	2188	cg22346124_kis_ASCL2-NM 5'/HEX/TGGTAIGGTGTIGTTAGG/BHQ1/-3'	2189
KIRC	cg1929 2062	CSNK2A 1	cg19292062_kis_CSNK2A1-F 5'-TGGTTGTTTTTTAGGTATTTG	cg19292062_kis_CSNK2A1-M 5'/6-FAM/GGIGGTCGTTTTTTTTTTTGT/BHQ1/-3'	2192	cg19292062_kis_CSNK2A1-NM 5'/HEX/GGIGGTTGTTTTTTTTTTTGTTTA/BHQ1/-3'	2193
KIRC	cg1848 5844	ASCL2	cg18485844_kis_ASCL2-F 5'-GTAGGAAGGTGTAGGTAGAG	cg18485844_kis_ASCL2-M 5'/6-FAM/GAAAATTGTGGCGTTTTAAGGG/BHQ1/-3'	2196	cg18485844_kis_ASCL2-NM 5'/HEX/GGAAAATTGTGGTGTTTTAAGGG/BHQ1/-3'	2197
KIRC	cg1827 9094	FOXD3	cg18279094_kis_FOXD3-F 5'-GGTAGIGTTTATGGTTATTTATTA	cg18279094_kis_FOXD3-M 5'/6-FAM/TIGTTGAGTCGGAIGATT/BHQ1/-3'	2200	cg18279094_kis_FOXD3-NM 5'/HEX/TIGTTGAGTTGGAIGATTGT/BHQ1/-3'	2201
LIHC	cg2321 7126	DOK6	cg23217126_lis_DOK6-F 5'-GAAGGTGAGIGTTAGAA	cg23217126_lis_DOK6-M 5'/6-FAM/AGGGTTGGCGIGGTT/BHQ1/-3'	2204	cg23217126_lis_DOK6-NM 5'/HEX/GGAGGGTTGGTGIGGTT/BHQ1/-3'	2205
LIHC	cg2121 7886	HSPB1	cg21217886_lis_HSPB1-F 5'-GGGAAAAATAGGATTTTTGAT	cg21217886_lis_HSPB1-M 5'/6-FAM/AGTGIGGGTCGTTTTTAAG/BHQ1/-3'	2208	cg21217886_lis_HSPB1-NM 5'/HEX/AGTGIGGGTTGTTTTTAAGG/BHQ1/-3'	2209
LIHC	cg2097 9703	PYGB	cg20979703_lis_PYGB-F 5'-TTTTGTIGGGTTTGTTT	cg20979703_lis_PYGB-M 5'/6-FAM/TGGATAGGTCGTTGTIGTT/BHQ1/-3'	2212	cg20979703_lis_PYGB-NM 5'/HEX/GTGGATAGGTTGTTGTIGTTT/BHQ1/-3'	2213
LIHC	cg1721 3048	ATAD2	cg17213048_lis_ATAD2-F 5'-GAATTGTGGTGTAGTTAGAAG	cg17213048_lis_ATAD2-M 5'/6-FAM/AAGAGTTTTTTCGTAAATTATGATTTGT/BHQ1/-3'	2216	cg17213048_lis_ATAD2-NM 5'/HEX/TTTAAGAGTTTTTTTGTAAATTATGATTTGT/BHQ1/-3'	2217
LIHC	cg1236 2404	KCTD14	cg12362404_lis_KCTD14-F 5'-TTTAGGATGGGTTTGAAATAG	cg12362404_lis_KCTD14-M 5'/6-FAM/TTGGGGCGGTIGATG/BHQ1/-3'	2220	cg12362404_lis_KCTD14-NM 5'/HEX/GTTGGGGTGGTIGATGA/BHQ1/-3'	2221

LIHC	cg12199165	MGEA5	cg12199165_lis_MGEA5-F 5'-GGATAGAAIGTGTTAGTG	cg12199165_lis_MGEA5-M 5'/6-FAM/ATTTTTTATTATATCGTAGAGGAATIGT/BHQ1/-3'	2224	cg12199165_lis_MGEA5-NM 5'/HEX/TTTATTTTTTATTATATTGTAGAGGAATIGT/BHQ1/-3'	2225
LIHC	cg09910998	SGCE-PEG10	cg09910998_lis_SGCE-PEG10-F 5'-GAGTATGIGGTGAGG	cg09910998_lis_SGCE-PEG10-M 5'/6-FAM/TAIGTTTATTTTTCGTGTTTATIGG/BHQ1/-3'	2228	cg09910998_lis_SGCE-PEG10-NM 5'/HEX/TAIGTTTATTTTTTGTGTTTATIGGG/BHQ1/-3'	2229
LIHC	cg03550506	DEPDC5	cg03550506_lis_DEPDC5-F 5'-TGTGGGGAGATTATTGAG	cg03550506_lis_DEPDC5-M 5'/6-FAM/ATGGATTTATTTCGGATAGATTAGGAG/BHQ1/-3'	2232	cg03550506_lis_DEPDC5-NM 5'/HEX/TATGGATTTATTTTGGATAGATTAGGAGG/BHQ1/-3'	2233
LIHC	cg03404362	ULK1	cg03404362_lis_ULK1-F 5'-GGGGTAAGGAATTAATATTGAG	cg03404362_lis_ULK1-M 5'/6-FAM/GGIGGGTTCGTTGTTG/BHQ1/-3'	2236	cg03404362_lis_ULK1-NM 5'/HEX/GGIGGGTTTGTTGTTGG/BHQ1/-3'	2237
LIHC	cg00477582	CAPN10	cg00477582_lis_CAPN10-F 5'-TTGTAATGAGAGGTTTGTTAAT	cg00477582_lis_CAPN10-M 5'/6-FAM/TTTTGTGTAGGCGTIGATATTTA/BHQ1/-3'	2240	cg00477582_lis_CAPN10-NM 5'/HEX/TTTTGTGTAGGTGTIGATATTTAGG/BHQ1/-3'	2241
LUAD	cg00980698	RNASE6	cg00980698_lus_RNASE6-F 5'-GTGTTTAGGATGTTAGATTAG	cg00980698_lus_RNASE6-M 5'/6-FAM/TTGTAGTTTTGTATTTTTCGAGAGAAG/BHQ1/-3'	2244	cg00980698_lus_RNASE6-NM 5'/HEX/TTTTGTAGTTTTGTATTTTTTGAGAGAAG/BHQ1/-3'	2245
LUAD	cg03781098	GDF3	cg03781098_lus_GDF3-F 5'-GTTTGGTTTAAAGTTAGAATTAATAG	cg03781098_lus_GDF3-M 5'/6-FAM/GTTGTTAGATCGGGGAGAGT/BHQ1/-3'	2248	cg03781098_lus_GDF3-NM 5'/HEX/GGTTGTTAGATTGGGGAGAGT/BHQ1/-3'	2249
LUAD	cg05214511		cg05214511_lus_-F 5'-ATTGAGAAATTTTAAATAGGTATTAT	cg05214511_lus_-M 5'/6-FAM/TGGTTATTTTAATTACGTAGAAATGAATT/BHQ1/-3'	2252	cg05214511_lus_-NM 5'/HEX/TTTGGTTATTTTAATTATGTAGAAATGAATTT/BHQ1/-3'	2253
LUAD	cg05875696	BICD2	cg05875696_lus_BICD2-F 5'-TTAGGGGTGATGGTAGTG	cg05875696_lus_BICD2-M 5'/6-FAM/GGTTGTTGTTTTTCGTTTTATTATTTGT/BHQ1/-3'	2256	cg05875696_lus_BICD2-NM 5'/HEX/GGGTTGTTGTTTTTTGTTTTATTATTTGT/BHQ1/-3'	2257
LUAD	cg08535411	GAL-KMT	cg08535411_lus_GAL-KMT-F 5'-GAATTTIGGGGAGGATT	cg08535411_lus_GAL-KMT-M 5'/6-FAM/AGGIGGCGGTAAGTG/BHQ1/-3'	2260	cg08535411_lus_GAL-KMT-NM 5'/HEX/AGGIGGTGGTAAGTGTT/BHQ1/-3'	2261
LUAD	cg08821811	RMI2	cg08821811_lus_RMI2-F 5'-TGTAGATTTTTTIGATATTATTATTT	cg08821811_lus_RMI2-M 5'/6-FAM/GTATTTGTTTGACGGGAAAGAGA/BHQ1/-3'	2264	cg08821811_lus_RMI2-NM 5'/HEX/GGTATTTGTTTGATGGGAAAGAGA/BHQ1/-3'	2265

LUAD	cg11959316	PPAP2B	cg11959316_lus_PPAP2B-F 5'-TTTGGGAGTAGTTTATTAGGTAA	cg11959316_lus_PPAP2B-M 5'/6-FAM/ATAGAGAGTGACGAGTATGTGAT/BHQ1/-3'	2268	cg11959316_lus_PPAP2B-NM 5'/HEX/TGTTATAGAGAGTGATGAGTATGTGAT/BHQ1/-3'	2269
LUAD	cg17252884	SH3BP5	cg17252884_lus_SH3BP5-F 5'-TGAAAAGGTTAGTTAGTAATTTAGT	cg17252884_lus_SH3BP5-M 5'/6-FAM/TAGTTIGTTTTTTATACGGTTTTAAATG/BHQ1/-3'	2272	cg17252884_lus_SH3BP5-NM 5'/HEX/TTTTAGTTIGTTTTTTATATGGTTTTAAATG/BHQ1/-3'	2273
LUAD	cg23526087	RAD51L1	cg23526087_lus_RAD51L1-F 5'-GGGGGATAAAGGAGAAG	cg23526087_lus_RAD51L1-M 5'/6-FAM/GGTTGTGTGTTCGTGTATGTA/BHQ1/-3'	2276	cg23526087_lus_RAD51L1-NM 5'/HEX/TGGTTGTGTGTTTGTGTATGTA/BHQ1/-3'	2277
LUAD	cg27525876	ZNF778	cg27525876_lus_ZNF778 F 5'-ATGTAAGTAGTGTGGTAAAGT	cg27525876_lus_ZNF778 M 5'/6-FAM/TTTATAGGGCGTTTAGGTTTTATTAAAT/BHQ1/-3'	2280	cg27525876_lus_ZNF778-NM 5'/HEX/TTTATAGGGTGTTTAGGTTTTATTAAATATAT/BHQ1/-3'	2281
PAAD	cg02365862	DSP	cg02365862_pas_DSP-F 5'-GGGGATIGAGGAAATTTT	cg02365862_pas_DSP-M 5'/6-FAM/AAGTIGGGTTACGTATTTTTAGTT/BHQ1/-3'	2284	cg02365862_pas_DSP-NM 5'/HEX/AAAAGTIGGGTTATGTATTTTTAGTT/BHQ1/-3'	2285
PAAD	cg05299198	GLBL1	cg05299198_pas_GLBL1-F 5'-GAGAATTTTTATTAGGGTTTTG	cg05299198_pas_GLBL1-M 5'/6-FAM/GAGTTTTTTAGTTTIGCGTTTTTATATT/BHQ1/-3'	2288	cg05299198_pas_GLBL1-NM 5'/HEX/GGAGTTTTTTAGTTTIGTGTTTTTATATTT/BHQ1/-3'	2289
PAAD	cg07881228	PLEKHA8	cg07881228_pas_PLEKHA8-F 5'-AGTIGAGGGTTTAGGT	cg07881228_pas_PLEKHA8-M 5'/6-FAM/GTTIGTCGTATTTTGGAGGTT/BHQ1/-3'	2292	cg07881228_pas_PLEKHA8-NM 5'/HEX/GTTIGTTGTATTTTGGAGGTTT/BHQ1/-3'	2293
PAAD	cg10733616	ADD1	cg10733616_pas_ADD1-F 5'-GGAGGGTAGGGTTTTT	cg10733616_pas_ADD1-M 5'/6-FAM/AGGGGTTIGTCGTAGTTTATT/BHQ1/-3'	2296	cg10733616_pas_ADD1-NM 5'/HEX/AGGGGTTIGTTGTAGTTTATTTG/BHQ1/-3'	2297
PAAD	cg05513509	RBBP8	cg05513509_pas_RBBP8-F 5'-TGGGGTTGTGTTTGAT	cg05513509_pas_RBBP8-M 5'/6-FAM/GGGTTTTTCGIGIGG/BHQ1/-3'	2300	cg05513509_pas_RBBP8-NM 5'/HEX/TGGGTTTTTTGIGIGG/BHQ1/-3'	2301
PAAD	cg06663668	CD3EAP	cg06663668_pas_CD3EAP-F 5'-GGGTTTTTGATTTTAGTAATATAG	cg06663668_pas_CD3EAP-M 5'/6-FAM/AGATTTTTTTTTCGGTTTTTTGTTTTG/BHQ1/-3'	2304	cg06663668_pas_CD3EAP-NM 5'/HEX/AGATTTTTTTTTTGGTTTTTTGTTTTGT/BHQ1/-3'	2305
PAAD	cg07911682	FAF1	cg07911682_pas_FAF1-F 5'-GIGTIGAGGGGTT	cg07911682_pas_FAF1-M 5'/6-FAM/AAGIGTTAGGCGTTTATGTATT/BHQ1/-3'	2308	cg07911682_pas_FAF1-NM 5'/HEX/GGAAGIGTTAGGTGTTTATGTAT/BHQ1/-3'	2309
PAAD	cg24038180	ECHS1	cg24038180_pas_ECHS1-F 5'-GAIGTAGGATAGTAGGATA	cg24038180_pas_ECHS1-M 5'/6-FAM/TTTTTGGATTTTTCGTTIGGTTT/BHQ1/-3'	2312	cg24038180_pas_ECHS1-NM 5'/HEX/GTTTTTTGGATTTTTTGTTIGGTTT/BHQ1/-3'	2313
PAAD	cg00371627	PTPN12	cg00371627_pas_PTPN12-F 5'-TIGIGATTATTTATTGTTTAT	cg00371627_pas_PTPN12-M 5'/6-FAM/TGTAGGTCGGGGGGG/BHQ1/-3'	2316	cg00371627_pas_PTPN12-NM 5'/HEX/GTGTAGGTTGGGGGGG/BHQ1/-3'	2317
PAAD	cg12271199	JUN	cg12271199_pas_JUN-F 5'-TGGGTTGAAGTTGTTGA	cg12271199_pas_JUN-M 5'/6-FAM/TIGTTGTCGTTGTTTTTTGTTAT/BHQ1/-3'	2320	cg12271199_pas_JUN-NM 5'/HEX/GTIGTTGTTGTTGTTTTTTGTTAT/BHQ1/-3'	2321

Таблица 20

Маркеры CpG	Маркеры CpG	Маркеры CpG	Маркеры CpG	Маркеры CpG	Маркеры CpG	Маркеры CpG
cg25922751	cg17126555	cg08075204	cg14556909	cg19704755	cg00015530	cg16191087
cg25432518	cg14247287	cg05614346	cg14083015	cg18842353	cg27410601	cg16061668
cg23612220	cg07420137	cg02053964	cg14058476	cg16622899	cg27366280	cg14642045
cg23130731	cg05098343	cg27377213	cg12192582	cg14999168	cg26683005	cg13924996
cg13911392	cg01903374	cg24480810	cg10590292	cg13925432	cg25666403	cg12353452
cg11334870	cg00907272	cg24301930	cg06787669	cg12967050	cg24706505	cg09335715
cg11252953	cg27125093	cg22513455	cg06439655	cg11105292	cg24107852	cg08858130
cg10542975	cg26112797	cg19693177	cg02522196	cg09419005	cg23824762	cg08480068
cg08098128	cg24166457	cg19675731	cg02233149	cg09153080	cg23021796	cg08052292
cg02874908	cg19300307	cg19252956	cg00558804	cg07380416	cg21122474	cg07428959
cg26769927	cg17122157	cg18856478	cg26680502	cg06825448	cg20336172	cg06153925
cg26769700	cg13555415	cg16509569	cg23013029	cg05596756	cg18610205	cg04147906
cg25574765	cg11436362	cg15797834	cg22552736	cg03891050	cg18456621	cg03431741
cg25490145	cg10673833	cg15698795	cg21376733	cg01681367	cg17518965	cg00282244
cg18384097	cg09866569	cg15341833	cg20847580	cg01456691	cg16748008	cg00025044

Несмотря на то что в настоящем документе были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в настоящей области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены лишь в качестве примера. Теперь специалистами в настоящей области техники смогут внести многочисленные изменения, модификации и замены без отступления от настоящего изобретения. Следует понимать, что при осуществлении на практике настоящего изобретения могут быть использованы различные альтернативы описанным в настоящем документе вариантам осуществления настоящего изобретения. Предполагается, что приведенная далее формула изобретения определяет объем настоящего изобретения и что таким образом охватываются способы и структуры, входящие в объем настоящей формулы изобретения, и их эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Вычислительная платформа для использования данных по метилированию CpG злокачественной опухоли с целью создания базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, содержащая:

(a) первое вычислительное устройство, содержащее процессор, модуль памяти, операционную систему и компьютерную программу, включающую исполняемые процессором инструкции для создания приложения для сбора данных с целью получения данных по метилированию CpG из набора биологических образцов, причем приложение для сбора данных содержит:

(1) модуль секвенирования, выполненный с возможностью работать с устройством для секвенирования с целью создания данных по метилированию CpG из набора биологических образцов, причем набор содержит первый злокачественный биологический образец, второй злокачественный биологический образец, третий злокачественный биологический образец, первый нормальный биологический образец, второй нормальный биологический образец и третий нормальный биологический образец; причем первый, второй и третий злокачественные биологические образцы являются различными; а также первый, второй и третий нормальные биологические образцы являются различными; и

(2) модуль приема данных, выполненный с возможностью осуществлять прием:

(i) первой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от первого злокачественного биологического образца и первого нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от первого злокачественного биологического образца, образуют первый набор данных в рамках первой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от первого нормального биологического образца, образуют второй набор данных в рамках первой пары наборов данных, и первый злокачественный биологический образец и первый нормальный биологический образец происходят из одного и того же источника биологических образцов;

(ii) второй пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от второго нормального биологического образца и третьего нормального биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от второго нормального биологического образца, образуют третий набор данных в рамках второй пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от третьего нормального биологического образца, образуют четвертый набор данных в рамках второй пары наборов данных, и первый, второй и третий нормальные биологические образцы являются различными; и

(iii) третьей пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от второго злокачественно-

го биологического образца и третьего злокачественного биологического образца, причем данные по метилированию CpG, полученные от второго злокачественного биологического образца, образуют пятый набор данных в рамках третьей пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от третьего злокачественного биологического образца, образуют шестой набор данных в рамках третьей пары наборов данных, и первый, второй и третий злокачественные биологические образцы являются различными; и

(b) второе вычислительное устройство, содержащее процессор, модуль памяти, операционную систему и компьютерную программу, включающую инструкции, исполняемые процессором, для создания приложения для анализа данных с целью создания базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, причем приложение для анализа данных содержит модуль для анализа данных, выполненный с возможностью:

(1) создавать набор данных по попарным различиям метилирования из первой, второй и третьей пары наборов данных; и

(2) анализировать набор данных по попарным различиям метилирования с помощью контрольного набора данных при помощи машинного обучения для создания базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, причем

(i) машинное обучение предусматривает идентификацию множества маркеров и множества весовых значений на основе наивысшего показателя и классификацию образцов на основе множества маркеров и множества весовых значений; и

(ii) база данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли содержит набор профилей метилирования CpG, и каждый профиль метилирования CpG представляет тип злокачественной опухоли.

2. Платформа по п.1, причем создание набора данных по попарным различиям метилирования включает:

(a) вычисление различия между первым набором данных и вторым набором данных в первой паре наборов данных;

(b) вычисление различия между третьим набором данных и четвертым набором данных во второй паре наборов данных и

(c) вычисление различия между пятым набором данных и шестым набором данных в третьей паре наборов данных.

3. Платформа по п.1, причем машинное обучение предусматривает использование алгоритма, выбранного из одного или нескольких из следующих: анализа главных компонент, логистического регрессивного анализа, анализа ближайших соседей, опорно-векторной машины и модели нейронной сети.

4. Платформа по п.1, причем данные по метилированию CpG получены из экстрагированной геномной ДНК, обработанной дезаминирующим средством.

5. Платформа по п.1, причем устройство для секвенирования дополнительно выполнено с возможностью анализировать экстрагированную геномную ДНК секвенированием следующего поколения для получения данных по метилированию CpG.

6. Платформа по п.5, причем секвенирование следующего поколения представляет собой секвенирование с применением цифровой ПЦР.

7. Платформа по п.1, причем профиль метилирования содержит по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200 или более биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 15-18.

8. Платформа по п.1, причем профиль метилирования содержит по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200 или более биомаркеров, выбранных из cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884,

cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104, cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

9. Платформа по п.1, причем профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100 или более биомаркеров, выбранных из табл. 20.

10. Платформа по п.1, причем тип злокачественной опухоли представляет собой солидный тип злокачественной опухоли или гематологический тип злокачественной опухоли.

11. Платформа по п.1, причем тип злокачественной опухоли представляет собой метастатический тип злокачественной опухоли или рецидивирующий или рефрактерный тип злокачественной опухоли.

12. Платформа по п.1, причем тип злокачественной опухоли включает острый миелоцитарный лейкоз (LAML или AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), адренокортикальную карциному (ACC), злокачественную опухоль уротелия мочевого пузыря (BLCA), глиому ствола головного мозга, глиому головного мозга с низкой степенью злокачественности (LGG), опухоль головного мозга, злокачественную опухоль молочной железы (BRCA), бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, злокачественную опухоль без выявленного первичного очага, карциноидную опухоль, карциному без выявленного первичного очага, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, цервикальную плоскоклеточную карциному, эндоцервикальную аденокарциному (CESC), детские злокачественные опухоли, холангиокарциному (CHOL), хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, хронические миелопролиферативные нарушения, злокачественную опухоль (аденокарциному) толстой кишки (COAD), злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, опухоли островковых клеток эндокринной части поджелудочной железы, злокачественную опухоль эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, злокачественную опухоль пищевода (ESCA), эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль, злокачественную опухоль лежащих за пределами печени желчевыводящих путей, злокачественную опухоль желчного пузыря, злокачественную опухоль (желудка) желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальную карциноидную опухоль, опухоль гастроинтестинальных стромальных клеток, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), гестациозную трофобластическую болезнь, глиобластому мультиформную (GBM), волосатоклеточный лейкоз, злокачественную опухоль головы и шеи (HNSD), злокачественную опухоль сердца, лимфому Ходжкина, гипофарингеальную злокачественную опухоль, интраокулярную меланому, опухоли островковых клеток поджелудочной железы, саркому Капоши, злокачественную опухоль почки, лангергансоклеточный гистиоцитоз, злокачественную опухоль гортани, злокачественную опухоль губы, злокачественную опухоль печени, опухоль лимфоидной ткани, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фиброзную гистиоцитомную злокачественную опухоль костей, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, карциному кожи из клеток Меркеля, мезотелиому (MESO), метастатическую сквамозную злокачественную опухоль шеи с источником неизвестного происхождения, злокачественную опухоль ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественную миелому, множественную миелому/плазмоклеточную опухоль, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелопролиферативные неоплазий, злокачественную опухоль полости носа, носоглоточную злокачественную опухоль, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немеланоцитарную злокачественную опухоль кожи, немелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль ротовой полости, злокачественную опухоль полости рта, злокачественную опухоль ротоглотки, остеосаркому, другие опухоли головного и спинного мозга, злокачественную опухоль яичников, овариальную эпителиальную злокачественную опухоль, овариальную эмбрионально-клеточную опухоль, овариальную пограничную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, папилломатоз, злокачественную опухоль придаточных пазух носа, злокачественную опухоль паращитовидной железы, злокачественную опухоль в тазовой области, злокачественную опухоль полового члена, фарингеальную злокачественную опухоль, феохромоцитому и

параганглиому (PCPG), пинеальную паренхиматозную опухоль промежуточной дифференцировки, пинеобластому, опухоль гипофиза, плазмоклеточную опухоль/множественную миелому, плевролегочную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы (CNS), первичную гепатоклеточную злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль предстательной железы, такую как аденокарцинома предстательной железы (PRAD), злокачественную опухоль прямой кишки, ренальную злокачественную опухоль, почечно-клеточную злокачественную опухоль (почки), почечно-клеточную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль дыхательных путей, ретинобластому, рабдомиосаркому, злокачественную опухоль слюнной железы, саркому (SARC), синдром Сезари, меланому кожи (SKCM), мелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль тонкого кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, сквамозную злокачественную опухоль шеи, (гастральную) злокачественную опухоль желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, злокачественную опухоль яичка, опухоли половых клеток яичка (TGCT), злокачественную опухоль горла, тимусную карциному, тимому (THYM), злокачественную опухоль щитовидной железы (THCA), злокачественную опухоль "переходных" клеток, злокачественную опухоль "переходных" клеток почечной лоханки и мочеточника, трофобластическую болезнь, злокачественную опухоль мочеточника, уретральную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль матки, увеальную меланому (UVM), вагинальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль наружных женских половых органов, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильма.

13. Платформа по п.1, причем контрольный набор данных включает набор профилей метилирования, причем каждый указанный профиль метилирования создан на основе биологического образца, полученного из известного типа злокачественной опухоли.

14. Платформа по п.1, причем биологические образцы содержат образец циркулирующей опухолевой ДНК или образец ткани.

15. Платформа по п.1, причем данные по метилированию CpG получены с помощью по меньшей мере одного зонда, содержащего последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1-1775 и 1830-2321.

16. Платформа по п.15, причем данные по метилированию CpG получены с помощью по меньшей мере одного зонда, содержащего последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1-1775.

17. Платформа по п.15, причем данные по метилированию CpG получены с помощью по меньшей мере одного зонда, содержащего последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1830-2321.

18. Реализуемый на компьютере способ создания базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, причем указанный способ включает:

a) создание данных по метилированию CpG из набора биологических образцов способом секвенирования с использованием по меньшей мере одного зонда, пригодного для получения данных по метилированию CpG из одного или более биомаркеров, выбранных из табл. 15-18 и 20,

причем набор содержит первый злокачественный биологический образец, второй злокачественный биологический образец, третий злокачественный биологический образец, первый нормальный биологический образец, второй нормальный биологический образец и третий нормальный биологический образец,

причем первый, второй и третий злокачественные биологические образцы являются различными, и

причем первый, второй и третий нормальные биологические образцы являются различными;

b) получение первой пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от первого злокачественного биологического образца и первого нормального биологического образца,

причем данные по метилированию CpG, полученные от первого злокачественного биологического образца, образуют первый набор данных в рамках первой пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от первого нормального биологического образца, образуют второй набор данных в рамках первой пары наборов данных, и первый злокачественный биологический образец и первый нормальный биологический образец происходят из одного и того же источника биологических образцов;

c) получение второй пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от второго нормального биологического образца и третьего нормального биологического образца,

причем данные по метилированию CpG, полученные от второго нормального биологического образца, образуют третий набор данных в рамках второй пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от третьего нормального биологического образца, образуют четвертый набор данных в рамках второй пары наборов данных, и первый, второй и третий нормальные биологические образцы являются различными;

d) получение третьей пары наборов данных по метилированию CpG, полученной от второго злокачественного биологического образца и третьего злокачественного биологического образца,

причем данные по метилированию CpG, полученные от второго злокачественного биологического образца, образуют пятый набор данных в рамках третьей пары наборов данных, данные по метилированию CpG, полученные от третьего злокачественного биологического образца, образуют шестой набор данных в рамках третьей пары наборов данных, и первый, второй и третий злокачественные биологические образцы являются различными;

e) создание набора данных по попарным различиям метилирования из первой, второй и третьей па-

ры наборов данных; и

f) анализ набора данных по попарным различиям метилирования с помощью контрольного набора данных способом машинного обучения для создания базы данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли, причем

(1) способ машинного обучения предусматривает идентификацию множества маркеров и множества весовых значений на основе наивысшего показателя и классификацию образцов на основе множества маркеров и множества весовых значений; и

(2) база данных по профилям метилирования CpG злокачественной опухоли содержит набор профилей метилирования CpG, и каждый профиль метилирования CpG представляет тип злокачественной опухоли.

19. Реализуемый на компьютере способ по п.18, предусматривающий, что стадия e) дополнительно предусматривает:

a) вычисление различия между первым набором данных и вторым набором данных в первой паре наборов данных;

b) вычисление различия между третьим набором данных и четвертым набором данных во второй паре наборов данных; и

c) вычисление различия между пятым набором данных и шестым набором данных в третьей паре наборов данных.

20. Реализуемый на компьютере способ по п.18, причем способ машинного обучения предусматривает использование алгоритма, выбранного из одного или нескольких из следующих: анализа главных компонент, логистического регрессивного анализа, анализа ближайших соседей, опорно-векторной машины и модели нейронной сети.

21. Реализуемый на компьютере способ по п.18, предусматривающий, что данные по метилированию CpG получают из экстрагированной геномной ДНК, обработанной дезаминирующим средством.

22. Реализуемый на компьютере способ по п.18, предусматривающий, что профиль метилирования содержит по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200 или более биомаркеров, выбранных из группы, состоящей из табл. 15-18.

23. Реализуемый на компьютере способ по п.18, предусматривающий, что профиль метилирования содержит по меньшей мере 10, 20, 30, 40, 50, 100, 200 или более биомаркеров, выбранных из cg20468939, cg24790419, cg26836479, cg16911583, cg15139596, cg16927606, cg12967050, cg21122474, cg06064964, cg11779113, cg12042264, cg27377213, cg26680502, cg12504877, cg21913888, cg26683005, cg24166457, cg27141915, cg17122157, cg09844573, cg03087897, cg24706505, cg17126555, cg13911392, cg18901104, cg25982880, cg15797834, cg27125093, cg17518965, cg20695297, cg04858553, cg09419005, cg25490145, cg11252953, cg18456621, cg07058988, cg17864646, cg06153925, cg27410601, cg03297901, cg06853339, cg12900649, cg27219182, cg15759721, cg27023597, cg02782634, cg18942579, cg01409343, cg10530767, cg26112797, cg00253248, cg01722297, cg22589778, cg07137244, cg04147906, cg23878564, cg07860918, cg00206490, cg07644807, cg00558804, cg05304979, cg27598656, cg03549146, cg22190721, cg01660934, cg02358862, cg23093496, cg07641284, cg01681367, cg26769927, cg08480068, cg02914427, cg03653601, cg01990910, cg00933696, cg09866569, cg20357538, cg22460896, cg07116712, cg10186131, cg06380123, cg18610205, cg12353452, cg10590292, cg00037681, cg05596756, cg03569637, cg02522196, cg11655490, cg19693177, cg26363363, cg21249754, cg23147227, cg01657186, cg23764129, cg04514998, cg07332880, cg16061668, cg25574765, cg14088196, cg03758697, cg05398700, cg14058476, cg18158859, cg19300307, cg18842353, cg10732611, cg24480810, cg02053964, cg25922751, cg25954028, cg14642045, cg24165921, cg18215449, cg16402452, cg21376733, cg16509569, cg08075204, cg14556909, cg07119472, cg14999168, cg09399878, cg02874908, cg10542975, cg15698795, cg11791526, cg00862408, cg16260696, cg00220455, cg20826709, cg11436362, cg13924996, cg07420137, cg24301930, cg13395086, cg20136100, cg09153080, cg09902130, cg07380416, cg27284288, cg13912307, cg10511890, cg00242035, cg04314978, cg25225070, cg20411756, cg24247537, cg04330884, cg23130731, cg04888360, cg00907272, cg05979232, cg00025044, cg04441857, cg09684112, cg27388962, cg05931497, cg13408086, cg13555415, cg22552736, cg16191087, cg13925432, cg13464240, cg14633252, cg19252956, cg00015530, cg08632810, cg12737392, cg26769700, cg03218479, cg02609337, cg10351284, cg23554164, cg19021985, cg21031128, cg19421584, cg17984956, cg05177060, cg24107852, cg25652701, cg00282244, cg18887230, cg08486903, cg09335715, cg12629796, cg16454130, cg26433975, cg10673833, cg06787669, cg12192582, cg05098343, cg07573366, cg11105292, cg05287480, cg16748008, cg16644023, cg06488150, cg09450197, cg20336172, cg08858130, cg12098228, cg26811313, cg25432518, cg16622899, cg12359001, cg01209642, cg14564351, cg23429794, cg26401541, cg20046343, cg20847580, cg03431741, cg07417146, cg09001226, cg06482498, cg03891050, cg00899907, cg13597051, cg18113826, cg04859102, cg01620360, cg14083015, cg15046123, cg03190513, cg01456691, cg17207512, cg20510285, cg01149192, cg05614346, cg06439655, cg11334870, cg08912922, cg23021796, cg24835948, cg10393744, cg07428959, cg17694130, cg03956042, cg19266387, cg13512830, cg19982684, cg22513455, cg07186032, cg08052292, cg27366280, cg06825448, cg25451702, cg08098128, cg13821008, cg27405400, cg09366118, cg15341833, cg02233149, cg14247287, cg23824762, cg01604601, cg05656900, cg08132573, cg24686918, cg05352688, cg18384097, cg16266227, cg19675731, cg21461981, cg25765104,

cg26394055, cg20685713, cg23589035, cg01903374, cg23612220, cg26315985, cg18856478, cg23229016, cg21004490, cg24742520, cg23013029, cg19704755, cg07589991, cg10055231 и cg26017930.

24. Реализуемый на компьютере способ по п.18, предусматривающий, что профиль метилирования содержит по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100 или более биомаркеров, выбранных из табл. 20.

25. Реализуемый на компьютере способ по п.18, предусматривающий, что тип злокачественной опухоли представляет собой солидный тип злокачественной опухоли или гематологический тип злокачественной опухоли.

26. Реализуемый на компьютере способ по п.18, предусматривающий, что тип злокачественной опухоли представляет собой рецидивирующий или рефрактерный тип злокачественной опухоли.

27. Реализуемый на компьютере способ по п.18, предусматривающий, что тип злокачественной опухоли включает острый миелоцитарный лейкоз (LAML или AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), адренокортикальную карциному (ACC), злокачественную опухоль уротелия мочевого пузыря (BLCA), глиому ствола головного мозга, глиому головного мозга с низкой степенью злокачественности (LGG), опухоль головного мозга, злокачественную опухоль молочной железы (BRCA), бронхиальные опухоли, лимфому Беркитта, злокачественную опухоль без выявленного первичного очага, карциноидную опухоль, карциному без выявленного первичного очага, атипичную тератоидную/рабдоидную опухоль центральной нервной системы, эмбриональные опухоли центральной нервной системы, цервикальную плоскоклеточную карциному, эндоцервикальную аденокарциному (CESC), детские злокачественные опухоли, холангиокарциному (CHOL), хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелолейкоз, хронические миелопролиферативные нарушения, злокачественную опухоль (аденокарциному) толстой кишки (COAD), злокачественную опухоль толстой и прямой кишок, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, опухоли островковых клеток эндокринной части поджелудочной железы, злокачественную опухоль эндометрия, эпендимобластому, эпендимому, злокачественную опухоль пищевода (ESCA), эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль, внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль, злокачественную опухоль лежащих за пределами печени желчевыводящих путей, злокачественную опухоль желчного пузыря, злокачественную опухоль (желудка) желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальную карциноидную опухоль, опухоль гастроинтестинальных стромальных клеток, гастроинтестинальную стромальную опухоль (GIST), гестациозную трофобластическую болезнь, глиобластому мультиформную (GBM), волосатоклеточный лейкоз, злокачественную опухоль головы и шеи (HNSD), злокачественную опухоль сердца, лимфому Ходжкина, гипофарингеальную злокачественную опухоль, интраокулярную меланому, опухоли островковых клеток поджелудочной железы, саркому Капоши, злокачественную опухоль почки, лангергансоклеточный гистиоцитоз, злокачественную опухоль гортани, злокачественную опухоль губы, злокачественную опухоль печени, лимфоидной ткани, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фиброзную гистиоцитомную злокачественную опухоль костей, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, карциному из клеток Меркеля, карциному кожи из клеток Меркеля, мезотелиому (MESO), метастатическую сквамозную злокачественную опухоль шеи с источником неизвестного происхождения, злокачественную опухоль ротовой полости, синдромы множественных эндокринных неоплазий, множественную миелому, множественную миелому/плазмоклеточную опухоль, фунгоидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелопролиферативные неоплазий, злокачественную опухоль полости носа, носоглоточную злокачественную опухоль, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немеланоцитарную злокачественную опухоль кожи, немелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль ротовой полости, злокачественную опухоль полости рта, злокачественную опухоль ротоглотки, остеосаркому, другие опухоли головного и спинного мозга, злокачественную опухоль яичников, овариальную эпителиальную злокачественную опухоль, овариальную эмбрионально-клеточную опухоль, овариальную пограничную опухоль, злокачественную опухоль поджелудочной железы, папилломатоз, злокачественную опухоль придаточных пазух носа, злокачественную опухоль паращитовидной железы, злокачественную опухоль в тазовой области, злокачественную опухоль полового члена, фарингеальную злокачественную опухоль, феохромоцитому и параганглиому (PCPG), пинеальную паренхиматозную опухоль промежуточной дифференцировки, пинеобластому, опухоль гипофиза, плазмоклеточную опухоль/множественную миелому, плевролегочную бластому, первичную лимфому центральной нервной системы (CNS), первичную гепатоклеточную злокачественную опухоль печени, злокачественную опухоль предстательной железы, такую как аденокарцинома предстательной железы (PRAD), злокачественную опухоль прямой кишки, ренальную злокачественную опухоль, почечно-клеточную злокачественную опухоль (почки), почечно-клеточную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль дыхательных путей, ретинобластому, рабдомиосаркому, злокачественную опухоль слюнной железы, саркому (SARC), синдром Сезари, меланому кожи (SKCM), мелкоклеточную злокачественную опухоль легкого, злокачественную опухоль тонкого кишечника, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, сквамозную злокачественную опухоль шеи, (гастральную) злокачественную опухоль желудка, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли, Т-клеточную лимфому, злокачественную опухоль яичка, опухоли половых клеток яичка (TGCT), злокачественную опухоль горла, тимусную карциному,

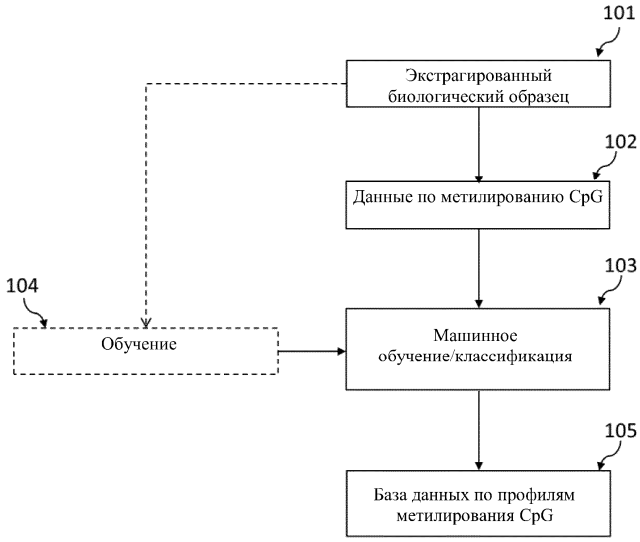
тимому (THYM), злокачественную опухоль щитовидной железы (THCA), злокачественную опухоль "переходных" клеток, злокачественную опухоль "переходных" клеток почечной лоханки и мочеточника, трофобластическую болезнь, злокачественную опухоль мочеточника, уретральную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль матки, увеальную меланому (UVM), вагинальную злокачественную опухоль, злокачественную опухоль наружных женских половых органов, макроглобулинемию Вальденстрема или опухоль Вильма.

28. Реализуемый на компьютере способ по п.18, предусматривающий, что биологические образцы содержат образец циркулирующей опухолевой ДНК или образец ткани.

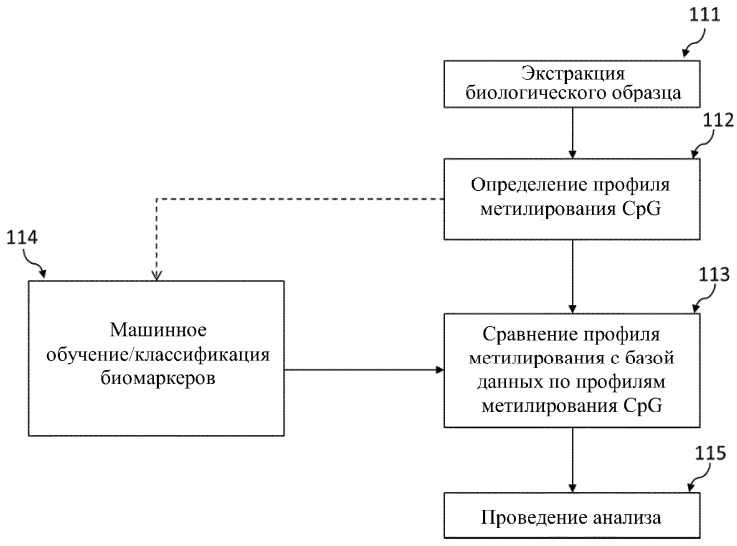
29. Реализуемый на компьютере способ по п.18, причем данные по метилированию CpG получены с помощью по меньшей мере одного зонда, содержащего последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1-1775 и 1830-2321.

30. Реализуемый на компьютере способ по п.29, причем данные по метилированию CpG получены с помощью по меньшей мере одного зонда, содержащего последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1-1775.

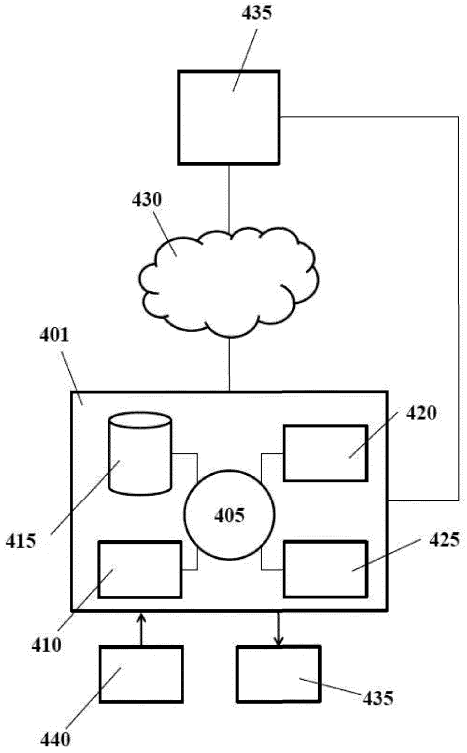
31. Реализуемый на компьютере способ по п.29, причем данные по метилированию CpG получены с помощью по меньшей мере одного зонда, содержащего последовательность, выбранную из SEQ ID NO: 1830-2321.



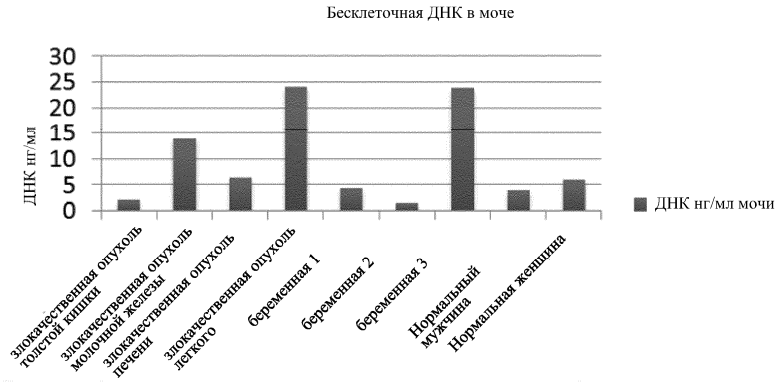
Фиг. 1A



Фиг. 1B

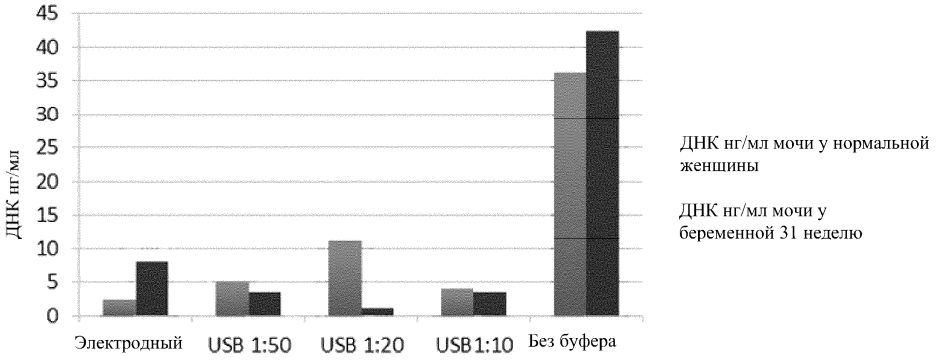


Фиг. 2

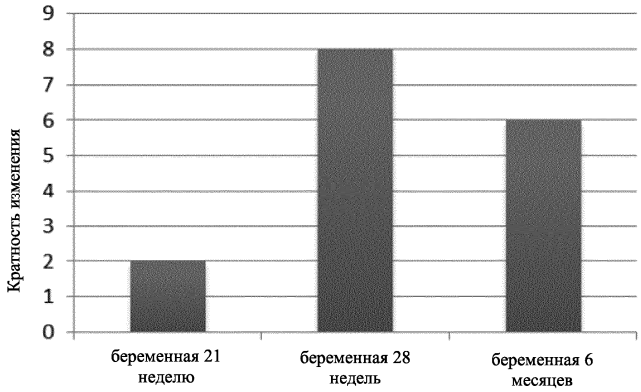


Фиг. 3

Фиг. 4

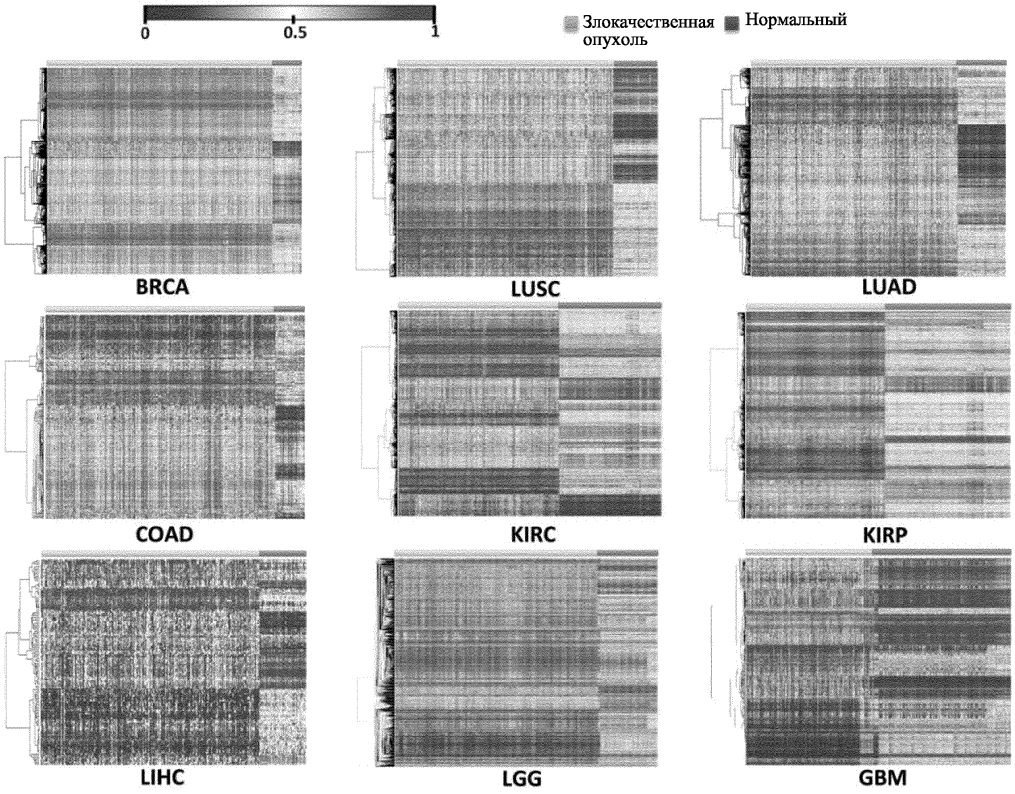


Фиг. 5

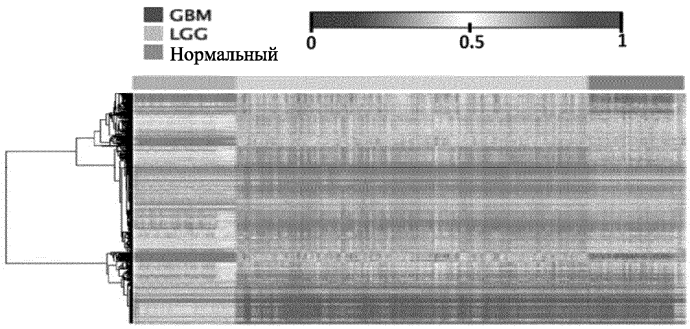


Фиг. 6

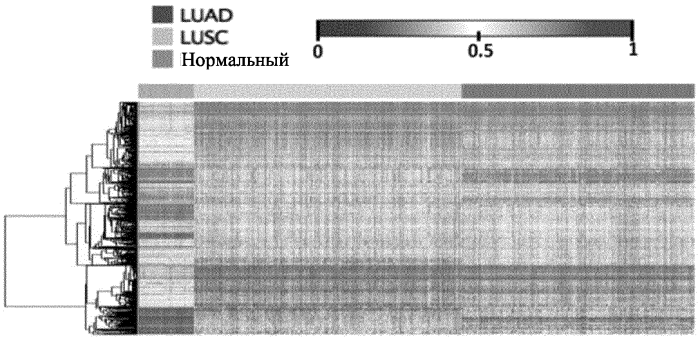
Фиг. 7



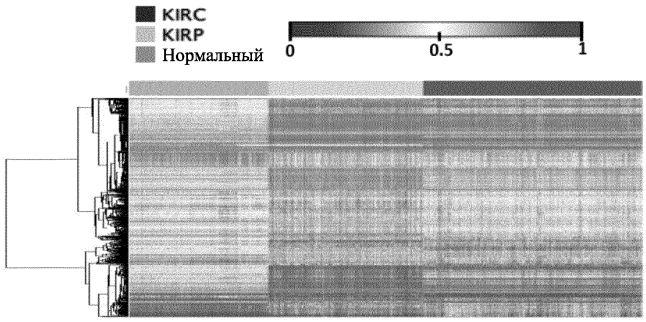
Фиг. 8



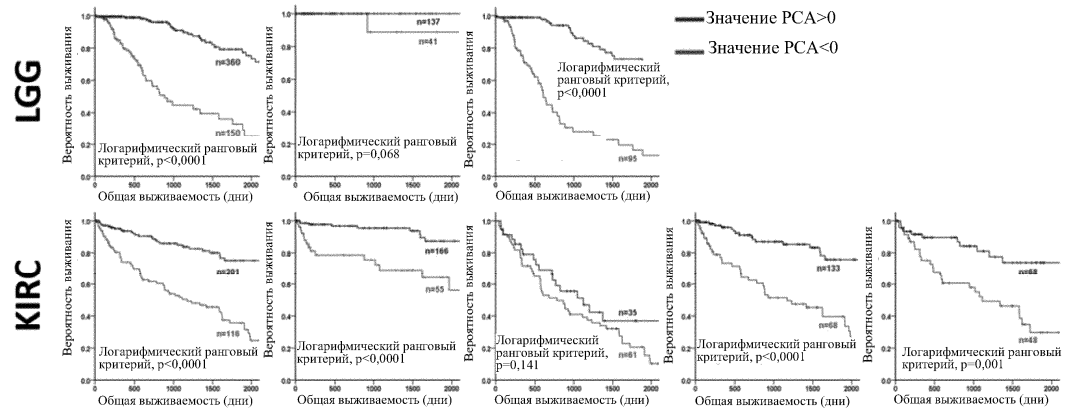
Фиг. 9A



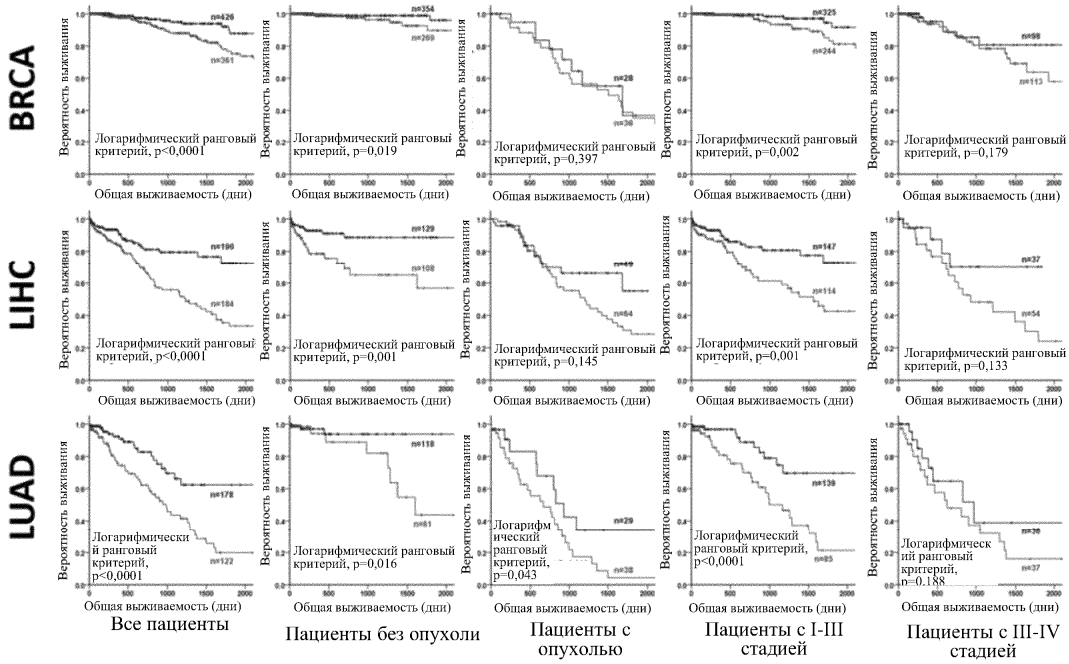
Фиг. 9B



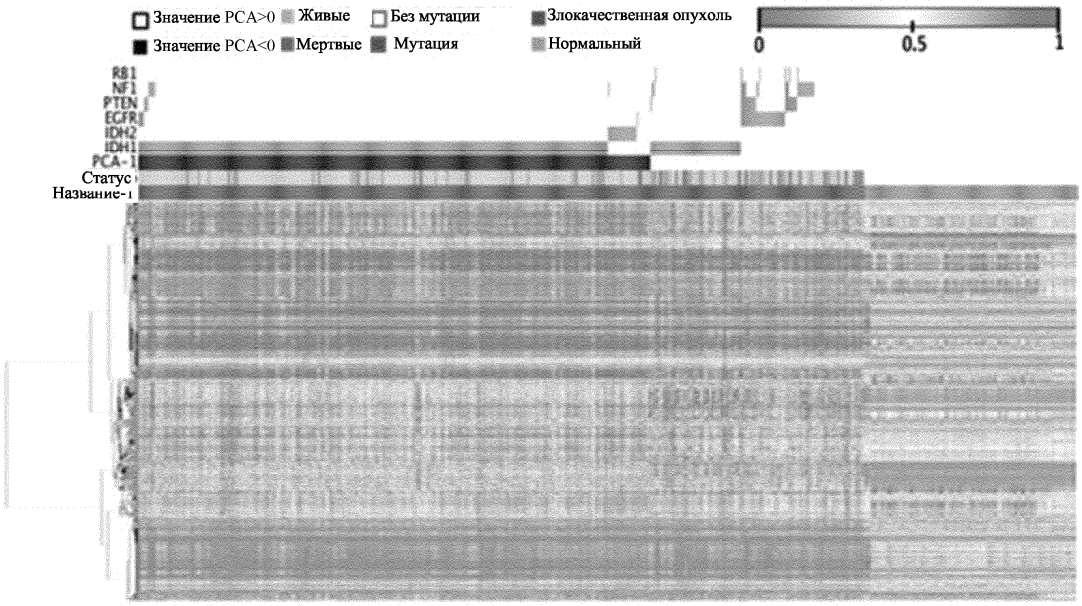
Фиг. 9C



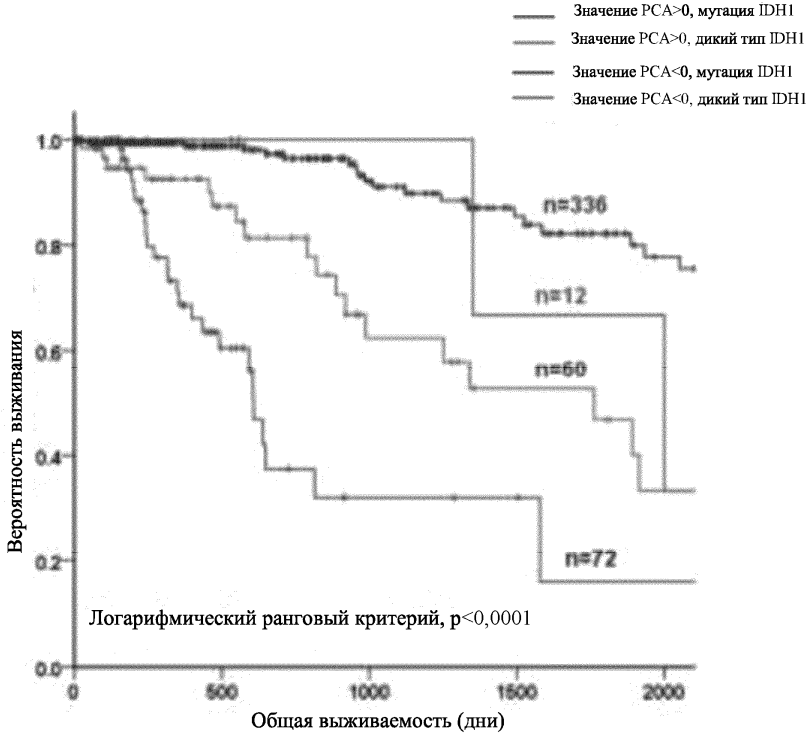
Фиг. 10A



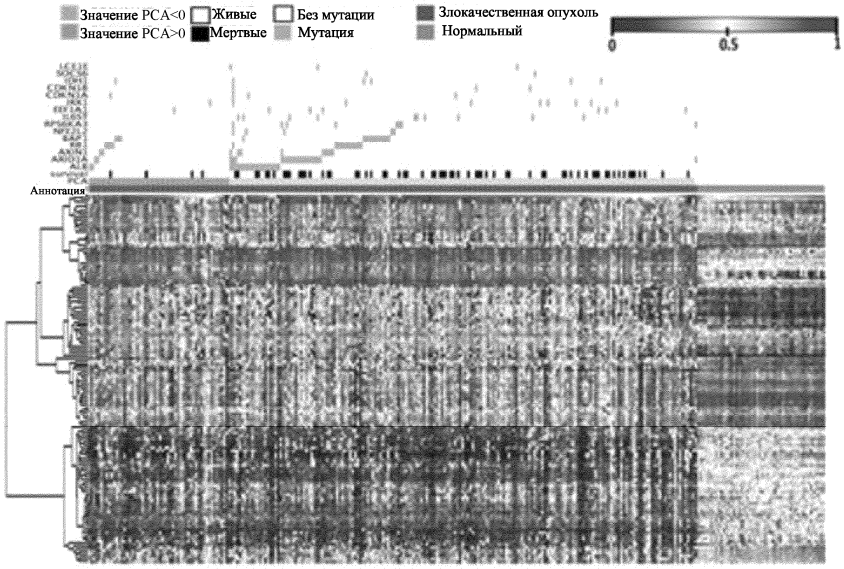
Фиг. 10B



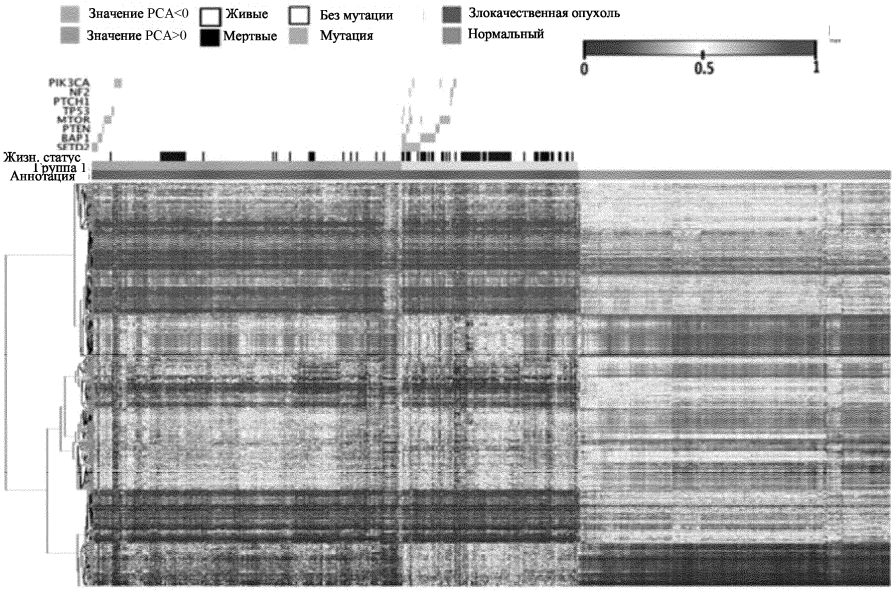
Фиг. 11A



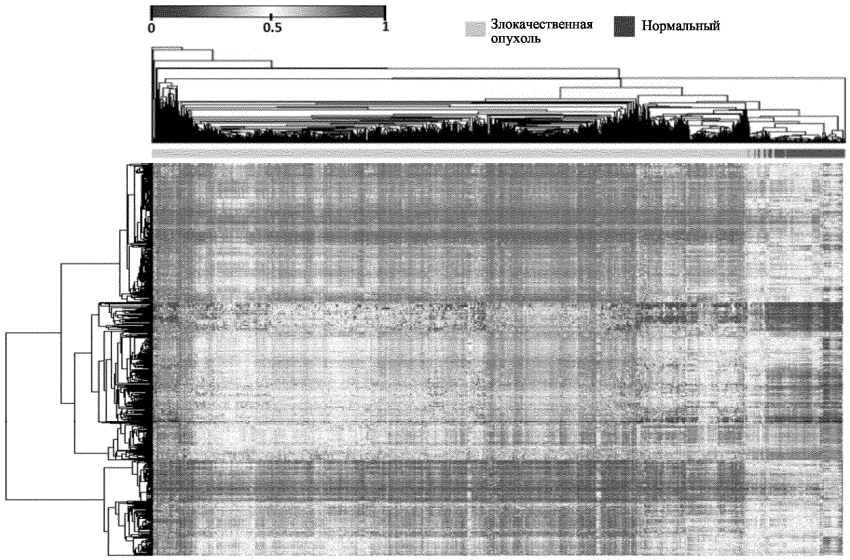
Фиг. 11B



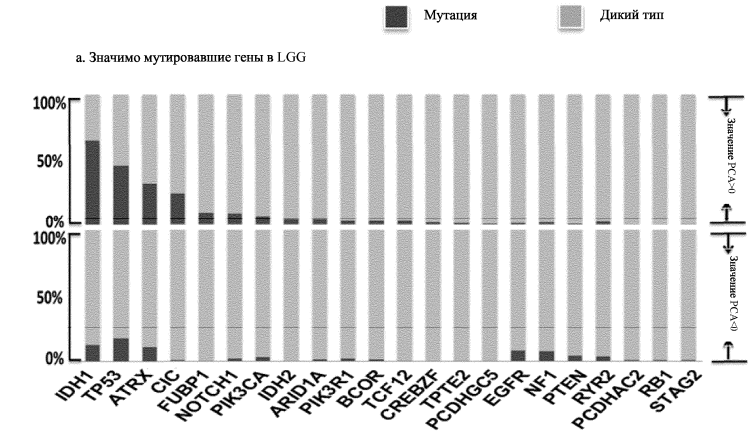
Фиг. 11C



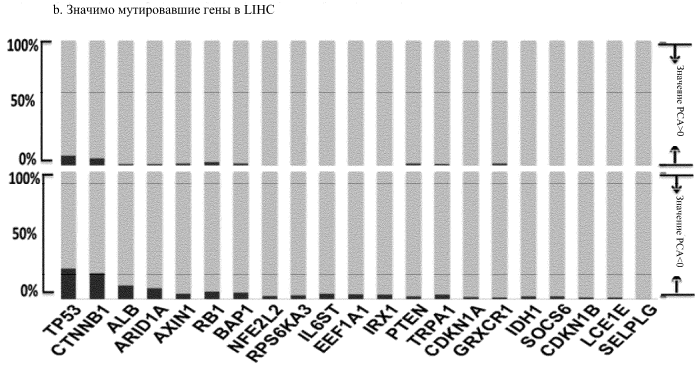
Фиг. 11D



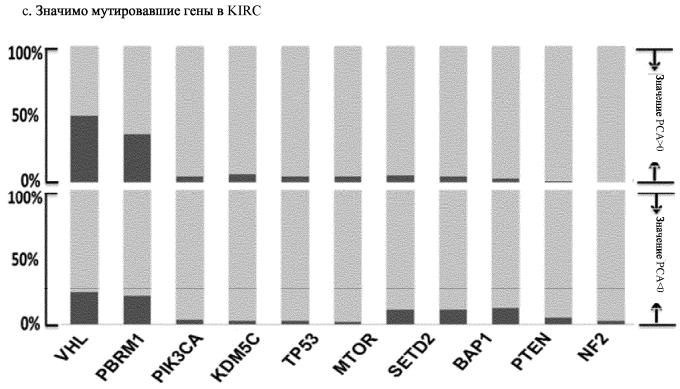
Фиг. 12



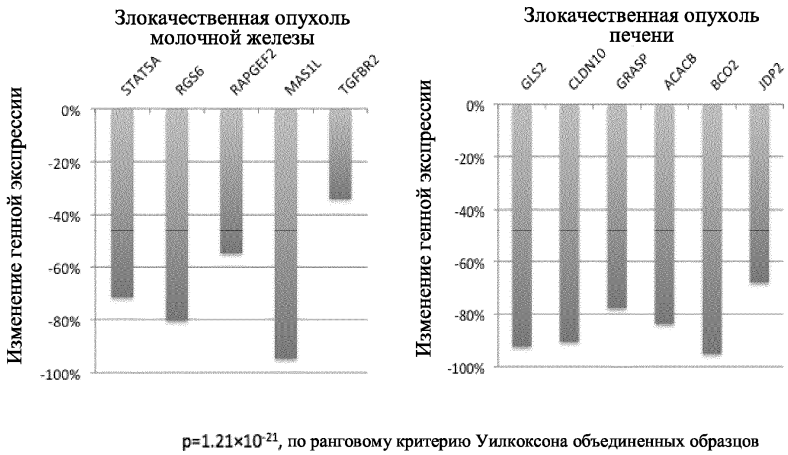
Фиг. 13A



Фиг. 13B

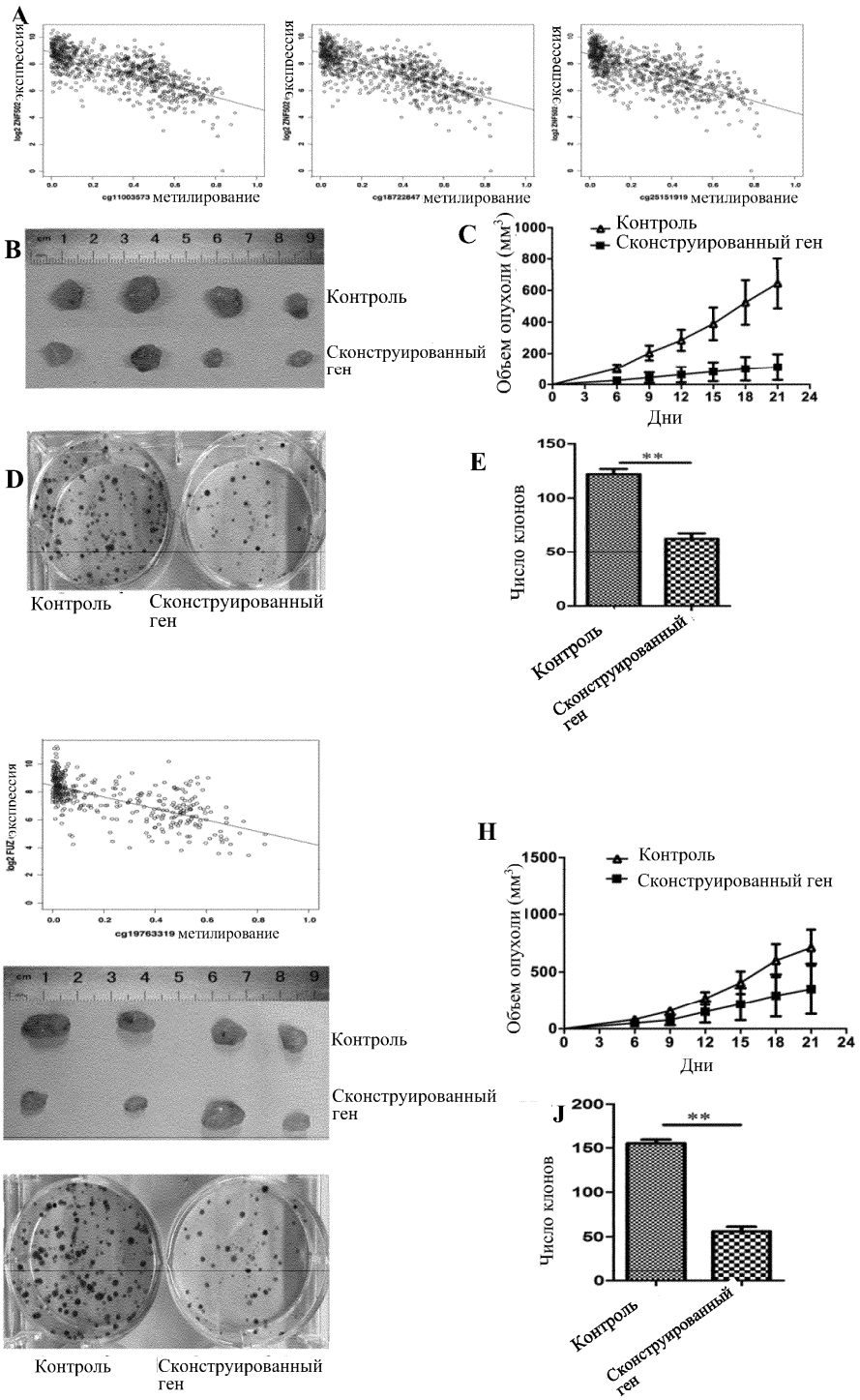


Фиг. 13C

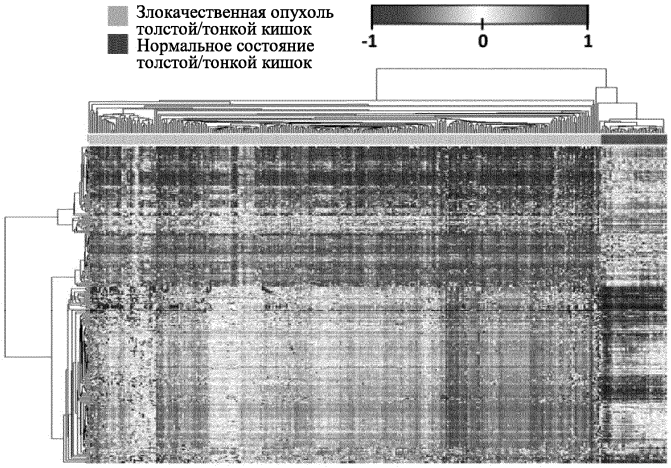


$p=1.21\times10^{-21}$, по ранговому критерию Уилкоксона объединенных образцов

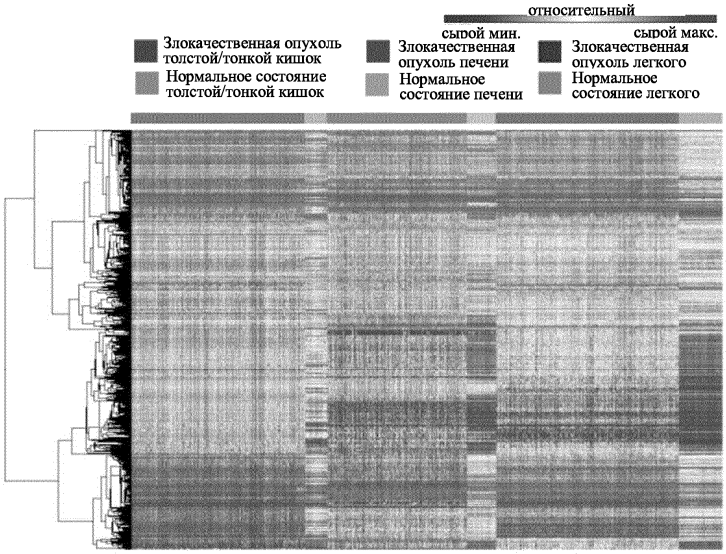
Фиг. 14


A
log2 ZNF582 экспрессия
cg11003573 метилирование
cg18722847 метилирование
cg25151919 метилирование
B
Контроль
Сконструированный ген
C
Контроль
Сконструированный ген
Объем опухоли (мм3)
Дни
D
Контроль
Сконструированный ген
E
Число клонов
Контроль
Сконструированный ген
F
log2 FUZ экспрессия
cg19763319 метилирование
G
Контроль
Сконструированный ген
H
Контроль
Сконструированный ген
Объем опухоли (мм3)
Дни
I
Контроль
Сконструированный ген
J
Число клонов
Контроль
Сконструированный ген

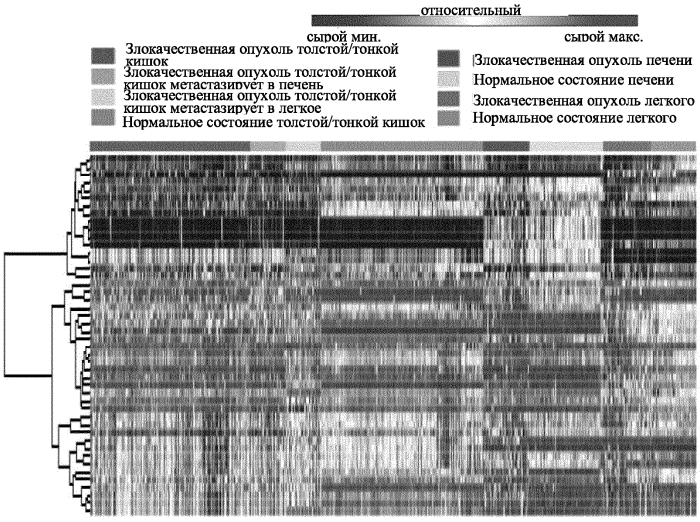
Фиг. 15



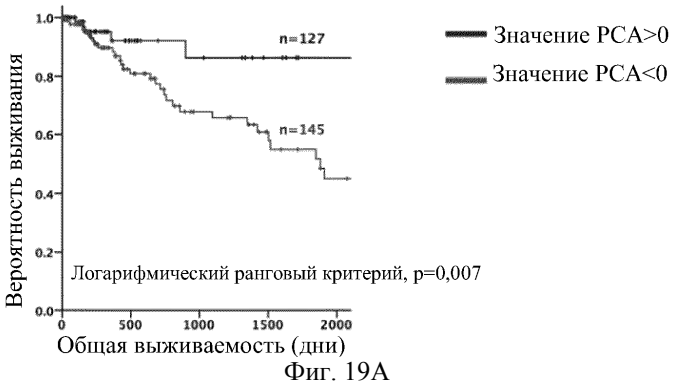
Фиг. 16



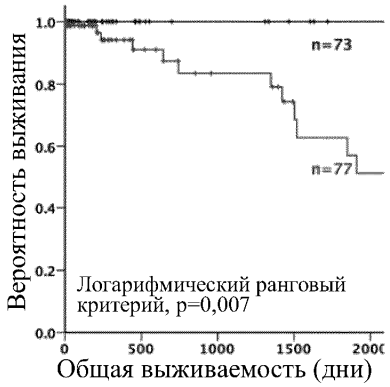
Фиг. 17



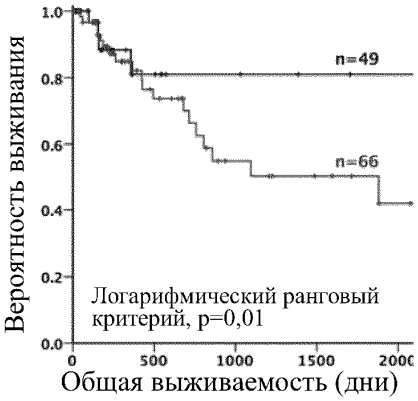
Фиг. 18



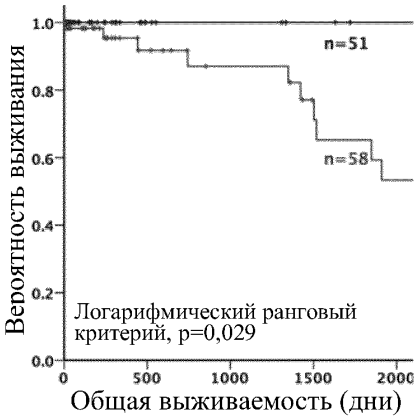
Фиг. 19A



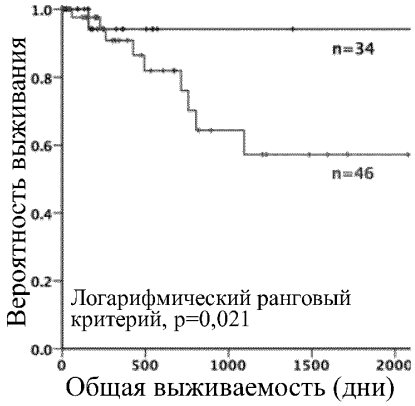
Фиг. 19B



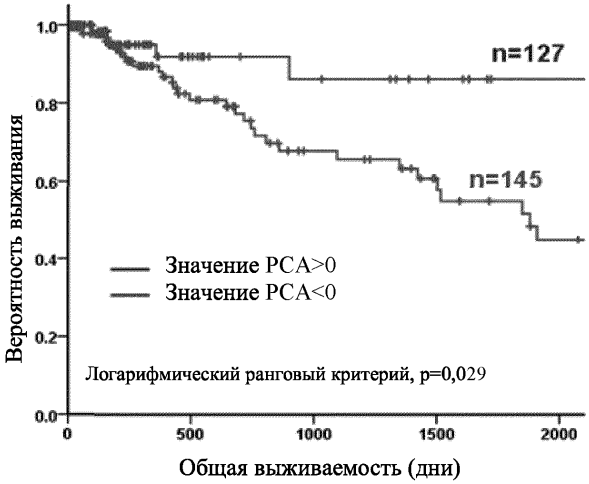
Фиг. 19C



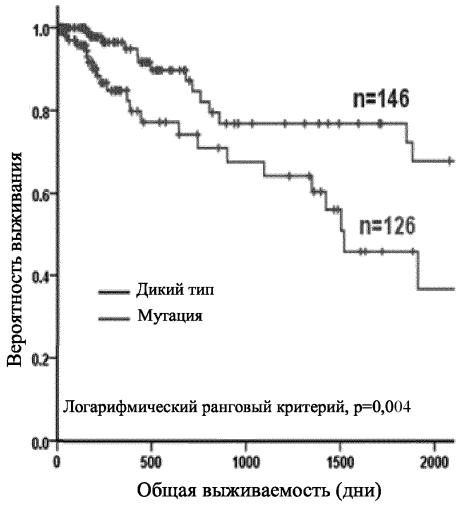
Фиг. 19D



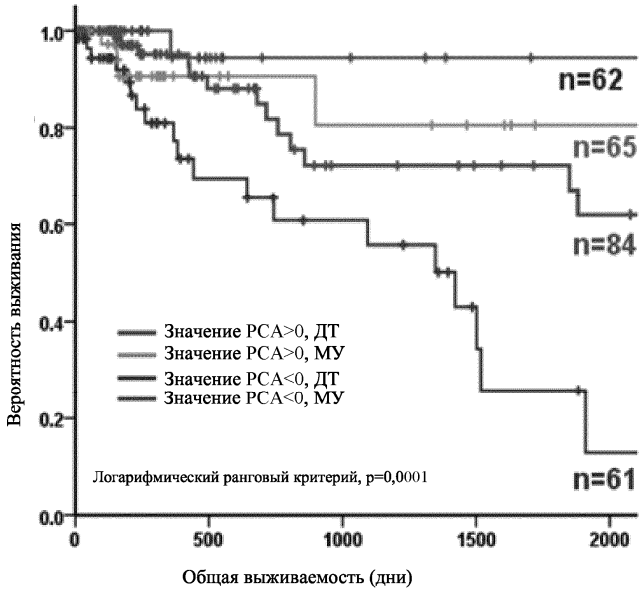
Фиг. 19E



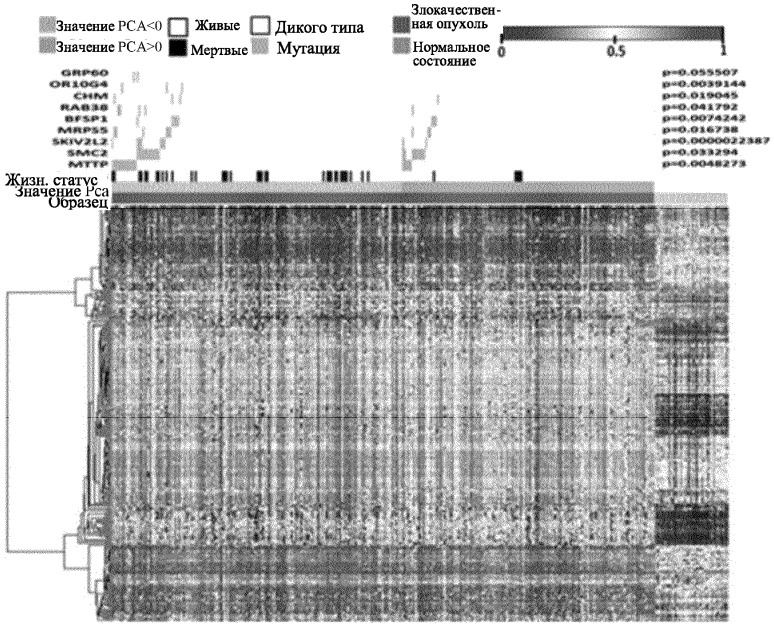
Фиг. 20A



Фиг. 20B



Фиг. 20C



Фиг. 20D

Ген	Логарифмический ранговый критерий_P	Логарифмический ранговый критерий_Q
SKIV2L2	2.24E-06	0.0452
TRIM25	1.10E-05	0.111
PNP	0.0003264	0.382
BTF3L4	0.0017997	0.574
TMSB15B	0.0022783	0.574
VPS52	0.002343	0.574
CD3D	0.0027571	0.574
LATS1	0.0037648	0.574
OR10G4	0.0039144	0.574
MTTP	0.0048273	0.574
LRMP	0.0051523	0.576
OR7C1	0.0058688	0.576
HIST1H3B	0.0067924	0.583
BFSP1	0.0074242	0.591
CCDC3	0.0085954	0.604
TRIM24	0.0093138	0.616
ZNF658	0.01464	0.652
WDR75	0.014715	0.652
MRPS5	0.016738	0.659
OSBPL11	0.01807	0.666
CHM	0.019045	0.666
GANAB	0.023875	0.676
IL8	0.025263	0.676
CSF3R	0.025297	0.676
MBD6	0.025702	0.676
PKHD1	0.027323	0.682
CCR8	0.028097	0.686
BRSK1	0.029512	0.686
FOXF2	0.030782	0.686
SMC2	0.033294	0.686
GPR160	0.033618	0.686
MKL2	0.034518	0.686
AKT1	0.038775	0.699
CNKSR3	0.039065	0.701
RAB38	0.041792	0.707
GCNT4	0.047613	0.72
C6ORF89	0.049773	0.72

Фиг. 20E

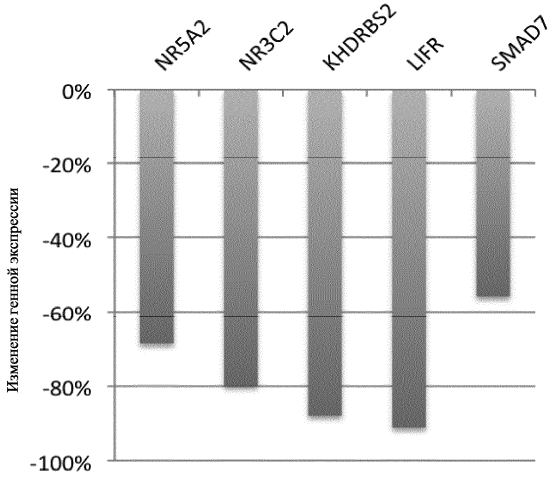
Ген (значимая относительная выживаниемость)	Частота мутирования (%)	Логарифмический ранговый критерий_P	Ген (наиболее часто мутировавший)	Частота мутирования (%)	Логарифмический ранговый критерий_P
SKIV2L2	3	2.24E-06	APC	80	0.11253
TRIM25	1	1.10E-05	TP53	63	0.54773
PNP	1	0.0003264	PIK3CA	48	0.94442
BTF3L4	1	0.0017997	KRAS	46	0.61133
TMSB15B	1	0.0022783	PTEN	42	0.064719
VPS52	3	0.002343	ATM	36	0.1199
CD3D	1	0.0027571	SMAD4	32	0.97289
LATS1	5	0.0037648	SYNE1	32	0.63516
OR10G4	1	0.0039144	FBXW7	28	0.69614
MTTP	6	0.0048273	KIT	26	0.18972
LRMP	2	0.0051523	BRAF	26	0.67293
OR7C1	2	0.0058688	MUC4	25	0.09623
HIST1H3B	1	0.0067924	PTCH1	24	0.70963
BFSP1	2	0.0074242	NF1	24	0.68139
CCDC3	1	0.0085954	RB1	24	0.24789
TRIM24	5	0.0093138	CSMD3	23	0.46315
ZNF658	3	0.01464	RYR2	23	0.34399
WDR75	2	0.014715	HYDIN	22	0.58955
MRPS5	3	0.016738	LRP2	21	0.19522
OSBPL11	4	0.01807	EGFR	20	0.12797
CHM	1	0.019045	CDH1	20	0.40918
GANAB	4	0.023875	USH2A	20	0.79776
SMC2	7	0.033294	CTNNB1	20	0.57311
GPR160	1	0.033618	ARID1A	20	0.61963
AKT1	3	0.038775	HMCN1	19	0.22334
RAB38	1	0.041792	DST	18	0.41065
GCNT4	3	0.047613	RELN	18	0.8699

Confidential: Destroy when reviewed complete.

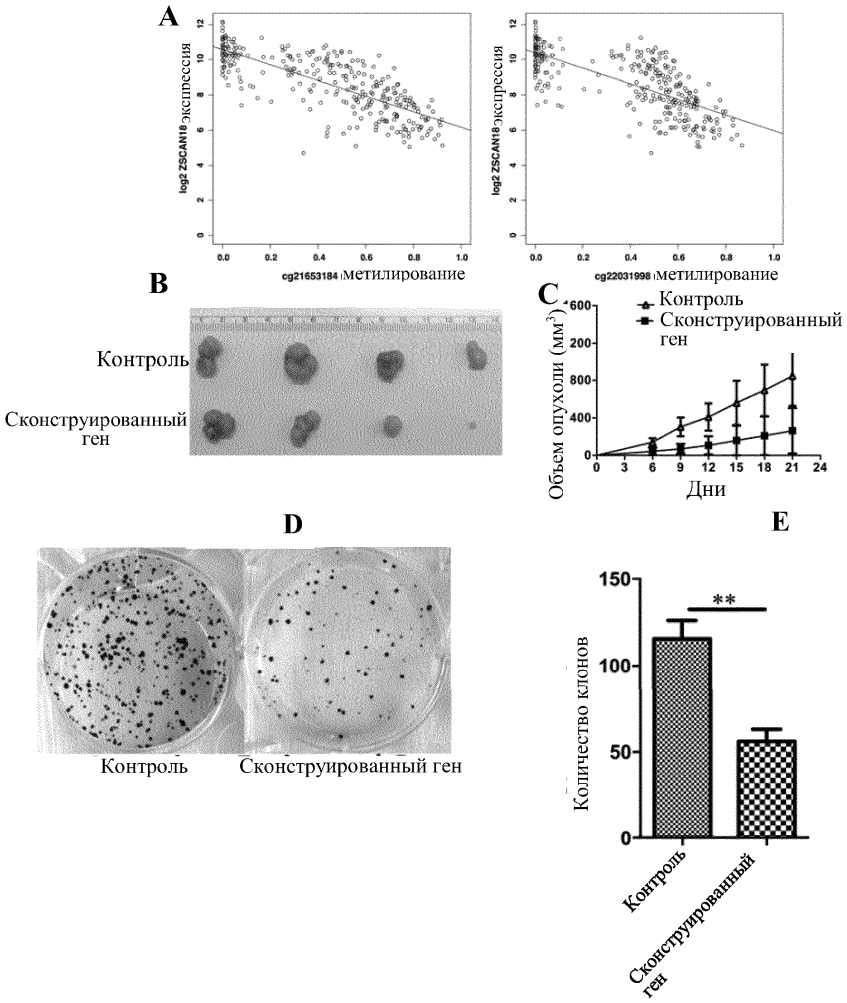
Фиг. 20F

	Обучающая группа			Группа проверки 1			Группа проверки 2				
Характеристика	Злокачественная опухоль толстой/тонкой кишок	Злокачественная опухоль легкого	Злокачественная опухоль печени	Злокачественная опухоль толстой/тонкой кишок	Злокачественная опухоль легкого	Злокачественная опухоль печени	Злокачественная опухоль толстой/тонкой кишок	Злокачественная опухоль толстой/тонкой кишок метастазирует в печень	Злокачественная опухоль толстой/тонкой кишок метастазирует в легкое	Злокачественная опухоль легкого	Злокачественная опухоль печени
Общее количество (n)	390	311	238	124	199	70	161	33	34	47	48
Пол											
Кол-во женщин (%)	179(45.9)	163(52.4)	83(34.9)	55(43.5)	108(54.3)	24(34.3)	52(32.3)	12(36.4)	9(26.5)	14(29.8)	9(18.8)
Кол-во мужчин (%)	211(54.1)	148(47.6)	155(65.1)	70(56.5)	91(45.7)	46(65.7)	71(44.1)	20(60.6)	25(73.5)	31(65.9)	39(81.2)
NA	0	0	0	0	0	0	38(23.6)	1(3.0)	0	2(4.3)	0
Возраст (лет)											
Среднее	64	65	60	65	65	58	57	56	59	57	50
Диапазон	31-90	40-87	17-90	31-90	33-86	17-81	27-79	30-77	32-81	37-83	21-60
Раса											
Кол.-во белых (%)	283(72.6)	248(79.7)	152(63.9)	76(61.3)	152(76.4)	39(55.7)	0	0	0	0	0
Кол.-во азиатов (%)	12(3.1)	3(1.0)	61(25.6)	1(0.8)	0	26(37.2)	161(100)	33(100)	34(100)	47(100)	48(100)
Другая	95(24.3)	60(19.3)	25(10.5)	47(37.9)	47(23.6)	5(7.1)	0	0	0	0	0

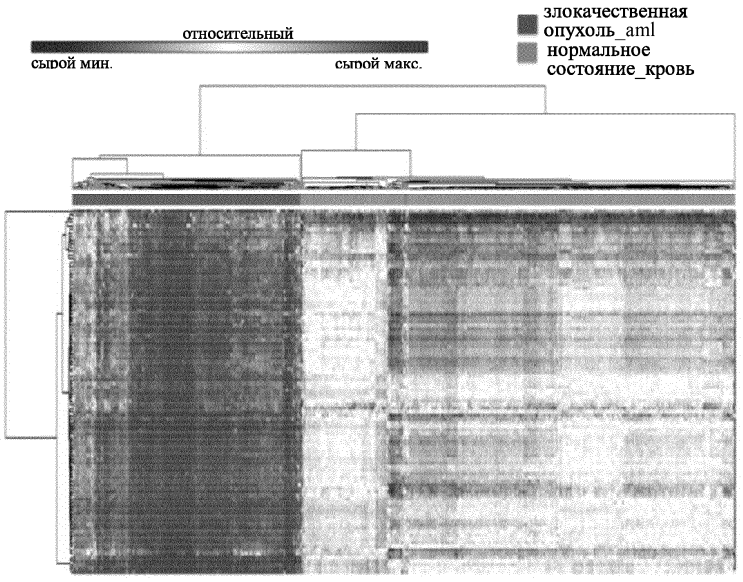
Фиг. 21



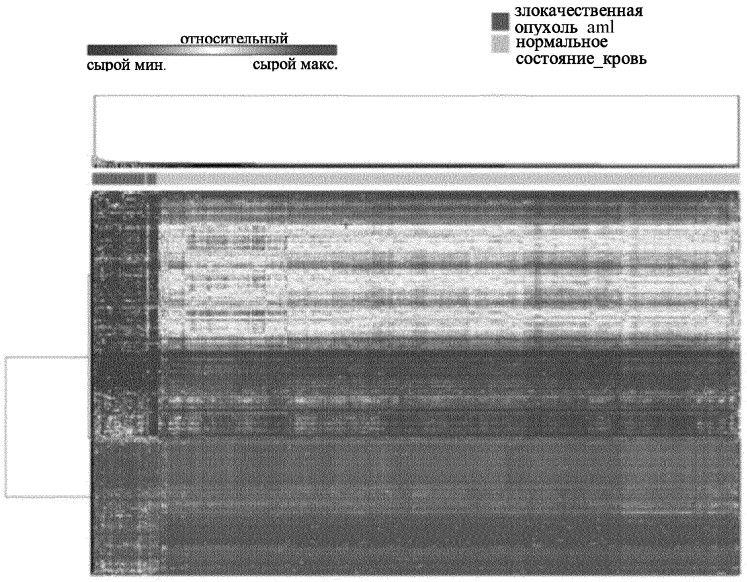
Фиг. 22


A
log2 ZSCAN18 экспрессия
cg21653184 метилирование
log2 ZSCAN18 экспрессия
cg22031998 метилирование
B
Контроль
Сконструированный ген
C
Контроль
Сконструированный ген
Объем опухоли (мм3)
Дни
D
Контроль
Сконструированный ген
E
Количество клонов
**
Контроль
Сконструированный ген

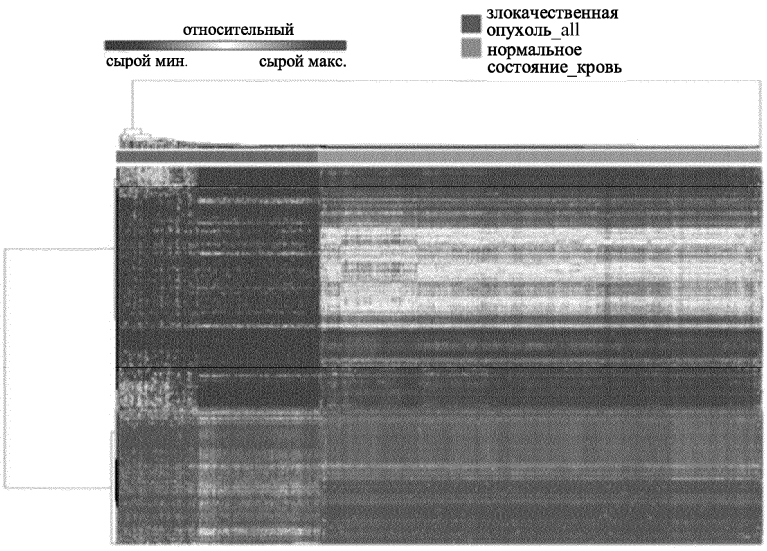
Фиг. 23


относительный
сырой мин.
сырой макс.
злокачественная опухоль_aml
нормальное состояние_кровь

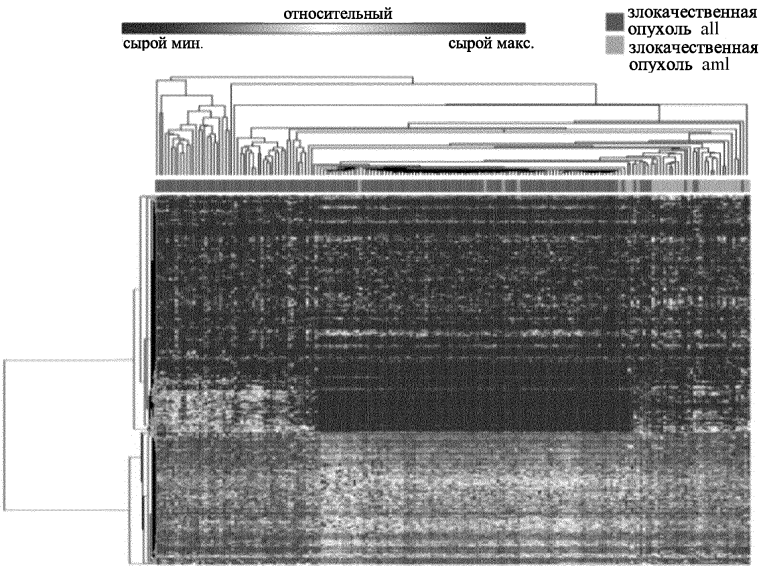
Фиг. 24



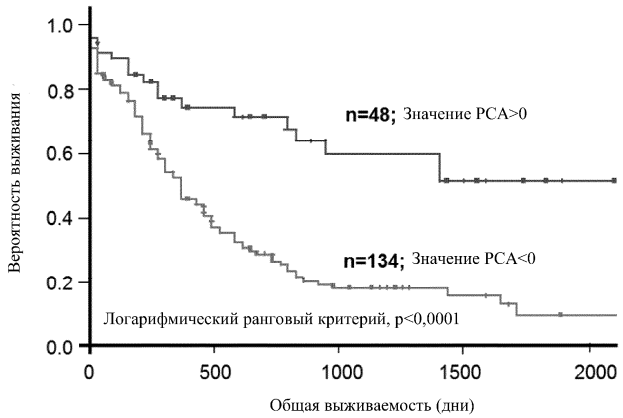
Фиг. 25



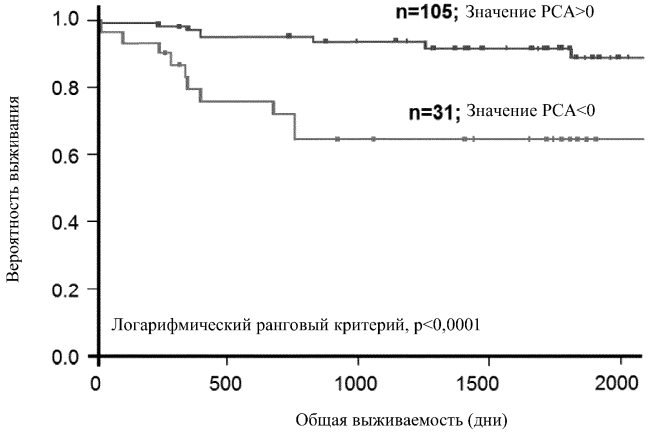
Фиг. 26



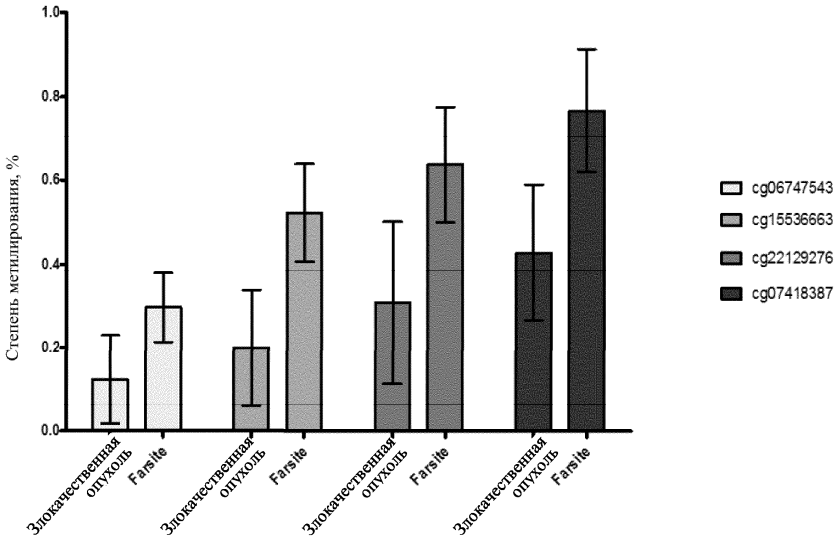
Фиг. 27



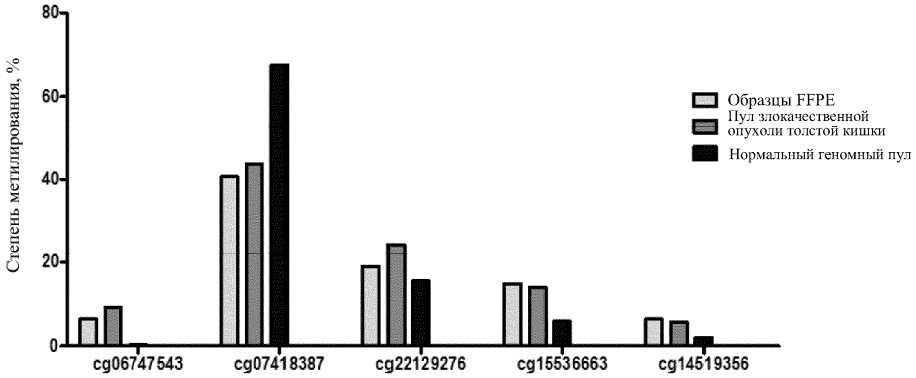
Фиг. 28A



Фиг. 28B

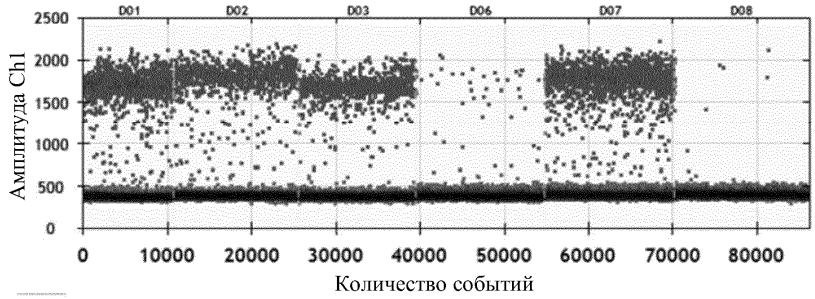


Фиг. 29



Фиг. 30

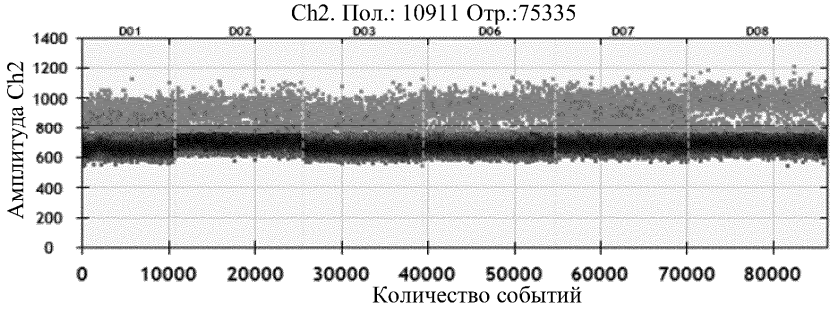
Метилированный аллель C (mC)



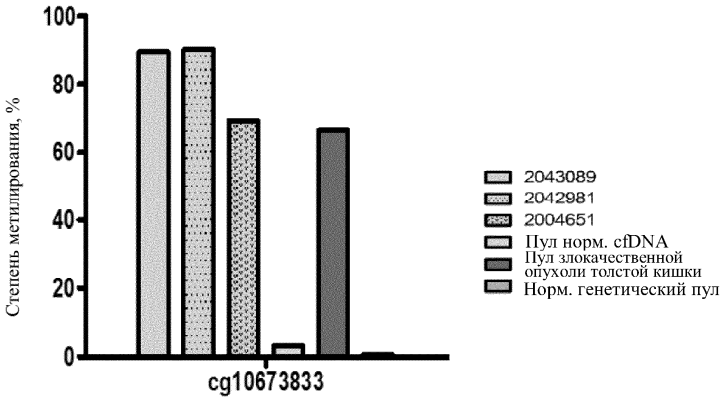
Фиг. 31A

Неметилированный аллель C (C)

Ch2. Пол.: 10911 Отр.:75335

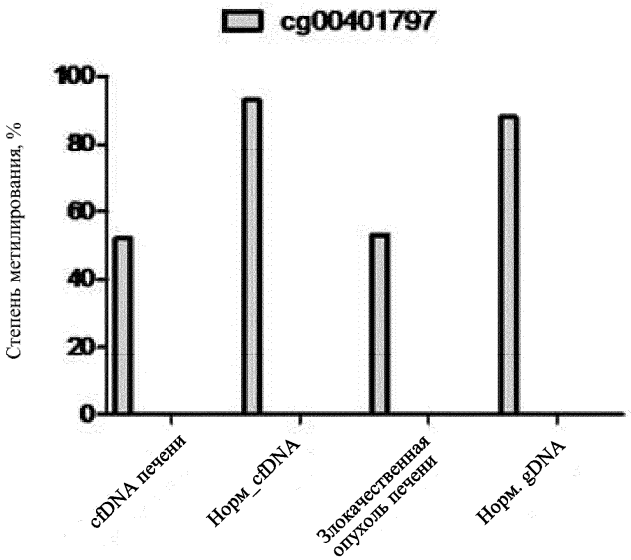


Фиг. 31B



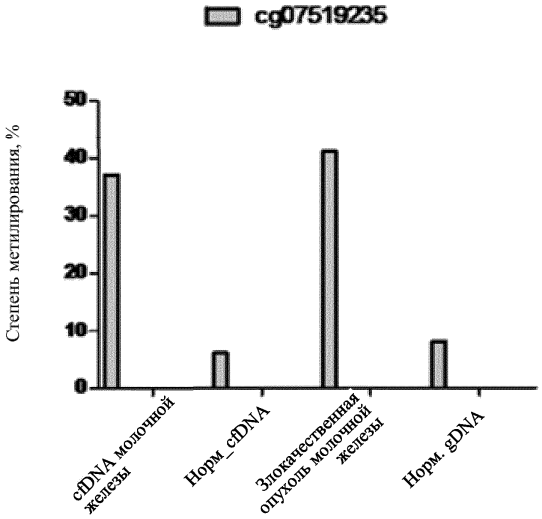
Фиг. 31C

cfDNA печени



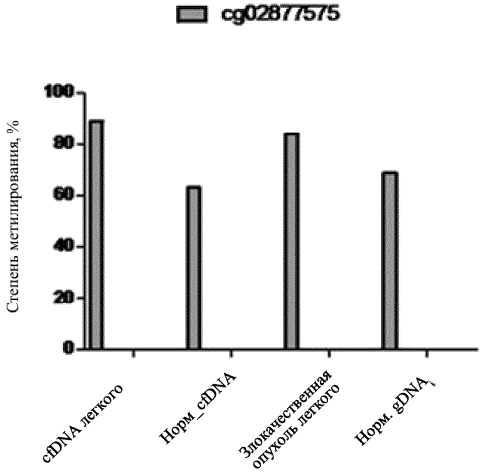
Фиг. 32A

cfDNA молочной железы

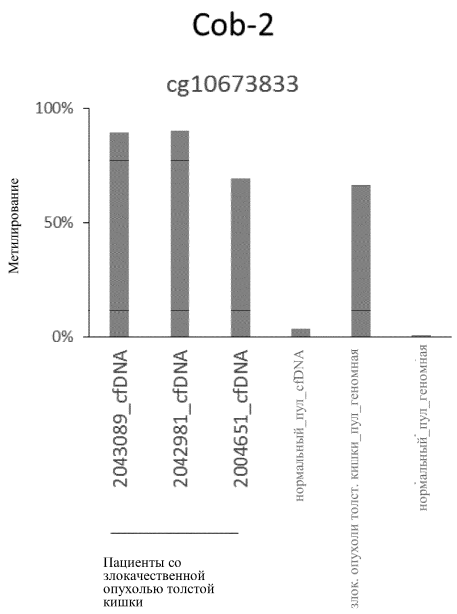


Фиг. 32B

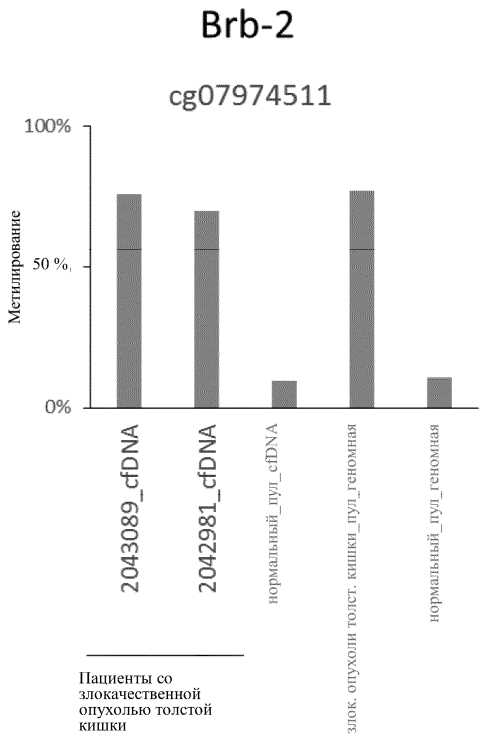
cfDNA легкого



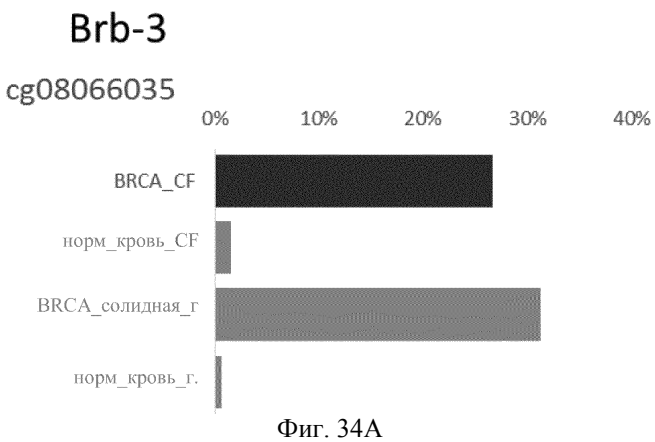
Фиг. 32C



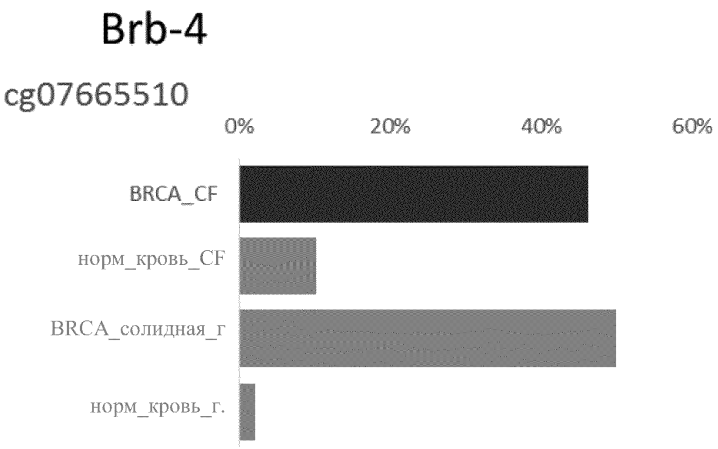
Фиг. 33A



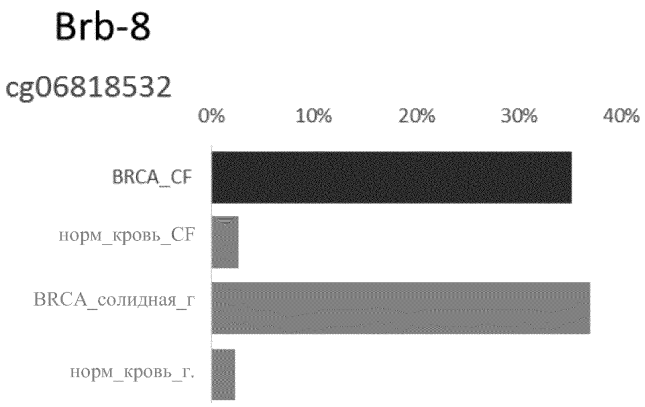
Фиг. 33B



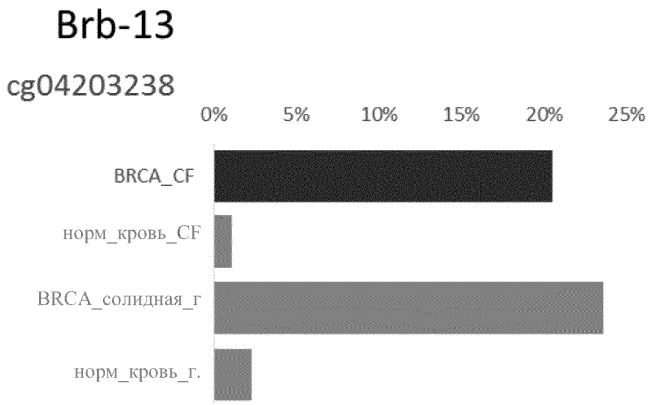
Фиг. 34A



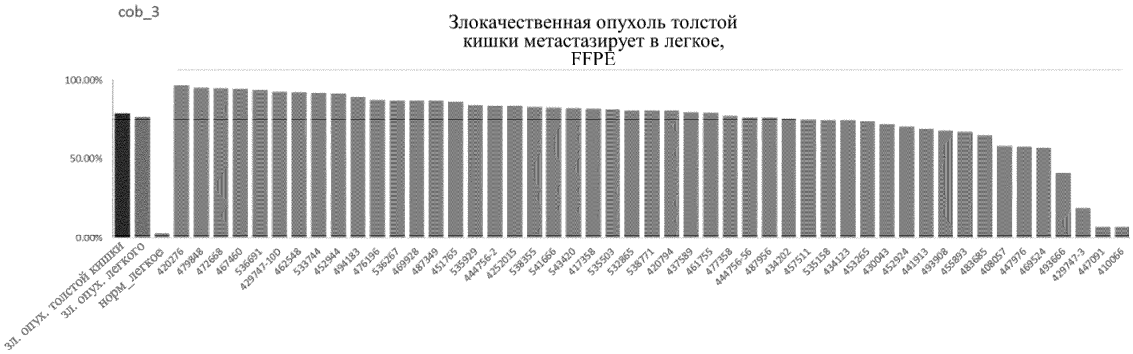
Фиг. 34B



Фиг. 34C



Фиг. 34D



Фиг. 35A

Фиг. 35B

Фиг. 36

Обучающая группа

Характеристика	Злокачественная опухоль молочной железы	Злокачественная опухоль толстой кишки	Злокачественная опухоль печени	Злокачественная опухоль головного мозга	Злокачественная опухоль почки	Злокачественная опухоль легкого
Всего (n)	790	306	238	649	597	838
Пол, кол-во (%)						
Женщина	774(98)	136(44)	83(35)	286(44)	193(36)	336(40)
Мужчина	9(1)	158(52)	155(65)	363(56)	404(64)	491(59)
NA	7(1)	12(4)	0	0	0	11(1)
Возраст при диагностике - лет						
Средний	59	65	60	57	61	66
Диапазон	26-90	31-90	17-90	14-87	28-90	33-90
Раса, кол-во (%)						
Белые	571(72)	206(67)	152(64)	586(90)	463(78)	627(75)
Азиаты	38(5)	11(4)	61(3)	7(1)	7(1)	13(1)
Другие	181(23)	89(29)	25(10)	56(9)	127(21)	198(24)
Курение, кол-во (%)						
Не курящие	NA	NA	NA	NA	149(25)	79(10)
Бросившие на данный момент курить	NA	NA	NA	NA	106(18)	506(60)
Курящие	NA	NA	NA	NA	50(8)	220(26)
NA	NA	NA	NA	NA	292(49)	33(4)
Статус в отношении опухоли						
Без опухоли	620(75)	193(63)	145(61)	195(30)	303(51)	499(60)
С опухолью	65(82)	60(20)	74(31)	384(59)	242(40)	164(19)
NA	105(13)	53(17)	19(8)	70(11)	52(9)	175(21)
Жизненный статус, кол-во (%)						
Живые	713(90)	251(82)	168(71)	481(74)	466(78)	607(73)
Мертвые	70(9)	43(14)	70(29)	168(26)	127(21)	220(26)
NA	7(1)	12(4)	0	0	4(1)	11(1)
Стадия AICC, кол-во (%)						
Стадия I	127(16)	44(14)	91(38)	NA	324(54)	420(50)
Стадия II	438(56)	117(38)	56(23)	NA	50(9)	252(30)
Стадия III	200(25)	85(28)	66(28)	NA	124(21)	127(15)
Стадия IV	11(1)	41(14)	6(3)	NA	73(12)	25(3)
NA	14(2)	19(6)	19(8)	NA	26(4)	13(2)

Фиг. 37

Группа проверки 1

Характеристика	Злокачественная опухоль молочной железы	Злокачественная опухоль толстой кишки	Злокачественная опухоль печени	Злокачественная опухоль головного мозга	Злокачественная опухоль почки	Злокачественная опухоль легкого
Всего (n)	225	124	70	195	164	199
Пол, кол-во (%)						
Женщина	221(98)	54(44)	24(34)	84(43)	78(48)	108(54)
Мужчина	4(2)	70(56)	46(66)	111(57)	86(52)	91(46)
NA	0	0		0	0	0
Возраст при диагностике - лет						
Средний	59	65	58	53	63	65
Диапазон	27-90	31-90	17-81	19-85	37-90	33-86
Раса, кол-во (%)						
Белые	158(70)	76(61)	39(56)	160(82)	138(84)	152(76)
Азиаты	5(2)	1(1)	26(37)	1(0.5)	2(1)	0
Другие	62(28)	47(38)	5(7)	34(17.5)	24(15)	47(24)
Курение, кол-во (%)						
Не курящие	NA	NA	NA	NA	33(20)	21(10)
Бросившие на данный момент курить	NA	NA	NA	NA	22(14)	109(55)
Курящие	NA	NA	NA	NA	10(6)	49(25)
NA	NA	NA	NA	NA	99(60)	20(10)
Статус в отношении опухоли						
Без опухоли	183(81)	76(61)	44(63)	31(16)	99(60)	123(62)
С опухолью	15(7)	41(33)	24(34)	149(76)	45(28)	54(27)
NA	28(12)	7(6)	2(3)	15(8)	20(12)	22(11)
Жизненный статус, кол-во (%)						
Живые	214(95)	104(84)	47(67)	122(63)	102(62)	152(76)
Мертвые	11(5)	20(16)	23(33)	73(37)	62(38)	47(24)
NA	0	0	0	0		0
Стадия AICC, кол-во (%)						
Стадия I	21(9)	20(16)	14(20)	NA	77(47)	108(54)
Стадия II	135(60)	44(36)	14(20)	NA	10(6)	49(25)
Стадия III	62(28)	31(25)	30(43)	NA	33(20)	33(17)
Стадия IV	7(3)	24(19)	2(3)	NA	25(15)	9(4)
NA	0	5(4)	10(14)	NA	19(12)	0

Фиг. 38

Группа проверки 2

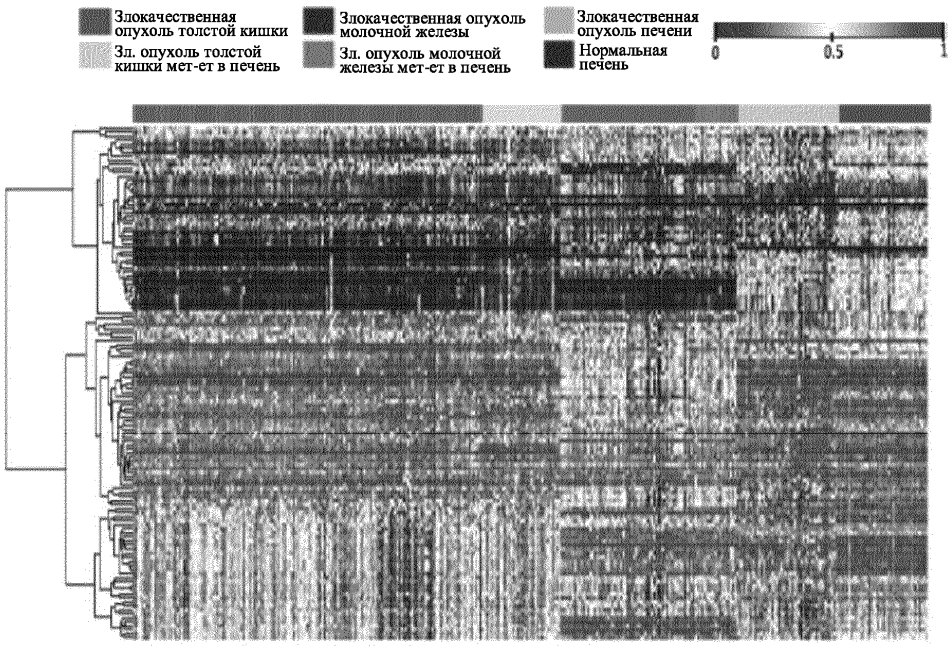
Характеристика	Зл. опухоли молочной железы	Зл. опухоль молочной железы мет-ст в печень	Зл. опухоль толстой и прямой кишок	Зл. опухоль печени	Зл. опухоль толстой и прямой кишок мет-ст в печень	Злокачественная опухоль почки	Злокачественная опухоль легкого
Всего (n)	73	20	194	48	30	32	47
Пол, кол-во (%)							
Женщина	73(100)	20(100)	64(33)	9(19)	12(40))	9(28)	14(30)
Мужчина	0		91(47)	39(81)	17(57)	23(72)	31(67)
NA	0		39(20)	0	1(3)	0	2(4)
Возраст при диагностике - лет							
Средний	47	45	57	50	56	58	57
Диапазон	29-63	26-61	27-73	21-60	30-77	21-76	37-83
Раса, кол-во (%)							
Белые	0	0	0	0	0	0	0
Азиаты	73(100)	20(100)	194(100)	48(100)	30(100)	32(100)	47(100)
Другие	0	0	0	0	0	0	0
Курение, кол-во (%)							
Не курящие	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Бросившие на данный момент курить	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Курящие	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Статус в отношении опухоли							
Без опухоли	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
С опухолью	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Жизненный статус, кол-во (%)							
Живые	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Мертвые	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Стадия AICC, кол-во (%)							
Стадия I	3(4)	0	4(2)	23(48)	0	15(47)	NA
Стадия II	13(18)	0	39(20)	3(6)	0	4(12.5)	NA
Стадия III	9(12)	0	23(12)	9(19)	0	4(12.5)	NA
Стадия IV	2(3)	20(100)	78(40)	0	30(100)	9(28)	NA
NA	46(63)	0	50(26)	13(27)	0	0	NA

Фиг. 39

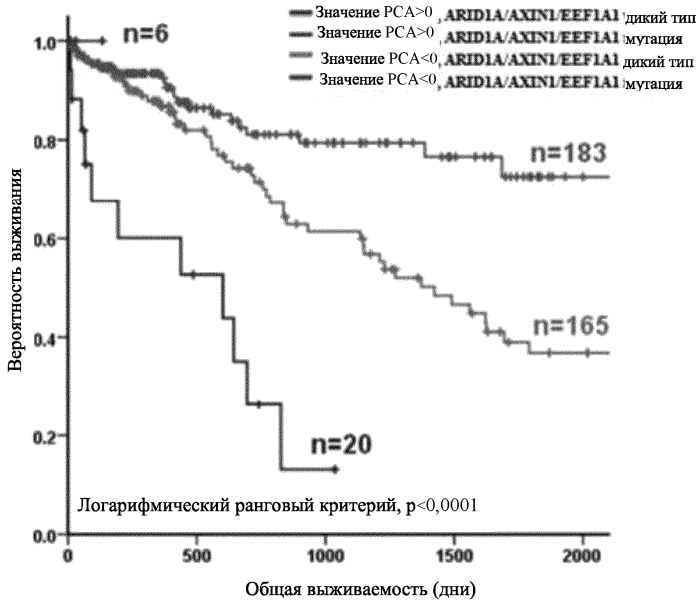
	Злокачественная опухоль головного мозга		Злокачественная опухоль почки		Злокачественная опухоль легкого	
Характеристика	GBM	LGG	KIRC	KIRP	LUAD	LUSC
Всего (n)	138	511	322	275	469	369
Пол, кол-во (%)						
Женщина	57(41)	229(45)	115(36)	78(28)	240(51)	96(26)
Мужчина	81(59)	282(55)	207(64)	197(72)	218(47)	273(74)
NA	0		0	0	11(2)	0
Возраст при диагностике - лет						
Средний	61	43	61	61	65	67
Диапазон	21-85	14-87	26-90	28-88	33-88	40-90
Раса, кол-во (%)						
Белые	114(83)	472(92)	267(83)	196(71)	354(75)	273(74)
Азиаты	0	7(1)	1(0.3)	6(2)	6(1)	7(2)
Другие	24(17)	32(7)	54(16.7)	73(27)	109(24)	89(24)
Курение, кол-во (%)						
Не курящие	NA	NA	38(12)	111(40)	66(14)	13(4)
Бросившие на данный момент курить	NA	NA	16(5)	90(33)	272(58)	234(63)
Курящие	NA	NA	14(4)	36(13)	106(23)	114(31)
Статус в отношении опухоли	NA	NA	254(79)	38(14)	25(5)	8(2)
Без опухоли	15(11)	180(35)	96(30)	207(75)	270(58)	229(62)
С опухолью	111(80)	273(53)	204(63)	38(14)	103(22)	61(17)
NA	12(9)	58(12)	22(7)	30(11)	96(20)	79(21)
Жизненный статус, кол-во (%)						
Живые	60(43)	421(82)	222(69)	244(89)	346(74)	261(71)
Мертвые	78(57)	90(18)	96(30)	31(11)	112(24)	108(29)
NA	0	0	4(1)	0	11(2)	0
Стадия AICC, кол-во (%)						
Стадия I	NA	NA	154(48)	170(61)	246(52)	174(47)
Стадия II	NA	NA	31(10)	19(7)	118(25)	135(37)
Стадия III	NA	NA	74(23)	50(19)	71(15)	56(15)
Стадия IV	NA	NA	58(18)	15(5)	21(5)	4(1)
NA	NA	NA	5(1)	21(8)	13(3)	0

GBM, глиобластома мультиформная; LGG, глиома низкой степени злокачественности; KIRC, почечно-клеточная карцинома; KIRP, почечно-клеточная папиллярная карцинома; LUAD, аденокарцинома легкого; LUSC, плоскоклеточная карцинома легкого

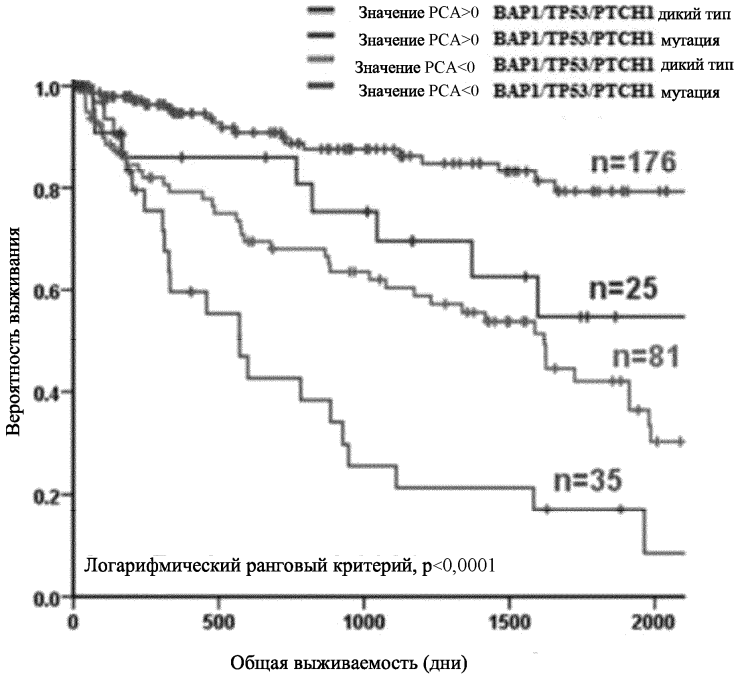
Фиг. 40



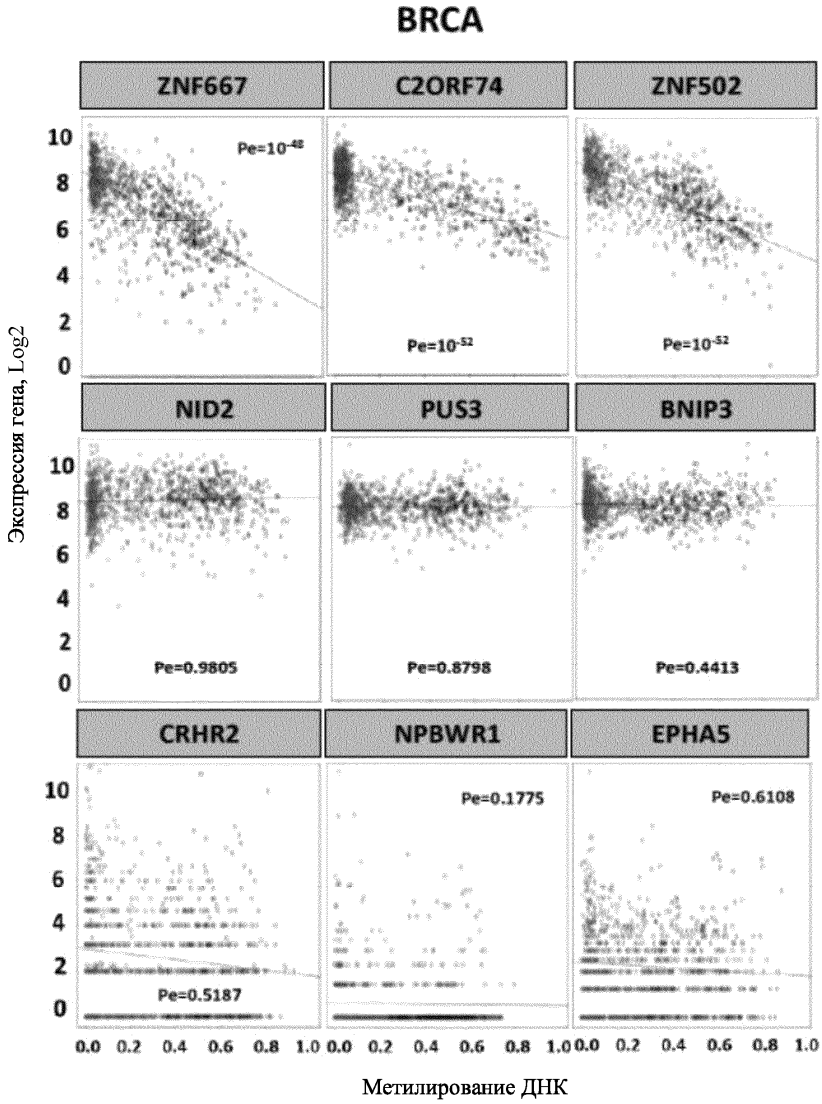
Фиг. 41



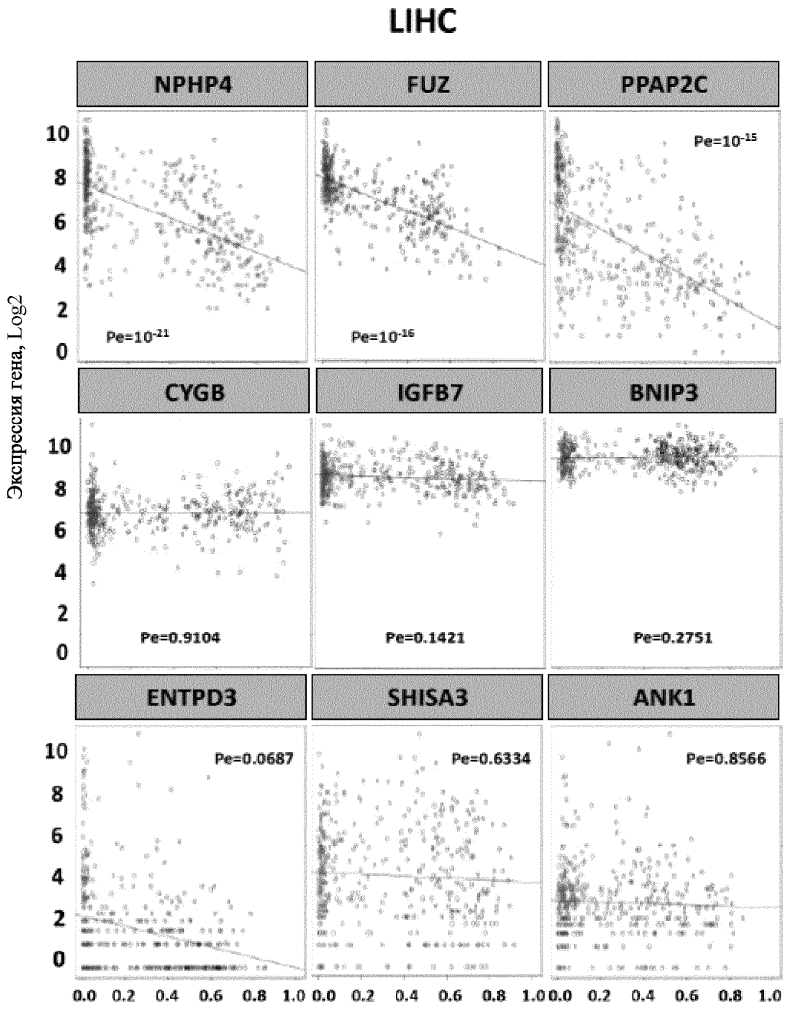
Фиг. 42A



Фиг. 42B


BRCA
ZNF667
C2ORF74
ZNF502
NID2
PUS3
BNIP3
CRHR2
NPBWR1
EPHA5
Pe=10-48
Pe=10-52
Pe=10-52
Pe=0.9805
Pe=0.8798
Pe=0.4413
Pe=0.5187
Pe=0.1775
Pe=0.6108
Экспрессия гена, Log2
Метилирование ДНК

Фиг. 43A


LIHC
NPHP4
FUZ
PPAP2C
CYGB
IGFB7
BNIP3
ENTPD3
SHISA3
ANK1
Pe=10-21
Pe=10-16
Pe=10-15
Pe=0.9104
Pe=0.1421
Pe=0.2751
Pe=0.0687
Pe=0.6334
Pe=0.8566
Экспрессия гена, Log2
Метилирование ДНК

Фиг. 43B

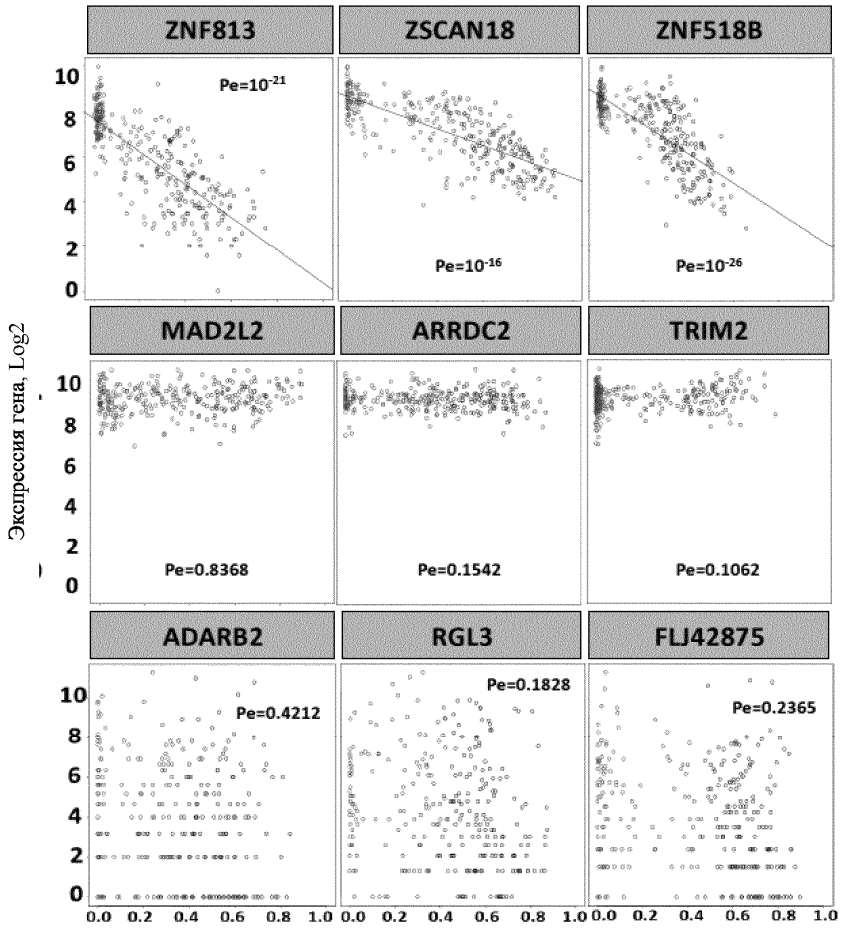
Характеристика	Злокачественная опухоль толстой и тонкой кишок	Злокачественная опухоль легкого	Злокачественная опухоль печени	Нормальное состояние толстой и тонкой кишок	Нормальное состояние легкого	Нормальное состояние печени
Всего (n)	124	199	70	12	23	17
Пол						
Женщина, кол-во (%)	55(43.5)	108(54.3)	24(34.3)	6(50.0)	13(56.5)	27(36.5)
Мужчина, кол-во (%)	70(56.5)	91(45.7)	46(65.7)	6(50.0)	10(43.5)	47(63.5)
NA	0	0	0	0	0	0
Возраст (лет)						
Средний	65	65	58	60	64	59
Диапазон	31-90	33-86	17-81	45-74	45-80	23-80
Раса, кол-во (%)						
Белые, кол-во (%)	76(61.3)	152(76.4)	39(55.7)	11(91.7)	20(87.0)	10(58.8)
Азиаты, кол-во (%)	1(0.8)	0	26(37.2)	0	0	7(41.2)
Другие	47(37.9)	47(23.6)	5(7.1)	1(8.3)	3(13.0)	0

Характеристика	Злокачественная опухоль толстой и тонкой кишок	Злокачественная опухоль легкого	Злокачественная опухоль печени	Нормальное состояние толстой и тонкой кишок	Нормальное состояние легкого	Нормальное состояние печени
Всего (n)	390	311	238	45	74	50
Пол						
Женщина, кол-во (%)	179(45.9)	163(52.4)	83(34.9)	21(46.7)	39(52.7)	18(36.0)
Мужчина, кол-во (%)	211(54.1)	148(47.6)	155(65.1)	24(53.3)	35(47.3)	32(64.0)
NA	0	0	0	0	0	0
Возраст (лет)						
Средний	64	65	60	63	59	65
Диапазон	31-90	40-87	17-90	33-74	23-80	45-82
Раса, кол-во (%)						
Белые, кол-во (%)	283(72.6)	248(79.7)	152(63.9)	40(88.9)	58(78.4)	32(64.0)
Азиаты, кол-во (%)	12(3.1)	3(1.0)	61(25.6)	1(2.2)	0	17(34.0)
Другие	95(24.3)	60(19.3)	25(10.5)	4(8.9)	16(21.6)	1(2.0)

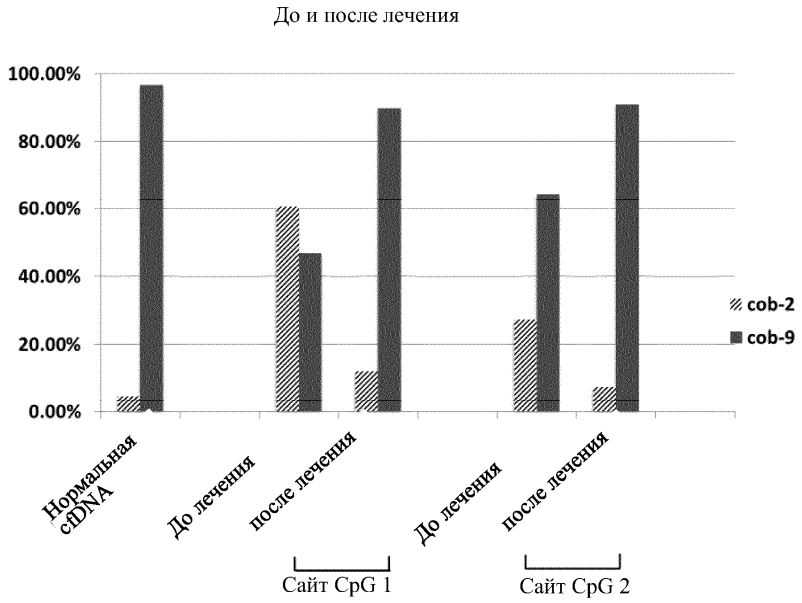
Фиг. 44A

Характеристика	Злокачественная опухоль толстой и тонкой кишок	Зл. опухоль толстой и тонкой кишок мет-ет в печень	Зл. опухоль толстой и тонкой кишок мет-ет в легкое	Злокачественная опухоль легкого	Злокачественная опухоль печени	Нормальное состояние толстой и тонкой кишок	Нормальное состояние легкого	Нормальное состояние печени
Всего (n)	161	33	34	47	48	164	46	73
Пол								
Женщина, кол-во (%)	52(32.3)	12(36.4)	9(26.5)	14(29.8)	9(18.8)	54(32.9)	14(30.4)	19(26.0)
Мужчина, кол-во (%)	71(44.1)	20(60.6)	25(73.5)	31(65.9)	39(81.2)	72(43.9)	30(65.2)	53(72.6)
NA	38(23.6)	1(3.0)	0	2(4.3)	0	38(23.2)	2(4.4)	1(1.4)
Возраст (лет)								
Средний	57	56	59	57	50	57	57	59
Диапазон	27-79	30-77	32-81	37-83	21-60	27-79	37-83	23-80
Раса, кол-во (%)								
Белые, кол-во (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
Азиаты, кол-во (%)	161(100)	33(100)	34(100)	47(100)	48(100)	164(100)	46(100)	73(100)
Другие	0	0	0	0	0	0	0	0

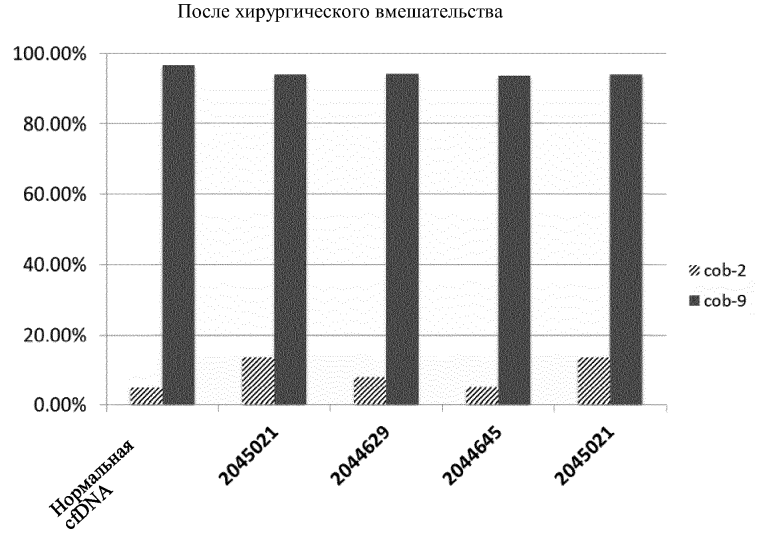
Фиг. 44B



Фиг. 45

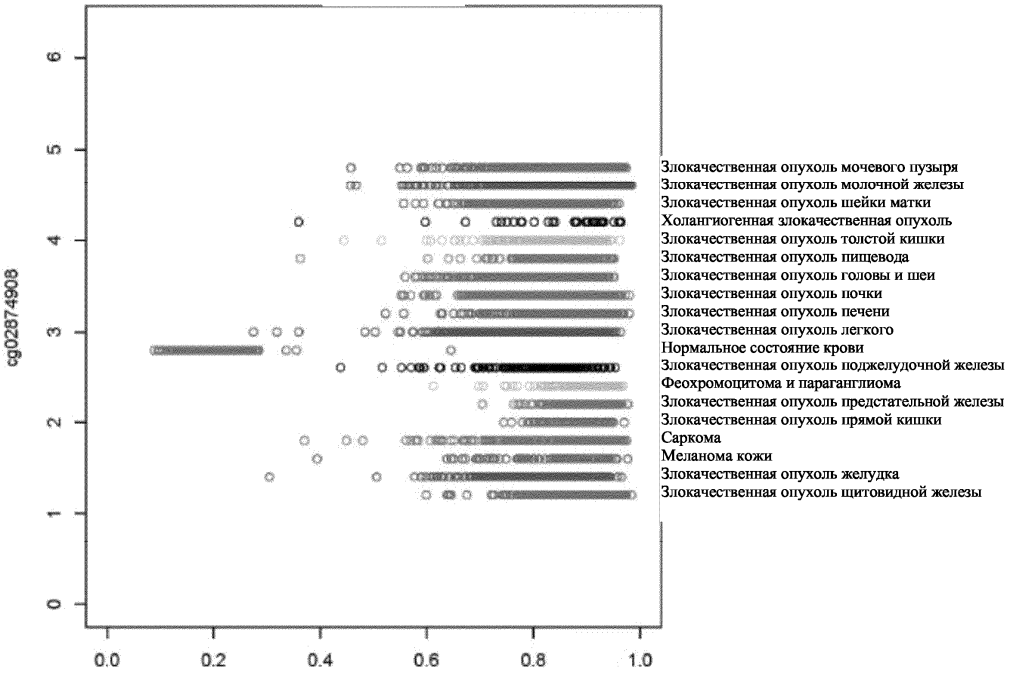


Фиг. 46

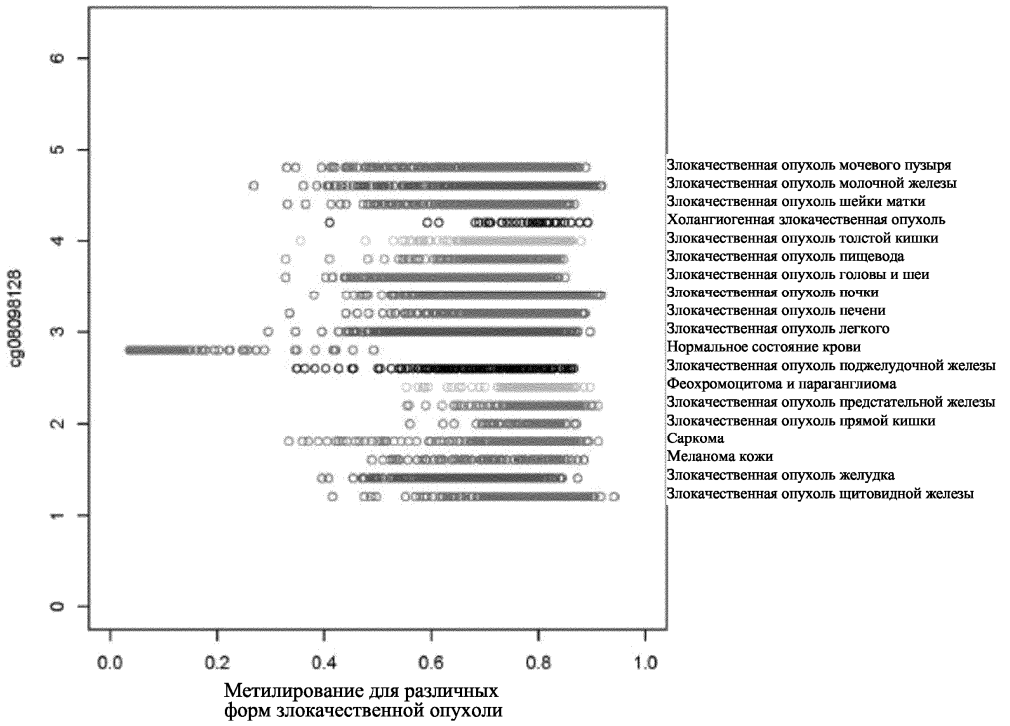


Фиг. 47

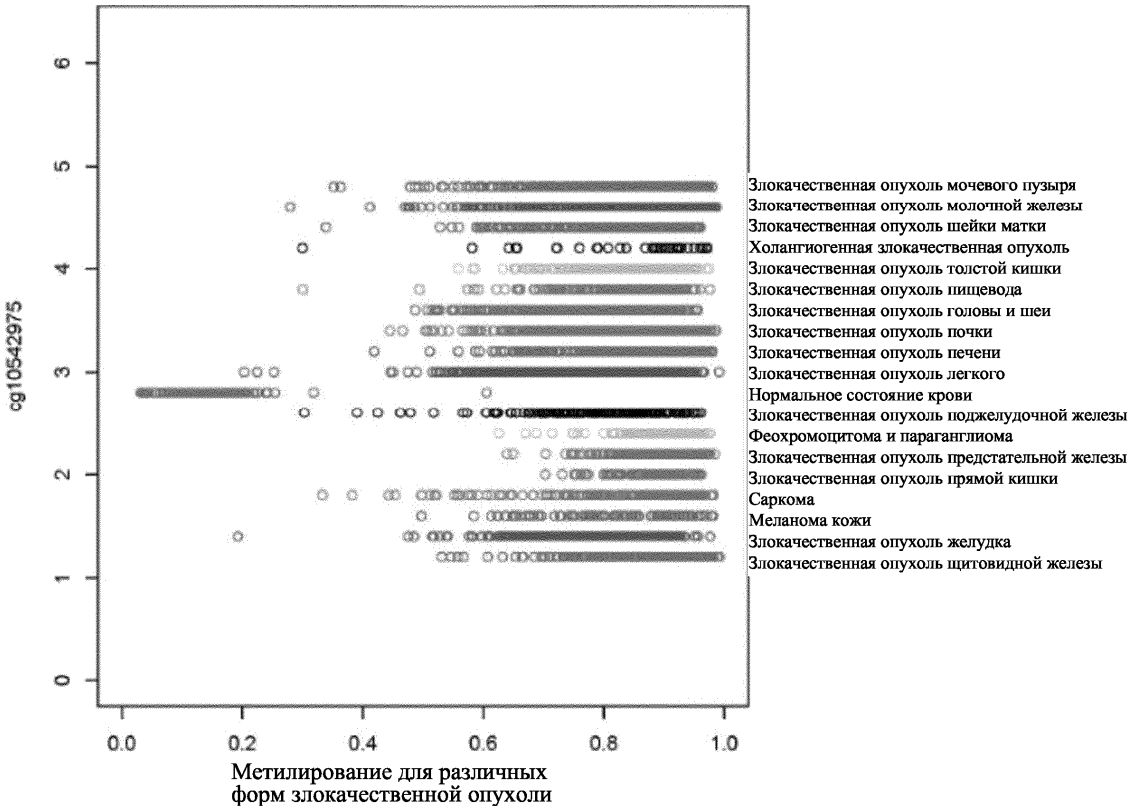
Фиг. 48



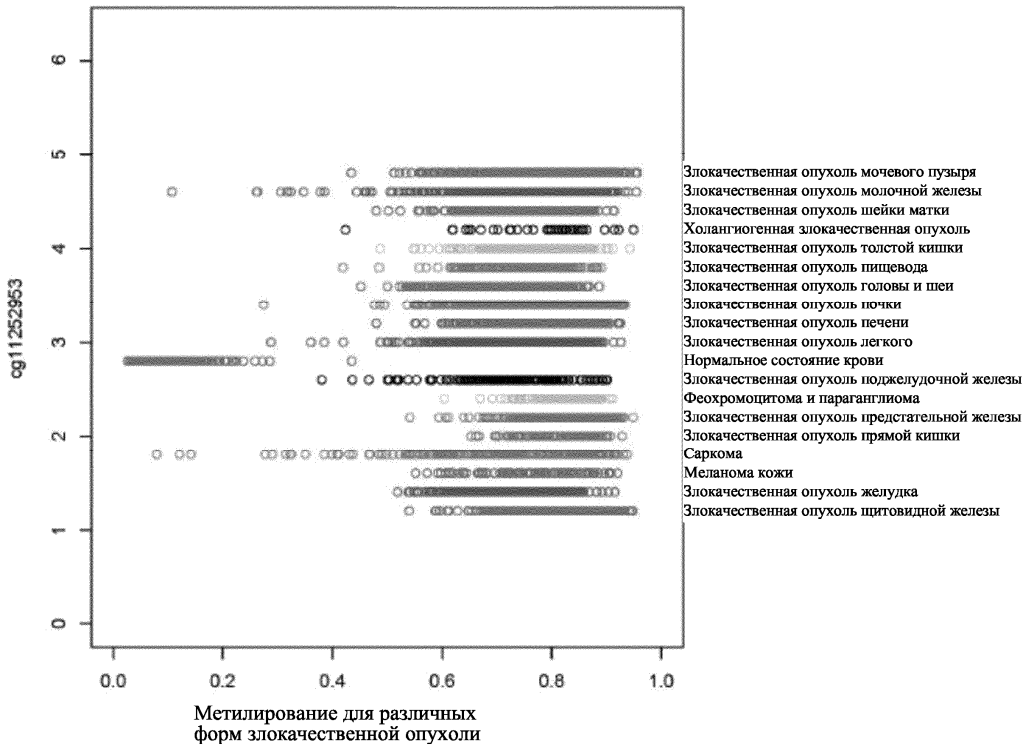
Фиг. 49A



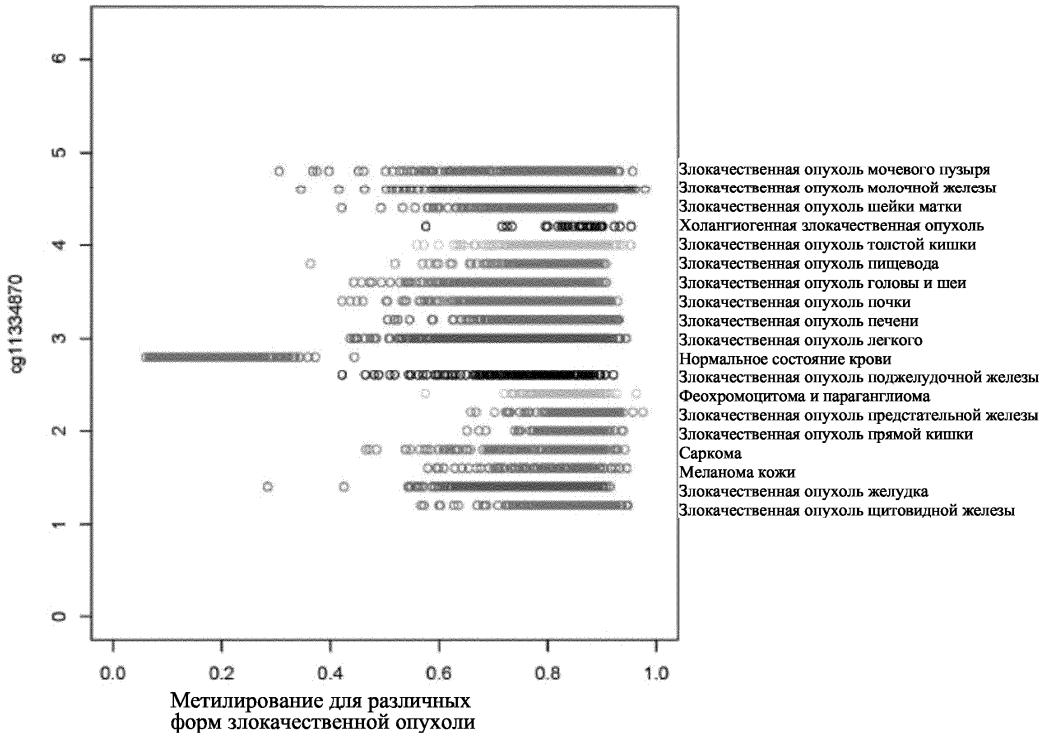
Фиг. 49B



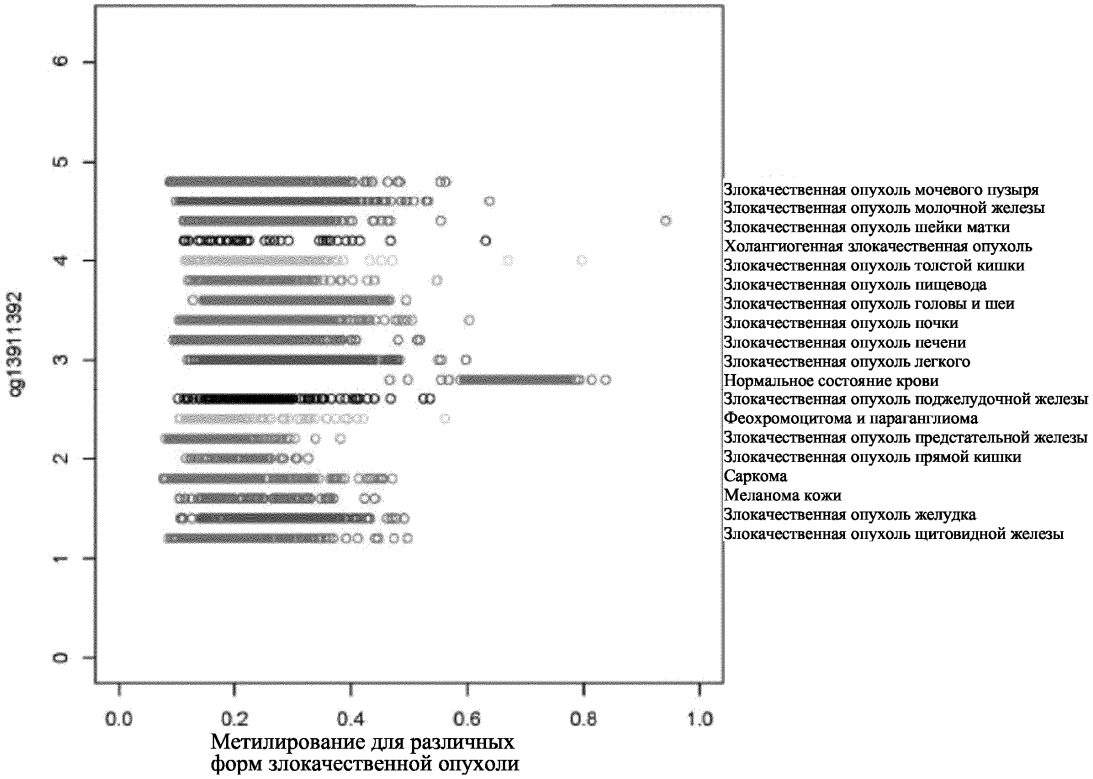
Фиг. 49C



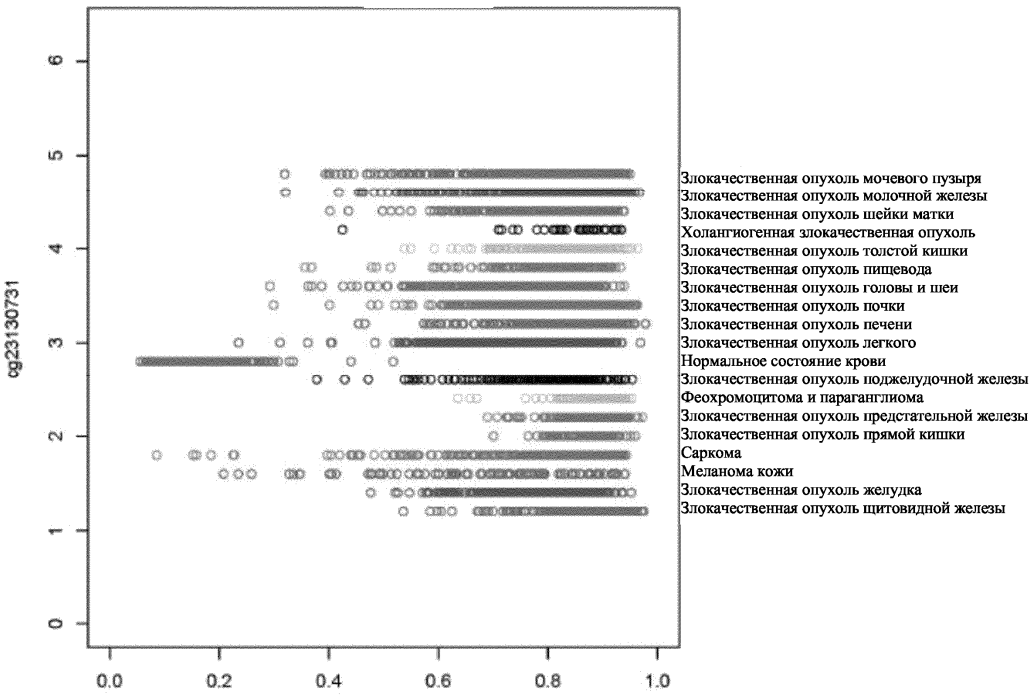
Фиг. 49D



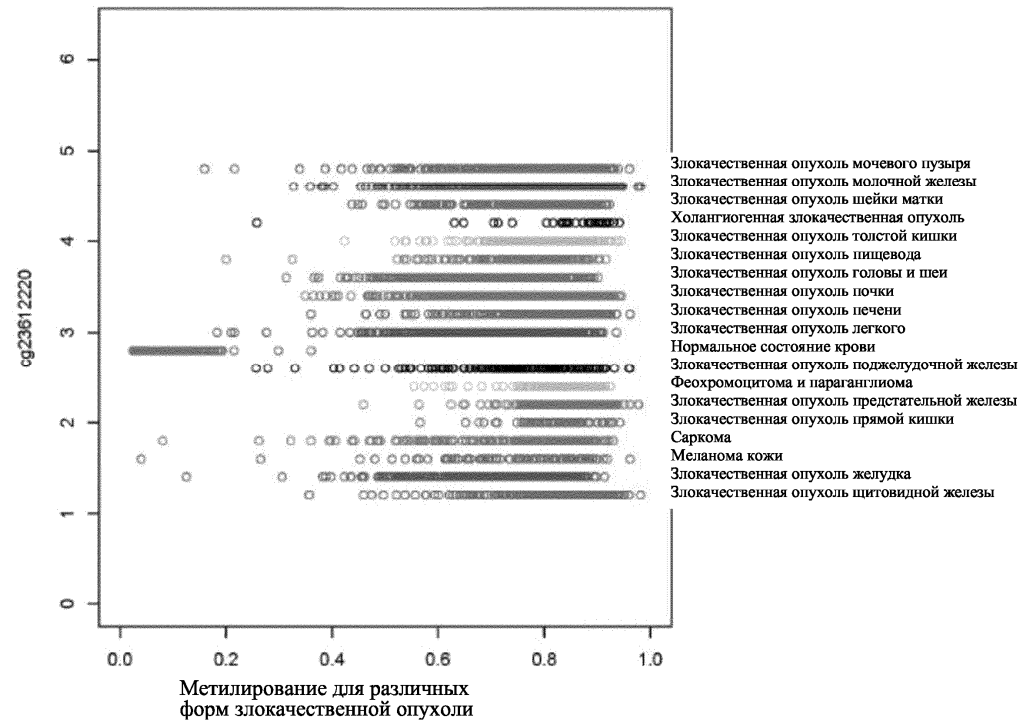
Фиг. 49E



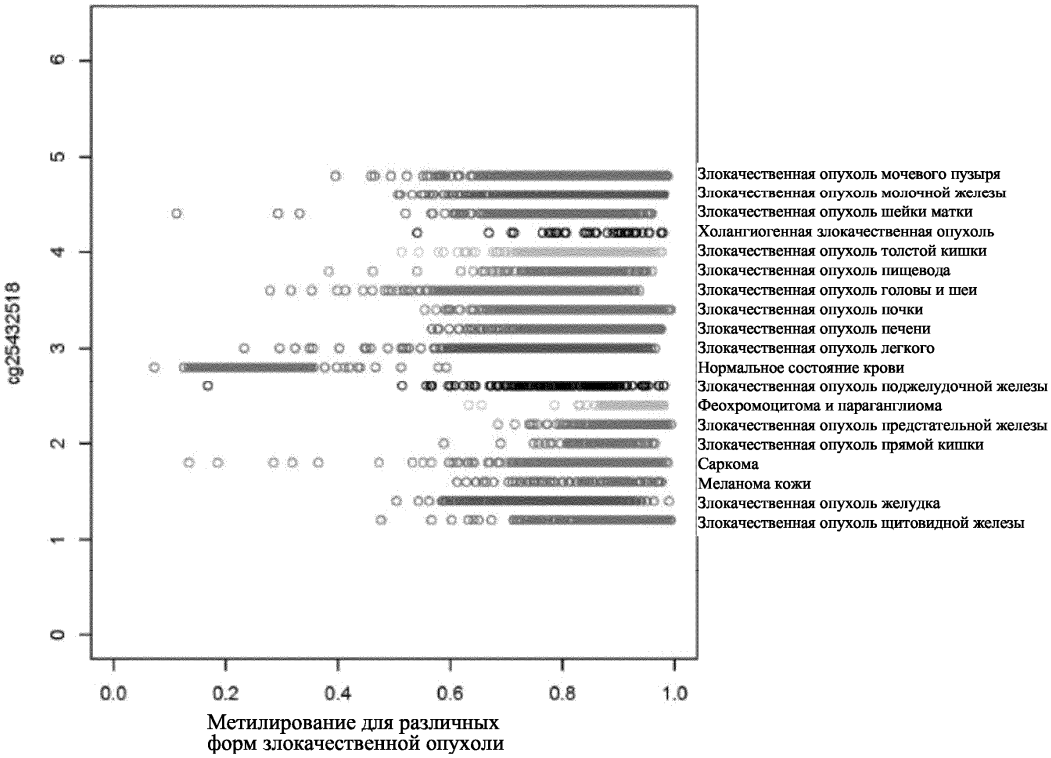
Фиг. 49F



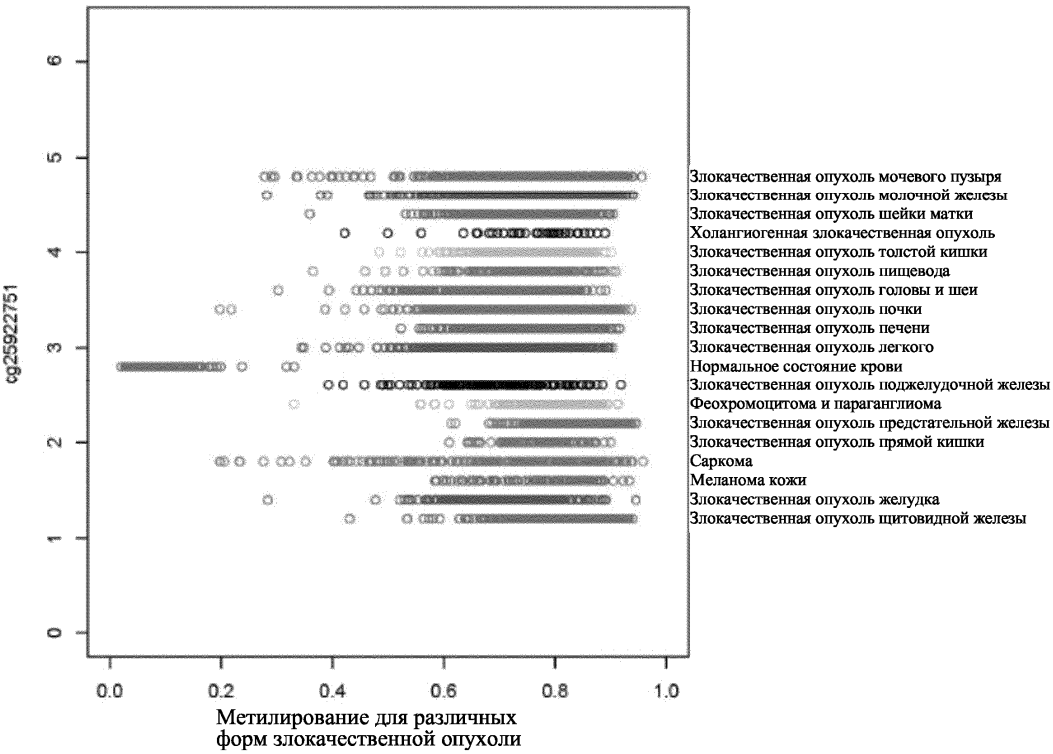
Фиг. 49G



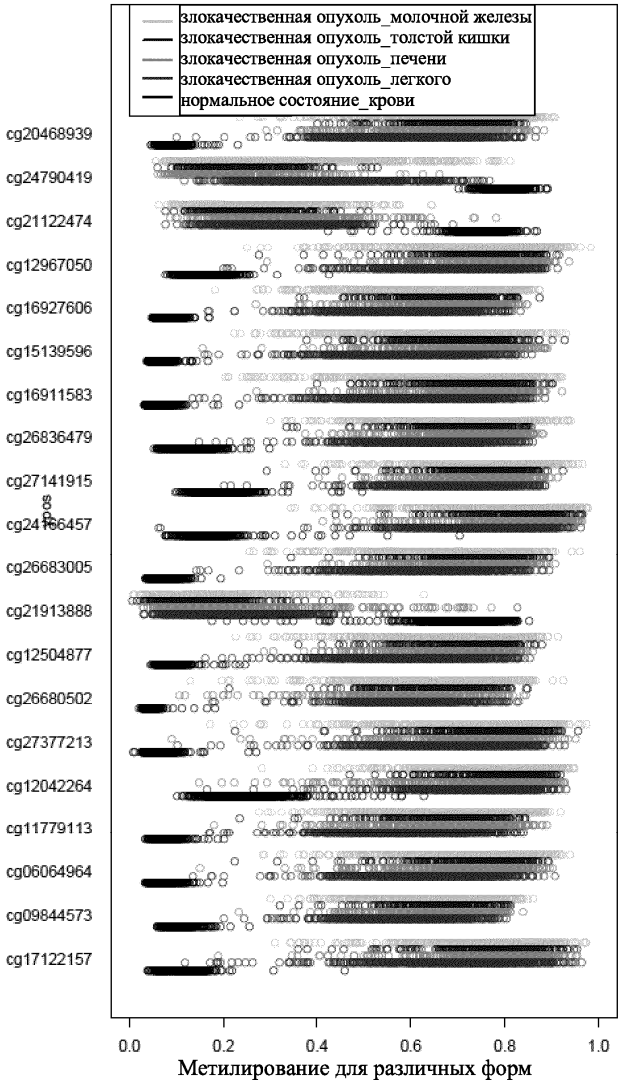
Фиг. 49H



Фиг. 49I

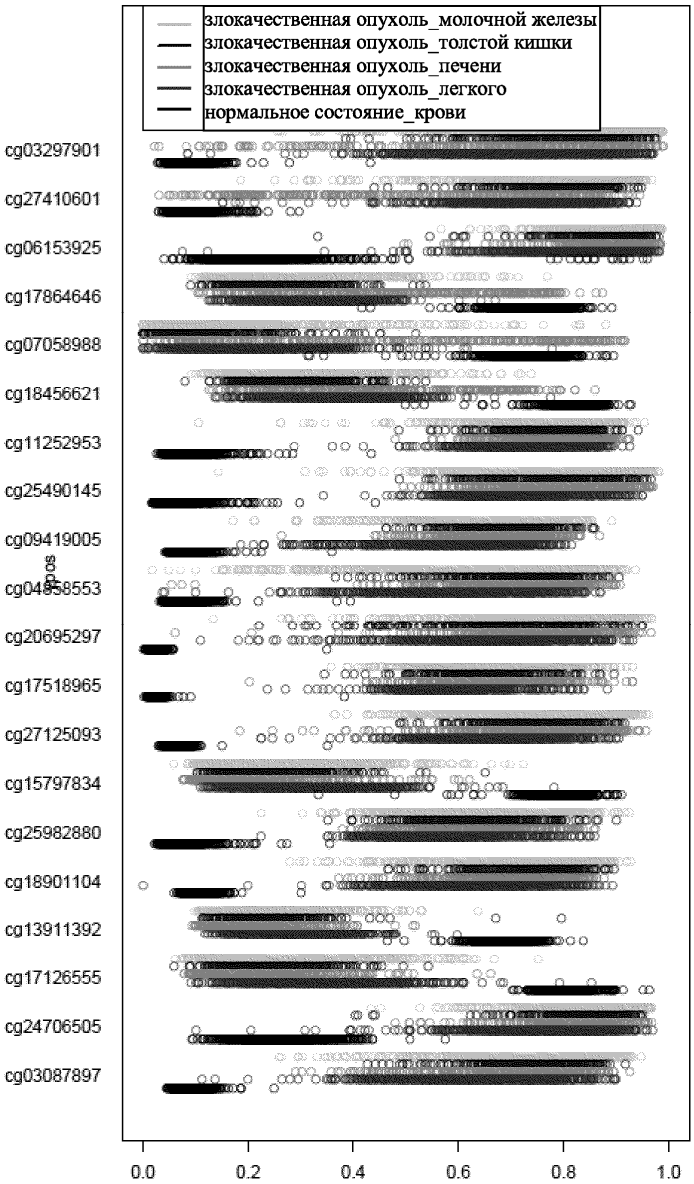


Фиг. 49J



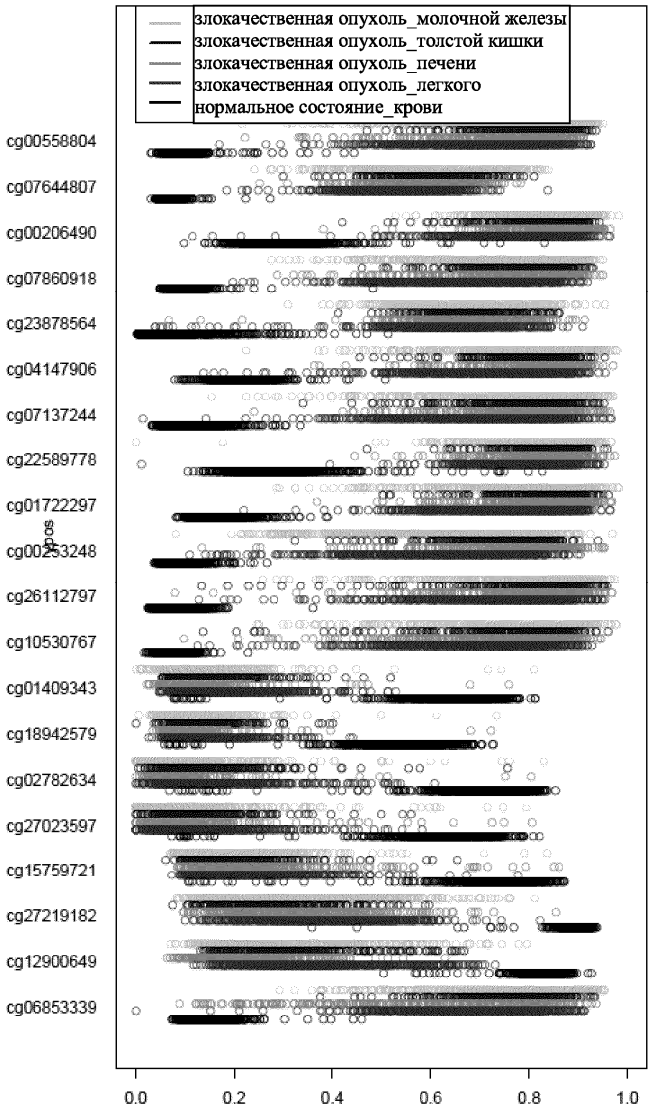
Метилирование для различных форм злокачественной опухоли_t[, критерий]

Фиг. 50A

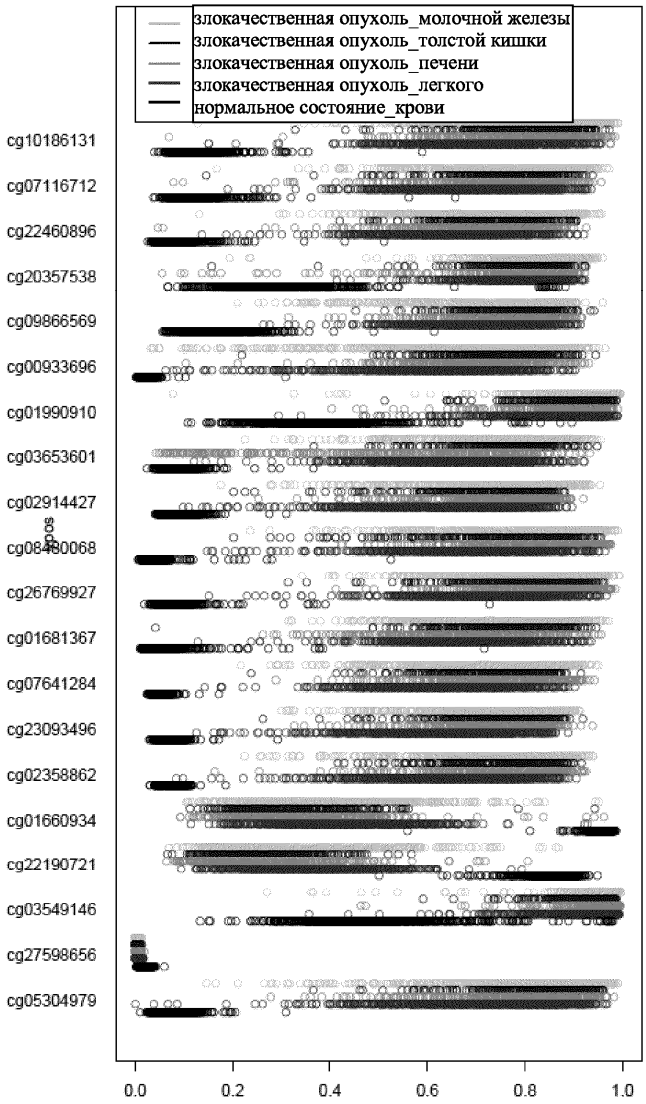


Метилирование для различных форм злокачественной опухоли_t[, критерий]

Фиг. 50B

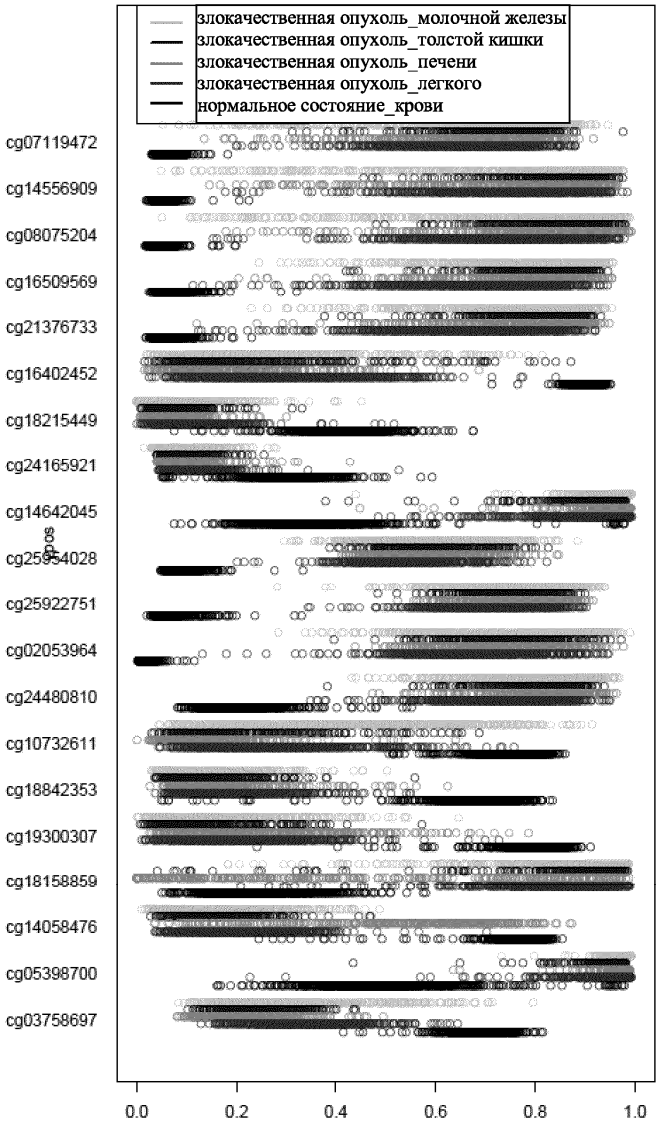

злокачественная опухоль_молочной железы
злокачественная опухоль_толстой кишки
злокачественная опухоль_печени
злокачественная опухоль_легкого
нормальное состояние_крови
cg00558804
cg07644807
cg00206490
cg07860918
cg23878564
cg04147906
cg07137244
cg22589778
cg01722297
cg00253248
cg26112797
cg10530767
cg01409343
cg18942579
cg02782634
cg27023597
cg15759721
cg27219182
cg12900649
cg06853339
pos
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
Метилирование для различных форм злокачественной опухоли_t[, критерий]

Фиг. 50C



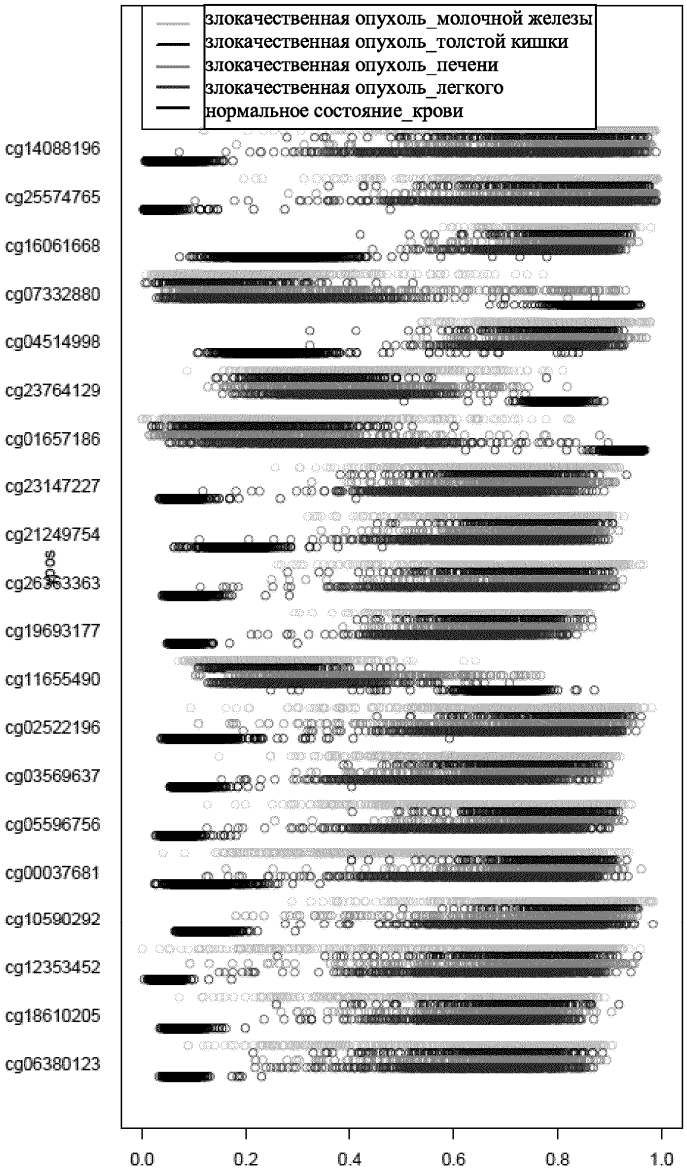
Метилирование для различных форм злокачественной опухоли t[, критерий]

Фиг. 50D



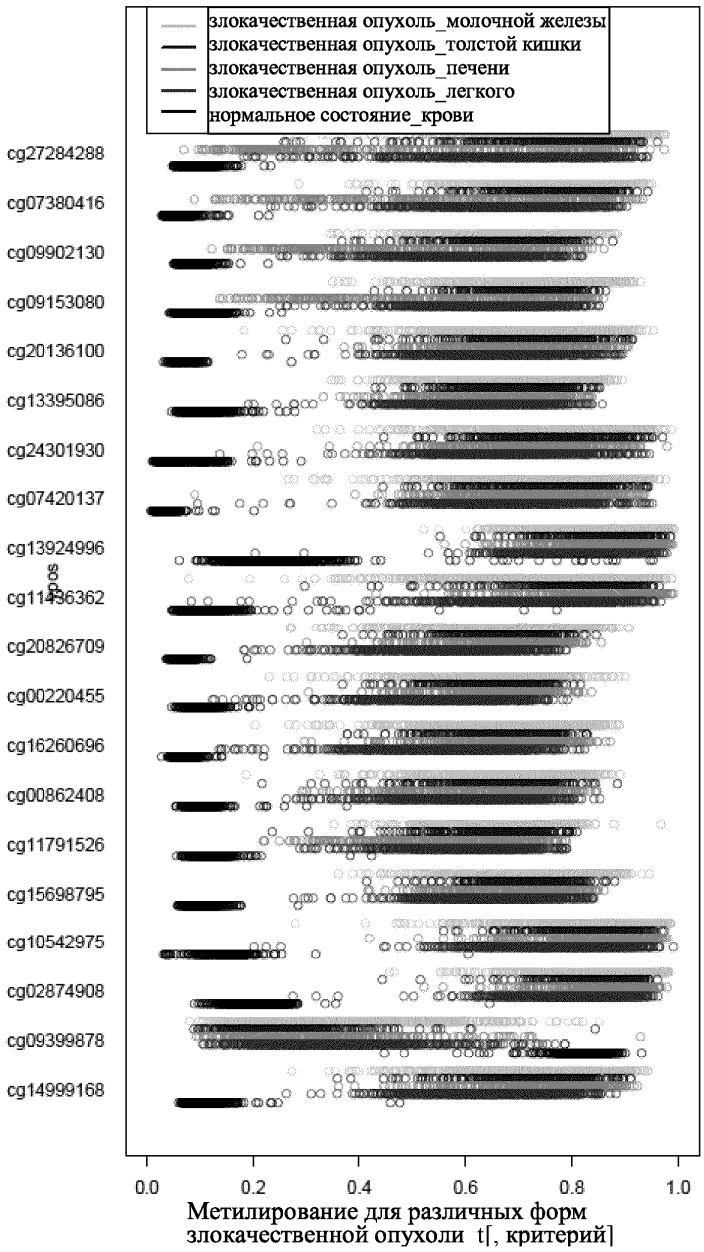
Метилирование для различных форм злокачественной опухоли_t[, критерий]

Фиг. 50E

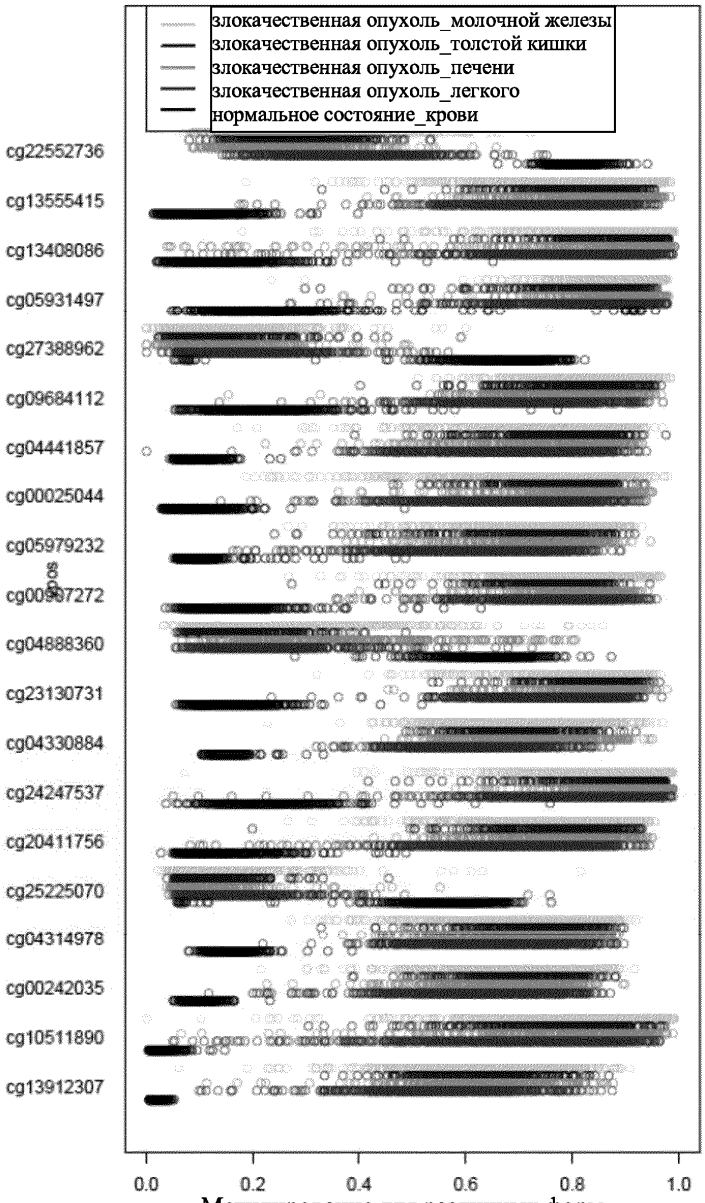


Метилирование для различных форм злокачественной опухоли_t[, критерий]

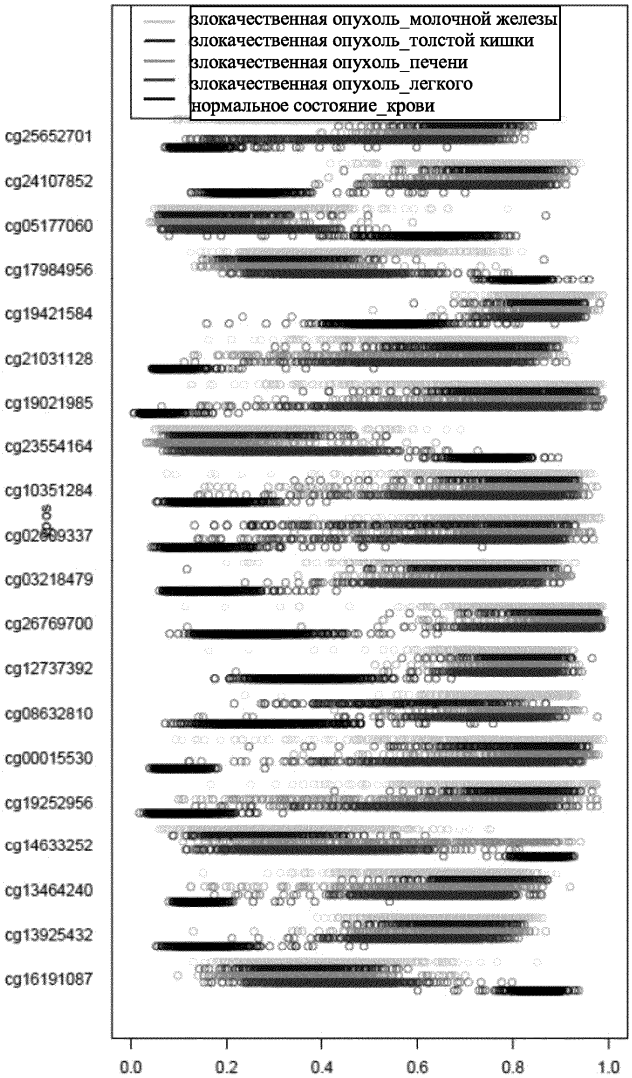
Фиг. 50F


злокачественная опухоль_молочной железы
злокачественная опухоль_толстой кишки
злокачественная опухоль_печени
злокачественная опухоль_легкого
нормальное состояние_крови
cg27284288
cg07380416
cg09902130
cg09153080
cg20136100
cg13395086
cg24301930
cg07420137
cg13924996
cg11496362
cg20826709
cg00220455
cg16260696
cg00862408
cg11791526
cg15698795
cg10542975
cg02874908
cg09399878
cg14999168
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
Метилирование для различных форм злокачественной опухоли t[, критерий]

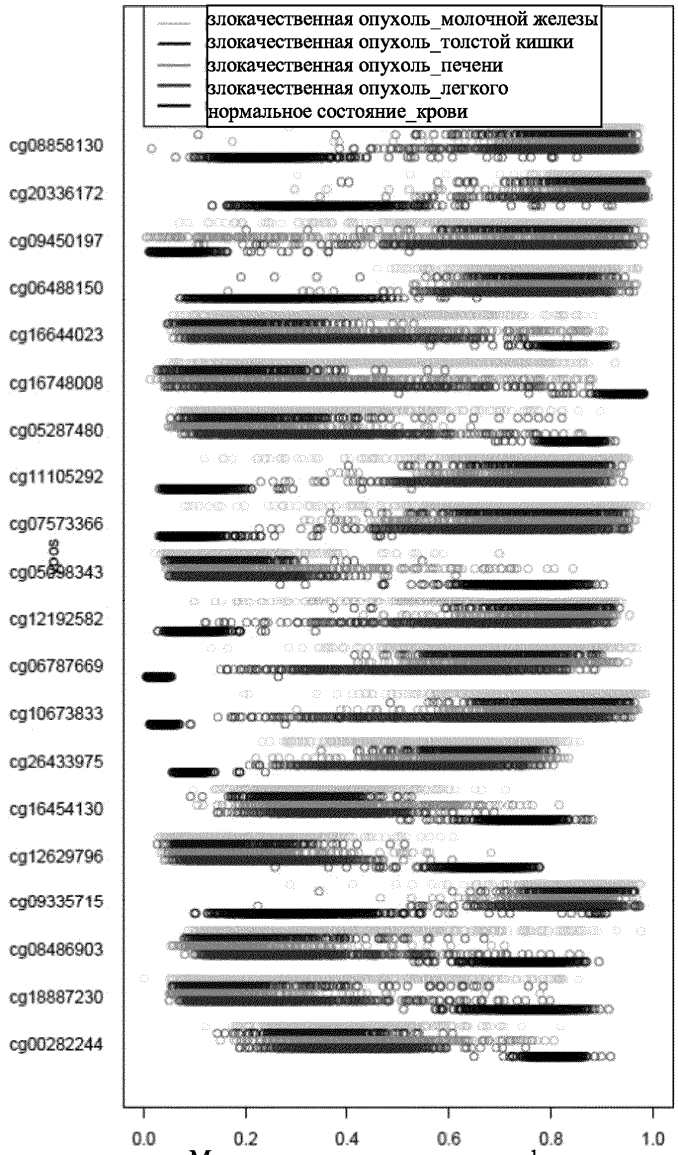
Фиг. 50G


злокачественная опухоль_молочной железы
злокачественная опухоль_толстой кишки
злокачественная опухоль_печени
злокачественная опухоль_легкого
нормальное состояние_крови
cg22552736
cg13555415
cg13408086
cg05931497
cg27388962
cg09684112
cg04441857
cg00025044
cg05979232
cg00987272
cg04888360
cg23130731
cg04330884
cg24247537
cg20411756
cg25225070
cg04314978
cg00242035
cg10511890
cg13912307
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
Метилирование для различных форм злокачественной опухоли t[, критерий]

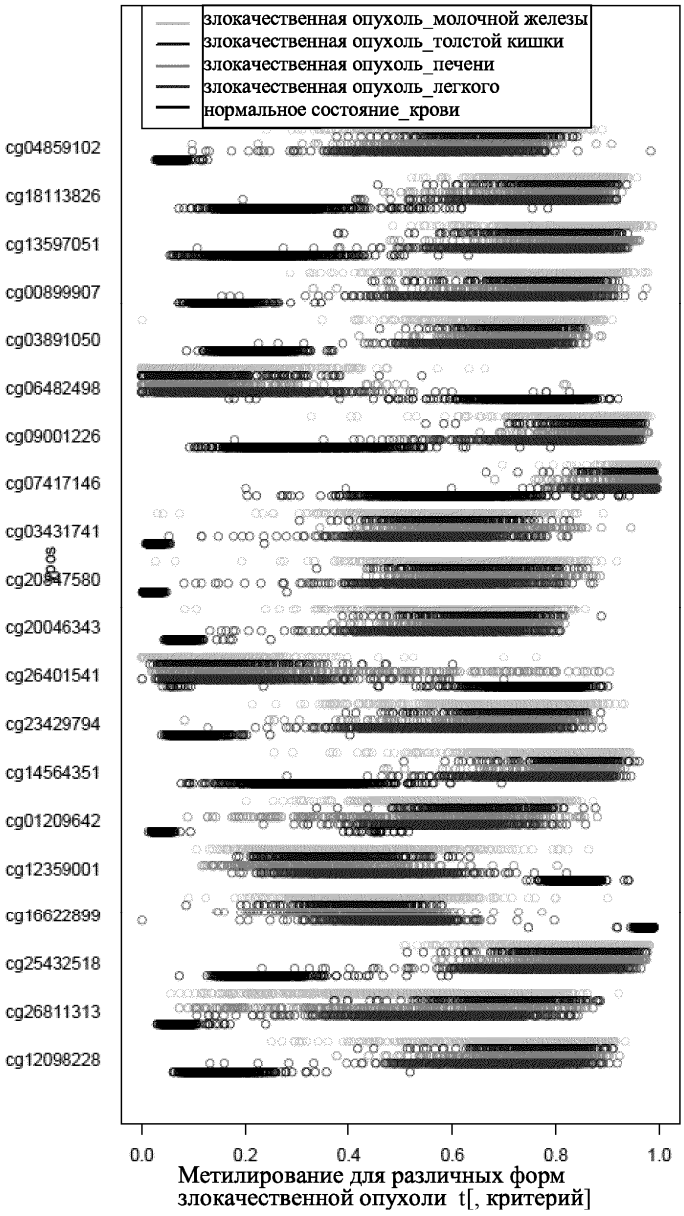
Фиг. 50H


злокачественная опухоль_молочной железы
злокачественная опухоль_толстой кишки
злокачественная опухоль_печени
злокачественная опухоль_легкого
нормальное состояние_крови
cg25652701
cg24107852
cg05177060
cg17984956
cg19421584
cg21031128
cg19021985
cg23554164
cg10351284
cg02609337
cg03218479
cg26769700
cg12737392
cg08632810
cg00015530
cg19252956
cg14633252
cg13464240
cg13925432
cg16191087
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
Метилирование для различных форм злокачественной опухоли t[, критерий]

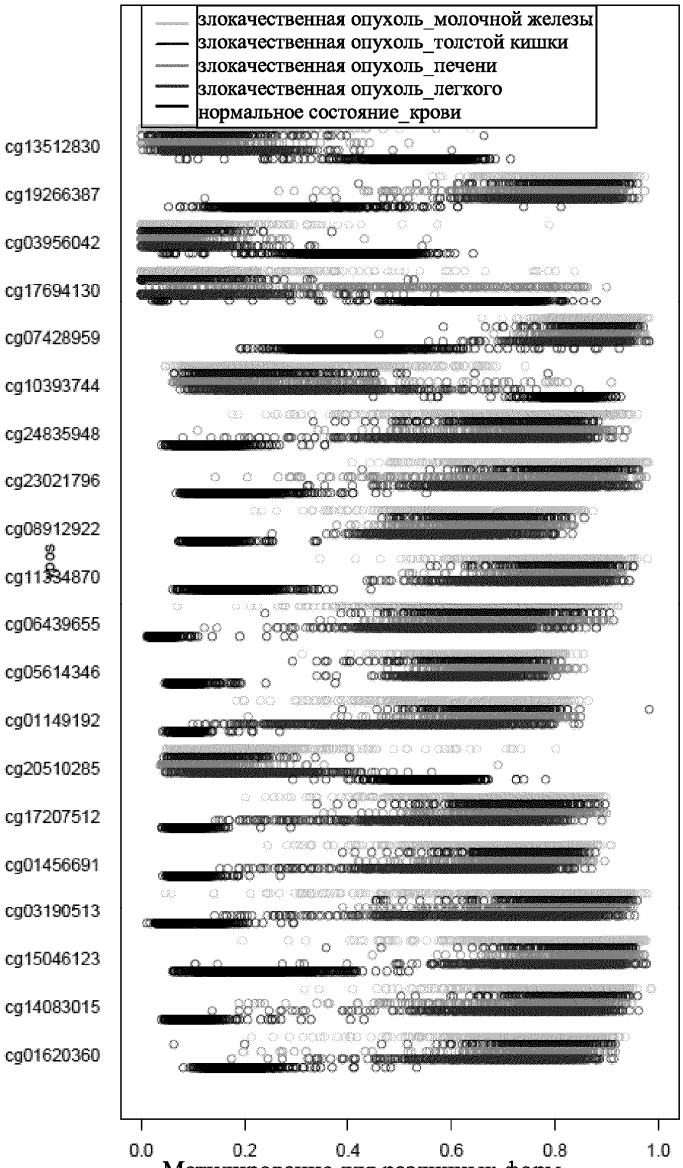
Фиг. 50I


злокачественная опухоль_молочной железы
злокачественная опухоль_толстой кишки
злокачественная опухоль_печени
злокачественная опухоль_легкого
нормальное состояние_крови
cg08858130
cg20336172
cg09450197
cg06488150
cg16644023
cg16748008
cg05287480
cg11105292
cg07573366
cg05698343
cg12192582
cg06787669
cg10673833
cg26433975
cg16454130
cg12629796
cg09335715
cg08486903
cg18887230
cg00282244
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
Метилирование для различных форм злокачественной опухоли t[, критерий]

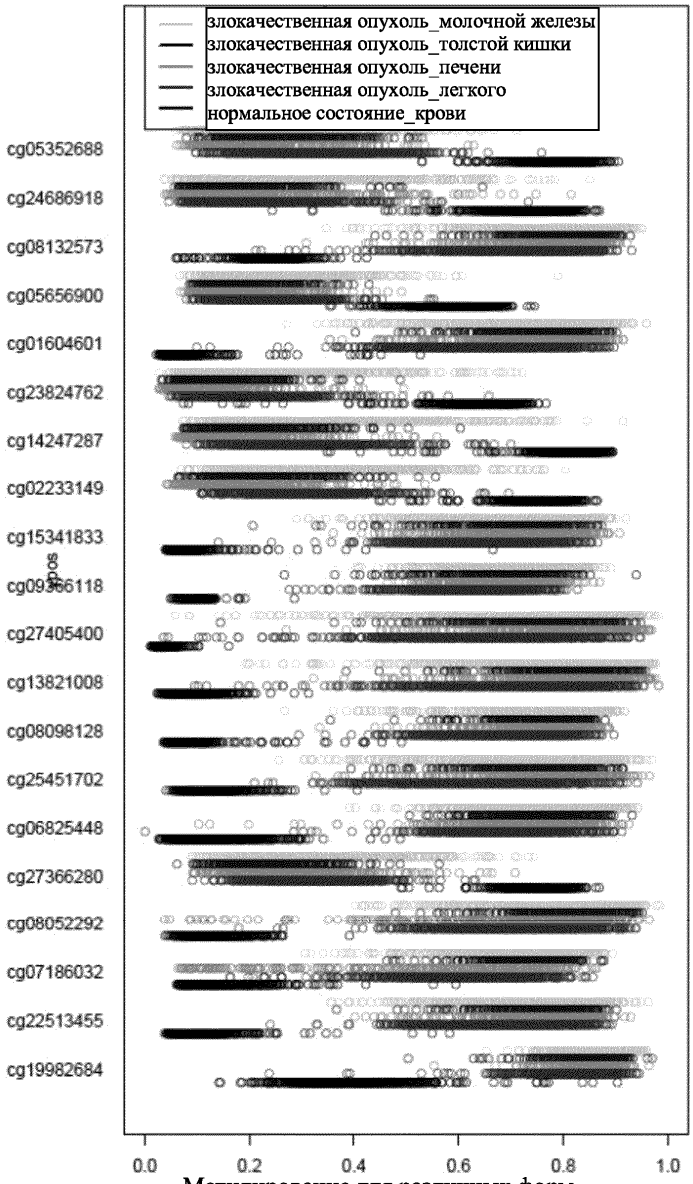
Фиг. 50J


злокачественная опухоль_молочной железы
злокачественная опухоль_толстой кишки
злокачественная опухоль_печени
злокачественная опухоль_легкого
нормальное состояние_крови
cg04859102
cg18113826
cg13597051
cg00899907
cg03891050
cg06482498
cg09001226
cg07417146
cg03431741
cg20847580
cg20046343
cg26401541
cg23429794
cg14564351
cg01209642
cg12359001
cg16622899
cg25432518
cg26811313
cg12098228
pos
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
Метилирование для различных форм злокачественной опухоли t[, критерий]

Фиг. 50K

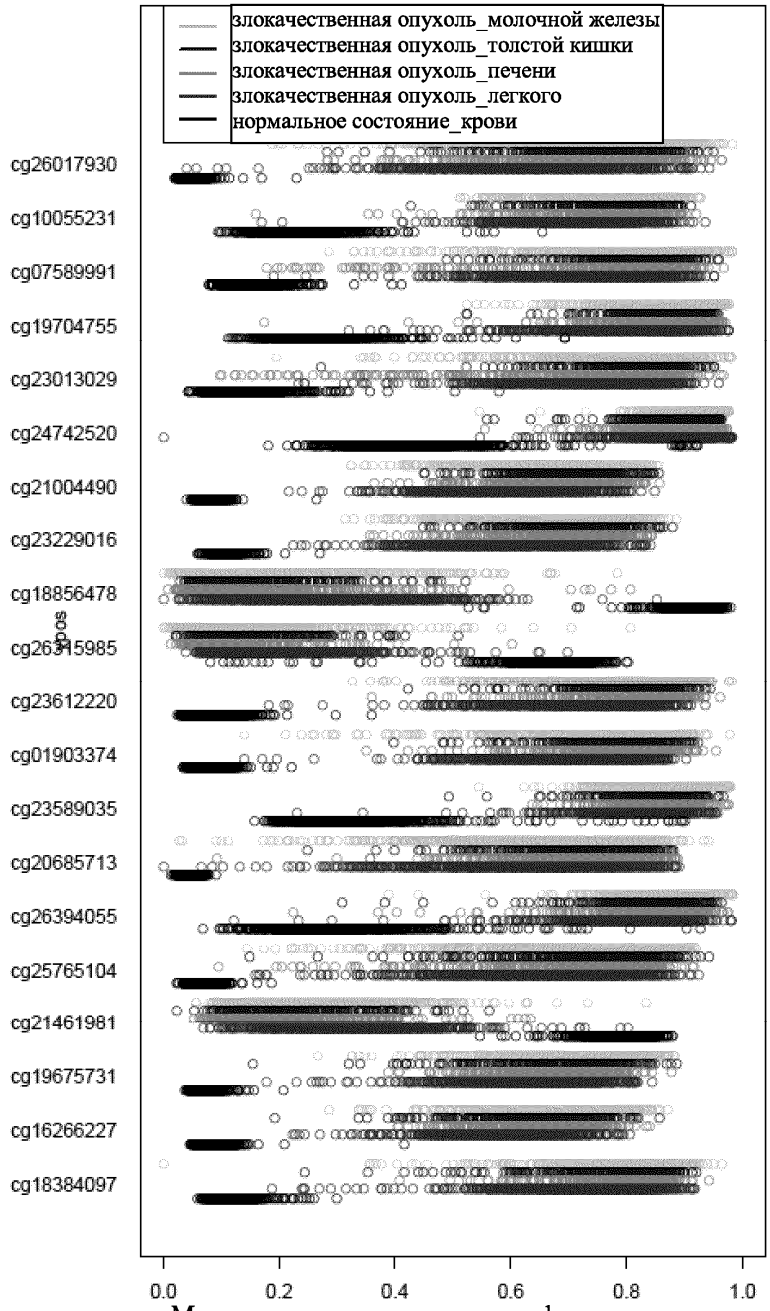

злокачественная опухоль_молочной железы
злокачественная опухоль_толстой кишки
злокачественная опухоль_печени
злокачественная опухоль_легкого
нормальное состояние_крови
cg13512830
cg19266387
cg03956042
cg17694130
cg07428959
cg10393744
cg24835948
cg23021796
cg08912922
cg11334870
cg06439655
cg05614346
cg01149192
cg20510285
cg17207512
cg01456691
cg03190513
cg15046123
cg14083015
cg01620360
Pos
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
Метилирование для различных форм злокачественной опухоли t[, критерий]

Фиг. 50L



Метилирование для различных форм злокачественной опухоли t[, критерий]

Фиг. 50M


злокачественная опухоль_молочной железы
злокачественная опухоль_толстой кишки
злокачественная опухоль_печени
злокачественная опухоль_легкого
нормальное состояние_крови
cg26017930
cg10055231
cg07589991
cg19704755
cg23013029
cg24742520
cg21004490
cg23229016
cg18856478
cg26315985
cg23612220
cg01903374
cg23589035
cg20685713
cg26394055
cg25765104
cg21461981
cg19675731
cg16266227
cg18384097
Probes
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
Метилирование для различных форм злокачественной опухоли t[, критерий]

Фиг. 50N