



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년12월06일
(11) 등록번호 10-2334702
(24) 등록일자 2021년11월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/68 (2018.01)
- (52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2018.05)
C12Q 2600/118 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7014480(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년09월29일
심사청구일자 2020년09월28일
- (85) 번역문제출일자 2017년05월26일
- (65) 공개번호 10-2017-0063977
- (43) 공개일자 2017년06월08일
- (62) 원출원 특허 10-2017-7011686
원출원일자(국제) 2015년09월29일
심사청구일자 2017년04월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/AU2015/050583
- (87) 국제공개번호 WO 2016/049694
국제공개일자 2016년04월07일
- (30) 우선권주장
2014903898 2014년09월30일 오스트레일리아(AU)
- (56) 선행기술조사문헌
미국공개특허공보 US 2011/0117545 A1
(2011.05.19.)*
WO2008117314 A2
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
지네틱 테크놀로지스 리미티드
오스트레일리아 빅토리아 3065 피츠로이 하노버 스트리트 60
- (72) 발명자
올먼, 리차드
오스트레일리아, 빅토리아 3024, 윈덤 베일, 페더 스트리트 20
- (74) 대리인
윤대웅, 공병욱

전체 청구항 수 : 총 8 항

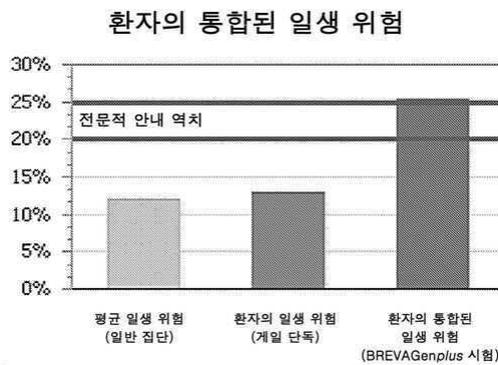
심사관 : 이준혁

(54) 발명의 명칭 유방암 발생 위험의 평가 방법

(57) 요약

본 개시내용은 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험 평가 방법 및 시스템에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 위험 분석을 개선하기 위한 임상적 위험 평가 및 유전적 위험 평가 조합에 관한 것이고, 상기 유전적 위험 평가는 본 명세서에서 개시된 적어도 72개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 (SNP), 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 SNP를 스크리닝하는 것을 포함한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류
C12Q 2600/156 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 단계를 포함하는 유방암 표현형 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험 식별을 위한 정보 제공 방법:

상기 여성 대상체의 유전적 위험을 평가하는 단계;

상기 유전적 위험 평가는, 상기 여성 대상체로부터 유도된 생물학적 샘플에서, 유방암과 관련된 적어도 72개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 검출을 포함하고,

상기 단일 뉴클레오타이드 다형성의 적어도 67개는 rs616488, rs11552449, rs11249433, rs6678914, rs4245739, rs12710696, rs4849887, rs2016394, rs1550623, rs1045485, rs13387042, rs16857609, rs6762644, rs4973768, rs12493607, rs9790517, rs6828523, rs10069690, rs10941679, rs10472076, rs1353747, rs1432679, rs11242675, rs204247, rs17529111, rs2046210, rs720475, rs9693444, rs6472903, rs2943559, rs13281615, rs11780156, rs1011970, rs10759243, rs865686, rs2380205, rs7072776, rs11814448, rs10995190, rs704010, rs7904519, rs2981579, rs11199914, rs3817198, rs3903072, rs554219, rs75915166, rs11820646, rs12422552, rs10771399, rs17356907, rs1292011, rs11571833, rs2236007, rs999737, rs2588809, rs941764, rs3803662, rs17817449, rs11075995, rs13329835, rs6504950, rs527616, rs1436904, rs8170, rs4808801, rs3760982, rs2823093, rs132390 및 rs6001930으로 이루어진 군 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택되고, 상기 나머지 단일 뉴클레오타이드 다형성은 rs616488, rs11552449, rs11249433, rs6678914, rs4245739, rs12710696, rs4849887, rs2016394, rs1550623, rs1045485, rs13387042, rs16857609, rs6762644, rs4973768, rs12493607, rs9790517, rs6828523, rs10069690, rs10941679, rs10472076, rs1353747, rs1432679, rs11242675, rs204247, rs17529111, rs2046210, rs720475, rs9693444, rs6472903, rs2943559, rs13281615, rs11780156, rs1011970, rs10759243, rs865686, rs2380205, rs7072776, rs11814448, rs10995190, rs704010, rs7904519, rs2981579, rs11199914, rs3817198, rs3903072, rs554219, rs75915166, rs11820646, rs12422552, rs10771399, rs17356907, rs1292011, rs11571833, rs2236007, rs999737, rs2588809, rs941764, rs3803662, rs17817449, rs11075995, rs13329835, rs6504950, rs527616, rs1436904, rs8170, rs4808801, rs3760982, rs2823093, rs132390, rs6001930, rs7696175, rs4415084, rs7726159, rs2736108, rs889312, rs2067980, rs2180341, rs9485370, rs12662670, rs3757318, rs17157903, rs10822013, rs2981582, rs614367, rs78540526, rs2363956, rs2284378 및 rs17879961로 이루어진 군 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택되는 것임.

청구항 2

청구항 제1항에 있어서, 상기 방법은 rs616488, rs11552449, rs11249433, rs6678914, rs4245739, rs12710696, rs4849887, rs2016394, rs1550623, rs1045485, rs13387042, rs16857609, rs6762644, rs4973768, rs12493607, rs9790517, rs6828523, rs10069690, rs10941679, rs10472076, rs1353747, rs1432679, rs11242675, rs204247, rs17529111, rs2046210, rs720475, rs9693444, rs6472903, rs2943559, rs13281615, rs11780156, rs1011970, rs10759243, rs865686, rs2380205, rs7072776, rs11814448, rs10995190, rs704010, rs7904519, rs2981579, rs11199914, rs3817198, rs3903072, rs554219, rs75915166, rs11820646, rs12422552, rs10771399, rs17356907, rs1292011, rs11571833, rs2236007, rs999737, rs2588809, rs941764, rs3803662, rs17817449, rs11075995, rs13329835, rs6504950, rs527616, rs1436904, rs8170, rs4808801, rs3760982, rs2823093, rs132390, rs6001930, rs7696175, rs4415084, rs7726159, rs2736108, rs889312, rs2067980, rs2180341, rs9485370, rs12662670, rs3757318, rs17157903, rs10822013, rs2981582, rs614367, rs78540526, rs2363956, rs2284378 및 rs17879961로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 77개의 단일 뉴클레오타이드 다형성, 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성 검출을 포함하는, 방법.

청구항 3

청구항 제1항에 있어서, 상기 방법은 rs616488, rs11552449, rs11249433, rs6678914, rs4245739, rs12710696,

rs4849887, rs2016394, rs1550623, rs1045485, rs13387042, rs16857609, rs6762644, rs4973768, rs12493607, rs9790517, rs6828523, rs10069690, rs10941679, rs10472076, rs1353747, rs1432679, rs11242675, rs204247, rs17529111, rs2046210, rs720475, rs9693444, rs6472903, rs2943559, rs13281615, rs11780156, rs1011970, rs10759243, rs865686, rs2380205, rs7072776, rs11814448, rs10995190, rs704010, rs7904519, rs2981579, rs11199914, rs3817198, rs3903072, rs554219, rs75915166, rs11820646, rs12422552, rs10771399, rs17356907, rs1292011, rs11571833, rs2236007, rs999737, rs2588809, rs941764, rs3803662, rs17817449, rs11075995, rs13329835, rs6504950, rs527616, rs1436904, rs8170, rs4808801, rs3760982, rs2823093, rs132390, rs6001930, rs7696175, rs4415084, rs7726159, rs2736108, rs889312, rs2067980, rs2180341, rs9485370, rs12662670, rs3757318, rs17157903, rs10822013, rs2981582, rs614367, rs78540526, rs2363956, rs2284378 및 rs17879961로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 78개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성 검출을 포함하는, 방법.

청구항 4

청구항 제1항에 있어서, 상기 방법은 rs616488, rs11552449, rs11249433, rs6678914, rs4245739, rs12710696, rs4849887, rs2016394, rs1550623, rs1045485, rs13387042, rs16857609, rs6762644, rs4973768, rs12493607, rs9790517, rs6828523, rs10069690, rs10941679, rs10472076, rs1353747, rs1432679, rs11242675, rs204247, rs17529111, rs2046210, rs720475, rs9693444, rs6472903, rs2943559, rs13281615, rs11780156, rs1011970, rs10759243, rs865686, rs2380205, rs7072776, rs11814448, rs10995190, rs704010, rs7904519, rs2981579, rs11199914, rs3817198, rs3903072, rs554219, rs75915166, rs11820646, rs12422552, rs10771399, rs17356907, rs1292011, rs11571833, rs2236007, rs999737, rs2588809, rs941764, rs3803662, rs17817449, rs11075995, rs13329835, rs6504950, rs527616, rs1436904, rs8170, rs4808801, rs3760982, rs2823093, rs132390, rs6001930, rs7696175, rs4415084, rs7726159, rs2736108, rs889312, rs2067980, rs2180341, rs9485370, rs12662670, rs3757318, rs17157903, rs10822013, rs2981582, rs614367, rs78540526, rs2363956, rs2284378 및 rs17879961로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 82개의 단일 뉴클레오타이드 다형성, 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성 검출을 포함하는, 방법.

청구항 5

청구항 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 여성은 유방의 생검을 갖거나, 및/또는 상기 유방암은 에스트로겐 수용체 양성 또는 에스트로겐 수용체 음성인, 방법.

청구항 6

청구항 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 연관 비평형에서 상기 단일 뉴클레오타이드 다형성이 0.9 초과의 연관 비평형을 갖는, 방법.

청구항 7

72개 이상의 핵산의 증폭을 위한 적어도 72개의 프라이머의 세트를 포함한 키트로서, 상기 72개 이상의 핵산이 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함하고, 상기 프라이머 세트의 적어도 67개는 rs616488, rs11552449, rs11249433, rs6678914, rs4245739, rs12710696, rs4849887, rs2016394, rs1550623, rs1045485, rs13387042, rs16857609, rs6762644, rs4973768, rs12493607, rs9790517, rs6828523, rs10069690, rs10941679, rs10472076, rs1353747, rs1432679, rs11242675, rs204247, rs17529111, rs2046210, rs720475, rs9693444, rs6472903, rs2943559, rs13281615, rs11780156, rs1011970, rs10759243, rs865686, rs2380205, rs7072776, rs11814448, rs10995190, rs704010, rs7904519, rs2981579, rs11199914, rs3817198, rs3903072, rs554219, rs75915166, rs11820646, rs12422552, rs10771399, rs17356907, rs1292011, rs11571833, rs2236007, rs999737, rs2588809, rs941764, rs3803662, rs17817449, rs11075995, rs13329835, rs6504950, rs527616, rs1436904, rs8170, rs4808801, rs3760982, rs2823093, rs132390 및 rs6001930으로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함하는 핵산을 증폭시키고,

나머지 프라이머 세트가 rs616488, rs11552449, rs11249433, rs6678914, rs4245739, rs12710696, rs4849887, rs2016394, rs1550623, rs1045485, rs13387042, rs16857609, rs6762644, rs4973768, rs12493607, rs9790517, rs6828523, rs10069690, rs10941679, rs10472076, rs1353747, rs1432679, rs11242675, rs204247, rs17529111,

rs2046210, rs720475, rs9693444, rs6472903, rs2943559, rs13281615, rs11780156, rs1011970, rs10759243, rs865686, rs2380205, rs7072776, rs11814448, rs10995190, rs704010, rs7904519, rs2981579, rs11199914, rs3817198, rs3903072, rs554219, rs75915166, rs11820646, rs12422552, rs10771399, rs17356907, rs1292011, rs11571833, rs2236007, rs999737, rs2588809, rs941764, rs3803662, rs17817449, rs11075995, rs13329835, rs6504950, rs527616, rs1436904, rs8170, rs4808801, rs3760982, rs2823093, rs132390, rs6001930, rs7696175, rs4415084, rs7726159, rs2736108, rs889312, rs2067980, rs2180341, rs9485370, rs12662670, rs3757318, rs17157903, rs10822013, rs2981582, rs614367, rs78540526, rs2363956, rs2284378 및 rs17879961 로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함한 핵산을 증폭시키는, 유방암 표현형 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험 식별을 위한 정보 제공용 키트.

청구항 8

72개 이상의 핵산까지 하이브리드화를 위한 적어도 72개의 프로브 세트를 포함한 유전적 어레이를 포함하는 키트로서, 상기 72개 이상의 핵산이 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함하고, 상기 프로브의 적어도 67개는 rs616488, rs11552449, rs11249433, rs6678914, rs4245739, rs12710696, rs4849887, rs2016394, rs1550623, rs1045485, rs13387042, rs16857609, rs6762644, rs4973768, rs12493607, rs9790517, rs6828523, rs10069690, rs10941679, rs10472076, rs1353747, rs1432679, rs11242675, rs204247, rs17529111, rs2046210, rs720475, rs9693444, rs6472903, rs2943559, rs13281615, rs11780156, rs1011970, rs10759243, rs865686, rs2380205, rs7072776, rs11814448, rs10995190, rs704010, rs7904519, rs2981579, rs11199914, rs3817198, rs3903072, rs554219, rs75915166, rs11820646, rs12422552, rs10771399, rs17356907, rs1292011, rs11571833, rs2236007, rs999737, rs2588809, rs941764, rs3803662, rs17817449, rs11075995, rs13329835, rs6504950, rs527616, rs1436904, rs8170, rs4808801, rs3760982, rs2823093, rs132390 및 rs6001930으로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함한 핵산을 하이브리드화시키고,

상기 유전적 어레이는 rs616488, rs11552449, rs11249433, rs6678914, rs4245739, rs12710696, rs4849887, rs2016394, rs1550623, rs1045485, rs13387042, rs16857609, rs6762644, rs4973768, rs12493607, rs9790517, rs6828523, rs10069690, rs10941679, rs10472076, rs1353747, rs1432679, rs11242675, rs204247, rs17529111, rs2046210, rs720475, rs9693444, rs6472903, rs2943559, rs13281615, rs11780156, rs1011970, rs10759243, rs865686, rs2380205, rs7072776, rs11814448, rs10995190, rs704010, rs7904519, rs2981579, rs11199914, rs3817198, rs3903072, rs554219, rs75915166, rs11820646, rs12422552, rs10771399, rs17356907, rs1292011, rs11571833, rs2236007, rs999737, rs2588809, rs941764, rs3803662, rs17817449, rs11075995, rs13329835, rs6504950, rs527616, rs1436904, rs8170, rs4808801, rs3760982, rs2823093, rs132390, rs6001930, rs7696175, rs4415084, rs7726159, rs2736108, rs889312, rs2067980, rs2180341, rs9485370, rs12662670, rs3757318, rs17157903, rs10822013, rs2981582, rs614367, rs78540526, rs2363956, rs2284378 및 rs17879961 로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함한 핵산을 하이브리드화시키는 프로브를 포함하는, 유방암 표현형 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험 식별을 위한 정보 제공용 키트.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험 평가 방법 및 시스템에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 위험 분석을 개선하기 위한 임상적 위험 평가 및 유전적 위험 평가 조합에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 미국에서 대략 8명 여성 중 1명이 그녀들의 일생동안 유방암이 발생할 것으로 추정된다. 2013년에 230,000명이 넘는 여성이 침습성 유방암으로 진단되고 거의 40,000명이 그 질환으로부터 사망할 것으로 예상되었다 (ACS Breast Cancer Facts & Figures 2013-14). 따라서 여성이 질환을 발생할 것인지를 예측하고 및 이를 예방하기 위해 조치를 취해야할 강력한 이유가 있다.

[0003] 광범위한 신체 연구는 연령, 가족력, 생식력 및 양성 유방 질환을 포함한 표현형 위험 인자에 집중하였다. 이들 위험 인자의 다양한 조합이 2개의 가장 통상적으로 사용된 위험 예측 알고리즘; 게일 모델 (일반 집단에 적절) (또한 유방암 위험 평가 도구: BCRAT로서 공지됨) 및 Tyrer-Cuzick 모델 (더 강력한 가족력을 가진 여성에 적절)로 컴파일링되었다.

- [0004] 유방암은, 다른 공통의 암과 같이, 가족성 클러스터링을 보여준다. 수많은 유행병 연구는 질환이 유방암 환자의 일촌 친척에서 공통으로 대략 두배임을 입증하였다. 패밀리 연구, 및 특히 쌍둥이 연구는, 상기 클러스터링의 모두가 아니면 대부분이 유전적 근거를 갖는다는 것을 시사한다.
- [0005] 몇몇의 유방암 감수성 유전자, 가장 중요하게 BRCA1 및 BRCA2는 이미 확인되었다. 이들 유전자에서 돌연변이는 (70세 이상 각각 65% 및 45%의 정도의) 유방암의 높은 위험을 부여한다. 유방암 사례의 집단-기반 시리즈의 돌연변이 스크리닝은 유방암의 가족성 위험의 단지 약 15%가 이들 유전자에서 돌연변이에 의해 설명될 수 있음을 보여주었다. 다른 공지된 유방암 감수성 유전자 (TP53, PTEN, ATM, CHEK2)는 가족성 위험에 단지 적게 기여한다 (돌연변이 사전조치가 드물고/드물거나 단지 작은 위험을 부여하기 때문에). 전체로 따라서, 공지된 유방암 감수성 유전자는 가족성 위험의 20% 이하를 차지한다는 것이 추정되었다.
- [0006] 위험에서 유전적 변화는 희귀 고-침투성 돌연변이 (예컨대 BRCA1 및 BRCA2에서의 것)에서 또는 더욱 중간 정도의 위험을 부여하는 변이체에서 비롯될 수 있다. 몇몇 증거의 윤곽은 고 침투 돌연변이가 유방암의 잔류 가족성 위험에 주요 원인제공자가 아님을 강력하게 시사한다. 첫째, 다중 사례 패밀리의 돌연변이 스크리닝은 매우 강한 가족력 (예를 들어 4명 이상 걸린 친척)을 갖는 대다수의 사례가 BRCA1 또는 BRCA2에서 돌연변이가 잠복하고 있음을 알아내었다. 둘째, 지난 9년에 걸쳐 광범위한 노력에도 불구하고, 유전적 연관 연구는 임의의 추가 연관된 유전자좌를 확인하지 못했다. 셋째, 유방암 패밀리의 대규모 시리즈의 분리 분석이, BRCA1 및 BRCA2에 대한 조정 이후, 추가 주요 우세한 유방암 감수성 대립유전자에 대한 증거가 없음을 알아내었다.
- [0007] BRCA1 및 BRCA2에서 돌연변이에 대한 생식계열 유전적 시험은 유전적 의약에서 이제 일상적이고, 유방 및 다른 암에 대하여 유의미하게 증가된 위험으로 개체의 확인을 허용한다. 그러나 상기 돌연변이는 일반 집단에서 상대적으로 희귀하고, 미국에서 모든 유방암 사례의 대략 10%를 차지한다 (이들의 대략 절반은 BRCA1/2 돌연변이에 기인한다). 산발적 유방암 및 무 원인성 돌연변이가 공지된 가족성 암의 나머지 80%는 전반적으로 집단에 공통인 다른 유전적/임상적 마커에 의해 정의되어야 한다.
- [0008] 저 침투 다형성의 검출에 의존하는 유방암 발생의 위험을 평가하기 위한 최초 상업적으로 이용 가능한 시험은 WO 2010/139006에 기재된 BREVAGen 시험이었다. 상기 시험은 7 또는 10 단일 뉴클레오타이드 다형성의 검출에 의존한다. 그러나, 개선된 유방암 위험 평가 시험, 특히 비-백인 여성에 대한 필요성이 있다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0009] (비특허문헌 0001) 1. Advani and Morena-Aspitia (2014) Breast Cancer: Targets & Therapy; 6: 59-71
- (비특허문헌 0002) 2. Antoniou et al. (2004) Br J Cancer. 91: 1580-1590.
- (비특허문헌 0003) 3. Antoniou et al. (2008) Br J Cancer. 98: 1457-1466.
- (비특허문헌 0004) 4. Antoniou et al. (2009) Hum Mol Genet 18: 4442-4456.
- (비특허문헌 0005) 5. American Cancer Society: (2013) Breast Cancer Facts & Figures 2013-2014. Atlanta (GA), American Cancer Society Inc, 12.
- (비특허문헌 0006) 6. Chee et al. (1996) Science 274:610-614.
- (비특허문헌 0007) 7. Chen et al. (2004) Stat Appl Genet Mol Biol. 3: Article 21.
- (비특허문헌 0008) 8. Claus et al. (1991) Am J Hum Genet. 48: 232-242.
- (비특허문헌 0009) 9. Claus et al. (1993) Breast Cancer Res Treat. 28: 115-120.
- (비특허문헌 0010) 10. Claus et al. (1994) Cancer 73: 643-651.
- (비특허문헌 0011) 11. Costantino et al. (1999) J Natl Cancer Inst 91:1541-1548.
- (비특허문헌 0012) 12. De la Cruz (2014) Prim Care Clin Office Pract; 41: 283-306.
- (비특허문헌 0013) 13. Devlin and Risch (1995) Genomics. 29: 311-322.
- (비특허문헌 0014) 14. Dite et al. (2013) Breast Cancer Res Treat. 139: 887-896.

(비특허문헌 0015) 15. Evans et al. (2004) J Med Genet. 41: 474-480.
 (비특허문헌 0016) 16. Fodor (1997a) FASEB Journal 11:A879.
 (비특허문헌 0017) 17. Fodor (1997b) Science 277: 393-395.
 (비특허문헌 0018) 18. Gail et al. (1989) J Natl Cancer Inst 81:1879-1886.
 (비특허문헌 0019) 19. Gail et al. (1999) J Natl Cancer Inst 91:1829-1846.
 (비특허문헌 0020) 20. Gail et al. (2007) J Natl Cancer Inst 99(23):1782-1792.
 (비특허문헌 0021) 21. Lockhart (1998) Nature Medicine 4:1235-1236.
 (비특허문헌 0022) 22. Mahoney et al. (2008) Cancer J Clin; 58: 347-371.
 (비특허문헌 0023) 23. Mazzola et al. (2014) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 23: 1689-1695.
 (비특허문헌 0024) 24. Mealiffe et al. (2010) Natl Cancer Inst; 102: 1618-1627.
 (비특허문헌 0025) 25. Parmigiani et al. (1998) Am J Hum Genet. 62: 145-158.
 (비특허문헌 0026) 26. Parmigiani et al. (2007) Ann Intern Med. 1479: 441-450.
 (비특허문헌 0027) 27. Pencina et al. (2008) Statistics in Medicine 27: 157-172.
 (비특허문헌 0028) 28. Rockhill et al. (2001) J Natl Cancer Inst 93(5):358-366.
 (비특허문헌 0029) 29. Sapolosky et al. (1999) Genet Anal: Biomolec Engin 14:187-192.
 (비특허문헌 0030) 30. Saslow et al. (2007) CA Cancer J Clin. 57: 75-89.
 (비특허문헌 0031) 31. Service (1998a) Science 282:396-399.
 (비특허문헌 0032) 32. Service (1998b) Science 282: 399-401.
 (비특허문헌 0033) 33. Slatkin and Excoffier (1996) Heredity 76: 377-383.
 (비특허문헌 0034) 34. Sorlie et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci., 98: 10869-10874.
 (비특허문헌 0035) 35. Tyrer et al. (2004) Stat Med. 23: 1111-1130.
 (비특허문헌 0036) 36. van Asperen et al. (1999) Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 13: 87-93.
 (비특허문헌 0037) 37. Visvanathan et al. (2009) Journal of Clinical Oncology. 27: 3235-3258.
 (비특허문헌 0038) 38. Zhang et al. (1999) Anal. Chem. 71:1138-1145.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 본 발명자는 유방암 표현형을 발생시키는 인간 여성 대상체의 위험 평가에 유용한 게놈내에서 SNP를 확인하였다. 놀랍게도, 이들 SNP의 선택은 복수의 인종적 배경을 거친 정보제공성으로 남아있다. 이들 발견은 본 개시내용의 SNP가 유방암 표현형을 발생시키는 인간 여성 대상체의 위험을 평가하는 방법에서 사용될 수 있음을 시사한다. 특히, 이들 결과는 상기 방법이 인종적 유전자형 변화를 설명하기 위해 적합하게 강력할 수 있음을 시사한다.
- [0011] 따라서, 하나의 측면에서 본 개시내용은 하기 단계를 포함한 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험 평가 방법에 관한 것이다:
- [0012] 상기 여성 대상체의 임상적 위험 평가를 수행하는 단계;
- [0013] 여성 대상체의 유전적 위험 평가를 수행하는 단계로서, 상기 유전적 위험 평가는 여성 대상체로부터 유도된 생물학적 샘플에서, 유방암과 관련된 적어도 72개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 검출을 포함하고, 상기 단일 뉴

클레오타이드 다형성의 적어도 67개는 표 7 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택되고, 나머지 단일 뉴클레오타이드 다형성은 표 6 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택되는 단계; 및

- [0014] 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 상기 위험을 획득하기 위해 상기 유전적 위험 평가와 상기 임상적 위험 평가를 조합하는 단계.
- [0015] 당해 분야의 숙련가는 조합된 임상적 위험 평가 및 유전적 위험 평가가 유방암 발생에 대하여 대상체 전체 위험을 한정한다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 본 발명의 방법은 전체 위험을 평가한다.
- [0016] 하나의 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 절대적 위험을 결정한다.
- [0017] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 상대적 위험을 결정한다.
- [0018] 여성은 임의의 인종 예컨대 백인, 흑인, 오스트랄로이드 또는 황인일 수 있다. 하나의 구현예에서, 상기 여성은 폐경후이다.
- [0019] 하나의 구현예에서, 상기 여성은 백인이다. 추가 구현예에서, 상기 방법은 표 9에서 보여준 적어도 72개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성 검출을 포함한다.
- [0020] 추가의 구현예에서, 상기 방법은 표 9에서 보여준 적어도 77개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성 검출을 포함한다.
- [0021] 또 다른 구현예에서, 상기 여성은 흑인이다. 추가 구현예에서, 상기 여성은 아프리카-미국인이다. 추가 구현예에서, 상기 방법은 표 10에서 보여준 적어도 74개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성 검출을 포함한다.
- [0022] 추가의 구현예에서, 방법은 표 10에서 적어도 78개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성 검출을 포함한다.
- [0023] 또 다른 구현예에서, 상기 여성은 히스패닉이다. 추가 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 표 11에서 보여준 적어도 78개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성 검출을 포함한다.
- [0024] 추가의 구현예에서, 상기 방법은 표 11에서 적어도 82개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성 검출을 포함한다.
- [0025] 하나의 구현예에서, 상기 임상적 위험 평가와 유전적 위험 평가의 조합은 위험 점수를 제공하기 위해 위험 평가 급셈을 포함한다.
- [0026] 하나의 구현예에서, 상기 임상적 위험 평가 수행은 게일 모델, 클라우스 모델, 클라우스 표, BOADICEA, 존커 모델, 클라우스 확장된 식, Tyrer-Cuzick 모델, BRCAPRO 및 맨체스터 평점 시스템으로 이루어진 군으로부터 선택된 모델을 이용한다.
- [0027] 추가 구현예에서, 상기 임상적 위험 평가 수행은 하기의 하나 이상의 여성으로부터 정보 수득을 포함한다: 유방암, 관상 암종 또는 소엽 암종의 병력, 연령, 첫 생리 기간의 연령, 첫 출산한 연령, 유방암의 가족력, 이전의 유방 생검의 결과, 유방 밀도, 및 민족/인종.
- [0028] 하나의 구현예에서, 상기 임상적 위험 평가는 게일 모델을 이용하여 수득된다. 하나의 구현예에서, 게일 모델이 사용된 경우, 대상체는 35세 이상이다.
- [0029] 하나의 구현예에서, 상기 게일 모델은 게일 수명 위험 점수를 제공한다.
- [0030] 하나의 구현예에서, 상기 게일 모델은 게일 5-년 위험 점수를 제공한다.
- [0031] 대안적 구현예에서, 상기 임상적 위험 평가는 Tyrer-Cuzick 모델을 이용하여 수득된다.
- [0032] 하나의 구현예에서, Tyrer-Cuzick 모델이 사용된 경우, 대상체는 20세 이상이다.
- [0033] 하나의 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 유방암과 관련된 적어도 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81 또는 82개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 검출을 포함하고, 상기 단일 뉴클레오타이드 다형성의 적어도 67개는 표 7

또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택되고, 나머지 단일 뉴클레오타이드 다형성은 표 6 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택된다.

- [0034] 하나의 구현예에서, 상기 여성은 유방의 생검을 가졌다.
- [0035] 하나의 구현예에서, 상기 여성은 유방암, 소엽 암종 또는 관상 암종을 갖지 않았다.
- [0036] 하나의 구현예에서, 상기 임상적 위험 평가의 결과는 여성이 더욱 빈번한 스크리닝 및/또는 예방적 항-유방암 요법 처치되어야 하는 것을 지시한다.
- [0037] 추가 구현예에서, 상기 대상체가 유방암 발생의 위험을 갖는 것으로 결정되면, 대상체는 비-반응성보다 에스트로겐 저해 요법에 더욱 반응성이 될 것 같다.
- [0038] 하나의 구현예에서, 상기 유방암은 에스트로겐 수용 양성 또는 에스트로겐 수용체 음성이다.
- [0039] 하나의 구현예에서, 상기 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성은 0.9 초과와 연관 비평형을 갖는다.
- [0040] 또 다른 구현예에서, 상기 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성은 1의 연관 비평형을 갖는다.
- [0041] 하나의 구현예에서, 본 개시내용의 방법의 순 재분류 개선은 0.01 초과이다.
- [0042] 추가 구현예에서, 본 개시내용의 방법의 순 재분류 개선은 0.05 초과이다.
- [0043] 추가의 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 방법의 순 재분류 개선은 0.1 초과이다.
- [0044] 또 다른 구현예에서, 상기 임상적 위험 평가에 의해 결정된 5-년 위험은 약 1.5% 내지 약 2%이다.
- [0045] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 72개 이상의 핵산 증폭을 위한 프라이머의 적어도 72개의 세트를 포함한 키트에 관한 것으로, 상기 72개 이상의 핵산은 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함하고, 상기 프라이머의 세트의 적어도 67개는 표 7로부터 선택된 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함한 핵산을 증폭시키고, 프라이머의 나머지 세트는 표 6으로부터 선택된 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함한 핵산을 증폭시킨다.
- [0046] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 72개 이상의 핵산까지 하이브리드화를 위한 프로브의 적어도 72개의 세트를 포함한 유전적 어레이에 관한 것으로, 상기 72개 이상의 핵산은 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함하고, 상기 프로브의 적어도 67개는 표 7로부터 선택된 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함한 핵산에 하이브리드화시키고, 나머지 프로브는 표 6으로부터 선택된 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함한 핵산에 하이브리드화시킨다.
- [0047] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 개시된 방법을 이용하여 유방암 발생에 대한 대상체의 위험 평가를 포함한 유방암에 대한 인간 여성 대상체의 일상적 진단 시험에 대한 필요성 결정 방법에 관한 것이다.
- [0048] 스크리닝은 유방암의 대략 20 - 25% 수명 위험을 갖는 여성에 권고된다 (Saslow 등, 2007). 따라서, 하나의 구현예에서, 약 20% 수명 위험 초과와 위험 점수는 대상체가 유방 MRIC 스크리닝 및 유방촬영술 프로그램에 등록되어야 함을 지시한다.
- [0049] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 인간 여성 대상체에서 유방암에 대한 스크리닝 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 개시된 방법을 이용하여 유방암 발생에 대한 대상체의 위험 평가 및 이들이 유방암 발생에 대하여 위험을 갖는 것으로 평가되면 대상체에서 유방암에 대한 일상적 스크리닝을 포함한다. 예를 들어, 유방암에 대한 스크리닝은 유방 MRIC 스크리닝 및 유방촬영술 프로그램에 대상체 등록을 포함할 수 있다.
- [0050] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 개시된 방법을 이용하여 유방암 발생에 대한 대상체의 위험 평가를 포함하는 예방적 항-유방암 요법에 대한 인간 여성 대상체의 필요성 결정 방법에 관한 것이다.
- [0051] 약리적 개입은 약 1.66% 초과 5-년 위험의 위험 점수를 갖는 여성에서 권고된다(Visvanathan 등, 2009). 따라서, 하나의 구현예에서, 약 1.66% 초과 5-년 위험의 위험 점수는 화학예방이 대상체에 제공되어야 함을 지시한다. 예를 들어, 에스트로겐 수용체 요법이 대상체에 제공될 수 있다. 다양한 예시적인 에스트로겐 수용체 요법들이 아래 추가로 논의된다.

- [0052] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 인간 여성 대상체에서 유방암의 예방 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 개시된 방법을 이용하여 유방암 발생에 대한 대상체의 위험 평가, 및 이들이 유방암 발생에 대하여 위험을 갖는 것으로 평가되면 대상체에 항-유방암 요법 투여를 포함한다.
- [0053] 하나의 구현예에서, 상기 요법은 에스트로젠을 억제한다.
- [0054] 추가 측면에서, 본 개시내용은 인간 여성 대상체에서 이들의 위험시에 유방암 예방에서 사용을 위한 항-유방암 요법에 관한 것으로, 여기에서 상기 대상체는 본 개시내용의 방법에 따라 유방암 발생에 대한 위험을 갖는 것으로 평가된다.
- [0055] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 후보자 요법의 임상적 시험에 대하여 인간 여성 대상체의 그룹 계층화 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 개시된 방법을 이용하여 유방암 발생에 대한 대상체의 개체 위험 평가 및 요법에 더욱 반응성이 될 것 같은 대상체를 선택하기 위해 평가의 결과 이용을 포함한다.
- [0056] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 유방암 표현형 발생을 위하여 인간 여성 대상체의 위험 평가용 시스템 또는 키트를 제조하기 위한 프라이머의 적어도 72개의 세트 또는 프로브의 용도를 제공한다:
- [0057] 상기 여성 대상체의 임상적 위험 평가를 수행하는 단계;
- [0058] 여성 대상체의 유전적 위험 평가를 수행하는 단계로서, 상기 유전적 위험 평가는, 여성 대상체로부터 유도된 생물학적 샘플에서, 유방암과 관련된 적어도 72개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 검출을 포함하고, 상기 단일 뉴클레오타이드 다형성의 적어도 67개는 표 7 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택되고, 나머지 단일 뉴클레오타이드 다형성은 표 6 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택되는 단계; 및
- [0059] 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 상기 위험을 획득하기 위해 상기 유전적 위험 평가와 상기 임상적 위험 평가를 조합하는 단계.
- [0060] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 유방암 발생을 위하여 인간 여성 대상체의 위험 평가용 컴퓨터 시행된 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 프로세서 및 메모리를 포함한 컴퓨팅 시스템에서 작동가능하고, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0061] 상기 여성 대상체에 대하여 임상적 위험 데이터 및 유전적 위험 데이터를 수령하는 단계로서, 여기에서 상기 유전적 위험 데이터는, 상기 여성 대상체로부터 유도된 생물학적 샘플에서, 유방암과 관련된 적어도 72개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 검출에 의해 획득되었고, 여기에서 상기 단일 뉴클레오타이드 다형성의 적어도 67개는 표 7 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택되고, 상기 나머지 단일 뉴클레오타이드 다형성은 표 6 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택되는 단계;
- [0062] 상기 데이터를 가공하여 상기 임상적 위험 데이터를 상기 유전적 위험 데이터와 조합시켜 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 상기 위험을 획득하는 단계;
- [0063] 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 상기 위험을 산출하는 단계.
- [0064] 하나의 구현예에서, 여성 대상체에 대하여 임상적 위험 데이터 및 유전적 위험 데이터는 컴퓨팅 시스템에 커플링된 사용자 인터페이스로부터 수령된다.
- [0065] 또 다른 구현예에서, 상기 여성 대상체에 대하여 임상적 위험 데이터 및 유전적 위험 데이터는 무선 통신망을 거쳐 원격 디바이스로부터 수령된다.
- [0066] 또 다른 구현예에서, 상기 산출은 컴퓨팅 시스템에 커플링된 사용자 인터페이스에 정보 산출을 포함한다.
- [0067] 또 다른 구현예에서, 상기 산출은 무선 통신망을 통해 원격 디바이스에 정보 전송을 포함한다.
- [0068] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 개시된 방법을 수행하기 위해 구성된 시스템에 관한 것이다.
- [0069] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험 평가용 시스템에 관한 것이다:
- [0070] 상기 여성 대상체의 임상적 위험 평가 수행용 시스템 설명서;

- [0071] 본 개시내용에 따라 여성 대상체의 유전적 위험 평가를 수행하기 위한 시스템 설명서; 및
- [0072] 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 상기 위험을 측정하기 위한 상기 유전적 위험 평가와 상기 임상적 위험 평가 조합용 시스템 설명서.
- [0073] 명백해질 바와 같이, 상기 방법, 키트 및 시스템의 적어도 일부 특징은 조합으로 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 유방암 감수성과 다형성 사이의 상관관계 확인용 시스템은 본원에서 상기 방법 실시를 위하여 사용될 수 있다. 키트는 본원에서 상기 방법 실시를 위하여 사용될 수 있다. 따라서, 상기 시스템, 방법 및 키트의 기재된 특징은 본원에서 상이한 시스템, 방법 및 키트에 적용될 수 있다.
- [0074] 본 명세서 전반에 걸쳐 단어 "포함하다", 또는 변화형, 예컨대 "포함한다" 또는 "포함하는"은, 언급된 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소, 정수 또는 단계의 그룹의 포함을 암시하는 것으로 이해될 것이지만, 임의의 다른 요소, 정수 또는 단계, 또는 요소, 정수 또는 단계의 그룹을 배제하지 않는다.
- [0075] 본 발명은 하기 비-제한 실시예의 방식으로 및 첨부 도를 참조로 이하에서 기재된다.

과제의 해결 수단

- [0076] 일반 기술 및 정의
- [0077] 특이적으로 다르게는 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학적 용어들은 당해 분야의 (예를 들면, 세포 배양, 유방암 분석, 분자 유전학, 면역학, 면역조직화학, 단백질 화학 및 생화학에서) 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 가질 수 있다.
- [0078] 다르게 명시되지 않는 한, 본 개시내용에서 이용된 분자 및 면역학적 기술은 당해 분야의 숙련가에 잘 알려진 표준 절차이다. 상기 기술은 공급원내 문헌, 예컨대, 하기 전반에 걸쳐 기재되고 설명된다: J. Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning, John Wiley and Sons (1984), J. Sambrook 등, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory Press (1989), T.A. Brown (editor), Essential Molecular Biology: A Practical Approach, Volumes 1 and 2, IRL Press (1991), D.M. Glover and B.D. Hames (editors), DNA Cloning: A Practical Approach, Volumes 1-4, IRL Press (1995 and 1996), and F.M. Ausubel 등 (editors), Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience (1988, 현재까지 모든 업데이트 포함), Ed Harlow and David Lane (editors) Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbour Laboratory, (1988), 및 J.E. Coligan 등 (editors) Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons (현재까지 모든 업데이트 포함).
- [0079] 상기 개시내용은 특정 실시예들에 제한되지 않으며 물론 다양하게 변경될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본원에서 사용된 전문용어가 단지 특정 구현에 기재의 목적을 위한 것이고 제한될 의도가 아님이 이해된다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이 및 첨부된 청구항, 단수의 용어들 및 단수 형태는, 예를 들어, 내용이 명확히 다르게는 지시하지 않는 한 복수의 지시대상을 선택적으로 포함한다. 따라서, 예를 들어, "프로브"에 대한 참조는 복수의 프로브 분자를 선택적으로 포함하고; 유사하게, 맥락에 따라, 용어 "핵산"의 사용은, 실제적 문제로서, 그 핵산 분자의 많은 복사본을 선택적으로 포함한다.
- [0080] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약"은, 반대로 언급되지 않는 한, 지정된 값의 +/- 10%, 더욱 바람직하게는 +/- 5%, 더욱 바람직하게는 +/- 1%를 지칭한다.
- [0081] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유방암"은 여성 대상체에서 발생할 수 있는 임의의 유형의 유방암을 포함한다. 예를 들어, 유방암은 내강 A (ER+ 및/또는 PR+, HER2-, 낮은 Ki67), 내강 B (ER+ 및/또는 PR+, HER2+ (또는 높은 Ki67을 갖는 HER2-), 삼중 음성/기저-유사 (ER-, PR-, HER2-) 또는 HER2 유형 (ER-, PR-, HER2+)으로서 특징으로 할 수 있다. 또 다른 예에서, 유방암은 요법 또는 요법들 예컨대 알킬화제, 백금 제제, 타산, 빈카 제제, 항-에스트로겐 약물, 방향화효소 저해제, 난소 저해 제제, 내분비/호르몬제, 비스포스포네이트 요법 제제 또는 표적화된 생물학적 요법 제제에 내성일 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, "유방암"은 또한 개체에서 유방암 발생에 대하여 소인을 표시하는 표현형을 포함한다. 유방암에 대한 소인을 표시하는 표현형은, 예를 들어, 암이 환경적 조건 (다이어트, 신체 활동 레짐, 지리학적 위치 등)의 주어진 세트하에 관련된 일반 집단의 구성원에서보다 표현형을 갖는 개체에서 발생할 더 높은 가능성을 보여줄 수 있다.
- [0082] 본원에서 사용된 바와 같이, "생물학적 샘플(biological sample)"은 인간 환자로부터 또는 그로부터 유도된 핵산, 특히 DNA, 예를 들면, 환자로부터 체액 (혈액, 타액, 소변 등), 생검, 조직 및/또는 폐기물을 포함한 임의

의 샘플을 지칭한다. 따라서, 적절한 핵산을 함유하는 본질적으로 임의의 해당 조직이 할 수 있는 바와 같이, 조직 생검, 대변, 가래, 타액, 혈액, 림프 등등은 SNP에 대하여 쉽게 스크리닝될 수 있다. 하나의 구현예에서, 생물학적 샘플은 뱀 세로 샘플이다. 이들 샘플은 표준 의료 실험실 방법에 의해 환자로 부터, 고지에 의한 동의 이후, 전형적으로 취해진다. 샘플은 환자로 부터 직접적으로 취해진 형태일 수 있거나, 또는 적어도 일부 비-핵산 물질을 제거하기 위해 적어도 부분적으로 가공(정제)될 수 있다.

[0083] "다형성(polymorphism)"은 가변성인 유전자좌이고; 즉, 집단 내에, 다형성에서 뉴클레오타이드 서열은 하나 이상의 버전 또는 대립유전자를 갖는다. 다형성의 하나의 예는, 게놈내 단일 뉴클레오타이드 위치에서 다형성인(명시된 위치에서 뉴클레오타이드는 개체 또는 집단 사이에서 다양하다), "단일 뉴클레오타이드 다형성"이다.

[0084] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "SNP" 또는 "단일 뉴클레오타이드 다형성(single nucleotide polymorphism)"은 개체 사이 유전적 변화; 예를 들면, 가변적인 유기체의 DNA내 단일 질소성 염기 위치를 지칭한다. 본원에서 사용된 바와 같이, "SNP"는 복수의 SNP이다. 물론, 본원에서 DNA를 지칭한 경우, 상기 참조는 DNA의 유도체 예컨대 앰플리콘, 이들의 RNA 전사체 등을 포함할 수 있다.

[0085] 용어 "대립유전자(allele)"는 특이적 유전자좌에서 인코딩된 또는 발생하는 2 이상의 상이한 뉴클레오타이드 서열 또는 그와 같은 유전자좌에 의해 인코딩된 2 이상의 상이한 폴리펩타이드 서열 중 하나를 지칭한다. 예를 들어, 제1 대립유전자는 하나의 염색체 상에서 발생할 수 있고, 반면에 제2 대립유전자는 제2 상동성 염색체 상에서 발생하고, 예를 들면, 집단에서 이종접합성 개체의, 또는 상이한 동종접합성 또는 이종접합성 개체 사이 상이한 염색체에 대하여 발생하는 바와 같다. 대립유전자는 연결되는 경우 및 대립유전자의 존재가 대립유전자를 포함한 개체에서 특성 또는 특성 형태가 발생할 인디케이터인 경우 특성과 "양성으로" 상관한다. 대립유전자는 연결된 경우 및 대립유전자의 존재가 대립유전자를 포함한 개체에서 특성 또는 특성 형태가 발생하지 않을 인디케이터인 경우 특성과 "음성으로" 상관한다.

[0086] 마커 다형성 또는 대립유전자는 표현형에 통계적으로 (양성으로 또는 음성으로) 연결될 수 있는 경우 명시된 표현형 (유방암 감수성, 등)으로 "상관된다(correlated)" 또는 "관련된다(associated)". 다형성 또는 대립유전자가 통계적으로 연결되는지 결정 방법은 당해 기술의 숙련가에 공지된다. 즉, 명시된 다형성은 대조군 집단 (예를 들면, 유방암을 갖지 않는 개체)에서보다 사례 집단 (예를 들면, 유방암 환자)에서 더욱 통상적으로 발생한다. 상기 상관관계는 자연에서 인과관계로서 종종 추론되지만, 표현형이 발생하기 위해 상관관계/회합에 충분함의 기저를 이루는 특성에 대하여 유전자좌에 단순 유전적 연결 (이와 회합)이 될 필요는 없다.

[0087] 어구 "연관 비평형(linkage disequilibrium)" (LD)은 2개의 이웃한 다형성 유전자형 사이의 통계적인 상관관계를 기재하기 위해 사용된다. 전형적으로, LD는, 생식세포 사이에서 Hardy-Weinberg 평형 (통계적인 독립)을 추정하는, 2개의 유전자좌에서 랜덤 생식세포의 대립유전자 사이의 상관관계를 지칭한다. LD는 회합 (D')의 르윈턴 파라미터로 또는 피어슨 상관관계 계수 (r) (Devlin and Risch, 1995)로 정량화된다. 1의 LD 값을 갖는 2개의 유전자좌는 완벽한 LD에서인 것으로 지칭된다. 다른 극단에서, 0의 LD 값을 갖는 2개의 유전자좌는 연관 평형인 것으로 지칭된다. 연관 비평형은 일배체형 빈도의 추정을 위한 기대 극대화 알고리즘 (EM)의 적용 이후 계산된다 (Slatkin and Excoffier, 1996). 이웃한 유전자형/유전자좌에 대하여 본 개시내용에 따른 LD 값은 0.1 초과, 바람직하게는, 0.2 초과, 더 바람직한 0.5 초과, 더욱 바람직하게는, 0.6 초과, 더욱더 바람직하게는, 0.7 초과, 바람직하게는, 0.8 초과, 더욱 바람직하게는 0.9 초과, 이상적으로 약 1.0 선택된다.

[0088] 당해 분야의 숙련가가 본 개시내용의 SNP와 연관 비평형에서 SNP를 쉽게 확인할 수 있는 또 다른 방식은 2개 유전자좌에 대한 LOD 점수 결정이다. LOD는, 2개 유전자, 또는 유전자 및 질환 유전자가 염색체 상에서 서로 근접 위치할 가능성이 있는지 및 따라서 선천적일 수 있는지의 통계적인 평가인, "공산의 로그"를 나타낸다. 약 2 - 3 또는 더 높은 LOD 점수는 2개 유전자가 염색체 상에서 서로 밀접하게 위치한 것을 의미하는 것으로 일반적으로 이해된다. 본 개시내용의 SNP와 연관 비평형에서 SNP의 다양한 예는 표 1 내지 4에서 보여진다. 본 발명자는 본 개시내용의 SNP와 연관 비평형에서 많은 SNP가 약 2 - 50의 LOD 점수를 갖는다는 것을 알아내었다. 따라서, 하나의 구현예에서, 이웃한 유전자형/유전자좌에 대하여 본 개시내용에 따른 LOD 값은 적어도 2 초과, 적어도 3 초과, 적어도 4 초과, 적어도 5 초과, 적어도 6 초과, 적어도 7 초과, 적어도 8 초과, 적어도 9 초과, 적어도 10 초과, 적어도 20 초과 적어도 30 초과, 적어도 40 초과, 적어도 50 초과 선택된다.

[0089] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 SNP와 연관 비평형에서 SNP는 약 20 센티모건 (cM) 이하에 동등한 또는 미만의 명시된 유전적 재조합 거리를 가질 수 있다. 예를 들어, 15 cM 이하, 10 cM 이하, 9 cM 이하, 8 cM 이하, 7 cM 이하, 6 cM 이하, 5 cM 이하, 4 cM 이하, 3 cM 이하, 2 cM 이하, 1 cM 이하, 0.75 cM 이하, 0.5 cM 이하, 0.25 cM 이하 또는 0.1 cM 이하. 예를 들어, 단일 염색체 본질내에 2개의 연결된 유전자좌는 약 20%, 약 19%,

약 18%, 약 17%, 약 16%, 약 15%, 약 14%, 약 13%, 약 12%, 약 11%, 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 약 0.75%, 약 0.5%, 약 0.25% 또는 약 0.1% 이하에 동등한 또는 미만의 빈도에서 서로 감수분열 동안 재조합을 경험할 수 있다.

[0090] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 SNP와 연관 비평형에서 SNP는 서로의 (국부 재조합 속도에 따라, 약 0.1 cM 까지 인간에서 상관하는) 적어도 100 kb, 적어도 50 kb, 적어도 20 kb 이하 이내이다.

[0091] 예를 들어, 특정한 SNP용 대리 마커의 확인을 위한 하나의 접근법은 표적 SNP 주위의 SNP가 연관 비평형이고 따라서 질환 감수성에 대한 정보를 제공할 수 있음을 추정하는 단순 전략을 포함한다. 따라서, 본원에서 기재된 바와 같이, 대리 마커는 대리 마커 후보자의 선택에 적합함이 과학적 공동체에서 알아낸 특정 기준을 이행하는 SNP를 조사함으로써 공공연하게 이용가능한 데이터베이스, 예컨대 HAPMAP로부터 따라서 확인될 수 있다 (참고, 예를 들어, 표 1 내지 4의 범례).

[0092] "대립유전자 빈도(Allele frequency)"는 대립유전자가 개체이내, 계통 이내 또는 계통의 집단 이내 유전자좌에서 존재하는 빈도 (분율 또는 백분율)를 지칭한다. 예를 들어, 대립유전자 "A"에 대하여, 유전자형 "AA", "Aa", 또는 "aa"의 2배체 개체는 1.0, 0.5, 또는 0.0, 각각의 대립유전자 빈도를 갖는다. 그 계통 또는 집단으로부터 개체의 샘플의 대립유전자 빈도를 평균화함으로써 계통 또는 집단 (예를 들면, 사례 또는 대조군) 이내 대립유전자 빈도를 추정할 수 있다. 유사하게, 집단을 구성하는 계통의 대립유전자 빈도를 평균화함으로써 계통의 집단 이내 대립유전자 빈도를 계산할 수 있다.

[0093] 하나의 구현예에서, 용어 "대립유전자 빈도"는 소수 대립유전자 빈도 (MAF)를 정의하기 위해 사용된다. MAF는 최소 공통의 대립유전자가 주어진 집단에서 발생하는 빈도를 지칭한다.

[0094] 개체는 만일 개체가 주어진 유전자좌에서 대립유전자의 단 하나의 유형을 가지면 "동종접합성"이다 (예를 들면, 2배체 개체는 각각의 2개 상동성 염색체에 대하여 유전자좌에서 동일한 대립유전자의 복사본을 갖는다). 개체는 만일 1 초과 대립유전자 유형이 주어진 유전자좌에서 존재하면 "이종접합성"이다 (예를 들면, 2개의 상이한 대립유전자의 하나의 복사본 각각을 갖는 2배체 개체). 용어 "균질성"은 그룹의 구성원이 하나 이상의 특이적 유전자좌에서 동일한 유전자형을 갖는 것을 지시한다. 그에 반해서, 용어 "이종성"은 그룹 이내 개체가 하나 이상의 특이적 유전자좌에서 유전자형이 상이한 것을 지시하기 위해 사용된다.

[0095] "유전자좌"는 염색체 위치 또는 영역이다. 예를 들어, 다형성 유전자좌는 다형성 핵산, 특성 결정인자, 유전자 또는 마커가 위치한 위치 또는 영역이다. 추가 예에서, "유전자 유전자좌"는 특이적 유전자가 발견될 수 있는 종의 계놈에서 특이적 염색체 위치 (영역)이다.

[0096] "마커", "분자 마커" 또는 "마커 핵산"은 유전자좌 또는 연결된 유전자좌를 확인한 경우 참조 지점으로 사용된 뉴클레오타이드 서열 또는 이들의 인코딩된 생성물 (예를 들면, 단백질)을 지칭한다. 마커는 계놈 뉴클레오타이드 서열로부터 또는 발현된 뉴클레오타이드 서열로부터 (예를 들면, RNA, nRNA, mRNA, cDNA, 등으로부터), 또는 인코딩된 폴리펩타이드로부터 유도될 수 있다. 용어는 또한 마커 서열에 상보적인 또는 측접하는 핵산 서열, 예컨대 마커 서열을 증폭시킬 수 있는 프로브 또는 프라이머 쌍으로서 사용된 핵산을 지칭한다. "마커 프로브"는 마커 유전자좌의 존재를 확인하기 위해 사용될 수 있는 핵산 서열 또는 분자, 예를 들면, 마커 유전자좌 서열에 상보적인 핵산 프로브이다. 핵산은 이들이, 예를 들면, 왓슨-크릭 염기 짝짓기 규칙에 따라, 용액에서 특이적으로 하이브리드화하는 경우 "상보적"이다. "마커 유전자좌"는 제2 연결된 유전자좌의 존재를 추적하기 위해 사용될 수 있는 유전자좌, 예를 들면, 표현형 특성의 집단 변화에 인코딩 또는 기여하는 연결된 또는 상관된 유전자좌이다. 예를 들어, 마커 유전자좌는 유전자좌, 예컨대 마커 유전자좌에 유전자 상으로 또는 물리적으로 연결된, QTL에서 대립유전자의 분리를 모니터링하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, "마커 대립유전자", 대안적으로 "마커 유전자좌의 대립유전자"는 마커 유전자좌에 대하여 다형성인 집단내 마커 유전자좌에서 발견된 복수의 다형성 뉴클레오타이드 서열 중 하나이다. 각각의 확인된 마커는 유전적 요소, 예를 들면, 관련된 표현형에 기여하는, QTL에 (물리적 및/또는 유전적 연결을 초래한) 밀접한 물리적 및 유전적 근접에 있는 것으로 예상된다. 집단의 구성원 사이에서 유전적 다형성에 상응하는 마커는 당해 기술에서 양호하게 확립된 방법에 의해 검출될 수 있다. 이들은, 예를 들면, PCR-기반 서열 특이적 증폭 방법, 제약 단편 길이 다형성 (restriction fragment length polymorphisms; RFLP)의 검출, 동질효소 마커의 검출, 대립유전자 특이적 하이브리드화 (allele specific hybridization; ASH)의 검출, 단일 뉴클레오타이드 확대의 검출, 계놈의 증폭된 가변형 서열의 검출, 자기-지속된 서열 복제의 검출, 단순 서열 반복 (simple sequence repeats; SSRs)의 검출, 단일 뉴클레오타이드 다형성 (SNP)의 검출, 또는 증폭된 단편 길이 다형성 (amplified fragment length polymorphisms; AFLPs)의 검출을 포함한다.

- [0097] 핵산 증폭의 맥락에서 용어 "증폭하는"은 이로써 선택된 핵산 (또는 이들의 전사된 형태)의 추가의 복사본이 생산된 임의의 공정이다. 전형적인 증폭 방법은, 폴리머라제 연쇄 반응 (PCR)을 포함한, 다양한 폴리머라제 기반 복제 방법, 리가제 매개된 방법 예컨대 리가제 연쇄 반응 (LCR) 및 RNA 폴리머라제 기반 증폭 (예를 들면, 전사에 의해) 방법을 포함한다.
- [0098] "앰플리콘(amplicon)"은 증폭된 핵산, 예를 들면, 임의의 이용가능한 증폭 방법 (예를 들면, PCR, LCR, 전사, 등등)에 의해 템플레이트 핵산을 증폭시킴으로써 생산된 핵산이다.
- [0099] "유전자"는 하나 이상 발현된 분자, 예를 들면, RNA, 또는 폴리펩타이드를 함께 인코딩한 게놈에서 뉴클레오타이드의 하나 이상의 서열(들)이다. 유전자는 그 다음 폴리펩타이드 서열로 번역될 수 있는 RNA에 전사된 코딩 서열을 포함할 수 있고, 유전자의 복제 또는 발현에 일조한 관련된 구조적 또는 조절 서열을 포함할 수 있다.
- [0100] "유전자형(genotype)"은 하나 이상 유전적 유전자좌에서 개체 (또는 개체의 그룹)의 유전적 구성이다. 유전자형은 개체의 하나 이상 공지된 유전자좌의 대립유전자(들), 전형적으로, 그의 부모로부터 선천적인 대립유전자의 편집에 의해 정의된다.
- [0101] "단상형(haplotype)"은 단일 DNA 가닥상에 복수의 유전적 유전자좌에서 개체의 유전자형이다. 전형적으로, 단상형에 의해 기재된 유전적 유전자좌는, 즉, 동일한 염색체 가닥상에 물리적으로 및 유전자 상으로 연결된다.
- [0102] 마커, 프로브 또는 프라이머의 "세트"는, 예를 들면, 명시된 유전자형으로 개체를 확인하는 공통의 목적 (예를 들면, 유방암 발생의 위험)을 위하여 사용된, 마커 프로브, 프라이머 또는 이로부터 유도된 데이터의 수집 또는 그룹을 지칭한다. 빈번하게, 마커, 프로브 또는 프라이머에 상응하는, 또는 그의 용도로부터 유도된 데이터는 전자 매체에서 보관된다. 세트의 각각의 구성원이 명시된 목적에 대해 유용성을 보유한 반면, 모든 마커가 아닌, 일부를 포함한, 세트뿐만 아니라 서브세트로부터 선택된 개체 마커는 명시된 목적의 달성에 또한 유효하다.
- [0103] 상기 기재된 다형성 및 유전자, 및 상응하는 마커 프로브, 앰플리콘 또는 프라이머는, 물리적 핵산의 형태로, 또는 핵산에 대한 서열 정보를 포함하는 시스템 설명서의 형태로, 본원에서 임의의 시스템에서 형체화될 수 있다. 예를 들어, 시스템은 본원에서 기재된 유전자 또는 다형성에 상응하는 (또는 이의 일부를 증폭시키는) 프라이머 또는 앰플리콘을 포함할 수 있다. 상기 방법에서와 같이, 마커 프로브 또는 프라이머의 세트는 복수의 상기 유전자 또는 유전적 유전자좌에서 복수의 다형성을 선택적으로 검출한다. 따라서, 예를 들어, 마커 프로브 또는 프라이머의 세트는 본원에서 정의된 각각의 이들 다형성 또는 유전자, 또는 임의의 다른 다형성, 유전자 또는 유전자좌에서 적어도 하나의 다형성을 검출한다. 임의의 상기 프로브 또는 프라이머는 임의의 상기 다형성 또는 유전자, 또는 이들의 상보적 핵산의 뉴클레오타이드 서열, 또는 이들의 전사된 생성물 (예를 들면, 전사 또는 스플라이싱에 의해, 게놈 서열로부터 생산된, 예를 들면, nRNA 또는 mRNA 서열)을 포함할 수 있다.
- [0104] 본원에서 사용된 바와 같이, "리시버 작동 특징적 곡선(Receiver operating characteristic curves; ROC)"은 그의 식별력 역치가 다양해짐에 따라 2원 분류기 시스템에 대하여 감수성 대 (1 - 특이성)의 도표를 지칭한다. ROC는 진 양성률의 비율 (TPR(true positive rate) = 진 양성율) 대 위 양성률의 비율 (FPR(false positive rate) = 위 양성율)의 플롯팅에 의해 동등하게 또한 나타날 수 있다. 기준이 변화함에 따라 2개 작동 특징 (TPR & FPR)의 비교이기 때문에, 상대적 작동 특징적 곡선이 또한 공지된다. ROC 분석은 가능하게는 최적의 모델을 선택하기 위한 및 비용 맥락 또는 부류 분포로부터 (및 특이화에 앞서) 독립적으로 차선책을 제거하기 위한 도구를 제공한다. 개시내용의 맥락에서 사용 방법은 당해 분야의 숙련가에 명백해질 것이다.
- [0105] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "위험을 수득하기 위해 유전적 위험 평가와 임상적 위험 평가의 조합"은 2개 평가의 결과에 의존한 임의의 적합한 수학적 분석을 지칭한다. 예를 들어, 임상적 위험 평가 및 유전적 위험 평가의 결과는 부가될 수 있고, 더욱 바람직하게는 증가될 수 있다.
- [0106] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "유방암에 대한 일상적 스크리닝" 및 "더욱 빈번한 스크리닝"은 상대적 용어이고, 유방암 발생의 확인된 위험이 없는 대상체에 권고된 스크리닝의 수준에 대한 비교에 기반된다.
- [0108] 인종적 유전자형 변화
- [0109] 유전자형 변화가 상이한 집단에서 존재하는 것이 당해 분야의 숙련가에 공지된다. 상기 현상은 인간 유전적 변화로 언급된다. 인간 유전적 변화는 상이한 인종적 배경으로부터 집단 사이에서 종종 관측된다. 상기 변화는 드물게 일치되고 환경적 및 생활방식 인자의 다양한 조합에 의해 종종 유도된다. 유전적 변화의 결과로서, 다양한 집단 예컨대 상이한 인종적 배경으로부터 집단을 거쳐 정보제공성이 남아있는 유전적 마커 예컨대 SNP의 집단을

확인하는 것이 종종 어렵다.

- [0110] 놀랍게도, 본 발명자는 유방암 발생에 대하여 위험 평가용 정보제공성이 남아있는 적어도 3가지 인종적 배경에 공통인 SNP의 선택을 확인하였다.
- [0111] 따라서, 본 개시내용의 방법이 다양한 인종적 배경으로부터 인간 여성 대상체에서 유방암 발생에 대하여 위험 평가에 사용될 수 있음이 예상된다. 예를 들어, 여성은 신체적 인류학에 기반하여 백인, 오스트랄로이드, 황인 및 흑인으로서 분류될 수 있다.
- [0112] 하나의 구현예에서, 상기 인간 여성 대상체는 백인, 아프리카계 미국인, 히스패닉, 아시안, 인도인 또는 란틴계 일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 상기 인간 여성 대상체는 백인, 아프리카계 미국인 또는 히스패닉이다.
- [0113] 하나의 구현예에서, 상기 인간 여성 대상체는 백인이고, 표 9로부터 선택된 적어도 72개, 적어도 73개, 적어도 74개, 적어도 75개, 적어도 76개, 적어도 77개의 단일 뉴클레오타이드 다형성, 또는 이와 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성은 평가된다. 대안적으로, 표 9로부터 선택된 적어도 77개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이와 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성은 평가된다.
- [0114] 또 다른 구현예에서, 상기 인간 여성 대상체는 흑인일 수 있고 표 10으로부터 선택된 적어도 74개, 적어도 75개, 적어도 76개, 적어도 77개, 적어도 78개의 단일 뉴클레오타이드 다형성, 또는 이와 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성은 평가된다. 대안적으로, 표 10으로부터 선택된 적어도 78개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이와 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성은 평가된다.
- [0115] 또 다른 구현예에서, 상기 인간 여성 대상체는 아프리카계 미국인일 수 있고 표 10으로부터 선택된 적어도 74개, 적어도 75개, 적어도 76개, 적어도 77개, 적어도 78개의 단일 뉴클레오타이드 다형성, 또는 이와 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성은 평가된다. 대안적으로, 표 10으로부터 선택된 적어도 78개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이와 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성은 평가된다.
- [0116] 추가 구현예에서, 상기 인간 여성 대상체는 히스패닉일 수 있고 표 11로부터 선택된 적어도 78개, 적어도 79개, 적어도 80개, 적어도 81개, 적어도 82개의 단일 뉴클레오타이드 다형성, 또는 이와 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성은 평가된다. 대안적으로, 표 11로부터 선택된 적어도 82개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이와 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성은 평가된다.
- [0117] 경시적으로 상이한 인종적 기원의 블렌딩이 있었음이 잘 알려진다. 그러나, 실시에서 이는 본 발명을 실시하기 위해 숙련된 사람의 능력에 영향을 주지 않는다.
- [0118] 백색 피부를 갖는, 혈통을 통해 직접적인 또는 간접적인, 주로 유럽 기원의 여성은 본 개시내용의 맥락에서 백인으로 고려된다. 백인은, 예를 들어, 적어도 75% 백인 혈통 (예를 들어, 비제한적으로, 적어도 3명의 백인 조부모를 가진 여성)을 가질 수 있다.
- [0119] 혈통을 통해 직접적인 또는 간접적인, 주로 중앙 또는 남 아프리카 기원의 여성은 본 개시내용의 맥락에서 흑인으로 고려된다. 흑인은, 예를 들어, 적어도 75% 흑인 혈통을 가질 수 있다. 주로 흑인 혈통 및 흑색 피부를 갖는 미국인 여성은 본 개시내용의 맥락에서 아프리카계 미국인으로 고려된다. 아프리카계 미국인은, 예를 들어, 적어도 75% 흑인 혈통을 가질 수 있다. 유사한 원리는, 예를 들어, 다른 국가 (예를 들어 영국, 네덜란드, 캐나다)에서 살고있는 흑인 혈통의 여성에 적용한다.
- [0120] 혈통을 통해 직접적인 또는 간접적인, 스페인 또는 스페인어를 쓰는 국가, 예컨대 중앙 또는 남 아메리카에서 주로 기원한 여성은 본 개시내용의 맥락에서 히스패닉으로 고려된다. 히스패닉은, 예를 들어, 적어도 75% 히스패닉 혈통을 가질 수 있다.
- [0121] 본 발명자는 대상체가 자체를 고려하는 민족/혈통에 기반하여 본 발명이 쉽게 실시될 수 있음을 알아내었다. 따라서, 하나의 구현예에서, 인간 여성 대상체의 인종은 대상체에 의해 자가-보고된다. 예로서, 여성 대상체는 이 질문에 대한 응답으로 그녀의 인종을 확인하기 위해 질문받을 수 있다: "귀하는 어느 인종적 그룹에 속하십니까"
- [0122] 또 다른 예에서, 여성 대상체의 인종은 대상체로부터 또는 임상사의 의견 또는 관찰로부터 적절한 동의를 얻은 이후 의료 기록으로부터 유도된다.
- [0123] 자연적으로, 우세한 혈통이 없는 사례에서, 예를 들어 50% 백인 및 50% 흑인에서, 본 발명은 표 7에서 제공된 공통의 다형성에 집중함으로써 여전히 실시될 수 있다.

- [0125] 임상적 위험 평가
- [0126] 임의의 적합한 임상적 위험 평가 절차는 본 개시내용에서 사용될 수 있다. 바람직하게는, 임상적 위험 평가는 하나 이상의 유전자좌에서 여성의 유전형분석을 포함하지 않는다.
- [0127] 하나의 구현예에서, 임상적 위험 평가 절차는 하기의 하나 이상에 관해 여성으로부터 정보 수득을 포함한다: 유방암, 관상 암종 또는 소엽 암종의 병력, 연령, 생리 이력 예컨대 첫 생리 기간의 연령, 첫 출산한 연령, 진단의 시간에 친척의 연령을 포함한 유방암 또는 다른 암의 가족력, 이전의 유방 생검의 결과, 경구 피임약의 사용, 체질량 지수, 알코올 소비력, 흡연 이력, 운동력, 다이어트 및 민족/인종.
- [0128] 하나의 구현예에서, 임상적 위험 평가는 일촌 친척 중에서 연령, 이전의 유방 생검의 수 및 공지된 이력을 적어도 고려한다.
- [0129] 하나의 구현예에서 임상적 위험 평가 절차는 다음의 5-년 기간 동안 유방암을 발생한 인간 여성 대상체의 위험 (즉 5-년 위험)의 평가를 제공한다.
- [0130] 하나의 구현예에서 임상적 위험 평가에 의해 결정된 5-년 위험은 약 1% 내지 약 3%이다.
- [0131] 또 다른 구현예에서 임상적 위험 평가에 의해 결정된 5-년 위험은 약 1.5% 내지 약 2%이다.
- [0132] 하나의 구현예에서 임상적 위험 평가 절차는 최대 90세까지 유방암을 발생한 인간 여성 대상체의 위험 (즉 수명 위험)의 평가를 제공한다.
- [0133] 하나의 구현예에서 임상적 위험 평가에 의해 결정된 수명 위험은 약 15% 내지 약 30%이다.
- [0134] 또 다른 구현예에서 임상적 위험 평가에 의해 결정된 5-년 위험은 약 20% 내지 약 25%이다.
- [0135] 임상적 위험 평가 절차의 예는, 비제한적으로, 게일 모델 (BCRAT) (Gail 등, 1989, 1999 and 2007; Costantino 등, 1999; Rockhill 등, 2001), 클라우스 모델 (Claus 등, 1994 and 1998), 클라우스 표, BOADICEA (Antoniou 등, 2002 및 2004), BRCAPRO (Parmigiani 등, 2007), 존커 모델 (Jonker 등, 2003), 클라우스 확장된 식 (van Asperen 등, 2004), Tyrer-Cuzick 모델 (Tyrer 등, 2004), 맨체스터 평점 시스템 (Evans 등, 2004) 등등을 포함한다.
- [0136] 하나의 예에서, 임상적 위험 평가 절차는 게일 모델이다. 상기 절차는 인간 여성 대상체의 5-년 위험 또는 수명 위험을 추정하기 위해 사용될 수 있다. 게일 모델은 암 역학 및 유전학의 NCI 분할의 생물통계 분지에서 선임 조사자인, 미첼 게일 박사에 따라 명명된 유방암 위험 평가 도구의 근거를 형성하는 통계적인 모델이다. 상기 모델은 구체적 기간에 걸쳐 침습성 유방암 발생의 그녀의 위험을 추정하기 위해 여성 자신의 개인 병력 (이전의 유방 생검의 수 및 임의의 이전의 유방 생검 시료에서 비정형 과다형성의 존재), 그녀 자신의 출산 이력 (월경의 시작 연령 및 자식의 첫 정상 출산 연령), 및 일촌 친척 (모친, 자매, 딸) 중에서 유방암의 이력을 이용한다. 35 내지 74세 연령의 280,000 여성을 포함한 연합 NCI 및 미국 암 협회 유방암 스크리닝 연구인, 유방암 검출 증명 프로젝트 (BCDDP)로부터, 및 NCI 감시, 역학, 및 말단 결과 (SEER) 프로그램으로부터 데이터는 모델 개발에 사용되었다. 아프리카계 미국인 여성에 대한 평가는 여성 피임약 및 출산 경험 (CARE) 연구로부터 및 SEER 데이터로부터 데이터에 기반되었다. CARE 참가자는 침습성 유방암을 가진 1,607 여성 및 암이 없는 1,637명을 포함하였다.
- [0137] 게일 모델은 백인 여성의 대규모 집단에서 시험되었고 유방암 위험의 정확한 평가를 제공하도록 나타내었다. 환언하면, 모델은 백인 여성에 대하여 "입증되었다". 아프리카계 미국인 여성에 대하여 여성 건강 촉진으로부터 데이터에서 또한 시험되었고, 모델은 양호하게 수행하지만, 이전의 생검으로 아프리카계 미국인 여성에서 위험을 과소평가할 수 있다. 모델은 히스패닉 여성, 아시아계 미국인 여성 및 토착 미국인 여성에 대하여 또한 입증되었다.
- [0138] 또 다른 예에서, 임상적 위험 평가 절차는 Tyrer-Cuzick 모델이다. Tyrer-Cuzick 모델은 양쪽 유전적 및 비-유전적 인자를 편입시킨다 (Tyrer 등, 2004). 그럼에도 불구하고, Tyrer-Cuzick 모델은 본 개시내용에서 개괄된 유전적 위험 평가로부터 분리되어 고려된다. Tyrer-Cuzick는 개체가 *BRCA1/BRCA2* 돌연변이 또는 가설적 저-침투 유전자를 담지하는 가능성을 추정하기 위해 3-세대 가계를 이용한다. 게다가, 상기 모델은 개인 위험 인자, 예컨대 출산수, 체질량 지수, 키, 및 초경, 폐경, 초경, 폐경, HRT 사용 및 첫 출산의 연령을 편입시킨다.
- [0139] 또 다른 예에서, 임상적 위험 평가 절차는 BOADICEA 모델이다. BOADICEA 모델은 감수성이 *BRCA1* 및 *BRCA2* 에서 뿐만 아니라, 개별적으로 유방암 위험에 관해 작은 영향을 갖는, 다중 유전자의 배수적 효과를 반영하는 다유전

자성 구성요소에서 돌연변이에 의해 설명되는 분리 분석의 사용으로 설계되었다 (Antoniou 등, 2002 and 2004). 상기 알고리즘은 유방암의 가족력을 갖는 개체에서 BRCA1/BRCA2 돌연변이 가능성의 예측 및 암 위험 추정을 허용한다.

[0140] 또 다른 예에서, 임상적 위험 평가 절차는 BRCA프로 모델이다. BRCA프로 모델은 공개된 BRCA1 및 BRCA2 돌연변이 빈도를 편입시키는 베이지안 모델이다. 돌연변이 캐리어내 암 침투, 암 상태 (결린, 걸리지않은, 미공지된), 및 환자의 일촌 및 제2 친척의 연령 (Parmigiani 등, 1998). 상기 알고리즘은 유방암의 가족력을 갖는 개체에서 BRCA1/BRCA2 돌연변이 가능성의 예측 및 암 위험 추정을 허용한다.

[0141] 또 다른 예에서, 임상적 위험 평가 절차는 클라우스 모델이다. 클라우스 모델은 유방암 발생의 선천성 위험의 평가를 제공한다. 상기 모델은 암 및 스테로이드 호르몬 연구로부터 데이터를 이용하여 개발되었다. 상기 모델은 본래 유방암의 가족력에 관한 데이터만 포함하였지만 (Claus 등, 1991), 난소암의 가족력에 관한 데이터를 포함하도록 나중에 업데이트되었다 (Claus 등, 1993). 실제로, 수명 위험 평가는 소위 클라우스 표로부터 보통 유도된다 (Claus 등, 1994). 상기 모델은 양측성 질환, 난소암, 및 3명 이상 걸린 친척 및 일명 "클라우스 확장된 모델"상에서 정보를 편입시키기 위해 추가로 변형되었다 (van Asperen 등, 2004).

[0143] 유전적 위험 평가

[0144] 하나의 측면에서, 본 개시내용의 방법은 유전적 위험 평가 수행에 의해 유방암 발생에 대하여 여성 대상체의 위험 평가에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 이들 방법은 유방암 발생에 대하여 조합된 위험을 제공하기 위해 임상적 위험 평가를 또한 편입시킬 수 있다.

[0145] 상기 유전적 위험 평가는 유방암과 관련된 단일 뉴클레오타이드 다형성에 대하여 72개 이상의 유전자좌에서 대상체의 유전자형을 분리시킴으로써 수행된다. 숙련된 수신인이 인식할 바와 같이, 유방암 발생의 위험을 증가시키는 각 SNP는 1.0 초과, 더욱 바람직하게는 1.02 초과의 유방암과 회합의 교차비를 갖는다. 상기 SNP의 예는, 비제한적으로, 표 6 내지 11에서 제공된 것, 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함한다.

[0146] 숙련된 수신인이 인식할 바와 같이, 유방암 발생의 위험을 감소시키는 각 SNP는 1.0 미만의 유방암과 회합의 교차비를 갖는다. 하나의 구현예에서, 교차비는 0.98 미만이다.

[0147] 하나의 구현예에서, 본 개시내용의 방법을 수행한 경우 단일 뉴클레오타이드 다형성의 적어도 67개는 표 7 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택되고 나머지 단일 뉴클레오타이드 다형성은 표 6 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택된다. 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 방법을 수행한 경우 단일 뉴클레오타이드 다형성의 적어도 68개, 적어도 69개, 적어도 70개는 표 7 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택되고, 나머지 단일 뉴클레오타이드 다형성은 표 6 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택된다.

[0148] 본원에서 특이적으로 언급된 것과 연관 비평형 SNP는 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 확인된다. 상기 SNP의 예는 rs2981582와 강한 연관 비평형인 rs1219648 및 rs2420946 (표 1에서 제공된 추가로 가능한 예), SNP rs3803662와 강한 연관 비평형인 rs12443621 및 rs8051542 (표 2에서 제공된 추가로 가능한 예), 및 SNP rs4415084와 강한 연관 비평형인 rs10941679 (표 3에서 제공된 추가로 가능한 예)를 포함한다. 게다가, rs13387042와 연관 비평형에서 SNP의 예는 표 4에서 제공하였다. 표 6에서 열거된 다른 SNP에 대하여 상기 연결된 다형성은 HAPMAP 데이터베이스를 이용하여 숙련가에 의해 매우 쉽게 확인될 수 있다.

[0149] 하나의 구현예에서, 표 6에서 보여진 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성의 적어도 72개, 적어도 73개, 적어도 74개, 적어도 75개, 적어도 76개, 적어도 78개, 적어도 79개, 적어도 80개, 적어도 81개, 적어도 82개, 적어도 83개, 적어도 84개, 적어도 85개, 적어도 86개, 적어도 87개, 적어도 88개는 평가된다. 추가 구현예에서, 표 7에서 보여진, 적어도 67개, 적어도 68개, 적어도 69개, 적어도 70개 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성은 평가된다.

[0150] 추가 구현예에서, 적어도 70개, 적어도 71개, 적어도 72개, 적어도 73개, 적어도 74개, 적어도 75개, 적어도 76개, 적어도 78개, 적어도 79개, 적어도 80개, 적어도 81개, 적어도 82개, 적어도 83개, 적어도 84개, 적어도 85개, 적어도 86개, 적어도 87개, 적어도 88개의 단일 뉴클레오타이드 다형성은 평가되고, 여기에서 표 7에서 보여진, 적어도 67개, 적어도 68개, 적어도 69개, 적어도 70개 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성은 평가되고, 임의의 나머지 SNP는 표 6 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴

클레오타이드 다형성으로부터 선택된다.

표 1

DbSNP rsID	위치	상관된 SNP	위치	D'	r ²	LOD
rs2981582	123342307	rs3135715	123344716	1.000	0.368	15.02
rs2981582	123342307	rs7899765	123345678	1.000	0.053	2.44
rs2981582	123342307	rs1047111	123347551	0.938	0.226	9.11
rs2981582	123342307	rs1219639	123348302	1.000	0.143	6.53
rs2981582	123342307	rs10886955	123360344	0.908	0.131	5.42
rs2981582	123342307	rs1631281	123380775	0.906	0.124	5.33
rs2981582	123342307	rs3104685	123381354	0.896	0.108	4.58
rs2981582	123342307	rs1909670	123386718	1.000	0.135	6.12
rs2981582	123342307	rs7917459	123392364	1.000	0.135	6.42
rs2981582	123342307	rs17102382	123393846	1.000	0.135	6.42
rs2981582	123342307	rs10788196	123407625	1.000	0.202	9.18
rs2981582	123342307	rs2935717	123426236	0.926	0.165	7.30
rs2981582	123342307	rs3104688	123426455	0.820	0.051	2.07
rs2981582	123342307	rs4752578	123426514	1.000	0.106	5.15
rs2981582	123342307	rs1696803	123426940	0.926	0.168	7.33
rs2981582	123342307	rs12262574	123428112	1.000	0.143	7.39
rs2981582	123342307	rs4752579	123431182	1.000	0.106	5.15
rs2981582	123342307	rs12358208	123460953	0.761	0.077	2.46
rs2981582	123342307	rs17102484	123462020	0.758	0.065	2.39
rs2981582	123342307	rs2936859	123469277	0.260	0.052	1.56
rs2981582	123342307	rs10160140	123541979	0.590	0.016	0.40

[0151]

[0152]

SNP rs2981582용 대리 마커. 마커를 측정하는 1Mbp 간격으로 HAPMAP 데이터세트 (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>)에서 rs2981582에 0.05 초과인 r²를 갖는 마커가 선택되었다. 상관된 SNP의 이름, r² 값 및 rs2981582에 대한 D' 그리고 상응하는 LOD 값, 뿐만 아니라 NCB Build 36에서 대리 마커의 위치가 보여진다.

표 2

DbSNP rsID	위치	상관된 SNP	위치	D'	r ²	LOD
rs3803662	51143842	rs4784227	51156689	0.968	0.881	31.08
rs3803662	51143842	rs3112572	51157948	1.000	0.055	1.64
rs3803662	51143842	rs3104747	51159425	1.000	0.055	1.64
rs3803662	51143842	rs3104748	51159860	1.000	0.055	1.64
rs3803662	51143842	rs3104750	51159990	1.000	0.055	1.64
rs3803662	51143842	rs3104758	51166534	1.000	0.055	1.64
rs3803662	51143842	rs3104759	51167030	1.000	0.055	1.64
rs3803662	51143842	rs9708611	51170166	1.000	0.169	4.56
rs3803662	51143842	rs12935019	51170538	1.000	0.088	4.04
rs3803662	51143842	rs4784230	51175614	1.000	0.085	4.19
rs3803662	51143842	rs11645620	51176454	1.000	0.085	4.19
rs3803662	51143842	rs3112633	51178078	1.000	0.085	4.19
rs3803662	51143842	rs3104766	51182036	0.766	0.239	7.55
rs3803662	51143842	rs3104767	51182239	0.626	0.167	4.88
rs3803662	51143842	rs3112625	51183053	0.671	0.188	5.62
rs3803662	51143842	rs12920540	51183114	0.676	0.195	5.84
rs3803662	51143842	rs3104774	51187203	0.671	0.188	5.62
rs3803662	51143842	rs7203671	51187646	0.671	0.188	5.62
rs3803662	51143842	rs3112617	51189218	0.666	0.177	5.44
rs3803662	51143842	rs11075551	51189465	0.666	0.177	5.44
rs3803662	51143842	rs12929797	51190445	0.676	0.19	5.87

[0154]

rs3803662	51143842	rs3104780	51191415	0.671	0.184	5.65
rs3803662	51143842	rs12922061	51192501	0.832	0.631	19.14
rs3803662	51143842	rs3112612	51192665	0.671	0.184	5.65
rs3803662	51143842	rs3104784	51193866	0.666	0.177	5.44
rs3803662	51143842	rs12597685	51195281	0.671	0.184	5.65
rs3803662	51143842	rs3104788	51196004	0.666	0.177	5.44
rs3803662	51143842	rs3104800	51203877	0.625	0.17	4.99
rs3803662	51143842	rs3112609	51206232	0.599	0.163	4.86
rs3803662	51143842	rs3112600	51214089	0.311	0.016	0.57
rs3803662	51143842	rs3104807	51215026	0.302	0.014	0.52
rs3803662	51143842	rs3112594	51229030	0.522	0.065	1.56
rs3803662	51143842	rs4288991	51230665	0.238	0.052	1.53
rs3803662	51143842	rs3104820	51233304	0.528	0.069	1.60
rs3803662	51143842	rs3104824	51236594	0.362	0.067	1.93
rs3803662	51143842	rs3104826	51237406	0.362	0.067	1.93
rs3803662	51143842	rs3112588	51238502	0.354	0.062	1.80

[0155]

[0156]

SNP rs3803662용 대리 마커. 마커를 측정하는 1Mbps 간격으로 HAPMAP 데이터세트 (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>)에서 rs3803662에 0.05 초과의 r²를 갖는 마커가 선택되었다. 상관된 SNP의

이름, r2용 값 및 rs3803662에 대한 D' 그리고 상응하는 LOD 값, 뿐만 아니라 NCB Build 36에서 대리 마커의 위치가 보여진다.

표 3

DbSNP rsID	위치	상관된 SNP	위치	D'	r ²	LOD
rs4415084	44698272	rs12522626	44721455	1.000	1.0	47.37
rs4415084	44698272	rs4571480	44722945	1.000	0.976	40.54
rs4415084	44698272	rs6451770	44727152	1.000	0.978	44.88
rs4415084	44698272	rs920328	44734808	1.000	0.893	39.00
rs4415084	44698272	rs920329	44738264	1.000	1.0	47.37
rs4415084	44698272	rs2218081	44740897	1.000	1.0	47.37
rs4415084	44698272	rs16901937	44744898	1.000	0.978	45.06
rs4415084	44698272	rs11747159	44773467	0.948	0.747	28.79
rs4415084	44698272	rs2330572	44776746	0.952	0.845	34.31
rs4415084	44698272	rs994793	44779004	0.952	0.848	34.49
rs4415084	44698272	rs1438827	44787713	0.948	0.749	29.76
rs4415084	44698272	rs7712949	44806102	0.948	0.746	29.19
rs4415084	44698272	rs11746980	44813635	0.952	0.848	34.49
rs4415084	44698272	rs16901964	44819012	0.949	0.768	30.54
rs4415084	44698272	rs727305	44831799	0.972	0.746	27.65
rs4415084	44698272	rs10462081	44836422	0.948	0.749	29.76
rs4415084	44698272	rs13183209	44839506	0.925	0.746	28.55
rs4415084	44698272	rs13159598	44841683	0.952	0.848	34.19
rs4415084	44698272	rs3761650	44844113	0.947	0.744	28.68
rs4415084	44698272	rs13174122	44846497	0.971	0.735	26.70
rs4415084	44698272	rs11746506	44848323	0.973	0.764	29.24
rs4415084	44698272	rs7720787	44853066	0.952	0.845	34.31
rs4415084	44698272	rs9637783	44855403	0.948	0.748	29.16
rs4415084	44698272	rs4457089	44857493	0.948	0.762	29.70

[0158]

rs4415084	44698272	rs6896350	44868328	0.948	0.764	29.46
rs4415084	44698272	rs1371025	44869990	0.973	0.785	30.69
rs4415084	44698272	rs4596389	44872313	0.948	0.749	29.76
rs4415084	44698272	rs6451775	44872545	0.948	0.746	29.19
rs4415084	44698272	rs729599	44878017	0.948	0.748	29.16
rs4415084	44698272	rs987394	44882135	0.948	0.749	29.76
rs4415084	44698272	rs4440370	44889109	0.948	0.748	29.16
rs4415084	44698272	rs7703497	44892785	0.948	0.749	29.76
rs4415084	44698272	rs13362132	44894017	0.952	0.827	34.09
rs4415084	44698272	rs1438821	44894208	0.951	0.844	34.52

[0159]

[0160]

SNP rs4415084용 대리 마커. 마커를 추출하는 1Mbp 간격으로 HAPMAP 데이터세트 (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>)에서 rs4415084에 0.05 초과인 r2를 갖는 마커가 선택되었다. 상관된 SNP의 이름, r2용 값 및 rs4415084에 대한 D' 그리고 상응하는 LOD 값, 뿐만 아니라 NCB Build 36에서 대리 마커의 위치가 보여진다.

표 4

DbSNP rsID	위치	상관된 SNP	위치	D'	r ²	LOD
rs13387042	217614077	rs4621152	217617230	0.865	0.364	15.30
rs13387042	217614077	rs6721996	217617708	1.000	0.979	50.46
rs13387042	217614077	rs12694403	217623659	0.955	0.33	14.24
rs13387042	217614077	rs17778427	217631258	1.000	0.351	16.12
rs13387042	217614077	rs17835044	217631850	1.000	0.351	16.12
rs13387042	217614077	rs7588345	217632061	1.000	0.193	8.93
rs13387042	217614077	rs7562029	217632506	1.000	0.413	20.33
rs13387042	217614077	rs13000023	217632639	0.949	0.287	12.20
rs13387042	217614077	rs13409592	217634573	0.933	0.192	7.69
rs13387042	217614077	rs2372957	217635302	0.855	0.168	5.97
rs13387042	217614077	rs16856888	217638914	0.363	0.101	3.31
rs13387042	217614077	rs16856890	217639976	0.371	0.101	3.29
rs13387042	217614077	rs7598926	217640464	0.382	0.109	3.60
rs13387042	217614077	rs6734010	217643676	0.543	0.217	7.90
rs13387042	217614077	rs13022815	217644369	0.800	0.319	12.94
rs13387042	217614077	rs16856893	217645298	0.739	0.109	3.45
rs13387042	217614077	rs13011060	217646422	0.956	0.352	14.71
rs13387042	217614077	rs4674132	217646764	0.802	0.327	13.10
rs13387042	217614077	rs16825211	217647249	0.912	0.326	12.95
rs13387042	217614077	rs41521045	217647581	0.903	0.112	4.70
rs13387042	217614077	rs2372960	217650960	0.678	0.058	2.12
rs13387042	217614077	rs2372967	217676158	0.326	0.052	1.97
rs13387042	217614077	rs3843337	217677680	0.326	0.052	1.97
rs13387042	217614077	rs2372972	217679386	0.375	0.062	2.28
rs13387042	217614077	rs9677455	217680497	0.375	0.062	2.28
rs13387042	217614077	rs12464728	217686802	0.478	0.073	2.54

[0161]

[0162]

SNP rs13387042용 대리 마커. 마커를 축적하는 1Mb 간격으로 HAPMAP 데이터세트 (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov>)에서 rs13387042에 0.05 초과인 r²를 갖는 마커가 선택되었다. 상관된 SNP의 이름, r²용 값 및 rs13387042에 대한 D' 그리고 상응하는 LOD 값, 뿐만 아니라 NCB Build 36에서 대리 마커의 위치가 보여진다.

[0164]

하나의 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 표 6 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성에서 보여진 모든 SNP의 평가를 포함한다.

[0165]

표 6 및 표 7은 중첩 SNP를 열거한다. 평가용 SNP를 선택한 경우 동일한 SNP는 2회 선택되지 않을 것이 인정될 것이다. 편의상, 표 6에서 SNP는 표 7 및 8로 분리되었다. 표 7은 백인, 아프리카계 미국인 및 히스패닉 집단을 거쳐 공통인 SNP를 열거한다. 표 8은 백인, 아프리카계 미국인 및 히스패닉 집단을 거쳐 공통이 아닌 SNP를 열거한다.

[0166]

추가 구현예에서, 72 내지 88개, 73 내지 87개, 74 내지 86개, 75 내지 85개, 76 내지 87개, 75 내지 86개, 76 내지 85개, 77 내지 84개, 78 내지 83개, 79 내지 82개, 80 내지 81개의 단일 뉴클레오타이드 다형성은 평가되고, 여기에서 표 7에서 보여진 SNP의 적어도 60개, 적어도 61개, 적어도 62개, 적어도 63개, 적어도 64개, 적어도 65개, 적어도 66개, 적어도 67개, 적어도 68개, 적어도 69개, 적어도 70개 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성은 평가되고, 임의의 나머지 SNP는 표 6 또는 이들의 하나 이상

과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택된다.

[0167] 하나의 구현예에서, 평가된 SNP의 수는 순 재분류 지수 (NRI)를 이용하여 계산된 위험 예측에서 순 재분류 개선에 기반된다 (Pencina 등, 2008).

[0168] 하나의 구현예에서, 본 개시내용의 방법의 순 재분류 개선은 0.01 초과이다.

[0169] 추가 구현예에서, 본 개시내용의 방법의 순 재분류 개선은 0.05 초과이다.

[0170] 추가의 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 방법의 순 재분류 개선은 0.1 초과이다.

[0172] 복합체 SNP 상대적 위험 "SNP 위험" 계산

[0173] 개체의 복합체 SNP 상대적 위험 점수 ("SNP 위험")는 평가된 각 SNP에 대한 유전자형 상대적 위험 값의 산물로서 정의될 수 있다. 로그-부가 위험 모델은 그 다음, 희귀 질환 모델하에, 또는 높은-위험 대립유전자, B, 낮은-위험 대립유전자, A에 대하여 이전에 보고된 질환 오즈비인, 1, 또는, 및 또는²의 상대적 위험 값을 갖는 단일 SNP에 대하여 3개 유전자형 AA, AB, 및 BB를 정의하기 위해서 사용될 수 있다. B 대립유전자가 빈도 (p)를 갖는다면, 이들 유전자형은, Hardy-Weinberg 평형을 추정하는, $(1 - p)^2$, $2p(1 - p)$, 및 p^2 의 집단 빈도를 갖는다. 각 SNP에 대한 유전자형 상대적 위험 값은 그 다음 이들 빈도에 기반하여 집단내 평균 상대적 위험이 1이도록 규모화될 수 있다. 특이적으로, 규모화되지 않은 집단 평균 상대적 위험이 주어진다:

[0174]
$$(\mu) = (1 - p)^2 + 2p(1 - p)OR + p^2OR^2$$

[0175] 조정된 위험 값 $1/\mu$, 또는 $1/\mu$, 및 또는²/ μ 는 AA, AB, 및 BB 유전자형에 사용된다. 누락 유전자형은 1의 상대적 위험으로 배정된다.

[0176] 유사한 계산은 비-SNP 다형성에 대하여 수행될 수 있다.

[0178] 조합된 임상 평가 X 유전적 위험 점수

[0179] 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 "위험"을 수득하기 위해 유전적 위험 평가와 임상적 위험 평가의 조합에서, 하기 식이 사용될 수 있다:

[0180] [위험 (즉 임상 평가 x SNP 위험)] = [임상 평가 위험] x SNP₁ x SNP₂ x SNP₃ x SNP₄ x SNP₅ x SNP₆ x SNP₇, x SNP₈,... x SNP₇₂ 등

[0181] 상기 예는 다형성이 SNP인 경우에 관한 것이지만 유사한 절차는 비-SNP 다형성에 사용될 수 있다.

[0182] 임상 평가가 임상 평가에 의해 제공된 위험 점수이고, SNP₁ 내지 SNP₇₂가 개체 SNP에 대한 상대적 위험 점수인 경우, 각각은 상기 개괄된 바와 같이 1의 집단 평균을 갖기 위해 규모화하였다. SNP 위험 점수가 1의 집단 평균 위험을 갖도록 "집중"되기 때문에, SNP 중에서 독립을 추정하면, 조합된 점수에 대하여 모든 유전자형을 거친 집단 평균 위험은 기저 임상 평가 위험 추정과 일치된다.

[0183] 하나의 구현예에서 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험은 [임상 평가 5-년 위험] x SNP₁ x SNP₂ x SNP₃ x SNP₄ x SNP₅ x SNP₆ x SNP₇, x SNP₈,... x SNP₇₂ 등에 의해 계산된다.

[0184] 또 다른 구현예에서 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험은 [임상 평가 위험] x SNP₁ x SNP₂ x SNP₃ x SNP₄ x SNP₅ x SNP₆ x SNP₇, x SNP₈,... x SNP₇₂ 등에 의해 계산된다.

[0185] 또 다른 구현예에서 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험은 [임상 평가 수명 위험] x SNP₁ x SNP₂ x SNP₃ x SNP₄ x SNP₅ x SNP₆ x SNP₇, x SNP₈,... x SNP₇₂ 등에 의해 계산된다.

[0186] 하나의 구현예에서, 임상 평가는 게일 모델을 이용하여 수행되어 게일 위험 점수를 제공한다. 상기 구현예에서, 위험 (즉 조합된 5-년 게일 x SNP 위험) 점수는 하기에 의해 제공된다:

[0187] [위험 (즉 게일 5-년 위험 x SNP 위험)] = [게일 5-년 위험] x SNP₁ x SNP₂ x SNP₃ x SNP₄ x SNP₅ x SNP₆ x SNP₇, x SNP₈,... x SNP₇₂ 등

- [0188] 하나의 구현예에서, 위험 [게일 5-년 위험 x SNP 위험]은 에스트로겐 수용체 요법이 대상체 위험을 감소시키기 위해 대상체에 제공되어야 하는지를 결정하기 위해 사용된다. 상기 구현예에서, 위험의 역치 수준은 바람직하게는 (5-년 위험에 대하여 게일 지수 > 1.66%)이다.
- [0189] 또 다른 구현예에서, 위험 점수는 하기에 의해 제공된 조합된 게일 수명 위험 x SNP 위험에 의해 결정된다:
- [0190] [위험 (즉 게일 수명 위험 x SNP 위험)] = [게일 수명 위험] x SNP₁ x SNP₂ x SNP₃ x SNP₄ x SNP₅ x SNP₆ x SNP₇, x SNP₈,... x SNP₇₂ 등
- [0191] 추가 구현예에서, 위험 [게일 수명 위험 x SNP 위험]은 대상체가 등록된 유방 MRIC 스크리닝 및 유방촬영술 프로그램이어야 하는지를 결정하기 위해 사용된다. 상기 구현예에서, 역치 수준은 바람직하게는 약 (20% 수명 위험) 초과이다.
- [0192] 하나의 구현예에서 본 개시내용의 방법은 유방암 발생에 대한 인간 여성 대상체의 위험을 획득하기 위해 유전적 위험 평가와 임상적 위험 평가의 조합을 포함한다.
- [0193] 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 "위험"이 요구되는 바와 같이 상대적 위험 (또는 위험 비) 또는 절대적 위험으로서 제공될 수 있는지가 예상된다.
- [0194] 하나의 구현예에서, 임상적 위험 평가는 유전적 위험 평가와 조합되어 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 "상대적 위험"을 획득한다. 특징 없이 개체에서 질환의 발생정도에 의해 분할된 특정한 특징을 갖는 개체에서 질환의 발생정도로서 측정된, 상대적 위험 (또는 위험 비)은 특정한 노출이 위험을 증가 또는 감소시키는지 여부를 지시한다. 상대적 위험은 질환과 관련된 특징을 확인하는데 도움이 되지만, 그만으로 스크리닝 결정 안내에 특히 도움이 되지 않는 것은 위험의 빈도 (발생정도)가 상쇄되기 때문이다.
- [0195] 또 다른 구현예에서, 임상적 위험 평가는 유전적 위험 평가와 조합되어 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 "절대적 위험"을 획득한다. 절대적 위험은 명시된 기간 (예를 들면 5, 10, 15, 20년 이상) 이내 유방암을 발생한 인간 여성 대상체의 수치 가능성이다. 단리에서 다양한 위험 인자를 고려하지 않는 한 유방암 발생의 인간 여성 대상체 위험을 반영한다.
- [0197] 치료
- [0198] 본 개시내용의 방법 수행 이후 치료는 대상체에 처방 또는 투여될 수 있다.
- [0199] 당해 분야의 숙련가는 유방암이 상이한 임상 결과를 갖는 이종 질환임을 인식할 것이다 (Sorlie 등, 2001). 예를 들어, 유방암이 에스트로겐 수용체 양성 또는 에스트로겐 수용체 음성일 수 있음이 당해 기술에서 논의된다.
- [0200] 하나의 구현예에서, 본 개시내용의 방법이 유방암의 특정한 유형 또는 하위유형 발생의 위험 평가로 제한되어야 하는 것이 예상되지 않는다. 예를 들어, 본 개시내용의 방법이 에스트로겐 수용체 양성 또는 에스트로겐 수용체 음성 유방암 발생의 위험을 평가하기 위해 사용될 수 있음이 예상된다.
- [0201] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 에스트로겐 수용체 양성 유방암 발생의 위험을 평가하기 위해 사용된다.
- [0202] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 에스트로겐 수용체 음성 유방암 발생의 위험을 평가하기 위해 사용된다.
- [0203] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 전이성 유방암 발생의 위험을 평가하기 위해 사용된다.
- [0204] 하나의 예에서, 에스트로젠을 제어하는 요법은 대상체에 처방 또는 투여된다.
- [0205] 또 다른 예에서, 화학예방제는 대상체에 처방 또는 투여된다.
- [0206] 유방암 화학예방에 현재 이용된 약물의 2개의 주요 클래스가 있다:
- [0207] (1) 그의 관련된 세포성 수용체에 결합으로부터 에스트로젠 분자를 차단하는 선택적 에스트로젠 수용체 조절물질 (SERMs). 이러한 부류의 약물은 예를 들어 타목시펜 및 랄록시펜을 포함한다.
- [0208] (2) 에스트로젠의 생산을 저감하는 방향화효소 효소 Ie에 의해 안드로젠의 에스트로젠으로의 전환을 저해하는 방향화효소 저해제. 이러한 부류의 약물은 예를 들어 엑세메스탄, 레트로졸, 아나스트로졸, 보로졸, 포르메스탄, 파드로졸을 포함한다.

- [0209] 하나의 예에서, SERM 또는 방향화효소 저해제는 대상체에 처방 또는 투여된다.
- [0210] 하나의 예에서, 타목시펜, 탈록시펜, 엑세메스탄, 레트로졸, 아나스트로졸, 보로졸, 포르메스탄 또는 파드로졸은 대상체에 처방 또는 투여된다.
- [0211] 하나의 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 유방암 발생의 위험에 적절한 처방 투여 및 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험을 평가하기 위해 사용된다. 예를 들어, 본 개시내용의 방법 수행이 유방암의 높은 위험을 지시하는 경우 공격성 화학예방적 치료 레지멘은 확립될 수 있다. 그에 반해서, 본 개시내용의 방법 수행이 유방암의 중간 정도의 위험을 지시하는 경우 덜 공격성 화학예방적 치료 레지멘이 확립될 수 있다. 대안적으로, 본 개시내용의 방법 수행이 유방암의 낮은 위험을 지시하는 경우 화학예방적 치료 레지멘이 확립될 필요는 없다. 본 개시내용의 방법이 경시적으로 수행될 수 있어서 이로써 치료 레지멘이 유방암 발생의 대상체 위험에 따라 변형될 수 있음이 예상된다.
- [0213] 마커 검출 전략
- [0214] 다중 마커 대립유전자에 관하여 상기 마커를 검출하기 위해 또는 샘플을 유전자형화하기 위해 마커 (예를 들면, 마커 유전자좌) 및 적합한 프로브 증폭용 증폭 프라이머는 본 개시내용에서 사용될 수 있다. 예를 들어, 장기 PCR용 프라이머 선택은 US 10/042,406 및 US 10/236,480에 기재되고; 단기 PCR에 대하여, US 10/341,832는 프라이머 선택에 관하여 안내를 제공한다. 또한, 공공연하게 이용가능한 프로그램 예컨대 프라이머 설계에 이용가능한 "올리고(Oligo)"가 있다. 상기 이용가능한 프라이머 선택 및 설계 소프트웨어, 공공연하게 이용가능한 인간 게놈 서열 및 다형성 위치로, 기술 중 하나는 본 개시내용의 실시를 위하여 SNP를 증폭시키기 위해 프라이머를 구성할 수 있다. 추가로, SNP를 포함한 핵산 (예를 들면, SNP를 포함한 앰플리콘)의 검출에 사용되기 위한 정확한 프로브가 다양할 수 있음이 인정될 것이고, 예를 들면, 검출되는 마커 앰플리콘의 영역을 확인할 수 있는 임의의 프로브는 본 개시내용과 함께 사용될 수 있다. 추가로, 검출 프로브의 입체배치는, 물론, 다양할 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 비제한적으로 본원에서 인용된 서열이다.
- [0215] 사실상, 증폭이 마커 검출용 요건이 아님이 인정될 것이고, 예를 들어 게놈 DNA의 샘플 상에서 서던 블랏 수행에 의해 단순히 미증폭된 게놈 DNA를 직접적으로 검출할 수 있다.
- [0216] 전형적으로, 분자 마커는, 비제한적으로, 대립유전자 특이적 하이브리드화 (allele specific hybridization; ASH), 단일 뉴클레오타이드 확대의 검출, 어레이 하이브리드화 (선택적으로 ASH 포함)를 포함한, 당해 기술에서 이용가능한 임의의 확립된 방법, 또는 단일 뉴클레오타이드 다형성 (SNP) 검출, 증폭된 단편 길이 다형성 (amplified fragment length polymorphism; AFLP) 검출, 증폭된 가변형 서열 검출, 무작위로 증폭된 다형성 DNA (randomly amplified polymorphic DNA; RAPD) 검출, 제약 단편 길이 다형성 (restriction fragment length polymorphism; RFLP) 검출, 자기-지속된 서열 복제 검출, 단순 서열 반복 (self-sustained sequence replication; SSR) 검출 및 단일-가닥 형태 다형성 (single-strand conformation polymorphisms; SSCP) 검출을 위한 다른 방법에 의해 검출된다.
- [0217] 유방암과 관련된 SNP를 포함한 핵산 증폭에 유용한 올리고뉴클레오타이드 프라이머의 예는 표 5에 제공된다. 숙련가가 인식할 바와 같이, 이들 올리고뉴클레오타이드가 하이브리드화하는 게놈 영역의 서열은, (절단된 버전이 여전히 증폭에 사용될 수 있는 한) 5' 및/또는 3' 말단에서 더 긴, 가능하게는 5' 및/또는 3'에서 더 짧은, 1 또는 더 적은 뉴클레오타이드 차이를 갖는 (그러나 그럼에도 불구하고 여전히 증폭에 사용될 수 있는), 또는 제공된 것과 무 서열 유사성을 공유하지만 특이적으로 제공된 올리고뉴클레오타이드가 하이브리드화하는 곳에 밀접한 게놈 서열에 기반하여 설계되고 여전히 증폭에 사용될 수 있는 프라이머를 설계하기 위해 사용될 수 있다.

표 5

이름	서열
rs889312_for	TATGGGAAGGAGTCGTTGAG (서열식별번호:1)
rs6504950_for	CTGAATCACTCCTTGCCAAC (서열식별번호:2)
rs4973768_for	CAAAATGATCTGACTACTCC (서열식별번호:3)
rs4415084_for	TGACCAGTGCTGTATGTATC (서열식별번호:4)
rs3817198_for	TCTCACCTGATACCAGATTC (서열식별번호:5)
rs3803662_for	TCTCTCCTTAATGCCTCTAT (서열식별번호:6)
rs2981582_for	ACTGCTGCGGGTTCCTAAAG (서열식별번호:7)
rs13387042_for	GGAAGATTCGATTCAACAAGG (서열식별번호:8)
rs13281615_for	GGTAACTATGAATCTCATC (서열식별번호:9)
rs11249433_for	AAAAAGCAGAGAAAGCAGGG (서열식별번호:10)
rs889312_rev	AGATGATCTCTGAGATGCCC (서열식별번호:11)
rs6504950_rev	CCAGGGTTTGTCTACCAAAG (서열식별번호:12)
rs4973768_rev	AATCACTTAAAACAAGCAG (서열식별번호:13)
rs4415084_rev	CACATACCTCTACCTCTAGC (서열식별번호:14)
rs3817198_rev	TTCCCTAGTGGAGCAGTGG (서열식별번호:15)
rs3803662_rev	CTTTCTTCGCAAATGGGTGG (서열식별번호:16)
rs2981582_rev	GCACTCATCGCCACTTAATG (서열식별번호:17)
rs13387042_rev	GAACAGCTAAACCAGAACAG (서열식별번호:18)
rs13281615_rev	ATCACTCTATTCTCCCCC (서열식별번호:19)
rs11249433_rev	TGAGTCACTGTGCTAAGGAG (서열식별번호:20)

[0218]

[0219]

[0221]

[0222]

[0223]

[0224]

본 개시내용에 유용한 올리고뉴클레오타이드 프라이머의 예.

일부 구현예에서, 본 개시내용의 프라이머는 방사선표지되거나, 또는 (예를 들면, 비-방사성 형광성 태그를 이용하여) 임의의 적당한 수단으로 표지되어, 임의의 추가의 표지화 단계 또는 가시화 단계 없이 증폭 반응 이후 상이하게 크기화된 앰플리콘의 급속 가시화를 허용한다. 일부 구현예에서, 프라이머는 표지되지 않고, 앰플리콘은 그의 크기 분해 이후, 예를 들면, 아가로스 또는 아크릴아미드 겔 전기영동 이후 시각화된다. 일부 구현예에서, 크기 분해 이후 PCR 앰플리콘의 에티뉼 브로마이드 염색은 상이한 크기 앰플리콘의 가시화를 허용한다.

본 개시내용의 프라이머가 임의의 특정한 크기의 앰플리콘 발생에 제한되는 것이 의도되지 않는다. 예를 들어, 본원에서 마커 유전자좌 및 대립유전자를 증폭시키기 위해 사용된 프라이머는 관련된 유전자좌의 전체 영역, 또는 이들의 임의의 하위영역 증폭에 제한되지 않는다. 프라이머는 검출을 위하여 임의의 적합한 길이의 앰플리콘을 발생시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 마커 증폭은 길이로 적어도 20 뉴클레오타이드, 또는 대안적으로, 길이로 적어도 50 뉴클레오타이드, 또는 대안적으로, 길이로 적어도 100 뉴클레오타이드, 또는 대안적으로, 길이로 적어도 200 뉴클레오타이드의 앰플리콘을 생산한다. 임의의 크기의 앰플리콘은 본원에서 기재된 다양한 기술을 이용하여 검출될 수 있다. 기저 조성물에서의 차이 또는 크기는 종래의 방법 예컨대 전기영동에 의해 검출될 수 있다.

유전적 마커 검출용 일부 기술은 유전적 마커 (예를 들면, 템플레이트로서 게놈 DNA를 이용하여 생산된 증폭된 핵산)에 상응하는 핵산에 프로브 핵산의 하이브리드화를 이용한다. 비제한적으로: 용액상, 고상, 혼합상, 또는 그 자리에서 하이브리드화 검정을 포함한 하이브리드화 포맷은 대립유전자 검출에 유용하다. 핵산의 하이브리드화에 대한 광범위한 안내는 Tijssen (1993) Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology--Hybridization with Nucleic Acid Probes Elsevier, New York에서, 뿐만 아니라 Sambrook 등 (supra)에서 발견된다.

통상적으로 "TaqMan™" 프로브로 칭해지는, 이중-표지된 플루오로제닉 올리고뉴클레오타이드 프로브를 이용한 PCR 검출은 본 개시내용에 따라 또한 수행될 수 있다. 이들 프로브는 2개의 상이한 형광 염료로 표지된 짧은 (예를 들면, 20-25 염기) 올리고데옥시뉴클레오타이드로 구성된다. 각 프로브의 5' 말단에 리포터 염료가 있고, 각 프로브의 3' 말단에 켄칭 염료가 발견된다. 올리고뉴클레오타이드 프로브 서열은 PCR 앰플리콘에 존재하는

내부 표적 서열에 상보적이다. 프로브가 온전한 경우, 에너지 전달은 2개의 형광단 사이에서 발생하고 리포터로부터 방출은 FRET에 의해 켄처로 켄칭된다. PCR의 확대 상 동안, 프로브는 반응에서 사용된 폴리머라제의 5' 뉴클레아제 활성에 의해 절단되고, 그렇게 함으로써 올리고뉴클레오타이드-켄처로부터 리포터를 방출시키고 리포터 방출 세기의 증가를 생산한다. 따라서, TaqMan™ 프로브는 라벨 및 켄처를 갖는 올리고뉴클레오타이드이고, 여기에서 표지는 증폭에서 사용된 폴리머라제의 엑소뉴클레아제 작용에 의해 증폭 동안 방출된다. 이는 합성 동안 증폭의 실시간 측정을 제공한다. 다양한 TaqMan™ 시약은, 예를 들면, Applied Biosystems (Division Headquarters in Foster City, Calif.)으로부터 뿐만 아니라 다양한 전문 판매인 예컨대 Biosearch Technologies (예를 들면, 흑색 홀 켄처 프로브)로부터 상업적으로 이용가능하다. 이중-표지 프로브 전략에 관한 추가 세부사항은, 예를 들면, WO 92/02638에서 발견될 수 있다.

[0225] 다른 유사한 방법은, 예를 들면, US 6,174,670에 기재된 "LightCycler®" 포맷을 이용하여, 2개의 인접하게 하이브리드화된 프로브 사이에서 예를 들면 형광 공명 에너지 전달을 포함한다.

[0226] 어레이-기반된 검출은, 예를 들면, Affymetrix (Santa Clara, Calif.) 또는 다른 제조자로부터 상업적으로 이용가능한 어레이를 이용하여 수행될 수 있다. 핵산 어레이의 작동에 관한 검토는 하기를 포함한다: Sapolsky 등 (1999); Lockhart (1998); Fodor (1997a); Fodor (1997b) and Chee 등 (1996). 어레이 기반 검출은, 어레이 기반 검출의 본질적으로 높은-처리량 성질로 인해, 샘플에서 본 개시내용의 마커의 하나의 바람직한 확인 방법이다.

[0227] 분석된 핵산 샘플은 단리되고, 증폭되고, 전형적으로, 바이오틴 및/또는 형광 리포터 그룹으로 표지된다. 표지된 핵산 샘플은 그 다음 유체공학 스테이션 및 하이브리드화 오븐을 이용하여 어레이로 인큐베이션된다. 어레이는, 검출 방법에 적절한 바와 같이, 세정 및 또는 염색 또는 계수기-염색될 수 있다. 하이브리드화, 세정 및 염색 이후, 어레이는 스캐너에 삽입되고, 여기에서 하이브리드화의 패턴은 검출된다. 하이브리드화 데이터는, 이제 프로브 어레이에 결합된, 표지된 핵산 속으로 이미 편입된 형광 리포터 그룹으로부터 방출된 광으로서 수집된다. 표지된 핵산을 가장 명확하게 일치시키는 프로브는 불일치를 갖는 것보다 더 강한 신호를 생산한다. 어레이 상에서 각 프로브의 서열 및 위치가 상보성에 의해 공지되기 때문에, 프로브 어레이에 적용된 핵산 샘플의 동일성은 확인될 수 있다.

[0229] 표현형에 대한 상관 마커

[0230] 이들 상관관계는 대립유전자와 표현형 사이, 또는 대립유전자의 조합과 표현형의 조합 사이에서 관계를 확인할 수 있는 임의의 방법으로 수행될 수 있다. 예를 들어, 본원에서 정의된 유전자 또는 유전자좌에서 대립유전자는 하나 이상 유방암 표현형과 상관될 수 있다. 가장 전형적으로, 이들 방법은 다형성의 대립유전자와 표현형 사이의 상관관계를 포함하는 검색표 참조를 포함한다. 상기 표는 다중 대립유전자-표현형 관계에 대한 데이터를 포함할 수 있고, 예를 들면, 통계적인 도구 예컨대 원리 구성요소 분석, 발견적 알고리즘, 등의 사용을 통한 다중 대립유전자-표현형 관계의 다른 고차 효과 또는 첨가제를 고려할 수 있다.

[0231] 표현형에 대한 마커의 상관관계는 상관관계에 대한 하나 이상 통계적 시험의 수행을 선택적으로 포함한다. 많은 통계적 시험은 공지되고, 대부분은 분석의 편이를 위하여 컴퓨터-시행된다. 표현형 특성과 생물학적 마커 사이에서 회합/상관관계의 다양한 통계적 결정 방법은 공지되고 본 개시내용에 적용될 수 있다. Hartl (1981) A Primer of Population Genetics Washington University, Saint Louis Sinauer Associates, Inc. Sunderland, Mass. ISBN: 0-087893-271-2. 다양한 적절한 통계적인 모델은 하기에 기재된다: Lynch and Walsh (1998) Genetics and Analysis of Quantitative Traits, Sinauer Associates, Inc. Sunderland Mass. ISBN 0-87893-481-2. 이들 모델은, 예를 들어, 유전자형과 표현형 값 사이에서 상관관계를 제공할 수 있고, 표현형에 유전자좌의 영향을 특성화할 수 있고, 환경과 유전자형 사이에서 관계를 정리할 수 있고, 유전자의 우세 또는 침투를 결정할 수 있고, 모계 및 다른 후성유전적 효과를 결정할 수 있고, (원리 구성요소 분석, 또는 "PCA"를 통해) 분석에서 원리 구성요소 등등을 결정할 수 있다. 이들 본문에서 인용된 참조는 상관하는 마커 및 표현형에 대하여 통계적인 모델에 관해 상당한 추가 상세를 제공한다.

[0232] 상관관계 결정에 대한 표준 통계적 방법에 더하여, 패턴 인식 및 훈련에 의해 상관관계를 결정하는 다른 방법, 예컨대 유전적 알고리즘의 이용은 마커와 표현형 사이의 상관관계를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 다중 대립유전자와 다중 표현형 사이에서 고차 상관관계를 확인한 경우 이는 특히 유용하다. 예증하기 위해, 신경 네트워크 접근법은 유전적 정보와 표현형 결과 사이에서 상관관계를 결정하는 구조-기능 데이터 공간 모델의 경험적 개발을 위한 유전적 알고리즘-유형 프로그래밍에 커플링될 수 있다.

- [0233] 임의의 경우에서, 본질적으로 임의의 통계적 시험은, 표준 프로그래밍 방법에 의해, 또는, 예를 들면, Partek Incorporated (St. Peters, Mo.; www.partek.com)로부터, 상업적으로 이용 가능한 것 및 상기 주목된 것을, 예를 들어, 포함하여, 상기 통계적 분석을 수행하는, 예를 들면, (예를 들면, Partek Pro 2000 패턴 인식 소프트웨어를 제공하는) 패턴 인식용 소프트웨어를 제공하는 임의의 다양한 "재고" 소프트웨어 패키지를 이용하여, 컴퓨터 시행된 모델에서 적용될 수 있다.
- [0234] 회합 연구에 관한 추가의 세부사항은 아래에서 발견될 수 있다: US 10/106,097, US 10/042,819, US 10/286,417, US 10/768,788, US 10/447,685, US 10/970,761, 및 US 7,127,355.
- [0235] 상기 상관관계 수행용 시스템은 또한 본 개시내용의 특징이다. 전형적으로, 시스템은 예상된 표현형을 갖는 대립유전자의 존재 또는 부재 (직접적으로 또는, 예를 들면, 발현 수준을 통해 검출되는지 여부)를 상관하는 시스템 설명서를 포함할 것이다.
- [0236] 선택적으로, 시스템 설명서는 임의의 검출된 대립유전자 정보와 관련된 진단 정보, 예를 들면, 관련된 대립유전자를 갖는 대상체가 특정한 표현형을 갖는 진단을 수용하는 소프트웨어를 또한 포함할 수 있다. 상기 소프트웨어는, 검색 표의 정확도 및/또는 시스템에 의한 검색 표의 해석을 개선하기 위해 상기 입력된 회합을 이용하여, 경험적 성질일 수 있다. 신경 네트워크, Markov 모델링, 및 다른 통계적인 분석을 포함한, 다양한 상기 접근법은 상기 기재된다.
- [0238] 다형 프로파일링
- [0239] 본 개시내용은 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 SNP 또는 본 개시내용 (표 6)에 개괄된 SNP에서 개체의 다형 프로파일의 결정 방법을 제공한다.
- [0240] 다형 프로파일은 개체에서 다양한 다형성 부위를 점유하는 다형태를 구성한다. 2배체 계층에서, 서로 동일한 또는 상이한, 2개의 다형태는, 보통 각 다형성 부위를 점유한다. 따라서, 부위 X 및 Y에서 다형 프로파일은 형태 X (x1, x1), 및 Y (y1, y2)로 나타낼 수 있고, 여기에서 x1, x1은 대립유전자 x1 점유 부위 X의 2개 복사본을 나타내고 y1, y2는 이종접합성 대립유전자 점유 부위 Y를 나타낸다.
- [0241] 개체의 다형 프로파일은 각 부위에서 발생한 유방암에 내성 또는 감수성과 관련된 다형태와 비교로 점수화될 수 있다. 비교는 적어도, 예를 들면, 1, 2, 5, 10, 25, 50 또는 모든 다형성 부위, 및 선택적으로 이와 연관 비평형에서 기타에 수행될 수 있다. 다형성 부위는 다른 다형성 부위와 조합으로 분석될 수 있다.
- [0242] 다형 프로파일링은 주어진 개체에서 유방암의 치료 또는 예방에 영향을 미치기 위해, 예를 들어, 제제 선택에서 유용하다. 유사한 다형 프로파일을 갖는 개체는 유사한 방식으로 제제에 반응할 것 같다.
- [0243] 다형 프로파일링은 유방암 또는 관련된 증상을 치료하기 위한 수용력에 대하여 시험된 제제의 임상 시험에서 개체의 계층화에 또한 유용하다. 상기 시험은 유사한 또는 동일한 다형 프로파일을 갖는 처리된 또는 대조 집단에서 수행되고 (참고 EP 99965095.5), 예를 들어, 개체를 나타내는 다형 프로파일은 유방암 발생의 증가된 위험을 갖는다. 유전자상으로 일치된 집단의 이용은 유전적 인자로 인한 치료 결과에서 변화를 제거 또는 저감하여, 포텐셜 약물의 효능의 더욱 정확한 평가를 초래한다.
- [0244] 다형 프로파일링은 임상 시험으로부터 유방암에 대한 소인이 없는 개체 배제에 또한 유용하다. 시험에서 상기 개체의 포함은 통계적으로 유의미한 결과를 달성하기 위해 필요한 집단의 크기를 증가시킨다. 유방암에 대한 소인이 없는 개체는 상기에서 기재된 바와 같이 다형 프로파일에서 내성 및 감수성 대립유전자의 수를 결정함으로써 확인될 수 있다. 예를 들어, 대상체가 유방암과 관련된 본 개시내용의 10개 유전자에 10개 부위에서 유전자형화되면, 20개 대립유전자가 전체로 결정된다. 이들의 50% 초과 및 대안적으로 60% 또는 75% 퍼센트 초과가 내성 유전자이면, 개체는 유방암을 발생시킬 것 같지 않고 시험으로부터 제외될 수 있다.
- [0245] 다른 구현예에서, 임상 시험에서 개체의 계층화는, 비제한적으로, 가족력, 위험 모델 (예를 들면, 게일 점수, 클라우스 모델), 임상 표현형 (예를 들면, 비정형 병변, 유방 밀도) 및 특이적 후보자 바이오마커를 포함하여, 다른 계층화 방법과 조합으로 다형 프로파일링을 이용하여 달성될 수 있다.
- [0247] 컴퓨터 시행된 방법
- [0248] 본 개시내용의 방법이 시스템 예컨대 컴퓨터 시행된 방법에 의해 시행될 수 있음이 예상된다. 예를 들어, 시스템은 메모리에 연결된 함께 작동할 수 있는 하나 또는 복수의 프로세서 (편의상 "프로세서"로서 지칭됨)를 포함한 컴퓨터 시스템일 수 있다. 메모리는 비-일시적 컴퓨터 판독가능 매체, 예컨대 하드 드라이브, 고체 상태 디

스크 또는 CD-ROM일 수 있다. 실행가능 설명서 또는 프로그램 코드, 예컨대 코드 모듈로 그룹화된 프로그램 코드인, 소프트웨어는 메모리에 저장될 수 있고, 프로세서에 의해 실행된 경우, 컴퓨터 시스템이 기능 예컨대 하기를 실행하게 할 수 있다: 과제가 유방암 발생을 위하여 인간 여성 대상체의 위험을 결정하기 위해 사용자를 돕도록 수행되는지 결정; 유방암이 발생한 여성 대상체의 임상적 위험 및 유전적 위험을 나타낸 데이터 수용 (여기에서 유전적 위험은, 여성 대상체로부터 유도된 생물학적 샘플에서, 유방암과 관련된 적어도 72개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 검출에 의해 유도되었고, 여기에서 단일 뉴클레오타이드 다형성의 적어도 67개는 표 7 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택되고, 나머지 단일 뉴클레오타이드 다형성은 표 6 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택된다); 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험을 수득하기 위해 유전적 위험 평가와 임상적 위험을 조합하도록 데이터 가공; 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험 산출.

[0249] 예를 들어, 메모리는 프로세서에 의해 실행된 경우 시스템을 유방암과 관련된 적어도 72개의 단일 뉴클레오타이드 다형성을 결정하게 하는 (여기에서 단일 뉴클레오타이드 다형성의 적어도 67개는 표 7 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택되고, 나머지 단일 뉴클레오타이드 다형성은 표 6 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택된다), 또는 유방암과 관련된 적어도 72개의 단일 뉴클레오타이드 다형성을 나타낸 데이터를 수용하게 하는 (여기에서 단일 뉴클레오타이드 다형성의 적어도 67개는 표 7 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택되고, 나머지 단일 뉴클레오타이드 다형성은 표 6 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성으로부터 선택된다); 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험을 수득하기 위해 유전적 위험 평가와 임상적 위험을 조합하도록 데이터를 가공하게 하는; 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험을 보고하게 하는 프로그램 코드를 포함할 수 있다.

[0250] 또 다른 구현예에서, 시스템은 시스템이 사용자로부터 정보 수령 및/또는 정보 출력 또는 표시를 가능하게 하기 위해 사용자 인터페이스에 커플링될 수 있다. 예를 들어, 사용자 인터페이스는 그래픽 사용자 인터페이스, 보이스 사용자 인터페이스 또는 터치스크린을 포함할 수 있다.

[0251] 하나의 구현예에서, 프로그램 코드는 시스템이 "SNP 위험"을 결정하게 할 수 있다.

[0252] 하나의 구현예에서, 프로그램 코드는 시스템이 조합된 임상 평가 X 유전적 위험 (예를 들어 SNP 위험)을 결정하게 할 수 있다.

[0253] 하나의 구현예에서, 시스템은 통신망 예컨대 무선 통신망을 거쳐 적어도 하나의 원격 디바이스 또는 서버와 통신하기 위해 구성될 수 있다. 예를 들어, 시스템은 통신망을 거쳐 디바이스 또는 서버로부터 정보를 수령하기 위해 그리고 통신망을 거쳐 동일한 또는 상이한 디바이스 또는 서버에 정보를 전송하기 위해 구성될 수 있다. 다른 구현예에서, 시스템은 직접적인 사용자 상호작용으로부터 단리될 수 있다.

[0254] 또 다른 구현예에서, 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험을 평가하기 위해 본 개시내용의 방법 수행은 유방암을 발생한 여성 대상체의 임상적 위험 및 유전적 위험에 기반하여 진단 또는 예후의 확립을 가능하게 한다. 예를 들어, 진단 또는 예후 규칙은 위험의 대조, 표준 또는 역치 수준에 비하여 조합된 임상 평가 X SNP 위험 점수에 기반될 수 있다.

[0255] 하나의 구현예에서, 위험의 역치 수준은 유방 MRIC 스크리닝 및 유방촬영술에 대하여 미국 암 협회 (ACS) 지침에 의해 권고된 수준이다. 상기 예에서, 역치 수준은 바람직하게는 약 (20% 수명 위험) 초과이다.

[0256] 또 다른 구현예에서, 위험의 역치 수준은 대상체 위험을 저감하기 위해 에스트로겐 수용체 요법 제공에 대하여 미국 임상 종양학 협회 (ASCO) 권고된 수준이다. 상기 구현예에서, 위험의 역치 수준은 바람직하게는 (5-년 위험에 대하여 게일 지수 > 1.66%)이다.

[0257] 또 다른 구현예에서, 진단 또는 예후 규칙은 통계적 및 기계 학습 알고리즘의 적용에 기반된다. 그와 같은 알고리즘은 미공지된 위험을 갖는 대상체에서 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험을 결정하도록 그 다음 사용되는 관계를 추론하기 위해 (공지된 질환 상태와) 훈련 데이터에서 관측된 질환 상태와 SNP의 집단 사이에서 관계를 이용한다. 유방암을 발생한 인간 여성 대상체의 위험을 제공하는 알고리즘이 이용된다. 알고리즘은 다변량 또는 일변량 분석 기능을 수행한다.

[0259] 키트 및 생성물

[0260] 하나의 구현예에서, 본 발명은 72개 이상의 핵산 증폭을 위하여 프라이머의 적어도 72개의 세트를 포함한 키트

를 제공하고, 상기 72개 이상의 핵산은 표 6으로부터 선택된 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함한다.

[0261] 하나의 구현예에서, 프라이머의 적어도 67세트, 적어도 68세트, 적어도 69세트, 적어도 70세트는 표 7로부터 선택된 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함한 핵산을 증폭시킨다.

[0262] 본 발명의 키트에 적합한 프라이머의 예는 표 5에서 제공된다.

[0263] 그러나, 당해 분야의 숙련가에 의해 인정될 바와 같이, 일단 SNP가 확인되면, 프라이머는 일상적으로 SNP를 증폭시키기 위해 설계될 수 있다. 해당 SNP 증폭을 위하여 적합한 프라이머를 시사할 수 있는 다양한 소프트웨어 프로그램은 자유롭게 이용가능하다.

[0264] 재차, PCR 프라이머 쌍의 PCR 프라이머가 인간 DNA로부터 해당 영역을 특이적으로 증폭시키기 위해 설계될 수 있음이 당해 분야의 숙련가에 공지될 것이다. 본 개시내용의 맥락에서, 해당 영역은 유전자형화될 수 있는 단일-염기 변화 (예를 들면 단일-뉴클레오타이드 다형성, SNP)를 함유한다. PCR 프라이머 쌍의 각 PCR 프라이머는 DNA 서열 변화의 대향하는 부위에서 특정한 단일-염기 변화에 인접하여 배치될 수 있다. 더욱이, PCR 프라이머는 그의 PCR 프라이머 결합 부위에서 임의의 공지된 DNA 서열 변화 및 반복적인 DNA 서열을 피하기 위해 설계될 수 있다.

[0265] 키트는 증폭 반응을 수행하기 위해 요구된 다른 시약 예컨대 버퍼, 뉴클레오타이드 및/또는 중합체라제 뿐만 아니라 샘플로부터 핵산 추출용 시약을 추가로 포함할 수 있다.

[0266] 어레이 기반 검출은 어레이 기반 검출의 본질적으로 높은-처리량으로 인해 샘플에서 본 개시내용의 SNP의 바람직한 평가 방법이다.

[0267] 다양한 프로브 어레이는 문헌에 기재되어 있고 유방암에 상관될 수 있는 SNP의 검출을 위하여 본 개시내용의 맥락에서 사용될 수 있다. 예를 들어, DNA 프로브 어레이 칩은 본 개시내용의 하나의 구현예에서 사용된다. DNA 프로브의 세트에 의한 샘플 DNA의 인식은 DNA 하이브리드화를 통해 발생한다. DNA 샘플이 DNA 프로브의 어레이와 하이브리드화하는 경우, 샘플은 샘플 DNA 서열에 상보적인 프로브에 결합한다. 개체용 샘플 DNA가 더욱 강력하게 하이브리드화하는 프로브에 평가함으로써, 핵산의 공지된 서열이 샘플에 존재하는지 또는 존재하지 않음을 결정하는 것이 가능하고, 그렇게 함으로써 핵산에서 발견된 마커가 존재하는지를 결정한다.

[0268] 하나의 구현예에서, 본 발명은 72개 이상의 핵산까지 하이브리드화를 위한 프로브의 적어도 72개의 세트를 포함한 유전적 어레이를 제공하고, 상기 72개 이상의 핵산은 표 6으로부터 선택된 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함한다.

[0269] 하나의 구현예에서, 프로브의 적어도 67세트, 적어도 68세트, 적어도 69세트, 적어도 70세트는 표 7로부터 선택된 단일 뉴클레오타이드 다형성 또는 이들의 연관 비평형에서 단일 뉴클레오타이드 다형성을 포함한 핵산에 하이브리드화한다.

발명의 효과

[0270] 본 개시내용은 유방암 발생에 대하여 인간 여성 대상체의 위험 평가 방법 및 시스템에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 위험 분석을 개선하기 위한 임상적 위험 평가 및 유전적 위험 평가 조합에 관한 것이고, 상기 유전적 위험 평가는 본 명세서에서 개시된 적어도 72개의 단일 뉴클레오타이드 다형성 (SNP), 또는 이들의 하나 이상과 연관 비평형에서 SNP를 스크리닝하는 것을 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0271] 도 1: 환자 통합된 수명 위험을 도시한다.

도 2: 환자 통합된 5년 위험을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0272] 실시예

[0273] 실시예 1 - 유방암 위험을 나타내는 SNP

[0274]

유방암 위험을 나타내는 SNP는 표 6에서 보여진다. 88개의 SNP가 전체적으로 확인되었다. 77개의 SNP는 백인에서 정보제공성이고, 78개의 SNP는 아프리카계 미국인에서 정보제공성이고, 82개는 히스패닉에서 정보제공성이다. 70개의 SNP는 (수평 스트라이프 패턴에 의해 지시된; 참고 또한 표 7) 백인, 아프리카계 미국인 및 히스패닉에서 정보제공성이다. 나머지 18개의 SNP (참고 표 8)는 하기로 정보제공성이다: 백인 (어두운 격자상 패턴에 의해 지시된; 참고 또한 표 9), 아프리카계 미국인 (하향 사선 줄무늬 패턴에 의해 지시된; 참고 또한 표 10) 및/또는 히스패닉 (밝은 그리드 패턴에 의해 지시된; 참고 또한 표 11).

표 6

#	SNP	개능 영역	염색체	위치	가장가까운 유전자	백인	아프리카 계 미국인	히스패닉
1	rs616488	1p36.22	1	10,566,215	PEX14			
2	rs11552449	1p13.2	1	114,448,389	SYT6			
3	rs11249433	1p11.2	1	121,280,613	FCGR1B			
4	rs6678914	1q32.1	1	202,187,176	LGR6			
5	rs4245739	1q32.1	1	204,518,842	MDM4			
6	rs12710696	2p24.1	2	19,320,803	OSR1			
7	rs4849887	2q14.2	2	120,487,546	INHBB			
8	rs2016394	2q31.1	2	172,972,971	DLX2			
9	rs1550623	2q31.1	2	174,212,894	CDCA7			
10	rs1045485	2q33.1	2	202,149,589	CASP8			
11	rs13387042	2q35	2	217,905,832	TNP1			
12	rs16857609	2q35	2	218,296,508	TNS1			
13	rs6762644	3p26.1	3	4,742,276	ITPR1			
14	rs4973768	3p24.1	3	27,416,013	SLC4A7			
15	rs12493607	3p24.1	3	30,682,939	TGFBR2			
16	rs9790517	4q24	4	106,084,778	TET2			
17	rs6828523	4q34.1	4	175,846,426	ADAM29			
18	rs10069690	5p15.33	5	1,279,790	TERT			
19	rs10941679	5p12	5	44,706,498	MRPS30			
20	rs10472076	5q11.2	5	58,184,061	RAB3C			
21	rs1353747	5q11.2	5	58,337,481	PDE4D			
22	rs1432679	5q33.3	5	158,244,083	EBF1			
23	rs11242675	6p25.3	6	1,318,878	FOXQ1			
24	rs204247	6p23	6	13,722,523	RANBP9			
25	rs17529111	6q14	6	81418669	FAM46A			
26	rs2046210	6q25.1	6	151,948,366	C6orf197			
27	rs720475	7q35	7	144,074,929	ARHGEF5			
28	rs9693444	8p12	8	29,509,616	DUSP4			
29	rs6472903	8q21.11	8	76,230,301	HNF4G			
30	rs2943559	8q21.11	8	76,417,937	HNF4G			
31	rs13281615	8q24.21	8	128,355,618	POU5F1B			
32	rs11780156	8q24.21	8	129,194,641	MYC			
33	rs1011970	9p21.3	9	22,062,134	CDKN2B			
34	rs10759243	9q31.2	9	110,306,115	KLF4			
35	rs865686	9q31.2	9	110,888,478	KLF4			
36	rs2380205	10p15.1	10	5,886,734	ANKRD16			
37	rs7072776	10p12.31	10	22,032,942	MLLT10			

[0275]

38	rs11814448	10p12.31	10	22,315,843	DNAIC1			
39	rs10995190	10q21.2	10	64,278,682	ZNF365			
40	rs704010	10q22.3	10	80,841,148	ZMIZ1			
41	rs7904519	10q25.2	10	114,773,927	TCF7L2			
42	rs2981579	10q26.13	10	123,337,335	FGFR2			
43	rs11199914	10q26.12	10	123,093,901	FGFR2			
44	rs3817198	11p15.5	11	1,909,006	LSP1			
45	rs3903072	11q13.1	11	65,583,066	SNX32			
46	rs554219	11q13.3	11	69,331,642	CCND1			
47	rs75915166	11q13.3	11	69,379,161	FGF3			
48	rs11820646	11q24.3	11	129,461,171	BARX2			
49	rs12422552	12p13.1	12	14,413,931	ATF7IP			
50	rs10771399	12p11.22	12	28,155,080	PTH1H			
51	rs17356907	12q22	12	96,027,759	NTN4			
52	rs1292011	12q24.21	12	115,836,522	TBX3			
53	rs11571833	13q13.1	13	32,972,626	BRCA2			
54	rs2236007	14q13.3	14	37,132,769	PAX9			
55	rs999737	14q23	14	68,567,965	RAD51L1			
56	rs2588809	14q24.1	14	68,660,428	RAD51B			
57	rs941764	14q32.11	14	91,841,069	CCDC88C			
58	rs3803662	16q12.1	16	52,586,341	TOX3			
59	rs17817449	16q12.2	16	53,813,367	FTO			
60	rs11075995	16q12.2	16	53,855,291	FTO			
61	rs13329835	16q23.2	16	80,650,805	CDYL2			
62	rs6504950	17q22	17	53,056,471	STXBPA			
63	rs527616	18q11.2	18	24,337,424	AQP4			
64	rs1436904	18q11.2	18	24,570,667	CHST9			
65	rs8170	19p13.11	19	17,389,704	BABAM1			
66	rs4808801	19p13.11	19	18,571,141	ELL			
67	rs3760982	19q13.31	19	44,286,513	KCNN4			
68	rs2823093	21q21.1	21	16,520,832	NRIP1			
69	rs132390	22q12.2	22	29,621,477	EMID1			
70	rs6001930	22q13.1	22	40,876,234	SGSM3			
71	rs7696175	4p14	4	38819365	TLRI			
72	rs4415084	5p12	5	44662413	FGF10			
73	rs7726159	5p15.33	5	1,282,204	TERT			
74	rs2736108	5p15.33	5	1,297,373	TERT			
75	rs889312	5q11.2	5	56,031,884	MAP3K1			
76	rs2067980	5q11.2	5	44982215	MRPS30			
77	rs2180341	6q22.3	6	127279485	RNF146			
78	rs9485370	6q25	6	149285665	TAB2			
79	RS12662670	6q25.1	6	151,597,721	ESR1			
80	rs3757318	6q25.1	6	151,914,113	C6orf97			

[0276]

81	rs17157903	7q22	7	103987589	RELN			
82	rs10822013	10q21.2	10	62492218	ZNF365			
83	rs2981582	10q26	10	121592803	FGFR2			
84	rs614367	11q13.3	11	69513996	CCND1			
85	rs78540526	11q13.3	11	69,516,650	CCND1			
86	rs2363956	19p13	19	17,283,315	ANKLE1			
87	rs2284378	20q11.22	20	32,588,095	DYNLRB1			
88	rs17879961	22q12.1	22	28,725,099	CHEK2157T			
총						77	78	82

[0277]

[0278] 유방암 위험을 나타내는 SNP (n=88)

표 7

#	SNP	게놈 영역	염색체	위치	가장가까운 유전자	백인	아프리카 계 미국인	히스패닉
1	rs616488	1p36.22	1	10,566,215	PEX14			
2	rs11552449	1p13.2	1	114,448,389	SYT6			
3	rs11249433	1p11.2	1	121,280,613	FCGR1B			
4	rs6678914	1q32.1	1	202,187,176	LGR6			
5	rs4245739	1q32.1	1	204,518,842	MDM4			
6	rs12710696	2p24.1	2	19,320,803	OSR1			
7	rs4849887	2q14.2	2	120,487,546	INHBB			
8	rs2016394	2q31.1	2	172,972,971	DLX2			
9	rs1550623	2q31.1	2	174,212,894	CDCA7			
10	rs1045485	2q33.1	2	202,149,589	CASP8			
11	rs13387042	2q35	2	217,905,832	TNP1			
12	rs16857609	2q35	2	218,296,508	TNS1			
13	rs6762644	3p26.1	3	4,742,276	ITPR1			
14	rs4973768	3p24.1	3	27,416,013	SLC4A7			
15	rs12493607	3p24.1	3	30,682,939	TGFBR2			
16	rs9790517	4q24	4	106,084,778	TET2			
17	rs6828523	4q34.1	4	175,846,426	ADAM29			
18	rs10069690	5p15.33	5	1,279,790	TERT			
19	rs10941679	5p12	5	44,706,498	MRPS30			
20	rs10472076	5q11.2	5	58,184,061	RAB3C			
21	rs1353747	5q11.2	5	58,337,481	PDE4D			
22	rs1432679	5q33.3	5	158,244,083	EBF1			
23	rs11242675	6p25.3	6	1,318,878	FOXQ1			
24	rs204247	6p23	6	13,722,523	RANBP9			
25	rs17529111	6q14	6	81418669	FAM46A			
26	rs2046210	6q25.1	6	151,948,366	C6orf97			
27	rs720475	7q35	7	144,074,929	ARHGEF5			
28	rs9693444	8p12	8	29,509,616	DUSP4			
29	rs6472903	8q21.11	8	76,230,301	HNF4G			
30	rs2943559	8q21.11	8	76,417,937	HNF4G			
31	rs13281615	8q24.21	8	128,355,618	POU5F1B			
32	rs11780156	8q24.21	8	129,194,641	MYC			
33	rs1011970	9p21.3	9	22,062,134	CDKN2B			
34	rs10759243	9q31.2	9	110,306,115	KLF4			
35	rs865686	9q31.2	9	110,888,478	KLF4			
36	rs2380205	10p15.1	10	5,886,734	ANKRD16			

[0279]

37	rs7072776	10p12.31	10	22,032,942	MLL10			
38	rs11814448	10p12.31	10	22,315,843	DNAJC1			
39	rs10995190	10q21.2	10	64,278,682	ZNF365			
40	rs704010	10q22.3	10	80,841,148	ZMIZ1			
41	rs7904519	10q25.2	10	114,773,927	TCF7L2			
42	rs2981579	10q26.13	10	123,337,335	FGFR2			
43	rs11199914	10q26.12	10	123,093,901	FGFR2			
44	rs3817198	11p15.5	11	1,909,006	LSP1			
45	rs3903072	11q13.1	11	65,583,066	SNX32			
46	rs554219	11q13.3	11	69,331,642	CCND1			
47	rs75915166	11q13.3	11	69,379,161	FGF3			
48	rs11820646	11q24.3	11	129,461,171	BARX2			
49	rs12422552	12p13.1	12	14,413,931	ATF7IP			
50	rs10771399	12p11.22	12	28,155,080	PTHLH			
51	rs17356907	12q22	12	96,027,759	NTN4			
52	rs1292011	12q24.21	12	115,836,522	TBX3			
53	rs11571833	13q13.1	13	32,972,626	BRCA2			
54	rs2236007	14q13.3	14	37,132,769	PAX9			
55	rs999737	14q23	14	68567965	RAD51L1			
56	rs2588809	14q24.1	14	68,660,428	RAD51B			
57	rs941764	14q32.11	14	91,841,069	CCDC88C			
58	rs3803662	16q12.1	16	52,586,341	TOX3			
59	rs17817449	16q12.2	16	53,813,367	FTO			
60	rs11075995	16q12.2	16	53,855,291	FTO			
61	rs13329835	16q23.2	16	80,650,805	CDYL2			
62	rs6504950	17q22	17	53,056,471	STXBPA			
63	rs527616	18q11.2	18	24,337,424	AQP4			
64	rs1436904	18q11.2	18	24,570,667	CHST9			
65	rs8170	19p13.11	19	17,389,704	BABAM1			
66	rs4808801	19p13.11	19	18,571,141	ELL			
67	rs3760982	19q13.31	19	44,286,513	KCNN4			
68	rs2823093	21q21.1	21	16,520,832	NR1P1			
69	rs132390	22q12.2	22	29,621,477	EMID1			
70	rs6001930	22q13.1	22	40,876,234	SGSM3			

[0280]

[0281]

백인, 아프리카계 미국인 및 히스패닉 집단 (n=70)을 거쳐 공통인 SNP

표 8

SNP	개논 영역	염색체	위치	가장가까운 유전자	백인	아프리카계 미국인	히스패닉
rs7696175	4p14	4	38819365	<i>TLRI</i>			
rs4415084	5p12	5	44662413	<i>FGF10</i>			
rs7726159	5p15.33	5	1,282,204	<i>TERT</i>			
rs2736108	5p15.33	5	1,297,373	<i>TERT</i>			
rs889312	5q11.2	5	56,031,884	<i>MAP3K1</i>			
rs2067980	5q11.2	5	44982215	<i>MRPS30</i>			
rs2180341	6q22.3	6	127279485	<i>RNF146</i>			
rs9485370	6q25	6	149285665	<i>TAB2</i>			
RS12662670	6q25.1	6	151,597,721	<i>ESR1</i>			
rs3757318	6q25.1	6	151,914,113	<i>C6orf97</i>			
rs17157903	7q22	7	103987589	<i>RELN</i>			
rs10822013	10q21.2	10	62492218	<i>ZNF365</i>			
rs2981582	10q26	10	121592803	<i>FGFR2</i>			
rs614367	11q13.3	11	69513996	<i>CCND1</i>			
rs78540526	11q13.3	11	69,516,650	<i>CCND1</i>			
rs2363956	19P13	19	17,283,315	<i>ANKLE1</i>			
rs2284378	20q11.22	20	32,588,095	<i>DYNLRB1</i>			
rs17879961	22q12.1	22	28,725,099	<i>CHEK2157T</i>			

범례

	백인, 아프리카계 미국인 및 히스패닉에 공통
	백인
	아프리카계 미국인
	히스패닉

[0282]

[0283] 백인, 아프리카계 미국인 및 히스패닉 집단 (n=18)을 거쳐 공통이 아닌 SNP

표 9

SNP	염색체	대립유전자	소형 대립유전자 빈도	OR 소형 대립유전자	μ	조정된 위험 점수					
						AA	1.04	GA	0.98	GG	0.92
rs616488	1	A/G	0.33	0.9417	0.96	AA	1.04	GA	0.98	GG	0.92
rs11552449	1	C/T	0.17	1.0810	1.03	CC	0.97	TC	1.05	TT	1.14
rs11249433	1	A/G	0.40	1.0993	1.08	AA	0.93	GA	1.02	GG	1.12
rs6678914	1	G/A	0.414	0.9890	0.99	GG	1.01	AG	1.00	AA	0.99
rs4245739	1	A/C	0.258	1.0291	1.02	AA	0.99	CA	1.01	CC	1.04
rs12710696	2	G/A	0.357	1.0387	1.03	GG	0.97	AG	1.01	AA	1.05
rs4849887	2	C/T	0.098	0.9187	0.98	CC	1.02	TC	0.93	TT	0.86
rs2016394	2	G/A	0.48	0.9504	0.95	GG	1.05	AG	1.00	AA	0.95
rs1550623	2	A/G	0.16	0.9445	0.98	AA	1.02	GA	0.96	GG	0.91
rs1045485	2	G/C	0.13	0.9644	0.99	GG	1.01	CG	0.97	CC	0.94
rs13387042	2	A/G	0.49	0.8794	0.89	AA	1.13	GA	0.99	GG	0.87
rs16857609	2	C/T	0.26	1.0721	1.04	CC	0.96	TC	1.03	TT	1.11
rs6762644	3	A/G	0.4	1.0661	1.05	AA	0.95	GA	1.01	GG	1.08
rs4973768	3	C/T	0.47	1.0938	1.09	CC	0.92	TC	1.00	TT	1.10
rs12493607	3	G/C	0.35	1.0529	1.04	GG	0.96	CG	1.01	CC	1.07
rs7696175	4										
rs9790517	4	C/T	0.23	1.0481	1.02	CC	0.98	TC	1.03	TT	1.07
rs6828523	4	C/A	0.13	0.9056	0.98	CC	1.03	AC	0.93	AA	0.84
rs4415084	5										
rs10069690	5	C/T	0.26	1.0242	1.01	CC	0.99	TC	1.01	TT	1.04
rs7726159	5	C/A	0.338	1.0359	1.02	CC	0.98	AC	1.01	AA	1.05
rs2736108	5	C/T	0.292	0.9379	0.96	CC	1.04	TC	0.97	TT	0.91
rs10941679	5	A/G	0.25	1.1198	1.06	AA	0.94	GA	1.06	GG	1.18
rs889312	5	A/C	0.28	1.1176	1.07	AA	0.94	CA	1.05	CC	1.17
rs10472076	5	T/C	0.38	1.0419	1.03	TT	0.97	CT	1.01	CC	1.05
rs2067980	5										
rs1353747	5	T/G	0.095	0.9213	0.99	TT	1.02	GT	0.94	GG	0.86
rs1432679	5	A/G	0.43	1.0670	1.06	AA	0.94	GA	1.01	GG	1.08
rs11242675	6	T/C	0.39	0.9429	0.96	TT	1.05	CT	0.99	CC	0.93

[0284]

rs204247	6	A/G	0.43	1.0503	1.04	AA	0.96	GA	1.01	GG	1.06
rs17529111	6	A/G	0.218	1.0457	1.02	AA	0.98	GA	1.03	GG	1.07
rs2180341	6										
rs9485370	6										
rs12662670	6	T/G	0.073	1.1392	1.02	TT	0.98	GT	1.12	GG	1.27
rs3757318	6										
rs2046210	6	G/A	0.34	1.0471	1.03	GG	0.97	AG	1.01	AA	1.06
rs17157903	7										
rs720475	7	G/A	0.25	0.9452	0.97	GG	1.03	AG	0.97	AA	0.92
rs9693444	8	C/A	0.32	1.0730	1.05	CC	0.95	AC	1.02	AA	1.10
rs6472903	8	T/G	0.18	0.9124	0.97	TT	1.03	GT	0.94	GG	0.86
rs2943559	8	A/G	0.07	1.1334	1.02	AA	0.98	GA	1.11	GG	1.26
rs13281615	8	A/G	0.41	1.0950	1.08	AA	0.93	GA	1.01	GG	1.11
rs11780156	8	C/T	0.16	1.0691	1.02	CC	0.98	TC	1.05	TT	1.12
rs1011970	9	G/T	0.17	1.0502	1.02	GG	0.98	TG	1.03	TT	1.08
rs10759243	9	C/A	0.39	1.0542	1.04	CC	0.96	AC	1.01	AA	1.07
rs865686	9	T/G	0.38	0.8985	0.92	TT	1.08	GT	0.97	GG	0.87
rs2380205	10	C/T	0.44	0.9771	0.98	CC	1.02	TC	1.00	TT	0.97
rs7072776	10	G/A	0.29	1.0581	1.03	GG	0.97	AG	1.02	AA	1.08
rs11814448	10	A/C	0.02	1.2180	1.01	AA	0.99	CA	1.21	CC	1.47
rs10822013	10										
rs10995190	10	G/A	0.16	0.8563	0.95	GG	1.05	AG	0.90	AA	0.77
rs704010	10	C/T	0.38	1.0699	1.05	CC	0.95	TC	1.02	TT	1.09
rs7904519	10	A/G	0.46	1.0584	1.05	AA	0.95	GA	1.00	GG	1.06
rs2981579	10	G/A	0.4	1.2524	1.21	GG	0.83	AG	1.03	AA	1.29
rs2981582	10										
rs11199914	10	C/T	0.32	0.9400	0.96	CC	1.04	TC	0.98	TT	0.92
rs3817198	11	T/C	0.31	1.0744	1.05	TT	0.96	CT	1.03	CC	1.10
rs3903072	11	G/T	0.47	0.9442	0.95	GG	1.05	TG	1.00	TT	0.94
rs554219	11	C/G	0.112	1.1238	1.03	CC	0.97	GC	1.09	GG	1.23
rs614367	11										
rs78540526	11	C/T	0.032	1.1761	1.01	CC	0.99	TC	1.16	TT	1.37
rs75915166	11	C/A	0.059	1.0239	1.00	CC	1.00	AC	1.02	AA	1.05
rs11820646	11	C/T	0.41	0.9563	0.96	CC	1.04	TC	0.99	TT	0.95
rs12422552	12	G/C	0.26	1.0327	1.02	GG	0.98	CG	1.02	CC	1.05
rs10771399	12	A/G	0.12	0.8629	0.97	AA	1.03	GA	0.89	GG	0.77
rs17356907	12	A/G	0.3	0.9078	0.95	AA	1.06	GA	0.96	GG	0.87
rs1292011	12	A/G	0.42	0.9219	0.94	AA	1.07	GA	0.99	GG	0.91
rs11571833	13	A/T	0.008	1.2609	1.00	AA	1.00	TA	1.26	TT	1.58
rs2236007	14	G/A	0.21	0.9203	0.97	GG	1.03	AG	0.95	AA	0.88
rs999737	14	C/T	0.23	0.9239	0.97	CC	1.04	TC	0.96	TT	0.88
rs2588809	14	C/T	0.16	1.0667	1.02	CC	0.98	TC	1.04	TT	1.11
rs941764	14	A/G	0.34	1.0636	1.04	AA	0.96	GA	1.02	GG	1.08

[0285]

rs3803662	16	G/A	0.26	1.2257	1.12	GG	0.89	AG	1.09	AA	1.34
rs17817449	16	T/G	0.4	0.9300	0.94	TT	1.06	GT	0.98	GG	0.92
rs11075995	16	A/T	0.241	1.0368	1.02	AA	0.98	TA	1.02	TT	1.06
rs13329835	16	A/G	0.22	1.0758	1.03	AA	0.97	GA	1.04	GG	1.12
rs6504950	17	G/A	0.28	0.9340	0.96	GG	1.04	AG	0.97	AA	0.91
rs527616	18	G/C	0.38	0.9573	0.97	GG	1.03	CG	0.99	CC	0.95
rs1436904	18	T/G	0.4	0.9466	0.96	TT	1.04	GT	0.99	GG	0.94
rs2363956	19	G/T	0.487	1.0264	1.03	GG	0.97	TG	1.00	TT	1.03
rs8170	19	G/A	0.19	1.0314	1.01	GG	0.99	AG	1.02	AA	1.05
rs4808801	19	A/G	0.35	0.9349	0.95	AA	1.05	GA	0.98	GG	0.92
rs3760982	19	G/A	0.46	1.0553	1.05	GG	0.95	AG	1.00	AA	1.06
rs2284378	20										
rs2823093	21	G/A	0.27	0.9274	0.96	GG	1.04	AG	0.96	AA	0.89
rs17879961	22	A/G	0.005	1.3632	1.00	AA	1.00	GA	1.36	GG	1.85
rs132390	22	T/C	0.036	1.1091	1.01	TT	0.99	CT	1.10	CC	1.22
rs6001930	22	T/C	0.11	1.1345	1.03	TT	0.97	CT	1.10	CC	1.25

[0286]

[0287]

백인 SNP (n=77). 대형/소형으로서 나타난 대립유전자 (예를 들면 rs616488에 대하여 A는 공통의 대립유전자이고 G는 덜 공통이다). 1 미만의 OR 소형 대립유전자 수는 소형 대립유전자가 위험 대립유전자가 아니고, 반면에 1 초과인 경우 소형 대립유전자가 위험 대립유전자인 것을 의미한다.

표 10

SNP	염색체	대립유전자	위험 대립유전자 빈도	OR 위험 대립유전자	μ	조정된 위험 점수					
						AA	AG	GA	AA	GG	TT
rs616488	1	A/G	0.86	1.03	1.05	AA	0.95	AG	0.98	GG	1.01
rs11552449	1	C/T	0.037	0.9	0.99	CC	1.01	CT	0.91	TT	0.82
rs11249433	1	A/G	0.13	0.99	1.00	AA	1.00	AG	0.99	GG	0.98
rs6678914	1	G/A	0.66	1	1.00	GG	1.00	GA	1.00	AA	1.00
rs4245739	1	A/C	0.24	0.97	0.99	AA	1.01	AC	0.98	CC	0.95
rs12710696	2	G/A	0.53	1.06	1.06	GG	0.94	GA	1.00	AA	1.06
rs4849887	2	C/T	0.7	1.16	1.24	CC	0.81	CT	0.94	TT	1.09
rs2016394	2	G/A	0.72	1.05	1.07	GG	0.93	GA	0.98	AA	1.03
rs1550623	2	A/G	0.71	1.1	1.15	AA	0.87	AG	0.96	GG	1.05
rs1045485	2	G/C	0.93	0.99	0.98	GG	1.02	GC	1.01	CC	1.00
rs13387042	2	A/G	0.72	1.12	1.18	AA	0.85	AG	0.95	GG	1.06
rs16857609	2	C/T	0.24	1.17	1.08	CC	0.92	CT	1.08	TT	1.26
rs6762644	3	A/G	0.46	1.05	1.05	AA	0.96	AG	1.00	GG	1.05
rs4973768	3	C/T	0.36	1.04	1.03	CC	0.97	CT	1.01	TT	1.05
rs12493607	3	G/C	0.14	1.04	1.01	GG	0.99	GC	1.03	CC	1.07
rs7696175	4										
rs9790517	4	C/T	0.084	0.88	0.98	CC	1.02	CT	0.90	TT	0.79
rs6828523	4	C/A	0.65	1	1.00	CC	1.00	CA	1.00	AA	1.00
rs4415084	5	C/T	0.61	1.1	1.13	CC	0.89	CT	0.98	TT	1.07
rs10069690	5	C/T	0.57	1.13	1.15	CC	0.87	CT	0.98	TT	1.11
rs7726159	5										
rs2736108	5										
rs10941679	5	A/G	0.21	1.04	1.02	AA	0.98	AG	1.02	GG	1.06
rs889312	5	A/C	0.33	1.07	1.05	AA	0.96	AC	1.02	CC	1.09
rs10472076	5	T/C	0.28	0.95	0.97	TT	1.03	TC	0.98	CC	0.93
rs2067980	5										
rs1353747	5	T/G	0.98	1.01	1.02	TT	0.98	TG	0.99	GG	1.00
rs1432679	5	A/G	0.79	1.07	1.11	AA	0.90	AG	0.96	GG	1.03
rs11242675	6	T/C	0.51	1.06	1.06	TT	0.94	TC	1.00	CC	1.06
rs204247	6	A/G	0.34	1.13	1.09	AA	0.92	AG	1.04	GG	1.17
rs17529111	6	A/G	0.075	0.99	1.00	AA	1.00	AG	0.99	GG	0.98
rs2180341	6										
rs9485370	6	G/T	0.78	1.13	1.21	GG	0.82	GT	0.93	TT	1.05
rs12662670	6										

[0288]

rs3757318	6	G/A	0.038	1.11	1.01	GG	0.99	GA	1.10	AA	1.22
rs2046210	6	G/A	0.6	0.99	0.99	GG	1.01	GA	1.00	AA	0.99
rs17157903	7										
rs720475	7	G/A	0.88	0.99	0.98	GG	1.02	GA	1.01	AA	1.00
rs9693444	8	C/A	0.37	1.06	1.04	CC	0.96	CA	1.01	AA	1.08
rs6472903	8	T/G	0.9	1.02	1.04	TT	0.96	TG	0.98	GG	1.00
rs2943559	8	A/G	0.22	1.07	1.03	AA	0.97	AG	1.04	GG	1.11
rs13281615	8	A/G	0.43	1.06	1.05	AA	0.95	AG	1.01	GG	1.07
rs11780156	8	C/T	0.052	0.84	0.98	CC	1.02	CT	0.85	TT	0.72
rs1011970	9	G/T	0.32	1.06	1.04	GG	0.96	GT	1.02	TT	1.08
rs10759243	9	C/A	0.59	1.02	1.02	CC	0.98	CA	1.00	AA	1.02
rs865686	9	T/G	0.51	1.09	1.09	TT	0.91	TG	1.00	GG	1.09
rs2380205	10	C/T	0.42	0.98	0.98	CC	1.02	CT	1.00	TT	0.98
rs7072776	10	G/A	0.49	1.04	1.04	GG	0.96	GA	1.00	AA	1.04
rs11814448	10	A/C	0.61	1.04	1.05	AA	0.95	AC	0.99	CC	1.03
rs10822013	10	T/C	0.23	1	1.00	TT	1.00	TC	1.00	CC	1.00
rs10995190	10	G/A	0.83	0.98	0.97	GG	1.03	GA	1.01	AA	0.99
rs704010	10	C/T	0.11	0.98	1.00	CC	1.00	CT	0.98	TT	0.96
rs7904519	10	A/G	0.78	1.13	1.21	AA	0.82	AG	0.93	GG	1.05
rs2981579	10	G/A	0.59	1.18	1.22	GG	0.82	GA	0.96	AA	1.14
rs2981582	10	G/A	0.49	1.05	1.05	GG	0.95	GA	1.00	AA	1.05
rs11199914	10	C/T	0.48	0.97	0.97	CC	1.03	CT	1.00	TT	0.97
rs3817198	11	T/C	0.17	0.98	0.99	TT	1.01	TC	0.99	CC	0.97
rs3903072	11	G/T	0.82	0.99	0.98	GG	1.02	GT	1.01	TT	1.00
rs554219	11	C/G	0.22	1	1.00	CC	1.00	CG	1.00	GG	1.00
rs614367	11	G/A	0.13	0.96	0.99	GG	1.01	GA	0.97	AA	0.93
rs78540526	11										
rs75915166	11	C/A	0.015	1.44	1.01	CC	0.99	CA	1.42	AA	2.05
rs11820646	11	C/T	0.78	0.98	0.97	CC	1.03	CT	1.01	TT	0.99
rs12422552	12	G/C	0.41	1.02	1.02	GG	0.98	GC	1.00	CC	1.02
rs10771399	12	A/G	0.96	1.19	1.40	AA	0.72	AG	0.85	GG	1.01
rs17356907	12	A/G	0.79	1.02	1.03	AA	0.97	AG	0.99	GG	1.01
rs1292011	12	A/G	0.55	1.03	1.03	AA	0.97	AG	1.00	GG	1.03
rs11571833	13	A/T	0.003	0.95	1.00	AA	1.00	AT	0.95	TT	0.90
rs2236007	14	G/A	0.93	0.9	0.82	GG	1.22	GA	1.09	AA	0.98
rs999737	14	C/T	0.95	1.03	1.06	CC	0.95	CT	0.97	TT	1.00
rs2588809	14	C/T	0.29	1.01	1.01	CC	0.99	CT	1.00	TT	1.01
rs941764	14	A/G	0.7	1.1	1.14	AA	0.87	AG	0.96	GG	1.06
rs3803662	16	G/A	0.51	0.99	0.99	GG	1.01	GA	1.00	AA	0.99
rs17817449	16	T/G	0.6	1.05	1.06	TT	0.94	TG	0.99	GG	1.04
rs11075995	16	A/T	0.18	1.07	1.03	AA	0.98	AT	1.04	TT	1.12
rs13329835	16	A/G	0.63	1.08	1.10	AA	0.91	AG	0.98	GG	1.06
rs6504950	17	G/A	0.65	1.06	1.08	GG	0.93	GA	0.98	AA	1.04

[0289]

rs527616	18	G/C	0.86	0.98	0.97	GG	1.04	GC	1.01	CC	0.99
rs1436904	18	T/G	0.75	0.98	0.97	TT	1.03	TG	1.01	GG	0.99
rs2363956	19										
rs8170	19	G/A	0.19	1.13	1.05	GG	0.95	GA	1.08	AA	1.22
rs4808801	19	A/G	0.33	1.01	1.01	AA	0.99	AG	1.00	GG	1.01
rs3760982	19	G/A	0.47	1	1.00	GG	1.00	GA	1.00	AA	1.00
rs2284378	20	C/T	0.16	1.06	1.02	CC	0.98	CT	1.04	TT	1.10
rs2823093	21	G/A	0.57	1.03	1.03	GG	0.97	GA	1.00	AA	1.03
rs17879961	22										
rs132390	22	T/C	0.052	0.88	0.99	TT	1.01	TC	0.89	CC	0.78
rs6001930	22	T/C	0.13	1.02	1.01	TT	0.99	TC	1.01	CC	1.04

[0290]

[0291] 아프리카계 미국인 SNP (n=78). 위험/참조 (비-위험)으로서 나타난 대립유전자 (예를 들면 rs616488에 대하여 A는 위험 대립유전자이다).

표 11

SNP	염색체	대립유전자	소형 대립유전자 빈도	OR 소형 대립유전자	μ	조정된 위험 점수					
						AA	GA	AG	AA	GG	TT
rs616488	1	A/G	0.33	0.9417	0.96	AA	1.04	GA	0.98	GG	0.92
rs11552449	1	C/T	0.17	1.0810	1.03	CC	0.97	TC	1.05	TT	1.14
rs11249433	1	A/G	0.40	1.0993	1.08	AA	0.93	GA	1.02	GG	1.12
rs6678914	1	G/A	0.414	0.9890	0.99	GG	1.01	AG	1.00	AA	0.99
rs4245739	1	A/C	0.258	1.0291	1.02	AA	0.99	CA	1.01	CC	1.04
rs12710696	2	G/A	0.357	1.0387	1.03	GG	0.97	AG	1.01	AA	1.05
rs4849887	2	C/T	0.098	0.9187	0.98	CC	1.02	TC	0.93	TT	0.86
rs2016394	2	G/A	0.48	0.9504	0.95	GG	1.05	AG	1.00	AA	0.95
rs1550623	2	A/G	0.16	0.9445	0.98	AA	1.02	GA	0.96	GG	0.91
rs1045485	2	G/C	0.13	0.9644	0.99	GG	1.01	CG	0.97	CC	0.94
rs13387042	2	A/G	0.49	0.8794	0.89	AA	1.13	GA	0.99	GG	0.87
rs16857609	2	C/T	0.26	1.0721	1.04	CC	0.96	TC	1.03	TT	1.11
rs6762644	3	A/G	0.4	1.0661	1.05	AA	0.95	GA	1.01	GG	1.08
rs4973768	3	C/T	0.47	1.0938	1.09	CC	0.92	TC	1.00	TT	1.10
rs12493607	3	G/C	0.35	1.0529	1.04	GG	0.96	CG	1.01	CC	1.07
rs7696175	4	T/C	0.38	1.14	1.11	TT	0.90	CT	1.03	CC	1.17
rs9790517	4	C/T	0.23	1.0481	1.02	CC	0.98	TC	1.03	TT	1.07
rs6828523	4	C/A	0.13	0.9056	0.98	CC	1.03	AC	0.93	AA	0.84
rs4415084	5										
rs10069690	5	C/T	0.26	1.0242	1.01	CC	0.99	TC	1.01	TT	1.04
rs7726159	5	C/A	0.338	1.0359	1.02	CC	0.98	AC	1.01	AA	1.05
rs2736108	5	C/T	0.292	0.9379	0.96	CC	1.04	TC	0.97	TT	0.91
rs10941679	5	A/G	0.25	1.1198	1.06	AA	0.94	GA	1.06	GG	1.18
rs889312	5	A/C	0.28	1.1176	1.07	AA	0.94	CA	1.05	CC	1.17
rs10472076	5	T/C	0.38	1.0419	1.03	TT	0.97	CT	1.01	CC	1.05
rs2067980	5	G/A	0.16	1	1.00	GG	1.00	AG	1.00	AA	1.00
rs1353747	5	T/G	0.095	0.9213	0.99	TT	1.02	GT	0.94	GG	0.86
rs1432679	5	A/G	0.43	1.0670	1.06	AA	0.94	GA	1.01	GG	1.08
rs11242675	6	T/C	0.39	0.9429	0.96	TT	1.05	CT	0.99	CC	0.93
rs204247	6	A/G	0.43	1.0503	1.04	AA	0.96	GA	1.01	GG	1.06

[0292]

rs17529111	6	A/G	0.218	1.0457	1.02	AA	0.98	GA	1.03	GG	1.07
rs2180341	6	G/A	0.23	0.9600	0.98	GG	1.02	AG	0.98	AA	0.94
rs9485370	6										
rs12662670	6	T/G	0.073	1.1392	1.02	TT	0.98	GT	1.12	GG	1.27
rs3757318	6										
rs2046210	6	G/A	0.34	1.0471	1.03	GG	0.97	AG	1.01	AA	1.06
rs17157903	7	T/C	0.09	0.93	0.99	TT	1.01	CT	0.94	CC	0.88
rs720475	7	G/A	0.25	0.9452	0.97	GG	1.03	AG	0.97	AA	0.92
rs9693444	8	C/A	0.32	1.0730	1.05	CC	0.95	AC	1.02	AA	1.10
rs6472903	8	T/G	0.18	0.9124	0.97	TT	1.03	GT	0.94	GG	0.86
rs2943559	8	A/G	0.07	1.1334	1.02	AA	0.98	GA	1.11	GG	1.26
rs13281615	8	A/G	0.41	1.0950	1.08	AA	0.93	GA	1.01	GG	1.11
rs11780156	8	C/T	0.16	1.0691	1.02	CC	0.98	TC	1.05	TT	1.12
rs1011970	9	G/T	0.17	1.0502	1.02	GG	0.98	TG	1.03	TT	1.08
rs10759243	9	C/A	0.39	1.0542	1.04	CC	0.96	AC	1.01	AA	1.07
rs865686	9	T/G	0.38	0.8985	0.92	TT	1.08	GT	0.97	GG	0.87
rs2380205	10	C/T	0.44	0.9771	0.98	CC	1.02	TC	1.00	TT	0.97
rs7072776	10	G/A	0.29	1.0581	1.03	GG	0.97	AG	1.02	AA	1.08
rs11814448	10	A/C	0.02	1.2180	1.01	AA	0.99	CA	1.21	CC	1.47
rs10822013	10										
rs10995190	10	G/A	0.16	0.8563	0.95	GG	1.05	AG	0.90	AA	0.77
rs704010	10	C/T	0.38	1.0699	1.05	CC	0.95	TC	1.02	TT	1.09
rs7904519	10	A/G	0.46	1.0584	1.05	AA	0.95	GA	1.00	GG	1.06
rs2981579	10	G/A	0.4	1.2524	1.21	GG	0.83	AG	1.03	AA	1.29
rs2981582	10	T/C	0.42	1.1900	1.17	TT	0.86	CT	1.02	CC	1.21
rs11199914	10	C/T	0.32	0.9400	0.96	CC	1.04	TC	0.98	TT	0.92
rs3817198	11	T/C	0.31	1.0744	1.05	TT	0.96	CT	1.03	CC	1.10
rs3903072	11	G/T	0.47	0.9442	0.95	GG	1.05	TG	1.00	TT	0.94
rs554219	11	C/G	0.112	1.1238	1.03	CC	0.97	GC	1.09	GG	1.23
rs614367	11										
rs78540526	11	C/T	0.032	1.1761	1.01	CC	0.99	TC	1.16	TT	1.37
rs75915166	11	C/A	0.059	1.0239	1.00	CC	1.00	AC	1.02	AA	1.05
rs11820646	11	C/T	0.41	0.9563	0.96	CC	1.04	TC	0.99	TT	0.95
rs12422552	12	G/C	0.26	1.0327	1.02	GG	0.98	CG	1.02	CC	1.05
rs10771399	12	A/G	0.12	0.8629	0.97	AA	1.03	GA	0.89	GG	0.77
rs17356907	12	A/G	0.3	0.9078	0.95	AA	1.06	GA	0.96	GG	0.87
rs1292011	12	A/G	0.42	0.9219	0.94	AA	1.07	GA	0.99	GG	0.91
rs11571833	13	A/T	0.008	1.2609	1.00	AA	1.00	TA	1.26	TT	1.58
rs2236007	14	G/A	0.21	0.9203	0.97	GG	1.03	AG	0.95	AA	0.88
rs999737	14	C/T	0.23	0.9239	0.97	CC	1.04	TC	0.96	TT	0.88
rs2588809	14	C/T	0.16	1.0667	1.02	CC	0.98	TC	1.04	TT	1.11
rs941764	14	A/G	0.34	1.0636	1.04	AA	0.96	GA	1.02	GG	1.08
rs3803662	16	G/A	0.26	1.2257	1.12	GG	0.89	AG	1.09	AA	1.34

[0293]

rs17817449	16	T/G	0.4	0.9300	0.94	TT	1.06	GT	0.98	GG	0.92
rs11075995	16	A/T	0.241	1.0368	1.02	AA	0.98	TA	1.02	TT	1.06
rs13329835	16	A/G	0.22	1.0758	1.03	AA	0.97	GA	1.04	GG	1.12
rs6504950	17	G/A	0.28	0.9340	0.96	GG	1.04	AG	0.97	AA	0.91
rs527616	18	G/C	0.38	0.9573	0.97	GG	1.03	CG	0.99	CC	0.95
rs1436904	18	T/G	0.4	0.9466	0.96	TT	1.04	GT	0.99	GG	0.94
rs2363956	19	G/T	0.487	1.0264	1.03	GG	0.97	TG	1.00	TT	1.03
rs8170	19	G/A	0.19	1.0314	1.01	GG	0.99	AG	1.02	AA	1.05
rs4808801	19	A/G	0.35	0.9349	0.95	AA	1.05	GA	0.98	GG	0.92
rs3760982	19	G/A	0.46	1.0553	1.05	GG	0.95	AG	1.00	AA	1.06
rs2284378	20										
rs2823093	21	G/A	0.27	0.9274	0.96	GG	1.04	AG	0.96	AA	0.89
rs17879961	22	A/G	0.005	1.3632	1.00	AA	1.00	GA	1.36	GG	1.85
rs132390	22	T/C	0.036	1.1091	1.01	TT	0.99	CT	1.10	CC	1.22
rs6001930	22	T/C	0.11	1.1345	1.03	TT	0.97	CT	1.10	CC	1.25

[0294]

[0295] 히스패닉 SNP (n=82). 대형/소형으로서 나타난 대립유전자 (예를 들면 rs616488에 대하여 A는 공통의 대립유전자이고 G는 덜 공통이다). 1 미만의 OR 소형 대립유전자 수는 소형 대립유전자가 위험 대립유전자가 아니고, 반면에 1 초과인 경우 소형 대립유전자가 위험 대립유전자인 것을 의미한다.

[0297] **실시예 2 - 위험 역치**

[0298] 표적화된 스크리닝 또는 예방적 평가로부터 이룰 수 있는 상승된 위험에 있는 여성의 확인을 허용함에 따라 유방암 위험 평가는 중요하다 (De la Cruz, 2014; Advani and Morena-Aspitia, 2014). 양쪽 유전적 및 환경적 인자는 유방암에 대한 다인성 감수성에서 역할을 한다고 여겨진다 (Lichtenstein 등, 2000; Mahoney 등, 2008). 최적으로 위험을 평가하기 위해, 양쪽 구성요소는 함께 고려된다. 현재, 유방암 위험은 종종 "게일 모델"로 칭해지는 국립 암 협회 (NCI) 유방암 위험 평가 도구 (BCRAT)를 이용하여 종종 평가된다 (Gail 등, 1989; Costantino 등, 1999; Rockhill 등, 2001). BCRAT는 개인력에 관련된 몇 개의 위험 인자를 편입시키고 또한 일부 가족력 정보를 편입시킨다.

[0299] 현재 모델은 게일 점수를 계산하기 위해 배치 의사에 의해 제공된 정보를 취하고, 유방암에 대하여 환자의 공통 유전적 마커와 조합시켜 유방암에 대하여 통합된 수명 (도 1에서 보여준 예) 및 5-년 환자 위험 (도 2에서 보여준 예) 평가를 생산한다. 환자가 시험 결과의 연루를 설명하기 위해 적절한 유전적 또는 임상적 상담을 받는 것이 권고된다. 미국 암 협회 (ACS) 지침은 높은 위험 (20% 수명 위험)에 있는 여성에 대하여 유방 MRIC 스크리닝 및 유방촬영술을 추천하였다. 미국 임상 종양학 협회 (ASCO)는 높은 위험에 있는 여성 (5-년 위험에 대하여 게일 지수 > 1.66%)이 그 위험을 저감시키기 위해 에스트로겐 수용체 요법을 제공받을 수 있음을 시사한다.

[0300] 현재 시험은 뺨 세포 샘플로부터 유전적 정보를 평가함으로써 유방암 발생의 여성 위험에 대하여 추가의 중요한 정보를 제공한다. 시험은 SNP를 검출한다. 이들 상이한 유전적 위치의 적어도 70은 분석되고 (유전자형화되고), 각각의 이들은 유방암 발생의 개체 오즈를 변형시키기 위해 재생가능하게 보여졌다. 시험이 패널에서 모든 SNP로부터 정보를 조합하는 것은 과학적 검증 연구가 SNP 위험 조합에 대하여 단순 배수적 모델을 지지하기 때문이다 (Mealiffe 등, 2010).

[0302] **실시예 3 - 유방암 위험 모델과 SNP 위험 점수의 조합**

[0303] 몇 개의 대중적인 유방암 위험 예측 모델이 있다. 이들은 BOADICEA (Antonio 등, 2008 and 2009) 및 BRCAPRO (Chen 등, 2004; Mazzola 등, 2014; Parmigianin 등, 1998) (이 둘 모두는 유방 및 난소암에 대한 가계 데이터에 기반된다); 유방암을 가진 일촌 친척의 수에 의해 나타난 가족력 및 유방암에 대한 확립된 위험 인자에 기반된, 게일 모델 (BCRAT) (Costantino 등, 1999; Gail 등, 1989); 및 유방암에 대한 개인 위험 인자와 가족성에 관한 정보를 조합하는, Tyrer-Cuzick 모델 (IBIS) (Tyrer 등, 2004)을 포함한다. 개체 수준에서, 모든 이들 위험 예측 모델은 그녀의 구체적 상황에 맞추어진 스크리닝 또는 예방에 관하여 여성이 결정하도록 돕는데 임상적으로 유용한 정보를 제공할 수 있기 위해 양호한 차별적 정확도를 가져야 한다.

[0304] 본 발명자는 백인 집단에서 게일, Tyrer-Cuzick, BOADICEA 및 BRCAPRO 모델의 차별적인 정확도를 개선하기 위해 77 SNP 패널의 능력을 시험하였다.

[0305] 각 위험 예측 모델에 대하여, 침습성 유방암의 5-년 임상적 위험은 계산되었다. BCRAT에 대하여, 모델 설계에 따르면, 위험 예측은 35세 이상의 여성으로 제한되었다. SNP 위험 점수는 로그 또는 규모화로 첨가적 위험의 독립을 추정하는 위험 대립유전자 빈도 (p) 및 대립유전자 당 오즈비 (OR)의 공개된 평가를 이용하여 계산되었다. 각 SNP에 대하여, 규모화되지 않은 집단 평균 위험은 3개 유전자형에 대하여 $1/\mu$, OR/μ , 및 OR^2/μ 로서 계산되었다. SNP 위험 점수는 그 다음 각각의 77 SNP에 대하여 조정된 위험 값을 곱셈함으로써 계산되었다 (Dite 등, 2013). 각 위험 예측 모델에 대하여, 조합된 위험 점수는 모델의 예상된 5-년 위험에 SNP 위험 점수를 곱셈함으로써 계산되었다. 식별력은 리시버 작동 특징적 곡선 (AUC)하에 면적을 계산함으로써 측정되었다.

[0306] 표 12는 각각의 4개 위험 예측 모델에 대하여 조합된 위험 점수가 위험 점수 단독보다 더 높은 식별력을 제공하였음을 보여준다.

[0308] **실시예 4 - 위험의 계산**

[0309] 본 실시예는 모든 인자가 여성의 인종을 제외하고 일정하게 남아있다는 것을 발명자들이 추정하는 가설 사례이다. 본 실시예에서 3명의 여성 (1명의 백인, 1명의 아프리카-미국인 및 1명의 히스패닉)이 하기 특징을 가지고 - 45세, 첫 월경 연령은 12세이었고, 첫 출산은 26세, 유방암을 가진 일촌 친척 없음, 임의의 양성 유방 생검을 하지 않는다.

[0310] 표 13은 3명 여성의 유전자형을 약술하고, 반면에 표 14는 위험 계산의 세부사항을 제공한다.

표 12

위험 알고리즘	AUC	(95% CI)
게일 (BCRAT)	0.64	(0.60, 0.68)
Tyrer-Cuzick (IBIS)	0.57	(0.54, 0.60)
BOADICEA	0.66	(0.63, 0.70)
BRCAPRO	0.63	(0.60, 0.67)
게일 x SNP	0.66	(0.62, 0.70)
Tyrer-Cuzick x SNP	0.63	(0.59, 0.66)
BOADICEA x SNP	0.69	(0.66, 0.73)
BRCAPRO x SNP	0.68	((0.65, 0.71)

[0311]

[0312] 리시버 작동 특징적 곡선 (AUC)하 면적 및 각각의 위험 점수에 대한 95% 신뢰 구간 (CI).

표 13

SNP	합성 유전자형			반인	평균	이프리카계 미국인 유전자형		이프리카계 미국인	유럽계 유전자형		유럽계
	AA	GA	GG			A	H				
rs616488	AA	GA	GG	C	1.039618	A	1.008205	H	1.035308		
rs11552449	CC	TC	TT	C	1.051833			H	0.962701		
rs11249433	AA	GA	GG	C	1.117892	A	0.982653	H	1.194769		
rs6678914	AA	AG	GG	C	0.987091	A	1	H	0.915171		
rs4245739	AA	CA	CC	C	1.01382	A	0.98412	H	1.039425		
rs12710696	CC	CT	TT	C	1.049692	A	1.055409	H	1.166034		
rs4849887	TT	TC	CC	C	0.857621	A	0.808706	H	0.829796		
rs2016394	TT	TC	CC	C	0.997323	A	0.978295	H	0.975891		
rs1550623	AA	GA	GG	C	0.908137	A	0.871808	H	0.878429		
rs1045485	CC	CG	GG	C	0.938736	A	0.998587				
rs13387042	AA	GA	GG	C	0.993331	A	0.948939	H	1.01897		
rs16857609	CC	TC	TT	C	1.107487	A	1.26368	H	0.925313		
rs6762644	AA	GA	GG	C	0.949146	A	0.95554	H	1		
rs4973768	CC	TC	TT	C	1.00338	A	1.010683	H	0.99415		
rs12493607	CC	CG	GG	C	0.963974	A	1.069587	H	0.98049		
rs7696175	CC	CT	TT					H	0.889419		
rs9790517	CC	TC	TT	C	1.025289	A	0.898013	H	0.975968		

[0313]

rs6828523	AA	AC	CC	C	1.025003	A	1	H	1.047208
rs10069690	CC	TC	TT	C	0.987534	A	0.866783	H	0.959287
rs7726159	CC	AC	AA	C	1.011211				
rs2736108	CC	TC	TT	C	0.912448				
rs4415084	CC	CT	TT			A	0.88832		
rs10941679	AA	GA	GG	C	1.055621	A	1.022746	H	1.033912
rs2067980	AA	AG	GG					H	0.958607
rs889312	AA	CA	CC	C	0.93726	A	0.955353	H	0.908413
rs10472076	CC	CT	TT	C	1.009498	A	0.977169	H	0.996367
rs1353747	GG	GT	TT	C	1.015122	A	1.000396	H	0.992839
rs1432679	CC	CT	TT	C	1.075619	A	1.028053	H	1.063017
rs11242675	CC	CT	TT	C	0.98634	A	0.997989	H	0.989997
rs204247	AA	GA	GG	C	1.056916	A	1.171088	H	0.988385
rs17529111	CC	GA	TT	C	1.072022	A	0.981572		
rs2180341	AA	AG	GG					H	0.98952
rs9485370	GG	GT	TT						
rs12662670	GG	GT	TT	C	1.271798				
rs140068132	AA	AG	GG					H	0.64565
rs3757318	GG	GA	AA			A	1.221864		
rs2046210	AA	AG	GG	C	1.062128	A	0.991968	H	1.086778
rs17157903	CC	CT	TT					H	0.898805
rs720475	AA	AG	GG	C	1.027974	A	0.99758	H	0.981073
rs9693444	AA	AC	CC	C	1.099367	A	1.075326	H	1.013401
rs6472903	GG	GT	TT	C	0.941869	A	0.984248	H	0.983538
rs2943559	AA	GA	GG	C	1.260936	A	1.03779	H	1.291322
rs13281615	AA	GA	GG	C	0.926426	A	1.067791	H	0.910495
rs11780156	CC	TC	TT	C	1.045846	A	0.717489	H	0.987094
rs1011970	GG	TG	TT	C	1.084334	A	1.020439	H	1
rs10759243	CC	AC	AA	C	0.959028	A	0.976811	H	0.904272
rs865686	GG	GT	TT	C	0.972037	A	0.996429	H	0.957381
rs2380205	CC	TC	TT	C	0.974259	A	1.017014	H	1.027348
rs7072776	AA	AG	GG	C	1.082781	A	1.040416	H	1.026394
rs11814448	AA	CA	CC	C	1.207448	A	0.991047	H	1.138045
rs10822013	CC	TC	TT						
rs10995190	AA	AG	GG	C	0.768167	A	1.034045	H	0.85433
rs704010	CC	TC	TT	C	1.01525	A	0.984326	H	1.016022
rs7904519	AA	AG	GG	C	1.062365	A	1.052608		
rs2981582	AA	AG	GG			A	1.0504	H	1.245195
rs11199914	CC	TC	TT	C	0.977163	A	0.998551	H	1.00117
rs2981579	AA	AG	GG	C	0.825006	A	0.817208	H	0.911712
rs3817198	CC	CT	TT	C	1.102875	A	0.966964	H	1.031305
rs3903072	GG	TG	TT	C	0.995744	A	1.006438	H	1
rs554219	CC	CG	GG	C	1.228619	A	1		

[0314]

rs75915166	AA	AC	CC	C	1.045421	A	2.046497		
rs614367	CC	CT	TT			A	0.970062		
rs78540526	CC	TC	TT	C	1.367753				
rs11820646	CC	TC	TT	C	1.036821	A	0.991081	H	1.056268
rs12422552	CC	CG	GG	C	1.015361	A	1.003476	H	1.082454
rs10771399	AA	GA	GG	C	0.769715	A	0.715272	H	0.8386
rs17356907	AA	GA	GG	C	1.057703	A	1.008286	H	1.007441
rs1292011	AA	GA	GG	C	0.985492	A	0.996833	H	0.990975
rs11571833	AA	TA	TT	C	1.583253	A	1.0003		
rs2236007	AA	AG	GG	C	0.876031	A	1.215585	H	0.896463
rs999737	CC	TC	TT	C	0.957111	A	0.973708	H	0.943739
rs2588809	CC	TC	TT	C	1.113946	A	1.014209	H	1.119679
rs941764	AA	GA	GG	C	0.958115	A	0.873439	H	0.888152
rs3803662	AA	AG	GG	C	1.093586	A	1.000176	H	1.042648
rs17817449	GG	GT	TT	C	1.058443	A	1.039212	H	1.016399
rs11075995	AA	AT	TT	C	0.982496	A	1.116585	H	1.210334
rs13329835	AA	GA	GG	C	1.040798	A	0.978846	H	1.070623
rs6504950	AA	AG	GG	C	1.03801	A	1.040832	H	1.007493
rs527616	CC	CG	GG	C	0.946903	A	0.99431	H	0.968908
rs1436904	TT	GT	GG	C	0.988372	A	1.010075	H	0.993221
rs2363956	GG	TG	TT	C	1.026921			H	1.008453
rs8170	AA	AG	GG	C	1.051206	A	1.216084	H	1.053933
rs4808801	AA	GA	GG	C	0.979005	A	1.003367	H	0.966099
rs3760982	AA	AG	GG	C	0.951001	A	1	H	0.98693
rs2284378	CC	CT	TT			A	0.981073		
rs2823093	AA	AG	GG	C	0.964855	A	0.995657	H	1.054888
rs17879961	GG	GA	AA	C	0.996378				
rs132390	CC	CT	TT	C	1.220497	A	0.784156		
rs6001930	CC	CT	TT	C	1.101661	A	1.014717	H	1.1273
				생성률	5.749988		1.085822		0.674828

[0315]

[0316] 상이한 인종의 3명 여성으로부터 가설 유전자형의 분석 및 유전적 위험의 계산.

표 14

	계일 5 - 년 위험	계일 수명 위험	S N P 위험	조합된 SNP x 5-년 위험	조합된 SNP x 수명 위험
백인	0.9%	10.6%	5.75	5.175%	60.95%
아프리카계 미국인	0.9%	9.3%	1.09	0.98%	10.14%
히스패닉	0.6%	7.5%	0.67	0.40%	5.03%

[0317]

[0318] 표 13으로부터 유전자형 점수를 이용한 위험 계산.

[0320] 유전자형 위험의 영향은 유전자형 및 임상적 위험 (계일 점수)을 함께 곱셈하는 경우 입증된다. 상기 사례에서, 백인은 5.175%까지 상승된 그들의 5-년 위험을 갖고 타목시펜 화학예방이 제공될 것이다. 그녀는 또한 60.95%까지 상승된 그녀의 수명 위험을 갖고 연간 MRI 스크리닝이 제공될 것이다.

[0321] 아프리카계 미국인은 1에 근접한 유전자형 위험 점수를 갖고 그녀의 위험은 평균 (5-년 위험 = 0.985 및 수명 위험 = 10.14%)에 근접하게 남아있다.

[0322] 히스패닉 여성은 0.67의 유전자형 위험을 갖고 (즉, 상기 유전자형은 보호성이다) 그녀의 후속 5-년 위험은

0.40%까지 저감되고 그녀의 수명 위험은 5.03%까지 저감된다.

[0323] 수많은 변화 및/또는 변형이 광범위하게 기재된 바와 같이 본 발명의 정신 또는 범위로부터 이탈 없이 특이적 구현예에서 보여진 바와 같이 본 발명에 실시될 수 있음이 당해 분야의 숙련가에 인정될 것이다. 본 구현예는, 따라서, 예증적 및 비제한적으로서 모든 면에서 고려되어야 한다.

[0324] 본원에서 논의된 및/또는 참조된 모든 공보는 본원에서 전체적으로 편입된다.

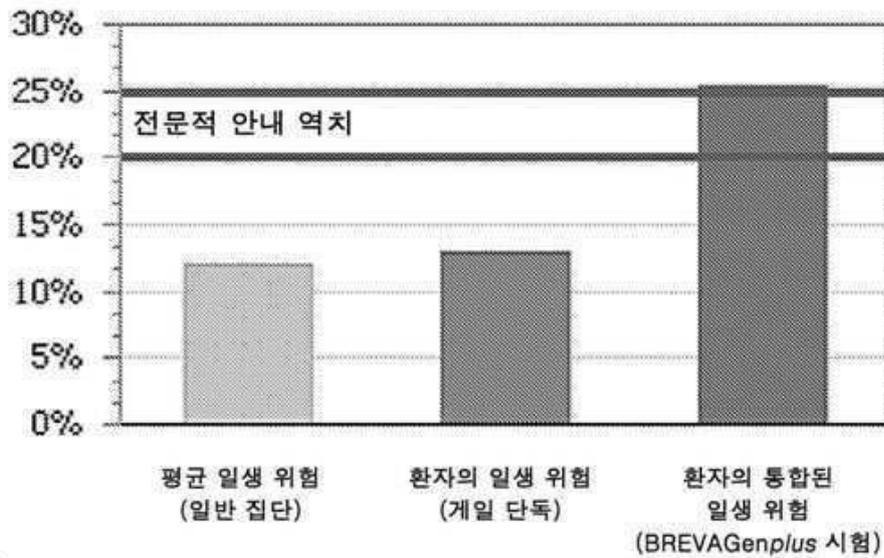
[0325] 본 명세서에 포함된 문서, 구술, 물질, 디바이스, 물품 등등의 임의의 논의는 단독으로 본 발명에 대하여 맥락을 제공할 목적이다. 임의의 또는 모든 이들 문제가 선행기술 기반의 일부를 형성하거나 또는 본원의 각 청구항의 우선을 이전에 존재하였음에 따라 본 발명에 관련된 분야에서 공통의 일반적인 지식이었음이 시인으로서 채택되지 않는다.

[0326] 본원은 2014년 9월 30일 출원된 AU 2014903898로부터 우선권을 주장하고, 그의 개시내용은 본원에서 참고로 편입된다.

도면

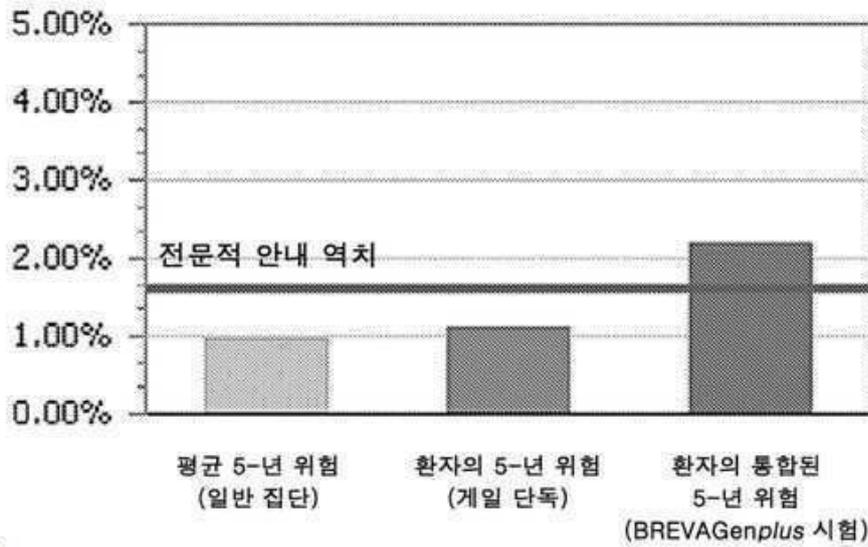
도면1

환자의 통합된 일생 위험



도면2

환자의 통합된 5-년 위험



서열 목록

- <110> Genetic Technologies Limited
- <120> Methods for accessing risk of developing breast cancer
- <130> PI170005
- <160> 20
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1
- <211> 20
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <400> 1
- tatgggaagg agtcggtgag 20
- <210> 2
- <211> 20
- <212> DNA
- <213> Homo sapiens
- <400> 2
- ctgaatcact ccttgccaac 20
- <210> 3
- <211> 20

<212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 3
 caaaatgatc tgactactcc 20
 <210> 4
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 4
 tgaccagtgc tgtatgtatc 20
 <210> 5
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 5
 tctcacctga taccagattc 20
 <210> 6
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 6
 tctctcctta atgcctctat 20
 <210> 7
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 7
 actgctgceg gttcctaag 20
 <210> 8
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 <400> 8
 ggaagattcg attcaacaag g 21

<210>	9	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	9	
ggtaactatg aatctcatc		19
<210>	10	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	10	
aaaaagcaga gaaagcaggg		20
<210>	11	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	11	
agatgatctc tgagatgccc		20
<210>	12	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	12	
ccagggtttg tctaccaaag		20
<210>	13	
<211>	19	
<212>		
DNA		
<213>	Homo sapiens	
<400>	13	
aatcacttaa aacaagcag		19
<210>	14	
<211>	20	
<212>	DNA	

<213>	Homo sapiens	
<400>	14	
	cacatacctc tacctctagc	20
<210>	15	
<211>	19	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	15	
	ttccctagtg gagcagtgg	19
<210>	16	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	16	
	ctttcttcgc aaatgggtgg	20
<210>	17	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	17	
	gcactcatcg ccacttaatg	20
<210>	18	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	18	
	gaacagctaa accagaacag	20
<210>	19	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Homo sapiens	
<400>	19	
	atcactctta tttctcccc	20

<210> 20
<211> 20
<212> DNA
<213> Homo sapiens
<400> 20
tgagtcactg tgctaaggag

20