



등록특허 10-2881024



(19) 대한민국 지식재산청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년11월04일
(11) 등록번호 10-2881024
(24) 등록일자 2025년10월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C12Q 1/6886 (2018.01) C12Q 1/6876 (2018.01)
G01N 33/574 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C12Q 1/6886 (2022.01)
C12Q 1/6876 (2018.05)
- (21) 출원번호 10-2025-0069148
(22) 출원일자 2025년05월27일
심사청구일자 2025년05월27일
- (56) 선행기술조사문헌
W02025033766 A1
EMBO J, 43(22): 5421-5444 (2024.10.07.)
- (73) 특허권자
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
- (72) 발명자
김기광
대전광역시 유성구 지족로 362, 302동 1404호 (지족동, 반석마을아파트3단지)
- 조남준
대전광역시 서구 정림서로 114, 105동 103호 (정림동, 삼정하이츠)
- 박종일
대전광역시 중구 태평로 35, 201동 1802호 (태평동, 버드내마을아파트2단지)
- (74) 대리인
최규환

전체 청구항 수 : 총 7 항

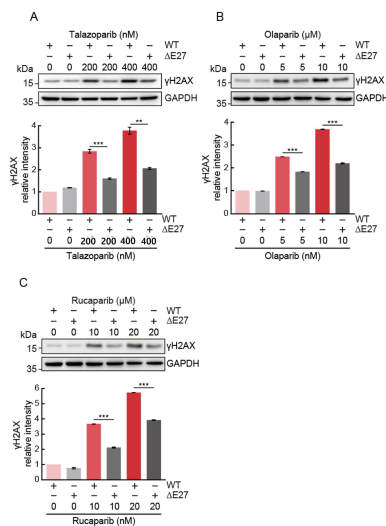
심사관 : 이준혁

(54) 발명의 명칭 PARP 억제제의 효능 예측용 PBRM1 유전자 마커 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 PARP 억제제의 효능 예측용 PBRM1 유전자 마커 및 이의 용도에 관한 것으로, 본 발명의 PBRM1 유전자의 E27 선택적 스플라이싱은 PBRM1 유전자에서 E27을 포함하는 암환자는 PARP 억제제의 효능이 증진되고, E27이 배제된 암환자는 PARP 억제제의 효능이 저하되므로, E27을 포함하는 PBRM1 유전자형을 가지고 있는 환자에게 투여하는 경우, PARP 억제제의 감수성(반응성)이 증진되는 효과가 있을 것으로 기대된다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

G01N 33/574 (2013.01)

C12Q 2600/106 (2013.01)

C12Q 2600/136 (2013.01)

C12Q 2600/158 (2013.01)

G01N 2800/52 (2021.08)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 미부여

과제번호 RS-2025-02310811

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 과학기술사업화진흥원

연구사업명 대학기술경영촉진

연구과제명 선택적 스플라이싱 분석 기술의 항암제 반응성 예측용 진단키트 사업화 추진을 위한

IP 고도화 및 상용화

과제수행기관명 충남대학교산학협력단

연구기간 2025.04.01 ~ 2026.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

PBRM1(Polybromo 1) 엑손27(E27)의 스플라이싱 여부를 검출할 수 있는 제제를 유효성분으로 포함하는 탈라조파립(talazoparib), 올라파립(Olaparib) 및 루카파립(Rucaparib) 중에서 선택된 어느 하나의 PARP(Poly ADP-Ribose Polymerase) 억제제의 자궁경부암 치료에 대한 효능 예측용 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 PBRM1 엑손27(E27)의 스플라이싱 여부를 검출할 수 있는 제제는 엑손27(E27)이 포함되거나 배제된 PBRM1 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드인 것을 특징으로 하는 PARP 억제제의 자궁경부암 치료에 대한 효능 예측용 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 PBRM1 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머는 서열번호 1 및 2로 이루어진 한 쌍의 프라이머인 것을 특징으로 하는 PARP 억제제의 자궁경부암 치료에 대한 효능 예측용 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 PBRM1 엑손27(E27)의 스플라이싱 여부를 검출할 수 있는 제제는 엑손27(E27)이 포함된 PBRM1 단백질;에 특이적으로 결합하는 항체 또는 압타머인 것을 특징으로 하는 PARP 억제제의 자궁경부암 치료에 대한 효능 예측용 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항 내지 제4항 중에서 선택된 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는 탈라조파립(talazoparib), 올라파립(Olaparib) 및 루카파립(Rucaparib) 중에서 선택된 어느 하나의 PARP 억제제의 자궁경부암 치료에 대한 효능 예측용 키트.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 PARP 억제제의 효능 예측용 키트는 RT-PCR 키트, DNA 칩 키트 또는 단백질 칩 키트인 것을 특징으로 하는 PARP 억제제의 자궁경부암 치료에 대한 효능 예측용 키트.

청구항 11

(1) 자궁경부암 환자로부터 분리된 자궁경부암 조직 시료로부터 PBRM1 유전자 또는 단백질에서 엑손27의 스플라이싱 여부를 측정하는 단계; 및

(2) 상기 단계 (1)에서 PBRM1 내 엑손27의 포함 여부에 따라, 탈라조파립(talazoparib), 올라파립(Olaparib) 및 루카파립(Rucaparib) 중에서 선택된 어느 하나의 PARP 억제제의 자궁경부암 치료에 대한 효능을 판단하는 단계;를 포함하는 탈라조파립(talazoparib), 올라파립(Olaparib) 및 루카파립(Rucaparib) 중에서 선택된 어느 하나의 PARP 억제제의 효능을 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 PARP 억제제의 효능 예측용 PBRM1 유전자 마커 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 대체 pre-mRNA 스플라이싱(Alternative pre-mRNA Splicing; AS)은 단백질의 다양성을 형성하는 생물학적으로 널리 사용되는 과정이다. 암세포는 종종 성장과 생존을 촉진하는 단백질을 생산하기 위하여, 스플라이싱 기능을 사용하지만, 이러한 AS를 조절하는 암 치료 전략은 확립되지 않았다. RNA 스플라이싱, 즉, 성숙한 mRNA를 생성하기 위해 pre-mRNA로부터 인트론 서열의 제거 및 엑손의 연결은 대부분의 진핵생물 유전자 발현을 위한 기본 과정으로, RNA 스플라이싱은 매우 정교한 과정이며 스플라이소좀에 의해 촉매 된다. 표준 스플라이싱의 경우, U1 snRNP(small nuclear ribonucleoprotein), 스플라이싱 인자 1(SF1) 및 U2 보조 인자(U2AF)는 초기에 각각 5' 스플라이싱 위치, 분기점 위치, 3' 스플라이싱 위치에 결합한다. 이후 U2 snRNP는 분기점 위치에서 SF1을 대체한 다음 U4/U5/U6 tri-snRNP가 결합하여 결합된 엑손과 라리아트(lariat) 인트론 RNA를 생성한다. 흥미롭게도, 고등 진핵생물의 인트론은 종종 mRNA 이전의 스플라이스(AS)를 유발하는 스플라이싱 위치의 퇴화된 연속적인 서열을 갖는다.

[0003] AS는 단일 유전자의 pre-mRNA 내에서 엑손을 차등적으로 선택하여 단백질의 다양성을 확장함으로써 다수의 mRNA 변이체를 생성하는 과정이다. 진핵생물이 진화하는 동안, AS는 강력하게 다양화되고 유기체의 복잡성에 기여하였다. 인간의 경우, 다중 엑손 유전자의 95% 이상이 AS를 통해 다양한 동형단백질(isoform)을 생성하며, 선택적 엑손은 상대적으로 약한 스플라이싱 위치의 컨센스 시퀀스를 갖는다. 따라서 이러한 엑손의 포함 또는 배제는 스플라이소좀의 형성에 기여하거나 방해하는 스플라이싱 인자의 직접적인 pre-mRNA 결합에 의해 강하게 영향을 받는다. 특히 세포 운명을 결정하기 위해 프로그래밍된 AS 이벤트는 고도로 보존된 cis-조절 요소를 포함하며 신호 전달, 분화, 증식 및 생존을 포함한 세포 과정에 반응하여 trans-acting 스플라이싱 인자의 발현 및 활성화의 체계적인 변화를 통해 조절된다.

[0004] AS의 비정상적인 조절은 인간 질병의 장기 기능 장애 및 발병에 결정적인 역할을 한다. 최근의 연구는 새로운 치료제 개발을 위한 특정 스플라이싱 변형에 의해 유발되는 질환을 식별하는 것에 초점을 맞추고 있다. 특정 표적 유전자의 AS 패턴을 조절하는 여러 스플라이스 스위칭 치료제가 현재 임상 시험 중이다. 구체적으로 듀시엔형 근이영양증(duchenne muscular dystrophy) 및 척수근위축증(Spinal muscular atrophy) 치료를 위해 각각 개발된 DMD와 SMN2의 AS 과정을 표적으로 하는 약물이 미국 식품의약국(FDA)의 승인을 받았고, 비정상적인 AS와 암 진행의 연관성도 연구되었다. 암 환자 검체의 AS 양상에 대한 포괄적인 분석은 전역 접합 풀의 변화를 보여주었다. 하지만, 암에서 기능적으로 중요한 스플라이싱 대체와 암 환자에 대한 임상적 관련성은 대부분 탐구되지 않은 상태로 남아 있는 실정이다.

[0005] 한편, PARP 억제제는 손상된 세포의 DNA를 복구하는 역할을 하는 효소 폴리 ADP 리보오스 중합효소(PARP)의 약리학적 억제를 통해 암 치료에 이용되고 있고, 암 치료 이외에도 뇌졸중 및 심근경색 등의 신경 퇴행성 질환에 대한 치료제로서도 활용되고 있다. 알려진 PARP 억제제는 탈라조파립(talazoparib), 올라파립(Olaparib), 니라파립(Niraparib) 및 루카파립(Rucaparib) 등이 알려져 있다.

[0006] PARP 억제제 관련 기술로는 한국 공개특허 제2023-0002487호에 폴리(ADP-리보스) 폴리머라제(PARP) 억제제로서 유용한 신규 화합물이 개시되어 있고, 한국등록특허 제1844541호에 PARP 저해제에 대한 감수성 예측용 신규한 바이오 마커 및 이의 용도가 개시되어 있으나, 아직까지는 본 발명의 PARP 억제제의 효능 예측용 PBRM1 유전자 마커 및 이의 용도에 대하여 개시된 바 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, 본 발명은 PARP 억제제의 효능 예측용 PBRM1 유전자 마커 및 이의 용도를 제공하고, 본 발명의 PBRM1 유전자의 선택적 스플라이싱에 의한 PBRM1 유전자에서 E27의 포함 여부에 따라 PARP 억제제의 효능이 상이하다는 것을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 PBRM1(Polybromo 1) 엑손27(E27)의 스플라이싱 여부를 검출할 수 있는 제제를 유효성분으로 포함하는 PARP(Poly ADP-Ribose Polymerase) 억제제의 효능 예측용 조성물을 제공한다.

[0009] 또한, 본 발명은 상기 PARP(Poly ADP-Ribose Polymerase) 억제제의 효능 예측용 조성물을 포함하는 PARP 억제제의 효능 예측용 키트를 제공한다.

[0010] 또한, 본 발명은 (1) 암 환자로부터 분리된 암 조직 시료로부터 PBRM1 유전자 또는 단백질에서 엑손27의 스플라이싱 여부를 측정하는 단계; 및

[0011] (2) 상기 단계 (1)에서 PBRM1 내 엑손27의 포함 여부에 따라, PARP 억제제의 효능을 판단하는 단계;를 포함하는 PARP 억제제의 효능을 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명은 PARP 억제제의 효능 예측용 PBRM1 유전자 마커 및 이의 용도에 관한 것으로, 본 발명의 PBRM1 유전자의 선택적 스플라이싱은 PBRM1 유전자에서 E27을 포함하는 암환자는 PARP 억제제의 효능이 증진되고, E27이 배제된 암환자는 PARP 억제제의 효능이 저하되므로, E27을 포함하는 PBRM1 유전자형을 가지고 있는 환자에게 투여할 경우, PARP 억제제의 감수성(반응성)이 증진되는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 CRISPR-Cas9 시스템을 이용하여 PBRM1 ΔE27을 발현하는 HeLa 세포주를 확립을 확인한 웨스턴블랏 결과(A), 탈라조파립(talazoparib) 처리에 의한 PBRM1 선택적 스플라이싱의 세포 주기 변화를 평가한 결과(B) 및 탈라조파립을 농도별로 3일 동안 처리한 후 MTS 어세이를 통해 세포 생존율을 분석한 결과(C)를 나타낸 것이다.

도 2는 PBRM1 WT 및 ΔE27 세포의 탈라조파립에 대한 반응성을 확인하기 위하여 탈라조파립의 처리 농도에 따른 HeLa 세포의 콜로니 형성 정도를 나타낸 사진(A) 및 이를 정량화한 그래프(B)이다. *, **, ***은 PBRM1 ΔE27을 발현하는 세포에 대비하여 PBRM1 WT을 발현하는 세포 생존율(콜로니 수)이 통계적으로 유의미하게 감소하였다는 것으로, *은 $p < 0.05$ 이며, **은 $p < 0.01$ 이고, ***은 $p < 0.001$ 이다.

도 3은 PBRM1 WT 및 ΔE27을 발현하는 HeLa 세포주를 이용하여 탈라조파립(talazoparib)(A), 올라파립(Olaparib)(B) 및 루카파립(Rucaparib)(C)의 처리에 따른 DNA 손상 마커인 γH2AX의 단백질 발현량 변화를 웨스턴블랏으로 평가한 결과이다. **, ***은 PBRM1 ΔE27을 발현하는 세포에 대비하여 PBRM1 WT을 발현하는 세포에서 γH2AX의 단백질 발현량이 통계적으로 유의미하게 증가하였다는 것으로, **은 $p < 0.01$ 이고, ***은 $p < 0.001$ 이다.

도 4는 PBRM1 엑손27의 포함 여부를 확인할 수 있는 프라이머를 디자인하고(A), CRISPR-Cas9 시스템으로 HeLa 세포주에서 E27을 배제시킨 PBRM1의 발현량을 확인한 RT-PCR(B) 결과이다. 노란색은 총 PBRM1의 발현량을 확인한 것이고, 빨간색은 E27이 포함된 PBRM1의 발현량을 나타낸 것이며, 하늘색은 E26이 포함된 PBRM1의 발현량을 나타낸 것이고, 보라색은 E26 및 E27 둘 다 포함된 PBRM1의 발현량을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명은 PBRM1(Polybromo 1) 엑손27(E27)의 스플라이싱 여부를 검출할 수 있는 제제를 유효성분으로 포함하는 PARP(Poly ADP-Ribose Polymerase) 억제제의 효능 예측용 조성물에 관한 것이다.

[0015] 상기 PBRM1 엑손27(E27)의 스플라이싱 여부를 검출할 수 있는 제제는 엑손27(E27)이 포함되거나 배제된 PBRM1 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머, 프로브 또는 안티센스 올리고뉴클레오타이드인 것이 바람직하지만 이에 한정하지 않으며, 상기 PBRM1 유전자에 특이적으로 결합하는 프라이머는 바람직하게는 서열번호 1 및 2로 이루어진 한 쌍의 프라이머이며, 상기 서열번호 1은 정방향 프라이머이고, 서열번호 2는 역방향 프라이머이다.

[0016] 또한, 상기 PBRM1 엑손27(E27)의 스플라이싱 여부를 검출할 수 있는 제제는 엑손27(E27)이 포함된 PBRM1 단백질

에 특이적으로 결합하는 항체 또는 압타머인 것이 바람직하지만 이에 한정하지 않는다.

- [0017] 상기 PARP 억제제는 PD-1(programmed death 1) 억제제, PD-L1(programmed death ligand 1) 억제제, CTLA4(cytotoxic T lymphocyte antigen-4) 억제제 및 LAG3(lymphocyte-activation gene 3) 억제제 중에서 선택된 하나 이상인 것이 바람직하지만 이에 한정하지 않는다.
- [0018] 상기 PARP 억제제는 탈라조파립(talazoparib), 올라파립(Olaparib), 니라파립(Niraparib) 및 루카파립(Rucaparib) 중에서 선택된 어느 하나인 것이 바람직하지만 이에 한정하지 않는다.
- [0019] 상기 PARP 억제제의 효능 예측은 암 치료에 대한 효능 예측인 것으로, 상기 암 치료는 방광암(BLCA: The Cancer Genome Atlas Urothelial Bladder Carcinoma), 유방암(BRCA; Breast Cancer), 대장암(COAD; Colon Adenocarcinoma), 두경부암(HNSC; head and neck squamous cell carcinoma), 신장 엽상세포암(KICH; Kidney chromophobe), 신장 세포암(KIRC; Kidney renal clear cell carcinoma), 경부신유두세포암(KIRP; Cervical Kidney renal papillary cell carcinoma), 간암(LIHC; Liver Hepatocellular Carcinoma), 폐암(LUAD; Lung Adenocarcinoma), 폐의 편평상피 세포암(LUSC; Lung Squamous Cell Carcinoma), 전립선암(PRAD; Prostate Adenocarcinoma), 직장암(READ; Rectum Adenocarcinoma), 위암(STAD; Stomach Adenocarcinoma) 및 자궁내막암(UCEC; Uterine Corpus Endometrial Carcinoma) 중에서 선택된 어느 하나의 암에 대한 치료인 것이 바람직하지만 이에 한정하지 않는다.
- [0020] 또한, 본 발명은 PBRM1(Polybromo 1) 엑손27(E27)의 스플라이싱 여부를 검출할 수 있는 제제를 유효성분으로 포함하는 PARP(Poly ADP-Ribose Polymerase) 억제제의 효능 예측용 조성물을 포함하는 PARP 억제제의 효능 예측용 키트에 관한 것이다. 상기 PARP 억제제의 효능 예측용 키트는 RT-PCR 키트, DNA 칩 키트 또는 단백질 칩 키트인 것이 바람직하지만 이에 제한하는 것은 아니다.
- [0021] 또한, 본 발명은 (1) 암 환자로부터 분리된 암 조직 시료로부터 PBRM1 유전자 또는 단백질에서 엑손27의 스플라이싱 여부를 측정하는 단계; 및
- [0022] (2) 상기 단계 (1)에서 PBRM1 내 엑손27의 포함 여부에 따라, PARP 억제제의 효능을 판단하는 단계;를 포함하는 PARP 억제제의 효능을 예측하기 위한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.
- [0023] 이하, 실시예를 이용하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되지 않는다는 것은 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어 자명한 것이다.
- [0024]
- [0025] **[세포 배양]**
- [0026] HeLa 세포주를 DMEM 배양액에 10% FBS, 1% 페니실린/스트렙토마이신(Life Technologies Corp., Carlsbad, CA)을 포함하는 배지에서 37℃, 5% CO₂ 조건의 습윤된 배양기에서 배양하였다.
- [0027] **실시예 1. PBRM1 선택적 스플라이싱에 의한 탈라조파립(talazoparib) 처리에 따른 단기세포의 생존율 분석**
- [0028] PBRM1 선택적 스플라이싱이 PARP 억제제 반응성에 미치는 영향을 확인하기 위해 CRISPR-Cas9 시스템을 이용하여 PBRM1 ΔE27을 발현하는 HeLa 세포주를 확립하였고(도 1A), 탈라조파립(Talazoparib) 처리에 의한 PBRM1 선택적 스플라이싱의 세포주기의 변화를 평가하였다(도 1B).
- [0029] 6웰 플레이트에 웰당 1×10^5 개의 HeLa 세포를 분주하고, 탈라조파립을 농도별로 3일 동안 처리한 후 유세포분석(flow cytometry)을 실시하였다.
- [0030] 그 결과, PBRM1 WT 세포에서는 탈라조파립의 처리 농도가 증가할수록 G0 주기 세포 비율이 유의미하게 증가하는 것을 확인하였다.
- [0031] 96웰 플레이트에 웰당 3×10^3 개의 세포를 분주하고 탈라조파립을 농도별로 3일 동안 처리한 후 MTS 어세이를 통해 세포 생존율을 분석하였다(도 1C). PBRM1 WT 세포는 탈라조파립 처리 농도가 증가할수록 생존율이 급격히 감소하는 것을 확인하였으며 PBRM1 ΔE27 세포는 상대적으로 높은 생존율을 유지하였다.
- [0032] **실시예 2. PBRM1 선택적 스플라이싱에 따른 탈라조파립의 처리에 따른 장기 세포의 생존율 분석**
- [0033] PBRM1 WT 및 ΔE27 세포의 탈라조파립에 대한 장기세포 생존율을 평가하기 위해 콜로니 형성(colony formation)

어세이를 실시하였다. 6웰 플레이트에 웰당 1×10^5 개의 세포를 분주하고, 탈라조파립을 농도별로 3일 동안 처리한 후, 다시 6웰 플레이트에 웰당 500개의 세포를 분주하여 12일 동안 배양하였다(도 2A 및 2B).

[0034] 탈라조파립 처리 농도에 따른 콜로니 생존율을 분석한 결과, PBRM1 WT 세포는 탈라조파립 처리 농도가 증가할수록 콜로니 형성이 급격히 감소하는 반면, PBRM1 Δ E27 세포에서는 상대적으로 더 많은 콜로니가 형성되었다.

[0035] 이와 같은 결과로부터 PBRM1 Δ E27 세포는 탈라조파립에 대해 상대적으로 반응성(감수성)이 낮고, PBRM1 WT 세포는 탈라조파립의 처리에 의한 반응성(감수성)이 높다는 것을 확인하였다.

[0036] **실시예 3. PBRM1 선택적 스플라이싱에 의한 PARP 억제제의 DNA 손상 반응 분석**

[0037] PBRM1 선택적 스플라이싱이 PARP 억제제 처리 후 DNA 손상 반응에 미치는 영향을 평가하기 위해 PBRM1 WT 및 Δ E27을 발현하는 HeLa 세포주를 이용하여 DNA 손상 마커인 γ H2AX의 단백질 발현을 웨스턴블랏으로 평가하였다.

[0038] PBRM1 WT 및 Δ E27 세포를 6웰 플레이트에 분주한 후 PARP 억제제인 탈라조파립(talazoparib), 올라파립(olaparib) 및 루카파립(rucaparib)을 각각 농도별로 24시간 동안 처리하였다.

[0039] 그 결과 세 종류의 PARP 억제제를 PBRM1 WT 세포에 처리하였을 때, PBRM1 Δ E27 세포에 대비하여 DNA 손상이 더 많이 유도된 것을 확인하였다(도 3A 내지 3C).

[0040] 따라서 본 발명의 PBRM1의 선택적 스플라이싱 발현에 따른 PARP 억제제에 대한 반응성 차이를 통해 PARP 억제제의 치료 효과를 예측할 수 있는 바이오마커로서의 기능을 확인하였다.

[0041] **실시예 4. PBRM1 E27 AS의 확인을 위한 프라이머 디자인 및 검증**

[0042] PBRM1 E27의 3' 스플라이스 부위를 대상으로 한 최적화된 sgRNA 서열은 CRISPOR 도구(<http://crispor.tefor.net/>)에서 설계되었다. DNA 올리고뉴클레오타이드는 PCR 기기를 사용하여 어닐링되고 px330 벡터로 클로닝 후 HeLa 세포로 형질전환하였다. 형질전환하고 4일 후, 96웰 플레이트에서 단일 세포 클론을 얻은 후, RT-PCR을 수행하였다.

표 1

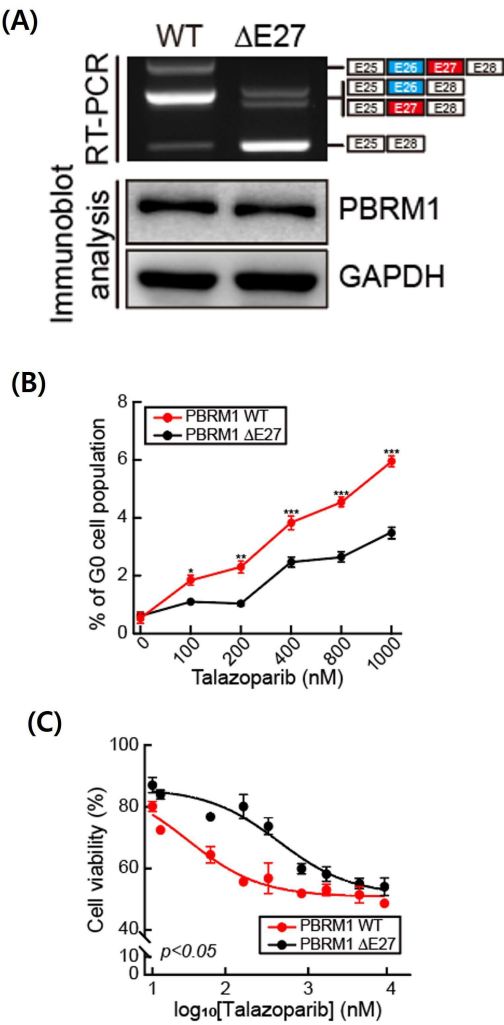
[0043] PBRM1 엑손27의 포함/배제 여부를 확인하기 위한 프라이머 서열

서열번호	프라이머 (5'→3')	방향
1	5'-GGCCTTGTTAGCATGGGCAG-3'	정방향
2	5'-GCTGGAGTCCCTACCATAGG-3'	역방향
3	5'-GAAACAGAGCATGAGCCAC-3'	정방향
4	5'-CTTCATCTGCTTGTCGCTCTC-3'	역방향
5	5'-GATTAAGGCCCAACCCAGAC-3'	정방향
6	5'-GAAGCACTCGGCTGCTGTG-3'	역방향

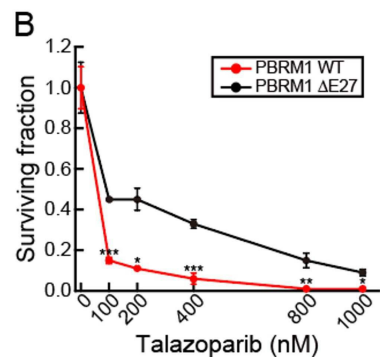
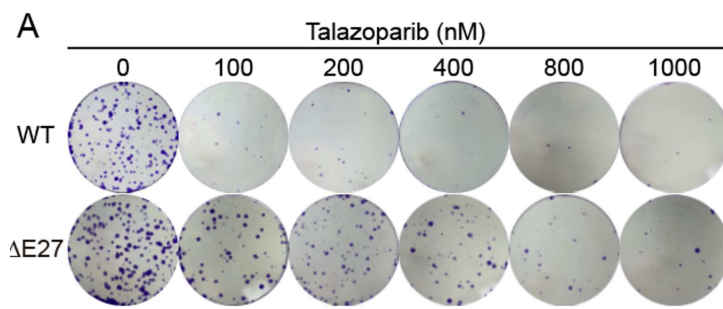
[0044] 그 결과, 각각의 프라이머를 이용하여 PBRM1 유전자에서 엑손27의 배제/포함 여부를 확인하였다(도 4).

도면

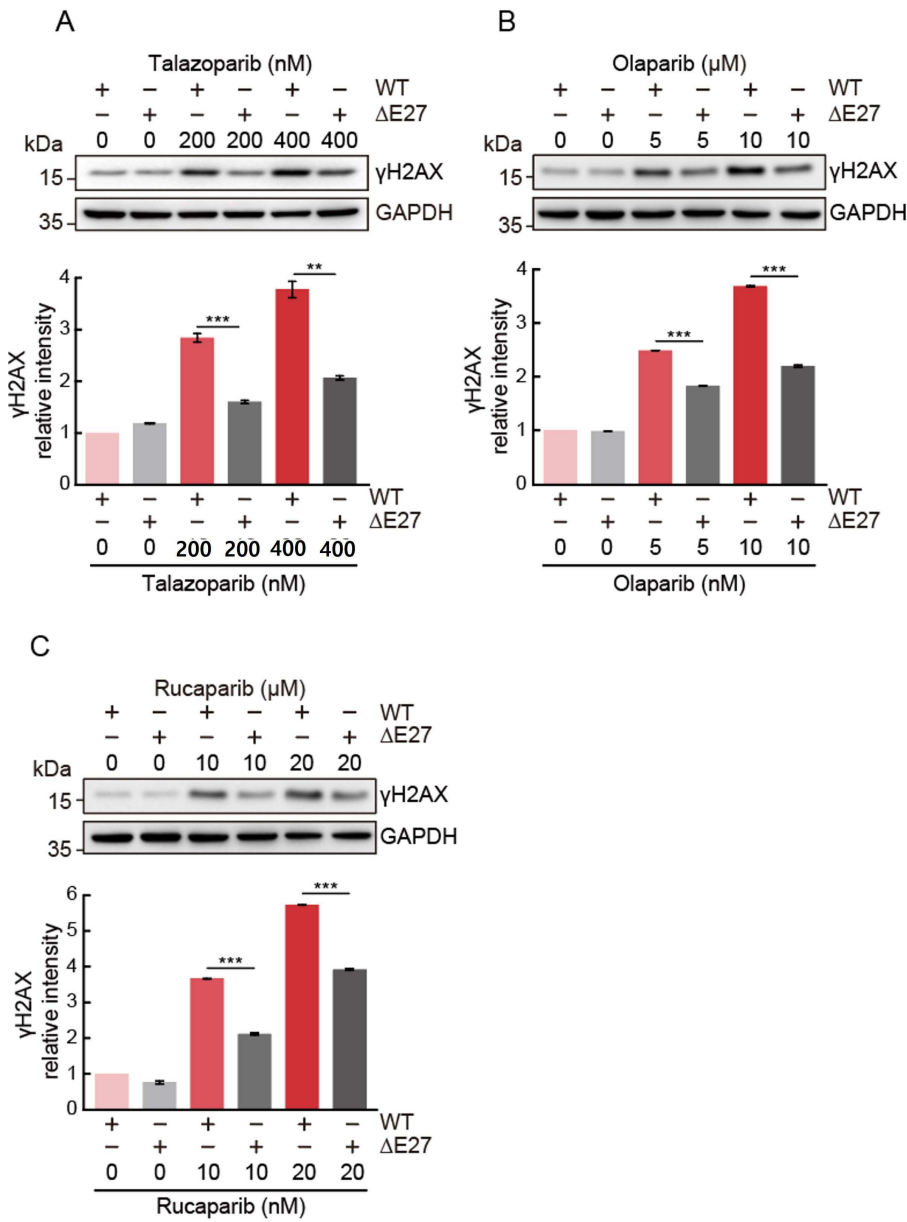
도면1



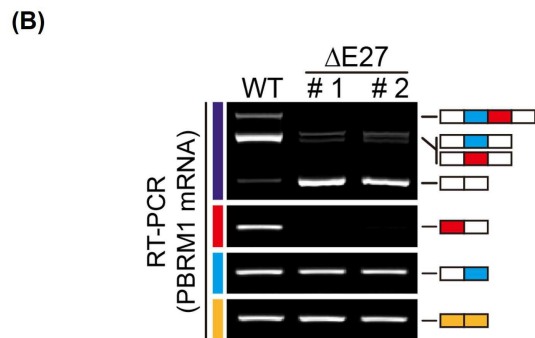
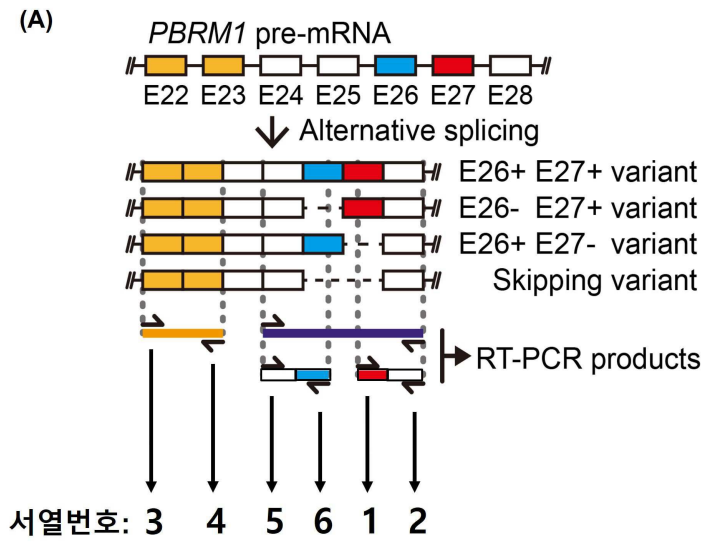
도면2



도면3



도면4



서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.