



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 978**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10154854 .3**

96 Fecha de presentación : **18.08.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **2218795**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.08.2010**

54 Título: **Procedimiento para diferenciar entre causas no infecciosas e infecciosas de un fallo multiorgánico.**

30 Prioridad: **13.10.2004 DE 10 2004 049 897**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**14.10.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**14.10.2011**

73 Titular/es: **SIRS-LAB GmbH**  
**Otto-Schott-Strasse 15**  
**07745 Jena, DE**

72 Inventor/es: **Russwurm, Stefan y**  
**Reinhart, Konrad**

74 Agente: **Roeb Díaz-Álvarez, María**

**ES 2 365 978 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para diferenciar entre causas no infecciosas e infecciosas de un fallo multiorgánico

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la medición *in vitro* de perfiles de expresión génica usando genes específicos, así como fragmentos de genes de los mismos, determinándose la actividad génica de una pluralidad de genes de muestras de pacientes para constatar la presencia de una causa no infecciosa o infecciosa de un fallo multiorgánico según la reivindicación 1.
- 10 Además, la presente invención se refiere a nuevas posibilidades de diferenciación entre causas no infecciosas e infecciosas de un fallo multiorgánico de pacientes que puede derivarse de hallazgos experimentalmente verificados en relación con la aparición de cambios de las actividades génicas (transcripción) en pacientes con fallo multiorgánico.
- 15 A pesar de los avances en el entendimiento patofisiológico y el tratamiento de apoyo, el síndrome del fallo multiorgánico (SFMO) o el fallo multiorgánico (FMO) representa en pacientes que requieren cuidados intensivos la causa más frecuente de muerte y mundialmente sigue aumentando. Las consecuencias de este desarrollo no sólo son considerables para los pacientes individuales, sino que tienen enormes repercusiones sobre los costes de la sanidad y el avance médico en muchos campos de la medicina.
- 20 Como fallo multiorgánico se designa al fallo que se produce al mismo tiempo o en un corto periodo de tiempo de dos o más sistemas de órganos vitales. El síndrome del fallo multiorgánico (SFMO) precede al FMO como fallo orgánico inicial [1]. Actualmente se habla de fallo multiorgánico cuando dos o más órganos presentan al mismo tiempo o sucesivamente fallos, descartándose un fallo orgánico crónicamente persistente [2]. El pronóstico del FMO depende estrechamente del número de sistemas orgánicos implicados. La mortalidad asciende en el fallo de un órgano dentro de las primeras 24 horas al 22%, después de 7 días al 41%. En el caso de fallo de tres sistemas de órganos la mortalidad asciende en el primer día al 80% y después de 4 días al 100% [3].
- 25 Para la puntuación clínica del grado de gravedad de SFMO y FMO se usa regularmente la puntuación de fallo multiorgánico (Multiple-Organ-Failure-Score) (puntuación de FMO, de MOF-Score) de GORIS y col. [4] o alternativamente también la puntuación de la evaluación de fallo multiorgánico relacionado con sepsis (EIMRS) (Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) Score) [5]. La puntuación de FMO permite una clasificación rápida y clínicamente sencilla de la función de los órganos en tres grados. Una puntuación de FMO > 4 designa regularmente en la bibliografía clínica FMO [6]. La puntuación de IMRS es un sistema de puntos que valora la rápida evaluación clínica de la función respectivamente en cuatro grados de gravedad, los siguientes sistemas de órganos: respiración (pulmones), coagulación, hígado, aparato circulatorio, sistema nervioso central y riñón.
- 30 El FMO transcurre clínicamente en tres fases [7]
- 35 1. Órgano de choque: el mecanismo patofisiológico desencadenante es un déficit de perfusión de distinta génesis. Este acontecimiento se produce en el plazo de horas y todavía no deja daños permanentes.
- 40 2. Disfunción orgánica: un déficit de perfusión persistente en el plazo de los siguientes días conduce a la formación de un SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, de Systemic Inflammatory Response Syndrome, clasificado según [8]) con edemas locales y lesiones celulares. Esta fase se designa síndrome de fallo multiorgánico (SFMO).
- 45 3. Fallo orgánico: el déficit de perfusión persistente conduce a estasis en el área visceral, por lo que se produce superinfección y translocación de las endotoxinas del intestino. Esto conduce a una potenciación de los síntomas clínicos y al cuadro completo de sepsis. De la disfunción orgánica resulta un fallo orgánico.
- 50 El SFMO y el FMO son cuadros clínicos con una complicada patofisiología. Hasta hoy en día sólo se han entendido insuficientemente las exactas causas moleculares de la aparición y la complejidad de la respuesta huésped inmunológica-inflamatoria en infección grave y traumatismo que puede conducir al desencadenamiento de un SRIS y a las correspondientes repercusiones cardiocirculatorias [9].
- 55 El SFMO y el FMO pueden ser de génesis tanto infecciosa como no infecciosa. El SFMO y el FMO aparecen regularmente como complicación clínicamente importante en pacientes con sepsis, después de choque traumático, en pacientes después de operaciones utilizando el sistema de circulación extracorporeal, después de trasplantes de órganos, y otros (Figura 1). Un importante patomecanismo para la aparición del SFMO y el FMO es el desarrollo de un síndrome inflamatorio sistémico (SRIS, [8]). Los procesos patofisiológicos iniciados en el marco de un SRIS no implican sólo todos los componentes del sistema inmunitario, sino que perjudican al aparato cardiocirculatorio en

todos los niveles y no sólo se limitan a depresión miocárdica y vasodilatación. Los cambios cardiocirculatorios, sobre todo en el plano de la microcirculación, forman la distancia final común y producen una hipoxia de tejidos que se considera un cofactor importante en la patogénesis del fallo multiorgánico.

5 La Figura 1 describe a modo de ejemplo los mecanismos más importantes desde el punto de vista actual de la aparición del SFMO y el FMO [10]: un sistema inmunitario hiperactivo parece que desempeña una función central en la aparición del fallo multiorgánico. A este respecto, el endotelio asume una función clave central mediante la secreción de citocinas mediante la mediación de la adhesión de leucocitos. En las células endoteliales se activan cascadas de transducción de señales que por último lugar conducen a la expresión y a la activación de factores de  
10 transcripción.

El conocimiento todavía incompleto de los procesos en la fase temprana del SFMO y el FMO es el motivo por el que hasta hoy en día no existe ningún diagnóstico sensible/específico que pueda discriminar entre causas infecciosas y no infecciosas. Los novedosos biomarcadores y diagnósticos, a partir de ahora también en el plano de la expresión  
15 génica, pueden proporcionar informaciones diagnósticas esenciales para el reconocimiento temprano de fallo multiorgánico, así como para diferenciar entre causas infecciosas y no infecciosas, de un SFMO y un FMO, y además representan una contribución importante para la aclaración de los mecanismos patofisiológicos de inflamaciones sistémicas.

20 Los síntomas tempranos frecuentemente usados clínicamente como fiebre, leucocitosis, taquicardia y taquipnea son completamente inespecíficos en el diagnóstico de un SFMO o un FMO, así como en la diferenciación entre causas infecciosas y no infecciosas de un SFMO y un FMO. Los parámetros que registran precozmente los trastornos de la microcirculación como cambios de pH de la mucosa intestinal [11] y el nivel de lactato en el lecho capilar [12,13], la aparición de un fallo respiratorio cuya causa no se encuentra en los pulmones [2], la subida de leucocitos-elastasa  
25 [14,15], la altura del nivel de neopterinina [16], la activación de leucocitos polimorfonucleares y la altura del nivel de IL-6 [17] son adecuados con limitaciones como parámetros tempranos para la aparición tardía de SFMO y FMO, pero pueden no contribuir a la diferenciación entre causas infecciosas y no infecciosas de un SFMO y un FMO. Por tanto, existe una necesidad urgente de un nuevo procedimiento diagnóstico que mejore la capacidad del experto para diferenciar precozmente SFMO o FMO no infeccioso de infeccioso y para obtener información de la respuesta a  
30 tratamientos específicos.

Pero precisamente la diferenciación entre causas infecciosas y no infecciosas de un SFMO y un FMO es de suma importancia médica ya que mediante una diferenciación tal pueden utilizarse más específicamente, por ejemplo, antibióticos, lo que, además de evitar efectos secundarios debido a la utilización inespecífica de antibióticos, también  
35 contribuye a un considerable ahorro de costes. Igualmente, en el caso de presencia de un SFMO o un FMO no infeccioso pueden evitarse medidas diagnósticas muy estresantes para los pacientes, así como que requieren mucho tiempo y personal (por ejemplo, transporte al CT/MRI), para la identificación del sitio de infección respectivo, la realización de amplios procedimientos microbiológicos (por ejemplo, la investigación de cultivos de sangre que también está asociada a la extracción de grandes cantidades de sangre), pero también el intercambio muy  
40 arriesgado de todos los materiales de plástico conectados al paciente como catéter venoso, etc. Por el contrario, la rápida identificación de causas infecciosas de un SFMO o un FMO puede garantizar el comienzo inmediato de tales medidas y, por tanto, la reducción de la mortalidad.

El documento US2004/0096917 da a conocer un procedimiento para constatar una sepsis mediante el aislamiento  
45 de moléculas pequeñas de muestras de pacientes, así como su análisis mediante CG/EM, por lo que se obtienen perfiles de biomarcadores individuales. En su marco se describe la relación entre sepsis, choque séptico y fallo multiorgánico, sin embargo la publicación no contiene ninguna información sobre un análisis de expresión génica para la diferenciación entre fallo multiorgánico infeccioso y no infeccioso.

50 Los avances tecnológicos, especialmente el desarrollo de la tecnología de micromatrices, ponen al experto ahora en situación de comparar al mismo tiempo 10000 o más genes y sus productos génicos. La aplicación de tales tecnologías de micromatrices puede facilitar ahora información sobre el estado de la salud, los mecanismos de regulación, interacciones bioquímicas y redes de transmisión de señales. La mejora del conocimiento sobre cómo reacciona un organismo a infecciones facilitará el desarrollo de modalidades de reconocimiento, diagnóstico y  
55 tratamiento para enfermedades infecciosas.

Las micromatrices proceden de "transferencia Southern" [19] que representa la primera manera de proceder para inmovilizar moléculas de ADN de un modo y manera espacialmente accesible sobre una matriz fija. Las primeras micromatrices estaban constituidas por fragmentos de ADN, frecuentemente con secuencia desconocida, y se

aplicaron en forma de puntos sobre una matriz porosa (normalmente nailon). Rutinariamente se usaron ADNc, ADN genómico o bibliotecas de plásmidos, y el material hibridado se marcó con un grupo radiactivo [20-22].

5 Recientemente, el uso de vidrio como sustrato y la fluorescencia para la detección, junto con el desarrollo de nuevas tecnologías para la síntesis y para la aplicación de ácidos nucleicos en densidades muy altas, permite miniaturizar matrices de ácidos nucleicos con al mismo tiempo aumento del rendimiento experimental y del contenido de información [23-25].

10 Además, por el documento WO 03/002763 se sabe que la medición de la expresión génica mediante micromatrices puede usarse en principio para el diagnóstico de sepsis y estados similares a sepsis.

15 Una razón para la aplicabilidad de la tecnología de micromatrices fue obtenida inicialmente por investigaciones clínicas en el campo de la investigación del cáncer. Aquí, los perfiles de expresión han mostrado su utilidad en la identificación de actividades de genes individuales o grupos de genes que guardan relación con determinados fenotipos clínicos [26]. Mediante el análisis de muchas muestras que procedían de individuos con o sin leucemia  
20 agua o linfomas de linfocitos B difusos se encontraron marcadores de expresión génica (ARN) y a continuación se aplicaron para la clasificación clínicamente relevante de estos tipos de cáncer [26,27]. Golub y col. han descubierto que no pueden hacerse pronósticos fiables por un gen individual cualquiera, pero que los pronósticos que se basan en el cambio de la transcripción de 53 genes (seleccionados de más de 6000 genes que estaban presentes en las matrices) son muy exactos [26].

25 Alisadeh y col. [27] investigaron linfomas de linfocitos B grandes (DLBCL). Los autores elaboraron perfiles de expresión con un "linfochip", una micromatriz que llevaba 18.000 clones de ADN complementario y había sido desarrollada para monitorizar genes que participaban en el desarrollo de linfocitos normales y anómalos. Aplicando análisis de clústeres, los DLBCL pudieron subdividirse en dos categorías que mostraron fuertes diferencias en lo referente a las posibilidades de supervivencia. Los perfiles de expresión génica de estos subgrupos se correspondieron con dos estadios significativos de diferenciación de linfocitos B.

30 La aplicabilidad fundamental de perfiles de expresión génica que pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la técnica de micromatrices para el diagnóstico de SRIS, inflamaciones inflamatorias generalizadas, sepsis y sepsis grave se describe en las solicitudes de patente alemanas no previamente publicadas de la solicitante de la presente invención DE 103 40 395.7, DE 103 36 511.7, DE 103 150 31.5, así como 10 2004 009 952.9, a las que mediante la presente se hace referencia a su contenido completo.

35 Por Feezor y col. [28] se sabe que las actividades génicas de pacientes que desarrollaron un SRIS con síndrome de fallo multiorgánico (SFMO) ("Multiorgan Dysfunction Syndrome") debido a su tratamiento quirúrgico se diferencian en comparación con pacientes que bajo las mismas condiciones quirúrgicas desarrollaron un SRIS sin SFMO. Sin embargo, estas investigaciones no facilitan información sobre la diferenciación de FMO no infeccioso en comparación con FMO infeccioso, ya que en los pacientes no se detectó ninguna infección.

40 Además, Cobb y col. [29] describen el uso de la tecnología de micromatrices para constatar una sepsis abdominal polimicrobiana en ratones. Tsukahara y col. [30] investigaron usando chips de oligonucleótidos patrones de expresión génica en granulocitos neutrófilos humanos que fueron estimulados con los lipopolisacáridos de *E. coli*. Sin embargo, en ninguna de estas publicaciones se describe un procedimiento que haga posible la diferenciación  
45 entre fallo multiorgánico infeccioso y no infeccioso.

Todavía no se ha descrito el uso de perfiles de expresión génica para la diferenciación entre un FMO no infeccioso y un FMO infeccioso.

50 El punto de partida para la invención dada a conocer en la presente solicitud de patente es el conocimiento de que pueden diferenciarse las actividades génicas de pacientes con FMO no infeccioso de las actividades génicas de pacientes con FMO infeccioso. Por tanto, estas diferencias de las actividades génicas permiten diferenciar mediante la expresión génica entre FMO no infeccioso e infeccioso. Esta diferenciación no es posible con los parámetros clínicos usados hasta la fecha para el diagnóstico, pero son muy importantes para el inicio de una terapia  
55 especializada que requiere cuidados intensivos.

Por tanto, el objetivo de la presente invención se basa en diferenciar entre un FMO no infeccioso y un FMO infeccioso mediante el uso de marcadores de actividad génica.

Este objetivo se alcanza mediante las características de la reivindicación 1.

La presente invención se refiere a un procedimiento según la reivindicación 1.

- 5 Además, la presente revelación sirve para la evaluación del curso durante la terapia de pacientes que están enfermos de causas no infecciosas e infecciosas de un fallo multiorgánico.

La invención presente invención es además útil como criterio de inclusión o exclusión de pacientes que están enfermos de causas no infecciosas o infecciosas de un fallo multiorgánico en estudios clínicos de las fases 2-4.

10

Una forma de realización preferida de la revelación radica en la creación de datos de actividad génica para el procesamiento electrónico, así como para la preparación de software para la descripción del pronóstico individual de un paciente, para fines de diagnóstico y/o sistemas de gestión de datos de pacientes.

- 15 La presente invención también puede usarse para la preparación de sistemas expertos informáticos y/o para la modelización informática de rutas celulares de transmisión de señales.

Para la creación del perfil de expresión génica según la presente invención se usa una pluralidad de genes específicos y/o fragmentos de genes que se seleccionan del grupo constituido por SEQ ID N° 1 a SEQ ID N° 1297, así como fragmentos de genes de los mismos con por lo menos 20-2000, preferiblemente 20-200, más preferiblemente 20-80 nucleótidos.

20

Estas secuencias con la secuencia SEQ ID: 1 hasta la secuencia SEQ ID: 1297 están comprendidas por el alcance de la presente invención y se dan a conocer en particular en el protocolo de secuencias que comprende 1297 secuencias que, por tanto, es constituyente de la descripción de la presente invención y, por tanto, también es constituyente de la revelación de la invención. Este protocolo de secuencias contiene además una asignación de las secuencias individuales con la secuencia SEQ ID: 1 hasta la secuencia SEQ ID: 1297 a su n° de acceso de GenBank (acceso a internet por <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

25

- 30 Además, la presente revelación puede usar perfiles de expresión génica obtenidos *in vitro* de una muestra de paciente y/o las sondas usadas para esto que se seleccionan del grupo constituido por SEQ ID N° 1 a SEQ ID N° 1297, así como fragmentos de genes de los mismos con por lo menos 20-2000, preferiblemente 20-200, más preferiblemente 20-80 nucleótidos, para desconectar y/o para el cambio de actividad de genes diana y/o para determinar la actividad génica para el cribado de principios activos contra fallo multiorgánico no infeccioso/infeccioso y/o para valorar la acción contra fallo multiorgánico no infeccioso/infeccioso.

35

Además, en pacientes que están enfermos de causas no infecciosas o infecciosas de un fallo multiorgánico, las actividades génicas pueden determinarse en un líquido biológico en estudios clínicos de las fases 2-4 y de su "valor" sacar conclusiones referentes al desarrollo de la enfermedad, la probabilidad de supervivencia, el desarrollo de la terapia o la posibilidad de inclusión o exclusión de estos pacientes para estudios clínicos.

40

Para los fines de la presente invención se selecciona un gen específico y/o fragmento de gen del grupo constituido por SEQ ID N° 1 a SEQ ID N° 1297, así como fragmentos de genes de los mismos con por lo menos 20-2000, preferiblemente 20-200, más preferiblemente 20-80 nucleótidos.

45

Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque se usan por lo menos 2 a 100 genes diferentes y/o fragmentos de genes.

- 50 Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque se usan por lo menos 200 genes diferentes y/o fragmentos de genes.

Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque se usan por lo menos 200 a 500 genes diferentes y/o fragmentos de genes.

- 55 Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque se usan por lo menos 500 a 1000 genes diferentes y/o fragmentos de genes.

Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque se usan por lo menos 1000 a 2000 genes diferentes y/o fragmentos de genes.

Otra forma de realización de la revelación se caracteriza porque los genes o fragmentos de genes enumerados en la reivindicación 1 y/o de sus secuencias derivadas de ARN se sustituyen por análogos sintéticos, aptámeros, así como ácidos nucleicos de péptidos.

5

Otra forma de realización de la revelación se caracteriza porque los análogos sintéticos de los genes comprenden 5-100, especialmente aproximadamente 70 pares de bases.

10 Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque las actividades génicas se determinan mediante procedimientos de hibridación.

Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque la actividad génica se determina mediante micromatrices.

15 Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque la actividad génica se determina mediante procedimientos independientes de la hibridación, especialmente hidrólisis enzimática y/o química y/o procedimientos de amplificación, preferiblemente PCR, cuantificación posterior de los ácidos nucleicos y/o de derivados y/o fragmentos de los mismos.

20 Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque la muestra se selecciona de: fluidos corporales, especialmente sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, líquido ascítico, líquido seminal, saliva, líquido de punción; contenido celular o una mezcla de los mismos.

25 Otra forma de realización de la invención se caracteriza porque las muestras celulares se someten dado el caso a un tratamiento lítico para liberar sus contenidos celulares.

Para el experto es evidente que las características individuales de la invención expuestas en las reivindicaciones pueden combinarse discrecionalmente entre sí sin limitación.

30 Como genes marcadores en el sentido de la revelación se entiende todas las secuencias de ADN derivadas, secuencias parciales y análogos sintéticos (por ejemplo, ácidos nucleicos de péptidos, PNA). La descripción de la invención referente a la determinación de la expresión génica en el nivel del ARN no representa ninguna limitación, sino sólo una aplicación a modo de ejemplo.

35 La descripción de la invención referente a sangre sólo representa una aplicación a modo de ejemplo de la invención. Como líquidos biológicos en el sentido de la invención se entiende todos los fluidos corporales del ser humano.

Otras ventajas y características de la presente invención resultan de la descripción de un ejemplo de realización, así como mediante el dibujo.

40

#### **EJEMPLO DE REALIZACIÓN**

Investigaciones de la expresión génica diferencial para la diferenciación entre causas no infecciosas e infecciosas de un fallo multiorgánico.

45

Para la medición de la expresión génica diferencial para la diferenciación entre causas no infecciosas e infecciosas de un fallo multiorgánico se realizaron investigaciones de muestras de sangre completa de 57 pacientes en total que se trataron en unidades de cuidados intensivos.

50 Se extrajeron muestras de sangre completa de 31 pacientes que en el marco de su cuidado intensivo desarrollaron un FMO infeccioso [luego se denominó sepsis grave o choque séptico y se clasificó según 8].

Además, se extrajeron muestras de sangre completa de 26 pacientes que en el marco de su cuidado intensivo desarrollaron un FMO no infeccioso [clasificada según 8].

55

Como muestras de referencia sirvieron los ARN totales de líneas celulares SIG-M5.

En la Tabla 1 se representan características seleccionadas de los dos grupos de pacientes. A este respecto se facilitan datos sobre la edad, el sexo y la puntuación de EIMRS como medida de la función del sistema orgánico.

Igualmente se especifican los niveles de proteína en plasma de procalcitonina (PCT) y CRP, el número de leucocitos, así como los criterios de CDC (Centro de control de enfermedades, de "Center of Disease Control") más frecuentes de los pacientes.

- 5 Todas las muestras de pacientes se cohibridaron en una micromatriz con la muestra de referencia, respectivamente.

Tabla 1: Datos de los grupos de pacientes

	Pacientes con FMO infeccioso	Pacientes con FMO no infeccioso
<b>Número</b>	31	26
<b>Sexo M/F</b>	17/14	15/11
<b>Edad*</b> [años]	60 (17)	69 (10)
<b>Puntuación APACHE II*</b> [puntos]	14 (10)	14,9 (3,4)
<b>Puntuación SOFA*</b> [puntos]	10 (3)	8 (3)
<b>Número de OD*</b>	3 (1)	3 (1)
<b>PCT*</b> [ng/ml]	3,1 (7,7)	3,8 (6,7)
<b>CRP*</b> [μg/l]	188 (168)	80,2 (90,2)
<b>Leucocitos*</b> [número/l]	13,00 (8.150)	12.300 (6925)
<b>Tipo de infección según el criterio CDC:</b>		
<b>Neumonía</b>	15 pacientes	ninguno
<b>Infección intraabdominal</b>	13 pacientes	
<b>Infección en sitio de operación sin infección de la herida</b>	2 pacientes	
<b>Infección del tracto gastrointestinal</b>	1 paciente	

\* Mediana (distancia intercuartil)

10

Descripción experimental:

Después de extraer la sangre completa, el ARN total de las muestras se aisló aplicando el kit PAXGene Blood RNA según las especificaciones del fabricante (Qiagen).

15

Cultivo de células

- Para el cultivo de células (muestras de control) se utilizaron 19 criocultivos celulares (SIGM5) (congelados en nitrógeno líquido). Las células se inocularon respectivamente con 2 ml de medio Iscove (Biochrom AG) complementado con suero bovino fetal al 20% (SBF). Los cultivos celulares se incubaron a continuación durante 24 horas a 37°C con 5% de CO<sub>2</sub> en placas de 12 pocillos. Después se dividió el contenido de 18 pocillos en 2 partes con respectivamente el mismo volumen de manera que finalmente estuvieran a disposición 3 placas de la misma forma (en total 36 pocillos). El cultivo continuó a continuación durante 24 horas bajo las mismas condiciones. A continuación se reunieron los cultivos resultantes de 11 pocillos de cada placa y se centrifugaron (1000 x g, 5 min, temperatura ambiente). El sobrenadante se desechó y el sedimento celular se disolvió en 40 ml del medio anteriormente mencionado. Estas células disueltas en 40 ml se repartieron a partes iguales en dos matraces de 250 ml y se incubaron de nuevo después de 48 horas de incubación y adición de 5 ml del medio anteriormente mencionado. 80 μl de los 2 ml restantes de las dos placas restantes se añadieron a pocillos vacíos de las mismas placas que ya se habían preparado previamente con 1 ml del medio anteriormente mencionado. Después de 48 horas de incubación sólo se procesó una de las placas de 12 pocillos del siguiente modo: de cada pocillo se extrajeron 500 μl y se reunieron. Los 6 ml resultantes de esto se añadieron a un matraz de 250 ml que contenía aproximadamente 10 ml de medio fresco. Esta mezcla se centrifugó 5 minutos a 1000 x g a temperatura ambiente y se disolvió en 10 ml del medio anteriormente mencionado. El posterior recuento de células produjo el siguiente resultado: 1,5 x 10<sup>7</sup> células por ml, 10 ml de volumen total, número total de células: 1,5 x 10<sup>8</sup>. Como el número de células no era todavía suficiente se añadieron 2,5 ml de la suspensión de células anteriormente mencionada en 30 ml del medio anteriormente mencionado en un matraz de 250 ml (75 cm<sup>2</sup>) (en total 4 matraces). Después de 72 horas de tiempo de incubación, a los matraces se les añadieron respectivamente 20 ml de medio fresco. Después de la siguiente incubación de 24 horas se realizó el recuento de células como se ha descrito anteriormente, que dio un número de células total de 3,8 x 10<sup>9</sup> células. Para alcanzar el número de células deseado de 2 x 10<sup>6</sup> células, las células se resuspendieron en 47,5 ml del medio anteriormente mencionado en 4 matraces. Después de un tiempo de

incubación de 24 horas, las células se centrifugaron y se lavaron dos veces con tampón fosfato sin  $\text{Ca}^{2+}$  ni  $\text{Mg}^{2+}$  (Biochrom AG).

- 5 El aislamiento del ARN total se realiza mediante el kit NucleoSpin RNA L (Machery&Nagel) correspondientemente a las indicaciones del fabricante. El procedimiento anteriormente descrito se repitió hasta que se alcanzó el número de células necesario. Esto fue necesario para alcanzar la cantidad necesaria de 6 mg de ARN total, lo que se corresponde con aproximadamente una eficiencia de 600  $\mu\text{g}$  de ARN por  $10^8$  células.

Transcripción inversa/marcado/hibridación

10

Después de extraer la sangre completa, el ARN total de las muestras se aisló usando el kit PAXGene Blood RNA (PreAnalytiX) según las especificaciones del fabricante y se comprobó para su calidad. De cada muestra se tomaron alícuotas de 10  $\mu\text{g}$  de ARN total y junto con 10  $\mu\text{g}$  de ARN total de células SIGM5 como ARN de referencia se transcribieron en ADN complementario (ADNc) con la transcriptasa inversa Superscript II (Invitrogen) y el ARN se eliminó a continuación de la mezcla mediante hidrólisis alcalina. En la mezcla de reacción se sustituyó una parte del dTTP por aminoalil-dUTP (AA-dUTP) para hacer posible posteriormente el acoplamiento del colorante de fluorescencia al ADNc.

15

- 20 Después de la purificación de la mezcla de reacción, los ADNc de las muestras y los controles se marcaron covalentemente con el colorante de fluorescencia Alexa 647 y Alexa 555 y se hibridaron sobre una micromatriz de la empresa SRIS-Lab. Sobre la micromatriz usada se encuentran 5308 polinucleótidos inmovilizados con una longitud de 55 - 70 pares de bases que representan respectivamente un gen humano y puntos de control para el aseguramiento de la calidad. Una micromatriz está dividida en 28 submatrices con una rejilla de 15x15 puntos.

- 25 La hibridación y el posterior lavado o secado se realizó en la estación de hibridación HS 400 (Tecan) según las indicaciones del fabricante durante 10,5 horas a 42°C. La disolución de hibridación usada está constituida por las muestras de ADNc marcadas respectivas, 3,5x SSC (1x SSC contiene cloruro sódico 150 mM y citrato sódico 15 mM), dodecilsulfato de sodio al 0,3% (v/v), formamida al 25% (v/v) y 0,8  $\mu\text{g } \mu\text{l}^{-1}$  de cada uno de cot-1 DNA, ARNt de levadura y ARN de poli-A. El posterior lavado de las micromatrices se realizó con el siguiente programa a temperatura ambiente: cada 90 segundos lavado con tampón de lavado 1 (2x SSC, dodecilsulfato de sodio al 0,03%), con tampón de lavado 2 (1x SSC) y por último con tampón de lavado 3 (0,2x SSC). Después, las micromatrices se secaron bajo una corriente de nitrógeno con una presión de 2,5 bar (0,25 MPa) a 30°C durante 150 segundos.

- 30 Después de la hibridación, las señales de hibridación de las micromatrices se leyeron con un escáner GenePix 4000B (Axon) y las relaciones de expresión de los genes diferencialmente expresados se determinaron con el software GenePix Pro 4.0 (Axon).

Evaluación:

40

Para la evaluación, la intensidad media de un punto se determinó como la mediana del valor de los píxeles de puntos correspondientes.

Corrección de fallos sistemáticos:

45

La corrección de fallos sistemáticos se realizó según el planteamiento de Huber y col. [31]. A este respecto, el sesgo aditivo y multiplicativo dentro de una micromatriz se estimó a partir del 70% de las muestras de genes presentes. Para todos los otros cálculos las señales se transformaron mediante arco seno hiperbólico.

- 50 Para los análisis se calcularon las relaciones relativas normalizadas y transformadas de las señales de las muestras de pacientes frente a los controles generales. Es decir, para el gen  $j$  del paciente  $n$  el cálculo dio el valor  $G_{j,n} = \text{arcsenh}(\text{Scy5}(j,n)) - \text{arcsenh}(\text{Scy3}(j,n))$  en la que  $[\text{Scy3}(j,n), \text{Scy5}(j,n)]$  designa el par de señales correspondiente. Si para un paciente no pudo valorarse un punto (por ejemplo, mancha sobre la imagen escaneada), entonces el valor correspondiente se designó como inexistente ('missing value').

55

Comparación estadística:

Para la comparación se usó la prueba de Student de muestras al azar para datos emparejados por gen. Ambas muestras al azar contuvieron los valores de los grupos de pacientes FMO no infeccioso o FMO infeccioso. Para la



selección de genes diferencialmente expresados se valoró el valor de p correspondiente. Para el grupo de los genes seleccionados el valor de p correspondiente fue inferior a 0,05.

El nivel de la relación de expresión de cada gen representó el criterio para una clasificación de los genes investigados. Fueron de interés los genes que más se expresaron por incremento o se expresaron por defecto entre los pacientes enfermos de un FMO no infeccioso en comparación con los pacientes enfermos de un FMO infeccioso.

De la Tabla 2 es evidente que se encontraron 721 genes de la muestra de pacientes que se expresaron significativamente por incremento en los pacientes con FMO infeccioso en comparación con los pacientes con FMO no infeccioso. Además, de la Tabla 3 es evidente que 576 genes de los pacientes con FMO infeccioso se expresaron significativamente por defecto en comparación con los pacientes con FMO no infeccioso. De los resultados es evidente que las actividades génicas citadas en la Tabla 2 y la Tabla 3 diferencian entre causas no infecciosas de un fallo multiorgánico y causas infecciosas de un fallo multiorgánico. Por tanto, las actividades génicas citadas representan marcadores para una diferenciación de causas no infecciosas e infecciosas de un fallo multiorgánico.

Tabla 2: Actividades génicas significativamente aumentadas en muestras de pacientes con FMO infeccioso en comparación con las actividades génicas de pacientes con FMO no infeccioso

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
N32857	0,00	-2,99	0,20	1,42	2,78	1
N32853	0,00	-0,85	1,60	2,15	2,89	2
N32495	0,00	-2,38	-0,56	1,37	0,40	3
AI701077	0,01	-0,33	1,46	0,17	3,08	4
M87790	0,00	1,18	2,93	1,13	1,24	5
AI559317	0,01	0,20	1,83	0,54	2,60	6
N34897	0,00	-2,60	-1,05	1,61	0,54	7
AA907084	0,02	0,53	1,94	0,49	2,58	8
N45223	0,00	-2,88	-1,54	1,24	0,57	9
H70430	0,03	0,12	1,42	0,70	2,73	10
R59591	0,01	-0,25	0,97	0,20	2,06	11
N47688	0,00	-2,47	-1,27	0,94	0,44	12
N52930	0,00	-1,49	-0,30	1,06	0,76	13
XM_004256	0,00	-3,10	-1,94	0,62	1,43	14
AJ010446	0,00	-0,22	0,93	0,66	1,11	15
N35225	0,00	-2,81	-1,75	1,21	0,52	16
N50680	0,00	-1,30	-0,29	1,58	0,46	17
BC018761	0,00	1,04	2,02	0,80	1,27	18
XM_009475	0,00	-2,54	-1,58	0,83	0,91	19
N53369	0,04	-0,37	0,55	1,62	1,39	20
AI420863	0,05	-0,17	0,74	0,47	1,99	21
N33423	0,05	-0,32	0,58	1,64	1,51	22
AA843281	0,05	0,27	1,15	0,54	1,88	23
X64641	0,02	0,26	1,11	1,09	1,23	24
N52545	0,00	-1,10	-0,28	1,02	0,55	25
X57817	0,01	0,19	1,00	0,58	1,21	26
N58236	0,00	-0,68	0,14	0,85	0,56	27

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
XM_056556	0,00	-3,12	-2,31	0,58	0,99	28
N59170	0,01	-0,22	0,59	1,35	0,74	29
N58392	0,00	-0,85	-0,04	0,71	0,62	30
N34672	0,02	-0,54	0,26	1,74	0,39	31
XM_015396	0,00	-0,27	0,52	0,68	0,81	32
X05875	0,01	-2,86	-2,09	0,55	1,15	33
N48715	0,00	-1,12	-0,36	0,70	0,61	34
N90140	0,05	-0,44	0,32	0,29	1,71	35
NM_002415	0,00	-1,66	-0,90	0,63	0,56	36
AI890242	0,00	-0,14	0,59	0,25	0,72	37
AI589096	0,00	-0,39	0,32	0,56	0,54	38
NM_001911	0,04	-2,61	-1,91	0,77	1,44	39
N39242	0,05	-0,56	0,12	1,75	0,52	40
N35493	0,04	-0,45	0,23	1,69	0,46	41
AI271764	0,00	-0,66	-0,02	0,70	0,62	42
NM_006936	0,00	-2,00	-1,37	0,46	0,55	43
NM_005225	0,00	-0,90	-0,26	0,58	0,53	44
R98960	0,04	-0,37	0,26	1,41	0,70	45
NM_000714.3	0,00	0,48	1,11	0,44	0,88	46
N48180	0,01	-1,08	-0,45	1,05	0,45	47
NM_002295	0,02	-3,17	-2,65	0,44	1,09	48
AI697365	0,01	0,62	1,22	0,82	0,67	49
NM_001404	0,00	-2,56	-1,96	0,38	0,86	50
NM_176800.1	0,00	-0,31	0,29	0,51	0,42	51
XM_027885	0,03	-3,23	-2,63	0,37	1,17	52
NM_006597.3	0,00	-2,42	-1,84	0,50	0,79	53
NM_02211	0,00	-1,59	-1,02	0,68	0,54	54
NM_001570	0,00	-0,55	0,03	0,53	0,49	55
AI888606	0,03	-0,16	0,40	0,44	1,11	56
NM_006636.2	0,04	-3,49	-2,93	0,53	1,16	57
AA458827	0,00	0,15	0,71	0,33	0,60	58
AA398757	0,01	0,11	0,67	0,57	0,81	59
NM_000814.2	0,00	-0,07	0,49	0,48	0,75	60
NM_000963	0,00	-0,41	0,15	0,86	0,33	61
AI913322	0,02	-0,68	-0,14	0,68	0,92	62
N20922	0,04	-0,72	-0,17	1,27	0,51	63
R49085	0,00	0,02	0,57	0,64	0,56	64
N54935	0,01	-0,74	-1,19	0,97	0,38	65
XM_027358	0,01	-1,49	-0,95	0,75	0,59	66
NM_031200	0,00	0,11	0,65	0,57	0,57	67

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AA805531	0,00	-0,07	0,47	0,33	0,53	68
NM_000194	0,04	-2,64	-2,12	0,70	1,02	69
AI623567	0,01	0,39	0,92	0,59	0,73	70
N64495	0,00	-0,49	0,02	0,63	0,37	71
NM_002156	0,01	-2,26	-1,75	0,59	0,70	72
NM_012068	0,00	-1,40	-0,89	0,54	0,40	73
R43722	0,02	-0,45	0,05	0,65	0,80	74
NM_001686	0,03	-2,63	-2,13	0,32	0,93	75
NM_002969	0,00	-0,92	-0,42	0,46	0,53	76
NM_003295	0,04	-2,72	-2,24	0,45	0,98	77
XM_039372	0,02	-2,43	-1,95	0,26	0,92	78
AA731679	0,02	0,17	0,65	0,79	0,61	79
AA620762	0,00	-0,04	0,44	0,21	0,50	80
AI499889	0,01	-0,01	0,47	0,67	0,64	81
N33530	0,00	-0,30	0,18	0,70	0,31	82
NM_002033	0,00	-1,92	-1,44	0,39	0,63	83
AA436651	0,00	-0,26	0,21	0,54	0,26	84
NM_001540	0,00	-1,42	-0,95	0,42	0,54	85
NM_004257	0,00	-0,85	-0,38	0,33	0,25	86
NM_014280.1	0,00	-1,45	-0,98	0,58	0,47	87
NM_000930.2	0,00	-1,30	-0,83	0,64	0,51	88
XM_002101	0,00	-0,63	-0,17	0,63	0,27	89
AI733269	0,00	-0,18	0,29	0,45	0,36	90
NM_001168	0,02	-2,14	-1,67	0,61	0,77	91
XM_052636	0,00	-1,51	-1,04	0,35	0,48	92
AI689318	0,00	-1,00	-0,54	0,55	0,46	93
NM_001212	0,01	-1,65	-1,19	0,56	0,64	94
R37251	0,00	-0,61	1,06	0,39	0,63	95
NM_001166	0,00	-0,76	-0,31	0,53	0,41	96
XM_056798	0,01	-1,34	-0,89	0,66	0,51	97
NM_005052	0,01	0,41	0,86	0,37	0,67	98
NM_003379	0,00	-1,45	-1,00	0,41	0,51	99
XM_048068	0,00	-0,37	0,08	0,43	0,42	100
NM_000577	0,01	0,45	0,90	0,32	0,67	101
NM_001101	0,00	-0,69	-0,25	0,43	0,58	102
D31890	0,01	-1,79	-1,36	0,56	0,55	103
N49976	0,03	-0,26	0,17	0,90	0,50	104
XM_008679	0,01	-0,85	-0,41	0,57	0,56	105
N33187	0,01	-0,06	0,38	0,52	0,54	106
R42782	0,00	-0,09	0,34	0,36	0,45	107

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
N49751	0,01	0,71	1,14	0,48	0,64	108
AI910456	0,04	-1,12	-0,69	0,73	0,75	109
NM_001569	0,00	-1,10	-0,67	0,38	0,46	110
H90322	0,00	0,05	0,48	0,27	0,51	111
AI926659	0,00	0,05	0,48	0,37	0,44	112
XM_147499	0,01	-1,29	-0,86	0,46	0,67	113
AA437224	0,00	-0,71	-0,28	0,46	0,24	114
NM_021798	0,00	-0,32	0,11	0,44	0,36	115
NM_000584	0,02	-1,82	-1,40	0,61	0,64	116
AA452122	0,00	-0,40	0,02	0,60	0,41	117
NM_002189	0,01	-0,10	0,52	0,48	0,57	118
AA001367	0,00	-0,13	0,29	0,37	0,57	119
AI129679	0,00	-1,27	-0,85	0,31	0,37	120
D26599	0,01	-1,90	-1,48	0,50	0,58	121
NM_170665.2	0,00	-1,19	-0,78	0,49	0,45	122
NM_006419	0,00	-0,16	0,25	0,39	0,51	123
W85706	0,00	-1,07	-0,66	0,30	0,37	124
AA897528	0,00	-0,50	-0,09	0,65	0,30	125
NM_003358	0,04	0,56	0,97	0,50	0,82	126
N35251	0,00	-0,18	0,22	0,52	0,41	127
NM_004863	0,00	-0,63	-0,22	0,37	0,48	128
NM_001950	0,00	-0,82	-0,41	0,40	0,33	129
NM_006260	0,03	-0,63	-0,22	0,61	0,67	130
NM_170708	0,03	-1,52	-1,12	0,54	0,63	131
N63024	0,01	0,64	1,04	0,43	0,56	132
NM_017595	0,00	-0,85	-0,45	0,36	0,33	133
AI364529	0,02	-0,97	-0,57	0,59	0,59	134
NM_013432	0,00	-0,30	0,10	0,31	0,28	135
NM_006736.2	0,00	-0,56	-0,16	0,24	0,37	136
NM_002128	0,02	-1,84	-1,44	0,40	0,69	137
AA441793	0,00	-0,70	-0,31	0,45	0,33	138
N76019	0,00	-0,27	0,13	0,35	0,30	139
XM_048665	0,00	-0,28	0,11	0,38	0,35	140
NM_003467	0,01	-1,80	-1,41	0,32	0,62	141
N59330	0,01	-0,21	0,19	0,56	0,50	142
NM_004672	0,00	-0,08	0,32	0,44	0,26	143
AA426021	0,01	0,06	0,45	0,28	0,61	144
XM_008608	0,00	-0,60	-0,21	0,54	0,34	145
H44908	0,00	-0,55	-0,16	0,42	0,33	146
AA699412	0,00	-0,47	-0,08	0,48	0,35	147

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AI572080	0,01	0,28	0,67	0,41	0,52	148
NM_01272	0,02	-1,86	-1,47	0,47	0,63	149
XM_03568	0,04	-1,96	-1,57	0,40	0,80	150
BC001604	0,00	-1,13	-0,74	0,40	0,33	151
AA481282	0,00	-0,11	0,27	0,54	0,40	152
NM_003376	0,01	-1,17	-0,78	0,54	0,42	153
H11661	0,00	-0,07	0,32	0,25	0,37	154
AI435179	0,01	-0,08	0,30	0,68	0,37	155
XM_006800	0,01	0,19	0,57	0,38	0,55	156
NM_000397.2	0,00	-0,56	-0,17	0,37	0,28	157
AA424023	0,02	0,01	0,39	0,43	0,63	158
XM_012949	0,02	-1,81	-1,43	0,45	0,64	159
W84866	0,00	0,14	0,52	0,44	0,45	160
N62672	0,01	-0,21	0,17	0,60	0,44	161
NM_001530	0,01	-0,16	0,21	0,25	0,62	162
NM_002157.1	0,03	-2,21	-1,83	0,43	0,71	163
NM_003258	0,02	-1,80	-1,43	0,68	0,46	164
AI863135	0,04	0,87	1,25	0,40	0,76	165
NM_004083	0,01	-0,95	-0,58	0,46	0,47	166
H06194	0,00	-0,92	-0,54	0,45	0,30	167
XM_047570	0,03	-1,61	-1,24	0,41	0,68	168
D26598	0,01	-1,23	-0,86	0,27	0,57	169
R44955	0,01	-0,08	0,29	0,55	0,49	170
NM_012297	0,02	-1,60	-1,22	0,48	0,59	171
T84080	0,02	0,13	0,49	0,57	0,52	172
H52810	0,00	0,13	0,50	0,33	0,44	173
XM_055188	0,04	0,94	1,30	0,36	0,75	174
AI184987	0,01	0,19	0,56	0,51	0,50	175
AI733177	0,02	0,54	0,90	0,41	0,63	176
NM_006016	0,02	-1,15	-0,78	0,44	0,60	177
XM_006867	0,02	0,09	0,46	0,33	0,62	178
NM_004475.1	0,02	0,95	1,32	0,40	0,60	179
AA485242	0,03	0,34	0,70	0,49	0,62	180
NM_003300	0,01	-1,49	-1,13	0,31	0,54	181
NM_032957	0,00	-0,88	-0,52	0,32	0,39	182
XM_033862	0,00	-0,01	0,35	0,29	0,36	183
W80385	0,01	0,10	0,46	0,36	0,52	184
H99099	0,01	-0,04	0,32	0,37	0,52	185
N67859	0,00	-0,77	-0,41	0,34	0,39	186
NM_001013	0,04	-1,88	-1,52	0,44	0,68	187

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
NM_006641	0,02	-0,36	0,00	0,69	0,35	188
N70546	0,00	-0,11	0,25	0,38	0,40	189
XM_015278	0,00	-0,36	-0,01	0,33	0,42	190
AI932670	0,00	-0,15	0,20	0,36	0,43	191
NM_175617	0,00	-0,11	0,25	0,29	0,26	192
NM_004377.2	0,02	-0,88	-0,53	0,52	0,50	193
NM_003153	0,00	-0,39	-0,04	0,30	0,48	194
AI910804	0,03	-0,65	-0,30	0,51	0,57	195
AI221860	0,00	-0,30	0,05	0,17	0,43	196
AI866414	0,00	-0,37	-0,02	0,33	0,27	197
BC020968	0,03	-1,77	-1,42	0,36	0,65	198
AA482213	0,05	-0,49	-0,14	0,90	0,27	199
XM_003593	0,00	-0,52	-0,17	0,44	0,27	200
XM_008738	0,02	-1,46	-1,11	0,54	0,49	201
NM_032964	0,00	-0,48	-0,13	0,41	0,20	202
NM_001455	0,00	0,26	0,61	0,42	0,41	203
NM_002994	0,00	-0,61	-0,26	0,35	0,43	204
NM_004222	0,00	-1,44	-1,10	0,30	0,45	205
H48923	0,00	-0,59	-0,25	0,35	0,39	206
T47430	0,05	0,41	0,75	0,38	0,71	207
NM_032963	0,00	-0,45	-0,11	0,52	0,22	208
XM_045933	0,00	0,22	0,56	0,23	0,41	209
T99746	0,03	0,26	0,60	0,49	0,52	210
XM_012039	0,01	-1,44	-1,10	0,44	0,43	211
NM_004740	0,00	-0,46	-0,12	0,29	0,24	212
NM_001681.2	0,05	-1,39	-1,05	0,61	0,60	213
AI027259	0,00	-0,40	-0,06	0,49	0,28	214
AA431552	0,00	-0,63	-0,30	0,41	0,32	215
NM_000029	0,00	0,30	0,63	0,32	0,42	216
XM_041847	0,05	-1,02	-0,68	0,69	0,51	217
NM_005920	0,00	-0,90	-0,56	0,28	0,33	218
NM_002394	0,01	-1,03	-0,69	0,49	0,39	219
AI093704	0,01	-0,32	0,02	0,35	0,47	220
XM_043359	0,01	0,21	0,55	0,36	0,51	221
H48445	0,01	0,28	0,61	0,38	0,53	222
XM_015815	0,02	-1,13	-0,80	0,52	0,50	223
NM_001774	0,00	-0,07	0,27	0,31	0,42	224
AI937053	0,00	-0,42	-0,09	0,39	0,26	225
AA493719	0,01	-0,61	-0,28	0,52	0,35	226
NM_002996	0,01	0,19	0,51	0,33	0,44	227

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AI025039	0,01	0,16	0,49	0,31	0,47	228
NM_139049	0,02	-0,52	-0,19	0,60	0,34	229
NM_006238,2	0,00	-0,29	0,04	0,21	0,26	230
XM_031456	0,00	-0,67	-0,35	0,30	0,30	231
AA455096	0,00	-0,29	0,03	0,29	0,32	232
XM_047675	0,03	0,36	0,68	0,26	0,65	233
AI809252	0,00	-0,14	0,18	0,36	0,34	234
NM_139047	0,00	-0,45	-0,13	0,47	0,31	235
AI760793	0,01	-0,47	-0,15	0,47	0,33	236
NM_000204	0,00	-0,03	0,29	0,25	0,40	237
AI860121	0,01	0,55	0,87	0,37	0,48	238
H50222	0,00	-0,13	0,19	0,19	0,34	239
XM_041101	0,02	-1,06	-0,74	0,34	0,56	240
XM_035854	0,01	0,09	0,41	0,47	0,44	241
AA043903	0,01	-0,73	-0,41	0,52	0,31	242
R40406	0,03	-0,89	-0,58	0,48	0,52	243
N98510	0,04	-1,22	-0,90	0,51	0,56	244
H05449	0,03	-0,15	0,16	0,52	0,50	245
AI567338	0,01	-0,11	0,20	0,43	0,39	246
NM_000308.1	0,00	-0,19	0,13	0,29	0,42	247
R40880	0,00	-0,21	0,11	0,40	0,34	248
H52284	0,00	-0,26	0,05	0,41	0,27	249
NM_030662	0,00	-0,47	-0,16	0,22	0,27	250
NM_032965	0,02	0,52	0,83	0,41	0,47	251
NM_004322	0,00	-0,34	-0,03	0,32	0,27	252
XM_002762	0,00	-0,52	-0,21	0,22	0,25	253
AI679230	0,00	-0,40	-0,09	0,43	0,33	254
AI368670	0,00	-0,23	0,08	0,30	0,31	255
NM_006415	0,01	-0,71	-0,40	0,45	0,33	256
NM_004379	0,00	-0,54	-0,23	0,24	0,24	257
NM_002974	0,02	0,02	0,33	0,49	0,38	258
AI914729	0,02	-0,11	0,20	0,51	0,40	259
NM_032989	0,00	-0,17	0,14	0,23	0,28	260
AI799645	0,04	0,14	0,45	0,39	0,61	261
AA436553	0,01	-0,33	-0,03	0,59	0,24	262
NM_033015	0,00	-0,37	-0,06	0,32	0,25	263
XM_002224	0,01	-0,26	0,04	0,57	0,28	264
AI708030	0,00	0,11	0,41	0,37	0,32	265
AI041544	0,00	-0,28	0,02	0,28	0,27	266
NM_005801	0,03	-1,39	-1,09	0,36	0,54	267

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
NM_022559	0,00	-0,63	-0,33	0,42	0,24	268
XM_043864	0,00	-0,40	-0,10	0,32	0,31	269
NM_003840	0,01	-0,42	-0,12	0,52	0,25	270
AI4565083	0,00	-0,28	-0,02	0,32	0,24	271
R91168	0,01	0,15	0,45	0,36	0,40	272
AI799787	0,01	0,12	0,41	0,34	0,38	273
AI652564	0,00	-0,91	-0,61	0,31	0,30	274
H05310	0,00	0,02	0,32	0,30	0,29	275
AA708806	0,00	-0,22	0,08	0,24	0,26	276
H74205	0,03	0,07	0,37	0,42	0,49	277
NM_000061	0,03	-1,59	-1,30	0,40	0,53	278
NM_003110.3	0,00	-0,29	0,00	0,38	0,27	279
AA625887	0,00	-0,30	-0,01	0,22	0,23	280
H41124	0,03	-0,37	-0,08	0,39	0,48	281
AI769514	0,02	-0,58	-0,28	0,56	0,35	282
XM_036107	0,03	-0,27	0,02	0,27	0,53	283
R52679	0,01	-1,03	-0,74	0,36	0,35	284
AI217811	0,04	0,02	0,31	0,31	0,59	285
NM_004168	0,02	-0,63	-0,34	0,42	0,44	286
AI933607	0,03	-0,24	0,05	0,32	0,55	287
NM_007052.3	0,03	-0,24	0,05	0,61	0,29	288
AI799137	0,02	-0,42	-0,12	0,52	0,37	289
NM_002720	0,00	-0,64	-0,35	0,28	0,34	290
R26635	0,04	-0,16	0,13	0,32	0,57	291
AI625594	0,00	-0,01	0,28	0,29	0,31	292
NM_001562	0,00	-0,42	-0,13	0,22	0,27	293
W93717	0,05	0,11	0,40	0,64	0,40	294
NM_002521.1	0,01	-0,10	0,19	0,44	0,29	295
R42543	0,05	0,26	0,55	0,45	0,54	296
AI302949	0,00	-0,13	0,16	0,21	0,23	297
H54279	0,00	-0,01	0,27	0,29	0,32	298
AI219513	0,00	-0,47	-0,19	0,41	0,27	299
N68173	0,00	-0,11	0,18	0,26	0,38	300
AA496235	0,00	-0,38	-0,09	0,41	0,28	301
AI742529	0,03	0,39	0,67	0,33	0,51	302
H79534	0,01	-0,50	-0,21	0,47	0,32	303
AA002267	0,03	-0,04	0,25	0,36	0,47	304
H52638	0,00	-0,38	-0,10	0,40	0,28	305
N70324	0,01	0,07	0,35	0,47	0,33	306
NM_003805	0,02	-0,83	-0,55	0,47	0,36	307



Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
N59766	0,03	-0,04	0,24	0,41	0,43	308
XM_034770	0,04	-1,26	-0,98	0,44	0,45	309
AI538438	0,01	0,06	0,34	0,43	0,31	310
AI250800	0,00	0,05	0,32	0,23	0,29	311
AA845475	0,00	-0,24	0,04	0,39	0,25	312
AI700169	0,00	-0,23	0,05	0,33	0,30	313
NM_003639)	0,00	-0,37	-0,09	0,26	0,31	314
AI125864	0,03	-0,27	0,01	0,60	0,24	315
NM_000757	0,03	0,12	0,40	0,38	0,48	316
NM_006216	0,03	-0,12	0,16	0,45	0,42	317
AI077481	0,04	0,21	0,49	0,41	0,48	318
AI149647	0,03	-0,13	0,15	0,43	0,46	319
XM_030906	0,01	0,18	0,45	0,28	0,39	320
NM_004834	0,00	-0,68	-0,41	0,27	0,35	321
XM_031287	0,01	0,11	0,38	0,27	0,41	322
AI923251	0,00	-0,25	0,02	0,20	0,24	323
AI203697	0,00	-0,22	0,05	0,31	0,18	324
AA621192	0,02	0,04	0,31	0,34	0,45	325
XM_008450	0,02	-0,24	0,03	0,51	0,29	326
AI540674	0,00	-0,76	-0,49	0,25	0,34	327
AA514237	0,03	0,35	0,62	0,31	0,47	328
AI348271	0,01	-0,11	0,16	0,45	0,26	329
NM_000684.1	0,02	0,41	0,68	0,29	0,44	330
NM_001951	0,03	-0,67	-40,00	0,50	0,40	331
N55249	0,01	-0,42	0,15	0,45	0,31	332
AI150732	0,01	-0,20	0,07	0,34	0,34	333
AI147315	0,03	0,35	0,62	0,38	0,45	334
NM_003010	0,00	-0,46	-0,20	0,34	0,25	335
AA460460	0,01	-0,22	0,05	0,47	0,28	336
AI651337	0,01	-0,49	-0,22	0,41	0,31	337
AA971087	0,01	-0,19	0,08	0,42	0,25	338
NM_003811	0,03	-1,09	-0,82	0,50	0,37	339
XM_053519	0,01	-0,30	-0,04	0,26	0,39	340
NM_001609.1	0,00	-0,24	0,03	0,29	0,29	341
AA463423	0,00	-0,17	0,09	0,22	0,35	342
AA648848	0,02	0,04	0,30	0,35	0,42	343
AI141692	0,05	-0,12	0,14	0,67	0,22	344
R79239	0,04	0,06	0,33	0,50	0,42	345
AI298171	0,00	-0,28	-0,01	0,17	0,21	346
H17432	0,03	-0,29	-0,03	0,57	0,23	347

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
NM_004635	0,05	-1,36	-1,10	0,31	0,51	348
NM_005409	0,02	0,14	0,40	0,20	0,50	349
AI452845	0,03	0,23	0,49	0,37	0,43	350
AI222914	0,00	-0,03	0,23	0,29	0,24	351
AI885492	0,00	-0,06	0,20	0,34	0,20	352
NM_002953	0,01	-0,61	-0,35	0,24	0,41	353
AI201175	0,01	0,25	0,51	0,30	0,33	354
NM_001735	0,02	-0,45	-0,20	0,47	0,29	355
D78151	0,02	-0,70	-0,44	0,42	0,34	356
NM_006712	0,00	-0,20	0,06	0,36	0,24	357
AF004429	0,00	-0,63	-0,37	0,29	0,29	358
NM_031409	0,03	0,19	0,44	0,32	0,45	359
AI742287	0,01	-0,30	-0,04	0,41	0,27	360
BC015542	0,02	-0,42	-0,16	0,34	0,42	361
AI685953	0,00	-0,43	-0,18	0,32	0,22	362
NM_002218.1	0,01	-0,55	-0,29	0,34	0,28	363
XM_003913	0,00	-0,05	0,20	0,29	0,29	364
N53480	0,02	-0,64	-0,39	0,40	0,38	365
XM_048511	0,00	-0,35	-0,10	0,37	0,25	366
R06710	0,02	0,05	0,30	0,39	0,35	367
AI694720	0,01	0,29	0,54	0,28	0,34	368
AI910988	0,00	0,07	0,32	0,23	0,33	369
AA411624	0,02	-0,52	-0,27	0,33	0,38	370
BC024270	0,00	-0,43	-0,18	0,32	0,27	371
T90460	0,01	-0,39	-0,14	0,48	0,17	372
NM_004850	0,02	-0,92	-0,67	0,41	0,32	373
AA044390	0,03	-0,01	0,24	0,26	0,45	374
NM_005347.2	0,00	-0,26	-0,01	0,21	0,23	375
XM_027216	0,03	-0,68	-0,43	0,42	0,39	376
H53259	0,04	0,45	0,70	0,35	0,45	377
R26717	0,02	-0,02	0,22	0,40	0,35	378
AI912970	0,02	0,19	0,44	0,36	0,35	379
XM_001687	0,04	-0,91	-0,66	0,44	0,40	380
NM_000565	0,04	-0,67	-0,43	0,27	0,50	381
AI374990	0,01	-0,14	0,10	0,31	0,35	382
N22563	0,02	0,12	0,37	0,33	0,39	383
AI764969	0,03	-0,18	0,07	0,53	0,25	384
AA417950	0,02	-0,34	-0,09	0,48	0,26	385
H15431	0,03	-0,39	-0,14	0,51	0,30	386
AI147997	0,02	0,11	0,35	0,24	0,45	387

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AI378142	0,03	-0,10	0,14	0,25	0,42	388
AA528101	0,00	-0,43	-0,19	0,32	0,21	389
T83761	0,04	-0,41	-0,16	0,36	0,46	390
XM_046674	0,04	-0,80	-0,56	0,59	0,21	391
AI925556	0,00	-0,53	-0,29	0,24	0,21	392
N50785	0,03	0,25	0,49	0,29	0,43	393
AI739785	0,04	-0,41	-0,17	0,41	0,39	394
AA885052	0,02	-0,13	0,11	0,42	0,28	395
R45218	0,01	0,17	0,41	0,25	0,37	396
N71365	0,00	-0,39	-0,15	0,22	0,33	397
AI590053	0,00	-0,38	-0,14	0,19	0,16	398
NM_013229	0,00	0,02	0,26	0,22	0,26	399
NM_001196	0,02	-0,53	-0,30	0,27	0,39	400
R94509	0,01	0,07	0,31	0,29	0,29	401
AA282936	0,02	0,06	0,39	0,41	0,33	402
NM_003824	0,01	-0,74	-0,50	0,26	0,37	403
T65296	0,01	0,00	0,23	0,23	0,34	404
AI583064	0,03	0,01	0,24	0,28	0,42	405
R94626	0,01	-0,25	-0,01	0,25	0,35	406
AI216612	0,03	-0,20	0,03	0,42	0,35	407
NM_015318.1	0,01	-0,12	0,11	0,32	0,25	408
AA426397	0,02	-0,37	-0,14	0,33	0,34	409
H78362	0,01	-0,53	-0,30	0,31	0,24	410
AA878269	0,02	-0,28	-0,05	0,32	0,34	411
NM_017778	0,01	-0,17	0,06	0,39	0,26	412
AI709236	0,00	-0,24	-0,01	0,21	0,28	413
AA465175	0,01	-0,11	0,12	0,32	0,27	414
AI798573	0,00	-0,34	-0,12	0,18	0,21	415
NM_139070	0,02	-0,87	-0,64	0,41	0,27	416
XM_049749	0,04	-0,18	0,05	0,50	0,28	417
AI864931	0,01	0,09	0,31	0,24	0,31	418
NM_021975	0,00	-0,63	-0,41	0,29	0,22	419
R60931	0,03	-0,16	0,39	0,35	0,35	420
XM_037260	0,00	-0,38	-0,15	0,18	0,26	421
R36650	0,00	-0,40	-0,17	0,23	0,25	422
AA321075	0,00	-0,31	-0,09	0,24	0,28	423
AI018273	0,04	-0,23	0,00	0,45	0,31	424
AI701905	0,00	-0,24	-0,01	0,22	0,24	425
XM_054686	0,02	-0,55	-0,33	0,30	0,31	426
NM_139276	0,02	-0,09	0,14	0,25	0,38	427

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AI418064	0,01	-0,23	-0,01	0,32	0,24	428
NM_002503	0,03	-0,50	-0,28	0,40	0,32	429
AI923559	0,02	-0,37	-0,15	0,35	0,33	430
NM_004295	0,04	-0,66	-0,44	0,40	0,37	431
AA425105	0,03	-0,19	0,04	0,43	0,29	432
NM_002997	0,02	0,01	0,24	0,37	0,28	433
NM_024013	0,00	0,04	0,27	0,28	0,23	434
AA856755	0,02	-0,40	-0,18	0,34	0,34	435
AI371339	0,00	-0,28	-0,06	0,24	0,22	436
AA453528	0,04	-0,30	-0,08	0,50	0,27	437
AI214646	0,04	-0,27	-0,05	0,24	0,43	438
NM_006724	0,01	-0,45	-0,22	0,32	0,24	439
AI925740	0,02	0,02	0,24	0,42	0,25	440
H81378	0,00	-0,16	0,06	0,32	0,19	441
H82860	0,03	0,01	0,23	0,25	0,41	442
BC032713	0,02	0,39	0,61	0,22	0,37	443
H10036	0,05	-0,08	0,13	0,42	0,35	444
AI707917	0,00	-0,34	-0,12	0,18	0,20	445
AA676928	0,06	-0,04	0,18	0,36	0,40	446
AI057616	0,00	-0,03	0,19	0,19	0,30	447
NM_003080	0,01	-0,03	0,18	0,29	0,25	448
AI685198	0,00	-0,41	-0,20	0,19	0,23	449
AA436683	0,02	-0,16	0,05	0,34	0,29	450
R39456	0,00	-0,34	-0,13	0,17	0,23	451
NM_004050	0,03	-0,23	-0,02	0,38	0,31	452
N49208	0,02	0,13	0,34	0,35	0,32	453
XM_055699	0,05	0,02	0,23	0,36	0,39	454
BC028234	0,02	-0,45	-0,24	0,26	0,37	455
N89900	0,02	-0,39	-0,18	0,36	0,28	456
NM_001278	0,00	-0,63	-0,42	0,22	0,21	457
AI921613	0,01	-0,06	0,16	0,25	0,26	458
NM_003821	0,03	-0,64	-0,43	0,43	0,23	459
XM_046035	0,00	-0,37	-0,16	0,20	0,27	460
AI936300	0,04	0,08	0,29	0,30	0,39	461
NM_003131	0,00	-0,71	-0,50	0,30	0,21	462
R61546	0,01	-0,52	-0,31	0,30	0,25	463
AA431750	0,02	-0,24	-0,03	0,32	0,29	464
AI524099	0,00	-0,03	0,18	0,15	0,20	465
XM_042665	0,00	0,07	0,28	0,25	0,22	466
AI820873	0,02	-0,48	-0,27	0,39	0,24	467

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
NM_019011	0,02	-0,60	-0,39	0,27	0,35	468
H51585	0,05	-0,57	-0,36	0,42	0,30	469
AI393173	0,02	-0,04	0,16	0,25	0,34	470
AI560205	0,00	-0,36	-0,15	0,19	0,23	471
AA429020	0,00	-0,31	-0,11	0,20	0,17	472
NM_000681.2	0,01	0,14	0,34	0,30	0,27	473
NM_014550	0,00	-0,10	0,10	0,25	0,16	474
AA453256	0,00	-0,04	0,16	0,20	0,26	475
NM_021138	0,00	-0,23	-0,03	0,28	0,14	476
R51304	0,05	-0,02	0,19	0,32	0,38	477
AI590111	0,00	-0,31	-0,10	0,14	0,20	478
H09305	0,01	-0,57	-0,37	0,31	0,26	479
R99076	0,00	-0,40	-0,19	0,19	0,22	480
AI559096	0,01	0,28	0,48	0,29	0,29	481
AI610213	0,02	-0,12	0,08	0,34	0,27	482
N66038	0,00	-0,33	-0,12	0,17	0,20	483
NM_002649	0,00	-0,33	-0,13	0,17	0,29	484
NM_006676	0,02	-0,54	-0,34	0,32	0,27	485
NM_014959	0,00	-0,38	-0,18	0,24	0,25	486
BVC013992	0,01	0,01	0,21	0,16	0,32	487
N32057	0,02	-0,34	-0,14	0,39	0,20	488
AI801695	0,00	-0,33	-0,13	0,17	0,18	489
AI568793	0,03	0,11	0,31	0,29	0,33	490
AA479285	0,00	0,08	0,27	0,23	0,23	491
H06501	0,02	-0,10	0,10	0,32	0,28	492
R00259	0,03	-0,06	0,14	0,31	0,32	493
AI362368	0,00	-0,33	-0,13	0,17	0,19	494
AI630040	0,00	-0,14	0,06	0,18	0,26	495
AI354869	0,03	-0,48	-0,29	0,32	0,26	496
N71407	0,02	0,06	0,25	0,26	0,32	497
XM_038544	0,04	-0,12	0,07	0,38	0,29	498
NM_031910	0,04	0,18	0,38	0,27	0,38	499
AI862063	0,00	-0,28	-0,08	0,20	0,24	500
AA455638	0,03	0,07	0,27	0,28	0,32	501
AI697430	0,00	-0,36	-0,17	0,18	0,21	502
R42480	0,01	-0,49	-0,29	0,25	0,23	503
AI674115	0,01	0,02	0,21	0,24	0,29	504
AA968926	0,03	-0,32	-0,13	0,37	0,26	505
AI524694	0,00	-0,38	-0,19	0,18	0,23	506
AA609857	0,02	-0,08	0,12	0,30	0,29	507

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AI913713	0,01	-0,46	-0,27	0,33	0,21	508
W04695	0,00	-0,28	-0,09	0,16	0,24	509
NM_033012	0,04	-0,12	0,07	0,35	0,31	510
T77048	0,02	-0,01	0,18	0,26	0,31	511
AI817381	0,01	-0,25	-0,06	0,23	0,24	512
AI624918	0,03	-0,02	0,17	0,28	0,32	513
AI888072	0,01	-0,26	-0,07	0,23	0,26	514
AA883759	0,00	-0,38	-0,20	0,21	0,22	515
AA478611	0,00	-0,34	-0,15	0,25	0,17	516
AI452862	0,03	-0,28	-0,09	0,34	0,26	517
AI277955	0,00	-0,46	-0,27	0,24	0,22	518
AI520967	0,00	-0,34	-0,15	0,17	0,20	519
T91937	0,05	0,36	0,54	0,27	0,37	520
AA993698	0,00	0,01	0,20	0,21	0,20	521
AI620374	0,00	-0,40	-0,22	0,18	0,22	522
AA707628	0,00	-0,27	-0,08	0,12	0,17	523
AI572545	0,01	-0,38	-0,19	0,17	0,28	524
AI801540	0,04	-0,16	0,03	0,36	0,28	525
AI354889	0,00	-0,11	0,07	0,22	0,18	526
NM_030751	0,03	-0,09	0,09	0,33	0,25	527
NM_000657	0,01	-0,50	-0,32	0,27	0,22	528
AA045139	0,02	-0,43	-0,24	0,34	0,23	529
AI912148	0,00	-0,25	-0,06	0,18	0,20	530
AA513806	0,04	-0,21	-0,03	0,29	0,32	531
H48440	0,00	-0,35	-0,17	0,16	0,23	532
AA114117	0,00	-0,38	-0,20	0,17	0,18	533
AI654471	0,00	-0,20	-0,02	0,19	0,20	534
AA423792	0,00	-0,16	0,02	0,14	0,25	535
AI926484	0,00	-0,08	0,10	0,25	0,14	536
T89979	0,00	-0,30	-0,12	0,16	0,19	537
AI889310	0,01	-0,25	-0,07	0,26	0,21	538
R11261	0,04	-0,27	-0,09	0,43	0,18	539
AI932551	0,00	-0,32	-0,14	0,16	0,23	540
NM_017626.1	0,01	-0,56	-0,38	0,22	0,26	541
AI381513	0,04	-0,29	-0,11	0,32	0,29	542
AA682407	0,02	-0,24	-0,07	0,25	0,29	543
AA954316	0,04	-0,75	-0,57	0,35	0,27	544
AI791500	0,02	-0,16	-0,34	0,18	0,31	545
T91881	0,00	-0,26	-0,08	0,18	0,23	546
AI149857	0,02	-0,06	0,12	0,18	0,30	547

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AI370842	0,04	0,11	0,29	0,31	0,30	548
AA401205	0,00	-0,13	0,05	0,18	0,19	549
AA453267	0,02	-0,03	0,15	0,26	0,28	550
R88475	0,00	-0,35	-0,17	0,18	0,20	551
AI864919	0,01	-0,38	-0,20	0,19	0,25	552
NM_002169	0,04	-0,24	-0,07	0,33	0,27	553
R46801	0,05	0,27	0,44	0,35	0,27	554
AI277856	0,02	-0,12	0,06	0,22	0,27	555
H22921	0,00	-0,33	-0,15	0,19	0,22	556
AI763386	0,03	-0,37	-0,20	0,30	0,27	557
N78812	0,01	-0,23	-0,06	0,25	0,20	558
H83981	0,04	0,04	0,22	0,28	0,30	559
AA029887	0,00	-0,40	-0,22	0,19	0,21	560
AI192112	0,00	-0,11	0,06	0,15	0,24	561
W88960	0,01	0,10	0,28	0,21	0,24	562
W80744	0,00	-0,25	-0,08	0,15	0,21	563
AI521577	0,01	-0,31	-0,13	0,18	0,23	564
AA418572	0,01	-0,13	0,05	0,17	0,25	565
N73510	0,00	-0,38	-0,21	0,17	0,22	566
AI631299	0,03	0,16	0,01	0,24	0,29	567
XM_012717	0,00	-0,44	-0,27	0,18	0,17	568
NM_000590	0,03	0,32	0,50	0,23	0,29	569
AI381910	0,01	-0,04	0,13	0,21	0,23	570
R87714	0,04	-0,18	-0,01	0,33	0,23	571
AA609628	0,00	-0,36	-0,19	0,17	0,19	572
AA634317	0,03	0,19	0,36	0,27	0,28	573
AI214830	0,04	-0,27	-0,10	0,23	0,32	574
AI203201	0,04	-0,26	-0,09	0,26	0,29	575
AI924806	0,00	-0,29	-0,12	0,20	0,18	576
AA701319	0,02	0,07	0,10	0,22	0,28	577
N63628	0,03	-0,26	-0,09	0,26	0,27	578
R02742	0,04	-0,17	-0,01	0,32	0,25	579
H07860	0,02	-0,03	0,13	0,26	0,24	580
H77534	0,02	-0,35	-0,18	0,32	0,20	581
AI208537	0,02	-0,21	-0,04	0,34	0,17	582
AI184715	0,01	-0,03	0,13	0,23	0,20	583
R05816	0,00	-0,27	-0,10	0,19	0,20	584
AA961252	0,04	-0,14	0,02	0,26	0,31	585
AI801425	0,00	-0,21	-0,04	0,22	0,17	586
AA477776	0,01	-0,01	0,16	0,21	0,20	587

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
R06585	0,01	-0,40	-0,23	0,18	0,21	588
AA405788	0,01	-0,36	-0,19	0,15	0,25	589
R06107	0,01	-0,23	-0,07	0,24	0,19	590
AA923316	0,00	-0,20	-0,04	0,15	0,19	591
AI421397	0,02	-0,02	0,14	0,19	0,26	592
NM_006881	0,01	-0,40	-0,24	0,20	0,23	593
R43415	0,00	-0,24	-0,08	0,14	0,19	594
H11495	0,01	-0,29	-0,12	0,26	0,13	595
AI208772	0,04	-0,23	-0,07	0,29	0,27	596
AA479784	0,03	-0,06	0,10	0,29	0,24	597
AA485092	0,00	-0,36	-0,20	0,16	0,20	598
AA664688	0,00	-0,39	-0,23	0,18	0,20	599
H48230	0,01	-0,29	-0,13	0,19	0,21	600
AI248075	0,02	-0,12	0,04	0,25	0,22	601
AA418695	0,04	-0,01	0,15	0,21	0,31	602
AI673731	0,01	-0,41	-0,25	0,16	0,22	603
XM_008948	0,03	0,10	0,26	0,26	0,26	604
AI301257	0,00	-0,31	-0,15	0,19	0,19	605
NM_003823	0,04	-0,72	-0,56	0,31	0,24	606
AI744264	0,01	-0,14	0,02	0,16	0,22	607
AI809873	0,03	-0,45	-0,29	0,24	0,26	608
AI354243	0,01	-0,34	-0,18	0,17	0,21	609
NM_001553.1	0,04	-0,15	0,01	0,27	0,27	610
W86575	0,02	-0,34	-0,18	0,23	0,24	611
AA442720	0,03	-0,15	0,01	0,27	0,24	612
AA993597	0,03	0,17	0,33	0,26	0,24	613
AI433952	0,01	-0,30	-0,14	0,16	0,23	614
R56800	0,01	-0,09	0,06	0,17	0,21	615
AA417031	0,01	-0,21	-0,06	0,19	0,23	616
R53961	0,04	-0,45	-0,29	0,28	0,25	617
T86887	0,00	-0,23	-0,08	0,13	0,20	618
AA705808	0,01	-0,20	-0,04	0,25	0,18	619
AA426451	0,00	-0,28	-0,13	0,16	0,19	620
H06263	0,00	-0,28	-0,12	0,14	0,17	621
AA659421	0,00	-0,32	-0,17	0,14	0,16	622
AI801595	0,00	-0,28	-0,13	0,16	0,19	623
AI672318	0,04	-0,20	-0,05	0,31	0,24	624
AI762019	0,01	-0,25	-0,09	0,19	0,21	625
N92873	0,02	-0,11	0,05	0,28	0,19	626
NM_017442	0,04	0,08	0,23	0,28	0,25	627



Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
H46164	0,03	0,03	0,18	0,21	0,27	628
T83946	0,01	-0,29	-0,14	0,20	0,21	629
AA868726	0,04	-0,42	-0,27	0,26	0,25	630
H88129	0,02	-0,37	-0,22	0,21	0,23	631
R88267	0,04	-0,12	0,03	0,30	0,23	632
AI798545	0,01	-0,32	-0,17	0,17	0,19	633
N57775	0,02	-0,14	0,01	0,22	0,22	634
AA425134	0,00	-0,21	-0,07	0,16	0,19	635
AI744807	0,01	-0,59	-0,44	0,20	0,22	636
AI702056	0,05	-0,27	-0,12	0,22	0,29	637
NM_000575	0,04	-0,27	-0,12	0,23	0,25	638
T98779	0,01	-0,38	-0,23	0,18	0,23	639
NM_000587	0,01	-0,43	-0,28	0,18	0,19	640
R92455	0,01	-0,36	-0,21	0,17	0,21	641
AI758473	0,01	-0,36	-0,21	0,18	0,22	642
AA398364	0,00	-0,31	-0,17	0,13	0,21	643
AI811774	0,05	0,20	0,35	0,23	0,27	644
AI299411	0,00	-0,24	-0,10	0,17	0,18	645
AA225138	0,00	-0,26	-0,11	0,12	0,17	646
AA418689	0,05	0,09	0,24	0,21	0,28	647
T77995	0,01	-0,18	-0,04	0,21	0,20	648
AA808788	0,04	-0,33	-0,18	0,18	0,25	649
AI677645	0,01	-0,25	-0,11	0,15	0,19	650
AA629306	0,04	-0,07	0,07	0,26	0,24	651
AA749151	0,00	-0,19	-0,05	0,13	0,17	652
AI679294	0,01	-0,41	-0,27	0,19	0,19	653
R45611	0,02	-0,24	-0,10	0,16	0,24	654
NM_000588	0,05	-0,18	-0,04	0,29	0,22	655
H99483	0,01	-0,29	-0,15	0,16	0,22	656
AI679923	0,01	-0,46	-0,32	0,17	0,20	657
AI077580	0,05	-0,04	0,10	0,27	0,23	658
D49410	0,01	-0,31	-0,17	0,19	0,19	659
AI692267	0,04	-0,42	-0,28	0,22	0,24	660
AI804001	0,02	0,00	0,14	0,19	0,23	661
T87188	0,01	-0,32	-0,18	0,19	0,19	662
AI368218	0,02	-0,24	-0,10	0,13	0,23	663
AI208749	0,02	-0,02	0,11	0,22	0,19	664
H61046	0,02	-0,21	-0,07	0,18	0,22	665
NM_001330.1	0,01	-0,05	0,08	0,19	0,20	666
XM_001322	0,01	-0,33	-0,19	0,18	0,17	667

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
NM_004195	0,04	0,23	0,37	0,16	0,27	668
AI285713	0,01	-0,32	-0,18	0,15	0,21	669
AA527369	0,00	-0,13	0,00	0,15	0,16	670
AI350069	0,01	-0,24	-0,11	0,15	0,21	671
AI493975	0,01	-0,24	-0,10	0,18	0,16	672
AI355007	0,03	-0,23	-0,10	0,22	0,21	673
AA225239	0,04	-0,40	-0,26	0,21	0,25	674
AA001392	0,03	-0,39	-0,26	0,24	0,19	675
AI933797	0,02	-0,28	-0,15	0,22	0,18	676
R43065	0,01	-0,21	-0,08	0,16	0,18	677
AA478621	0,03	-0,21	-0,08	0,21	0,20	678
AA012850	0,03	-0,32	-0,19	0,17	0,22	679
AI925035	0,03	-0,15	-0,02	0,17	0,23	680
AA995218	0,03	-0,22	-0,09	0,19	0,21	681
AA897716	0,04	-0,18	-0,06	0,23	0,21	682
AA983987	0,02	-0,28	-0,15	0,18	0,18	683
AI762202	0,03	-0,18	-0,05	0,22	0,20	684
T95909	0,02	-0,34	-0,22	0,18	0,19	685
N22551	0,03	-0,36	-0,24	0,17	0,22	686
AI769053	0,03	-0,28	-0,15	0,15	0,22	687
AF039955	0,01	-0,37	-0,24	0,20	0,16	688
AI935874	0,02	-0,26	-0,14	0,16	0,20	689
AI570779	0,01	-0,31	-0,19	0,15	0,18	690
AI240539	0,01	-0,22	-0,09	0,17	0,18	691
H54423	0,03	-0,32	-0,20	0,16	0,22	692
AA460136	0,02	-0,09	0,03	0,24	0,14	693
NM_033357	0,05	-0,24	-0,12	0,19	0,23	694
AI923479	0,04	-0,30	-0,18	0,20	0,22	695
H18944	0,04	-0,42	-0,30	0,21	0,19	696
NM_006509	0,03	0,01	0,13	0,12	0,23	697
AI865298	0,02	-0,31	-0,19	0,13	0,20	698
AI123502	0,04	-0,36	-0,24	0,17	0,22	699
AI885918	0,02	-0,24	-0,12	0,14	0,19	700
AA225023	0,02	-0,33	-0,21	0,12	0,20	701
AA421020	0,04	-0,25	-0,13	0,19	0,21	702
AJ297560	0,05	-0,29	-0,17	0,21	0,20	703
N95217	0,02	-0,30	-0,19	0,12	0,19	704
AA526,32	0,04	-0,25	-0,13	0,20	0,19	705
AA496309	0,02	-0,32	-0,20	0,15	0,19	706
AI732958	0,03	-0,22	-0,11	0,18	0,18	707

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AA410828	0,02	-0,29	-0,18	0,20	0,16	708
AA453993	0,02	-0,30	-0,19	0,18	0,16	709
R92993	0,02	-0,26	-0,15	0,12	0,19	710
NM_003921	0,04	-0,23	-0,13	0,20	0,18	711
AI379967	0,02	-0,34	-0,23	0,15	0,17	712
AI926656	0,04	-0,26	-0,15	0,18	0,19	713
AA935872	0,03	-0,31	-0,20	0,16	0,18	714
H08791	0,03	-0,27	-0,17	0,16	0,18	715
AI932884	0,03	-0,31	-0,21	0,16	0,18	716
AI926741	0,03	-0,33	-0,22	0,18	0,16	717
R99595	0,05	-0,29	-0,19	0,16	0,20	718
AI824579	0,03	-0,31	-0,21	0,13	0,18	719
AA427886	0,03	-0,27	-0,17	0,14	0,16	720
H42488	0,04	-0,33	-0,24	0,16	0,15	721

Tabla 3: Actividades génicas significativamente reducidas en muestras de pacientes con SFMO/FMO infeccioso en comparación con las actividades génicas de pacientes con SFMO/FMO no infeccioso

5

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
NM_01911	0,00	1,41	0,21	0,73	0,56	722
N29761	0,00	-0,25	-1,35	0,61	0,92	723
NM_002124	0,00	1,60	0,54	0,62	0,52	724
R43910	0,00	2,51	1,49	1,25	0,88	725
NM_000570	0,00	3,66	2,67	0,70	1,31	726
NM_002923	0,00	2,03	1,07	0,83	0,89	727
X00457	0,00	1,46	0,50	0,84	0,60	728
NM_022555	0,00	1,86	0,91	0,58	0,54	729
NM_002125	0,00	1,38	0,46	0,55	0,45	730
ASA620760	0,00	0,30	-0,62	0,47	0,60	731
NM_000569	0,01	3,13	2,26	0,86	1,21	732
NM_021983	0,00	1,38	0,52	0,48	0,41	733
R43203	0,00	2,03	1,18	1,16	0,74	734
NM_033554	0,00	1,42	0,60	0,60	0,52	735
AA626239	0,00	0,15	-0,65	0,74	0,73	736
NM_007328	0,00	-0,31	-1,10	0,49	0,64	737
M90746	0,02	3,67	2,89	0,74	1,37	738
T91086	0,00	-0,81	-1,59	0,63	0,67	739

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AA151104	0,00	0,11	-0,64	0,46	0,46	740
H45298	0,01	1,84	1,09	0,90	0,97	741
NM_031311	0,00	0,78	0,03	0,52	0,39	742
AI590144	0,00	1,70	0,96	0,97	0,70	743
NM_001824.2	0,00	1,63	0,88	0,58	0,67	744
NM_018643	0,00	1,70	0,96	0,54	0,66	745
AA400790	0,00	0,93	0,20	0,59	0,52	746
NM_001251	0,00	1,18	0,47	0,42	0,48	747
NM_000887.2	0,00	0,24	-0,48	0,92	0,61	748
AI696291	0,00	0,74	0,04	0,64	0,39	749
NM_031447	0,02	1,89	1,19	1,02	1,06	750
AA910846	0,00	1,29	0,60	0,87	0,45	751
NM_005538	0,00	1,59	0,91	0,90	0,72	752
AA398331	0,00	0,13	-0,53	0,51	0,46	753
NM_025139	0,04	-1,79	-2,41	0,75	1,17	754
AA398611	0,00	1,16	0,54	0,77	0,43	755
NM_006682	0,00	-0,05	-0,67	0,46	0,39	756
X52473	0,00	1,71	1,09	0,59	0,74	757
AI859777	0,01	-1,02	-1,63	0,87	0,77	758
H18649	0,00	-0,41	-1,01	0,30	0,58	759
AI700444	0,00	1,57	0,97	0,70	0,63	760
XM_001472	0,00	-0,36	-0,95	0,61	0,59	761
XM_049959	0,01	2,10	1,53	0,73	0,78	762
AA863064	0,03	0,96	0,39	1,20	0,63	763
H88328	0,01	-1,27	-1,84	0,73	0,69	764
RR40861	0,00	0,82	0,25	0,82	0,51	765
AI733498	0,00	-0,37	-0,93	0,36	0,58	766
NM_002621	0,01	1,16	0,61	0,63	0,70	767
AI732971	0,00	0,46	-0,09	0,55	0,35	768
AA813145	0,00	0,48	-0,07	0,40	0,41	769
NM_004221.2	0,02	2,05	1,51	0,75	0,79	770
AA740907	0,00	0,05	-0,49	0,44	0,32	771
NM_032022	0,00	0,90	0,36	0,42	0,50	772
XM_003789	0,00	-0,25	-0,78	0,37	0,47	773
AI357099	0,02	-1,06	-1,59	0,85	0,78	774
NM_003937	0,00	-0,43	-0,95	0,44	0,44	775
NM_002122	0,00	0,84	0,33	0,71	0,51	776
AI625626	0,01	0,90	0,40	0,87	0,52	777
H23819	0,00	0,97	0,46	0,62	0,47	778
AI797009	0,01	0,64	0,14	0,85	0,57	779

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
XM_031354	0,01	0,99	0,49	0,63	0,72	780
XM_051958	0,01	1,20	0,70	0,53	0,72	781
AI499173	0,01	0,11	-0,38	0,75	0,50	782
NM_000591	0,00	0,92	0,43	0,50	0,55	783
NM_057158	0,00	-0,03	-0,52	0,49	0,34	784
R71775	0,00	0,42	-0,07	0,61	0,55	785
AI924028	0,00	-0,35	-0,84	0,36	0,58	786
R39504	0,00	-0,50	-0,98	0,34	0,40	787
N66205	0,01	1,49	1,02	0,72	0,62	788
AI738831	0,00	0,09	-0,38	0,29	0,56	789
H18435	0,00	0,34	-0,14	0,43	0,32	790
R39782	0,00	-0,35	-0,82	0,44	0,35	791
R38717	0,00	-0,16	-0,63	0,43	0,48	792
H96798	0,00	0,19	-0,27	0,47	0,53	793
N72174	0,02	0,92	0,46	0,53	0,73	794
AI739381	0,00	-0,11	-0,57	0,24	0,50	795
AI654546	0,00	0,05	-0,41	0,31	0,46	796
AI097494	0,00	-0,72	-1,19	0,41	0,57	797
NM_000612.2	0,00	0,93	0,47	0,50	0,36	798
AI651536	0,00	0,62	0,16	0,50	0,29	799
AI804425	0,00	0,90	0,44	0,73	0,38	800
N67686	0,00	0,43	-0,03	0,62	0,38	801
NM_000062	0,01	-0,18	-0,63	0,75	0,45	802
R54442	0,00	0,69	0,24	0,53	0,39	803
AI475085	0,00	0,25	-0,20	0,67	0,29	804
AI700612	0,01	-0,85	-1,30	0,60	0,61	805
AA447615	0,00	0,18	-0,27	0,60	0,30	806
AI223092	0,00	-0,38	-0,82	0,30	0,56	807
AI262894	0,00	0,47	0,03	0,61	0,39	808
R52949	0,01	-1,08	-1,52	0,44	0,72	809
AA629034	0,00	-0,13	-0,57	0,37	0,33	810
R12559	0,00	0,72	0,29	0,45	0,37	811
AA910310	0,00	0,03	-0,40	0,35	0,27	812
NM_006850	0,01	0,19	-0,24	0,59	0,51	813
AI689080	0,05	1,34	0,91	0,74	0,78	814
R23755	0,00	0,16	-0,26	0,40	0,37	815
N95041	0,00	0,17	-0,25	0,30	0,40	816
AA443712	0,01	0,76	0,34	0,72	0,41	817
NM_033302	0,03	1,53	1,11	0,54	0,72	818
AI700810	0,00	0,59	0,18	0,72	0,25	819

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
XM_004011	0,00	0,52	0,11	0,44	0,35	820
H11433	0,00	0,38	-0,03	0,55	0,35	821
NM_006890	0,03	1,14	0,73	0,77	0,52	822
NM_138556	0,00	0,16	-0,25	0,23	0,36	823
XM_003937	0,00	0,13	-0,28	0,34	0,33	824
NM_000908.1	0,00	-0,05	-0,46	0,22	0,30	825
NM_017567	0,01	-0,52	-0,92	0,57	0,47	826
R89802	0,00	-0,12	-0,61	0,27	0,33	827
NM_000715	0,01	0,77	0,37	0,56	0,46	828
AI924733	0,00	-0,60	-1,00	0,37	0,50	829
AI859370	0,00	0,17	-0,23	0,16	0,24	830
AI023558	0,00	-0,41	-0,80	0,23	0,37	831
AA021303	0,00	0,19	-0,20	0,58	0,25	832
R69609	0,01	1,03	0,64	0,54	0,51	833
XM_057445	0,00	0,27	-0,12	0,35	0,39	834
AA046302	0,00	-0,10	-0,49	0,36	0,33	835
AI383451	0,01	0,26	-0,13	0,53	0,40	836
AA464191	0,00	-0,46	-0,84	0,32	0,41	837
AA425808	0,00	-0,22	-0,61	0,25	0,51	838
XM_038024	0,00	0,18	-0,21	0,28	0,47	839
AI016127	0,01	1,07	0,69	0,56	0,42	840
AA400144	0,03	-0,41	-0,79	0,60	0,62	841
R43074	0,00	-0,99	-1,36	0,28	0,51	842
AI628936	0,01	-0,65	-1,03	0,41	0,51	843
AA1461499	0,00	-0,16	-0,54	0,39	0,38	844
AI668673	0,00	0,34	-0,03	0,35	0,50	845
AI539443	0,00	0,24	-0,13	0,39	0,43	846
AA404231	0,04	-0,14	-0,52	0,52	0,69	847
AI692869	0,01	0,72	0,34	0,30	0,53	848
AI822099	0,00	0,00	-0,37	0,51	0,34	849
R20616	0,00	0,12	-0,25	0,30	0,32	850
AA453406	0,01	-0,66	-1,03	0,42	0,49	851
AA282404	0,02	0,07	-0,29	0,46	0,58	852
AI023336	0,00	0,24	-0,13	0,28	0,27	853
NM_001964	0,02	-0,63	-0,99	0,56	0,53	854
N35603	0,04	-0,51	-0,87	0,51	0,67	855
AI632210	0,00	0,35	-0,01	0,60	0,26	856
AA156454	0,00	0,37	0,01	0,34	0,35	857
AA620836	0,02	0,24	-0,12	0,51	0,55	858
NM_020530	0,00	0,37	0,01	0,44	0,30	859

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AA928277	0,00	-0,10	0,46	0,34	0,36	860
NM_001559	0,04	0,37	0,01	0,73	0,50	861
AA401691	0,00	-0,08	-0,44	0,39	0,38	862
NM_015991	0,00	0,01	-0,34	0,46	0,33	863
N80764	0,00	-0,08	-0,43	0,33	0,43	864
L34657	0,00	0,12	-0,23	0,31	0,34	865
H98244	0,00	0,24	-0,11	0,39	0,35	866
AA894523	0,00	-0,24	-0,59	0,23	0,29	867
NM_013261.1	0,00	0,08	-0,26	0,32	0,37	868
H02254	0,01	-0,39	-0,73	0,40	0,45	869
NM_003781.2	0,01	-0,64	-0,98	0,50	0,36	870
NM_001243	0,05	0,78	0,44	0,51	0,66	871
AA442897	0,01	-0,44	-0,78	0,32	0,46	872
T85314	0,01	-0,29	-0,63	0,46	0,43	873
AI658519	0,05	0,50	0,16	0,70	0,50	874
AI207975	0,00	-0,28	-0,62	0,37	0,30	875
AI536602	0,00	0,28	-0,06	0,47	0,33	876
NM_001541.1	0,00	0,50	0,16	0,38	0,27	877
AA992540	0,00	0,14	-0,19	0,31	0,32	878
Z22971	0,01	0,62	0,29	0,51	0,39	879
AI560847	0,00	0,36	0,03	0,23	0,28	880
XM_008346	0,04	0,40	0,07	0,59	0,54	881
AA015795	0,02	-0,36	-0,69	0,57	0,42	882
R00742	0,00	0,37	0,04	0,34	0,33	883
H16774	0,00	0,02	-0,31	0,33	0,24	884
R51373	0,00	0,15	-0,18	0,31	0,24	885
AI479659	0,00	0,18	-0,14	0,34	0,29	886
W58195	0,00	-0,06	-0,39	0,27	0,39	887
NM_004437.1	0,05	1,06	0,73	0,47	0,65	888
AA479357	0,00	0,18	-0,15	0,30	0,21	889
AI423518	0,00	-0,25	-0,57	0,29	0,40	890
NM_002750	0,01	-0,52	-0,85	0,36	0,44	891
R26444	0,00	0,00	-0,32	0,27	0,36	892
AA136071	0,00	0,04	-0,29	0,25	0,34	893
AI554459	0,00	-0,02	-0,34	0,39	0,35	894
N51537	0,02	0,89	0,57	0,45	0,49	895
NM_006068	0,00	0,62	0,30	0,35	0,39	896
NM_016184	0,03	0,61	0,29	0,49	0,52	897
NM_000586	0,03	0,03	-0,29	0,40	0,54	898
NM_003102.1	0,01	-0,39	-0,71	0,49	0,43	899

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AI264774	0,00	-0,11	-0,43	0,20	0,44	900
N90536	0,01	-0,45	-0,77	0,30	0,45	901
AA404342	0,00	-0,29	-0,61	0,36	0,36	902
AI373525	0,00	-0,16	-0,48	0,30	0,25	903
AI579907	0,00	0,07	-0,25	0,38	0,25	904
AA279410	0,00	0,11	-0,21	0,33	0,26	905
XM_038308	0,04	0,35	0,03	0,51	0,54	906
NM_000879	0,02	-0,01	-0,33	0,37	0,52	907
NM_001078)	0,00	0,38	0,07	0,38	0,32	908
AA781411	0,00	-0,24	-0,55	0,23	0,37	909
R07171	0,00	-0,16	-0,48	0,34	0,37	910
AA136273	0,00	-0,10	-0,41	0,26	0,32	911
AI565469	0,01	-0,06	-0,37	0,32	0,41	912
AI799767	0,00	-0,12	-0,44	0,35	0,36	913
AI889554	0,00	-0,08	-0,39	0,34	0,36	914
AA410301	0,01	0,77	0,46	0,35	0,42	915
AA995114	0,04	1,09	0,79	0,67	0,40	916
AI694444	0,00	-0,40	-0,71	0,26	0,35	917
T98940	0,00	0,05	-0,26	0,45	0,27	918
R16722	0,00	0,07	-0,23	0,42	0,23	919
H05436	0,00	0,40	0,10	0,34	0,33	920
R42778	0,01	0,39	0,09	0,45	0,33	921
AI378275	0,00	-0,02	-0,33	0,29	0,40	922
XM_083833	0,03	0,50	0,20	0,57	0,39	923
R94894	0,03	1,00	0,70	0,35	0,55	924
H15677	0,01	-0,24	-0,54	0,34	0,45	925
AI625523	0,04	0,75	0,45	0,47	0,51	926
AI627286	0,00	0,03	-0,27	0,35	0,26	927
NM_003807	0,01	0,08	-0,22	0,35	0,42	928
NM_002757	0,02	0,00	-0,30	0,50	0,41	929
XM_008411	0,02	-0,47	-0,77	0,31	0,51	930
AI379294	0,01	-0,06	-0,35	0,45	0,32	931
AI824470	0,00	-0,20	-0,49	0,19	0,42	932
N94525	0,00	0,15	-0,14	0,26	0,28	933
R38432	0,01	-0,03	-0,32	0,27	0,41	934
NM_017436.2	0,02	-0,44	-0,74	0,42	0,44	935
AA398968	0,00	-0,03	-0,33	0,37	0,35	936
U15085	0,03	-0,89	-1,18	0,47	0,47	937
AI734941	0,01	0,14	-0,43	0,31	0,41	938
AI819159	0,00	0,44	0,15	0,39	0,28	939



Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AA426024	0,02	-0,11	-0,40	0,46	0,42	940
AA435854	0,00	-0,33	-0,62	0,21	0,28	941
NM_003264	0,00	0,28	-0,01	0,30	0,38	942
NM_001622.1	0,04	0,01	-0,28	0,41	0,53	943
AI828714	0,04	-0,25	-0,55	0,33	0,54	944
NM_006610	0,00	-0,04	-0,33	0,23	0,30	945
AI143013	0,00	-0,04	-0,33	0,38	0,31	946
AA428992	0,01	0,50	0,21	0,48	0,24	947
R40560	0,02	0,17	-0,12	0,33	0,44	948
AI203091	0,02	-0,44	-0,73	0,28	0,50	949
T92041	0,00	0,07	-0,22	0,28	0,22	950
AA453794	0,00	0,20	-0,09	0,22	0,29	951
R05804	0,00	0,18	-0,11	0,22	0,34	952
AA453489	0,01	-0,56	-0,85	0,33	0,37	953
NM_006664	0,00	0,67	0,39	0,30	0,35	954
AA281330	0,03	0,76	-0,48	0,57	0,38	955
AA452139	0,00	0,08	-0,20	0,31	0,24	956
R43204	0,00	0,19	-0,09	0,38	0,21	957
NM_012340	0,01	0,05	-0,24	0,36	0,40	958
NM_004778	0,02	0,00	-0,28	0,43	0,40	959
AA490815	0,01	0,04	-0,24	0,26	0,44	960
NM_022740	0,00	0,47	0,19	0,30	0,31	961
AI167874	0,01	0,33	0,05	0,41	0,33	962
AA149968	0,00	-0,09	-0,37	0,28	0,27	963
XM_058179	0,03	-0,04	-0,32	0,58	0,35	964
R07502	0,00	-0,42	-0,70	0,33	0,31	965
NM_000752	0,01	-0,27	-0,56	0,48	0,29	966
XM_003529	0,01	0,22	-0,06	0,42	0,38	967
N64541	0,01	0,13	-0,15	0,44	0,37	968
NM_001054	0,01	0,18	-0,10	0,32	0,40	969
AI499407	0,00	0,00	-0,28	0,30	0,27	970
NM_020056	0,00	-0,05	-0,33	0,32	0,28	971
AA004952	0,01	-0,20	-0,48	0,41	0,31	972
AI624610	0,01	0,09	-0,19	0,34	0,38	973
AA421924	0,04	0,92	0,64	0,49	0,44	974
AI732550	0,04	0,03	-0,25	0,51	0,43	975
AI374599	0,02	-0,15	-0,43	0,24	0,47	976
AI582909	0,00	0,34	0,06	0,21	0,21	977
AI554111	0,00	0,21	-0,07	0,39	0,21	978
NM_001734	0,00	-0,21	-0,49	0,21	0,37	979

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AA810014	0,03	0,23	-0,05	0,56	0,33	980
AI373295	0,00	0,32	0,05	0,31	0,23	981
XM_048555	0,01	-0,20	-0,48	0,38	0,34	982
AA435627	0,00	0,15	-0,13	0,31	0,26	983
T95815	0,00	0,55	0,27	0,33	0,32	984
AA426030	0,03	-0,14	-0,42	0,40	0,42	985
AI720051	0,01	-0,29	-0,56	0,30	0,43	986
AI278521	0,01	-0,50	-0,77	0,39	0,34	987
N93236	0,01	0,38	0,10	0,38	0,34	988
NM_015645	0,03	-0,28	-0,55	0,44	0,43	989
AI671360	0,00	0,22	-0,05	0,28	0,28	990
T83666	0,00	0,13	-0,14	0,36	0,21	991
W02063	0,00	-0,02	-0,30	0,31	0,31	992
AI659563	0,00	0,01	-0,26	0,27	0,21	993
NM_139046	0,02	-0,47	-0,74	0,35	0,45	994
AA155745	0,00	0,00	-0,27	0,31	0,26	995
H40035	0,01	-0,32	-0,59	0,28	0,38	996
AA101379	0,00	0,26	-0,02	0,35	0,31	997
H16790	0,00	0,22	-0,05	0,37	0,28	998
AA011511	0,02	-0,29	-0,55	0,32	0,41	999
AA746495	0,05	0,17	-0,10	0,56	0,39	1000
AA845015	0,00	-0,04	-0,30	0,34	0,26	1001
NM_138636	0,05	0,51	0,24	0,39	0,52	1002
NM_033358	0,01	0,50	0,24	0,37	0,37	1003
AI650349	0,02	-0,13	-0,39	0,40	0,41	1004
NM_001764	0,01	0,33	0,06	0,46	0,20	1005
XM_006447	0,03	-0,53	-0,80	0,49	0,39	1006
R07185	0,00	0,12	-0,14	0,34	0,22	1007
AA187437	0,00	-0,01	-0,27	0,21	0,26	1008
AI621365	0,00	0,25	-0,02	0,34	0,28	1009
NM_020205	0,03	0,16	-0,10	0,29	0,48	1010
AI888390	0,01	-0,89	-1,15	0,31	0,40	1011
AI674699	0,01	-0,09	-0,35	0,34	0,37	1012
AI620249	0,02	0,02	-0,24	0,49	0,27	1013
NM_033295	0,02	-0,32	-0,58	0,41	0,39	1014
NM_015718.1	0,00	-0,08	-0,34	0,23	0,34	1015
N73572	0,05	0,05	-0,21	0,45	0,42	1016
AI420037	0,02	0,04	-0,22	0,46	0,31	1017
AI684431	0,00	0,28	0,03	0,32	0,27	1018
AA017263	0,00	0,11	-0,14	0,38	0,25	1019

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
R145118	0,01	0,16	-0,10	0,32	0,33	1020
AI267659	0,04	0,01	-0,25	0,21	0,53	1021
AA406083	0,03	0,00	-0,26	0,38	0,41	1022
W48664	0,00	0,21	-0,05	0,31	0,22	1023
AA514450	0,00	-0,38	-0,63	0,26	0,33	1024
AI150305	0,00	0,30	0,04	0,23	0,32	1025
AA481504	0,03	-0,74	-0,99	0,37	0,42	1026
R44840	0,02	0,22	-0,04	0,45	0,32	1027
AI160757	0,00	0,21	-0,05	0,29	0,29	1028
AA040870	0,00	0,24	-0,02	0,30	0,30	1029
AI342905	0,02	0,49	0,24	0,43	0,35	1030
N68463	0,05	0,09	-0,16	0,46	0,43	1031
AA398760	0,00	0,05	-0,20	0,24	0,23	1032
AI798514	0,00	0,26	0,00	0,30	0,25	1033
AI081725	0,00	0,18	-0,07	0,31	0,28	1034
AI799385	0,03	0,44	0,19	0,45	0,37	1035
AA897543	0,04	-0,24	-0,49	0,28	0,49	1036
N79807	0,01	0,18	-0,07	0,33	0,33	1037
AI676097	0,05	0,21	-0,04	0,57	0,32	1038
R46372	0,01	0,02	-0,23	0,28	0,37	1039
AA448817	0,00	0,26	0,01	0,28	0,27	1040
AI810161	0,01	0,09	-0,16	0,31	0,38	1041
H80437	0,00	0,18	-0,07	0,23	0,29	1042
AA443664	0,00	-0,02	-0,27	0,29	0,27	1043
NM_002957.3	0,01	-0,12	-0,37	0,24	0,37	1044
N69363	0,03	-0,35	-0,59	0,37	0,40	1045
NM_000552.2	0,01	-0,11	-0,36	0,25	0,34	1046
AA455080	0,01	-0,08	-0,16	0,34	0,28	1047
W32272	0,00	-0,25	-0,50	0,26	0,30	1048
H38087	0,04	0,76	0,51	0,34	0,47	1049
AA504336	0,01	0,26	0,02	0,32	0,33	1050
H04977	0,00	0,45	0,21	0,28	0,28	1051
NM_002670	0,05	0,19	-0,06	0,32	0,50	1052
R09417	0,02	-0,07	-0,32	0,31	0,41	1053
AA040057	0,02	-0,05	-0,29	0,35	0,37	1054
AI263210	0,01	-0,10	-0,34	0,27	0,33	1055
AI264626	0,01	-0,12	-0,37	0,33	0,29	1056
AI478847	0,02	0,11	-0,13	0,34	0,40	1057
AI744022	0,03	-0,37	-0,61	0,51	0,27	1058
AA682790	0,02	0,01	-0,23	0,32	0,40	1059

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AA629051	0,01	0,28	0,04	0,32	0,29	1060
AI560242	0,02	-0,23	-0,47	0,36	0,34	1061
AA035428	0,01	-0,14	-0,38	0,26	0,32	1062
NM_014326	0,02	0,11	-0,13	0,52	0,15	1063
AI632740	0,01	-0,16	-0,40	0,31	0,30	1064
AI130878	0,01	0,27	0,03	0,32	0,31	1065
AI933013	0,01	0,31	0,07	0,35	0,26	1066
AI086719	0,01	0,00	-0,24	0,37	0,24	1067
R16568	0,03	0,10	-0,14	0,24	0,46	1068
AA009562	0,01	-0,20	-0,44	0,28	0,33	1069
AI015069	0,01	0,04	-0,20	0,32	0,34	1070
AA291486	0,02	-0,26	-0,49	0,31	0,36	1071
H65288	0,03	-0,13	-0,37	0,26	0,46	1072
W86767	0,02	0,07	-0,17	0,20	0,42	1073
H65331	0,01	0,55	0,31	0,33	0,33	1074
AA478985	0,04	-0,12	-0,36	0,20	0,51	1075
H11274	0,02	-0,02	-0,26	0,28	0,40	1076
AA044255	0,00	-0,09	-0,33	0,31	0,22	1077
AI801415	0,00	-0,08	-0,32	0,32	0,23	1078
AA846527	0,00	-0,14	-0,37	0,24	0,25	1079
R56890	0,01	-0,04	-0,28	0,25	0,34	1080
AI921525	0,03	-0,06	-0,29	0,36	0,40	1081
AA405485	0,02	0,11	-0,13	0,40	0,33	1082
AA845635	0,00	-0,03	-0,26	0,31	0,26	1083
AI150418	0,01	0,07	-0,17	0,23	0,33	1084
XM_049849	0,02	0,55	0,32	0,32	0,37	1085
AA406573	0,00	0,20	-0,03	0,33	0,23	1086
AA043930	0,01	-0,26	-0,49	0,27	0,35	1087
AI125496	0,01	-0,30	-0,53	0,29	0,33	1088
AI654739	0,02	-0,06	-0,29	0,31	0,35	1089
AA398320	0,01	-0,32	-0,56	0,37	0,30	1090
NM_002155	0,04	0,48	0,25	0,36	0,43	1091
AA505872	0,01	0,71	0,48	0,31	0,34	1092
NM_016610	0,02	0,24	0,00	0,20	0,43	1093
AA703200	0,00	-0,13	-0,36	0,26	0,29	1094
R44493	0,00	0,04	-0,19	0,24	0,23	1095
XM_046575	0,04	-0,14	-0,38	0,40	0,40	1096
AI275613	0,03	0,24	0,00	0,44	0,30	1097
AI308602	0,04	0,19	-0,05	0,38	0,40	1098
R44328	0,01	0,24	0,01	0,30	0,30	1099

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
R00206	0,00	0,07	-0,16	0,23	0,31	1100
NM_002456	0,01	0,02	-0,21	0,37	0,25	1101
AI699371	0,03	-0,18	-0,41	0,46	0,28	1102
AA935135	0,03	0,21	-0,02	0,41	0,33	1103
AA702529	0,02	0,06	-0,17	0,40	0,27	1104
AI568023	0,02	-0,19	-0,42	0,36	0,30	1105
NM_002768	0,01	-0,65	-0,88	0,24	0,31	1106
AA687208	0,02	-0,32	-0,55	0,24	0,39	1107
AI221524	0,04	0,47	0,25	0,49	0,31	1108
AA813007	0,01	0,09	-0,13	0,24	0,33	1109
AA421326	0,02	-0,33	-0,55	0,28	0,38	1110
AA922397	0,01	0,06	-0,17	0,19	0,33	1111
R51857	0,03	0,90	0,67	0,40	0,30	1112
NM_006564	0,00	-0,22	-0,44	0,33	0,21	1113
AA807376	0,01	0,39	0,17	0,31	0,25	1114
AA812763	0,04	-0,45	-0,68	0,36	0,37	1115
AA528169	0,02	0,34	0,12	0,37	0,32	1116
AI804325	0,01	-0,14	-0,36	0,32	0,24	1117
T70330	0,04	-0,10	-0,33	0,30	0,41	1118
NM_001766	0,03	0,30	0,08	0,39	0,35	1119
AI696956	0,01	-0,12	-0,34	0,40	0,23	1120
AI459174	0,01	-0,05	-0,27	0,30	0,25	1121
R35639	0,01	-0,03	-0,25	0,17	0,37	1122
W69774	0,01	-0,02	-0,24	0,21	0,30	1123
AA054265	0,05	0,37	0,15	0,40	0,38	1124
AI382995	0,01	0,19	-0,03	0,29	0,25	1125
AI218303	0,01	0,00	-0,22	0,31	0,26	1126
AI624954	0,01	-0,18	-0,40	0,28	0,31	1127
AA759254	0,05	-0,08	-0,30	0,49	0,29	1128
AI682979	0,02	0,03	-0,19	0,22	0,37	1129
XM_001754	0,01	0,18	-0,03	0,31	0,28	1130
AI187401	0,00	-0,01	-0,23	0,21	0,22	1131
AA452113	0,01	0,24	0,02	0,25	0,30	1132
AI656210	0,04	-0,48	-0,70	0,30	0,40	1133
N29999	0,01	0,21	0,00	0,22	0,34	1134
N68557	0,01	0,00	-0,21	0,19	0,32	1135
AI689672	0,02	-0,08	-0,29	0,42	0,19	1136
AA730310	0,00	-0,07	-0,28	0,25	0,22	1137
AI431324	0,01	-0,20	-0,42	0,39	0,22	1138
NM_000066	0,04	-0,11	-0,32	0,31	0,40	1139

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
XM_034219	0,01	0,01	-0,21	0,30	0,29	1140
R43258	0,04	0,27	0,05	0,49	0,23	1141
AI431293	0,00	0,07	-0,15	0,25	0,22	1142
R802589	0,04	-0,49	-0,70	0,22	0,38	1143
AI126520	0,00	0,13	-0,08	0,22	0,21	1144
AA937226	0,00	0,02	-0,19	0,25	0,26	1145
AI191762	0,03	-0,22	-0,43	0,30	0,36	1146
AA400470	0,00	-0,10	-0,31	0,34	0,17	1147
NM_000063	0,01	-0,17	-0,38	0,29	0,23	1148
H73962	0,01	-0,11	-0,32	0,22	0,30	1149
AA626313	0,01	-0,06	-0,27	0,23	0,30	1150
AI553630	0,03	0,13	-0,08	0,36	0,31	1151
NM_000257.1	0,01	0,37	0,16	0,29	0,25	1152
N68456	0,03	0,33	0,12	0,27	0,36	1153
XM_054837	0,01	0,24	0,04	0,24	0,27	1154
AI696558	0,04	-0,49	-0,70	0,38	0,33	1155
AI299876	0,05	0,03	-0,18	0,36	0,37	1156
NM_006378	0,03	0,65	0,44	0,28	0,36	1157
AI376955	0,02	-0,56	-0,76	0,31	0,25	1158
AA025573	0,01	-0,24	-0,45	0,33	0,29	1159
T99196	0,02	0,14	-0,07	0,34	0,45	1160
XM_005637	0,05	0,25	0,05	0,19	0,41	1161
AI597729	0,04	-0,01	-0,21	0,24	0,33	1162
H78135	0,02	0,04	-0,17	0,29	0,25	1163
AI695029	0,01	0,04	-0,16	0,27	0,34	1164
AA004279	0,02	-0,18	-0,39	0,21	0,33	1165
AA844020	0,03	0,33	0,12	0,30	0,18	1166
AI332536	0,00	-0,12	-0,33	0,20	0,38	1167
AI383368	0,03	-0,40	-0,61	0,21	0,28	1168
AA423883	0,00	-0,06	-0,26	0,17	0,29	1169
R36006	0,02	-0,06	-0,26	0,30	0,31	1170
AI911837	0,02	-0,05	-0,26	0,30	0,34	1171
AI696820	0,03	-0,37	-0,57	0,32	0,34	1172
H30516	0,02	-0,17	0,37	0,22	0,20	1173
AI926561	0,01	0,02	-0,18	0,37	0,32	1174
H61449	0,02	-0,25	-0,45	0,24	0,26	1175
AA410338	0,02	-0,18	-0,38	0,37	0,18	1176
AA485229	0,00	0,05	-0,15	0,18	0,31	1177
AA044828	0,01	-0,01	-0,21	0,22	0,39	1178
R07278	0,03	0,00	-0,20	0,15	0,28	1179

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AI687656	0,02	-0,22	-0,42	0,28	0,24	1180
AI912316	0,03	0,21	0,01	0,42	0,26	1181
AA017301	0,00	-0,07	-0,27	0,18	0,40	1182
AA059314	0,05	0,13	-0,07	0,26	0,35	1183
NM_024302.2	0,04	0,20	0,00	0,29	0,29	1184
AA446463	0,02	-0,15	-0,34	0,29	0,29	1185
NM_002747	0,01	0,19	-0,01	0,24	0,24	1186
AA446316	0,02	0,03	-0,17	0,30	0,29	1187
NM_052813	0,05	-0,22	-0,42	0,39	0,30	1188
AA731532	0,00	-0,24	-0,43	0,18	0,24	1189
R00307	0,04	0,16	-0,03	0,45	0,20	1190
AI924296	0,03	-0,08	-0,28	0,19	0,36	1191
AI017741	0,01	0,07	-0,12	0,29	0,21	1192
AI619681	0,01	-0,18	-0,37	0,17	0,29	1193
AA400967	0,01	0,25	0,06	0,30	0,22	1194
NM_000680.1	0,01	0,28	0,09	0,20	0,28	1195
AI732878	0,00	-0,09	-0,28	0,16	0,16	1196
XM_006454	0,02	-0,08	-0,27	0,34	0,24	1197
AI688916	0,03	0,02	-0,17	0,32	0,29	1198
T79834	0,01	0,09	-0,10	0,25	0,27	1199
AI015693	0,01	-0,01	-0,20	0,20	0,27	1200
R50755	0,00	-0,01	-0,20	0,19	0,19	1201
W44337	0,04	0,05	-0,13	0,18	0,39	1202
H23267	0,03	-0,37	-0,55	0,26	0,31	1203
AA101850	0,02	-0,12	-0,30	0,34	0,21	1204
AI628322	0,05	-0,03	-0,22	0,37	0,28	1205
R94207	0,02	0,13	-0,06	0,26	0,28	1206
NM_004347	0,03	0,32	0,14	0,35	0,27	1207
AA960802	0,05	0,14	-0,04	0,37	0,29	1208
NM_052962	0,02	-0,42	-0,60	0,26	0,25	1209
T91946	0,04	0,14	-0,05	0,29	0,33	1210
AA531564	0,04	-0,14	-0,32	0,37	0,26	1211
R96155	0,01	0,00	-0,18	0,28	0,21	1212
AI825491	0,02	-0,07	-0,25	0,19	0,29	1213
N53973	0,02	0,01	-0,17	0,22	0,31	1214
NM_001544	0,01	0,10	-0,08	0,27	0,22	1215
AA702731	0,00	-0,16	-0,34	0,19	0,23	1216
AI554655	0,05	-0,04	-0,22	0,23	0,36	1217
H17495	0,04	0,50	0,32	0,29	0,31	1218
AI209185	0,02	-0,24	-0,42	0,16	0,31	1219

Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AA031813	0,03	-0,15	-0,33	0,29	0,27	1220
NM_004166	0,04	-0,37	-0,54	0,35	0,27	1221
AA461044	0,02	0,06	-0,11	0,21	0,31	1222
N45328	0,05	-0,12	-0,29	0,32	0,30	1223
N64446	0,03	-0,24	-0,42	0,24	0,32	1224
AI633617	0,01	-0,05	-0,22	0,23	0,24	1225
R45159	0,03	0,22	0,05	0,32	0,24	1226
R60898	0,00	0,13	-0,04	0,18	0,17	1227
AI621170	0,03	-0,05	-0,22	0,30	0,27	1228
N99049	0,01	0,16	-0,01	0,31	0,19	1229
H18651	0,01	0,19	0,02	0,24	0,22	1230
AA568582	0,04	0,02	-0,15	0,30	0,28	1231
AA026871	0,03	-0,02	-0,19	0,37	0,20	1232
AI559626	0,01	-0,11	-0,28	0,23	0,21	1233
AA443545	0,03	0,46	0,29	0,27	0,28	1234
R43339	0,04	0,22	0,06	0,36	0,23	1235
AA007369	0,04	-0,16	-0,33	0,28	0,30	1236
AA960982	0,01	0,25	0,08	0,26	0,22	1237
AA481399	0,01	0,01	-0,16	0,30	0,18	1238
AA280005	0,02	-0,17	-0,34	0,23	0,26	1239
NM_005666	0,01	0,36	0,19	0,26	0,20	1240
NM_000491	0,03	0,08	-0,09	0,32	0,24	1241
AA844053	0,03	-0,12	-0,28	0,22	0,26	1242
R49384	0,01	-0,05	-0,22	0,24	0,21	1243
AI698289	0,01	-0,16	-0,33	0,23	0,21	1244
AI6804767	0,04	-0,09	-0,26	0,23	0,31	1245
M90391	0,03	-0,11	-0,28	0,27	0,23	1246
AF218727	0,05	0,18	0,02	0,25	0,31	1247
H22946	0,04	-0,44	-0,60	0,27	0,29	1248
N49285	0,03	-0,51	-0,67	0,23	0,28	1249
N74903	0,01	0,17	0,01	0,21	0,22	1250
NM_001066.2	0,04	0,14	-0,02	0,23	0,30	1251
NM_021805	0,02	0,05	-0,11	0,29	0,21	1252
NM_004590	0,04	0,26	0,10	0,27	0,27	1253
AA482392	0,01	-0,19	-0,35	0,25	0,20	1254
AA131826	0,01	-0,04	-0,20	0,26	0,17	1255
AA947111	0,02	0,07	-0,09	0,17	0,27	1256
AI159796	0,04	-0,13	-0,28	0,20	0,28	1257
AF086537	0,05	0,15	-0,01	0,32	0,24	1258
AI147932	0,00	0,13	-0,03	0,23	0,16	1259



Número de acceso de GenBank	Valor p	Valor de expresión medio normalizado y transformado		Desviación estándar		ID de secuencia
		Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	Grupo de pacientes con FMO no infeccioso	Grupo de pacientes con FMO infeccioso	
AA460956	0,04	0,11	-0,04	0,30	0,24	1260
AA398249	0,03	-0,11	-0,27	0,23	0,26	1261
H08161	0,04	-0,23	-0,39	0,23	0,28	1262
AA281734	0,03	-0,12	-0,28	0,31	0,15	1263
AA628488	0,04	-0,18	-0,33	0,20	0,30	1264
AA430519	0,04	-0,06	-0,21	0,22	0,26	1265
AA168113	0,05	-0,16	-0,31	0,29	0,25	1266
AI424466	0,04	0,06	-0,10	0,26	0,24	1267
AI190760	0,04	0,04	-0,11	0,29	0,23	1268
N89992	0,01	-0,06	-0,21	0,23	0,18	1269
AA046092	0,01	0,10	-0,05	0,16	0,21	1270
W35358	0,02	0,05	-0,10	0,22	0,20	1271
AA398341	0,04	-0,19	-0,33	0,27	0,23	1272
H01969	0,05	-0,09	-0,24	0,32	0,20	1273
AA970008	0,05	-0,34	-0,48	0,32	0,21	1274
R89846	0,01	0,14	-0,01	0,20	0,20	1275
H18639	0,04	0,13	-0,02	0,26	0,24	1276
AI016342	0,02	0,02	-0,12	0,18	0,22	1277
NM_002184	0,04	-0,23	-0,37	0,17	0,28	1278
NM_001643.1	0,03	0,13	-0,01	0,19	0,26	1279
AA280029	0,04	-0,14	-0,28	0,28	0,22	1280
AA927949	0,00	0,17	-0,02	0,16	0,14	1281
AA625552	0,04	0,05	-0,09	0,28	0,20	1282
AA458912	0,03	-0,23	-0,37	0,24	0,23	1283
AI188025	0,02	0,29	0,15	0,21	0,22	1284
XM_007417	0,02	0,00	-0,14	0,21	0,19	1285
AA019529	0,03	-0,29	-0,42	0,22	0,22	1286
AA401542	0,04	-0,09	-0,22	0,17	0,25	1287
AI478746	0,04	0,00	-0,13	0,23	0,22	1288
AA291522	0,01	-0,33	-0,47	0,14	0,22	1289
AI493122	0,05	0,16	0,03	0,25	0,22	1290
AI203665	0,02	0,11	-0,02	0,22	0,18	1291
R74060	0,05	-0,15	-0,28	0,20	0,24	1292
AI185721	0,04	-0,25	-0,37	0,22	0,19	1293
AA437106	0,05	0,10	-0,02	0,23	0,20	1294
NM_139208	0,04	-0,07	-0,18	0,22	0,20	1295
AI922221	0,05	-0,02	-0,14	0,20	0,20	1296
AA412418	0,05	-0,26	-0,37	0,19	0,18	1297

Estos cambios característicos en la Tabla 2 y 3 pueden aprovecharse para el uso según la invención según la

reivindicación 1.

Los números de acceso de GenBank citados en las Tablas 2 y 3 (acceso a internet por <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) de las secuencias individuales están asignados en el protocolo de secuencias adjunto a esta solicitud en particular respectivamente a una ID de secuencia (SEQ ID: 1 hasta la secuencia SEQ ID1297).

#### Referencias

1. Natanson C (1997) Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: A reassessment. *Crit Care Med* 25: 1095-1099
2. Geiger K (1995) Frühparameter für Multiorgan dysfunktionssyndrom, in Hartenauer U (ed.) *Sepsis in der Frühphase* München MMV Medizin Verlag 19-25
3. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE (1985) Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surg* 202: 658-693
4. Goris RI, Bockhorst TP, Nuytinck JKS (1995) Multiple organ failure. *Arch Surg* 120:1109-1115
5. Vincent JL, Moreno R, Takala J y col. (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine, *Intensive Care Med.* Jul 22(7):707-10 .
6. Pfeiffer L, Ehrhardt N, Kretschmar R y col. (1996) Endotoxinämie und Multiorganversagen nach Polytrauma. *Anaesthesiol Reanimat* 21: 91-96
7. Schlag G, Redl H (1993) Organ in shock, early organ failure, late organ failure., in Schlag G and Redl H (eds.) *Pathophysiology of shock, sepsis, and organ failure* Berlin Heidelberg Springer-Verlag, 1-4
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB y col. (1992) The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee (1992) Definitions for Sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in Sepsis. *Chest* 101:1656-1662 ; und *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874
9. Levy MM, Fink M, Marshall JC y col. (2003) For the International Sepsis Definitions Conference: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* Apr;31 (4):1250-6
10. [http://chirinn.klinikum.uni-muenchen.de/forschung/for\\_01\\_14\\_04.html](http://chirinn.klinikum.uni-muenchen.de/forschung/for_01_14_04.html), versión octubre de 2004, modificado
11. Marik PE. (1993) Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen derived variables in patients with sepsis. *CHEST* 104:, 225-229
12. Bernardin G, Pradier C, Tiger F y col. (1996) Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensiv Care Med* 22: 17-25;
13. Marecaux G, Pinsky MR, Dupont E y col. (1996) Blood lactate levels are better prognostic indicators than TNF and IL-6 levels in patients with septic shock. *Intensiv Care Med* 22: 404-408
14. Duswald KH, Jochum M, Schramm W, Fritz H (1985) Released granulocytic elastase: an indicator of pathobiochemical alterations in septicemia after abdominal surgery. *Surgery* 98: 892-899
15. Nuytinck JKS, Goris RI, Redl H y col. (1986) Posttraumatic complications and inflammatory mediators. *Arch Surg* 121: 886-890
16. Nast-Kolb D, Jochum M, Waydla C y col. (1991) Die Wertigkeit biochemischer Faktoren beim Polytrauma. *Hefte Unfallheilkunde* 215: 215
17. Hack CE, de Groot ER, Felt-Bersma RJ y col. (1989): Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis" *Blood* 74: 1704-1710

18. Patel RT, Deen KI, Youngs D y col. (1994) Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 81:1306-1308
- 5 19. Southern EM (1974) An improved method for transferring nucleotides from electrophoresis strips to thin layers of ion-exchange cellulose. *Anal Biochem* 62:317-318
20. Gillespie D, Spiegelman S (1965) A quantitative assay for DNA-RNA hybrids with DNA immobilized on a membrane. *J Mol Biol* 12:829-842
- 10 21. Lennon GG, Lehrach H (1991) Hybridization analyses of arrayed cDNA libraries. *Trends Genet* 7: 314-317
22. Kafatos FC, Jones CW, Efstratiadis A (1979) Determination of nucleic acid sequence homologies and relative concentrations by a dot hybridization procedure. *Nucl Acid Res* 7:1541-1552
- 15 23. Fodor SP, Read JL, Pirrung MC, Stryer L, Lu AT, Solas D (1991) Lightdirected, spatially addressable parallel chemical synthesis. *Science* 251:767-773
24. Pease AC, Solas D, Sullivan EJ, Cronin MT, Holmes CP, Fodor SP (1994) Light-generated oligonucleotide arrays for rapid DNA sequence analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:5022-5026
- 20 25. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO (1995) Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 270:467-470
26. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P y col. (1999) Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 286:531-537
- 25 27. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE y col. (2000) Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403:503-51
- 30 28. Feezor RJ, Baker HV, Xiao W y col. (2004) Genomic and Proteomic Determinants of outcome in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Journal of Immunology* 172 (11): 7103-7109
29. Cobb JP, Laramie JM, Stormo GD y col. (2002) Sepsis gene expression profiling: Murine splenic compared with hepatic responses determined by using complementary DNA microarrays. *Crit Care Med* 30(12):2711-2720
- 35 30. Tsukahara Y, Lian Z, Zhang X y col. (2003) Gene Expression in Human Neutrophils During Activation and Priming by Bacterial Lipopolysaccharide. *J Cell Biochem* 89: 848-861
- 40 31. Huber W, Heydebreck A, Sueltmann H y col. (2003) Parameter estimation for the calibration and variance stabilization of microarray data. *Stat. Appl. in Gen. and Mol. Biol.* Vol. 2, Issue 1, Article 3

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la medición *in vitro* de perfiles de expresión génica usando genes específicos seleccionados del grupo constituido por: SEQ ID N° 1 a SEQ ID N° 1297, así como fragmentos de genes de los mismos con por lo menos 20-2000 nucleótidos, caracterizado porque se determina la expresión génica de una pluralidad de genes de muestras de pacientes para constatar la presencia de una causa no infecciosa o infecciosa de un fallo multiorgánico.
- 5 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado porque** los fragmentos de genes comprenden 20 - 200, preferiblemente 20 - 80 nucleótidos.
- 10 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** se usan por lo menos 2 a 100 genes diferentes y/o fragmentos de genes.
- 15 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** se usan por lo menos 200 genes diferentes y/o fragmentos de genes.
- 20 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2 **caracterizado porque** se usan por lo menos 200 a 500 genes diferentes y/o fragmentos de genes.
- 25 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2 **caracterizado porque** se usan por lo menos 500 a 1000 genes diferentes y/o fragmentos de genes.
- 30 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 o 2 **caracterizado porque** se usan por lo menos 1000 a 2000 genes diferentes y/o fragmentos de genes.
- 35 8. Procedimiento según la reivindicación 1 a 7, **caracterizado porque** la actividad génica se determina mediante procedimientos de hibridación.
- 40 9. Procedimiento según la reivindicación 8, **caracterizado porque** la actividad génica se determina mediante micromatrices.
- 10, Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** la actividad génica se determina mediante procedimientos independientes de la hibridación, especialmente hidrólisis enzimática y/o química y/o procedimientos de amplificación, preferiblemente PCR, cuantificación posterior de los ácidos nucleicos y/o de derivados y/o fragmentos de los mismos.
- 35 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizado porque** la muestra se selecciona de: fluidos corporales, especialmente sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, líquido ascítico, líquido seminal, saliva, líquido de punción; contenido celular o una mezcla de los mismos.
- 40 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado porque** las muestras celulares se someten dado el caso a un tratamiento lítico para liberar sus contenidos celulares.