

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 403 220**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2009 E 09747388 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 2294215**

54 Título: **Pruebas para predecir la receptividad de pacientes con cáncer a opciones de tratamiento con quimioterapia**

30 Prioridad:

12.05.2008 US 52573 P

29.05.2008 US 57182 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.05.2013

73 Titular/es:

GENOMIC HEALTH, INC. (50.0%)

**301 Penobscot Drive
Redwood City, CA 94063, US y
AVENTIS INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SHAK, STEVE;
BAKER, JOFFRE, B.;
YOSHIZAWA, CARL;
SPARANO, JOSEPH y
GRAY, ROBERT**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 403 220 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

Pruebas para predecir la receptividad de pacientes con cáncer a opciones de tratamiento con quimioterapia

5 Campo técnico

La presente descripción proporciona genes y conjuntos de genes, cuyos niveles de expresión son útiles para predecir la respuesta de pacientes con cáncer a la quimioterapia. La descripción se refiere además a pruebas que usan tales marcadores moleculares, alineamientos y kits para su uso en tales métodos, y a informes que comprenden los resultados y/o conclusiones de tales pruebas.

Introducción

Para muchos pacientes con cáncer, el tratamiento puede incluir la resección quirúrgica del tumor, terapia hormonal y quimioterapia. Está disponible una gama de elecciones de quimioterapia. De manera ideal, la elección para un paciente individual tiene en cuenta tanto el riesgo de recidiva del cáncer como la probabilidad de que el paciente responda a la quimioterapia elegida.

Un problema crítico en el tratamiento del cáncer de mama es la identificación de qué pacientes es probable que respondan a una quimioterapia convencional (por ejemplo una antraciclina y una ciclofosfamida) y qué pacientes es menos probable que respondan a una quimioterapia convencional y por tanto deben considerarse para una quimioterapia más agresiva (por ejemplo, un régimen de quimioterapia que incluye un taxano). Actualmente, no está disponible ninguna prueba satisfactoria para identificar pacientes que es más probable que respondan a una quimioterapia convencional en contraposición al tratamiento con un régimen de tratamiento que contiene taxano.

Sumario

La presente descripción proporciona métodos y composiciones para facilitar la predicción de la probabilidad de receptividad de pacientes con cáncer a un tratamiento que incluye un taxano y/o una ciclofosfamida.

La presente descripción proporciona métodos de predicción de si un paciente con cáncer positivo para receptores hormonales (HR) presentará una respuesta beneficiosa a una quimioterapia, implicando el método medir un nivel de expresión de un gen, o su producto de expresión, en una muestra de tumor obtenida del paciente, en el que el gen se selecciona del grupo que consiste en ABCC1, ABCC5, ABCD1, ACTB, ACTR2, AKT1, AKT2, APC, APOC1, APOE, APRT, BAK1, BAX, BBC3, BCL2L11, BCL2L13, BID, BUB1, BUB3, CAPZA1, CCT3, CD14, CDC25B, CDCA8, CHEK2, CHFR, CSNK1D, CST7, CXCR4, DDR1, DICER1, DUSP1, ECGF1, EIF4E2, ERBB4, ESR1, FAS, GADD45B, GATA3, GCLC, GDF15, GNS, HDAC6, HSPA1A, HSPA1B, HSPA9B, IL7, ILK, LAPTM4B, LILRB1, LIMK2, MAD2L1BP, MAP2K3, MAPK3, MAPRE1, MCL1, MRE11A, NEK2, NFKB1, NME6, NTSR2, PLAU, PLD3, PPP2CA, PRDX1, PRKCH, RAD1, RASSF1, RCC1, REG1A, RELA, RHOA, RHOB, RPN2, RXRA, SHC1, SIRT1, SLC1A3, SLC35B1, SRC, STK10, STMN1, TBCC, TBCD, TNFRSF10A, TOP3B, TSPAN4, TUBA3, TUBA6, TUBB, TUBB2C, UFM1, VEGF, VEGFB, VHL, ZW10 y ZWILCH; usar el nivel de expresión para determinar una probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye un taxano, en el que la expresión de DDR1, EIF4E2, TBCC, STK10, ZW10, BBC3, BAX, BAK1, TSPAN4, SLC1A3, SHC1, CHFR, RHOB, TUBA6, BCL2L13, MAPRE1, GADD45B, HSPA1B, FAS, TUBB, HSPA1A, MCL1, CCT3, VEGF, TUBB2C, AKT1, MAD2L1BP, RPN2, RHOA, MAP2K3, BID, APOE, ESR1, ILK, NTSR2, TOP3B, PLD3, DICER1, VHL, GCLC, RAD1, GATA3, CXCR4, NME6, UFM1, BUB3, CD14, MRE11A, CST7, APOC1, GNS, ABCC5, AKT2, APRT, PLAU, RCC1, CAPZA1, RELA, NFKB1, RASSF1, BCL2L11, CSNK1D, SRC, LIMK2, SIRT1, RXRA, ABCD1, MAPK3, DUSP1, ABCC1, PRKCH, PRDX1, TUBA3, VEGFB, LILRB1, LAPTM4B, HSPA9B, ECGF1, GDF15, ACTR2, IL7, HDAC6, CHEK2, REG1A, APC, SLC35B1, ACTB, PPP2CA, TNFRSF10A, TBCD, ERBB4, CDC25B o STMN1 se correlaciona positivamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye un taxano, y en el que la expresión de CDCA8, ZWILCH, NEK2 o BUB1 se correlaciona negativamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye un taxano; y generar un informe que incluye información basada en la probabilidad de una respuesta beneficiosa a una quimioterapia que incluye un taxano.

Los métodos pueden implicar además usar un nivel de expresión génica para determinar una probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye una ciclofosfamida, en el que la expresión de ZW10, BAX, GADD45B, FAS, ESR1, NME6, MRE11A, AKT2, RELA, RASSF1, PRKCH, VEGFB, LILRB1, ACTR2, REG1A o PPP2CA se correlaciona positivamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye una ciclofosfamida, y en el que la expresión de DDR1, EIF4E2, TBCC, STK10, BBC3, BAK1, TSPAN4, SHC1, CHFR, RHOB, TUBA6, BCL2L13, MAPRE1, HSPA1, TUBB, HSPA1A, MCL1, CCT3, VEGF, TUBB2C, AKT1, MAD2L1BP, RPN2, RHOA, MAP2K3, BID, APOE, ILK, NTSR2, TOP3B, PLD3, DICER1, VHL, GCLC, RAD1, GATA3, CXCR4, UFM1, BUB3, CD14, CST7, APOC1, GNS, ABCC5, APRT, PLAU, RCC1, CAPZA1, NFKB1, BCL2L11, CSNK1D, SRC, LIMK2, SIRT1, RXRA, ABCD1, MAPK3, CDCA8, DUSP1, ABCC1, PRDX1, TUBA3, LAPTM4B, HSPA9B, ECGF1, GDF15, IL7, HDAC6, ZWILCH, CHEK2, APC, SLC35B1, NEK2, ACTB, BUB1, TNFRSF10A, TBCD, ERBB4, CDC25B o STMN1 se correlaciona negativamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye una ciclofosfamida, y en el que el informe incluye

información basada en la probabilidad de una respuesta beneficiosa a una quimioterapia que incluye una ciclofosfamida.

5 La quimioterapia puede incluir una antraciclina. La antraciclina puede ser doxorubicina. Cuando la quimioterapia es un taxano, el taxano puede ser docetaxel.

10 Los métodos pueden lograr la medición del nivel de expresión génica mediante PCR cuantitativa. Los métodos pueden lograr la medición del nivel de expresión génica mediante la detección de una secuencia a base de intrones de un transcrito de ARN del gen, cuya expresión se correlaciona con la expresión de una secuencia de exones correspondiente.

La muestra de tumor puede ser una sección de tumor congelada o fijada con formalina e incrustada en parafina (FPE).

15 Los métodos de la presente descripción incluyen métodos de predicción de si un paciente con cáncer positivo para receptores hormonales (HR) presentará una respuesta beneficiosa a una quimioterapia, los métodos implican medir un nivel de expresión de un gen, o su producto de expresión, en una muestra de tumor obtenida del paciente, en el que el gen se selecciona del grupo que consiste en ABCA9, ABCC1, ABCC10, ABCC3, ABCD1, ACTB, ACTR2, ACTR3, AKT1, AKT2, APC, APEX1, APOC1, APOE, APRT, BAD, BAK1, BAX, BBC3, BCL2, BCL2L1, BCL2L11, BCL2L13, BID, BIRC3, BIRC4, BUB3, CAPZA1, CCT3, CD14, CD247, CD63, CD68, CDC25B, CHEK2, CHFR, CHGA, COL1A1, COL6A3, CRABP1, CSNK1D, CST7, CTSD, CXCR4, CYBA, CYP1B1, DDR1, DIABLO, DICER1, DUSP1, ECGF1, EIF4E2, ELP3, ERBB4, ERCC1, ESR1, FAS, FLAD1, FOS, FOXA1, FUS, FYN, GADD45B, GATA3, GBP1, GBP2, GCLC, GGPS1, GNS, GPX1, HDAC6, HRAS, HSPA1A, HSPA1B, HSPA5, HSPA9B, IGFBP2, IL2RA, IL7, ILK, KDR, KNS2, LAPTM4B, LILRB1, LIMK1, LIMK2, MAD1L1, MAD2L1BP, MAD2L2, MAP2K3, MAP4, MAPK14, MAPK3, MAPRE1, MCL1, MGC52057, MGMT, MMP11, MRE11A, MSH3, NFKB1, NME6, NPC2, NTSR2, PDGFRB, PECAM1, PIK3C2A, PLAU, PLD3, PMS1, PPP2CA, PRDX1, PRKCD, PRKCH, PTEN, PTPN21, RAB6C, RAD1, RASSF1, RB1, RBM17, RCC1, REG1A, RELA, RHOA, RHOB, RHOC, RPN2, RXRA, RXRB, SEC61A1, SGK, SHC1, SIRT1, SLC1A3, SLC35B1, SOD1, SRC, STAT1, STAT3, STK10, STK11, STMN1, TBCC, TBCD, TBCE, TFF1, TNFRSF10A, TNFRSF10B, TOP3B, TP53BP1, TSPAN4, TUBA3, TUBA6, TUBB, TUBB2C, TUBD1, UFM1, VEGF, VEGFB, VEGFC, VHL, XIST, ZW10 y ZWILCH; usar el nivel de expresión para determinar una probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye un taxano, en el que la expresión de DDR1, ZW10, RELA, BAX, RHOB, TSPAN4, BBC3, SHC1, CAPZA1, STK10, TBCC, EIF4E2, MCL1, RASSF1, VEGF, SLC1A3, DICER1, ILK, FAS, RAB6C, ESR1, MRE11A, APOE, BAK1, UFM1, AKT2, SIRT1, BCL2L13, ACTR2, LIMK2, HDAC6, RPN2, PLD3, RHOA, MAPK14, ECGF1, MAPRE1, HSPA1B, GATA3, PPP2CA, ABCD1, MAD2L1BP, VHL, GCLC, ACTB, BCL2L11, PRDX1, LILRB1, GNS, CHFR, CD68, LIMK1, GADD45B, VEGFB, APRT, MAP2K3, MGC52057, MAPK3, APC, RAD1, COL6A3, RXRB, CCT3, ABCC3, GPX1, TUBB2C, HSPA1A, AKT1, TUBA6, TOP3B, CSNK1D, SOD1, BUB3, MAP4, NFKB1, SEC61A1, MAD1L1, PRKCH, RXRA, PLAU, CD63, CD14, RHOC, STAT1, NPC2, NME6, PDGFRB, MGMT1, GBP1, ERCC1, RCC1, FUS, TUBA3, CHEK2, APOC1, ABCC10, SRC, TUBB, FLAD1, MAD2L2, LAPTM4B, REG1A, PRKCD, CST7, IGFBP2, FYN, KDR, STMN1, RBM17, TP53BP1, CD247, ABCA9, NTSR2, FOS, TNFRSF10A, MSH3, PTEN, GBP2, STK11, ERBB4, TFF1, ABCC1, IL7, CDC25B, TUBD1, BIRC4, ACTR3, SLC35B1, COL1A1, FOXA1, DUSP1, CXCR4, IL2RA, GGPS1, KNS2, RB1, BCL2L1, XIST, BIRC3, BID, BCL2, STAT3, PECAM1, DIABLO, CYBA, TBCE, CYP1B1, APEX1, TBCD, HRAS, TNFRSF10B, ELP3, PIK3C2A, HSPA5, VEGFC, MMP11, SGK, CTSD, BAD, PTPN21, HSPA9B o PMS1 se correlaciona positivamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye un taxano, y en el que la expresión de CHGA, ZWILCH o CRABP1 se correlaciona negativamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye un taxano; y generar un informe que incluye información basada en la probabilidad de una respuesta beneficiosa a una quimioterapia que incluye un taxano.

50 Los métodos pueden implicar además el uso de un nivel de expresión génica para determinar una probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye una ciclofosfamida, en el que la expresión de LILRB1, PRKCH, STAT1, GBP1, CD247, IL7, IL2RA, BIRC3 o CRABP1 se correlaciona positivamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye una ciclofosfamida, y en el que la expresión de DDR1, ZW10, RELA, BAX, RHOB, TSPAN4, BBC3, SHC1, CAPZA1, STK10, TBCC, EIF4E2, MCL1, RASSF1, VEGF, DICER1, ILK, FAS, RAB6C, ESR1, MRE11A, APOE, BAK1, UFM1, AKT2, SIRT1, BCL2L13, ACTR2, LIMK2, HDAC6, RPN2, PLD3, CHGA, RHOA, MAPK14, ECGF1, MAPRE1, HSPA1B, GATA3, PPP2CA, ABCD1, MAD2L1BP, VHL, GCLC, ACTB, BCL2L11, PRDX1, GNS, CHFR, CD68, LIMK1, GADD45B, VEGFB, APRT, MAP2K3, MGC52057, MAPK3, APC, RAD1, COL6A3, RXRB, CCT3, ABCC3, GPX1, TUBB2C, HSPA1A, AKT1, TUBA6, TOP3B, CSNK1D, SOD1, BUB3, MAP4, NFKB1, SEC61A1, MAD1L1, RXRA, PLAU, CD63, CD14, RHOC, NPC2, NME6, PDGFRB, MGMT1, ERCC1, RCC1, FUS, TUBA3, CHEK2, APOC1, ABCC10, SRC, TUBB, FLAD1, MAD2L2, LAPTM4B, REG1A, PRKCD, CST7, IGFBP2, FYN, KDR, STMN1, ZWILCH, RBM17, TP53BP1, ABCA9, NTSR2, FOS, TNFRSF10A, MSH3, PTEN, GBP2, STK11, ERBB4, TFF1, ABCC1, CDC25B, TUBD1, BIRC4, ACTR3, SLC35B1, COL1A1, FOXA1, DUSP1, CXCR4, GGPS1, KNS2, RB1, BCL2L1, XIST, BID, BCL2, STAT3, PECAM1, DIABLO, CYBA, TBCE, CYP1B1, APEX1, TBCD, HRAS, TNFRSF10B, ELP3, PIK3C2A, HSPA5, VEGFC, MMP11, SGK, CTSD, BAD, PTPN21, HSPA9B o PMS1 se correlaciona negativamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye una ciclofosfamida, y en el que el informe

incluye información basada en la probabilidad de una respuesta beneficiosa a una quimioterapia que incluye una ciclofosfamida.

5 La quimioterapia puede incluir una antraciclina. La antraciclina puede ser doxorubicina. Cuando la quimioterapia es un taxano, el taxano puede ser docetaxel.

10 Los métodos pueden lograr la medición del nivel de expresión génica mediante PCR cuantitativa. Los métodos pueden lograr la medición del nivel de expresión génica mediante la detección de una secuencia a base de intrones de un transcrito de ARN del gen, cuya expresión se correlaciona con la expresión de una secuencia de exones correspondiente.

La muestra de tumor puede ser una sección de tumor congelada o fijada con formalina e incrustada en parafina (FPE).

15 Los métodos de la presente descripción incluyen métodos de predicción de si un paciente con cáncer negativo para receptores hormonales (HR) presentará una respuesta beneficiosa a una quimioterapia, implicando los métodos medir un nivel de expresión de un gen, o su producto de expresión, en una muestra de tumor obtenida del paciente, en el que el gen se selecciona del grupo que consiste en CD247, TYMS, IGF1R, ACTG2, CCND1, CAPZA1, CHEK2, STMN1 y ZWILCH; usar el nivel de expresión para determinar una probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye un taxano, en el que la expresión de CD247, TYMS, IGF1R, ACTG2, CAPZA1, CHEK2, STMN1 o ZWILCH se correlaciona positivamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye un taxano; y generar un informe que incluye información basada en la probabilidad de una respuesta beneficiosa a una quimioterapia que incluye un taxano.

30 Los métodos pueden incluir además un nivel de expresión génica para determinar una probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye una ciclofosfamida, en el que la expresión de CD247, CCND1 o CAPZA1 se correlaciona positivamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye una ciclofosfamida, y en el que la expresión de TYMS, IGF1R, ACTG2, CHEK2, STMN1 o ZWILCH se correlaciona negativamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye una ciclofosfamida, y en el que el informe incluye información basada en la probabilidad de una respuesta beneficiosa a una quimioterapia que incluye una ciclofosfamida.

35 La quimioterapia puede incluir una antraciclina. La antraciclina puede ser doxorubicina. Cuando la quimioterapia es un taxano, el taxano puede ser docetaxel.

40 Los métodos pueden lograr la medición del nivel de expresión génica mediante PCR cuantitativa. Los métodos pueden lograr la medición del nivel de expresión génica mediante la detección de una secuencia a base de intrones de un transcrito de ARN del gen, cuya expresión se correlaciona con la expresión de una secuencia de exones correspondiente.

45 La muestra de tumor puede ser una sección de tumor congelada o fijada con formalina e incrustada en parafina (FPE).

50 Los métodos de la presente descripción incluyen métodos de predicción de si un paciente con cáncer presentará una respuesta beneficiosa a una quimioterapia, implicando los métodos medir un nivel de expresión de un gen, o su producto de expresión, en una muestra de tumor obtenida del paciente, en el que el gen se selecciona del grupo que consiste en ABCC1, ABCC10, ABCC5, ACTB, ACTR2, APEX1, APOC1, APRT, BAK1, BAX, BBC3, BCL2L13, BID, BUB1, BUB3, CAPZA1, CCT3, CD247, CD68, CDCA8, CENPA, CENPF, CHEK2, CHFR, CST7, CXCR4, DDR1, DICER1, EIF4E2, GADD45B, GBP1, HDAC6, HSPA1A, HSPA1B, HSPA1L, IL2RA, IL7, ILK, KALPHA1, KIF22, LILRB1, LIMK2, MAD2L1, MAPRE1, MCL1, MRE11A, NEK2, NTSR2, PHB, PLD3, RAD1, RALBP1, RHOA, RPN2, SHC1, SLC1A3, SRC, STAT1, STK10, STMN1, TBCC, TOP3B, TPX2, TSPAN4, TUBA3, TUBA6, TUBB, TUBB2C, TUBB3, TYMS, VEGF, VHL, WNT5A, ZW10, ZWILCH y ZWINT; usar el nivel de expresión para determinar una probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye un taxano, en el que la expresión de SLC1A3, TBCC, EIF4E2, TUBB, TSPAN4, VHL, BAX, CD247, CAPZA1, STMN1, ABCC1, ZW10, HSPA1B, MAPRE1, PLD3, APRT, BAK1, CST7, SHC1, ZWILCH, SRC, GADD45B, LIMK2, CHEK2, RAD1, MRE11A, DDR1, STK10, LILRB1, BBC3, BUB3, TOP3B, RPN2, ILK, GBP1, TUBB3, NTSR2, BID, BCL2L13, ABCC5, HDAC6, CD68, DICER1, RHOA, CCT3, ACTR2, WNT5A, HSPA1L, APOC1, APEX1, KALPHA1, ABCC10, PHB, TUBB2C, RALBP1, MCL11, HSPA1A, IL2RA, TUBA3, ACTB, KIF22, CXCR4, STAT1, IL7 o CHFR se correlaciona positivamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye un taxano, y en el que la expresión de CENPA, CDCA8, TPX2, NEK2, TYMS, ZWINT, VEGF, BUB1, MAD2L1 o CENPF se correlaciona negativamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye un taxano; y generar un informe que incluye información basada en la probabilidad de una respuesta beneficiosa a una quimioterapia que incluye un taxano.

Los métodos pueden incluir además usar un nivel de expresión génica para determinar una probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye una ciclofosfamida, en el que la expresión de SLC1A3, TSPAN4, BAX, CD247, CAPZA1, ZW10, CST7, SHC1, GADD45B, MRE11A, STK10, LILRB1, BBC3, BUB3, ILK, GBP1, BCL2L13, CD68, DICER1, RHOA, ACTR2, WNT5A, HSPA1L, APEX1, MCL1, IL2RA, ACTB, STAT1, IL7 o CHFR se correlaciona positivamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye una ciclofosfamida, y en el que la expresión de TBCC, EIF4E2, TUBB, VHL, STMN1, ABCC1, HSPA1B, MAPRE1, APRT, BAK1, TUBA6, ZWILCH, SRC, LIMK2, CENPA, CHEK2, RAD1, DDR1, CDCA8, TOP3B, RPN2, TUBB3, NTSR2, BID, TPX2, ABCC5, HDAC6, NEK2, TYMS, CCT3, ZWINT, KALPHA1, ABCC10, PHB, TUBB2C, RALBP1, VEGF, HSPA1A, BUB1, MAD2L1, CENPF, TUBA3, KIF22 o CXCR4 se correlaciona negativamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye una ciclofosfamida, y en el que el informe incluye información basada en la probabilidad de una respuesta beneficiosa a una quimioterapia que incluye una ciclofosfamida.

La quimioterapia puede incluir una antraciclina. La antraciclina puede ser doxorubicina. Cuando la quimioterapia es un taxano, el taxano puede ser docetaxel.

Los métodos pueden lograr la medición del nivel de expresión génica mediante PCR cuantitativa. Los métodos pueden lograr la medición del nivel de expresión génica mediante la detección de una secuencia a base de intrones de un transcrito de ARN del gen, cuya expresión se correlaciona con la expresión de una secuencia de exones correspondiente.

La muestra de tumor puede ser una sección de tumor congelada o fijada con formalina e incrustada en parafina (FPE).

La presente descripción también proporciona kits que contienen uno o más (1) reactivos/tampón de extracción y protocolo; (2) reactivos/tampón de transcripción inversa y protocolo; y (3) reactivos/tampón de qPCR y protocolo, adecuados para realizar el método dado a conocer en el presente documento. También se contemplan alineamientos que tienen polinucleótidos unidos que se hibridan específicamente con uno o más genes usados en los métodos dados a conocer en el presente documento, así como alineamientos que tienen unidos uno o más anticuerpos que se unen específicamente a polipéptidos expresados por un gen usado en los métodos dados a conocer en el presente documento.

Diversos aspectos y realizaciones resultarán evidentes a partir de la siguiente discusión, incluyendo los ejemplos. Tales realizaciones adicionales, sin limitación, incluyen todas y cada una de las combinaciones génicas de ESR1 discutidas y/o enumeradas específicamente en el ejemplo 2.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un conjunto de gráficos que muestran la relación entre la expresión normalizada (representada por "C_i") del gen indicado (nombre del gen proporcionado en la parte superior de cada gráfico) y la tasa de recidiva (RR) a los 5 años del cáncer de mama en un grupo de tratamiento que recibe antraciclina y una ciclofosfamida (curva de predicción de AC; línea suave) y la relación entre la expresión del gen indicado y RR en un grupo de tratamiento que recibe antraciclina y un taxano (curva de predicción de AT; línea sombreada). Una línea discontinua horizontal en cada gráfico representa la RR a los 5 años global (es decir, no específica de la expresión génica) en la población de estudio que se aleatorizó a tratamiento con o bien AC o bien AT. En la figura 1 se incluyeron los pacientes independientemente del estado de expresión de receptores hormonales del tumor.

La figura 2 es un conjunto de gráficos que muestran la relación entre la expresión normalizada (representada por "C_i") del gen indicado (nombre del gen proporcionado en la parte superior de cada gráfico) y la tasa de recidiva (RR) a los 5 años del cáncer de mama en un grupo de tratamiento que recibe antraciclina y una ciclofosfamida (curva de predicción de AC; línea suave) y la relación entre la expresión del gen indicado y RR en un grupo de tratamiento que recibe antraciclina y un taxano (curva de predicción de AT; línea sombreada), en el que los pacientes en los grupos de tratamiento tenían cáncer de mama positivo para receptores hormonales (HR⁺). Una línea discontinua horizontal en cada gráfico representa la RR a los 5 años global (es decir, no específica de la expresión génica) en pacientes en la población de estudio que tenían cáncer de mama HR⁺ que se aleatorizaron a tratamiento con o bien AC o bien AT.

La figura 3 es un conjunto de gráficos que muestran la relación entre la expresión normalizada (representada por "C_i") del gen indicado (nombre del gen proporcionado en la parte superior de cada gráfico) y la tasa de recidiva (RR) a los 5 años del cáncer de mama en un grupo de tratamiento que recibe antraciclina y una ciclofosfamida (curva de predicción de AC; línea suave) y la relación entre la expresión del gen indicado y RR en un grupo de tratamiento que recibe antraciclina y un taxano (curva de predicción de AT; línea sombreada), en el que los pacientes en los grupos de tratamiento tenían cáncer de mama positivo para receptores hormonales (HR⁺) y una puntuación de recidiva de Oncotype Dx de más de 18. Una línea discontinua horizontal en cada gráfico representa la RR a los 5 años global (es decir, no específica de la expresión génica) en pacientes en el estudio que tenían cáncer de mama HR⁺ y una puntuación de recidiva de Oncotype Dx de más de 18 que se aleatorizaron a tratamiento con o bien AC o bien AT.

La figura 4 es un conjunto de gráficos que muestran la relación entre la expresión normalizada (representada por “C_t”) del gen indicado (nombre del gen proporcionado en la parte superior de cada gráfico) y la tasa de recidiva (RR) a los 5 años del cáncer de mama en un grupo de tratamiento que recibe una antraciclina y una ciclofosfamida (curva de predicción de AC; línea suave) y la relación entre la expresión del gen indicado y RR en un grupo de tratamiento que recibe antraciclina y un taxano (curva de predicción de AT; línea sombreada), en el que los pacientes en los grupos de tratamiento tenían cáncer de mama negativo para receptores hormonales (HR). Una línea discontinua horizontal en cada gráfico representa la RR a los 5 años global (es decir, no específica de la expresión génica) en pacientes en el estudio que tenían cáncer de mama HR⁻ que se aleatorizaron a tratamiento con o bien AC o bien AT

La figura 5 es un gráfico que ilustra el impacto de usar DDR1 para seleccionar pacientes positivos para HR para su tratamiento con AC frente a AT. La línea de puntos representa la relación entre la expresión normalizada de DDR1 y la tasa de recidiva (RR) a los 5 años del cáncer de mama en el grupo de tratamiento con AC (la curva de predicción de AC, también denominada curva de beneficio de ciclofosfamida (CB)); la línea continua representa la relación entre la expresión normalizada de DDR1 y la tasa de recidiva (RR) a los 5 años del cáncer de mama en el grupo de tratamiento con AT (la curva de predicción de AT, también denominada curva de beneficio de taxano (TB)). Se proporciona la expresión en el eje x como un nivel de expresión de DDR1 normalizado (en relación con genes de referencia; log₂). El eje y proporciona el riesgo de recidiva del cáncer a los 5 años.

Los siguientes apéndices y tablas se proporcionan en la memoria descriptiva justo antes de las reivindicaciones.

Apéndice 1. Secuencias de cebadores y sondas de RT-PCR

Apéndice 2. Secuencias de amplicones de RT-PCR

Tabla 1. Marcadores diferenciales de respuesta identificados en pacientes con cáncer de mama, todos los pacientes.

Tabla 2. Marcadores diferenciales de respuesta identificados en pacientes con cáncer de mama, pacientes positivos para HR

Tabla 3. Marcadores diferenciales de respuesta identificados en pacientes con cáncer de mama, pacientes positivos para HR, RS > 18

Tabla 4. Marcadores diferenciales de respuesta identificados en pacientes con cáncer de mama, pacientes negativos para HR.

Tabla 5. Genes adicionales implicados en la señalización por NFκB

Descripción detallada de realizaciones a modo de ejemplo

Definiciones

A menos que se definan de otra forma, los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta descripción. Véase, por ejemplo, Singleton P y Sainsbury D., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 3^a ed., J. Wiley & Sons, Chichester, Nueva York, 2001.

Tal como se usa en el presente documento, el término “antraciclina” se refiere a una clase de antibióticos antineoplásicos que normalmente se obtienen de bacterias de *Streptomyces* (por ejemplo, *Streptomyces peucetius* o *Streptomyces coeruleorubidus*). Aunque se desconoce el mecanismo de acción preciso, se cree que las antraciclina obtienen su actividad quimioterápica, al menos en parte, de su capacidad para dañar el ADN mediante intercalación, quelación de iones metálicos y la generación de radicales libres y pueden inhibir la actividad enzimática crítica para la función del ADN. Los ejemplos de antraciclina incluyen daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, amrubicina, pirarubicina, valrubicina, zorubicina, caminomycin, detorubicina, esorubicina, marcelomicina, quelamicina, rodorubicina y aclarubicina, así como sales, ácidos o derivados farmacéuticamente activos de cualquiera de éstas.

Tal como se usa en el presente documento, el término “taxano” se refiere a una familia de agentes antimetabólicos/antimicrotúbulos que inhiben el crecimiento de células cancerosas deteniendo la división celular. Los ejemplos de taxanos incluyen paclitaxel, docetaxel, larotaxel, ortataxel, tesetaxel y otros compuestos de diterpeno relacionados que tienen actividad quimioterápica así como sales, ácidos o derivados farmacéuticamente activos de cualquiera de éstos. El paclitaxel se derivó originalmente del árbol tejo del pacífico. Se producen diterpenos relacionados por plantas del género *Taxus* (tejos) y también se han sintetizado taxanos sintéticos o semisintéticos con actividad quimioterápica, por ejemplo, docetaxel, y se abarcan en el término taxano.

Tal como se usa en el presente documento, el término “ciclofosfamida” se refiere a un agente alquilante citotóxico

del grupo de mostazas nitrogenadas, que incluye el compuesto quimioterápico 2-óxido de N,N-bis(2-cloroetil)-1,3,2-oxazafosfinan-2-amina (también conocido como citofosfano). Es un fármaco antineoplásico altamente tóxico, inmunosupresor, usado en el tratamiento de enfermedad de Hodgkin, linfoma y otras determinadas formas de cáncer, tales como leucemia y cáncer de mama.

5 Un "tratamiento que contiene taxano" (también denominado "régimen que contiene taxano" o "régimen de tratamiento que contiene taxano") o "tratamiento que contiene ciclofosfamida" (también denominado "régimen que contiene ciclofosfamida" o "régimen de tratamiento que contiene ciclofosfamida") pretende abarcar terapias en las que se administra un taxano o una ciclofosfamida, respectivamente, solo o en combinación con otro régimen terapéutico (por ejemplo, otra quimioterapia (por ejemplo, antraciclina), o ambos). Por tanto, un tratamiento que contiene taxano puede incluir, por ejemplo, la administración de un taxano en combinación con antraciclina, con antraciclina y ciclofosfamida, y similares.

15 El término "en combinación con" tal como cuando se usa en referencia a un régimen terapéutico, se refiere a la administración de dos o más terapias a lo largo del transcurso de un régimen de tratamiento, en el que las terapias pueden administrarse juntas o por separado y, cuando se usa en referencia a fármacos, pueden administrarse en la misma o diferentes formulaciones, mediante la misma o diferentes vías, y en el mismo o diferente tipo de forma de dosificación.

20 El término "pronóstico" se usa en el presente documento para referirse a la predicción de la probabilidad de progresión o muerte atribuible al cáncer, incluyendo recidiva, de una enfermedad neoplásica, tal como cáncer de mama, en un paciente. El concepto de pronóstico se usa en el contexto del tratamiento de referencia mínimo. Por ejemplo, en el contexto de cáncer de mama invasivo ER+, en estadio temprano, el tratamiento de referencia mínimo podría ser cirugía más terapia hormonal adyuvante.

25 El término "predicción" se usa en el presente documento para referirse a una probabilidad de que un paciente tenga un desenlace clínico particular tras la administración de un régimen de tratamiento, por ejemplo un régimen quimioterápico. El beneficio clínico puede medirse, por ejemplo, en cuanto a desenlaces clínicos tales como recidiva de la enfermedad, contracción del tumor y/o progresión de la enfermedad.

30 El término "paciente" o "sujeto" tal como se usa en el presente documento se refiere a un paciente humano.

35 El término supervivencia "a largo plazo" se usa en el presente documento para referirse a supervivencia durante al menos 3 años, más preferiblemente durante al menos 8 años, lo más preferiblemente durante al menos 10 años tras la cirugía u otro tratamiento.

El término "tumor," tal como se usa en el presente documento, se refiere a toda proliferación o crecimiento celular neoplásico, ya sea maligno o benigno, y a todos los tejidos y células cancerosas y precancerosas.

40 Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado.

45 El término "cáncer de mama" se usa en el presente documento para incluir todas las formas y estadios de cáncer de mama, incluyendo, sin limitación, cáncer de mama localmente avanzado, cáncer de mama invasivo y cáncer de mama metastásico.

50 Una "muestra de tumor" tal como se usa en el presente documento es una muestra derivada de, o que contiene células tumorales del tumor de un paciente. Los ejemplos de muestras de tumores en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, biopsias de tumores, células tumorales circulantes, proteínas plasmáticas circulantes, líquido ascítico, cultivos de células primarias o líneas celulares derivadas de tumores o que presentan propiedades similares a tumores, así como muestras de tumores conservadas, tales como muestras de tumores fijadas en formalina, incrustadas en parafina.

55 La "patología" del cáncer incluye todos los fenómenos que comprometen el bienestar del paciente. Esto incluye, sin limitación, crecimiento celular anómalo o incontrolable, metástasis, interferencia con el funcionamiento normal de células vecinas, liberación de citocinas u otros productos de secreción a niveles anómalos, supresión o agravamiento de la respuesta inflamatoria o inmunológica, neoplasia, tumor premaligno, tumor maligno, invasión de tejidos u órganos circundantes o distantes, tales como ganglios linfáticos, etc.

60 Tal como se usa en el presente documento, el término "nivel de expresión" tal como se aplica a un gen se refiere al nivel normalizado de un producto génico, por ejemplo el valor normalizado determinado para el nivel de expresión de ARN de un gen o para el nivel de expresión de polipéptido de un gen.

65 El término " C_t " tal como se usa en el presente documento se refiere a ciclo umbral, el número de ciclos en una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) al que la fluorescencia generada dentro de un pocillo de reacción supera el umbral definido, es decir, el punto durante la reacción en el que se han acumulado un número

suficiente de amplicones para satisfacer el umbral definido.

Los términos “umbral” o “umbralización” se refieren a un procedimiento usado para explicar las relaciones no lineales entre mediciones de expresión génica y respuesta clínica así como para reducir adicionalmente la variación en puntuaciones de pacientes notificadas. Cuando se aplica la umbralización, todas las mediciones por debajo o por encima de un umbral se fijan a ese valor umbral. La relación no lineal entre la expresión génica y el desenlace podrían examinarse usando funciones alisadoras o esplines cúbicos para modelar la expresión génica en regresión Cox PH sobre el intervalo libre de recidiva o la regresión logística sobre el estado de recidiva. Podría examinarse la variación en puntuaciones de pacientes notificadas como una función de la variabilidad en la expresión génica en el límite de cuantificación y/o detección para un gen particular.

El término “producto génico” o “producto de expresión” se usan en el presente documento para referirse a los productos de transcripción de ARN (transcritos) del gen, incluyendo ARNm, y los productos de traducción de polipéptido de tales transcritos de ARN. Un producto génico puede ser, por ejemplo, un ARN no cortado ni empalmado, un ARNm, un ARNm de variante de corte y empalme, un microARN, un ARN fragmentado, un polipéptido, un polipéptido modificado postraduccionalmente, un polipéptido de variante de corte y empalme, etc.

El término “transcrito de ARN” tal como se usa en el presente documento se refiere a los productos de transcripción de ARN de un gen, incluyendo, por ejemplo, ARNm, un ARN no cortado ni empalmado, un ARNm de variante de corte y empalme, un microARN y un ARN fragmentado.

A menos que se indique lo contrario, cada nombre de gen usado en el presente documento corresponde al símbolo oficial asignado al gen y proporcionado por Entrez Gene (URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) a partir de la fecha de presentación de esta solicitud.

Los términos “correlacionado” y “asociado” se usan de manera intercambiable en el presente documento para referirse a la fuerza de asociación entre dos mediciones (o entidades medidas). La descripción proporciona genes y subconjuntos de genes, cuyos niveles de expresión están asociados con una medida de desenlace particular, tal como por ejemplo entre el nivel de expresión de un gen y la probabilidad de una respuesta beneficiosa al tratamiento con un fármaco. Por ejemplo, el aumento del nivel de expresión de un gen puede correlacionarse positivamente (asociado positivamente) con un aumento de la probabilidad de buen desenlace clínico para el paciente, tal como un aumento de la probabilidad de supervivencia a largo plazo sin recidiva del cáncer y/o respuesta beneficiosa a una quimioterapia, y similares. Una correlación positiva de este tipo puede demostrarse estadísticamente de varios modos, por ejemplo, mediante una razón de riesgo baja. En otro ejemplo, el aumento del nivel de expresión de un gen puede correlacionarse negativamente (asociado negativamente) con un aumento de la probabilidad de buen desenlace clínico para el paciente. En ese caso, por ejemplo, el paciente puede tener una disminución de la probabilidad de supervivencia a largo plazo sin recidiva del cáncer y/o respuesta beneficiosa a una quimioterapia, y similares. Una correlación negativa de este tipo indica que es probable que el paciente tenga un mal pronóstico o que responda mal a una quimioterapia, y esto puede demostrarse estadísticamente de varios modos, por ejemplo, una razón de riesgo alta.

Un “desenlace clínico positivo” y una “respuesta beneficiosa” pueden evaluarse usando cualquier criterio de valoración que indique un beneficio para el paciente, incluyendo, sin limitación, (1) inhibición, en algún grado, del crecimiento tumoral, incluyendo ralentización y detención completa del crecimiento; (2) reducción en el número de células tumorales; (3) reducción en el tamaño tumoral; (4) inhibición (es decir, reducción, ralentización o detención completa) de la infiltración de células tumorales en tejidos y/u órganos periféricos adyacentes; (5) inhibición de la metástasis; (6) potenciación de la respuesta inmunitaria antitumoral, que da como resultado posiblemente regresión o rechazo del tumor; (7) alivio, en algún grado, de uno o más síntomas asociados con el tumor; (8) aumento en la duración de la supervivencia tras el tratamiento; y/o (9) disminución de la mortalidad en un punto de tiempo dado tras el tratamiento. La respuesta clínica positiva también puede expresarse en cuanto a diversas medidas de desenlace clínico. El desenlace clínico positivo también puede considerarse en el contexto del desenlace de un individuo en relación con un desenlace de una población de pacientes que tienen un diagnóstico clínico comparable, y puede evaluarse usando diversos criterios de valoración tales como un aumento en la duración del intervalo libre de recidiva (ILR), un aumento en el tiempo de supervivencia en comparación con la supervivencia global (SG) en una población, un aumento en el tiempo de supervivencia libre de enfermedad (SLE), un aumento en la duración del intervalo libre de recidiva distante (ILRD), y similares. Un aumento en la probabilidad de respuesta clínica positiva se corresponde con una disminución en la probabilidad de recidiva del cáncer.

El término “clasificación de riesgo” significa un nivel de riesgo (o probabilidad) de que un sujeto experimente un desenlace clínico particular. Un sujeto puede clasificarse en un grupo de riesgo o clasificarse en un nivel de riesgo basándose en los métodos de la presente descripción, por ejemplo riesgo alto, medio o bajo. Un “grupo de riesgo” es un grupo de sujetos o individuos con un nivel de riesgo similar para un desenlace clínico particular.

El término “expresión normalizada” con respecto a un gen o un transcrito de ARN u otro producto de expresión (por ejemplo, proteína) se usa para referirse al nivel del transcrito (o ARN fragmentado) determinado mediante normalización con respecto al nivel de ARNm de referencia, que podrían ser todos los transcritos medidos en la

- muestra o un conjunto de referencia particular de ARNm. Un gen presenta un “aumento de expresión” o un “aumento de expresión normalizada” en una subpoblación de sujetos cuando el nivel de expresión normalizada de un transcrito de ARN (o su producto génico) es superior en una subpoblación clínicamente relevante de pacientes (por ejemplo, pacientes que son sensibles a dicha quimioterapia). En el contexto de un análisis de un nivel de expresión
- 5 normalizada de un gen en un tejido obtenido de un sujeto individual, un gen presenta un “aumento de expresión” cuando el nivel de expresión normalizada del gen tiende hacia o se aproxima más estrechamente al nivel de expresión normalizada característico de una subpoblación de pacientes clínicamente relevante de este tipo. Por tanto, por ejemplo, cuando el gen analizado es un gen que muestra un aumento de expresión en sujetos sensibles en comparación con sujetos no sensibles, entonces si el nivel de expresión del gen en la muestra del paciente tiende
- 10 hacia un nivel de expresión característico de un sujeto sensible, entonces el nivel de expresión génica apoya una determinación de que es probable que el paciente individual sea un paciente que responde al tratamiento. De manera similar, cuando el gen analizado es un gen que tiene una expresión aumentada en pacientes no sensibles en comparación con pacientes sensibles, entonces si el nivel de expresión del gen en la muestra del paciente tiende hacia un nivel de expresión característico de un sujeto no sensible, entonces el nivel de expresión génica apoya una
- 15 determinación de que el paciente individual no será sensible. Por tanto, puede describirse que la expresión normalizada de un gen dado tal como se da a conocer en el presente documento está correlacionada positivamente con un aumento de la probabilidad de respuesta clínica positiva a una quimioterapia o que está correlacionada positivamente con una disminución de la probabilidad de una respuesta clínica positiva a una quimioterapia.
- 20 El término “puntuación de recidiva” (“*recurrence score*”) o “RS” se refiere a un indicador basado en un algoritmo útil en la determinación de la probabilidad de un acontecimiento de interés, tal como una probabilidad de recidiva del cáncer y/o la probabilidad de que un paciente responda a una modalidad de tratamiento tal como puede evaluarse mediante la recidiva del cáncer tras la terapia con la modalidad de tratamiento.
- 25 El término “tumor positivo para receptores hormonales (HR+)” significa un tumor que expresa o bien receptor de estrógenos (ER+) o bien receptor de progesterona (PR+) por encima de un determinado umbral tal como se determina mediante métodos convencionales, incluyendo tinción inmunohistoquímica de núcleos y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una muestra biológica obtenida de un paciente. El término “tumor negativo para receptores hormonales (HR-)” significa un tumor que no expresa ni receptor de estrógenos (ER-) ni receptor de progesterona (PR-) por encima de un determinado umbral. El umbral puede medirse, por ejemplo, usando una
- 30 puntuación de Allred o la expresión génica. Véase, por ejemplo, J. Harvey, *et al.*, J Clin Oncol 17:1474-1481 (1999); S. Badve, *et al.*, J Clin Oncol 26(15):2473-2481 (2008).
- “Supervivencia global (SG)” se refiere al paciente que sigue vivo durante un periodo de tiempo definido, tal como
- 35 1 año, 5 años, etc., por ejemplo, desde el momento del diagnóstico o el tratamiento.
- “Supervivencia libre de progresión (SLP)” se refiere al paciente que sigue vivo sin que empeore el cáncer.
- “Terapia neoadyuvante” es la terapia adyuvante o complementaria administrada antes de la terapia primaria
- 40 (principal). La terapia neoadyuvante incluye, por ejemplo, quimioterapia, radioterapia y terapia hormonal. Por tanto, puede administrarse quimioterapia antes de la cirugía para contraer el tumor, de modo que la cirugía pueda ser más eficaz o, en el caso de tumores anteriormente inoperables, posible.
- El término “polinucleótido”, cuando se usa en singular o plural, se refiere generalmente a cualquier
- 45 polirribonucleótido o polidesoxirribonucleótido, que puede ser ADN o ARN no modificado o ARN o ARN modificado. Por tanto, por ejemplo, los polinucleótidos tal como se definen en el presente documento incluyen, sin limitación, ADN mono y bicatenario, ADN que incluye regiones mono y bicatenarias, ARN mono y bicatenario, y ARN que incluye regiones mono y bicatenarias, moléculas híbridas que comprenden ADN y ARN que pueden ser monocatenarios o, más normalmente, bicatenarios, o incluyen regiones mono y bicatenarias. Además, el término
- 50 “polinucleótido” tal como se usa en el presente documento se refiere a regiones trícadenarias que comprenden ARN o ADN o tanto ARN como ADN. Las hebras en tales regiones pueden ser de la misma molécula o de moléculas diferentes. Las regiones pueden incluir todo de una o más de las moléculas, pero más normalmente implican sólo una región de alguna de las moléculas. Una de las moléculas de una región de triple hélice es a menudo un oligonucleótido. El término “polinucleótido” incluye específicamente ADNc. El término incluye ADN (incluyendo
- 55 ADNc) y ARN que contienen una o más bases modificadas. Por tanto, ADN o ARN con estructuras principales modificadas por motivos de estabilidad o por otros motivos son “polinucleótidos” tal como se prevé el término en el presente documento. Además, se incluyen ADN o ARN que comprenden bases poco comunes, tales como inosina, o bases modificadas, tales como bases tritadas, dentro del término “polinucleótidos” tal como se define en el presente documento. En general, el término “polinucleótido” abarca todas las formas química, enzimática y/o
- 60 metabólicamente modificadas de polinucleótidos no modificados, así como las formas químicas de ADN y ARN características de virus y células, incluyendo células simples y complejas.
- El término “oligonucleótido” se refiere a un polinucleótido relativamente corto, incluyendo, sin limitación, desoxirribonucleótidos monocatenarios, ribonucleótidos mono o bicatenarios, híbridos de ARN:ADN y ADN
- 65 bicatenarios. Se sintetizan a menudo oligonucleótidos, tales como oligonucleótidos de sonda de ADN monocatenarios, mediante métodos químicos, por ejemplo usando sintetizadores de oligonucleótidos automatizados

que están disponibles comercialmente. Sin embargo, pueden prepararse oligonucleótidos mediante una variedad de otros métodos, incluyendo técnicas mediadas por ADN recombinante *in vitro* y mediante expresión de ADN en células y organismos.

5 La "rigurosidad" de reacciones de hibridación se determina fácilmente por un experto habitual en la técnica, y generalmente es un cálculo empírico dependiente de la longitud de la sonda, la temperatura de lavado y la concentración de sal. En general, sondas más largas requieren temperaturas superiores para un apareamiento apropiado, mientras que sondas más cortas necesitan temperaturas inferiores. La hibridación depende generalmente de la capacidad del ADN desnaturalizado para reaparearse cuando están presentes hebras complementarias en un entorno por debajo de su temperatura de fusión. Cuanto mayor sea el grado de homología deseada entre la sonda y la secuencia hibridizable, más alta será la temperatura relativa que puede usarse. Como resultado, se deduce que temperaturas relativas superiores tenderían a hacer que las condiciones de reacción fuesen más rigurosas, mientras que temperaturas inferiores las harían menos rigurosas. Para una explicación y detalles adicionales de la rigurosidad de reacciones de hibridación, véase Ausubel *et al.*, Current Protocols in Molecular Biology, Wiley Interscience Publishers, (1995).

Las "condiciones rigurosas" o "condiciones de alta rigurosidad", tal como se definen en el presente documento, normalmente: (1) emplean baja fuerza iónica y alta temperatura para el lavado, por ejemplo cloruro de sodio 0,015 M/citrato de sodio 0,0015 M/dodecilsulfato de sodio al 0,1% a 50°C; (2) emplean durante la hibridación un agente de desnaturalización, tal como formamida, por ejemplo, formamida al 50% (v/v) con albúmina sérica bovina al 0,1%/Ficoll al 0,1%/polivinilpirrolidona al 0,1%/tampón fosfato de sodio 50 mM a pH 6,5 con cloruro de sodio 750 mM, citrato de sodio 75 mM a 42°C; o (3) emplean formamida al 50%, 5 x SSC (NaCl 0,75 M, citrato de sodio 0,075 M), fosfato de sodio 50 mM (pH 6,8), pirofosfato de sodio al 0,1%, 5 x disolución de Denhardt, ADN de esperma de salmón sonicado (50 µg/ml), SDS al 0,1% y sulfato de dextrano al 10% a 42°C, con lavados a 42°C en 0,2 x SSC (cloruro de sodio/citrato de sodio) y formamida al 50% a 55°C, seguido por un lavado de alta rigurosidad que consiste en EDTA que contiene 0,1 x SSC a 55°C.

Pueden identificarse "condiciones moderadamente rigurosas" tal como se describe por Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Nueva York: Cold Spring Harbor Press, 1989, e incluyen el uso de disolución de lavado y condiciones de hibridación (por ejemplo, temperatura, fuerza iónica y % de SDS) menos rigurosas que las descritas anteriormente. Un ejemplo de condiciones moderadamente rigurosas es incubación durante la noche a 37°C en una disolución que comprende: formamida al 20%, 5 x SSC (NaCl 150 mM, citrato de trisodio 15 mM), fosfato de sodio 50 mM (pH 7,6), 5 x disolución de Denhardt, sulfato de dextrano al 10% y ADN de esperma de salmón fragmentado desnaturalizado 20 mg/ml, seguido por lavado de los filtros en 1 x SSC a aproximadamente 37-50°C. El experto reconocerá cómo ajustar la temperatura, fuerza iónica, etc. según sea necesario para adaptarse a factores tales como longitud de la sonda y similares.

En el contexto de la presente descripción, la referencia a "al menos uno", "al menos dos", "al menos cinco", etc. de los genes enumerados en cualquier conjunto de genes particular significa una cualquiera o todas y cada una de las combinaciones de genes enumerados.

En el presente documento, cantidades o intervalos numéricos precedidos por el término "aproximadamente" incluyen expresamente el intervalo exacto o la cantidad numérica exacta.

45 Descripción general

Los métodos dados a conocer son útiles para facilitar decisiones de tratamiento proporcionando una evaluación de la probabilidad de beneficio clínico para un tratamiento que incluye un taxano, un tratamiento que incluye una ciclofosfamida, o ambos. Debido a que los taxanos y la ciclofosfamida tienen mecanismos de acción diferentes, es posible que los tumores de determinados pacientes presenten una patología molecular que hace que sea más probable que respondan a un tipo de fármaco que a otro. Por ejemplo, los métodos dados a conocer en el presente documento pueden usarse para facilitar decisiones de tratamiento proporcionando una evaluación de la probabilidad de beneficio clínico para un tratamiento a base de antraciclina que incluye un taxano, un tratamiento a base de antraciclina que incluye una ciclofosfamida, o un tratamiento a base de antraciclina que incluye tanto una ciclofosfamida como un taxano. Por consiguiente, tales métodos de predicción son útiles para facilitar decisiones de tratamiento quimioterápico que se adaptan a pacientes individuales. Por ejemplo, los métodos dados a conocer en el presente documento pueden usarse para evaluar si hay un beneficio clínico para la adición de un taxano a un régimen quimioterápico.

60 Se proporcionan genes para los que la expresión se correlaciona positiva o negativamente con un aumento de la probabilidad de respuesta a un tratamiento que incluye un taxano, un tratamiento que incluye una ciclofosfamida, o ambos en las figuras 1-4 y las tablas 1-4.

Las relaciones entre el nivel de expresión de un gen marcador de la presente descripción y una correlación positiva o negativa con la probabilidad de recidiva del cáncer (por ejemplo, cáncer de mama) tras el tratamiento con un régimen que contiene taxano o un régimen que contiene ciclofosfamida se muestran a modo de ejemplo en las

figuras 1-4. La línea sombreada en cada gráfico representa la relación entre la expresión del gen en pacientes tratados con un régimen que contiene taxano (por ejemplo, antraciclina más un taxano) y la tasa de recidiva (RR) a los 5 años del cáncer (curva de predicción del beneficio del taxano (TB)). La línea de predicción del TB representa por tanto la correlación de la expresión del gen y la probabilidad de beneficio clínico de un taxano en un régimen de tratamiento. La línea suave en cada gráfico representa la relación entre la expresión del gen en pacientes tratados con un régimen que contiene ciclofosfamida (por ejemplo, antraciclina más ciclofosfamida) y la tasa de recidiva (RR) a los 5 años del cáncer (la curva de predicción del beneficio de la ciclofosfamida (CB)). La curva de predicción del CB representa por tanto la correlación de la expresión del gen y la probabilidad de beneficio clínico de una ciclofosfamida en un régimen de tratamiento. Debido a que los pacientes en el estudio también recibieron una antraciclina, la curva de predicción del TB y la curva de predicción del CB también pueden considerarse como una curva de predicción del beneficio de antraciclina más un taxano (AT) y una curva de predicción del beneficio de antraciclina más una ciclofosfamida (AC), respectivamente.

Cada uno de los gráficos en las figuras 1-4 incluyen una línea discontinua horizontal que representa la tasa de recidiva global (es decir, no específica de la expresión génica) a los 5 años en la población relevante que se aleatorizó a tratamiento con AC o AT. La diferencia entre las curvas de predicción del TB y del CB y esta línea horizontal representa el grado en el que puede mejorarse el beneficio clínico mediante una decisión de tratamiento guiada por la expresión génica.

Pueden tenerse en cuenta otras características del tumor cuando se evalúa la probabilidad de beneficio del taxano y/o la ciclofosfamida mediante el análisis del nivel de expresión de un gen marcador dado a conocer en el presente documento. Por ejemplo, puede evaluarse el estado de expresión de receptores hormonales (por ejemplo, ER⁺, ER⁻, PR⁺, PR⁻) para la muestra de tumor, y tenerse en consideración cuando se evalúan los niveles de expresión del gen marcador, por ejemplo, se compara el nivel de expresión con correlaciones del nivel de expresión con TB y/o CB en una población que comparte las mismas características. Por ejemplo, la figura 1 proporciona curvas de predicción del TB (AT) y el CB (AC) en todos los pacientes en el estudio comentado en los ejemplos a continuación independientemente del estado de expresión de hormonas o la probabilidad de recidiva del cáncer tal como se pronostica mediante la RS de Oncotype DX. La figura 2 proporciona curvas de predicción del TB (AT) y el CB (AC) en pacientes positivos para receptores hormonales. La figura 3 proporciona curvas de predicción del TB (AT) y el CB (AC) en pacientes positivos para receptores hormonales que tienen una puntuación de RS de Oncotype DX de aproximadamente 18 o mayor, lo que indica un riesgo significativo de recidiva del cáncer en el plazo de 10 años tras la cirugía y la terapia con tamoxifeno. La figura 4 proporciona curvas de predicción del TB (AT) y el CB (AC) en pacientes negativos para receptores hormonales.

Las curvas de predicción pueden usarse para evaluar la información proporcionada por un nivel de expresión de un gen marcador dado a conocer en el presente documento y a su vez facilitar una decisión de tratamiento con respecto a la selección de un régimen que contiene taxano y/o un régimen que contiene ciclofosfamida. Por ejemplo, cuando un gen presenta un nivel de expresión que tiene una curva de predicción del TB (AT) que tiene una pendiente negativa tal como se muestra a modo de ejemplo en las figuras 1-4, entonces los niveles de expresión normalizada crecientes del gen se correlacionan positivamente con una probabilidad de beneficio clínico de la inclusión de un taxano en el régimen de tratamiento (puesto que los pacientes que presentaban este patrón de expresión del gen particular tenían tasas de recidiva inferiores tras el régimen que contiene taxano). A la inversa, cuando un gen presenta un nivel de expresión que tiene una curva de predicción del TB (AT) que tiene una pendiente positiva tal como se muestra a modo de ejemplo en las figuras 1-4, entonces los niveles de expresión normalizada crecientes del gen se correlacionan negativamente con una probabilidad de beneficio clínico de la inclusión de un taxano en el régimen de tratamiento. De manera similar, cuando un gen presenta un nivel de expresión que tiene una curva de predicción del CB (AC) que tiene una pendiente negativa tal como se muestra a modo de ejemplo en las figuras 1-4, entonces los niveles de expresión normalizada crecientes del gen se correlacionan positivamente con una probabilidad de beneficio de la inclusión de una ciclofosfamida en el régimen de tratamiento (puesto que los pacientes que presentaban este patrón de expresión del gen particular tenían tasas de recidiva inferiores tras el régimen que contiene ciclofosfamida). A la inversa, cuando un gen presenta un nivel de expresión que tiene una curva de predicción del CB (AC) que tiene una pendiente positiva tal como se muestra a modo de ejemplo en las figuras 1-4, entonces los niveles de expresión normalizada crecientes del gen se correlacionan negativamente con una probabilidad de beneficio clínico de la inclusión de una ciclofosfamida en el régimen de tratamiento.

Por consiguiente, los niveles de expresión de los genes marcadores pueden usarse para facilitar una decisión en cuanto a si debe incluirse o excluirse un taxano en un régimen de tratamiento, y para facilitar una decisión en cuanto a si debe incluirse o excluirse una ciclofosfamida en un régimen de tratamiento. Los genes marcadores pueden usarse para facilitar la selección de un régimen de tratamiento que incluye un taxano y/o una ciclofosfamida, o ni un taxano ni una ciclofosfamida.

En algunos casos, el nivel de expresión de genes marcadores puede sugerir beneficio clínico para tanto un taxano como una ciclofosfamida, por ejemplo, cuando niveles de expresión crecientes están asociados con un riesgo de recidiva por debajo de un riesgo de recidiva seleccionado. Por ejemplo, tal como se ilustra en la figura 2 para el gen ZW10, el aumento de la expresión de ZW10 en pacientes con cáncer positivos para HR está asociado con un

5 aumento de la probabilidad de beneficio clínico para tanto un taxano como para una ciclofosfamida. Además, debido a que las magnitudes de las pendientes son significativamente diferentes, se pronostica que pacientes con un aumento de la expresión de ZW 10 tienen riesgos inferiores de recidiva si se tratan con AT en lugar de AC, y se pronostica que pacientes con una disminución de la expresión de ZW10 tienen riesgos inferiores de recidiva si se tratan con AC en lugar de AT. Por tanto, los genes marcadores que están asociados con curvas de predicción del TB (AT) y el CT (AC) que difieren en la pendiente pueden facilitar una decisión en la selección entre un régimen que contiene taxano y un régimen que contiene ciclofosfamida, incluso cuando puede haber beneficio clínico con cualquiera o ambos regímenes de tratamiento.

10 Los métodos de la presente descripción facilitan también la selección entre un régimen que contiene taxano y un régimen que contiene ciclofosfamida (por ejemplo, entre terapia con AT y con AC). Por ejemplo, cuando las curvas en las figuras 1-4 tienen pendientes significativamente diferentes en el modelo de regresión Cox y las curvas de predicción del TB (AT) y el CB (AC) se cruzan, pueden usarse los niveles de expresión del gen marcador para evaluar la probabilidad de que el paciente responda a un régimen que contiene taxano (por ejemplo, AT) o a un régimen que contiene ciclofosfamida (por ejemplo, AC).

15 Por ejemplo, la figura 5 ilustra un gráfico del riesgo de recaída a los 5 años frente a la expresión génica, presentado para un gen a modo de ejemplo, DDR1. Tal como se ilustra en la figura 5, puede usarse el nivel de expresión de DDR1 para facilitar la selección de la terapia cuando el tratamiento con una ciclofosfamida se ve favorecido con respecto al tratamiento con un taxano a niveles de expresión inferiores de DDR1, produciéndose un “cambio” del beneficio clínico relativo de estas terapias en un punto en el que el riesgo de recidiva asociado con el tratamiento con taxano es inferior al asociado con el tratamiento con ciclofosfamida, favoreciéndose por tanto un régimen de tratamiento que incluye un taxano con respecto a una ciclofosfamida.

25 Hay muchos tipos de regímenes de tratamiento sistémico disponibles para pacientes a los que se les ha diagnosticado un cáncer. Por ejemplo, la tabla a continuación enumera diversas terapias hormonales y agentes quimioterápicos para cáncer de mama.

Agentes individuales útiles en cáncer de mama

NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL COMÚN	CLASE
Ciclofosfamida (C)	Cytosan®	Mostazas nitrogenadas
Doxorubicina	Adriamycin®	Antraciclinas
Epirubicina	Pharmorubicin®	Antraciclinas
Fluorouracilo		Análogos de pirimidinas
Metotrexato	Rheumatex®	Análogos de ácido fólico
Paclitaxel	Taxol®	Taxanos (T)
Docetaxel	Taxotere®	Taxanos (T)
Capecitabina	Xeloda®	Análogos de pirimidinas
Trastuzumab	Herceptin®	Anticuerpos monoclonales
Bevacizumab	Avastin®	Anticuerpos monoclonales

30

Combinaciones útiles en cáncer de mama

CAF	Ciclofosfamida, adriamicina, fluorouracilo	EE.UU.
CMF	Ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo	EE.UU.
AC	Adriamicina, ciclofosfamida	EE.UU.
AT	Adriamicina, taxano	EE.UU.
ACT	Adriamicina, ciclofosfamida, taxano	EE.UU.
TAC	Taxano, adriamicina, ciclofosfamida	EE.UU.
TC	Taxano, ciclofosfamida	EE.UU.
	Fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida	Europa

Obtención del perfil de expresión génica

35 La práctica de los métodos y las composiciones de la presente descripción emplearán, a menos que se indique lo contrario, técnicas convencionales de biología molecular (incluyendo técnicas recombinantes), microbiología,

biología celular y bioquímica, que se conocen dentro de la experiencia de la técnica. Tales técnicas se explican completamente en la bibliografía, tal como, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 2ª edición (Sambrook *et al.*, 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (M.J. Gait, ed., 1984); "Animal Cell Culture" (R.I. Freshney, ed., 1987); "Methods in Enzymology" (Academic Press, Inc.); "Handbook of Experimental Immunology", 4ª edición (D.M. Weir & C.C. Blackwell, eds., Blackwell Science Inc., 1987); "Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells" (J.M. Miller & M.P. Calos, eds., 1987); "Current Protocols in Molecular Biology" (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987); y "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis *et al.*, eds., 1994).

Los métodos de obtención del perfil de expresión génica incluyen métodos basados en análisis de hibridación de polinucleótidos, métodos basados en secuenciación de polinucleótidos y métodos basados en proteómica. Los métodos a modo de ejemplo conocidos en la técnica para la cuantificación de la expresión de ARNm en una muestra incluyen transferencia de tipo Northern e hibridación *in situ* (Parker & Barnes, *Methods in Molecular Biology* 106:247-283 (1999)); ensayos de protección de ARNasa (Hod, *Biotechniques* 13:852-854 (1992)); y métodos basados en PCR, tales como PCR con transcripción inversa (RT-PCR) (Weis *et al.*, *Trends in Genetics* 8: 263-264 (1992)). Pueden emplearse anticuerpos que pueden reconocer dúplex específicos de secuencia, incluyendo dúplex de ADN, dúplex de ARN y dúplex de híbridos de ADN-ARN o dúplex de ADN-proteína. Los métodos representativos para el análisis de secuenciación de ácidos nucleicos incluyen análisis en serie de la expresión génica (SAGE) y expresión génica digital (DGE).

Se dan a conocer métodos representativos de obtención del perfil de expresión génica, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.ºs 7.056.674 y 7.081.340, y en las publicaciones de patente estadounidense n.ºs 20020095585; 20050095634; 20050260646; y 20060008809. Las publicaciones científicas representativas que incluyen métodos de obtención del perfil de expresión génica, incluyendo análisis de datos, incluyen Gianni *et al.*, *J Clin Oncol.* 10 de octubre de 2005; 23(29):7265-77; Paik *et al.*, *N Engl J Med.* 30 de diciembre de 2004; 351(27):2817-26; y Cronin *et al.*, *Am J Pathol.* Enero de 2004; 164(1):35-42.

PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR)

Normalmente, se aísla ARNm de una muestra de prueba. El material de partida es normalmente ARN total aislado de un tumor humano, normalmente de un tumor primario. Opcionalmente, pueden usarse tejidos normales del mismo paciente como control interno. Puede extraerse ARNm de una muestra de tejido, por ejemplo de una muestra que es reciente, está congelada (por ejemplo recién congelada) o está fijada (por ejemplo fijada con formalina) e incrustada en parafina.

Se conocen bien en la técnica métodos generales para la extracción de ARNm y se dan a conocer en libros de texto convencionales de biología molecular, incluyendo Ausubel *et al.*, *Current Protocols of Molecular Biology*, John Wiley and Sons (1997). Se dan a conocer métodos para la extracción de ARN a partir de tejidos incrustados en parafina, por ejemplo, en Rupp y Locker, *Lab Invest.* 56:A67 (1987), y De Andrés *et al.*, *BioTechniques* 18:42044 (1995). En particular, puede realizarse el aislamiento del ARN usando un kit de purificación, un conjunto de tampones y una proteasa de fabricantes comerciales, tales como Qiagen, según las instrucciones del fabricante. Por ejemplo, puede aislarse ARN total de células en cultivo usando minicolumnas RNeasy de Qiagen. Otros kits de aislamiento de ARN disponibles comercialmente incluyen el kit de purificación de ARN y ADN completo MasterPure™ (EPICENTRE®, Madison, WI), y el kit de aislamiento de ARN de bloques de parafina (Ambion, Inc.). Puede aislarse el ARN total de muestras de tejido usando RNA Stat-60 (Tel-Test). El ARN preparado a partir del tumor puede aislarse, por ejemplo, mediante centrifugación en gradiente de densidad de cloruro de cesio.

La muestra que contiene el ARN se somete entonces a transcripción inversa para producir ADNc a partir del molde de ARN, seguido por amplificación exponencial en una reacción PCR. Las dos enzimas transcriptasa inversa usadas más comúnmente son la transcriptasa inversa del virus de la mieloblastosis aviar (AMV-RT) y la transcriptasa inversa del virus de la leucemia murina de Moloney (MMLV-RT). La etapa de transcripción inversa se ceba normalmente usando cebadores específicos, hexámeros al azar o cebadores de oligo dT, dependiendo de las circunstancias y el objetivo de obtención del perfil de expresión. Por ejemplo el ARN extraído puede transcribirse de manera inversa usando un kit de PCR para ARN GeneAmp (Perkin Elmer, CA, EE.UU.), siguiendo las instrucciones del fabricante. El ADNc derivado puede usarse entonces como molde en la reacción de PCR posterior.

Los métodos basados en PCR usan una ADN polimerasa dependiente de ADN termoestable, tal como una Taq ADN polimerasa. Por ejemplo, la PCR TaqMan® utiliza normalmente la actividad 5'-nucleasa de Taq o Tth polimerasa para hidrolizar una sonda de hibridación unida a su amplicón diana, aunque puede usarse cualquier enzima con actividad 5' nucleasa equivalente. Se usan dos cebadores oligonucleotídicos para generar un amplicón típico de un producto de reacción PCR. Puede diseñarse un tercer oligonucleótido, o sonda, para facilitar la detección de una secuencia de nucleótidos del amplicón ubicado entre los sitios de hibridación de los dos cebadores de PCR. La sonda puede marcarse de manera detectable, por ejemplo con un colorante indicador, y puede dotarse adicionalmente de tanto un colorante fluorescente como un colorante fluorescente extintor, como en una configuración de sonda Taqman®. Cuando se usa una sonda Taqman®, durante la reacción de amplificación, la enzima Taq ADN polimerasa escinde la sonda de una manera dependiente del molde. Los fragmentos de sonda resultantes se disocian en disolución, y la señal del colorante indicador liberado se ve libre del efecto de extinción del

segundo fluoróforo. Se libera una molécula de colorante indicador por cada nueva molécula sintetizada, y la detección del colorante indicador no extinguido proporciona la base para la interpretación cuantitativa de los datos.

5 Puede realizarse RT-PCR TaqMan® usando un equipo disponible comercialmente, tal como, por ejemplo, ABI PRISM 7700™ Sequence Detection System™ (Perkin-Elmer-Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.), o Lightcycler (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Alemania). En una realización preferida, el procedimiento de 5' nucleasa se realiza en un dispositivo de PCR cuantitativa en tiempo real, tal como el ABI PRISM 7700™ Sequence Detection System™. El sistema consiste en un termociclador, un láser, un dispositivo de carga acoplada (CCD), una cámara y un ordenador. El sistema amplifica muestras en un formato de 96 pocillos en un termociclador. 10 Durante la amplificación, se recoge la señal fluorescente inducida por el láser en tiempo real a través de cables de fibra óptica para los 96 pocillos, y se detecta en el CCD. El sistema incluye software para hacer funcionar el instrumento y para analizar los datos.

15 Los datos del ensayo de 5'-nucleasa se expresan inicialmente como un ciclo umbral ("C_t"). Se registran valores de fluorescencia durante cada ciclo y representan la cantidad de producto amplificada en ese punto en la reacción de amplificación. El ciclo umbral (C_t) se describe generalmente como el punto cuando se registra por primera vez que la señal fluorescente es estadísticamente significativa.

20 Es deseable corregir (normalizar) diferencias tanto en la cantidad de ARN sometida a ensayo como la variabilidad en la calidad del ARN usado. Por tanto, el ensayo mide normalmente, y el análisis de la expresión de un gen marcador incorpora el análisis de, la expresión de determinados genes de referencia (o "genes de normalización"), incluyendo genes de mantenimiento bien conocidos, tales como GAPDH. Alternativamente, la normalización puede basarse en la señal media o mediana de la señal (C_t) de todos los genes sometidos a ensayo o un subconjunto grande de los mismos (a menudo denominado enfoque de "normalización global"). En una base gen a gen, la cantidad 25 normalizada medida de ARNm de tumor de un paciente puede compararse con la cantidad encontrada en un conjunto de referencia de tejido de cáncer de colon. Véase M. Cronin, *et al.*, *Am. Soc. Investigative Pathology* 164:35-42 (2004).

30 Las mediciones de la expresión génica pueden normalizarse en relación con la media de uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más) genes de referencia. Las mediciones de la expresión normalizada con respecto a una referencia pueden oscilar entre 0 y 15, reflejando generalmente un aumento de una unidad un aumento de 2 veces en la cantidad de ARN.

35 La RT-PCR es compatible con tanto PCR competitiva cuantitativa, en la que se usa para la normalización un competidor interno para cada secuencia diana, como con PCR comparativa cuantitativa que usa un gen de normalización contenido dentro de la muestra, o un gen de mantenimiento para la RT-PCR. Para detalles adicionales véase, por ejemplo Held *et al.*, *Genome Research* 6:986-994 (1996).

40 Las etapas de un protocolo representativo para su uso en los métodos de la presente descripción usan tejidos incrustados en parafina, fijados como fuente de ARN para el aislamiento de ARNm, la purificación, la extensión del cebador y la amplificación pueden realizarse según métodos disponibles en la técnica. (Véase, por ejemplo, Godfrey *et al.* *J. Molec. Diagnostics* 2: 84-91 (2000); Specht *et al.*, *Am. J. Pathol.* 158: 419-29 (2001)). En resumen, un procedimiento representativo comienza con el corte de secciones de aproximadamente 10 µm de grosor de 45 muestras de tejido tumoral incrustadas en parafina. Entonces se extrae el ARN, y se reduce la proteína y el ADN de la muestra que contiene ARN. Tras el análisis de la concentración de ARN, se transcribe de manera inversa el ARN usando cebadores específicos de gen seguido por RT-PCR para proporcionar productos de amplificación de ADNc.

Diseño de cebadores y sondas de PCR a base de intrones

50 Pueden diseñarse cebadores y sondas de PCR basándose en las secuencias de intrones o exones presentes en el transcrito de ARNm del gen de interés. El diseño de cebadores/sondas puede realizarse usando software disponible públicamente, tal como el software DNA BLAT desarrollado por Kent, W.J., *Genome Res.* 12(4):656-64 (2002), o mediante el software BLAST incluyendo sus variaciones.

55 Cuando sea necesario o se desee, pueden enmascarse secuencias repetitivas de la secuencia diana para mitigar señales no específicas. Las herramientas a modo de ejemplo para lograr esto incluyen el programa Repeat Masker disponible en línea a través del Baylor College of Medicine, que examina secuencias de ADN frente a una biblioteca de elementos repetitivos y devuelve una secuencia de consulta en la que los elementos repetitivos están enmascarados. Las secuencias de intrones enmascaradas pueden usarse entonces para diseñar secuencias de 60 sondas y cebadores usando cualquier paquete de diseño de cebadores/sondas disponible comercialmente o de otra forma públicamente, tal como Primer Express (Applied Biosystems); MGB assay-by-design (Applied Biosystems); Primer3 (Steve Rozen y Helen J. Skaletsky (2000) Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers. En: Rrawetz *et al.* (eds.) *Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology*. Humana Press, Totowa, NJ, págs. 365-386).

65 Otros factores que pueden influir en el diseño de cebadores de PCR incluyen longitud de los cebadores, temperatura

de fusión (Tf) y contenido en G/C, especificidad, secuencias de cebadores complementarios y secuencia del extremo 3'. En general, los cebadores de PCR óptimos tienen generalmente 17-30 bases de longitud, y contienen aproximadamente un 20-80%, tal como, por ejemplo, aproximadamente un 50-60% de bases G+C, y presentan una Tf entre 50 y 80°C, por ejemplo de aproximadamente 50 a 70°C.

5 Para directrices adicionales para el diseño de sondas y cebadores de PCR véase, por ejemplo Dieffenbach, CW. *et al.*, "General Concepts for PCR Primer Design" en: PCR Primer, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York, 1995, págs. 133-155; Innis y Gelfand, "Optimization of PCRs" en: PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications, CRC Press, Londres, 1994, págs. 5-11; y Plasterer, T.N. Primerselect: Primer and probe design. *Methods Mol. Biol.* 70:520-527 (1997).

PCR cuantitativa para el análisis de la expresión génica

15 Según VanGuilder *et al.*, *BioTechniques* 44: 619 (2008), la PCR cuantitativa (qPCR) representa ahora el método de elección para analizar la expresión génica de numerosos genes en cualquiera de desde un pequeño número hasta miles de muestras. Para investigadores que estudian la expresión génica, hay un enfoque tecnológico múltiple que depende del número de genes y muestras que están examinándose. Los microalineamientos de expresión génica son todavía el método preferido para experimentos de descubrimiento a gran escala (por ejemplo, de genoma completo). Debido a la logística, la sensibilidad y el coste de los microalineamientos de genoma completo, hay también un nicho para microalineamientos centrados que permiten el análisis de un número más pequeño de genes en un mayor número de muestras. No obstante, para la validación del descubrimiento con microalineamientos, la PCR cuantitativa con transcripción inversa (RT-qPCR) sigue siendo el método de referencia. La maduración actual de la qPCR en tiempo real con sondas fluorescentes permite una confirmación rápida y fácil de los resultados del microalineamiento en un gran número de muestras. A menudo, no se requiere un experimento de descubrimiento de genoma completo, ya que el gen o la ruta de interés ya se conoce. En ese caso, la recogida de datos puede comenzar con la qPCR. Finalmente, la qPCR también ha mostrado una gran utilidad en la monitorización de biomarcadores. En este escenario, pueden someterse a ensayo dianas identificadas previamente desarrolladas en números muy grandes de muestras (miles).

30 Análisis de datos. El análisis de datos de qPCR en tiempo real ha alcanzado también una fase madura de desarrollo. Los análisis pueden ser o bien de valores absolutos (es decir, números de copias de un ARN específico por muestra) o bien de valores relativos (es decir, la muestra 1 tiene dos veces tanto ARNm de un gen específico como la muestra 2). De lejos, la mayoría de los análisis usan la cuantificación relativa ya que ésta es más fácil de medir y es de interés primario para investigadores que examinan estados patológicos. Para la cuantificación absoluta, se requiere una curva patrón de ARN del gen de interés con el fin de calcular el número de copias. En este caso, se diluye una disolución en serie de una cantidad conocida (número de copias) de ARN puro y se somete a amplificación. Como un ensayo de proteínas, se compara la señal desconocida con la curva para extrapolar la concentración de partida.

40 El método más común para la cuantificación relativa es el método de $2^{-\Delta\Delta C_t}$. Este método se basa en dos suposiciones. La primera es que la reacción está produciéndose con una eficacia del 100%; en otras palabras, con cada ciclo de PCR, la cantidad de producto se dobla. Esto puede determinarse a través de experimentos sencillos tal como se describe en la bibliografía científica. Esta suposición es también uno de los motivos para usar un bajo número de ciclos cuando la reacción está todavía en la fase exponencial. En la fase exponencial inicial de la PCR, los sustratos no son limitativos y no hay degradación de productos. En la práctica, esto requiere el establecimiento del umbral de cruce o umbral de ciclo (C_t) en el ciclo más cercano posible. El C_t es el número de ciclos que tarda cada reacción en alcanzar una cantidad de fluorescencia arbitraria. La segunda suposición del método de $2^{-\Delta\Delta C_t}$ es que hay un gen (o genes) que se expresa a un nivel constante entre las muestras. Este control endógeno se usará para corregir cualquier diferencia en la carga de muestras.

50 Una vez recogido el valor de C_t para cada reacción, puede usarse para generar un nivel de expresión relativa. Se describe ahora un método de $2^{-\Delta\Delta C_t}$. En este ejemplo, hay dos muestras (control y tratada) y se han medido los niveles de (i) un gen de interés (gen diana (TG)) y (ii) un gen de control endógeno (gen de control (CG)). Para cada muestra, se calcula la diferencia en los valores de C_t para el gen de interés y el control endógeno (el ΔC_t). A continuación, la resta del ΔC_t del estado control del ΔC_t del estado tratado produce el $\Delta\Delta C_t$. El valor negativo de esta resta, el $-\Delta\Delta C_t$, se usa como el exponente de 2 en la ecuación y representa la diferencia en el número "corregido" de ciclos hasta el umbral. La conversión del exponente proviene del hecho de que la reacción dobla la cantidad de producto por ciclo. Por ejemplo, si ΔC_t de la muestra control es 2 y ΔC_t de la muestra tratada es 4, el cálculo del $2^{-\Delta\Delta C_t}$ (que se convierte en $2^{-(4-2)}$) produce 0,25. Este valor se denomina a menudo RQ, o valor de cantidad relativa. Esto significa que el nivel del gen de interés en la muestra tratada es sólo el 25% del nivel de ese gen en la muestra control. Esto resulta evidente porque la muestra tratada tarda dos ciclos más de PCR en alcanzar la misma cantidad de producto que la muestra control y por tanto había menos de ese ADNc con el que comenzar en la muestra tratada. El método de $2^{-\Delta\Delta C_t}$ es la estrategia de cuantificación más común, pero debe indicarse que hay otros métodos válidos para analizar los valores de C_t de la qPCR. Varios investigadores han propuesto métodos de análisis alternativos.

Sistema MassARRAY®

En métodos basados en MassARRAY, tales como el método a modo de ejemplo desarrollado por Sequenom, Inc. (San Diego, CA) tras el aislamiento del ARN y la transcripción inversa, se realizan adiciones conocidas en el ADNc con una molécula de ADN sintético (competidor), que coincide con la región de ADNc seleccionada como diana en todas las posiciones, excepto una única base, y sirve como patrón interno. La mezcla de ADNc/competidor se amplifica por PCR y se somete a un tratamiento enzimático con fosfatasa alcalina de camarón (SAP) tras la PCR, que da como resultado la desfosforilación de los nucleótidos restantes. Tras la inactivación de la fosfatasa alcalina, se someten los productos de PCR del competidor y del ADNc a extensión del cebador, lo que genera señales de masa distintas para los productos de PCR derivados del competidor y del ADNc. Tras la purificación, se dispensan estos productos sobre un alineamiento en chip, que se carga previamente con componentes necesarios para el análisis por espectrometría de masas por ionización/desorción mediante láser asistida por matriz – tiempo de vuelo (EM MALDI-TOF). Se cuantifica entonces el ADNc presente en la reacción analizando las razones de las áreas de picos en el espectro de masas generado. Para detalles adicionales véase, por ejemplo Ding y Cantor, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:3059-3064 (2003).

Otros métodos basados en PCR

Las técnicas basadas en PCR adicionales que encuentran uso en los métodos dados a conocer en el presente documento incluyen, por ejemplo, la tecnología Bead-Array® (Illumina, San Diego, CA; Oliphant *et al.*, Discovery of Markers for Disease (Supplement to Biotechniques), junio de 2002; Ferguson *et al.*, Analytical Chemistry 72:5618 (2000)); BeadsArray for Detection of Gene Expression® (BADGE), usando el sistema Luminex 100 LabMAP® disponible comercialmente y microesferas múltiples codificadas por color (Luminex Corp., Austin, TX) en un ensayo rápido para la expresión génica (Yang *et al.*, Genome Res. 11:1888-1898 (2001)); y análisis de obtención del perfil de expresión de alta cobertura (HiCEP) (Fukumura *et al.*, Nucl. Acids. Res. 31(16) e94 (2003).

Microalineamientos

También pueden evaluarse los niveles de expresión de un gen de interés usando la técnica de microalineamientos. En este método, se alinean secuencias de polinucleótido de interés (incluyendo ADNc y oligonucleótidos) sobre un sustrato. Las secuencias alineadas se ponen entonces en contacto en condiciones adecuadas para determinar la hibridación específica con ADNc marcado de manera detectable generado a partir de ARNm de una muestra de prueba. Como en el método de RT-PCR, la fuente de ARNm es normalmente ARN total aislado de una muestra de tumor, y opcionalmente de tejido normal del mismo paciente como control interno o líneas celulares. El ARNm puede extraerse, por ejemplo, de muestras de tejido fijadas (por ejemplo fijadas con formalina) e incrustadas en parafina congeladas o archivadas.

Por ejemplo, se aplican insertos amplificados por PCR de clones de ADNc de un gen que va a someterse a ensayo a un sustrato en un alineamiento denso. Habitualmente, se aplican al menos 10000 secuencias de nucleótidos al sustrato. Por ejemplo, los genes microalineados, inmovilizados sobre el microchip a 10000 elementos cada uno, son adecuados para hibridación en condiciones rigurosas. Pueden generarse sondas de ADNc marcadas de manera fluorescente a través de la incorporación de nucleótidos fluorescentes mediante transcripción inversa de ARN extraído a partir de tejidos de interés. Las sondas de ADNc marcadas aplicadas al chip se hibridan con especificidad con cada punto de ADN en el alineamiento. Tras lavar en condiciones rigurosas para eliminar sondas no unidas específicamente, se explora el chip mediante microscopía láser confocal o mediante otro método de detección, tal como una cámara CCD. La cuantificación de la hibridación de cada elemento alineado permite la evaluación de la abundancia del ARNm correspondiente.

Con fluorescencia de doble color, se hibridan por parejas sondas de ADNc marcadas por separado generadas a partir de dos fuentes de ARN con el alineamiento. Por tanto, se determina simultáneamente la abundancia relativa de los transcritos a partir de las dos fuentes correspondientes a cada gen especificado. La escala minituarizada de la hibridación permite una evaluación conveniente y rápida del patrón de expresión para grandes números de genes. Se ha mostrado que tales genes tienen la sensibilidad requerida para detectar transcritos poco comunes, que se expresan a unas pocas copias por célula, y para detectar de manera reproducible diferencias de al menos aproximadamente dos veces en los niveles de expresión (Schena *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(2):106-149 (1996)). Pueden realizarse análisis de microalineamientos mediante equipo disponible comercialmente, siguiendo los protocolos del fabricante, tal como usando la tecnología GenChip® de Affymetrix.

Análisis en serie de la expresión génica (SAGE)

El análisis en serie de la expresión génica (SAGE) es un método que permite el análisis simultáneo y cuantitativo de un gran número de transcritos génicos, sin la necesidad de proporcionar una sonda de hibridación individual para cada transcrito. En primer lugar, se genera una etiqueta de secuencia corta (aproximadamente 10-14 pb) que contiene información suficiente para identificar de manera única un transcrito, siempre que la etiqueta se obtenga a partir de una posición única dentro de cada transcrito. Entonces, se unen entre sí muchos transcritos para formar moléculas en serie largas, que pueden secuenciarse, revelando la identidad de las etiquetas múltiples

simultáneamente. Puede evaluarse cuantitativamente el patrón de expresión de cualquier población de transcritos determinando la abundancia de etiquetas individuales, e identificando el gen correspondiente a cada etiqueta. Para más detalles véase, por ejemplo, Velculescu *et al.*, *Science* 270:484-487 (1995); y Velculescu *et al.*, *Cell* 88:243-51 (1997).

5

Análisis de la expresión génica mediante secuenciación de ácidos nucleicos

Las tecnologías de secuenciación de ácidos nucleicos son métodos adecuados para el análisis de la expresión génica. El principio que subyace a estos métodos es que el número de veces que se detecta una secuencia de ADNc en una muestra está directamente relacionado con la expresión relativa del ARNm correspondiente a esa secuencia. Estos métodos se denominan algunas veces mediante el término expresión génica digital (DGE) para reflejar la propiedad numérica diferenciada de los datos resultantes. Métodos tempranos que aplicaban este principio fueron el análisis en serie de la expresión génica (SAGE) y la secuenciación de firma masivamente paralela (MPSS). Véase, por ejemplo, S. Brenner, *et al.*, *Nature Biotechnology* 18(6):630-634 (2000). Más recientemente, el advenimiento de las tecnologías de secuenciación de la "siguiente generación" ha hecho que la DGE sea más sencilla, de rendimiento más alto y más asequible. Como resultado, más laboratorios pueden utilizar DGE para explorar la expresión de más genes en más muestras de pacientes individuales de lo que era posible anteriormente. Véase, por ejemplo, J. Marioni, *Genome Research* 18(9):1509-1517 (2008); R. Morin, *Genome Research* 18(4):610-621 (2008); A. Mortazavi, *Nature Methods* 5(7):621-628 (2008); N. Cloonan, *Nature Methods* 5(7):613-619 (2008).

10

15

20

Aislamiento de ARN a partir de fluidos corporales

Se han descrito métodos de aislamiento de ARN para el análisis de la expresión a partir de tejido (por ejemplo, tejido de mama), sangre, plasma y suero (véase por ejemplo, Tsui NB *et al.* (2002) 48,1647-53 y referencias citadas en el mismo) y a partir de orina (véase por ejemplo, Boom R *et al.* (1990) *J Clin Microbiol.* 28, 495-503 y referencias citadas en el mismo).

25

Métodos inmunológicos

También son adecuados métodos inmunológicos (por ejemplo, métodos de inmunohistoquímica) para detectar los niveles de expresión de genes y se aplican al método dado a conocer en el presente documento. Pueden usarse anticuerpos (por ejemplo, anticuerpos monoclonales) que se unen específicamente a un producto génico de un gen de interés en tales métodos. Los anticuerpos pueden detectarse marcando directamente los propios anticuerpos, por ejemplo, con marcadores radiactivos, marcadores fluorescentes, marcadores de hapteno tales como biotina o una enzima tal como peroxidasa del rábano o fosfatasa alcalina. Alternativamente, puede usarse un anticuerpo primario no marcado conjuntamente con un anticuerpo secundario marcado específico para el anticuerpo primario. Se conocen bien en la técnica protocolos y kits de métodos inmunológicos y están disponibles comercialmente.

30

35

Proteómica

El término "proteoma" se define como la totalidad de las proteínas presentes en una muestra (por ejemplo tejido, organismo o cultivo celular) a un determinado punto de tiempo. La proteómica incluye, entre otras cosas, el estudio de los cambios globales de la expresión de proteínas en una muestra (también denominada "proteómica de expresión"). La proteómica incluye normalmente las siguientes etapas: (1) separación de proteínas individuales en una muestra mediante electroforesis en gel bidimensional (PAGE bidimensional); (2) identificación de las proteínas individuales recuperadas del gel, por ejemplo mediante espectroscopía de masas o secuenciación N-terminal, y (3) análisis de los datos usando bioinformática.

40

45

Descripción general del protocolo a modo de ejemplo

Se proporcionan las etapas de un protocolo representativo para la obtención del perfil de expresión génica usando tejidos incrustados en parafina, fijados como fuente de ARN, incluyendo aislamiento de ARNm, purificación, extensión del cebador y amplificación en diversos artículos de revistas publicados. (Véase, por ejemplo, T.E. Godfrey *et al.*, *J. Molec. Diagnostics* 2: 84-91 (2000); K. Specht *et al.*, *Am. J. Pathol.* 158: 419-29 (2001), M. Cronin, *et al.*, *Am J Pathol* 164:35-42 (2004)). En resumen, un procedimiento representativo comienza con el corte de una sección de muestra de tejido (por ejemplo secciones de aproximadamente 10 μ m de grosor de una muestra de tejido tumoral incrustada en parafina). Entonces se extrae el ARN, y se eliminan la proteína y el ADN. Tras el análisis de la concentración de ARN, se realiza si se desea reparación del ARN. La muestra puede someterse entonces a análisis, por ejemplo mediante transcripción inversa usando promotores específicos de genes seguido por RT-PCR.

50

55

60

Kits

Los materiales para su uso en los métodos de la presente descripción son adecuados para la preparación de kits producidos según procedimientos bien conocidos. La presente descripción proporciona por tanto kits que comprenden agentes, que pueden incluir sondas y/o cebadores selectivos de genes o específicos de genes, para cuantificar la expresión de los genes dados a conocer para predecir el desenlace clínico o la respuesta al

65

tratamiento. Tales kits pueden contener opcionalmente reactivos para la extracción de ARN a partir de muestras de tumores, en particular muestras de tejido incrustadas en parafina fijadas y/o reactivos para la amplificación del ARN. Además, los kits pueden comprender opcionalmente el/los reactivo(s) con un marcador o descripción de identificación o instrucciones referentes a su uso en los métodos de la presente descripción. Los kits pueden comprender recipientes (incluyendo placas de microtitulación adecuadas para su uso en una implementación automatizada del método), cada uno con uno o más de los diversos reactivos (normalmente en forma concentrada) utilizados en los métodos, incluyendo, por ejemplo, microalineamientos prefabricados, tampones, los nucleótidos trifosfato apropiados (por ejemplo, dATP, dCTP, dGTP y dTTP; o rATP, rCTP, rGTP y UTP), transcriptasa inversa, ADN polimerasa, ARN polimerasa y una o más sondas y cebadores de la presente descripción (por ejemplo, cebadores al azar o poli(T) de longitud apropiada unidos a un promotor reactivo con la ARN polimerasa). Algoritmos matemáticos usados para estimar o cuantificar información predictiva y/o de pronóstico también son posibles componentes apropiados de los kits.

Los métodos proporcionados por la presente descripción también pueden estar automatizados en su totalidad o en parte.

Informes

Los métodos de la presente descripción son adecuados para la preparación de informes que resumen las predicciones que resultan de los métodos de la presente descripción. Un "informe", tal como se describe en el presente documento, es un documento tangible o electrónico que incluye elementos de informe que proporcionan información de interés referente a una evaluación de la probabilidad y sus resultados. Un informe objeto incluye al menos una evaluación de la probabilidad, por ejemplo una indicación en cuanto a la probabilidad de que un paciente con cáncer presente una respuesta clínica beneficiosa a un régimen de tratamiento de interés. El informe de un sujeto puede generarse electrónicamente de manera completa o parcial, por ejemplo presentarse en una visualización electrónica (por ejemplo, un monitor de ordenador). Un informe puede incluir además uno o más de: 1) información referente a la instalación de pruebas; 2) información del proveedor del servicio; 3) datos del paciente; 4) datos de la muestra; 5) un informe interpretativo, que puede incluir diversa información incluyendo: a) indicación; b) datos de prueba, pudiendo incluir los datos de prueba un nivel normalizado de uno o más genes de interés, y 6) otras características.

La presente descripción proporciona por tanto métodos de creación de informes y los informes que resultan de los mismos. El informe puede incluir un resumen de los niveles de expresión de los transcritos de ARN, o los productos de expresión de tales transcritos de ARN, para determinados genes en las células obtenidas del tejido tumoral de los pacientes. El informe puede incluir una predicción de que dicho sujeto tiene un aumento de la probabilidad de respuesta al tratamiento con una quimioterapia particular o el informe puede incluir una predicción de que el sujeto tiene una disminución de la probabilidad de respuesta a la quimioterapia. El informe puede incluir una recomendación para la modalidad de tratamiento tal como cirugía sola o cirugía en combinación con quimioterapia. El informe puede presentarse en formato electrónico o en papel.

Por tanto, en algunas realizaciones, los métodos de la presente descripción incluyen además la generación de un informe que incluye información referente a la probabilidad de respuesta del paciente a una quimioterapia, particularmente una terapia que incluye ciclofosfamida y/o un taxano. Por ejemplo, los métodos dados a conocer en el presente documento pueden incluir además una etapa de generación o producción de un informe que proporciona los resultados de una evaluación de la probabilidad de respuesta de un sujeto, informe que puede proporcionarse en forma de un medio electrónico (por ejemplo una visualización electrónica en un monitor de ordenador), o en forma de un medio tangible (por ejemplo, un informe impreso en papel u otro medio tangible).

Se proporciona a un usuario un informe que incluye información referente a la probabilidad de que un paciente responda al tratamiento con una quimioterapia, particularmente una que incluye ciclofosfamida y/o un taxano. Una evaluación en cuanto a la probabilidad de que un paciente con cáncer responda al tratamiento con una quimioterapia, o la respuesta comparativa pronosticada a dos opciones de terapia, se denomina a continuación "evaluación de la probabilidad de respuesta" o, simplemente, "evaluación de la probabilidad". Una persona o entidad que prepara un informe ("generador del informe") también realizará la evaluación de la probabilidad. El generador del informe también puede realizar uno o más de reunión de muestras, procesamiento de muestras y generación de datos, por ejemplo, el generador del informe también puede realizar uno o más de: a) reunión de muestras; b) procesamiento de muestras; c) medición de un nivel de un(os) producto(s) génico(s) de respuesta indicadora; d) medición de un nivel de un(os) producto(s) génico(s) de referencia; y (e) determinación de un nivel normalizado de un(os) producto(s) génico(s) de indicador de respuesta. Alternativamente, una entidad distinta del generador del informe puede realizar uno o más de reunión de muestras, procesamiento de muestras y generación de datos.

Por claridad, debe indicarse que el término "usuario", que se usa de manera intercambiable con "cliente", pretende referirse a una persona o entidad a la que se transmite el informe, y puede ser la misma persona o entidad que realiza uno o más de lo siguiente: a) recoge una muestra; b) procesa una muestra; c) proporciona una muestra o una muestra procesada; y d) genera datos (por ejemplo, nivel de un(os) producto(s) génico(s) de indicador de respuesta; nivel de un(os) producto(s) génico(s) de referencia; nivel normalizado de un(os) producto(s) génico(s) de indicador

de respuesta) para su uso en la evaluación de la probabilidad. En algunos casos, la(s) persona(s) o entidad(es) que proporciona(n) la recogida de muestras y/o el procesamiento de muestras y/o la generación de datos y la persona que recibe los resultados y/o el informe pueden ser personas diferentes, pero se denominan ambos “usuarios” o “clientes” en el presente documento para evitar confusiones. En determinadas realizaciones, por ejemplo, cuando los métodos se ejecutan completamente en un único ordenador, el usuario o cliente proporciona la entrada de datos y la revisión de la salida de datos. Un “usuario” puede ser un profesional sanitario (por ejemplo, un médico, un técnico de laboratorio, un doctor (por ejemplo, un oncólogo, cirujano, anatomopatólogo), etc.).

En realizaciones en las que el usuario ejecuta sólo una parte del método, el individuo que, tras el procesamiento informatizado de los datos según los métodos dados a conocer en el presente documento, revisa la salida de datos (por ejemplo, resultados antes de la emisión para proporcionar un informe completo, o revisa un informe “incompleto” y proporciona una intervención manual y la finalización de un informe interpretativo) se denomina en el presente documento “revisor”. El revisor debe ubicarse en una ubicación remota para el usuario (por ejemplo, en un servicio proporcionado de manera separada de una instalación sanitaria en la que puede estar ubicado un usuario).

Cuando se aplican regulaciones gubernamentales u otras restricciones (por ejemplo, requisitos por salud, negligencia o seguro de responsabilidad), todos los resultados, ya se generen completa o parcialmente de manera electrónica, se someten a una rutina de control de calidad antes de su emisión al usuario.

Métodos y sistemas basados en ordenador

Los métodos y sistemas descritos en el presente documento pueden implementarse de numerosos modos. En una realización de particular interés, los métodos implican el uso de una infraestructura de comunicaciones, por ejemplo Internet. Se comentan a continuación varias realizaciones de la invención. Debe entenderse asimismo que la presente descripción puede implementarse en diversas formas de hardware, software, firmware, procesadores o una combinación de los mismos. Los métodos y sistemas descritos en el presente documento pueden implementarse como una combinación de hardware y software. El software puede implementarse como un programa de aplicación incorporado de manera tangible en un dispositivo de almacenamiento de programas, o implementarse diferentes partes del software en el entorno informático del usuario (por ejemplo, tal como una miniaplicación) y en el entorno informático del revisor, cuando el revisor pueda estar ubicado en un sitio remoto asociado (por ejemplo, en una instalación del proveedor del servicio).

Por ejemplo, durante o después de la introducción de datos por el usuario, pueden realizarse partes del procesamiento de datos en el entorno informático del lado de usuario. Por ejemplo, el entorno informático del lado de usuario puede programarse para proporcionar códigos de prueba definidos para indicar una “puntuación” de probabilidad, transmitiéndose la puntuación como respuestas procesadas o parcialmente procesadas al entorno informático del revisor en forma de código de prueba para la ejecución posterior de uno o más algoritmos para proporcionar un resultado y/o generar un informe en el entorno informático del revisor. La puntuación puede ser una puntuación numérica (representativa de un valor numérico) o una puntuación no numérica representativa de un valor numérico o intervalo de valores numéricos (por ejemplo, “A” representativo de una probabilidad del 90-95% de un resultado; “alto” representativo de más de un 50% de posibilidad de respuesta (o algún otro umbral de probabilidad seleccionado); “bajo” representativo de menos de un 50% de posibilidad de respuesta (o cualquier otro umbral de probabilidad seleccionado); y similares.

El programa de aplicación para ejecutar los algoritmos descritos en el presente documento puede cargarse en, y ejecutarse por, una máquina que comprende cualquier arquitectura adecuada. En general, la máquina implica una plataforma informática que tiene hardware tal como una o más unidades centrales de procesamiento (CPU), una memoria de acceso aleatorio (RAM) e interfaz/interfaces de entrada/salida (E/S). La plataforma informática también incluye un sistema operativo y código de microinstrucciones. Los diversos procedimientos y funciones descritos en el presente documento pueden ser o bien parte del código de microinstrucciones o bien parte del programa de aplicación (o una combinación de los mismos) que se ejecuta mediante el sistema operativo. Además, otros diversos dispositivos periféricos pueden estar conectados a la plataforma informática tal como un dispositivo de almacenamiento de datos adicional y un dispositivo de impresión.

Como sistema informático, el sistema incluye generalmente una unidad de procesador. La unidad de procesador funciona para recibir información, que puede incluir datos de prueba (por ejemplo, nivel de un(os) producto(s) génico(s) de indicación de respuesta; nivel de un(os) producto(s) génico(s) de referencia; nivel normalizado de un(os) producto(s) génico(s) de indicación de respuesta; y también puede incluir otros datos tales como datos de pacientes. Esta información recibida puede almacenarse al menos temporalmente en una base de datos, y analizarse los datos para generar un informe tal como se describió anteriormente.

Parte o todos los datos de entrada y salida pueden enviarse también electrónicamente; determinados datos de salida (por ejemplo, informes) pueden enviarse electrónicamente o telefónicamente (por ejemplo, mediante fax, por ejemplo, usando dispositivos tales como fax a demanda). Los dispositivos de recepción de salida a modo de ejemplo pueden incluir un elemento de visualización, una impresora, un dispositivo de fax y similares. Las formas electrónicas de transmisión y/o visualización pueden incluir correo electrónico, televisión interactiva y similares. En

una realización de particular interés, todos o parte de los datos de entrada y/o todos o una parte de los datos de salida (por ejemplo, habitualmente al menos el informe final) se mantienen en un servidor web para su acceso, preferiblemente acceso confidencial, con navegadores típicos. Puede accederse a los datos o enviarse a profesionales sanitarios según se desee. Los datos de entrada y salida, incluyendo todo o una parte del informe final, pueden usarse para rellenar un registro médico del paciente que pueda existir en una base de datos confidencial en una instalación sanitaria.

Un sistema para su uso en los métodos descritos en el presente documento incluye generalmente al menos un procesador informático (por ejemplo, cuando el método se lleva a cabo en su totalidad en un único sitio) o al menos dos procesadores informáticos en red (por ejemplo, cuando los datos van a introducirse por un usuario (también denominado en el presente documento "cliente") y van a transmitirse a un sitio remoto a un segundo procesador informático para su análisis, en el que los procesadores informáticos primero y segundo están conectados por una red, por ejemplo, mediante una intranet o internet). El sistema también puede incluir un(os) componente(s) de usuario para la introducción; y un(os) componente(s) de revisor para la revisión de datos, informes generados e intervención manual. Los componentes adicionales del sistema pueden incluir un(os) componente(s) de servidor; y un(as) base(s) de datos para almacenar datos (por ejemplo, como en una base de datos de elementos de informe, por ejemplo, elementos de informe interpretativos, o una base de datos relacional (RDB) que puede incluir la introducción de datos por el usuario y salida de datos. Los procesadores informáticos pueden ser procesadores que se encuentran normalmente en ordenadores de sobremesa personales (por ejemplo, IBM, Dell, Macintosh), ordenadores portátiles, ordenadores centrales, miniordenadores u otros dispositivos de computación.

La arquitectura de cliente/servidor en red puede seleccionarse según se desee, y puede ser, por ejemplo, un modelo de cliente/servidor de dos o tres niveles clásico. Un sistema de gestión de base de datos relacional (RDMS), o bien como parte de un componente de servidor de aplicación o bien como un componente separado (máquina RDB) proporciona la interfaz con la base de datos.

En un ejemplo, la arquitectura se proporciona como una arquitectura de cliente/servidor centrada en base de datos, en la que la aplicación de cliente generalmente solicita servicios del servidor de aplicación que realiza solicitudes a la base de datos (o el servidor de base de datos) para rellenar el informe con los diversos elementos de informe según se requiera, particularmente los elementos de informe interpretativos, especialmente las alertas y el texto de interpretación. El/los servidor(es) (por ejemplo, o bien como parte de la máquina de servidor de aplicación o bien una máquina de base de datos relacional/RDB separada) responde a las solicitudes del cliente.

Los componentes del cliente de entrada pueden ser ordenadores personales independientes, completos que ofrecen una gama completa de potencia y características para ejecutar aplicaciones. El componente de cliente funciona habitualmente con cualquier sistema operativo deseado e incluye un elemento de comunicación (por ejemplo, un módem u otro hardware para conectarse a una red), uno o más dispositivos de entrada (por ejemplo, un teclado, ratón, teclado numérico u otro dispositivo usado para transferir información o comandos), un elemento de almacenamiento (por ejemplo, un disco duro u otro medio de almacenamiento legible por ordenador, grabable por ordenador) y un elemento de visualización (por ejemplo, un monitor, televisión, LCD, LED u otro dispositivo de visualización que transmita información al usuario). El usuario introduce comandos de entrada en el procesador informático a través de un dispositivo de entrada. Generalmente, la interfaz de usuario es una interfaz de usuario gráfica (GUI) escrita para aplicaciones de navegador web.

El/los componente(s) del servidor puede(n) ser un ordenador personal, un miniordenador o un ordenador central y ofrece(n) gestión de datos, compartición de información entre clientes, seguridad y administración de red. La aplicación y cualquier base de datos usadas pueden estar en el mismo o en diferentes servidores.

Se contemplan otras disposiciones de computación para el cliente y el/los servidor(es), incluyendo procesamiento en una única máquina tal como un ordenador central, una colección de máquinas u otra configuración adecuada. En general, las máquinas de servidor y cliente funcionan juntas para lograr el procesamiento de la presente descripción.

Cuando se usa(n), la(s) base(s) de datos está(n) conectada(s) al componente de servidor de base de datos y puede ser cualquier dispositivo que contenga los datos. Por ejemplo, la base de datos puede ser cualquier dispositivo de almacenamiento óptico o magnético para un ordenador (por ejemplo, CDROM, disco duro interno, unidad de cinta). La base de datos puede estar ubicada de manera remota con respecto al componente de servidor (con acceso mediante una red, módem, etc.) o de manera local con respecto al componente de servidor.

Cuando se usa en el sistema y los métodos, la base de datos puede ser una base de datos relacional que está organizada y a la que se accede según relaciones entre elementos de datos. La base de datos relacional está compuesta generalmente por una pluralidad de tablas (entidades). Las filas de una tabla representan registros (colecciones de información sobre elementos separados) y las columnas representan campos (atributos particulares de un registro). En su concepción más sencilla, la base de datos relacional es una colección de entradas de datos que "se relacionan" entre sí a través de al menos un campo común.

Pueden usarse estaciones de trabajo adicionales equipadas con ordenadores e impresoras en un punto de servicio

para introducir datos y, en algunas realizaciones, generar informes apropiados, si se desea. El/los ordenador(es) puede(n) tener un acceso directo (por ejemplo, en el escritorio) para lanzar la aplicación para facilitar el inicio de la entrada, la transmisión, el análisis, la recepción, el informe, etc. de datos, según se desee.

5 *Medios de almacenamiento legibles por ordenador*

La presente descripción también contempla un medio de almacenamiento legible por ordenador (por ejemplo, CD-ROM, unidad de memoria portátil, tarjeta de memoria *flash*, disquete, etc.) que tiene almacenado en el mismo un programa que, cuando se ejecuta en un entorno informático, proporciona la implementación de algoritmos para llevar a cabo todos o una parte de los resultados de una evaluación de la probabilidad de respuesta tal como se describe en el presente documento. Cuando el medio legible por ordenador contiene un programa completo para llevar a cabo los métodos descritos en el presente documento, el programa incluye instrucciones de programa para recoger, analizar y generar una salida, y generalmente incluye dispositivos de código legible por ordenador para interactuar con un usuario tal como se describe en el presente documento, procesar esos datos conjuntamente con información analítica, y generar medios electrónicos o impresos únicos para ese usuario.

Cuando el medio de almacenamiento proporciona un programa que proporciona la implementación de una parte de los métodos descritos en el presente documento (por ejemplo, el aspecto del lado de usuario de los métodos (por ejemplo, introducción de datos, capacidades de recepción de informes, etc.)), el programa proporciona la transmisión de la introducción de datos por el usuario (por ejemplo, mediante Internet, mediante una intranet, etc.) a un entorno informático en un sitio remoto. El procesamiento o la finalización del procesamiento de los datos se lleva a cabo en el sitio remoto para generar un informe. Tras la revisión del informe, y la finalización de cualquier intervención manual necesaria, para proporcionar un informe completo, entonces se transmite de vuelta el informe completo al usuario como un documento electrónico o documento impreso (por ejemplo, informe en papel enviado por correo o fax). El medio de almacenamiento que contiene un programa tal como se da a conocer en el presente documento puede empaquetarse con instrucciones (por ejemplo, para la instalación del programa, su uso, etc.) grabadas en un sustrato adecuado o una dirección web en la que pueden obtenerse tales instrucciones. El medio de almacenamiento legible por ordenador puede proporcionarse también en combinación con uno o más reactivos para llevar a cabo la evaluación de la probabilidad de respuesta (por ejemplo, cebadores, sondas, alineamientos u otros componentes de kit de este tipo).

Todos los aspectos de la presente descripción pueden ponerse en práctica también de manera que se incluya un número limitado de genes adicionales que se expresan conjuntamente con los genes dados a conocer, por ejemplo tal como se demuestra mediante coeficientes de correlación de Pearson altos, en una prueba de pronóstico y/o de predicción además de y/o en lugar de los genes dados a conocer.

Habiendo descrito realizaciones a modo de ejemplo, las mismas se entenderán más fácilmente a través de la referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que limiten la invención de ningún modo.

40 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración y no a modo de limitación.

45 Ejemplo 1: identificación de marcadores diferenciales de respuesta en pacientes con cáncer de mama

Se usaron los datos del ensayo intergrupar E2197 (Goldstein L, O'Neill A, Sparano J, *et al.* E2197: phase III AT (doxorubicin/ docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol. 2005; 23:7s. [Abstract 512]) para evaluar la eficacia relativa del tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama con una antraciclina (doxorubicina) + un taxano (AT) en comparación con una antraciclina (doxorubicina) + ciclofosfamida (AC). El ensayo comparó 4 ciclos de una combinación de doxorubicina-ciclofosfamida (AC) convencional administrados cada 3 semanas con 4 ciclos de doxorubicina más docetaxel (AT) en pacientes con 0-3 ganglios linfáticos positivos. Se realizó el ensayo con el objetivo de detectar una reducción del 25% en la tasa de riesgo de supervivencia libre de enfermedad (SLE) (desde una SLE a los 5 años anticipada del 78% para la rama de AC hasta el 83% para la rama de AT). Se recomendó tamoxifeno (20 mg al día durante 5 años) para pacientes positivos para receptores hormonales tras la finalización de quimioterapia, aunque aproximadamente el 40% de los pacientes tomó finalmente un inhibidor de aromatasa en algún punto antes o después de 5 años. Las ramas de tratamiento estaban bien equilibradas con respecto a la mediana de edad (51 años), proporción de enfermedad negativa para ganglios linfáticos (65%) y enfermedad positiva para receptor de estrógenos (ER) (64%).

Cuando se evaluaron genes individuales mediante interacciones del tratamiento (taxano (T) frente a ciclofosfamida (C); o AT frente a AC), se observó un gran número de genes con efectos de interacción significativos, en todos los sujetos analizados; en sujetos positivos para receptores hormonales (HR); en sujetos positivos para HR, con valor de puntuación de recidiva de Oncotype DX® > aproximadamente 18; y en sujetos negativos para HR. La mayoría de estas interacciones están en la misma "dirección", es decir, la expresión superior está asociada con mayor beneficio

de T y/o menos beneficio de C. Cuando se usó la puntuación de recidiva de Oncotype DX® (RS), se calculó la RS según el algoritmo descrito en Paik *et al.*, N Engl J Med. 30 de diciembre de 2004; 351(27):2817-26 y en la publicación de solicitud estadounidense n.º 20050048542, publicada el 3 de marzo de 2005, cuyas descripciones completas se incorporan expresamente como referencia en el presente documento.

5 Se evaluó la utilidad predictiva de la expresión de proteína de PR mediante inmunohistoquímica en un laboratorio central y la expresión de ARN cuantitativa mediante RT-PCR para 371 genes (incluyendo la puntuación de recidiva [RS] de 21 genes) en una muestra representativa de 734 pacientes que recibieron al menos 3-4 ciclos de tratamiento.

10 *Métodos*

Selección de pacientes: Se identificaron todas las recidivas con tejido disponible y pacientes sin recidiva seleccionados al azar mediante un estadístico de ECOG (razón de 3,5 sin recidiva con respecto a 1 con recidiva).

15 Inmunohistoquímica central (IHC) para ER y PR: Se realizó la IHC sobre dos microalineamientos de tejido (TMA) de 1,0 mm, usando secciones de 4 µm, DakoCytomation EnVision+ System ® (Dako Corporation, Carpinteria, CA), y metodología habitual usando anticuerpo anti-ER (clon 1D5, dilución 1:100) y anticuerpo anti-PR 636 (1:200).

20 Se revisaron los TMA centralmente y se puntuaron por dos anatompatólogos ciegos para los desenlaces y el estado de ER/PR del laboratorio local.

25 Se realizó la puntuación usando el método de Allred (véase, por ejemplo Harvey JM, Clark GM, Osborne CK *et al.* J Clin Oncol 1999; 17:1474-1481) que puntúa la proporción de células positivas (puntuadas en una escala de 0-5) y la intensidad de tinción (puntuada en una escala de 0-3); se añadieron puntuaciones de proporción e intensidad para proporcionar una puntuación de Allred de 0 ó 2 hasta 8 considerándose positivas puntuaciones de Allred > 2.

30 *Análisis de RT-PCR y genes:* Se seleccionaron genes candidatos para representar múltiples procesos biológicos. Se realizó el análisis de RT-PCR cuantitativa mediante métodos conocidos en la técnica. Para cada gen, se identificó el número de registro de la secuencia de referencia (REFSEQ) de ARNm apropiado y se accedió a la secuencia consenso a través de la base de datos de nucleótidos Entrez del NCBI. Apéndice 1. Además de la REFSEQ, en el apéndice 1 se proporcionan secuencias de cebadores y sondas de RT-PCR. Las secuencias para los amplicones que resultan del uso de estos conjuntos de cebadores se enumeran en el apéndice 2.

35 *Métodos estadísticos: Gen individual mediante análisis de interacción del tratamiento.* El objetivo de esta evaluación era identificar genes cuya expresión, tratada como una variable continua, está asociada de manera diferencial con el riesgo de recaída entre pacientes tratados con AC frente a los tratados con AT. Se empleó un modelo de expresión génica mediante interacción del tratamiento para este fin y se realizaron análisis estadísticos usando modelos de regresión de Cox (SAS versión 9.1.3). El modelo de regresión de Cox que se empleó para estos análisis incluye términos para el efecto principal de tratamiento, el efecto principal de expresión génica y la interacción de tratamiento y expresión génica. Este modelo permite la predicción de la asociación entre expresión génica y el riesgo de recidiva para pacientes tratados con AC, y de la asociación entre expresión génica y el riesgo de recidiva para pacientes tratados con AT. El punto en el que se cruzan estas dos curvas es el nivel de expresión génica en el que el riesgo pronosticado de recidiva es idéntico si el paciente se trata con AC o con AT. Este punto de cruce se calcula fácilmente a partir de estimaciones de parámetros a partir de este modelo como el negativo del efecto de tratamiento calculado, dividido entre la estimación del efecto de interacción.

50 Se notificaron todas las pruebas de hipótesis usando valores de p bilaterales, y se consideraron valores de p de < 0,05 estadísticamente significativos. Se definió el intervalo libre de recaída como el tiempo desde la entrada en el estudio hasta la primera prueba de recaída del cáncer de mama, definido como cáncer de mama invasivo en sitios locales, regionales o distantes, incluyendo los cánceres de mama ipsilaterales, pero excluyendo cánceres de mama primarios nuevos en la mama opuesta. Se censuró el seguimiento para determinar la recaída en el momento de muerte sin recaída, cáncer primario nuevo en la mama opuesta, o en el momento en el que se evaluó por última vez al paciente para determinar la recaída.

55 Se estimó la varianza de los estimadores de probabilidad parcial con una estimación ponderada. Véase R. Gray, Lifetime Data Anal. 15(1):24-40 (2009); K. Chen K, S-H Lo, Biometrika 86:755-764 (1999).

60 Se sometieron a prueba genes individuales mediante interacciones del tratamiento en modelos de Cox para determinar el intervalo libre de recaída (ILR) para los pacientes HR+ y HR- combinados y por separado. Puesto que existe poco beneficio de quimioterapia para RS<18, también se analizó el subconjunto HR+, RS>18.

65 Pudo representarse gráficamente la interacción entre expresión génica y tratamiento para genes. Como ejemplo, se presentan gráficos específicos de grupo de tratamiento del riesgo de recaída a los 5 años frente a la expresión génica de DDR1.

Se usaron componentes principales supervisados (CPS) para combinar genes en un factor de pronóstico multigénico del beneficio de tratamiento diferencial, y se evaluó mediante validación cruzada (VC). Se usó inferencia de pre-validación (PV) (Tibshirani y Efron, Stat Appl Genet y Mol Biol 2002; 1: Artículo 1. Pub. elec. 22 de agosto de 2002), basándose en 20 duplicados de validación cruzada de 5 iteraciones, para estimar y someter a prueba (mediante permutaciones) la utilidad de los factores de pronóstico de CPS.

Resultados

Las tablas 1-4 incluyen un coeficiente estimado para cada gen de indicador de respuesta enumerado en las tablas en todos los sujetos analizados (tabla 1); en sujetos HR+ (tabla 2); en sujetos HR⁺ que tienen un valor de puntuación de recidiva de Oncotype DX® de más de aproximadamente 18 (tabla 3); y en sujetos negativos para HR (tabla 4). Las figuras 1-4 representan gráficamente los resultados para cada gen resumidos en las tablas 1-4, respectivamente. Cada gráfico de las figuras 1-4 muestra una línea suave que representa la relación pronosticada por el modelo entre la expresión del gen y la tasa de recidiva (RR) a los 5 años en un grupo de tratamiento con AC (la curva de predicción de AC) y una línea sombreada que representa la relación pronosticada por el modelo entre expresión génica y RR en un grupo de tratamiento con AT (la curva de predicción de AT). Cada uno de los gráficos en las figuras 1-4 se presenta con el riesgo de recidiva a 5 años en el eje y, y la expresión normalizada (C_i) en el eje x, en el que valores de C_i normalizada crecientes indican niveles de expresión crecientes.

El coeficiente estimado al que se hace referencia en tablas 1-4 es un reflejo de la diferencia entre las pendientes en el modelo de regresión de Cox de la curva de predicción de AC y de la curva de predicción de AT. La magnitud del coeficiente estimado está relacionada con la diferencia entre las pendientes de la curva de predicción de AC y de la curva de predicción de AT; el signo del coeficiente estimado es una indicación de qué tratamiento (AT o AC) resulta ser el tratamiento favorecido a medida que aumenta la expresión del gen. Por ejemplo, en la tabla 1, el coeficiente estimado para SLC1A3 es -0,7577. La magnitud (valor absoluto = 0,7577) está relacionada con la diferencia entre las pendientes de la curva de predicción de AC y de la curva de predicción de AT (mostradas en el primer panel de la figura 1) para SLC1A3 en esta población (todos los pacientes, es decir, no estratificados por el estado de receptores hormonales o por RS). El signo negativo indica que niveles de expresión superiores de SLC1A3 favorecen el tratamiento con AT mientras que niveles de expresión inferiores de SLC1A3 favorecen el tratamiento con AC.

El valor de p facilitado en la tabla 1 es una medida de la significación estadística de la diferencia entre la pendiente de la curva de predicción de AC y la pendiente de la curva de predicción de AT en el modelo de regresión de Cox, es decir, la probabilidad de que la diferencia observada en las pendientes se deba al azar. Valores de p más pequeños indican mayor significación estadística.

Análisis de la expresión génica en todos los pacientes en la población de estudio (independientemente del estado de HR y de la puntuación RS de Oncotype Dx®)

La tabla 1 muestra una lista de 76 genes cuyo nivel de expresión normalizada está asociado de manera diferencial con la respuesta al tratamiento con AT frente a AC en todos los pacientes. Cuando el coeficiente estimado es <0 , la alta expresión de ese gen es indicativa de que el tratamiento con AT es más eficaz que el tratamiento con AC; la baja expresión génica de ese gen es indicativa de que el tratamiento con AC es más eficaz que el tratamiento con AT. Cuando el coeficiente estimado es >0 , la alta expresión de ese gen es indicativa de que el tratamiento con AC es más eficaz que el tratamiento con AT; la baja expresión de ese gen es indicativa de que el tratamiento con AT es más eficaz que el tratamiento con AC.

Tal como se indicó anteriormente, la figura 1 muestra un gráfico para cada gen en la tabla 1. Cada gráfico muestra una línea suave que representa la relación pronosticada por el modelo entre la expresión del gen y la tasa de recidiva (RR) a los 5 años en un grupo de tratamiento con AC (la curva de predicción de AC) y una línea sombreada que representa la relación pronosticada por el modelo entre expresión génica y RR en un grupo de tratamiento con AT (la curva de predicción de AT). Para cada gen, la curva de predicción de AC y la curva de predicción de AT tienen pendientes diferentes estadísticamente significativas en el modelo de regresión de Cox, indicando que pueden elegirse AC o AT como tratamiento favorecido basándose, al menos en parte, en la expresión del gen. El gráfico para cada gen también muestra una línea discontinua horizontal que representa una tasa de recidiva RR a los 5 años del 12,3% en todos los pacientes analizados (es decir, independientemente del estado de HR o de la RS de Oncotype Dx).

El primer panel de la figura 1, por ejemplo, muestra la curva de predicción de AC y la curva de predicción de AT para SLC1A3. Las curvas tienen pendientes significativamente diferentes en el modelo de regresión de Cox y las líneas se cruzan, dando como resultado la capacidad de discriminar, basándose en el nivel de expresión de SLC1A3, pacientes que es más probable que respondan a AT (o a AC). Para SLC1A3, pacientes con niveles de expresión superiores es más probable que respondan a AT que a AC, mientras que pacientes con niveles de expresión inferiores es más probable que respondan a AC que a AT.

Análisis de la expresión génica en pacientes HR+ en la población de estudio

5 La tabla 2 muestra una lista de 97 genes que tienen un nivel de expresión normalizada que se correlaciona de manera diferente con la respuesta a AT frente a AC en pacientes positivos para receptores hormonales (HR) (independientemente del valor de RS de Oncotype Dx). Cuando el coeficiente estimado es <0 , la alta expresión de ese gen indica que el tratamiento con AT es más eficaz que el tratamiento con AC; la baja expresión de ese gen indica que el tratamiento con AC es más eficaz que el tratamiento con AT. Cuando el coeficiente estimado es >0 , la alta expresión de ese gen indica que el tratamiento con AC es más eficaz que el tratamiento con AT; la baja expresión de ese gen indica que el tratamiento con AT es más eficaz que el tratamiento con AC.

10 Los datos resumidos en la tabla 2 se proporcionan en forma de gráfico para cada gen en la figura 2. Para cada gen, la curva de predicción de AC y la curva de predicción de AT tienen pendientes diferentes estadísticamente significativas en el modelo de regresión de Cox, indicando que pueden elegirse AC o AT como tratamiento favorecido basándose, al menos en parte, en la expresión del gen. El gráfico para cada gen también muestra una línea discontinua horizontal que representa una tasa de recidiva RR a los 5 años del 10,0% en pacientes positivos para HR.

15 *Análisis de la expresión génica en pacientes HR+ en la población de estudio que tienen una RS de Oncotype Dx de aproximadamente 18 o mayor*

20 La tabla 3 muestra una lista de 165 genes cuyo nivel de expresión normalizada está asociado de manera diferencial con la respuesta a AT frente a AC en pacientes positivos para HR que tienen una puntuación de recidiva (RS) > 18 . Estos pacientes tienen un aumento de la probabilidad de recidiva del cáncer. Cuando el coeficiente estimado es <0 , la alta expresión de ese gen indica que el tratamiento con AT es más eficaz que el tratamiento con AC; la baja expresión de ese gen indica que el tratamiento con AC es más eficaz que el tratamiento con AT. Cuando el coeficiente estimado es > 0 , la alta expresión de ese gen indica que el tratamiento con AC es más eficaz que el tratamiento con AT; la baja expresión de ese gen indica que el tratamiento con AT es más eficaz que el tratamiento con AC.

30 Los datos resumidos en tabla 3 se proporcionan en forma de gráfico para cada gen en la figura 3. Para cada gen, la curva de predicción de AC y la curva de predicción de AT tienen pendientes diferentes estadísticamente significativas en el modelo de regresión de Cox, indicando que pueden elegirse AC o AT como tratamiento favorecido basándose, al menos en parte, en la expresión del gen. El gráfico para cada gen también muestra una línea discontinua horizontal que representa una tasa de recidiva RR a los 5 años del 14,9% en el grupo de pacientes positivos para HR que tienen una RS de Oncotype Dx de aproximadamente 18 o mayor.

35 *Análisis de la expresión génica en pacientes HR- en la población de estudio*

40 La tabla 4 muestra una lista de 9 genes cuyo nivel de expresión normalizada está asociado de manera diferencial con la respuesta al tratamiento con AT frente a AC en pacientes negativos para HR.

45 Los datos resumidos en tabla 4 se proporcionan en forma de gráfico para cada gen en la figura 4. Para cada gen, la curva de predicción de AC y la curva de predicción de AT tienen pendientes diferentes estadísticamente significativas en el modelo de regresión de Cox, indicando que pueden elegirse AC o AT como tratamiento favorecido basándose, al menos en parte, en la expresión del gen. El gráfico para cada gen también muestra una línea discontinua horizontal que representa una tasa de recidiva RR a los 5 años del 16,9% en el grupo de pacientes negativos para HR.

Discusión

50 Análisis de PR. Hubo un beneficio débil para AT en enfermedad negativa para PR (razón de riesgo de AT frente a AC [RR]=0,75; $p=0,06$) y AC en enfermedad positiva para PR (RR=1,37; $p=0,05$) mediante inmunohistoquímica central (puntuación de Allred > 2 positiva) pero no cuando se evaluó PR genómico mediante RT-PCR ($>5,5$ unidades positivas).

55 RS y genes analizados. La tabla 1 ilustra genes que pueden usarse como marcadores de beneficio de la terapia con taxano independientemente del estado de expresión de receptores hormonales, y facilitan la selección de terapia con AC frente a AT. (Tabla 1). Varios genes pronosticaron fuertemente el beneficio del taxano cuando se evaluó en el contexto de terapia con AT frente a terapia con AC en el subconjunto positivo para HR (tabla 2), y especialmente en el subconjunto positivo para HR, RS de Oncotype Dx > 18 (tabla 3).

60 Se identificaron nueve genes para los que puede usarse la expresión génica como marcadores del beneficio de la terapia con taxano en cáncer de mama negativo para receptores hormonales (HR), y podría usarse para evaluar el beneficio de AT frente a AC en los pacientes negativos para receptores hormonales (HR) (tabla 4).

65 De los genes enumerados en la tabla 1, SLC1A3 (transportador de glutamato de alta afinidad glial 3) es un miembro de una gran familia de proteínas de transporte de solutos, ubicado dentro del locus de esclerosis múltiple en 5p.

De los genes identificados en el subconjunto positivo para HR (tabla 2), DDR1 (receptor de dominio de discoidina 1) es un receptor TK transmembrana cuya expresión y señalización aberrante se ha vinculado a la remodelación y degradación de matriz acelerada, incluyendo invasión tumoral. Se cree que la activación de DDR1 inducida por colágeno está implicada en adhesión de células mamarias normales, y puede distinguir entre carcinoma ductal invasivo (CDI) y carcinoma lobular invasivo (CLI), y además puede inducir quimiorresistencia a promotores y ciclooxigenasa-2 a través de la ruta de NF- κ B. EIF4E2 (factor de la iniciación de la transcripción humana 4) es una proteína de unión a caperuza de ARNm.

Cuando los marcadores de respuesta diferenciales en pacientes positivos para HR, RS > 18 (tabla 3) se clasifican en orden ascendente mediante el valor de p, DDR1, RELA, ZW 10 y RhoB son cuatro de los cinco genes superiores. RELA es una subunidad de NF- κ B, que desempeña un papel en inflamación, inmunidad innata, cáncer y anti-apoptosis. Este gen también se ha asociado con quimiorresistencia, y puede ser necesario para la inducción de IL-6, que está implicada en la homeostasis de células inmunitarias. ZW10 es una proteína del cinetocoro implicada en la formación del huso mitótico. Es parte del complejo ROD-ZW10-Zwilch, y se une a tubulina. RhoB es una GPTasa de bajo peso molecular que pertenece a la superfamilia RAS. La proteína Rho es fundamental en la regulación del citoesqueleto de actina. RhoB actúa como gen supresor de tumores e inhibe el crecimiento tumoral y la metástasis *in vitro* e *in vivo*, y activa NF- κ B. Ratones deficientes en RhoB muestran sensibilidad aumentada a carcinogénesis química y resistencia a radiación y a apoptosis inducida citotóxica.

DDR1, RELA y RhoB son elementos clave en la ruta de señalización de NF- κ B. Basándose en estos hallazgos, se espera que otros genes en la ruta de NF- κ B probablemente estén asociados de manera diferencial con la respuesta al tratamiento con AT frente a AC en pacientes positivos para HR que corren un alto riesgo de recidiva del cáncer, y éstos puedan usarse como marcadores de respuesta diferencia para el tratamiento con AT frente a AC. Algunos genes adicionales que se sabe que están implicados en la señalización de NF- κ B se muestran en la tabla 5.

En el subconjunto negativo para HR, CD247 presentaba una correlación de la expresión con la terapia con AT frente a AC (valor de $p < 0,01$) y presentaba una fuerte correlación indicando que la expresión se correlacionaba positivamente con un aumento de la probabilidad de beneficio de un tratamiento que incluye un taxano (figura 4). El coeficiente estimado <0 indica que la alta expresión génica favorece el tratamiento con AT, mientras que la baja expresión génica favorece el tratamiento con AC (véase también la figura 4). CD247, también conocido como receptor de células T zeta (TCR zeta) funciona como un modulo de amplificación de la cascada de señalización de TCR. Este gen está regulado por disminución en muchos procesos inflamatorios e infecciosos crónicos, tales como lupus eritematoso sistémico (SLE).

La figura 5 ilustra un gráfico específico del grupo de tratamiento a modo de ejemplo del riesgo de recaída a los 5 años frente a la expresión génica presentada para un gen a modo de ejemplo, DDR1.

Ejemplo 2: Combinaciones génicas de esr1

Usando los marcadores de respuesta diferencial identificados en la tabla 2, se llevó a cabo un análisis de componentes principales supervisados en pacientes HR+ RS>18 tratados con AT frente a AC según los métodos de Bair E, Hastie T, Paul D, Tibshirani R. Prediction by supervised principal components. J. Amer. Stat. Assoc. 101:119-137, 2006.

Los componentes principales pueden usarse en problemas de regresión para reducción de la dimensionalidad en un conjunto de datos manteniendo los componentes principales más importantes e ignorando los demás. El análisis de componentes principales supervisados (Bair *et al.* citado anteriormente) es similar al análisis de componentes principales convencionales excepto porque usa un subconjunto de los factores de pronóstico (es decir, genes individuales) que se seleccionan basándose en su asociación con el intervalo libre de recaída (evaluado usando regresión de Cox). En el presente ejemplo, sólo se utilizó el primer componente para obtener una puntuación a partir de una combinación ponderada de genes.

En este grupo de pacientes, el gen más fuertemente ponderado mediante análisis de componentes principales supervisados era ESR1, indicando que ESR1 es particularmente útil cuando se usa en combinaciones con cualquiera de los otros genes enumerados en la tabla 3 en la predicción de la respuesta diferencial a taxano frente a ciclofosfamida en pacientes HR+ que corren un alto riesgo de recidiva. Las combinaciones de genes a modo de ejemplo incluyen, sin limitación: DDR1 + ESR1, ZW10 + ESR1, RELA + ESR1, BAX + ESR1, RHOB + ESR1, TSPAN4 + ESR1, BBC3 + ESR1, SHC1 + ESR1, CAPZA1 + ESR1, STK10 + ESR1, TBCC + ESR1, EIF4E2 + ESR1, MCL1 + ESR1, RASSF1 + ESR1, VEGF + ESR1, SLC1A3 + ESR1, DICER1 + ESR1, ILK + ESR1, FAS + ESR1, RAB6C + ESR1, ESR1 + ESR1, MRE11A + ESR1, APOE + ESR1, BAK1 + ESR1, UFM1 + ESR1, AKT2 + ESR1, SIRT1 + ESR1, BCL2L13 + ESR1, ACTR2 + ESR1, LIMK2 + ESR1, HDAC6 + ESR1, RPN2 + ESR1, PLD3 + ESR1, CHGA + ESR1, RHOA + ESR1, MAPK14 + ESR1, ECGF1 + ESR1, MAPRE1 + ESR1, HSPA1B + ESR1, GATA3 + ESR1, PPP2CA + ESR1, ABCD1 + ESR1, MAD2L1BP + ESR1, VHL + ESR1, GCLC + ESR1, ACTB + ESR1, BCL2L11 + ESR1, PRDX1 + ESR1, LILRB1 + ESR1, GNS + ESR1, CHFR + ESR1, CD68 + ESR1, LIMK1 + ESR1, GADD45B + ESR1, VEGFB + ESR1, APRT + ESR1, MAP2K3 + ESR1, MGC52057 + ESR1, MAPK3 + ESR1,

APC + ESR1, RAD1 + ESR1, COL6A3 + ESR1, RXRB + ESR1, CCT3 + ESR1, ABCC3 + ESR1, GPX1 + ESR1, TUBB2C + ESR1, HSPA1A + ESR1, AKT1 + ESR1, TUBA6 + ESR1, TOP3B + ESR1, CSNK1D + ESR1, SOD1 + ESR1, BUB3 + ESR1, MAP4 + ESR1, NFKB1 + ESR1, SEC61A1 + ESR1, MAD1L1 + ESR1, PRKCH + ESR1, RXRA + ESR1, PLAU + ESR1, CD63 + ESR1, CD14 + ESR1, RHOC + ESR1, STAT1 + ESR1, NPC2 + ESR1, NME6 + ESR1, PDGFRB + ESR1, MGMT + ESR1, GBP1 + ESR1, ERCC1 + ESR1, RCC1 + ESR1, FUS + ESR1, TUBA3 + ESR1, CHEK2 + ESR1, APOC1 + ESR1, ABCC10 + ESR1, SRC + ESR1, TUBB + ESR1, FLAD1 + ESR1, MAD2L2 + ESR1, LAPTM4B + ESR1, REG1A + ESR1, PRKCD + ESR1, CST7 + ESR1, IGFBP2 + ESR1, FYN + ESR1, KDR + ESR1, STMN1 + ESR1, ZWILCH + ESR1, RBM17 + ESR1, TP53BP1 + ESR1, CD247 + ESR1, ABCA9 + ESR1, NTSR2 + ESR1, FOS + ESR1, TNFRSF10A + ESR1, MSH3 + ESR1, PTEN + ESR1, GBP2 + ESR1, STK11 + ESR1, ERBB4 + ESR1, TFF1 + ESR1, ABCC1 + ESR1, IL7 + ESR1, CDC25B + ESR1, TUBD1 + ESR1, BIRC4 + ESR1, ACTR3 + ESR1, SLC35B1 + ESR1, COL1A1 + ESR1, FOXA1 + ESR1, DUSP1 + ESR1, CXCR4 + ESR1, IL2RA + ESR1, GGPS1 + ESR1, KNS2 + ESR1, RB1 + ESR1, BCL2L1 + ESR1, XIST + ESR1, BIRC3 + ESR1, BID + ESR1, BCL2 + ESR1, STAT3 + ESR1, PECAM1 + ESR1, DIABLO + ESR1, CYBA + ESR1, TBCE + ESR1, CYP1B1 + ESR1, APEX1 + ESR1, TBCD + ESR1, HRAS + ESR1, TNFRSF10B + ESR1, ELP3 + ESR1, PIK3C2A + ESR1, HSPA5 + ESR1, VEGFC + ESR1, CRABP1 + ESR1, MMP11 + ESR1, SGK + ESR1, CTSD + ESR1, BAD + ESR1, PTPN21 + ESR1, HSPA9B + ESR1 y PMS1 + ESR1

Cualquier combinación de dos o más genes de la tabla 3, no comprendiendo dicha combinación ESR1, también se espera que sea útil en la predicción de la respuesta diferencial a taxano frente a ciclofosfamida en pacientes HR+ que corren un alto riesgo de recidiva.

De manera similar, se espera que ESR1 sea particularmente útil cuando se use en combinaciones con cualquiera de los otros genes enumerados en la tabla 2 en la predicción de la respuesta diferencial a taxano frente a ciclofosfamida en pacientes HR+. Las combinaciones de genes a modo de ejemplo incluyen: DDR1 + ESR1, EIF4E2 + ESR1, TBCC + ESR1, STK10 + ESR1, ZW10 + ESR1, BBC3 + ESR1, BAX + ESR1, BAK1 + ESR1, TSPAN4 + ESR1, SLC1A3 + ESR1, SHC1 + ESR1, CHFR + ESR1, RHOB + ESR1, TUBA6 + ESR1, BCL2L13 + ESR1, MAPRE1 + ESR1, GADD45B + ESR1, HSPA1B + ESR1, FAS + ESR1, TUBB + ESR1, HSPA1A + ESR1, MCL1 + ESR1, CCT3 + ESR1, VEGF + ESR1, TUBB2C + ESR1, AKT1 + ESR1, MAD2L1BP + ESR1, RPN2 + ESR1, RHOA + ESR1, MAP2K3 + ESR1, BID + ESR1, APOE + ESR1, ESR1 + ESR1, ILK + ESR1, NTSR2 + ESR1, TOP3B + ESR1, PLD3 + ESR1, DICER1 + ESR1, VHL + ESR1, GCLC + ESR1, RAD1 + ESR1, GATA3 + ESR1, CXCR4 + ESR1, NME6 + ESR1, UFM1 + ESR1, BUB3 + ESR1, CD14 + ESR1, MRE11A + ESR1, CST7 + ESR1, APOC1 + ESR1, GNS + ESR1, ABCC5 + ESR1, AKT2 + ESR1, APRT + ESR1, PLAU + ESR1, RCC1 + ESR1, CAPZA1 + ESR1, RELA + ESR1, NFKB1 + ESR1, RASSF1 + ESR1, BCL2L11 + ESR1, CSNK1D + ESR1, SRC + ESR1, LIMK2 + ESR1, SIRT1 + ESR1, RXRA + ESR1, ABCD1 + ESR1, MAPK3 + ESR1, CDCA8 + ESR1, DUSP1 + ESR1, ABCC1 + ESR1, PRKCH + ESR1, PRDX1 + ESR1, TUBA3 + ESR1, VEGFB + ESR1, LILRB1 + ESR1, LAPTM4B + ESR1, HSPA9B + ESR1, ECGF1 + ESR1, GDF15 + ESR1, ACTR2 + ESR1, IL7 + ESR1, HDAC6 + ESR1, ZWILCH + ESR1, CHEK2 + ESR1, REG1A + ESR1, APC + ESR1, SLC35B1 + ESR1, NEK2 + ESR1, ACTB + ESR1, BUB1 + ESR1, PPP2CA + ESR1, TNFRSF10A + ESR1, TBCD + ESR1, ERBB4 + ESR1, CDC25B + ESR1 y STMN1 + ESR1.

Una combinación de dos o más genes de la tabla 2, no comprendiendo dicha combinación ESR1, también se espera que sea útil en la predicción de la respuesta diferencial a taxano frente a ciclofosfamida en pacientes HR+ que corren un alto riesgo de recidiva para el cáncer.

45 Ejemplo 3: Genes de la ruta de Nf κ B

Cuando los marcadores de respuesta diferencial en pacientes positivos para HR, RS > 18 se clasifican en orden ascendente de valor de p, tres de los cinco genes superiores revelados son DDR1, RELA y RHOB. El gen RELA codifica para una de las subunidades principales del factor de transcripción NF κ B. Por tanto, es notable que tanto el gen DDR1 como el gen RHOB estimulan la ruta de señalización de NF κ B. Estos resultados indican que genes adicionales que estimulan la actividad de la ruta de NF κ B, facilitados en la tabla 5, también predicen un aumento de la probabilidad de respuesta a la quimioterapia con AT frente a AC.

55 Ejemplo 4: Protocolo de obtención del perfil de expresión génica

Se proporcionan secciones de tumores congeladas o bloques fijados con formalina e incrustados en parafina (FPE) de tumores de mama. Se incuban los tejidos fijados durante de 5 a 10 horas en formalina tamponada neutra al 10% antes de deshidratarlos con alcohol e incrustarlos en parafina.

60 Se extrae el ARN de tres secciones FPE de 10 μ m por cada caso de paciente. Se elimina la parafina mediante extracción con xileno seguido por lavado con etanol. Se aísla el ARN a partir de bloques de tejido cortados usando el kit de purificación MasterPure (Epicenter, Madison, WI); se incluye una etapa de tratamiento con ADNasa I. Se extrae el ARN a partir de muestras congeladas usando reactivo Trizol según las instrucciones del proveedor (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA). Se somete a ensayo la contaminación por ADN genómico residual mediante un ensayo de PCR cuantitativa TaqMan® (Applied Biosystems, Foster City, CA) (sin control de RT) para ADN de actina β . Volvieron a someterse las muestras con ADN genómico residual medible a tratamiento con

ES 2 403 220 T3

ADNasa I, y volvieron a someterse a ensayo para determinar la contaminación por ADN. TaqMan es una marca registrada de Roche Molecular Systems.

5 Se cuantifica el ARN usando el método de fluorescencia RiboGreen® (Molecular Probes, Eugene, OR), y se analiza el tamaño del ARN mediante electroforesis microcapilar usando un bioanalizador Agilent 2100 (Agilent Technologies, Palo Alto, CA).

10 Se realiza la transcripción inversa (RT) usando un kit de síntesis de primera hebra SuperScript® para RT-PCR (Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). Están presentes ARN de FPE y cebadores específicos de gen combinados a de 10 a 50 ng/μl y 100 nmol/l (cada uno), respectivamente.

15 Las reacciones TaqMan se realizan en placas de 384 pocillos según las instrucciones del fabricante, usando instrumentos Prism 7900HT TaqMan de Applied Biosystems. Se mide la expresión de cada gen o bien en reacciones de 5 μl por duplicado usando ADNc sintetizado a partir de 1 ng de ARN total por pocillo de reacción, o bien en reacciones únicas usando ADNc sintetizado a partir de 2 ng de ARN total. Las concentraciones de cebadores y sondas finales son 0,9 μmol/l (cada cebador) y 0,2 μmol/l, respectivamente. Se realizan los ciclos de PCR tal como sigue: 95°C durante 10 minutos para un ciclo, 95°C durante 20 segundos, y 60°C durante 45 segundos para 40 ciclos. Para verificar que las señales de RT-PCR se derivan de ARN en vez de ADN genómico, para cada gen sometido a prueba se incluye un control idéntico al ensayo de prueba pero omitiendo la reacción de RT (sin control de RT). El ciclo umbral para una curva de amplificación dada durante la RT-PCR se produce en el punto en el que la señal fluorescente de la escisión de la sonda crece más allá de un parámetro de umbral de fluorescencia especificado. Las muestras de prueba con molde inicial mayor superaban el valor umbral a números de ciclos de amplificación más tempranos que aquéllas con cantidades de molde inicial inferiores.

25 Para la normalización de efectos extraños, se normalizaron las mediciones del umbral de ciclo (C_T) obtenidas mediante RT-PCR en relación con la expresión media de un conjunto de cinco genes de referencia: ATP5E, PGK1, UBB, VDAC2 y GPX1. Un aumento de una unidad en las mediciones de expresión normalizada de referencia refleja generalmente un aumento de dos veces en la cantidad de ARN.

Apéndice 1

Nombre del gen	N.º de registro	Nombre del oligo	Secuencia del oligo	SEQ ID NO:
ABCA9	NM_172386	T2132/ABCA9.f1	TTACCCGTGGGAACTGTCTC	1
ABCA9	NM_172386	T2133/ABCA9.r1	GACCAGTAAATGGGTCAGAGGA	2
ABCA9	NM_172386	T2134/ABCA9.p1	TCCTCTCACCAGGACAACAACCACA	3
ABCB1	NM_000927	S8730/ABCB1.f5	AAACACCACTGGAGCATTGA	4
ABCB1	NM_000927	S8731/ABCB1.r5	CAAGCCTGGAACCTATAGCC	5
ABCB1	NM_000927	S8732/ABCB1.p5	CTCGCCAATGATGCTGCTCAAGTT	6
ABCB5	NM_178559	T2072/ABCB5.f1	AGACAGTCGCCTTGGTCCG	7
ABCB5	NM_178559	T2073/ABCB5.r1	AACCTCTGCAGAAGCTGGAC	8
ABCB5	NM_178559	T2074/ABCB5.p1	CCGTA CTCTCCCACTGCCATTGA	9
ABCC10	NM_033450	S9064/ABCC10.f1	ACCAGTGCCACAATGCAG	10
ABCC10	NM_033450	S9065/ABCC10.r1	ATAGCGCTGACCACTGCC	11
ABCC10	NM_033450	S9066/ABCC10.p1	CCATGAGCTGTAGCCGAATGTCCA	12
ABCC11	NM_032583	T2066/ABCC11.f1	AAGCCACAGCCTCCATTG	13
ABCC11	NM_032583	T2067/ABCC11.r1	GGAAGGCTTCACGGATTGT	14
ABCC11	NM_032583	T2068/ABCC11.p1	TGGAGACAGACACCCTGATCCAGC	15
ABCC5	NM_005688	S5605/ABCC5.f1	TGCAGACTGTACCATGCTGA	16
ABCC5	NM_005688	S5606/ABCC5.r1	GGCCAGCACCATAATCCTAT	17
ABCC5	NM_005688	S5607/ABCC5.p1	CTGCACACGGTTCTAGGCTCCG	18
ABCD1	NM_000033	T1991/ABCD1.f1	TCTGTGGCCACCTCTACTC	19
ABCD1	NM_000033	T1992/ABCD1.r1	GGGTGTAGGAAGTCACAGCC	20

ES 2 403 220 T3

ABCD1	NM_000033	T1993/ABCD1.p1	AACCTGACCAAGCCACTCCTGGAC	21
ACTG2	NM_001615	S4543/ACTG2.f3	ATGTACGTGCGCATTCAAGCT	22
ACTG2	NM_001615	S4544/ACTG2.r3	ACGCCATCACCTGAATCCA	23
ACTG2	NM_001615	S4545/ACTG2.p3	CTGGCCGCACGACAGGCATC	24
ACTR2	NM_005722	T2380/ACTR2.f1	ATCCGCATTGAAGACCCA	25
ACTR2	NM_005722	T2381/ACTR2.r1	ATCCGCTAGAACTGCACCAC	26
ACTR2	NM_005722	T2382/ACTR2.p1	CCC GCAGAAAGCACATGGTATTCC	27
ACTR3	NM_005721	T2383/ACTR3.f1	CAACTGCTGAGAGACCGAGA	28
ACTR3	NM_005721	T2384/ACTR3.r1	CGCTCCTTTACTGCCTTAGC	29
ACTR3	NM_005721	T2385/ACTR3.p1	AGGAATCCCTCCAGAACAATCCTTGG	30
AK055699	NM_194317	S2097/AK0556.f1	CTGCATGTGATTGAATAAGAAACAAGA	31
AK055699	NM_194317	S2098/AK0556.r1	TGTGGACCTGATCCCTGTACAC	32
AK055699	NM_194317	S5057/AK0556.p1	TGACCACACCAAAGCCTCCCTGG	33
AKT1	NM_005163	S0010/AKT1.f3	CGCTTCTATGGCGCTGAGAT	34
AKT1	NM_005163	S0012/AKT1.r3	TCCCGGTACACCACGTTCTT	35
AKT1	NM_005163	S4776/AKT1.p3	CAGCCCTGGACTACCTGCACTCGG	36
AKT2	NM_001626	S0828/AKT2.f3	TCCTGCCACCCTTCAAACC	37
AKT2	NM_001626	S0829/AKT2.r3	GGCGGTAAATTCATCATCGAA	38
AKT2	NM_001626	S4727/AKT2.p3	CAGGTACCGTCCGAGGTGACACA	39
AKT3	NM_005465	S0013/AKT3.f2	TTGTCTCTGCCTTGGACTATCTACA	40
AKT3	NM_005465	S0015/AKT3.r2	CCAGCATTAGATTCTCCA ACTTGA	41
AKT3	NM_005465	S4884/AKT3.p2	TCACGGTACACAATCTTTCCGGA	42
ANXA4	NM_001153	T1017/ANXA4.f1	TGGGAGGGATGAAGGAAAT	43
ANXA4	NM_001153	T1018/ANXA4.r1	CTCATA CAGGTCTCTGGGCA	44
ANXA4	NM_001153	T1019/ANXA4.p1	TGTCTCACGAGAGCATCGTCCAGA	45
APC	NM_000038	S0022/APC.f4	GGACAGCAGGAATGTGTTTC	46
APC	NM_000038	S0024/APC.r4	ACCCACTCGATTTGTTTCTG	47
APC	NM_000038	S4888/APC.p4	CATTGGCTCCCCGTGACCTGTA	48
APEX-1	NM_001641	S9947/APEX-1.f1	GATGAAGCCTTTCGCAAGTT	49
APEX-1	NM_001641	S9948/APEX-1.r1	AGGTCTCCACACAGCACAAG	50
APEX-1	NM_001641	S9949/APEX-1.p1	CTTTCGGGAAGCCAGGCCCTT	51
APOC1	NM_001645	S9667/APOC1.f2	GGAAACACACTGGAGGACAAG	52
APOC1	NM_001645	S9668/APOC1.r2	CGCATCTTGGCAGAAAGTT	53
APOC1	NM_001645	S9669/APOC1.p2	TCATCAGCCGCATCAAACAGAGTG	54
APOD	NM_001647	T0536/APOD.f1	GTTTATGCCATCGGCACC	55
APOD	NM_001647	T0537/APOD.r1	GGAATACACGAGGGCATAGTTC	56
APOD	NM_001647	T0538/APOD.p1	ACTGGATCCTGGCCACCGACTATG	57
APOE	NM_000041	T1994/APOE.f1	GCCTCAAGAGCTGGTTCG	58
APOE	NM_000041	T1995/APOE.r1	CCTGCACCTTCTCCACCA	59
APOE	NM_000041	T1996/APOE.p1	ACTGGCGCTGCATGTCTTCCAC	60
APRT	NM_000485	T1023/APRT.f1	GAGGTCTGGAGTGCGTG	61

ES 2 403 220 T3

APRT	NM_000485	T1024/APRT.r1	AGGTGCCAGCTTCTCCCT	62
APRT	NM_000485	T1025/APRT.p1	CCTTAAGCGAGGTCAGCTCCACCA	63
ARHA	NM_001664	S8372/ARHA.f1	GGTCTCCGTCGGTTCTC	64
ARHA	NM_001664	S8373/ARHA.r1	GTCGCAAACCTCGGAGACG	65
ARHA	NM_001664	S8374/ARHA.p1	CCACGGTCTGGTCTTCAGCTACCC	66
AURKB	NM_004217	S7250/AURKB.f1	AGCTGCAGAAGAGCTGCACAT	67
AURKB	NM_004217	S7251/AURKB.r1	GCATCTGCCAACTCCTCCAT	68
AURKB	NM_004217	S7252/AURKB.p1	TGACGAGCAGCGAACAGCCACG	69
B-actina	NM_001101	S0034/B-acti.f2	CAGCAGATGTGGATCAGCAAG	70
B-actina	NM_001101	S0036/B-acti.r2	GCATTTGCGGTGGACGAT	71
B-actina	NM_001101	S4730/B-acti.p2	AGGAGTATGACGAGTCCGGCCCC	72
B-Catenina	NM_001904	S2150/B-Cate.f3	GGCTCTTGTGCGTACTGTCCTT	73
B-Catenina	NM_001904	S2151/B-Cate.r3	TCAGATGACGAAGAGCACAGATG	74
B-Catenina	NM_001904	S5046/B-Cate.p3	AGGCTCAGTGATGTCTTCCCTGTCACCAG	75
BAD	NM_032989	S2011/BAD.f1	GGGTCAGGTGCCTCGAGAT	76
BAD	NM_032989	S2012/BAD.r1	CTGCTCACTCGGCTCAAACCTC	77
BAD	NM_032989	S5058/BAD.p1	TGGGCCCAGAGCATGTTCCAGATC	78
BAG1	NM_004323	S1386/BAG1.f2	CGTTGTCAGCACTTGAATACAA	79
BAG1	NM_004323	S1387/BAG1.r2	GTTCAACCTCTTCTGTGGACTGT	80
BAG1	NM_004323	S4731/BAG1.p2	CCCAATTAACATGACCCGGCAACCAT	81
Bak	NM_001188	S0037/Bak.f2	CCATTTCCACCATTCTACCT	82
Bak	NM_001188	S0039/Bak.r2	GGGAACATAGACCCACCAAT	83
Bak	NM_001188	S4724/Bak.p2	ACACCCCAGACGTCCTGGCCT	84
Bax	NM_004324	S0040/Bax.f1	CCGCCGTGGACACAGACT	85
Bax	NM_004324	S0042/Bax.r1	TTGCCGTCAGAAAACATGTCA	86
Bax	NM_004324	S4897/Bax.p1	TGCCACTCGGAAAAAGACCTCTCGG	87
BBC3	NM_014417	S1584/BBC3.f2	CCTGGAGGGTCCCTGTACAAT	88
BBC3	NM_014417	S1585/BBC3.r2	CTAATTGGGCTCCATCTCG	89
BBC3	M_014417	S4890/BBC3.p2	CATCATGGGACTCCTGCCCTTACC	90
Bcl2	NM_000633	S0043/Bcl2.f2	CAGATGGACCTAGTACCCACTGAG A	91
Bcl2	NM_000633	S0045/Bcl2.r2	CCTATGATTTAAGGGCATTTTTCC	92
Bcl2	NM_000633	S4732/Bcl2.p2	TTCCACGCCGAAGGACAGCGAT	93
BCL2L11	NM_138621	S7139/BCL2L1.f1	AATTACCAAGCAGCCGAAGA	94
BCL2L11	NM_138621	S7140/BCL2L1.r1	CAGGCGGACAATGTAACGTA	95
BCL2L11	NM_138621	S7141/BCL2L1.p1	CCACCCACGAATGGTTATCTTACGACTG	96
BCL2L13	NM_015367	S9025/BCL2L1.f1	CAGCGACAACCTCTGGACAAG	97
BCL2L13	NM_015367	S9026/BCL2L1.r1	GCTCTCAGACTGCCAGGAA	98
BCL2L13	NM_015367	S9027/BCL2L1.p1	CCCCAGAGTCTCCAACCTGTGACCA	99
Bclx	NM_001191	S0046/Bclx.f2	CTTTTGTGGAACCTCTATGGGAACA	100
Bclx	NM_001191	S0048/Bclx.r2	CAGCGGTTGAAGCGTTCCT	101
Bclx	NM_001191	S4898/Bclx.p2	TTCGGCTCTCGGCTGCTGCA	102

ES 2 403 220 T3

BCRP	NM_004827	S0840/BCRP.f1	TGTA CTGGCGAAGAATATTTGGTAAA	103
BCRP	NM_004827	S0841/BCRP.r1	GCCACGTGATTCTTCCACAA	104
BCRP	NM_004827	S4836/BCRP.p1	CAGGGCATCGATCTCTCACCTGG	105
BID	NM_001196	S6273/BID.f3	GGACTGTGAGGTCAACAACG	106
BID	NM_001196	S6274/BID.r3	GGAAGCCAAACACCAGTAGG	107
BID	NM_001196	S6275/BID.p3	TGTGATGCACTCATCCCTGAGGCT	108
BIN1	NM_004305	S2651/BIN1.f3	CCTGCAAAAGGGAACAAGAG	109
BIN1	NM_004305	S2652/BIN1.r3	CGTGGTTGACTCTGATCTCG	110
BIN1	NM_004305	S4954/BIN1.p3	CTTCGCCTCCAGATGGCTCCC	111
BRCA1	NM_007295	S0049/BRCA1.f2	TCAGGGGGCTAGAAATCTGT	112
BRCA1	NM_007295	S0051/BRCA1.r2	CCATTCCAGTTGATCTGTGG	113
BRCA1	NM_007295	S4905/BRCA1.p2	CTATGGGCCCTTACCAACATGC	114
BRCA2	NM_000059	S0052/BRCA2.f2	AGTTCGTGCTTTGCAAGATG	115
BRCA2	NM_000059	S0054/BRCA2.r2	AAGGTAAGCTGGGTCTGCTG	116
BRCA2	NM_000059	S4985/BRCA2.p2	CATTCTTCACTGCTTGATAAAGCTCTGCA	117
BUB1	NM_004336	S4294/BUB1.f1	CCGAGGTTAATCCAGCACGTA	118
BUB1	NM_004336	S4295/BUB1.r1	AAGACATGGCGCTCTCAGTTC	119
BUB1	NM_004336	S4296/BUB1.p1	TGCTGGGAGCCTACACTTGGCCC	120
BUB1B	NM_001211	S8060/BUB1 B.f1	TCAACAGAAGGCTGAACCACTAGA	121
BUB1B	NM_001211	S8061/BUB1B.r1	CAACAGAGTTTGCCGAGACACT	122
BUB1B	NM_001211	S8062/BUB1B.p1	TACAGTCCCAGCACCGACAATTCC	123
BUB3	NM_004725	S8475/BUB3.f1	CTGAAGCAGATGGTTCATCATT	124
BUB3	NM_004725	S8476/BUB3.r1	GCTGATTCCCAAGAGTCTAACC	125
BUB3	NM_004725	S8477/BUB3.p1	CCTCGCTTTGTTTAACAGCCCAGG	126
c-Src	NM_005417	S7320/c-Src.f1	TGAGGAGTGGTATTTTGGCAAGA	127
c-Src	NM_005417	S7321/c-Src.r1	CTCTCGGGTTCTCTGCATTGA	128
c-Src	NM_005417	S7322/c-Src.p1	AACCGCTCTGACTCCCGTCTGGTG	129
C14orf10	NM_017917	T2054/C14orf.f1	GTCAGCGTGGTAGCGGTATT	130
C14orf10	NM_017917	T2055/C14orf.r1	GGAAGTCTTGGCTAAAGAGGC	131
C14orf10	NM_017917	T2056/C14orf.p1	AACAATTACTGTCACTGCCGCGGA	132
C20 orf1	NM_012112	S3560/C20 or.f1	TCAGCTGTGAGCTGCCGATA	133
C20 orf1	NM_012112	S3561/C20 or.r1	ACGGTCTAGGTTTGAGGTTAAGA	134
C20 orf1	NM_012112	S3562/C20 or.p1	CAGGTCCCATTGCCGGGCG	135
CA9	NM_001216	S1398/CA9.f3	ATCCTAGCCCTGGTTTTTGG	136
CA9	NM_001216	S1399/CA9.r3	CTGCCTTCTCATCTGCACAA	137
CA9	NM_001216	S4938/CA9.p3	TTTGCTGTCACCAGCGTCGC	138
CALD1	NM_004342	S4683/CALD1.f2	CACTAAGGTTTGAGACAGTTCAGAA	139
CALD1	NM_004342	S4684/CALD1.r2	GCGAATTAGCCCTCTACA ACTGA	140
CALD1	NM_004342	S4685/CALD1.p2	AACCCAAGCTCAAGACGCAGGACGAG	141
CAPZA1	NM_006135	T2228/CAPZA1.f1	TCGTTGGAGATCAGAGTGGA	142
CAPZA1	NM_006135	T2229/CAPZA1.r1	TTAAGCACGCCAACCACC	143

ES 2 403 220 T3

CAPZA1	NM_006135	T2230/CAPZA1.p1	TCACCATCACACCACCTACAGCCC	144
CAV1	NM_001753	S7151/CAV1.f1	GTGGCTCAACATTGTGTTCC	145
CAV1	NM_001753	S7152/CAV1.r1	CAATGGCCTCCATTTTACAG	146
CAV1	NM_001753	S7153/CAV1.p1	ATTCAGCTGATCAGTGGGCCTCC	147
CCNB1	NM_031966	S1720/CCNB1.f2	TTCAGTTGTTGCAGGAGAC	148
CCNB1	NM_031966	S1721/CCNB1.r2	CATCTTCTTGGGCACACAAT	149
CCNB1	NM_031966	S4733/CCNB1.p2	TGTCTCCATTATTGATCGGTTCA CA	150
CCND1	NM_053056	S0058/CCND1.f3	GCATGTTGTTGGCCTCTAAGA	151
CCND1	NM_053056	S0060/CCND1.r3	CGGTGTAGATGCACAGCTTCTC	152
CCND1	NM_053056	S4986/CCND1.p3	AAGGAGACCATCCCCCTGACGGC	153
CCNE2	NM_057749	S1458/CCNE2.f2	ATGCTGTGGCTCCTTCTAACT	154
CCNE2	NM_057749	S1459/CCNE2.r2	ACCCAAATTGTGATATACAAAAGG TT	155
CCNE2	NM_057749	S4945/CCNE2.p2	TACCAAGCAACCTACATGTCAAGA AAGCCC	156
CCT3	NM_001008800	T1053/CCT3.f1	ATCCAAGGCCATGACTGG	157
CCT3	NM_001008800	T1054/CCT3.r1	GGAATGACCTCTAGGGCCTG	158
CCT3	NM_001008800	T1055/CCT3.p1	ACAGCCCTGTATGGCATTGTTCC	159
CD14	NM_000591	T1997/CD14.f1	GTGTGCTAGCGTACTCCCG	160
CD14	NM_000591	T1998/CD14.r1	GCATGGTGCCGGTTATCT	161
CD14	NM_000591	T1999/CD14.p1	CAAGGAAGTACGCTCGAGGACCT	162
CD31	NM_000442	S1407/CD31.f3	TGTATTTCAAGACCTCTGTGCACTT	163
CD31	NM_000442	S1408/CD31.r3	TTAGCCTGAGGAATTGCTGTGTT	164
CD31	NM_000442	S4939/CD31.p3	TTTATGAACCTGCCCTGCTCCAC A	165
CD3z	NM_000734	S0064/CD3z.f1	AGATGAAGTGAAGGCGCTT	166
CD3z	NM_000734	S0066/CD3z.r1	TGCCTCTGTAATCGGCAACTG	167
CD3z	NM_000734	S4988/CD3z.p1	CACCGCGGCCATCCTGCA	168
CD63	NM_001780	T1988/CD63.f1	AGTGGGACTGATTGCCGT	169
CD63	NM_001780	T1989/CD63.r1	GGGTAGCCCCCTGGATTAT	170
CD63	NM_001780	T1990/CD63.p1	TCTGACTCAGGACAAGCTGTGCC	171
CD68	NM_001251	S0067/CD68.f2	TGGTCCCAGCCCTGTGT	172
CD68	NM_001251	S0069/CD68.r2	CTCCTCCACCCTGGGTTGT	173
CD68	NM_001251	S4734/CD68.p2	CTCCAAGCCAGATTCAGATTCGA GTCA	174
CDC2	NM_001786	S7238/CDC2.f1	GAGAGCGACGCGTTGTT	175
CDC2	NM_001786	S7239/CDC2.r1	GTATGGTAGATCCCGGCTTATTATT C	176
CDC2	NM_001786	S7240/CDC2.p1	TAGCTGCCGCTGCGGCCG	177
CDC20	NM_001255	S4447/CDC20.f1	TGGATTGGAGTTCTGGGAATG	178
CDC20	NM_001255	S4448/CDC20.r1	GCTTGCACTCCACAGGTACACA	179
CDC20	NM_001255	S4449/CDC20.p1	ACTGGCCGTGGCACTGGACAACA	180
CDC25B	NM_021873	S1160/CDC25B.f1	AAACGAGCAGTTTGCCATCAG	181

ES 2 403 220 T3

CDC25B	NM_021873	S1161/CDC25B.r1	GTTGGTGATGTTCCGAAGCA	182
CDC25B	NM_021873	S4842/CDC25B.p1	CCTCACCGGCATAGACTGGAAGCG	183
CDCA8	NM_018101	T2060/CDCA8.f1	GAGGCACAGTATTGCCAG	184
CDCA8	NM_018101	T2061/CDCA8.r1	GAGACGGTTGGAGAGCTTCTT	185
CDCA8	NM_018101	T2062/CDCA8.p1	ATGTTTCCCAAGGCTCTGGATCC	186
CDH1	NM_004360	S0073/CDH1.f3	TGAGTGTCCCCCGGTATCTTC	187
CDH1	NM_004360	S0075/CDH1.r3	CAGCCGCTTTCAGATTTTCAT	188
CDH1	NM_004360	S4990/CDH1.p3	TTGCCAATCCCGATGAAATTGGAAA TTT	189
CDK5	NM_004935	T2000/CDK5.f1	AAGCCCTATCCGATGTACCC	190
CDK5	NM_004935	T2001/CDK5.r1	CTGTGGCATTGAGTTTGGG	191
CDK5	NM_004935	T2002/CDK5.p1	CACAACATCCCTGGTGAACGTCGT	192
CDKN1C	NM_000076	T2003/CDKN1C.f1	CGGCGATCAAGAAGCTGT	193
CDKN1C	NM_000076	T2004/CDKN1C.r1	CAGGCGCTGATCTCTTGC	194
CDKN1C	NM_000076	T2005/CDKN1C.p1	CGGGCCTCTGATCTCCGATTTCTT	195
CEGP1	NM_020974	S1494/CEGP1.f2	TGACAATCAGCACACCTGCAT	196
CEGP1	NM_020974	S1495/CEGP1.r2	TGTGACTACAGCCGTGATCCTTA	197
CEGP1	NM_020974	S4735/CEGP1.p2	CAGGCCCTCTTCCGAGCGGT	198
CENPA	NM_001809	S7082/CENPA.f1	TAAATTCCTCGTGGTGTGGA	199
CENPA	NM_001809	S7083/CENPA.r1	GCCTCTTGTAGGGCCAATAG	200
CENPA	NM_001809	S7084/CENPA.p1	CTTCAATTGGCAAGCCCAGGC	201
CENPE	NM_001813	S5496/CENPE.f3	GGATGCTGGTGACCTCTTCT	202
CENPE	NM_001813	S5497/CENPE.r3	GCCAAGGCACCAAGTAATC	203
CENPE	NM_001813	S5498/CENPE.p3.	TTCCCTCACGTTGCAACAGGAATTA A	204
CENPF	NM_016343	S9200/CENPF.f1	CTCCCGTCAACAGCGTTC	205
CENPF	NM_016343	S9201/CENPF.r1	GGGTGAGTCTGGCCTTCA	206
CENPF	NM_016343	S9202/CENPF.p1	ACACTGGACCAGGAGTGCATCCAG	207
CGA (CHGA oficial)	NM_001275	S3221/CGA(C.f3	CTGAAGGAGCTCCAAGACCT	208
CGA (CHGA oficial)	NM_001275	S3222/CGA (C.r3	CAAACCGCTGTGTTTCTTC	209
CGA (CHGA oficial)	NM_001275	S3254/CGA (C.p3	TGCTGATGTGCCCTCTCCTTGG	210
CHFR	NM_018223	S7085/CHFR.f1	AAGGAAGTGGTCCCTCTGTG	211
CHFR	NM_018223	S7086/CHFR.r1	GACGCAGTCTTTCTGTCTGG	212
CHFR	NM_018223	S7087/CHFR.p1	TGAAGTCTCCAGCTTTGCCTCAGC	213
Chk1	NM_001274	S1422/Chk1.f2	TGATAAATTGGTACAAGGGATCAGC TT	214
Chk1	NM_001274	S1423/Chk1.r2	GGGTGCCAAGTAAGTACTATTCA	215
Chk1	NM_001274	S4941/Chk1.p2	CCAGCCCACATGTCTGATCATAT GC	216
Chk2	NM_007194	S1434/Chk2.f3	ATGTGGAACCCACCTACTT	217
Chk2	NM_007194	S1435/Chk2.r3	CAGTCCACAGCACGGTTATACC	218

ES 2 403 220 T3

Chk2	NM_007194	S4942/Chk2.p3	JAGTCCCAACAGAAACAAGAACTTC IAGGCG	219
clAP2	NM_001165	S0076/clAP2.f2	GGATATTTCCGTGGCTCTTATTCA	220
clAP2	NM_001165	S0078/clAP2.r2	CTTCTCATCAAGGCAGAAAAATCTT	221
clAP2	NM_001165	S4991/clAP2.p2	TCTCCATCAAATCCTGTAAACTCCA IGAGCA	222
CKAP1	NM_001281	T2293/CKAP1.f1	TCATTGACCACAGTGGCG	223
CKAP1	NM_001281	T2294/CKAP1.r1	TCGTGTACTTCTCCACCCG	224
CKAP1	NM_001281	T2295/CKAP1.p1	CACGTCTCATACTCACCAAGGCG	225
CLU	NM_001831	S5666/CLU.f3	CCCCAGGATACCTACCACTACCT	226
CLU	NM_001831	S5667/CLU.r3	TGCGGGACTTGGGAAAGA	227
CLU	NM_001831	S5668/CLU.p3	CCCTTCAGCCTGCCCCACCG	228
cMet	NM_000245	S0082/cMet.f2	GACATTTCCAGTCTGCAGTCA	229
cMet	NM_000245	S0084/cMet.r2	CTCCGATCGCACACATTTGT	230
cMet	NM_000245	S4993/cMet.p2	TGCCTCTCTGCCCCACCCTTTGT	231
cMYC	NM_002467	S0085/cMYC.f3	TCCCTCCACTCGGAAGGACTA	232
cMYC	NM_002467	S0087/cMYC.r3	CGGTTGTTGCTGATCTGTCTCA	233
cMYC	NM_002467	S4994/cMYC.p3	TCTGACACTGTCCAATTGACCCT CTT	234
CNN	NM_001299	S4564/CNN.f1	TCCACCCTCCTGGCTTTG	235
CNN	NM_001299	S4565/CNN.r1	TCACTCCCACGTTACCTTGT	236
CNN	NM_001299	S4566/CNN.p1	TCCTTTCGTCTTCGCCATGCTGG	237
COL1A1	NM_000088	S4531/COL1A1.f1	GTGGCCATCCAGCTGACC	238
COL1A1	NM_000088	S4532/COL1A1.r1	CAGTGGTAGGTGATGTTCTGGGA	239
COL1A1	NM_000088	S4533/COL1A1.p1	TCCTGCGCCTGATGTCCACCG	240
COL1A2	NM_000089	-S4534/COL1A2.f1	CAGCCAAGAAGTGGTATAGGAGCT	241
COL1A2	NM_000089	S4535/COL1A2.r1	AAACTGGCTGCCAGCATTG	242
COL1A2	NM_000089	S4536/COL1A2.p1	TCTCCTAGCCAGACGTGTTTCTTGT CCTTG	243
COL6A3	NM_004369	T1062/COL6A3.f1	GAGAGCAAGCGAGACATTCTG	244
COL6A3	NM_004369	T1063/COL6A3.r1	AACAGGGAAGTGGCCAC	245
COL6A3	NM_004369	T1064/COL6A3.p1	CCTCTTTGACGGCTCAGCCAATCT	246
Cóntigo 51037	NM_198477	S2070/Contiq.f1	CGACAGTTGCGATGAAAGTTCTAA	247
Cóntigo 51037	NM_198477	S2071/Contig.r1	GGCTGCTAGAGACCATGGACAT	248
Cóntigo 51037	NM_198477	S5059/Contig.p1	CCTCCTCCTGTTGCTGCCACTAAT GCT	249
COX2	NM_000963	S0088/COX2.f1	TCTGCAGAGTTGGAAGCACTCTA	250
COX2	NM_000963	S0090/COX2.r1	GCCGAGGCTTTTCTACCAGAA	251
COX2	NM_000963	S4995/COX2.p1	CAGGATACAGCTCCACAGCATCGA ITGTC	252
COX7C	NM_001867	T0219/COX7C.f1	ACCTCTGTGGTCCGTAGGAG	253
COX7C	NM_001867	T0220/COX7C.r1	CGACCACTTGTTTTCCACTG	254
COX7C	NM_001867	T0221/COX7C.p1	TCTCCCAGGGCCCTCCTCATAGT	255
CRABP1	NM_004378	S5441/CRABP1.f3	AACTCAAGGTCGGAGAAGG	256

ES 2 403 220 T3

CRABP1	NM_004378	S5442/CRABP1.r3	TGGCTAAACTCCTGCACTTG	257
CRABP1	NM_004378	S5443/CRABP1.p3	CCGTCCACGGTCTCCTCCTCA	258
CRIP2	NM_001312	S5676/CRIP2.f3	GTGCTACGCCACCCTGTT	259
CRIP2	NM_001312	S5677/CRIP2.r3	CAGGGGCTTCTCGTAGATGT	260
CRIP2	NM_001312	S5678/CRIP2.p3	CCGATGTTACGCCTTTGGGTC	261
CRYAB	NM_001885	S8302/CRYAB.f1	GATGTGATTGAGGTGCATGG	262
CRYAB	NM_001885	S8303/CRYAB.r1	GAACTCCCTGGAGATGAAACC	263
CRYAB	NM_001885	S8304/CRYAB.p1	TGTTTCATCCTGGCGCTTTCATGT	264
CSF1	NM_000757	S1482/CSF1.f1	TGCAGCGGCTGATTGACA	265
CSF1	NM_000757	S1483/CSF1.r1	CAACTGTTCTGGTCTACAAACTCA	266
CSF1	NM_000757	S4948/CSF1.p1	TCAGATGGAGACCTCGTGCCAAAT ITACA	267
CSNK1D	NM_001893	S2332/CSNK1D.f3	AGCTTTTCCGGAATCTGTTC	268
CSNK1D	NM_001893	S2333/CSNK1D.r3	ATTTGAGCATGTTCCAGTCG	269
CSNK1D	NM_001893	S4850/CSNK1D.p3	CATCGCCAGGGCTTCTCCTATGAC	270
CST7	NM_003650	T2108/CST7.f1	TGGCAGAACTACCTGCAAGA	271
CST7	NM_003650	T2109/CST7.r1	TGCTTCAAGGTGTGGTTGG	272
CST7	NM_003650	T2110/CST7.p1	CACCTGCGTCTGGATGACTGTGAC	273
CTSD	NM_001909	S1152/CTSD.f2	GTACATGATCCCCTGTGAGAAGGT	274
CTSD	NM_001909	S1153/CTSD.r2	GGGACAGCTTGTAGCCTTTGC	275
CTSD	NM_001909	S4841/CTSD.p2	ACCCTGCCCGCGATCACACTGA	276
CTSL	NM_001912	S1303/CTSL.f2	GGGAGGCTTATCTCACTGAGTGA	277
CTSL	NM_001912	S1304/CTSL.r2	CCATTGCAGCCTTCATTGC	278
CTSL	NM_001912	S4899/CTSL.p2	TTGAGGCCCCAGAGCAGTCTACCAG ATTCT	279
CTSL2	NM_001333	S4354/CTSL2.f1	TGTCTCACTGAGCGAGCAGAA	280
CTSL2	NM_001333	S4355/CTSL2.r1	ACCATTGCAGCCCTGATTG	281
CTSL2	NM_001333	S4356/CTSL2.p1	CTTGAGGACGCGAACAGTCCACCA	282
CXCR4	NM_003467	S5966/CXCR4.f3	TGACCGCTTCTACCCCAATG	283
CXCR4	NM_003467	S5967/CXCR4.r3	AGGATAAGGCCAACCATGATGT	284
CXCR4	NM_003467	S5968/CXCR4.p3	CTGAAACTGGAACACAACCACCCA CAAG	285
CYBA	NM_000101	S5300/CYBA.f1	GGTGCCTACTCCATTGTGG	286
CYBA	NM_000101	S5301/CYBA.r1	GTGGAGCCCTTCTTCCTCTT	287
CYBA	NM_000101	S5302/CYBA.p1	TACTCCAGCAGGCACACAAACACG	288
CYP1B1	NM_000104	S0094/CYP1B1.f3	CCAGCTTTGTGCCTGTCACTAT	289
CYP1B1	NM_000104	S0096/CYP1B1.r3	GGGAATGTGGTAGCCCAAGA	290
CYP1B1	NM_000104	S4996/CYP1B1.p3	CTCATGCCACCACTGCCAACACCT C	291
CYP2C8	NM_000770	S1470/CYP2C8.f2	CCGTGTTCAAGAGGAAGCTC	292
CYP2C8	NM_000770	S1471/CYP2C8.r2	AGTGGGATCACAGGGTGAAG	293
CYP2C8	NM_000770	S4946/CYP2C8.p2	TTTTCTCAACTCCTCCACAAGGCA	294

ES 2 403 220 T3

CYP3A4	NM_017460	S1620/CYP3A4.f2	AGAACAAGGACAACATAGATCCTT ACATAT	295
CYP3A4	NM_017460	S1621/CYP3A4.r2	GCAAACCTCATGCCAATGC	296
CYP3A4	NM_017460	S4906/CYP3A4.p2	CACACCCTTTGGAAGTGGACCCAG AA	297
DDR1	NM_001954	T2156/DDR1.f1	CCGTGTGGCTCGCTTTCT	298
DDR1	NM_001954	T2157/DDR1.r1	GGAGATTTGCTGAAGAGTAACCA	299
DDR1	NM_001954	T2158/DDR1.p1	TGCCGCTTCTCTTTGCGGG	300
DIABLO	NM_019887	S0808/DIABLO.f1	CACAATGGCGGCTCTGAAG	301
DIABLO	NM_019887	S0809/DIABLO.r1	ACACAAACTGTCTGTACCTGAA GA	302
DIABLO	NM_019887	S4813/DIABLO.p1	AAGTTACGCTGCGCGACAGCCAA	303
DIAPH1	NM_005219	S7608/DIAPH1.f1	CAAGCAGTCAAGGAGAACCA	304
DIAPH1	NM_005219	S7609/DIAPH1.r1	AGTTTTGCTCGCCTCATCTT	305
DIAPH1	NM_005219	S7610/DIAPH1.p1	TTCTTCTGTCTCCCGCCGCTTC	306
DICER1	NM_177438	S5294/DICER1.f2	TCCAATTCCAGCATCACTGT	307
DICER1	NM_177438	S5295/DICER1.r2	GGCAGTGAAGGCGATAAAGT	308
DICER1	NM_177438	S5296/DICER1.p2	AGAAAAGCTGTTTGTCTCCCCAGC A	309
DKFZp564D0462;	NM_198569	S4405/DKFZp5.f2	CAGTGCTTCCATGGACAAGT	310
DKFZp564D0462:	NM_198569	S4406/DKFZp5.r2	TGGACAGGGATGATTGATGT	311
DKFZp564D0462:	NM_198569	S4407/DKFZp5.p2	ATCTCCATCAGCATGGGCCAGTTT	312
DR4	NM_003844	S2532/DR4.f2	TGCACAGAGGGTGTGGGTTAC	313
DR4	NM_003844	S2533/DR4.r2	TCTTCATCTGATTTACAAGCTGTAC ATG	314
DR4	NM_003844	S4981/DR4.p2	CAATGCTTCCAACAATTTGTTTGCT TGCC	315
DR5	NM_003842	S2551/DR5.f2	CTCTGAGACAGTGCTTCGATGACT	316
DR5	NM_003842	S2552/DR5.r2	CCATGAGGCCCAACTTCCT	317
DR5	NM_003842	S4979/DR5.p2	CAGACTTGGTGCCCTTTGACTCC	318
DUSP1	NM_004417	S7476/DUSP1.f1	AGACATCAGCTCCTGGTTCA	319
DUSP1	NM_004417	S7477/DUSP1.r1	GACAAACACCCTTCTCCAG	320
DUSP1	NM_004417	S7478/DUSP1.p1	CGAGGCCATTGACTTCATAGACTC CA	321
EEF1D	NM_001960	T2159/EEF1 D.f1	CAGAGGATGACGAGGATGATGA	322
EEF1D	NM_001960	T2160/EEF1D.r1	CTGTGCCGCTCCTTGTC	323
EEF1D	NM_001960	T2161/EEF1D.p1	CTCCTCATTGTCACTGCCAAACAG GTCA	324
EGFR	NM_005228	S0103/EGFR.f2	TGTCGATGGACTTCCAGAAC	325
EGFR	NM_005228	S0105/EGFR.r2	ATTGGGACAGCTTGGATCA	326
EGFR	NM_005228	S4999/EGFR.p2	CACCTGGGCAGCTGCCAA	327
EIF4E	NM_001968	S0106/EIF4E.f1	GATCTAAGATGGCGACTGTGCGAA	328
EIF4E	NM_001968	S0108/EIF4E.r1	TTAGATTCCGTTTTCTCCTTCTG	329
EIF4E	NM_001968	S5000/EIF4E.p1	ACCACCCTACTCCTAATCCCCG ACT	330
EIF4EL3	NM_004846	S4495/EIF4EL.f1	AAGCCGCGTTGAATGTG	331

ES 2 403 220 T3

EIF4EL3	NM_004846	S4496/EIF4EL.r1	TGACGCCAGCTTCAATGATG	332
EIF4EL3	NM_004846	S4497/EIF4EL.p1	TGACCCTCTCCCTCTCTGGATGGC A	333
ELP3	NM_018091	T2234/ELP3.f1	CTCGGATCCTAGCCCTCG	334
ELP3	NM_018091	T2235/ELP3.r1	GGCATTGGAATATCCCTCTGTA	335
ELP3	NM_018091	T2236/ELP3.p1	CCTCCATGGACTCGAGTGTACCGA	336
ER2	NM_001437	S0109/ER2.f2	TGGTCCATCGCCAGTTATCA	337
ER2	NM_001437	S0111/ER2.r2	TGTTCTAGCGATCTTGCTTCACA	338
ER2	NM_001437	S5001/ER2.p2	ATCTGTATGCGGAACCTCAAAAAGA GTCCCT	339
ErbB3	NM_001982	S0112/ErbB3.f1	CGGTTATGTCATGCCAGATACAC	340
ErbB3	NM_001982	S0114/ErbB3.r1	GAACTGAGACCCACTGAAGAAAGG	341
ErbB3	NM_001982	S5002/ErbB3.p1	CCTCAAAGGTA CTCCCTCCTCCCG G	342
ERBB4	NM_005235	S1231/ERBB4.f3	TGGCTCTTAATCAGTTTCGTTACCT	343
ERBB4	NM_005235	S1232/ERBB4.r3	CAAGGCATATCGATCCTCATAAAGT	344
ERBB4	NM_005235	S4891/ERBB4.p3	TGTCCCACGAATAATGCGTAAATTC TCCAG	345
ERCC1	NM_001983	S2437/ERCC1.f2	GTCCAGGTGGATGTGAAAGA	346
ERCC1	NM_001983	S2438/ERCC1.r2	CGGCCAGGATACACATCTTA	347
ERCC1	NM_001983	S4920/ERCC1.p2	CAGCAGGCCCTCAAGGAGCTG	348
ERK1	NM_002746	S1560/ERK1.f3	ACGGATCACAGTGGAGGAAG	349
ERK1	NM_002746	S1561/ERK1.r3	CTCATCCGTCGGGTCATAGT	350
ERK1	NM_002746	S4882/ERK1.p3	CGCTGGCTCACCCCTACCTG	351
ESPL1	NM_012291	S5686/ESPL1.f3	ACCCCCAGACCGGATCAG	352
ESPL1	NM_012291	S5687/ESPL1.r3	TGTAGGGCAGACTTCCTCAAACA	353
ESPL1	NM_012291	S5688/ESPL1.p3	CTGGCCCTCATGTCCCTTCACG	354
EstR1	NM_000125	S0115/EstR1.f1	CGTGGTGCCCTCTATGAC	355
EstR1	NM_000125	S0117/EstR1.r1	GGCTAGTGGGCGCATGTAG	356
EstR1	NM_000125	S4737/EstR1.p1	CTGGAGATGCTGGACGCC	357
fas	NM_000043	S0118/fas.f1	GGATTGCTCAACAACCATGCT	358
fas	NM_000043	S0120/fas.r1	GGCATTAACTTTTGGACGATAA	359
fas	NM_000043	S5003/fas.p1	TTCTGGACCCTCCTACCTCTGGTTC TTACGT	360
fasl	NM_000639	S0121/fasl.f2	GCACCTTGGGATTCTTTCCATTAT	361
fasl	NM_000639	S0123/fasl.r2	GCATGTAAGAAGACCCTCACTGAA	362
fasl	NM_000639	S5004/fasl.p2	ACAACATTCTCGGTGCCTGTAACA AAGAA	363
FASN	NM_004104	S8287/FASN.f1	GCCTCTTCCTGTTTCGACG	364
FASN	NM_004104	S8288/FASN.r1	GCTTTGCCCGGTAGCTCT	365
FASN	NM_004104	S8289/FASN.p1	TCGCCACCTACGTA CTGGCCTAC	366
FBXO5	NM_012177	S2017/FBXO5.r1	GGATTGTAGACTGTCACCGAAATT C	367
FBXO5	NM_012177	S2018/FBXO5.f1	GGCTATTCTCATTCTCTACAAA GTG	368

ES 2 403 220 T3

FBXO5	NM_012177	S5061/FBXO5.p1	CCTCCAGGAGGCTACCTTCTTCAT GTTCAC	369
FDFT1	NM_004462	T2006/FDFT1.f1	AAGGAAAGGGTGCCTCATC	370
FDFT1	NM_004462	T2007/FDFT1.r1	GAGCCACAAGCAGCACAGT	371
FDFT1	NM_004462	T2008/FDFT1.p1	CATCACCCACAAGGACAGGTTGCT	372
FGFR1	NM_023109	S0818/FGFR1.f3	CACGGGACATTCACCCACATC	373
FGFR1	NM_023109	S0819/FGFR1.r3	GGGTGCCATCCACTTCACA	374
FGFR1	NM_023109	S4816/FGFR1.p3	ATAAAAAGACAACCAACGGCCGAC ITGC	375
FHIT	NM_002012	S2443/FHIT.f1	CCAGTGGAGCGCTTCCAT	376
FHIT	NM_002012	S2444/FHIT.r1	CTCTCTGGGTGCTCTGAAACAA	377
FHIT	NM_002012	S4921/FHIT.p1	TCGGCCACTTCATCAGGACGCAG	378
FIGF	NM_004469	S8941/FIGF.f1	GGTTCCAGCTTTCTGTAGCTGT	379
FIGF	NM_004469	S8942/FIGF.r1	GCCGCAGGTTCTAGTTGCT	380
FIGF	NM_004469	S8943/FIGF.p1	ATTGGTGGCCACACCACCTCCTTA	381
FLJ20354 (DEPDC1 oficial)	NM_017779	S4309/FLJ203.f1	GCGTATGATTTCCCGAATGAG	382
FLJ20354 (DEPDC1 oficial)	NM_017779	S4310/FLJ203.r1	CAGTGACCTCGTACCCATTGC	383
FLJ20354 (DEPDC1 oficial)	NM_017779	S4311/FLJ203.p1	ATGTTGATATGCCCAAACCTTCATGA	384
FOS	NM_005252	S6726/FOS.f1	CGAGCCCTTTGATGACTTCCT	385
FOS	NM_005252	S6727/FOS.r1	GGAGCGGGCTGTCTCAGA	386
FOS	NM_005252	S6728/FOS.p1	TCCCAGCATCATCCAGGCCAG	387
FOXM1	NM_021953	S2006/FOXM1.f1	CCACCCCGAGCAAATCTGT	388
FOXM1	NM_021953	S2007/FOXM1.r1	AAATCCAGTCCCCCTACTTTGG	389
FOXM1	NM_021953	S4757/FOXM1.p1	CCTGAATCCTGGAGGCTCACGCC	390
FUS	NM_004960	S2936/FUS.f1	GGATAATTCAGACAACAACCCAT CT	391
FUS	NM_004960	S2937/FUS.r1	TGAAGTAATCAGCCACAGACTCAA T	392
FUS	NM_004960	S4801/FUS.p1	TCAATTGTAACATTCTCACCCAGGC CTTG	393
FYN	NM_002037	S5695/FYN.f3	GAAGCGCAGATCATGAAGAA	394
FYN	NM_002037	S5696/FYN.r3	CTCCTCAGACACCACTGCAT	395
FYN	NM_002037	S5697/FYN.p3	CTGAAGCACGACAAGCTGGTCCAG	396
G1P3	NM_002038	T1086/G1P3.f1	CCTCCAACCTCTAGCCTCAA	397
G1P3	NM_002038	T1087/G1P3.r1	GGCGCATGCTTGTAATCC	398
G1P3	NM_002038	T1088/G1P3.p1	TGATCCTCCTGTCTCAACCTCCCA	399
GADD45	NM_001924	S5835/GADD45.f3	GTGCTGGTGACGAATCCA	400
GADD45	NM_001924	S5836/GADD45.r3	CCCGGCAAAAACAATAAGT	401
GADD45	NM_001924	S5837/GADD45.p3	TTCATCTCAATGGAAGGATCCTGC C	402
GADD45B	NM_015675	S6929/GADD45.f1	ACCCTCGACAAGACCACACT	403
GADD45B	NM_015675	S6930/GADD45.r1	TGGGAGTTCATGGGTACAGA	404

ES 2 403 220 T3

GADD45B	NM_015675	S6931/GADD45.p1	AACTTCAGCCCCAGCTCCCAAGTC	405
GAGE1	NM_001468	T2162/GAGE1.f1	AAGGGCAATCACAGTGTTAAAAGA A	406
GAGE1	NM_001468	T2163/GAGE1.r1	GGAGAACTTCAATGAAGAATTTTCC A	407
GAGE1	NM_001468	T2164/GAGE1.p1	CATAGGAGCAGCCTGCAACATTTCC AGCAT	408
GAPDH	NM_002046	S0374/GAPDH.f1	ATCCACCCATGGCAAATTC	409
GAPDH	NM_002046	S0375/GAPDH.r1	GATGGGATTTCCATTGATGACA	410
GAPDH	NM_002046	S4738/GAPDH.p1	CCGTTCTCAGCCTTGACGGTGC	411
GATA3	NM_002051	S0127/GATA3.f3	CAAAGGAGCTCACTGTGGTGTCT	412
GATA3	NM_002051	S0129/GATA3.r3	GAGTCAGAATGGCTTATTCACAGA TG	413
GATA3	NM_002051	S5005/GATA3.p3	TGTTCCAACCACTGAATCTGGACC	414
GBP1	NM_002053	S5698/GBP1.f1	TTGGGAAATATTTGGGCATT	415
GBP1	NM_002053	S5699/GBP1.r1	AGAAGCTAGGGTGGTTGTCC	416
GBP1	NM_002053	S5700/GBP1.p1	TTGGGACATTGTAGACTTGGCCAG IAC	417
GBP2	NM_004120	S5707/GBP2.f2	GCATGGGAACCATCAACCA	418
GBP2	NM_004120	S5708/GBP2.r2	TGAGGAGTTTGCCTTGATTCCG	419
GBP2	NM_004120	S5709/GBP2.p2	CCATGGACCAACTTCACTATGTGA CAGAGC	420
GCLC	NM_001498	S0772/GCLC.f3	CTGTTGCAGGAAGGCATTGA	421
GCLC	NM_001498	S0773/GCLC.r3	GTCAGTGGGTCTCTAATAAAGAGA TGAG	422
GCLC	NM_001498	S4803/GCLC.p3	CATCTCCTGGCCCAGCATGTT	423
GDF15	NM_004864	S7806/GDF15.f1	CGCTCCAGACCTATGATGACT	424
GDF15	NM_004864	S7807/GDF15.r1	ACAGTGAAGGACCAGGACT	425
GDF15	NM_004864	S7808/GDF15.p1	TGTTAGCCAAAGACTGCCACTGCA	426
GGPS1	NM_004837	S1590/GGPS1.f1	CTCCGACGTGGCTTTCCA	427
GGPS1	NM_004837	S1591/GGPS1.r1	CGTAATTGGCAGAATTGATGACA	428
GGPS1	NM_004837	S4896/GGPS1.p1	TGGCCCACAGCATCTATGGAATCC C	429
GLRX	NM_002064	T2165/GLRX.f1	GGAGCTCTGCAGTAACCACAGAA	430
GLRX	NM_002064	T2166/GLRX.r1	CAATGCCATCCAGCTCTTGA	431
GLRX	NM_002064	T2167/GLRX.p1	AGGCCCATGCTGACGTCCCTC	432
GNS	NM_002076	T2009/GNS.f1	GGTGAAGGTTGTCTCTTCCG	433
GNS	NM_002076	T2010/GNS.r1	CAGCCCTTCCACTTGTCTG	434
GNS	NM_002076	T2011/GNS.p1	AAGAGCCCTGTCTTCCAGAAGGCC	435
GPR56	NM_005682	T2120/GPR56.f1	TACCCTTCCATGTGCTGGAT	436
GPR56	NM_005682	T2121/GPR56.r1	GCTGAAGAGGCCAGGTT	437
GPR56	NM_005682	T2122/GPR56.p1	CGGGACTCCCTGGTCAGCTACATC	438
GPX1	NM_000581	S8296/GPX1.f2	GCTTATGACCGACCCCAA	439
GPX1	NM_000581	S8297/GPX1.r2	AAAGTTCCAGGCAACATCGT	440
GPX1	NM_000581	S8298/GPX1.p2	CTCATCACCTGGTCTCCGGTGTGT	441

ES 2 403 220 T3

GRB7	NM_005310	S0130/GRB7.f2	CCATCTGCATCCATCTTGTT	442
GRB7	NM_005310	S0132/GRB7.r2	GGCCACCAGGGTATTATCTG	443
GRB7	NM_005310	S4726/GRB7.p2	CTCCCCACCCTTGAGAAAGTGCCT	444
GSK3B	NM_002093	T0408/GSK3B.f2	GACAAGGACGGCAGCAAG	445
GSK3B	NM_002093	T0409/GSK3B.r2	TTGTGGCCTGTCTGGACC	446
GSK3B	NM_002093	T0410/GSK3B.p2	CCAGGAGTTGCCACCACTGTTGTC	447
GSR	NM_000637	S8633/GSR.f1	GTGATCCCAAGCCACAATA	448
GSR	NM_000637	S8634/GSR.r1	TGTGGCGATCAGGATGTG	449
GSR	NM_000637	S8635/GSR.p1	TCAGTGGGAAAAAGTACACCGCCC	450
GSTM1	NM_000561	S2026/GSTM1.r1	GGCCCAGCTTGAATTTTTCA	451
GSTM1	NM_000561	S2027/GSTM1.f1	AAGCTATGAGGAAAAGAAGTACAC GAT	452
GSTM1	NM_000561	S4739/GSTM1.p1	TCAGCCACTGGCTTCTGTCATAATC AGGAG	453
GSTp	NM_000852	S0136/GSTp.f3	GAGACCCTGCTGTCCCAGAA	454
GSTp	NM_000852	S0138/GSTp.r3	GGTTGTAGTCAGCGAAGGAGATC	455
GSTp	NM_000852	S5007/GSTp.p3	TCCCACAATGAAGGTCTTGCCTCC CT	456
GUS	NM_000181	S0139/GUS.f1	CCCACTCAGTAGCCAAGTCA	457
GUS	NM_000181	S0141/GUS.r1	CACGCAGGTGGTATCAGTCT	458
GUS	NM_000181	S4740/GUS.p1	TCAAGTAAACGGGCTGTTTTCCAAA CA	459
HDAC6	NM_006044	S9451/HDAC6.f1	TCCTGTGCTCTGGAAGCC	460
HDAC6	NM_006044	S9452/HDAC6.r1	CTCCACGGTCTCAGTTGATCT	461
HDAC6	NM_006044	S9453/HDAC6.p1	CAAGAACCTCCCAGAAGGGCTCAA	462
HER2	NM_004448	S0142/HER2.f3	CGGTGTGAGAAAGTGCAGCAA	463
HER2	NM_004448	S0144/HER2.r3	CCTCTCGCAAGTGCTCCAT	464
HER2	NM_004448	S4729/HER2.p3	CCAGACCATAGCACACTCGGGCAC	465
HIF1A	NM_001530	S1207/HIF1A.f3	TGAACATAAAGTCTGCAACATGGA	466
HIF1A	NM_001530	S1208/HIF1A.r3	TGAGGTTGGTACTGTTGGTATCAT ATA	467
HIF1A	NM_001530	S4753/HIF1A.p3	TTGCACTGCACAGGCCACATTAC	468
HNF3A	NM_004496	S0148/HNF3A.f1	TCCAGGATGTTAGGAACTGTGAAG	469
HNF3A	NM_004496	S0150/HNF3A.r1	GCGTGTCTGCGTAGTAGCTGTT	470
HNF3A	NM_004496	S5008/HNF3A.p1	AGTCGCTGGTTTCATGCCCTTCCA	471
HRAS	NM_005343	S8427/HRAS.f1	GGACGAATACGACCCCACT	472
HRAS	NM_005343	S8428/HRAS.r1	GCACGTCTCCCATCAAT	473
HRAS	NM_005343	S8429/HRAS.p1	ACCACCTGCTTCCGGTAGGAATCC	474
HSPA1A	NM_005345	S6708/HSPA1A.f1	CTGCTGCGACAGTCCACTA	475
HSPA1A	NM_005345	S6709/HSPA1A.r1	CAGGTTGCTCTGGGAAG	476
HSPA1A	NM_005345	S6710/HSPA1A.p1	AGAGTACTCCCGTTGTCCAAGG	477
HSPA1B	NM_005346	S6714/HSPA1B.f1	GGTCCGCTTCGCTTTTCA	478
HSPA1B	NM_005346	S6715/HSPA1B.r1	GCACAGGTTGCTCTGGAA	479

ES 2 403 220 T3

HSPA1B	NM_005346	S6716/HSPA1B.p1	TGACTCCCGCGGTCCCAAGG	480
HSPA1L	NM_005527	T2015/HSPA1L.f1	GCAGGTGTGATTGCTGGAC	481
HSPA1L	NM_005527	T2016/HSPA1L.r1	ACCATAGGCAATGGCAGC	482
HSPA1L	NM_005527	T2017/HSPA1L.p1	AAGAATCATCAATGAGCCCACGGC	483
HSPA5	NM_005347	S7166/HSPA5.f1	GGCTAGTAGAACTGGATCCCAACA	484
HSPA5	NM_005347	S7167/HSPA5.r1	GGTCTGCCCAAATGCTTTTC	485
HSPA5	NM_005347	S7168/HSPA5.p1	TAATTAGACCTAGGCCTCAGCTGC ACTGCC	486
HSPA9B	NM_004134	T2018/HSPA9B.f1	GGCCACTAAAGATGCTGGC	487
HSPA9B	NM_004134	T2019/HSPA9B.r1	AGCAGCTGTGGGCTCATT	488
HSPA9B	NM_004134	T2020/HSPA9B.p1	ATCACCCGAAGCACATTCAGTCCA	489
HSPB1	NM_001540	S6720/HSPB1.f1	CCGACTGGAGGAGCATAAA	490
HSPB1	NM_001540	S6721/HSPB1.r1	ATGCTGGCTGACTCTGCTC	491
HSPB1	NM_001540	S6722/HSPB1.p1	CGCACTTTTCTGAGCAGACGTCCA	492
HSPCA	NM_005348	S7097/HSPCA.f1	CAAAGGCAGAGGCTGATAA	493
HSPCA	NM_005348	S7098/HSPCA.r1	AGCGCAGTTTCATAAAGCAA	494
HSPCA	NM_005348	S7099/HSPCA.p1	TGACCAGATCCTTCACAGACTTGT CGT	495
ID1	NM_002165	S0820/ID1.f1	AGAACCGCAAGGTGAGCAA	496
ID1	NM_002165	S0821/ID1.r1	TCCAAGTGAAGGTCCCTGATG	497
ID1	NM_002165	S4832/ID1.p1	TGGAGATTCTCCAGCACGTCATCG AC	498
IFITM1	NM_003641	S7768/IFITM1.f1	CACGCAGAAAACCACACTTC	499
IFITM1	NM_003641	S7769/IFITM1.r1	CATGTTCTCCTTGTGCATC	500
IFITM1	NM_003641	S7770/IFITM1.p1	CAACACTTCCTTCCCCAAAGCCAG	501
IGF1R	NM_000875	S1249/IGF1R.f3	GCATGGTAGCCGAAGATTTCA	502
IGF1R	NM_000875	S1250/IGF1R.r3	TTTCCGGTAATAGTCTGTCTCATAG ATATC	503
IGF1R	NM_000875	S4895/IGF1R.p3	CGCGTCATACCAAAATCTCCGATTI TGA	504
IGFBP2	NM_000597	S1128/IGFBP2.f1	GTGGACAGCACCATGAACA	505
IGFBP2	NM_000597	S1129/IGFBP2.r1	CCTTCATACCCGACTTGAGG	506
IGFBP2	NM_000597	S4837/IGFBP2.p1	CTTCCGGCCAGCACTGCCTC	507
IGFBP3	NM_000598	S0157/IGFBP3.f3	ACGCACCCGGGTGTCTGA	508
IGFBP3	NM_000598	S0159/IGFBP3.r3	TGCCCTTTCTTGATGATGATTATC	509
IGFBP3	NM_000598	S5011/IGFBP3.p3	CCCAAGTTCCACCCCTCCATTCA	510
IGFBP5	NM_000599	S1644/IGFBP5.f1	TGGACAAGTACGGGATGAAGCT	511
IGFBP5	NM_000599	S1645/IGFBP5.r1	CGAAGGTGTGGCACTGAAAGT	512
IGFBP5	NM_000599	S4908/IGFBP5.p1	CCCGTCAACGTACTIONCATGCCTGG-	513
IL-7	NM_000880	S5781/IL-7.f1	GCGGTGATTCGGAATTCCG	514
IL-7	NM_000880	S5782/IL-7.r1	CTCTCCTGGGCACCTGCTT	515
IL-7	NM_000880	S5783/IL-7.p1	CTCTGGTCCTCATCCAGGTGCGC	516
IL-8	NM_000584	S5790/IL-8.f1	¡Error!	517

ES 2 403 220 T3

IL-8	NM_000584	S5791/IL-8.r1	ATCAGGAAGGCTGCCAAGAG	518
IL-8	NM_000584	S5792/IL-8.p1	TGACTTCCAAGCTGGCCGTGGC	519
IL2RA	NM_000417	T2147/IL2RA.f1	TCTGCGTGGTTCCTTTCTCA	520
IL2RA	NM_000417	T2148/IL2RA.r1	TTGAAGGATGTTTATTAGGCAACGT	521
IL2RA	NM_000417	T2149/IL2RA.p1	CGCTTCTGACTGCTGATTCTCCCG TT	522
IL6	NM_000600	S0760/IL6.f3	CCTGAACCTTCCAAAGATGG	523
IL6	NM_000600	S0761/IL6.r3	ACCAGGCAAGTCTCCTCATT	524
IL6	NM_000600	S4800/IL6.p3	CCAGATTGGAAGCATCCATCTTTTT CA	525
IL8RB	NM_001557	T2168/IL8RB.f1	CCGCTCCGTCACTGATGTCT	526
IL8RB	NM_001557	T2169/IL8RB.r1	GCAAGGTCAGGGCAAAGAGTA	527
IL8RB	NM_001557	T2170/IL8RB.p1	CCTGCTGAACCTAGCCTTGGCCGA	528
ILK	NM_001014794	T0618/ILK.f1	CTCAGGATTTTCTCGCATCC	529
ILK	NM_001014794	T0619/ILK.r1	AGGAGCAGGTGGAGACTGG	530
ILK	NM_001014794	T0620/ILK.p1	ATGTGCTCCCAGTGCTAGGTGCCT	531
ILT-2	NM_006669	S1611/ILT-2.f2	AGCCATCACTCTCAGTGCAG	532
ILT-2	NM_006669	S1612/I T-2.r2	ACTGCAGAGTCAGGGTCTCC	533
ILT-2	NM_006669	S4904/ILT-2.p2	CAGGTCTATCGTGGCCCCTGA	534
INCENP	NM_020238	T2024/INCENP.f1	GCCAGGATACTGGAGTCCATC	535
INCENP	NM_020238	T2025/INCENP.r1	CTTGACCCTTGGGGTCTCCT	536
INCENP	NM_020238	T2026/INCENP.p1	TGAGCTCCCTGATGGCTACACCC	537
IRAK2	NM_001570	T2027/IRAK2.f1	GGATGGAGTTCGCCTCCT	538
IRAK2	NM_001570	T2028/IRAK2.r1	CGCTCCATGGACTTGATCTT	539
IRAK2	NM_001570	T2029/IRAK2.p1	CGTGATCACAGACCTGACCCAGCT	540
IRS1	NM_005544	S1943/IRS1.f3	CCACAGCTCACCTTCTGTCA	541
IRS1	NM_005544	S1944/IRS1.r3	CCTCAGTGCCAGTCTCTTCC	542
IRS1	NM_005544	S5050/IRS1.p3	TCCATCCCAGCTCCAGCCAG	543
ITGB1	NM_002211	S7497/ITGB1.f1	TCAGAATTGGATTTGGCTCA	544
ITGB1	NM_002211	S7498/ITGB1.r1	CCTGAGCTTAGCTGGTGTTG	545
ITGB1	NM_002211	S7499/ITGB1.p1	TGCTAATGTAAGGCATCACAGTCTT TTCCA	546
K-Alfa-1	NM_006082	S8706/K-Alph.f2	TGAGGAAGAAGGAGAGGAATACTA AT	547
K-Alfa-1	NM_006082	S8707/K-Alph.r2	CTGAAATTCTGGGAGCATGAC	548
K-Alfa-1	NM_006082	S8708/K-Alph.p2	TATCCATTCTTTTGGCCCTGCAG	549
KDR	NM_002253	S1343/KDR.f6	GAGGACGAAGGCCTCTACAC	550
KDR	NM_002253	S1344/KDR.r6	AAAAATGCCTCCACTTTTGC	551
KDR	NM_002253	S4903/KDR.p6	CAGGCATGCAGTGTCTTGGCTGT	552
Ki-67	NM_002417	S0436/Ki-67.f2	CGGACTTTGGGTGCGACTT	553
Ki-67	NM_002417	S0437/Ki-67.r2	TTACAACCTTCCACTGGGACGAT	554
Ki-67	NM_002417	S4741/Ki-67.p2	CCACTTGTGAACCAACCGCTCGT	555
KIF11	NM_004523	T2409/KIF11.f2	TGGAGGTTGTAAGCCAATGT	556

ES 2 403 220 T3

KIF11	NM_004523	T2410/KIF11.r2	TGCCTTACGTCCATCTGATT	557
KIF11	NM_004523	T2411/KIF11.p2	CAGTGATGTCTGAACTTGAAGCCT CACA	558
KIF22	NM_007317	S8505/KIF22.f1	CTAAGGCACTTGCTGGAAGG	559
KIF22	NM_007317	S8506/KIF22.r1	TCTTCCCAGCTCCTGTGG	560
KIF22	NM_007317	S8507/KIF22.p1	TCCATAGGCAAGCACACTGGCATT	561
KIF2C	NM_006845	S7262/KIF2C.f1	AATTCCTGCTCCAAAAGAAAGTCTT	562
KIF2C	NM_006845	S7263/KIF2C.r1	CGTGATGCGAAGCTCTGAGA	563
KIF2C	NM_006845	S7264/KIFC.p1	AAGCCGCTCCACTCGCATGTCC	564
KIFC1	NM_002263	S8517/KIFC1.f1	CCACAGGGTTGAAGAACCAG	565
KIFC1	NM_002263	S8519/KIFC1.r1	CACCTGATGTGCCAGACTTC	566
KIFC1	NM_002263	S8520/KIFC1.p1	AGCCAGTTCCTGCTGTTCCTGTCC	567
KLK10	NM_002776	S2624/KLK10.f3	GCCCAGAGGCTCCATCGT	568
KLK10	NM_002776	S2625/KLK10.r3	CAGAGGTTTGAACAGTGCAGACA	569
KLK10	NM_002776	S4978/KLK10.p3	CCTCTTCCCTCCCAGTCGGCTGA	570
KNS2	NM_005552	T2030/KNS2.f1	CAAACAGAGGGTGGCAGAAG	571
KNS2	NM_005552	T2031/KNS2.r1	GAGGCTCTCACGGCTCCT	572
KNS2	NM_005552	T2032/KNS2.p1	CGCTTCTCCATGTTCTCAGGGTCA	573
KNTC1	NM_014708	T2126/KNTC1.f1	AGCCGAGGCTTTGTTGAA	574
KNTC1	NM_014708	T2127/KNTC1.r1	TGGGCTATGAGCACAGCTT	575
KNTC1	NM_014708	T2128/KNTC1.p1	TTCATATCCAGTACCGGCGATCGG	576
KNTC2	NM_006101	S7296/KNTC2.f1	ATGTGCCAGTGAGCTTGAGT	577
KNTC2	NM_006101	S7297/KNTC2.r1	TGAGCCCCTGGTTAACAGTA	578
KNTC2	NM_006101	S7298/KNTC2.p1	CCTTGGAGAAACACAAGCACCTGC	579
KRT14	NM_000526	S1853/KRT14.f1	GGCCTGCTGAGATCAAAGAC	580
KRT14	NM_000526	S1854/KRT14.r1	GTCCACTGTGGCTGTGAGAA	581
KRT14	NM_000526	S5037/KRT14.p1	TGTTCCCTCAGGTCCTCAATGGTCTT G	582
KRT17	NM_000422	S0172/KRT17.f2	CGAGGATTGGTTCTTCAGCAA	583
KRT17	NM_000422	S0173/KRT17.p2	CACCTCGCGGTTTCAGTTCCTCTGT	584
KRT17	NM_000422	S0174/KRT17.r2	ACTCTGCACCAGCTCACTGTTG	585
KRT19	NM_002276	S1515/KRT19.f3	TGAGCGGCAGAATCAGGAGTA	586
KRT19	NM_002276	S1516/KRT19.r3	TGCGGTAGGTGGCAATCTC	587
KRT19	NM_002276	S4866/KRT19.p3	CTCATGGACATCAAGTCGCGGCTG	588
KRT5	NM_000424	S0175/KRT5.f3	TCAGTGGAGAAGGAGTTGGA	589
KRT5	NM_000424	S0177/KRT5.r3	TGCCATATCCAGAGGAAACA	590
KRT5	NM_000424	S5015/KRT5.p3	CCAGTCAACATCTCTGTTGTCACAA GCA	591
L1CAM	NM_000425	T1341/L1CAM.f1	CTTGCTGGCCAATGCCTA	592
L1CAM	NM_000425	T1342/L1CAM.r1	TGATTGTCCGCAGTCAGG	593
L1CAM	NM_000425	T1343/L1CAM.p1	ATCTACGTTGTCCAGCTGCCAGCC	594
LAMC2	NM_005562	S2826/LAMC2.f2	ACTCAAGCGGAAATTGAAGCA	595

ES 2 403 220 T3

LAMC2	NM_005562	S2827/LAMC2.r2	ACTCCCTGAAGCCGAGACT	596
LAMC2	NM_005562	S4969/LAMC2.p2	AGGTCTTATCAGCACAGTCTCCGC CTCC	597
LAPTM4B	NM_018407	T2063/LAPTM4.f1	AGCGATGAAGATGGTCGC	598
LAPTM4B	NM_018407	T2064/LAPTM4.r1	GACATGGCAGCACAAGCA	599
LAPTM4B	NM_018407	T2065/LAPTM4.p1	CTGGACGCGGTTCTACTCCAACAG	600
LIMK1	NM_016735	T0759/LIMK1.f1	GCTTCAGGTGTTGTGACTGC	601
LIMK1	NM_016735	T0760/LIMK1.r1	AAGAGCTGCCATCCTTCTC	602
LIMK1	NM_016735	T0761/LIMK1.p1	TGCCTCCCTGTGCGACCAGTACTA	603
LIMK2	NM_005569	T2033/LIMK2.f1	CTTTGGGCCAGGAGGAAT	604
LIMK2	NM_005569	T2034/LIMK2.r1	CTCCCACAATCCACTGCC	605
LIMK2	NM_005569	T2035/LIMK2.p1	ACTCGAATCCACCCAGGAACTCCC	606
MAD1L1	NM_003550	S7299/MAD1L1.f1	AGAAGCTGTCCCTGCAAGAG	607
MAD1L1	NM_003550	S7300/MAD1L1.r1	AGCCGTACCAGCTCAGACTT	608
MAD1L1	NM_003550	S7301/MAD1L1.p1	CATGTTCTTCACAATCGCTGCATCC	609
MAD2L1	NM_002358	S7302/MAD2L1.f1	CCGGGAGCAGGGAATCAC	610
MAD2L1	NM_002358	S7303/MAD2L1.r1	ATGCTGTTGATGCCGAATGA	611
MAD2L1	NM_002358	S7304/MAD2L1.p1	CGGCCACGATTTTCGGCGCT	612
MAD2L1BP	NM_014628	T2123/MAD2L1.f1	CTGTCATGTGGCAGACCTTC	613
MAD2L1BP	NM_014628	T2124/MAD2L1.r1	TAAATGTCACTGGTGCCTGG	614
MAD2L1BP	NM_014628	T2125/MAD2L1.p1	CGAACCACGGCTTGGAAGACTAC	615
MAD2L2	NM_006341	T1125/MAD2L2.f1	GCCCAGTGGAGAAATTCGT	616
MAD2L2	NM_006341	T1126/MAD2L2.r1	GCGAGTCTGAGCTGATGGA	617
MAD2L2	NM_006341	T1127/MAD2L2.p1	TTTGAGATCACCCAGCCTCCACTG	618
MAGE2	NM_005361	S5623/MAGE2.f1	CCTCAGAAATTGCCAGACT	619
MAGE2	NM_005361	S5625/MAGE2.p1	TTCCCGTGATCTTCAGCAAAGCCT	620
MAGE2	NM_005361	S5626/MAGE2.r1	CAAAGACCAGCTGCAAGTA	621
MAGE6	NM_005363	S5639/MAGE6.f3	AGGACTCCAGCAACCAAGAA	622
MAGE6	NM_005363	S5640/MAGE6.r3	GAGTGCTGCTTGGAAGCTCAG	623
MAGE6	NM_005363	S5641/MAGE6.p3	CAAGCACCTTCCCTGACCTGGAGT	624
MAP2	NM_031846	S8493/MAP2.f1	CGGACCACCAGGTCAGAG	625
MAP2	NM_031846	S8494/MAP2.r1	CAGGGGTAGTGGGTGTTGAG	626
MAP2	NM_031846	S8495/MAP2.p1	CCACTCTTCCCTGCTCTGCGAATT	627
MAP2K3	NM_002756	T2090/MAP2K3.f1	GCCCTCCAATGTCCTTATCA	628
MAP2K3	NM_002756	T2091/MAP2K3.r1	GTAGCCACTGATGCCAAAGTC	629
MAP2K3	NM_002756	T2092/MAP2K3.p1	CACATCTTACATGGCCCTCCTTG	630
MAP4	NM_002375	S5724/MAP4.f1	GCCGGTCAGGCACACAAG	631
MAP4	NM_002375	S5725/MAP4.r1	GCAGCATACACACAACAAAATGG	632
MAP4	NM_002375	S5726/MAP4.p1	ACCAACCAGTCCACGCTCCAAGGG	633
MAP6	NM_033063	T2341/MAP6.f2	CCCTCAACCGGCAAATCC	634
MAP6	NM_033063	T2342/MAP6.r2	CGTCCATGCCCTGAATTCA	635

ES 2 403 220 T3

MAP6	NM_033063	T2343/MAP6.p2	TGGCGAGTGCAGTGAGCAGCTCC	636
MAPK14	NM_139012	S5557/MAPK14.f2	TGAGTGGAAAAGCCTGACCTATG	637
MAPK14	NM_139012	S5558/MAPK14.r2	GGACTCCATCTCTTCTTGGTCAA	638
MAPK14	NM_139012	S5559/MAPK14.p2	TGAAGTCATCAGCTTTGTGCCACC ACC	639
MAPK8	NM_002750	T2087/MAPK8.f1	CAACACCCGTACATCAATGTCT	640
MAPK8	NM_002750	T2088/MAPK8.r1	TCATCTAACTGCTTGTGAGGGA	641
MAPK8	NM_002750	T2089/MAPK8.p1	CTGAAGCAGAAGCTCCACCACCAA	642
MAPRE1	NM_012325	T2180/MAPRE1.f1	GACCTTGGAACCTTTGGAAC	643
MAPRE1	NM_012325	T2181/MAPRE1.r1	CCTAGGCCTATGAGGGTTCA	644
MAPRE1	NM_012325	T2182/MAPRE1.p1	CAGCCCTGTAAGACCTGTTGACAG CA	645
MAPT	NM_016835	S8502/MAPT.f1	CACAAGCTGACCTTCCGC	646
MAPT	NM_016835	S8503/MAPT.r1	ACTTGTACACGATCTCCGCC	647
MAPT	NM_016835	S8504/MAPT.p1	AGAACGCCAAAGCCAAGACAGACC	648
Maspina	NM_002639	S0836/Maspin.f2	CAGATGGCCACTTTGAGAACATT	649
Maspina	NM_002639	S0837/Maspin.r2	GGCAGCATTAAACCACAAGGATT	650
Maspina	NM_002639	S4835/Maspin.p2	AGCTGACAACAGTGTGAACGACCA GACC	651
MCL1	NM_021960	S5545/MCL1.f1	CTTCGGAAACTGGACATCAA	652
MCL1	NM_021960	S5546/MCL1.r1	GTGCGTGAAAACATGGATCA	653
MCL1	NM_021960	S5547/MCL1.p1	TCACTCGAGACAACGATTTACATC G	654
MCM2	NM_004526	S1602/MCM2.f2	GACTTTTGCCCGCTACCTTTC	655
MCM2	NM_004526	S1603/MCM2.r2	GCCACTAACTGCTTCAGTATGAAG AG	656
MCM2	NM_004526	S4900/MCM2.p2	ACAGCTCATTGTTGTCACGCCGGA	657
MCM6	NM_005915	S1704/MCM6.f3	TGATGGTCCTATGTGTCACATTCA	658
MCM6	NM_005915	S1705/MCM6.r3	TGGGACAGGAAACACACCAA	659
MCM6	NM_005915	S4919/MCM6.p3	CAGGTTTCATACCAACACAGGCTT CAGCAC	660
MCP1	NM_002982	S1955/MCP1.f1	CGCTCAGCCAGATGCAATC	661
MCP1	NM_002982	S1956/MCP1.r1	GCACTGAGATCTTCTATTGGTGA A	662
MCP1	NM_002982	S5052/MCP1.p1	TGCCCCAGTCACCTGCTGTTA	663
MGMT	NM_002412	S1922/MGMT.f1	GTGAAATGAAACGCACCACA	664
MGMT	NM_002412	S1923/MGMT.r1	GACCCTGCTCACAACCAGAC	665
MGMT	NM_002412	S5045/MGMT.p1	CAGCCCTTTGGGGAAGCTGG	666
MMP12	NM_002426	S4381/MMP12.f2	CCAACGCTTGCCAAATCCT	667
MMP12	NM_002426	S4382/MMP12.r2	ACGGTAGTGACAGCATCAAACTC	668
MMP12	NM_002426	S4383/MMP12.p2	AACCAGCTCTCTGTGACCCCAATT	669
MMP2	NM_004530	S1874/MMP2.f2	CCATGATGGAGAGGCAGACA	670
MMP2	NM_004530	S1875/MMP2.r2	GGAGTCCGTCCTTACCGTCAA	671
MMP2	NM_004530	S5039/MMP2.p2	CTGGGAGCATGGCGATGGATACCC	672
MMP9	NM_004994	S0656/MMP9.f1	GAGAACCAATCTCACCGACA	673

ES 2 403 220 T3

MMP9	NM_004994	S0657/MMP9.r1	CACCCGAGTGTAACCATAGC	674
MMP9	NM_004994	S4760/MMP9.p1	ACAGGTATTCTCTGCCAGCTGCC	675
MRE11 A	NM_005590	T2039/MRE11A.f1	GCCATGCTGGCTCAGTCT	676
MRE11 A	NM_005590	T2040/MRE11A.r1	CACCCAGACCCACCTAACTG	677
MRE11 A	NM_005590	T2041/MRE11A.p1	CACTAGCTGATGTGGCCCACAGCT	678
MRP1	NM_004996	S0181/MRP1.f1	TCATGGTGCCCGTCAATG	679
MRP1	NM_004996	S0183/MRP1.r1	CGATTGTCTTTGCTCTTCATGTG	680
MRP1	NM_004996	S5019/MRP1.p1	ACCTGATACGTCTTGGTCTTCATCG CCAT	681
MRP2	NM_000392	S0184/MRP2.f3	AGGGGATGACTTGGACACAT	682
MRP2	NM_000392	S0186/MRP2.r3	AAAAGTGCATGGCTTTGTCA	683
MRP2	NM_000392	S5021/MRP2.p3	CTGCCATTTCGACATGACTGCAATTT	684
MRP3	NM_003786	S0187/MRP3.f1	TCATCCTGGCGATCTACTTCCT	685
MRP3	NM_003786	S0189/MRP3.r1	CCGTTGAGTGGAAATCAGCAA	686
MRP3	NM_003786	S5023/MRP3.p1	TCTGTCTGGCTGGAGTCGCTTTC AT	687
MSH3	NM_002439	S5940/MSH3.f2	TGATTACCATCATGGCTCAGA	688
MSH3	NM_002439	S5941/MSH3.r2	CTTGTGAAAATGCCATCCAC	689
MSH3	NM_002439	S5942/MSH3.p2	TCCAATTGTGCGTTCTTCTGCAG	690
MUC1	NM_002456	S0782/MUC1.f2	GGCCAGGATCTGTGGTGGTA	691
MUC1	NM_002456	S0783/MUC1.r2	CTCCACGTCGTGGACATTGA	692
MUC1	NM_002456	S4807/MUC1.p2	CTCTGGCCTTCCGAGAAGGTACC	693
MX1	NM_002462	S7611/MX1.f1	GAAGGAATGGGAATCAGTCATGA	694
MX1	NM_002462	S7612/MX1.r1	GTCTATTAGAGTCAGATCCGGGAC AT	695
MX1	NM_002462	S7613/MX1.p1	TCACCCTGGAGATCAGCTCCCGA	696
MYBL2	NM_002466	S3270/MYBL2.f1	GCCGAGATCGCCAAGATG	697
MYBL2	NM_002466	S3271/MYBL2.r1	CTTTTGATGGTAGAGTTCAGTGAT TC	698
MYBL2	NM_002466	S4742/MYBL2.p1	CAGCATTGTCTGTCTCCCTGGCA	699
MYH11	NM_002474	S4555/MYH11.f1	CGGTACTTCTCAGGGCTAATATATA CG	700
MYH11	NM_002474	S4556/MYH11.r1	CCGAGTAGATGGGCAGGTGTT	701
MYH11	NM_002474	S4557/MYH11.p1	CTCTTCTGCGTGGTGGTCAACCCC TA	702
NEK2	NM_002497	S4327/NEK2.f1	GTGAGGCAGCGCGACTCT	703
NEK2	NM_002497	S4328/NEK2.r1	TGCCAATGGTGTACAACACTTCA	704
NEK2	NM_002497	S4329/NEK2.p1	TGCCTTCCCAGGCTGAGGACT	705
NFKBp50	NM_003998	S9661/NFKBp5.f3	CAGACCAAGGAGATGGACCT	706
NFKBp50	NM_003998	S9662/NFKBp5.r3	AGCTGCCAGTGCTATCCG	707
NFKBp50	NM_003998	S9663/NFKBp5.p3	AAGCTGTAAACATGAGCCGCACCA	708
NFKBp65	NM_021975	S0196/NFKBp6.f3	CTGCCGGGATGGCTTCTAT	709
NFKBp65	NM_021975	S0198/NFKBp6.r3	CCAGGTTCTGGAACTGTGGAT	710
NFKBp65	NM_021975	S5030/NFKBp6.p3	CTGAGCTCTGCCCGGACCGCT	711

ES 2 403 220 T3

NME6	NM_005793	T2129/NME6.f1	CACTGACACCCGCAACAC	712
NME6	NM_005793	T2130/NME6.r1	GGCTGCAATCTCTCTGCTG	713
NME6	NM_005793	T2131/NME6.p1	AACCACAGAGTCCGAACCATGGGT	714
NPC2	NM_006432	T2141/NPC2.f1	CTGCTTCTTTCCCGAGCTT	715
NPC2	NM_006432	T2142/NPC2.r1	AGCAGGAATGTAGCTGCCA	716
NPC2	NM_006432	T2143/NPC2.p1	ACTTCGTTATCCGCGATGCGTTTC	717
NPD009 (ABAT oficial)	NM_020686	S4474/NPD009.f3	GGCTGTGGCTGAGGCTGTAG	718
NPD009 (ABAT oficial)	NM_020686	S4475/NPD009.r3	GGAGCATTGAGGTCAAATCA	719
NPD009 (ABAT oficial)	NM_020686	S4476/NPD009.p3	TTCCCAGAGTGTCTCACCTCCAGC AGAG	720
NTSR2	NM_012344	T2332/NTSR2.f2	CGGACCTGAATGTAATGCAA	721
NTSR2	NM_012344	T2333/NTSR2.r2	CTTTGCCAGGTGACTAAGCA	722
NTSR2	NM_012344	T2334/NTSR2.p2	AATGAACAGAACAAGCAAAATGAC CAGC	723
NUSAP1	NM_016359	S7106/NUSAP1.f1	CAAAGGAAGAGCAACGGAAG	724
NUSAP1	NM_016359	S7107/NUSAP1.r1	ATCCCAAACCTTTGCTT	725
NUSAP1	NM_016359	S7108/NUSAP1.p1	TTCTCCTTCGTTCTTGCTCGCGT	726
p21	NM_000389	S0202/p21.f3	TGGAGACTCTCAGGGTCGAAA	727
p21	NM_000389	S0204/p21.r3	GGCGTTTGGAGTGGTAGAAATC	728
p21	NM_000389	S5047/p21.p3	CGGCGGCAGACCAGCATGAC	729
p27	NM_004064	S0205/p27.f3	CGGTGGACCACGAAGAGTTAA	730
p27	NM_004064	S0207/p27.r3	GGCTCGCCTCTCCATGTC	731
p27	NM_004064	S4750/p27.p3	CCGGGACTTGAGAAGCACTGCA	732
PCTK1	NM_006201	T2075/PCTK1.f1	TCACTACCAGCTGACATCCG	733
PCTK1	NM_006201	T2076/PCTK1.r1	AGATGGGGCTATTGAGGGTC	734
PCTK1	NM_006201	T2077/PCTK1.p1	CTTCTCCAGGTAGCCCTCAGGCAG	735
PDGFRb	NM_002609	S1346/PDGFRb.f3	CCAGCTCTCCTTCCAGCTAC	736
PDGFRb	NM_002609	S1347/PDGFRb.r3	GGGTGGCTCTCACTTAGCTC	737
PDGFRb	NM_002609	S4931/PDGFRb.p3	ATCAATGTCCCTGTCCGAGTGCTG	738
PFDN5	NM_145897	T2078/PFDN5.f1	GAGAAGCACGCCATGAAAC	739
PFDN5	NM_145897	T2079/PFDN5.r1	GGCTGTGAGCTGCTGAATCT	740
PFDN5	NM_145897	T2080/PFDN5.p1	TGACTCATCATTTCCATGACGGCC	741
PGK1	NM_000291	S0232/PGK1.f1	AGAGCCAGTTGCTGTAGAACTCAA	742
PGK1	NM_000291	S0234/PGK1.r1	CTGGGCCTACACAGTCCTTCA	743
PGK1	NM_000291	S5022/PGK1.p1	TCTCTGCTGGGCAAGGATGTTCTG TTC	744
PHB	NM_002634	T2171/PHB.f1	GACATTGTGGTAGGGGAAGG	745
PHB	NM_002634	T2172/PHB.r1	CGGCAGTCAAAGATAATTGG	746
PHB	NM_002634	T2173/PHB.p1	TCATTTTCTCATCCCGTGGGTACAC A	747
PI3KC2A	NM_002645	S2020/PI3KC2.r1	CACACTAGCATTTTCTCCGCATA	748

ES 2 403 220 T3

PI3KC2A	NM_002645	S2021/PI3KC2.f1	ATACCAATCACCGCACAAACC	749
PI3KC2A	NM_002645	S5062/PI3KC2.p1	TGCGCTGTGACTGGACTTAACAAA TAGCCT	750
PIM1	NM_002648	S7858/PIM1.f3	CTGCTCAAGGACACCGTCTA	751
PIM1	NM_002648	S7859/PIM1.r3	GGATCCACTCTGGAGGGC	752
PIM1	NM_002648	S7860/PIM1.p3	TACACTCGGGTCCCATCGAAGTCC	753
PIM2	NM_006875	T2144/PIM2.f1	TGGGGACATTCCCTTTGAG	754
PIM2	NM_006875	T2145/PIM2.r1	GACATGGGCTGGGAAGTG	755
PIM2	NM_006875	T2146/PIM2.p1	CAGCTTCCAGAATCTCCTGGTCCC	756
PLAUR	NM_002659	S1976/PLAUR.f3	CCCATGGATGCTCCTCTGAA	757
PLAUR	NM_002659	S1977/PLAUR.r3	CCGGTGGCTACCAGACATTG	758
PLAUR	NM_002659	S5054/PLAUR.p3	CATTGACTGCCGAGGCCCATG	759
PLD3	NM_012268	S8645/PLD3.f1	CCAAGTTCTGGGTGGTGG	760
PLD3	NM_012268	S8646/PLD3.r1	GTGAACGCCAGTCCATGTT	761
PLD3	NM_012268	S8647/PLD3.p1	CCAGACCCACTTCTACCTGGGCAG	762
PLK	NM_005030	S3099/PLK.f3	AATGAATACAGTATTCCCAAGCACA T	763
PLK	NM_005030	S3100/PLK.r3	TGTCTGAAGCATCTTCTGGATGA	764
PLK	NM_005030	S4825/PLK.p3	AACCCCGTGGCCGCCTCC	765
PMS1	NM_000534	S5894/PMS1.f2.	CTTACGGTTTTCTGAGAGAAG	766
PMS1	NM_000534	S5895/PMS1.r2	AGCAGCCGTTCTTGTGTAA	767
PMS1	NM_000534	S5896/PMS1.p2	CCTCAGCTATACAACAAATTGACCC CAAG	768
PMS2	NM_000535	S5878/PMS2.f3	GATGTGGACTGCCATTCAAA	769
PMS2	NM_000535	S5879/PMS2.r3	TGCGAGATTAGTTGGCTGAG	770
PMS2	NM_000535	S5880/PMS2.p3	TCGAAATTTACATCCGGTATCTTCC TGG	771
PP591	NM_025207	S8657/PP591.f1	CCACATACCGTCCAGCCTA	772
PP591	NM_025207	S8658/PP591.r1	GAGGTCATGTGCGGGAGT	773
PP591	NM_025207	S8659/PP591.p1	CCGCTCCTCTTCTTGGTTCTCCAG	774
PPP2CA	NM_002715	T0732/PPP2CA.f1	GCAATCATGGAACCTGACGA	775
PPP2CA	NM_002715	T0733/PPP2CA.r1	ATGTGGCTCGCCTCTACG	776
PPP2CA	NM_002715	T0734/PPP2CA.p1	TTTCTTGCAGTTTGACCCAGCACC	777
PR	NM_000926	S1336/PR.f6	GCATCAGGCTGTCTATTATGG	778
PR	NM_000926	S1337/PR.r6	AGTAGTTGTGCTGCCCTTCC	779
PR	NM_000926	S4743/PR.p6	TGTCCTTACCTGTGGGAGCTGTAA GGTC	780
PRDX1	NM_002574	T1241/PRDX1.f1	AGGACTGGGACCCATGAAC	781
PRDX1	NM_002574	T1242/PRDX1.r1	CCCATAATCCTGAGCAATGG	782
PRDX1	NM_002574	T1243/PRDX1.p1	TCCTTTGGTATCAGACCCGAAGCG	783
PRDX2	NM_005809	S8761/PRDX2.f1	GGTGTCTTCGCCAGATCAC	784
PRDX2	NM_005809	S8762/PRDX2.r1	CAGCCGCAGAGCCTCATC	785
PRDX2	NM_005809	S8763/PRDX2.p1	TTAATGATTTGCCTGTGGGACGCT CC	786

ES 2 403 220 T3

PRKCA	NM_002737	S7369/PRKCA.f1	CAAGCAATGCGTCATCAATGT	787
PRKCA	NM_002737	S7370/PRKCA.r1	GTAAATCCGCCCCCTCTTCT	788
PRKCA	NM_002737	S7371/PRKCA.p1	CAGCCTCTGCGGAATGGATCACAC T	789
PRKCD	NM_006254	S1738/PRKCD.f2	CTGACACTTGCCGCAGAGAA	790
PRKCD	NM_006254	S1739/PRKCD.r2	AGGTGGTCCCTTGGTCTGGAA	791
PRKCD	NM_006254	S4923/PRKCD.p2	CCCTTTCTACCCACCTCATCTGCA C	792
PRKCG	NM_002739	T2081/PRKCG.f1	GGGTTCTAGACGCCCTC	793
PRKCG	NM_002739	T2082/PRKCG.r1	GGACGGCTGTAGAGGCTGTAT	794
PRKCG	NM_002739	T2083/PRKCG.p1	CAAGCGTTCCCTGGCCTTCTGAACT	795
PRKCH	NM_006255	T2084/PRKCH.f1	CTCCACCTATGAGCGTCTGTC	796
PRKCH	NM_006255	T2085/PRKCH.r1	CACACTTTCCCTCCTTTTGG	797
PRKCH	NM_006255	T2086/PRKCH.p1	TCCTGTAAACATCCCAAGCCCACA	798
pS2	NM_003225	S0241/pS2.f2	GCCCTCCCAGTGTGCAAAT	799
pS2	NM_003225	S0243/pS2.r2	CGTCGATGGTATTAGGATAGAAGC A	800
pS2	NM_003225	S5026/pS2.p2	TGCTGTTTCGACGACACCGTTTCG	801
PTEN	NM_000314	S0244/PTEN.f2	TGGCTAAGTGAAGATGACAATCAT G	802
PTEN	NM_000314	S0246/PTEN.r2	TGCACATATCATTACACCAGTTTCGT	803
PTEN	NM_000314	S5027/PTEN.p2	CCTTTCCAGCTTTACAGTGAATTGC TGCA	804
PTPD1	NM_007039	S3069/PTPD1.f2	CGCTTGCCTAACTCATACTTTCC	805
PTPD1	NM_007039	S3070/PTPD1.r2	CCATTCAGACTGCGCCACTT	806
PTPD1	NM_007039	S4822/PTPD1.p2	TCCACGCAGCGTGGCACTG	807
PTTG1	NM_004219	S4525/PTTG1.f2	GGCTACTCTGATCTATGTTGATAAG GAA	808
PTTG1	NM_004219	S4526/PTTG1.r2	GCTTCAGCCCATCCTTAGCA	809
PTTG1	NM_004219	S4527/PTTG1.p2	CACACGGGTGCCTGGTTCTCCA	810
RAB27B	NM_04163	S4336/RAB27B.f1	GGGACACTGCGGGACAAG	811
RAB27B	NM_004163	S4337/RAB27B.r1	GCCCATGGCGTCTCTGAA	812
RAB27B	NM_004163	S4338/RAB27B.p1	CGGTTCCGGAGTCTCACCCTGCA T	813
RAB31	NM_006868	S9306/RAB31.f1	CTGAAGGACCCTACGCTCG	814
RAB31	NM_006868	S9307/RAB31.r1	ATGCAAAGCCAGTGTGCTC	815
RAB31	NM_006868	S9308/RAB31.p1	CTTCTCAAAGTGAGGTGCCAGGCC	816
RAB6C	NM_032144	S5535/RAB6C.f1	GCGACAGCTCCTCTAGTTCCA	817
RAB6C	NM_032144	S5537/RAB6C.p1	TTCCCGAAGTCTCCGCCCG	818
RAB6C	NM_032144	S5538/RAB6C.r1	GGAACACCAGCTTGAATTTCT	819
RAD1	NM_002853	T2174/RAD1.f1	GAGGAGTGGTGACAGTCTGC	820
RAD1	NM_002853	T2175/RAD1.r1	GCTGCAGAAATCAAAGTCCA	821
RAD1	NM_002853	T2176/RAD1.p1	TCAATACACAGGAACCTGAGGAGA CCC	822
RAD54L	NM_003579	S4369/RAD54L.f1	AGCTAGCCTCAGTGACACACATG	823

ES 2 403 220 T3

RAD54L	NM_003579	S4370/RAD54L.r1	CCGGATCTGACGGCTGTT	824
RAD54L	NM_003579	S4371/RAD54L.p1	ACACAACGTCGGCAGTGCAACCTG	825
RAF1	NM_002880	S5933/RAF1.f3	CGTCGTATGCGAGAGTCTGT	826
RAF1	NM_002880	S5934/RAF1.r3	TGAAGGCGTGAGGTGTAGAA	827
RAF1	NM_002880	S5935/RAF1.p3	TCCAGGATGCCTGTTAGTTCTCAG CA	828
RALBP1	NM_006788	S5853/RALBP1.f1	GGTGTGAGATATAAATGTGCAAAT GC	829
RALBP1	NM_006788	S5854/RALBP1.r1	TTGCATATTGCCAGCAGCTATAAA	830
RALBP1	NM_006788	S5855/RALBP1.p1	TGCTGTCCTGTGCGGTCTCAGTACG TTCA	831
RAP1GDS1	NM_021159	S5306/RAP1GD.f2	TGTGGATGCTGGATTGATTT	832
RAP1GDS1	NM_021159	S5307/RAP1GD.r2	AAGCAGCACTTCTCGGTCTT	833
RAP1GDS1	NM_021159	S5308/RAP1GD.p2	CCACTGGTGCAGCTGCTAAATAGC A	834
RASSF1	M_007182	S2393/RASSF1.f3	AGTGGGAGACACCTGACCTT	835
RASSF1	NM_007182	S2394/RASSF1.r3	TGATCTGGGCATTGTACTCC	836
RASSF1	NM_007182	S4909/RASSF1.p3	TTGATCTTCTGCTCAATCTCAGCTT GAGA	837
RB1	NM_000321	S2700/RB1.f1	CGAAGCCCTTACAAGTTTCC	838
RB1	NM_000321	S2701/RB1.r1	GGACTCTTCAGGGGTGAAAT	839
RB1	NM_000321	S4765/RB1.p1	CCCTTACGGATTCTCGAGGGAAC	840
RBM17	NM_032905	T2186/RBM17.f1	CCCAGTGACGAGGAACAAG	841
RBM17	NM_032905	T2187/RBM17.r1	TTAGCGAGGAAGGAGTTGCT	842
RBM17	NM_032905	T2188/RBM17.p1	ACAGACCGAGATCTCCAACCGGAC	843
RCC1	NM_001269	S8854/RCC1.f1	GGGCTGGGTGAGAATGTG	844
RCC1	NM_001269	S8855/RCC1.r1	CACAACATCCTCCGGAATG	845
RCC1	NM_001269	S8856/RCC1.p1	ATACCAGGGCCGGCTTCTTCCTCT	846
REG1A	NM_002909	T2093/REG1A.f1	CCTACAAGTCCTGGGGCA	847
REG1A	NM_002909	T2094/REG1A.r1	TGAGGTCAGGCTCACACAGT	848
REG1A	NM_002909	T2095/REG1A.p1	TGGAGCCCCAAGCAGTGTTAATCC	849
RELB	NM_006509	T2096/RELB.f1	GCGAGGAGCTCTACTTGCTC	850
RELB	NM_006509	T2097/RELB.r1	GCCCTGCTGAACACCACT	851
RELB	NM_006509	T2098/RELB.p1	TGTCCTCTTTCTGCACCTTGTCGC	852
RhoB	NM_004040	S8284/RhoB.f1	AAGCATGAACAGGACTTGACC	853
RhoB	NM_004040	S8285/RhoB.r1	CCTCCCCAAGTCAGTTGC	854
RhoB	NM_004040	S8286/RhoB.p1	CTTTCCAACCCCTGGGGAAGACAT	855
rhoC	NM_175744	S2162/rhoC.f1	CCCGTTGCGTCTGAGGAA	856
rhoc	NM_175744	S2163/rhoC.r1	GAGCACTCAAGGTAGCCAAAGG	857
rhoc	NM_175744	S5042/rhoC.p1	TCCGGTTCGCCATGTCCCG	858
RIZ1	NM_012231	S1320/RIZ1.f2	CCAGACGAGCGATTAGAAGC	859
RIZ1	NM_012231	S1321/RIZ1.r2	TCCTCCTCTTCTCCTCCTC	860
RIZ1	NM_012231	S4761/RIZ1.p2	TGTGAGGTGAATGATTTGGGGGA	861

ES 2 403 220 T3

ROCK1	NM_005406	S8305/ROCK1.f1	TGTGCACATAGGAATGAGCTTC	862
ROCK1	NM_005406	S8306/ROCK1.r1	GTTTAGCACGCAATTGCTCA	863
ROCK1	NM_005406	S8307/ROCK1.p1	TCACTCTCTTTGCTGGCCAACCTGC	864
RPL37A	NM_000998	T2418/RPL37A.f2	GATCTGGCACTGTGGTTCC	865
RPL37A	NM_000998	T2419/RPL37A.r2	TGACAGCGGAAGTGGTATTG	866
RPL37A	NM_000998	T2420/RPL37A.p2	CACCGCCAGCCACTGTCTTCAT	867
RPLPO	NM_001002	S0256/RPLPO.f2	CCATTCTATCATCAACGGGTACAA	868
RPLPO	NM_001002	S0258/RPLPO.r2	TCAGCAAGTGGGAAGGTGTAATC	869
RPLPO	NM_001002	S4744/RPLPO.p2	TCTCCACAGACAAGGCCAGGACTC G	870
RPN2	NM_002951	T1158/RPN2.f1	CTGTCTTCCTGTTGGCCCT	871
RPN2	NM_002951	T1159/RPN2.r1	GTGAGGTAGTGAGTGGGCGT	872
RPN2	NM_002951	T1160/RPN2.p1	ACAATCATAGCCAGCACCTGGGCT	873
RPS6KB1	NM_003161	S2615/RPS6KB.f3	GCTCATTATGAAAAACATCCCAAAC	874
RPS6KB1	NM_003161	S2616/RPS6KB.r3	AAGAAACAGAAGTTGTCTGGCTTT CT	875
RPS6KB1	NM_003161	S4759/RPS6KB.p3	CACACCAACCAATAATTTTCGATT	876
RXRA	NM_002957	S8463/RXRA.f1	GCTCTGTTGTGTCTGTTGC	877
RXRA	NM_002957	S8464/RXRA.r1	GTACGGAGAAGCCACTTCACA	878
RXRA	NM_002957	S8465/RXRA.p1	TCAGTCACAGGAAGGCCAGAGCC	879
RXRB	NM_021976	S8490/RXRB.f1	CGAGGAGATGCCTGTGGA	880
RXRB	NM_021976	S8491/RXRB.r1	CAACGCCCTGGTCACTCT	881
RXRB	NM_021976	S8492/RXRB.p1	CTGTTCCACAGCAAGCTCTGCCTC	882
S100A10	NM_002966	S9950/S100A1.f1	ACACCAAATGCCATCTCAA	883
S100A10	NM_002966	S9951/S100A1.r1	TTTATCCCCAGCGAATTTGT	884
S100A10	NM_002966	S9952/S100A1.p1	CACGCCATGGAAACCATGATGTTT	885
SEC61A	NM_013336	S8648/SEC61 A.f1	CTTCTGAGCCCGTCTCCC	886
SEC61A	NM_013336	S8649/SEC61A.r1	GAGAGCTCCCCTTCCGAG	887
SEC61A	NM_013336	S8650/SEC61A.p1	CGCTTCTGGAGCAGCTTCCTCAAC	888
SEMA3F	NM_004186	S2857/SEMA3F.f3	CGCGAGCCCCTCATTATACA	889
SEMA3F	NM_004186	S2858/SEMA3F.r3	CACTCGCCGTTGACATCCT	890
SEMA3F	NM_004186	S4972/SEMA3F.p3	CTCCCCACAGCGCATCGAGGAA	891
SFN	NM_006142	S9953/SFN.f1	GAGAGAGCCAGTCTGATCCA	892
SFN	NM_006142	S9954/SFN.r1	AGGCTGCCATGTCCTCATA	893
SFN	NM_006142	S9955/SFN.p1	CTGCTCTGCCAGCTTGGCCTTC	894
SGCB	NM_000232	S5752/SGCB.f1	CAGTGGAGACCAGTTGGGTAGTG	895
SGCB	NM_000232	S5753/SGCB.r1	CCTTGAAGAGCGTCCCATCA	896
SGCB	NM_000232	S5754/SGCB.p1	CACACATGCAGAGCTTGTAGCGTA CCCA	897
SGK	NM_005627	S8308/SGK.f1	TCCGCAAGACACCTCCTG	898
SGK	NM_005627	S8309/SGK.r1	TGAAGTCATCCTTGGCCC	899
SGK	NM_005627	S8310/SGK.p1	TGTCCTGTCCTTCTGCAGGAGGC	900

ES 2 403 220 T3

SGKL	NM_170709	T2183/SGKL.f1	TGCATTTCGTTGGTTTCTCTT	901
SGKL	NM_170709	T2184/SGKL.r1	TTTCTGAATGGCAAACCTGCT	902
SGKL	NM_170709	T2185/SGKL.p1	TGCACTCCTTCAGAAGACTTATTT TTGTG	903
SHC1	NM_003029	S6456/SHC1.f1	CCAACACCTTCTTGGCTTCT	904
SHC1	NM_003029	S6457/SHC1.r1	CTGTTATCCCAACCCAAACC	905
SHC1	NM_003029	S6458/SHC1.p1	CCTGTGTTCTTGCTGAGCACCTC	906
SIR2	NM_012238	S1575/SIR2.f2	AGCTGGGGTGTCTGTTTCAT	907
SIR2	NM_012238	S1576/SIR2.r2	ACAGCAAGGCGAGCATAAAT	908
SIR2	NM_012238	S4885/SIR2.p2	CCTGACTTCAGGTCAAGGGATGG	909
SLC1A3	NM_004172	S8469/SLC1A3.f1	GTGGGGAGCCCATCATCT	910
SLC1A3	NM_004172	S8470/SLC1A3.r1	CCAGTCCACACTGAGTGCAT	911
SLC1A3	NM_004172	S8471/SLC1A3.p1	CCAAGCCATCACAGGCTCTGCATA	912
SLC25A3	NM_213611	T0278/SLC25A.f2	TCTGCCAGTGCTGAATTCTT	913
SLC25A3	NM_213611	T0279/SLC25A.r2	TTCGAACCTTAGCAGCTTCC	914
SLC25A3	NM_213611	T0280/SLC25A.p2	TGCTGACATTGCCCTGGCTCCTAT	915
SLC35B1	NM_005827	S8642/SLC35B.f1	CCCAACTCAGGTCCTTGGTA	916
SLC35B1	NM_005827	S8643/SLC35B.r1	CAAGAGGGTCACCCCAAG	917
SLC35B1	NM_005827	S8644/SLC35B.p1	ATCCTGCAAGCCAATCCCAGTCAT	918
SLC7A11	NM_014331	T2045/SLC7A1.f1	AGATGCATACTTGAAGCACAG	919
SLC7A11	NM_014331	T2046/SLC7A1.r1	AACCTAGGACCAGGTAACCACA	920
SLC7A11	NM_014331	T2047/SLC7A1.p1	CATATCACACTGGGAGGCAATGCA	921
SLC7A5	NM_003486	S9244/SLC7A5.f2	GCGCAGAGGCCAGTTAAA	922
SLC7A5	NM_003486	S9245/SLC7A5.r2	AGCTGAGCTGTGGGTTGC	923
SLC7A5	NM_003486	S9246/SLC7A5.p2	AGATCACCTCCTCGAACCCACTCC	924
SNAI2	NM_003068	S7824/SNAI2.f1	GGCTGGCCAAACATAAGCA	925
SNAI2	NM_003068	S7825/SNAI2.r1	TCCTTGTCACAGTATTTACAGCTGA A	926
SNAI2	NM_003068	S7826/SNAI2.p1	CTGCACTGCGATGCCAGTCTAGA AAATC	927
SNCA	NM_007308	T2320/SNCA.f1	AGTGACAAATGTTGGAGGAGC	928
SNCA	NM_007308	T2321/SNCA.r1	CCCTCCACTGTCTTCTGGG	929
SNCA	NM_007308	T2322/SNCA.p1	TACTGCTGTACACCCGTCACCAC	930
SNCG	NM_003087	T1704/SNCG.f1	ACCCACCATGGATGTCTTC	931
SNCG	NM_003087	T1705/SNCG.r1	CCTGCTTGGTCTTTTCCAC	932
SNCG	NM_003087	T1706/SNCG.p1	AAGAAGGGCTTCTCCATCGCCAAG	933
SOD1	NM_000454	S7683/SOD1.f1	TGAAGAGAGGCATGTTGGAG	934
SOD1	NM_000454	S7684/SOD1.r1	AATAGACACATCGGCCACAC	935
SOD1	NM_000454	S7685/SOD1.p1	TTTGTGAGCAGTCACATTGCCCAA	936
SRI	NM_003130	T2177/SRI.f1	ATACAGCACCAATGGAAAGATCAC	937
SRI	NM_003130	T2178/SRI.r1	TGTCTGTAAGAGCCCTCAGTTTGA	938
SRI	NM_003130	T2179/SRI.pl	TTGACGACTACATCGCCTGCTGC	939

ES 2 403 220 T3

STAT1	NM_007315	S1542/STAT1.f3	GGGCTCAGCTTTCAGAAGTG	940
STAT1	NM_007315	S1543/STAT1.r3	ACATGTTTCAGCTGGTCCACA	941
STAT1	NM_007315	S4878/STAT1.p3	TGGCAGTTTTTCTTCTGTCCACAAAA	942
STAT3	NM_003150	S1545/STAT3.f1	TCACATGCCACTTTGGTGTT	943
STAT3	NM_003150	S1546/STAT3.r1	CTTGCAGGAAGCGGCTATAC	944
STAT3	NM_003150	S4881/STAT3.p1	TCCTGGGAGAGATTGACCAGCA	945
STK10	NM_005990	T2099/STK10.f1	CAAGAGGGACTCGGACTGC	946
STK10	NM_005990	T2100/STK10.r1	CAGGTCAGTGGAGAGATTGGT	947
STK10	NM_005990	T2101/STK10.p1	CCTCTGCACCTCTGAGAGCATGGA	948
STK11	NM_000455	S9454/STK11.f1	GGACTCGGAGACGCTGTG	949
STK11	NM_000455	S9455/STK11.r1	GGGATCCTTCGCAACTTCTT	950
STK11	NM_000455	S9456/STK11.p1	TTCTTGAGGATCTTGACGGCCCTC	951
STK15	NM_003600	S0794/STK15.f2	CATCTCCAGGAGGACCACT	952
STK15	NM_003600	S0795/STK15.r2	TCCGACCTTCAATCATTTCA	953
STK15	NM_003600	S4745/STK15.p2	CTCTGTGGCACCCCTGGACTACCTG	954
STMN1	NM_005563	S5838/STMN1.f1	AATACCCAACGCACAAATGA	955
STMN1	NM_005563	S5839/STMN1.r1	GGAGACAATGCAAACCACAC	956
STMN1	NM_005563	S5840/STMN1.p1	CACGTTCTCTGCCCGTTTCTTG	957
STMY3	NM_005940	S2067/STMY3.f3	CCTGGAGGCTGCAACATACC	958
STMY3	NM_005940	S2068/STMY3.r3	TACAATGGCTTTGGAGGATAGCA	959
STMY3	NM_005940	S4746/STMY3.p3	JATCCTCCTGAAGCCCTTTTCGCAG IC	960
SURV	NM_001168	S0259/SURV.f2	TGTTTTGATTCCCGGGCTTA	961
SURV	NM_001168	S0261/SURV.r2	CAAAGCTGTCAGCTCTAGCAAAAG	962
SURV	NM_001168	S4747/SURV.p2	TGCCTTCTTCTCCTCACTTCTCA CCT	963
TACC3	NM_006342	S7124/TACC3.f1	CACCCTTGGACTGGAAAACCT	964
TACC3	NM_006342	S7125/TACC3.r1	CCTTGATGAGCTGTTGGTTC	965
TACC3	NM_006342	S7126/TACC3.p1	CACACCCGGTCTGGACACAGAAAG	966
TBCA	NM_004607	T2284/TBCA.f1	GATCCTCGCGTGAGACAGA	967
TBCA	NM_004607	T2285/TBCA.r1	CACTTTTTCTTTGACCAACCG	968
TBCA	NM_004607	T2286/TBCA.p1	TTCACCACGCCGGTCTTGATCTT	969
TBCC	NM_003192	T2302/TBCC.f1	CTGTTTTCTTGGAGGACTGC	970
TBCC	NM_003192	T2303/TBCC.r1	ACTGTGTATGCGGAGCTGTT	971
TBCC	NM_003192	T2304/TBCC.p1	CCACTGCCAGCACGCAGTCAC	972
TBCD	NM_005993	T2287/TBCD.f1	CAGCCAGGTGTACGAGACATT	973
TBCD	NM_005993	T2288/TBCD.r1	ACCTCGTCCAGCACATCC	974
TBCD	NM_005993	T2289/TBCD.p1	CTCACCTACAGTGACGTCGTGGGC	975
TBCE	NM_003193	T2290/TBCE.f1	TCCCGAGAGAGGAAAGCAT	976
TBCE	NM_003193	T2291/TBCE.r1	GTCGGGTGCCTGCATTTA	977
TBCE	NM_003193	T2292/TBCE.p1	ATACACAGTCCCTTCGTGGCTCCC	978
TBD	NM_016261	S3347/TBD.f2	CCTGGTTGAAGCCTGTAAATGC	979

ES 2 403 220 T3

TBD	NM_016261	S3348/TBD.r2	TGCAGACTTCTCATATTTGCTAAAG G	980
TBD	NM_016261	S4864/TBD.p2	CCGCTGGGTTTTCCACACGTTGA	981
TCP1	NM_030752	T2296/TCP1.f1	CCAGTGTGTGTAACAGGGTCAC	982
TCP1	NM_030752	T2297/TCP1.r1	TATAGCCTTGGGCCACCC	983
TCP1	NM_030752	T2298/TCP1.p1	AGAATTCGACAGCCAGATGCTCCA	984
TFRC	NM_003234	S1352/TFRC.f3	GCCAACTGCTTTCATTTGTG	985
TFRC	NM_003234	S1353/TFRC.r3	ACTCAGGCCCATTTCTTTA	986
TFRC	NM_003234	S4748/TFRC.p3	JAGGGATCTGAACCAATACAGAGCA GACA	987
THBS1	NM_003246	S6474/THBS1.f1	CATCCGCAAAGTGAAGAG	988
THBS1	NM_003246	S6475/THBS1.r1	GTACTGAACTCCGTTGTGATAGCA TAG	989
THBS1	NM_003246	S6476/THBS1.p1	CCAATGAGCTGAGGCGCCTCC	990
TK1	NM_003258	S0866/TK1.f2	GCCGGGAAGACCGTAATTGT	991
TK1	NM_003258	S0927/TK1.r2	CAGCGCACCCAGGTTTCAG	992
TK1	NM_003258	S4798/TK1.p2	CAAATGGCTTCTCTGGAAGGTCC CA	993
TOP2A	NM_001067	S0271/TOP2A.f4	AATCCAAGGGGAGAGTGAT	994
TOP2A	NM_001067	S0273/TOP2A.r4	GTACAGATTTTGCCCGAGGA	995
TOP2A	NM_001067	S4777/TOP2A.p4	CATATGGACTTTGACTCAGCTGTG GC	996
TOP3B	NM_003935	T2114/TOP3B.f1	GTGATGCCTTCCCTGTGG	997
TOP3B	NM_003935	T2115/TOP3B.r1	TCAGGTAGTCGGGTGGTT	998
TOP3B	NM_003935	T2116/TOP3B.p1	TGCTTCTCCAGCATCTTCACCTCG	999
TP	NM_001953	S0277/TP.f3	CTATATGCAGCCAGAGATGTGACA	1000
TP	NM_001953	S0279/TP.r3	CCACGAGTTTCTTACTGAGAATGG	1001
TP	NM_001953	S4779/TP.p3	ACAGCCTGCCACTCATCACAGCC	1002
TP53BP1	NM_005657	S1747/TP53BP.f2	TGCTGTTGCTGAGTCTGTTG	1003
TP53BP1	NM_005657	S1748/TP53BP.r2	CTTGCCTGGCTTCACAGATA	1004
TP53BP1	NM_005657	S4924/TP53BP.p2	CCAGTCCCCAGAAGACCATGTCTG	1005
TPT1	NM_003295	S9098/TPT1.f1	GGTGTGATATTGTCATGAACC	1006
TPT1	NM_003295	S9099/TPT1.r1	GTAATCTTTGATGTACTTCTTGTAG GC	1007
TPT1	NM_003295	S9100/TPT1.p1	TCACCTGCAGGAAACAAGTTTCAC IAAA	1008
TRAG3	NM_004909	S5881/TRAG3.f1	GACGCTGGTCTGGTGAAGATG	1009
TRAG3	NM_004909	S5882/TRAG3.r1	TGGGTGGTTGTTGGACAATG	1010
TRAG3	NM_004909	S5883/TRAG3.p1	CCAGGAAACCACGAGCCTCCAGC	1011
TRAIL	NM_003810	S2539/TRAIL.f1	CTTCACAGTGCTCCTGCAGTCT	1012
TRAIL	NM_003810	S2540/TRAIL.r1	CATCTGCTTCAGCTCGTTGGT	1013
TRAIL	NM_003810	S4980/TRAIL.p1	JAGTACACGTAAGTTACAGCCACA CA	1014
TS	NM_001071	S0280/TS.f1	GCCTCGGTGTGCCTTTCA	1015
TS	NM_001071	S0282/TS.r1	CGTGATGTGCGCAATCATG	1016

ES 2 403 220 T3

TS	NM_001071	S4780/TS.p1	CATCGCCAGCTACGCCCTGCTC	1017
TSPAN4	NM_003271	T2102/TSPAN4.f1	CTGGTCAGCCTTCAGGGAC	1018
TSPAN4	NM_003271	T2103/TSPAN4.r1	CTTCAGTTCTGGGCTGGC	1019
TSPAN4	NM_003271	T2104/TSPAN4.p1	CTGAGCACCGCCTGGTCTCTTTC	1020
TTK	NM_003318	S7247/TTK.f1	TGCTTGTCAGTTGTCAACACCTT	1021
TTK	NM_003318	S7248/TTK.r1	TGGAGTGGCAAGTATTTGATGCT	1022
TTK	NM_003318	S7249/TTK.p1	TGGCCAACCTGCCTGTTTCCAGC	1023
TUBA1	NM_006000	S8578/TUBA1.f1	TGTCACCCCGACTCAACGT	1024
TUBA1	NM_006000	S8579/TUBA1.r1	ACGTGGACTGAGATGCATTAC	1025
TUBA1	NM_006000	S8580/TUBA1.p1	AGACGCACCGCCCGGACTCAC	1026
TUBA2	NM_006001	S8581/TUBA2.f1	AGCTCAACATGCGTGAGTGT	1027
TUBA2	NM_006001	S8582/TUBA2.r1	ATTGCCGATCTGGACTCCT	1028
TUBA2	NM_006001	S8583/TUBA2.p1	ATCTCTATCCACGTGGGGCAGGC	1029
TUBA3	NM_006009	S8584/TUBA3.f1	CTCTTACATCGACCGCCTAAGAG	1030
TUBA3	NM_006009	S8585/TUBA3.r1	GCTGATGGCGGAGACGAA	1031
TUBA3	NM_006009	S8586/TUBA3.p1	CGCGCTGTAAGAAGCAACAACCTC TCC	1032
TUBA4	NM_025019	T2415/TUBA4.f3	GAGGAGGGTGAGTTCTCCAA	1033
TUBA4	NM_025019	T2416/TUBA4.r3	ATGCCACCTCCTTGTAATC	1034
TUBA4	NM_025019	T2417/TUBA4.p3	CCATGAGGATATGACTGCCCTGGA	1035
TUBA6	NM_032704	S8590/TUBA6.f1	GTCCCTTCGCCTCCTTCAC	1036
TUBA6	NM_032704	S8591/TUBA6.r1	CGTGGATGGAGATGCACTCA	1037
TUBA6	NM_032704	S8592/TUBA6.p1	CCGCAGACCCCTTCAAGTTCTAGT CATG	1038
TUBA8	NM_018943	T2412/TUBA8.f2	CGCCCTACCTATAACCAACCT	1039
TUBA8	NM_018943	T2413/TUBA8.r2	CGGAGAGAAGCAGTGATTGA	1040
TUBA8	NM_018943	T2414/TUBA8.p2	CAACCGCCTCATCAGTCAGATTGT G	1041
TUBB	NM_001069	S5820/TUBB.f1	CGAGGACGAGGCTTAAAAAC	1042
TUBB	NM_001069	S5821/TUBB.r1	ACCATGCTTGAGGACAACAG	1043
TUBB	NM_001069	S5822/TUBB.p1	TCTCAGATCAATCGTGCATCCTTAG TGAA	1044
TUBB classIII	NM_006086	S8090/TUBB c.f3	CGCCCTCCTGCAGTATTTATG	1045
TUBB classIII	NM_006086	S8091/TUBB c.r3	ACAGAGACAGGAGCAGCTCACA	1046
TUBB classIII	NM_006086	S8092/TUBB c.p3	CCTCGTCCTCCCCACCTAGGCCA	1047
TUBB1	NM_030773	S8093/TUBB1.f1	ACACTGACTGGCATCCTGCTT	1048
TUBB1	NM_030773	S8094/TUBB1.r1	GCTCTGTAGCTCCCATGTACTAG T	1049
TUBB1	NM_030773	S8095/TUBB1.p1	AGCCTCCAGAAGAGCCAGGTGCCT	1050
TUBB2	NM_006088	S8096/TUBB2.f1	GTGGCCTAGAGCCTTCAGTC	1051
TUBB2	NM_006088	S8097/TUBB2.r1	CAGGCTGGGAGTGAATAAAGA	1052
TUBB2	NM_006088	S8098/TUBB2.p1	TTCACACTGCTTCCCTGCTTTCCC	1053
TUBB5	NM_006087	S8102/TUBB5.f1	ACAGGCCCCATGCATCCT	1054

ES 2 403 220 T3

TUBB5	NM_006087	S8103/TUBB5.r1	TGTTTCTCTCCCAGATAAGCTAAGG	1055
TUBB5	NM_006087	S8104/TUBB5.p1	TGCCTCACTCCCCTCAGCCCC	1056
TUBBM	NM_032525	S8105/TUBBM.f1	CCCTATGGCCCTGAATGGT	1057
TUBBM	NM_032525	S8106/TUBBM.r1	ACTAATTACATGACTTGGCTGCATT T	1058
TUBBM	NM_032525	S8107/TUBBM.p1	TGAGGGGCCGACACCAACACAAT	1059
TUBBOK	NM_178014	S8108/TUBBOK.f1	AGTGAATCCTTCCCTTTCC	1060
TUBBOK	NM_178014	S8109/TUBBOK.r1	CCCTTGATCCCTTTCTCTGA	1061
TUBBOK	NM_178014	S8110/TUBBOK.p1	CCTCACTCAGCTCCTTTCCCTGA	1062
TUBBP	NM_178012	S8111/TUBBP.f1	GGAAGGAAAGAAGCATGGTCTACT	1063
TUBBP	NM_178012	S8112/TUBBP.r1	AAAAAGTGACAGGCAACAGTGAAG	1064
TUBBP	NM_178012	S8113/TUBBP.p1	CACCAGAGACCCAGCGCACACCTA	1065
TUBG1	NM_001070	T2299/TUBG1.f1	GATGCCGAGGGAAATCATC	1066
TUBG1	NM_001070	T2300/TUBG1.r1	CCAGAACTCGAACCCAATCT	1067
TUBG1	NM_001070	T2301/TUBG1.p1	ATTGCCGCACTGGCCCAACTGTAG	1068
TWIST1	NM_000474	S7929/TWIST1.f1	GCGCTGCGGAAGATCATC	1069
TWIST1	NM_000474	S7930/TWIST1.r1	GCTTGAGGGTCTGAATCTTGCT	1070
TWIST1	NM_000474	S7931/TWIST1.p1	CCACGCTGCCCTCGGACAAGC	1071
TYRO3	NM_006293	T2105/TYRO3.f1	CAGTGTGGAGGGGATGGA	1072
TYRO3	NM_006293	T2106/TYRO3.r1	CAAGTTCTGGACCACAGCC	1073
TYRO3	NM_006293	T2107/TYRO3.p1	CTTCACTCACTGGATGTCAGGCTC	1074
UFM1	NM_016617	T1284/UFM1.f2	AGTTGTCGTGTGTTCTGGATTCA	1075
UFM1	NM_016617	T1285/UFM1.r2	CGTCAGCGTGATCTTAAAGGAA	1076
UFM1	NM_016617	T1286/UFM1.p2	TCCGGCACCACCATGTCTGAAGG	1077
upa	NM_002658	S0283/upa.f3	GTGGATGTGCCCTGAAGGA	1078
upa	NM_002658	S0285/upa.r3	CTGCGGATCCAGGGTAAGAA	1079
upa	NM_002658	S4769/upa.p3	AAGCCAGGCGTCTACACGAGAGTC ITCAC	1080
V-RAF	NM_001654	S5763/V-RAF.f1	GGTTGTGCTCTACGAGCTTATGAC	1081
V-RAF	NM_001654	S5764/V-RAF.r1	CGGCCACCATAAAGATAATCT	1082
V-RAF	NM_001654	S5765/V-RAF.p1	TGCCTTACAGCCACATTGGCTGCC	1083
VCAM1	NM_001078	S3505/VCAM1.f1	TGGCTTCAAGGAGCTGAATACC	1084
VCAM1	NM_001078	S3506/VCAM1.r1	TGCTGTGCTGATGAGAAAATAGTG	1085
VCAM1	NM_001078	S3507/VCAM1.p1	CAGGCACACACAGGTGGGACACAA IAT	1086
VEGF	NM_003376	S0286/VEGF.f1	CTGCTGTCTTGGGTGCATTG	1087
VEGF	NM_003376	S0288/VEGF.r1	GCAGCCTGGGACCACTTG	1088
VEGF	NM_003376	S4782/VEGF.p1	TTGCCCTTGCTGCTCTACCTCCACC A	1089
VEGFB	NM_003377	S2724/VEGFB.f1	TGACGATGGCCTGGAGTGT	1090
VEGFB	NM_003377	S2725/VEGFB.r1	GGTACCGGATCATGAGGATCTG	1091
VEGFB	NM_003377	S4960/VEGFB.p1	CTGGGCAGCACCAAGTCCGGA	1092
VEGFC	NM_005429	S2251/VEGFC.f1	CCTCAGCAAGACGTTATTTGAAATT	1093

ES 2 403 220 T3

VEGFC	NM_005429	S2252/VEGFC.r1	AAGTGTGATTGGCAAAACTGATTG	1094
VEGFC	NM_005429	S4758/VEGFC.p1	CCTCTCTCTCAAGGCCCAAACCA GT	1095
VHL	NM_000551	T1359/VHL.f1	CGGTTGGTGACTTGTCTGC	1096
VHL	NM_000551	T1360/VHL.r1	AAGACTTGTCCCTGCCTCAC	1097
VHL	NM_000551	T1361/VHL.p1	ATGCCTCAGTCTTCCCAAAGCAGG	1098
VIM	NM_003380	S0790/VIM.f3	TGCCCTTAAAGGAACCAATGA	1099
VIM	NM_003380	S0791/VIM.r3	GCTTCAACGGCAAAGTTCTCTT	1100
VIM	NM_003380	S4810/VIM.p3	ATTCACGCATCTGGCGTTCCA	1101
WAVE3	NM_006646	T2640/WAVE3.f1	CTCTCCAGTGTGGGCACC	1102
WAVE3	NM_006646	T2641/WAVE3.r1	GCGGTGTAGCTCCCAGAGT	1103
WAVE3	NM_006646	T2642/WAVE3.p1	CCAGAACAGATGCGAGCAGTCCAT	1104
Wnt-5a	NM_003392	S6183/Wnt-5a.f1	GTATCAGGACCACATGCAGTACAT C	1105
Wnt-5a	NM_003392	S6184/Wnt-5a.r1	TGTCGGAATTGATACTGGCATT	1106
Wnt-5a	NM_003392	S6185/Wnt-5a.p1	TTGATGCCTGTCTTCGCGCCTTCT	1107
XIAP	NM_001167	S0289/XIAP.f1	GCAGTTGGAAGACACAGGAAAGT	1108
XIAP	NM_001167	S0291/XIAP.r1	TGCGTGGCACTATTTTCAAGA	1109
XIAP	NM_001167	S4752/XIAP.p1	TCCCAAATTGCAGATTTATCAACG GC	1110
XIST	M97168	S1844/XIST.f1	CAGGTCAGGCAGAGGAAGTC	1111
XIST	M97168	S1845/XIST.r1	CCTAACAAGCCCCAAATCAA	1112
XIST	M97168	S8271/XIST.p1	TGCATTGCATGAGCTAAACCTATCT GA	1113
ZW10	NM_004724	T2117/ZW10.f1	TGGTCAGATGCTGCTGAAGT	1114
ZW10	NM_004724	T2118/ZW10.r1	ATCACAGCATGAAGGGATGG	1115
ZW10	NM_004724	T2119/ZW10.p1	TATCCTTAGGCCGCTGGCATCTTG	1116
ZWILCH	NM_017975	T2057/ZWILCH.f1	GAGGGAGCAGACAGTGGGT	1117
ZWILCH	NM_017975	T2058/ZWILCH.r1	TCAGAGCCCTTGCTAAGTCAC	1118
ZWILCH	NM_017975	T2059/ZWILCH.p1	CCACGATCTCCGTAACCATTTGCA	1119
ZWINT	NM_007057	S8920/ZWINT.f1	TAGAGGCCATCAAATTGGC	1120
ZWINT	NM_007057	S8921/ZWINT.r1	TCCGTTTCTCTGGGCTT	1121
ZWINT	NM_007057	S8922/ZWINT.p1	ACCAAGGCCCTGACTCAGATGGAG	1122

Apéndice 2

Nombre del gen	n.º de registro	Secuencia de amplicón	SEQ ID NO:
ABCA9	NM_080283	TTACCCGTGGGAACTGTCTCAAATACATACTTCTCTCA CCAGGACAACAACCACAGGATCCTCTGACCCATTTACTG GTC	401
ABCB1	NM_000927	AAACACCACTGGAGCATTGACTACCAGGCTCGCCAATGA TGCTGCTCAAGTTAAAGGGGCTATAGGTTCCAGGCTTG	402
ABCB5	NM_178559	AGACAGTCGCCTTGGTGGTCTCAATGGCAGTGGGAAGA GTACGGTAGTCCAGCTTCTGCAGAGGTT	403
ABCC10	NM_033450	ACCAGTGCCACAATGCAGTGGCTGGACATTCCGGCTACAG CTCATGGGGGCGGCAGTGGTCAGCGCTAT	404

ES 2 403 220 T3

ABCC11	NM_032583	AAGCCACAGCCTCCATTGACATGGAGACAGACACCCTGA TCCAGCGCACAATCCGTGAAGCCTTCC	405
ABCC5	NM_005688	TGCAGACTGTACCATGCTGACCATTGCCATCGCCTGCA CACGGTTCTAGGCTCCGATAGGATTATGGTGCTGGCC	406
ABCD1	NM_000033	TCTGTGGCCCACCTCTACTCCAACCTGACCAAGCCACTC CTGGACGTGGCTGTGACTTCTACACCC	407
ACTG2	NM_001615	ATGTACGTCGCCATTCAAGCTGTGCTCTCCCTCTATGCCT CTGGCCGCACGACAGGCATCGTCCTGGATTACAGGTGATG GCGT	408
ACTR2	NM_005722	ATCCGCATTGAAGACCCACCCCGCAGAAAGCACATGGTA TTCCTGGGTGGTGCAGTTCTAGCGGAT	409
ACTR3	NM_005721	CAACTGCTGAGAGACCGAGAAGTAGGAATCCCTCCAGAA CAATCCTTGAAACTGCTAAGGCAGTAAAGGAGCG	410
AK055699	NM_194317	CTGCATGTGATTGAATAAGAAACAAGAAAGTGACCACACC AAAGCCTCCCTGGCTGGTGTACAGGGATCAGGTCCACA	411
AKT1	NM_005163	CGCTTCTATGGCGCTGAGATTGTGTCAGCCCTGGACTAC CTGCACTCGGAGAAGAACGTGGTGTACCGGGA	412
AKT2	NM_001626	TCCTGCCACCCTTCAAACCTCAGGTCACGTCCGAGGTGCG ACACAAGGTACTIONCGATGATGAATTTACCGCC	413
AKT3	NM_005465	TTGTCTCTGCCTTGGACTATCTACATTCCGAAAGATTGT GTACCGTGATCTCAAGTTGAGAATCTAATGCTGG	414
ANXA4	NM_001153	TGGGAGGGATGAAGGAAATTATCTGGACGATGCTCTCGT GAGACAGGATGCCCAGGACCTGTATGAG	415
APC	NM_000038	GGACAGCAGGAATGTGTTTCTCCATACAGGTCACGGGGA GCCAATGGTTCAGAAACAAATCGAGTGGGT	416
APEX-1	NM_001641	GATGAAGCCTTTTCGCAAGTTCTGAAGGGCCTGGCTTCC CGAAAGCCCCTTGTGCTGTGTGGAGACCT	417
APOC1	NM_001645	GGAAACACACTGGAGGACAAGGCTCGGGAACCTCATCAG CCGCATCAAACAGAGTGAACTTTCTGCCAAGATGCG	418
APOD	NM_001647	GTTTATGCCATCGGCACCGTACTGGATCCTGGCCACCGA CTATGAGAACTATGCCCTCGTGTATTCC	419
APOE	NM_000041	GCCTCAAGAGCTGGTTCGAGCCCCTGGTGGAAAGACATG CAGCGCCAGTGGGCCGGGCTGGTGGAGAAGGTGCAGG	420
APRT	NM_000485	GAGGTCCTGGAGTGCCTGAGCCTGGTGGAGCTGACCTC GCTTAAGGGCAGGGAGAAGCTGGCACCT	421
ARHA	NM_001664	GGTCCCTCCGTCGGTCTCTCATTAGTCCACGGTCTGGTC TTCAGCTACCCGCCTTCGTCTCCGAGTTTGCAC	422
AURKB	NM_004217	AGCTGCAGAAGAGCTGCACATTTGACGAGCAGCGAACAG CCACGATCATGGAGGAGTTGGCAGATGC	423
B-actina	NM_001101	CAGCAGATGTGGATCAGCAAGCAGGAGTATGACGAGTCC GGCCCCTCCATCGTCCACCGCAAATGC	424
BAD	NM_032989	GGGTCAGGTGCCTCGAGATCGGGCTTGGGCCAGAGCA TGTTCCAGATCCCAGAGTTTGAGCCGAGTGAGCAG	425
BAG1	NM_004323	CGTTGTCAGCACTTGAATACAAGATGGTTGCCGGGTCA TGTTAATTGGGAAAAAGAAGTCCACAGGAAGAGGTTG AAC	426
Bak	NM_001188	CCATTCCCACATTCTACCTGAGGCCAGGACGTCTGGGG TGTGGGGATTGGTGGGTCTATGTTCCC	427
Bax	NM_004324	CCGCCGTGGACACAGACTCCCCCGAGAGGTCTTTTTCC GAGTGGCAGCTGACATGTTTTCTGACGGCAA	428
BBC3	NM_014417	CCTGGAGGGTCTGTACAATCTCATCATGGGACTCCTGC CCTTACCCAGGGGCCACAGAGCCCCGAGATGGAGCCC AATTAG	429

ES 2 403 220 T3

B-Catenina	NM_001904	GGCTCTTGTGCGTACTGTCCTTCGGGCTGGTGACAGGGA AGACATCACTGAGCCTGCCATCTGTGCTCTTCGTCATCTG A	430
Bcl2	NM_000633	CAGATGGACCTAGTACCCACTGAGATTTCCACGCCGAAG GACAGCGATGGGAAAAATGCCCTTAAATCATAGG	431
BCL2L11	NM_138621	AATTACCAAGCAGCCGAAGACCACCCACGAATGGTTATC TTACGACTGTTACGTTACATTGTCCGCCTG	432
BCL2L13	NM_015367	CAGCGACAACCTCTGGACAAGTCAGTCCCCAGAGTCTCC AACTGTGACCACTTCTGGCAGTCTGAGAGC	433
Bclx	NM_001191	CTTTTGTGGAACCTATGGGAACAATGCAGCAGCCGAGA GCCGAAAGGGCCAGGAACGCTTCAACCGCTG	434
BCRP	NM_004827	TGTAAGGCGAAGAATATTTGGTAAAGCAGGGCATCGAT CTCTCACCCCTGGGGCTTGTGGAAGAATCACGTGGC	435
BID	NM_001196	GGACTGTGAGGTCAACAACGGTTCAGCCTCAGGGATGA GTGCATCACAAACCTACTGGTGTGGCTTCC	436
BIN1	NM_004305	CCTGCAAAAGGGAACAAGAGCCCTTCGCCTCCAGATGGC TCCCCTGCCGCCACCCCGAGATCAGAGTCAACCACG	437
BRCA1	NM_007295	TCAGGGGGCTAGAAATCTGTTGCTATGGGCCCTTCACCA ACATGCCACAGATCAACTGGAATGG	438
BRCA2	NM_000059	AGTTCGTGCTTTGCAAGATGGTGCAGAGCTTTATGAAGC AGTGAAGAATGCAGCAGACCCAGCTTACCTT	439
BUB1	NM_004336	CCGAGGTTAATCCAGCACGTATGGGGCCAAGTGTAGGCT CCCAGCAGGAACTGAGAGCGCCATGTCTT	440
BUB1B	NM_001211	TCAACAGAAGGCTGAACCACTAGAAAGACTACAGTCCCA GCACCGACAATTCCAAGCTCGAGTGTCTCGGCAAACTCT GTTG	441
BUB3	NM_004725	CTGAAGCAGATGGTTCATCATTTCTGGGCTGTAAACAA AGCGAGGTTAAGGTTAGACTCTTGGGAATCAGC	442
C14orf10	NM_017917	GTCAGCGTGGTAGCGGTATTCTCCGCGGCAGTGACAGTA ATTGTTTTTGCCCTTTAGCCAAGACTTCC	443
C20_orf1	NM_012112	TCAGCTGTGAGCTGCGGATACCGCCCGCAATGGGACC TGCTCTTAACCTCAAACCTAGGACCGT	444
CA9	NM_001216	ATCCTAGCCCTGGTTTTTGGCCTCCTTTTTGCTGTCACCA GCGTCGCGTTCTTGTGCAGATGAGAAGGCAG	445
CALD1	NM_004342	CACTAAGGTTTGAGACAGTCCAGAAAGAACCCAAGCTC AAGACGCAGGACGAGCTCAGTTGTAGAGGGCTAATTCGC	446
CAPZA1	NM_006135	TCGTTGGAGATCAGAGTGGAAGTTACCATCACACCACC TACAGCCCAGGTGGTTGGCGTGCTTAA	447
CAV1	NM_001753	GTGGCTCAACATTGTGTTCCATTTTCAGCTGATCAGTGG GCCTCCAAGGAGGGGCTGTAAAATGGAGGCCATTG	448
CCNB1	NM_031966	TTCAGGTTGTTGCAGGAGACCATGTACATGACTGTCTCCA TTATTGATCGGTTTCATGCAGAATAATTGTGTGCCCAAGAA GATG	449
CCND1	NM_053056	GCATGTTTCGTGGCCTCTAAGATGAAGGAGACCATCCCC TGACGGCCGAGAAGCTGTGCATCTACACCG	450
CCNE2	NM_057749	ATGCTGTGGCTCCTTCCCTAACTGGGGCTTTCTTGACATGT AGGTTGCTTGGTAATAACCTTTTTGTATATCACAATTTGG GT	451
CCT3	NM_001008800	ATCCAAGGCCATGACTGGTGTGGAACAATGGCCATACAG GGCTGTTGCCAGGCCCTAGAGGTCATTCC	452
CD14	NM_000591	GTGTGCTAGCGTACTCCCGCTCAAGGAACTGACGCTCG AGGACCTAAAGATAACCGGCACCATGC	453
CD31	NM_000442	TGATTTCAAGACCTCTGTGCACTTATTTATGAACCTGCC CTGCTCCACAGAACACAGCAATTCCTCAGGCTAA	454

ES 2 403 220 T3

CD3z	NM_000734	AGATGAAGTGAAGGCGCTTTTCACCGCGGCCATCCTGC AGGCACAGTTGCCGATTACAGAGGCA	455
CD63	NM_001780	AGTGGGACTGATTGCCGTGGGTGTCGGGGCACAGCTTG TCCTGAGTCAGACCATAATCCAGGGGGCTACCC	456
CD68	NM_001251	TGGTTCCCAGCCCTGTGTCCACCTCCAAGCCAGATTCA GATTCGAGTCATGTACACAACCCAGGGTGGAGGAG	457
CDC2	NM_001786	GAGAGCGACGCGGTTGTTGTAGCTGCCGCTGCGGCCGC CGCGGAATAATAAGCCGGGATCTACCATAC	458
CDC20	NM_001255	TGGATTGGAGTTCTGGGAATGTACTGGCCGTGGCACTGG ACAACAGTGTGTACCTGTGGAGTGAAGC	459
CDC25B	NM_021873	AAACGAGCAGTTTGCCATCAGACGCTTCCAGTCTATGCC GGTGAGGCTGCTGGGCCACAGCCCCGTGCTTCGGAACA TCACCAAC	460
CDCA8	NM_018101	GAGGCACAGTATTGCCAGCTGGATCCAGAGGCCCTTGG GAAACATTAAGAAGCTCTCCAACCGTCTC	461
CDH1	NM_004360	TGAGTGTCCCCCGGTATCTTCCCCGCCCTGCCAATCCCG ATGAAATTGGAAATTTTATTGATGAAATCTGAAAGCGGC TG	462
CDK5	NM_004935	AAGCCCTATCCGATGTACCCGGCCACAACATCCCTGGTG AACGTCGTGCCCAAACCAATGCCACAG	463
CDKN1C	NM_000076	CGGCGATCAAGAAGCTGTCCGGGCCTCTGATCTCCGATT TCTTCGCCAAGCGCAAGAGATCAGCGCCTG	464
CEGP1	NM_020974	TGACAATCAGCACACCTGCATTACCGCTCGGAAGAGGG CCTGAGCTGCATGAATAAGGATCACGGCTGTAGTCACA	465
CENPA	NM_001809	TAAATTCACCTCGTGGTGTGGACTTCAATTGGCAAGCCCA GGCCCTATTGGCCCTACAAGAGGC	466
CENPE	NM_001813	GGATGCTGGTGACCTCTTCTCCCTCACGTTGCAACAGG AATTAAGGCTAAAAGAAAACGAAGAGTTACTTGGTGCCT TGGC	467
CENPF	NM_016343	CTCCCGTCAACAGCGTTCCTTCCAAACACTGGACCAGGA GTGCATCCAGATGAAGGCCAGACTCACCC	468
CGA (CHGA oficial)	NM_001275	CTGAAGGAGCTCCAAGACCTCGCTCTCCAAGGCGCCAAG GAGAGGGCACATCAGCAGAAGAAACACAGCGGTTTTG	469
CHFR	NM_018223	AAGGAAGTGGTCCCTCTGTGGCAAGTATGAAGTCTCCA GCTTTGCCTCAGCTCTCCAGACAGAAAGACTGCGTC	470
Chk1	NM_001274	GATAAATTGGTACAAGGGATCAGCTTTTCCAGCCACAT GTCCTGATCATATGCTTTTGAATAGTCAGTTACTTGGCAC CC	471
Chk2	NM_007194	ATGTGGAACCCCCACCTACTTGGCGCCTGAAGTCTTGT TTCTGTTGGGACTGCTGGGTATAACCGTGCTGTGGACTG	472
clAP2	NM_001165	GGATATTTCCGTGGCTCTTATTCAAACCTCTCCATCAAATC CTGTAAACTCCAGAGCAAATCAAGATTTTTCTGCCTTGAT GAGAAG	473
CKAP1	NM_001281	TCATTGACCACAGTGGCGCCCCGCTTGGTGAGTATGAGG ACGTGTCCCGGGTGGAGAAGTACACGA	474
CLU	NM_001831	CCCCAGGATACCTACCACTACCTGCCCTTTCAGCCTGCC CACCGGAGGCCTCACTTCTTCTTTCCCAAGTCCCGCA	475
cMet	NM_000245	GACATTTCCAGTCTGTCAGTCAATGCCTCTCTGCCCCAC CCTTTGTTGAGTGTGGCTGGTGCCACGACAAATGTGTGC GATCGGAG	476
cMYC	NM_002467	TCCCTCCACTCGGAAGGACTATCCTGCTGCCAAGAGGGT CAAGTTGGACAGTGTGAGAGTCTGAGACAGATCAGCAA CAACCG	477

ES 2 403 220 T3

CNN	NM_001299	TCCACCCTCCTGGCTTTGGCCAGCATGGCGAAGACGAAA GGAAACAAGGTGAACGTGGGAGTGA	478
COL1A1	NM_000088	GTGGCCATCCAGCTGACCTTCCTGCGCCTGATGTCCACC GAGGCCTCCCAGAACATCACCTACCACTG	479
COL1A2	NM_000089	CAGCCAAGAACTGGTATAGGAGCTCCAAGGACAAGAAAC ACGTCTGGCTAGGAGAACTATCAATGCTGGCAGCCAGT TT	480
COL6A3	NM_004369	GAGAGCAAGCGAGACATTCTGTTCTCTTTGACGGCTCA GCCAATCTTGTGGGCCAGTTCCTGTT	481
Cóntigo 51037	M_198477	CGACAGTTGCGATGAAAGTTCTAATCTCTTCCCTCCTCCT GTTGCTGCCACTAATGCTGATGTCCATGGTCTCTAGCAG CC	482
COX2	NM_000963	TCTGCAGAGTTGGAAGCACTCTATGGTGACATCGATGCT GTGGAGCTGTATCCTGCCCTTCTGGTAGAAAAGCCTCGG C	483
COX7C	NM_001867	ACCTCTGTGGTCCGTAGGAGCCACTATGAGGAGGGCCCT GGGAAGAATTTGCCATTTTCAGTGGAAAACAAGTGGTCCG	484
CRABP1	NM_004378	AACTTCAAGGTCGGAGAAGGCTTTGAGGAGGAGACCGTG GACGGACGCAAGTGCAGGAGTTTAGCCA	485
CRIP2	NM_001312	GTGCTACGCCACCCTGTTCCGACCCAAAGGCGTGAACAT CGGGGGCGCGGGCTCCTACATCTACGAGAAGCCCCTG	486
CRYAB	NM_001885	GATGTGATTGAGGTGCATGGAAAACATGAAGAGCGCCAG GATGAACATGGTTTCATCTCCAGGGAGTTC	487
CSF1	NM_000757	TGCAGCGGCTGATTGACAGTCAGATGGAGACCTCGTGCC AAATTACATTTGAGTTGTAGACCAGGAACAGTTG	488
CSNK1D	NM_001893	AGCTTTTCCGGAATCTGTTCCATCGCCAGGGCTTCTCCTA TGACTACGTGTTGACTGGAACATGCTCAAAT	489
CST7	NM_003650	TGGCAGAACTACCTGCAAGAAAAACCAGCACCTGCGTCT GGATGACTGTGACTTCCAAACCAACCACACCTTGAAGCA	490
CTSD	NM_001909	GTACATGATCCCCTGTGAGAAGGTGTCCACCCTGCCCGC GATCACACTGAAGCTGGGAGGCAAAGGCTACAAGCTGTC CC	491
CTSL	NM_001912	GGGAGGCTTATCTCACTGAGTGAGCAGAATCTGGTAGAC TGCTCTGGGCCTCAAGGCAATGAAGGCTGCAATGG	492
CTSL2	NM_001333	TGTCTCACTGAGCGAGCAGAATCTGGTGGACTGTTCCGCG TCCTCAAGGCAATCAGGGCTGCAATGGT	493
CXCR4	NM_003467	TGACCGTTCTACCCCAATGACTTGTGGGTGGTTGTGTTT CAGTTTCAGCACATCATGGTTGGCCTTATCCT	494
CYBA	NM_000101	GGTGCCTACTCCATTGTGGCGGGCGTGTGTTGTGCCTG CTGGAGTACCCCGGGGGAAGAGGAAGAAGGGCTCCAC	495
CYP1B1	NM_000104	CCAGCTTTGTGCCTGTCACTATTCCTCATGCCACCACTGC CAACACCTCTGTCTTGGGCTACCACATTCCC	496
CYP2C8	NM_000770	CCGTGTTCAAGAGGAAGCTCACTGCCTTGTGGAGGAGTT GAGAAAAACCAAGGCTTACCCTGTGATCCCACT	497
CYP3A4	NM_017460	AGAACAAGGACAACATAGATCCTTACATATACACACCCTT TGGAAGTGGACCCAGAACTGCATTGGCATGAGGTTTGC	498
DDR1	NM_001954	CCGTGTGGCTCGCTTTCTGCAGTGCCGCTTCTCTTTGC GGGGCCCTGGTTACTCTTCAGCGAAATCTCC	499
DIABLO	NM_019887	CACAATGGCGGCTCTGAAGAGTTGGCTGTGCGCGCAGCG TAACTTCATTCTTCAGGTACAGACAGTGTGTTGTGT	500
DIAPH1	NM_005219	CAAGCAGTCAAGGAGAACCAGAAGCGGCGGGAGACAGA AGAAAAGATGAGGCGAGCAAACT	501
DICER1	NM_177438	TCCAATTCCAGCATCACTGTGGAGAAAAGCTGTTTGTCTC CCCAGCATACTTTATCGCCTTCACTGCC	502

ES 2 403 220 T3

DKFZp564 D0462;	NM_198569	CAGTGCCTCCATGGACAAGTCCTTGTCAAACCTGGCCCA TGCTGATGGAGATCAAACATCAATCATCCCTGTCCA	503
DR4	NM_003844	TGCACAGAGGGTGTGGGTTACACCAATGCTTCCAACAAT TTGTTTGCTTGCCTCCCATGTACAGCTTGTAATCAGATG AAGA	504
DR5	NM_003842	CTCTGAGACAGTGCCTTCGATGACTTTGCAGACTTGGTGC CCTTTGACTCCTGGGAGCCGCTCATGAGGAAGTTGGGCC TCATGG	505
DUSP1	NM_004417	AGACATCAGCTCCTGGTTCAACGAGGCCATTGACTTCATA GACTCCATCAAGAATGCTGGAGGAAGGGTGTGGTGC	506
EEF1D	NM_001960	CAGAGGATGACGAGGATGATGACATTGACCTGTTTGGCA GTGACAATGAGGAGGAGGACAAGGAGGCGGCACAG	507
EGFR	NM_005228	TGTCGATGGACTTCCAGAACCACCTGGGCAGCTGCCAAA AGTGTGATCCAAGCTGTCCCAAT	508
EIF4E	NM_001968	GATCTAAGATGGCGACTGTGCAACCGGAAACCACCCCTA CTCCTAATCCCCGACTACAGAAGAGGAGAAAACGGAAAT CTAA	509
EIF4EL3	NM_004846	AAGCCGCGGTTGAATGTGCCATGACCTCTCCCTCTCTG GATGGCACCATCATTGAAGCTGGCGTCA	510
ELP3	NM_018091	CTCGGATCCTAGCCCTCGTGCCTCCATGGACTCGAGTGT ACCGAGTACAGAGGGATATTCCAATGCC	511
ER2	NM_001437	TGGTCCATCGCCAGTTATCACATCTGTATGCGGAACCTCA AAAGAGTCCCTGGTGTGAAGCAAGATCGCTAGAACA	512
ErbB3	NM_001982	CGGTTATGTCATGCCAGATACACACCTCAAAGGTACTION CTCCTCCCGGAAGGCACCCTTTCTTCAGTGGGTCTCAG TTC	513
ERBB4	NM_005235	TGGCTCTTAATCAGTTTCGTTACCTGCCTCTGGAGAATTT ACGCATTATTCGTGGGACAAAACCTTTATGAGGATCGATAT GCCTTG	514
ERCC1	NM_001983	GTCCAGGTGGATGTGAAAGATCCCCAGCAGGCCCTCAAG GAGCTGGCTAAGATGTGTATCCTGGCCG	515
ERK1	NM_002746	ACGGATCACAGTGGAGGAAGCGCTGGCTACCCCTACCT GGAGCAGTACTATGACCCGACGGATGAG	516
ESPL1	MM_012291	ACCCCCAGACCGGATCAGGCAAGCTGGCCCTCATGTCC CCTTCACGGTGTGGAGGAAGTCTGCCCTACA	517
EstR1	NM_000125	CGTGGTGGCCCTCTATGACCTGCTGCTGGAGATGCTGGA CGCCACCGCCTACATGCGCCCACTAGCC	518
fas	NM_000043	GGATTGCTCAACAACCATGCTGGGCATCTGGACCCTCCT ACCTCTGGTTCTTACGTCTGTTGCTAGATTATCGTCCAAA AGTGTTAATGCC	519
fasl	NM_000639	GCACTTTGGGATTCTTTCCATTATGATTCTTTGTTACAGGC ACCGAGAATGTTGTATTAGTGGAGGGTCTTCTTACATGC	520
FASN	NM_004104	GCCTCTTCCTGTTTCGACGGCTCGCCACCTACGTACTION CCTACACCCAGAGCTACCGGGCAAAGC	521
FBXO5	NM_012177	GGCTATTCCTCATTTTCTCTACAAAGTGGCCTCAGTGAAC ATGAAGAAGGTAGCCTCCTGGAGGAGAATTCGGTGACA GTCTACAATCC	522
FDFT1	NM_004462	AAGGAAAGGGTGCCTCATCCCAGCAACCTGTCTTGTGG GTGATGATCACTGTGCTGCTTGTGGCTC	523
FGFR1	NM_023109	CACGGGACATTCACCACATCGACTACTATAAAAAGACAAC CAACGGCCGACTGCCTGTGAAGTGGATGGCACCC	524
FHIT	NM_002012	CCAGTGGAGCGCTTCCATGACCTGCGTCTGATGAAGTG GCCGATTTGTTTCAGACGACCCAGAGAG	525
FIGF	NM_004469	GGTTCAGCTTTCTGTAGCTGTAAGCATTGGTGGCCACA CCACCTCCTTACAAAGCAACTAGAACCTGCGGC	526

ES 2 403 220 T3

FLJ20354 (DEPDC1 oficial)	NM_017779	GCGTATGATTTCCCGAATGAGTCAAATGTTGATATGCC AAACTTCATGATGCAATGGGTACGAGGTCCTG	527
FOS	NM_005252	CGAGCCCTTTGATGACTTCCTGTTCCCAGCATCATCCAG GCCAGTGGCTCTGAGACAGCCCCGCTCC	528
FOXM1	NM_021953	CCACCCGAGCAAATCTGTCTCCCAGAACCCTGAAT CCTGGAGGCTCACGCCCCAGCCAAAGTAGGGGACTG GATTT	529
FUS	NM_004960	GGATAATTCAGACAACAACCATCTTTGTGCAAGGCCTG GGTGAGAATGTTACAATTGAGTCTGTGGCTGATTACTCA	530
FYN	NM_002037	GAAGCGCAGATCATGAAGAAGCTGAAGCACGACAAGCTG GTCCAGCTCTATGCAGTGGTGTCTGAGGAG	531
G1P3	NM_002038	CCTCCAACCTCCTAGCCTCAAGTATCCTCCTGTCTCAACC TCCAAGTAGGATTACAAGCATGCGCC	532
GADD45	NM_001924	GTGCTGGTGACGAATCCACATTCATCTCAATGGAAGGAT CCTGCCTTAAGTCAACTTATTTGTTTTGCCGGG	533
GADD45B	NM_015675	ACCCTCGACAAGACCACACTTTGGGACTTGGGAGCTGGG GCTGAAGTTGCTCTGTACCCATGAACTCCCA	534
GAGE1	NM_001468	AAGGGCAATCACAGTGTTAAAAGAAGACATGCTGAAATGT TGCAAGCTGCTCCTATGTTGAAAATTCTTCATTGAAGTT CTCC	535
GAPDH	NM_002046	ATTCCACCCATGGCAAATTCATGGCACCGTCAAGGCTG AGAACGGGAAGCTTGTCAATGGAATCCCATC	536
GATA3	NM_002051	CAAAGGAGCTCACTGTGGTGTCTGTGTTCCAACCACTGA ATCTGGACCCATCTGTGAATAAGCCATTCTGACTC	537
GBP1	NM_002053	TTGGGAAATATTTGGGCATTGGTCTGGCCAAGTCTACAAT GTCCCAATATCAAGGACAACCACCCTAGCTTCT	538
GBP2	NM_004120	GCATGGGAACCATCAACCAGCAGGCCATGGACCAACTTC ACTATGTGACAGAGCTGACAGATCGAATCAAGGCAAAC CCTCA	539
GCLC	NM_001498	CTGTTGCAGGAAGGCATTGATCATCTCCTGGCCAGCAT GTTGCTCATCTCTTTATTAGAGACCCACTGAC	540
GDF15	NM_004864	CGCTCCAGACCTATGATGACTTGTAGCCAAAGACTGCC ACTGCATATGAGCAGTCTGGTCTTCCACTGT	541
GGPS1	NM_004837	CTCCGACGTGGCTTCCAGTGGCCACAGCATCTATGGA ATCCCATCTGTCAATCTGCCAATTACG	542
GLRX	NM_002064	GGAGCTCTGCAGTAACCACAGAACAGGCCCATGCTGAC GTCCCTCCTCAAGAGCTGGATGGCATTG	543
GNS	NM_002076	GGTGAAGTTGTCTCTCCGAGGGCCTTCTGAAGACAGG GCTCTTGAACAGACAAGTGGAAAGGGCTG	544
GPR56	NM_005682	TACCCTTCCATGTGCTGGATCCGGGACTCCCTGGTCAGC TACATACCAACCTGGGCCTTTCAGC	545
GPX1	NM_000581	GCTTATGACCGACCCCAAGCTCATCACCTGGTCTCCGGT GTGTCGCAACGATGTTGCCTGGAACTTT	546
GRB7	NM_005310	CCATCTGCATCCATCTTGTGTTGGGCTCCCCACCCTTGAGA AGTGCTCAGATAATACCCTGGTGGCC	547
GSK3B	NM_002093	GACAAGGACGGCAGCAAGGTGACAACAGTGGTGGCAAC TCCTGGGCAGGGTCCAGACAGGCCACAA	548
GSR	NM_000637	GTGATCCCAAGCCACAATAGAGGTCAGTGGGAAAAGT ACACCGCCCCACACATCCTGATCGCCACA	549
GSTM1	NM_000561	AAGCTATGAGGAAAAGAAGTACACGATGGGGACGCTCC TGATTATGACAGAAGCCAGTGGCTGAATGAAAATTCAAG CTGGGCC	550
GSTp	NM_000852	GAGACCCTGCTGTCCAGAACCAGGGAGGCAAGACCTT CATTGTGGGAGACCAGATCTCCTTCGCTGACTACAACC	551

ES 2 403 220 T3

GUS	NM_000181	CCCACTCAGTAGCCAAGTCACAATGTTTGGAAAACAGCC CGTTTACTTGAGCAAGACTGATACCACCTGCGTG	552
HDAC6	NM_006044	TCCTGTGCTCTGGAAGCCCTTGAGCCCTTCTGGGAGGTT CTTGTGAGATCAACTGAGACCGTGGAG	553
HER2	NM_004448	CGGTGTGAGAAGTGCAGCAAGCCCTGTGCCCGAGTGTG CTATGGTCTGGGCATGGAGCACTTGCAGAGAGG	554
HIF1A	NM_001530	TGAACATAAAGTCTGCAACATGGAAGGTATTGCACTGCAC AGGCCACATTCACGTATATGATACCAACAGTAACCAACCT CA	555
HNF3A	NM_004496	TCCAGGATGTTAGGAAGTGTGAAGATGGAAGGGCATGAA ACCAGCGACTGGAACAGCTACTACGCAGACACGC	556
HRAS	NM_005343	GGACGAATACGACCCCACTATAGAGGATTCTACCGGAA GCAGGTGGTCATTGATGGGGAGACGTGC	557
HSPA1A	NM_005345	CTGCTGCGACAGTCCACTACCTTTTTCGAGAGTGACTCC CGTTGTCCCAAGGCTTCCCAGAGCGAACCTG	558
HSPA1B	NM_005346	GGTCCGCTTCGTCTTTCGAGAGTGACTCCCGCGGTCCCA AGGCTTTCAGAGCGAACCTGTGC	559
HSPA1L	NM_005527	GCAGGTGTGATTGCTGGACTTAATGTGCTAAGAATCATCA ATGAGCCCACGGCTGCTGCCATTGCCTATGGT	560
HSPA5	NM_005347	GGCTAGTAGAACTGGATCCCAACACCAAACCTTTAATTAG ACCTAGGCCTCAGCTGCACTGCCGAAAAGCATTGGGC AGACC	561
HSPA9B	NM_004134	GGCCACTAAAGATGCTGGCCAGATATCTGGACTGAATGT GCTTCGGGTGATTAATGAGCCACAGCTGCT	562
HSPB1	NM_001540	CCGACTGGAGGAGCATAAAAGCGCAGCCGAGCCCAGCG CCCCGCACTTTTCTGAGCAGACGTCCAGAGCAGAGTCAG CCAGCAT	563
HSPCA	NM_005348	CAAAAGGCAGAGGCTGATAAGAACGACAAGTCTGTGAAG GATCTGGTCATCTTGCTTTATGAAACTGCGCT	564
ID1	NM_002165	AGAACCGBAAGGTGAGCAAGGTGGAGATTCTCCAGCAC GTCATCGACTACATCAGGGACCTTCAGTTGGA	565
IFITM1	NM_003641	CACGCAGAAAACCACACTTCTCAAACCTTCACTCAACACT TCCTTCCCCAAAGCCAGAAGATGCACAAGGAGGAACATG	566
IGF1 R	NM_000875	GCATGGTAGCCGAAGATTTACAGTCAAAATCGGAGATTT TGGTATGACGCGAGATATCTATGAGACAGACTATTACCG GAAA	567
IGFBP2	NM_000597	GTGGACAGCACCATGAACATGTTGGGCGGGGAGGCAG TGCTGGCCGGAAGCCCCCAAGTCGGGTATGAAGG	568
IGFBP3	NM_000598	ACGCACCGGGTGTCTGATCCCAAGTTCCACCCCCTCCAT TCAAAGATAATCATCATCAAGAAAGGGCA	569
IGFBP5	NM_000599	TGGACAAGTACGGGATGAAGCTGCCAGGCATGGAGTAC GTTGACGGGGACTTTTCAGTGCCACACCTTCG	570
IL2RA	NM_000417	TCTGCGTGGTTCCTTTCTCAGCCGCTTCTGACTGCTGATT CTCCCGTTCAGTTGCCTAATAAACATCCTTCAA	571
IL6	NM_000600	CCTGAACCTTCCAAAGATGGCTGAAAAAGATGGATGCTT CCAATCTGGATTCAATGAGGAGACTTGCCTGGT	572
IL-7	NM_000880	GCGGTGATTCCGAAATTCGCGAATTCCTCTGGTCTCAT CCAGGTGCGCGGGAAGCAGGTGCCCAGGAGAG	573
IL-8	NM_000584	AAGGAACCATCTCACTGTGTGTAACATGACTTCCAAGCT GGCCGTGGCTCTCTTGGCAGCCTTCTGAT	574
ILBRB	NM_001557	CCGCTCCGTCACTGATGTCTACCTGCTGAACCTAGCCTT GGCCGACCTACTCTTGGCCCTGACCTTGC	575
ILK	NM_001014794	CTCAGGATTTTCTCGCATCCAAATGTGCTCCCAGTGCTAG GTGCCTGCCAGTCTCCACCTGCTCT	576

ES 2 403 220 T3

ILT-2	NM_006669	AGCCATCACTCTCAGTGCAGCCAGGTCCTATCGTGGCCC CTGAGGAGACCCTGACTCTGCAGT	577
INCENP	NM_020238	GCCAGGATACTGGAGTCCATCACAGTGAGCTCCCTGATG GCTACACCCCAGGACCCCAAGGGTCAAG	578
IRAK2	NM_001570	GGATGGAGTTCGCCTCCTACGTGATCACAGACCTGACCC AGCTGCGGAAGATCAAGTCCATGGAGCG	579
IRS1	NM_005544	CCACAGCTCACCTTCTGTGAGGTGTCCATCCCAGCTCCA GCCAGCTCCCAGAGAGGAAGAGACTGGCACTGAGG	580
ITGB1	NM_002211	TCAGAATTGGATTTGGCTCATTTGTGGAAAAGACTGTGAT GCCTTACATTAGCACAAACACCAGCTAAGCTCAGG	581
K-Alpha-1	NM_006082	TGAGGAAGAAGGAGAGGAATACTAATTATCCATTCCTTTT GGCCCTGCAGCATGTCATGCTCCAGAATTTTCAG	582
KDR	NM_002253	GAGGACGAAGGCCTCTACACCTGCCAGGCATGCAGTGTT CTTGGCTGTGCAAAAAGTGGAGGCATTTTT	583
Ki-67	NM_002417	CGGACTTTGGGTGCGACTTGACGAGCGGTGGTTTCGACAA GTGGCCTTGCGGGCCGGATCGTCCCAGTGAAGAGTTG TAA	584
KIF11	NM_004523	TGGAGTTGTAAGCCAATGTTGTGAGGCTTCAAGTTCAG ACATCACTGAGAAATCAGATGGACGTAAGGCA	585
KIF22	NM_007317	CTAAGGCCTTGTGGAAGGGCAGAATGCCAGTGTGCTT GCCTATGGACCCACAGGAGCTGGGAAGA	586
KIF2C	NM_006845	AATTCCTGCTCCAAAAGAAAGTCTTGAAGCCGCTCCACT CGCATGTCCACTGTCTCAGAGCTTCGCATCACG	587
KIFC1	NM_002263	CCACAGGGTTGAAGAACCAGAAGCCAGTTCCTGCTGTTT CTGTCCAGAAGTCTGGCACATCAGGTG	588
KLK10	NM_002776	GCCCAGAGGCTCCATCGTCCATCCTCTTCCCTCCCAGTC GGCTGAACTCTCCCCTTGTCTGCACTGTTCAAACCTCTG	589
KNS2	NM_005552	CAAACAGAGGGTGGCAGAAGTGCTCAATGACCCTGAGAA CATGGAGAAGCGCAGGAGCCGTGAGAGCCTC	590
KNTC1	NM_014708	AGCCGAGGCTTTGTTGAAGAAGCTTCATATCCAGTACCG GCGATCGGGCACAGAAGCTGTGCTCATAGCCCA	591
KNTC2	NM_006101	ATGTGCCAGTGAGCTTGAGTCCTTGGAGAAACACAAGCA CCTGCTAGAAAGTACTGTTAACCAGGGGCTCA	592
KRT14	NM_000526	GGCCTGCTGAGATCAAAGACTACAGTCCCTACTTCAAGA CCATTGAGGACCTGAGGAACAAGATTCTCACAGCCACAG TGGAC	593
KRT17	NM_000422	CGAGGATTGGTTCTTCAGCAAGACAGAGGAACTGAACCG CGAGGTGGCCACCAACAGTGAGCTGGTGCAGAGT	594
KRT19	NM_002276	TGAGCGGCAGAATCAGGAGTACCAGCGGCTCATGGACAT CAAGTCGCGGCTGGAGCAGGAGATTGCCACCTACCGCA	595
KRT5	NM_000424	TCAGTGGAGAAGGAGTTGGACCAGTCAACATCTCTGTTG TCACAAGCAGTGTTTCTCTGGATATGGCA	596
L1CAM	NM_000425	CTTGCTGGCCATGCCTACATCTACGTTGTCCAGCTGCC AGCCAAGATCCTGACTGCGGACAATCA	597
LAMC2	NM_005562	ACTCAAGCGGAAATTGAAGCAGATAGGTCTTATCAGCAC AGTCTCCGCCTCCTGGATTGAGTGTCTCGGCTTCAGGGA GT	598
LAPTM4B	NM_018407	AGCGATGAAGATGGTCGCGCCCTGGACGCGGTTCTACTC CAACAGCTGCTGCTTGTGCTGCCATGTC	599
LIMK1	NM_016735	GCTTCAGGTGTTGTGACTGCAGTGCCTCCCTGTCCGACC AGTACTATGAGAAGGATGGGCAGCTCTT	600
LIMK2	NM_005569	CTTTGGGCCAGGAGGAATCTGTTACTCGAATCCACCCAG GAACTCCCTGGCAGTGGATTGTGGGAG	601

ES 2 403 220 T3

MAD1L1	NM_003550	AGAAGCTGTCCCTGCAAGAGCAGGATGCAGCGATTGTGA AGAACATGAAGTCTGAGCTGGTACGGCT	602
MAD2L1	NM_002358	CCGGGAGCAGGGAATCACCTGCGCGGGAGCGCCGAAA TCGTGGCCGAGTCTTCTCATTGCGCATCAACAGCAT	603
MAD2L1BP	NM_014628	CTGTCATGTGGCAGACCTCCATCCGAACCACGGCTTGG GAAGACTACATTTGGTTCCAGGCACCAGTGACATTTA	604
MAD2L2	NM_006341	GCCCAGTGGAGAAATTCGTCTTTGAGATCACCCAGCCTC CACTGCTGCCATCAGCTCAGACTCGC	605
MAGE2	NM_005361	CCTCAGAAATTGCCAGGACTTCTTTCCCGTGATCTTCAGC AAAGCCTCCGAGTACTTGCAGCTGGTCTTTGG	606
MAGE6	NM_005363	AGGACTCCAGCAACCAAGAAGAGGAGGGGCAAGCACC TTCCCTGACCTGGAGTCTGAGTTCCAAGCAGCACTC	607
MAP2	NM_002374	CGGACCACCAGGTCAGAGCCAATTCGCAGAGCAGGGAA GAGTGGTACCTCAACACCCACTACCCCTG	608
MAP2K3	NM_002756	GCCCTCCAATGTCTTATCAACAAGGAGGGCCATGTGAA GATGTGTGACTTTGGCATCAGTGGCTAC	609
MAP4	NM_002375	GCCGGTCAGGCACACAAGGGGCCCTTGGAGCGTGGACT GGTTGGTTTTGCCATTTTGTGTGTATGCTGC	610
MAP6	NM_033063	CCCTCAACCGGCAATCCGCGAGGAGGTGGCGAGTGCA GTGAGCAGCTCCTACAGGAATGAATTCAGGGCATGGACG	611
MAPK14	NM_139012	TGAGTGGAAAAGCCTGACCTATGATGAAGTCATCAGCTTT GTGCCACCACCCCTTGACCAAGAAGAGATGGAGTCC	612
MAPK8	NM_002750	CAACACCCGTACATCAATGTCTGGTATGATCCTTCTGAAG CAGAAGCTCCACCACCAAGATCCCTGACAAGCAGTTAG ATGA	613
MAPRE1	NM_012325	GACCTTGGAACCTTTGGAACCTGCTGTCAACAGGTCTTA CAGGGCTGCTTGAACCCTCATAGGCCTAGG	614
MAPT	NM_016835	CACAAGCTGACCTTCCGCGAGAACGCCAAAGCCAAGACA GACCACGGGGCGGAGATCGTGTACAAGT	615
Maspin	NM_002639	CAGATGGCCACTTTGAGAACATTTTAGCTGACAACAGTGT GAACGACCAGACCAAAATCCTTGTGGTTAATGCTGCC	616
MCL1	NM_021960	CTTCGGAAACTGGACATCAAAAACGAAGACGATGTGAAA TCGTTGTCTCGAGTGATGATCCATGTTTTCAGCGAC	617
MCM2	NM_004526	GACTTTTGCCCGCTACCTTTCATTCCGGCGTGACAACAAT GAGCTGTTGCTCTTCATACTGAAGCAGTTAGTGGC	618
MCM6	NM_005915	TGATGGTCCTATGTGTACATTATCACAGGTTTCATACC AACACAGGCTTCAGCACTTCCTTTGGTGTGTTTCCTGTCC CA	619
MCP1	NM_002982	CGCTCAGCCAGATGCAATCAATGCCCCAGTCACCTGCTG TTATAACTTCACCAATAGGAAGATCTCAGTGC	620
MGMT	NM_002412	GTGAAATGAAACGCACCACACTGGACAGCCCTTTGGGGA AGCTGGAGCTGTCTGGTTGTGAGCAGGGTC	621
MMP12	NM_002426	CCAACGCTTGCCAAATCCTGACAATTCAGAACCAGCTCTC TGTGACCCCAATTTGAGTTTTGATGCTGTCACTACCGT	622
MMP2	NM_004530	CCATGATGGAGAGGCAGACATCATGATCACTTTGGCCG CTGGGAGCATGGCGATGGATACCCCTTTGACGGTAAGGA CGGACTCC	623
MMP9	NM_004994	GAGAACCAATCTCACCGACAGGCAGCTGGCAGAGGAATA CCTGTACCGCTATGGTTACACTCGGGTG	624
MRE11A	NM_005590	GCCATGCTGGCTCAGTCTGAGCTGTGGGCCACATCAGCT AGTGGCTCTTCTCATGCATCAGTTAGGTGGGTCTGGGTG	625
MRP1	NM_004996	TCATGGTGCCCGTCAATGCTGTGATGGCGATGAAGACCA AGACGTATCAGGTGGCCACATGAAGAGCAAAGACAATC G	626

ES 2 403 220 T3

MRP2	NM_000392	AGGGGATGACTTGGACACATCTGCCATTGACATGACTG CAATTTTGACAAAGCCATGCAGTTTT	627
MRP3	NM_003786	TCATCCTGGCGATCTACTTCCTCTGGCAGAACCTAGGTC CCTCTGTCCTGGCTGGAGTCGCTTTCATGGTCTTGCTGAT TCCACTCAACGG	628
MSH3	NM_002439	TGATTACCATCATGGCTCAGATTGGCTCCTATGTTCCCTGC AGAAGAAGCGACAATTGGGATTGTGGATGGCATTTCAC AAG	629
MUC1	NM_002456	GGCCAGGATCTGTGGTGGTACAATTGACTCTGGCCTTCC GAGAAGGTACCATCAATGTCCACGACGTGGAG	630
MX1	NM_002462	GAAGGAATGGGAATCAGTCATGAGCTAATCACCCCTGGAG ATCAGCTCCCAGAGATGCCCGGATCTGACTCTAATAGAC	631
MYBL2	NM_002466	GCCGAGATCGCCAAGATGTTGCCAGGGAGGACAGACAA TGCTGTGAAGAATCACTGGAATCTACCATCAAAG	632
MYH11	NM_002474	CGGTACTTCTCAGGGCTAATATACGTAATCTGGCCTCT TCTGCGTGGTGGTCAACCCCTATAAACACCTGCCCATCT ACTCGG	633
NEK2	NM_002497	GTGAGGCAGCGGACTCTGGCGACTGGCCGGCCATGCC TTCCCGGGCTGAGGACTATGAAGTGTGTACACCATTGG CA	634
NFKBp50	NM_003998	CAGACCAAGGAGATGGACCTCAGCGTGGTGC GGCTCAT GTTTACAGCTTTTCTTCCGGATAGCACTGGCAGCT	635
NFKBp65	NM_021975	CTGCCGGGATGGCTTCTATGAGGCTGAGCTCTGCCCGG ACCGCTGCATCCACAGTTTCCAGAACCTGG	636
NME6	NM_005793	CACTGACACCCGCAACACCACCCATGGTTCGGACTCTGT GGTTTCAGCCAGCAGAGAGATTGCAGCC	637
NPC2	NM_006432	CTGCTTCTTTCCCGAGCTTGGAACTTCGTTATCCGCGATG CGTTTCTGGCAGCTACATTCTGCT	638
NPD009 (ABAT oficial)	NM_020686	GGCTGTGGCTGAGGCTGTAGCATCTCTGCTGGAGGTGA GACTCTGGGAACTGATTTGACCTCGAATGCTCC	639
NTSR2	NM_012344	CGGACCTGAATGTAATGCAAGAATGAACAGAACAAGCAA AATGACCAGCTGCTTAGTCACCTGGCAAAG	640
NUSAP1	NM_016359	CAAAGGAAGAGCAACGGAAGAAACGCGAGCAAGAACGA AAGGAGAAGAAAGCAAAGGTTTTGGGAAT	641
p21	NM_000389	TGGAGACTCTCAGGGTCGAAAACGGCGGCAGACCAGCA TGACAGATTTCTACCACTCCAAACGCC	642
p27	NM_004064	CGGTGGACCACGAAGAGTTAACCCGGGACTTGGAGAAG CACTGCAGAGACATGGAAGAGGCGAGCC	643
PCTK1	NM_006201	TCACTACCAGCTGACATCCGGCTGCCTGAGGGCTACCTG GAGAAGCTGACCCTCAATAGCCCCATCT	644
PDGFRb	NM_002609	CCAGCTCTCCTTCCAGCTACAGATCAATGTCCCTGTCCG AGTGCTGGAGCTAAGTGAGAGCCACCC	645
PFDN5	NM_145897	GAGAAGCACGCCATGAAACAGGCCGTGATGGAATGATG AGTCAGAAGATTCAGCAGCTCACAGCC	646
PGK1	NM_000291	AGAGCCAGTTGCTGTAGAACTCAAATCTCTGCTGGGCAA GGATGTTCTGTTCTTGAAGGACTGTGTAGGCCAG	647
PHB	NM_002634	GACATTGTGGTAGGGGAAGGGACTCATTTTCTCATCCCG TGGGTACAGAAACCAATTATCTTTGACTGCCG	648
PI3KC2A	NM_002645	ATACCAATCACCGCACAAACCCAGGCTATTTGTTAAGTCC AGTCACAGCGCAAAGAAACATATGCGGAGAAAATGCTAG TGTG	649
PIM1	NM_002648	CTGCTCAAGGACACCGTCTACACGGACTTCGATGGGACC CGAGTGTATAGCCCTCCAGAGTGGATCC	650

ES 2 403 220 T3

PIM2	NM_006875	TGGGGACATTCCCTTTGAGAGGGACCAGGAGATTCTGGA AGCTGAGCTCCACTTCCCAGCCCATGTC	651
PLAUR	NM_002659	CCCATGGATGCTCCTCTGAAGAGACTTTCCTCATTGACTG CCGAGGCCCATGAATCAATGTCTGGTAGCCACCGG	652
PLD3	NM_012268	CCAAGTTCTGGGTGGTGGACCAGACCCACTTCTACCTGG GCAGTGCCAACATGGACTGGCGTTCAC	653
PLK	NM_005030	AATGAATACAGTATTCCTCAAGCACATCAACCCCGTGGCC GCCTCCCTCATCCAGAAGATGCTTCAGACA	654
PMS1	NM_000534	CTTACGGTTTTTCGTGGAGAAGCCTTGGGGTCAATTTGTTG TATAGCTGAGGTTTTAATTACAACAAGAACGGCTGCT	655
PMS2	NM_000535	GATGTGGACTGCCATTCAAACCAGGAAGATACCGGATGT AAATTTGAGTTTTGCCTCAGCCAATAATCTCGCA	656
PP591	NM_025207	CCACATACCGTCCAGCCTATCTACTGGAGAACGAAGAAG AGGAGCGGAACCCCGCACATGACCTC	657
PPP2CA	NM_002715	GCAATCATGGAAC TTGACGATACTCTAAAATACTCTTTCTT GCAGTTTGACCCAGCACCTCGTAGAGGCGAGCCACAT	658
PR	NM_000926	GCATCAGGCTGTCATTATGGTGTCTTACCTGTGGGAGC TGTAAGGTCTTCTTTAAGAGGGCAATGGAAGGGCAGCAC AACTACT	659
PRDX1	NM_002574	AGGACTGGGACCCATGAACATTCCTTTGGTATCAGACCC GAAGCGCACCATTGCTCAGGATTATGGG	660
PRDX2	NM_005809	GGTGTCTTCGCCAGATCACTGTTAATGATTTGCCTGTGG GACGCTCCGTGGATGAGGCTCTGCGGCTG	661
PRKCA	NM_002737	CAAGCAATGCGTCATCAATGTCCCAGCCTCTGCGGAAT GGATCACACTGAGAAGAGGGGGCGGATTTAC	662
PRKCD	NM_006254	CTGACACTTGCCGCAGAGAATCCCTTTCTCACCCACCTC ATCTGCACCTTCCAGACCAAGGACCACCT	663
PRKCG	NM_002739	GGGTTCTAGACGCCCTCCCAAGCGTTCCTGGCCTTCTG AACTCCATACAGCCTCTACAGCCGTCC	664
PRKCH	NM_006255	CTCCACCTATGAGCGTCTGTCTCTGTGGGCTTGGGATGT TAACAGGAGCCAAAAGGAGGGAAAGTGTG	665
pS2	NM_003225	GCCCTCCCAGTGTGCAAATAAGGGCTGCTGTTTCGACGA CACCGTTTCGTGGGGTCCCCTGGTGTCTATCCTAATAC CATCGAGC	666
PTEN	NM_000314	TGGCTAAGTGAAGATGACAATCATGTTGCAGCAATTCCT GTAAAGCTGGAAAGGGACGAACTGGTGTAAATGATATGTG CA	667
PTPD1	NM_007039	CGCTTGCCTAACTCATACTTTCCCGTTGACACTTGATCCA CGCAGCGTGGCACTGGGACGTAAGTGCGCAGTCTGAA TGG	668
PTTG1	NM_004219	GGCTACTCTGATCTATGTTGATAAGGAAAATGGAGAACCA GGCACCCGTGTGGTTGCTAAGGATGGGCTGAAGC	669
RAB27B	NM_004163	GGGACACTGCGGGACAAGAGCGGTTCCGGAGTCTCACC ACTGCATTTTTTCAGAGACGCCATGGGC	670
RAB31	NM_006868	CTGAAGGACCCTACGCTCGGTGGCCTGGCACCTCACTTT GAGAAGAGTGAGCACACTGGCTTTGCAT	671
RAB6C	NM_032144	GCGACAGCTCCTCTAGTTCCACCATGTCCGCGGGCGGA GACTTCGGGAATCCGCTGAGGAAATCAAGCTGGTGTTC C	672
RAD1	NM_002853	GAGGAGTGGTGACAGTCTGCAAAATCAATACACAGGAAC CTGAGGAGACCCTGGACTTTGATTTCTGCAGC	673
RAD54L	NM_003579	AGCTAGCCTCAGTGACACACATGACAGGTTGCACTGCCG ACGTTGTGTCAACAGCCGTGAGATCCGG	674

ES 2 403 220 T3

RAF1	NM_002880	CGTCGTATGCGAGAGTCTGTTTCCAGGATGCCTGTTAGT TCTCAGCACAGATATTCTACACCTCACGCCTTCA	675
RALBP1	NM_006788	GGTGTGAGATATAAATGTGCAAATGCCTTCTTGCTGTCCT GTCGGTCTCAGTACGTTCACTTTATAGCTGCTGGCAATAT CGAA	676
RAP1GDS1	NM_021159	TGTGGATGCTGGATTGATTTACCACTGGTGCAGCTGCT AAATAGCAAAGACCAGGAAGTGCTGCTT	677
RASSF1	NM_007182	AGTGGGAGACACCTGACCTTCTCAAGCTGAGATTGAGC AGAAGATCAAGGAGTACAATGCCCAGATCA	678
RB1	NM_000321	CGAAGCCCTTACAAGTTTCTAGTTCACCCCTACGGATTC CTGGAGGGAACATCTATATTTACCCCTGAAGAGTCC	679
RBM17	NM_032905	CCCAGTGTACGAGGAACAAGACAGACCGAGATCTCCAAC CGGACCTAGCAACTCCTTCCCTCGCTAA	680
RCC1	NM_001269	GGGCTGGGTGAGAATGTGATGGAGAGGAAGAAGCCGGC CCTGGTATCCATTCCGGAGGATGTTGTG	681
REG1A	NM_002909	CCTACAAGTCTGGGGCATTGGAGCCCCAAGCAGTGTTA ATCCTGGCTACTGTGTGAGCCTGACCTCA	682
RELB	NM_006509	GCGAGGAGCTCTACTTGCTCTGCGACAAGGTGCAGAAAG AGGACATATCAGTGGTGTTCAGCAGGGC	683
RhoB	NM_004040	AAGCATGAACAGGACTTGACCATCTTCCAACCCCTGGG GAAGACATTTGCAACTGACTTGGGGAGG	684
rhoC	NM_175744	CCCGTTCGGTCTGAGGAAGCCGGGACATGGCGAACCG GATCAGTGCCTTTGGCTACCTTGAGTGCTC	685
RIZ1	NM_012231	CCAGACGAGCGATTAGAAGCGGCAGCTTGTGAGGTGAAT GATTTGGGGGAAGAGGAGGAGGAGGAAGAGGAGGA	686
ROCK1	NM_005406	TGTGCACATAGGAATGAGCTTCAGATGCAGTTGGCCAGC AAAGAGAGTGATATTGAGCAATTGCGTGCTAAAC	687
RPL37A	NM_000998	GATCTGGCACTGTGGTTCCTGCATGAAGACAGTGGCTGG CGGTGCCTGGACGTACAATACCACCTTCCGCTGTCA	688
RPLPO	NM_001002	CCATTCTATCATCAACGGGTACAAACGAGTCTGGCCTT GTCTGTGGAGACGGATTACACCTTCCCACTTGCTGA	689
RPN2	NM_002951	CTGTCTTCTGTTGGCCCTGACAATCATAGCCAGCACCT GGGCTCTGACGCCCACTCACTACCTCAC	690
RPS6KB1	NM_003161	GCTCATTATGAAAAACATCCCAAACCTTTAAAATGCGAAATT ATTGGTTGGTGTGAAGAAAGCCAGACAACCTTCTGTTTCTT	691
RXRA	NM_002957	GCTCTGTTGTGTCCTGTTGCCGGCTCTGGCCTTCTGTG ACTGACTGTGAAGTGGCTTCTCCGTAC	692
RXRB	NM_021976	CGAGGAGATGCCTGTGGACAGGATCCTGGAGGCAGAGC TTGCTGTGGAACAGAAGAGTGACCAGGGCGTTG	693
S100A10	NM_002966	ACACCAAAATGCCATCTCAAATGGAACACGCCATGGAAA CCATGATGTTTACATTTACAAAATTCGCTGGGGATAAA	694
SEC61 A	NM_013336	CTTCTGAGCCCGTCTCCCGGACAGGTTGAGGAAGCTGCT CCAGAAGCGCCTCGGAAGGGGAGCTCTC	695
SEMA3F	NM_004186	CGCGAGCCCCTCATTATACTGGGCAGCCTCCCCACAG CGCATCGAGGAATGCGTGCTCTCAGGCAAGGATGTCAAC GGCGAGTG	696
SFN	NM_006142	GAGAGAGCCAGTCTGATCCAGAAGGCCAAGCTGGCAGA GCAGGCCGAACGCTATGAGGACATGGCAGCCT	697
SGCB	NM_000232	CAGTGGAGACCAGTTGGGTAGTGGTGAAGTGGTACGCTA CAAGCTCTGCATGTGTGCTGATGGGACGCTCTTCAAGG	698
SGK	NM_005627	TCCGCAAGACACCTCCTGGAGGGCCTCCTGCAGAAGGA CAGGACAAAGCGGCTCGGGGCCAAGGATGACTTCA	699

ES 2 403 220 T3

SGKL	NM_170709	TGCATTCGTTGGTTTCTCTTATGCACCTCCTTCAGAAGAC TTATTTTTGTGAGCAGTTTGCCATTCAGAAA	700
SHC1	NM_003029	CCAACACCTTCTTGGCTTCTGGGACCTGTGTTCTTGCTGA GCACCCTCTCCGGTTTGGGTTGGGATAACAG	701
SIR2	NM_012238	AGCTGGGGTGTCTGTTTCATGTGGAATACCTGACTTCAG GTCAAGGGATGGTATTTATGCTCGCCTTGCTGT	702
SLC1A3	NM_004172	GTGGGGAGCCCATCATCTCGCCAAGCCATCACAGGCTCT GCATACACATGCACTCAGTGTGGACTGG	703
SLC25A3	NM_213611	TCTGCCAGTGCTGAATTCCTTGCTGACATTGCCCTGGCTC CTATGGAAGCTGCTAAGGTTGCAA	704
SLC35B1	NM_005827	CCCAACTCAGGTCCTTGGTAAATCCTGCAAGCCAATCCC AGTCATGCTCCTTGGGGTGACCCTCTTG	705
SLC7A11	NM_014331	AGATGCATACTTGAAGCACAGTCATATCACACTGGGAG GCAATGCAATGTGGTTACCTGGTCCTAGGTT	706
SLC7A5	NM_003486	GCGCAGAGGCCAGTTAAAGTAGATCACCTCCTCGAACCC ACTCCGGTTCCTCCGCAACCCACAGCTCAGCT	707
SNAI2	NM_003068	GGCTGGCCAAACATAAGCAGCTGCACTGCGATGCCAGT CTAGAAAATCTTTCAGCTGTAATACTGTGACAAGGA	708
SNCA	NM_007308	AGTGACAAATGTTGGAGGAGCAGTGGTGACGGGTGTGA CAGCAGTAGCCCAGAAGACAGTGGAGGG	709
SNCG	NM_003087	ACCCACCATGGATGTCTTCAAGAAGGGCTTCTCCATCGC CAAGGAGGGCGTGGTGGGTGCGGTGGAAAAGACCAAGC AGG	710
SOD1	NM_000454	TGAAGAGAGGCATGTTGGAGACTTGGGCAATGTGACTGC TGACAAAGATGGTGTGGCCGATGTGTCTATT	711
SRC	NM_005417	TGAGGAGTGGTATTTTGGCAAGATCACCAGACGGGAGTC AGAGCGGTTACTGCTCAATGCAGAGAACCCGAGAG	712
SRI	NM_003130	ATACAGCACCAATGGAAGATCACCTTCGACGACTACATC GCCTGCTGCGTCAAACCTGAGGGCTCTTACAGACA	713
STAT1	NM_007315	GGGCTCAGCTTTCAGAAGTGCTGAGTTGGCAGTTTTCTT CTGTCACCAAAAGAGGTCTCAATGTGGACCAGCTGAACA TGT	714
STAT3	NM_003150	TCACATGCCACTTTGGTGTTCATAATCTCCTGGGAGAGA TTGACCAGCAGTATAGCCGCTTCTGCAAG	715
STK10	NM_005990	CAAGAGGGACTCGGACTGCAGCAGCCTCTGCACCTCTGA GAGCATGGACTATGGTACCAATCTCTCCACTGACCTG	716
STK11	NM_000455	GGACTCGGAGACGCTGTGCAGGAGGGCCGTC AAGATCC TCAAGAAGAAGAAGTTGCGAAGGATCCC	717
STK15	NM_003600	CATCTTCCAGGAGGACCACTCTCTGTGGCACCCTGGACT ACCTGCCCCCTGAAATGATTGAAGGTCGGA	718
STMN1	NM_005563	AATACCCAACGCACAAATGACCGCACGTTCTCTGCCCCG TTTCTTGGCCCCAGTGTGGTTTGCATTGTCTCC	719
STMY3	NM_005940	CCTGGAGGCTGCAACATACCTCAATCCTGTCCCAGGCCG GATCCTCCTGAAGCCCTTTTCGCAGCACTGCTATCCTCCA AAGCCATTGTA	720
SURV	NM_001168	TGTTTTGATTCCTGGGCTTACCAGGTGAGAAGTGAGGGA GGAAGAAGGCAGTGTCCCTTTTGCTAGAGCTGACAGCTT TG	721
TACC3	NM_006342	CACCCTTGGACTGGAAAACCTCACACCCGGTCTGGACACA GAAAGAGAACCAACAGCTCATCAAGG	722
TBCA	NM_004607	GATCCTCGCGTGAGACAGATCAAGATCAAGACCCGGCGTG GTGAAGCGGTTGGTCAAAGAAAAGTG	723
TBCC	NM_003192	CTGTTTTCTGGAGGACTGCAGTACTGCGTGCTGGCAG TGGCCTGCCAACAGCTCCGCATACACAGT	724

ES 2 403 220 T3

TBCD	NM_005993	CAGCCAGGTGTACGAGACATTGCTCACCTACAGTGACGT CGTGGGCGCGGATGTGCTGGACGAGGT	725
TBCE	NM_003193	TCCCGAGAGAGGAAAGCATGATGGGAGCCACGAAGGGA CTGTGTATTTAAATGCAGGCACCCGAC	726
TBD	NM_016261	CCTGGTTGAAGCCTGTTAATGCTTTCAACGTGTGGAAAC CCAGCGGGCCTTTAGCAAATATGAGAAGTCTGCA	727
TCP1	NM_030752	CCAGTGTGTGTAAACAGGGTCACAAGAATTCGACAGCCAG ATGCTCCAAGAGGGTGGCCCAAGGCTATA	728
TFRC	NM_003234	GCCAACTGCTTTCAATTTGTGAGGGATCTGAACCAATACAG AGCAGACATAAAGGAAATGGGCCTGAGT	729
THBS1	NM_003246	CATCCGCAAAGTGAAGGACTGAAGAGAACAAGAGTTGGCCAA TGAGCTGAGGCGGCCTCCCCTATGCTATCACACGGAGT TCAGTAC	730
TK1	NM_003258	GCCGGGAAGACCGTAATTGTGGCTGCACTGGATGGGAC CTTCCAGAGGAAGCCATTTGGGGCCATCCTGAACCTGGT GCCGCTG	731
TOP2A	NM_001067	AATCCAAGGGGGAGAGTGATGACTTCCATATGGACTTTG ACTCAGCTGTGGCTCCTCGGGCAAATCTGTAC	732
TOP3B	NM_003935	GTGATGCCTTCCCTGTGGGCGAGGTGAAGATGCTGGAG AAGCAGACGAACCCACCCGACTACCTGA	733
TP	NM_001953	CTATATGCAGCCAGAGATGTGACAGCCACCGTGGACAGC CTGCCACTCATCACAGCCTCCATTCTCAGTAAGAACTCG TGG	734
TP53BP1	NM_005657	TGCTGTTGCTGAGTCTGTTGCCAGTCCCAGAAGACCAT GTCTGTGTTGAGCTGTATCTGTGAAGCCAGGCAAG	735
TPT1	NM_003295	GGTGTGCATATTGTGCATGAACCATCACCTGCAGGAAACA AGTTTCACAAAAGAAGCCTACAAGAAGTACATCAAAGATT AC	736
TRAG3	NM_004909	GACGCTGGTCTGGTGAAGATGTCCAGGAAACCACGAGC CTCCAGCCATTGTCCAACAACCACCCA	737
TRAIL	NM_003810	CTTACAGTGCTCCTGCAGTCTCTGTGTGGCTGTAACCT TACGTGTACTTTACCAACGAGCTGAAGCAGATG	738
TS	NM_001071	GCCTCGGTGTGCCTTTCAACATCGCCAGCTACGCCCTGC TCAGGTACATGATTGCGCACATCAGC	739
TSPAN4	NM_003271	CTGGTCAGCCTTACAGGGACCTGAGCACCCTGGTCTC TTTCTGTGGCCAGCCCAGAAGTGAAG	740
TTK	NM_003318	TGCTTGTGAGTTGTCAACACCTTATGGCCAACCTGCCTGT TTCCAGCAGCAACAGCATCAAATACTTGCCACTCCA	741
TUBA1	NM_006000	TGTCACCCCGACTCAACGTGAGACGCACCCCGGACT CACCATGCGTGAATGCATCTCAGTCCACGT	742
TUBA2	NM_006001	AGCTCAACATGCGTGAGTGTATCTCTATCCACGTGGGGC AGGCAGGAGTCCAGATCGGCAAT	743
TUBA3	NM_006009	CTTTACATCGACCGCCTAAGAGTCGCGCTGTAAGAAGC AACAACCTCTCCTCTTCGTCTCCGCCATCAGC	744
TUBA4	M_025019	GAGGAGGGTGAGTTCTCCAAGGCCATGAGGATATGACT GCCCTGGAGAAGGATTACAAGGAGGTGGGCAT	745
TUBA6	NM_032704	GTCCCTTCGCCTCCTTACCAGCCGACAGCCCTTCAAGT TCTAGTCATGCGTGAGTGCATCTCCATCCACG	746
TUBA8	NM_018943	CGCCCTACCTATACCAACCTCAACCGCCTCATCAGTCAG ATTGTGTCTCAATCACTGCTTCTCTCCG	747
TUBB	NM_001069	CGAGGACGAGGCTTAAAACTTCTCAGATCAATCGTGCA TCCTTAGTGAACCTTCTGTTGTCTCAAGCATGGT	748
TUBB class III	NM_006086	CGCCCTCCTGCAGTATTTATGGCCTCGTCTCCCCACC TAGGCCACGTGTGAGCTGCTCCTGTCTCTGT	749

ES 2 403 220 T3

TUBB1	NM_030773	ACACTGACTGGCATCCTGCTTTCCAGTGCCTGCCAGCCT CCAGAAGAGCCAGGTGCCTGACTAGTACATGGGGAGCTA CAGAGC	750
TUBB2	NM_006088	GTGGCCTAGAGCCTTCAGTCACTGGGAAAGCAGGGAA GCAGTGTGAACCTTTTATTCACTCCCAGCCTG	751
TUBB5	NM_006087	ACAGGCCCCATGCATCCTCCCTGCCTCACTCCCCTCAGC CCCTGCCGACCTTAGCTTATCTGGGAGAGAAACA	752
TUBBM	NM_032525	CCCTATGGCCCTGAATGGTGCCTGGTTTAAATTGTGTG GTGTGCGCCCTCACAAATGCAGCCAAGTCATGTAATTA GT	753
TUBBOK	NM_178014	AGTGAATCCTTCCCTTTCCAACCTACCTCCCTCACTCA GCTCCTTCCCTGATCAGAGAAAAGGGATCAAGGG	754
TUBBP	NM_178012	GGAAGGAAAGAAGCATGGTCTACTTTAGGTGTGCGCTGG GTCTCTGGTGCTTCTCACTGTTGCCTGTCACCTTTT	755
TUBG1	NM_001070	GATGCCGAGGAAATCATCACCTACAGTTGGCCAGTG CGCAATCAGATTGGGTTCCAGTTCTGG	756
TWIST1	NM_000474	GCGTGCAGGAAATCATCCCCACGCTGCCCTCGGACAA GCTGAGCAAGATTCAGACCCTCAAGC	757
TYRO3	NM_006293	CAGTGTGGAGGGGATGGAGGAGCCTGACATCCAGTGGG TGAAGGATGGGGCTGTGGTCCAGAAGTTG	758
UFM1	NM_016617	AGTTGTCGTGTGTTCTGGATTCATTCCGGCACCACCATGT CGAAGGTTTCCTTTAAGATCACGCTGACG	759
upa	NM_002658	GTGGATGTGCCCTGAAGGACAAGCCAGGCGTACACG AGAGTCTCACACTTCTTACCCTGGATCCGCAG	760
VCAM1	NM_001078	TGGCTTCAGGAGCTGAATACCCTCCAGGCACACACAGG TGGGACACAAATAAGGGTTTTGGAACCACTATTTTCTCAT CAGCAGCA	761
VEGF	NM_003376	CTGCTGTCTTGGGTGCATTGGAGCCTTGCCTTGCTGCTC TACCTCCACCATGCCAAGTGGTCCCAGGCTGC	762
VEGFB	NM_003377	TGACGATGGCCTGGAGTGTGTGCCCACTGGGCAGCACC AAGTCCGGATGCAGATCCTCATGATCCGGTACC	763
VEGFC	NM_005429	CCTCAGCAAGACGTTATTTGAAATTACAGTGCCTCTCTCT CAAGGCCCAAACCAGTAACAATCAGTTTTGCCAATCACAC CTT	764
VHL	NM_000551	CGGTTGGTGACTTGTCTGCCTCCTGCTTTGGGAAGACTG AGGCATCCGTGAGGCAGGGACAAGTCTT	765
VIM	NM_003380	TGCCCTTAAAGGAACCAATGAGTCCCTGGAACGCCAGAT GCGTGAATGGAAGAGAAGTTTGGCGTTGAAGC	766
V-RAF	NM_001654	GGTTGTGCTCTACGAGCTTATGACTGGCTCACTGCCTTA CAGCCACATTGGCTGCCGTGACCAGATTATCTTTATGGT GGCCG	767
WAVE3	NM_006646	CTCTCCAGTGTGGGCACCAGCCGGCCAGAACAGATGCG AGCAGTCCATGACTCTGGGAGCTACACCGC	768
Wnt-5a	NM_003392	GTATCAGGACCACATGCAGTACATCGGAGAAGGCGCGAA GACAGGCATCAAAGAATGCCAGTATCAATTCCGACA	769
XIAP	NM_001167	GCAGTTGGAAGACACAGGAAAGTATCCCCAAATTGCAGA TTTATCAACGGCTTTTATCTTGAATAAGTGCCACGCA	770
XIST	NR_001564	CAGGTCAGGCAGAGGAAGTCAATGTGCATTGCATGAGCTA AACCTATCTGAATGAATTGATTTGGGGCTTGTAGG	771
ZW10	NM_004724	TGGTCAGATGCTGCTGAAGTATATCCTTAGGCCGCTGGC ATCTTGCCATCCCTTCATGCTGTGAT	772
ZWILCH	NM_017975	GAGGGAGCAGACAGTGGGTACCACGATCTCCGTAACCAT TTGCATGTGACTTAGCAAGGGCTCTGA	773

ES 2 403 220 T3

ZWINT	NM_007057	TAGAGGCCATCAAATTGGCCTCACCAAGGCCCTGACTC AGATGGAGGAAGCCCAGAGGAAACGGA	774
-------	-----------	---	-----

Tabla 1											
	Gen	Valor de p	Coefficiente estimado		Gen	Valor de p	Coefficiente estimado		Gen	Valor de p	Coefficiente estimado
1	SLC1A3	0,0002	-0,7577	27	RAD1	0,0115	-0,6673	52	ACTR2	0,0297	-0,8754
2	TBCC	0,0006	-1,0289	28	MRE11A	0,0120	-0,6253	53	WNT5A	0,0321	0,5036
3	EIF4E2	0,0009	-1,2038	29	DDR1	0,0122	-0,5660	54	HSPA1L	0,0321	-1,8702
4	TUBB	0,0017	-0,7332	30	STK10	0,0123	-0,6002	55	APOC1	0,0324	-0,3434
5	TSPAN4	0,0027	-0,7211	31	LILRB1	0,0125	-0,4674	56	ZWINT	0,0326	-0,3966
6	VHL	0,0034	-0,7450	32	BBC3	0,0128	-0,4481	57	APEX1	0,0330	-0,7200
7	BAX	0,0039	-1,0224	33	BUB3	0,0144	-0,5476	58	KALPHA1	0,0351	-0,7627
8	CD247	0,0044	-0,4656	34	CDCA8	0,0145	-0,3759	59	ABCC10	0,0354	-0,5667
9	CAPZA1	0,0044	-1,1182	35	TOP3B	0,0164	-0,7292	60	PHB	0,0380	-0,5832
10	STMN1	0,0052	-0,4350	36	RPN2	0,0166	-0,8121	61	TUBB2C	0,0380	-0,6664
11	ABCC1	0,0054	-0,7653	37	ILK	0,0169	-0,6920	62	RALBP1	0,0382	-0,5989
12	ZW10	0,0055	-0,8228	38	GBP1	0,0170	-0,3496	63	VEGF	0,0397	-0,3673
13	HSPA1B	0,0058	-0,4740	39	TUBB3	0,0173	-0,3037	64	MCL1	0,0398	-0,6137
14	MAPRE1	0,0060	-0,7833	40	NTSR2	0,0175	-2,4355	65	HSPA1A	0,0402	-0,3451
15	PLD3	0,0061	-0,8595	41	BID	0,0175	-0,6228	66	BUB1	0,0404	-0,2911
16	APRT	0,0062	-0,7714	42	BCL2L13	0,0189	-0,7228	67	MAD2L1	0,0412	-0,3336
17	BAK1	0,0064	-0,7515	43	TPX2	0,0196	-0,3148	68	CENPF	0,0418	-0,2979
18	TUBA6	0,0067	-0,7006	44	ABCC5	0,0203	-0,3906	69	IL2RA	0,0427	-0,5023
19	CST7	0,0069	-0,4243	45	HDAC6	0,0226	-0,7782	70	TUBA3	0,0429	-0,4528
20	SHC1	0,0080	-0,6632	46	CD68	0,0226	-0,6531	71	ACTB	0,0439	-0,8259
21	ZWILCH	0,0088	-0,6902	47	NEK2	0,0232	-0,3657	72	KIF22	0,0447	-0,5427
22	SRC	0,0089	-0,7011	48	DICER1	0,0233	-0,5537	73	CXCR4	0,0462	-0,4239
23	GADD45B	0,0102	-0,5253	49	RHOA	0,0268	-0,7407	74	STAT1	0,0472	-0,3555
24	LIMK2	0,0106	-0,7784	50	TYMS	0,0291	-0,3577	75	IL7	0,0473	-0,3973
25	CENPA	0,0106	-0,3588	51	CCT3	0,0292	-0,5989	76	CHFR	0,0499	-0,5387
26	CHEK2	0,0109	-0,6737								

Tabla 2											
	Gen	Valor de p	Coefficiente estimado		Gen	Valor de p	Coefficiente estimado		Gen	Valor de p	Coefficiente estimado
1	DDR1	<0,0001	-1,2307	34	ILK	0,0084	-1,1481	66	RXRA	0,0247	-0,7973
2	EIF4E2	0,0001	-1,8076	35	NTSR2	0,0090	-4,0522	67	ABCD1	0,0259	-0,7533
3	TBCC	0,0001	-1,5303	36	TOP3B	0,0091	-1,0744	68	MAPK3	0,0269	-0,7322
4	STK10	0,0005	-1,2320	37	PLD3	0,0095	-1,1126	69	CDCA8	0,0275	-0,5210
5	ZW10	0,0006	-1,3917	38	DICER1	0,0095	-0,8849	70	DUSP1	0,0284	-0,3398
6	BBC3	0,0010	-0,9034	39	VHL	0,0104	-0,9357	71	ABCC1	0,0287	-0,8003
7	BAX	0,0011	-1,4992	40	GCLC	0,0108	-0,7822	72	PRKCH	0,0291	-0,6680

ES 2 403 220 T3

8	BAK1	0,0011	-1,3122	41	RAD1	0,0108	-1,0141	73	PRDX1	0,0301	-0,8823
9	TSPAN4	0,0013	-1,1930	42	GATA3	0,0112	-0,4400	74	TUBA3	0,0306	-0,7331
10	SLC1A3	0,0014	-0,9828	43	CXCR4	0,0120	-0,7032	75	VEGFB	0,0317	-0,7487
11	SHC1	0,0015	-1,1395	44	NME6	0,0121	-0,9873	76	LILRB1	0,0320	-0,5617
12	CHFR	0,0016	-1,3371	45	UFM1	0,0125	-0,9686	77	LAPTM4 B	0,0321	-0,4994
13	RHOB	0,0018	-0,7059	46	BUB3	0,0126	-0,9054	78	HSPA9B	0,0324	-0,9660
14	TUBA6	0,0019	-1,1071	47	CD14	0,0130	-0,8152	79	ECGF1	0,0329	-0,5807
15	BCL2L13	0,0023	-1,3181	48	MRE11A	0,0130	-0,8915	80	GDF15	0,0332	-0,3646
16	MAPRE1	0,0029	-1,2233	49	CST7	0,0131	-0,5204	81	ACTR2	0,0347	-1,1827
17	GADD45B	0,0034	-0,9174	50	APOC1	0,0134	-0,5630	82	IL7	0,0349	-0,5623
18	HSPA1B	0,0036	-0,6406	51	GNS	0,0136	-1,0979	83	HDAC6	0,0380	-0,9486
19	FAS	0,0037	-0,8571	52	ABCC5	0,0146	-0,5595	84	ZWILCH	0,0384	-0,7296
20	TUBB	0,0040	-1,0178	53	AKT2	0,0150	-1,0824	85	CHEK2	0,0392	-0,7502
21	HSPA1A	0,0041	-0,6648	54	APRT	0,0150	-0,9231	86	REG1A	0,0398	-3,4734
22	MCL1	0,0041	-1,1459	55	PLAU	0,0157	-0,6705	87	APC	0,0411	-0,8324
23	CCT3	0,0048	-1,0709	56	RCC1	0,0163	-0,9073	88	SLC35B1	0,0411	-0,6801
24	VEGF	0,0049	-0,8411	57	CAPZA1	0,0165	-1,3542	89	NEK2	0,0415	-0,4609
25	TUBB2C	0,0051	-1,4181	58	RELA	0,0168	-0,8534	90	ACTB	0,0418	-1,1482
26	AKT1	0,0053	-1,1175	59	NFKB1	0,0179	-0,9847	91	BUB1	0,0423	-0,4612
27	MAD2L1BP	0,0055	-1,0691	60	RASSF1	0,0186	-0,8078	92	PPP2CA	0,0423	-0,9474
28	RPN2	0,0056	-1,2688	61	BCL2L11	0,0209	-0,9394	93	TNFRSF 10A	0,0448	-0,6415
29	RHOA	0,0063	-1,3773	62	CSNK1D	0,0211	-1,2276	94	TBCD	0,0456	-0,6196
30	MAP2K3	0,0063	-0,9616	63	SRC	0,0220	-0,8341	95	ERBB4	0,0460	-0,2830
31	BID	0,0067	-1,0502	64	LIMK2	0,0221	-1,0830	96	CDC25B	0,0467	-0,5660
32	APOE	0,0074	-0,8130	65	SIRT1	0,0229	-0,7236	97	STMN1	0,0472	-0,4684
33	ESR1	0,0077	-0,3456								

Tabla 3

	Gen	Valor de p	Coefficiente estimado		Gen	Valor de p	Coefficiente estimado		Gen	Valor de p	Coefficiente estimado
1	DDR1	<0,0001	-1,3498	56	APRT	0,0027	-1,2629	111	RBM17	0,0171	-1,3981
2	ZW10	<0,0001	-2,1657	57	MAP2K3	0,0031	-1,1297	112	TP53BP1	0,0184	-0,9442
3	RELA	<0,0001	-1,5759	58	MGC52057	0,0033	-1,0906	113	CD247	0,0188	-0,5768
4	BAX	<0,0001	-1,8857	59	MAPK3	0,0033	-1,0390	114	ABCA9	0,0190	-0,5489
5	RHOB	<0,0001	-1,1694	60	APC	0,0034	-1,2719	115	NTSR2	0,0192	-3,9043
6	TSPAN4	<0,0001	-1,7067	61	RAD1	0,0036	-1,2744	116	FOS	0,0195	-0,4437
7	BBC3	<0,0001	-1,2017	62	COL6A3	0,0039	-0,8240	117	TNFRSF10A	0,0196	-0,7666
8	SHC1	<0,0001	-1,4625	63	RXRB	0,0039	-1,2638	118	MSH3	0,0200	-0,9585
9	CAPZA1	<0,0001	-2,4068	64	CCT3	0,0040	-1,3329	119	PTEN	0,0202	-1,0307
10	STK10	0,0001	-1,4013	65	ABCC3	0,0040	-0,8170	120	GBP2	0,0204	-0,6414
11	TBCC	0,0001	-1,6385	66	GPX1	0,0042	-1,5547	121	STK11	0,0206	-0,9807
12	EIF4E2	0,0002	-1,9122	67	TUBB2C	0,0042	-1,6184	122	ERBB4	0,0213	-0,3933

ES 2 403 220 T3

13	MCL1	0,0003	-1,6617	68	HSPA1A	0,0043	-0,7875	123	TFF1	0,0220	-0,2020
14	RASSF1	0,0003	-1,3201	69	AKT1	0,0045	-1,1777	124	ABCC1	0,0222	-0,9438
15	VEGF	0,0003	-1,0800	70	TUBA6	0,0046	-1,2048	125	IL7	0,0223	-0,6920
16	SLC1A3	0,0004	-1,0855	71	TOP3B	0,0048	-1,1950	126	CDC25B	0,0228	-0,7338
17	DICER1	0,0004	-1,4236	72	CSNK1D	0,0049	-1,6201	127	TUBD1	0,0234	-0,6092
18	ILK	0,0004	-1,7221	73	SOD1	0,0049	-1,2383	128	BIRC4	0,0236	-0,9072
19	FAS	0,0005	-1,1671	74	BUB3	0,0050	-1,0111	129	ACTR3	0,0246	-1,3384
20	RAB6C	0,0005	-1,6154	75	MAP4	0,0052	-1,5220	130	SLC35B1	0,0253	-0,7793
21	ESR1	0,0006	-0,4845	76	NFKB1	0,0060	-1,2355	131	COL1A1	0,0256	-0,4945
22	MRE11A	0,0006	-1,2537	77	SEC61A1	0,0060	-1,4777	132	FOXA1	0,0262	-0,4554
23	APOE	0,0006	-1,0602	78	MAD1L1	0,0060	-1,1168	133	DUSP1	0,0264	-0,4205
24	BAK1	0,0006	-1,4288	79	PRKCH	0,0073	-0,8259	134	CXCR4	0,0265	-0,6550
25	UFM1	0,0006	-1,4110	80	RXRA	0,0074	-0,9693	135	IL2RA	0,0268	-0,9731
26	AKT2	0,0007	-1,6213	81	PLAU	0,0074	-0,7987	136	GGPS1	0,0268	-0,7915
27	SIRT1	0,0007	-1,1651	82	CD63	0,0074	-1,3830	137	KNS2	0,0281	-0,8758
28	BCL2L13	0,0008	-1,5059	83	CD14	0,0075	-0,9409	138	RB1	0,0289	-0,9291
29	ACTR2	0,0008	-1,9690	84	RHOC	0,0077	-1,0341	139	BCL2L1	0,0289	-0,9123
30	LIMK2	0,0009	-1,6937	85	STAT1	0,0093	-0,7663	140	XIST	0,0294	-0,6529
31	HDAC6	0,0010	-1,5715	86	NPC2	0,0094	-1,2302	141	BIRC3	0,0294	-0,4739
32	RPN2	0,0010	-1,5839	87	NME6	0,0095	-1,2091	142	BID	0,0303	-0,8691
33	PLD3	0,0010	-1,5460	88	PDGFRB	0,0096	-0,7932	143	BCL2	0,0303	-0,5525
34	CHGA	0,0011	-0,8275	89	MGMT	0,0098	-1,0325	144	STAT3	0,0311	-0,9289
35	RHOA	0,0011	-1,6934	90	GBP1	0,0098	-0,5896	145	PECAM1	0,0319	-0,6803
36	MAPK14	0,0014	-1,6611	91	ERCC1	0,0105	-1,2240	146	DIABLO	0,0328	-0,9572
37	ECGF1	0,0014	-0,8835	92	RCC1	0,0107	-1,0453	147	CYBA	0,0333	-0,6642
38	MAPRE1	0,0016	-1,3329	93	FUS	0,0117	-1,2869	148	TBCE	0,0336	-0,7411
39	HSPA1B	0,0017	-0,8048	94	TUBA3	0,0117	-0,8905	149	CYP1B1	0,0337	-0,6013
40	GATA3	0,0017	-0,6153	95	CHEK2	0,0120	-1,0057	150	APEX1	0,0357	-1,0916
41	PPP2CA	0,0017	-1,6176	96	APOC1	0,0123	-0,6422	151	TBCD	0,0383	-0,5893
42	ABCD1	0,0018	-1,1669	97	ABCC10	0,0124	-0,9400	152	HRAS	0,0390	-0,8411
43	MAD2L1BP	0,0018	-1,1725	98	SRC	0,0128	-1,1170	153	TNFRSF10B	0,0394	-0,7293
44	VHL	0,0022	-1,1855	99	TUBB	0,0136	-0,9398	154	ELP3	0,0398	-0,9560
45	GCLC	0,0023	-1,1240	100	FLAD1	0,0139	-1,0396	155	PIK3C2A	0,0408	-0,9158
46	ACTB	0,0023	-1,8754	101	MAD2L2	0,0141	-1,0834	156	HSPA5	0,0417	-1,5232
47	BCL2L11	0,0024	-1,5415	102	LAPTM4B	0,0149	-0,5932	157	VEGFC	0,0427	-0,7309
48	PRDX1	0,0025	-1,3943	103	REG1A	0,0150	-5,1214	158	CRABP1	0,0440	0,2492
49	LILRB1	0,0025	-0,8462	104	PRKCD	0,0152	-1,0120	159	MMP11	0,0456	-0,3894
50	GNS	0,0025	-1,3307	105	CST7	0,0157	-0,5499	160	SGK	0,0456	-0,6740
51	CHFR	0,0026	-1,3292	106	IGFBP2	0,0161	-0,5019	161	CTSD	0,0463	-0,7166
52	CD68	0,0026	-1,1941	107	FYN	0,0162	-0,7670	162	BAD	0,0479	-0,6436
53	LIMK1	0,0026	-1,5655	108	KDR	0,0168	-0,8204	163	PTPN21	0,0484	-0,5636

ES 2 403 220 T3

54	GADD45B	0,0027	-1,0162	109	STMN1	0,0169	-0,6791	164	HSPA9B	0,0487	-0,9657
55	VEGFB	0,0027	-1,1252	110	ZWILCH	0,0170	-0,8897	165	PMS1	0,0498	-0,9283

Tabla 4

	Gen	Valor de p	Coefficiente estimado		Gen	Valor de p	Coefficiente estimado		Gen	Valor de p	Coefficiente estimado
1	CD247	0,0101	-0,6642	4	ACTG2	0,0280	-0,2775	7	CHEK2	0,0438	-0,9595
2	TYMS	0,0225	-0,5949	5	CCND1	0,0355	0,4802	8	STMN1	0,0441	-0,5369
3	IGF1R	0,0270	-0,5243	6	CAPZA1	0,0401	-1,1408	9	ZWILCH	0,0476	-0,8264

Tabla 5

Símbolo oficial	Nombre	Entrez	Papel
CHUK	Cinasa ubicua de hélice-bucle-hélice conservada	1147	Activa
BCL3	LLC/linfoma 3 de células B	602	Coactivador transcripcional
FADD	Dominio de muerte asociado a Fas (TNFRSF6)	8772	Estimula ruta
IKBKB	Inhibidor del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en células B, cinasa beta	3551	Activa; desencadena la degradación de NFKBIA, NFKBIB
IKBKG	Inhibidor del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en células B, cinasa gamma	8517	Activa; desencadena la degradación de NFKBIA, NFKBIB
IL1A	Interleucina 1, alfa	3552	Estimula ruta
IL1R1	Receptor de interleucina 1, tipo I	3554	Estimula ruta
IRAK1	Cinasa 1 asociada a receptor de interleucina-1	3654	Estimula ruta
NFKB1	Factor nuclear del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en células B 1 (p105)	4790	Subunidad núcleo
NFKB2	Factor nuclear del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en células B 2 (p49/p100)	4791	Subunidad núcleo
NFKBIA	Factor nuclear del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en inhibidor de células B, alfa	4792	Inhibe
NFKBIB	Factor nuclear del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en inhibidor de células B, beta	4793	Inhibe
NFKBIE	Factor nuclear del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en inhibidor de células B, epsilon	4794	Inhibe
REL	Homólogo de oncogén de reticuloendoteliosis viral v-rel (aviar)	5966	Coactivador transcripcional
RELA	Homólogo A de oncogén de reticuloendoteliosis viral v-rel, factor nuclear del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en células B 3, p65 (aviar)	5970	Coactivador transcripcional
RELB	Homólogo B de oncogén de reticuloendoteliosis viral v-rel, factor nuclear del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en células B 3 (aviar)	5971	Coactivador transcripcional
RHOC	Familia génica homóloga de ras, miembro C	389	Induce activación de ruta
TNFAIP3	Factor de necrosis tumoral, proteína 3 inducida alfa	7128	Activa
TNFRSF1A	Superfamilia del receptor de factor de necrosis tumoral, miembro 1A	7132	Activa

ES 2 403 220 T3

TNFRSF18	Dominio de muerte asociado a TNFRSF1A	7133	Activa
TRAF6	Factor 6 asociado a receptor de TNF receptor	7189	Activa CHUK

REIVINDICACIONES

1. Método de predicción de si un paciente con cáncer de mama presentará una respuesta beneficiosa a la quimioterapia, que comprende:
- 5 medir un nivel de expresión de BAK1, o su producto de expresión, en una muestra de tumor obtenida del paciente;
- usar el nivel de expresión para determinar una probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye un taxano, en el que la expresión de BAK1 se correlaciona positivamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye un taxano; y
- 10 generar un informe que incluye información basada en la probabilidad de una respuesta beneficiosa a una quimioterapia que incluye un taxano.
- 15 2. Método según la reivindicación 1, comprendiendo el método además usar el nivel de expresión para determinar una probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye una ciclofosfamida; en el que la expresión de BAK1 se correlaciona negativamente con un aumento de la probabilidad de una respuesta beneficiosa a un tratamiento que incluye una ciclofosfamida, y en el que el informe incluye información basada en la probabilidad de una respuesta beneficiosa a una quimioterapia que incluye una ciclofosfamida.
- 20 3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que el cáncer de mama es positivo para receptores hormonales.
4. Método según la reivindicación 1, en el que la quimioterapia incluye una antraciclina.
- 25 5. Método según la reivindicación 4, en el que la antraciclina es doxorubicina.
6. Método según la reivindicación 1, en el que el taxano es docetaxel.
7. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que dicha medición es mediante reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR).
- 30 8. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que dicha medición es mediante detección de una secuencia a base de intrones de un transcrito de ARN del gen, cuya expresión se correlaciona con la expresión de una secuencia de exones correspondiente.
- 35 9. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra de tumor es una sección de tumor fijada con formalina e incrustada en parafina (FPE).
- 40 10. Método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la muestra de tumor es una sección de tumor congelada.

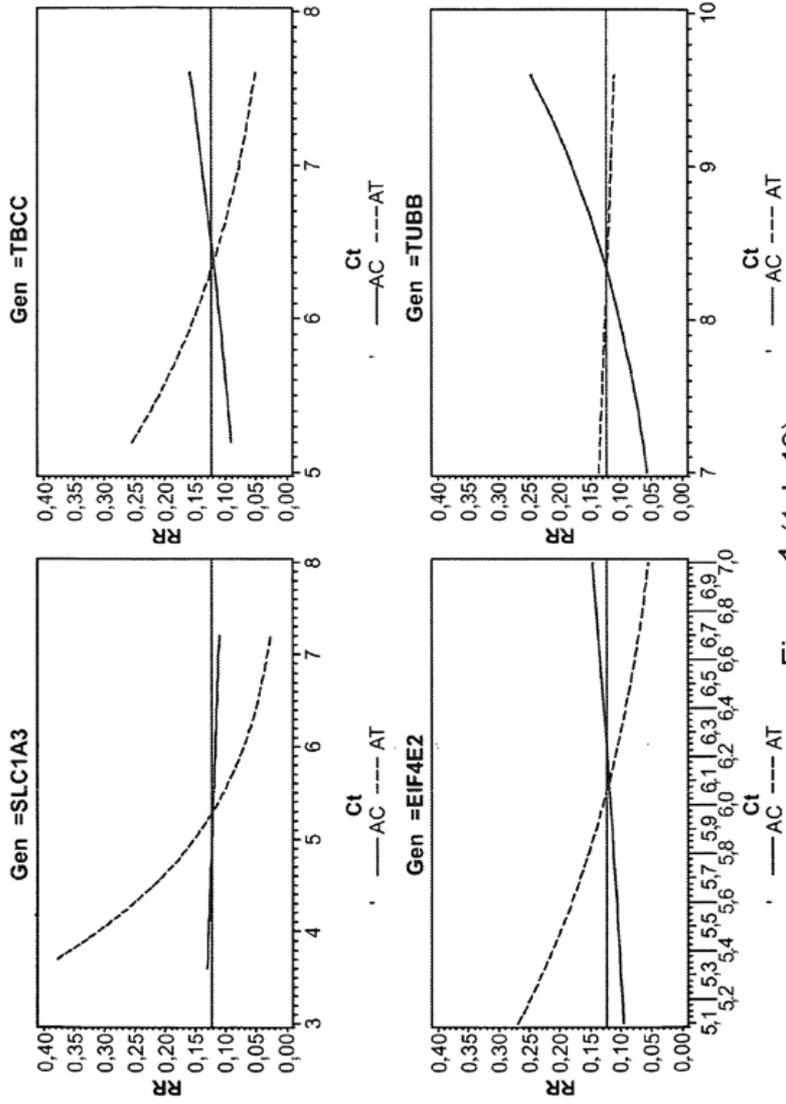


Figura 1 (1 de 19)

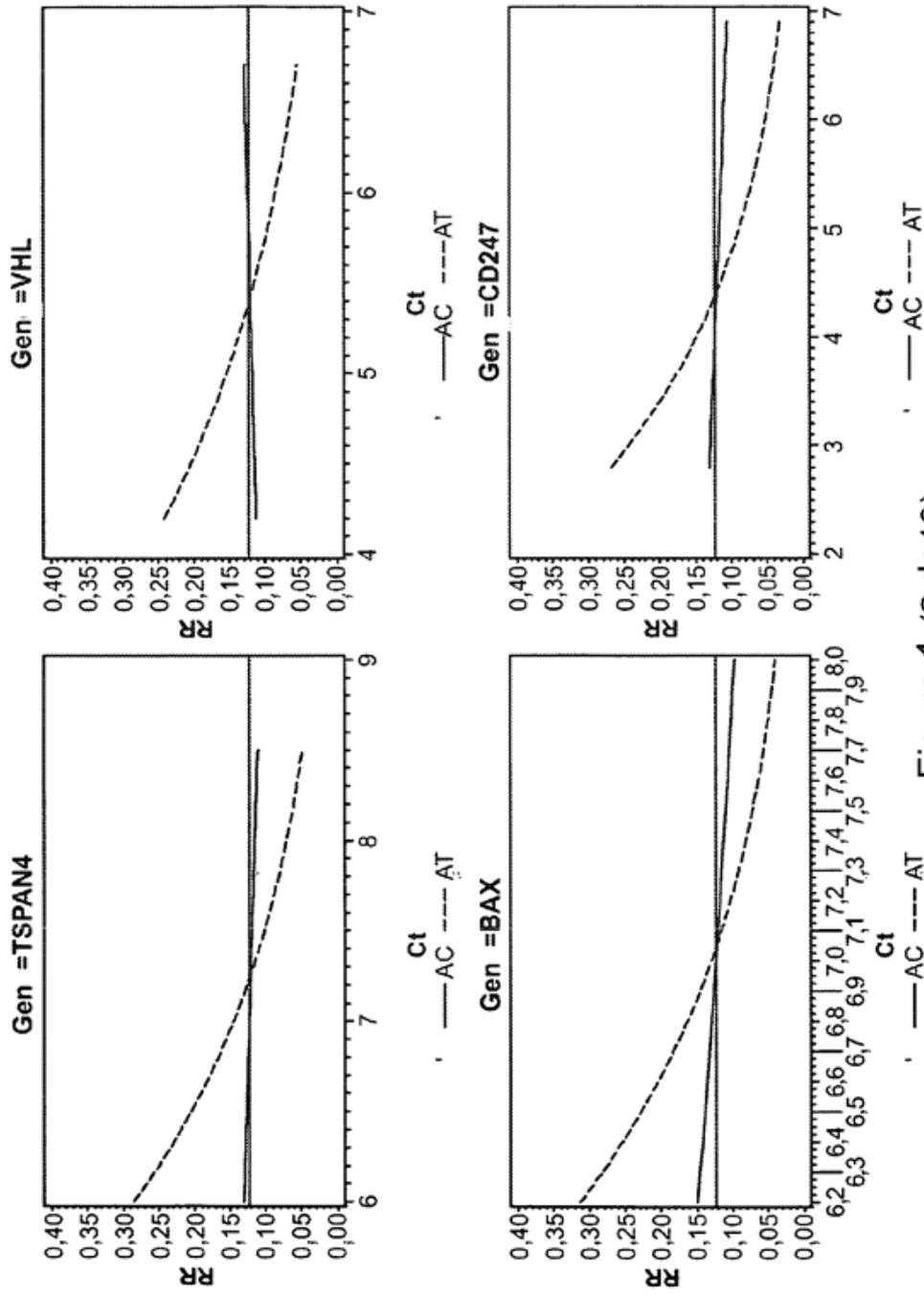


Figura 1 (2 de 19)

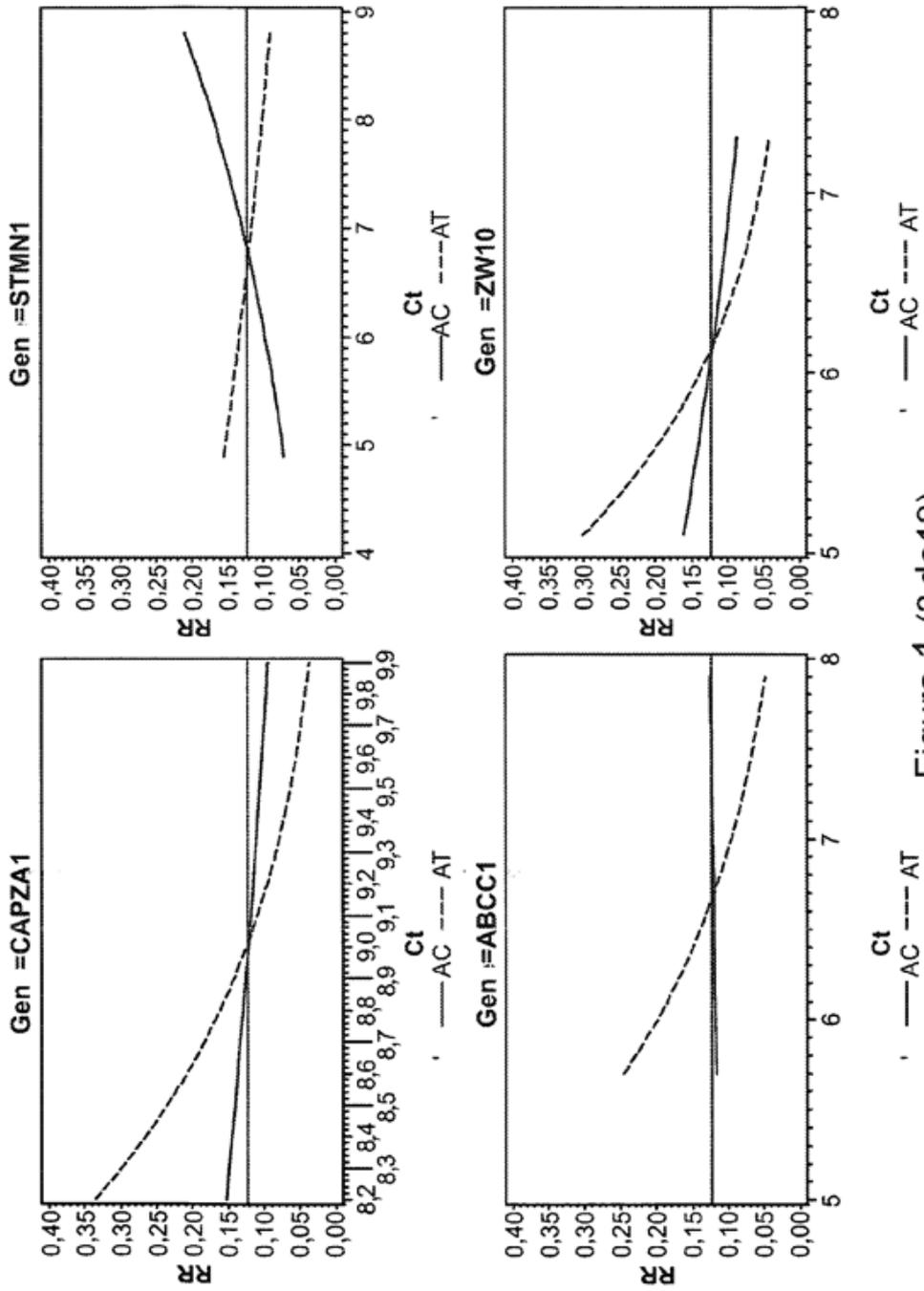


Figura 1 (3 de 19)

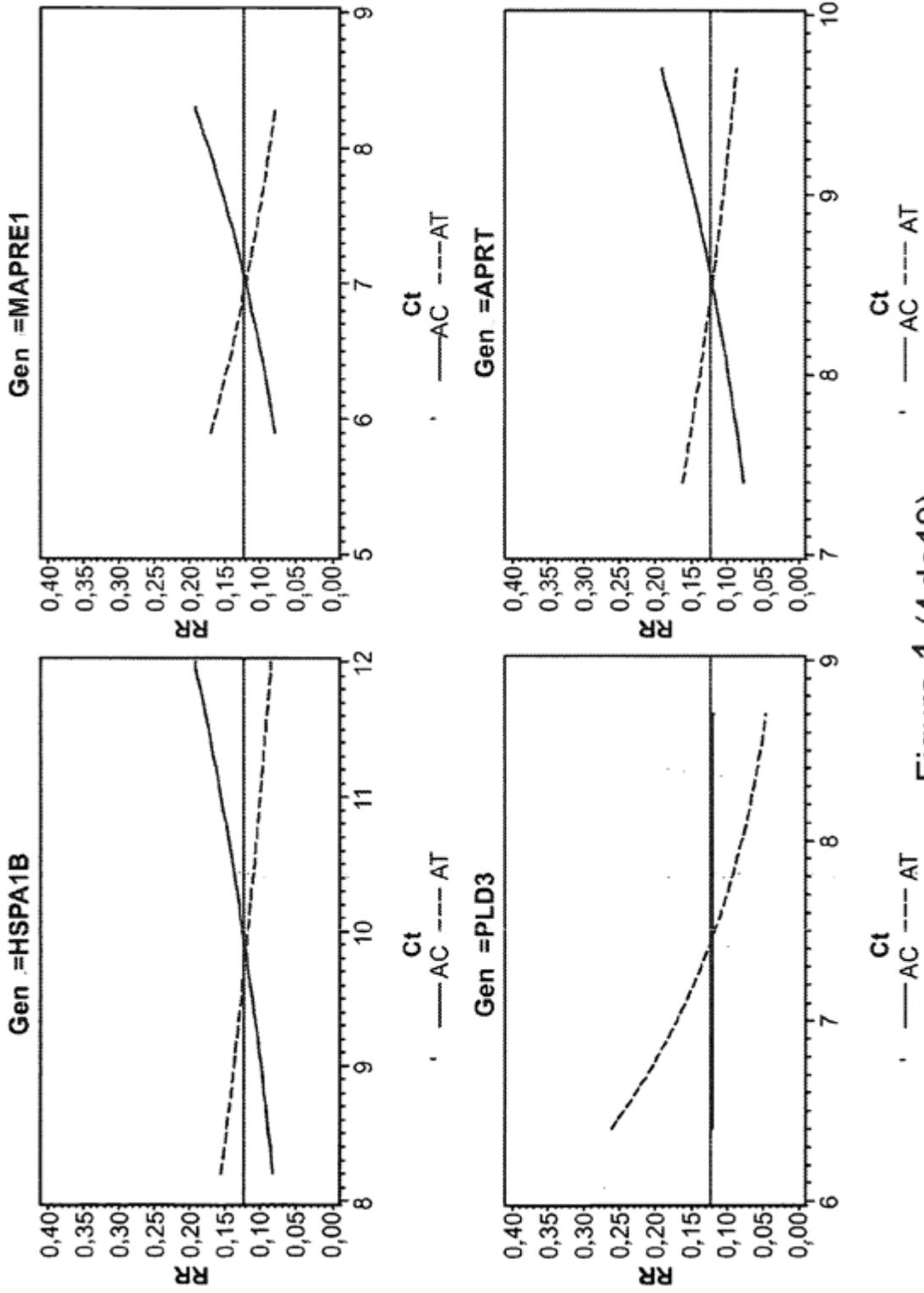


Figura 1 (4de19)

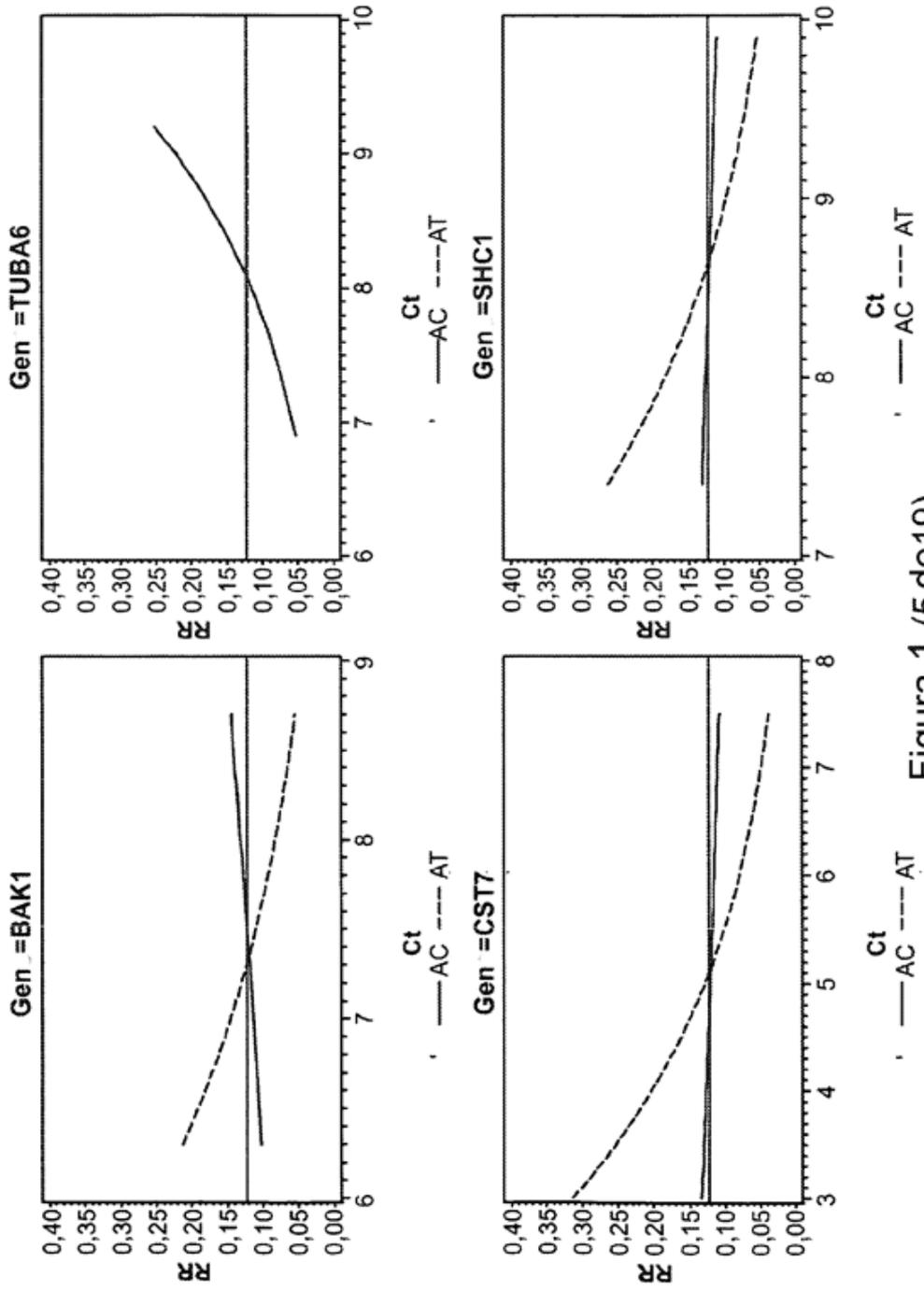


Figura 1 (5 de 19)

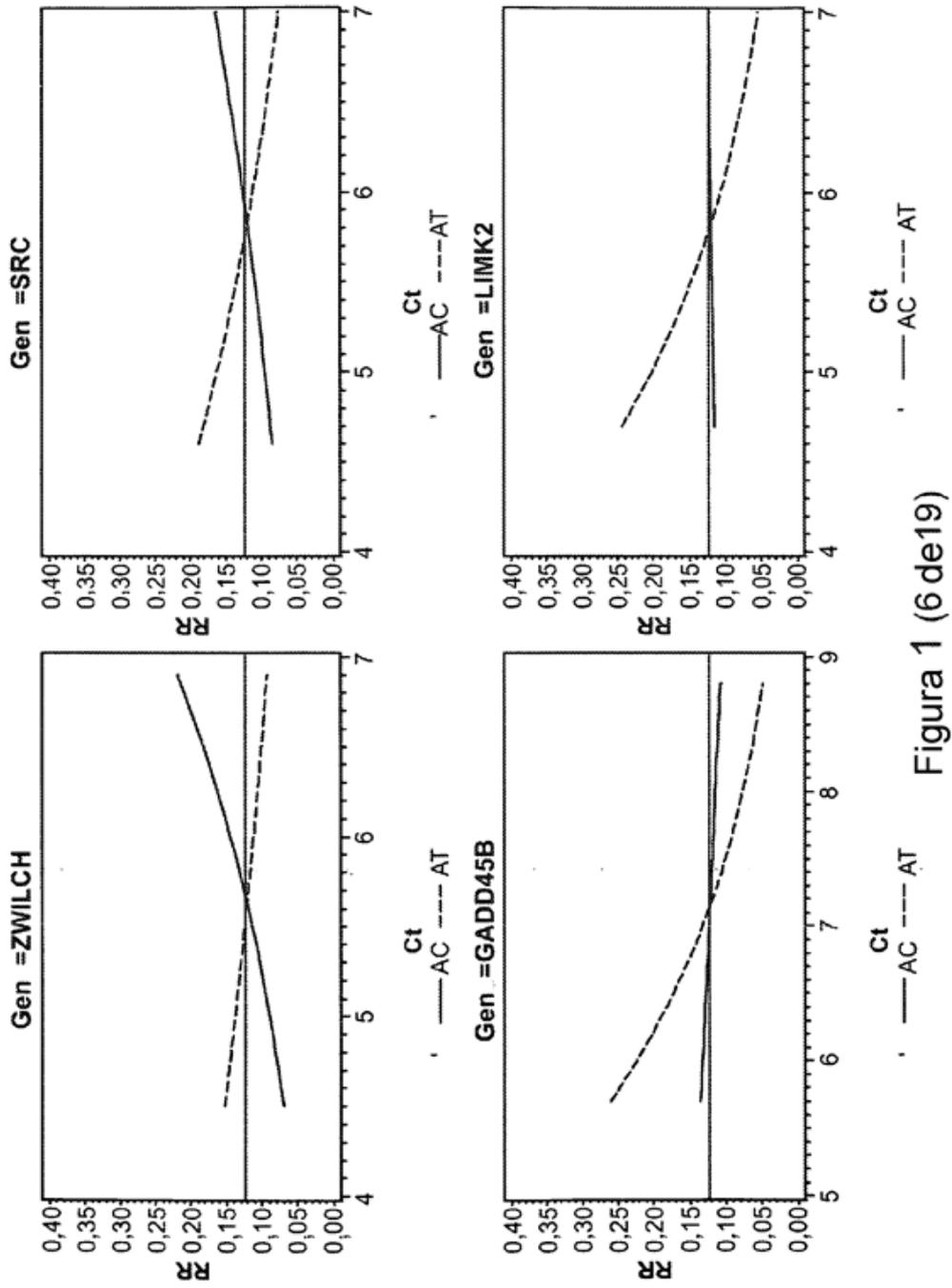


Figura 1 (6 de 19)

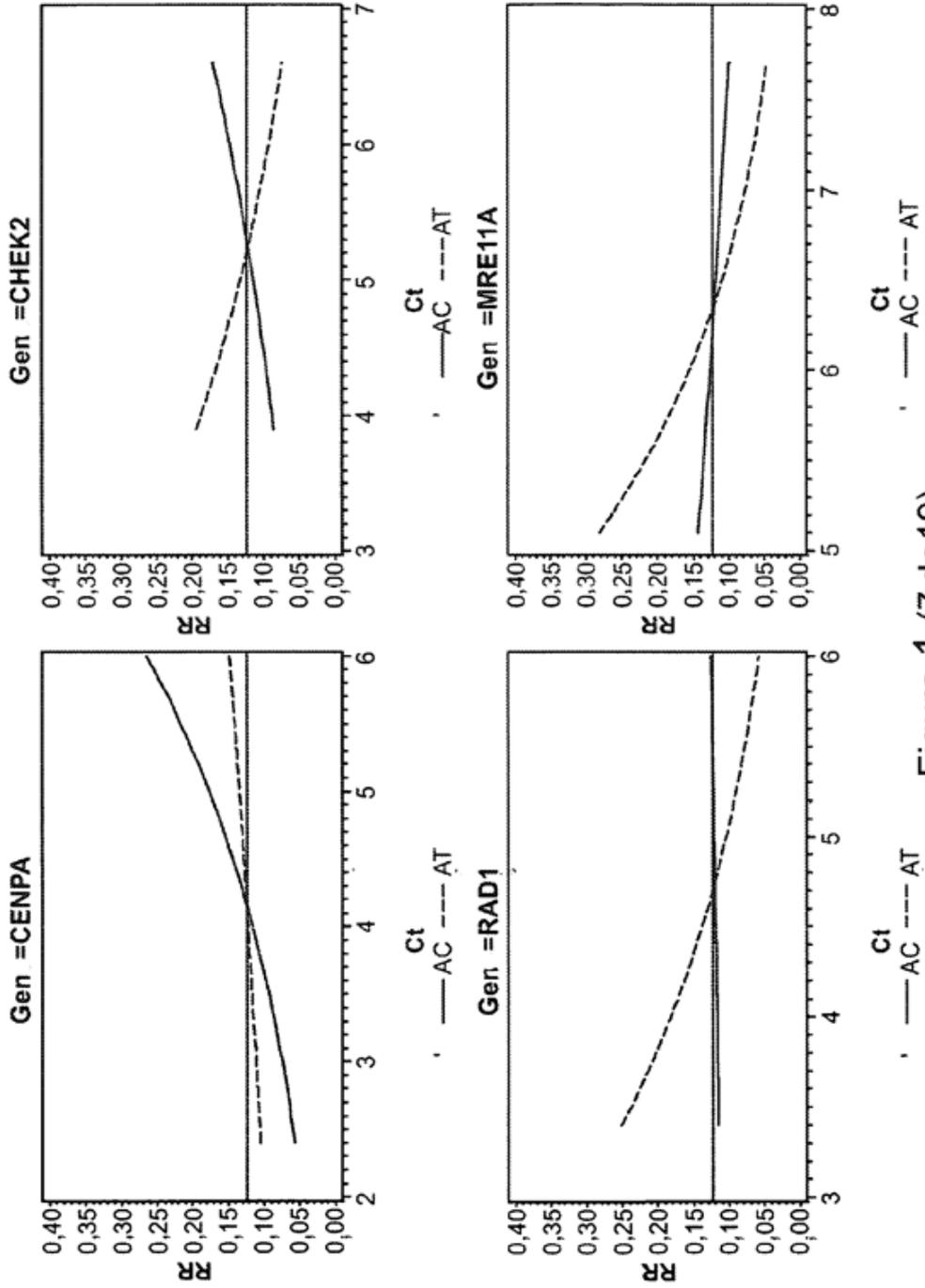


Figura 1 (7 de 19)

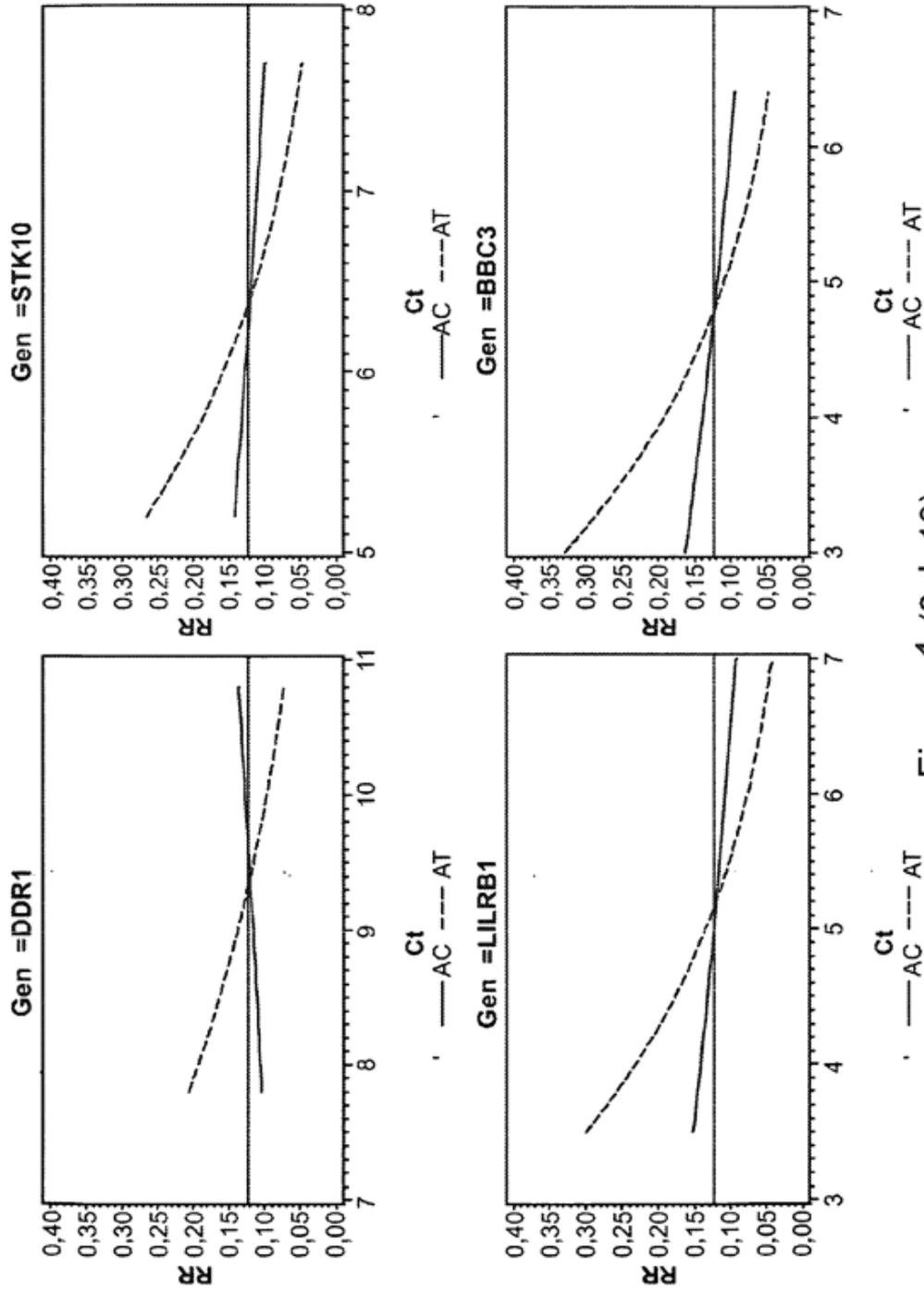


Figura 1 (8 de 19)

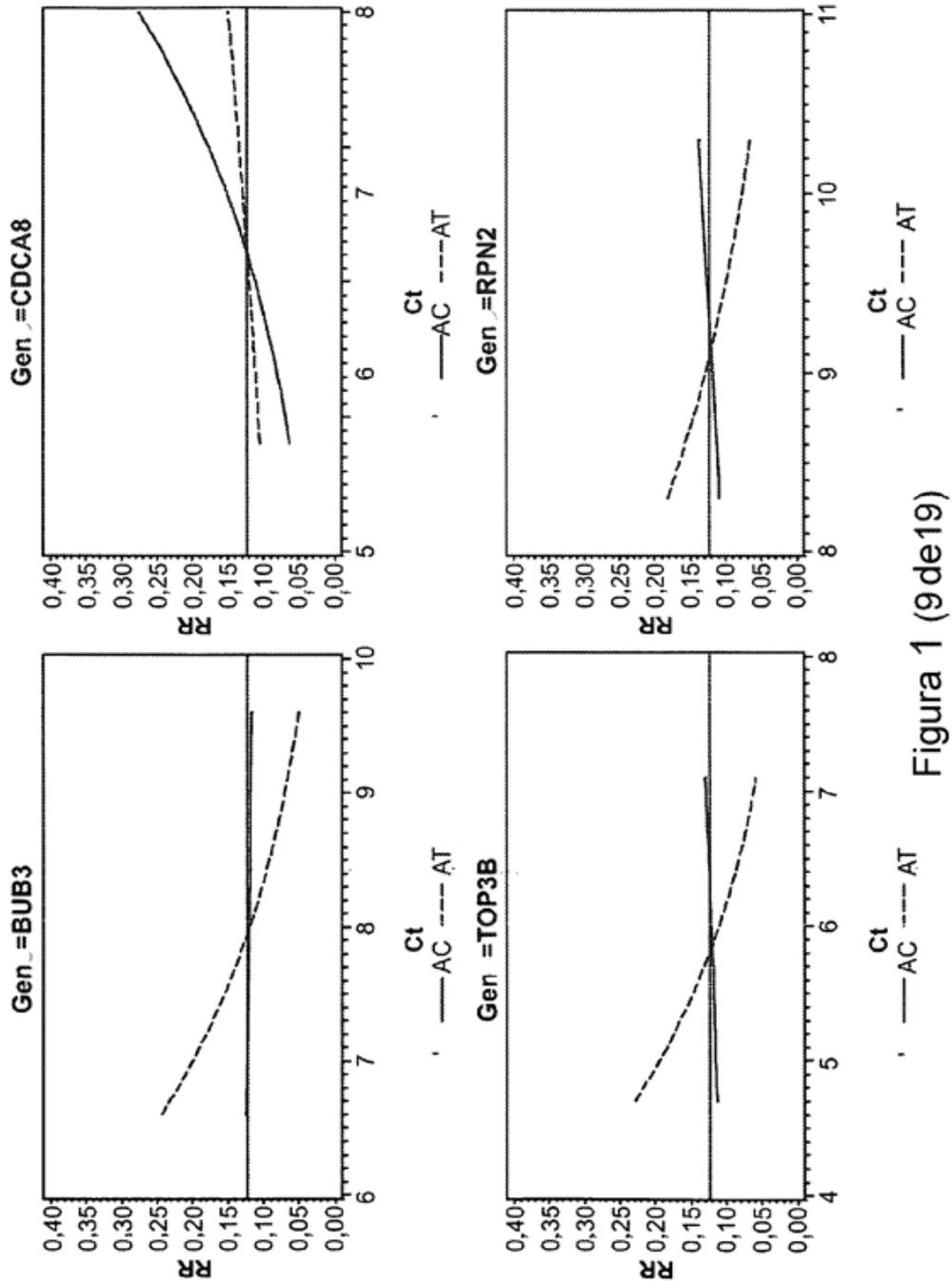


Figura 1 (9de19)

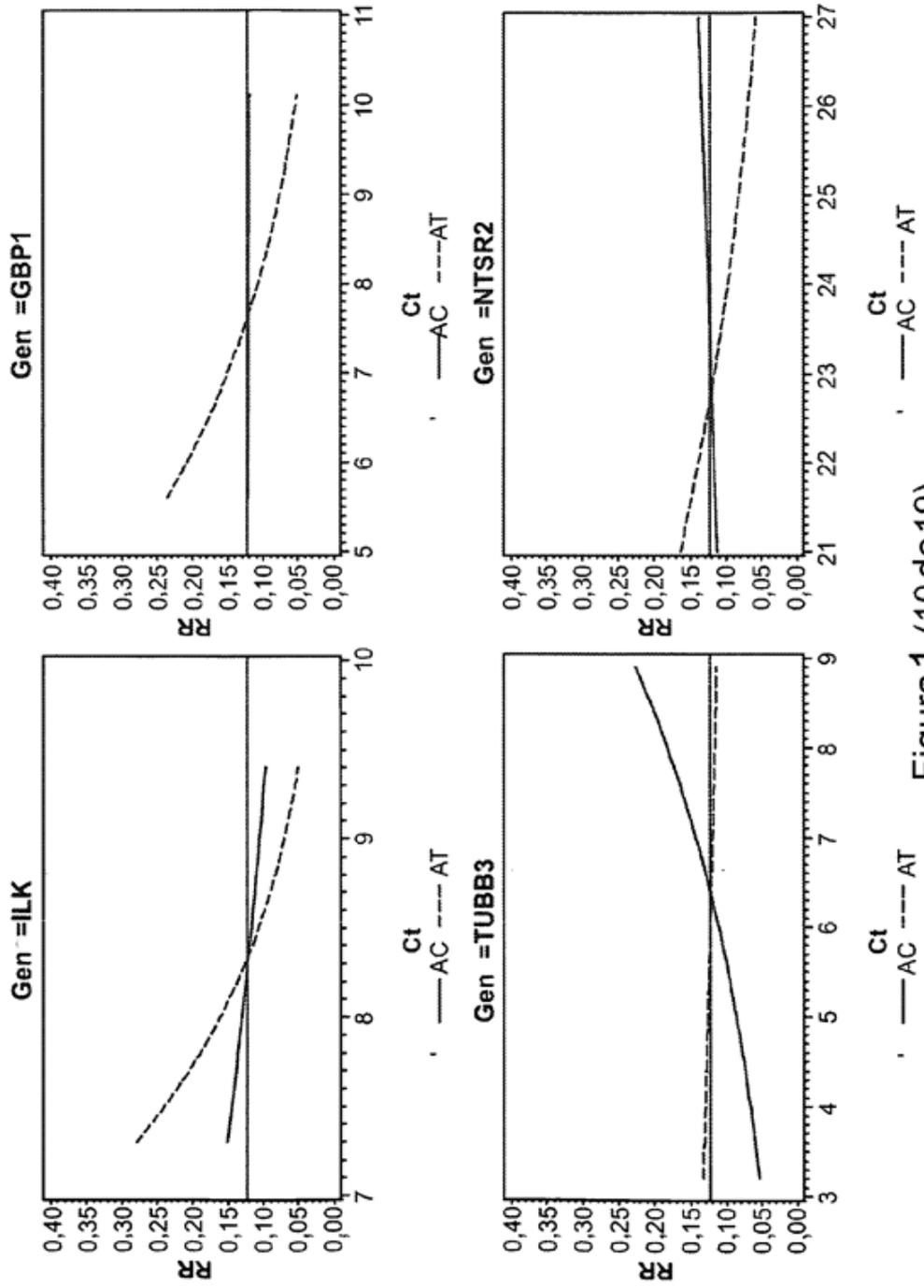


Figura 1 (10de19)

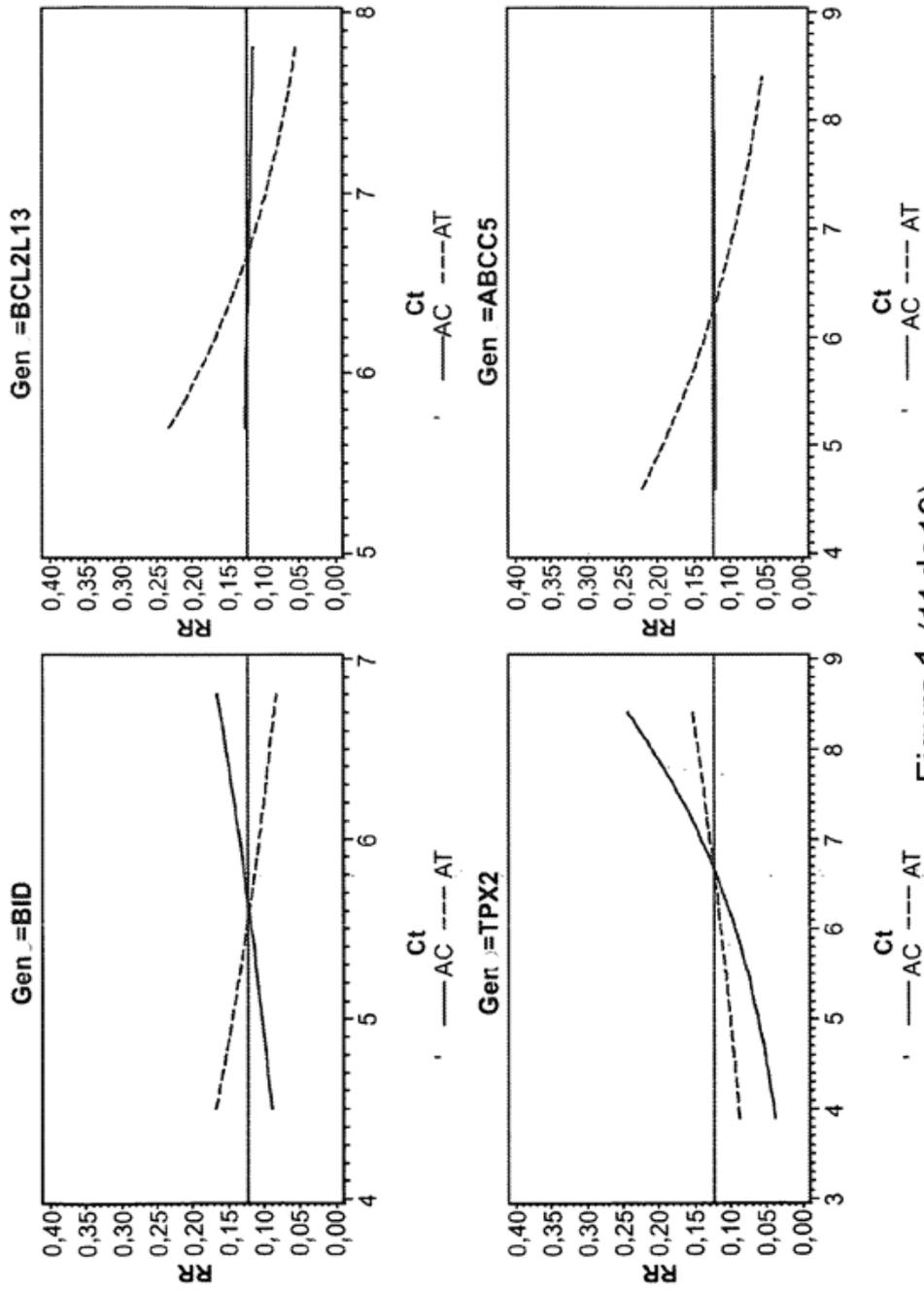


Figura 1 (11 de 19)

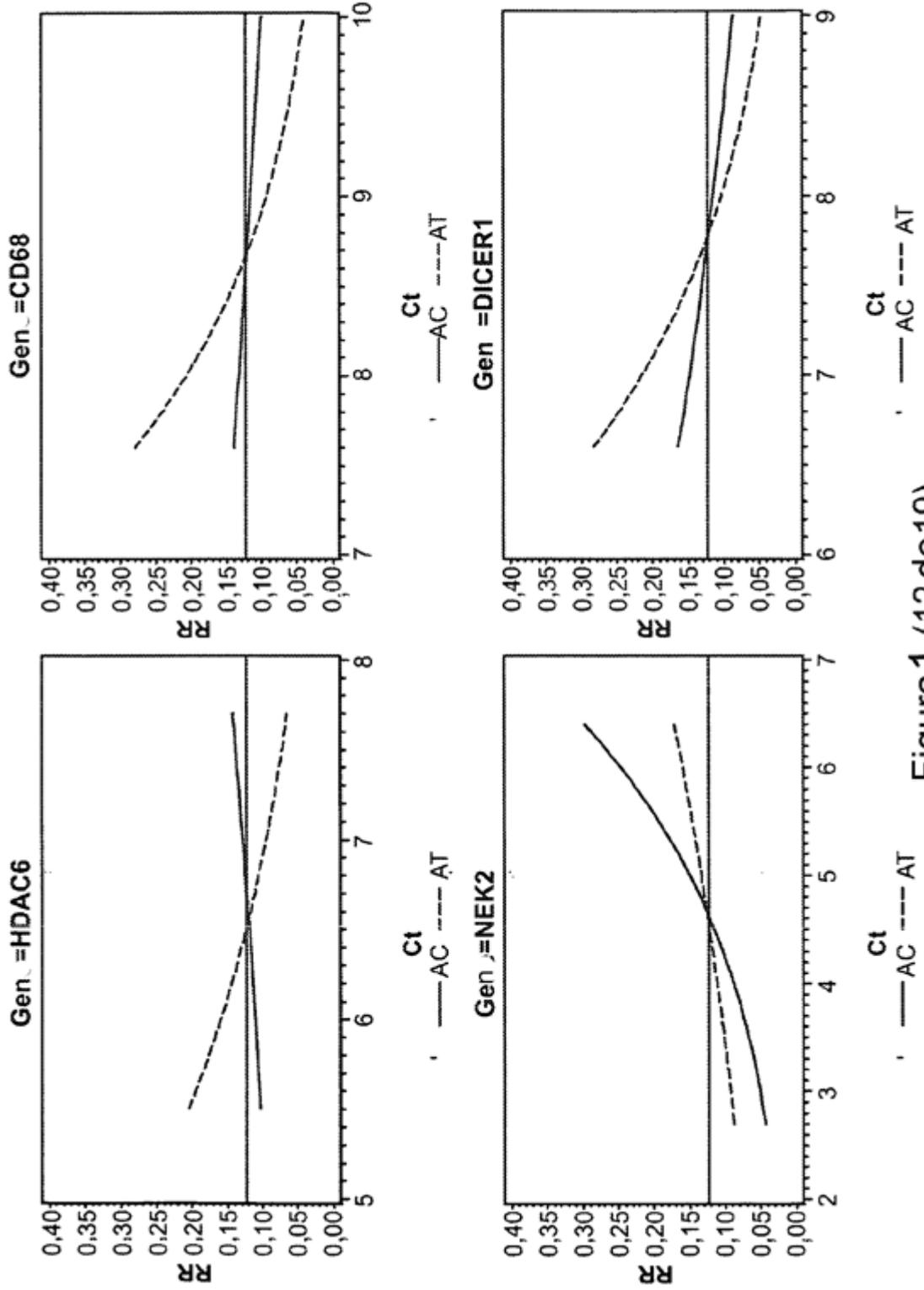


Figura 1 (12 de 19)

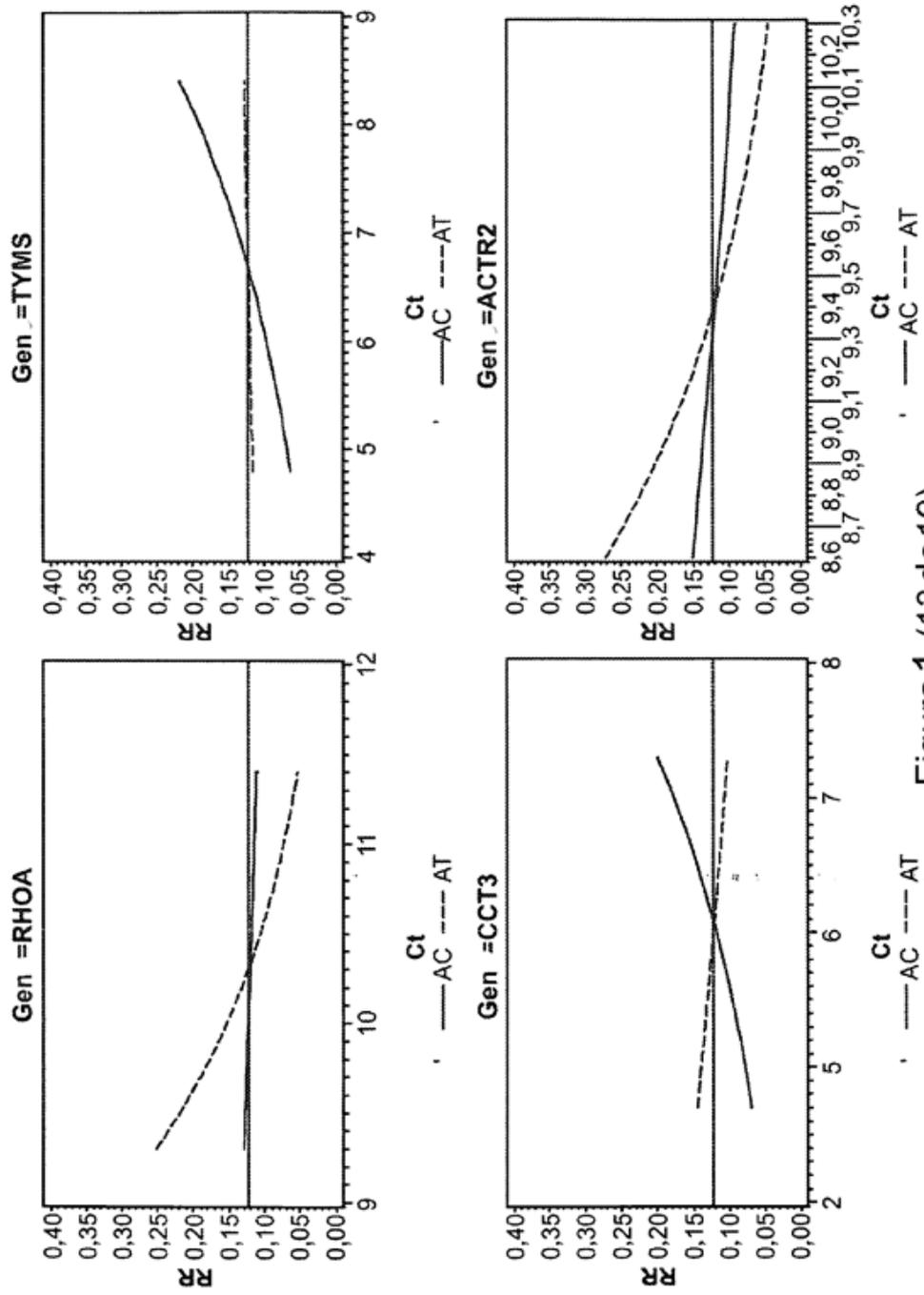


Figura 1 (13de19)

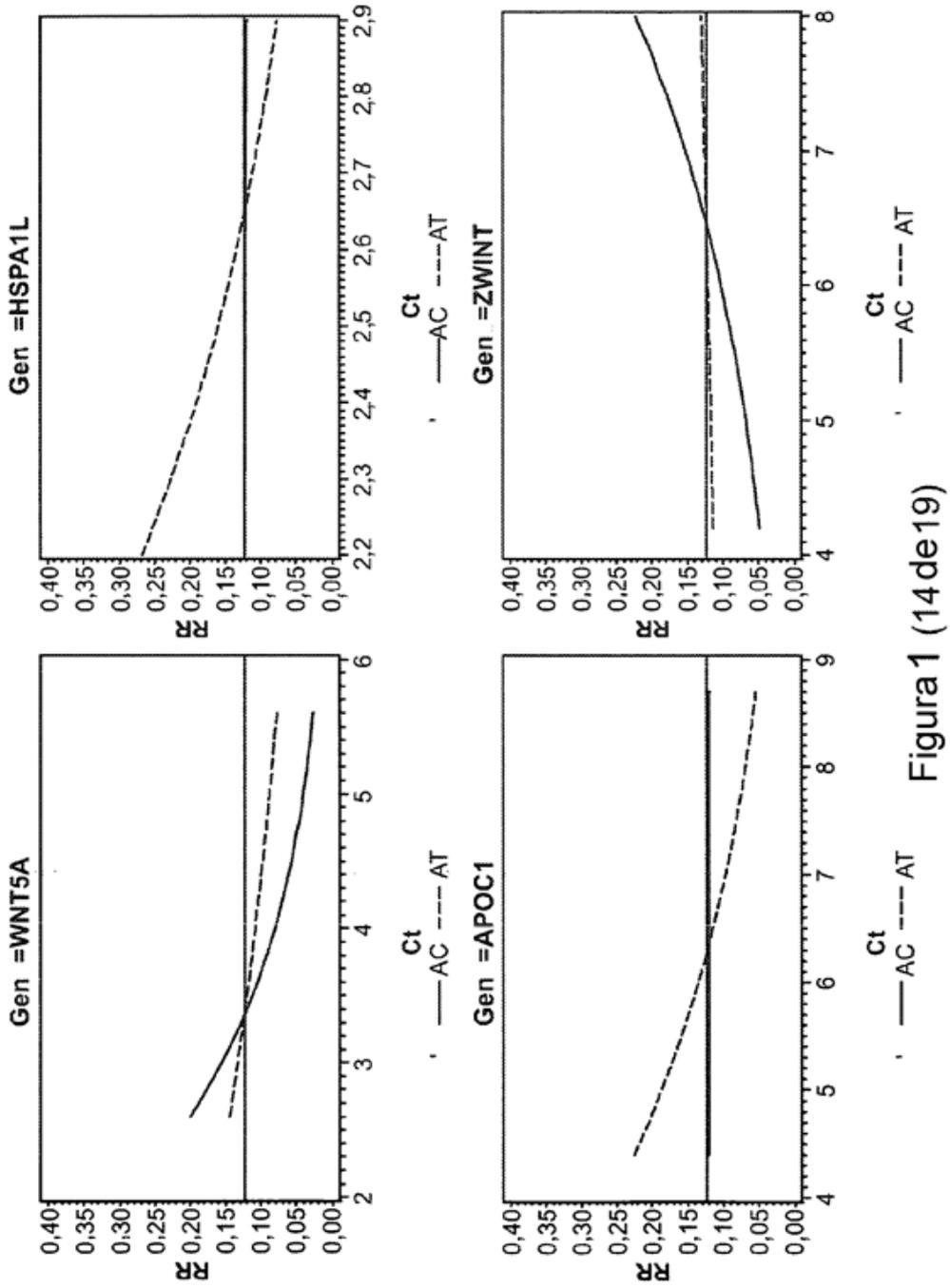


Figura 1 (14de19)

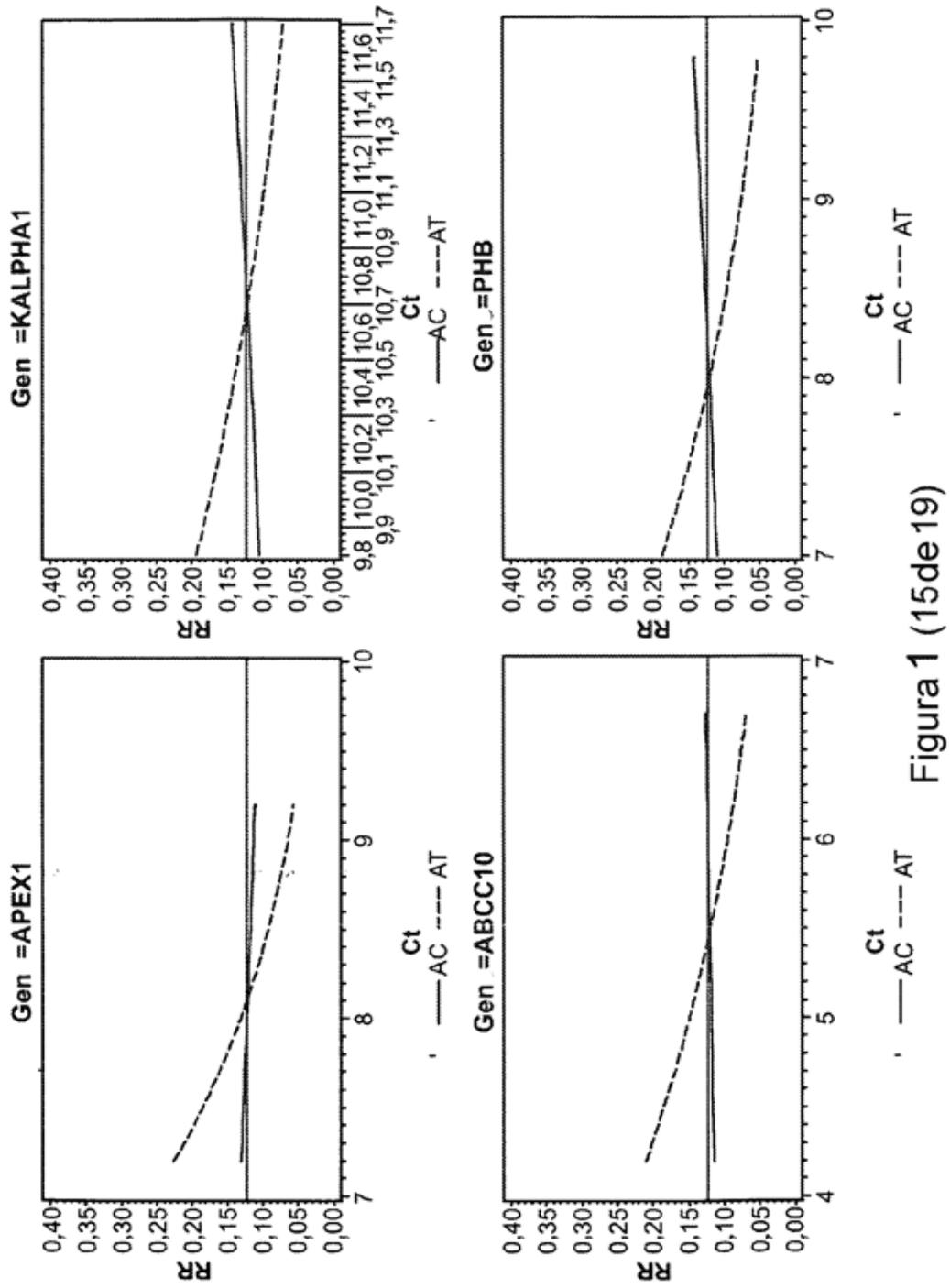


Figura 1 (15de19)

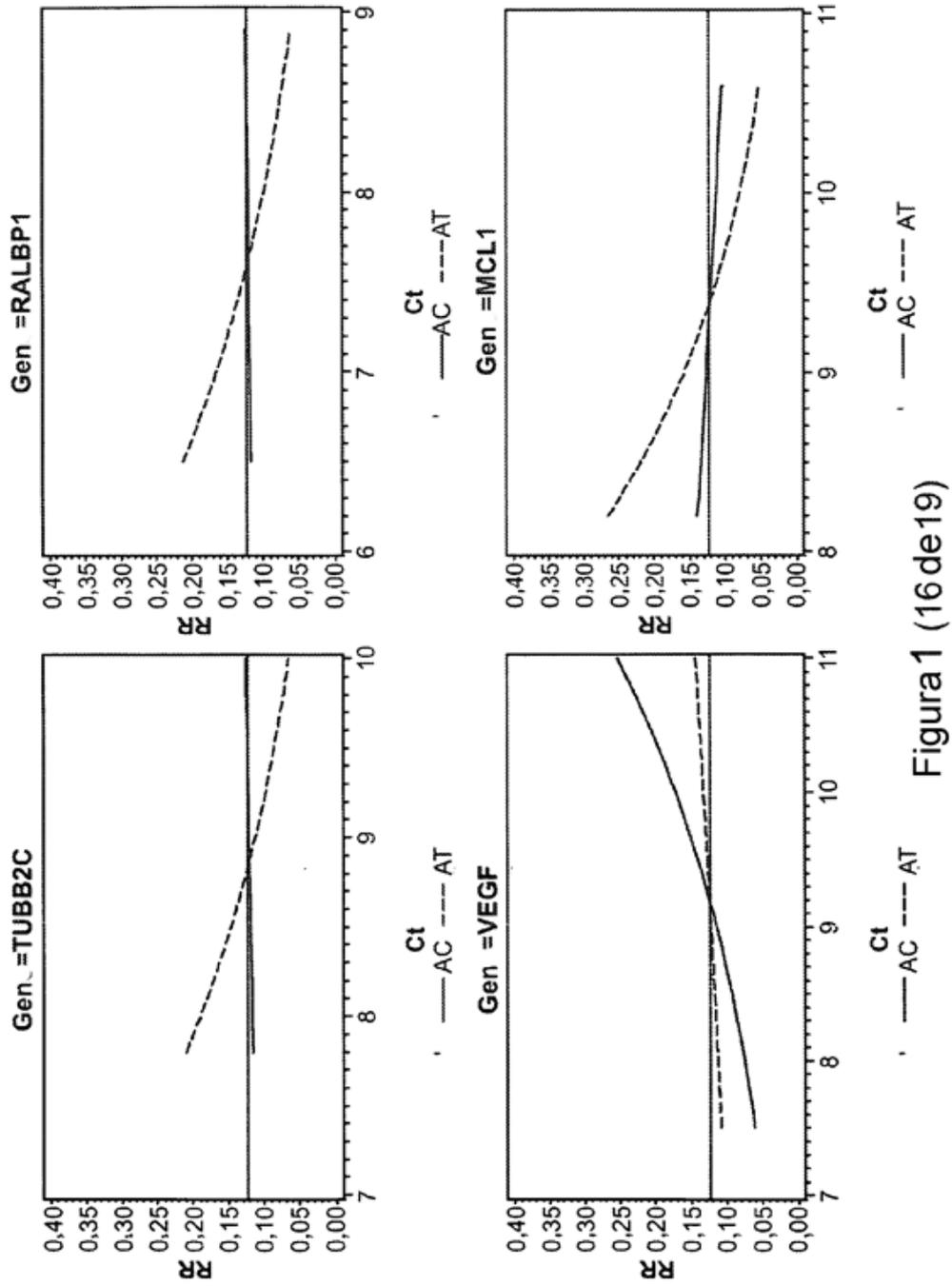


Figura 1 (16de19)

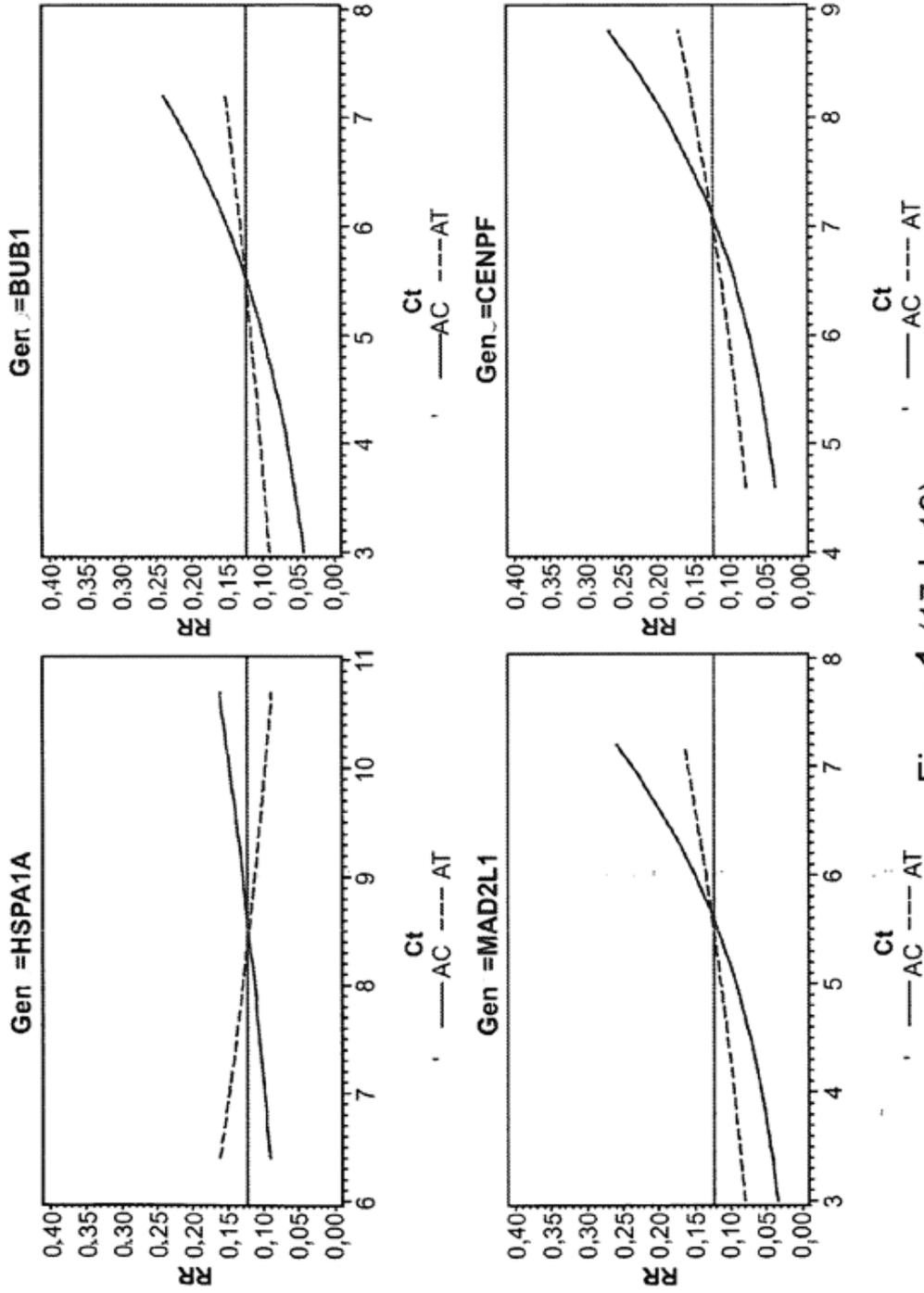


Figura 1 (17de19)

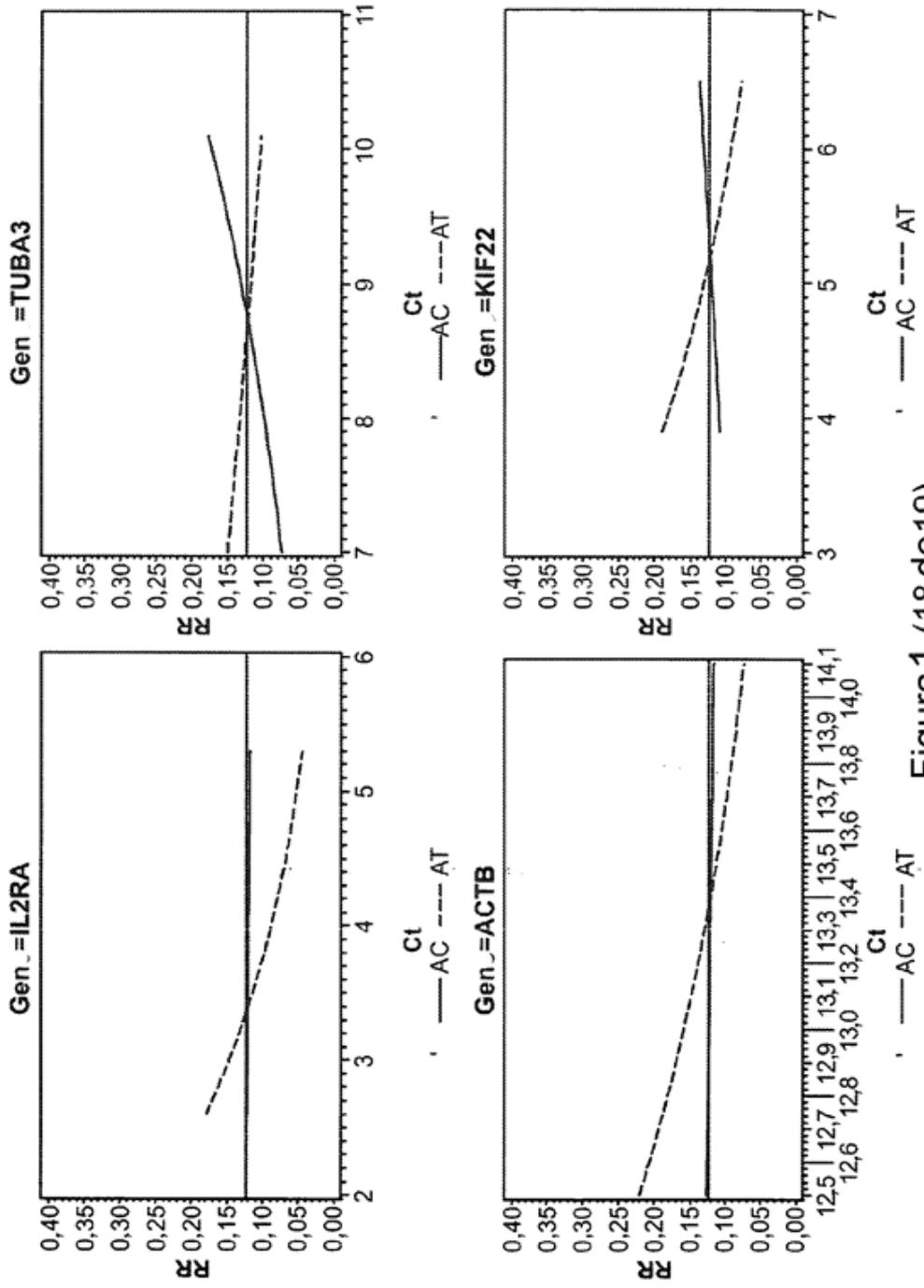


Figura 1 (18 de 19)

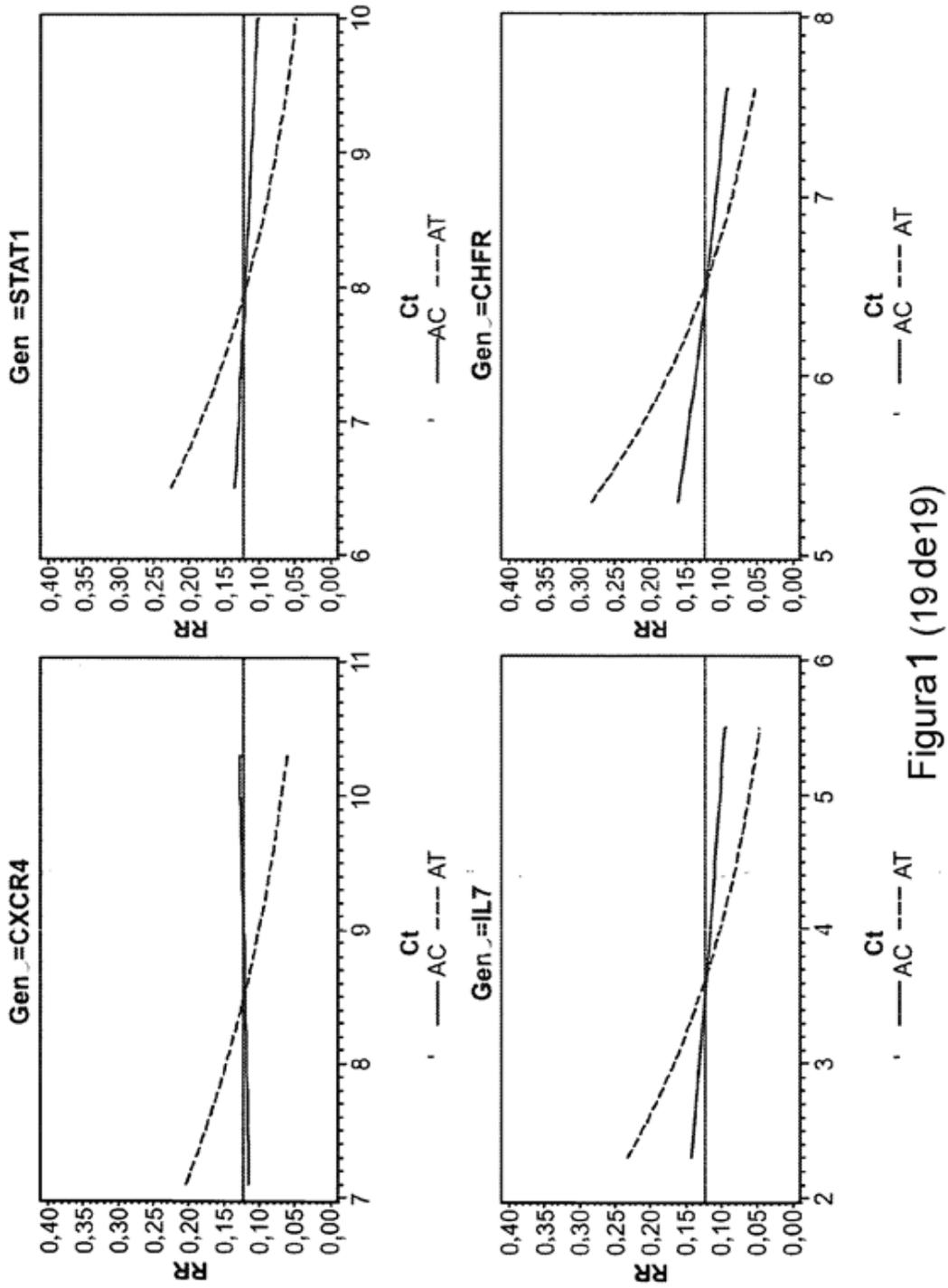


Figura1 (19 de19)

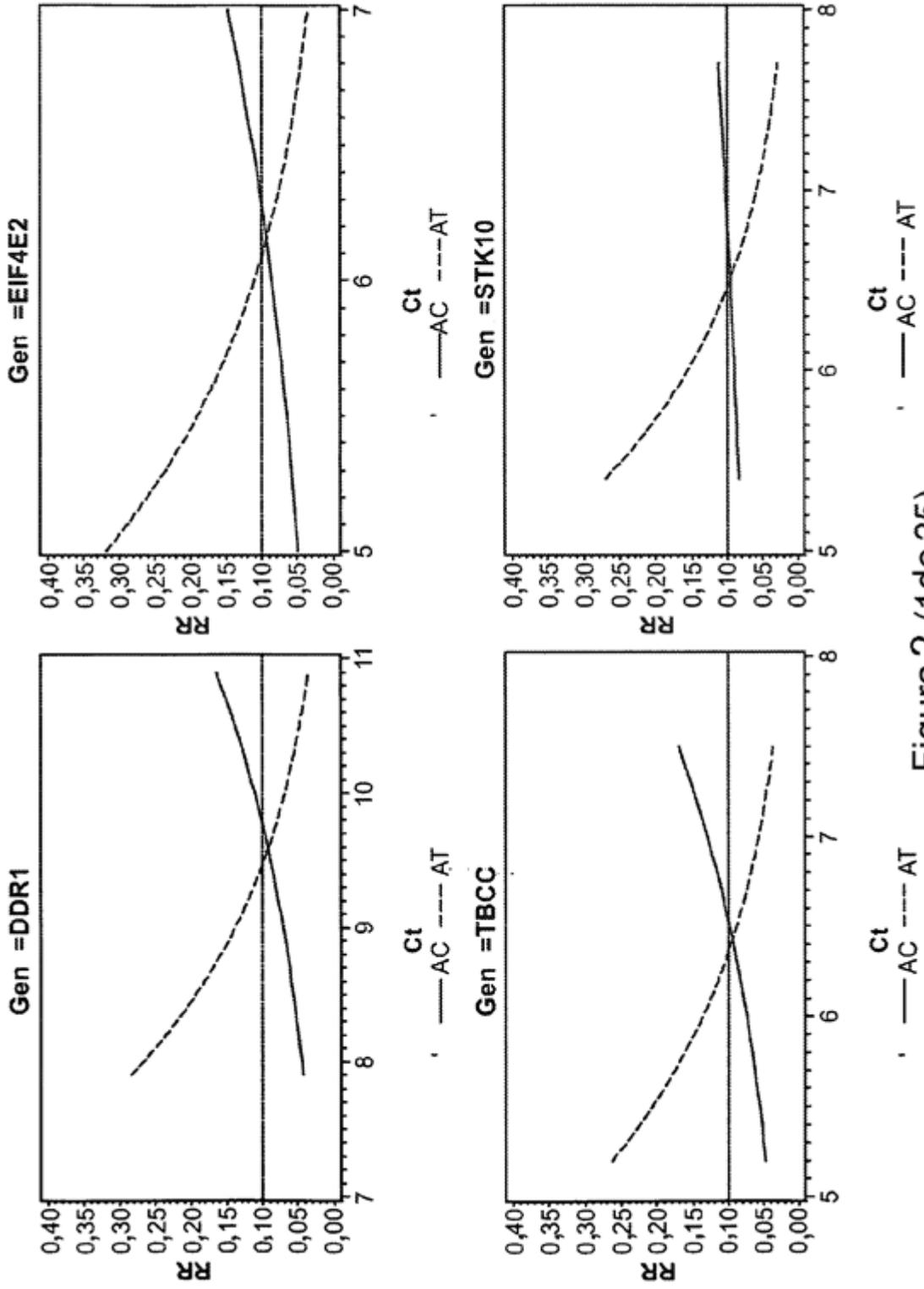


Figura 2 (1de 25)

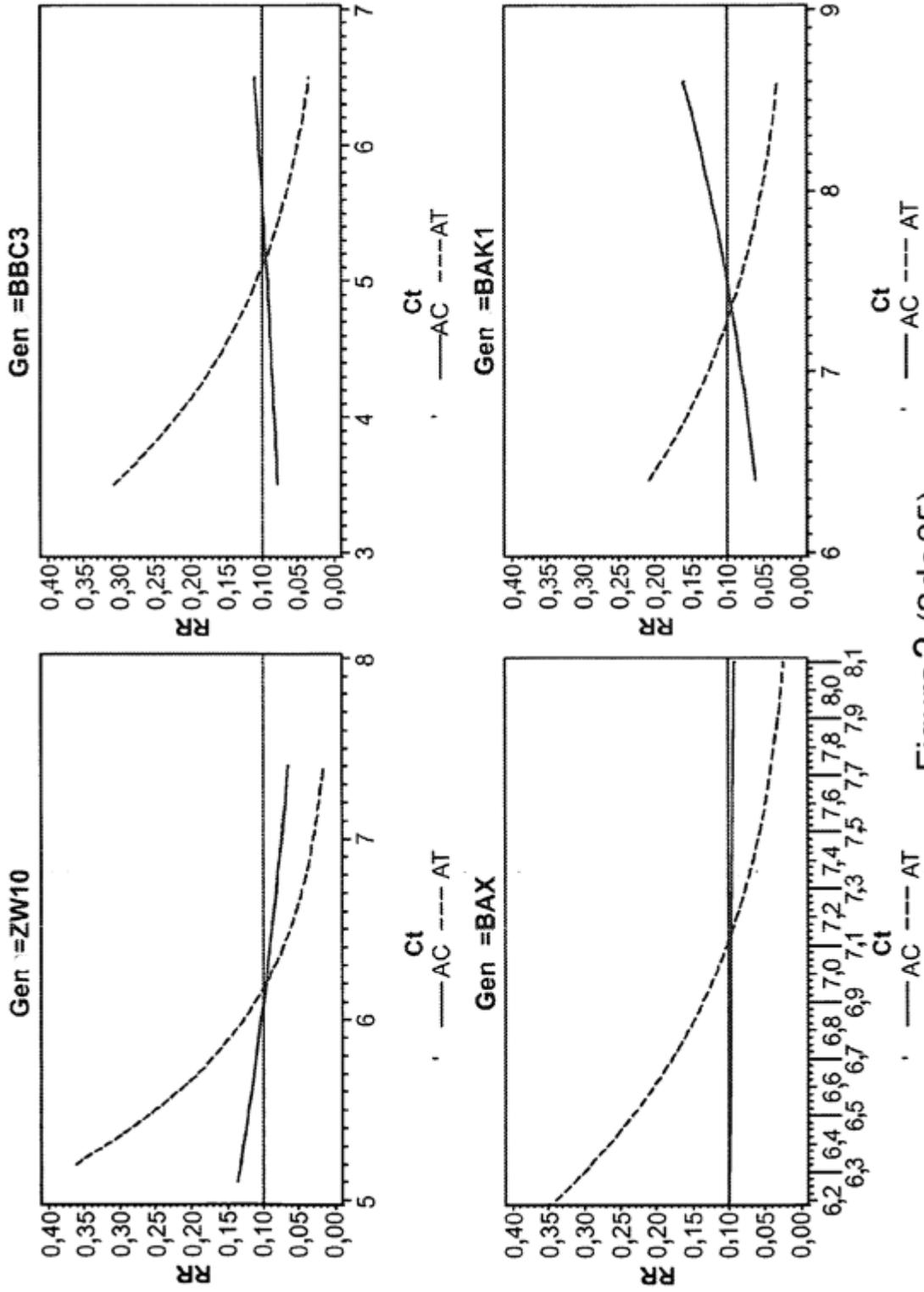


Figura2 (2de25)

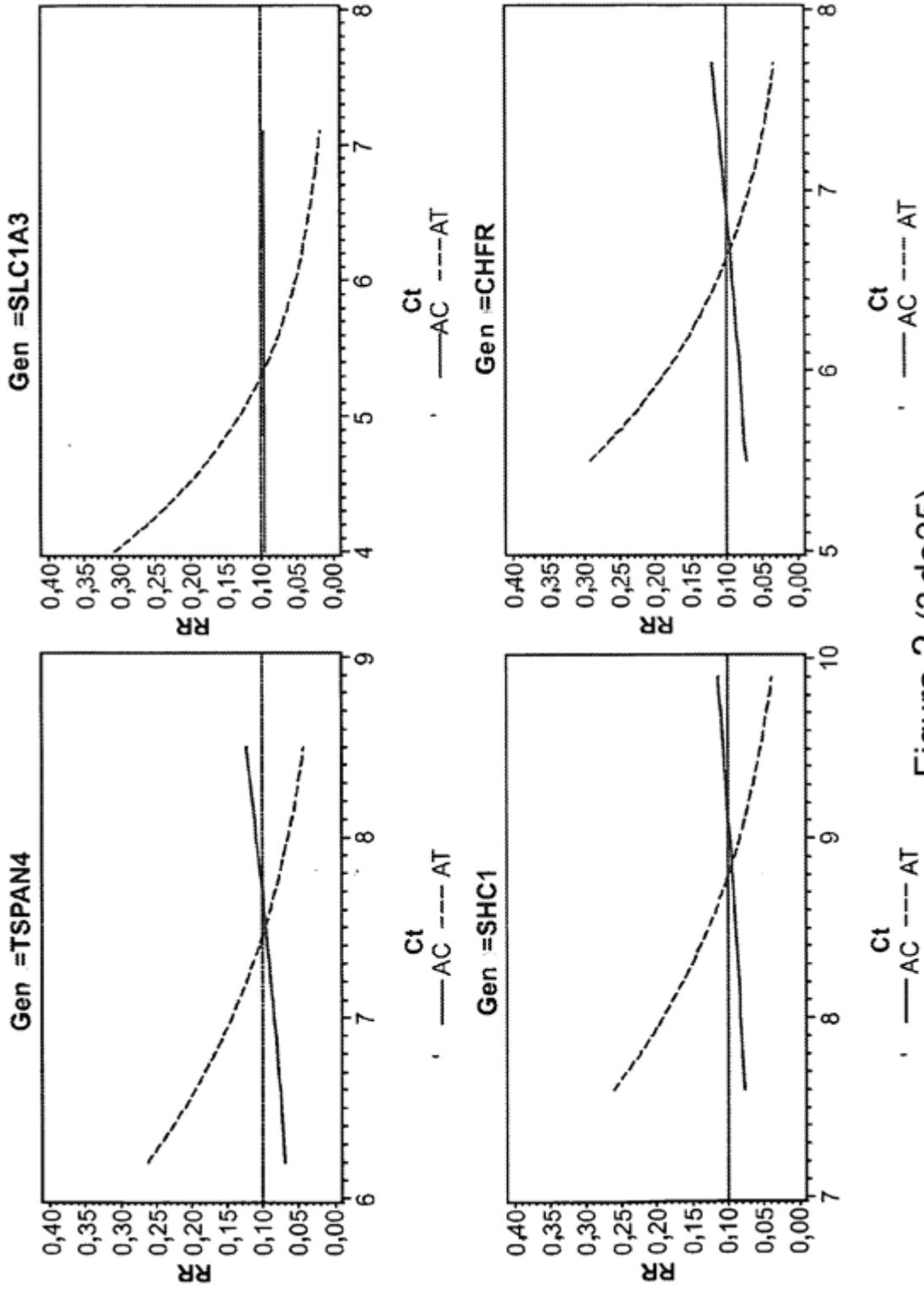


Figura 2 (3de25)

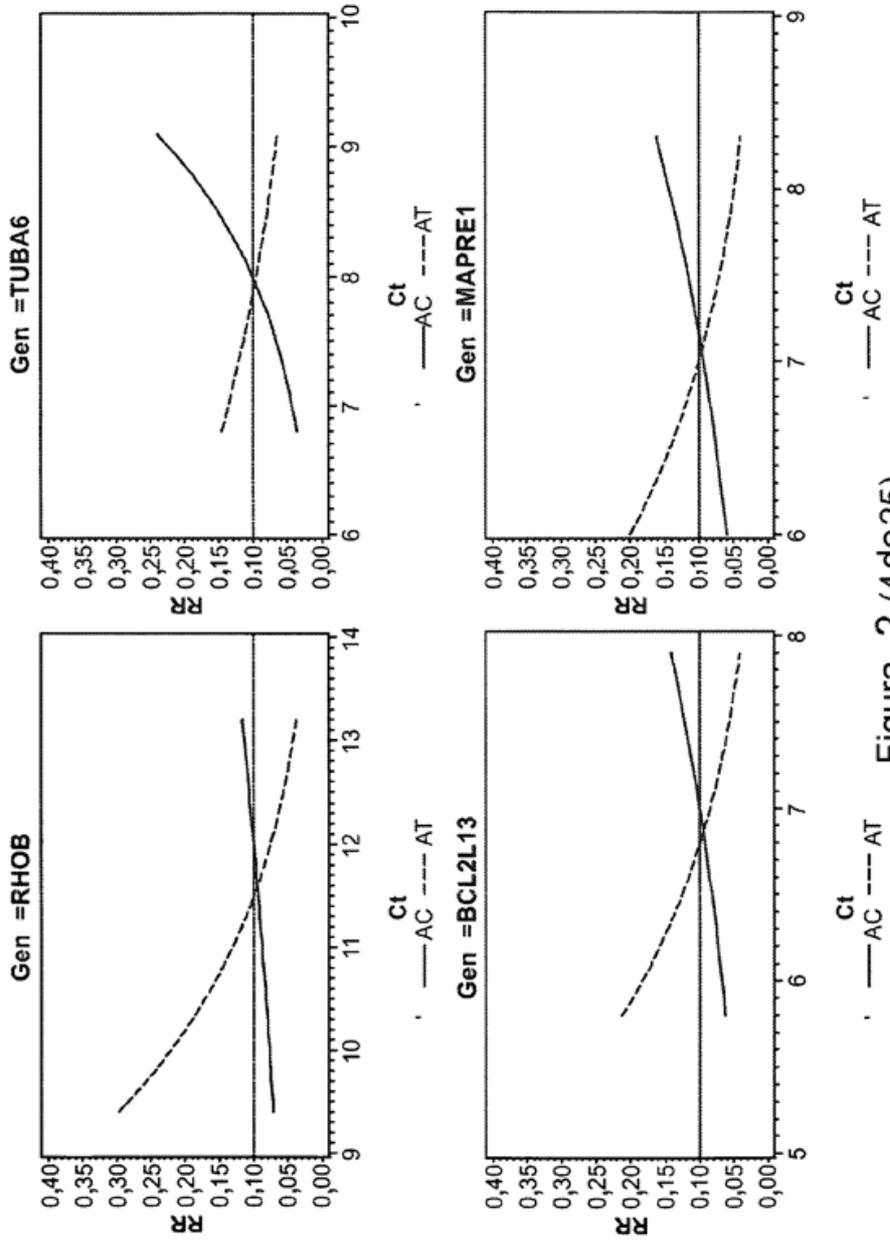


Figura 2 (4de25)

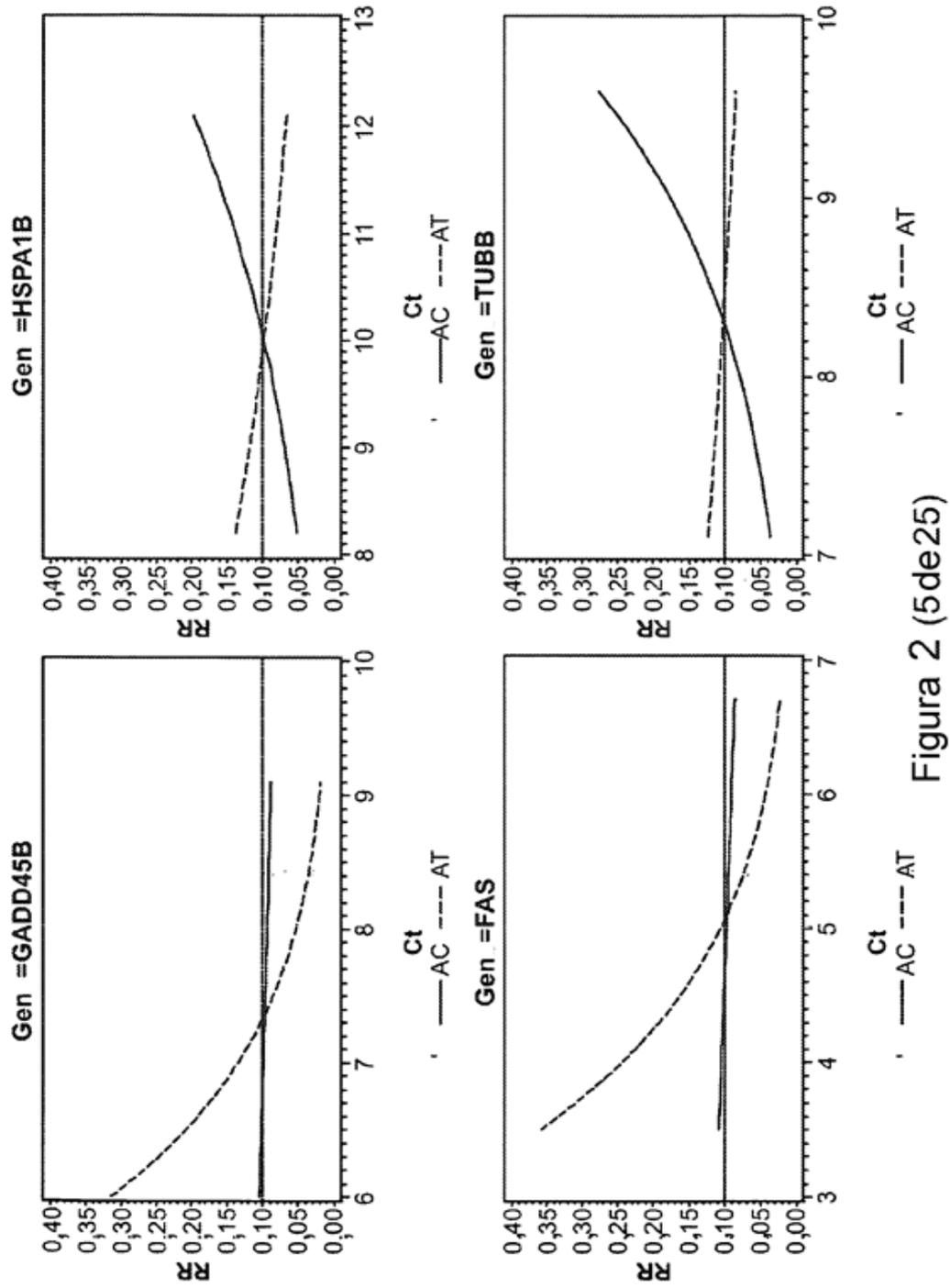


Figura 2 (5de25)

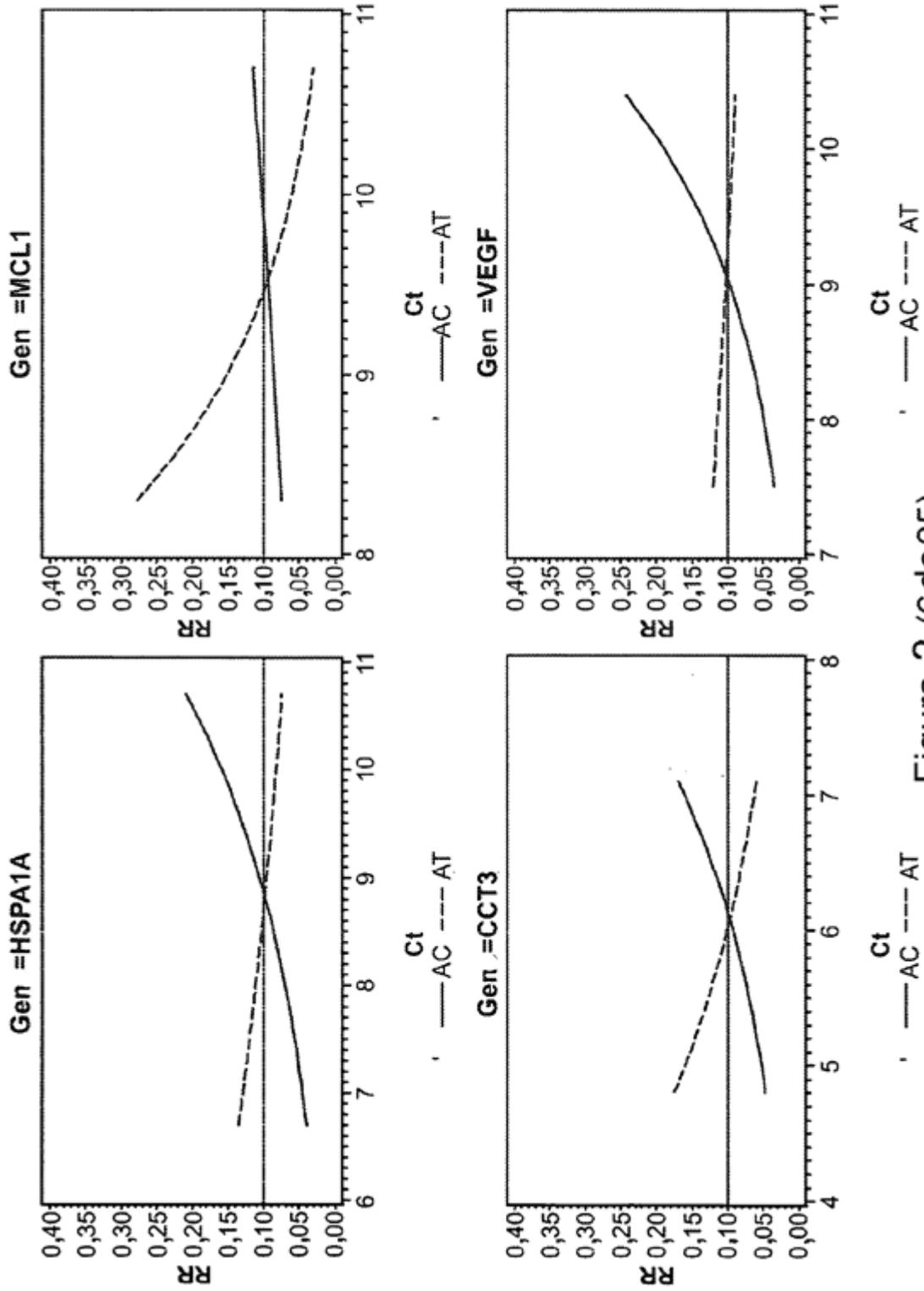


Figura 2 (6de25)

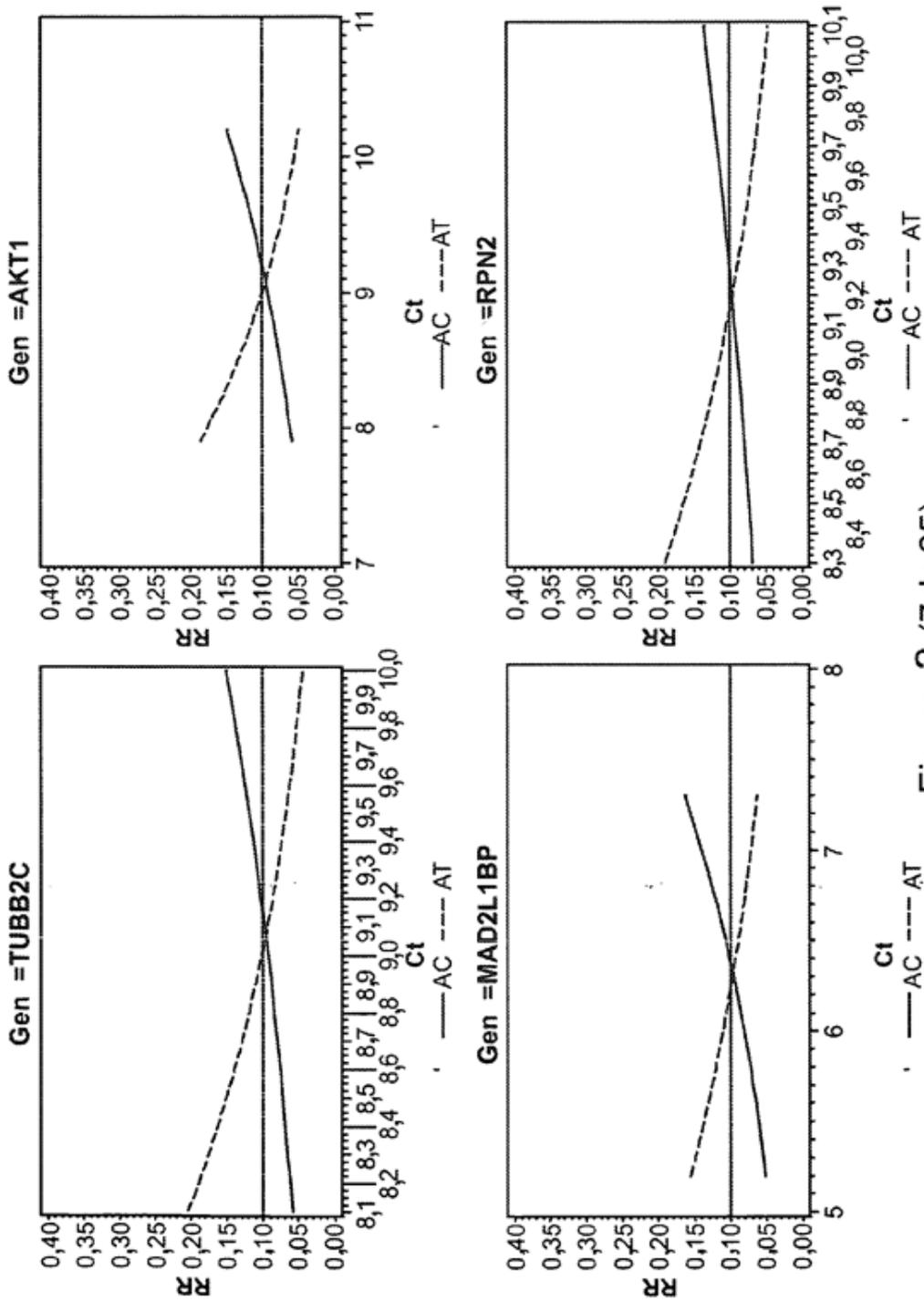


Figura 2 (7 de 25)

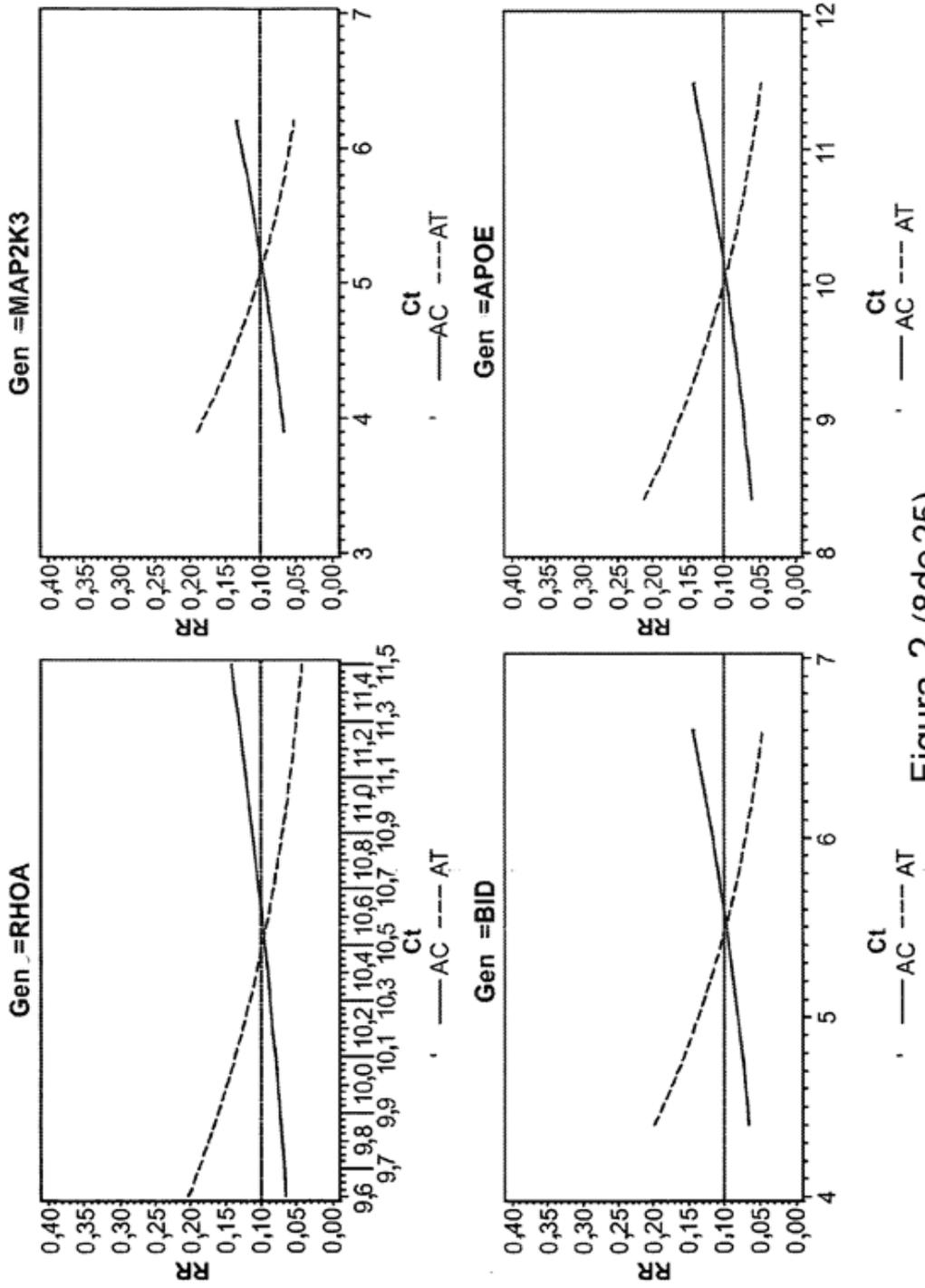


Figura 2 (8de25)

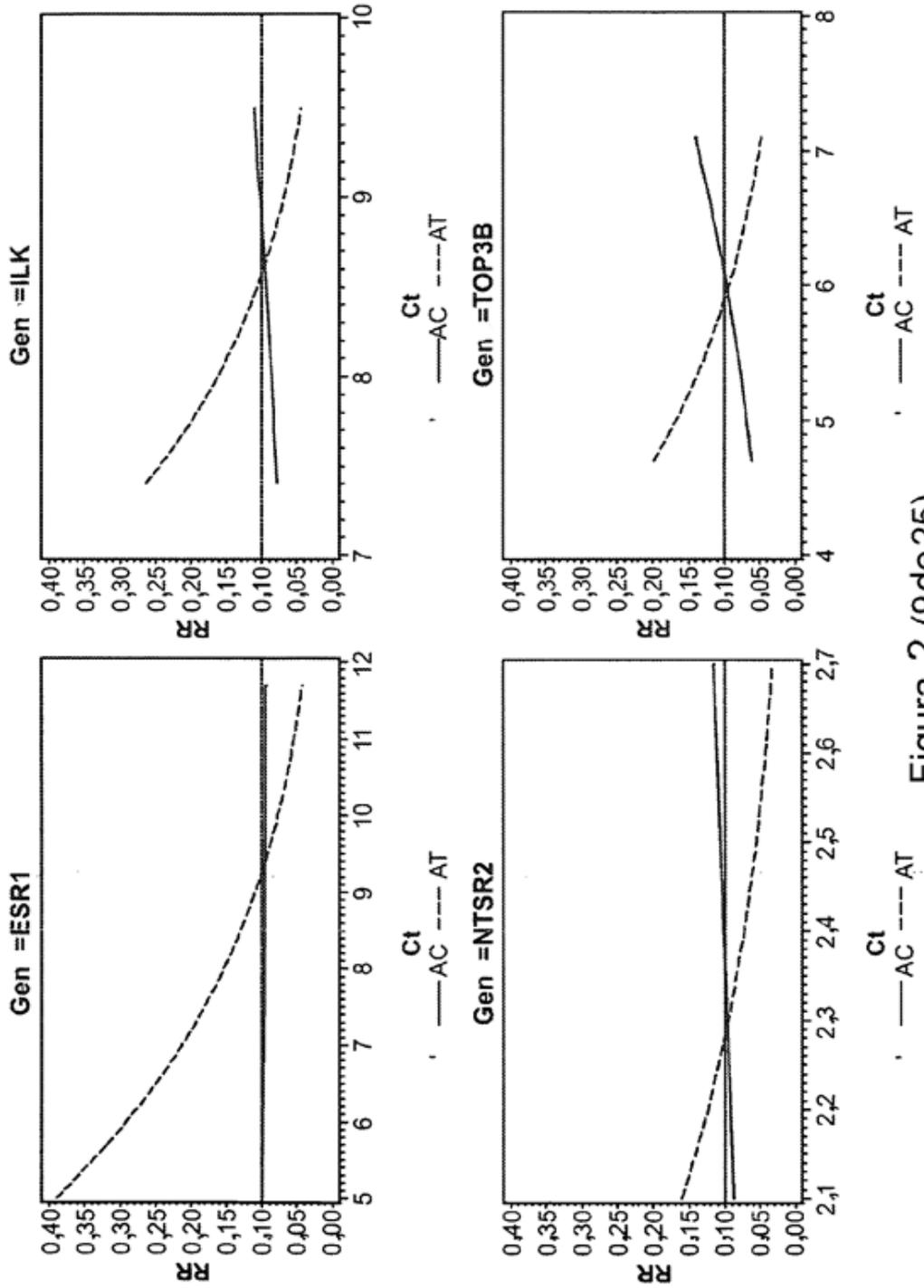


Figura 2 (9de25)

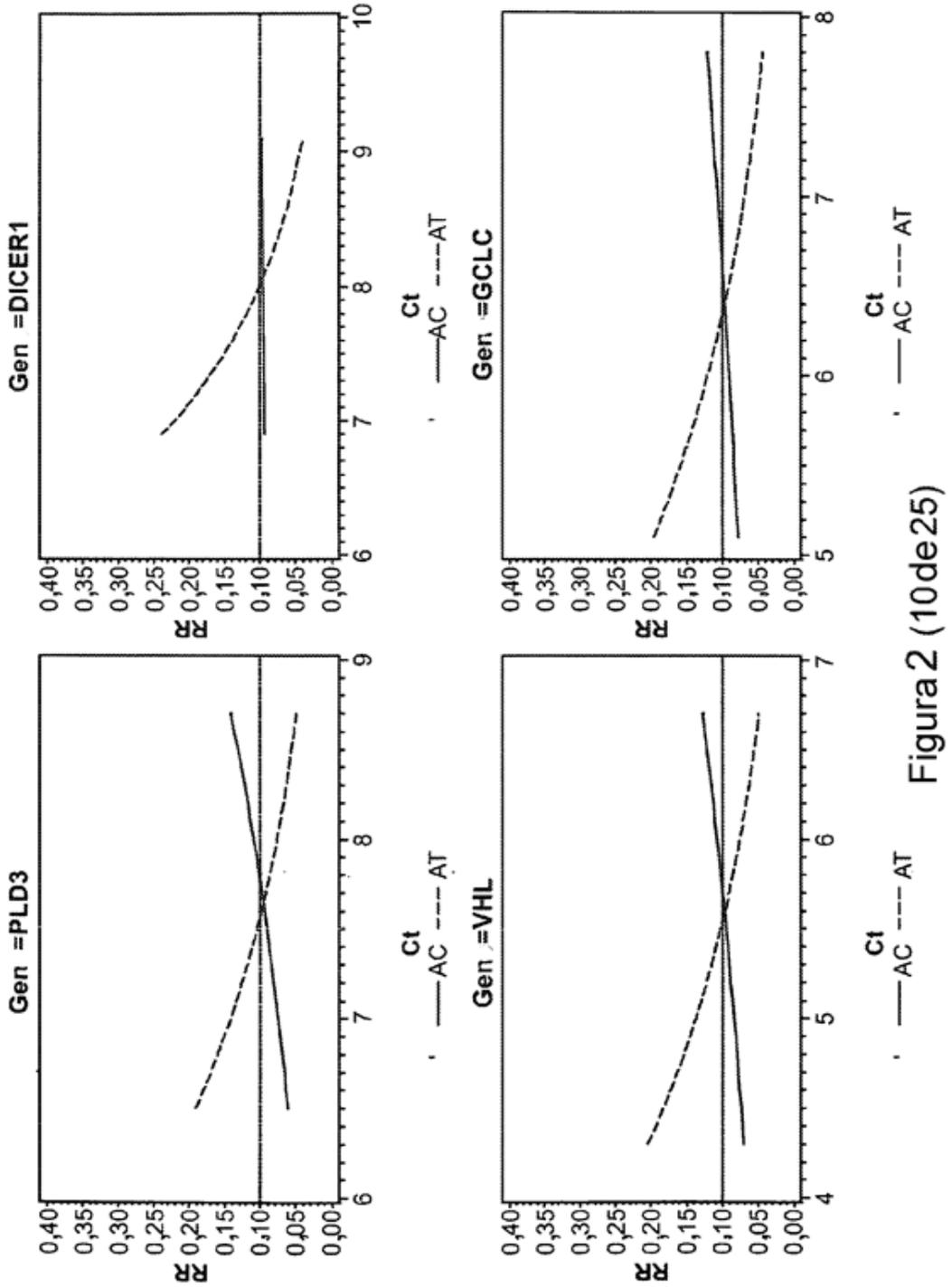


Figura 2 (10de25)

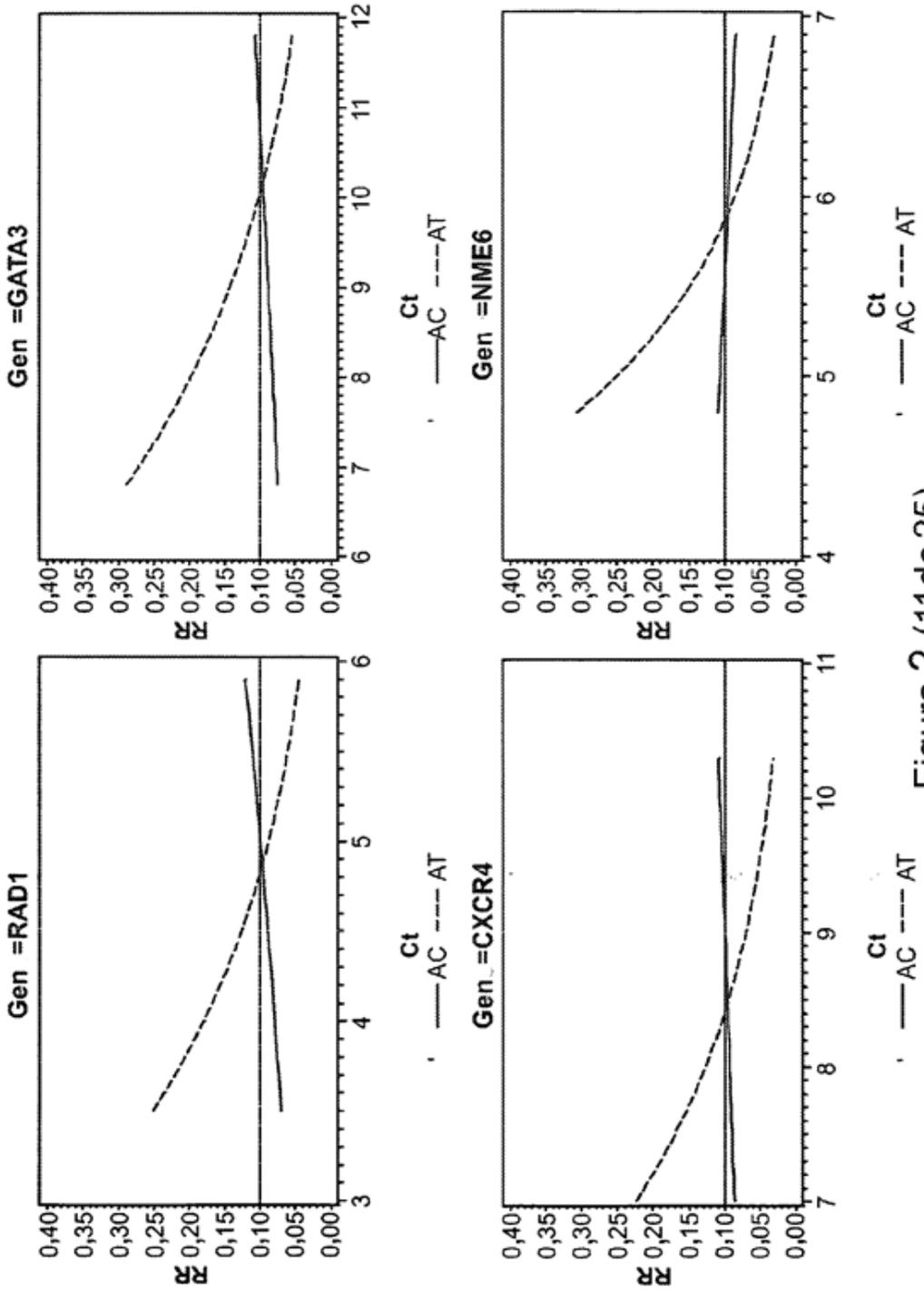


Figura 2 (11de 25)

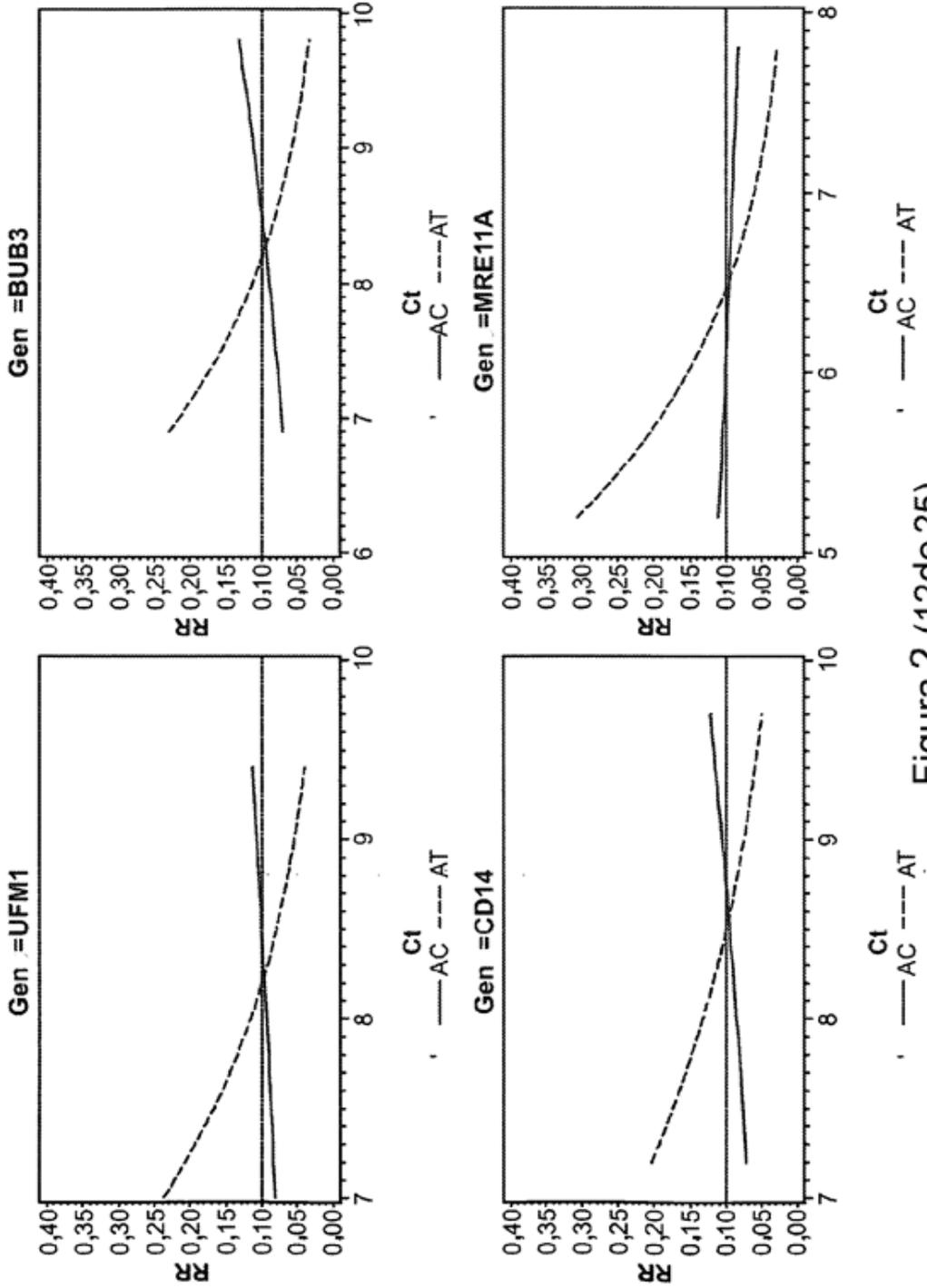


Figura 2 (12de 25)

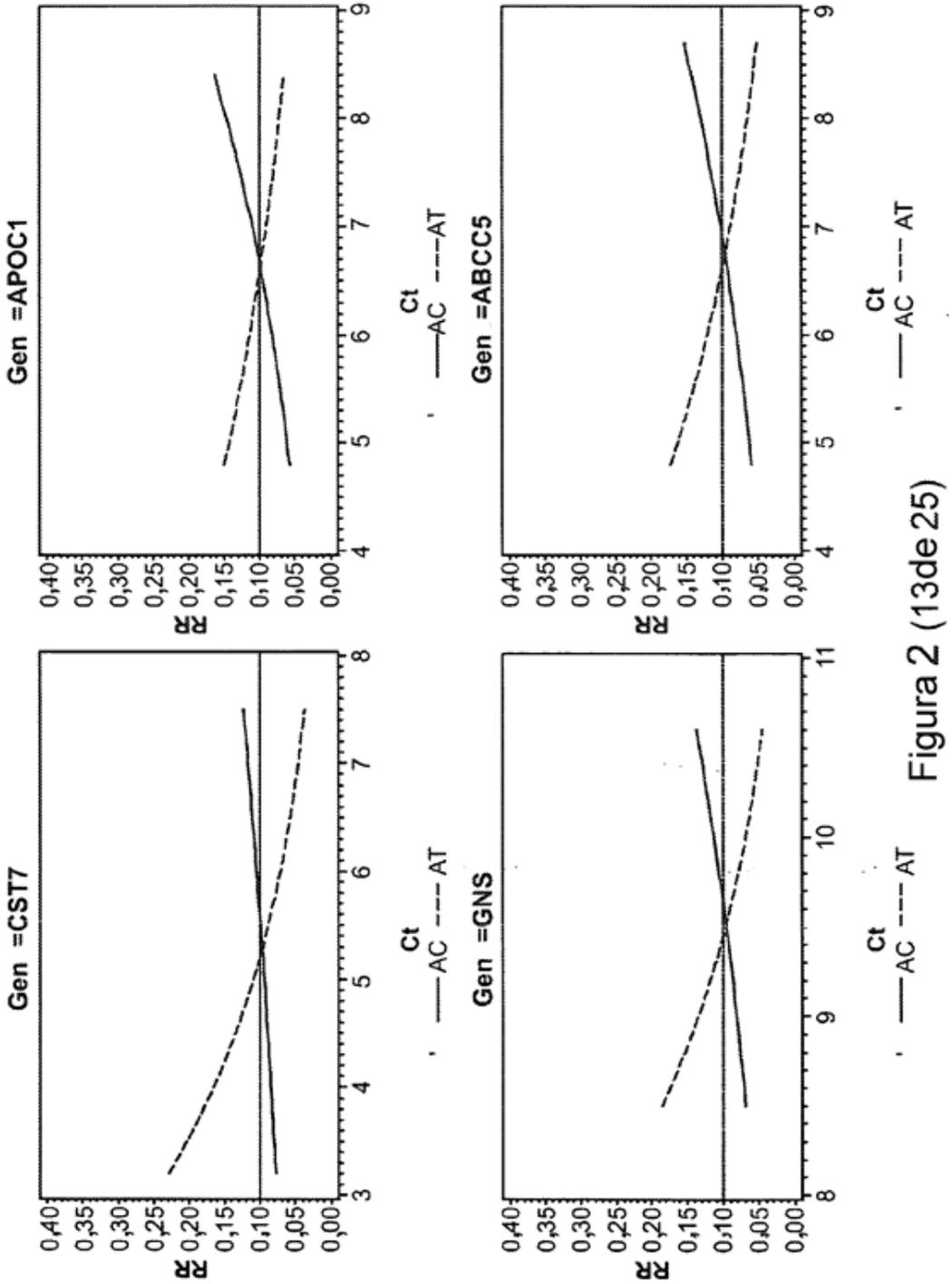


Figura 2 (13de 25)

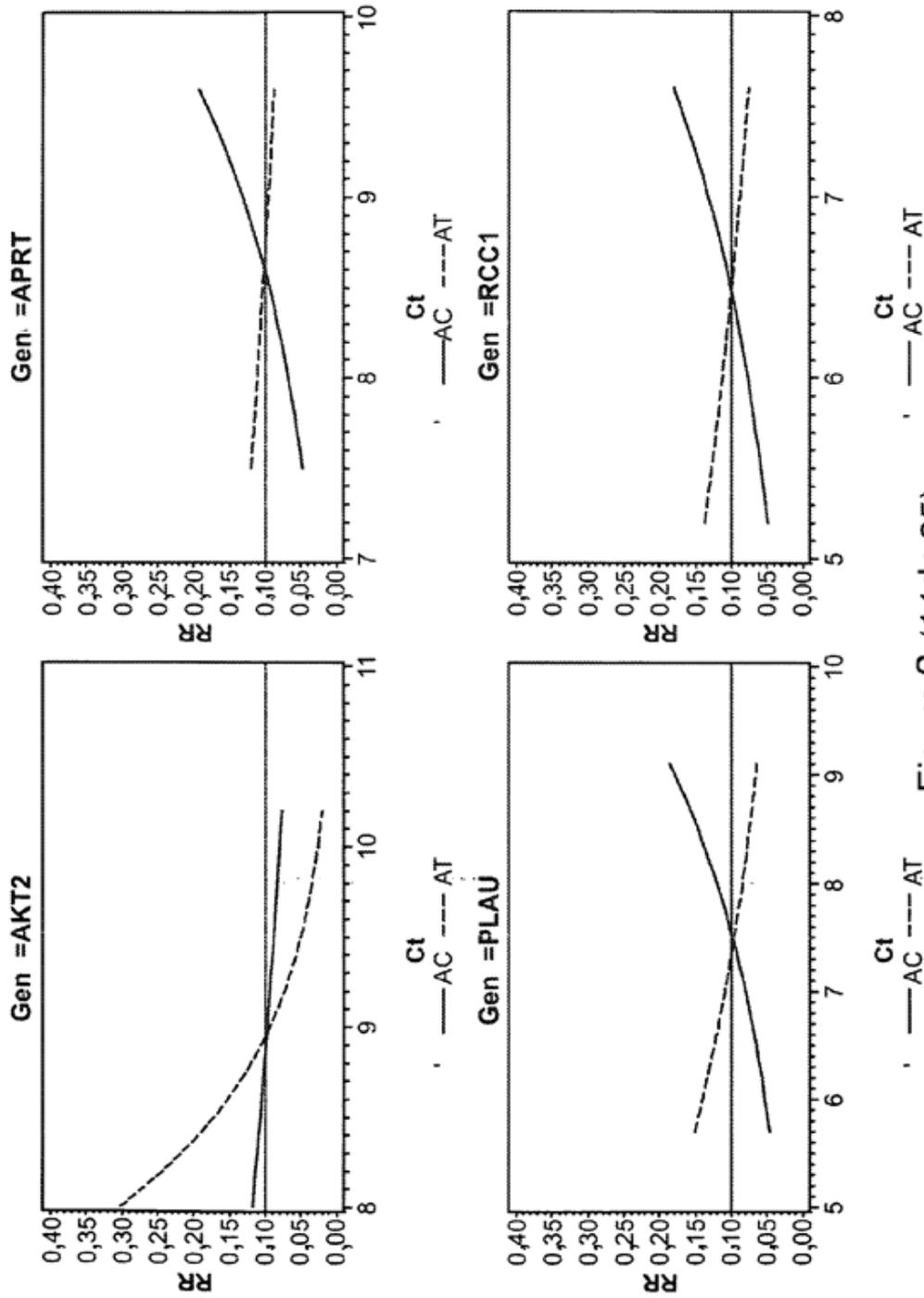


Figura 2 (14de 25)

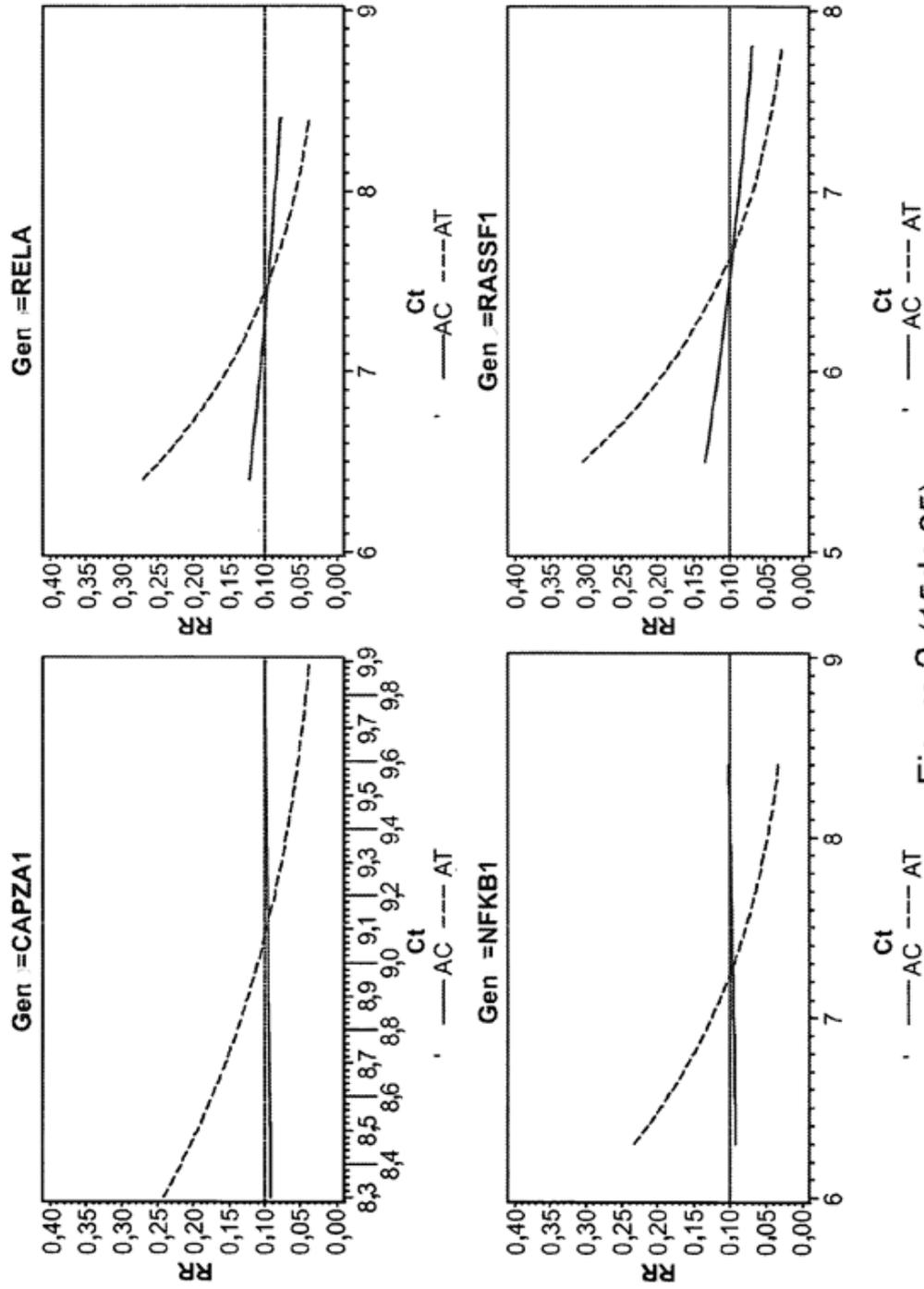


Figura 2 (15de 25)

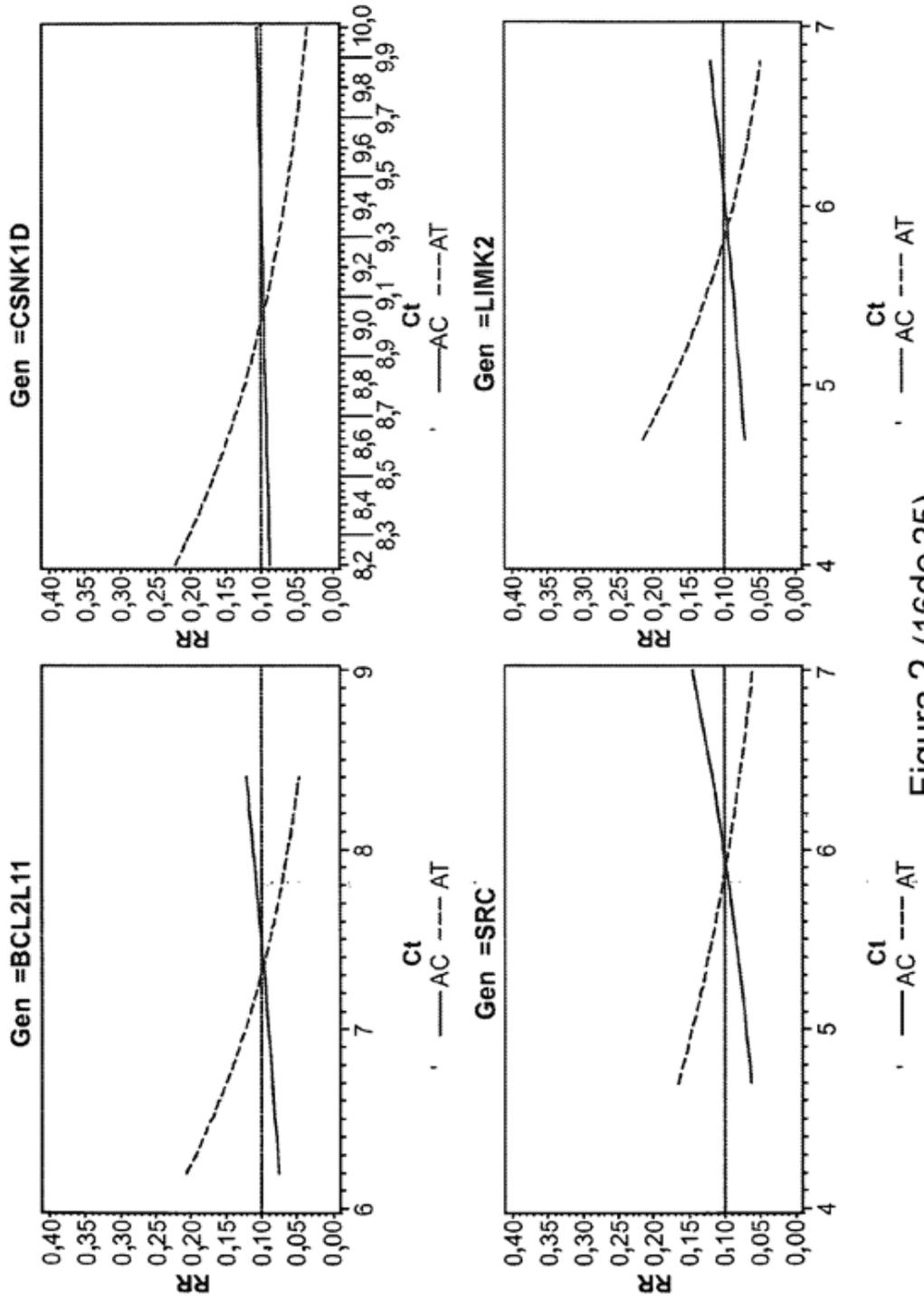


Figura 2 (16de 25)

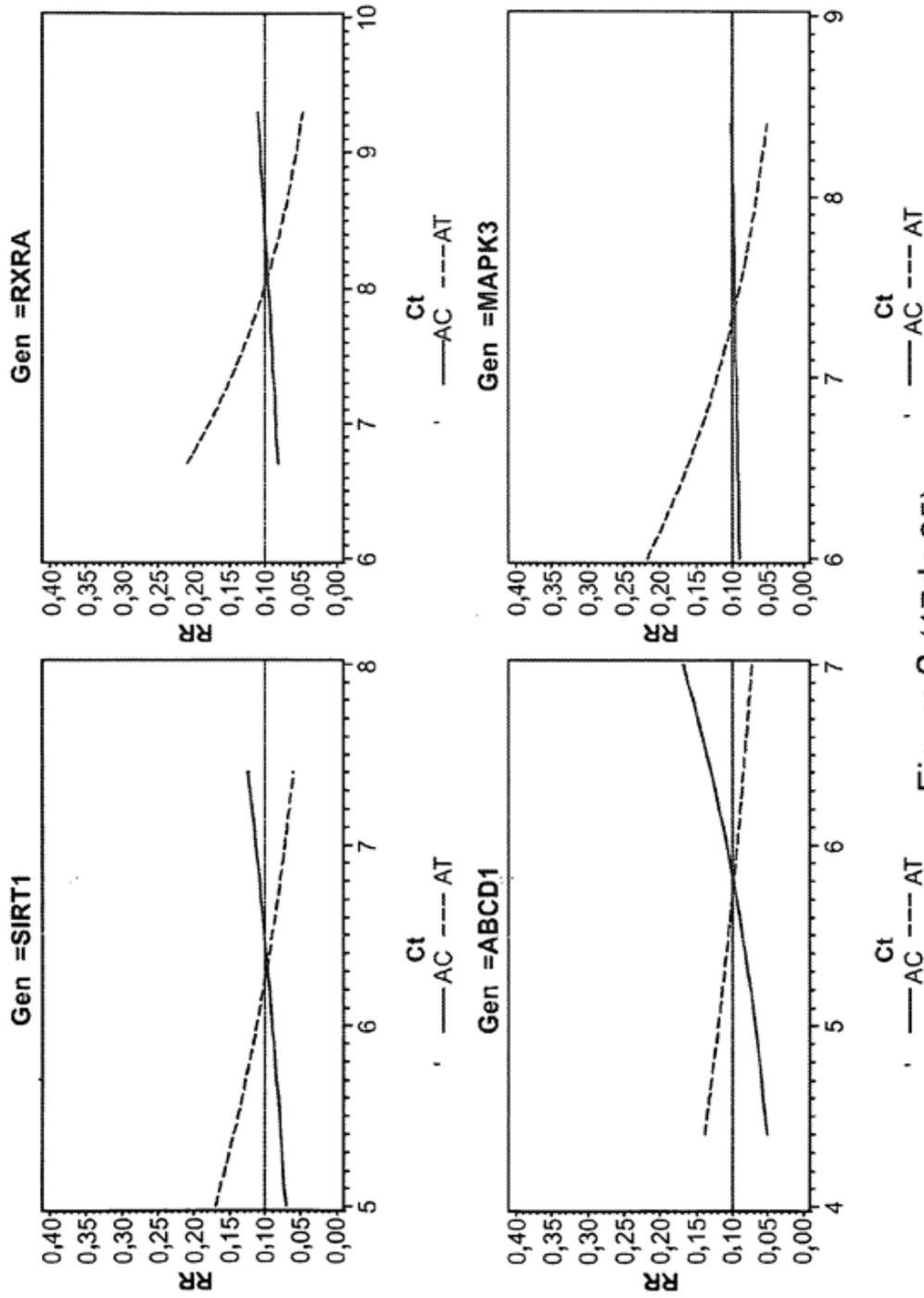


Figura 2 (17de 25)

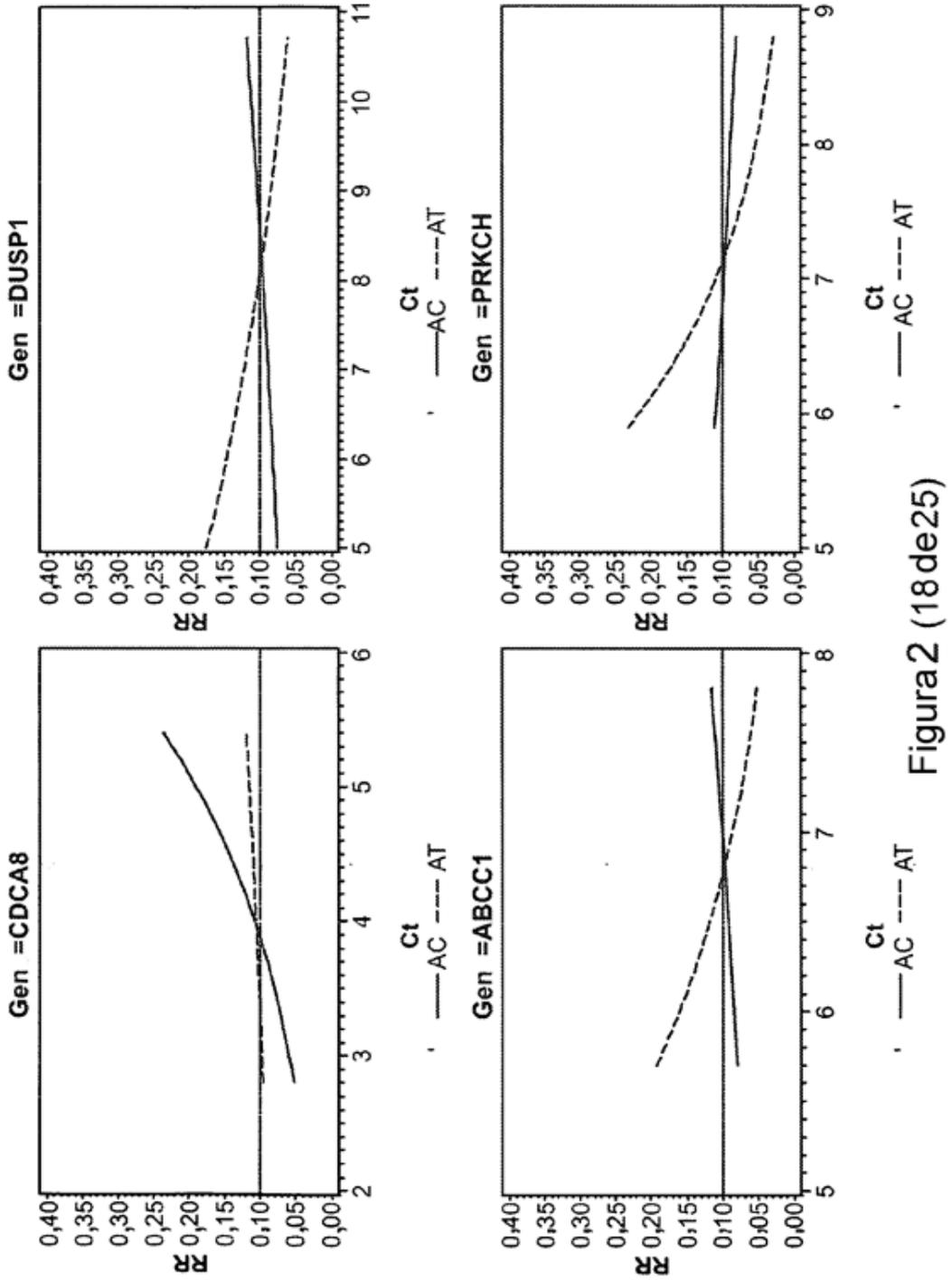


Figura2 (18de25)

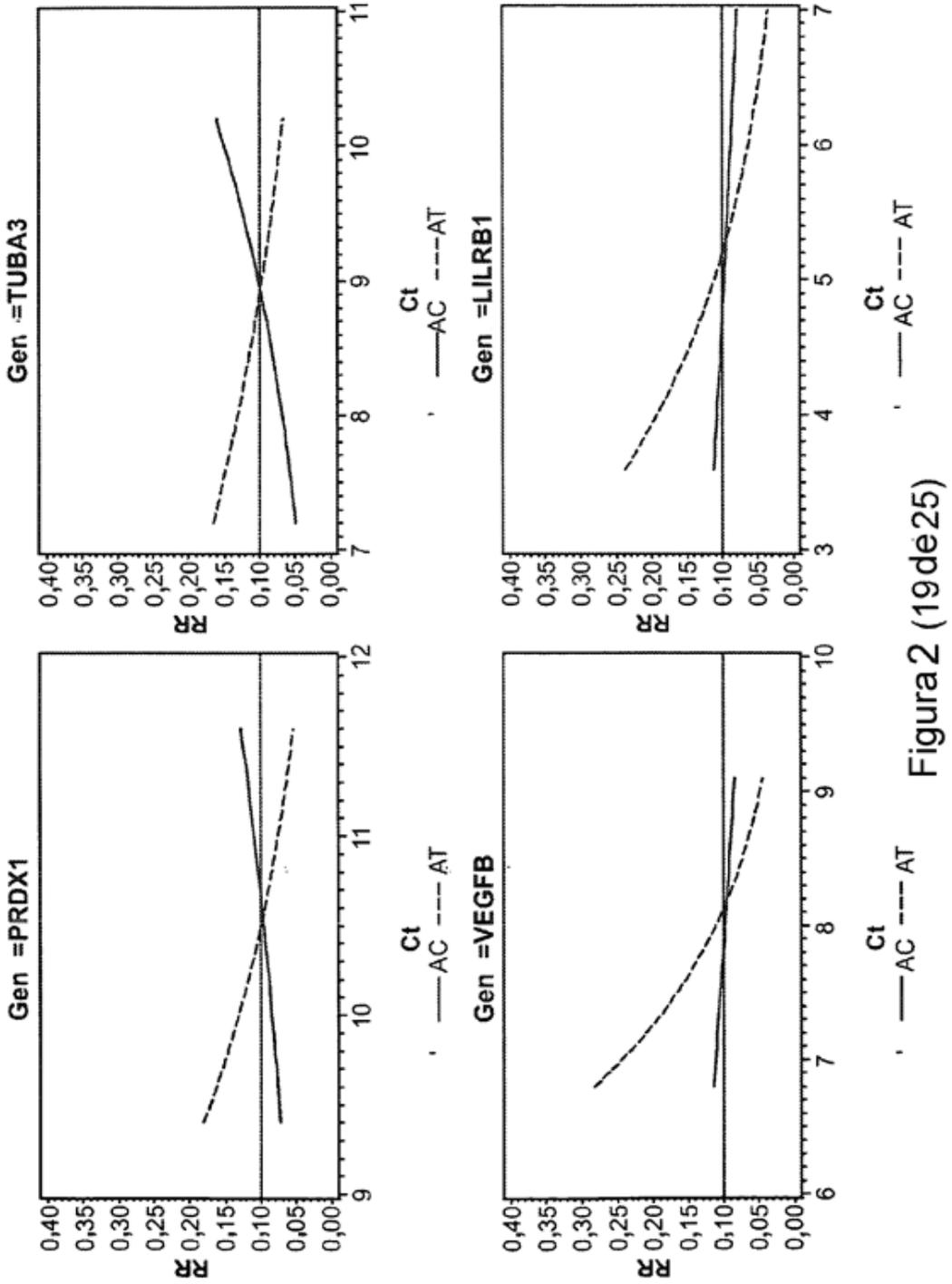


Figura2 (19de25)

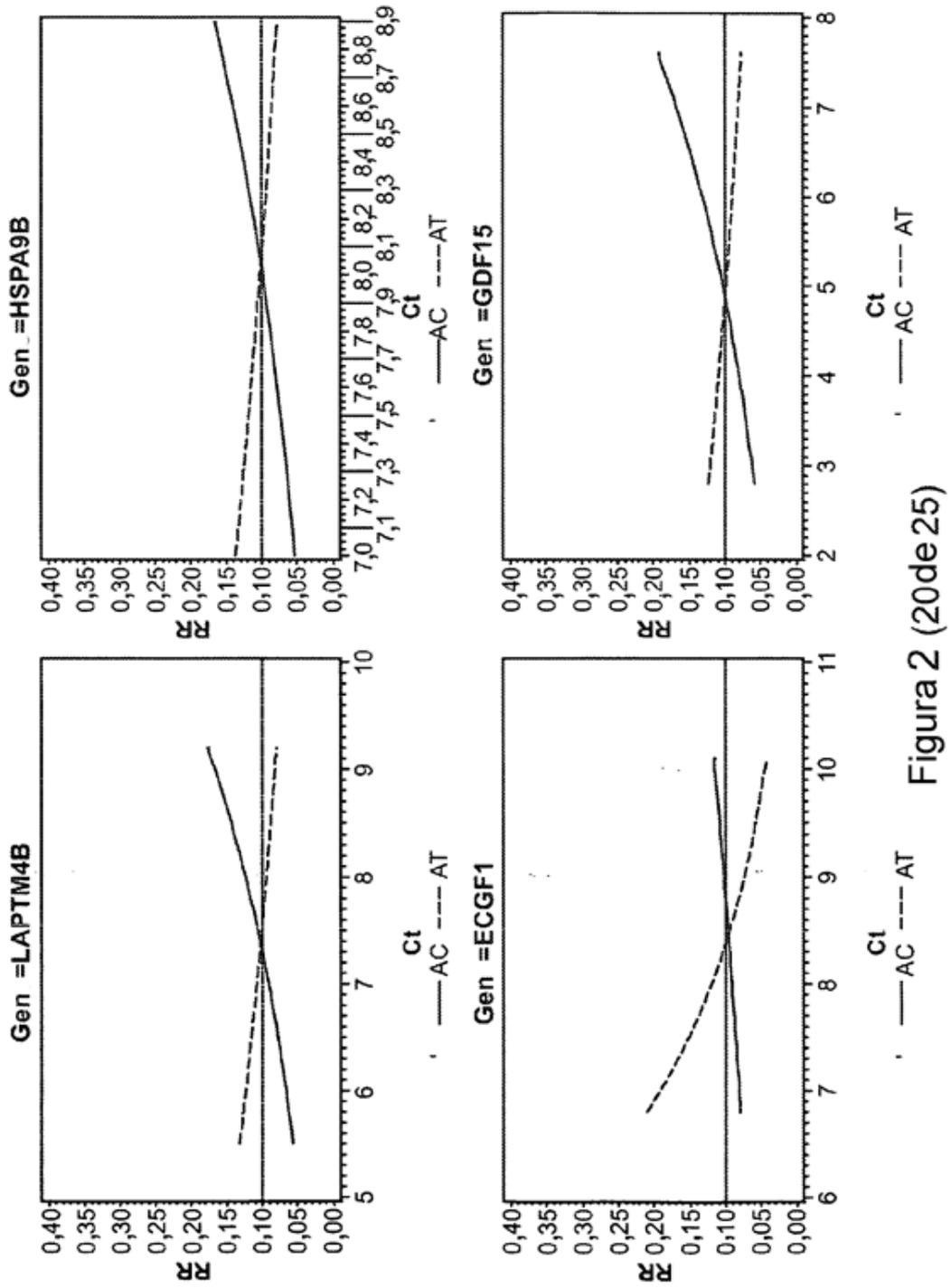


Figura 2 (20de 25)

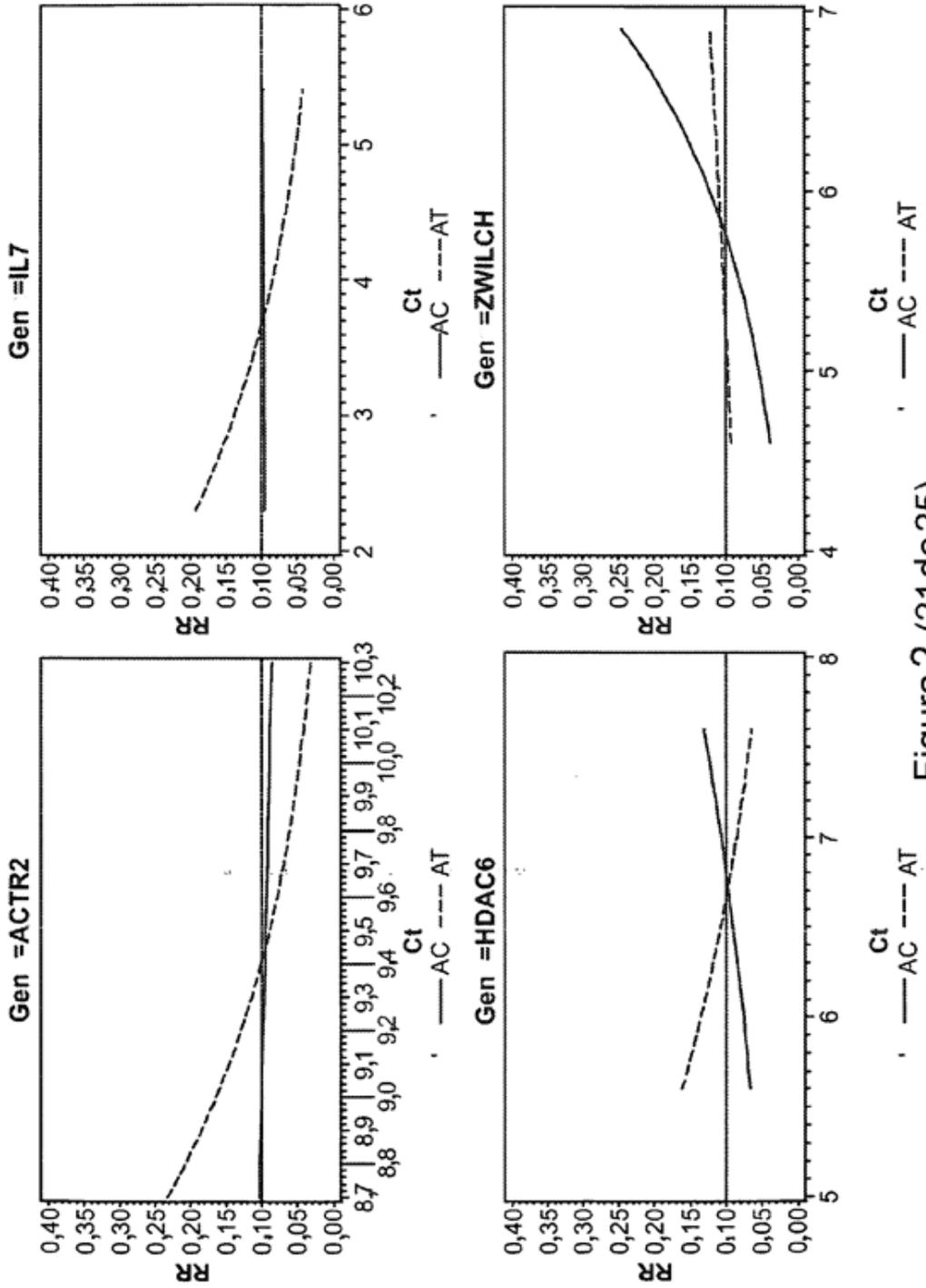


Figura 2 (21 de 25)

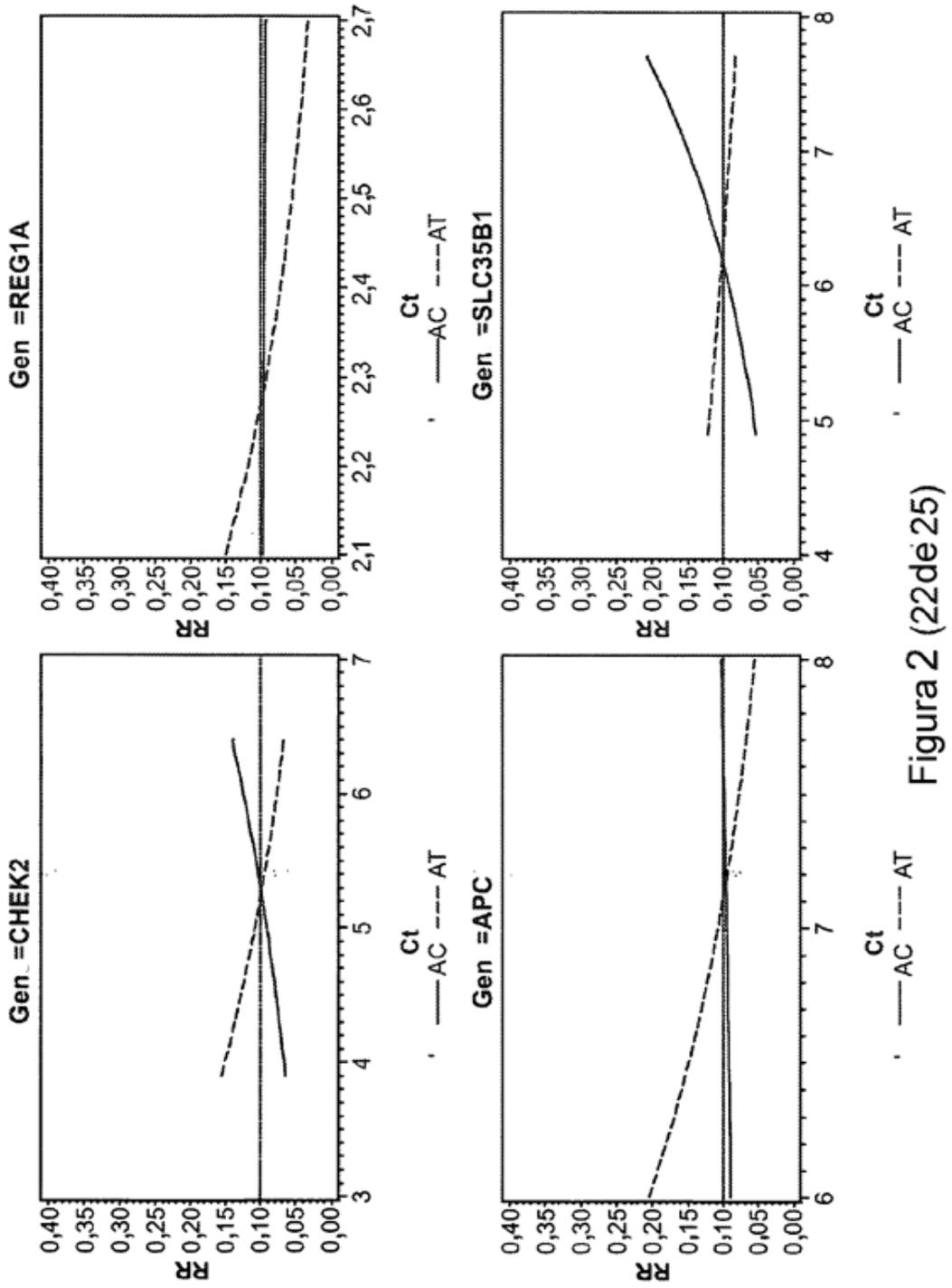


Figura 2 (22de 25)

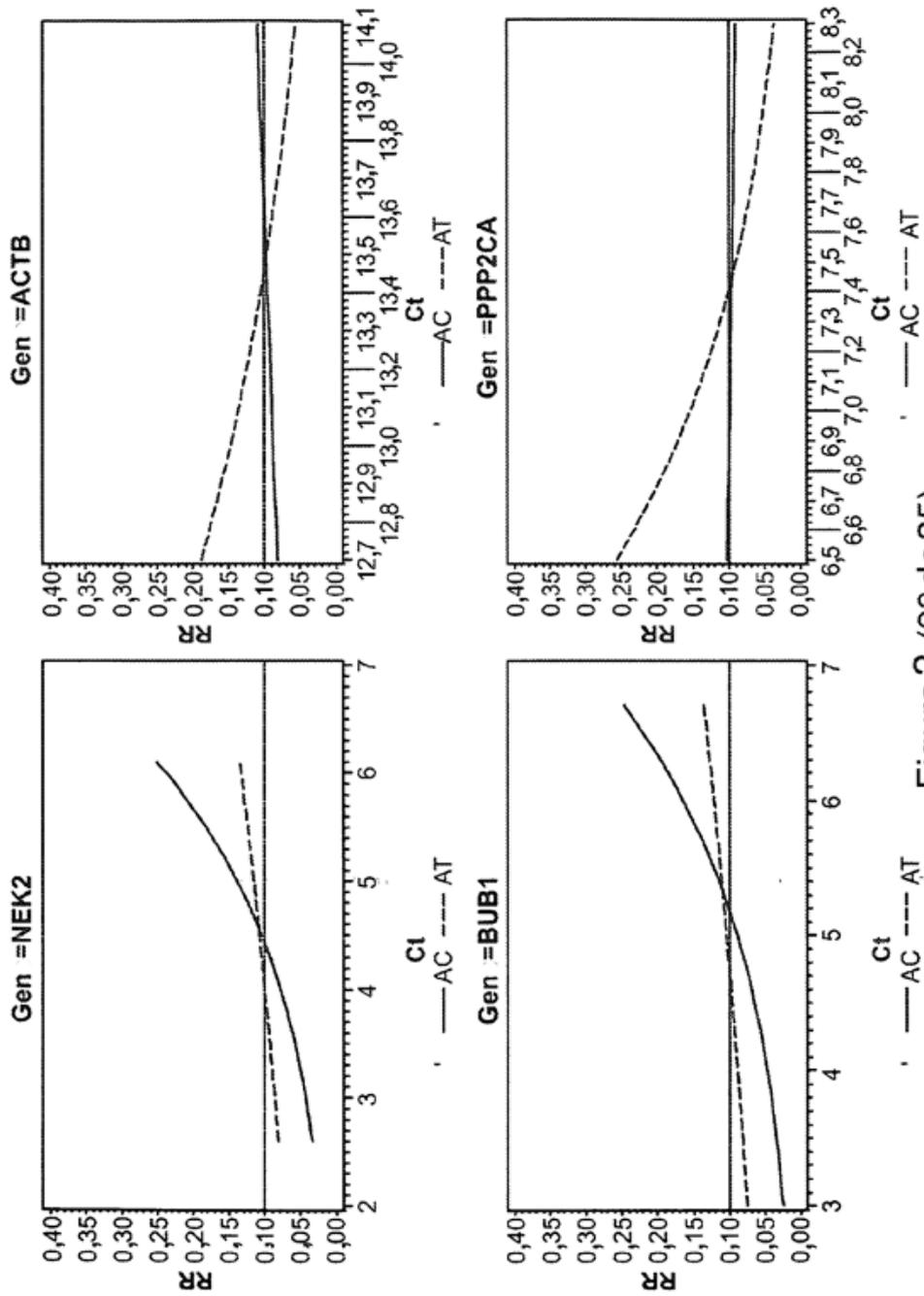


Figura 2 (23de25)

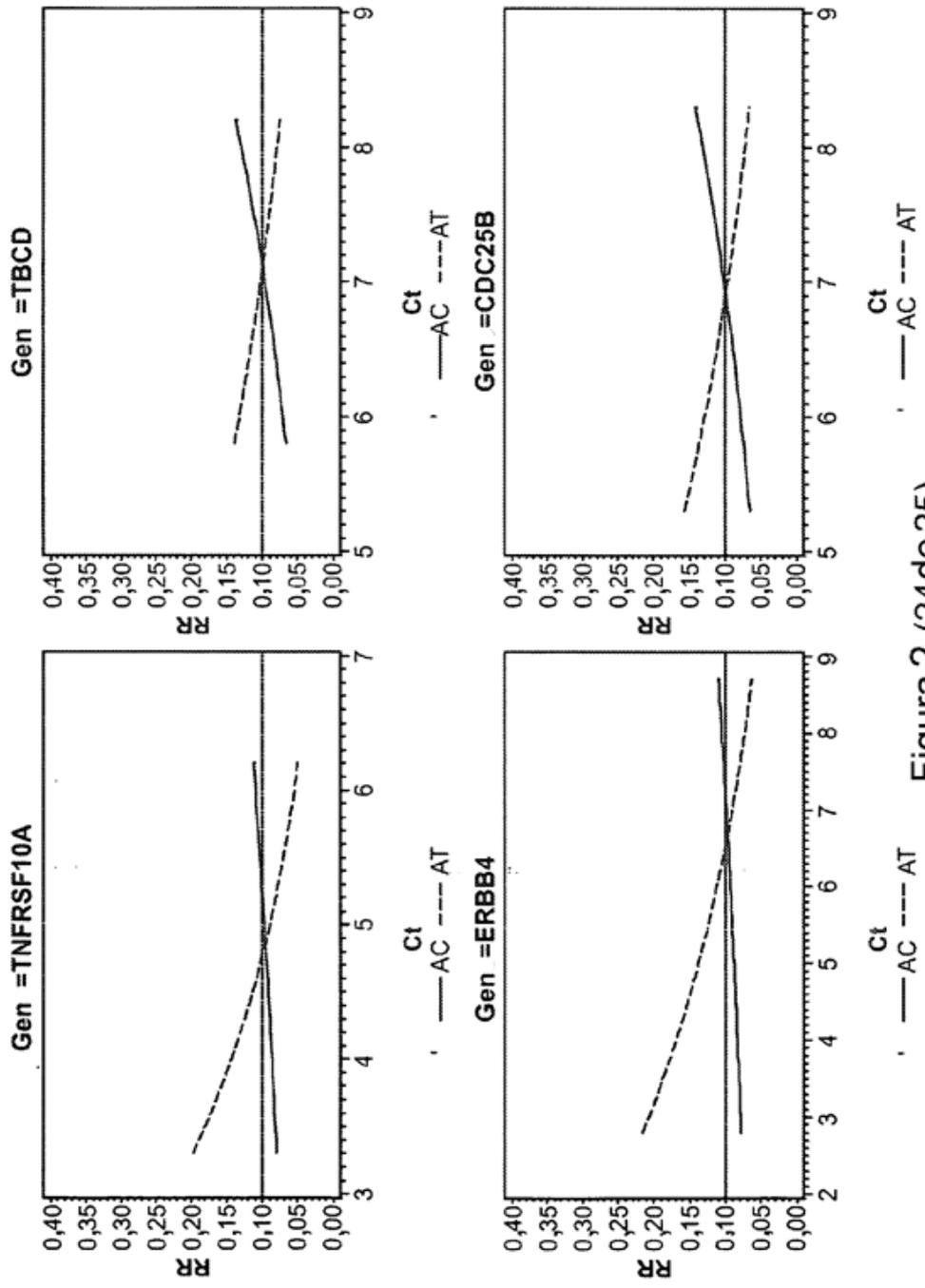


Figura 2 (24de25)

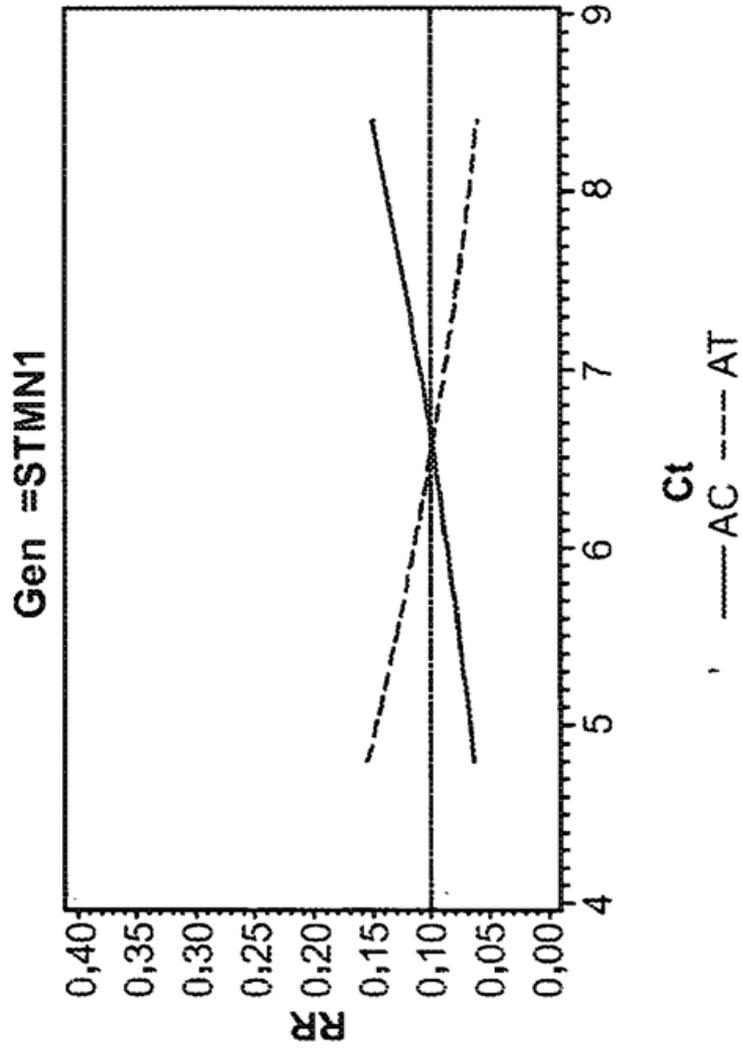


Figura 2 (25 de 25)

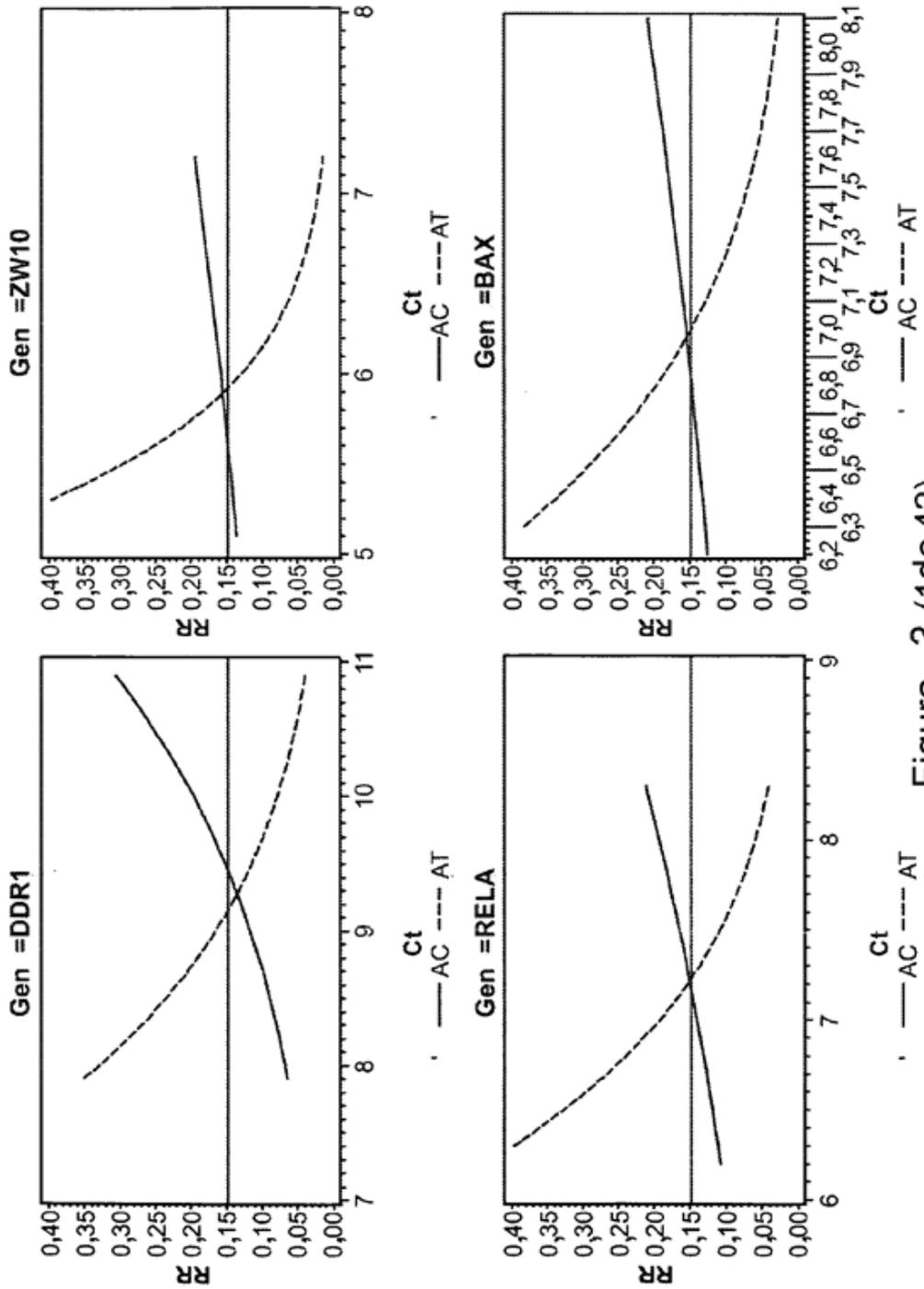


Figura 3 (1de42)

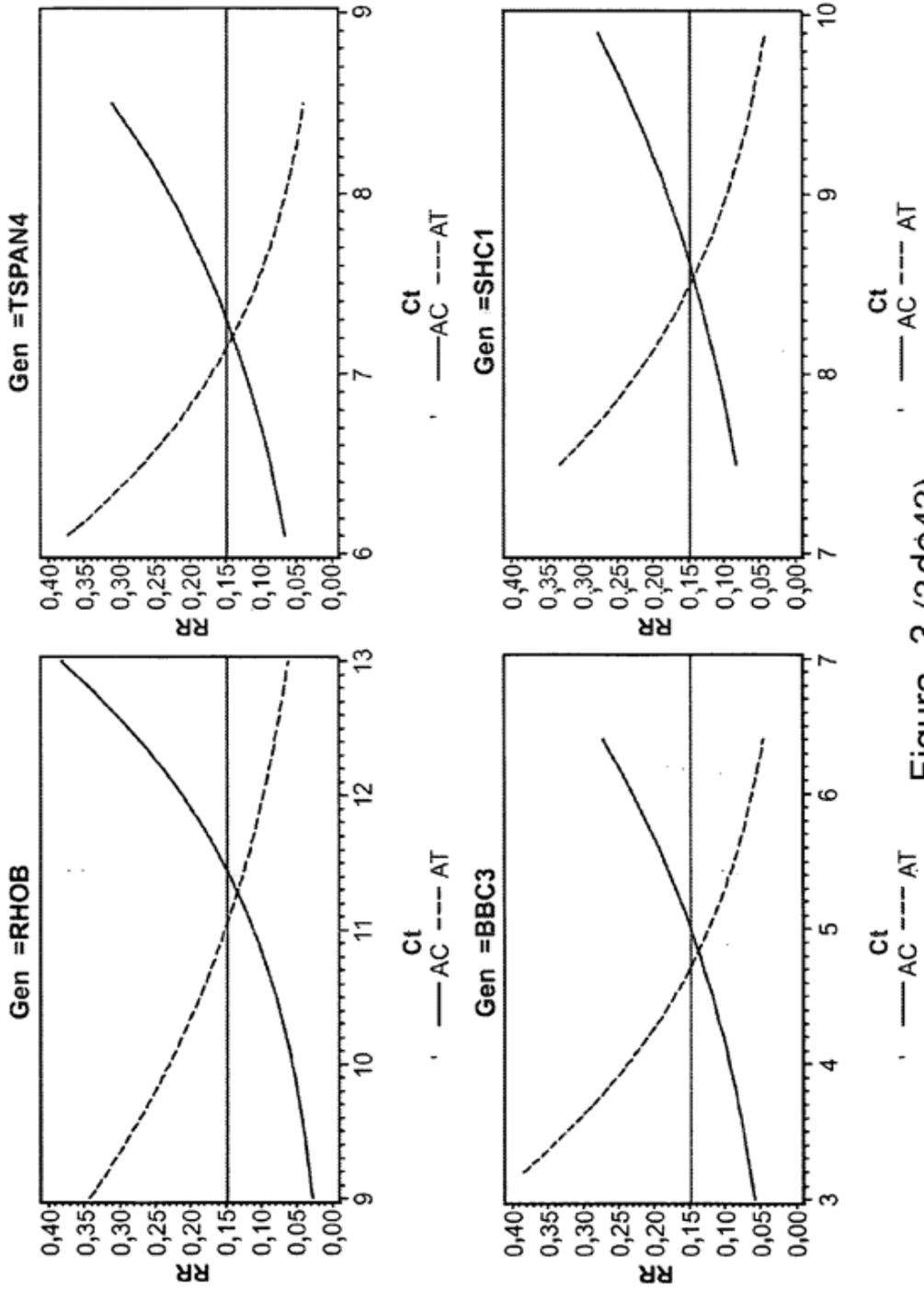


Figura 3 (2de42)

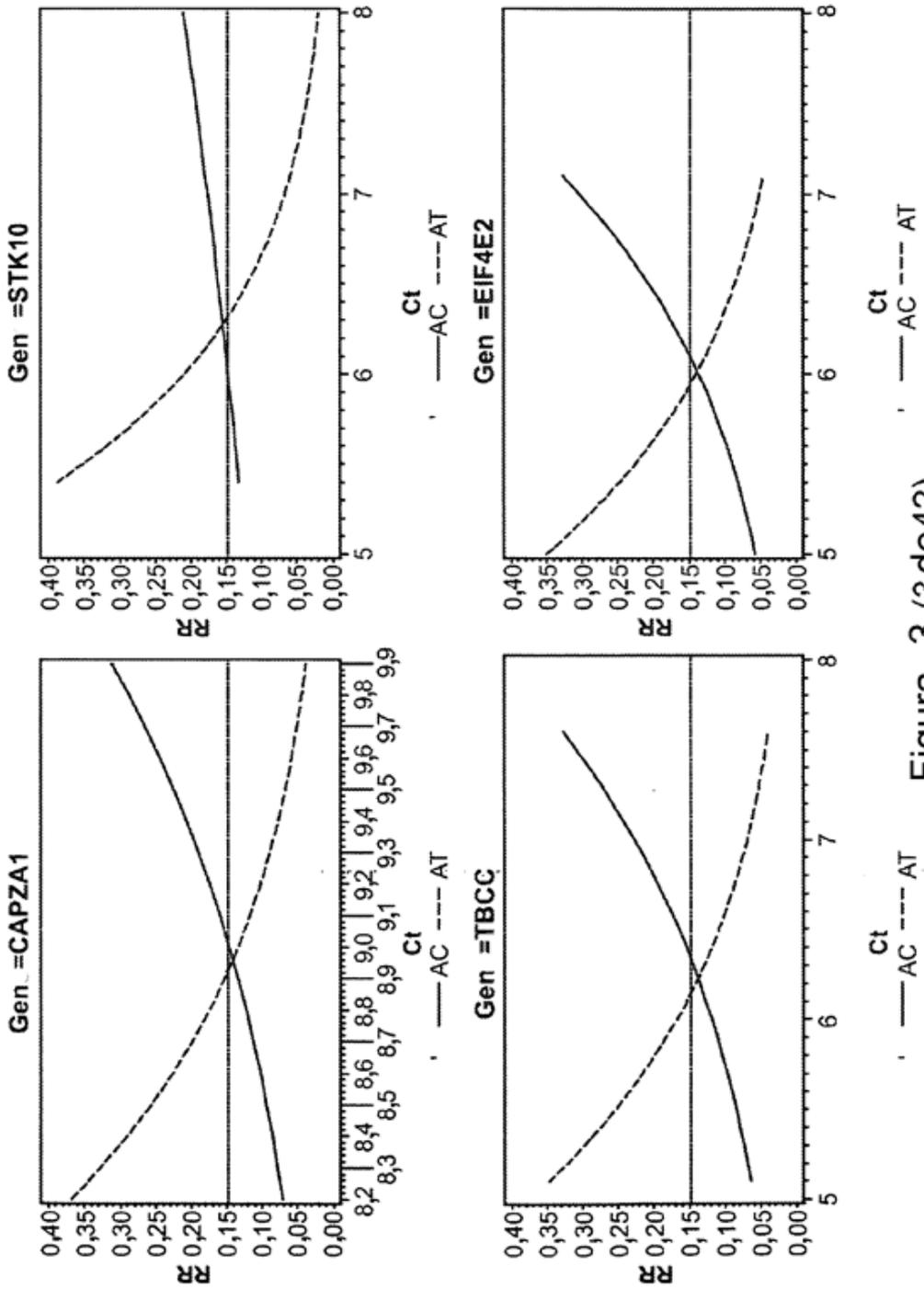


Figura 3 (3de42)

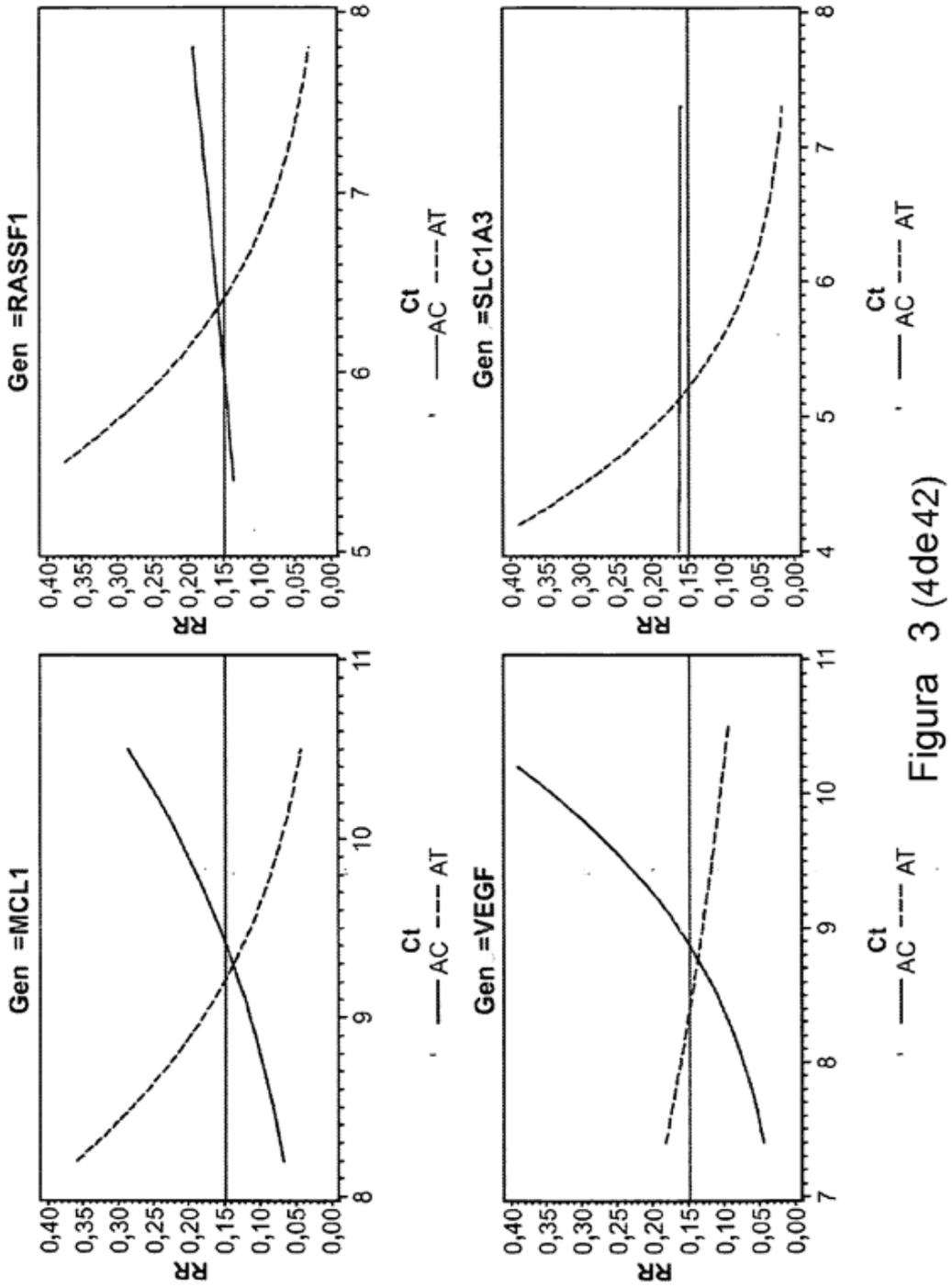


Figura 3 (4de42)

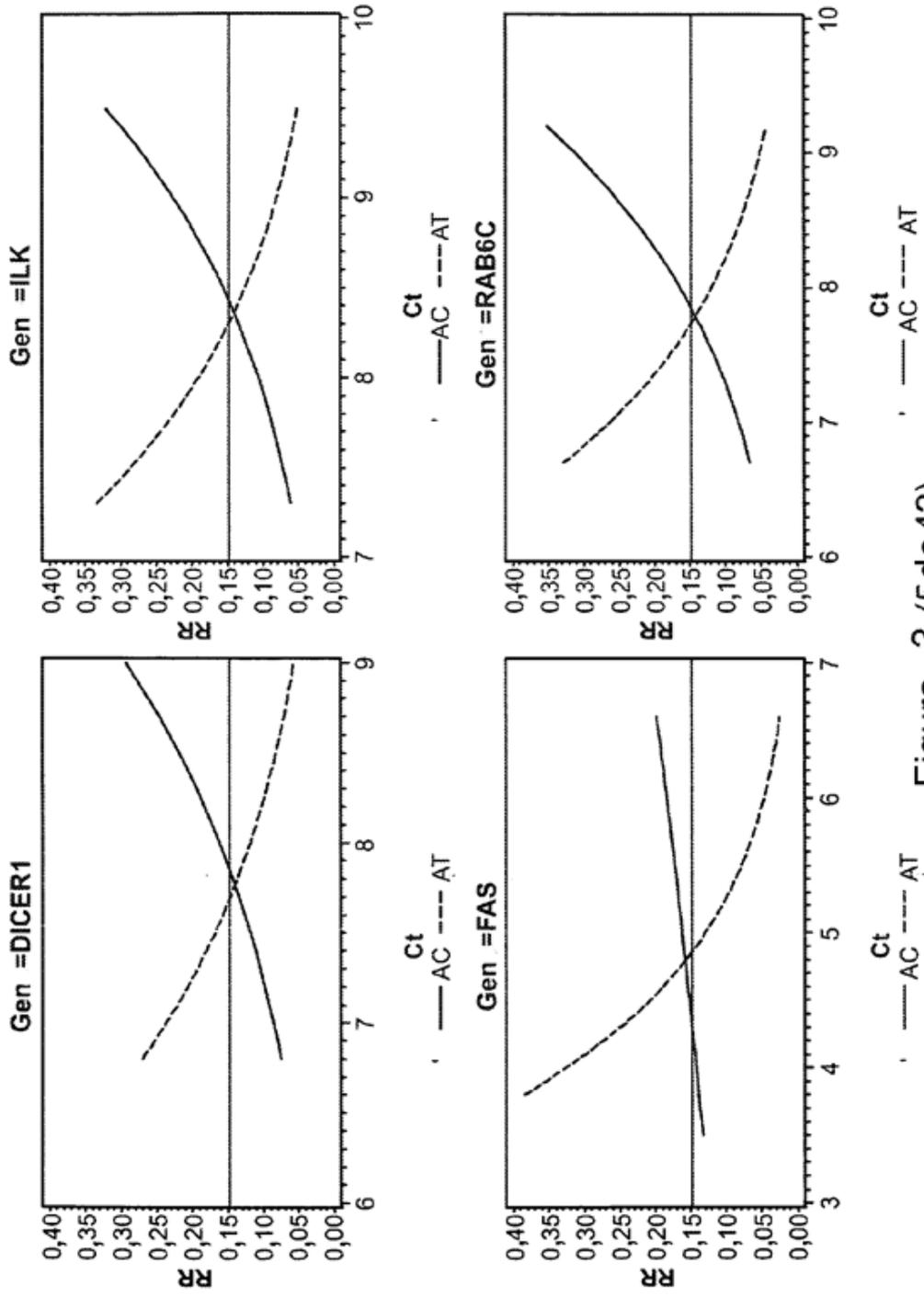


Figura 3 (5de42)

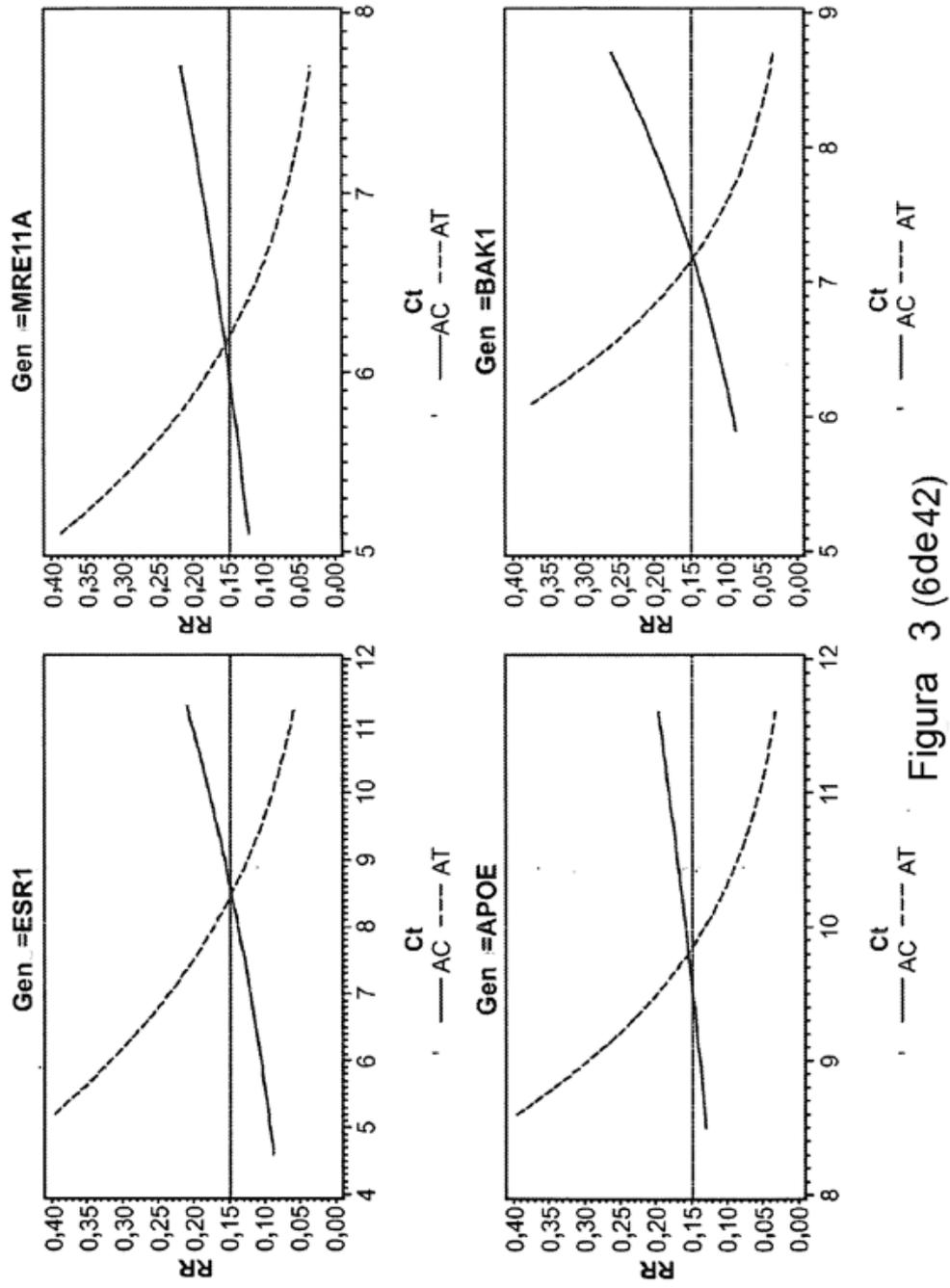


Figura 3 (6de42)

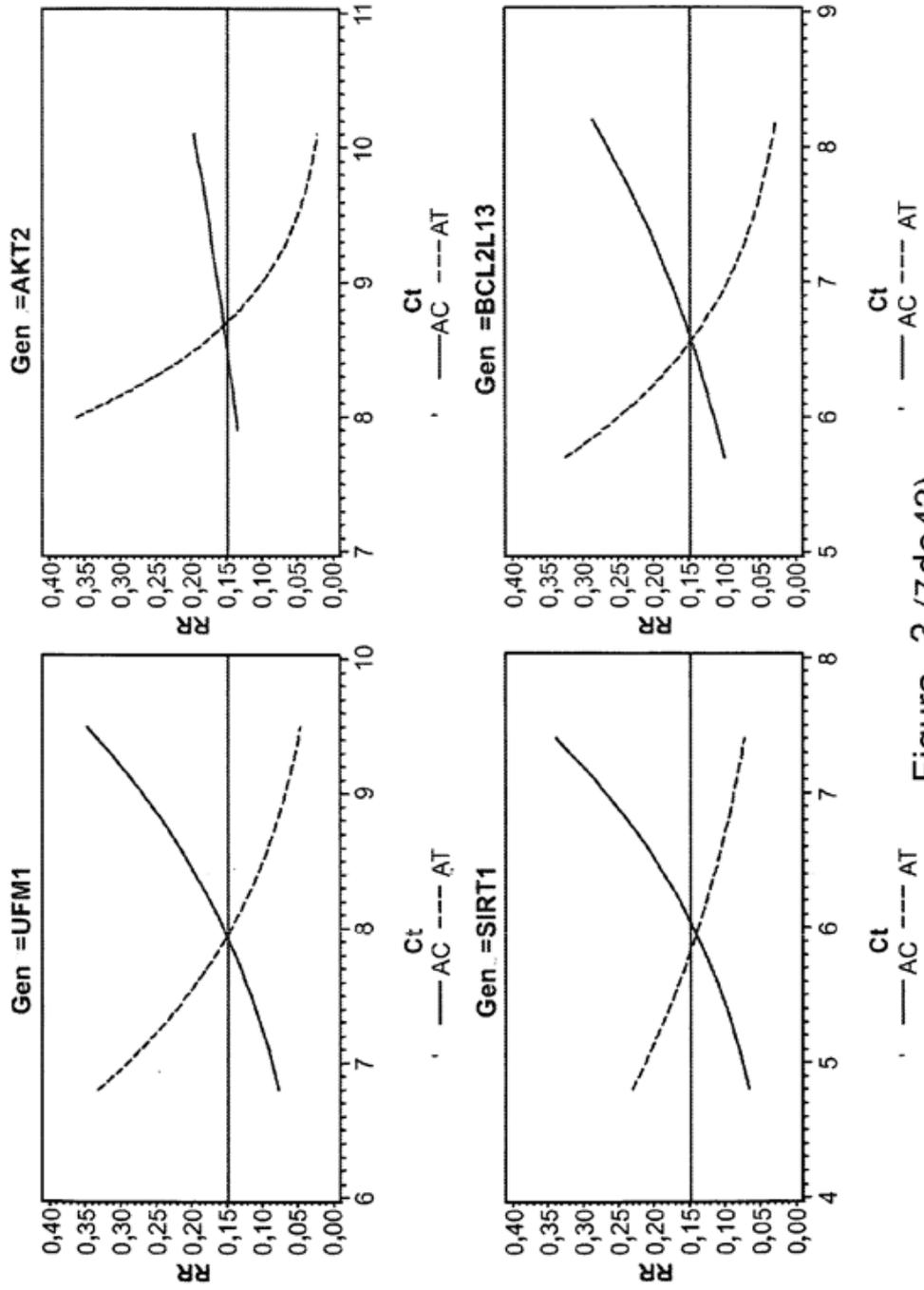


Figura 3 (7de42)

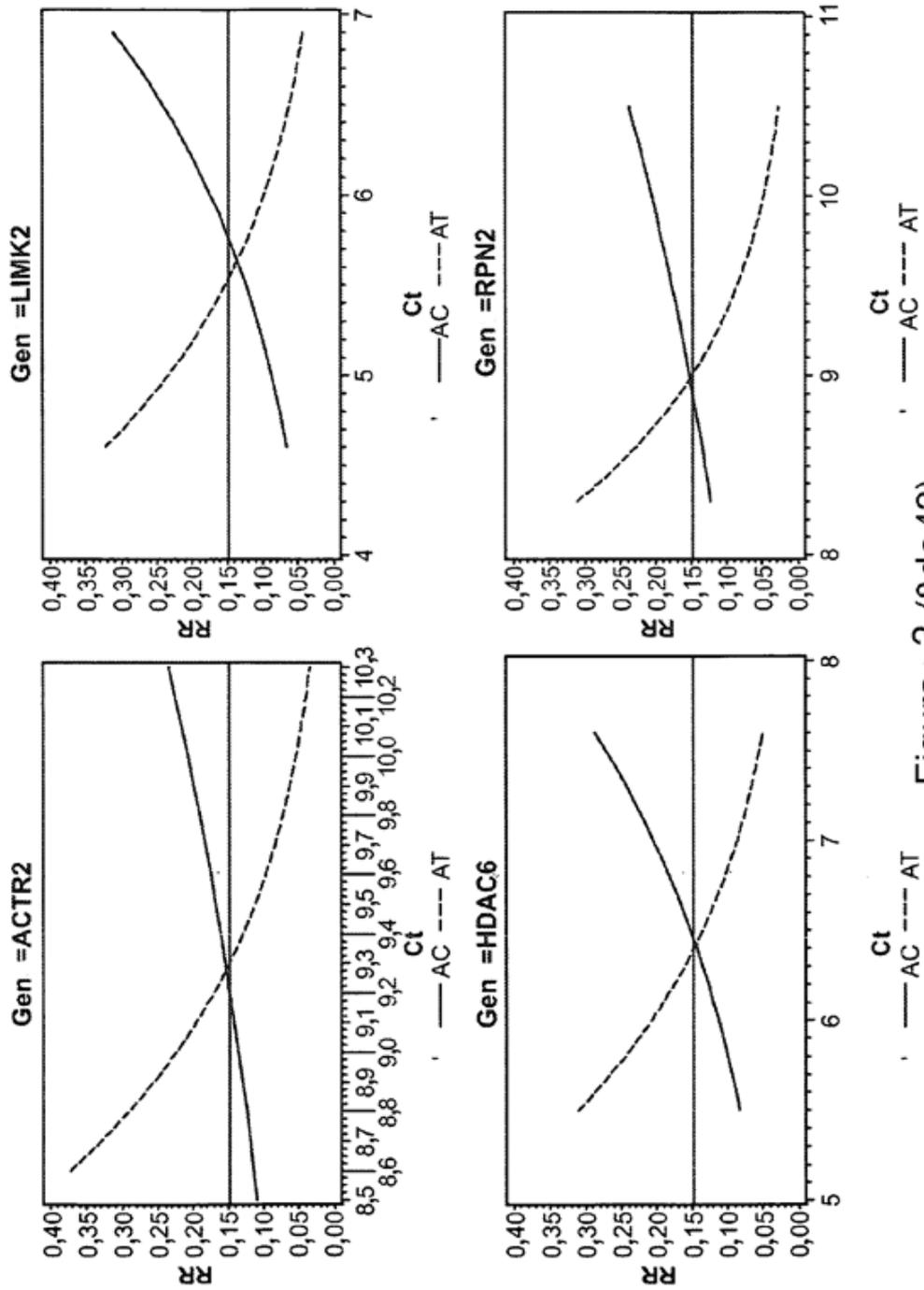


Figura 3 (8de42)

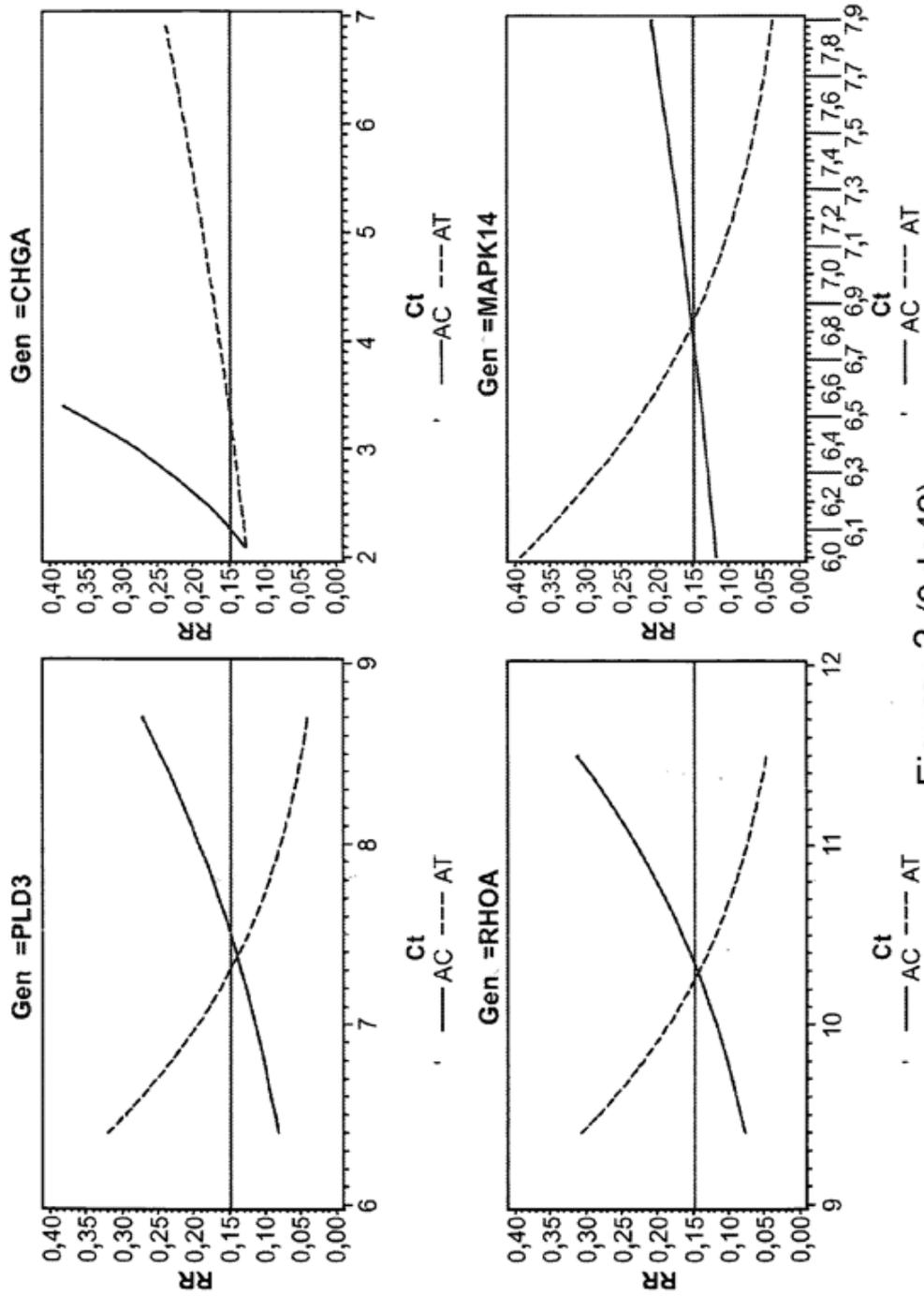


Figura 3 (9de42)

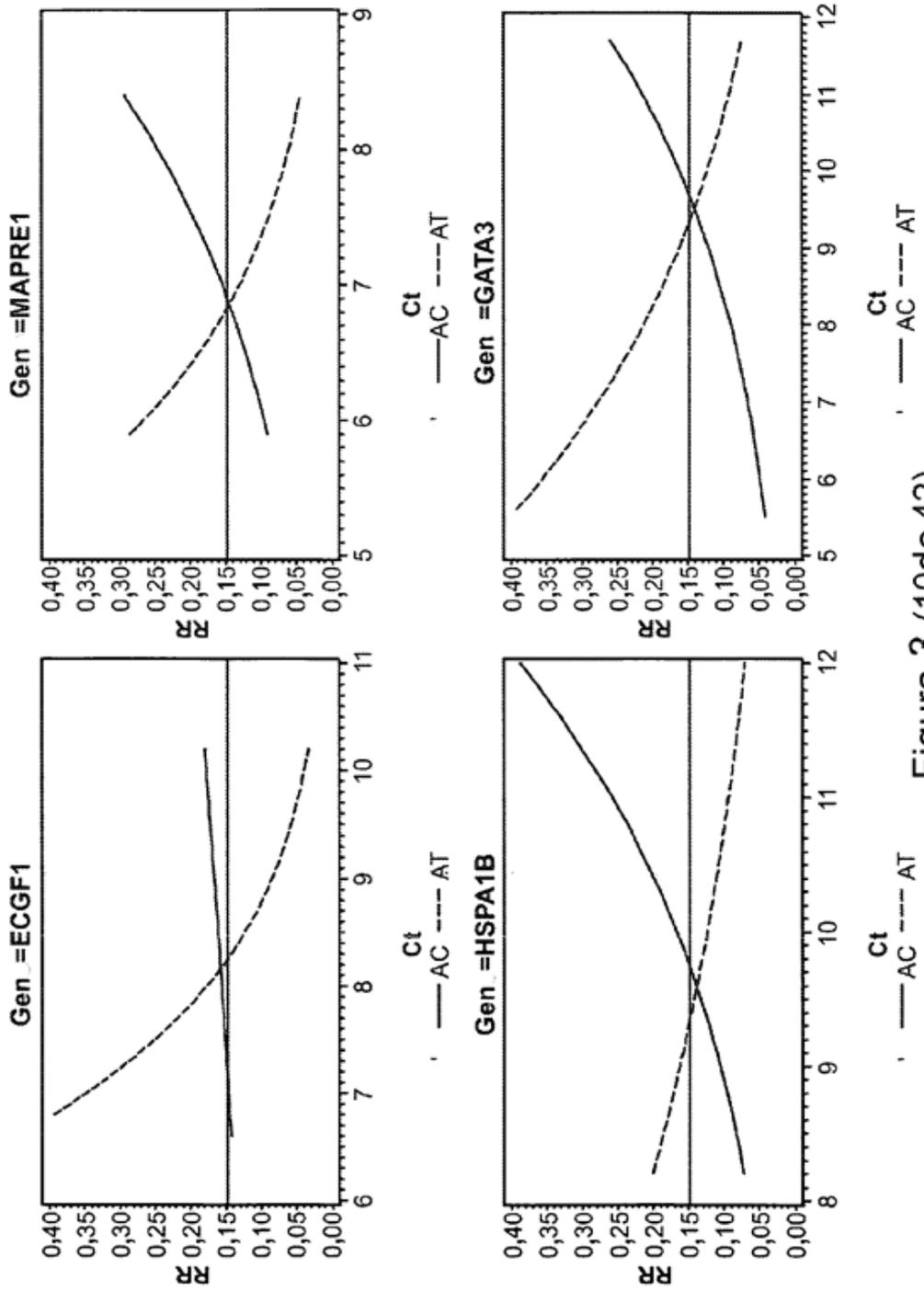


Figura 3 (10de 42)

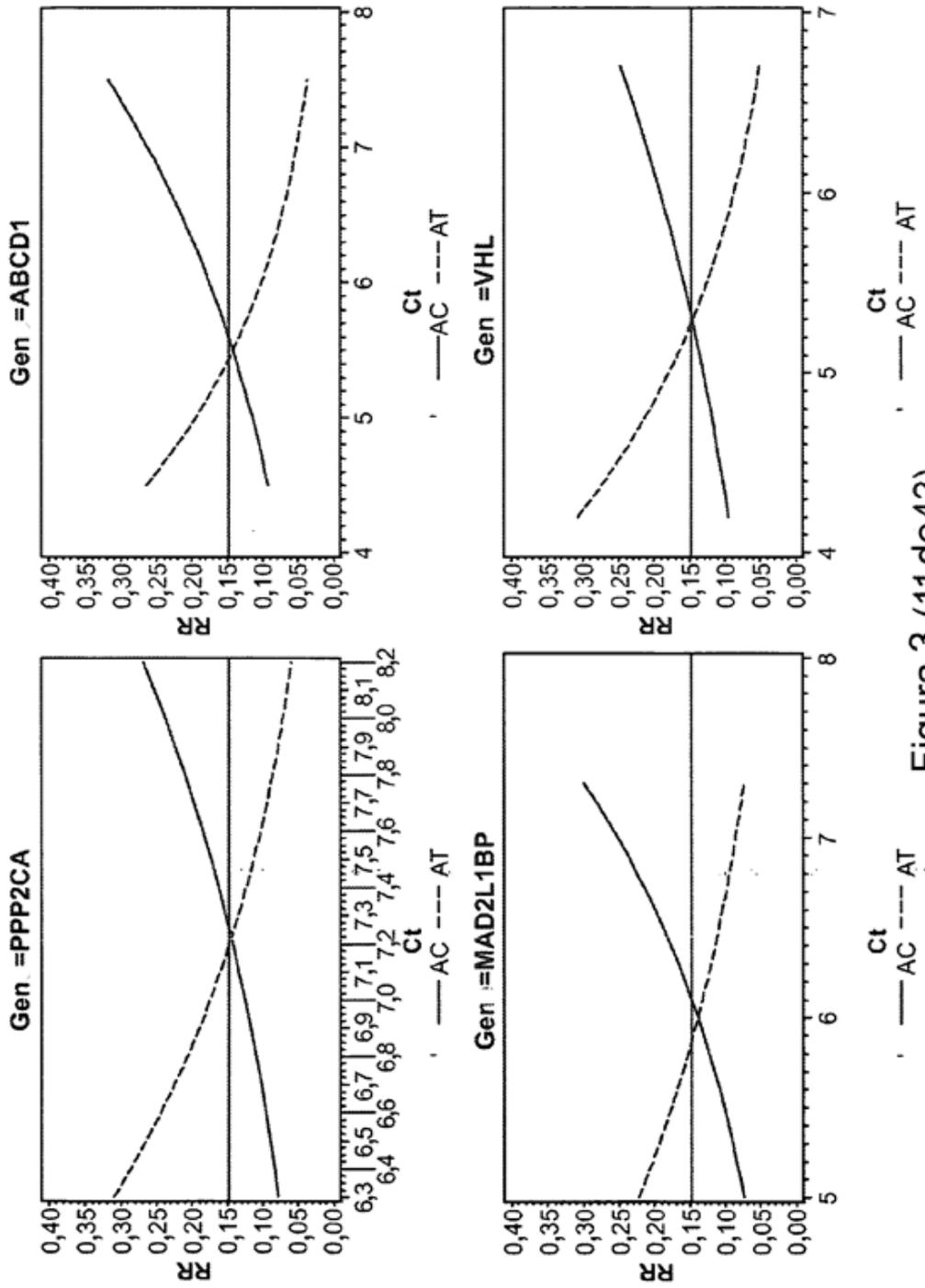


Figura 3 (11 de 42)

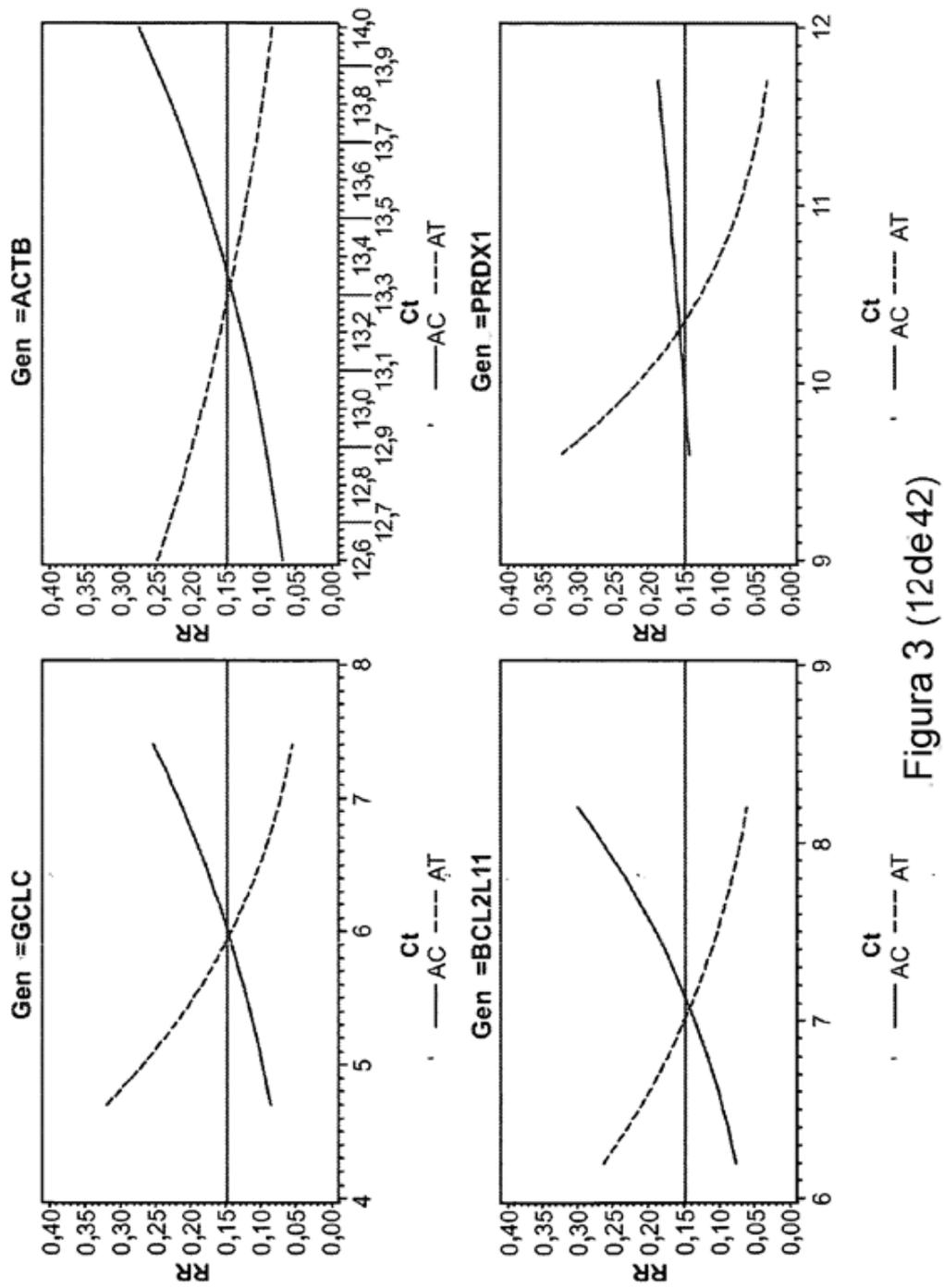


Figura 3 (12de42)

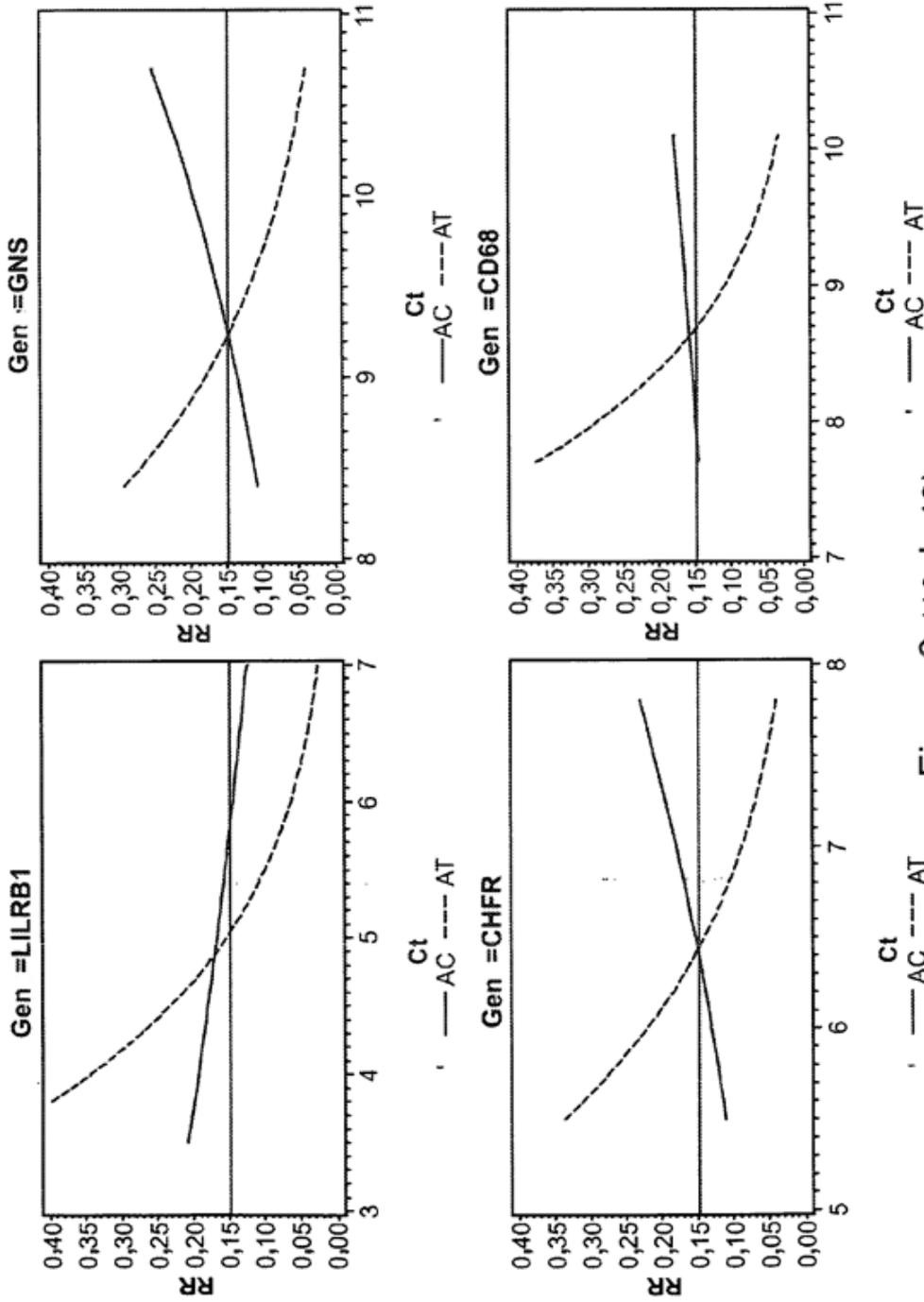


Figura 3 (13de42)

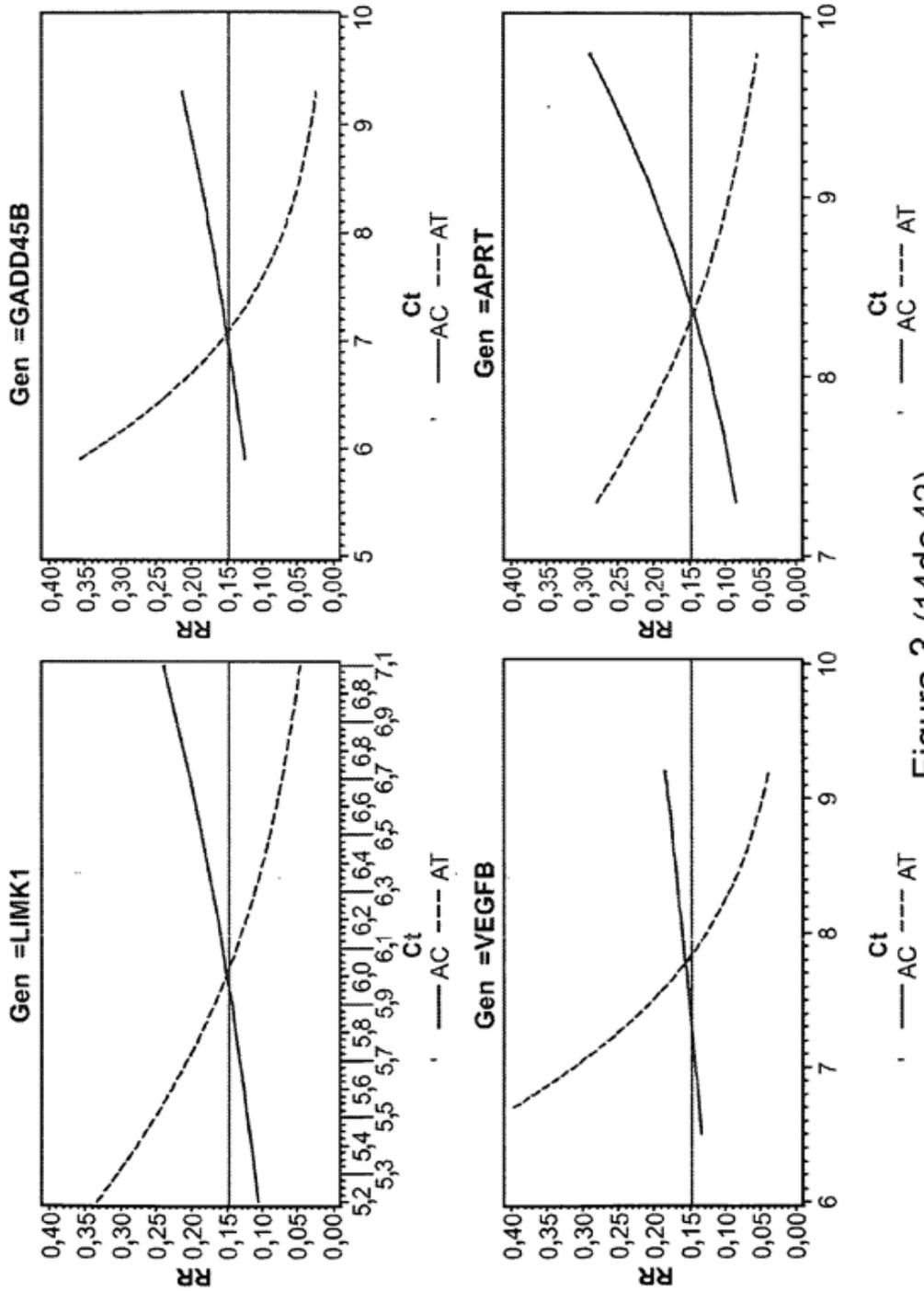


Figura 3 (14de 42)

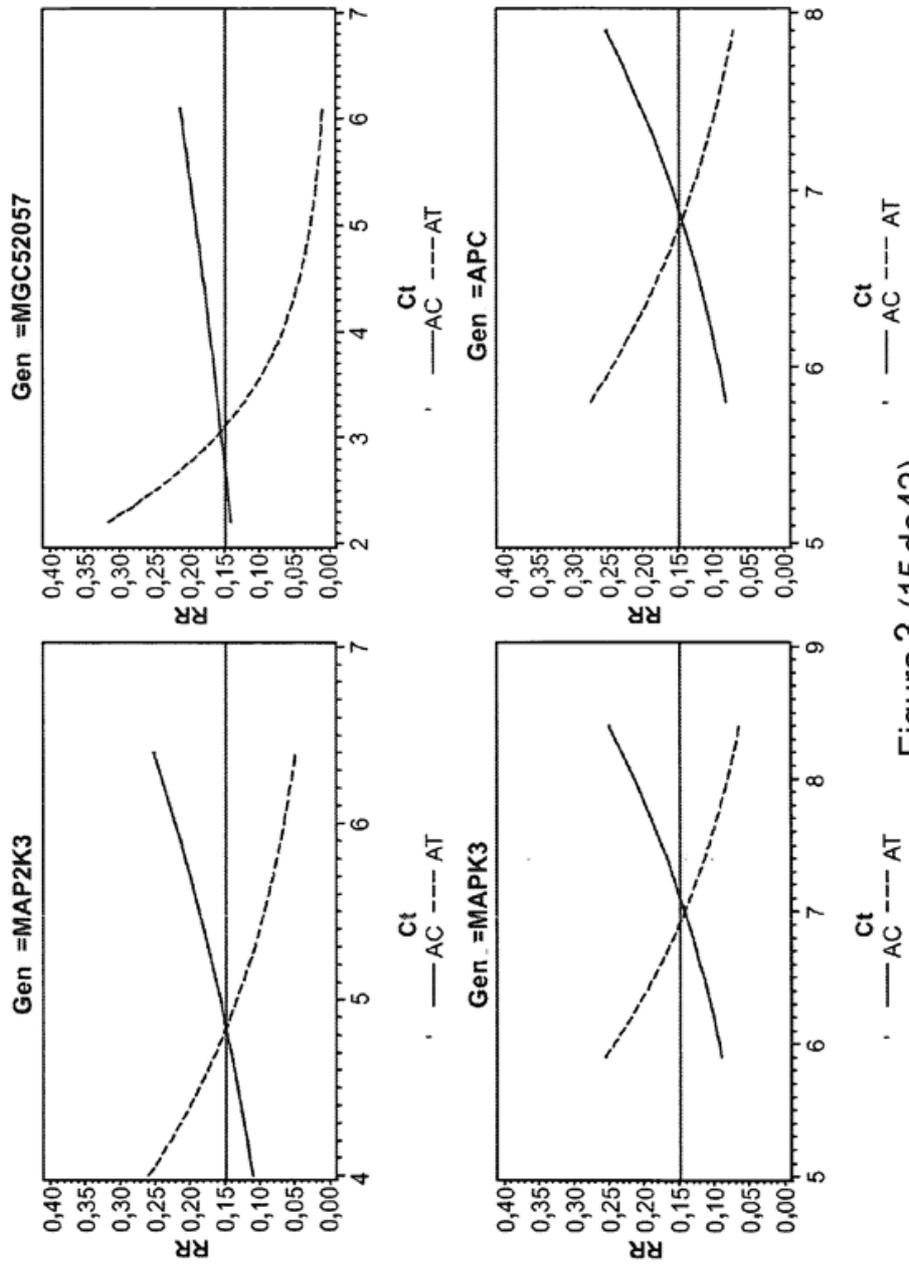


Figura 3 (15 de 42)

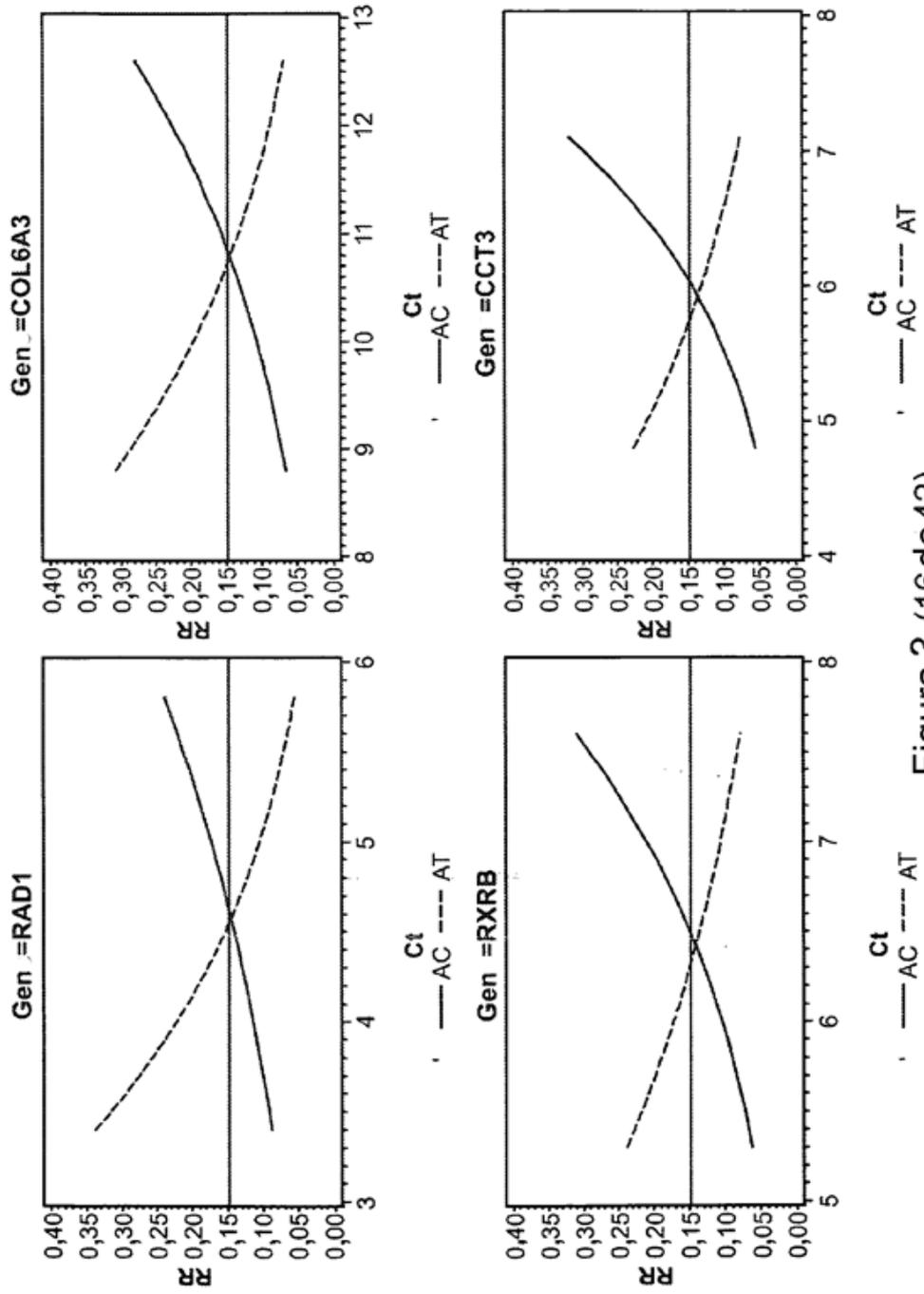


Figura 3 (16de42)

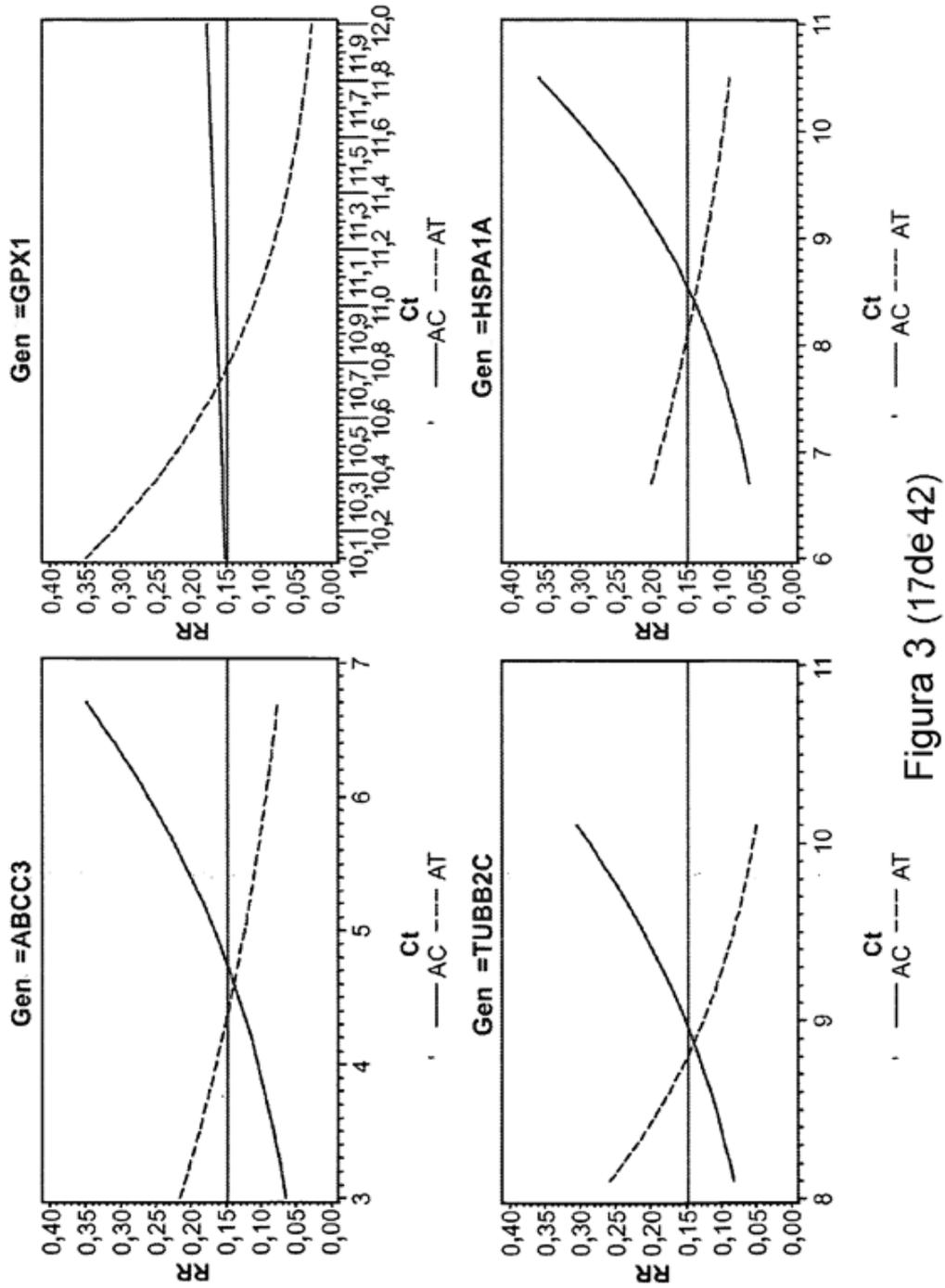


Figura 3 (17de42)

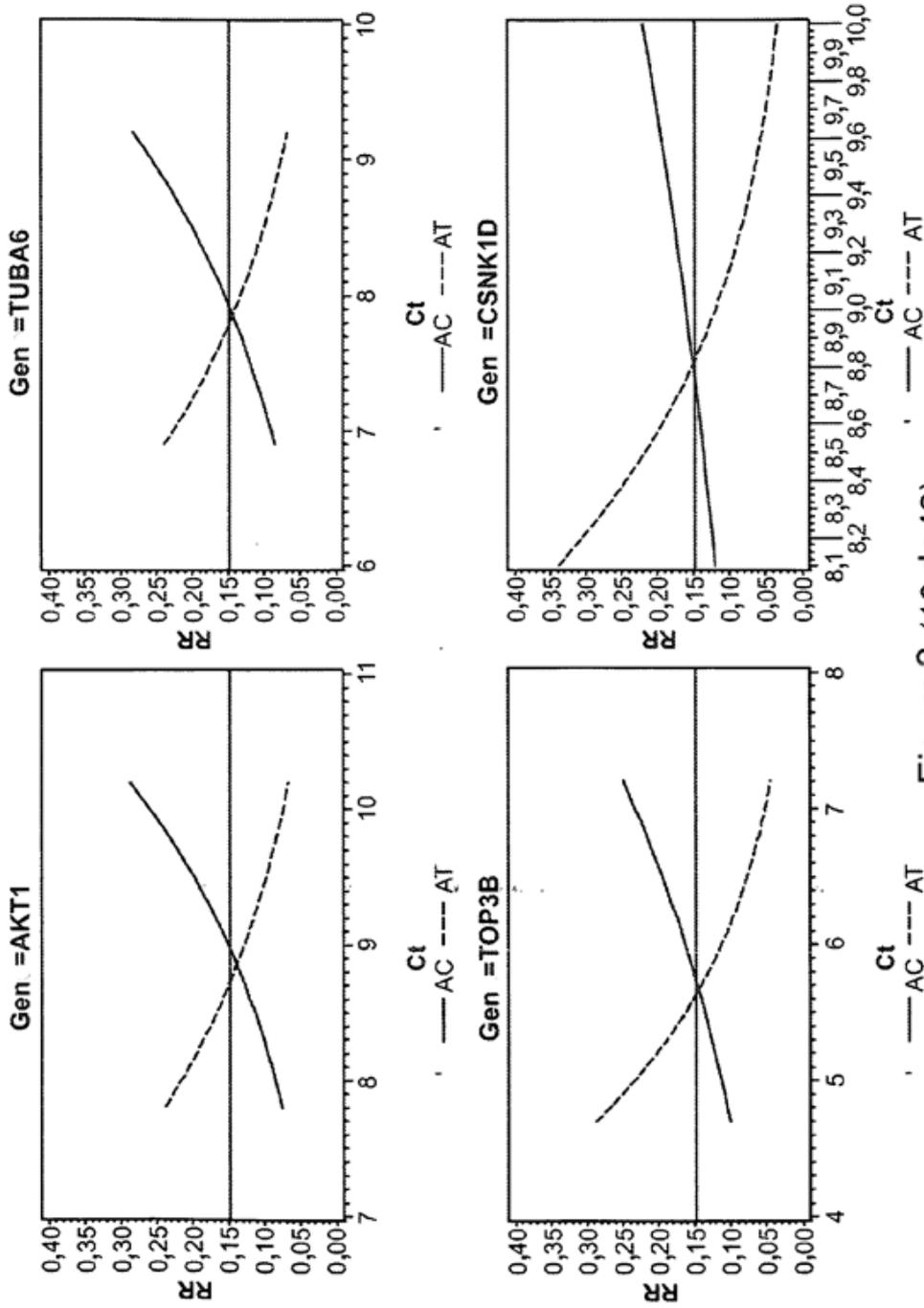


Figura 3 (18 de42)

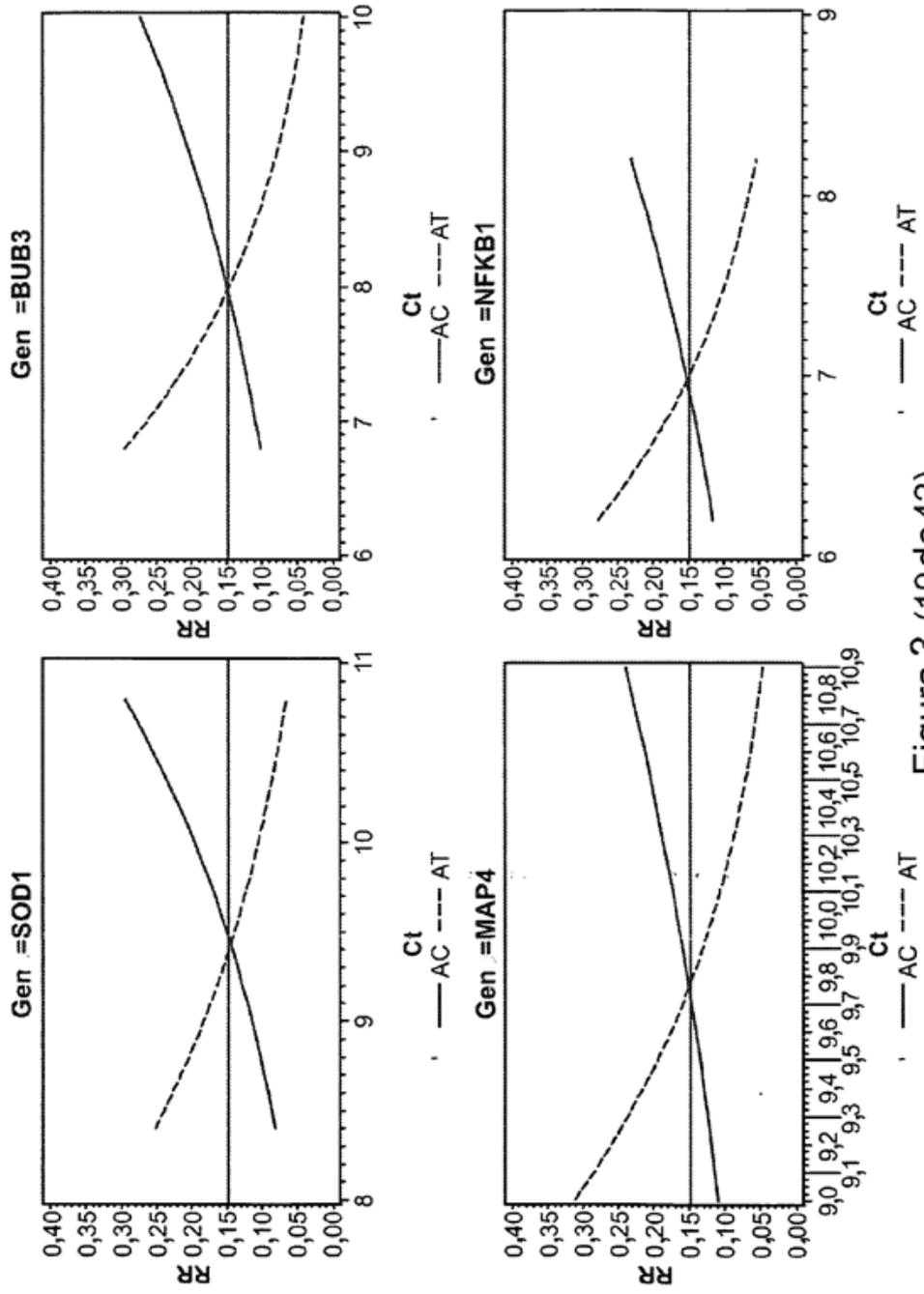


Figura 3 (19de42)

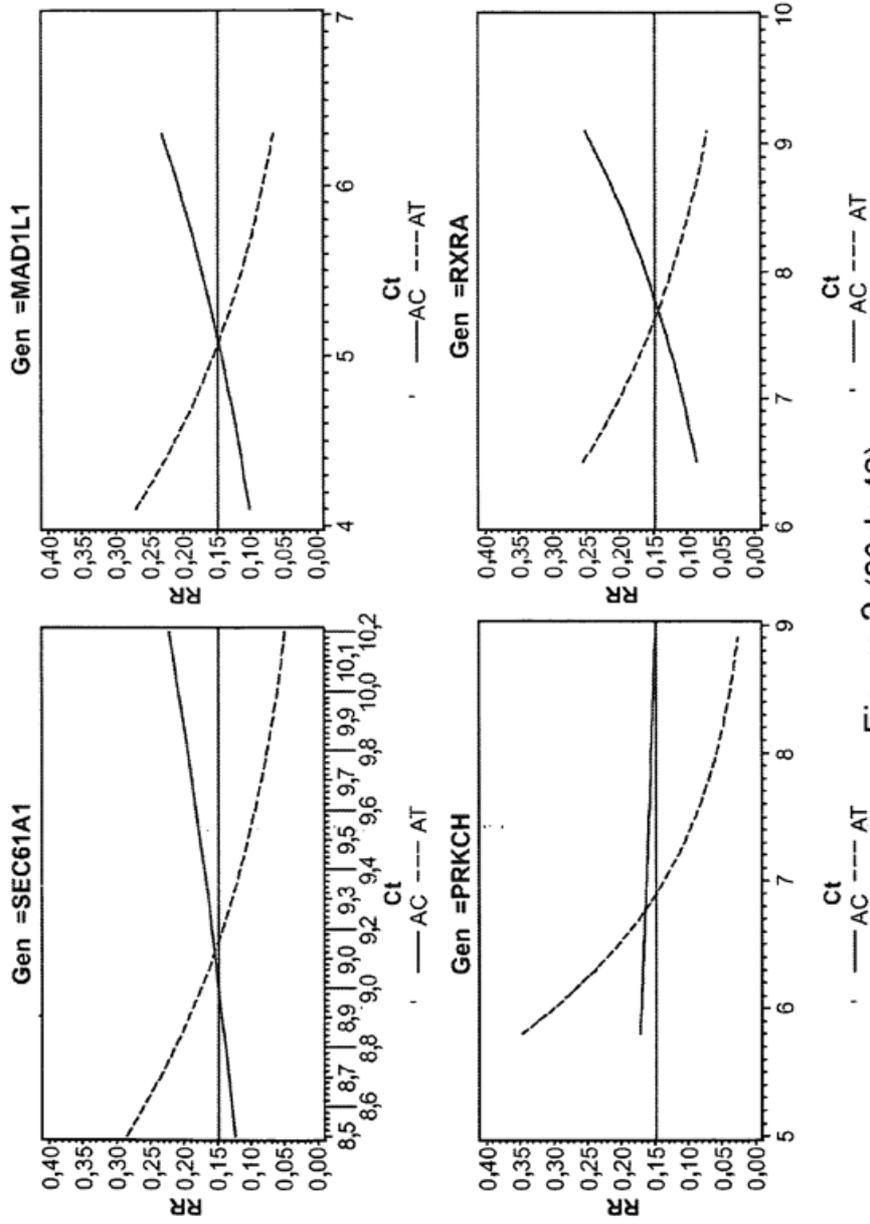


Figura 3 (20de42)

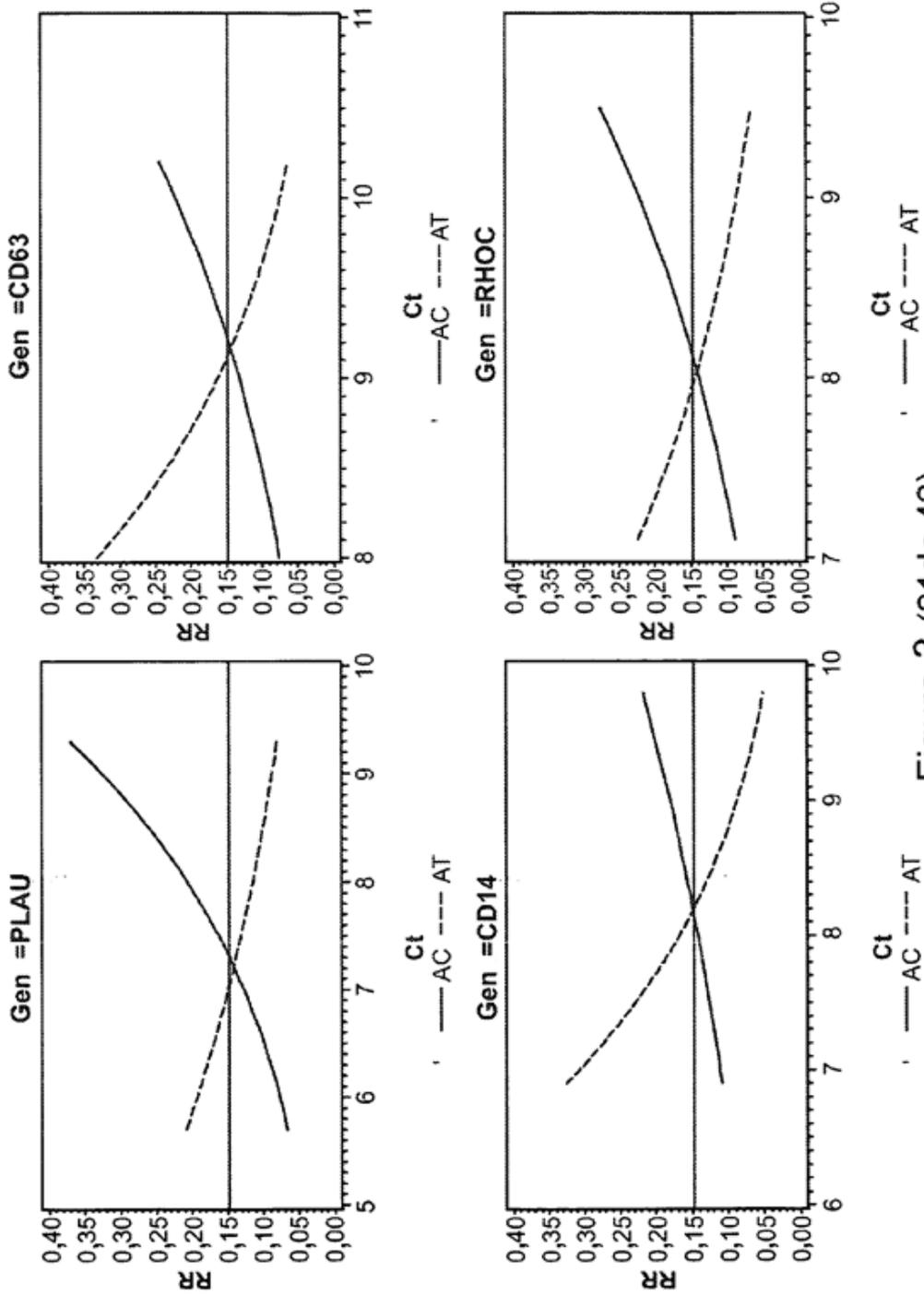


Figura 3 (21de 42)

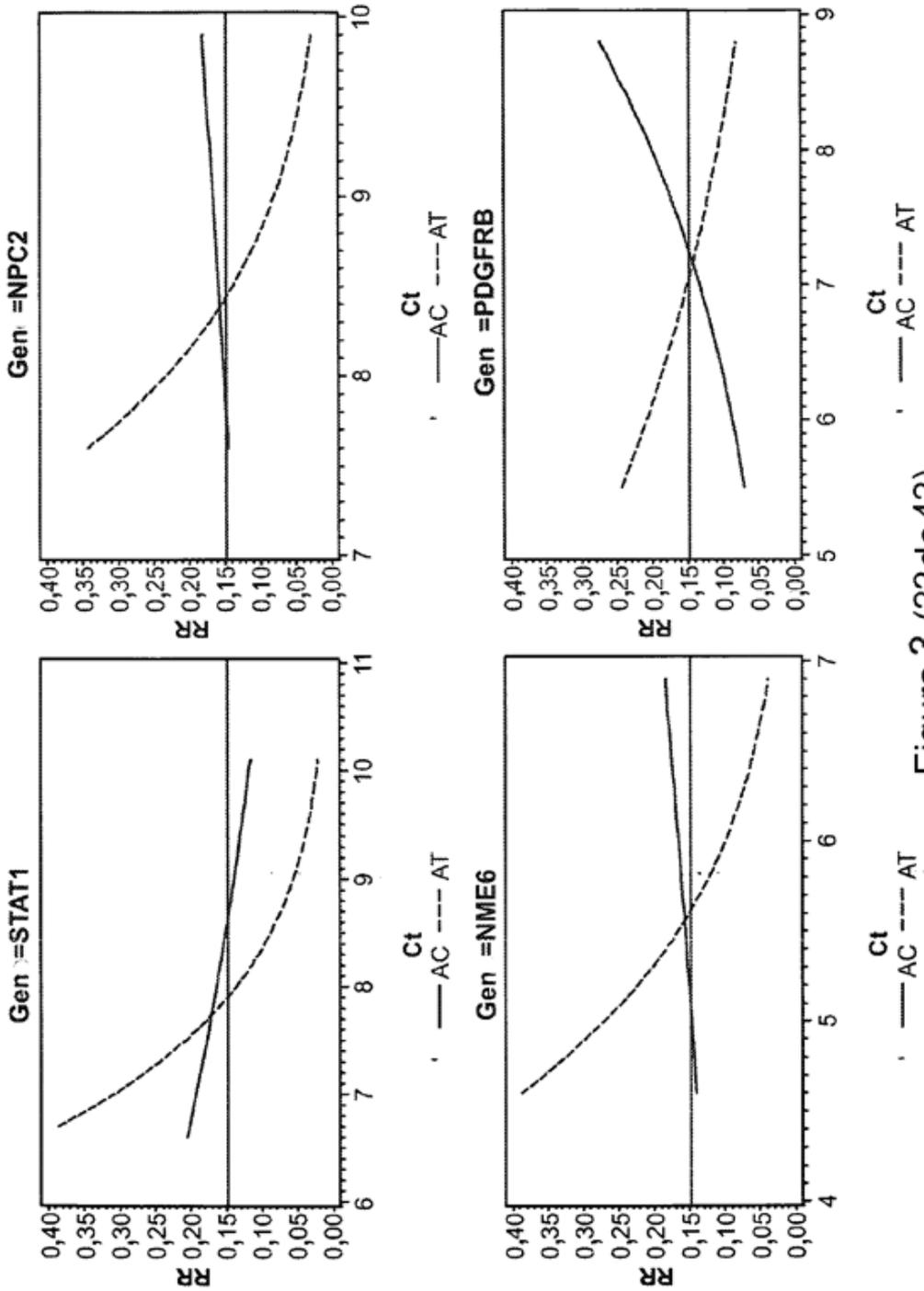


Figura 3 (22de42)

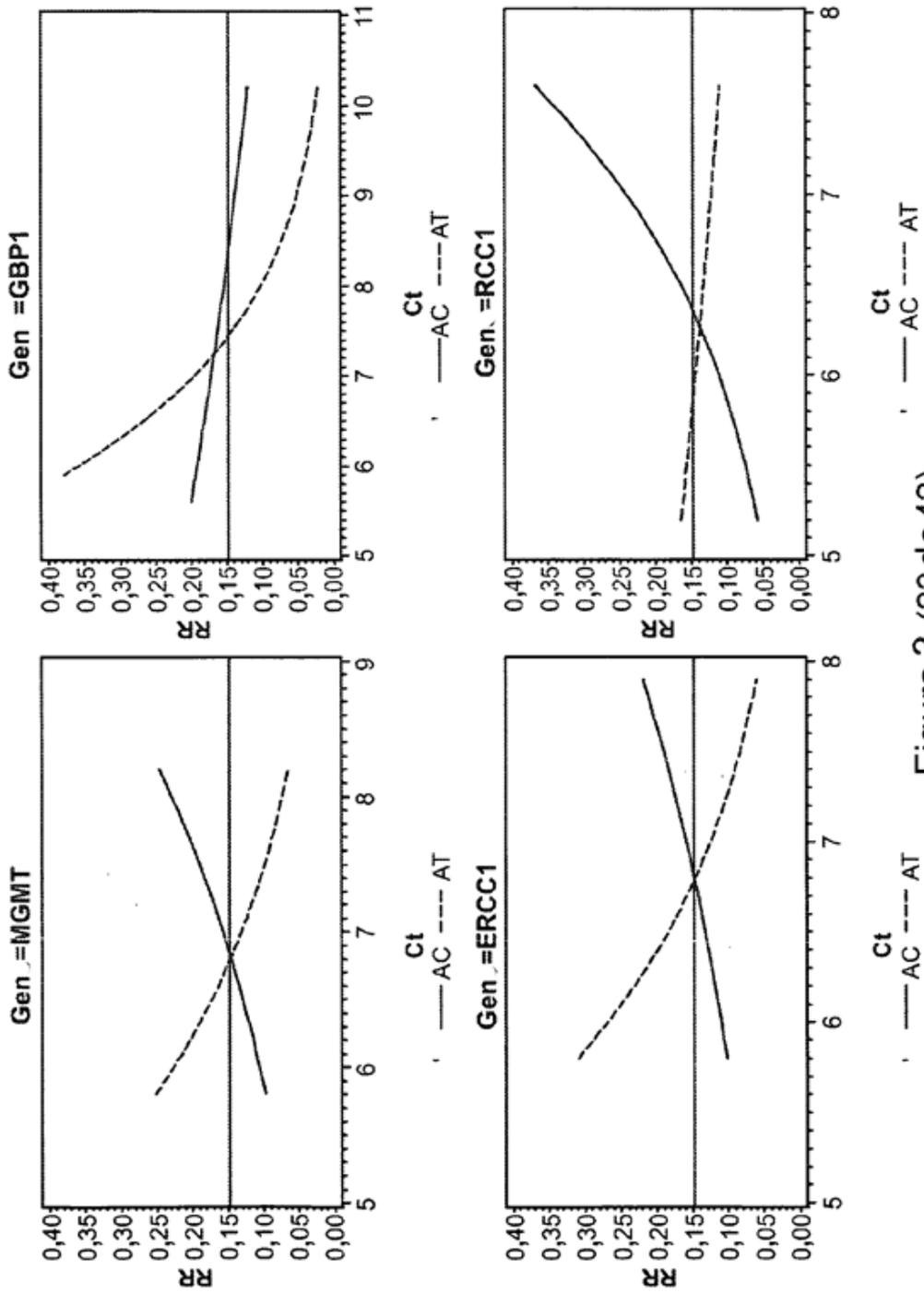


Figura 3 (23de42)

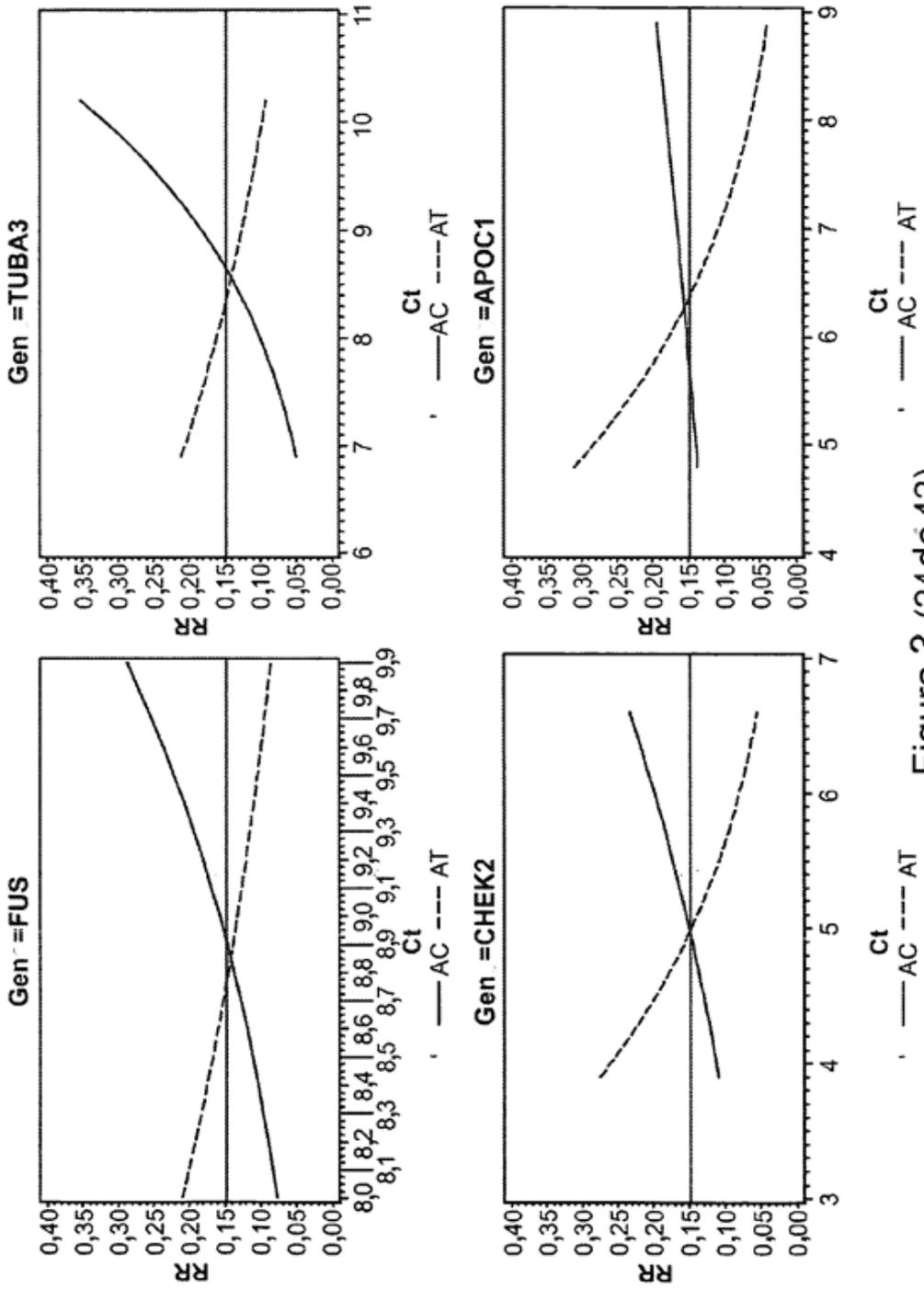


Figura 3 (24de42)

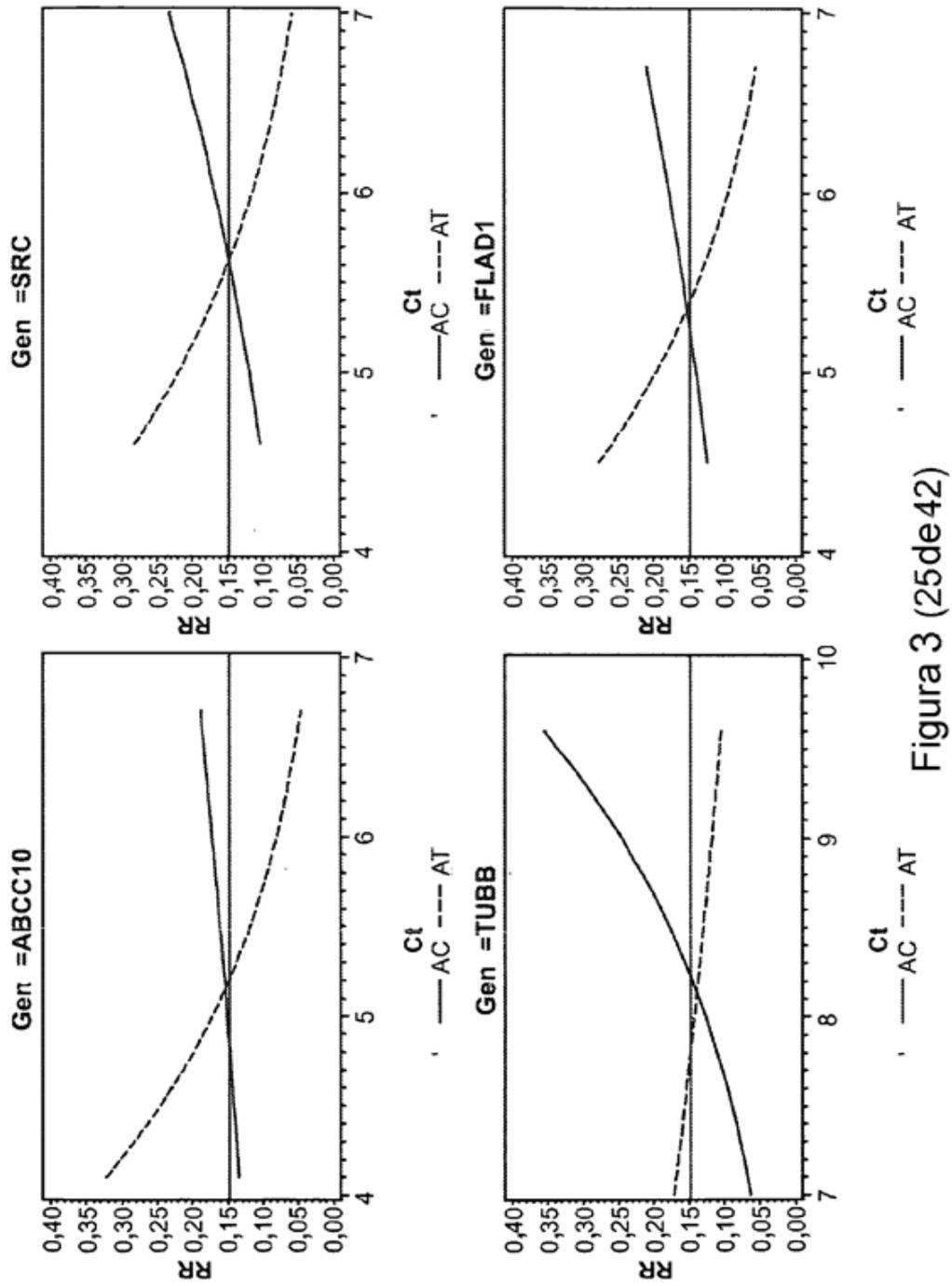


Figura 3 (25de42)

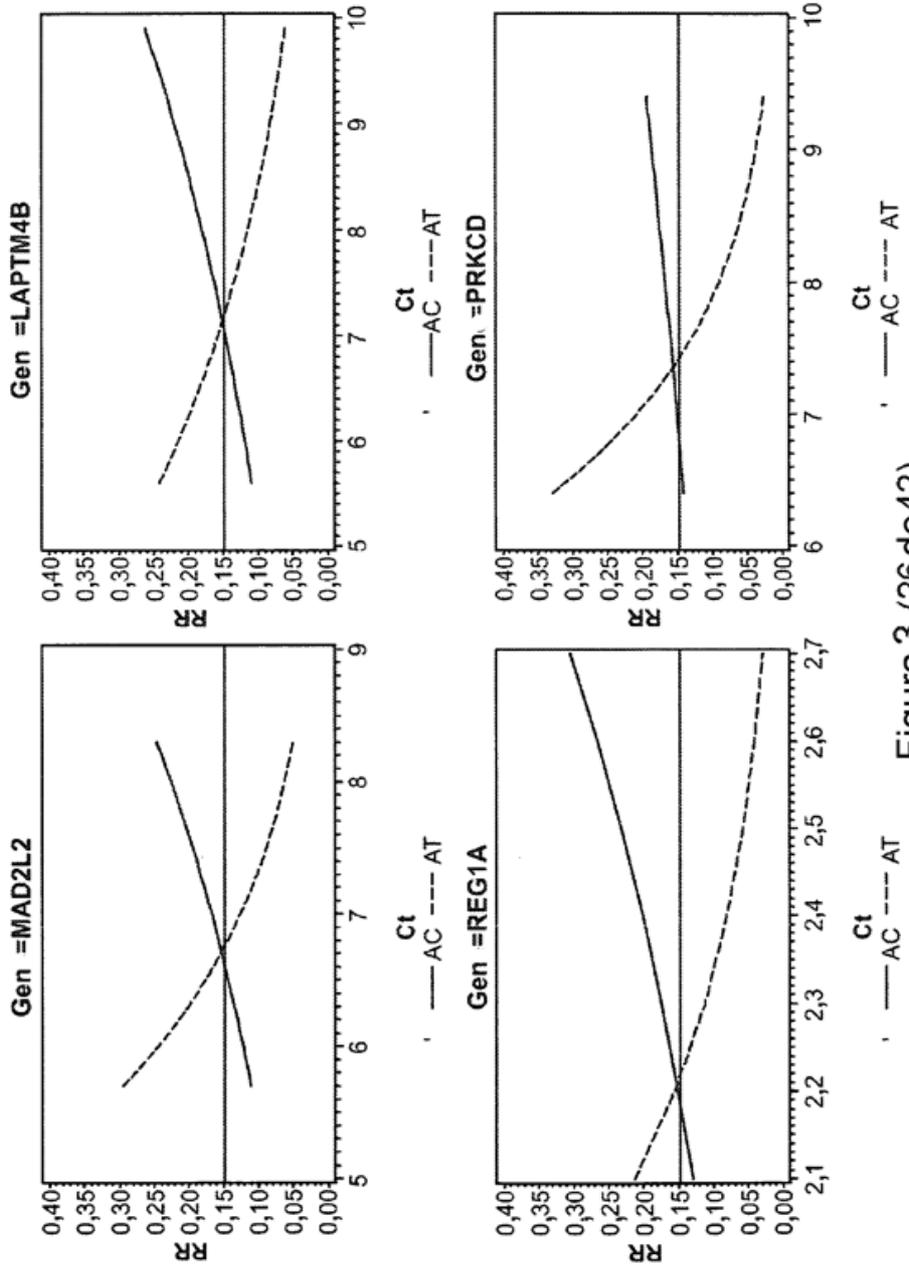


Figura 3 (26de42)

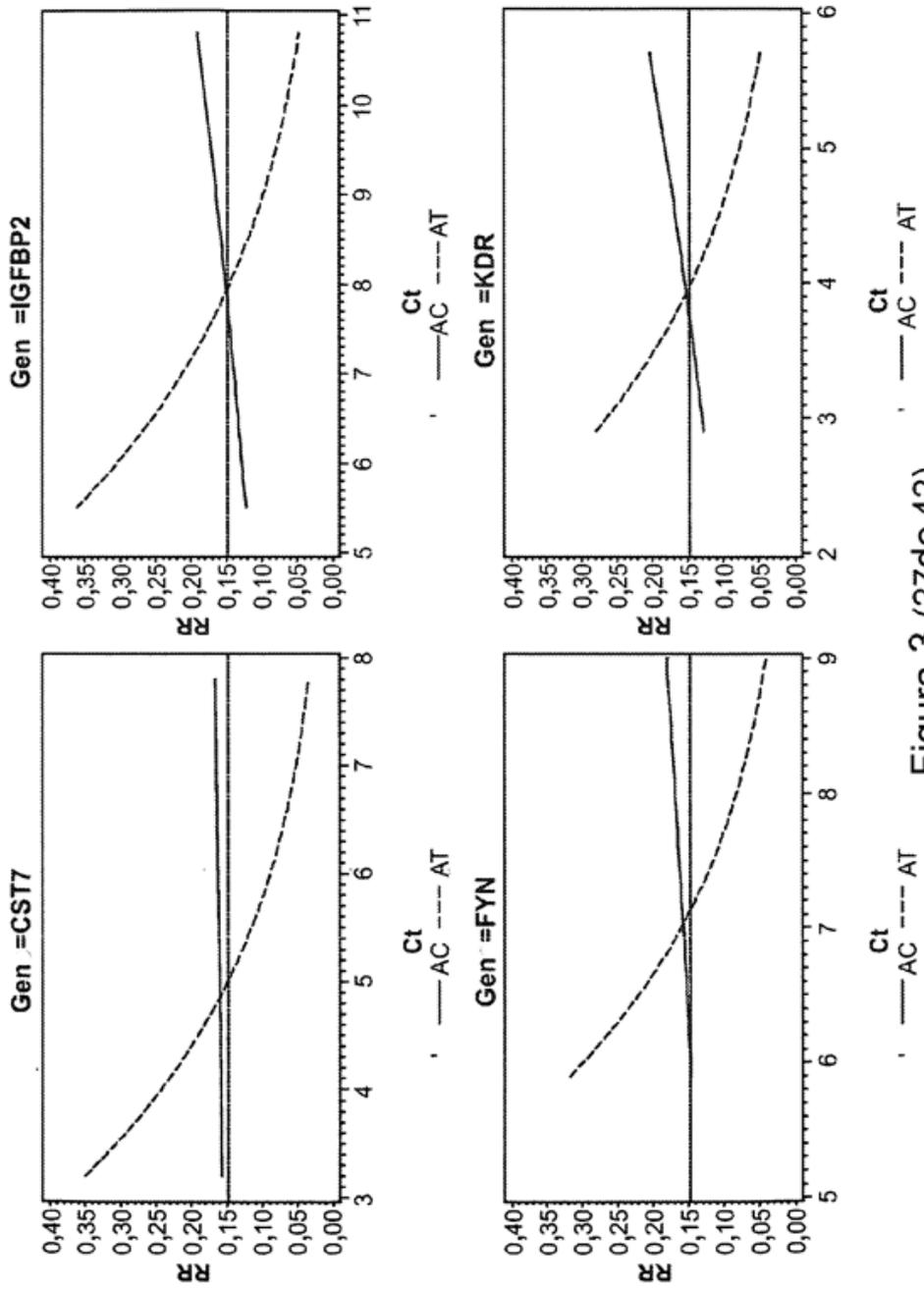


Figura 3 (27de 42)

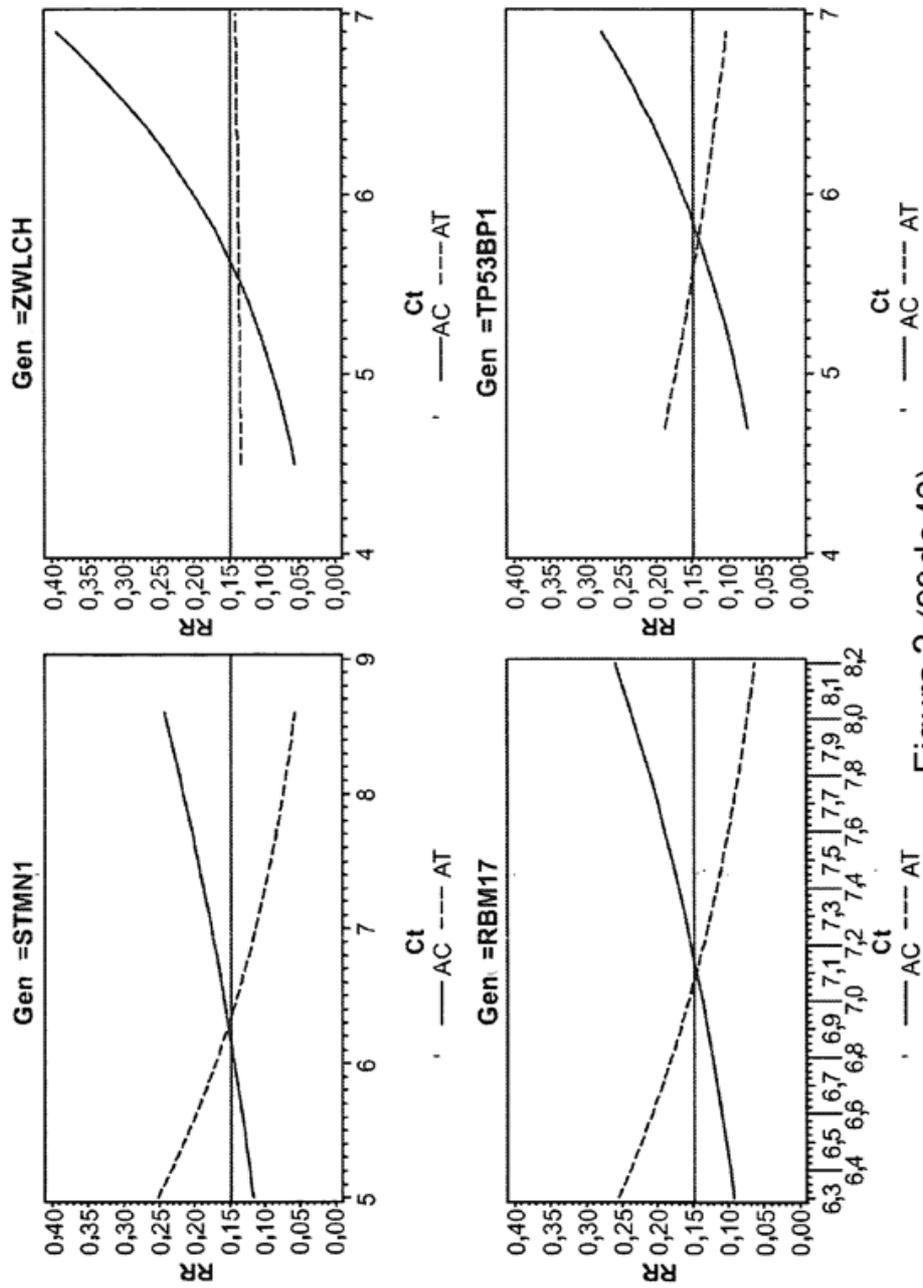


Figura 3 (28de42)

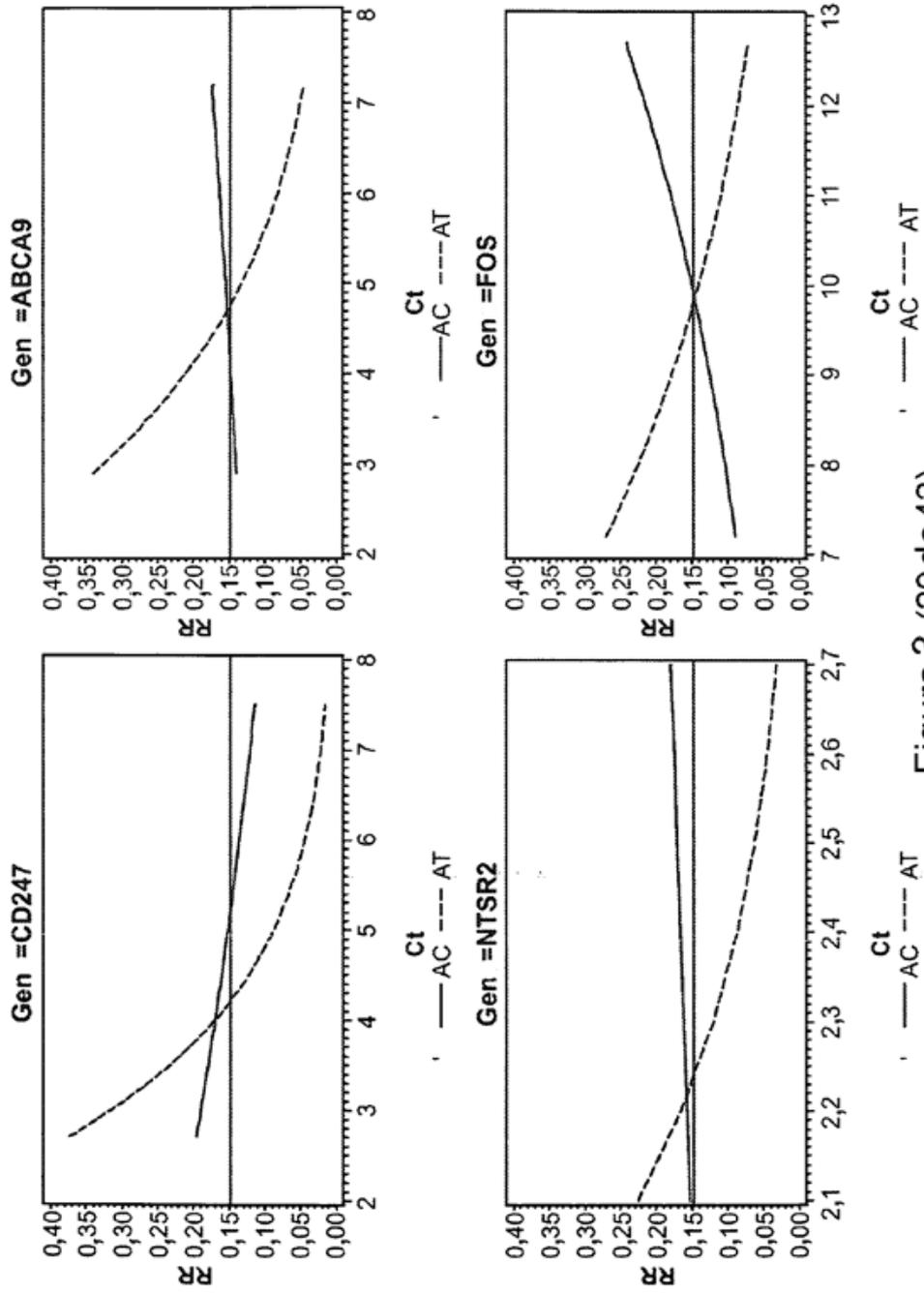


Figura 3 (29de42)

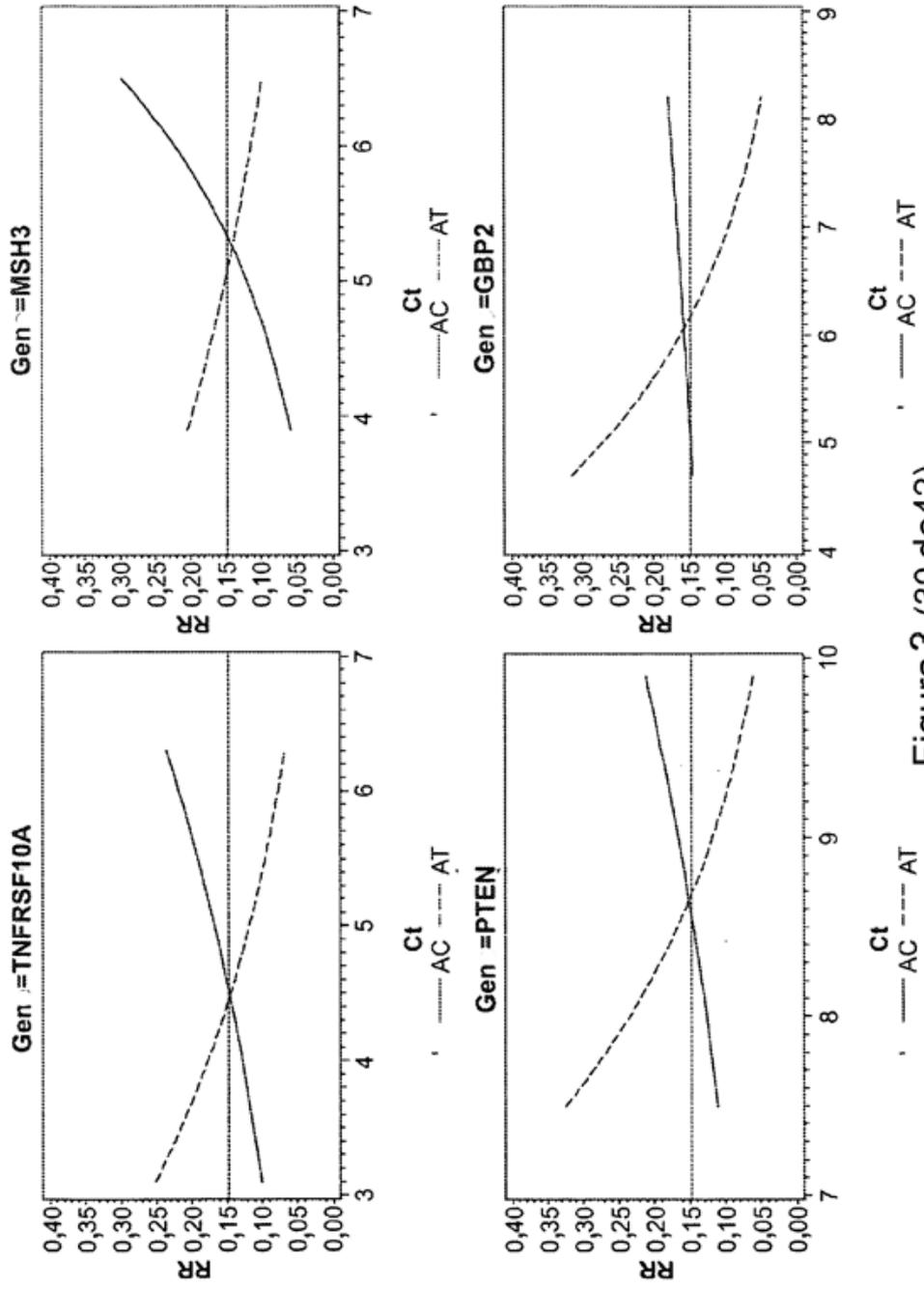


Figura 3 (30 de42)

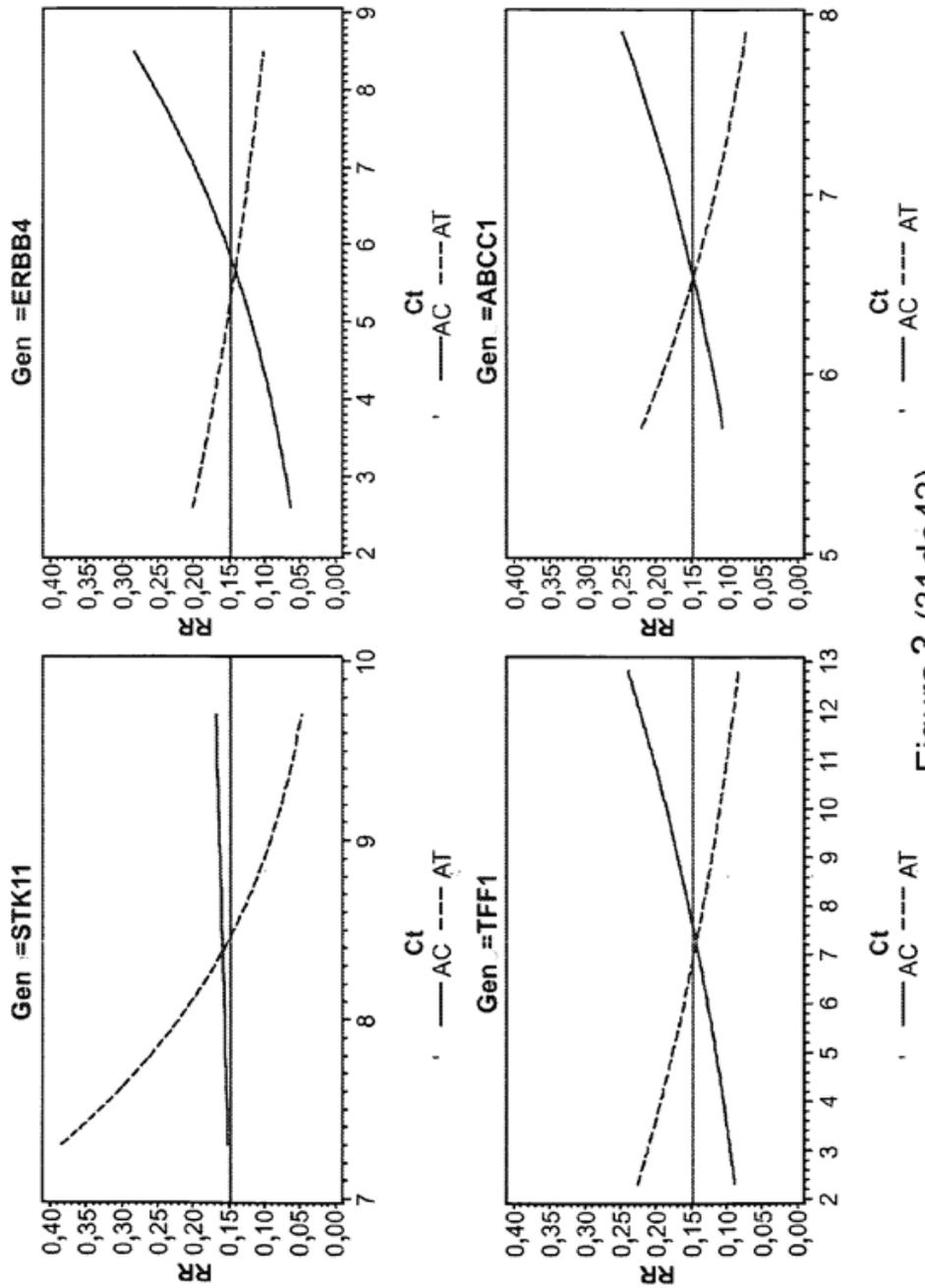


Figura 3 (31 de42)

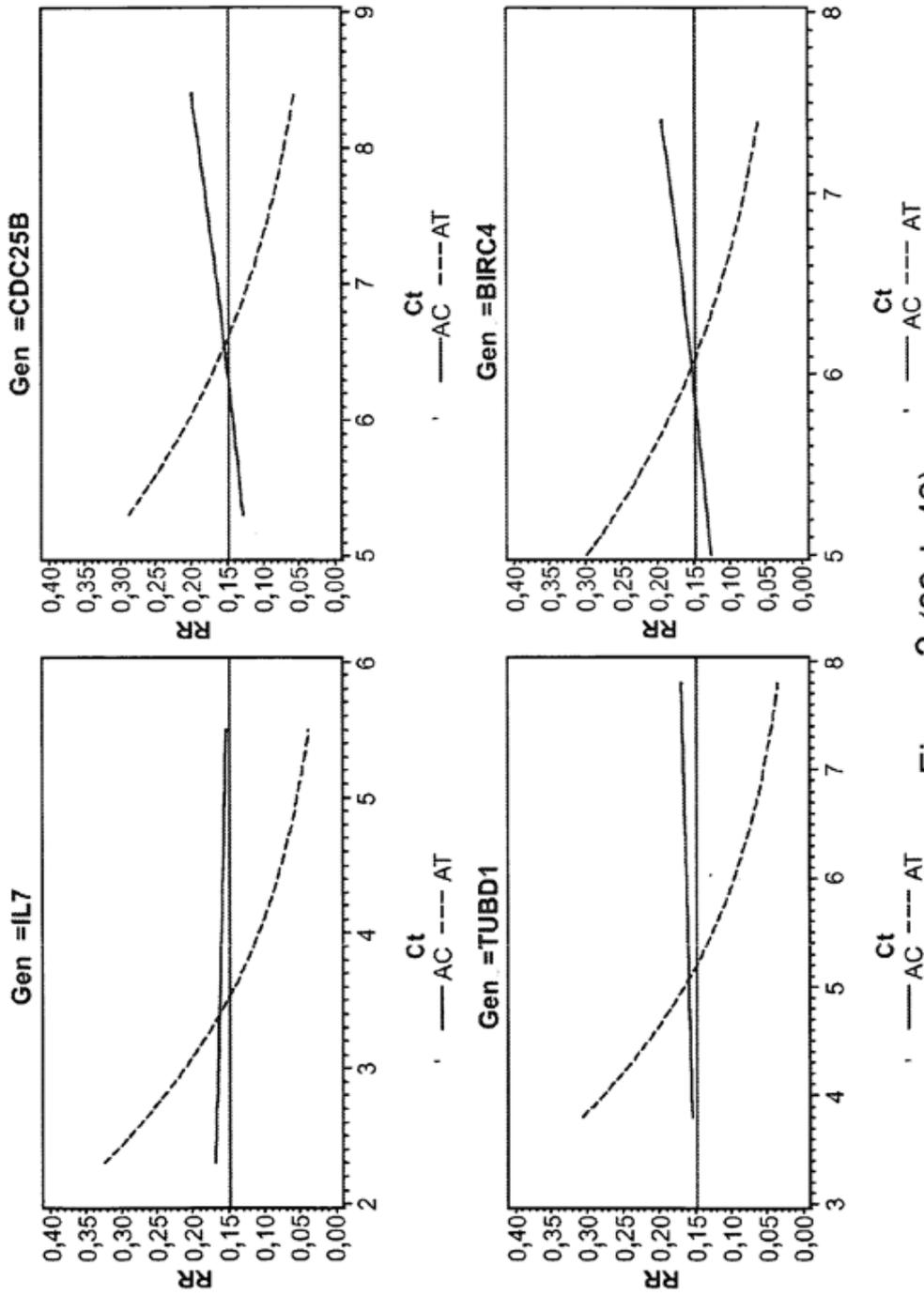


Figura 3 (32de42)

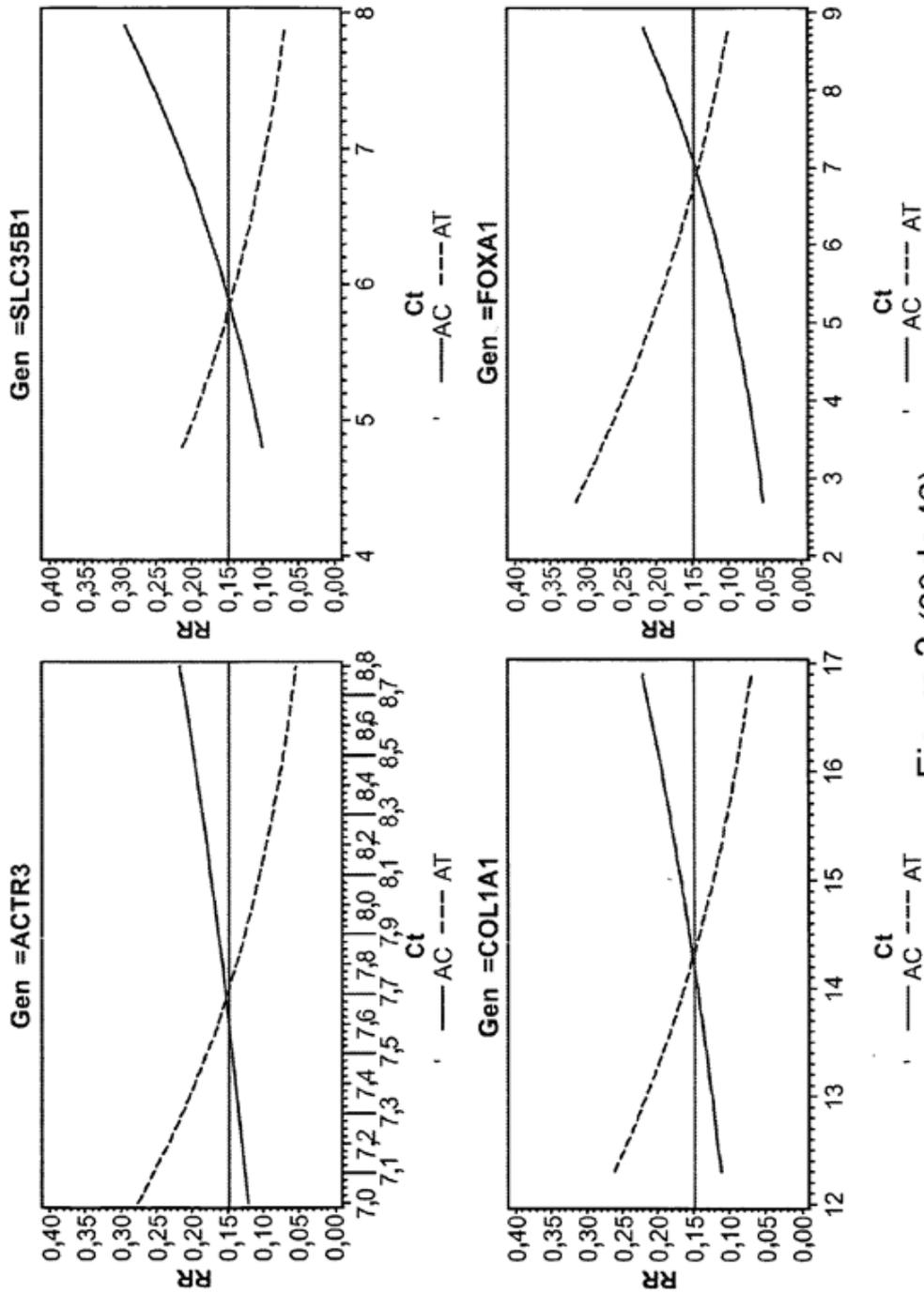


Figura 3 (33de42)

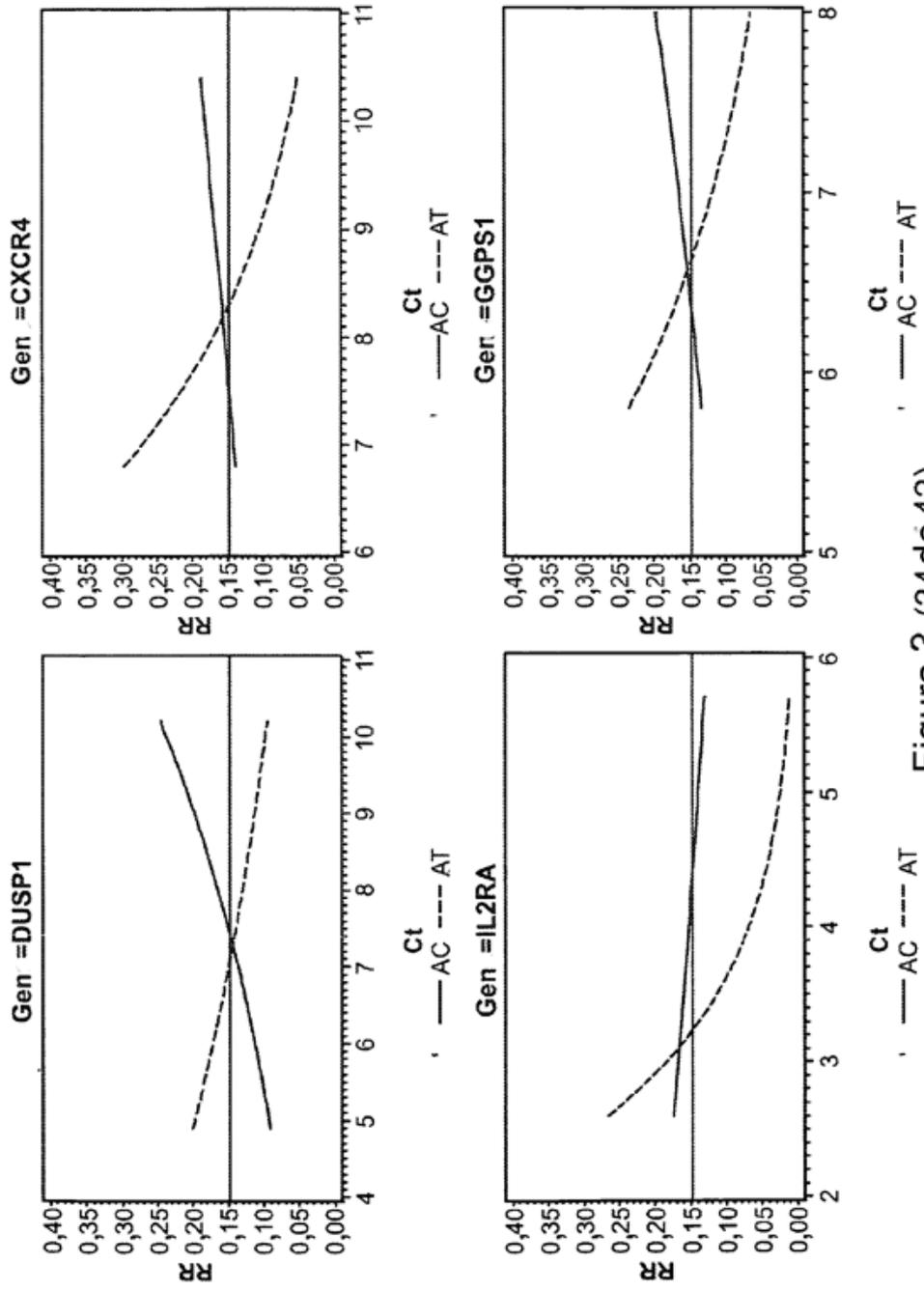


Figura 3 (34de42)

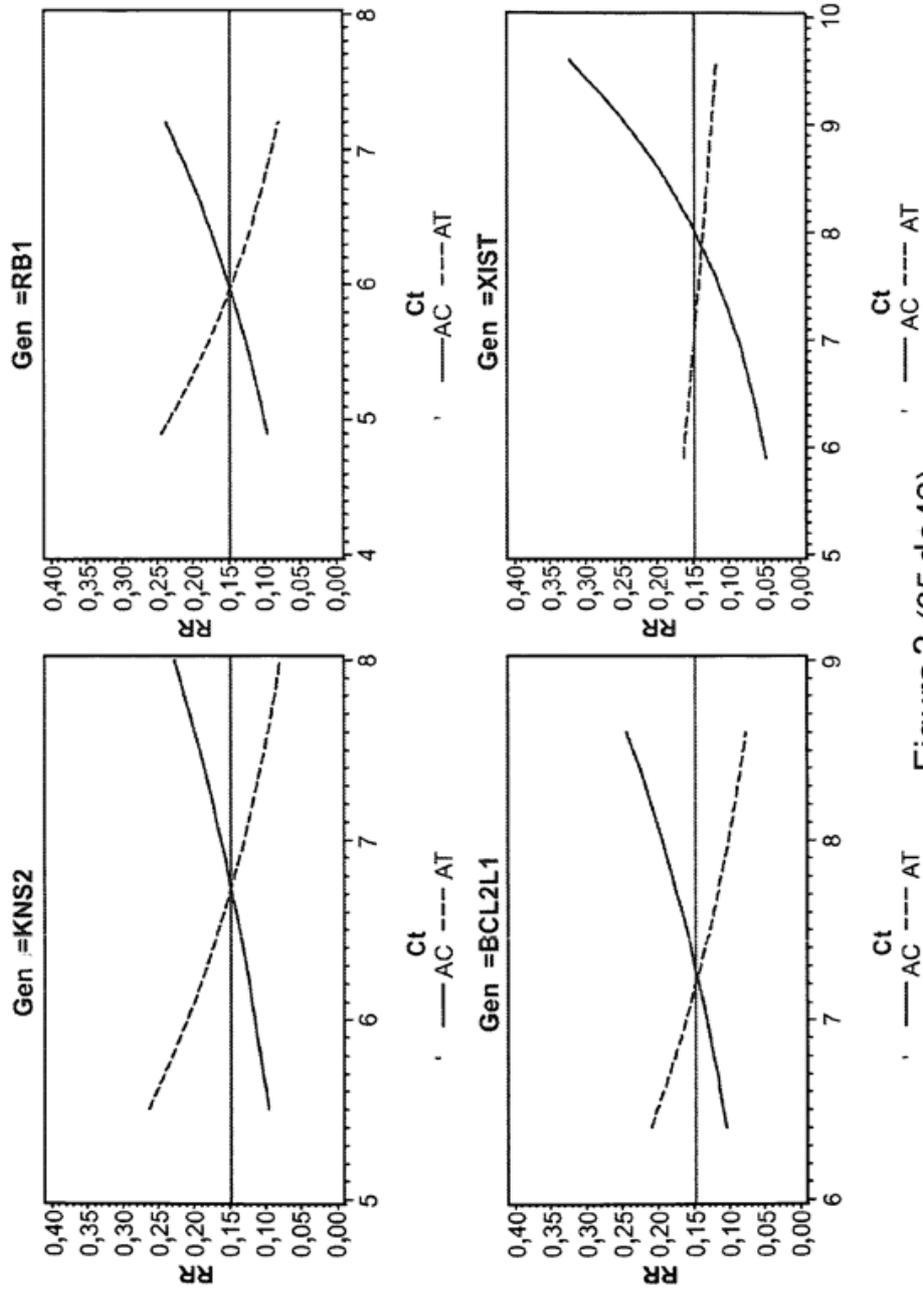


Figura 3 (35de42)

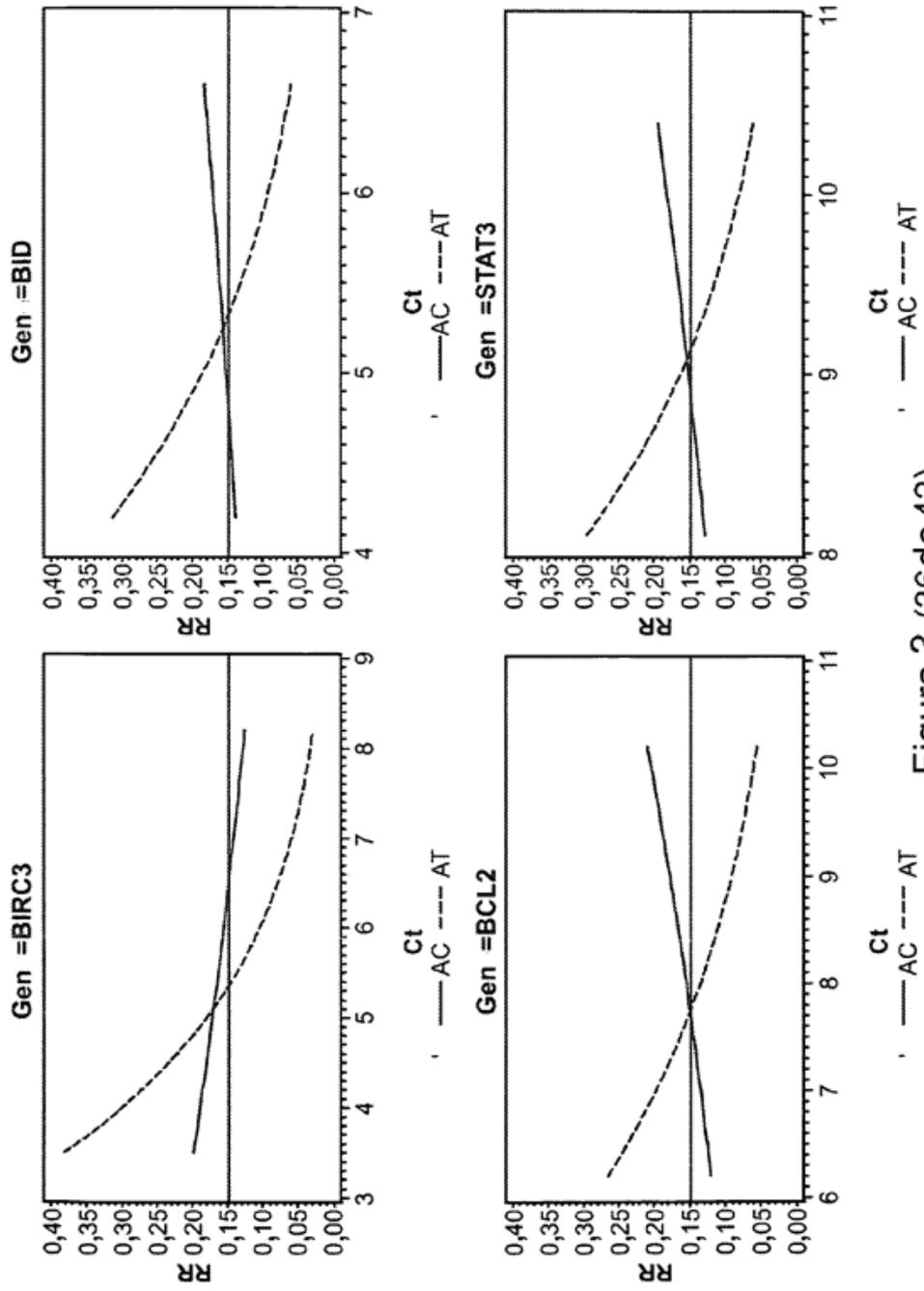


Figura 3 (36de42)

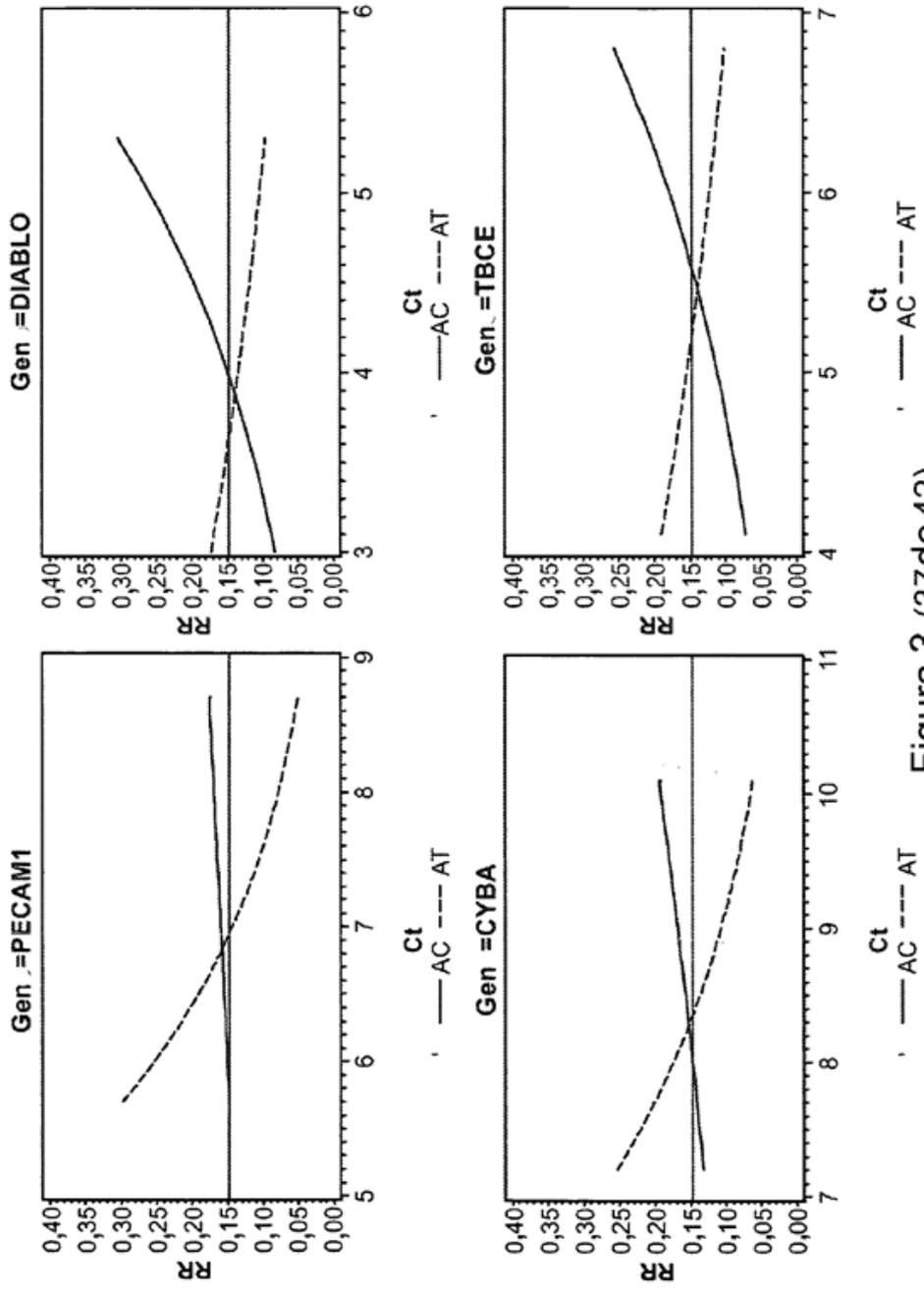


Figura 3 (37de42)

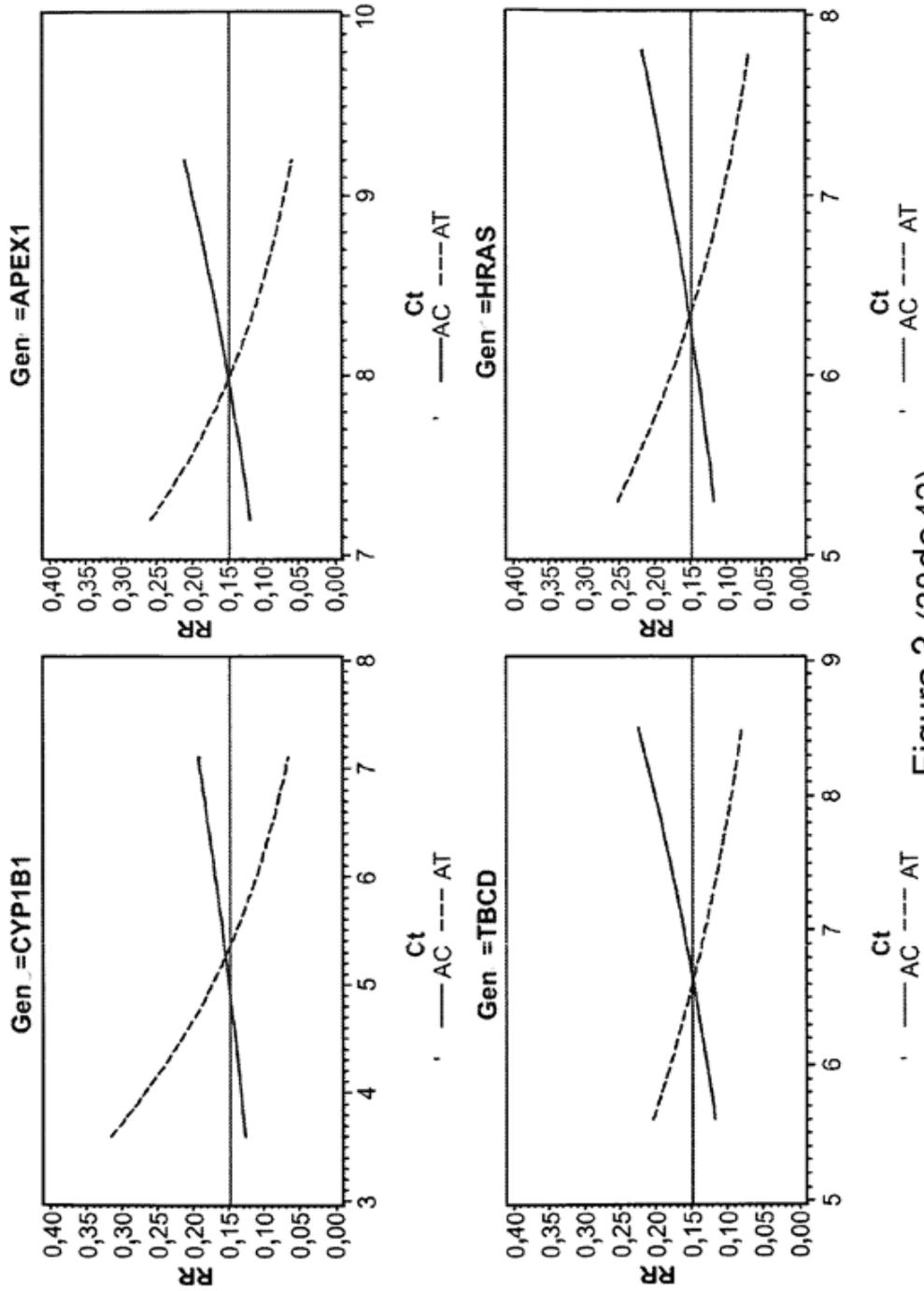


Figura 3 (38de42)

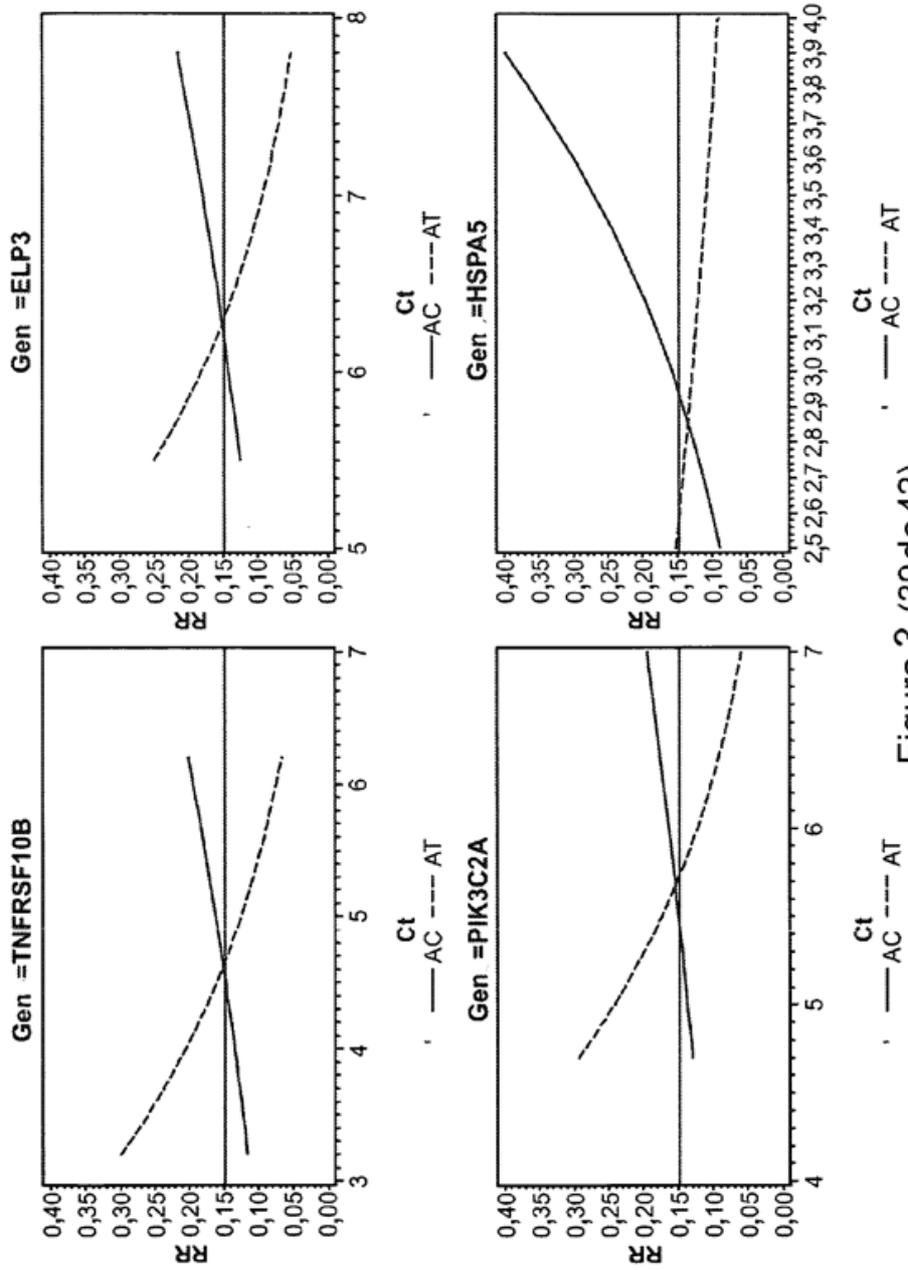


Figura 3 (39de42)

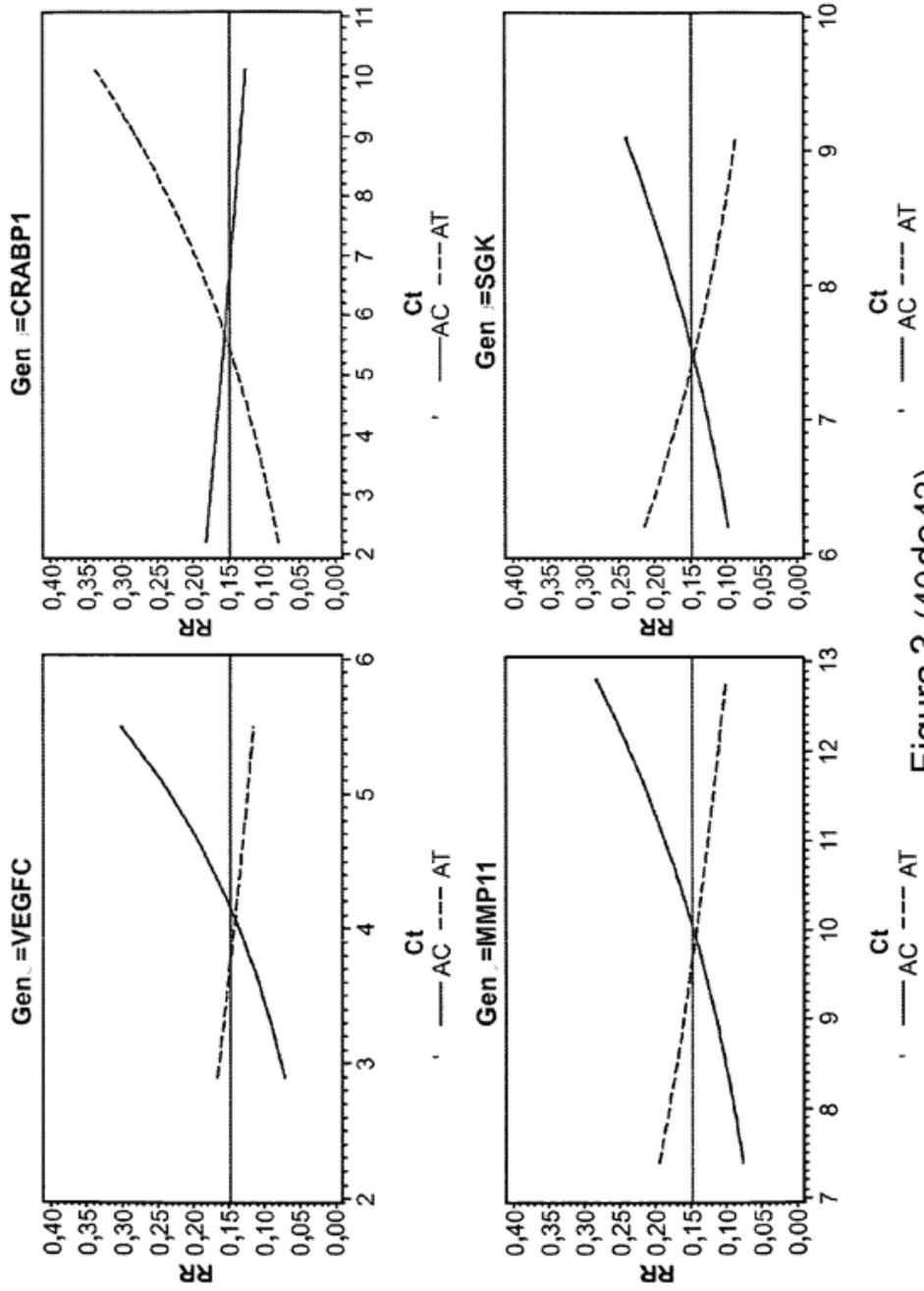


Figura 3 (40de42)

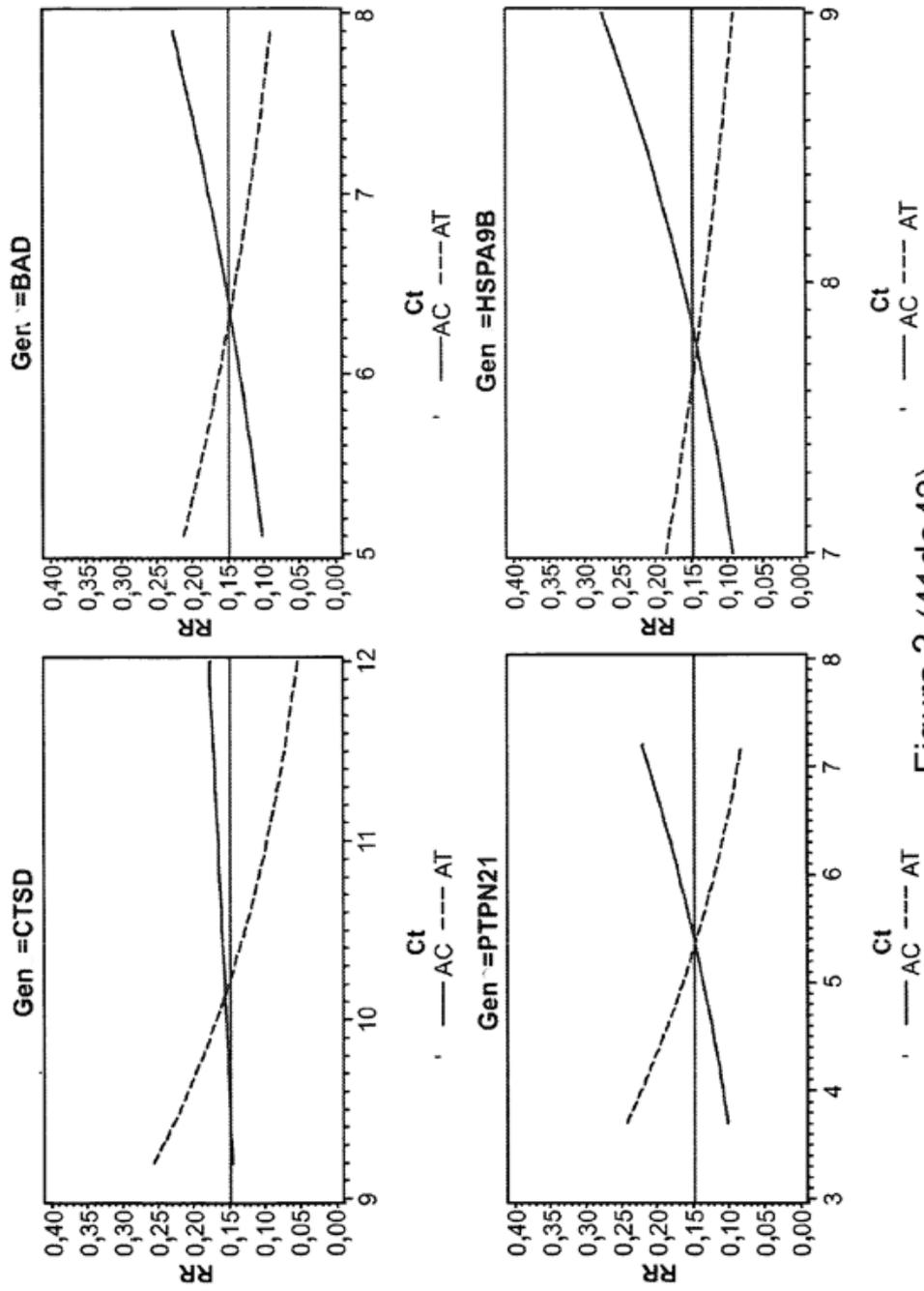


Figura 3 (41de42)

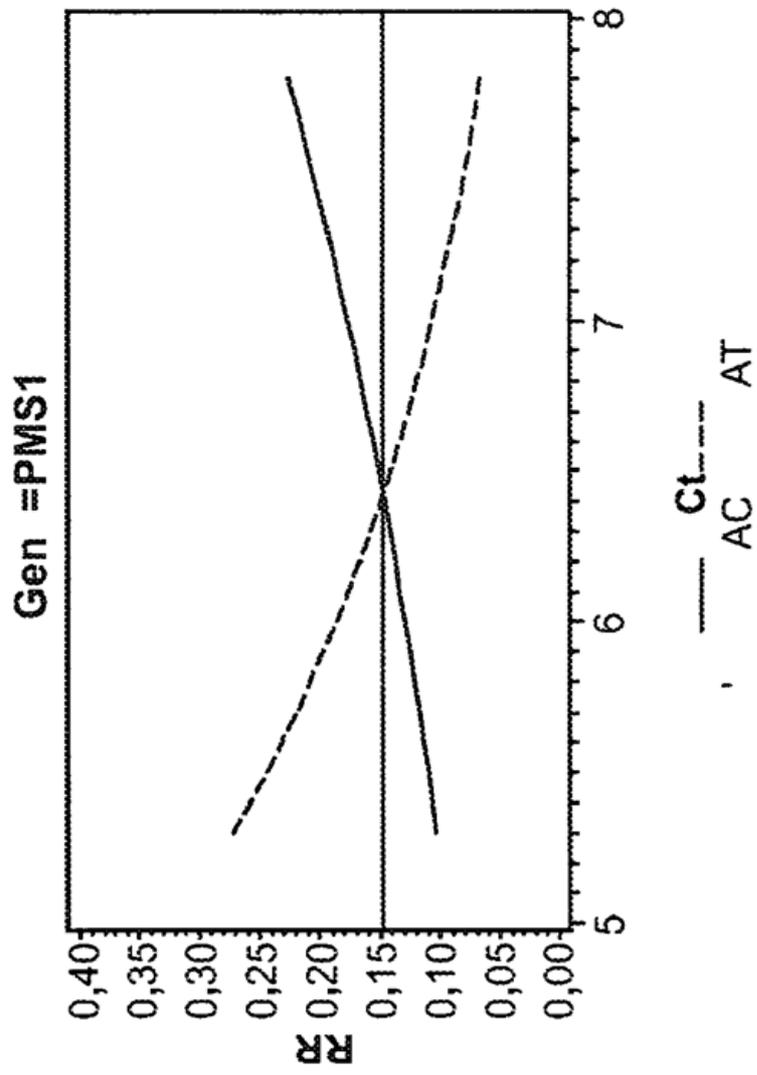


Figura 3 (42 de 42)

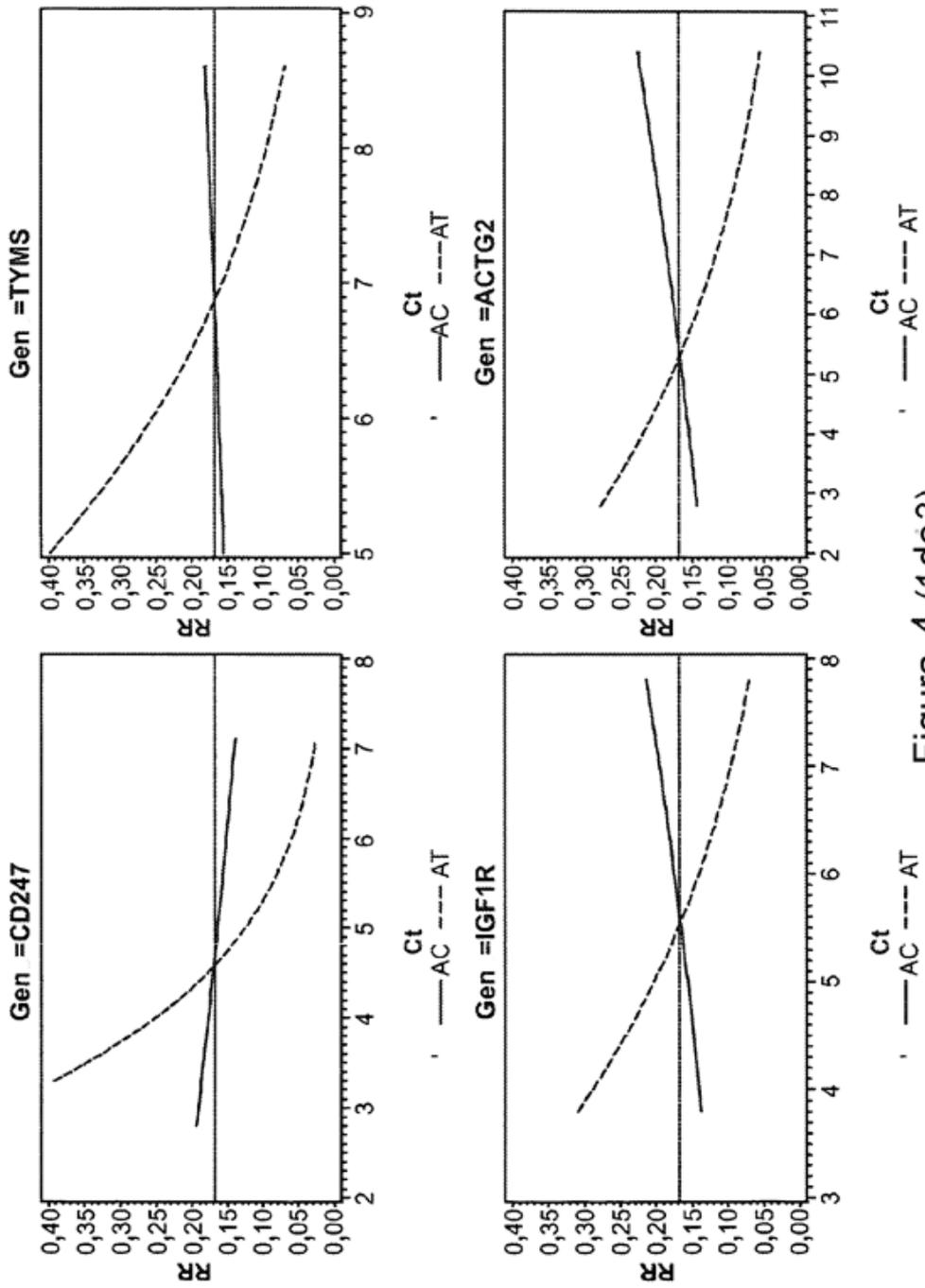


Figura 4 (1de3)

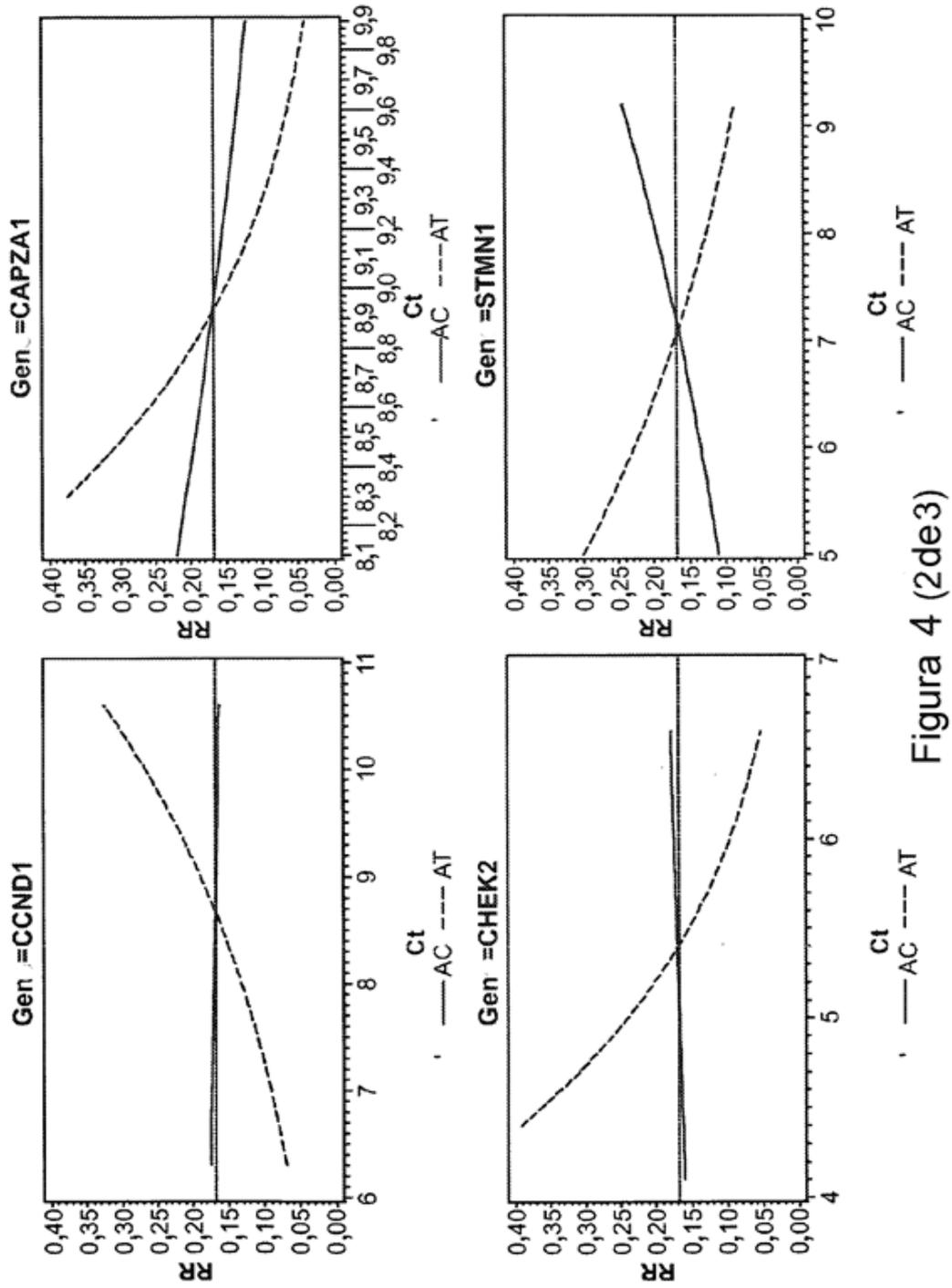


Figura 4 (2de3)

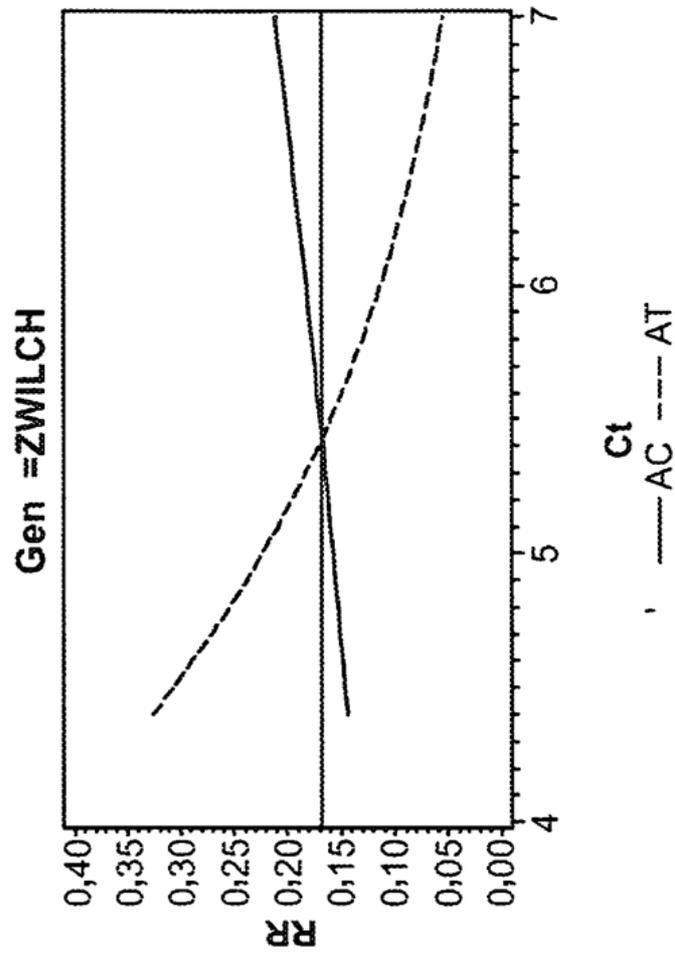


Figura 4 (3 de 3)

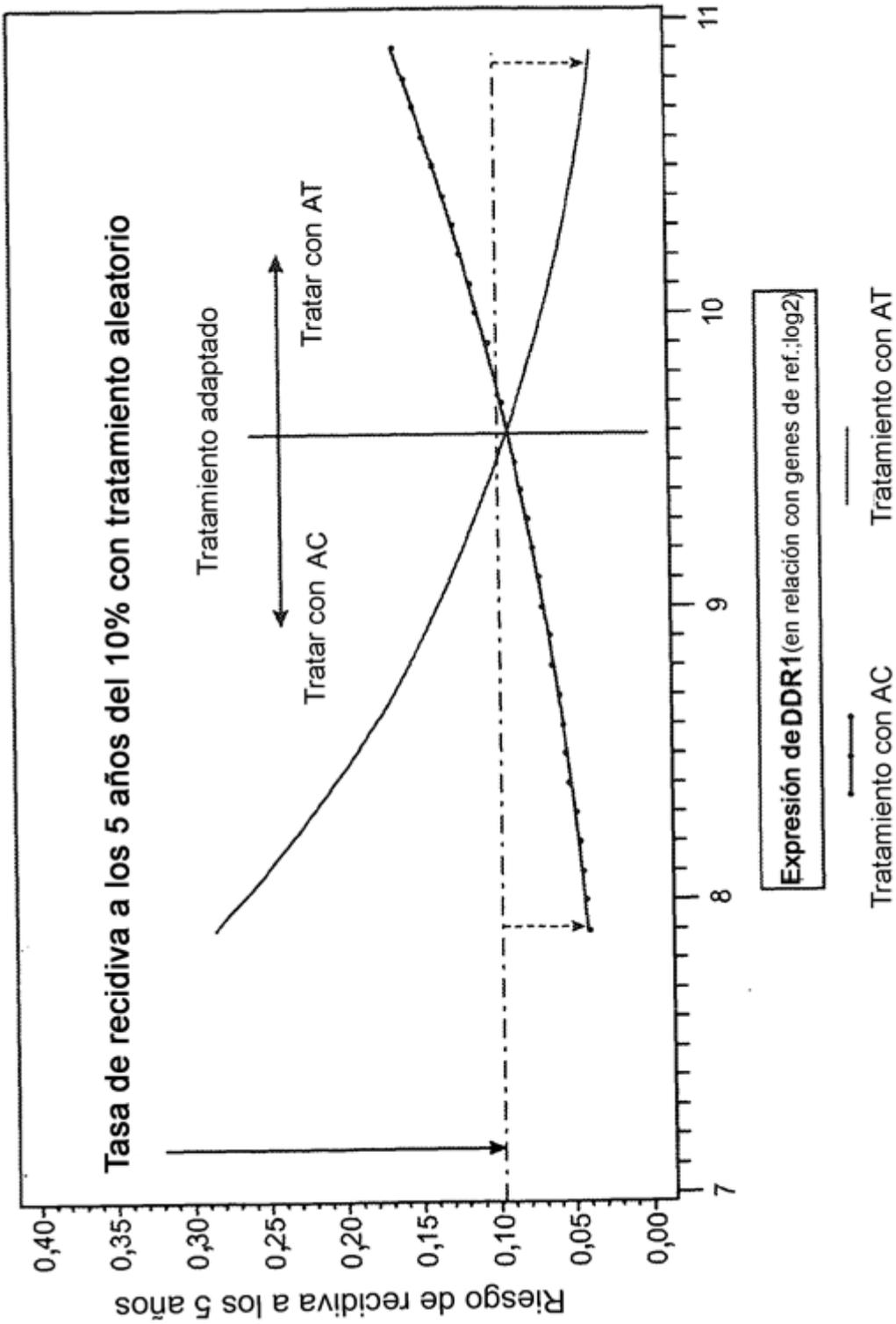


FIG. 5