

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 518 893**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 11749199 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.10.2014 EP 2611931**

54 Título: **Marcadores genómicos para la predicción de una respuesta a largo plazo a la terapia con hormona del crecimiento (GH)**

30 Prioridad:

31.08.2010 EP 10174732

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

05.11.2014

73 Titular/es:

**MERCK SERONO S.A. (100.0%)
Centre Industriel
1267 Coinsins, CH**

72 Inventor/es:

**CROTEAU, PASCAL;
RAELSON, JOHN;
WOJCIK, JÉRÔME;
DESTENAVES, BENOIT;
OLIVIER, CLÉMENT y
SCHNIEPER-SAMEC, SONIA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 518 893 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

Marcadores genómicos para la predicción de una respuesta a largo plazo a la terapia con hormona del crecimiento (GH)

Campo de la invención

5 La presente descripción se refiere, en general, a farmacogenética, más específicamente a marcadores genéticos asociados con la respuesta clínica a la Hormona del Crecimiento en la Deficiencia de Hormona del Crecimiento (GHD) o Síndrome de Turner (TS). La presente descripción se refiere más particularmente a genes humanos, que pueden utilizarse para la diagnosis y el tratamiento de la Deficiencia de Hormona del Crecimiento (GHD) o Síndrome de Turner (TS).

10 Se describen polimorfismos o alelos específicos de varios genes que están relacionados con la respuesta GHD o TS al tratamiento con GH durante un año así como herramientas de diagnóstico y kits basados en estas alteraciones de la susceptibilidad. Así, la descripción puede utilizarse en la diagnosis o detección de la presencia, riesgo o predisposición a, así como en la prevención y/o el tratamiento de la GHD o TS y en la predecir a partir de la respuesta al tratamiento con Hormona del Crecimiento (GH).

Antecedentes de la invención

20 La Deficiencia de Hormona del Crecimiento (GHD) incluye un grupo de patologías diferentes todas ellas con un fallo o reducción de la secreción de Hormona del Crecimiento (GH). La GHD puede ocurrir por sí misma o en combinación con otras deficiencias de hormona hipofisaria. La misma puede ser congénita o adquirida como resultado de traumatismo, infiltraciones, tumor o terapia de radiación. A pesar del gran número de etiologías posibles, la mayoría de los niños presentan GHD idiopática. Dependiendo de los criterios para diagnosis, la incidencia de estatura corta asociada con GHD grave durante la infancia se ha estimado que oscila entre 1:4000 y 1:10.000 niños vivos en varios estudios (PC Sizonenko et al., Growth Horm IGF Res 2001; 11 (3): 137-165).

30 El crecimiento posnatal de los niños con GHD difiere conforme a la etiología. La diferencia genética de GHD causa ralentización progresiva del crecimiento después de crecimiento normal en los pequeños meses de la vida. El fallo en el crecimiento es el principal signo de presentación de la GHD en los niños, y la carencia de terapia con GH en el caso de GHD grave conduce a estatura muy corta en la edad adulta (GH Research Society, J. Clin. Endocrinol Metabol 2000; 85 (11): 3990-3993).

35 El Síndrome de Turner (o Ullrich-Turner) (TS) es una anomalía cromosómica caracterizada por la ausencia del cromosoma X entero o una deleción dentro de dicho cromosoma. El TS afecta a una cada 1500 a 2500 niñas nacidas vivas. La estatura corta y la estatura final reducida se observan en el 95% de las muchachas con TS. La diferencia media entre la estatura en la edad adulta de las mujeres normales y la de los adultos con TS es de 20 cm (Park E. et al., Pediatr Res 1983; 17: 1-7). La estatura reducida final es debida a una disminución en la velocidad de crecimiento después de la edad de 5 ó 6 años (con relación a las muchachas no afectadas) y a la ausencia de un esfuerzo de crecimiento durante la pubertad (Brook CGD et al., Arch Dis Child 1974; 49: 789-795) debida a la falta del aumento normal en la secreción de GH observada durante la pubertad. La estatura corta en el TS no es atribuible a secreciones deficientes de GH o factor I de crecimiento semejante a la insulina (IGF-I) (Cutlet N et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985; 60: 1087-1092), pero se han comunicado una amplitud y frecuencias reducidas de pulsos de GH después de la edad de 8 años en estas pacientes /Ross JL et al., J Pediatr 1985; 106: 202-206).

45 La hormona del crecimiento humana derivada de DNA recombinante (GH) es el único fármaco aprobado específicamente para tratamiento del fallo de crecimiento durante la infancia y estatura corta, tales como CHD, SGA (Pequeño Para la Edad de Gestación) y TS. Los regímenes de dosificación actuales para terapia con GH en la infancia están basados en el peso corporal y se derivan fundamentalmente de experiencia empírica. La variabilidad en respuesta al crecimiento individual para la dosificación basada en peso en indicaciones pediátricas ha conducido a una investigación acerca de métodos para optimizar la dosificación basada en otros parámetros fisiológicos. Los modelos para prevención de la respuesta al tratamiento con GH se han basado hasta ahora en medidas bioquímicas, demográficas y antropométricas, y pueden dar cuenta de hasta ~ 70% del crecimiento durante el primer año en respuesta a rGH.

55 Sin embargo, los efectos adicionales potenciales de variabilidad genética no han sido explorados previamente. Existe por tanto necesidad de definir una serie de marcadores genéticos/genómicos asociados con la respuesta al tratamiento con GH a corto plazo que podrían complementar los parámetros auxológicos y bioquímicos identificados previamente a fin de aumentar la exactitud con la cual podría predecirse la respuesta al tratamiento con GH.

60 Sumario de la invención

La invención es como se define en las reivindicaciones. En esta memoria se describe un método para identificación en un individuo que padece Deficiencia de hormona del Crecimiento (GH) o Síndrome de Turner, el nivel de

respuesta después del primer año de tratamiento, utilizando puntos finales clínicos anualizados referidos a la eficacia del tratamiento con la hormona del crecimiento.

5 Se describe también un método para el tratamiento de la Deficiencia de hormona del Crecimiento o Síndrome de Turner que comprende la determinación del genotipo de paciente con Deficiencia de hormona del Crecimiento o Síndrome de Turner y ajuste del tratamiento del paciente de Deficiencia de hormona del Crecimiento o Síndrome de Turner basado en los resultados de la determinación del genotipo.

10 Se describe también un kit para detectar un marcador genético o una combinación de marcadores genéticos que está o están asociados con el nivel de respuesta a un año de tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de hormona del Crecimiento o Síndrome de Turner.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 La presente descripción proporciona nuevos enfoques para la detección, diagnóstico y monitorización de GHD y TS en un individuo, así como para determinación del genotipo de pacientes que padecen GHD o TS. La descripción proporciona adicionalmente nuevos enfoques para el tratamiento con GHD y TS en un individuo, y a la predecir a partir de la respuesta al tratamiento con Hormona del Crecimiento (GH) haciendo posible así el ajuste de la dosis necesaria de GH de una manera ... para el paciente.

20 Las medicaciones actuales para estimular el crecimiento lineal con GH en GHD y TS incluyen SAIZEN®. El ingrediente activo de SAIZEN® es somatropina, una hormona de crecimiento humana recombinante (rhGH) producida por células de mamífero modificadas por ingeniería genética (C127 de ratón). La somatropina es una proteína monocatenaria no glicosilada de 121 aminoácidos con dos puentes disulfuro.

25 SAIZEN® está registrada en muchas regiones en las indicaciones pediátricas siguientes:

- 30 ○ insuficiencia del crecimiento en los niños causada por secreción reducida o ausente de hormona de crecimiento endógena
- insuficiencia del crecimiento en los niños debido a causas distintas de GHD (Síndrome de Turner, Alteración del Crecimiento en los Niños Nacidos de Corta Estatura SGA)
- 35 ○ insuficiencia del crecimiento en los niños prepúberes debida a insuficiencia renal crónica.

SAIZEN® está registrada también en 42 países, que incluyen 15 países europeos y Suiza, en la indicación de "deficiencia pronunciada en hormona del crecimiento" en el adulto.

40 El término "hormona del crecimiento (GH)", como se utiliza en esta memoria, tiene por objeto incluir hormona del crecimiento en particular de origen humano, como se obtiene por aislamiento de fluidos biológicos o como se obtiene por técnicas recombinantes de DNA a partir de células hospedadoras procariontas o eucariotas, así como sus sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos.

45 La GH es una hormona con efectos pleiotrópicos que resultan de los mecanismos complejos que regulan su síntesis y secreción así como de los efectos aguas abajo de la GH que dan como resultado la activación o inhibición de una diversidad de caminos de señalización intracelulares diferentes, responsables de los diferentes efectos biológicos de GH. Al nivel celular, GH se fija a un solo receptor, pero activa respuesta múltiples dentro de células diana individuales. Los genes que responde a GH incluyen IGF-I, que es el mediador principal de la acción de GH sobre el crecimiento somático, así como otras proteínas implicadas en la regulación de los efectos metabólicos de GH.

50 Después de la administración de GH exógena, los efectos sobre el crecimiento somático son a largo plazo, pero en el corto plazo los mismos pueden evaluarse por una diversidad de marcadores en sangre periférica que reflejan el comienzo de su acción biológica.

55 La hormona del crecimiento humana recombinante puede administrarse típicamente a los niños en una dosis diaria comprendida entre aproximadamente 0,02 mg/kg/d de peso corporal hasta aproximadamente 0,07 mg/kg/d de peso corporal. Esta dosis puede administrarse diariamente o acumulada como dosis semanal, o cada dosis semanal acumulada puede dividirse en tres o seis dosis iguales por semana.

60 La respuesta al tratamiento con GH, tanto a corto plazo como a largo plazo, exhibe una variabilidad inter-individual considerable. Esto es particularmente evidente para el punto final de la administración de GH pediátrica, es decir la respuesta de crecimiento, que varía significativamente entre individuos con TS, pero es pronunciada también entre niños que están afectados con GHD.

65 Esta variabilidad puede investigarse a dos niveles diferentes. En primer lugar, al nivel de los puntos finales clínicos relacionados con la evaluación de la respuesta de crecimiento individual a la administración de GH y utilizados comúnmente en el tratamiento clínico de los individuos de corta estatura. En segundo lugar, al nivel del genotipo,

que puede investigarse por identificación de los factores genéticos responsables de la variación de los puntos finales clínicos anteriores asociados con la respuesta a la intervención con GH.

5 Los valores de predicción del crecimiento intenta predecir la respuesta individual al tratamiento con GH basada en características de pre-tratamiento y/o en respuesta después de un periodo corto de administración de GH en comparación con la respuesta del grupo. Los parámetros de pre-tratamiento utilizados en modelos de predicción para niños con GHD y Síndrome de Turner idiopáticos que reciben terapia de GH incluyen criterios auxológicos, índices de secreción endógena del GH, marcadores biológicos de la acción del GH tales como factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF) y sus proteínas de fijación (IGFBP), y marcadores de reposición ósea.

10 Una definición clara de respuesta de crecimiento después de intervención con GH no existe, y los criterios para definir las dianas de respuesta a GH satisfactorias están todavía por desarrollar (Akker et al, J Clin. Endo. Metabol., 2008). El aumento en estatura y el cambio en ... de estatura con útiles en la práctica clínica para evaluar la respuesta a GH (GH Research Society, J Clin. Endo. Metabol., 2000). La determinación exacta de la velocidad de crecimiento, continua siendo el parámetro más importante en la monitorización de la respuesta al tratamiento (Wetterau & Cohen, Horm. Res, 2000), y estos cambios, en comparación con estándares de población relevantes, valores SDS. La administración de hGH está bien documentado que induce lipólisis de tejido adiposo (Richelsen D., Horm Res., 1997). Se ha demostrado que la masa de tejido adiposo está reducida significativamente en los niños con GHD (Deger et al., J Clin Endo Metabol, 1998). El cambio en el Índice de Masa Corporal, o BMI, un método antropométrico simple para medir los cambios de adiposidad, se ha demostrado que es significativamente mayor en los niños con GHD que en los no-GHD (Tillmann et al. Clin Endo, 2000).

25 El rango de respuesta a GH es sin embargo bastante grande y estas diferencias pueden atribuirse a diversos factores que incluyen factores moleculares, bioquímicos y genéticos. En el alcance de la presente solicitud de patente, se examinaron una serie de genes candidatos que estaban ligados al mecanismo receptor de GHD, a la cascada de señalización post-receptor y a la robustez de esta cascada, a IGF-I o GH eficiencia de transcripción y traducción y a otros candidatos ligados a los efectos fisiológicos aguas abajo de la administración de GH.

30 La respuesta al tratamiento con GH se evalúa en esta memoria por varios puntos finales cuantitativos relacionados con el crecimiento. Estos son Cambio de Estatura en cm con respecto de la Línea Base, para de Estatura respecto de la Línea Base, SDS de Velocidad de Crecimiento y para en BMI respecto de la Línea Base.

35 La Línea Base conforme a esta invención se define como las características clínicas y biológicas del paciente antes de la iniciación del tratamiento.

40 En los últimos años, la farmacogenómica - con inclusión de farmacogenética, como se describe en la presente solicitud de patente - (PGx) se ha convertido en el foco de los médicos. La farmacogenética puede considerarse como el estudio de las variaciones inter-individuales en la secuencia de DNA en relación con la respuesta a los fármacos. En este contexto, el genoma de un individuo se analiza conduciendo a la descripción de marcadores genéticos o alteraciones de susceptibilidad de importancia a este respecto. Conforme a la presente descripción, la variabilidad de la respuesta a GH se evaluó por detección de determinantes genéticos potencialmente ligados al Cambio de Estatura en cm con respecto de la Línea Base, SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base, SDS de velocidad de crecimiento y SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en los niños con GHD o TS tratados con GH (determinación del genotipo). Este enfoque es importante no sólo en la evaluación de la eficacia de respuesta al tratamiento con GH, sino también en el perfil de seguridad del tratamiento y las consecuencias a largo plazo. Se ha documentado que los efectos secundarios potenciales del tratamiento con GH incluyen cambios en la insensibilidad a la insulina y por tanto el desarrollo de tolerancia deteriorada a la glucosa, que puede monitorizarse y representarse por medidas estándar clínicas y de laboratorio. Dentro de este contexto, la identificación de los determinantes genéticos ... la predecir a partir de la respuesta individual a la administración de GH y por tanto estratificará los pacientes para administración del fármaco.

55 Para comprender los factores genéticos que subyacen en las respuestas heredables o la respuesta al tratamiento farmacológico, la genética clásica examina un solo gen o un grupo de varios genes de interés en la región con el rasgo asociado para las enfermedades heredables o la respuesta al tratamiento farmacológico. La genómica, por otra parte, permite la eficiencia de esta investigación para determinantes genéticos que dan como resultado características fenotípicas particulares al nivel del genoma entero. En el presente estudio, se utilizaron las técnicas genómicas siguientes:

60 Determinación del genotipo: a través de la identificación de variaciones de DNA, se testó este método para detectar determinantes genéticos en genes candidato que están ligados potencialmente a la GHD, TS o tasas de respuesta diferentes al tratamiento con GH en estas dos enfermedades. La investigación para variantes de DNA se realizó utilizando polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs) como marcadores genéticos. Un SNP es un locus de DNA para el cual la secuencia de DNA de dos individuos de llevan alelos distintos difiere en un solo nucleótido.

65 Los SNPs son los polimorfismos genéticos humanos más comunes y su densidad en el genoma es muy alta. Aproximadamente 1,8 millones de SNPs han sido descubiertos y caracterizados hasta ahora, y están disponibles

públicamente en varias bases de datos importantes (www.hapmap.org, octubre de 2004). La identificación de los SNPs de interés como se describe en esta memoria puede realizarse con un método desarrollado por Affymetrix o una técnica comparable (Matsuzaki H et al., Genome Research 2004; 14: 414-425). Una asociación entre un marcador genético (o una serie de marcadores genéticos denominada un haplotipo) y una enfermedad o respuesta al tratamiento (el fenotipo) indica que un gen de susceptibilidad de enfermedad o respuesta puede encontrarse en la vecindad del marcador. Esta asociación se detecta con una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de un alelo o genotipo particular en un locus DNP (o la diferencia en frecuencia de un haplotipo o varios loci SNP contiguos) entre grupos de pacientes con diferentes fenotipos. Esta asociación puede detectarse considerando el estado de heterocigoto y homocigoto de los alelos para un SNP dado, la denominada asociación genotípica, o sobre la base de la presencia de uno u otro de los alelos par aun SNP dado, la denominada asociación alélica. Estos análisis de asociación se llevaron a cabo utilizando métodos estadísticos no paramétricos, el test Krustal-Wallis para la asociación genotípica y el test Mann Whitney para asociación alélica con una variable cuantitativa.

Una vez que se ha encontrado un SNP que está asociado a una enfermedad o respuesta al tratamiento, se requiere análisis categórico predictivo para determinar ulteriormente qué alelo está mejor asociado a la respuesta al tratamiento, y por tanto podría servir como marcador predictivo. Este análisis categórico se lleva a cabo por el test exacto de Fisher para examinar la significación de la asociación entre dos variables, la respuesta (baja o alta) y el genotipo, en una tabla de contingencia 2 x 2. En una validación ulterior de estos hallazgos, la población intermedia se integra y los tests se repiten esta vez en una tabla de contingencia 2 x 3.

Además, la selección de marcadores genéticos predictivos sobre un Valor p de Fisher, corregido para ensayos múltiples, que es menor que o igual a 5% y un valor umbral positivo predictivo igual a o mayor que 40% o un valor umbral predictivo negativo igual a o mayor que 90%. La frecuencia genética de los alelos en la población de estudio tiene que ser igual a o mayor que 15%.

Los Riesgos Relativos junto con el intervalo de confianza asociado indicado entre corchetes se consignan, así como los valores predictivos positivos.

Los efectos de los diplotipos combinados para combinaciones de dos marcadores genéticos individuales se consideraron también. Esto es equivalente al término "and" de la lógica Booleana.

Pueden realizarse análisis categóricos complementarios para marcadores importantes, considerando la población global, definida por tres grupos "respondedores pobres", "respondedores altos", y "grupo intermedio" (que no son bajos ni altos).

Los términos "rasgo" y "genotipo" pueden utilizarse intercambiamente y se refieren a cualquier propiedad clínicamente distinguible, detectable o medible de cualquier otro modo de un organismo tal como síntomas de, o susceptibilidad a una enfermedad, por ejemplo. Típicamente, los términos "rasgo" o "fenotipo" se utilizan para hacer referencia a síntomas de, o susceptibilidad a GHD o TS; o para hacer referencia a la respuesta de un individuo a un fármaco que actúa frente a GHD o TS.

Como se utiliza en esta memoria, el término "alelo" se refiere a unas formas variantes de una alteración dialélica o multialélica, que difiere de otras formas en su secuencia de nucleótidos. Típicamente, el alelo más frecuentemente identificado se designa como el alelo principal, mientras que el otro u otros alelos se designan como alelo(s) menores. Los organismos diploides pueden ser homocigóticos o heterocigóticos para una forma alélica.

El término "polimorfismo", como se utiliza en esta memoria, se refiere a la existencia de dos o más secuencias o alelos genómicos alternativos entre dos o más genomas ... diferentes. "Polimórfico" se refiere a la condición en la cual dos o más variantes de una secuencia genómica específica puede encontrarse en una población. Un "sitio polimórfico" es el locus en el que encuentra la variación. Un polimorfismo puede comprender una sustitución, delección o inserción de uno o más nucleótidos. Un SNP es un cambio de un solo par de bases. Típicamente un polimorfismo de un solo nucleótido es el reemplazamiento de un nucleótido por otro nucleótidos en el sitio polimórfico.

Como se expondrá más adelante con mayor detalle, la alteración ("alteración de susceptibilidad") en un gen o polipéptido como se describe en esta memoria puede ser cualquier alteración de nucleótido o aminoácido asociada con la respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (GH) en niños con GHD o TS.

Un marcador genotípico se define por una asociación entre su respuesta y un genotipo o par de genotipos. Estos pueden ser el test de dominancia (portador de alelo principal, homocigótico y heterocigótico, frente a no portador del alelo principal, alelo homocigótico menor) o el test recesivo (alelo portador o menor, homocigótico y heterocigótico, frente a no portador de alelo menor, alelo homocigótico principal).

Los marcadores candidato se evalúan por su significación tanto en análisis genéticos continuos como en análisis categóricos en la porción total de estudio separada en una población GHD y una población TS.

Un polimorfismo de rasgo asociado puede ser cualquier forma de mutación, delección, transposición y/o inserción en la región codificante y/o no codificante del gen, ... aislada o en diversas combinaciones. Las mutaciones incluyen más específicamente mutaciones puntuales. Las delecciones pueden abarcar cualquier región de uno o más residuos en una porción codificante o no codificante del gen. Las delecciones típicas afectan a regiones pequeñas, tales como dominios (intrones) o secuencias o fragmentos repetidos menores que aproximadamente 50 pares de bases consecutivos, aunque pueden existir también delecciones mayores. Las inserciones pueden abarcar la adición de uno o varios residuos en una porción codificante o no codificante del gen. Las inserciones pueden comprender típicamente una adición de entre 1 y 50 pares de bases en el gen. Las transposiciones incluyen por ejemplo inversiones de secuencia. Una alteración puede ser también una modificación aberrante de la secuencia de polinucleótidos, y puede ser silenciosa (es decir, no crear modificación alguna en la secuencia de aminoácidos de la proteína), o puede dar como resultado, por ejemplo, sustituciones de aminoácidos, mutaciones de marco, codones de parada, corte y empalme de RNA, v.g., la presencia de un patrón de corte y empalme distinto del tipo salvaje de un transcrito de RNA mensajero, o inestabilidad de RNA o proteínas o un nivel distinto de tipo salvaje del polipéptido. Asimismo, la alteración puede dar como resultado la producción de un polipéptido con función o estabilidad alterada, o causar una reducción o aumento de los niveles de presión de proteínas.

Las alteraciones típicas de susceptibilidad o marcadores genéticos son SNPs como se ha descrito arriba.

La presencia de una alteración o un gen puede detectarse por cualquier técnica conocida per se para el profesional experto, con inclusión de secuenciación, pirosecuenciación, hibridación selectiva, amplificación selectiva y/o espectrometría de masas con inclusión de espectrometría de masas asistida por matriz láser de desorción/... por tiempo de vuelo MALDI-TOF NS). En una realización particular, la alteración se detecta por amplificación selectiva de ácido nucleico utilizando uno o varios cebadores específicos. La alteración se detecta por hibridación selectiva utilizando una o varias sondas específicas.

Técnicas adicionales incluyen métodos de determinación del genotipo basados en electroforesis en gel tales como PCR acoplada con análisis de polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLP), PCR múltiple, ensayo de ligación de oligonucleótidos, y minisequenciación; tecnologías de determinación del genotipo basadas en tintes fluorescentes tales como ensayo de ligación de oligonucleótidos, pirosecuenciación, extensión de una sola base con detección por fluorescencia, hibridación en solución homogénea tal como TaqMan, y determinación del genotipo de faro molecular; la amplificación en círculo rodante y ensayos Invader así como tecnologías de determinación del genotipo y microrredes basadas en chips de DNA y espectrometría de masas.

Métodos de análisis de expresión de proteínas se conocen en la técnica e incluyen electroforesis en gel bidimensional, espectrometría de masas y microrredes de anticuerpos.

La secuenciación puede realizarse utilizando métodos bien conocidos en la técnica, v.g. utilizando secuenciadores automáticos. La secuenciación puede realizarse sobre el gen entero o, más preferiblemente, sobre dominios específicos del mismo, típicamente los que se sabe o se sospecha que son portadores de mutaciones deletéreas u otras alteraciones.

La amplificación puede realizarse conforme a diversos métodos bien conocidos en la técnica, tales como la reacción en cadena de polimerasa (PCR), reacción en cadena de ligasa (LCR) y amplificación de desplazamiento de cadena (SDA). Estas técnicas pueden realizarse utilizando reactivos y protocolos disponibles comercialmente. Una técnica preferida es la PCR específica de alelo.

El término "gen", como se utiliza en esta memoria, debe interpretarse como inclusivo de cualquier tipo de región de ácido nucleico codificante, con inclusión de DNA genómico (gDNA), DNA complementario (cDNA), DNA sintético o semi-sintético, cualquier forma de RNA correspondiente (v.g., mRNA), etc., así como secuencias no codificantes, tales como intrones, secuencias 5'- o 3'-no traducidas o secuencias reguladoras (v.g., promotoras o intensificadoras), etc. El término gen incluye particularmente ácidos nucleicos recombinantes, es decir, cualquier molécula de ácido nucleico no existente naturalmente creada de modo artificial, v.g., por secuencias de ensamblaje, corte, ligación, o amplificación. Un gen es típicamente bicatenario, aunque pueden contemplarse otras formas, tales como la forma monocatenaria. Los genes pueden obtenerse de diversas fuentes y conforme a diversos métodos conocidos en la técnica, tales como por cribado de bibliotecas de DNA o por amplificación de diversas fuentes naturales. Los ácidos nucleicos recombinantes pueden prepararse por técnicas convencionales, con inclusión de síntesis química, ingeniería genética, técnicas enzimáticas, o una combinación de las mismas. El término "gen" puede comprender cualquiera y la totalidad de las variantes de remodelación de dicho gen.

El término "polipéptido" designa, dentro del contexto de esta descripción, un polímero de aminoácidos sin relación con la longitud del polímero; así, péptidos, oligopéptidos, y proteínas se incluyen dentro de la definición de polipéptido. Un fragmento de un polipéptido designa cualquier porción de al menos 8 aminoácidos consecutivos de una secuencia de dicha proteína, con preferencia de al menos aproximadamente 15, con más preferencia de al menos aproximadamente 20, y con preferencia adicional de al menos 50, 100, 250, 300 ó 350 aminoácidos. Este término incluye también modificaciones posteriores a la traducción o posteriores a la expresión de los polipéptidos, por ejemplo, polipéptidos que incluyen la fijación covalente de grupos glicosilo, grupos acetilo, grupos fosfato, grupos

lipídicos y análogos están abarcados expresamente por el término polipéptido. Se incluyen también dentro de la definición variantes de polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (con inclusión, por ejemplo, de aminoácidos no existentes naturalmente, aminoácidos que sólo existen naturalmente en un sistema biológico no afín, aminoácidos modificados procedentes de sistemas de mamífero, etc.), polipéptidos con enlaces sustituidos, así como otras modificaciones conocidas en la técnica, tanto existentes naturalmente como no existentes naturalmente.

El término "terapia" o "tratamiento", como se utiliza en esta memoria debe entenderse en el sentido de mejorar, aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas sea sobre una base temporal o permanente, o prevenir o ralentizar la aparición de síntomas del trastorno o afección citado. El término "tratamiento", como se utiliza en esta memoria abarca también el término "prevención del trastorno", que se manifiesta, v.g., por un retardo en la aparición de los síntomas del trastorno en un grado médicamente significativo. El tratamiento del trastorno se manifiesta, v.g., por una disminución en los síntomas asociados con el trastorno o una mejora de la reaparición de los síntomas del trastorno.

"Respuesta" al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece GHD o TS en el sentido de la presente descripción, se entiende que es la actividad residual de la enfermedad después de un periodo de aproximadamente un año de tratamiento con la hormona del crecimiento, con los puntos finales clínicos anualizados. Más específicamente, la actividad residual de la enfermedad se asocia en esta memoria al Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base, SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base, SDS de Velocidad de Crecimiento y SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base.

Los "respondedores altos" o "respondedores satisfactorios" se refieren a aquellos individuos de pueden identificarse por exhibir respuesta mejorada a un año de tratamiento con hormona del crecimiento en comparación con la población GHD o TS que exhibe un nivel de respuesta medio después de un año de tratamiento con hormona del crecimiento. La "respuesta alta" o "respuesta satisfactoria" se exhibe por una actividad residual reducida de la enfermedad.

"Los respondedores pobres" o "respondedores pobres" se refieren a aquellos individuos de pueden identificarse por exhibir una respuesta deteriorada después de un año de tratamiento con hormona del crecimiento en comparación con la población GHD o TS que exhiben un nivel de respuesta medio después de un año de tratamiento con hormona del crecimiento. "Respondedores altos" o "respondedores satisfactorios" hace referencia a aquellos individuos de pueden identificarse por exhibir una respuesta incrementada a un año de tratamiento con hormona del crecimiento en comparación con la población GHD o TS que exhibe un nivel de respuesta medio después de un año de tratamiento con hormona del crecimiento.

La presente invención radica en el análisis farmacogenómico de evaluación de variaciones génicas en un grupo de 310 pacientes de GHD o TS.

En los ejemplos específicos que se describen en la presente solicitud de patente, las categorías extremas requeridas para los análisis genéticos categóricos se definen por cuartiles:

- los respondedores pobres se representan en esta memoria por el cuartil primero e inferior (designado como Q1), designado también por el 25% más bajo de los datos (percentil 25);
- los respondedores altos se representan en esta memoria por el cuartil tercero y cuartil superior (designado como Q3) y designado también por el 75% más alto (percentil 75);
- el grupo intermedio se representa en esta memoria por los datos de >Q1 y <Q3, designados también como el 50% intermedio de los datos.

Estos cuartiles se definieron tomando en consideración el grupo de edad de los pacientes.

La presente invención está dirigida en una primera realización a un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:

- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en GRB10 rs933360 cualquiera de los genotipos CC o TC; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC o TC en GRB10 rs933360 un Cambio de Estatura intermedio o bajo en cm respecto de la Línea Base.

Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:

- 5 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en SOS1 rs2888586 el genotipo CC; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC en SOS1 rs2888586 un Cambio de Estatura intermedio o bajo en cm respecto de la Línea Base.

10 Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:

- 15 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en CYP19A1 rs10459592 el genotipo GG; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en CYP19A1 rs10459592 un Cambio de Estatura alto en cm respecto de la Línea Base.

20 Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:

- 25 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en GRB10 rs4521715 cualquiera de los genotipos GG o AG; y
- b. predecir a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos GG o AG en GRB10 rs4521715 un Cambio de Estatura intermedio o bajo en cm respecto de la Línea Base.

30 Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:

- 35 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en IGF2 rs3213221 el genotipo CC; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC en IGF2 rs3213221 un Cambio de Estatura alto en cm respecto de la Línea Base.

40 Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:

- 45 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en SOS2 rs13379306 cualquiera de los genotipos AA o AC; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo AA o AC en SOS2 rs13379306 un Cambio bajo en Estatura en cm respecto de la Línea Base.

50 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:

- 55 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en GRB10 rs7777754 el genotipo GG; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en GRB10 rs7777754 un o SDS de Cambio de Estatura bajo respecto de la Línea Base.

60 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:

- 65 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en SOS1 rs2888586 el genotipo CC; y

- b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC en SOS1 rs2888586 un SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base.
- 5 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:
- 10 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en IGF2 rs3213221 el genotipo CC; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC en IGF2 rs3213221 un SDS de Cambio de Estatura alto respecto de la Línea Base.
- 15 Se describe también un método de identificación del SDS de Velocidad de Crecimiento en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:
- 20 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en GHRHR rs2267723 el genotipo GG; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en GHRHR rs2267723 un SDS de Velocidad de Crecimiento intermedio o bajo.
- 25 Se describe también un método de identificación del SDS de Velocidad de Crecimiento en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:
- 30 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en IGFBP3 rs3110697 el genotipo AA; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo AA en IGFBP3 rs3110697 un SDS de Velocidad de Crecimiento intermedio o bajo.
- 35 Se describe también un método de identificación del SDS de Velocidad de Crecimiento en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:
- 40 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en CYP19A1 rs700518 el genotipo CC; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC en CYP19A1 rs700518 un SDS de Velocidad de Crecimiento.
- 45 Se describe también un método de identificación del SDS de Velocidad de Crecimiento en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:
- 50 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en CYP19A1 rs767199 el genotipo AA; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo AA en CYP19A1 rs767199 un SDS de Velocidad de Crecimiento alto.
- 55 Se describe también un método de identificación del SDS de Velocidad de Crecimiento en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:
- 60 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en CYP19A1 rs4545755 el genotipo AA; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo AA en CYP19A1 rs4545755 un SDS de Velocidad de Crecimiento alto.

Se describe también un método de identificación del SDS de Velocidad de Crecimiento en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:

- 5
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en CYP19A1 rs10459592 el genotipo GG; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en CYP19A1 rs10459592 un SDS de Velocidad de Crecimiento alto.

10

Se describe también un método de identificación del SDS de Velocidad de Crecimiento en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:

- 15
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en HRAS rs11246176 cualquiera de los genotipos GG o AG; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG o AG en HRAS rs11246176 un SDS de Velocidad de Crecimiento alto.

20

Se describe también un método de identificación del SDS de Velocidad de Crecimiento en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:

- 25
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en IGF2 rs3213221 el genotipo CC; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC en IGF2 rs3213221 un SDS de Velocidad de Crecimiento alto.

30

Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:

- 35
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en SOCS2 rs1498708 cualquiera de los genotipos TT o TC; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo TT o TC en SOCS2 rs1498708 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base intermedio o bajo.

40

Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:

- 45
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en PIK3R2 rs2267922 el genotipo GG; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en PIK3R2 rs2267922 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base alto.

50

Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:

- 55
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en IRS1 rs2288586 cualquiera de los genotipos CC o CG; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC o CG en IRS1 rs2288586 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base bajo.

60

Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:

- 65
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en PIK3CD rs4846192 el genotipo GG; y

- b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en PIK3CD rs4846192 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base alto.
- 5 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:
- 10 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en PIK3R1 rs2161120 el genotipo GG; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en PIK3R1 rs2161120 un cambio intermedio o alto en SDS de BMI respecto de la Línea Base.
- 15 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:
- 20 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en GHR rs4130113 el genotipo GG; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en GHR rs4130113 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base bajo.
- 25 Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:
- 30 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en LHX4 rs3845395 cualquiera de los genotipos CC o GC; y
- b. predecir a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos CC o GC en LHX4 rs3845395 un cambio de estatura en cm respecto de la Línea Base alto.
- 35 Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:
- 40 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en LHX4 rs3845395 el genotipo GG; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en LHX4 rs3845395 un Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base intermedio o bajo.
- 45 Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:
- 50 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en CDK4 rs2069502 cualquiera de los genotipos TT o TC; y
- b. predecir a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos TT o TC en CDK4 rs2069502 un Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base alto.
- 55 Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:
- 60 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en CDK4 rs2069502 el genotipo CC; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC en CDK4 rs2069502 un Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base intermedio o bajo.

Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 5
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en LHX4 rs4652492 el genotipo GG; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en LHX4 rs4652492 un Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base intermedio o bajo.

10

Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 15
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en TGFB1 rs4803455 el genotipo CC; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC en TGFB1 rs4803455 un Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base intermedio o bajo.

20

Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 25
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en SOS1 rs2168043 cualquiera de los genotipos AA o AC; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo AA o AC en SOS1 rs2168043 un Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base alto.

30

Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 35
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en PIK3R3 rs809775 el genotipo TT; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo TT en PIK3R3 rs809775 un Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base bajo.

40

Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 45
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en PPP1CB rs6725177 el genotipo CC; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC en PPP1CB rs6725177 un Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base bajo.

50

Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 55
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en IGFBP3 rs3110697 el genotipo GG; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en IGFBP3 rs3110697 un Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base bajo.

60

Se describe también un método de identificación del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 65
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en MYOD1 rs3911833 cualquiera de los genotipos TT o TC; y

- b. predecir a partir de la presencia del genotipo TT o TC en MYOD1 rs3911833 un Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base intermedio o alto.
- 5 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:
- 10 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en IRS4 rs2073115 cualquiera de los genotipos TT, TC o T; y
- b. predicción, a partir de la presencia del genotipo TT, TC o T en IRS4 rs2073115 un SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base SDS alto.
- 15 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:
- 20 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en RB1 rs9568036 el genotipo GG; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en RB1 rs9568036 un SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base alto.
- 25 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:
- 30 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en PTPN1 rs2038526 cualquiera de los genotipos TT o TC; y
- b. predicción, a partir de la presencia del genotipo TT o TC en PTPN1 rs2038526 un SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base bajo.
- 35 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:
- 40 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en PTPN1 rs2038526 el genotipo CC; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC en PTPN1 rs2038526 un SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base intermedio o alto.
- 45 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:
- 50 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en PTPN1 rs13041704 cualquiera de los genotipos CC o AC; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC o AC en PTPN1 rs13041704 un SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base bajo.
- 55 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de Estatura con respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:
- 60 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en PTPN1 rs13041704 el genotipo AA; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo AA en PTPN1 rs13041704 un SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base intermedio o alto.

Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de Estatura con respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 5
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en PTPN1 rs1570179 el genotipo CC; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC en PTPN1 rs1570179 un SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base intermedio o alto.

10

Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 15
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en PTPN1 rs914460 el genotipo TT; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo TT en PTPN1 rs914460 un SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base intermedio o alto.

20

Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 25
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en PTPN1 rs3787335 cualquiera de los genotipos GG o TG; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG o TG en PTPN1 rs3787335 un SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base bajo.

30

Se describe también un método de identificación del SDS de Velocidad de Crecimiento en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 35
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en ESR1 rs2347867 el genotipo GG; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en ESR1 rs2347867 un SDS de Velocidad de Crecimiento alto.

40

Se describe también un método de identificación del SDS de Velocidad de Crecimiento en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 45
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en IRS4 rs2073115 cualquiera de los genotipos TT, TC o T; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo TT, TC o T en IRS4 rs2073115 un SDS de Velocidad de Crecimiento alto.

50

Se describe también un método de identificación del SDS de Velocidad de Crecimiento en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 55
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en JAK2 rs7034753 el genotipo AA; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo AA en JAK2 rs7034753 un SDS de Velocidad de Crecimiento bajo.

60

Se describe también un método de identificación del SDS de Velocidad de Crecimiento en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 65
- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en RB1 rs9568036 el genotipo GG; y

- b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en RB1 rs9568036 un SDS de Velocidad de Crecimiento alto.

5 Se describe también un método de identificación del SDS de Velocidad de Crecimiento en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en SREBF1 rs9899634 el genotipo AA; y
- 10 b. predecir a partir de la presencia del genotipo AA en SREBF1 rs9899634 un SDS de Velocidad de Crecimiento bajo.

15 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en TGFA rs378322 cualquiera de los genotipos AA o AG; y
- 20 b. predecir a partir de la presencia del genotipo AA o AG en TGFA rs378322 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base bajo.

25 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio en BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en BCL2 rs12958785 el genotipo GG; y
- 30 b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en BCL2 rs12958785 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base alto.

35 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en BCL2 rs12958785 cualquiera de los genotipos AA o AG; y
- 40 b. predecir a partir de la presencia del genotipo AA o AG en BCL2 rs12958785 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base intermedio o bajo.

45 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en CYP19A1 rs767199 el genotipo AA; y
- 50 b. predecir a partir de la presencia del genotipo AA en CYP19A1 rs767199 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base alto.

55 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en BCL2 rs1531695 el genotipo TT; y
- 60 b. predecir a partir de la presencia del genotipo TT en BCL2 rs1531695 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base alto.

Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 5 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en BCL2 rs4987792 el genotipo GG; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo GG en BCL2 rs4987792 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base alto.

10 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 15 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en BCL2 rs744569 el genotipo AA; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo AA en BCL2 rs744569 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base alto.

20 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 25 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en BCL2 rs731014 el genotipo TT; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo TT en BCL2 rs731014 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base alto.

30 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 35 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en ESR1 rs7761846 cualquiera de los genotipos CC o TC; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC o TC en ESR1 rs7761846 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base bajo.

40 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 45 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en el conjunto STAT rs2293152 el genotipo CC; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC en el conjunto STAT rs2293152 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base intermedio o bajo.

50 Se describe también un método de identificación del SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que padece Síndrome de Turner, comprendiendo el método los pasos de:

- 55 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en SH2B2 rs803090 cualquiera de los genotipos AA o AG; y
- b. predecir a partir de la presencia del genotipo AA o AG en SH2B2 rs803090 un SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base alto.

60 En todas las secciones anteriores, A, T, C y G representan adenina, timina, citosina y guanina, respectivamente.

Las muestras de DNA conforme a la presente invención pueden obtenerse tomando muestras de sangre de un individuo.

Preferiblemente, el tratamiento con hormona del crecimiento se ha llevado a cabo durante aproximadamente un año.

65

Se describe también un kit para detectar un marcador genético o una combinación de marcadores genéticos que están asociados con el nivel de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento, como se ha expuesto anteriormente en asociación con la respuesta de biomarcadores para el tratamiento con GH y en este caso particular con la respuesta de IGF-I.

5
Cinta No. 34 (cara B) y 35-36

El kit comprende una sonda o un conjunto de cebadores oligonucleotídicos diseñados para identificar cada uno de los alelos en cualquiera de las variantes genéticas arriba descritas.

10
Sondas y cebadores que pueden utilizarse como se describe en esta memoria son preferiblemente fragmentos de secuencias o se hibridan a las secuencias que se ha demostrado están asociadas con el Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base, SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base, SDS de Velocidad de Crecimiento y SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta a un año de tratamiento con GH.

15
Los resultados que se describen en esta memoria pueden aplicarse en métodos de medicina personalizada. La medicina personalizada es, conforme a la presente solicitud de patente, el uso de información y datos del genotipo de un paciente para estratificar la enfermedad, seleccionar una medicación, proporcionar una terapia, o iniciar una medida preventiva que es particularmente adecuada para dicho paciente en el momento de la administración.

20
Además de información genética, otros factores, que incluyen formación de imágenes, información de laboratorio y clínica acerca del proceso de la enfermedad o el paciente, juegan un papel igualmente importante. Se cree que la medicina personalizada hará posible en el futuro proporcionar el fármaco apropiado, en la dosis apropiada, al paciente apropiado, y en el momento apropiado.

25
Dado que los datos generados por el presente estudio documentan una correlación entre respuesta de crecimiento al tratamiento con hormona del crecimiento humana (hGH) y la presencia de variantes genéticas específicas transportadas por pacientes humanos, la presente invención aspira a cubrir el crecimiento corporal resultante del crecimiento celular, tisular o somático en pacientes humanos modulado o regulado (regulado en sentido creciente o decreciente) por tratamiento con hGH mediante esta variante; adicionalmente, la invención aspira a abarcar el uso para propósitos de tratamiento (y/o incluso diagnóstico) de hGH natural, hGH recombinante, análogos de hGH (agonistas o antagonistas, naturales o no naturales con indiferencia de su modo de producción) que actúan mediante esta variante genética específica para modular la respuesta de crecimiento en pacientes humanos.

35
Los pacientes con un genotipo predictivo de una respuesta alta pueden recibir la dosis estándar de GH, es decir la dosis utilizada actualmente en la práctica clínica, que es, para los niños, una dosis diaria que oscila desde aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal hasta aproximadamente 0,07 mg/kg de peso corporal. Alternativamente, estos pacientes pueden recibir una dosis optimizada. Los pacientes con marcadores predictivos de una respuesta baja podrían recibir una dosis optimizada de GH o análogo de la misma. Una dosis optimizada de GH para administración a un respondedor pobre puede ser una dosis incrementada de GH comparada con la dosis estándar, como se ha demostrado una relación dosis-respuesta en términos de Velocidad de Crecimiento en los dos primeros años de tratamiento; y éste es un intervalo de dosis compatible con la dosis fijada utilizada para tratar pacientes de GHD o TS en la situación actual. Los respondedores pobres pueden ser también pacientes candidato para terapias con análogos de GH de acción prolongada con una frecuencia de administración que es decreciente.

45
Se describe también un método para tratamiento de la deficiencia de hormona del crecimiento (GHD) o Síndrome de Turner (TS) en un individuo que se encuentra en necesidad de ello, comprendiendo el método los pasos de:

- 50
- a. identificar el nivel de respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento conforme a cualquiera de los métodos arriba descritos,
 - b. tratar el individuo con hormona del crecimiento.

En una realización preferida, el individuo está identificado como respondedor pobre y se trata con una dosis de hormona del crecimiento que está optimizada comparada con la dosis estándar.

55
En una realización, un respondedor pobre se trata con una dosis de hormona del crecimiento que está incrementada comparada con la dosis estándar o se trata dicho individuo con un análogo de acción prolongada de hormona del crecimiento,

60
Los marcadores genéticos se identificaron en esta memoria como asociados a respuesta baja o alta, siendo la respuesta descrita en esta memoria el Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base, cambio en SDS de estatura respecto de la Línea Base, SDS de Velocidad de Crecimiento y SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base después de un año de tratamiento con GH. Estos marcadores genéticos pueden considerarse solos o en combinación en los métodos que se describen en esta memoria.

65

Se describe también el uso de la hormona del crecimiento en la preparación de un medicamento para tratamiento de la deficiencia pediátrica de hormona del crecimiento (GHD) o el Síndrome de Turner (TS) en un individuo que se encuentra en necesidad de ello, en donde el individuo ha sido identificado conforme a cualquiera de los métodos arriba descritos como respondedor pobre o respondedor alto al tratamiento con hormona del crecimiento.

5 Se describe también hormona del crecimiento para uso en el tratamiento de la deficiencia pediátrica de hormona del crecimiento (GHD) o el Síndrome de Turner (TS) en un individuo que se encuentra en necesidad de ello, en donde el individuo ha sido identificado conforme a cualquiera de los métodos arriba descritos como un respondedor pobre o respondedor alto al tratamiento con hormona del crecimiento.

10 En el método de identificación, kit o método de tratamiento como se describe en esta memoria, la hormona del crecimiento es preferiblemente hormona del crecimiento humana y más preferiblemente hormona del crecimiento humana recombinante. Realizaciones particulares se refieren a la hormona del crecimiento vendida bajo el nombre comercial SAIZEN®.

15 Formulaciones útiles en un método de tratamiento de un paciente de GHD o TS como se describe en esta memoria pueden ser una formulación farmacéutica líquida que comprende hormona del crecimiento o una formulación liofilizada reconstituida que comprende hormona del crecimiento. Preferiblemente la formulación está estabilizada por un poliol, más preferiblemente un disacárido y aún más preferiblemente sacarosa.

20 En lo que sigue, la presente invención se ilustrará por medio de los ejemplos siguientes que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos

25 **Ejemplo 1: Determinación del genotipo**

1.1. Antecedentes

30 GHD y TS y las diferentes respuestas auxológicas al tratamiento con GH en las dos enfermedades pueden estar asociadas cada una con una variación genética específica en uno o varios genes. En el presente estudio, la investigación para asociaciones entre genes que contienen variaciones, en la presente descripción SNPs, denominados genes de susceptibilidad, y la enfermedad o respuesta al tratamiento, se enfocó en genes candidato que se seleccionaron basándose en el papel fisiológico de las proteínas que codifican los mismos y su implicación potencial en las enfermedades, GHD y TS, o en la respuesta al tratamiento con GH. La lista de genes candidato seleccionados se proporciona en la Tabla 1.

35 La respuesta al tratamiento con GH se midió por el Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base, SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base, SDS de velocidad de crecimiento y SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta a un año de tratamiento con GH.

Tabla 1

GENES RELACIONADOS CON GHD O TS

FGF-R3	GH-1
GH-R	GHRH
GHRH-R	Glut4
HESX-1	IGF-1
Insulina-VNTR LHX3	LHX4
POU1F1 (Pit-1)	Prop-1
SHOX-1	SHOX-2
STAT-5	

45

GENES RELACIONADOS CON GHD & IGF-1

ALS	APS (SH2B2)
Arrestin-1 (ARRB1)	GAB-1
GHI	GH-R
GHRH	GHRH-R
IDI & ID2	IGF-1
IGF-1-R	IGF-11
IGF-11-R	IGF-BP3
IGF-BPI	IGF-BP-2
IGF-BPIO	JAK2
MAP quinasa	PGDF-R
PTPI(PTPNI)	Subunidades PI3quinasa
p60dok	SHC1
STAT-5	SOCS-2
STAT-3	GRB10
SHPS-1	SH2B2

GENES RELACIONADOS CON INSULINA

Adiponectina (Acrp30 o AdipoQ)	ADRβ3)
AKT 1 & AKT2	Glut4
Glut1 conocido también como SLCA1	GRB2
Insulina (VNTR)	Insulina-R
IRS-1	IRS-2
IRS-4	LEP (leptina)
LEP-R (Leptina-R) (Ob-R)	pp120/HA4 (CEACAM8)
Quinasa PI3 p85	Quinasa PI3 p110 α y p110 β (sitio de fijación polimórfico de GATA) Proteína-Fosfatasa 1 (PP1)
PTP1β	PDK1
PPARγ	PPARγCo-activador1 (PGC1)
RAs	SHIP2
SHC1	SOS 1 & 2
SREBP-1c	TNFα

5 GENES RELACIONADOS CON EL METABOLISMO ÓSEO

AR	Aromatasa
ER-α	GPCRs
Miogenina	MyoD
p21	PKCa
RA-R	

ONCOGENES & GENES INFLAMATORIOS RELACIONADOS

bc1-2	c-Erb B1
c-fos	c-jun
jun-b	c-myc
CDK2, CDK4 y CDK6	Ciclina D
TGF- α	TGF- β
p53	Ras
Rb	WT1

GENES RELACIONADOS CON INFLAMACIÓN

GATA1	IL-4
IL-6	TNF- α

5 Los genes candidato seleccionados se han visto implicados previamente en el crecimiento, el mecanismo de acción de la hormona del crecimiento, o la deficiencia de hormona del crecimiento o Síndrome de Turner. El propósito del estudio fue investigar si TS, GHD en asociación a Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base, SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base, SDS de velocidad de crecimiento y SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base en respuesta a un año de tratamiento con GH en estas enfermedades están correlacionados con una variante o un patrón de variantes de DNA específico. La existencia de una correlación de este tipo indicaría que o bien el o los genes que llevan la o las variantes identificadas o uno o más genes que se encuentran en la proximidad de las variantes puede(n) ser uno o más genes de susceptibilidad.

1.2. Materiales y Métodos

1.2.1. Extracción y preparación de las muestras de DNA

El análisis se realizó sobre DNA extraído de leucocitos polimorfonucleares. Se recibieron un total de 319 muestras de sangre. De estas 319, 3 muestras no estaban doblemente codificadas y fueron destruidas por el laboratorio de genómica. Las 316 muestras restantes pasaron al análisis genómico. De estas 316 muestras de DNA analizadas, 3 eran duplicados que daban como resultado 313 DNAs analizados correspondientes a 313 en el estudio Predict. Después de la transferencia de los datos clínicos, 3 pacientes con DNA analizado no tenían ningún dato clínico recogido.

Así pues, se determinó el genotipo de 310 pacientes que resultaron elegibles para los estudios de asociación.

Con relación al análisis durante un año del estudio de seguimiento, se determinó el genotipo de 310 pacientes que fueron elegibles para los estudios de asociación. Únicamente 170 consintieron en participar en el estudio de seguimiento después de la intervención inicial de un mes de estudio. 60 TS y 110 GHD tienen la Línea Base y los valores auxológicos del año uno requeridos para la asociación descrita en la presente solicitud de patente.

Se extrajo DNA de 316 muestras de sangre entre noviembre de 2006 y noviembre de 2007 utilizando un kit Qiagen (QIAamp DNA Blood Midi Kit/Lote 127140243/Ref 51185). Después de la extracción, se controlaron la calidad y cantidad del DNA (QC.1 y QC.2) por medidas de absorbancia a longitudes de onda de 260 nm y 280 nm utilizando un espectrofotómetro (Molecular Devices Spectramax Plus) y electroforesis de las muestras de DNA en geles de agarosa.

QC.1: Ratio de absorbancia 260 nm/280 nm y concentración de DNA calculada a partir del valor de absorbancia a 280 nm.

QC.2: Electroforesis en gel de agarosa.

La totalidad de las 316 muestras de DNA pasaron los criterios de aceptación definidos por QC.1: ratio de absorbancia entre 1,7 y 2,1 y concentración de DNA superior a 50 ng/ μ L.

La totalidad de las 316 muestras pasaron los criterios de aceptación definidos por QC.2: para cada muestra, una banda definida claramente visible en gel de agarosa después de electroforesis con un peso molecular alto correspondiente a DNA genómico no degradado.

Una parte alícuota de 3 μ g de DNA de cada muestra se distribuyó en 4 microplacas de 96 pocillos. Cada microplaca contenía también un control negativo y un DNA genómico de referencia (designado como DNA 103).

Las 4 microplacas recibieron un nombre que variaba desde Saizen-PL1 a Saizen-PL4. Las 316 muestras recibieron un número de determinación de genotipo que oscilaba desde 50-I657 a 50-I972.

1.2.2. Tecnología de Microrredes de DNA

5 Se utilizó para la determinación del genotipo la tecnología de microrredes de DNA. Una microrred es una herramienta experimental que fue desarrollada para satisfacer las necesidades de análisis completo del genoma a fin de cribar simultáneamente un número muy grande de genes o productos génicos. Debido a su formato miniaturizado y su susceptibilidad de automatización, una microrred es adecuada para análisis de alta potencia. La técnica está basada en la capacidad de dos moléculas de ácido nucleico para unirse selectivamente (hibridarse) una a otra si sus secuencias son complementarias. Un conjunto de fragmentos de ácido nucleico diferentes, la sonda, se fija covalentemente en posiciones definidas sobre un soporte sólido de unos pocos centímetros cuadrados. El material genético a analizar, la diana, se expone a la sonda desplegada. Utilizando la propiedad de hibridación selectiva de los ácidos nucleicos, las sondas se diseñan de tal manera que las mismas se unirán sólo a aquellas moléculas diana que presentan interés en la investigación particular. La marcación selectiva del complejo unido y el conocimiento de la identidad de cada sonda basado en su localización en la red permite la identificación de las moléculas diana.

20 En este experimento, se utilizó el protocolo de tecnología Illumina GoldenGate. Esta tecnología está basada en cuentas de sílice de 3 micrómetros que se autoensamblan en micropocillos en cualquiera de dos sustratos, haces de fibra óptica o portaobjetos planos de sílice. Cuando se ensamblan aleatoriamente en uno de estos dos sustratos, las cuentas tienen una separación uniforme de ~ 5,7 micrómetros. Cada cuenta se cubre con centenares de miles de copias de un oligonucleótido específico que actúan como secuencias de captura.

25 Se seleccionaron 1536 SNPs a partir de 103 genes candidatos y se determinó con éxito el genotipo de 1448 SNPs para todos los individuos y se analizaron en 97 genes candidato de estos 1448 SNPs. Las muestras fueron distribuidas aleatoriamente por el técnico en biobancos en 4 microplacas de 96 pocillos. Cada microplaca se procesó luego secuencialmente utilizando un kit Illumina diferente y Sentrix Array Matrix para cada placa.

30 1.2.3. Análisis Genético

Para datos cuantitativos continuos, se utilizó el software R versión 2.9.0, (R: Lenguaje y entorno para computación estadística) para análisis de los datos a fin de realizar un análisis de asociación cuantitativo. Se utilizó la función "kruskal.test" a fin de realizar el test de rangos con signo Kruskal-Wallis no paramétrico de un solo marcador.

35 Para análisis categóricos, se utilizaron algoritmos de software de análisis de asociación para el análisis de asociación de un solo marcador, análisis de asociación de número de copias ligado al cromosoma sexual, para análisis de asociación de haplotipos y para análisis de todas las combinaciones de diplotipos de dos marcadores.

40 Únicamente los datos disponibles se integraron en el análisis, sin realizar imputación alguna.

1.2.4. Estimación de la Estructura de Desequilibrio de Enlace (LD)

45 Se estimó el número de bloques de Desequilibrio de Enlace (LD) en cada gen en los dos grupos de enfermedad por medio del procedimiento "ALLELE" SAS, mediante la interfaz JMP Genomics. Ésta se utilizó para computar los valores p ajustados.

1.2.5. Tests Estadísticos

50 • Análisis continuos

Para un fenotipo dado durante un año (Cambio de Estatura en cm, SDS del Cambio de Estatura, SDS de velocidad de crecimiento y SDS del Cambio en BMI), se construyeron nuevas variables, indicando la presencia de los alelos mayor y menor.

55 *Asociación genotípica*

60 La asociación entre el genotipo y la variable fenotípica cuantitativa se evaluó por el test de asociación Kruskal-Wallis implementado por la función 'kruskal.test' del paquete de software R. La salida principal de este procedimiento era una tabla que daba esencialmente los niveles de probabilidad (valores p) para el efecto categórico del genotipo sobre el fenotipo, para cada SNP y grupo de enfermedad.

Asociación alélica

5 Análogamente, la asociación entre la presencia del alelo mayor y la variable cuantitativa del biomarcador se evaluó también por el test de asociación Kruskal-Wallis implementado por la función 'kruskal.test' del paquete de software R. Esto mismo se repitió para el alelo menor.

La salida de estos procedimientos era una tabla que daba esencialmente los valores p para el efecto sobre el fenotipo de la presencia del alelo correspondiente, para cada SNP y grupo de enfermedad.

10 *Selección de SNPs y genes asociados significativamente*

Se produjeron dos tablas de sumario para unir la salida de los test de asociación realizados (Valor p y naturaleza de la variable genética correspondiente) junto con tipo de enfermedad, SNP y nombres de los genes, número de SNPs testados y de bloques LD en el gen, y SNP de frecuencia del alelo menor (MAF) y tasa de llamada.

15 Para selección de asociaciones significativas, se aplicó la corrección de Bonferroni para ensayos múltiples a fin de computar los valores p ajustados basados en el número de bloques LD testados en el mismo gen (Tabla 4A; Valor p nominal).

20 Se realizó una selección agresiva inicial de genes que contenían SNPs elegibles para asociación por selección de observaciones en las que la MAF era mayor que 0,1 a fin de tener una frecuencia de la frecuencia del alelo menor (MAF) superior al 10% (Tabla 4B; MAF), la tasa de llamada mayor que 0,95, y el Valor p inicial sin ajustar era menor que el punto de corte por significación nominal 0,05.

25 La selección final de genes asociados significativamente se basó en el ajuste de los valores p nominales del marcador por el número de bloques LD (Tabla 4A; valores p ajustados), utilizado como estimación del número de tests independientes aplicados a cada gen.

Información relevante:

30 Versión R: 2.9.0

Citación de R:

35 R Development Core Team (2009). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.

• *Análisis categórico: predicción*

40 Se evaluaron una selección de SNPs en cuanto a uso potencial en estratificación de los pacientes y asociación con los parámetros auxológicos de punto final siguientes durante un año: Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base, SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base, SDS de velocidad de crecimiento y SDS de Cambio de Índice de Masa Corporal (BMI) respecto de la Línea Base. Estas variables cualitativas continuas se clasificaron en categorías que se analizaron como tablas de contingencia 2 X 2 utilizando el test exacto de Fisher para la estadística chi-cuadrado.

- Los respondedores satisfactorios se definieron por tener valores para cada una de las cuatro variables de punto final que eran mayores que o iguales al tercer cuartil de la distribución para cada variable.

50 - Los respondedores pobres se definieron por tener valores para cada una de las cuatro variables de punto final que eran menores que o iguales al primer cuartil de la distribución para cada variable.

- Los respondedores intermedios se definieron por tener valores para cada uno de las cuatro variables de punto final que eran menores que Q3 y mayores que Q1.

55 - Los cuartiles se calcularon independientemente para cada uno de 3 grupos de edad dentro de cada una de las variables de punto final. Los valores de los cuartiles superior (3º) e inferior (1º) se dan en la Tabla 1B más adelante.

Los cuartiles se definieron teniendo también en cuenta el grupo de edad.

60

ES 2 518 893 T3

Tabla 1B. Umbrales de Cuartil para los Diferentes Grupos de Edad dentro de Cuatro Puntos Finales Auxológicos del año uno para Niños con GHD y TS.

		Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base AUHTCGCM)					
asunto	Grupo de edad	punto de corte 25%	punto de corte 25%	N total	N alto	N bajo	N intermedio
		superior	inferior				
GHD	< 8 años	11,14	7,88	37	10	10	17
GHD	>=8 años, <=12 años	9,465	6,9	56	14	14	28
GHD	> 12 años	10,54	7,31	17	5	5	7
GHD	Total N			110	29	29	52
GHD	Total%			100	26,364	26,364	47,273
TS	< 8 años	9,31	7,18	22	6	6	10
TS	>=8 años, <=12 años	9,225	6,635	28	7	7	14
TS	> 12 años	6,42	5,26	10	3	3	4
	N total			60	16	16	28
	Total %			100	26,667	26,667	46,667

		SDS de Velocidad de Crecimiento (AUHVSDS)						
asunto	Grupo de edad	punto de corte 25%	punto de corte 25%	N total	N alto	N bajo	N intermedio	
		superior	inferior					
5	GHD	< 8 años	6,3	2,61	37	10	10	17
10	GHD	>=8 años, <=12 años GHD	3,11	0,47	56	15	14	27
	GHD	> 12 años GHD	1,72	0,16	17	5	5	7
	GHD	Total N			110	30	29	51
	GHD	Total %			100	27,273	26,364	46,364
15	TS	< 8 años	4,1	1,45	22	6	6	10
	TS	>=8 años, <=12 años	1,875	0,515	28	7	7	14
	TS	> 12 años N total	7,31	1,2	10	3	3	4
		Total %			60	16	16	28
20					100	26,667	26,667	46,667

		SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base (AUHCGSDS)					
		punto de corte superior	punto de corte inferior	N total	N alto	N bajo	N intermedio
asunto	Grupo de edad						
GHD	< 8 años	1,36	0,51	37	10	10	17
GHD	>=8 años, <=12 años	0,78	0,375	56	15	14	27
GHD	> 12 años	0,81	0,02	17	S	S	7
GHD	N total			110	30	29	51
GHD	Total %			100	27,273	26,364	46,364
TS	< 8 Años	0,82	0,48	22	6	6	10
TS	>=8 años, <=12 años	0,68	0,155	28	7	7	14
TS	> 12 años	0,75	0,09	10	3	3	4
	N total			60	16	16	28
	Total%			100	26,667	26,667	46,667

		SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base (AUBSDSCG)					
		punto de corte superior	punto de corte inferior	N total	N alto	N bajo	N intermedio
asunto	Grupo de edad						
GHD	< 8 años	0,585	-0,355	36	9	9	18
GHD	>=8 años, <=12 años	0,19	-0,29	56	14	15	27
GHD	> 12 años	0,14	-0,36	17	5	5	7
GHD	N Total			109	28	29	52
GHD	Total %			100	25,688	26,606	47,706
TS	< 8 años	0,04	-0,76	22	6	6	10
TS	>=8 años, <=12 años	0,23	-0,895	28	7	7	14
TS	> 12 años	0,06	-0,9	10	3	3	4
	N total			60	16	16	28
	Total %			100	26,667	26,667	46,667

- Los análisis consistieron en tests para cada una de dos comparaciones alternativas, respondedores altos ($\geq Q3$) frente a respondedores intermedios y bajos ($< Q3$); y respondedores pobres ($\leq Q1$) frente a respondedores intermedios y altos ($> Q1$). Cada uno de los dos contrastes se testó utilizando dos modelos genéticos distintos, dominancia del alelo mayor (Ma) y recesivo para el alelo mayor. El alelo mayor (Ma) se define como el más frecuente de los dos alelos alternativos de cada marcador de DNA, y el alelo menor (Mi) se define como el menos frecuente de los dos alelos alternativos. Los dos marcadores genotípicos para el test de dominancia del alelo mayor son los genotipos MaMa o MaMi frente al genotipo MiMi. Los dos marcadores genotípicos dentro del test del alelo mayor recesivo son los genotipos MaMa frente a MiMi o MaMi. Cada uno de los dos marcadores genotípicos alternativos está asociado (más frecuente) en una de las dos categorías alternativas para cada contraste. Por tanto, cada marcador genotípico del marcador de DNA es indicativo de una de las dos categorías alternativas.
- 15 Los marcadores de DNA se seleccionaron como biomarcadores potenciales si los mismos estaban asociados con una de las cuatro variables de punto final para un Valor p exacto ajustado (para tests múltiples) de Fisher que era menor que o igual a 0,10. Además del Valor p para los tests, se anotaron también los parámetros siguientes de la asociación:
- 20 • Riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza de 95% para RR: RR es el aumento en probabilidad de ser un individuo de Categoría 1 (respondedor alto o bajo, dependiendo del contraste testado), dado que el individuo lleva el marcador genotípico asociado a la Categoría 1 con relación a la probabilidad de ser un individuo de Categoría 1 dado que el individuo lleva el marcador genotípico alternativo.

- Valor predictivo positivo (PPV): la probabilidad de ser un individuo de Categoría 1 dado que el individuo lleva el marcador genotípico asociado a la Categoría 1. El valor esperado para PPV sin efecto asignado es 25%. Las desviaciones aumentadas respecto de este nivel indican la utilidad del biomarcador.
- 5
- Valor predictivo negativo (NPV): la probabilidad de ser un individuo de Categoría 2 (respondedor intermedio o bajo, o respondedor intermedio o alto, dependiendo del contraste) dado que el individuo lleva el marcador genotípico asociado a la Categoría 2. El valor esperado para NPV sin efecto asignado es 75%. Las desviaciones incrementadas respecto de este nivel indican la utilidad del biomarcador.
- 10
- Frecuencia de los dos marcadores genotípicos para cada biomarcador: los valores entre 15 y 85% para estas frecuencias indican un marcador suficientemente frecuente para ser un biomarcador útil.

1.3. Resultados

15 El propósito de este estudio fue la identificación de marcadores genéticos asociados con la variación de puntos finales clínicos relevantes al crecimiento, en este caso Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base, SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base, SDS de velocidad de crecimiento y SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base anualizados, y que reflejan por tanto el efecto de crecimiento de un año de tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante en niños GHD o TS.

20 **Asociación con Cambio de Estatura en cm Respecto de la Línea Base, SDS de Cambio de Estatura Respecto de la Línea Base, SDS de Velocidad de Crecimiento, y SDS de Cambio de BMI Respecto de la Línea Base**

En este estudio se consideraron como los marcadores primarios de respuesta de crecimiento el Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base, el SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base, el SDS de Velocidad de Crecimiento, y el SDS de Cambio de BMI respecto de la Línea Base.

25 **- Asociación de SNPs en genes candidato por análisis continuo**

30 Se testaron SNPs respecto de asociación (genotípica, dominancia del alelo mayor o menor) y los SNPs que se encontró estaban asociados con los puntos finales clínicos arriba indicados por estos análisis continuos se consignan en la Tabla 4 más adelante.

- Análisis de predicción de SNPs por análisis categórico

35 Considerando las categorías de respuesta, se encontraron asociaciones significativas para niños GHD en relación con cierto número de SNPs como se representa en las Tablas 2 y 3.

- *Niños GHD*

Tabla 2: SNPs Marcadores en Individuos GHD

Leyenda: Valor p ajustado no paramétrico, Valor p del análisis de la Varianza Kruskal-Wallis de Una Vía por el Test de Rangos ajustado para el número de bloques LD testados en el gen. Modelos categóricos: El test de dominancia compara los portadores del alelo mayor (Genotipos MaMa o MaMi) frente a los no portadores del alelo mayor (Genotipo MiMi); el test recesivo compara los portadores del alelo menor (Genotipos MaMi o MiMi) frente a los no portadores del alelo menor (Genotipo MaMa). Valor p categórico exacto, Valor p del Test Exacto de Fisher. Valores p categóricos ajustados, Valor p del Test Exacto de Fisher ajustado por número de bloques LD testados en el gen. Riesgo Relativo, probabilidad incrementada de ser un respondedor de Categoría 1 para portadores del genotipo marcado comparada con los portadores del genotipo no marcador. Riesgo Relativo 95% CI, intervalo dentro del cual el riesgo relativo verdadero tendrá una probabilidad de 95%. Valor Predictivo Positivo (PPV), proporción de respondedores de Categoría 1 que llevan el genotipo marcado. Valor Predictivo Negativo (NPV), proporción de no respondedores de Categoría 2 que llevan el genotipo no marcador.

AUHTCGCM

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Valor p					
				ajustado no-paramétrico	Modelo Categórico	Valor p Categórico Exacto	Valor p Categórico Ajustado	Riesgo Relativo	Riesgo Relativo CI 95%
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs933360	GRB10	0,044800	Recesivo	0,00123	0,02590	4,76	[1,54,14,73]
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs2888586	SOS1	0,047600	Recesivo	0,00859	0,04294	3,71	[1,21,11,42]
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs10459592	CYP19A1	0,043000	Recesivo	0,00303	0,04549	2,61	[1,44, 4,71]
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs4521715	GRB10	0,100100	Recesivo	0,00127	0,02660	4,57	[1,48,14,14]
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs3213221	IGF2	0,101700	Dominancia	0,01381	0,04142	2,46	[1,36,4,45]
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs13379306	SOS2	0,066700	Recesivo	0,00602	0,04818	2,43	[1,31,4,49]

AUHTCGCM

	Punto final	Marcador	Gen	Número de individuos de		Número de individuos de		Número de individuos de		Frecuencia Total de Genotipo		Frecuencia Total de Genotipo	
				Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Marcador para Categoría 1	Marcador para Categoría 2	Marcador para Categoría 1	Marcador para Categoría 2
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs933360	GRB10	H	I + L	TT	CC & TC	0,6455	0,3545	CC	CC	0,7000	0,3000
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs2888586	SOS1	H	I + L	TT & TC	CC	0,2636	0,7364	TT & TG	CC	0,6545	0,3455
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs10459592	CYP19A1	H	I + L	GG	GG & AG	0,1545	0,8455	GG & CG	GG & AG	0,3364	0,6636
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs4521715	GRB10	H	I + L	AA	CC			AA & AC			
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs3213221	IGF2	L	I + H	AA & AC							
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs13379306	SOS2										

AUHTCGCM

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Número de individuos de		Número de individuos de		Número de individuos de		Frecuencia PPV de individuos de		Frecuencia NPV de individuos de	
				Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Portadores del Genotipo Marcador para Categoría 1	Portadores del Genotipo Marcador para Categoría 2
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs933360	GRB10	26	45	3	36	0,3662	0,9231				
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs2888586	SOS1	26	51	3	30	0,3377	0,9091				
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs10459592	CYP19A1	14	15	15	66	0,4828	0,8148				
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs4521715	GRB10	26	46	3	35	0,3611	0,9211				
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs3213221	IGF2	9	8	20	73	0,5294	0,7849				
GHD	Cambio de Estatura en cm	rs13379306	SOS2	16	21	13	60	0,4324	0,8219				

AUHCSSDS

Condición	Punto final	Marcador	Gen	no-paramétrico ajustado		Categorístico		Categorístico		Categorístico		Riesgo Relativo	
				Valor p	Modelo	Exacto	Ajustado	Valor p	Valor p	Riesgo Relativo	CI 95%		
GHD	SDS de Cambio de Estatura	rs7777754	GRB10	1	Recesivo	0,00091	0,01901	0,01901	4,01	[1,51, 10,70]			
GHD	SDS de Cambio de Estatura	rs2888586	SOS1	0,0671	Recesivo	0,00450	0,02251	0,02251	2,50	[1,37, 4,57]			
GHD	SDS de Cambio de Estatura	rs3213221	IGF2	0,2142	Dominancia	0,01633	0,04899	0,04899	2,34	[1,31, 4,21]			

AUHCGRSDS

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Frecuencia Total de Genotipo Marcador para				Frecuencia Total de Genotipo Marcador para	
				Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2
GHD	SDS de Cambio de Estatura	rs7777754	GRB10	H	I + L	TT & TG	GG	0,6182	0,3818
GHD	SDS de Cambio de Estatura	rs2888586	SOS1	L	I + H	CC	TT & TC	0,3000	0,7000
GHD	SDS de Cambio de Estatura	rs3213221	IGF2	H	I + L	CC	GG & CG	0,1545	0,8455

AUHCGRSDS

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Número de Individuos de Categoría 1 que llevan el Genotipo Marcador para		Número de Individuos de Categoría 2 que llevan el Genotipo Marcador para		Número de Individuos de Categoría 2 que llevan el Genotipo Marcador para		Frecuencia PPV de Categoría 1 entre portadores de Marcador para		Frecuencia NPV de Categoría 2 entre portadores de Marcador para	
				Categoría 1	Categoría 1	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2
GHD	SDS de Cambio de Estatura	rs7777754	GRB10	26	42	4	38	0,3824	0,9048	0,3824	0,9048	0,4545	0,8182
GHD	SDS de Cambio de Estatura	rs2888586	SOS1	15	18	14	63	0,4545	0,8182	0,4545	0,8182	0,5294	0,7742
GHD	SDS de Cambio de Estatura	rs3213221	IGF2	9	8	21	72	0,5294	0,7742	0,5294	0,7742		

AUHVSDS

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Valor p no-Paramétrico Ajustado	Modelo Categórico	Valor p Categórico Exacto	Valor p Categórico Ajustado	Riesgo Relativo	Riesgo Relativo CI 95
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs2267723	GHRHR	0,028000	Dominancia	0,00075	0,00449	NA	NA
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs3110697	IGFBP3	0,001300	Dominancia	0,00276	0,01381	NA	NA
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs700518	CYP19A1	1,000000	Dominancia	0,00049	0,00728	3,14	[1,80, 5,49]
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs767199	CYP19A1	1,000000	Dominancia	0,00067	0,01002	3,00	[1,74, 5,18]
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs4545755	CYP19A1	1,000000	Dominancia	0,00102	0,01524	2,96	[1,72, 5,10]
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs10459592	CYP19A1	0,559100	Recesivo	0,00123	0,01842	2,79	[1,57, 4,97]
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs11246176	HRAS	0,127800	Recesivo	0,01287	0,01287	2,34	[1,29, 4,24]
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs3213221	IGF2	0,226300	Dominancia	0,01633	0,04899	2,34	[1,31, 4,21]

AUHVSDS

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Genotipo Marcador para Categoría 1		Genotipo Marcador para Categoría 2		Frecuencia Total Genotipo Marcador para Categoría 2	
				Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs2267723	GHRHR	H	I + L	AA & AG	GG	0,8091	0,1909
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs3110697	IGFBP3	H	I + L	GG & AG	AA	0,8349	0,1651
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs700518	CYP19A1	H	I + L	CC	TT & TC	0,1835	0,8165
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs767199	CYP19A1	H	I + L	AA	GG & AG	0,1818	0,8182
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs4545755	CYP19A1	H	I + L	AA	GG & AG	0,1636	0,8364
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs10459592	CYP19A1	H	I + L	GG	TT & TG	0,2636	0,7364
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs11246176	HRAS	H	I + L	GG & AG	AA	0,1835	0,8165
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs3213221	IGF2	H	I + L	CC	GG & CG	0,1545	0,8455

	Punto final	Marcador	Gen	Genotipo Marcador para Categoría 1		Genotipo Marcador para Categoría 2		Frecuencia Total Genotipo Marcador para Categoría 1		Frecuencia Total Genotipo Marcador para Categoría 2	
				Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Genotipo Marcador para Categoría 1	Genotipo Marcador para Categoría 2	Genotipo Marcador para Categoría 1	Genotipo Marcador para Categoría 2
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs2267723	GHRHR	30	59	0	21	0,3371	1,0000	0,3371	1,0000
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs3110697	IGFBP3	30	61	0	18	0,3297	1,0000	0,3297	1,0000
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs700518	CYP19A1	12	8	17	72	0,6000	0,8090	0,6000	0,8090
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs767199	CYP19A1	12	8	18	72	0,6000	0,8000	0,6000	0,8000
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs4545755	CYP19A1	11	7	19	73	0,6111	0,7935	0,6111	0,7935
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs10459592	CYP19A1	15	14	15	66	0,5172	0,8148	0,5172	0,8148
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs11246176	HRAS	10	10	19	70	0,5000	0,7865	0,5000	0,7865
GHD	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs3213221	IGF2	9	8	21	72	0,5294	0,7742	0,5294	0,7742

AUHVSDS

AUHVSDS

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Genotipo Marcador para Categoría 1		Genotipo Marcador para Categoría 2		Frecuencia Total Genotipo Marcador para Categoría 1		Frecuencia Total Genotipo Marcador para Categoría 2	
				Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Genotipo Marcador para Categoría 1	Genotipo Marcador para Categoría 2	Genotipo Marcador para Categoría 1	Genotipo Marcador para Categoría 2
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs1498708	SOCS2	0,033500	Recesivo	0,04369	0,04369	2,95	[0,97, 9,03]	2,95	[0,97, 9,03]
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs2267922	PIK3R2	0,060700	Recesivo	0,01170	0,01170	2,39	[1,30, 4,40]	2,39	[1,30, 4,40]
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs2288586	IRS1	0,056500	Recesivo	0,01287	0,03862	2,34	[1,29, 4,24]	2,34	[1,29, 4,24]
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs4846192	PIK3CD	1,000000	Recesivo	0,00567	0,03972	2,51	[1,37, 4,59]	2,51	[1,37, 4,59]
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs2161120	PIK3R1	0,055200	Dominancia	0,00186	0,04102	8,77	[1,25, 61,37]	8,77	[1,25, 61,37]
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs4130113	GHR	0,353600	Recesivo	0,00205	0,04500	2,71	[1,48, 4,99]	2,71	[1,48, 4,99]

AUBSDSCG

	Punto final	Marcador	Gen	Número de individuos de Categoría 1		Número de individuos de Categoría 2		Genotipo Marcador para Categoría 1		Genotipo Marcador para Categoría 2		Frecuencia Total Genotipo Marcador para Categoría 1		Frecuencia Total Genotipo Marcador para Categoría 2	
				Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Genotipo Marcador para Categoría 1	Genotipo Marcador para Categoría 2	Genotipo Marcador para Categoría 1	Genotipo Marcador para Categoría 2
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs1498708	SOCS2	H	I + L	CC	TT & TC	0,7383	0,2617	0,7383	0,2617	0,7383	0,2617	0,7383	0,2617
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs2267922	PIK3R2	H	I + L	GG	CC & CG	0,2661	0,7339	0,2661	0,7339	0,2661	0,7339	0,2661	0,7339
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs2288586	IRS1	L	I + H	CC & CG	GG	0,1835	0,8165	0,1835	0,8165	0,1835	0,8165	0,1835	0,8165
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs4846192	PIK3CD	H	I + L	GG	AA & AG	0,2569	0,7431	0,2569	0,7431	0,2569	0,7431	0,2569	0,7431
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs2161120	PIK3R1	L	I + H	AA & AG	GG	0,7615	0,2385	0,7615	0,2385	0,7615	0,2385	0,7615	0,2385
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs4130113	GHR	L	I + H	GG	AA & AG	0,3119	0,6881	0,3119	0,6881	0,3119	0,6881	0,3119	0,6881

AUBSDSCG

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Número de individuos de Categoría 1 que llevan el Genotipo Marcador para Categoría 1		Número de individuos de Categoría 2 que llevan el Genotipo Marcador para Categoría 2		Número de individuos de Categoría 1 que llevan el Genotipo Marcador para Categoría 1		Número de individuos de Categoría 2 que llevan el Genotipo Marcador para Categoría 2		Frecuencia PPV de Categoría 1 entre portadores de Marcador para Categoría 1		Frecuencia NPV de Categoría 2 entre portadores de Marcador para Categoría 2	
				Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs1498708	SOCS2	25	54	3	25	0,3165	0,8929	0,3165	0,8929	0,3165	0,8929	0,3165	0,8929
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs2267922	PIK3R2	13	16	15	65	0,4483	0,8125	0,4483	0,8125	0,4483	0,8125	0,4483	0,8125
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs2288586	IRS1	10	10	19	70	0,5000	0,7865	0,5000	0,7865	0,5000	0,7865	0,5000	0,7865
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs4846192	PIK3CD	13	15	15	66	0,4643	0,8148	0,4643	0,8148	0,4643	0,8148	0,4643	0,8148
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs2161120	PIK3R1	28	55	1	25	0,3373	0,9615	0,3373	0,9615	0,3373	0,9615	0,3373	0,9615
GHD	SDS de Cambio de BMI	rs4130113	GHR	16	18	13	62	0,4706	0,8267	0,4706	0,8267	0,4706	0,8267	0,4706	0,8267

ES 2 518 893 T3

- El hecho de ser portador del genotipo CC o TC para rs933360 en el gen GRB10 tiene un valor predictivo de 92% en niños GHD para respuesta intermedia o baja basado en el Cambio de Estatura en cm durante un año.
- 5 El hecho de ser portador del genotipo CC para rs2888586 en el gen SOS1 tiene un valor predictivo de 91% en niños GHD para respuesta intermedia o baja basado en el cambio de estatura durante un año en cm.
- El hecho de ser portador del genotipo GG para rs10459592 en el gen CYP19A1 tiene un valor predictivo de 48% en niños GHD para respuesta alta basado en el cambio de estatura en cm durante un año.
- 10 El hecho de ser portador del genotipo GG o AG para rs4521715 en el gen GRB10 tiene un valor predictivo de 92% en niños GHD para respuesta intermedia o baja basado en el Cambio de Estatura en cm durante un año.
- El hecho de ser portador del genotipo CC para rs3213221 en el gen IGF2 tiene un valor predictivo de 53% para respuesta alta basado en el cambio de estatura en cm durante un año.
- 15 El hecho de ser portador del genotipo AA o AC para rs13379306 en el gen SOS2 tiene un valor predictivo de 43% para respuesta baja basado en el Cambio de Estatura en cm durante un año.
- El hecho de ser portador del genotipo GG para rs7777754 en el gen GRB10 tiene un valor predictivo de 90% para respuesta intermedia o baja basado en el SDS de Cambio de Estatura durante un año.
- 20 El hecho de ser portador del genotipo CC para rs2888586 en el gen SOS1 tiene un valor predictivo de 45% para respuesta baja basado en el SDS de Cambio de Estatura durante un año.
- El hecho de ser portador del genotipo CC para rs3213221 en el gen IGF2 tiene un valor predictivo de 53% para respuesta alta basado en el SDS de Cambio de Estatura durante un año.
- 25 El hecho de ser portador del genotipo GG para rs2267723 en el gen GHRHR tiene un valor predictivo de 100% para respuesta intermedia o baja basado en el SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año.
- 30 El hecho de ser portador del genotipo AA para rs3110697 en el gen IGFBP3 tiene un valor predictivo de 100% para respuesta intermedia o baja basado en el SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año.
- El hecho de ser portador del genotipo CC para rs700518 en el gen CYP19A1 tiene un valor predictivo de 60% para respuesta alta basado en el SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año.
- 35 El hecho de ser portador del genotipo AA para rs767199 en el gen CYP19A1 tiene un valor predictivo de 60% para respuesta alta basado en el SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año.
- El hecho de ser portador del genotipo AA para rs4545755 en el gen CYP19A1 tiene un valor predictivo de 61% para respuesta alta basado en el SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año.
- 40 El hecho de ser portador del genotipo GG para rs10459592 en el gen CYP19A1 tiene un valor predictivo de 52% para respuesta alta basado en el SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año.
- 45 El hecho de ser portador del genotipo GG o AG para rs11246176 en el gen HRAS tiene un valor predictivo de 50% para respuesta alta basado en el SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año.
- El hecho de ser portador del genotipo CC para rs3213221 en el gen IGF2 tiene un valor predictivo de 53% para respuesta alta basado en el SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año.
- 50 El hecho de ser portador del genotipo TT o TC para rs1498708 en el gen SOCS2 tiene un valor predictivo de 89% para respuesta intermedia o baja basado en el cambio en SDS de BMI durante un año.
- El hecho de ser portador del genotipo GG para rs2267922 en el gen PIK3R2 tiene un valor predictivo de 45% para respuesta alta basado en el SDS de Cambio en BMI durante un año.
- 55 El hecho de ser portador del genotipo CC o CG para rs2288586 en el gen IRS1 tiene un valor predictivo de 50% para respuesta baja basado en el SDS de Cambio en BMI durante un año.
- 60 El hecho de ser portador del genotipo GG para rs4846192 en el gen PIK3CD tiene un valor predictivo de 46% para respuesta alta basado en el SDS de Cambio en BMI durante un año.
- El hecho de ser portador del genotipo GG para rs2161120 en el gen PIK3R1 tiene un valor predictivo de 96% para respuesta intermedia o alta basado en el SDS de Cambio en BMI durante un año.
- 65

El hecho de ser portador del genotipo GG para rs4130113 en el gen GHR tiene un valor predictivo de 47% para respuesta baja basado en el SDS de Cambio en BMI durante un año.

- *Niños TS*

5

Tabla 3. SNPs marcadores en individuos TS

Leyenda: Valor p ajustado no paramétrico, Valor p del Análisis de la Varianza de Una Sola Kruskal-Wallis por el Test de Rangos ajustado para el número de bloques LD testados en el gen. Modelos categóricos: El test de dominancia compara portadores del alelo mayor (Genotipos MaMa o MaMi) frente a los no portadores del alelo mayor (Genotipo MiMi); el test recesivo compara portadores del alelo menor (Genotipos MaMi o MiMi) frente a no portadores del alelo menor (Genotipo MaMa). El Valor p exacto categórico, Valor p del Test Exacto de Fisher. Valores p categóricos ajustados, Valor p del Test Exacto de Fisher ajustado por número de bloques LD ensayados en el gen. Riesgo Relativo, probabilidad incrementada de ser un respondedor de Categoría 1 para portadores del genotipo marcador comparado con los portadores del genotipo no marcador. Riesgo Relativo 95% CI, intervalo dentro del cual el riesgo relativo verdadero tendrá una probabilidad de 95%. Valor Predictivo Positivo (PPV), proporción de respondedores de Categoría 1 que son portadores del genotipo marcador. Valor Predictivo Negativo (NPV), proporción de respondedores de Categoría 2 que son portadores del genotipo no marcador.

Condición	Punto final	Marcador	Gen	No-paramétrico				Categórico		Riesgo Relativo	Riesgo Relativo CI95%
				Ajustado	Valor p	Categórico Modelo	Exacto	Ajustado	Valor p		
TS	Cambio de Estatura en cm	rs3845395	LHX4	0,048500	0,00032	Recesivo	0,00032	0,00667	7,48	[1,86, 30,11]	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs2069502	CDK4	1,000000	0,00729	Recesivo	0,00729	0,01458	5,00	[1,25, 20,07]	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs4652492	LHX4	0,617800	0,00131	Recesivo	0,00131	0,02748	NA	NA	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs4803455	TGFB1	0,195500	0,01265	Recesivo	0,01265	0,03794	NA	NA	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs2168043	SOS1	0,154900	0,00789	Recesivo	0,00789	0,03943	3,25	[1,44, 7,33]	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs809775	PIK3R3	0,624700	0,00602	Recesivo	0,00602	0,01806	3,29	[1,51, 7,14]	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs6725177	PPP1CB	1,000000	0,00598	Recesivo	0,00598	0,02991	3,33	[1,41, 7,86]	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs3110697	IGFBP3	0,400200	0,00842	Recesivo	0,00842	0,04212	3,30	[1,31, 8,30]	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs3911833	MYOD1	0,758900	0,04758	Recesivo	0,04758	0,04758	5,21	[0,74, 36,47]	

AUHTGCM

AUHTCGCM

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Genotipo Marcador para Categoría 1		Genotipo Marcador para Categoría 2		Total Genotipo para Categoría 1 y 2		Frecuencia Genotipo Marcador para Categoría 1		Frecuencia Genotipo Marcador para Categoría 2	
				Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2
TS	Cambio de Estatura en cm	rs3845395	LHX4	H	I + L	CC & GC	GG	GG	GG	0,4833	0,5167	0,4167	0,5833
TS	Cambio de Estatura en cm	rs2069502	CDK4	H	I + L	TT & TC	CC	CC	CC	0,5833	0,4167	0,3000	0,7000
TS	Cambio de Estatura en cm	rs4652492	LHX4	H	I + L	AA & AG	CC	CC	CC	0,7000	0,3000	0,2333	0,7667
TS	Cambio de Estatura en cm	rs4803455	TGFB1	H	I + L	AA & AC	CC	CC	CC	0,7667	0,2333	0,7167	0,2833
TS	Cambio de Estatura en cm	rs2168043	SOS1	H	I + L	AA & AC	CC	CC	CC	0,2833	0,7167	0,7667	0,2333
TS	Cambio de Estatura en cm	rs809775	PIK3R3	L	I + H	TT	AA & AT	AA & AT	AA & AT	0,2333	0,7667	0,6667	0,3333
TS	Cambio de Estatura en cm	rs6725177	PPP1CB	L	I + H	CC	GG & GC	GG & GC	GG & GC	0,3333	0,6667	0,6000	0,4000
TS	Cambio de Estatura en cm	rs3110697	IGFBP3	L	I + H	GG	AA & AG	AA & AG	AA & AG	0,4000	0,6000	0,2712	0,7288
TS	Cambio de Estatura en cm	rs3911833	MYOD1	L	I + H	CC	TT & TC	TT & TC	TT & TC	0,7288	0,2712		

AUHTCGCM

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Genotipo Marcador para		Total Genotipo para	Frecuencia Genotipo Marcador para		Frecuencia Total Genotipo Marcador para
				Categoría 1	Categoría 2		Categoría 1	Categoría 2	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs3845395	LHX4	14	15	29	0,4828	0,9355	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs2069502	COK4	14	21	23	0,4000	0,9200	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs4652492	LHX4	16	26	18	0,3810	1,0000	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs4803455	TGFB1	16	30	14	0,3478	1,0000	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs2168043	SOS1	9	8	36	0,5294	0,8372	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs809775	PIK3R3	8	6	38	0,5714	0,8261	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs6725177	PPP1CB	10	10	34	0,5000	0,8500	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs3110697	IGFBP3	11	13	31	0,4583	0,8611	
TS	Cambio de Estatura en cm	rs3911833	MYO01	14	29	15	0,3256	0,9375	

AUHTCGCM

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Genotipo Marcador para		Total Genotipo para	Frecuencia Genotipo Marcador para		Frecuencia Total Genotipo Marcador para
				Categoría 1	Categoría 2		Categoría 1	Categoría 2	
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs2073115	IRS4	0,053700	Recesivo	0,00873	3,33	[1,62, 6,86]	
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs9568036	RB1	0,113700	Dominancia	0,00795	3,40	[1,65, 7,00]	
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs2038526	PTPN1	0,334200	Recesivo	0,00082	10,71	[1,51, 75,92]	
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs13041704	PTPN1	0,266000	Recesivo	0,00219	9,32	[1,32, 65,95]	
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs1570179	PTPN1	0,499900	Recesivo	0,00277	8,68	[1,23, 61,34]	
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs914460	PTPN1	0,499900	Recesivo	0,00277	8,68	[1,23, 61,34]	
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs3787335	PTPN1	0,062700	Recesivo	0,00602	3,29	[1,51, 7,14]	

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Genotipo Marcador para Categoría 1		Total Genotipo para Categoría 2		Frecuencia Genotipo Marcador para Categoría 1		Frecuencia Total Genotipo Marcador para Categoría 2	
				I + L	TT, TC & T-	CC	AA & AG	0,1525	0,8475	0,1500	0,8500
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs2073115	IRS4	I + L	TT, TC & T-	CC	AA & AG	0,1525	0,8475	0,1500	0,8500
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs9568036	RB1	I + L	GG	AA & AG	AA & AG	0,1500	0,8500	0,1500	0,8500
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs2038526	PTPN1	I + H	TT & TC	CC	CC	0,5833	0,4167	0,5833	0,4167
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs13041704	PTPN1	I + H	CC & AC	AA	AA	0,6167	0,3833	0,6167	0,3833
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs1570179	PTPN1	I + H	TT & TC	CC	CC	0,6333	0,3667	0,6333	0,3667
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs914460	PTPN1	I + H	CC & TC	TT	TT	0,6333	0,3667	0,6333	0,3667
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs3787335	PTPN1	I + H	GG & TG	TT	TT	0,2333	0,7667	0,2333	0,7667

AUHTCGCM

AUHTCGCM

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Genotipo Marcador para Categoría 1		Total Genotipo para Categoría 2		Frecuencia Genotipo Marcador para Categoría 1		Frecuencia Total Genotipo Marcador para Categoría 2	
				6	10	40	0,6667	0,8000	0,6667	0,8039	
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs2073115	IRS4	3	10	40	0,6667	0,8000	0,6667	0,8039	
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs9568036	RB1	3	10	41	0,6667	0,8039	0,6667	0,8039	
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs2038526	PTPN1	20	1	24	0,4286	0,9600	0,4286	0,9600	
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs13041704	PTPN1	22	1	22	0,4054	0,9565	0,4054	0,9565	
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs1570179	PTPN1	23	1	21	0,3947	0,9545	0,3947	0,9545	
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs914460	PTPN1	23	1	21	0,3947	0,9545	0,3947	0,9545	
TS	SDS de Cambio de Estatura	rs3787333	PTPN1	6	8	38	0,5714	0,8261	0,5714	0,8261	

AUHTCGCM

Condición	Punto final	Marcador Gen	Genotipo Marcador para Categoría 2		Total Genotipo para Categoría 1 2		Frecuencia Genotipo Marcador para Categoría 1		Frecuencia Total Genotipo Marcador para Categoría 2	
			Dominancia	Recesivo	0,00011	0,00501	5,14	[2,41, 10,98]		
TS	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs2347867	ESR1	Dominancia	0,00011	0,00501	5,14	[2,41, 10,98]		
TS	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs2073115	IRS4	Recesivo	0,00873	0,00873	3,33	[1,62, 6,86]		
TS	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs7034753	JAK2	Recesivo	0,00388	0,03880	3,60	[1,53, 8,44]		
TS	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs9568036	RB1	Dominancia	0,00795	0,03973	3,40	[1,65, 7,00]		
TS	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs9899634	SREBF1	Dominancia	0,04867	0,04867	2,53	[1,13, 5,65]		

AUHTCGCM

Condición	Punto final	Marcador Gen	Genotipo Marcador para Categoría 2		Total Genotipo para Categoría 1 2		Frecuencia Genotipo Marcador para Categoría 1		Frecuencia Total Genotipo Marcador para Categoría 2	
			I + L	I + L	AA & AG	AA & AG	0,2000	0,8000		
TS	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs2347867	ESR1	I + L	GG	AA & AG	0,2000	0,8000		
TS	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs2073115	IRS4	I + L	TT & TC	CC	0,1525	0,8475		
TS	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs7034753	JAK2	1 + H	AA	GG & AG	0,3167	0,6833		
TS	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs9568036	RB1	I + L	GG	AA & AG	0,1500	0,8500		
TS	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs989963	SREBF1	1 + H	AA	TT & TA	0,2833	0,7167		

(continuación)

AUVSDS

TS	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs2347867	ESR1	9	3	7	41	0,7500	0,8542
TS	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs2073115	IRS4	6	3	10	40	0,6667	0,8000
TS	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs7034753	JAK2	10	9	6	35	0,5263	0,8537
TS	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs9568036	RB1	6	3	10	41	0,6667	0,8039
TS	SDS de Velocidad de Crecimiento	rs9899634	SREBF1	8	9	8	35	0,4706	0,8140

AUBSDSCG

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Valor p No paramétrico Ajustado	Modelo Categórico	Valor p Categórico Exacto	Valor p Categórico Ajustado	Riesgo Relativo	Riesgo Relativo CI 95%
TS	SDS de Cambio en	rs378322	TGFA	0,018700	Recesivo	0,00011	0,00250	5,14	[2,41, 10,98]
TS	SDS de Cambio en	rs12958785	BCL2	0,127000	Recesivo	0,00006	0,00265	6,97	[2,22, 21,85]
TS	SDS de Cambio en	rs767199	CYP19A1	1,000000	Dominancia	0,00169	0,02709	3,86	[1,74, 8,55]
TS	SDS de Cambio en	rs1531695	BCL2	0,427300	Recesivo	0,00075	0,03134	4,83	[1,77, 13,18]
TS	SDS de Cambio en	rs4987792	BCL2	0,427300	Recesivo	0,00075	0,03134	4,83	[1,77, 13,18]
TS	SDS de Cambio en	rs744569	BCL2	0,427300	Recesivo	0,00075	0,03134	4,83	[1,77, 13,18]
TS	SDS de Cambio en	rs731014	BCL2	0,427300	Recesivo	0,00075	0,03134	4,83	[1,77, 13,18]
TS	SDS de Cambio en	rs7761846	ESR1	0,520600	Recesivo	0,00078	0,03442	4,22	[1,93, 9,27]
TS	SDS de Cambio en	rs2293152	Conjunto STAT	0,318800	Recesivo	0,00531	0,03719	8,08	[1,15,56,97]
TS	SDS de Cambio en	rs803090	SH2B2	1,000000	Recesivo	0,01000	0,04998	3,43	[1,25, 9,43]

AUBSDSCG

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Genotipo Marcador para		Frecuencia Total Genotipo Marcador para		
				Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2	
TS	SDS de Cambio de BMI	rs378322	TGFA	L	I + H	AA & AG	0,2000	0,8000
TS	SDS de Cambio de BMI	rs12958785	BCL2	H	I + L	GG	0,3833	0,6167
TS	SDS de Cambio de BMI	rs767199	CYP19A1	H	I + L	AA	0,2500	0,7500
TS	SDS de Cambio de BMI	rs1531695	BCL2	H	I + L	TT	0,3833	0,6167
TS	SDS de Cambio de BMI	rs4987792	BCL2	H	I + L	GG	0,3833	0,6167
TS	SDS de Cambio de BMI	rs744569	BCL2	H	I + L	AA	0,3833	0,6167
TS	SDS de Cambio de BMI	rs731014	BCL2	H	I + L	TT	0,3833	0,6167
TS	SDS de Cambio de BMI	rs7761846	ESR1	L	I + H	CC & TC	0,2333	0,7667
TS	SDS de Cambio de BMI	rs2293152	conjunto STAT	H	I + L	GG & CG	0,6500	0,3500
TS	SDS de Cambio de BMI	rs803090	SH2B2	H	I + L	AA & AG	0,4667	0,5333

AUBSDSCG

Condición	Punto final	Marcador	Gen	Genotipo Marcador para		Frecuencia Total Genotipo Marcador para			
				Categoría 1	Categoría 2	Categoría 1	Categoría 2		
TS	SDS de Cambio de BMI	rs378322	TGFA	9	3	7	41	0,7500	0,8542
TS	SDS de Cambio de BMI	rs12958785	BCL2	13	10	3	34	0,5652	0,9189
TS	SDS de Cambio de BMI	rs767199	CYP19A1	9	6	7	38	0,6000	0,8444
TS	SDS de Cambio de BMI	rs1531695	BCL2	12	11	4	33	0,5217	0,8919
TS	SDS de Cambio de BMI	rs4987792	BCL2	12	11	4	33	0,5217	0,8919
TS	SDS de Cambio de BMI	rs744569	BCL2	12	11	4	33	0,5217	0,8919
TS	SDS de Cambio de BMI	rs731014	BCL2	12	11	4	33	0,5217	0,8919
TS	SDS de Cambio de BMI	rs7761846	ESR1	9	5	7	39	0,6429	0,8478
TS	SDS de Cambio de BMI	rs2293152	conjunto STAT	15	24	1	20	0,3846	0,9524
TS	SDS de Cambio de BMI	rs803090	SH2B2	12	16	4	28	0,4286	0,8750

- El hecho de ser portador del genotipo CC o GC para rs3845395 en el gen LHX4 tiene un valor predictivo de 48% en niños TS para respuesta alta basado en el Cambio de Estatura en cm durante un año.
- 5 El hecho de ser portador del genotipo GG para rs3845395 en el gen LHX4 tiene un valor predictivo de 93% en niños TS para respuesta intermedia o baja basado en el Cambio de Estatura en cm en un año.
- El hecho de ser portador del genotipo TT o TC para rs2069502 en el gen CDK4 tiene un valor predictivo de 40% en niños TS para respuesta alta basado en el Cambio de Estatura en cm en un año.
- 10 El hecho de ser portador del genotipo CC para rs2069502 en el gen CDK4 tiene un valor predictivo de 92% en niños TS para respuesta intermedia o baja basado en el Cambio de Estatura en cm en un año.
- El hecho de ser portador del genotipo GG para rs4652492 en el gen LHX4 tiene un valor predictivo de 100% para respuesta intermedia o baja basado en el Cambio de Estatura en cm en un año.
- 15 El hecho de ser portador del genotipo CC para rs4803455 en el gen TGFB1 tiene un valor predictivo de 100% para respuesta intermedia o baja basado en el Cambio de Estatura en cm en un año.
- El hecho de ser portador del genotipo AA o AC para rs2168043 en el gen SOS1 tiene un valor predictivo de 53% para respuesta alta basado en el Cambio de Estatura en cm en un año.
- 20 El hecho de ser portador del genotipo TT para rs809775 en el gen PIK3R3 tiene un valor predictivo de 57% para respuesta baja basado en el Cambio de Estatura en cm en un año.
- El hecho de ser portador del genotipo CC para rs6725177 en el gen PPP1CB tiene un valor predictivo de 50% para respuesta baja basado en el Cambio de Estatura en cm en un año.
- 25 El hecho de ser portador del genotipo GG para rs3110697 en el gen IGFBP3 tiene un valor predictivo de 46% para respuesta baja basado en el Cambio de Estatura en cm en un año.
- 30 El hecho de ser portador del genotipo TT o TC para rs3911833 en el gen MYOD1 tiene un valor predictivo de 94% para respuesta intermedia o alta basado en el Cambio de Estatura en cm en un año.
- El hecho de ser portador del genotipo TT, TC o T para rs2073115 en el gen IRS4 tiene un valor predictivo de 67% para respuesta alta basado en el SDS de Cambio de Estatura en un año.
- 35 El hecho de ser portador del genotipo GG para rs9568036 en el gen RB1 tiene un valor predictivo de 67% para respuesta alta basado en el SDS de Cambio de Estatura en un año.
- El hecho de ser portador del genotipo TC para rs2038536 en el gen PTPN1 tiene un valor predictivo de 43% para respuesta baja basado en el SDS de Cambio de Estatura en un año.
- 40 El hecho de ser portador del genotipo CC para rs2038536 en el gen PTPN1 tiene un valor predictivo de 96% para respuesta intermedia o alta basado en el SDS de Cambio de Estatura en un año.
- 45 El hecho de ser portador del genotipo CC o AC para rs13041704 en el gen PTPN1 tiene un valor predictivo de 41% para respuesta baja basado en el SDS de Cambio de Estatura en un año.
- El hecho de ser portador del genotipo AA para rs13042704 en el gen PTPN1 tiene un valor predictivo de 96% para respuesta intermedia o alta basado en el SDS de Cambio de Estatura en un año.
- 50 El hecho de ser portador del genotipo CC para rs1570179 en el gen PTPN1 tiene un valor predictivo de 95% para respuesta intermedia o alta basado en el SDS de Cambio de Estatura en un año.
- El hecho de ser portador del genotipo TT para rs914460 en el gen PTPN1 tiene un valor predictivo de 95% para respuesta intermedia o alta basado en el SDS de Cambio de Estatura en un año.
- 55 El hecho de ser portador del genotipo GG o TG para rs3787335 en el gen PTPN1 tiene un valor predictivo de 57% para respuesta baja basado en el SDS de Cambio de Estatura en un año.
- 60 El hecho de ser portador del genotipo GG para rs2347867 en el gen ESR1 tiene un valor predictivo de 75% para respuesta alta basado en el SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año.
- El hecho de ser portador del genotipo TT, TC o T para rs2073115 en el gen IRS4 tiene un valor predictivo de 67% para respuesta alta basado en el SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año.
- 65

ES 2 518 893 T3

- El hecho de ser portador del genotipo AA para rs7034753 en el gen JAK2 tiene un valor predictivo de 53% para respuesta baja basado en el SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año
- 5 El hecho de ser portador del genotipo GG para rs9568036 en el gen RB1 tiene un valor predictivo de 67% para respuesta alta basado en el SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año
- El hecho de ser portador del genotipo AA para rs9899634 en el gen SREBF1 tiene un valor predictivo de 47% para respuesta baja basado en el SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año
- 10 El hecho de ser portador del genotipo AA o AG para rs378322 en el gen TGFA tiene un valor predictivo de 75% para respuesta baja basado en el SDS de Cambio en BMI en un año.
- El hecho de ser portador del genotipo GG para rs12958785 en el gen BCL2 tiene un valor predictivo de 57% para respuesta alta basado en el SDS de Cambio en BMI en un año.
- 15 El hecho de ser portador del genotipo AA o AG para rs12958785 en el gen BCL2 tiene un valor predictivo de 92% para respuesta alta basado en el SDS de Cambio en BMI en un año.
- El hecho de ser portador del genotipo AA para rs767199 en el gen CYP19A1 tiene un valor predictivo de 60% para respuesta alta basado en el SDS de Cambio en BMI en un año.
- 20 El hecho de ser portador del genotipo TT para rs1531695 en el gen BCL2 tiene un valor predictivo de 52% para respuesta alta basado en el SDS de Cambio en BMI en un año.
- 25 El hecho de ser portador del genotipo GG para rs4987792 en el gen BCL2 tiene un valor predictivo de 52% para respuesta alta basado en el SDS de Cambio en BMI en un año.
- El hecho de ser portador del genotipo AA para rs744569 en el gen BCL2 tiene un valor predictivo de 52% para respuesta alta basado en el SDS de Cambio en BMI en un año.
- 30 El hecho de ser portador del genotipo TT para rs731014 en el gen BCL2 tiene un valor predictivo de 52% para respuesta alta basado en el SDS de Cambio en BMI en un año.
- El hecho de ser portador del genotipo CC o TC para rs7761846 en el gen ESR1 tiene un valor predictivo de 64% para respuesta baja basado en el SDS de Cambio en BMI en un año.
- 35 El hecho de ser portador del genotipo CC para rs2293152 en la agrupación de genes STAT tiene un valor predictivo de 95% para respuesta intermedia o baja basado en el SDS de Cambio en BMI en un año.
- 40 El hecho de ser portador del genotipo AA o AG para rs803090 en el gen SH2B2 tiene un valor predictivo de 43% para respuesta alta basado en el SDS de Cambio en BMI en un año.

Tabla 4A. SNPs asociados por análisis continuo

Condición	SNPID	Gen	Punto final	Modelo	Valor p Nominal	Valor p Ajustado
GHD	rs5918757	AR	SDS de Cambio en BMI	Dominante	0,036754	0,0368
GHD	rs5918762	AR	SDS de Cambio en BMI	Dominante	0,036754	0,0368
GHD	rs3218097	CCND3	SDS de Cambio en BMI	Genotipo	0,002086	0,0021
GHD	rs3218097	CCND3	SDS de Cambio en BMI	Recesivo	0,039911	0,0399
GHD	rs10459592	CYP19A 1	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	0,002867	0,0430
GHD	rs4130113	GHR	SDS de Cambio en BMI	Genotipo	0,001653	0,0364
GHD	rs2267723	GHRHR	Velocidad de Crecimiento SDS	Dominante	0,004665	0,0280
GHD	rs1024531	GRB10	Cambio de Estatura (cm)	Genotipo	0,000476	0,0100
GHD	rs1024531	GRB10	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	0,000576	0,0121
GHD	rs12536500	GRB10	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	0,001206	0,0253
GHD	rs933360	GRB10	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	0,002132	0,0448
GHD	rs1024531	GRB10	SDS de Cambio de Estatura	Genotipo	0,002045	0,0429
GHD	rs12536500	GRB10	SDS de Cambio de Estatura	Recesivo	0,002119	0,0445
GHD	rs4789182	GRB2	SDS de Cambio de Estatura	Recesivo	0,010576	0,0317

ES 2 518 893 T3

GHD	rs10255707	IGFBP3	Cambio de Estatura (cm)	Dominante	0,005556	0,0278
GHD	rs3110697	IGFBP3	Cambio de Estatura (cm)	Genotipo	0,008833	0,0442
GHD	rs10255707	IGFBP3	SDS de Cambio de Estatura	Dominante	0,003510	0,0175
GHD	rs3110697	IGFBP3	SDS de Cambio de Estatura	Dominante	0,002062	0,0103
GHD	rs10255707	IGFBP3	SDS de Cambio de Estatura	Genotipo	0,007580	0,0379
GHD	rs3110697	IGFBP3	SDS de Cambio de Estatura	Genotipo	0,007116	0,0356
GHD	rs10255707	IGFBP3	SDS de Velocidad de Crecimiento	Dominante	0,002440	0,0122
GHD	rs3110697	IGFBP3	SDS de Velocidad de Crecimiento	Dominante	0,000252	0,0013
GHD	rs10255707	IGFBP3	SDS de Velocidad de Crecimiento	Genotipo	0,003490	0,0175
GHD	rs3110697	IGFBP3	SDS de Velocidad de Crecimiento	Genotipo	0,001009	0,0050
GHD	rs2276048	INPPL1	Cambio de Estatura (cm)	Genotipo	0,049741	0,0497
GHD	rs2276048	INPPL1	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	0,025435	0,0254
GHD	rs2276048	INPPL1	SDS de Velocidad de Crecimiento	Dominante	0,049520	0,0495
GHD	rs3842748	INS	SDS de Velocidad de Crecimiento	Dominante	0,039409	0,0394
GHD	rs7254921	INSR	SDS de Cambio en BMI	Dominante	0,000402	0,0125

ES 2 518 893 T3

GHD	rs10974947	JAK2	SDS de Cambio en BMI	Genotipo	0,001930	0,0251
GHD	rs2274471	JAK2	SDS de Cambio en BMI	Recesivo	0,002113	0,0275
GHD	rs10842514	KRAS	SDS de Cambio en BMI	Dominante	0,006146	0,0369
GHD	rs11047912	KRAS	SDS de Velocidad de Crecimiento	Genotipo	0,003018	0,0181
GHD	rs7651265	PIK3CA	SDS de Cambio de Estatura	Recesivo	0,005093	0,0407
GHD	24531 rs7475	PPP1CB	SDS de Cambio en BMI	Dominante	0,006297	0,0441
GHD	rs2045886	PPP1CB	SDS de Cambio en BMI	Dominante	0,006297	0,0441
GHD	rs6725177	PPP1CB	SDS de Cambio en BMI	Dominante	0,006297	0,0441
GHD	rs6550976	RARB	SDS de Cambio de Estatura	Genotipo	0,000347	0,0160
GHD	rs4845401	SHC1	SDS de Cambio en BMI	Dominante	0,038479	0,0385
GHD	rs2895543	SHOX	SDS de Velocidad de Crecimiento	Dominante	0,015001	0,0150
GHD	rs1498708	SOCS2	SDS de Cambio en BMI	Dominante	0,040903	0,0409
GHD	rs1498708	SOCS2	SDS de Cambio en BMI	Genotipo	0,041882	0,0419
GHD	rs1498708	SOCS2	SDS de Cambio en BMI	Recesivo	0,033467	0,0335
GHD	rs1498708	SOCS2	SDS de Velocidad de Crecimiento	Dominante	0,011188	0,0112
GHD	rs1498708	SOCS2	SDS de Velocidad de Crecimiento	Genotipo	0,040006	0,0400
GHD	rs2888586	SOS1	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	0,009518	0,0476
GHD	rs8017367	SOS2	SDS de Velocidad de Crecimiento	Recesivo	0,002867	0,0229

ES 2 518 893 T3

GHD	rs958686	TGFA	Cambio de Estatura (cm)	Genotipo	0,001594	0,0351
GHD	rs958686	TGFA	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	0,002091	0,0460
GHD	rs2909430	TP53	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	0,013801	0,0414
GHD	rs2909430	TP53	SDS de Velocidad de Crecimiento	Genotipo	0,004619	0,0139
GHD	rs2909430	TP53	SDS de Velocidad de Crecimiento	Recesivo	0,002447	0,0073
GHD	rs16923242	WT1	SDS de Cambio en BMI	Dominante	0,002672	0,0321
GHD	rs3930513	WT1	SDS de Cambio en BMI	Dominante	0,000507	0,0061
GHD	rs6484577	WT1	SDS de Cambio en BMI	Dominante	0,001322	0,0159
GHD	rs3930513	WT1	SDS de Cambio en BMI	Genotipo	0,001524	0,0183
TS	rs603965	CCND1	SDS de Cambio en BMI respecto de la Línea Base durante un año	Dominante	0,016995466	0,034
TS	rs3218097	CCND3	SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año	Dominante	0,040155978	0,0402
TS	rs2347867	ESR1	SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año	Dominante	0,000291899	0,0128
TS	rs12579073	KRAS	Cambio de Estatura (cm) respecto de la Línea Base durante un año	Genotipo	0,007678668	0,0461

ES 2 518 893 T3

TS	rs3845395	LHX4	Cambio de Estatura (cm) respecto de la Línea Base durante un año	Recesivo	0,00230756	0,0485
TS	rs12667819	PIK3CG	SDS de Cambio en BMI respecto de la Línea Base durante un año	Recesivo	0,0111136	0,0445
TS	rs751210	SLC2A1	SDS de Cambio en BMI respecto de la Línea Base durante un año	Genotipo	0,001867234	0,0149
TS	rs5435	SLC2A4	SDS de Cambio en BMI respecto de la Línea Base durante un año	Genotipo	0,034804327	0,0348
TS	rs2168043	SOS1	SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base durante un año	Recesivo	0,008248227	0,0412
TS	rs378322	TGFA	SDS de Cambio en BMI respecto de la Línea Base durante un año	Genotipo	0,000849322	0,0187
TS	rs378322	TGFA	SDS de Cambio en BMI respecto de la Línea Base durante un año	Recesivo	0,000849322	0,0187
TS	rs503314	TGFA	SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base durante un año	Dominante	0,002147721	0,0472

Tabla 4B. Características de los SNPs Asociados por Análisis Continuos

Condición	SNPID	Gen	Punto final	Modelo	MAF	SNPs por gen	Bloques LD por gen
GHD	rs5918757	AR	SDS de Cambio en BMI	Dominante	20,7%	2	1
GHD	rs5918762	AR	SDS de Cambio en BMI	Dominante	20,7%	2	1
GHD	rs3218097	CCND3	SDS de Cambio en BMI	Genotipo	21,6%	1	1
GHD	rs3218097	CCND3	SDS de Cambio en BMI	Recesivo	21,6%	1	1
GHD	Rs10459592	CYP19A1	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	45,0%	18	15
GHD	rs4130113	GHR	SDS de Cambio en BMI	Genotipo	41,7%	45	22
GHD	rs2267723	GHRHR	SDS de Velocidad de Crecimiento	Dominante	41,4%	7	6
GHD	rs1024531	GRB10	Cambio de Estatura (cm)	Genotipo	25,0%	30	21
GHD	rs1024531	GRB10	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	25,0%	30	21
GHD	Rs12536500	GRB10	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	20,0%	30	21
GHD	rs933360	GRB10	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	20,9%	30	21
GHD	rs1024531	GRB10	SDS de Cambio de Estatura	Genotipo	25,0%	30	21
GHD	Rs12536500	GRB10	SDS de Cambio de Estatura	Recesivo	20,0%	30	21
GHD	rs4789182	GRB2	SDS de Cambio de Estatura	Recesivo	30,0%	5	3
GHD	Rs10255707	IGFBP3	Cambio de Estatura (cm)	Dominante	23,3%	6	5
GHD	rs3110697	IGFBP3	Cambio de Estatura (cm)	Dominante	35,8%	6	5

ES 2 518 893 T3

GHD	rs3110697	IGFBP3	Cambio de Estatura (cm)	Genotipo	35,8%	6	5
GHD	Rs10255707	IGFBP3	SDS de Cambio de Estatura	Dominante	23,3%	6	5
GHD	rs3110697	IGFBP3	SDS de Cambio de Estatura	Dominante	35,8%	6	5
GHD	Rs10255707	IGFBP3	SDS de Cambio de Estatura	Genotipo	23,3%	6	5
GHD	rs3110697	IGFBP3	SDS de Cambio de Estatura	Genotipo	35,8%	6	5
GHD	rs10255707	IGFBP3	SDS de Velocidad de Crecimiento	Dominante	23,3%	6	5
GHD	rs3110697	IGFBP3	SDS de Velocidad de Crecimiento	Dominante	35,8%	6	5
GHD	rs10255707	IGFBP3	SDS de Velocidad de Crecimiento	Genotipo	23,3%	6	5
GHD	rs3110697	IGFBP3	SDS de Velocidad de Crecimiento	Genotipo	35,8%	6	5
GHD	rs2276048	INPPL1	Cambio de Estatura (cm)	Genotipo	19,1%	1	1
GHD	rs2276048	INPPL1	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	19,1%	1	1
GHD	rs2276048	INPPL1	SDS de Velocidad de Crecimiento	Dominante	19,1%	1	1
GHD	rs3842748	INS	SDS de Velocidad de Crecimiento	Dominante	17,7%	1	1
GHD	rs7254921	INSR	SDS de Cambio en BMI	Dominante	47,2%	33	31
GHD	rs10974947	JAK2	SDS de Cambio en BMI	Genotipo	32,6%	41	13
GHD	rs2274471	JAK2	SDS de Cambio en BMI	Recesivo	32,9%	41	13
GHD	rs10842514	KRAS	SDS de Cambio en BMI	Dominante	42,7%	9	6
GHD	rs11047912	KRAS	SDS de Velocidad de Crecimiento	Genotipo	29,5%	9	6
GHD	rs7651265	PIK3CA	SDS de Cambio de Estatura	Recesivo	15,9%	20	8

ES 2 518 893 T3

GHD	24531 rs7475	PPP1CB	SDS de Cambio en BMI	Dominante	46,8%	11	7
GHD	rs2045886	PPP1CB	SDS de Cambio en BMI	Dominante	46,8%	11	7
GHD	rs6725177	PPP1CB	SDS de Cambio en BMI	Dominante	48,2%	11	7
GHD	rs6550976	RARB	SDS de Cambio de Estatura	Genotipo	39,1%	47	46
GHD	rs4845401	SHC1	SDS de Cambio en BMI	Dominante	47,2%	1	1
GHD	rs2895543	SHOX	SDS de Velocidad de Crecimiento	Dominante	22,3	1	1
GHD	rs1498708	SOCS2	SDS de Cambio en BMI	Dominante	15,4%	1	1
GHD	rs1498708	SOCS2	SDS de Cambio en BMI	Genotipo	15,4%	1	1
GHD	rs1498708	SOCS2	SDS de Cambio en BMI	Recesivo	15,4%	1	1
GHD	rs1498708	SOCS2	SDS de Velocidad de Crecimiento	Dominante	15,3%	1	1
GHD	rs1498708	SOCS2	SDS de Velocidad de Crecimiento	Genotipo	15,3%	1	1
GHD	rs2888586	SOS1	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	43,6%	21	5
GHD	rs8017367	SOS2	SDS de Velocidad de Crecimiento	Recesivo	27,3%	9	8
GHD	rs958686	TGFA	Cambio de Estatura (cm)	Genotipo	40,0%	32	22
GHD	rs958686	TGFA	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	40,0%	32	22
GHD	rs2909430	TP53	Cambio de Estatura (cm)	Recesivo	15,5%	3	3
GHD	rs2909430	TP53	SDS de Velocidad de Crecimiento	Genotipo	15,5%	3	3
GHD	rs2909430	TP53	SDS de Velocidad de Crecimiento	Recesivo	15,5%	3	3

ES 2 518 893 T3

GHD	rs16923242	WT1	SDS de Cambio en BMI	Dominante	27,5%	12	12
GHD	rs3930513	WT1	SDS de Cambio en BMI	Dominante	44,9%	12	12
GHD	rs6484577	WT1	SDS de Cambio en BMI	Dominante	36,2%	12	12
GHD	rs3930513	WT1	SDS de Cambio en BMI	Genotipo	44,9%	12	12
TS	rs603965	CCND1	SDS de Cambio en BMI respecto de la Línea Base durante un año	Dominante	45,8%	2	2
TS	rs3218097	CCND3	SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año	Dominante	28,3%	1	1
TS	rs2347867	ESR1	SDS de Velocidad de Crecimiento durante un año	Dominante	43,3%	80	44
TS	rs12579073	KRAS	Cambio de Estatura (cm) Respecto de la Línea Base durante un año	Genotipo	43,3%	9	6
TS	rs3845395	LHX4	Cambio de Estatura (cm) Respecto de la Línea Base durante un año	Recesivo	30,8%	22	21
TS	rs12667819	PIK3CG	SDS de Cambio en BMI respecto de la Línea Base durante un año	Recesivo	42,5%	5	4
TS	rs751210	SLC2A1	SDS de Cambio en BMI respecto de la Línea Base durante un año	Genotipo	30,8%	11	8
TS	rs5435	SLC2A4	SDS de Cambio en BMI respecto de la Línea Base durante un año	Genotipo	35,8%	1	1
TS	rs2168043	SOS1	SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base durante un año	Recesivo	17,5%	37	5

ES 2 518 893 T3

TS	rs378322	TGFA	SDS de Cambio en BMI respecto de la Línea Base durante un año	Genotipo	10,0%	32	22
TS	rs378322	TGFA	SDS de Cambio en BMI respecto de la Línea Base durante un año	Recesivo	10,0%	32	22
TS	rs503314	TGFA	SDS de Cambio de Estatura respecto de la Línea Base durante un año	Dominante	33,3%	32	22

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método de predicción del Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base en respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento en un individuo que tiene Deficiencia de Hormona del Crecimiento, comprendiendo el método los pasos de:
- 10 a. determinar en una muestra de DNA del individuo si está presente en GRB10 rs933360 está presente cualquiera de los genotipos CC o TC; y
 - b. predecir a partir de la presencia del genotipo CC o TC en GRB10 rs933360 un Cambio de Estatura en cm respecto de la Línea Base.
- 15 2. Un método conforme a la reivindicación 1 en donde el tratamiento con Hormona del Crecimiento, al que se identifica la respuesta, tiene una duración de un año.
- 20 3. Hormona del Crecimiento para uso en un método de tratamiento de la Deficiencia de Hormona del Crecimiento (GHD) en un individuo que se encuentra en necesidad de ello, en donde el individuo tiene el genotipo CC o TC en GRB10 rs933360 y presenta Cambio de Estatura intermedio o bajo en cm respecto de la Línea Base, caracterizado porque el método comprende el paso diagnóstico de determinar si el individuo tiene el genotipo CC o TC en GRB10 rs933360.