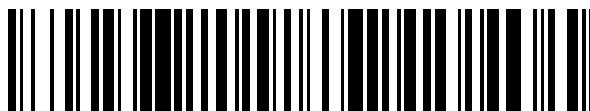


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 333**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/68** (2006.01)

**G01N 33/574** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2007** **E 07715981 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014** **EP 1991699**

54 Título: **Relaciones de expresión génica en orina para la detección del cáncer**

30 Prioridad:

**10.02.2006 NZ 54524306**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.12.2014**

73 Titular/es:

**PACIFIC EDGE BIOTECHNOLOGY LIMITED**  
**(100.0%)**  
**C/-DELOITTE 8TH FLOOR, OTAGO HOUSE 481**  
**MORAY PLACE**  
**DUNEDIN, NZ**

72 Inventor/es:

**GUILFORD, PARRY JOHN**

74 Agente/Representante:

**ZEA CHECA, Bernabé**

**ES 2 524 333 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

Relaciones de expresión génica en orina para la detección del cáncer.

### Campo técnico

- 5 Esta invención se refiere al uso de marcadores para la detección de cáncer de vejiga. Más específicamente, esta invención se refiere al uso de un marcador sub-expresado en combinación con al menos un marcador distinto para la detección de cáncer de vejiga.

### Antecedentes

- 10 La supervivencia de pacientes de cáncer se aumenta mucho cuando el cáncer se trata de forma temprana. En el caso de cáncer de vejiga, los pacientes diagnosticados con enfermedad en etapa temprana tiene tasas de supervivencia de 5 años de >90%, comparado a aproximadamente 15-30% para pacientes diagnosticados con enfermedad avanzada. Por lo tanto, los desarrollos que llevan a diagnóstico temprano de cáncer de vejiga pueden llevar a un pronóstico mejorado para los pacientes. El método establecido para detectar cáncer de vejiga usando muestras de orina es citología. Sin embargo, la citología se conoce por ser solo aproximadamente 75% de sensible para detectar cáncer de vejiga invasivo y solo aproximadamente 25% de sensible para detectar el cáncer de vejiga superficial (Lotan y Roehrborn, Urology 61, 109-118 (2003)).

La identificación de marcadores específicos para cáncer en orina puede proporcionar una aproximación valiosa para el diagnóstico temprano de cáncer, llevando a tratamiento temprano y pronóstico mejorado. Los marcadores de cáncer específicos proporcionan también un medio para monitorizar la progresión de la enfermedad, permitiendo monitorizar la eficacia de tratamientos quirúrgico, radioterapéutico y quimioterapéutico.

- 20 En el presente, el método más fiable para detectar cáncer de vejiga es cistoscopia acompañada por histología de lesiones biopsiadas. Sin embargo, esta técnica es consumidora de tiempo, invasiva y su sensibilidad es solo aproximadamente 90%, que significa que aproximadamente el 10 por ciento de cánceres no se detectan usando estos métodos. De las metodologías no invasivas, la citología de orina, que detecta microscópicamente células malignas exfoliadas, es el método habitual preferido. Aunque la citología tiene una especificidad de aproximadamente 95%, tiene pobre sensibilidad (9-25%) para lesiones de grado bajo, es extremadamente dependiente de la calidad de la muestra y sufre de alta variabilidad inter-observador.

- 30 Se conocen varios marcadores de proteína en orina. Los ensayos para estos marcadores ofrecen mejor sensibilidad que la citología, aunque tienden a sufrir de especificidad sub-óptima porque niveles elevados de estos marcadores se observan también de forma normal en pacientes con enfermedades no malignas que incluyen inflamación, urolitiasis e hiperplasia prostática benigna. Por ejemplo, NMP22, que detecta una proteína de matriz nuclear específica, tiene una sensibilidad de 47-87% y una especificidad de 58-91%. El documento WO 2006/012522 describe marcadores que se sobre-expresan en la orina de pacientes de cáncer de vejiga e incluyen TPO2A, HOXA13, MDK, BIRC5, IGFBP5 y cdc2.

- 35 Una desventaja asociada con el ensayo de orina es que los niveles de marcador individual pueden variar significativamente con: (i) métodos diferentes de recogida de orina (cateterizada, evacuada, gránulos de orina); (ii) la cadencia diurna de muestreo de orina; (iii) el punto de muestreo durante la evacuación (por ejemplo, corriente media frente a muestra final); y (iv) concentración de orina asociada con la entrada de fluido variable, función de riñón o enfermedades que afectan el volumen de plasma. Estas variaciones tienen el potencial de llevar a ensayos falso positivos y falso negativos. Aunque alguna de esta variación puede reducirse usando procedimientos de operación estándar estrictos, la conformidad de paciente con estos procedimientos puede ser poco fiable. El efecto de concentración de orina variable puede, en algunos ejemplos, tenerse en cuenta evaluando los niveles del marcador respecto a creatinina urinaria, sin embargo, esto aumenta el coste y la complejidad del ensayo, particularmente cuando los métodos de preparación o almacenaje de la muestra difieren para la detección del marcador y la medida de creatinina.

- 45 Hay una necesidad de herramientas sencillas para la detección temprana y diagnóstico de cáncer. Se describen en esta memoria métodos, dispositivos y equipos adicionales basados en marcadores, específicamente análisis de relaciones, regresión o clasificación de marcadores de cáncer de vejiga, para ayudar en la detección y diagnóstico de cáncer de vejiga.

### Compendio de la invención

- 50 La presente invención proporciona un método para determinar la presencia de un cáncer de vejiga en un sujeto, comprendiendo el método:

(a) proporcionar una muestra de orina del sujeto;

(b) detectar el nivel de expresión de al menos dos marcadores tumorales (MT) en dicha muestra de orina, en donde al menos un MT es un MT sub-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 3 o 4 y al menos un MT es un MT sobre-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 11 o Figura 12;

5 (c) determinar la relación de expresión entre dicho al menos una MT sub-expresada y dicho al menos un MT sobre-expresado; y

(d) establecer si el paciente tiene cáncer según un umbral predeterminado, en donde el umbral predeterminado se establece determinando la relación de expresión de dichos MT de sujetos con o sin cáncer de vejiga.

En las realizaciones de la presente invención la etapa de detección se lleva a cabo detectando la sobre expresión de ARNm de MTV, una proteína de MTV o un péptido de MTV.

10 La invención proporciona adicionalmente un equipo para determinar la presencia de un cáncer de vejiga de una muestra de orina de un sujeto, consistiendo el equipo de:

Un sustrato, oligonucleótidos o anticuerpos seleccionados de:

15 (i) un oligonucleótido o anticuerpo específico para un MT sub-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 3 o 4 y un oligonucleótido o anticuerpo específico para un MT sobre-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 11 o 12;

(ii) oligonucleótidos o anticuerpos específicos para todos los MT sub-expresados seleccionados de los grupo delineados en la Figura 3 o 4 y todos los MT sobre-expresados seleccionados del grupo delineado en la Figura 11 o 12; o

20 (iii) oligonucleótidos o anticuerpos específicos para los MT sobre-expresados CDC2, MDK, HOXA13 y IGFBP5, y los MT sub-expresados LTB4DH y BAG1; e

instrucciones para el uso.

La invención proporciona adicionalmente el uso de uno o más oligonucleótidos específicos para al menos un MT sub-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 3 o 4 y uno o más oligonucleótidos específicos para al menos un MT sobre-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 11 o 12,

25 para determinar la presencia de cáncer de vejiga en una muestra de orina de un sujeto,

en donde se determina la relación de expresión entre dicho al menos un MT sub-expresado y dicho al menos un MT sobre-expresado, y en donde si dicho sujeto tiene cáncer se establece según un umbral predeterminado establecido determinando la relación de expresión de dichos MT de sujetos con y sin cáncer de vejiga.

30 La invención también proporciona el uso de uno o más anticuerpos específicos para al menos un MT sub-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 3 o 4 y uno o más anticuerpos específicos para al menos un MT sobre-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 11 o 12,

para determinar la presencia de cáncer de vejiga en una muestra de orina de un sujeto,

35 en donde se determina la relación de expresión entre dicho al menos un MT sub-expresado y dicho al menos un MT sobre-expresado, y en donde si dicho sujeto tiene cáncer se establece según un umbral predeterminado establecido determinando la relación de expresión de dichos MT procedentes de sujetos con y sin cáncer de vejiga.

### Breve descripción de las figuras

Esta invención se describe con referencia a realizaciones específicas de las mismas y con referencia a las Figuras, en que:

La Figura 1 representa una tabla que muestra las características de muestras de orina usadas en los análisis qPCR.

40 La Figura 2 representa una tabla de cebadores y sondas de oligonucleótidos de marcadores para análisis qPCR de cáncer de vejiga según la presente invención.

La Figura 3 representa una tabla de marcadores de tumor de vejiga de sub-expresión identificados usando métodos de micromatriz en muestras de cáncer de vejiga.

45 La Figura 4 representa una tabla de marcadores de tumor de vejiga de sub-expresión identificados usando métodos de micromatriz en muestras de cáncer de vejiga que tienen expresión insignificante en la sangre entera, aunque alta expresión en tejido de vejiga normal.

La Figura 5 representa diagramas de caja y bigotes que muestran las relaciones de tres marcadores de carcinoma de célula transicional (CCT) de vejiga (HoxA13, IGFBP5 y MDK) con el marcador LTB4DH de sub-expresión para

muestras de orina de pacientes o bien con enfermedad urológica no maligna o CCT. Las cajas definen los percentiles 25°, 50° y 75° y las barras horizontales marcan los valores adyacentes. Los valores atípicos se muestran por círculos. Las cajas no rellenas representan muestras de controles de enfermedad no maligna y las cajas sombreadas representan muestras de pacientes con CCT.

- 5 La Figura 6 muestra ejemplos de las sensibilidades y especificidades de detección de CCT para ensayos que incluyen LTB4DH. (a) Ensayos sencillos; (b) ensayos de combinación usando LTB4DH y dos de los tres marcadores HoxA13, IGFBP5 y MDK.

La Figura 7a-c muestra curvas ROC para la sensibilidad y especificidad de detección de CCT en muestras de orina que usan relaciones que incluyen LTB4DH. 7a. IGFBP5/LTB4DH; 7b. MDK/LTB4DH; 7c. HoxA13/LTB4DH.

- 10 La Figura 8a-f muestra diagramas de dispersión para ensayos de combinación, a-c usando LTB4DH y dos de los tres marcadores HoxA13, IGFBP5 y MDK, y d-f repetidos usando BAG1 para LTB4DH. 8a. MDK/LTB4DH y IGFBP5/LTB4DH; 8b. MDK/LTB4DH y HoxA13/LTB4DH; IGFBP5/LTB4DH y HoxA13/LTB4DH; 8d. MDK/BAG1 y IGFBP5/BAG1; 8e. MDK/BAG1 y HoxA13/BAG1; 8f. IGFBP5/BAG1 y HoxA13/BAG1.

- 15 La Figura 9a-b muestra diagramas de dispersión que muestran la correlación entre  $\Delta Ct$  para IGFBP5 y relaciones de  $\Delta Ct$  para IGFBP5/LTB4DH y concentración de creatinina en orina. 9a. Muestras de orina de pacientes con CCT. 9b. Muestras de orina de pacientes con enfermedad no maligna.

La Figura 10a-f representa diagramas de dispersión individuales que muestran la distribución de muestras de orina evacuadas y cateterizadas de pacientes con CCT analizados usando los marcadores de tumor de vejiga MDK, IGFBP5 y HoxA13 solos o en relación con LTB4DH.

- 20 La Figura 11 muestra marcadores sobre-expresados conocidos procedentes de tumores de vejiga invasivos.

La Figura 12 muestra marcadores sobre-expresados conocidos procedentes de tumores de vejiga superficiales.

La Figura 13 muestra las características clínicas de muestras de CCT de bajo grado y controles usados en análisis de curva ROC.

- 25 La Figura 14 muestra los resultados de un análisis de curva ROC. Ilustración de la precisión de ensayo aumentada obtenida cuando LTB4DH se usa en relaciones con HoxA13 y IGFBP5.

La Figura 15 muestra los resultados de un Análisis Discriminante Lineal de MTV, con y sin LTB4DH, para la detección de CCT.

### Descripción detallada

#### Definiciones

- 30 El término “marcador” significa una molécula que se asocia cuantitativa o cualitativamente con la presencia de un fenómeno biológico. Ejemplos de “marcadores” incluyen un polinucleótido, tal como un gen, fragmento génico, ARN o fragmento de ARN; o un producto génico, que incluye un polipéptido tal como un péptido, proteína de oligopéptido o fragmento de proteína; o metabolitos relacionados, subproductos u otras moléculas de identificación, tal como anticuerpos o fragmentos de anticuerpo tanto relacionados directa como indirectamente a un mecanismo subyacente al fenómeno. Los marcadores de la invención incluyen las secuencias de nucleótido (por ejemplo, secuencias de GenBank) como se describen en esta memoria, en particular las secuencias de longitud total, cualquier secuencia codificadora, secuencias y fragmentos no codificadores, o cualquier variedad de los mismos, y cualquier marcador medible de los mismos como se define anteriormente.

- 40 El término “sensibilidad” significa la proporción de individuos con la enfermedad cuyo ensayo da (mediante el modelo) positivo. Así, la sensibilidad aumentada significa menos resultados de ensayo en falso negativo.

El término “especificidad” significa la proporción de individuos sin la enfermedad cuyo ensayo da (mediante el modelo) negativo. Así, la especificidad aumentada significa menos resultados de ensayo en falso positivo.

- 45 El término “expresión” incluye producción de polinucleótidos y polipéptidos, en particular, la producción de ARN (por ejemplo, ARNm) a partir de un gen o parte de un gen, e incluye la producción de un polipéptido codificado por un ARN o gen o parte de un gen, e incluye la aparición de un material detectable asociado con la expresión. Por ejemplo, la formación de un complejo, por ejemplo, de una interacción polipéptido-polipéptido, interacción polipéptido-nucleótido, o similar, se incluye en el alcance del término “expresión”. Otro ejemplo, la unión de un ligando de unión, tal como una sonda de hibridación o anticuerpo, a un gen u otro polinucleótido, un polipéptido o un fragmento de proteína y la visualización del ligando de unión. Así, la densidad de una mancha en una micromatriz, en una transferencia de hibridación tal como una transferencia de Northern o en una inmunotransferencia, tal como una transferencia de Western, o en una disposición de gotas, o por análisis de PCR, se incluye en el término “expresión” de la molécula biológica subyacente.

El término “sobre-expresión” se usa donde la expresión de un marcador en una célula, o tipo de célula, es mayor que la de otra célula, o tipo de célula, equivalente.

El término “sub-expresión” se usa donde la expresión de un marcador en una célula, o tipo de célula, es menor que la de otra célula, o tipo de célula, equivalente.

5 El término “MT” o “marcador tumoral” o “miembro de la familia de MT” significa un marcador que se asocia con un cáncer particular. El término MT también incluye combinaciones de marcadores individuales, cuya combinación mejora la sensibilidad y especificidad de detección de cáncer. Se va a entender que el término MT no necesita que el marcador sea específico solo para un tumor particular. Más bien, la expresión de MT puede estar alterada en otros tipos de células, células enfermas, tumores, que incluyen tumores malignos.

10 Un MT puede identificarse extrayendo ARN de una muestra de tejido de un paciente sospechoso de tener cáncer de vejiga, aplicando el ARN o la copia de ADNc a una micromatriz que tiene un número de oligonucleótidos en él, permitiendo que la muestra de ARN se hibride a los oligonucleótidos en la matriz, y después cuantificando el nivel de ARN medido unido a cada mancha de matriz. Un marcador se considera que es un MT de sub-expresión si la presencia es inferior a un umbral de al menos aproximadamente 1,2 veces de la que se encuentra en tejido normal, no maligno, usando métodos de micromatriz. De forma alternativa, el umbral puede estar por debajo de aproximadamente 2 veces de la normal, aproximadamente 3 veces menos que la normal, 4 veces o incluso aproximadamente 5 veces menos que la normal. Por “normal” se entiende menos que el percentil 90° de la población normal. En otros casos, normal puede significar un nivel de presencia del percentil 95° (es decir, aproximadamente 2 Desviaciones Estándar (DE) de la media), y en otros casos, menos que aproximadamente percentil 97,5° (es decir, aproximadamente 3 DE) o el percentil 99°.

El término “MT de sub-expresión” significa un marcador que muestra menor expresión en tumores de vejiga que en tejido de vejiga no maligno.

El término “MT de sobre-expresión” significa un marcador que muestra mayor expresión en tumores de vejiga que en tejido no maligno.

25 El término “MTV” o “marcador de tumor de vejiga” o “miembro de la familia de MTV” significa un MT que se asocia con cáncer de vejiga. El término MTV también incluye combinaciones de marcadores individuales, cuya combinación mejora la sensibilidad y especificidad de detección de cáncer de vejiga. Se va a entender que el término MTV no necesita que el marcador sea específico solo para tumores de vejiga. Más bien, la expresión de MTV puede alterarse en otros tipos de células, células enfermas, tumores, que incluyen tumores malignos.

30 El término “MTV de sub-expresión” significa un marcador que muestra menos expresión en tumores de vejiga que en tejido de vejiga no maligno.

El término “MTV de sobre-expresión” significa un marcador que muestra más expresión en tumores de vejiga que en tejido no maligno.

35 El término “qPCR” significa reacción de cadena polimerasa cuantitativa. El término “qPCR” o “QPCR” se refiere a reacción de cadena polimerasa cuantitativa como se describe, por ejemplo, en PCR Technique: Quantitative PCR, J.W. Larrick, ed., Eaton Publishing, 1997, y A-Z of Quantitative PCR, S. Bustin, ed., IUL Press, 2004.

El término “CCT” significa carcinoma de célula transicional de la vejiga. Los CCT constituyen el ~95% de todos los cánceres de vejiga.

40 Como se usa en esta memoria “anticuerpos” y términos similares se refieren a moléculas de inmunoglobulina y partes inmunológicamente activas de moléculas de inmunoglobulina (Ig), es decir, moléculas que contienen un sitio de unión a antígeno que une de forma específica (inmunoreacciona con) un antígeno. Estos incluyen, aunque no están limitados a, fragmentos policlonales, monoclonales, quiméricos, de cadena sencilla, Fc, Fab, Fab' y Fab2, y una biblioteca de expresión Fab. Las moléculas de anticuerpo se refieren a cualquiera de las clases IgG, IgM, IgA, IgE e IgD, que difieren de cualquier otra por la naturaleza de la cadena pesada presente en la molécula. Estas incluyen subclases además, tal como IgG1, IgG2 y otras. La cadena ligera puede ser una cadena kappa o una cadena lambda. La referencia en esta memoria a anticuerpos incluye una referencia a todas las clases, subclases y tipos. Además se incluyen anticuerpos quiméricos, por ejemplo, anticuerpos monoclonales o fragmentos de los mismos que son específicos a más de una fuente, por ejemplo, una secuencia de ratón o humana. Se incluyen además anticuerpos camélidos, anticuerpos de tiburón o nanocuerpos.

50 El término “cáncer” y “canceroso” se refiere a o describe la condición fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por crecimiento celular anormal o no regulado. El cáncer y patología de cáncer puede asociarse, por ejemplo, con metástasis, interferencia con el funcionamiento normal de células vecinas, liberación de citoquinas u otros productos secretorios a niveles anormales, supresión o agravamiento de respuesta inflamatoria o inmunológica, neoplasia, premalignidad, malignidad, invasión de tejidos u órganos circundantes o distantes, tal como nodos linfáticos, etc.

55

El término “tumor” se refiere a todo el crecimiento y proliferación celular neoplásica, tanto maligna como benigna, y todas las células y tejidos pre-cancerosos y cancerosos.

El término “micromatriz” se refiere a una disposición ordenada o desordenada de agentes de captura, preferiblemente polinucleótidos (por ejemplo, sondas) o polipéptidos en un sustrato. Véase, por ejemplo, *Microarray Analysis*, M. Schena, John Wiley & Sons, 2002; *Microarray Biochip Technology*, M. Schena, ed., Eaton Publishing, 2000; *Guide to Analysis of DNA Microarray Data*, S. Knudsen, John Wiley & Sons, 2004; y *Protein Microarray Technology*, D. Kambhampati, ed. John Wiley & Sons, 2004.

El término “oligonucleótido” se refiere a un polinucleótido, típicamente una sonda o cebador, que incluye, sin limitación, desoxirribonucleótidos de hebra sencilla, ribonucleótidos de hebra sencilla o doble, híbridos ARN:ADN, y ADN de doble hebra. Los oligonucleótidos, tal como oligonucleótidos de sonda de ADN de hebra sencilla, se sintetizan a menudo por métodos químicos, por ejemplo usando sintetizadores de oligonucleótidos automatizados que están disponibles comercialmente, o mediante una variedad de otros métodos, que incluyen sistemas de expresión in vitro, técnicas recombinantes y expresión en células y organismos.

El término “polinucleótido”, cuando se usa en el singular o plural, generalmente se refiere a cualquier polirribonucleótido o polidesoxirribonucleótido, que puede ser ARN o ADN no modificado o ARN o ADN modificado. Esto incluye, sin limitación, ADN de hebra sencilla y doble, ADN que incluye regiones de hebra sencilla y doble, ARN de hebra sencilla y doble, y ARN que incluye regiones de hebra sencilla y doble, moléculas híbridas que comprenden ADN y ARN que pueden ser de hebra sencilla o, más típicamente, de hebra doble o incluyen regiones de hebra sencilla y doble. Se incluyen también regiones de triple hebra que comprenden ARN o ADN o tanto ARN como ADN. Se incluyen específicamente ARNm, ADNc y ADN genómico, y cualquier fragmento de los mismos. El término incluye ADN y ARN que contienen una o más bases modificadas, tal como bases triadas, o bases inusuales, tal como inosina. Los polinucleótidos de la invención pueden abarcar secuencias de codificación o de no codificación, o secuencias sentido o antisentido. Se entenderá que cada referencia a un “polinucleótido” o término similar, en esta memoria, incluirá las secuencias de longitud total además de cualquier fragmento, derivado o variante de los mismos.

“Polipéptido”, como se usa en esta memoria, se refiere a una secuencia de oligopéptido, péptido o proteína, o fragmento de los mismos, y a moléculas que se dan de forma natural, recombinantes, sintéticas o semi-sintéticas. Donde “polipéptido” se enumera en esta memoria para referirse a una secuencia de aminoácidos de una molécula de proteína que se da de forma natural, “polipéptido” y términos similares, no significa que limite la secuencia de aminoácidos a la secuencia de aminoácidos nativa, completa, para la molécula de longitud total. Se entenderá que cada referencia a un “polipéptido” o término similar, en esta memoria, incluirá la secuencia de longitud total, además de cualquier fragmento, derivado o variante de los mismos.

“Rigor” de reacciones de hibridación es fácilmente determinable por un experto en la técnica, y generalmente es un cálculo empírico dependiente de la longitud de la sonda, temperatura de lavado y concentración de sal. En general, sondas más largas necesitan mayores temperaturas para apareamiento apropiado, mientras sondas más cortas necesitan menores temperaturas. La hibridación generalmente depende de la capacidad del ADN desnaturizado para aparearse de nuevo cuando las hebras complementarias están presentes en un ambiente por debajo de su temperatura de fusión. Cuanto mayor es el grado de homología deseada entre la sonda y la secuencia hibridable, mayor es la temperatura relativa que puede usarse. Como resultado, sigue que mayores temperaturas relativas tenderían a hacer a las condiciones de reacción más rigurosas, mientras menores temperaturas no tanto. Detalles adicionales y explicación del rigor de reacciones de hibridación, se encuentran, por ejemplo, en Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Wiley Interscience Publishers, (1995).

“Condiciones rigurosas” o “condiciones de alto rigor”, como se definen en esta memoria, típicamente: (1) emplean baja fuerza iónica y alta temperatura para el lavado, por ejemplo cloruro sódico 0,015 M/citrato sódico 0,0015 M/dodecilsulfato sódico al 0,1% a 50°C; (2) emplean un agente desnaturizante durante la hibridación, tal como formamida, por ejemplo, formamida al 50% (v/v) con albúmina de suero bovino al 0,1%/Ficoll al 0,1%/polivinilpirrolidona al 0,1%/tampón de fosfato sódico 50 mM a pH 6,5 con cloruro sódico 750 mM, citrato sódico 75 mM a 42°C; o (3) emplean formamida al 50%, 5X SSC (NaCl 0,75 M, citrato sódico 0,075 M), fosfato sódico 50 mM (pH 6,8), pirofosfato sódico al 0,1%, 5X, disolución de Denhardt, ADN de esperma de salmón sonificado (50 µg/ml), SDS al 0,1%, y sulfato de dextrano al 10% a 42°C, con lavados a 42°C en 0.2X SSC (cloruro sódico/citrato sódico) y formamida al 50% a 55°C, seguido por un lavado de alto rigor que comprende 0.1X SSC que contiene EDTA a 55°C.

“Condiciones moderadamente rigurosas” pueden identificarse como se describe por Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Nueva York: Cold Spring Harbor Press, 1989, e incluyen el uso de disolución de lavado y condiciones de hibridación (por ejemplo, temperatura, fuerza iónica, y % de SDS) menos rigurosas que las descritas anteriormente. Un ejemplo de condiciones moderadamente rigurosas es incubación toda la noche a 37°C en una disolución que comprende: formamida al 20%, 5X SSC (NaCl 150 mM, citrato trisódico 15 mM), fosfato sódico 50 mM (pH 7,6), disolución de Denhardt 5X, sulfato de dextrano al 10%, y 20 mg/ml de ADN de esperma de salmón cortado desnaturizado, seguido de lavado de los filtros en 1X SSC a aproximadamente 37-50°C. El experto

reconocerá como ajustar la temperatura, fuerza iónica, etc. como sea necesario para acomodar factores tal como longitud de la sonda y similares.

La práctica de la presente invención empleará, a menos que se indique otra cosa, técnicas convencionales de biología molecular (que incluyen técnicas recombinantes), microbiología, biología celular y bioquímica, que están en las características de la técnica. Dichas técnicas se explican totalmente en la bibliografía tal como, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2ª edición, Sambrook et al., 1989; Oligonucleotide Synthesis, MJ Gait, ed., 1984; Animal Cell Culture, R.I. Freshney, ed., 1987; Methods in Enzymology, Academic Press, Inc.; Handbook of Experimental Immunology, 4ª edición, D.M. Weir & CC. Blackwell, eds., Blackwell Science Inc., 1987; Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells, J.M. Miller & M.P. Calos, eds., 1987; Current Protocols in Molecular Biology, F.M. Ausubel et al., eds. 1987; y PCR: The Polymerase Chain Reaction, Mullis et al., eds. 1994.

Descripción de realizaciones de la invención

Usando una combinación de análisis de micromatriz y reacción de cadena polimerasa cuantitativa (qPCR), los marcadores para carcinoma de célula transicional de la vejiga (CCT) que se sub-expresan en tumores se han identificado. Se ha encontrado sorprendentemente que las relaciones entre estos marcadores y otros marcadores de tumor de vejiga (MTV), especialmente marcadores que se sobre-expresan en tumores, se diagnostican para cáncer de vejiga.

Las relaciones (más que medir un nivel absoluto de un marcador) identifican una "firma" sencilla de expresión génica que tipifica células de cáncer de vejiga, y sorprendentemente es más fuerte a variaciones en técnicas de muestreo o concentración de orina. Además, la combinación de un marcador sub-expresado y un marcador sobre-expresado maximiza el diferencial entre muestras de pacientes y controles no malignos, aumentando la fiabilidad del ensayo. Los marcadores sub-expresados descritos aquí se han seleccionado en base a (i) fuerte y consistente disminución en CCT, (ii) alta expresión en tejido normal, y (iii) insignificante expresión en sangre completa para minimizar el riesgo de falsos positivos en pacientes que presentan hematuria.

Como una alternativa para determinar la relación de los dos MTV se ha encontrado también que los MTV sub-expresados y sobre-expresados pueden analizarse en análisis de regresión o técnicas de clasificación que incluyen análisis discriminante lineal, y los resultados de estos análisis también son indicativos de la presencia de cáncer de vejiga.

El ensayo implica la medida de al menos dos marcadores MT, tal como un MTV, en una muestra de un paciente sospechoso de tener un cáncer o en riesgo de tener cáncer, en donde al menos uno de los MT es un MT sub-expresado. La relación del MT sub-expresado y el otro MT es indicativa de la presencia de cáncer. El segundo MT puede ser cualquier MT como se conoce en la técnica, aunque preferiblemente es un MTV sobre-expresado. La Figura 3 muestra un número de marcadores sub-expresados adecuados para usar en la presente invención.

El ensayo se preforma mejor usando un MT sub-expresado en combinación con un MT sobre-expresado. Cualquier MT sobre-expresado puede usarse, por ejemplo, MTV sobre-expresados conocidos identificados a partir de tumores de vejiga invasivos (definidos aquí como tumores  $\geq$  etapa 1), se delinear en la Figura 11, y MTV sobre-expresados identificados a partir de tumores de vejiga superficiales (definidos aquí como tumores de Etapa Ta y Tis) se muestran en la Figura 12.

También se ha establecido sorprendentemente que MTV sub-expresados preferidos para usar en la presente invención son unos que no están elevados significativamente en la sangre completa, y están presentes en números de copias suficientemente altas tanto en células tumorales como en células de vejiga no malignas. Los MTV sub-expresados preferidos se delinear en la Figura 4.

Los marcadores de cáncer pueden detectarse en una muestra usando cualquier técnica adecuada, y pueden incluir, aunque no están limitados a, sondas de oligonucleótido, qPCR o anticuerpos elevados frente a los marcadores de cáncer.

La presente invención proporciona ensayos de muestras de orina. En otros métodos descritos en esta memoria, se apreciará que la muestra a ensayar no está restringida a una muestra del tejido sospechoso de ser un tumor. El marcador puede secretarse en el suero, desecharse desde las membranas celulares, liberarse de células lisadas o asociarse con células perdidas en la orina. Por lo tanto, una muestra descrita en esta memoria puede incluir cualquier muestra corporal, e incluye biopsias, sangre, suero, lavados peritoneales, fluido cerebroespinal, orina y muestras de heces.

También se apreciará que la presente invención no está restringida a la detección de cáncer en seres humanos, sino que es adecuada para la detección de cáncer en cualquier animal, que incluyen, aunque no están limitados a perros, gatos, caballos, ganado, oveja, ciervo, cerdos y cualquier otro animal conocido por tener cáncer.

Aproximaciones generales a la detección de cáncer

Las siguientes aproximaciones son métodos no limitantes que pueden usarse para medir MT. Después de la medida de MT individuales, se determinan las relaciones entre miembros de la familia de MTV de alta o baja expresión. Estas relaciones se usan para predecir la presencia o ausencia de cáncer.

5 De forma alternativa, los MT de alta o baja expresión se usan en análisis de regresión o clasificación. Los resultados de estos análisis también se usan para predecir la presencia o ausencia de cáncer.

Las metodologías generales para determinar los niveles de expresión se delinean a continuación, aunque se apreciará que cualquier método para determinar los niveles de expresión sería adecuado.

#### PCR cuantitativo (qPCR)

10 El PCR cuantitativo (qPCR) puede realizarse en muestras tumorales, en muestras de suero, plasma y orina usando cebadores y sondas específicas de MTV. En reacciones controladas, la cantidad de producto formado en una reacción PCR (Sambrook, J., E Fritsch, E. y T Maniatis, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3<sup>a</sup>. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor (2001)) correlaciona con la cantidad de molde de partida. La cuantificación del producto de PCR puede realizarse parando la reacción de PCR cuando está en la fase logarítmica, antes de que los reactivos se vuelvan limitantes. Los productos de PCR se tratan luego con electroforesis en geles de agarosa o poli(acrilamida), se tiñen con bromuro de etidio o un tinte de ADN comparable, y la intensidad de tinción se mide por densitometría. De forma alternativa, la progresión de una reacción PCR puede medirse usando máquinas PCR tales como la Applied Biosystems' Prism 7000 o la Roche LightCycler que miden la acumulación de producto a tiempo real. El PCR a tiempo real mide tanto la fluorescencia de los tintes que se intercalan en ADN tal como Verde Sybr en el producto PCR sintetizado, como la fluorescencia liberada por una molécula indicadora cuando se escinde de una molécula de apagado; las moléculas indicadora y de apagado se incorporan en una sonda de oligonucleótido que hibrida a una molécula de ADN diana después de la extensión de la hebra de ADN desde los oligonucleótidos cebadores. La sonda de oligonucleótido se desplaza y degrada por la acción enzimática de la Taq polimerasa en el siguiente ciclo PCR, liberando el indicador de la molécula de apagado. En una variación, conocida como Scorpion®, la sonda está unida de forma covalente al cebador.

#### 25 PCR de transcripción inversa (RT-PCR)

RT-PCR puede usarse para comparar niveles de ARN en diferentes poblaciones de muestra, en tejidos normales y tumorales, con o sin tratamiento de fármacos, para caracterizar patrones de expresión, para discriminar entre ARN estrechamente relacionados, y para analizar la estructura de ARN.

30 Para RT-PCR, la primera etapa es el aislamiento de ARN de una muestra diana. El material de partida típicamente se aísla del ARN total a partir de tumores humanos o líneas celulares tumorales, y tejidos o líneas celulares normales correspondientes, respectivamente. El ARN puede aislarse de una variedad de muestras, tal como muestras tumorales de tejidos de mama, pulmón, colon (por ejemplo, intestino grueso o intestino delgado), colorrectal, gástrico, esofágico, anal, rectal, próstata, cerebro, hígado, riñón, páncreas, bazo, timo, testículo, ovario, útero, vejiga, etc., a partir de tumores primarios, o líneas celulares tumorales, y a partir de muestras acumuladas de donantes sanos. Si la fuente de ARN es un tumor, el ARN puede extraerse, por ejemplo, de muestras de tejidos incrustadas en parafina y fijadas (por ejemplo, fijadas en formalina), congeladas o archivadas.

40 La primera etapa en el perfilado de expresión génica por RT-PCR es la transcripción inversa del molde de ARN en ADNc, seguido por su amplificación exponencial en una reacción de PCR. Las dos transcriptasas inversas usada más normalmente son la transcriptasa inversa del virus de mieloblastosis aviar (AMV-RT) y la transcriptasa inversa del virus de leucemia murina de Moloney (MMLV-RT). La etapa de transcripción inversa se ceba típicamente usando cebadores específicos, hexámeros aleatorios, o cebadores oligo-dT, dependiendo de las circunstancias y el resultado de perfilado de expresión. Por ejemplo, el ARN extraído puede transcribirse inversamente usando un equipo de PCR ARN GeneAmp (Perkin Elmer, CA, USA), siguiendo las instrucciones del fabricante. El ADNc derivado puede usarse entonces como un molde en la posterior reacción de PCR.

45 Aunque la etapa de PCR puede usar una variedad de ADN polimerasas dependientes de ADN termoestable, típicamente emplea la Taq ADN polimerasa, que tiene una actividad 5'-3' nucleasa aunque carece de una actividad 3'-5' de corrección endonucleasa. Así, la TaqMan (q) PCR típicamente utiliza la actividad 5' nucleasa de Taq o Tth polimerasa para hidrolizar una sonda de hibridación unida a su amplicón diana, aunque cualquier enzima con actividad 5' nucleasa equivalente puede usarse.

50 Se usan dos cebadores de oligonucleótidos para generar un amplicón típico de una reacción de PCR. Un tercer oligonucleótido, o sonda, se diseña para detectar la secuencia de nucleótidos situada entre los dos cebadores de PCR. La sonda no es extensible por la enzima Taq ADN polimerasa, y está marcada con un tinte fluorescente indicador y un tinte fluorescente de apagado. Cualquier emisión inducida por láser desde el tinte indicador se apaga por el tinte de apagado cuando los dos tintes están situados cerca ya que están en la sonda. Durante la reacción de amplificación, la enzima Taq ADN polimerasa escinde la sonda en una manera dependiente del molde. Los fragmentos de sonda resultantes se desasocian en disolución, y la señal procedente del tinte indicador liberado está libre del efecto de apagado del segundo fluoróforo. Una molécula de tinte indicador se libera por cada nueva



molécula sintetizada, y la detección del tinte indicador no apagado proporciona la base para la interpretación cuantitativa de los datos.

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

Los datos del ensayo de 5' nucleasa se expresan inicialmente como Ct o el ciclo umbral. Como se trata anteriormente, los valores de fluorescencia se graban durante cada ciclo y representan la cantidad de producto amplificado a ese punto en la reacción de amplificación. El punto cuando la señal fluorescente se graba primero  
15 como significativa estadísticamente es el ciclo umbral.

#### PCR cuantitativo a tiempo real (qPCR)

Una variación más reciente de la técnica RT-PCR es el PCR cuantitativo a tiempo real, que mide la acumulación de producto de PCR a través de una sonda fluorogénica marcada doble (es decir, sonda TaqMan). El PCR a tiempo real es compatible tanto con el PCR competitivo cuantitativo como con PCR comparativo cuantitativo. El primero usa un competidor interno para cada secuencia diana para la normalización, mientras el último usa un gen de normalización contenido en la muestra, o un gen de organización para RT-PCR. Se proporcionan detalles adicionales, por ejemplo, por Held et al., *Genome Research* 6:986-994 (1996).  
20

Los niveles de expresión pueden determinarse usando tejidos incrustados en parafina, fijos, como la fuente de ARN. Según un aspecto de la presente invención, los cebadores y sondas de PCR se diseñan en base a secuencias de intrón presentes en el gen a amplificar. En esta realización, la primera etapa en el diseño de cebador/sonda es la delimitación de secuencias de intrón en los genes. Esto puede hacerse mediante software disponible públicamente, tal como el software de DNA BLAT desarrollado por Kent, W.J., *Genome Res.* 12(4):656-64 (2002); o mediante el software BLAST que incluye sus variaciones. Las etapas posteriores siguen métodos establecidos de diseño de cebador y sonda de PCR.  
25

Para evitar señales no específicas, es útil enmascarar secuencias repetitivas en los intrones cuando se diseñan los cebadores y sondas. Esto puede conseguirse fácilmente usando el programa Enmascarador de Repetición disponible en línea a través del Colegio Baylor de Medicina, que filtra las secuencias de ADN contra una biblioteca de elementos repetitivos y devuelve una secuencia problema en que los elementos repetitivos están enmascarados. Las secuencias enmascaradas pueden usarse entonces para diseñar las secuencias de cebador y sonda usando cualquier paquete de diseño de cebador/sonda disponible comercialmente o pública de otra forma, tal como Primer Express (Applied Biosystems); diseño por ensayo MGB (Applied Biosystems); Primer3 (Steve Rozen y Helen J. Skaletsky (2000) Primer3 en el WWW para usuarios generales y para programadores biológicos en: Krawetz S., Misener S (eds) *Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology*. Humana Press, Totowa, NJ, págs. 365-386).  
30  
35

Los factores más importantes considerados en el diseño de cebador de PCR incluyen longitud de cebador, temperatura de fusión (Tf), y contenido de G/C, especificidad, secuencias de cebador complementario, y secuencia final 3'. En general, los cebadores de PCR óptimos son de generalmente 17-30 bases de longitud, y contienen aproximadamente 20-80%, tal como, por ejemplo, aproximadamente 50-60% de bases G+C. Las temperaturas de fusión entre 50 y 80°C, por ejemplo, aproximadamente 50 a 70°C, se prefieren típicamente. Para guías adicionales para el diseño de cebador y sonda de PCR véase, por ejemplo, Dieffenbach, C.W. et al., *General Concepts for PCR Primer Design in: PCR Primer, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Nueva York, 1995, págs. 133-155; Innis y Gelfand, *Optimization of PCRs in: PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications*, CRC Press, Londres, 1994, págs. 5-11; y Plasterer, T.N. *Primerselect: Primer and probe design. Methods Mol. Biol.* 70:520-527 (1997).  
40  
45

#### 50 Análisis de micromatriz

La expresión diferencial puede identificarse también, o confirmarse usando la técnica de micromatriz. Así, el perfil de expresión de CCPM puede medirse en tejido tumoral o bien fresco o incrustado en parafina, usando tecnología de micromatriz. En este método, las secuencias de polinucleótido de interés (que incluyen ADNc y oligonucleótidos) se ponen en platos, o se alinean, en un sustrato de microchip. Las secuencias alineadas (es decir, sondas de captura)  
55 se hibridan entonces con polinucleótidos específicos de células o tejidos de interés (es decir, dianas). Justo como en el método RT-PCR, la fuente de ARN típicamente es ARN total aislado de tumores humanos o líneas celulares tumorales, y tejidos o líneas celulares normales correspondientes. Así el ARN puede aislarse de una variedad de tumores o líneas celulares tumorales primarios. Si la fuente de ARN es un tumor primario, el ARN puede extraerse,

por ejemplo, de muestras de tejido incrustado de parafina fijo en formalina (FFPE), congelado o archivado, y muestras de tejido fijo (por ejemplo, fijo en formalina), que se preparan de forma rutinaria y se conservan en la práctica clínica diaria.

5 En una realización específica de la técnica de micromatriz, las inserciones amplificadas de PCR de clones de ADNc se aplican a un sustrato. El sustrato pueden incluir secuencias de hasta 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 o 75 nucleótidos. En otros aspectos, el sustrato puede incluir secuencias de al menos 10.000 nucleótidos. Las secuencias en micromatriz, inmovilizadas en el microchip, son adecuadas para la hibridación bajo condiciones rigurosas. Como otras realizaciones, las dianas para las micromatrices pueden tener al menos 50, 100, 200, 400, 500, 1000 o 2000 bases de longitud; o 50-100, 100-200, 100-500, 100-1000, 100-2000 o 500-5000 bases de longitud. Como en realizaciones anteriores, la captura de sondas para las micromatrices pueden tener al menos 10, 15, 20, 25, 50, 75, 80 o 100 bases de longitud; o 10-15, 10-20, 10-25, 10-50, 10-75, 10-80 o 20-80 bases de longitud.

15 Las sondas de ADNc marcadas de forma fluorescente pueden generarse a través de la incorporación de nucleótidos fluorescentes por transcripción inversa de ARN extraído de tejidos de interés. Las sondas de ADNc marcado aplicadas al chip hibridan con especificidad a cada mancha de ADN en la matriz. Después del lavado riguroso para eliminar las sondas no unidas de forma específica, el chip se escanea por microscopía láser confocal o por otro método de detección, tal como una cámara CCD. La cuantificación de hibridación de cada elemento alineado permite la evaluación de la abundancia de ARNm correspondiente. Con fluorescencia de color dual, las sondas de ADNc marcadas de forma separada generadas a partir de dos fuentes de ARN se hibridan en pares a la serie. La abundancia relativa de los transcritos de las dos fuentes correspondientes a cada gen especificado se determina así de forma simultánea. Un protocolo ejemplar para esto se describe en detalle en el Ejemplo 4.

25 La escala miniaturizada de la hibridación proporciona una evaluación conveniente y rápida del patrón de expresión para grandes números de genes. Dichos métodos se ha mostrado que tienen la sensibilidad necesaria para detectar transcritos raros, que se expresan a unas pocas copias por célula, y para detectar de forma reproducible al menos aproximadamente diferencias dobles en los niveles de expresión (Schna et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93(2): 106-149 (1996)). El análisis de micromatriz puede realizarse mediante equipo comercialmente disponible, siguiendo los protocolos del fabricante, tal como usando la tecnología Affymetrix GenChip, tecnología de micromatriz Illumina o tecnología de micromatriz de Incyte. El desarrollo de métodos de micromatriz para análisis a gran escala de expresión génica hace posible buscar sistemáticamente marcadores moleculares de clasificación de cáncer y predicción de resultados en una variedad de tipos de tumor.

### 30 Aislamiento, purificación y amplificación de ARN

Los métodos generales para la extracción de ARNm se conocen bien en la técnica y se describen en libros de texto estándar de biología molecular, incluyendo Ausubel et al., Current Protocols of Molecular Biology, John Wiley and Sons (1997). Los métodos para la extracción de ARN de tejidos incrustados en parafina se describen, por ejemplo, en Rupp y Locker, Lab Invest. 56:A67 (1987), y De Sandres et al., BioTechniques 18:42044 (1995). En particular, el aislamiento de ARN puede realizarse usando el equipo de purificación, conjunto tampón y proteasa de fabricantes comerciales, tal como Qiagen, según las instrucciones del fabricante. Por ejemplo, el ARN total de células en cultivo puede aislarse usando mini-columnas Qiagen Rneasy. Los equipos de aislamiento de ARN disponibles comercialmente incluyen Equipo de Purificación de ADN y ARN Completo MasterPure (EPICENTRE (D, Madison, WI), y Equipo de Aislamiento de ARN en Bloque de Parafina (Ambion, Inc.). El ARN total de muestras de tejido puede aislarse usando RNA Stat-60 (Tel-Test). El ARN preparado a partir de tumor puede aislarse, por ejemplo, por centrifugado con gradiente de densidad de cloruro de cesio.

45 Las etapas de un protocolo representativo para perfilar la expresión génica usando tejidos incrustados en parafina, fijos, como la fuente de ARN, incluyendo aislamiento de ARNm, purificación, extensión del cebador y amplificación se dan en varios artículos de revista publicados por ejemplo: T.E. Godfrey et al., J. Molec. Diagnostics 2:84-91 (2000); K. Specht et al., Am. J. Pathol. 158:419-29 (2001)). Brevemente, un procedimiento representativo comienza cortando secciones de aproximadamente 10 µm de espesor de muestras de tejido tumoral incrustado en parafina. El ARN se extrae entonces, y la proteína y el ADN se eliminan. Después del análisis de la concentración de ARN, las etapas de reparación y/o amplificación de ARN pueden incluirse, si fuera necesario, y el ARN se transcribe de forma inversa usando promotores específicos de gen seguido por RT-PCR. Finalmente, los datos se analizan para identificar la(s) mejor(es) opción(ones) de tratamiento disponible(s) para el paciente en base al patrón de expresión génica característica identificado en la muestra tumoral examinada.

### Inmunohistoquímica y proteómica

55 Los métodos de inmunohistoquímica también son adecuados para detectar los niveles de expresión de los marcadores de proliferación de la presente invención. Así, los anticuerpos o antisueros, preferiblemente antisueros policlonales, y lo más preferiblemente anticuerpos monoclonales específicos para cada marcador, se usan para detectar expresión. Los anticuerpos pueden detectarse por marcado directo de los anticuerpos en sí mismos, por ejemplo, con marcas radioactivas, marcas fluorescentes, marcas de hapteno tales como, biotina, o una enzima tal como peroxidasa de rábano picante o fosfatasa alcalina. De forma alternativa, se usa anticuerpo primario no marcado en conjunto con un anticuerpo secundario marcado, que comprende antisuero, antisuero policlonal o un

anticuerpo monoclonal específico para el anticuerpo primario. Los protocolos y equipos de inmunohistoquímica se conocen bien en la técnica y están disponibles comercialmente.

La proteómica puede usarse para analizar los polipéptidos presentes en una muestra (por ejemplo, tejido, organismo o cultivo celular) a un cierto momento en el tiempo. En particular, las técnicas proteómicas pueden usarse para evaluar los cambios globales de expresión de polipéptido en una muestra (también denominado como proteómica de expresión). El análisis proteómico típicamente incluye: (1) separación de polipéptidos individuales en una muestra mediante electroforesis en gel 2-D (2-D PAGE); (2) identificación de los polipéptidos individuales recuperados del gel, por ejemplo, por espectrometría de masas o secuenciación N-terminal, y (3) análisis de los datos usando bioinformática. Los métodos proteómicos son suplementos valiosos a otros métodos de perfilado de expresión génica, y pueden usarse, solos o en combinación con otros métodos, para detectar los productos de los marcadores de proliferación de la presente invención.

Métodos de hibridación que usan sondas de ácido nucleico selectivas para un marcador

Estos métodos implican unir la sonda de ácido nucleico a un soporte e hibridar bajo condiciones apropiadas con ARN o ADNc derivado de la muestra de ensayo (Sambrook, J., E Fritsch, E. y T Maniatis, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 3<sup>a</sup>. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor (2001)). Estos métodos pueden aplicarse a MTV derivado de un tejido tumoral o muestra de fluido. Los preparados de ARN o ADNc se marcan típicamente con una molécula fluorescente o radiactiva para permitir la detección y cuantificación. En algunas aplicaciones, el ADN de hibridación puede marcarse con una estructura marcada de forma fluorescente, ramificada, para mejorar la intensidad de la señal (Nolte, F.S., *Branched DNA signal amplification for direct quantitation of nucleic acid sequences in clinical specimens*. *Adv. Clin. Chem.* 33, 201-35 (1998)). La marca no hibridada se elimina por lavado extenso en disoluciones bajas en sal tal como 0.1x SSC, SDS al 0,5% antes de cuantificar la cantidad de hibridación por detección de fluorescencia o densitometría de imágenes en gel. Los soportes pueden ser sólidos, tal como membranas de nailon o nitrocelulosa, o consistir en microesferas o gotas que se hibridan cuando están en suspensión líquida. Para permitir el lavado y la purificación, las gotas pueden ser magnéticas (Haukanes, B-I y Kvam, C., *Application of magnetic beads in bioassays*. *Bio/Technology* 11, 60-63 (1993)) o marcadas de forma fluorescente para permitir la citometría de flujo (véase por ejemplo: Spiro, A., Lowe M. y Brown, D., *A Bead-Based Method for Multiplexed Identification and Quantitation of DNA Sequences Using Flow Cytometry*. *Appl. Env. Micro.* 66, 4258-4265 (2000)).

Una variación de la tecnología de hibridación es el ensayo QuantiGene Plex® (Genospectra, Fremont) que combina un soporte de gotas fluorescentes con amplificación de señal de ADN ramificada. Aún otra variación en la tecnología de hibridación es el ensayo de ARNm Quatikine® (R&D Systems, Minneapolis). La metodología es como se describe en las instrucciones del fabricante. Brevemente el ensayo usa sondas de hibridación de oligonucleótidos conjugado con Digoxigenina. La hibridación se detecta usando anticuerpos anti-digoxigenina acoplados a fosfatasa alcalina en ensayos colorimétricos.

Se conocen bien métodos adicionales en la técnica y no necesitan describirse adicionalmente en esta memoria.

Ensayos inmunológicos unidos a enzima (ELISA)

Brevemente, en ensayos ELISA en fase doble, un anticuerpo policlonal o monoclonal frente al MTV se une a un soporte sólido (Crowther, J.R, *The ELISA guidebook*, Humana Press: Nueva Jersey (2000); Harlow, E. y Lane, D., *Using antibodies: a laboratory manual*. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor (1999)) o gotas en suspensión. Otros métodos se conocen en la técnica y no necesitan describirse en esta memoria adicionalmente. Los anticuerpos monoclonales pueden derivarse de hibridoma o seleccionarse de bibliotecas de anticuerpos fagos (Hust M. y Dubel S., *Phage display vectors for the in vitro generation of human antibody fragments*. *Methods Mol Biol.* 295:71-96 (2005)). Sitios de unión no específicos se bloquean con preparados de proteína no diana y detergentes. El anticuerpo de captura se incuba entonces con un preparado de orina o tejido que contiene el antígeno MTV. La mezcla se lava antes de que el complejo anticuerpo/antígeno se incuba con un segundo anticuerpo que detecta el MTV diana. El segundo anticuerpo se conjuga típicamente a una molécula fluorescente u otra molécula indicadora que puede detectarse o bien en una reacción enzimática o con un tercer anticuerpo conjugado a un indicador (Crowther, Id.). De forma alternativa, en ELISA directos, el preparado que contiene el MTV puede unirse al soporte o gota y el antígeno diana detectarse directamente con un conjugado anticuerpo-indicador (Crowther, Id.).

Los métodos para producir anticuerpos monoclonales y antiseros policlonales se conocen bien en la técnica y no necesitan describirse en esta memoria adicionalmente.

Inmunodetección

Los métodos pueden usarse también para la inmunodetección de miembros de la familia de marcadores en suero o plasma de pacientes con cáncer de vejiga tomadas antes y después de la cirugía para eliminar el tumor, inmunodetección de miembros de la familia de marcadores en pacientes con otros cánceres, que incluyen aunque no están limitados a colorrectal, pancreático, de ovario, melanoma, de hígado, esofágico, de estómago, de

endometrio y de cerebro e inmunodetección de miembros de la familia de marcadores en orina y heces de pacientes con cáncer de vejiga.

5 Los MTV pueden detectarse también en tejidos u orina usando otras técnicas de inmunodetección estándar tales como inmunotransferencia o inmunoprecipitado (Harlow, E. y Lane, D., Using Antibodies: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor (1999)). En la inmunotransferencia, los preparados de proteína a partir de tejido o fluido que contiene el MTV se tratan por electroforesis a través de geles de poliacrilamida bajo condiciones desnaturalizantes o no desnaturalizantes. Las proteínas se transfieren entonces a un soporte de membrana tal como nailon. El MTV se hace reaccionar entonces de forma directa o indirecta con anticuerpos monoclonales o policlonales como se describe por inmunohistoquímica. De forma alternativa, en algunos 10 preparados, las proteínas pueden teñirse directamente en membranas sin separación electroforética previa. La señal puede cuantificarse por densitometría.

15 En el inmunoprecipitado, un preparado soluble que contiene el MTV se incuba con un anticuerpo monoclonal o policlonal contra el MTV. La reacción se incuba entonces con gotas inertes hechas de agarosa o poliacrilamida con proteína A o proteína G unida de forma covalente. Las gotas de proteína a o G interactúan de forma específica con los anticuerpos formando un complejo inmovilizado de anticuerpo-MTV-antígeno unido a la gota. Después de lavar el MTV unido puede detectarse y cuantificarse por inmunotransferencia o ELISA.

#### Determinación del umbral

20 Para ensayos que usan MTV disminuidos tanto en relaciones como en análisis de regresión, los umbrales se derivarán de manera que permitirán a una muestra denominarse o bien positiva o negativa para CCT. Estos umbrales se determinarán mediante el análisis de cohortes de pacientes que están siendo investigados por la presencia de CCT. Los umbrales pueden variar para diferentes aplicaciones de ensayo; por ejemplo, los umbrales para el uso del ensayo en cribado de población se determinará usando cohorte de pacientes que están ampliamente libres de síntomas urológicos, y estos umbrales pueden ser diferentes a los usados en ensayos para pacientes que están bajo vigilancia para recurrencia de CCT, o aquellos que se investigan por la presencia de síntomas urológicos 25 tales como hematuria. Un umbral podría seleccionarse para proporcionar un nivel práctico de especificidad de ensayo en el marco clínico necesario; esto es, una especificidad que permite sensibilidad razonable sin excesivos números de pacientes recibiendo resultados positivos falsos. Esta especificidad puede estar en el intervalo de 80-90%. Un método alternativo para obtener un umbral de ensayo es representar la sensibilidad contra la especificidad para diferentes umbrales de ensayo (curvas ROC) después seleccionar el punto de inflexión de la curva.

30 Como una alternativa a umbrales sencillos, el ensayo puede usar intervalos de ensayo que proporcionan diferentes grados de probabilidad de enfermedad y que tienen diferentes consecuencias clínicas asociadas con ellos. Por ejemplo, un ensayo puede tener tres intervalos; uno asociado con un alto riesgo (por ejemplo 90%) de presencia de CCT, uno segundo asociado con un bajo riesgo de CCT y uno tercero considerado como que es sospechoso de enfermedad. El intervalo "sospechoso" podría asociarse con una recomendación para un ensayo de repetición en un 35 periodo de tiempo definido.

#### Métodos para detectar marcadores de cáncer de vejiga en la orina

40 En las realizaciones de la invención, los ensayos para MTV se realizan en muestras de orina. En general, los métodos para ensayar por oligonucleótidos, proteínas y péptidos en estos fluidos se conocen en la técnica. Sin embargo, con propósito de ilustración, los niveles en orina de un MTV pueden cuantificarse usando un ensayo inmunosorbente unido a enzima tipo apilado (ELISA). Para ensayos en plasma o suero, se añade una alícuota de 5  $\mu\text{L}$  de una muestra diluida de forma apropiada o MTV estándar diluido en serie y 75  $\mu\text{L}$  de anticuerpo MTV anti-humano conjugado con peroxidasa a pocillos de un plato de microtítulo. Después de un periodo de incubación de 30 minutos a 30°C, los pocillos se lavan con Tween 20 al 0,05% en solución salina tamponada con fosfato (PBS) para 45 eliminar el anticuerpo no unido. Los complejos unidos de anticuerpo MTV y anti-MTV se incuban entonces con o-fenilendiamina que contiene  $\text{H}_2\text{O}_2$  durante 15 minutos a 30°C. La reacción se para añadiendo  $\text{H}_2\text{SO}_4$  1 M y la absorbancia a 492 nm se mide con un lector de plato de microtítulo. Puede apreciarse que los anticuerpos anti-MTV pueden ser anticuerpos monoclonales o antiseros policlonales.

50 Porque muchas proteínas se o (1) secretan por las células, (2) escinden de las membranas celulares, (3) pierden de las células por muerte celular o (4) contienen en células descamadas, se apreciará que los MTV pueden también detectarse en la orina. Adicionalmente, el diagnóstico de cáncer de vejiga puede determinarse midiendo tanto la expresión de MTV en una muestra como la acumulación de MTV en una muestra. Los métodos de la técnica anterior de diagnóstico incluyen citoscopia, citología y examen de células extraídas durante estos procedimientos. Dichos métodos han dependido de la identificación de células tumorales en la orina o en una muestra de barrido de urotelio, o en otros casos, en especímenes de biopsia de la pared de la vejiga. Estos métodos sufren varios tipos de errores, 55 incluyen error de muestreo, errores en la identificación entre observadores y similares.

#### Anticuerpos a marcadores de tumor de vejiga

También se describe en esta memoria la fabricación de anticuerpos contra unos MTV. Usando métodos descritos en esta memoria, pueden identificarse nuevos MTV usando métodos de micromatriz y/o qPCR. Una vez que se

identifica un marcador putativo, puede producirse una cantidad suficiente para ser adecuada para obtener una respuesta inmunológica. En algunos casos, un MTV de longitud completa puede usarse, y en otros, un fragmento de péptido de un MTV puede ser suficiente como un inmunogen. El inmunogen puede inyectarse en un huésped adecuado (por ejemplo, ratón, conejo, etc.) y si se desea, un adyuvante, tal como adyuvante completo de Freund, adyuvante incompleto de Freund, puede inyectarse para aumentar la respuesta inmune. Puede apreciarse que fabricar anticuerpos es rutinario en las técnicas inmunológicas y no necesitan describirse en esta memoria adicionalmente. Como resultado, se pueden producir anticuerpos contra los MTV identificados usando métodos descritos en esta memoria.

Los anticuerpos pueden hacerse contra la proteína o el núcleo de proteína de los marcadores tumorales identificados en esta memoria o contra una secuencia de oligonucleótidos única a un MTV. Aunque ciertas proteínas pueden estar glucosiladas, las variaciones en el patrón de glucosilación pueden, en ciertas circunstancias, llevar a detección incorrecta de formas de MTV que carecen de patrones de glucosilación usuales. Así, los inmunogenes de MTV pueden incluir MTV desglucosilados o fragmentos de MTV desglucosilados. La desglucosilación puede conseguirse usando una o más glucosidasas conocidas en la técnica. De forma alternativa, el ADNc de MTV puede expresarse en líneas celulares deficientes en glucosilación, tales como líneas celulares procariotas, que incluyen *E. coli* y similares.

Los vectores pueden hacerse teniendo oligonucleótidos que codifica MTV en ellos. Muchos de dichos vectores pueden basarse en vectores estándar conocidos en la técnica. Los vectores pueden usarse para transfectar una variedad de líneas celulares para producir líneas celulares productoras de MTV, que pueden usarse para producir cantidades deseadas de MTV para el desarrollo de anticuerpos específicos u otros reactivos para la detección de MTV o para estandarizar ensayos desarrollados para MTV.

#### Equipos

En base a los descubrimientos de esta invención, varios tipos de equipos de ensayo pueden concebirse y producirse. Primero, los equipos pueden hacerse de manera que tengan un dispositivo de detección pre-cargado con una molécula de detección (o "reactivo de captura"). En realizaciones para la detección de ARNm de MTV, dichos dispositivos pueden comprender un sustrato (por ejemplo, cristal, silicona, cuarzo, metal, etc.) en que estén unidos los oligonucleótidos como reactivos de captura que hibridan con el ARNm a detectar. En algunas realizaciones, la detección directa de ARNm puede conseguirse hibridando ARNm (marcado con cy3, cy5, radiomarca u otra marca) a los oligonucleótidos en el sustrato. En otras realizaciones, la detección de ARNm puede conseguirse haciendo primero ADN complementario (ADNc) al ARNm deseado. Entonces, el ADNc marcado puede hibridarse a los oligonucleótidos en el sustrato y detectarse.

Los anticuerpos pueden usarse también en equipos como reactivos de captura. En algunas realizaciones, un sustrato (por ejemplo, un plato multipocillo) puede tener un reactivo de captura específico de MTV unido a él. En algunas realizaciones, un equipo puede tener un reactivo de bloqueo incluido. Los reactivos de bloqueo pueden usarse para reducir la unión no específica. Por ejemplo, la unión de oligonucleótidos no específica puede reducirse usando ADN en exceso de cualquier fuente conveniente que no contenga oligonucleótidos de MTV, tal como ADN de esperma de salmón. La unión de anticuerpo no específico puede reducirse usando un exceso de una proteína de bloqueo tal como albúmina de suero. Puede apreciarse que numerosos métodos para detectar oligonucleótidos y proteínas se conocen en la técnica, y cualquier estrategia que pueda detectar de forma específica moléculas asociadas a MTV puede usarse.

Además de un sustrato, un equipo de ensayo puede comprender reactivos de captura (tales como sondas), disoluciones de lavado (por ejemplo, SSC, otras sales, tampones, detergentes y similares), además de restos de detección (por ejemplo, cy3, cy5, radiomarcas y similares). Los equipos también pueden incluir instrucciones para el uso y un envase.

#### Relaciones de MTV usadas para la detección de cáncer de vejiga I

Los reactivos para el ensayo del MTV LTBDH4 en combinación con MTV de sobre-expresión pueden incorporarse en un equipo para el ensayo de orina sin fraccionar o sedimentos celulares de orina para detectar cáncer de vejiga. Las muestras de orina podrían recogerse de pacientes con cáncer de vejiga diagnosticado que necesitan monitorización para la progresión de la enfermedad o respuesta al tratamiento, individuos con síntomas urológicos que incluyen hematuria macroscópica o microscópica, o individuos asintomáticos. Para pacientes o individuos que se ensayan con un equipo que mide los MTV en orina sin fraccionar, aproximadamente 2 ml de orina pueden tomarse para el ensayo. Para ensayos en los gránulos de orina, >10 ml de orina pueden recogerse.

Un equipo adecuado incluye: (i) instrucciones para el uso e interpretación del resultado, (ii) software para la interpretación de análisis génico múltiple, que incluye cualquier clasificador o fórmula de análisis de regresión, (iii) reactivos para la estabilización y purificación de ARN de orina sin fraccionar o gránulos de orina, (iv) reactivos para la síntesis de ADNc que incluyen dNTP y transcriptasa inversa, y (v) reactivos para la cuantificación del ADNc de MTV. En una forma, estos reactivos se usarían para PCR cuantitativo e incluirían cebadores de oligonucleótido de expansión de exón específico, un tercer oligonucleótido marcado con una sonda para la detección, Taq polimerasa y

los demás tampones, sales y dNTP necesarios para PCR. El equipo puede usar también otros métodos para la detección de los transcritos de manera que dirijan la hibridación del ARN de MTV con sondas marcadas o tecnología de ADN ramificado; y (vi) oligonucleótidos y sonda para la detección de transcritos de un gen transcrito altamente, tal como  $\beta$ actina, para servir como una medida de control de calidad.

#### 5 Evaluación de progresión de cáncer de vejiga usando relaciones de MTV

Para evaluar la progresión de tumores de vejiga, las muestras de tejidos se obtienen por biopsia de la pared de la vejiga o muestras de orina se recogen a lo largo del tiempo de un paciente que tiene cáncer de vejiga. La evaluación de la relación de MTV o combinaciones de los mismos se hacen para muestras tomadas a diferentes momentos. Las relaciones de MTV en un intervalo especificado son indicativas de progresión del cáncer de vejiga.

#### 10 Evaluación de terapia de cáncer de vejiga usando relaciones de MTV

Para evaluar la eficacia de la terapia para tumores de vejiga, las muestras de tejido y/u orina se obtienen antes de iniciarse el tratamiento. Los niveles de línea base de uno o más MTV se determinan, como son las relaciones de varios MTV con respecto los unos a los otros. El tratamiento se inicia, y puede incluir cualquier terapia conocida en la técnica, incluyendo cirugía, terapia de radiación o quimioterapia como sea apropiada al tipo y etapa de la enfermedad. Durante el curso de la terapia, muestras de tejido y/u orina se recogen y analizan para la presencia y cantidad de MTV. Las relaciones de varias MTV se determinan y los resultados se comparan a: (1) los niveles de línea base del paciente antes del tratamiento o (2) los valores normales obtenidos de una población de individuos que no tienen cáncer de vejiga.

Uso de relaciones de MTV para monitorizar la progresión de las terapias de CCT

Además del rápido diagnóstico y temprana detección de CCT, las relaciones del marcador de MTV detectadas en cada tejido, suero u orina pueden usarse para monitorizar la respuesta de un paciente a la terapia. En estas solicitudes, las muestras de orina y/o suero pueden tomarse a intervalos después de la iniciación de la quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia sistémica, intravesicular o intravascular. Un cambio en la relación del marcador puede indicar una reducción en el tamaño del tumor, indicativo de tratamiento efectivo. La tasa de cambio puede usarse para predecir la dosis terapéutica óptima para cada paciente o tratamiento.

El uso de análisis de regresión de MTV

Además de las relaciones de MTV, los análisis de regresión o clasificación que incluyen miembros de la familia de MTV de expresión alta o baja pueden usarse para las solicitudes descritas anteriormente.

Los marcadores evaluados se seleccionan de genes humanos conocidos. Los genes evaluados se indican en las Figuras 3 y 4. Se incluyen en las Figuras 3 y 4 el nombre del gen, el identificador HUGO, el número oligo MWG, el número de secuencia de referencia de ARNm NCBI y el número de referencia de proteína. Las secuencias de longitud total pueden encontrarse en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>.

### Ejemplos

Los ejemplos descritos en esta memoria son con propósito de ilustrar las realizaciones de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención. Otras realizaciones, métodos y tipos de análisis están en el alcance de personas expertas en las técnicas de diagnóstico molecular y no necesitan describirse en detalle aquí. Otras realizaciones en el alcance de la técnica que se basan en las enseñanzas en esta memoria se considera que son parte de esta invención.

#### Métodos

#### 40 Recogida de tumor

Las muestras de tumor de vejiga y muestras de urotelio no maligno se recogieron de especímenes quirúrgicos resecados en el Hospital Universitario de Kyoto, Japón.

#### Recogida de orina

Las muestras de orina de controles no malignos y pacientes de cáncer de vejiga se obtuvieron del Hospital Universitario de Kyoto, Japón. Las muestras de control sanas se obtuvieron de voluntarios japoneses (Figura 1).

#### Extracción de ARN

Los tejidos tumorales se homogeneizaron en una mezcla trireactivo:agua (3:1), después de extrajo con cloroformo. El ARN total se purificó entonces a partir de la fase acuosa usando el procedimiento RNeasy<sup>TM</sup> (Qiagen). El ARN se extrajo también de 16 líneas celulares cancerígenas y se acumularon para servir como un ARN de referencia.

5 El ARN se extrajo de orina mezclando la muestra de orina con un volumen igual de tampón de lisis (guanidina-HCl 5,64 M, sarcosilo al 0,5%, acetato sódico 50 mM (pH 6,5) y  $\beta$ -mercaptoetanol 1 mM; pH ajustado a 7,0 con Hepes 1,5 M a pH 8). Debido a las bajas cantidades de ARN en orina, se añadieron 7,5 ugs de ARN bacteriano total a la mezcla de orina/tampón de lisis para actuar como un vehículo. El ARN total se extrajo entonces usando Trizol y el procedimiento RNeasy<sup>TM</sup>. Los preparados de ARN se purificaron adicionalmente antes de la síntesis de ADNc usando el equipo de purificación PCR Qiagen QIAquick<sup>TM</sup>.

El ARN se extrajo de la sangre de tres voluntarios sanos realizando una extracción Trizol/RNeasy<sup>TM</sup> en células enriquecidas de la sangre completa usando sedimentación en dextrano al 3,6%.

Preparación de portaobjetos de micromatriz

10 Portaobjetos de cristal recubiertos con epoxi (MWG Biotech) se imprimieron con ~30.000 oligonucleótidos de 50 mer (MWG Biotech) usando un robot de micromatrizado Gene Machines, según el protocolo del fabricante.

Marcado de ARN e hibridación

15 El ADNc se transcribió a partir de 5  $\mu$ g de ARN total usando transcriptasa inversa Superscript II<sup>TM</sup> (Invitrogen) en reacciones que contienen 5-(3-aminoalil)-2'-desoxiuridina-5'-trifosfato. La reacción se des-ionizó entonces en una columna Microcon antes de incubarse con Cy3 o Cy5 en tampón bicarbonato durante 1 hora a temperatura ambiente. Los tintes no incorporados se eliminaron usando una columna Qiaquick (Qiagen) y la muestra se concentraron a 15  $\mu$ l en un SpeedVac. Los ADNc marcados con Cy3 y Cy5 se mezclaron entonces con tampón Ambion ULTRAhyb<sup>TM</sup>, desnaturalizados a 100°C durante 2 min y se hibridaron a los portaobjetos de micromatriz en cámaras de hibridación a 42°C durante 16 horas. Los portaobjetos se lavaron entonces y se escanearon dos veces en un escáner Axon 4000A<sup>TM</sup> a dos configuraciones de potencia.

Análisis de micromatriz de genes marcadores de cáncer

25 El ARN de 53 tumores de vejiga y 20 muestras de tejido de vejiga no maligno ("normal") se marcaron con Cy5 y se hibridaron por duplicado o triplicado con ARN de referencia marcado con Cy3. Después de la normalización, el cambio en la expresión en cada uno de 29.718 genes se estimó entonces por cambio de proporción y probabilidad estadística.

Procedimiento de normalización

30 Las intensidades medias de fluorescencia detectadas por el software Genepix<sup>TM</sup> se corrigieron por sustracción de las intensidades de fondo locales. Las manchas con una intensidad de fondo corregida de menos que cero se excluyeron. Para facilitar la normalización, las relaciones de intensidad e intensidades de mancha totales se transformaron logarítmicamente. Las relaciones de intensidad registradas se corrigieron por tinte y desviación espacial usando la regresión local implementada en el paquete LOCFIT<sup>TM</sup>. Las relaciones de intensidad registradas se revertieron de forma simultánea con respecto a la intensidad de mancha total y la posición. Los residuos de la regresión local proporcionaron los cambios de proporción registrados corregidos. Para control de calidad, las relaciones de cada micromatriz normalizada se representaron con respecto a la intensidad de mancha y localización.

35 Las representaciones se inspeccionaron visualmente posteriormente para cada artefacto restante. Adicionalmente, un modelo ANOVA se aplicó para la detección de desviación de aguja. Todos los resultados y parámetros de la normalización se insertaron en una base de datos Postgres para análisis estadístico.

Análisis estadístico

40 Para mejorar la comparación de cambios de proporción medido entre series, log<sub>2</sub> (relaciones) se escalaron para tener la misma desviación estándar total por serie. Esta estandarización redujo la variabilidad de clase de tejido en el promedio. Un ensayo de rangos basado en cambios de proporción se usó entonces para mejorar la consistencia del ruido. Este ensayo consiste en dos etapas: (i) cálculo del rango del cambio de proporción (Rfc) en series y ii) resta de la media (Rfc) para tejido normal a partir de la media (Rfc) para tejido tumoral. La diferencia de ambos rangos medios define la puntuación del rango de cambio de proporción. Tres ensayos estadísticos adicionales se realizaron también en datos estandarizados: 1) Dos ensayos de t de student por muestra, 2) el ensayo Wilcoxon y 3) análisis estadísticos de micromatrices (SAM). Los genes disminuidos más significativamente determinados por cada uno de los métodos estadísticos (cambio de proporción de rango, ensayo t, ensayo Wilcoxon y SAM) se dieron una puntuación de rango para cada ensayo. Todas las puntuaciones de rango se añadieron entonces en una puntuación de rango totalizada.

50 Síntesis de ADNc a partir de ARN de orina

55 El ARN de orina total se recoció a cebadores específicos del gen para cada uno de los marcadores de tumor de vejiga incubando a 70°C después enfriando en hielo durante 2 min en 50  $\mu$ l de reacciones que contienen cebadores hacia adelante a 0,01  $\mu$ g/ $\mu$ l. Cada reacción de ADNc contenía ARN recocido y 4  $\mu$ l de tampón de transcriptasa inversa 5x Superscript II (Invitrogen, USA), 2  $\mu$ l de DTT 0,1 M (Invitrogen, USA), 0,5  $\mu$ l de RNasa fuera (40 U/ $\mu$ L), (Invitrogen, USA), 4  $\mu$ l de dNTP 10 mM (Invitrogen, USA) y 0,5  $\mu$ l de transcriptasa inversa Superscript II (200 U/ $\mu$ l),

(Invitrogen, USA) en un volumen final de 20  $\mu$ l. Las reacciones se incubaron a 42°C durante 1 hora, 10 minutos a 70°C y 1 minuto a 80°C. Las reacciones se limpiaron antes de qPCR con columnas de purificación PCR Qiagen QIAquick (Qiagen, Victoria, Australia) y se almacenaron a -80°C.

#### PCR a tiempo real cuantitativo

5 PCR a tiempo real o cuantitativo (qPCR) se usó para cuantificación absoluta o relativa del número de copias de molde de PCR. Los conjuntos de sonda y cebador Taqman™ se diseñaron usando Primer Express V 2.0™ (Applied Biosystems). Donde sea posible, todas las variantes de portaobjetos potenciales se incluyeron en el amplicón resultante, con preferencia de amplicón dada a regiones cubiertas por el oligonucleótido de micromatriz derivado de MWG-Biotech. Las secuencias de cebador y sonda se muestran en la Figura 2. De forma alternativa, si el gen diana se representó por un ensayo de expresión Assay-on-Demand™ (Applied Biosystems) que cubre los amplicones deseados, estos se usaron. En los ensayos diseñados internos, la concentración de cebador se tituló usando un protocolo de marcado verde SYBR y el ADNc hecho a partir del ARN de referencia. La amplificación se realizó en un sistema de detección de secuencia ABI Prism™ 7000 bajo condiciones de ciclado estándar. Cuando los productos de amplificación sencillos se observaron en las curvas de disociación, las curvas estándar se generaron sobre un intervalo de concentración de 625 veces usando concentraciones de cebador óptimas y sonda 5'FAM-3'TAMRA fosfato Taqman™ (Proligo) a una concentración final de 250 nM. Los ensayos que dan curvas estándar con coeficientes de regresión sobre 0,98 se usaron en análisis posteriores.

Los ensayos se realizaron en platos de 96 pocillos. Cada plato contenía una curva estándar de ADNc de referencia, sobre un intervalo de concentración de 625 veces. Para el qPCR de orina, el ARN total extraído de ~0,5 ml de orina no fraccionada se usó en cada reacción. El  $\Delta$ Ct (Ct de gen diana – Ct de ADNc de referencia media) se calculó para cada marcador, y se usó en posteriores análisis de relación, regresión o clasificación.

#### Expresión de marcadores en sangre

La expresión de los marcadores mostrados en las Figuras 3 y 4 en sangre completa se determinó *in silico*. Las sondas de micromatriz se unieron a agrupaciones de UniGene por medio de los números de acceso GenBank de sus ARNm diana, y el perfil de expresión de tejido de UniGene se usaron para determinar el número de marcas de secuencia expresadas (ESTs) en bibliotecas de sangre. Solo los genes con marcas de secuencia expresadas 0 o 1 (EST) se muestran en la Figura 4. Para confirmar la baja expresión de LTB4DH en la sangre completa, RT-qPCR se realizó en ARN total extraído de la sangre completa usando los cebadores y sondas mostradas en la Figura 2. No se observó expresión significativa (los resultados no se muestran).

#### 30 Identificación de marcadores de cáncer de vejiga disminuidos

Para identificar marcadores disminuidos de cáncer de vejiga, se realizaron estudios de micromatriz en ARN de 53 tumores de vejiga y 20 muestras de tejido de vejiga no maligno usando 30.000 chips de oligonucleótido. La Figura 3 muestra el análisis estadístico de datos de micromatriz para 300 genes que muestran disminución significativa en tejido de cáncer de vejiga en comparación a tejido no maligno. La Figura 3 incluye el nombre y símbolo del gen HUGO, el número de secuencia de referencia de proteína, el número de secuencia de referencia de ARNm NCBI, el número de oligonucleótido de sonda MWG Biotech, el cambio de proporción medio en la expresión génica entre tumor y tejido no maligno, los resultados de un ensayo t de Student no ajustado original, los resultados del ensayo de Wilcoxon de 2 muestras, los resultados del ensayo SAM y la puntuación de rango totalizada.

#### 40 Identificación de marcadores tumorales de vejiga sub-expresados preferidos para el uso en ensayos de orina para cáncer de vejiga.

Porque la hematuria urinaria es una co-ocurrencia común con el cáncer de vejiga, es una ventaja que los marcadores de cáncer de vejiga no se eleven significativamente en la sangre completa. Además, porque los marcadores disminuidos se están usando en análisis de relaciones, regresión o clasificación, es una ventaja que estén presentes en números de copia suficientemente altos tanto en células tumorales como células de vejiga no malignas para permitir la detección fiable en la orina. Para identificar marcadores adecuados, se exploraron los genes en la Figura 3 por un subconjunto que tenía poca o ninguna representación en las bibliotecas EST de sangre, y tenía mayor expresión que la media en tejido no maligno. La expresión media se estimó clasificando los 30.000 oligonucleótidos en la serie por su intensidad media en las muestras analizadas en el estudio de micromatriz. Los marcadores que cumplían los criterios se muestran en la Figura 4. La Figura 4 incluye el nombre y símbolo génico HUGO, el número de secuencia de referencia de proteína, el número de secuencia de referencia de ARNm NCBI, el cambio de proporción media, la puntuación de rango, el rango medio de la intensidad de mancha de la micromatriz en tejido tumoral y tejido no maligno, y el número de EST presentes en las bibliotecas EST de sangre.

La disminución observada en los datos de la serie se validó por qPCR para tres genes mostrados en la Figura 4, LTB4DH, BAG1 y FLJ21511. Estos genes se ensayaron en ARN total de 10 muestras tumorales y 10 muestras no malignas. LTB4DH, BAG1 y FLJ21511 mostraron una disminución promedio en tumores de vejiga en comparación a tejido no maligno de vejiga de 2,5 veces, 1,4 veces y 6,1 veces, respectivamente, en estas muestras.

#### Análisis qPCR de orina usando LTB4DH



La orina de pacientes de CCT y controles con condiciones urológicas no malignas se recogió o bien por evacuación o cateterización. El ARN total se extrajo de la orina evacuada de 42 controles y la orina evacuada o cateterizada de 37 pacientes de CCT y se usó en RT-PCR cuantitativo usando cebadores y sondas para LTB4DH y tres marcadores sobre-expresados, IGFBP5, MDK y HoxA13. Las relaciones de  $\Delta Ct$  se determinaron para IGFBP5/LTB4DH, MDK/LTB4DH y HoxA13/LTB4DH. Este dato se ilustra por las representaciones de caja de los controles y pacientes de CCT para cada uno de los tres ensayos. El ensayo más exacto fue IGFBP5/LTB4DH que demostró una sensibilidad y especificidad de 87% y 88% en esta cohorte de muestras, respectivamente (Fig. 6a). Para ilustrar la correspondencia entre la sensibilidad y la especificidad para cada uno de estos ensayos, las curvas ROC se muestran en la Figura 7. Las áreas bajo la curva para IGFBP5/LTB4DH, MDK/LTB4DH y HoxA13/LTB4DH son 0,9223, 0,9199 y 0,7497, respectivamente. Estas áreas, que miden la exactitud del ensayo, indican que las tres relaciones con LTB4DH son ensayos útiles, en particular IGFBP5/LTB4DH y MDK/LTB4DH.

Para aumentar la sensibilidad y especificidad de la detección de CCT, se usaron las combinaciones de dos ensayos. Las sensibilidades y especificidades óptimas de estas combinaciones de ensayo se muestran en la Figura 6b. La Figura 8a-f muestra la separación de datos en un espacio de 2 dimensiones para cada uno de los tres ensayos que usan LTB4DH y BAG1. Este dato muestra que las combinaciones de dos o más ensayos que incluyen cualquiera de los MTV disminuidos LTB4DH o BAG1, son capaces de alcanzar sensibilidades y especificidades por encima de 90%. Además, porque estos ensayos están midiendo firmas de expresión génica sencillas y no niveles absolutos de marcadores, serán fuertes a las variaciones en la concentración de orina.

Para demostrar la fuerza de los ensayos que implican relaciones con LTB4DH a la concentración de orina, los niveles de IGFBP5 solo ( $\Delta Ct$ ) e IGFBP5/LTB4DH se representaron como una función de concentración de orina (Figura 9a-b) y líneas de tendencia ajustadas a los datos. Puede verse que para ambas muestras de orina de los controles no malignos y pacientes con CCT, hay una disminución en el  $\Delta Ct$  de IGFBP5 con el aumento de la concentración de orina que está ausente en la relación IGFBP5/LTB4DH. El efecto es más pronunciado con las muestras no malignas por la ausencia de otras influencias tales como tamaño tumoral y heterogeneidad tumoral en la expresión de IGFBP5 y LTB4DH.

En algunos ejemplos, cuando los marcadores sencillos se usan en ensayos de cáncer de vejiga, el método de recogida de muestra de orina puede afectar a la cantidad de marcador detectado debido a variaciones en el número de células de vejiga exfoliadas recogidas. Esta desviación podría llevar a resultados de falso positivo o falso negativo en una pequeña proporción de muestras. El uso de relaciones que incluyen LTB4DH u otros genes de sub-expresión podría proporcionar un método a compensar por diferentes métodos. Para ensayar esta hipótesis, las muestras recogidas de paciente de CCT o bien por evacuación sencilla (nueve muestras) o cateterización (28 muestras) se ensayaron para la presencia de marcadores de CCT y LTB4DH. El análisis de los marcadores de CCT solos mostró que las muestras evacuadas se representaron mucho más al extremo inferior del intervalo de los datos (mayor Ct), de acuerdo con un menor número promedio de células exfoliadas en estas muestras en comparación con las muestras cateterizadas. Esto se ilustra en los diagramas de dispersión individuales para IGFBP5, MDK y HoxA13 en la Figura 10a-c. En contraste, cuando las relaciones entre estos marcadores y LTB4DH se calcularon, las muestras evacuadas y cateterizadas se extendieron sobre intervalos similares de relaciones Ct (Figura 10d-f), ilustrando que el cálculo de las firmas de expresión génica entre marcadores de alta expresión y marcadores de baja expresión tal como LTB4DH se compensan por variaciones en los niveles de marcadores introducidos por diferentes metodologías de muestreo de orina.

Las muestras de orina de pacientes con tumores de bajo grado son a menudo marginales en su acumulación de MTV debido a la presencia de solo pequeños números de células exfoliadas en estas muestras. Estas muestras están por lo tanto en alto riesgo de clasificarse de forma incorrecta debido a las variaciones en el método de muestreo o concentración de orina.

La utilidad de las relaciones de expresión génica que incorporan genes sub-regulados para la detección de CCT es por lo tanto probable que se pronuncie cuando se aplica a la detección de CCT de bajo grado. Para demostrar este efecto, una cohorte de 43 muestras de orina evacuadas de pacientes con CCT de bajo grado y 123 controles se ensayaron con los marcadores IGFBP5, HoxA13 y LTB4DH. Las características clínicas de la cohorte se resumen en la Fig. 13. Los datos de qPCR para IGFBP5 y HoxA13 se analizaron solos o en relaciones con LTB4DH usando el área bajo la curva ROC como una medida de la exactitud del ensayo (paquete estadístico STATA). Los resultados se resumen en la Fig. 14. Usando el marcador IGFBP5, el LTB4DH aumentó la exactitud de detección de CCT de etapa Ta de bajo grado (grado 1-2) en 9% y CCT de bajo grado de cualquier etapa en 8%. La exactitud de ensayo de HoxA13 de CCT de etapa Ta de bajo grado se aumentó en 3%.

Análisis discriminante lineal de datos de qPCR usando LTB4DH

El análisis discriminante lineal (ADL) es una técnica estadística (Fisher R.A. "The Use of Multiple Measurements in Taxonomic Problems", *Annals of Eugenics* 7 179 (1936)) en que se genera una combinación lineal de variables, de manera que hay máxima separación entre dos o más grupos. Esta combinación lineal de variables se denomina el "discriminante lineal", que es una función lineal de las variables de entrada que separa de forma máxima las clases del conjunto de datos. La capacidad de ADL (o cualquier otra técnica de clasificación) para caracterizar una base de datos particular, tal como datos qPCR, puede ensayarse usando validación cruzada. En este método, parte de la

base de datos se usa para generar un clasificador, y parte de la base de datos se usa para medir la efectividad de ese clasificador. El reparto de la base de datos en conjuntos de entrenamiento y ensayo puede repetirse múltiples veces (cada vez generando un nuevo clasificador). En la validación cruzada de k iteraciones, la base de datos se escinde k veces, y cada subconjunto se usa como el conjunto de ensayo en una de las k vueltas de entrenamiento y validación. Esto puede extenderse a la validación cruzada dejando uno fuera (LOOCV) donde cada muestra se clasifica según un clasificador generado a partir de las muestras restantes en la base de datos ("dejando uno fuera"; dejando fuera la muestra que se está ensayando).

ADL y LOOCV se usaron para ilustrar la utilidad del MTV sub-regulado, LTB4DH, en mejorar el diagnóstico de CCT. qPCR se realizó primero en la cohorte de control y las muestras de orina de CCT descritas en la Figura 13 que se suplementaron con unos 30 tumores de grado 3 adicionales (5 > etapa 1, 13 = etapa 1, 4 = Tis y 8 = Ta). Las combinaciones de los seis genes LTB4DH, MDK, IGFBP5, HOXA13, TOP2a y CDC2 se ensayaron para la realización del clasificador, como se juzga por LOOCV. La probabilidad posterior (que la muestra "dejada fuera" fuera una muestra CCT) se usó para generar curvas ROC usando el paquete ROCR del entorno de programación estadística R. La sensibilidad del clasificador para una especificidad dada se obtuvo por referencia a la curva ROC apropiada.

La sensibilidad de detección de CCT usando combinaciones de MTV sobre-regulados con y sin LTB4DH se determinó a una especificidad de 85%. Los resultados de este análisis se muestran en la Figura 15. Puede verse que la adición de LTB4DH a ensayos que incluyen combinaciones de los MTV sobre-regulados MDK, IGFBP5, Top2a, cdc2 y HoxA13 aumentaron la sensibilidad total en 1-2% y la sensibilidad de detección de tumores de Etapa Ta, tumores de grado 1-2 y tumores de grado 3 en hasta 3%.

Aunque la invención se ha descrito por medio de ejemplo y con referencia a posibles realizaciones de los mismos, se va a apreciar que pueden hacerse mejoras y/o modificaciones.

#### **Aplicabilidad industrial**

Los métodos para detectar miembros de la familia de MTV incluyen la detección de ácidos nucleicos, proteínas y péptidos que usan métodos de micromatriz y/o PCR de tiempo real. Las composiciones y métodos de esta invención son útiles en el diagnóstico de enfermedad, evaluación de la eficacia de la terapia y para producir reactivos y equipos de ensayo adecuados para medir la expresión de miembros de la familia de MTV.

## REIVINDICACIONES

1. Un método para determinar la presencia de un cáncer de vejiga en un sujeto, comprendiendo el método:
- (a) proporcionar una muestra de orina del sujeto;
- 5 (b) detectar el nivel de expresión de al menos dos marcadores tumorales (MT) en dicha muestra de orina, en donde al menos un MT es un MT sub-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 3 y 4 y al menos un MT es un MT sobre-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 11 o Figura 12;
- 10 (c) determinar la relación de expresión entre dicho al menos un MT sub-expresado y dicho al menos un MT sobre-expresado; y
- (d) establecer si el paciente tiene cáncer según un umbral predeterminado, en donde el umbral predeterminado se establece determinando la relación de expresión de dichos MT de sujetos con o sin cáncer de vejiga.
- 15 2. El método según la reivindicación 1 en donde el MT sobre-expresado es CDC2, MDK, HOXA13 o IGFBP5.
3. El método según la reivindicación 1 en donde el MT sub-expresado es LTB4DH o BAG1.
4. El método según la reivindicación 1, en donde dicha etapa de detección se realiza detectando la expresión de: ARNm de MT, una proteína de MT o un péptido de MT.
- 20 5. Un kit para determinar la presencia de un cáncer de vejiga a partir de una muestra de orina de un sujeto, consistiendo el kit en:
- un sustrato,
- 25 oligonucleótidos o anticuerpos seleccionados de:
- (i) un oligonucleótido o anticuerpo específico para un MT sub-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 3 o 4 y un oligonucleótido o anticuerpo específico para un MT sobre-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 11 o 12;
- 30 (ii) oligonucleótidos o anticuerpos específicos para todos los MT sub-expresados seleccionados de los grupos delineados en la Figura 3 o 4 y de todos los MT sobre-expresados seleccionados del grupo delineado en la Figura 11 o 12; o
- 35 (iii) oligonucleótidos o anticuerpos específicos para los MT sobre-expresados CDC2, MDK, HOXA13 y IGFBP5, y los MT sub-expresados LTB4DH y BAG1; e
- Instrucciones para su uso.
- 40 6. El kit según la reivindicación 5 (i) en donde el MT sobre-expresado es CDC2, MDK, HOXA13 o IGFBP5, y el MT sub-expresado es LTB4DH o BAG1.
7. El uso de uno o más oligonucleótidos específicos para al menos un MT sub-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 3 o 4 y uno o más oligonucleótidos específicos para al menos un MT sobre-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 11 o 12,
- 45 para determinar la presencia de cáncer de vejiga en una muestra de orina de un sujeto,
- en donde la relación de expresión entre dicho al menos un MT sub-expresado y dicho al menos un MT sobre-expresado se determina, y en donde si dicho sujeto tiene cáncer se establece según un umbral predeterminado establecido determinando la relación de expresión de dichos MT de sujetos con y sin cáncer de vejiga.
- 50 8. El uso de uno o más anticuerpos específicos para al menos un MT sub-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 3 o 4 y uno o más anticuerpos específicos para al menos un MT sobre-expresado seleccionado del grupo delineado en la Figura 11 o 12,
- 55 para determinar la presencia de cáncer de vejiga en una muestra de orina de un sujeto,
- en donde la relación de expresión entre dicho al menos un MT sub-expresado y dicho al menos un MT sobre-expresado se determina, y en donde si dicho sujeto tiene cáncer se establece según un umbral predeterminado establecido determinando la relación de expresión de dichos MT de sujetos con o sin cáncer de vejiga.
- 60
- 65

Estado de enfermedad	edad	Etapa	grado
Hiperplasia de próstata	73		
Urolitiasis	76		
Normal	40		
Hiperplasia de próstata	61		
Hiperplasia de próstata	78		
Vejiga neurogénica	72		
Hiperplasia de próstata	68		
Urolitiasis	63		
Normal	40		
Vejiga neurogénica	76		
Hiperplasia de próstata	69		
Normal	24		
Hiperplasia de próstata	65		
Normal	24		
Normal	37		
Urolitiasis	48		
Normal	28		
Urolitiasis	23		
Vejiga neurogénica	69		
Normal	28		
Normal	25		
Vejiga neurogénica	78		
Normal	50		
Normal	36		
Normal	34		
urolitiasis	85		
Vejiga neurogénica	54		
Normal	53		
Hiperplasia de próstata	55		
Hiperplasia de próstata	76		
infección	19		
Normal	64		
Normal	62		
infección	62		
Vejiga neurogénica	83		
normal de laboratorio	35		
urolitiasis	76		
Normal de laboratorio	40		
urolitiasis	80		
Hiperplasia de próstata	72		
Normal	70		
Urolitiasis	63		
CCT	82	-	-
CCT	69	2	3
CCT	52	a	1-2
Ca uretral	77	3a	2~3
CCT	67	a	3
CCT	57	a	3
CCT	64	1	1
CCT	87	a	2
CCT	77	a	3
CCT	37	a	2
CCT	73	0	0
CCT	72	2	3

Fig. 1

<b>Estado de enfermedad</b>	<b>edad</b>	<b>etapa</b>	<b>grado</b>
CCT	76	a	2
CCT	74	a	3
CCT	38	a	2
CCT	86	a	2
CCT	77	a	3
CCT	78	1	3
CCT	72	-	-
CCT	72	1	2
CCT	71	a	2
CCT	64	1	1
CCT	81	a	1
CCT	67	a	2
CCT	75	a	2
CCT	76	a	2
CCT	70	a	3
CCT	78	is	3
CCT	76	2a	3
CCT	76	uretral	2=3
CCT	68	2	3
CCT	78	0	0
CCT	78	1	3
CCT	70	a	2>3
CCT	77	1	3>2
CCT	83	a	2
CCT	83	a	1

Fig. 1 (continuación)

Nombre	Símbolo	Cebador directo	Sec ID núm.	Cebador inverso	Sec ID núm.	Sonda	Sec ID núm.
factor de crecimiento tipo insulina que se une a la proteína 5	IGFBP5	AATTGTGACCCGCAAAGGATTC T	1	CAGCAGATGCCACGCTTG	2	AAGAGAAAAGCAGTGCAAAAC CTTCCCGT	3
homeocaja A13	HOXA13	Ensayo de Expresión Génica Taqman(R) Hs00426284_m1					
Midkina (factor 2 que promueve el crecimiento de neurita)	MDK	Ensayo de Expresión Génica Taqman(R) Hs00171064_m1					
Leucofrieno B4 12-deshidrogenasa	LTB4DH	TATAACAGAAACCGGCCACTT C	4	CCCATTTCAGCAAGTCCCTCA	5	CCAGGCCACCCCCAGAGA TTG	6
Ciclo de división celular 2, G1 a S y G2 a M	CDC2	GCC GCC GCG GAA TAA T	7	TGT CTA CCC TTA TAC ACA ACT CCA TAG G	8	AGC CGG GAT CTA CCA TAC CCA TTG ACT AAC T	9
Topoisomerasa (ADN) II alfa	TOP2A	CCG CCC AGA CAC CTA CAT TG	10	TGT ACA AAC CAG GAA CAA AAG TGA CT	11	TTC TGT GGA ATT AGT GAC CCA GCA AAT GTG	12
Atanógeno asociado a BCL2	BAG1	Ensayo de Expresión Génica Taqman(R) Hs00185390_m1					
Proteína hipotética FLJ21511	FLJ21511	Ensayo de Expresión Génica Taqman(R) Hs00228221_m1					

Fig. 2

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Familia del gen homólogo de ras, miembro B (RHOB), ARNm	NP_004031.1	NIM_004040.2	mwghumana3 OK#A:08114	-2,684592	2,13794E-10	2,25758E-09	-10,53678	38	8789,5	4176	23
Proteína hipotética FLJ21511 (FLJ21511), ARNm	NP_079363.1	NIM_025087.1	mwghumana3 OK#A:00410	-2,080908	2,54894E-11	3,22908E-08	-6,925773	68	14455	9272,5	0
Gen de caja apareada 8 (PAX8), variante de transcrito PAX8A, ARNm	NP_003457.1	NIM_003466.3	mwghumana3 OK#B:3648	-1,961896	4,71674E-11	4,07014E-08	-6,806281	82	19419	12999,5	0
Regulador UPF3 del homólogo A de transcritos sin sentido (levadura) (UPF3A), variante de transcrito 1, ARNm	NP_075387.1	NIM_023011.2	mwghumana3 OK#A:06295	-3,84007	1,03703E-13	3,34027E-08	-7,811653	96,5	5663,5	1825	0
leucotrieno B4 12-hidroxi deshidrogenasa (LTB4DH), ARNm	NP_036344.1	NIM_012212.2	mwghumana3 OK#B:8686	-5,034613	3,08873E-10	1,41836E-07	-6,436167	122,5	11340,5	3138	0

Fig. 3

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Familia de proteínas que interactúa con RAB11 2 (clase I) (RAB11FIP2), ARNm	NP_055719.1	NM_014904.1	mwghumana3 OK#A:10479	-1,993629	4,57925E-09	5,83951E-08	-7,711624	156	19636,5	12951	0
Familia de dominio TSC22, miembro 1 (TSC22D1), variante 2 de transcrito, ARNm	NP_006013.1	NM_006022.2	mwghumana3 OK#A:00577	-2,133065	1,12033E-07	1,8543E-07	-7,698568	156,5	8415	6130	1
Sulfito oxidasa (SUOX), gen nuclear que codifica proteína mitocondrial, variante 1 de transcrito, ARNm	NP_000447.2	NM_000456.2	mwghumana3 OK#A:05512	-1,622803	4,52404E-10	5,29156E-09	-6,728892	223	11312,5	8789,5	0
Dominio de repetición de tetrapéptido 21A (TTC21A), ARNm	NP_665698.1	NM_145755.1	mwghumana3 OK#B:6976	-2,976809	2,11314E-07	4,28806E-07	-6,286432	225	8375,5	3870,5	1

Fig. 3 (continuación)



Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Activador de proteína RAS p21 (proteína que activa GTPasa) 1 (RAS A1), variante 2 de transcrito, ARNm	NP_072179.1	NIM_022650.1	mwghumana30 K#:A:08292	-1,947454	3,74564E-09	2,68048E-06	-5,99299	235	6895,5	5277,5	7
Predicción ensembi genscan		AC024384.3.10 7975.119435.1	mwghumana30 K#:C:6641	-2,471322	4,47058E-08	1,54585E-06	-6,085076	255,5	3327,5	1537	
Predicción ensembi genscan		AL031669.28.1. 94224.1	mwghumana30 K#:C:0930	-1,774123	6,77812E-09	1,13272E-06	-5,56116	288,5	4367	3218	
Geminina, inhibidor de replicación de ADN (GMNN), ARNm	NP_056979.1	NIM_015895.3	mwghumana30 K#:A:03435	-2,046753	1,94846E-07	4,07898E-06	-5,99032	311	11844	8413,75	2
Proteína de unión a ácido graso 1, hígado (FABP1), ARNm	NP_001434.1	NIM_001443.1	mwghumana30 K#:A:09506	-1,985247	2,20148E-06	6,83453E-07	-6,750782	312,5	25595	19500,75	0
Homólogo del oncogén v-jun del virus de sarcoma 17 (avian) (JUN), ARNm	NP_002219.1	NIM_002228.3	mwghumana30 K#:A:04848	-3,222311	6,2171E-07	4,59274E-06	-6,383849	318,5	12139	5321,5	11

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Domínios de doble arrollamiento y transmembrana 4 (TMC04), ARNm	NP_859070.2	NM_181719.2	mwghumana 30K#B:3094	-1,799143	8,41415E-09	3,21175E-06	-5,702577	322,5	4584,5	3158	5
Predicción ensambl gencan		AP002080.2.3 7398.74587.1	mwghumana 30K#C:4035	-1,860121	5,75299E-08	1,01121E-07	-7,300326	332,5	4972,5	2643	
Sinaptotagmina tipo 2 (SYTL2), variante de transcrito b, ARNm	NP_115755.2	NM_032379.3	mwghumana 30K#B:9411	-2,343357	4,07526E-10	9,87494E-09	-7,993821	342	19920	12053,5	0
ciclina G1 (CCNG1), variante de transcrito 1, ARNm	NP_004051.1	NM_004060.3	mwghumana 30K#B:5261	-1,83737	2,79204E-08	4,64998E-07	-6,214776	365	9269,5	4453	7
Proteína 34 con caja F (FBXO34), ARNm	NP_060413.2	NM_017943.2	mwghumana 30K#B:4885	-1,801846	1,15594E-06	1,13272E-06	-7,165506	365,5	17957,5	13192,75	5
Proteína hipotética xp_097916 loc150582		XM_097916	mwghumana 30K#B:6228	-2,291304	2,69775E-08	3,84322E-06	-5,299383	375	3591	1276	
Dominio que contiene 4 de ARN pseudouridilato sintasa (RPU5D4), ARNm	NP_116184.1	NM_032795.1	mwghumana 30K#B:6888	-1,588438	2,0145E-10	1,14227E-08	-8,404434	407	15747,5	11247	5

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Dominio de repetición WD 33 (WDR33), variante de transcrito 2, ARNm	NP_001006623.1	NM_001006622.1	mwghumana3 OK#A:08115	-1,765322	1,47232E-07	1,45307E-06	-6,190057	413	14876	13787,5	8
Gen FLJ20859 (FLJ20859), variante de transcrito 1, ARNm	NP_001025162.1	NM_001029991.1	mwghumana3 OK#A:10470	-1,708985	8,133E-08	1,13272E-06	-6,182853	420,5	3781	2693,75	
Factor de transcripción activador 3 (ATF3), variante de transcrito 2, ARNm	NP_004015.3	NM_004024.3	mwghumana3 OK#A:00568	-3,134291	8,40437E-06	1,51698E-07	-7,446028	421	13832,5	5301,25	3
citocromo P450, familia 3, subfamilia A, polipéptido 5 (CYP3A5), ARNm	NP_000768.1	NM_000777.2	mwghumana3 OK#A:04559	-2,482162	7,0225E-08	1,9772E-06	-4,813425	451,5	20350,5	12190,5	2
Predicción ensamblada	AL161725.13	.1.181179.3	mwghumana3 OK#C:3443	-1,955495	1,19555E-09	9,24336E-06	-5,681512	455	2738,5	1799	
Ligando KIT (KITLG), variante de transcrito b, ARNm	NP_000890.1	NM_000899.3	mwghumana3 OK#A:07355	-4,28251	3,8867E-06	7,23184E-07	-5,884133	470	19497	10599,75	2

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Factor acelerante de descomposición para complemento (CD55, sistema de grupo sanguíneo Cromer) (DAF), ARNm	NP_000565.1	NM_000574.2	mwghumana3 OK#:A:06760	-2,146033	1,44112E-06	6,53282E-06	-5,668164	471,5	9806,5	4753,25	10
Familia de vehículo de soluto 25 (vehículo mitocondrial; vehículo de fosfato), miembro 23 (SLC25A23), ARNm	NP_077008.2	NM_024103.2	mwghumana3 OK#:A:05530	-1,465915	7,79426E-09	8,80903E-07	-5,741772	497	16285,5	12418,75	4
Familia de sitio de integración MMTV tipo sin alas, miembro 2B (WNT2B), variante de transcrito WNT-2B1, ARNm	NP_004176.2	NM_004185.2	mwghumana3 OK#:A:05696	-10,745275	2,92382E-12	3,19726E-07	-6,175471	501	10716	2016,25	0
Subfamilia A de gamma protocadherina, 12 (PCDHGA12), variante de transcrito 1, ARNm	NP_003726.1	NM_003735.2	mwghumana3 OK#:A:03393	-2,070447	2,89557E-07	6,92439E-06	-4,982742	511	2537	1931,5	0

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Predicción ensamblada		AC010828.3.12 5573.158193.2	mwghumana30 K#:4737	-1,679465	2,34945E-07	6,18322E-07	-5,341693	511	26962	25287,75	
Receptor olfatorio, familia 1, subfamilia D, miembro 5 (OR1D5). ARNm	NP_055381.1	NM_014566.1	mwghumana30 K#:A:08766	-1,640751	5,38884E-08	4,32856E-06	-5,134756	539,5	1644	1134	0
Receptor 126 acoplado a proteína G (GPR126), variante de transcrito b1, ARNm	NP_940971.1	NM_198569.1	mwghumana30 K#:B:2989	-2,181735	3,9002E-07	1,05021E-05	-5,047901	549	15965,5	8040,75	0
nueva proteína ba408e5.4 similar a beta quinasa de unión a cdc42 tipo dimpk cdc42bpb loc144850		XM_090553	mwghumana30 K#:B:9158	-4,265957	2,3863E-08	5,29006E-07	-6,259229	573	1784	632	
Peptidasa específica de ubiquitina 9, unida a Y (tipo facetas grasas, Drosophila) (USP9Y), ARNm	NP_004645.2	NM_004654.3	mwghumana30 K#:A:10655	-1,584065	3,40815E-07	8,23838E-06	-5,287284	587	10035,5	7858,25	1

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Predicción ensambl gensean		AC022554.2.117 25.14597.1	mwghumana 30K#C:7523	-2,800527	1,74508E-07	6,41199E-07	-5,902891	597	3330	1296	
Familia 35 de vehículo de soluto (transportador de CMP-ácido siálico), miembro A1, (SLC35A1), ARNm	NP_006407.1	NM_006416.2	mwghumana 30K#B:6203	-1,879113	1,20877E-06	5,48118E-06	-5,297694	606	20639	15436,75	1
Región juncional v-j de la cadena alfa del receptor sc30 t de la línea celular tcr v 29.1 j 11 que codifica los tramos presentados de la secuencia a partir de la posición de nucleótido		U14083	mwghumana 30K#B:9790	-2,442854	9,94216E-08	1,14277E-08	-7,365379	617	6673	2661,5	
Marco de lectura abierta 33 del cromosoma 2 (C2orf33), ARNm	NP_064579.3	NM_020194.4	mwghumana 30K#A:06988	-1,615311	3,24982E-07	9,24336E-06	-5,392632	624	11555,5	8868,25	4
Predicción ensambl gensean		AC073108.7.114 033.192530.1	mwghumana 30K#C:4991	-2,137812	1,453E-05	1,06394E-06	-6,345675	650,5	9963,5	5676,75	

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
UDP-N-acetil-alfa-D-galactosamina: polipéptido N-acetilgalactosaminil transferasa 7 (GalNAc-T7) (GALNT7), ARNm	NP_059119.1	NM_017423.1	mwghumana30K#:01420	-1,401046	7,53042E-08	1,13272E-06	-6,143981	656,5	10573	8997,75	2
Marco de lectura abierto 1 de cromosoma 11 (C11orf1), ARNm	NP_073598.1	NM_022761.1	mwghumana30K#:01834	-1,81726	1,38032E-06	1,22937E-05	-5,104229	673,5	12025,5	9585,25	0
Ribonucleoproteína H2 nuclear heterogénea (H') (HNRPH2), variante de transcrito 1, ARNm	NP_062543.1	NM_019597.3	mwghumana30K#:08547	-2,03901	2,40065E-06	6,16248E-06	-5,465662	684	777	472	9
Síndrome de Werner (WRN), ARNm	NP_000544.1	NM_000553.2	mwghumana30K#:03163	-1,605462	7,49706E-08	6,16248E-06	-4,681771	696	4585	4351,25	3
Predicción ensambl genscan		AC040160.3,61245.1,38821.5	mwghumana30K#:7317	-4,953847	7,54477E-12	1,43666E-08	-6,602968	706,5	4523,5	744,5	

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec Ref de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
aducina 3 (gamma) (ADD3), variante de transcrito 1, ARNm	NP_058432.1	NM_016824.3	mwghumana3 OK#B:5211	-2,092475	1,34331E-05	1,16156E-05	-5,883251	716	7668,5	4808,75	8
Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (HSDL2), ARNm	NP_115679.2	NM_032303.2	mwghumana3 OK#B:3888	-2,1317	9,39999E-07	5,81228E-06	-5,58267	732,5	7276,5	5055	2
Transcrito 4 inducible por daño de ADN (DDIT4), ARNm	NP_061931.1	NM_019058.2	mwghumana3 OK#B:2115	-2,660775	6,68834E-05	5,16818E-06	-5,969252	750	10960,5	5062,75	12
Proteína de unión a ARN, autoantigénica (homólogo asociado a hnRNP con Amariño letal (ratón)) (RALY), variante de transcrito 1, ARNm	NP_057951.1	NM_016732.1	mwghumana3 OK#A:06376	-1,901576	1,7076E-07	4,32856E-06	-4,392163	750,5	977	386,5	26

Fig. 3 (continuación)



Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec Ref de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Miembro 3 de familia de cadena media de acil-CoA sintetasa (ACSM3), variante de transcrito 1, ARNm	NP_005613.2	NM_005622.3	mwghumana3 OK#B:9076	-1,967123	1,7751E-05	7,33836E-06	-5,050721	765,5	18906,5	12252,25	3
Atanógeno asociado a BCL2 (BAG1), ARNm	NP_004314.3	NM_004323.3	mwghumana3 OK#A:09581	-2,525417	2,13163E-08	5,29006E-07	-5,934904	776	9031	4503,5	1
Célula precursora neural expresada, sub-regulada en el desarrollo 4 (NEDD4), variante de transcrito 1, ARNm	NP_006145.1	NM_006154.1	mwghumana3 OK#B:7862	-1,900818	3,7763E-06	8,23334E-06	-5,249282	781	15497	12075	2
Marco de lectura abierta 19 de cromosoma 7 (C7orf19), ARNm	NP_116220.1	NM_032831.1	mwghumana3 OK#B:2324	-1,780735	4,63759E-06	0,000016624	-5,43532	783	11586,5	6704,75	16
calpaina 13 (CAPN13), ARNm	NP_653176.2	NM_144575.2	mwghumana3 OK#B:6754	-1,542431	4,41704E-06	5,81228E-06	-4,843249	808,5	23318	19953,5	0
Homeocaja B2 (HOXB2), ARNm	NP_002136.1	NM_002145.2	mwghumana3 OK#A:01639	-2,702649	2,94498E-11	5,08294E-08	-6,774876	814,5	11537,5	6408	3

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Dominio de hélice enrollada que contiene 28A (CCDC28A), ARNm	NP_056254.1	NIM_015439.2	mwghumana3 OK#:3128	-1,960606	1,97345E-06	5,48118E-06	-5,330597	826	19022	14223,75	4
Regulador de miofibrilogénesis 1 (MR-1), variante de transcrito 1, ARNm	NP_056303.2	NIM_015488.3	mwghumana3 OK#:3179	-1,526799	1,22924E-05	6,92439E-06	-5,874478	832	13007	10755,75	6
Proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G), beta polipéptido 2 tipo 1 (GNB2L1), ARNm	NP_006089.1	NIM_006098.4	mwghumana3 OK#:0841	-1,789085	2,16356E-06	4,35419E-05	-4,900058	844,5	1710	1178	106
funda nuclear 1 que contiene repetición de espectrina, (SYNE1), variante de transcrito beta, ARNm	NP_056108.1	NIM_015293.1	mwghumana3 OK#:9104	-1,414534	7,52733E-07	3,02433E-06	-5,983107	851	20159,5	17233,75	64
Predicción ensambl genscan		AL021155.1.1.1 07603.5	mwghumana3 OK#:7334	-1,766409	2,12121E-06	2,01355E-05	-4,468876	853	1264	847,5	

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Receptor de proteína morfogenética del hueso, tipo IA (BMPR1A), ARNm	NP_004320.2	NM_004329.2	mwghumana3 OK#A:02484	-1,558632	2,22237E-07	1,22937E-05	-4,618211	874,5	5116	5037,5	4
Motivo IQ que contiene B1 (IQCB1), variante de transcrito 1, ARNm	NP_00101886 4.1	NM_0010233570 .1	mwghumana3 OK#B:4020	-1,646698	2,79495E-05	1,62908E-05	-5,169855	882,5	10922	8773,5	2
Predicción ensambl genscan		AC069502.9.1.1 8380.1	mwghumana3 OK#C:3663	-1,464573	6,94397E-07	2,53657E-05	-4,951029	901	21078	19035	
Similar a proteína asociada a la muerte (LOC92196), ARNm	NP_00101792 0.1	NM_001017920 .1	mwghumana3 OK#B:6718	-2,553467	5,76345E-07	7,76152E-07	-5,221107	907	23255	15868	0
Predicción ensambl genscan		AC012203.4.10 5191.123571.1	mwghumana3 OK#C:4578	-1,438718	3,21936E-05	4,85862E-07	-5,989899	907	27071,5	25867,5	
Predicción ensambl genscan oligo mwg corresponde a estos números de Sec. de ref. NM_000986		AL158153.8.45 139.113162.3	mwghumana3 OK#C:2173	-2,089238	4,80586E-07	4,32856E-06	-5,395407	909,5	1290	1010,25	

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Detención del crecimiento y daño de ADN inducible, alfa (GADD45A), ARNm	NP_001915.1	NM_001924.2	mwghumana3 OK#A:04346	-1,68216	7,53906E-06	2,67916E-05	-4,924921	916,5	11634,5	8596,75	3
Tensión de proteína chaperona 70, asociada a microsome, 60 kDa (STCH), ARNm	NP_008879.3	NM_006948.4	mwghumana3 OK#A:05064	-1,761334	4,58163E-05	1,72268E-05	-5,784774	916,5	10794	6231,25	5
Predicción ensambl genscan		Z84474.1.1.107 526.2	mwghumana3 OK#C:0911	-1,884499	1,62444E-08	2,23413E-06	-5,434325	933,5	1974	1488,5	
Familia con similitud de miembro B (FAM44B), ARNm	NP_612378.1	NM_138369.1	mwghumana3 OK#B:4192	-1,357114	7,91633E-07	1,64431E-06	-6,047548	942,5	15308,5	13004,75	1
Predicción ensambl genscan		AC078789.15.1 .55074.2	mwghumana3 OK#C:6283	-1,786484	1,80836E-06	3,70831E-05	-4,861731	948	25553,5	22990,75	
Citrato liasa tipo beta (CLYBL), variante de transcrito 1, ARNm	NP_612124.3	NM_138280.3	mwghumana3 OK#B:8855	-1,444822	1,17336E-06	5,16818E-06	-5,775319	953	21231	19330,25	1

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Predicción ensambl genscan		AP001015.3.66 054.115655.1	mwghumana3 OK#C:3998	-1,709242	1,48259E-07	7,36585E-05	-4,504002	972,5	3374,5	2739,5	
Predicción ensambl genscan		AL159169.14.1. 86155.2	mwghumana3 OK#C:4465	-1,474035	8,96434E-07	3,25437E-06	-5,020854	998,5	28575	28030	
Marco de lectura abierta 130 de cromosoma 6 (C6orf130), ARNm	NP_659500.1	NIM_145063.2	mwghumana3 OK#B:4652	-1,674296	1,77778E-05	3,32944E-05	-4,846371	1011,5	14804	10754,75	3
Metiltransferasa tipo 1 (METTL1), variante de transcrito 1, ARNm	NP_005362.1	NIM_005371.3	mwghumana3 OK#A:00607	-1,464425	1,73108E-07	5,48118E-06	-5,447819	1026	943	645,5	2
Proteína de montaje de nucleosoma 1 tipo 4 (NAP1L4), ARNm	NP_005960.1	NIM_005969.3	mwghumana3 OK#A:00706	-1,902267	1,44614E-05	6,99321E-05	-4,962357	1042,5	10336,5	8978,5	12
Proteína tumoral D52 (TPD52), variante de transcrito 3, ARNm	NP_005070.1	NIM_005079.2	mwghumana3 OK#A:05633	-1,55805	1,79544E-06	3,15409E-05	-4,599069	1070	19033	14646,75	4
Dominio EH que contiene 4 (EHD4), ARNm	NP_644670.1	NIM_139265.2	mwghumana3 OK#B:5911	-1,64935	1,97896E-05	3,70831E-05	-4,903865	1077	12134	9187,5	4

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR4), variante de transcrito 2, ARNm	NP_075252.2	NM_022963.2	mwghumana3 OK#B:8174	-2,638426	2,02402E-06	3,21175E-06	-6,251766	1087,5	17096	9762,5	0
KIAA0674 (KIAA0674), ARNm	XP_376903.2	XM_376903.2	mwghumana3 OK#B:0240	-1,362276	3,68739E-06	3,62055E-06	-5,432041	1092,5	10744	9097,25	4
Clon bac del cromosoma 16 cit987sk-a-363e6		U91321	mwghumana3 OK#B:5375	-1,568388	5,91844E-05	6,53282E-06	-6,349455	1114,5	10576,5	6083,25	
Predicción ensambl genscan		AC073610.11.6 3494.102478.3	mwghumana3 OK#C:1337	-1,828108	1,68631E-06	1,30096E-05	-5,253574	1114,5	1434,5	737	
Receptor de andrógeno (AR), variante de transcrito 1, ARNm	NP_000035.2	NM_000044.2	mwghumana3 OK#A:01003	-1,575215	1,18973E-07	1,54035E-05	-4,291628	1120,5	18067,5	15252,5	0
Factor de transcripción de tiroides 1 (TTF1), ARNm	NP_003308.1	NM_003317.3	mwghumana3 OK#A:07197	-1,466987	8,57665E-07	1,54585E-06	-6,023277	1124,5	2139	1026,25	0

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Funda nuclear 1 que contiene repetición de espectrina (SYNE1), la variante de transcrito más larga, ARNm	NP_892006.1	NIM_182961.1	mwghumana3 OK#:2340	-1,440164	6,37872E-05	2,15085E-05	-5,805222	1124,5	26092,5	21681,5	64
Predicción ensambl gnsca		AC019084.7.93 515.134992.2	mwghumana3 OK#:5482	-1,55364	1,48892E-06	7,77593E-06	-5,043927	1126,5	8785,5	8789,5	
Predicción ensambl gnsca		AC026235.12.9 210.157122.4	mwghumana3 OK#:3969	-1,693854	8,74991E-08	0,00012280 3	-4,393663	1136,5	804	493,5	
Predicción ensambl gnsca		AP002840.1.99 623.121675.1	mwghumana3 OK#:5950	-1,784079	2,96992E-05	7,75722E-05	-4,69759	1156	16693,5	14033,25	
Quinasa 1 tipo CDC (CLK1), variante de transcrito 1, ARNm	NP_004062.2	NIM_004071.2	mwghumana3 OK#:A:07840	-2,034707	6,15281E-05	6,99321E-05	-5,146308	1157,5	12199	7934,75	4
Lipina 1 (LPIN1), ARNm	NP_663731.1	NIM_145693.1	mwghumana3 OK#:B:8172	-1,851742	1,40757E-07	2,98753E-05	-4,301729	1159,5	3757	2609	2
lamina A/C (LMNA), variante de transcrito 2, ARNm	NP_005563.1	NIM_005572.2	mwghumana3 OK#:A:08943	-1,724223	9,63727E-05	5,67358E-05	-5,305029	1162,5	4447	3295	10
Predicción ensambl gnsca		AC079456.15.1 19608.151490. 1	mwghumana3 OK#:C:3309	-1,39662	6,38081E-06	4,32856E-06	-6,439308	1169,5	26755,5	26493,5	

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
similar al clon de adnc 150002b03 riken mgc:12928 imagen:4298414		BC007768	mwghumana30 K#B:4242	-1,518362	5,21322E-06	3,51403E-05	-4,463332	1171	21159	20375	
Predicción ensambl_genscan		AC027086.2.23 033.31927.1	mwghumana30 K#C:6982	-1,659003	1,16113E-11	3,82785E-07	-6,295271	1172,5	2757	2062,75	
Hialuronoglucosa minidasa 3 (HYAL3), ARNm	NP_003540.2	NIM_003549.2	mwghumana30 K#A:09529	-2,01277	6,70905E-08	1,16156E-05	-4,684969	1175	4326	3464,5	4
Predicción ensambl_genscan		AC083822.10.1 26464.129122.1	mwghumana30 K#C:9101	-1,479602	6,01319E-06	2,53657E-05	-4,526959	1177	22091,5	20578,5	
Proteína VprBP (VprBP), ARNm	NP_055518.1	NM_014703.1	mwghumana30 K#B:0332	-1,720326	3,28082E-05	2,40122E-05	-5,246863	1178	17312,5	14031	0
Factor de exportación de ARN nuclear 1 (NXF1), ARNm	NP_006353.2	NIM_006362.3	mwghumana30 K#B:1047	-1,485619	7,48559E-05	1,62908E-05	-5,176445	1195,5	15210	14049,75	20
Homólogo 2 de espiráculos vacíos (Drosophila) (EMX2), ARNm	NP_004089.1	NIM_004098.2	mwghumana30 K#B:9279	-1,745086	9,4996E-09	5,64117E-07	-5,709572	1199,5	19380	10749,25	0
Homeocaja D8 (HOXD8), ARNm	NP_062458.1	NIM_019558.2	mwghumana30 K#B:3465	-1,41555	6,70306E-08	2,1019E-06	-5,674131	1206	9672,5	7512,25	0

Fig. 3 (continuación)



Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Proteína predicha pro2591 de hg2591		AF119886	mwghumana30 K#B:1001	-1,487408	7,83971E-05	1,30297E-05	-4,929888	1212	27543,5	26699	0
Predicción ensambl genscan		AC016432.3.16 946.19371.1	mwghumana30 K#C:6058	-3,528975	4,33482E-13	5,08294E-08	-6,731611	1216,5	3962,5	1303	
Predicción ensambl genscan		AF286885.1.76 372.115954.3	mwghumana30 K#C:7800	-1,83051	1,14443E-05	5,11795E-05	-4,359199	1218	21163,5	21224,5	
Proteína 25 con dedo de zinc (KOX19) (ZNF25), ARNm	NP_659448.1	NM_145011.2	mwghumana30 K#C:1648	-1,473477	6,43814E-09	4,35863E-07	-5,84264	1253,5	21026,5	19171	1
Proteína 626 con dedo de zinc (ZNF626), ARNm	NP_660340.1	NM_145297.2	mwghumana30 K#B:4148	-1,773183	2,31455E-06	6,63845E-05	-4,294361	1266	14806,5	10341	1
Detención de crecimiento y daño de ADN inducible, beta (GADD45B), ARNm	NP_056490.1	NM_015675.1	mwghumana30 K#A:00537	-1,950707	0,000200 032	2,03519E-05	-5,558029	1270,5	13309	8615,5	5
nebullette (NEBL), variante de transcrito 1, ARNm	NP_006384.1	NM_006393.1	mwghumana30 K#A:10459	-1,513391	1,95755E-05	3,15409E-05	-4,789714	1276	22936	20052,5	1

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Proteína hipotética pro2832 pro2832		NM_018541	mwghumana30 K#:A:00371	-1,457098	3,06355E-05	699321E-05	-5,164495	1289,5	16692,5	14266,5	
Proteína 44 de dedo anular (RNF44), ARNm	NP_055716.1	NM_014901.4	mwghumana30 K#:A:10680	-1,353366	7,76079E-07	2,37433E-06	-5,842265	1292	6288,5	4664,5	1
REX1, homólogo ARN exonucleasa 1 (S. cerevisiae) (REXO1), ARNm	NP_065746.2	NM_020695.2	mwghumana30 K#:B:8218	-1,36867	1,73225E-05	2,38069E-05	-5,111364	1305,5	4933	3309,5	6
Receptor pirimidínico P2Y, acoplado a proteína G, 4 (P2RY4), ARNm	NP_002556.1	NM_002565.3	mwghumana30 K#:A:00433	-1,732075	5,0193E-08	2,68048E-06	-5,510614	1309	18307	12139,5	0
predicción ensambl genscan		AL023804.2.1.9 6460.1	mwghumana30 K#:C:5405	-1,533348	1,03637E-06	2,806E-05	-4,693772	1313	28610	27980,5	
Predicción ensambl genscan		AL139823.3.494 22.51911.1	mwghumana30 K#:C:8800	-1,894452	4,41409E-05	0,00012914	-4,650026	1320	11214,5	7548	
Similar a proteína hipotética (LOC440804), ARNm	XP_036936.3	XM_036936.3	mwghumana30 K#:B:4832	-4,049648	5,38047E-11	1,51698E-07	-6,579174	1332	3647	996,5	0

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Marco de lectura abierto 41 del cromosoma X (CXorf41), ARNm	NP_775765.1	NM_173494.1	mwghumana30 K#C:1526	-1,448331	1,77872E-05	2,53657E-05	-5,140193	1334	27414	24062,75	0
Marco de lectura abierto 152 de cromosoma 20 (C20orf152), ARNm	NP_543024.1	NM_080834.1	mwghumana30 K#B:3251	-1,948612	6,84261E-06	1,82138E-05	-4,987586	1349	10775	8652,5	0
Predicción ensambl genscan		AL390766.11.35 686.142382.1	mwghumana30 K#C:4546	-1,516487	5,60986E-05	4,81914E-05	-4,642986	1352	28469,5	27078,25	
Fosforilasa, glucógeno; hígado (enfermedad de Hers, enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo VI) (PYGL), ARNm	NP_002854.3	NM_002863.3	mwghumana30 K#A:04342	-2,190281	5,14475E-06	0,000269936	-4,316788	1388,5	10289,5	7222	21
Predicción ensambl genscan		AC013764.3.117 501.157349.1	mwghumana30 K#C:3627	-1,671949	8,77886E-06	7,36585E-05	-4,28185	1395,5	1205	826,5	
Follistatina tipo 4 (FSTL4), ARNm	NP_055897.1	NM_015082.1	mwghumana30 K#B:0510	-1,544042	4,79688E-05	4,35419E-05	-4,607654	1405,5	17051	12319	0

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Marco de lectura abierta 168 de cromosoma 14 (C14orf168), ARNm	NP_113615.1	NM_031427.1	mwghumana30 K#:4011	-1,512002	1,56095E-05	5,97939E-05	-4,695177	1414	15738	14705,75	1
Familia de aldehídos hidrogenasa 7, miembro A1 (ALDH7A1), ARNm	NP_001173.1	NM_001182.2	mwghumana30 K#:08361	-1,837545	4,80787E-07	0,000105506	-3,903403	1433	20103,5	14345,5	2
Predicción ensambl gen scan caliceína 8 (neuropsina/ovasin a) (KLK8), variante de transcrito 2, ARNm	NP_653088.1	AC010904:9:383.204857.4 NM_144505.1	mwghumana30 K#:7433 mwghumana30 K#:0129	-1,40403 -2,091505	4,74755E-05 3,56009E-06	3,07694E-05 2,61655E-06	-4,852328 -5,991679	1444 1449,5	27423,5 8391	25979,25 6488	0
Cremallera de leucina, sub-regulada en cáncer tipo 1 (LDOC1L), ARNm	NP_115663.2	NM_032287.2	mwghumana30 K#:8710	-1,501021	2,6566E-06	1,22937E-05	-4,280727	1454,5	16509,5	14157	0
Canal de segmento de dos poros 1 (TPCN1), ARNm	NP_060371.2	NM_017901.3	mwghumana30 K#:7759	-1,497443	4,32588E-06	3,32944E-05	-4,567011	1460,5	17545	11635,75	8

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Proteína hipotética MGC11242 (MGC11242), ARNm	NP_077296.1	NM_024320.2	mwghumana30 K#:05130	-1,527839	2,70218E-05	1,72268E-05	-4,004461	1463,5	17565	13134,5	0
Proteína 1 de clasificación de racimo ácido de fosofurina (PACS1), ARNm	NP_060496.2	NM_018026.2	mwghumana30 K#:7703	-1,494259	5,23361E-05	7,36585E-05	-4,899266	1482,5	9352	7757,75	19
Proteína hipotética xp_036406 loc91138		XM_036406	mwghumana30 K#:8080	-1,533764	1,02161E-05	4,59223E-05	-4,93538	1486,5	15372,5	14652	
KIAA1274 (KIAA1274), ARNm	NP_055246.1	NM_014431.1	mwghumana30 K#:8047	-1,41942	7,87044E-05	2,27276E-05	-5,659345	1488,5	8059	5065	0
Predicción ensambl genscan		AC090651.1.990 1.36661.2	mwghumana30 K#:6027	-1,525691	2,39913E-05	7,36585E-05	-4,620984	1489,5	21092	20253	
Proteína hipotética FLJ13111 (FLJ13111), ARNm	NP_079358.1	NM_025082.1	mwghumana30 K#:02690	-1,496988	3,69096E-05	7,08197E-05	-4,489468	1494	4861	7579,25	10
glucoforina C (grupo sanguíneo Gerbich) (GYPC), variante de transcrito 1, ARNm	NP_002092.1	NM_002101.3	mwghumana30 K#:A.01278	-1,628829	9,49623E-06	0,000135784	-4,110107	1502	8042	6771	2

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
LOC401510 hipotético (LOC401510), ARNm	XP_376843.2	XM_376843.2	mwghumana30 K#B:6807	-1,402922	3,03035E-06	0,000105506	-4,471835	1504	13882,5	11233,25	0
Predicción ensambl genscan		AC068282.4.16 8870.201224.1	mwghumana30 K#C:1421	-1,273265	1,4683E-06	4,32856E-06	-5,673395	1505,5	4650	3232,25	
fosfolipasa A2, grupo IVA (citósólica, dependiente de calcio) (PLA2G4A), ARNm	NP_077734.1	NM_024420.1	mwghumana30 K#C:2726	-1,656839	1,32347E-05	2,82936E-05	-4,522341	1508,5	17687,5	14140,5	5
plastina 1 (isoforma I) (PLS1), ARNm	NP_002661.1	NM_002670.1	mwghumana30 K#A:06551	-1,626206	5,67628E-05	2,98753E-05	-4,952263	1509,5	20943	14040,5	1
Neurobeachina tipo 1 (NBEAL1), ARNm	NP_945183.1	NM_198945.1	mwghumana30 K#C:8646	-1,528665	7,51176E-06	2,82936E-05	-5,005478	1511,5	23554,5	20060	3
Alcohol deshidrogenasa 4 (clase II), polipéptido pi (ADH4), ARNm	NP_000661.2	NM_000670.3	mwghumana30 K#A:04002	-1,485933	6,40488E-05	7,36585E-05	-4,608649	1520,5	22288	20240,75	0

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
clon rp5-94718 en cromosoma 1p34.1-36.11. contiene ests gss y stss. Parte de nuevo dominio de repetición cub sushi scr que contiene p		AL355178	mwghumana3 OK#B:9614	-1,466888	8,43097E-06	3,15409E-05	-4,397922	1529	4947,5	4650,25	
Citocromo b5 reductasa 3 (CYB5R3), variante de transcrito M, ARNm	NP_000389.1	NM_000398.4	mwghumana3 OK#A:01423	-1,497796	0,000121606	9,05266E-05	-5,28459	1531,5	9574,5	6353,5	9
clon flb5634 de proteína predicha pro1477 de hg1477		AF130059	mwghumana3 OK#B:1074	-1,699661	1,17568E-05	3,32944E-05	-4,802532	1535	5685	3946,75	10
Dedo de zinc tipo DHHC que contiene 2 (ZDHC2), ARNm	NP_057437.1	NM_016353.2	mwghumana3 OK#A:03494	-1,588633	8,03858E-06	0,000105506	-4,741236	1536	13684,5	10087,5	0
Homeocaja cono-bastón (CRX), ARNm	NP_000545.1	NM_000554.2	mwghumana3 OK#A:09219	-3,022299	2,51326E-05	9,24336E-06	-5,849282	1548	16588,5	7500,5	0

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Marco de lectura abierta 154 de cromosoma 14 (C14orf154), variante de transcrito 1, ARNm	NP_115609.2	NM_032233.2	mwghumana3 OK#B:2665	-1,704609	8,00302E-05	0,000166293	-4,427372	1561,5	16629	15080,75	5
Proteína hipotética xp_098665 loc155085		XM_098665	mwghumana3 OK#B:6056	-1,672814	4,27782E-05	0,000142749	-4,312941	1566,5	8795	6847,25	
clon hq0117 pro0117		AF090895	mwghumana3 OK#B:0914	-1,888405	1,18377E-05	9,05266E-05	-4,735768	1570,5	20158	14933,5	4
Cáncer de próstata y mama sobreexpresado 1 (PBOV1), ARNm	NP_067648.1	NM_021635.1	mwghumana3 OK#A:05114	-1,610345	5,40979E-06	8,1682E-05	-4,437567	1571,5	22494,5	19845,75	0
Esterasa D/ formilglutación hidrolasa (ESD), ARNm	NP_001975.1	NM_001984.1	mwghumana3 OK#C:2641	-1,535083	6,75303E-06	4,84259E-05	-4,777065	1574	8049	4838,75	6
Homólogo B de ATG4 relacionado con autofagia 4 (S. cerevisiae) (ATG4B), variante de transcrito 1, ARNm	NP_037457.3	NM_013325.4	mwghumana3 OK#B:2748	-1,348856	8,59727E-06	1,6224E-05	-4,71932	1575	15166	16712,25	13

Fig. 3 (continuación)



Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
NADPH oxidasa 1 (NOX1), variante de transcrito NOH-1Lv, ARNm	NP_039249.1	NM_013955.1	mwghumana3 OK#B:1370	-1,903809	5,04367E-06	2,65189E-05	-3,799677	1585,5	18807,5	17371,5	0
Predicción ensembl genscan		AL445675.9.1.1 71985.3	mwghumana3 OK#C:8741	-1,774793	2,60881E-05	0,000182916	-4,133137	1598	22483,5	18071,5	
Proteína nuclear putativa ORF1-FL49 (ORF1-FL49), ARNm	NP_115788.1	NM_032412.2	mwghumana3 OK#B:7958	-1,499659	6,10749E-05	3,32944E-05	-4,457256	1610,5	8598	4986	8
Dominio THUMP que contiene 1 (THUMP1), ARNm	NP_060206.2	NM_017736.3	mwghumana3 OK#B:2088	-1,313257	4,11592E-07	6,53282E-06	-5,325518	1651,5	14877	15313,5	0
Glutaminil-péptido ciclotransferasa (glutaminil ciclasa) (QPCT), ARNm	NP_036545.1	NM_012413.3	mwghumana3 OK#A:09422	-1,769571	4,69509E-07	0,000122803	-3,882851	1651,5	11960	8357,75	2
Proteína de dedo PHD 23 (PHF23), ARNm	NP_077273.1	NM_024297.1	mwghumana3 OK#A:02678	-1,398461	1,43961E-05	0,000109884	-4,356774	1657,5	10656,5	9355,75	0

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Proteína génica 8 asociada con carcinoma nasofaríngeo (NAG8), ARNm	NP_055226.1	NM_014411.2	mwghumana3 OK#B:1482	-1,388055	2,38325E-05	5,10584E-05	-4,601658	1660	15731,5	12161	0
Predicción ensambl gensecan		AC013487.5.10 2379.117540.1	mwghumana3 OK#C:3348	-1,465932	0,0001448 57	2,37433E-06	-6,225756	1662	14711	9423	
Predicción ensambl gensecan		AC079757.5.54 037.62672.1	mwghumana3 OK#C:3844	-1,486502	2,69625E-05	4,12788E-05	-4,765229	1684,5	25678,5	23575,5	
Proteína hipotética FLJ22313 (FLJ22313), ARNm	NP_071768.2	NM_022373.3	mwghumana3 OK#B:3974	-1,47429	0,0001047 25	5,67358E-05	-4,784258	1688,5	8360,5	9165,25	2
Holocitocromo c sintasa (citocromo c hemo-líasa) (HCCS), ARNm	NP_005324.2	NM_005333.2	mwghumana3 OK#A:04510	-2,084412	0,0003326 32	0,00021188 6	-5,979649	1692,5	10130,5	5488,25	4
Fosfatasa 5 de especificidad dual (DUSP5), ARNm	NP_004410.3	NM_004419.3	mwghumana3 OK#A:04028	-1,866767	5,52516E-05	2,27276E-05	-5,708882	1694,5	16243,5	8885	2
Proteína hipotética FLJ20245 (FLJ20245), ARNm	NP_060193.1	NM_017723.1	mwghumana3 OK#B:2083	-1,525601	6,09068E-05	0,00011676	-4,325617	1697	16122	13101	3

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Proteína quinasa, activada por AMP, subunidad no catalítica gamma 2 (PRKAG2), ARNm	NP_057287.2	NM_016203.2	mwghumana3 OK#A:00771	-1,408092	1,41299E-05	8,59969E-05	-4,435082	1697,5	16315,5	13437,25	5
clon rp11-314a4 en cromosoma 20. Contiene parte del homólogo 2 de drosophila ausente de ojos eya2 ests un sts y gss comienza i		AL359434	mwghumana3 OK#B:9638	-1,591958	1,67257E-05	6,56055E-05	-4,203762	1702	25348,5	23840,75	
Proteína hipotética pro1598 pro1598		NM_018503	mwghumana3 OK#B:0983	-1,446989	3,89533E-06	1,30096E-05	-5,339446	1716,5	24112,5	22618,75	
Quinasa 9 relacionada con NIMA (nunca en mitosis de gen a) (NEK9), ARNm	NP_149107.3	NM_033116.3	mwghumana3 OK#C:0238	-1,359292	3,922E-05	4,35419E-05	-4,78725	1722,5	10134,5	7455,5	5
Receptor de glicina, alfa 3 (GLRA3), ARNm	NP_006520.1	NM_006529.1	mwghumana3 OK#A:03690	-1,412224	0,000103763	8,1682E-05	-4,59741	1726	9472,5	8083,25	2

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Predicción ensambl genscan		AC004408.1.1.1 13252.2	mwghumana3 OK#:9512	-1,54073	2,55537E-06	1,54035E-05	-3,618774	1727	2977	2622,75	
Predicción ensambl genscan		AP001655.2.14 8977.153525.1	mwghumana3 OK#:7868	-1,285997	2,64478E-05	1,96829E-05	-4,601991	1746	28566	28245,5	
HERV-H LTR de asociación 3 (HHLA3), variante de transcrito 3, ARNm	NP_00103172 2.1	NM_001036645 .1	mwghumana3 OK#:1046	-2,043346	8,67677E-05	9,52067E-05	-3,941702	1759	13925,5	11798	0
Predicción ensambl genscan		AL355497.14.1. 215397.9	mwghumana3 OK#:7911	-3,056765	1,10766E-06	3,82785E-07	-6,916789	1760	5672,5	2481,25	
Proteína transmembrana rica en leucina fibronectina 3 (FLRT3), variante de transcrito 1, ARNm	NP_037413.1	NM_013281.2	mwghumana3 OK#:05822	-4,204569	1,4941E-08	9,99201E-07	-6,042443	1770	18156	9231,25	0
Alelo cyp3a5 cyp3a5\*3 dividido de forma alternativa		AF355802	mwghumana3 OK#:1830	-1,371576	7,33293E-06	1,91497E-05	-4,362299	1784	26198,5	24518,25	

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Proteína asociada microfibilar tipo 3 (MFAP3L), variante de transcrito 1, ARNm	NP_067679.5	NM_021647.5	mwghumana 30K#B:0217	-1,987417	0,000137375	1,98715E-06	-4,959479	1785	22262	18475,25	3
Ciclo de división celular asociado 7 (CDC47), variante de transcrito 1, ARNm	NP_114148.2	NM_031942.3	mwghumana 30K#B:4810	-1,959598	9,26637E-05	0,00015005	-4,246093	1788	14826	12577,25	1
Dominio de repetición WD 61 (WDR61), ARNm	NP_079510.1	NM_025234.1	mwghumana 30K#B:1624	-1,531798	0,000154491	0,000105506	-4,38785	1801,5	9756,5	8041,75	3
Proteína quinasa, activada por AMP, subunidad no catalítica beta 1 (PRKAB1), ARNm	NP_006244.2	NM_006253.4	mwghumana 30K#A:04996	-1,514877	9,29449E-05	0,000105506	-4,4366	1805,5	16011,5	13954	3
Dedo de zinc, dominio A20 que contiene 2 (ZA20D2), ARNm	NP_005998.1	NM_006007.1	mwghumana 30K#A:10213	-1,857923	2,78106E-06	2,67916E-05	-4,781221	1808,5	6856,5	4563,25	13
Similar a pro2852 loc93374		XM_050978	mwghumana 30K#B:7206	-1,359998	8,48914E-05	6,30077E-05	-5,206744	1817	19166	16438	

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
catalasa (CAT), ARNm	NP_001743.1	NM_001752.2	mwghumana 30K#C:3530	-2,225675	8,1938E-07	6,92439E-06	-4,777325	1820	7219,5	4208,75	31
Peptidilprolil isomerasa (ciclofilina) tipo 2 (PPIL2), variante de transcrito 2, ARNm	NP_680480.1	NM_148175.1	mwghumana 30K#B:6262	-1,384263	4,77437E-07	4,59274E-06	-5,396075	1834,5	3806	3514	5
Periaxina (PRX), variante de transcrito 2, ARNm	NP_870998.1	NM_181882.1	mwghumana 30K#A:01781	-1,399169	1,03356E-05	6,63845E-05	-4,549994	1838	19643,5	17122,5	0
Secuencia 3 amplificada de carcinoma de mama (BCAS3), ARNm	NP_060149.2	NM_017679.2	mwghumana 30K#A:01576	-1,41274	2,55423E-07	3,64015E-06	-4,03611	1839	15754,5	17960,25	2
HtrA serina peptidasa 2 HTRA2	AAF66598.1	AF141307.1	mwghumana 30K#B:1170	-1,284282	2,27894E-05	1,86362E-05	-4,071282	1850	22760,5	20044,75	
Predicción ensembi gscan		AC012095.13.1 2848.17419.1	mwghumana 30K#C:7012	-1,517696	0,000134 314	0,00017243 5	-4,407333	1854	26139,5	25010,5	
Proteína 4 de unión a formina (FNBP4), ARNm	NP_056123.1	NM_015308.1	Mwghumana 30K#B:8897	-1,360042	0,000119 422	2,15085E-05	-5,532889	1855	17142	14814,25	11

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Familia de aldehído deshidrogenasa 1, miembro L1 (ALDH1L1), ARNm	NP_036322.2	NM_012190.2	mwghumana3 OK#:07479	-2,396851	2,32809E-05	0,00015770 1	-3,740555	1856,5	13469	8189,5	3
Predicción ensambl gengan		AP001487.3.85 282.114407.1	mwghumana3 OK#:8733	-1,603991	4,09016E-06	5,97939E-05	-4,353485	1870	3882	3994,75	
Predicción ensambl gengan		AC015651.18.1. 191583.4	mwghumana3 OK#:2191	-1,392136	5,55423E-07	1,72268E-05	-4,562358	1873,5	2463	1928,25	
Dominio OTU que contiene 5 (OTUD5), ARNm	NP_060072.1	NM_017602.2	mwghumana3 OK#:7999	-1,721318	3,42749E-06	1,37651E-05	-5,356883	1894,5	1453	1011	14
Predicción ensambl gengan		AC026668.5.84 589.93793.1	mwghumana3 OK#:5546	-1,668723	3,74924E-06	2,40122E-05	-5,209366	1899	3201	1676,5	
Marco de lectura abierta 121 de cromosoma 20 (C20orf121), ARNm	NP_077307.1	NM_024331.2	mwghumana3 OK#:03031	-1,520517	5,93503E-08	1,82138E-05	-4,163768	1906	8788	6894	2
Piruvato deshidrogenasa quinasa, isoforma 4 (PDK4), ARNm	NP_002603.1	NM_002612.2	mwghumana3 OK#:07564	-1,735687	1,72294E-05	1,22937E-05	-5,445156	1911,5	18067	13997,25	1

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Proteína KIAA1049 (KIAA1049), ARNm	NP_055787.1	NM_014972.1	mwghumana3 OK#B:2555	-1,400381	1,30483E-05	7,36585E-05	-4,350759	1913,5	10972	8868,5	12
Homólogo DnaJ (Hsp40), subfamilia B, miembro 6 (DNAJB6), variante de transcrito 1, ARNm	NP_490647.1	NM_058246.3	mwghumana3 OK#A:04664	-1,455502	9,60314E-05	0,00015005	-4,286094	1917	3609	2895,5	14
Lectina, de unión a galactosida, soluble, 3 (galectina 3) (LGALS3), ARNm	NP_002297.1	NM_002306.1	mwghumana3 OK#A:10306	-1,93733	6,69527E-06	2,55121E-05	-4,690215	1923	2753	1803,5	6
Proteína de interacción con PTPRF, proteína de unión 2 (liprina beta 2) (PPFIBP2), ARNm	NP_003612.1	NM_003621.1	mwghumana3 OK#B:0552	-1,881545	1,28489E-06	2,98753E-05	-4,14602	1937,5	6372,5	4594,5	2
Polimerasa (dirigida por ADN), lambda (POLL), ARNm	NP_037406.1	NM_013274.2	mwghumana3 OK#B:1279	-1,399567	3,5582E-05	2,98753E-05	-4,793654	1938	15108,5	11461,25	8

Fig. 3 (continuación)



Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Factor de diferenciación de crecimiento 15 (GDF15), ARNm	NP_004855.1	NM_004864.1	mwghumana3 OK#A:07217	-2,483648	0,000224 134	0,00025725	-4,296268	1944	6377	3127,5	2
Proteína hipotética xp_089809 loc159765		XM_089809	mwghumana3 OK#B:6474	-1,381507	9,90157E-07	2,40122E-05	-4,093057	1949	11626,5	11522,5	
Repetición rica en leucina y motivo alfa estéril que contiene 1 (LRSAM1), variante de transcrito 1, ARNm	NP_612370.3	NM_138361.3	mwghumana3 OK#B:4416	-2,034574	0,000184 031	0,00023353 7	-4,13512	1959,5	7671,5	4421,75	1
Complejo 6A de transporte de partícula de proteína (TRAPPC6A), ARNm	NP_077013.1	NM_024108.1	mwghumana3 OK#A:02117	-1,452954	2,44741E-06	2,53657E-05	-3,509555	1985	1279	1294	8
Predicción ensamblada		AL357146.10.1.82494.1	mwghumana3 OK#C:3608	-1,287782	1,49736E-05	6,05474E-05	-4,826559	1989	28444,5	26083,25	
Proteína hipotética MGC14327 (MGC14327), ARNm	NP_444273.1	NM_053045.1	mwghumana3 OK#B:4427	-1,504495	0,000150 258	0,00017411 7	-4,521635	1992	16805	15440,5	4

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Clon similar al miembro 5b de la familia quinesina mgc:15265 imagen:4297793	BC009353		mwghumana3 OK#B:4438	-1,51682	0,000188 214	0,00019213 1	-4,531075	1992	23071,5	21809,75	
Dominio de tetramerización del canal de potasio que contiene 3 (KCTD3), ARNm	NP_057205.2	NM_016121.3	mwghumana3 OK#A:04386	-1,358006	1,34593E-05	5,38262E-05	-4,810824	1994,5	17479,5	13203,75	3
Predicción ensambl gengan		AC018425.3.15 3134.186975.1	mwghumana3 OK#C:3925	-1,496534	0,000149 525	0,00019213 1	-4,315259	1997	25336	25414,75	
Proteína de unión al nucleótido de guarina (proteína G), polipéptido 1 de actividad inhibidora de alfa (GNAI1), ARNm	NP_002060.4	NM_002069.4	mwghumana3 OK#A:10201	-1,631361	5,34686E-06	0,00043337 7	-3,885346	2003	16803,5	14082	1
Proteína 4 asociada a microtúbulo (MAP4), variante de transcrito 1, ARNm	NP_002366.2	NM_002375.3	mwghumana3 OK#B:4355	-1,468752	0,000155 187	0,00025725	-4,423897	2004	10052	9080	11

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Familia de proteína nucleolar 6 (asociada a ARN) (NOL6), variante de transcrito alfa, ARNm	NP_075068.2	NM_022917.4	mwghumana3 OK#A:07182	-1,30257	1,12604E-06	3,70831E-05	-4,767639	2009	10513	8821	7
Molécula de adhesión a célula endotelial cerebral 1 (CEECAM1), ARNm	NP_057258.2	NM_016174.3	mwghumana3 OK#A:10231	-1,516413	4,80848E-05	0,000109198	-3,667581	2014	16662,5	13757,75	0
Ubiquinol-citocromo c reductasa, complejo III, subunidad VII, 9,5 kDa (UQCRCQ), gen nuclear que codifica proteína mitocondrial, ARNm	NP_055217.2	NM_014402.3	mwghumana3 OK#B:8060	-1,71221	4,79681E-05	4,35419E-05	-5,049156	2014	4199,5	2985,25	14
Proteína hipotética xp_092745 loc164337		XM_092745	mwghumana3 OK#B:3255	-1,386871	3,26973E-05	0,000165718	-4,513374	2041	19510	15741,25	

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Proteína hipotética FLJ22965 (FLJ22965), ARNm	NP_071384.1	NM_022101.2	mwghumana3 OK#A:09776	-1,903469	7,16955E-05	0,000475592	-4,078844	2041,5	2596	2337	0
Marco de lectura abierta 102 de cromosoma 9 (C9orf102), variante de transcrito 1, ARNm	NP_064592.1	NM_020207.2	mwghumana3 OK#B:6956	-1,369819	3,05523E-05	0,000105506	-4,676244	2049	16457,5	13970	0
Esfingosina-1-fosfato fosfatasa 1 (SGPP1), ARNm	NP_110418.1	NM_030791.2	mwghumana3 OK#B:1809	-1,477332	4,90035E-05	0,000142749	-4,328137	2062,5	20094	17541,5	1
pleckstrina y dominio Sec7 que contiene 3 (PSD3), variante de transcrito 1, ARNm	NP_056125.2	NM_015310.2	mwghumana3 OK#B:9515	-1,395381	2,70551E-05	0,000142896	-3,953529	2072	14023	13223,25	1
Proteína hipotética LOC283874 (LOC283874), ARNm	NP_00101274 9.1	NM_00101273 1.1	mwghumana3 OK#B:2101	-1,376341	1,45793E-05	2,67916E-05	-5,079903	2090,5	23511,5	23000	1

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
dominio FYVE de dedo de zinc que contiene 21 (ZFYVE21), ARNm	NP_076976.1	NM_024071.2	mwghumana3 OK#A:05642	-1,579562	0,000114 253	0,00034264 8	-4,238027	2094	2994,5	2740,25	0
Caja E1 de la cabeza de tenedor (factor 2 de transcripción de tiroideos) (FOX E1), ARNm	NP_004464.2	NM_004473.3	mwghumana3 OK#A:07899	-1,678652	1,3104E- 05	0,00019213 1	-3,837954	2107	7269	5293,75	0
Predicción ensambl gengan		AL158168.17.8 2811.114103.1 XM_089208	mwghumana3 OK#C:5892 mwghumana3 OK#B:9694	-1,54059 -1,363387	5,72345E- 05 0,000105 564	8,88591E- 06 3,77672E- 05	-4,136599 -3,9371	2114 2131	28578 27002,5	27753,75 27249,5	
Matrina tipo 1, dedo de zinc (ZMAT1), variante de transcrito 3, ARNm	NP_115817.1	NM_032441.1	mwghumana3 OK#C:0106	-1,423696	0,000156 267	0,00021188 6	-4,538065	2134,5	20339,5	17190,25	2
Señalización 2 de retículo endoplásmico a núcleo (ERN2), ARNm	NP_150296.2	NM_033266.2	mwghumana3 OK#B:9444	-1,735187	1,98165E- 05	2,70994E- 05	-4,509363	2135	24789	18903	0

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Proteína 38 de dedo anular (RNIF38), variante de transcrito 1, ARNm	NP_073618.3	NM_022781.3	mwghumana3 OK#B:5588	-1,302965	2,50283E-06	2,15085E-05	-4,986001	2138	24546,5	22148,75	1
Proteína mitocondrial inducida por Myc (mimitina), ARNm	NP_777549.1	NM_174889.2	mwghumana3 OK#B:3716	-1,474873	8,439E-05	0,000359234	-4,207401	2151,5	9215	7030,25	1
Proteína nuclear 1 inducible por TGF beta (TINP1), ARNm	NP_055701.1	NM_014886.2	mwghumana3 OK#A:06520	-1,655993	0,000318759	0,000571767	-4,796546	2153	7530	5545,5	6
Similar a pluripotencia de desarrollo asociado a 5; gen 1 específico de célula de tallo embrionario (LOC341912), ARNm	XP_292301.3	XM_292301.3	mwghumana3 OK#B:8134	-1,639786	7,64251E-07	4,32856E-06	-5,437632	2155	18581,5	12815,25	1
Deshidrogenasa/reductasa (familia SDR) miembro 3 (DHRS3), ARNm	NP_004744.2	NM_004753.4	mwghumana3 OK#B:0738	-1,439285	4,39582E-05	0,000222464	-3,974197	2166,5	4626	3570	3

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Monooxigenasa 4 que contiene flavina (FMO4), ARNm	NP_002013.1	NM_002022.1	mwghumana3 OK#B:2927	-1,804252	0,000195 967	0,00022246 4	-4,159771	2173,5	21428	18241	1
Predicción ensamblada											
Antígeno 8 de cáncer de colon serológicamente definido (SDCCAG8), ARNm	NP_006633.1	AC022526.4.90 87.13827.1 NM_006642.1	mwghumana3 OK#C:9081 mwghumana3 OK#B:4992	-1,518222 -1,359218	0,000126 409 5,81032E -06	0,00017411 7 1,22937E- 05	-4,437239 -4,628131	2174 2177,5	25713,5 18648	23316 16566	4
Homólogo B del ciclo 14 de división celular CDC14 (S. cerevisiae) (CDC14B), variante de transcrito 2, ARNm	NP_201588.1	NM_033331.1	mwghumana3 OK#B:0753	-1,438486	0,000150 076	0,00024512 4	-4,702655	2178,5	23322	22971	2
Leucemia mielóide/linfoide o de línea mixta (homólogo tritórax, Drosophila); translocado a 3 (MLLT3), ARNm	NP_004520.1	NM_004529.1	mwghumana3 OK#A:00725	-1,503791	3,87447E -05	0,00031160 3	-4,282874	2188	20164,5	17462	4

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
citocromo P450, familia 27, subfamilia A, polipéptido 1 (CYP27A1), gen nuclear que codifica proteína mitocondrial, ARNm	NP_000775.1	NM_000784.2	mwghumana3 OK#A:07422	-1,399906	4,05019E-05	3,91276E-05	-4,065883	2197	20714	13781,5	10
Proteína 1f6 asociada a célula pre-tkn extremo 3'		L17326	mwghumana3 OK#B:9025	-1,643879	5,92984E-08	3,84322E-06	-5,055927	2201	6449,5	4787,5	
Péptido antimicrobiano hepcidina (HAMP), ARNm	NP_066998.1	NM_021175.2	mwghumana3 OK#A:06397	-1,279742	2,53831E-05	1,72268E-05	-4,893297	2205,5	3722,5	3385,25	0
Predicción ensamblada gen scan		AC078819.13.1.41283.1	mwghumana3 OK#C:7792	-1,349603	2,94705E-06	7,88194E-05	-4,262185	2213	21381,5	17800,75	
Proteína hipotética BC009862 (LOC90113), ARNm	XP_291077.3	XM_291077.3	mwghumana3 OK#B:3668	-1,769275	0,000340569	0,000454027	-4,413577	2221,5	6261,5	5176	0
Factor de alargamiento, ARN polimerasa II, 2 (ELL2), ARNm	NP_036213.1	NM_012081.3	mwghumana3 OK#A:00356	-1,499648	5,40285E-05	0,000157701	-4,384409	2223,5	14138	11702,5	4

Fig. 3 (continuación)



Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Compañero de oncogén FGFR1 (FGFR1OP), variante de transcrito 1, ARNm	NP_008976.1	NM_007045.2	mwghumana3 OK#B:4675	-1,513357	9,11409E-05	0,000233537	-4,085108	2228,5	19894	19145,25	0
Predicción ensembl genscan		AC025953.2.11 6948.127472.1	mwghumana3 OK#C:6647	-2,043219	0,000155145	0,000283207	-3,955032	2231	21041	17429,5	
Proteína de unión a dominio EH 1 (EHP1), ARNm	NP_056067.1	NM_015252.2	mwghumana3 OK#B:0385	-1,35833	2,50342E-06	6,99321E-05	-4,628579	2249,5	13151,5	12131	5
Propionil Coenzima A carboxilasa, polipéptido alfa (PCCA), ARNm	NP_000273.2	NM_000282.2	mwghumana3 OK#B:3551	-1,505038	6,411E-05	0,000110999	-4,042034	2251	16323	13459	5
Predicción ensembl genscan		AL138499.4.1.1 85713.1	mwghumana3 OK#C:4137	-1,655664	1,65577E-05	8,59969E-05	-3,700791	2252,5	6728	6542,5	
Predicción ensembl genscan		AC025937.3.28 407.38498.1	mwghumana3 OK#C:9420	-5,821331	1,29566E-11	3,14688E-07	-6,568115	2255,5	3524	1068,5	

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Miocilina, respuesta glucocorticoide inducible por red trabecular (MYOC), ARNm	NP_000252.1	NM_000261.1	mwghumana3 OK#:09642	-1,364785	4,61814E-05	2,61402E-05	-4,638227	2263	23815,5	22357,25	0
hspc074		AF161337	mwghumana3 OK#:1281	-1,61806	1,54965E-06	1,54035E-05	-4,426706	2264,5	1792	1727	3
Epóxido hidrolasa 2, citoplasmática (EPHX2), ARNm	NP_001970.2	NM_001979.4	mwghumana3 OK#:08300	-1,416398	5,8666E-06	5,81228E-06	-4,695716	2267,5	19752,5	16857	3
Proteína de centrómero C 1 (CENPC1), ARNm	NP_001803.2	NM_001812.2	mwghumana3 OK#:10535	-1,578112	0,000183356	0,000192131	-4,258306	2275	19346,5	14107,25	4
poli(A) polimerasa beta (especifica de testículos) (PAPOLB), ARNm	NP_064529.4	NM_020144.4	mwghumana3 OK#:00034	-1,533242	0,000179394	0,000311603	-4,111646	2284	24777	23772,75	1
Proporción de unión oligonucleótido/oligosa cárido que contiene 1 (OBFC1), ARNm	NP_079204.1	NM_024928.3	mwghumana3 OK#:07366	-1,597262	0,000151906	0,00015005	-4,339099	2292	15940,5	11655	4

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Motivo tripartito que contiene 10 (TRIM10), variante de transcrito 1, ARNm	NP_006769.1	NM_006778.2	mwghumana3 OK#A:10515	-1,750912	5,52205E-05	0,000135784	-4,621742	2296,5	4089,5	1565,5	0
Proteína 9 de unión a Rap2 (RPIB9), ARNm	NP_612147.1	NM_138290.1	mwghumana3 OK#B:7696	-1,451227	1,03873E-06	1,37651E-05	-5,068475	2297	24136,5	22036,5	1
fksg17		NM_032031	mwghumana3 OK#B:1656	-1,576144	0,000141834	0,000233537	-4,037961	2320,5	2050	1701,75	1
Receptor 83 acoplado a proteína G (GPR83), ARNm	NP_057624.2	NM_016540.2	mwghumana3 OK#A:05359	-1,472466	6,54909E-05	0,000182916	-3,811779	2322,5	18971,5	15879,25	0
Predicción ensamblada		AC078987.9.13 5718.144151.1	mwghumana3 OK#C:4632	-1,300374	2,50018E-05	1,72268E-05	-4,918105	2322,5	25018,5	21332,5	
Homeocaja 9 LIM (LHX9), variante de transcrito 1, ARNm	NP_064589.2	NM_020204.2	mwghumana3 OK#B:8634	-1,374971	4,6951E-06	9,24336E-06	-5,312469	2333,5	16158	13872,25	0
Homólogo 1 de pellino (Drosophila) (PELI1), ARNm	NP_065702.2	NM_020651.2	mwghumana3 OK#A:10770	-1,492094	8,8328E-06	8,23838E-06	-5,23835	2336	22421,5	17524,5	7

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
hipotético LOC401500 (LOC401500), ARNm	XP_379629.1	XM_379629.1	mwghumana3 OK#B:6223	-1,325858	2,27785E-05	4,12788E-05	-4,402696	2336,5	26315	25320,25	0
Familia de dominio TSC22, miembro 3 (TSC22D3), variante de transcrito 2, ARNm	NP_004080.2	NM_004089.3	mwghumana3 OK#B:0462	-1,491298	5,41371E-05	1,72268E-05	-5,010311	2350,5	18693,5	13200,5	43
Receptor 51 acoplado a proteína G (GPR51), ARNm	NP_005449.5	NM_005458.5	mwghumana3 OK#A:04815	-1,389185	0,000101706	2,98753E-05	-4,845168	2361	3420	2489,25	0
Marco de lectura abierta 61 de cromosoma 10 (C10orf61), variante de transcrito 2, ARNm	NP_056446.1	NM_015631.2	mwghumana3 OK#B:3105	-1,555923	0,000177095	0,000297088	-4,510054	2366,5	10134	8091,5	3
Dominio jumonji que contiene 2C (JMJD2C), ARNm	NP_055876.1	NM_015061.1	mwghumana3 OK#B:8433	-1,317474	6,41124E-05	0,000142749	-4,870495	2366,5	24516,5	22272,75	11
Proteína de dedo de zinc 547 (ZNF547), ARNm	NP_775902.2	NM_173631.2	mwghumana3 OK#B:6716	-1,63256	0,000251174	0,00025725	-3,984452	2370	19484	19537	2

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Proteína hipotética FLJ20032 (FLJ20032), ARNm	NP_060098.2	NM_017628.2	mwghumana3 OK#B:2068	-1,74414	6,61052E-05	0,000105506	-4,166213	2374	15233,5	9767,75	16
Predicción ensembl genscan		AC064877.3.12 1131.166993.1	mwghumana3 OK#C:7466	-1,319284	4,28953E-05	2,03519E-05	-4,802131	2374	27348	26740,25	
Predicción ensembl genscan		AC027755.2.81 287.97090.1	mwghumana3 OK#C:3411	-1,439071	0,000125901	0,000331474	-4,145868	2378,5	14385,5	10781,5	
KIAA0690 (KIAA0690), ARNm	NP_055994.1	NM_015179.2	mwghumana3 OK#B:7202	-1,642414	0,000173936	0,000433377	-4,08872	2380	14459	11844,25	10
Dominio SH3 de unión a proteína rica en ácido glutámico tipo 2 (SH3BGL2), ARNm	NP_113657.1	NM_031469.1	mwghumana3 OK#B:1794	-1,995457	0,000279676	0,000376568	-4,033794	2381	9893,5	6985,75	3
adnc: flj21394 clon fis col03536 producto de proteína sin nombre		AK025047	mwghumana3 OK#B:2580	-2,258109	0,000447376	0,000359234	-4,071961	2387,5	17288	11926,75	0
Proteína hipotética xp_039231 loc91565		XM_039231	mwghumana3 OK#B:6431	-1,337232	2,70835E-05	0,000174117	-4,141157	2398	24099,5	20885	

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Molécula anclada a GPI tipo proteína (GML), ARNm	NP_002057.1	NM_002066.1	mwghumana3 OK#A:02108	-1,438045	0,000072 493	0,00012914	-4,162956	2405	16818	14265,75	0
Complejo que activa ARN nuclear pequeño, polipéptido 5, 19 kDa (SNAPC5), ARNm	NP_006040.1	NM_006049.1	mwghumana3 OK#B:0945	-1,323754	1,74702E-05	0,00018478 7	-4,006319	2444	17556,5	17969,25	6
Predicción ensambl genscan		AC027689.10.1 .180573.5	mwghumana3 OK#C:9758	-1,644263	0,000255 065	2,98753E-05	-3,674603	2451	16829,5	10684,25	
Supresor de tumor mitocondrial 1 (MTUS1), gen nuclear que codifica proteína mitocondrial, variante de transcrito 1, ARNm	NP_00100192 4.1	NM_00100192 4.1	mwghumana3 OK#B:7775	-1,715161	0,000303 663	0,00026993 6	-4,435392	2461,5	17489	15873	0
Predicción ensambl genscan		AL049829.4.1.1 96292.3	mwghumana3 OK#C:4548	-1,402914	1,70061E-06	2,49927E-06	-5,01844	2471	28131	26784	
Predicción ensambl genscan		AC084842.1.79 03.10639.1	mwghumana3 OK#C:7638	-1,400793	0,000812 094	7,36585E-05	-5,107784	2475,5	14235,5	11061,25	

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Modulador de transcripción tipo SAFB (SLTM), variante de transcrito 1, ARNm	NP_079031.2	NM_024755.2	mwghumana3 OK#B:2154	-1,309539	2,00445E-05	0,000122803	-4,680439	2477,5	12490	12280	12
Proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G), polipéptido con actividad activante de alfa, tipo olfatorio (GNAL), variante de transcrito 2, ARNm	NP_002062.1	NM_002071.1	mwghumana3 OK#A:06286	-1,836112	0,00030026	0,000498109	-4,10637	2478	19959	16690,75	0
Similar a producto cg14182 loc146175		XM_085352	mwghumana3 OK#B:7365	-1,746066	0,000194923	0,000433377	-3,812815	2487	14791,5	9814,5	
Fosfatasa de proteína de repetición rica en leucina y dominio PH (PHLPP), ARNm	NP_919431.1	NM_194449.1	mwghumana3 OK#B:2242	-2,043619	0,000307945	0,000498109	-4,006924	2500	15125	10009,75	7

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Candidato 2 de susceptibilidad al autismo (AUTS2), ARNm	NP_056385.1	NM_015570.1	mwghumana3 OK#B:0110	-1,807633	0,000369 299	0,00038281 4	-4,213775	2503	18404	14412,75	8
Proteína hipotética xp_097338 loc147909		XM_097338	mwghumana3 OK#B:5652	-1,428873	1,32234E-06	2,67916E-05	-4,387947	2513	4388	2991,75	
Receptor 4 acoplado a proteína G que contiene repetición rica en leucina (LGR4), ARNm	NP_060960.1	NM_018490.1	mwghumana3 OK#A:06106	-1,519205	7,81416E-05	0,00012280 3	-3,810559	2514,5	21417,5	19684	2
Predicción ensembl		ENSG00000113407	mwghumana3 OK#C:2560	-1,740805	1,93346E-05	9,52811E-05	-4,388894	2525	8797,5	6359,5	
Muerte celular programada 1 (PDCD1), ARNm	NP_005009.1	NM_005018.1	mwghumana3 OK#B:9147	-1,519488	1,50412E-06	3,41028E-06	-5,713059	2537	8575	7118,5	0
Cadherina 20, tipo 2 (CDH20), ARNm	NP_114097.2	NM_031891.2	mwghumana3 OK#B:7584	-1,393019	1,91884E-05	2,73302E-05	-4,362445	2538	15588	12275,75	0

Fig. 3 (continuación)



Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Nombre de sonda MWG	Cambio de proporción medio	Ensayo t	Ensayo de Wilcoxon	SAM	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	sangre
Glicina deshidrogenasa (descarboxilata g; glicina descarboxilasa, proteína P de sistema de escisión de glicina) (GLDC), ARNm	NP_000161.1	NM_000170.1	mwghumana3 OK#B:8959	-1,405054	9,33312E-05	0,00011676	-4,398207	2542,5	6039	4550,5	1
Proteasa, serina, 35 (PRSS35), ARNm	NP_699193.1	NM_153362.1	mwghumana3 OK#B:3364	-1,451818	0,000237039	0,00025725	-4,319803	2545	16909	14109	0
Predicción ensembl		AC008134.3.1.175132.1	mwghumana3 OK#C:3643	-1,601839	0,00037884	0,000286633	-4,042534	2545	27071,5	25825	
Cassette de unión a ATP, sub-familia A (ABC1), miembro 12 (ABCA12), variante de transcrito 1, ARNm	NP_775099.2	NM_173076.2	mwghumana3 OK#B:3505	-1,653773	0,000237178	0,000475592	-3,927921	2561,5	19931	18593,5	0
Supresor de homólogo 3 de ala peluda (Drosophila) (SUHW3), ARNm	NP_060136.1	NM_017666.2	mwghumana3 OK#B:2904	-1,678106	0,000186359	0,000546156	-3,864729	2568	17527	15364,5	1

Fig. 3 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Cambio de proporción medio	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	Número EST de sangre
Proteína hipotética FLJ21511 (FLJ21511), ARNm	NP_079363.1	NM_025087.1	-2,080908	68	14455	9272,5	0
Gen 8 de caja apareada (PAX8), variante de transcrito PAX8A, ARNm	NP_003457.1	NM_003466.3	-1,961896	82	19419	12999,5	0
Regulador UPF3 de homólogo A de transcritos sin sentido (levadura) (UPF3A), variante de transcrito 1, ARNm	NP_075387.1	NM_023011.2	-3,84007	96,5	5663,5	1825	0
leucotrieno B4 12-hidroxideshidrogenasa (LTB4DH), ARNm	NP_036344.1	NM_012212.2	-5,034613	122,5	11340,5	3138	0
Familia 2 de proteína que interactúa con RAB11 (clase I) (RAB11FIP2), ARNm	NP_055719.1	NM_014904.1	-1,993629	156	19636,5	12951	0
Familia de dominio TSC22 miembro 1 (TSC22D1), variante de transcrito 2, ARNm	NP_006013.1	NM_006022.2	-2,133065	156,5	8415	6130	1
Sulfito oxidasa (SUOX), gen nuclear que codifica la proteína mitocondrial, variante de transcrito 1, ARNm	NP_000447.2	NM_000456.2	-1,622803	223	11312,5	8789,5	0
Dominio de repetición de tetratricopéptido 21A (TTC21A), ARNm	NP_665698.1	NM_145755.1	-2,976809	225	8375,5	3870,5	1
Sinaptotagmina tipo 2 (SYTL2), variante de transcrito b, ARNm	NP_115755.2	NM_032379.3	-2,343357	342	19920	12053,5	0
Familia de integración de MMTV tipo sin alas, miembro 2B (WNT2B), variante de transcrito WNT-2B1, ARNm	NP_004176.2	NM_004185.2	-10,745275	501	10716	2016,25	0
Subfamilia A de protocaderina gamma, 12 (PCDHGA12), variante de transcrito 1, ARNm	NP_003726.1	NM_003735.2	-2,070447	511	2537	1931,5	0
Receptor olfatorio, familia 1, subfamilia D, miembro 5 (OR1D5), ARNm	NP_055381.1	NM_014566.1	-1,640751	539,5	1644	1134	0
Receptor 126 acoplado a proteína G (GPR126), variante de transcrito b1, ARNm	NP_940971.1	NM_198569.1	-2,181735	549	15965,5	8040,75	0
Peptidasa 9 específica de ubiquitina, unida en Y (tipo facetas grasas, Drosophila) (USP9Y), ARNm	NP_004645.2	NM_004654.3	-1,584065	587	10035,5	7858,25	1

Fig. 4

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Cambio de proporción medio	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	Número EST de sangre
Marco de lectura abierta 1 de cromosoma 11 (C11orf1), ARNm	NP_073598.1	NM_022761.1	-1,81726	673,5	12025,5	9585,25	0
Atanógeno asociado a BCL2 (BAG1), ARNm	NP_004314.3	NM_004323.3	-2,525417	776	9031	4503,5	1
Familia con similitud de secuencia 44, miembro B (FAM44B), ARNm	NP_612378.1	NM_138369.1	-1,357114	942,5	15308,5	13004,75	1
Receptor 4 del factor de crecimiento de fibroblasto (FGFR4), variante de transcrito 2, ARNm	NP_075252.2	NM_022963.2	-2,638426	1087,5	17096	9762,5	0
Factor 1 de transcripción de tiroides (TTF1), ARNm	NP_003308.1	NM_003317.3	-1,466987	1124,5	2139	1026,25	0
Proteína VprBP (VprBP), ARNm	NP_055518.1	NM_014703.1	-1,720326	1178	17312,5	14031	0
Homólogo 2 de espiráculos vacíos (Drosophila) (EMX2), ARNm	NP_004089.1	NM_004098.2	-1,745086	1199,5	19380	10749,25	0
Homeocaja D8 (HOXD8), ARNm	NP_062458.1	NM_019558.2	-1,41555	1206	9672,5	7512,25	0
Proteína con dedo de zinc 626 (ZNF626), ARNm	NP_660340.1	NM_145297.2	-1,773183	1266	14806,5	10341	1
Proteína con dedo anular 44 (RNF44), ARNm	NP_055716.1	NM_014901.4	-1,353366	1292	6288,5	4664,5	1
Receptor pirimidinérgico P2Y, acoplado con proteína G, 4 (P2RY4), ARNm	NP_002556.1	NM_002565.3	-1,732075	1309	18307	12139,5	0
Similar a proteína hipotética (LOC440804), ARNm	XP_036936.3	XM_036936.3	-4,049648	1332	3647	996,5	0
Marco de lectura abierta 152 de cromosoma 20 (C20orf152), ARNm	NP_543024.1	NM_080834.1	-1,948612	1349	10775	8652,5	0
Foliatina tipo 4 (FSTL4), ARNm	NP_055897.1	NM_015082.1	-1,544042	1405,5	17051	12319	0
Marco de lectura abierta 168 de cromosoma 14 (C14orf168), ARNm	NP_113615.1	NM_031427.1	-1,512002	1414	15738	14705,75	1
Caliceína 8 (neuropolina/ovasina) (KLK8), variante de transcrito 2, ARNm	NP_653088.1	NM_144505.1	-2,091505	1449,5	8391	6488	0
Cremallera de leucina, sub-regulada en cáncer tipo 1 (LDOC1L), ARNm	NP_115663.2	NM_032287.2	-1,501021	1454,5	16509,5	14157	0
Proteína hipotética MGC11242 (MGC11242), ARNm	NP_077296.1	NM_024320.2	-1,527839	1463,5	17565	13134,5	0
KIAA1274 (KIAA1274), ARNm	NP_055246.1	NM_014431.1	-1,41942	1488,5	8059	5065	0
hipotético LOC401510 (LOC401510), ARNm	XP_376843.2	XM_376843.2	-1,402922	1504	13882,5	11233,25	0

Fig. 4 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Cambio de proporción medio	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	Número EST de sangre
plastina 1 (isoforma I) (PLS1), ARNm	NP_002661.1	NM_002670.1	-1,626206	1509,5	20943	14040,5	1
Dedo de zinc tipo DHHC que contiene 2 (ZDHC2), ARNm	NP_057437.1	NM_016353.2	-1,588633	1536	13684,5	10087,5	0
Homeocaja cono-bastón (CRX), ARNm	NP_000545.1	NM_000554.2	-3,022299	1548	16588,5	7500,5	0
Proteína 23 con dedo PHD (PHF23), ARNm	NP_077273.1	NM_024297.1	-1,398461	1657,5	10656,5	9355,75	0
Proteína 8 de gen asociado a carcinoma nasofaríngeo (NAG8), ARNm	NP_055226.1	NM_014411.2	-1,388055	1660	15731,5	12161	0
3 que asocia LTR a HERV-H (HHLA3), variante de transcrito 3, ARNm	NP_001031722.1	NM_001036645.1	-2,043346	1759	13925,5	11798	0
Proteína 3 transmembrana rica en leucina fibronectina (FLRT3), variante de transcrito 1, ARNm	NP_037413.1	NM_013281.2	-4,204569	1770	18156	9231,25	0
Ciclo de división celular asociado a 7 (CDCA7), variante de transcrito 1, ARNm	NP_114148.2	NM_031942.3	-1,959598	1788	14826	12577,25	1
Piruvato deshidrogenasa quinasa, isozima 4 (PDK4), ARNm	NP_002603.1	NM_002612.2	-1,735687	1911,5	18067	13997,25	1
Repetición rica en leucina y motivo alfa estéril que contiene 1 (LRSAM1), variante de transcrito 1, ARNm	NP_612370.3	NM_138361.3	-2,034574	1959,5	7671,5	4421,75	1
Proteína de unión a nucleótido de guanina (proteína G), polipéptido 1 con actividad inhibidora alfa (GNAI1), ARNm	NP_002060.4	NM_002069.4	-1,631361	2003	16803,5	14082	1
Molécula 1 de adhesión a célula del endotelio cerebral (CEECAM1), ARNm	NP_057258.2	NM_016174.3	-1,516413	2014	16662,5	13757,75	0
Proteína hipotética FLJ22965 (FLJ22965), ARNm	NP_071384.1	NM_022101.2	-1,903469	2041,5	2596	2337	0
Marco de lectura abierta 102 de cromosoma 9 (C9orf102), variante de transcrito 1, ARNm	NP_064592.1	NM_020207.2	-1,369819	2049	16457,5	13970	0
Plectstrina y dominio Sec7 que contiene 3 (PSD3), variante de transcrito 1, ARNm	NP_056125.2	NM_015310.2	-1,395381	2072	14023	13223,25	1
Dominio FYVE con dedo de zinc que contiene 21 (ZFYVE21), ARNm	NP_076976.1	NM_024071.2	-1,579562	2094	2994,5	2740,25	0
Caja de cabeza de tenedor E1 (factor 2 de transcripción de tiroides) (FOXO1), ARNm	NP_004464.2	NM_004473.3	-1,678652	2107	7269	5293,75	0

Fig. 4 (continuación)

Nombre/símbolo del gen	Acceso de proteína	Acceso a sec. Ref. de ARNm	Cambio de proporción medio	puntuación de rango	Rango de intensidad media de tejido tumoral	Rango de intensidad media en tejido no maligno	Número EST de sangre
Proteína de mitocondria inducida por Myc (mimitina), ARNm	NP_777549.1	NM_174889.2	-1,474873	2151,5	9215	7030,25	1
Similar a pluripotencia de desarrollo asociada a 5; gen 1 específico de tallo embrionario (LOC341912), ARNm	XP_292301.3	XM_292301.3	-1,639786	2155	18581,5	12815,25	1
Péptido antimicrobiano de hepcidina (HAMP), ARNm	NP_066998.1	NM_021175.2	-1,279742	2205,5	3722,5	3385,25	0
Proteína hipotética BC009862 (LOC90113), ARNm	XP_291077.3	XM_291077.3	-1,769275	2221,5	6261,5	5176	0
Motivo tripartito que contiene 10 (TRIM10), variante de transcrito 1, ARNm	NP_006769.1	NM_006778.2	-1,750912	2296,5	4089,5	1565,5	0
fksg17 fksg17		NM_032031	-1,576144	2320,5	2050	1701,75	1
Homeocaja 9 LIM (LHX9), variante de transcrito 1, ARNm	NP_064589.2	NM_020204.2	-1,374971	2333,5	16158	13872,25	0
Receptor 51 acoplado a proteína G (GPR51), ARNm	NP_005449.5	NM_005458.5	-1,389185	2361	3420	2489,25	0
adnc: fj21394 clon fis col03536 producto de proteína sin nombre		AK025047	-2,258109	2387,5	17288	11926,75	0
Molécula anclada a GPI tipo proteína (GML), ARNm	NP_002057.1	NM_002066.1	-1,438045	2405	16818	14265,75	0
Muerte celular programada 1 (PDCD1), ARNm	NP_005009.1	NM_005018.1	-1,519488	2537	8575	7118,5	0
cadherina 20, tipo 2 (CDH20), ARNm	NP_114097.2	NM_031891.2	-1,393019	2538	15588	12275,75	0
Glicina deshidrogenasa (descarboxilante; glicina descarboxilasa, proteína P del sistema de escisión de glicina) (GLDC), ARNm	NP_000161.1	NM_000170.1	-1,405054	2542,5	6039	4550,5	1
Proteasa, serina, 35 (PRSS35), ARNm	NP_699193.1	NM_153362.1	-1,451818	2545	16909	14109	0

Fig. 4 (continuación)

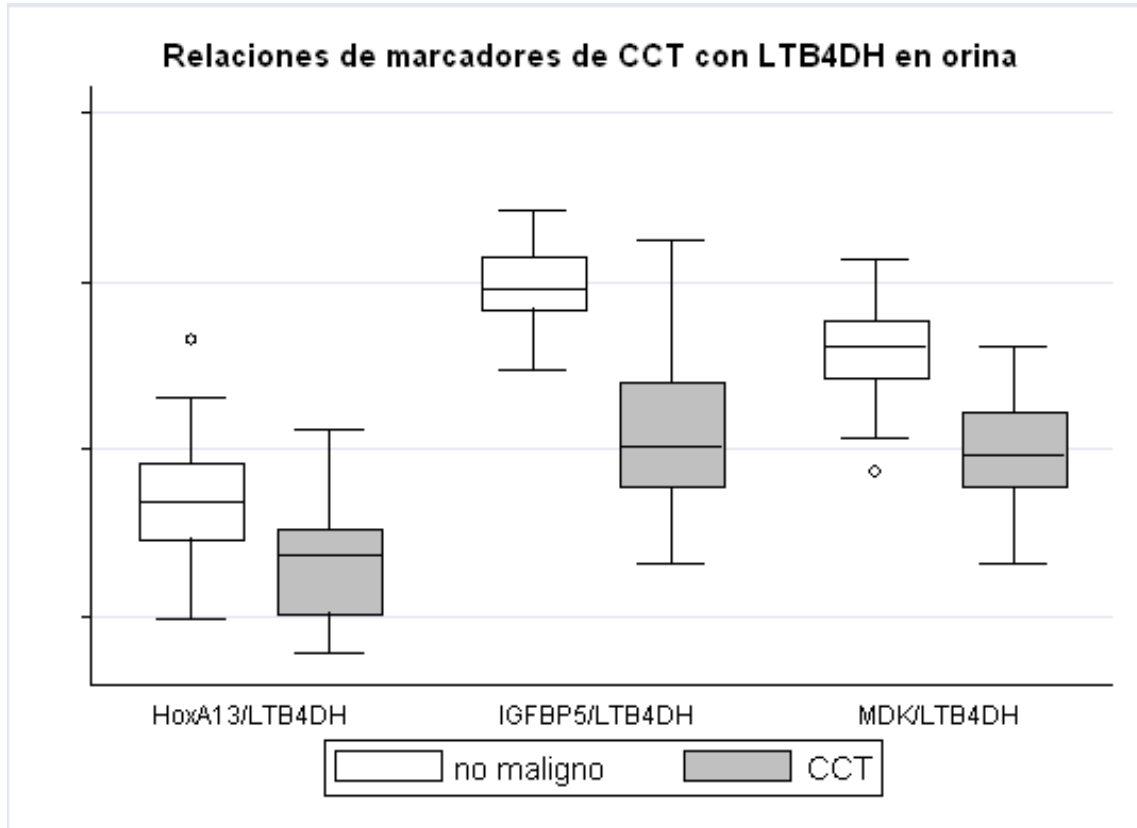


Fig. 5

a.

<b>relación</b>	<b>sensibilidad (%)</b>	<b>especificidad (%)</b>
MDK/LTB4DH	87	81
IGFBP5/LTB4DH	87	88
HoxA13/LTB4DH	65	81

b.

<b>Ensayo de combinación</b>	<b>sensibilidad (%)</b>	<b>especificidad (%)</b>
MDK/LTB4DH y IGFBP5/LTB4DH	92	98
MDK/LTB4DH y HoxA13/LTB4DH	88	86
IGFBP5/LTB4DH y HoxA13/LTB4DH	83	98

Fig. 6

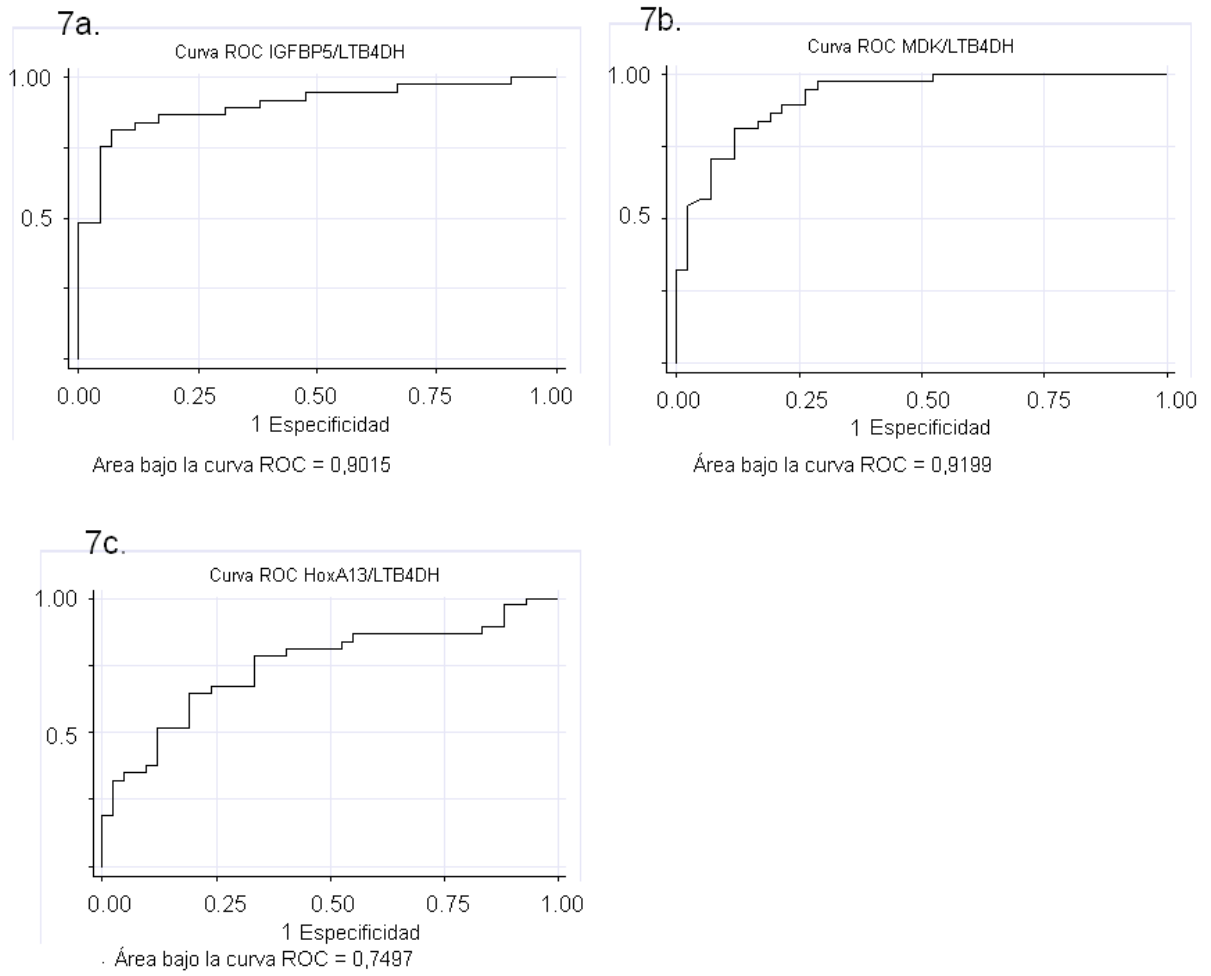


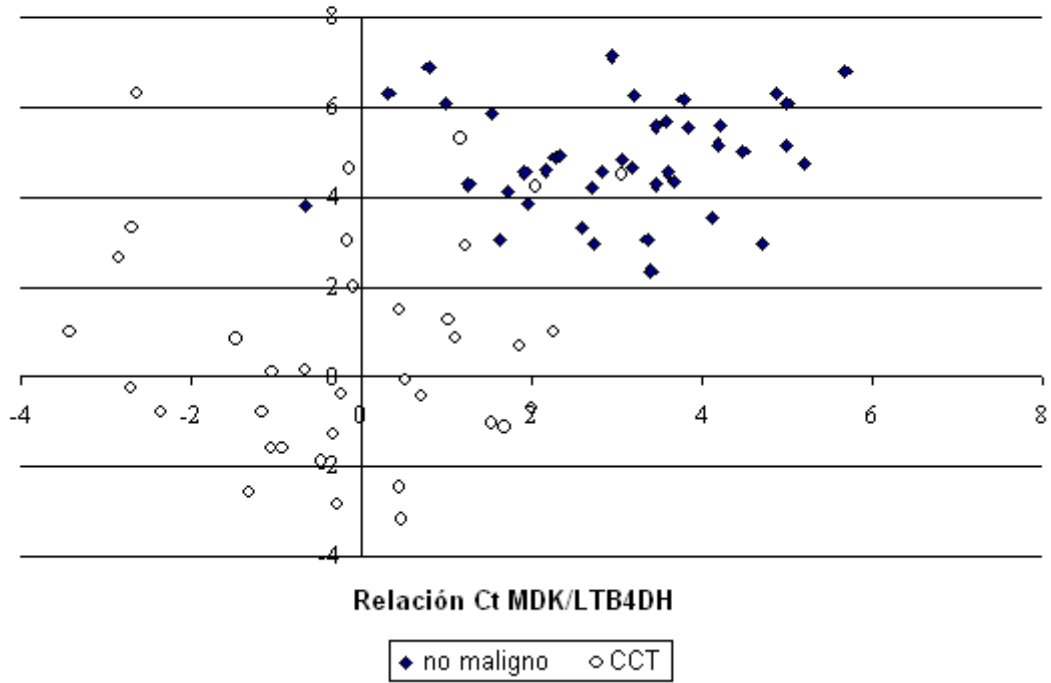
Figura 7. Curvas ROC que muestran la sensibilidad y especificidad de detección de CCT en muestras de orina de pacientes de CCT y controles no malignos usando relaciones con LTB4DH.

7a. IGFBP5/LTB4DH; 7b. MDK/LT4BDH; 7c. HoxA13/LTB4DH.

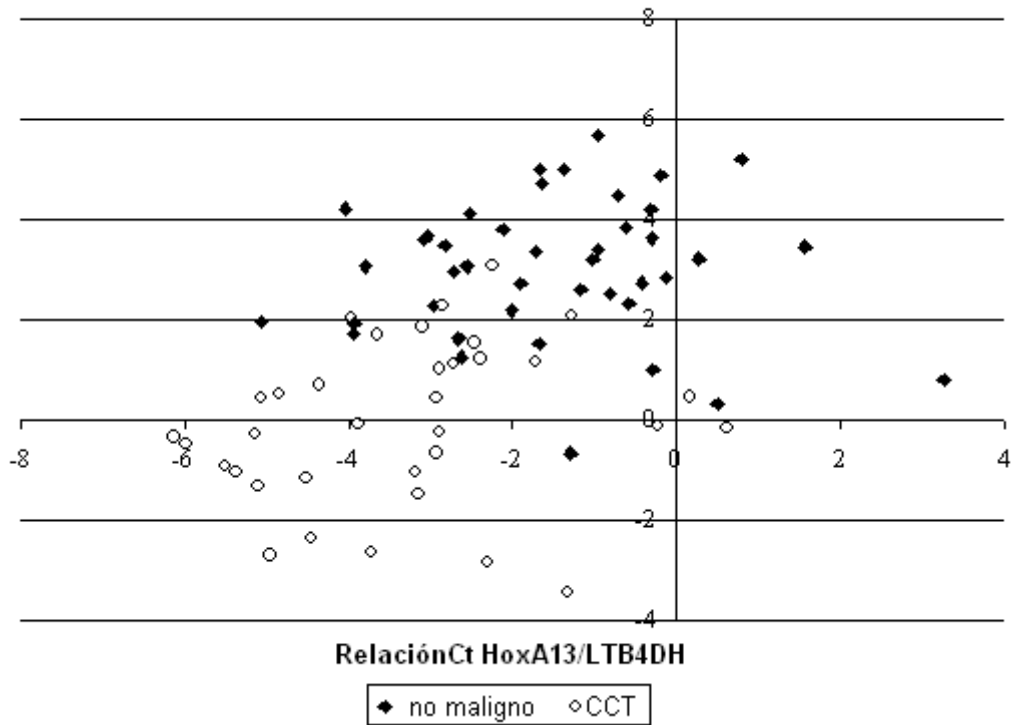
Fig. 7



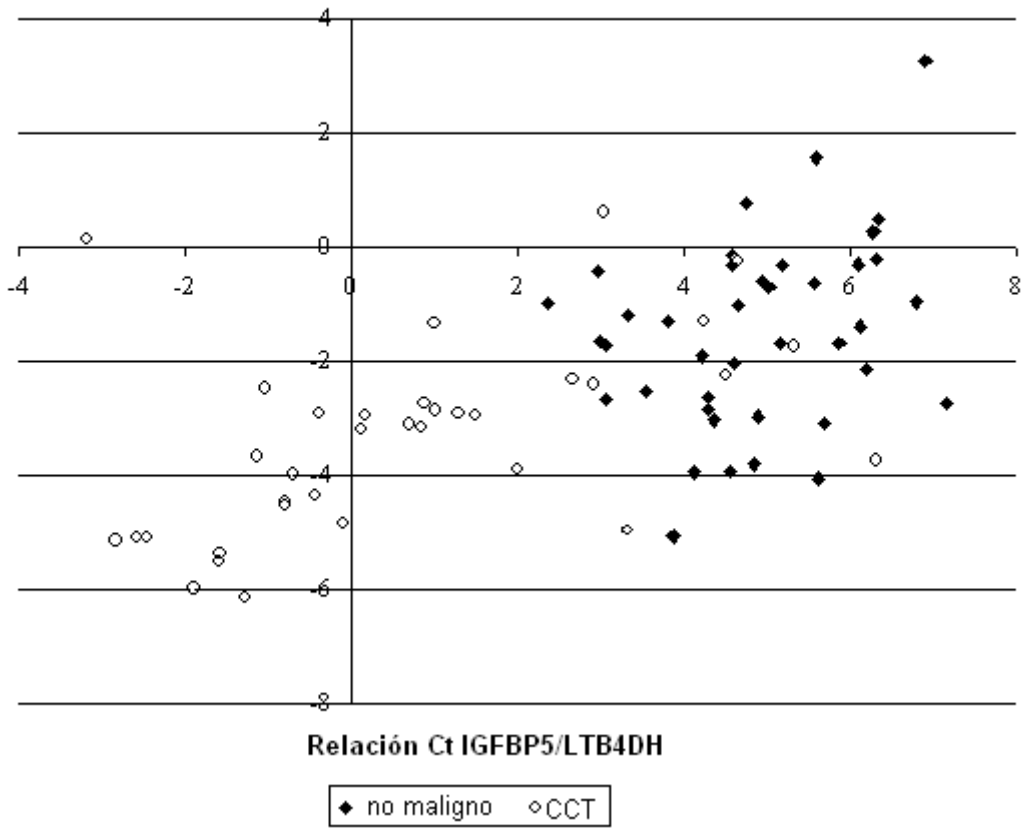
**Fig. 8a:** Ensayo de combinación con MDK/LTB4DH y IGFBP5/LTB4DH



**Fig. 8b:** Ensayo de combinación con MDK/LTB4DH y HoxA13/LTB4DH



**Fig. 8c:** Ensayo de combinación con IGFBP5/LTB4DH y HoxA13/LTB4DH



**Fig. 8d:** Ensayo de combinación con MDK/BAG1 y IGFBP5/BAG1

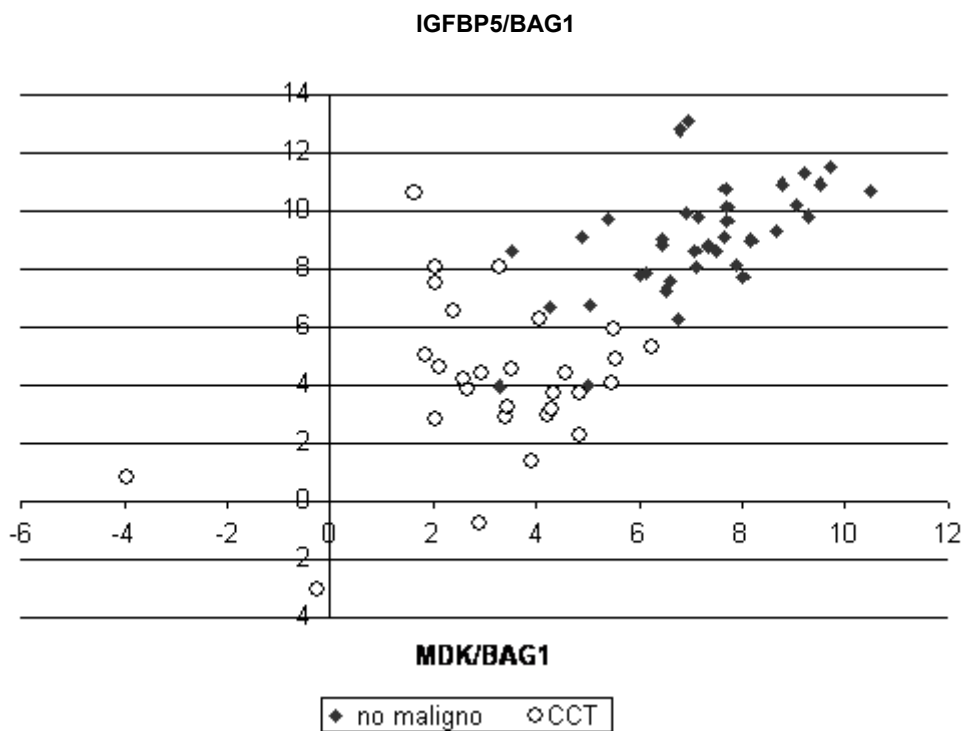


Fig. 8e: Ensayo de combinación con MDK/BAG1 y

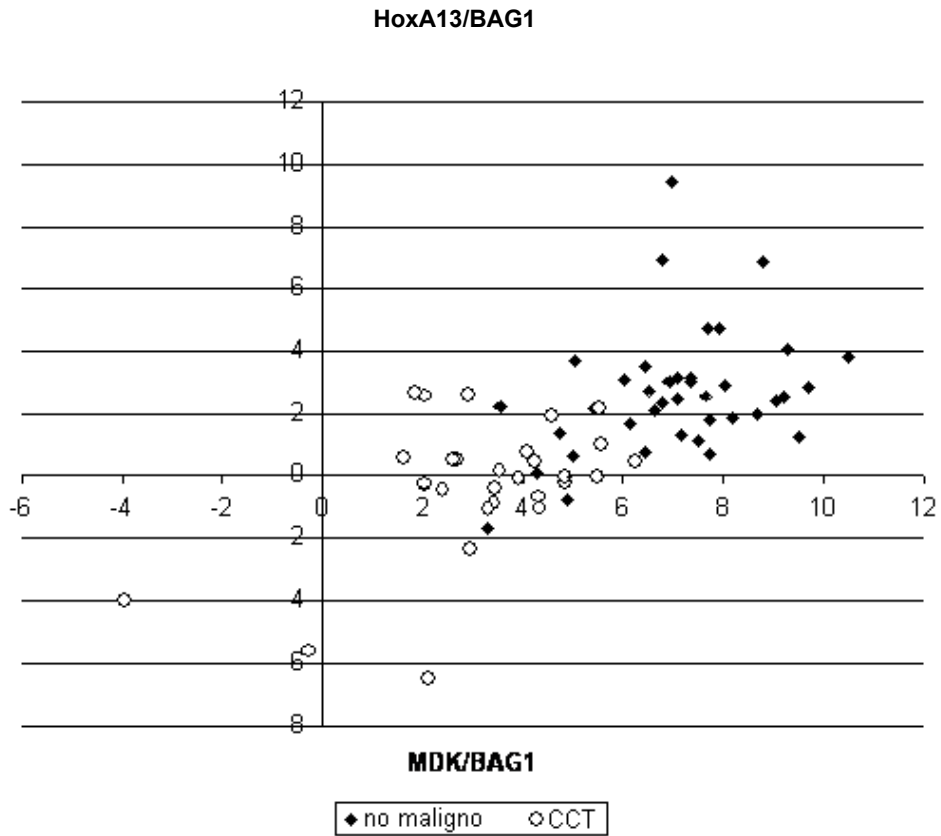


Fig. 8f: Ensayo de combinación con IGFBP5/BAG1 y

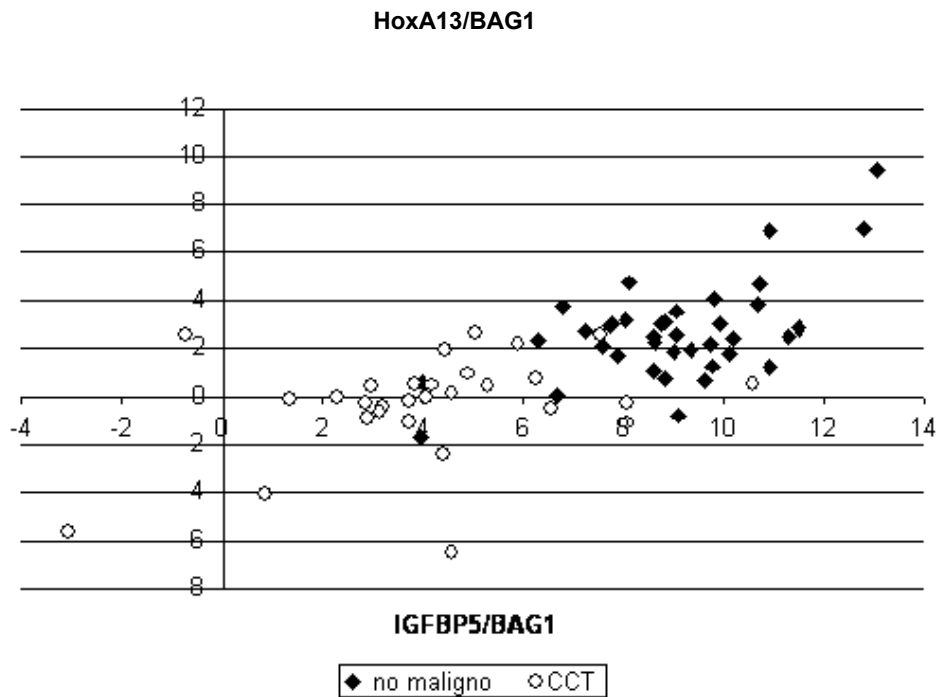
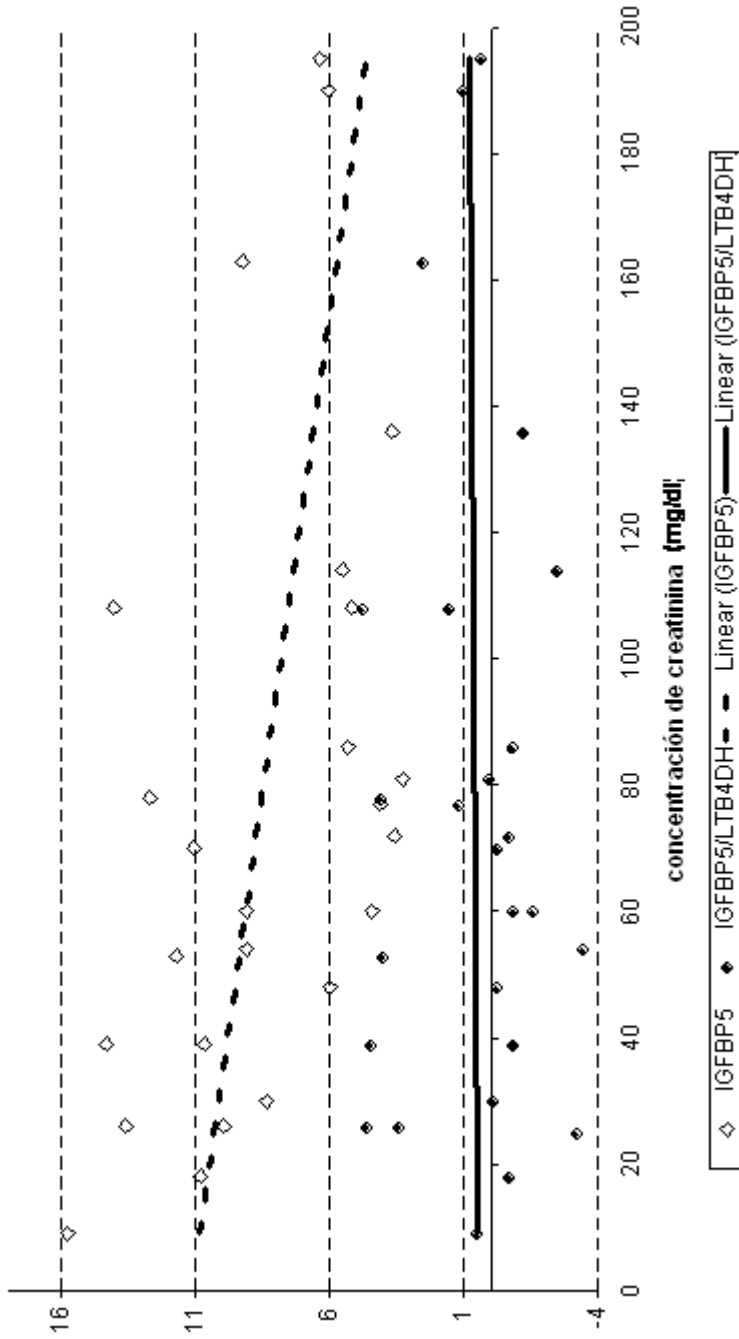


Figura 8. Diagramas de dispersión que muestran el uso de combinaciones de ensayo para discriminar entre muestras de orina de pacientes con CCT y controles de enfermedad no maligna. 8a. MDK/LTB4DH y IGFBP5/LTB4DH; 8b. MDK/LTB4DH y HoxA13/LTB4DH; 8c. IGFBP5/LTB4DH y HoxA13/LTB4DH; 8d. MDK/BAG1 y IGFBP5/BAG1; 8e. MDK/BAG1 y HoxA13/BAG1; 8f. IGFBP5/BAG1 y HoxA13/BAG1.

Fig. 9a: IGFBP5 y IGFBP5/LTB4DH frente a concentración de creatinina: Muestras CCT



**Fig.9b: IGFBP5 y IGFBP5/LTB4DH frente a concentración de creatinina: muestras no malignas**

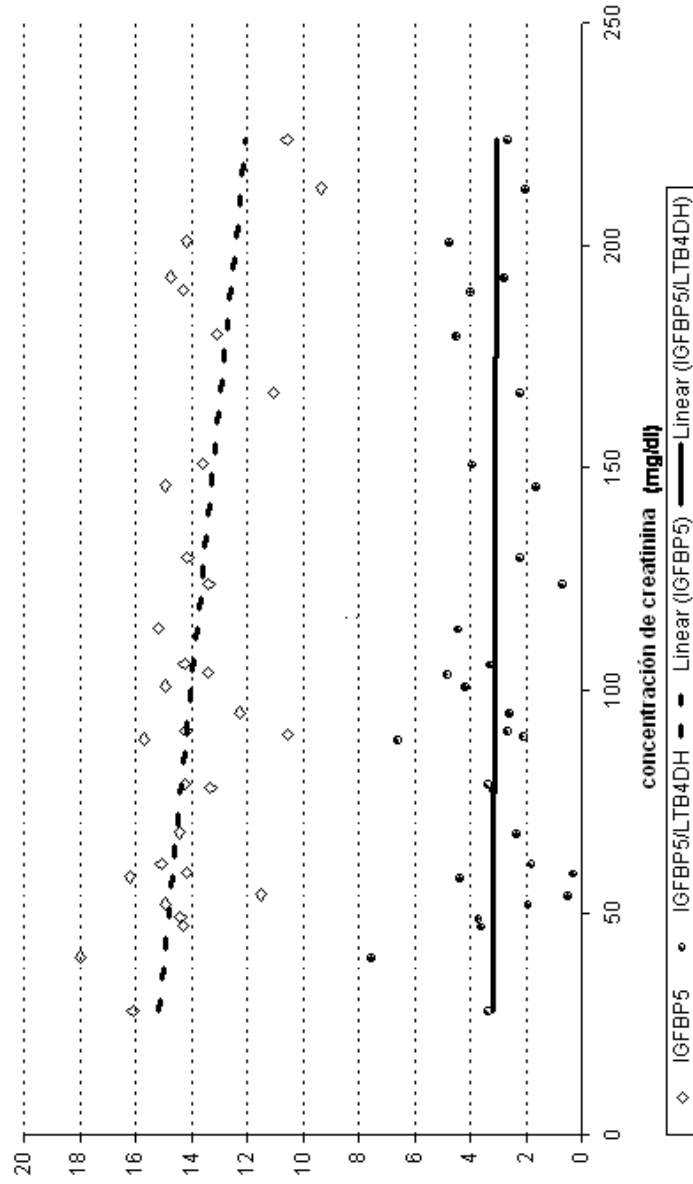
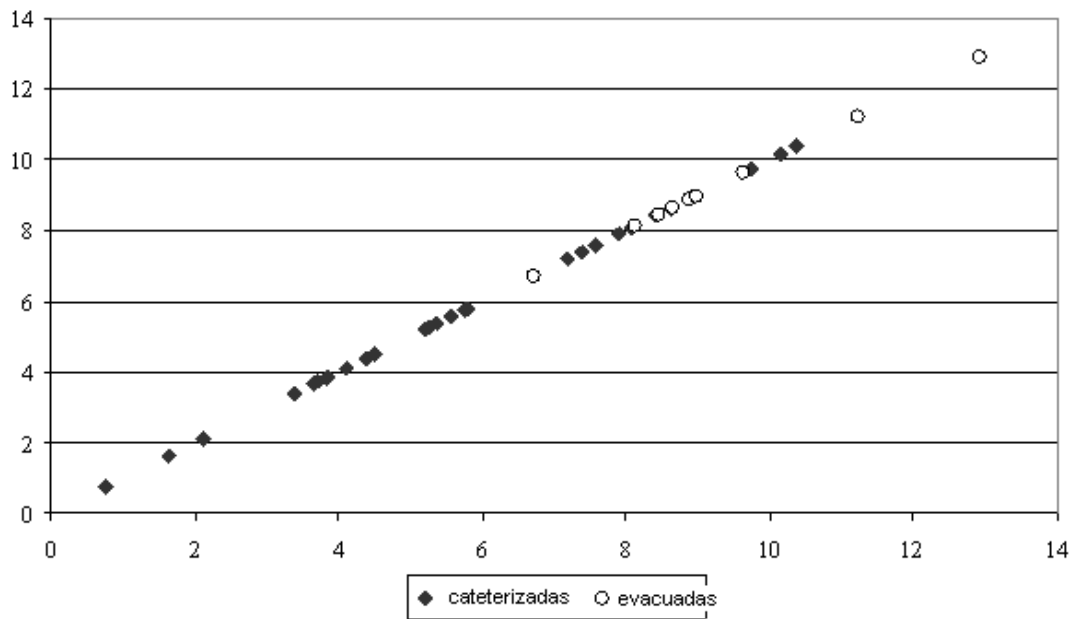


Figura 9. Diagramas de dispersión que muestran la correlación entre  $\Delta Ct$  para IGFBP5 y relaciones de  $\Delta Ct$  para IGFBP5/LTB4DH y concentración de creatinina de orina.

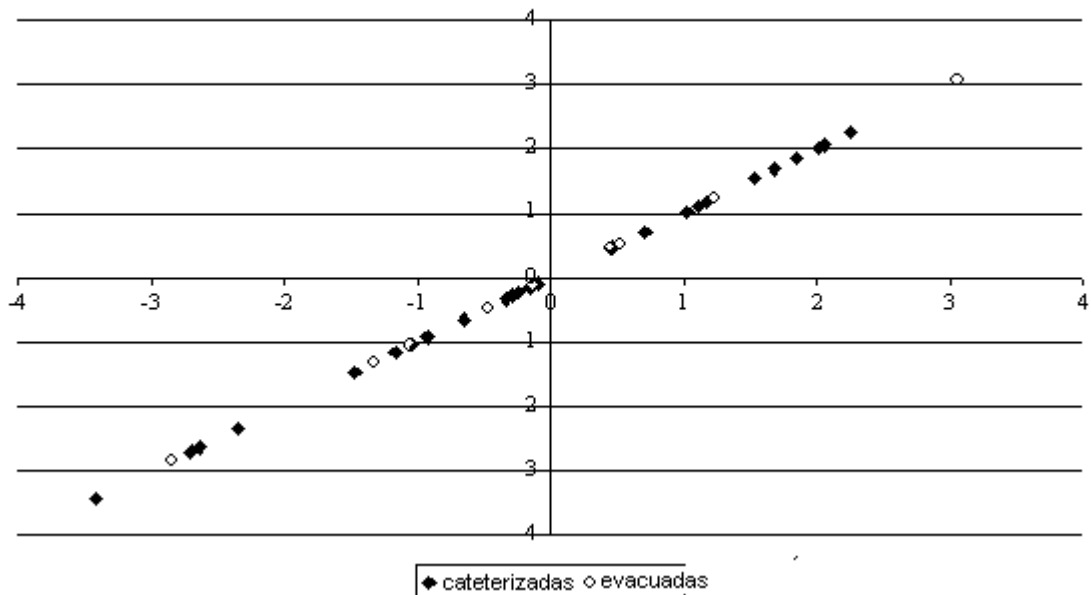
9a. Muestras de orina de pacientes con CCT.

9b. Muestras de orina de pacientes con enfermedad no maligna.

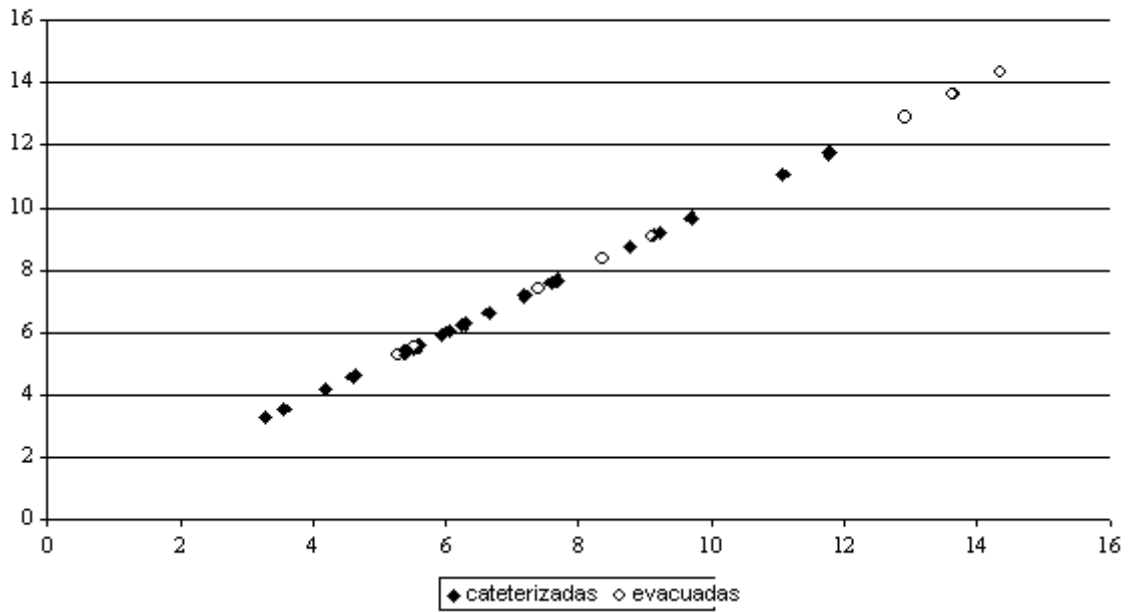
**Fig. 10a: MDK - muestras cateterizadas y evacuadas**



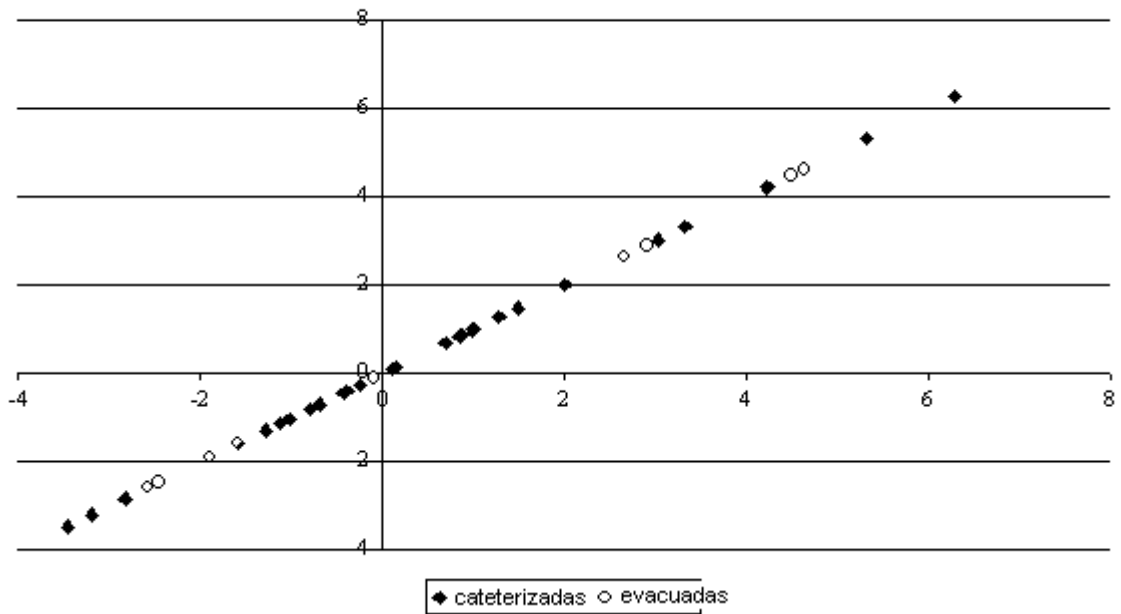
**Fig. 10b: MDK/LTB4DH - muestras cateterizadas y evacuadas**



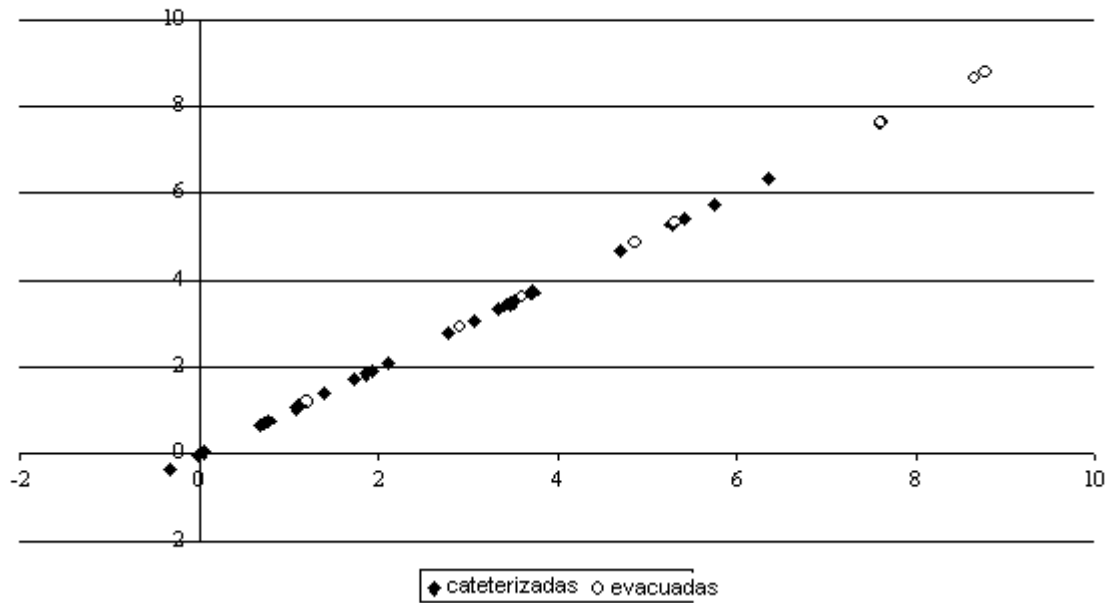
**Fig. 10c: IGFBP5 - muestras cateterizadas y evacuadas**



**Fig. 10d: IGFBP5/LTB4DH - muestras cateterizadas y evacuadas**



**Fig. 10e: HoxA13 - muestras cateterizadas y evacuadas**



**Fig. 10f: HoxA13/LTB4DH - muestras cateterizadas y evacuadas**

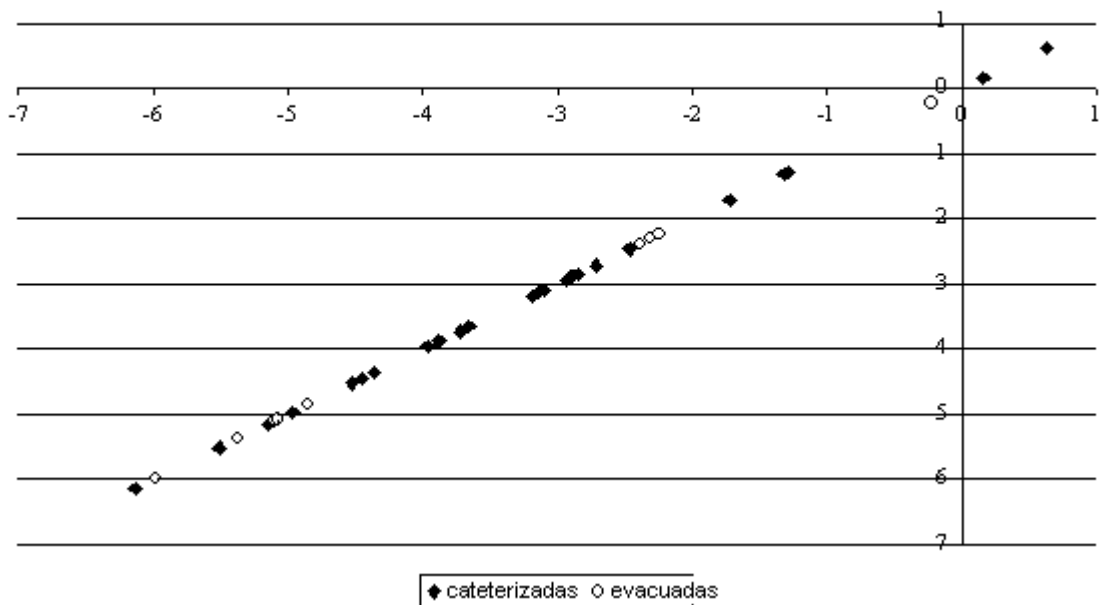


Figura 10a. Diagramas de dispersión individuales que muestran la distribución de muestras evacuadas y cateterizadas de pacientes con CCT analizadas usando MTV solos y MTV en relaciones con LTB4DH. 10a. MDK; 10b. MDK/LTB4DH; 10c. IGFBP5; 10d. IGFBP5/LTB4DH; 10e. HoxA13; 10f. HoxA13/LTB4DH.



Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Gamma-glutamil hidrolasa	GGH	mwghumana3 OK#A:03601	NM_003878.1	NP_003869.1	2,7	7,5	2,78E-08	3,63E-09	102	S
Fosfoproteína 1 secretada	SPP1	mwghumana3 OK#A:09441	NM_000582.2	NP_000573.1	5,1	28,6	3,04E-08	0,000000525	143,5	S
Neuritina 1	NRN1	mwghumana3 OK#A:00658	NM_016588.2	NP_057672.1	3,9	54,8	1,93E-07	0,000000265	232	S
Proteína secretada, ácida, rica en cisteína (osteonectina)	SPARC	mwghumana3 OK#A:08092	NM_003118.2	NP_003109.1	2,5	6,9	2,9E-07	0,00000013	352,5	S
Un tipo desintegrina y metaloproteasa (tipo repolisina) con motivo de trombospodina tipo 1	ADAMTS10	mwghumana3 OK#B:1355	NM_030957.1	NP_112219.2	2,7	25,8	2,27E-06	0,000000856	465	S
Contactina 1	CNTN1	mwghumana3 OK#A:01591	NM_175038.1	NP_778203.1	1,9	5,3	2,61E-06	0,00000196	805	S
Tolide tipo 2	TLL2	mwghumana3 OK#A:02932	NM_012465.2	NP_036597.1	3,9	35,6	0,0000207	0,0000466	1019	S
Relacionado con proteína disulfuro isomerasa	PDIR	mwghumana3 OK#A:03506	NM_006810.1	NP_006801.1	1,6	3,3	0,0000228	0,00000785	1044,5	S
Fibrilina 1	FBN1	mwghumana3 OK#A:07105	NM_000138.2	NP_000129.2	2,1	7,9	2,822E-06	1,37393E-06	1072,5	S
Producto génico KIAA0100	CALR	mwghumana3 OK#A:10762	NM_014680.2	NP_055495.2	1,5	2,3	1,65E-06	0,00000187	1100,5	S
calreticulina	CALR	mwghumana3 OK#A:10360	NM_004343.2	NP_004334.1	1,7	3,4	5,39E-06	0,00000518	1123,5	S
Integrina, beta tipo 1	ITGBL1	mwghumana3 OK#A:07933	NM_004791.1	NP_004782.1	1,9	10,5	0,0000293	0,0000224	1186	S
Elastasa 3B, pancreática	ELA3B	mwghumana3 OK#B:3993	NM_007352.1	NP_031378.1	1,4	2,1	1,65E-06	0,00000785	1239,5	S
SPARC relacionado con calcio modular de unión 2	SMOC2	mwghumana3 OK#B:02600	NM_022138.1	NP_071421.1	1,6	4,3	0,0000069	0,00000547	1280	S

Fig. 11

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Hexosaminidasa A (alfa polipéptido)	HEXA	mwghumana3 OK#B:9777	NM_000520.2	NP_000511.1	1,9	14,6	0,0000183	0,0000325	1318,5	S
Proteína 7 de unión a factor de crecimiento tipo insulina	IGFBP7	mwghumana3 OK#A:03385	NM_001553.1	NP_001544.1	2,0	6,5	0,0000614	0,000059	1554,5	S
Proteína 2 asociada microfibrilar	MFAP2	mwghumana3 OK#B:3055	NM_017459.1	NP_059453.1	1,6	4,9	0,0000388	0,0000466	1565,5	S
Proteína de capa intermedia de cartilago, nucleótido pirfosfohidrolasa	CILP	mwghumana3 OK#A:00019	NM_003613.1	NP_003604.2	1,5	2,7	0,0000323	0,0000254	1582	S
Olfatomedina 1	OLFM1	mwghumana3 OK#B:3555	NM_058199.2	NP_478106.1	2,3	20,7	0,0000508	0,0000254	1704	S
Lumicano	LUM	mwghumana3 OK#A:09199	NM_002345.2	NP_002336.1	2,6	25,0	0,0002509	6,62502E-05	1953	S
Midkina (factor 2 que promueve el crecimiento de neurita)	MDK	mwghumana3 OK#A:01650	NM_002391.2	NP_002382.1	1,8	8,9	0,0002901	5,24719E-05	2897	S
semaforina (LOC56920)	SEM2	mwghumana3 OK#A:05073	NM_020163.1	NP_064548.1	1,4	2,2	7,236E-05	0,000116474	2920	S
Proteasa, serina, 11	PRSS11	mwghumana3 OK#B:1274	NM_002775.2	NP_002766.1	1,5	5,4	0,0002849	9,32339E-05	3896,5	S
sulfatasa 1	SULF1	mwghumana3 OK#B:8770	NM_015170.1	NP_055985.1	3,2	60,9	0,0025727	0,000797894	4138,5	S
Inhibidor de serina (o cisteína) proteinasa, clado H (proteína de choque térmico 47), miembro 1	SERPINH1	mwghumana3 OK#A:08615	NM_001235.2	NP_001226.2	1,5	2,7	5,232E-05	0,000221711	4391	S
Proteína Gla de matriz	MGP	mwghumana3 OK#B:4003	NM_000900.2	NP_000891.2	2,6	47,9	0,0011611	0,001781907	5134	S

Fig. 11 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Inhibidor tisular de metaloproteínasa 1	TIMP1	mwghumana30 K#:08048	NM_0032254.1	NP_0032245.1	1,8	4,4	0,0010783	0,006400169	7533	S
Dominio tipo EGF, múltiple 6	EGFL6	mwghumana30 K#:07688	NM_015507.2	NP_056322.2	1,5	3,4	0,0042021	0,00857023	8467	S
Antígeno 11 asociado a esperma	SPAG11	mwghumana30 K#:1373	NM_058203.1	NP_478110.1	1,3	4,2	0,0015737	0,001050446	10950	S
Proteína 5 de unión a factor de crecimiento tipo insulina	IGFBP5	mwghumana30 K#:1077	NM_000599.2	NP_000590.1	1,7	6,5	0,0097847	0,03366216	10980,5	S
Dominio sema, dominio de inmunoglobulina (Ig), dominio básico corto, secretado, (semaforina), 3F	SEMA3F	mwghumana30 K#:07262	NM_004186.2	NP_004177.2	-1,1	17,2	0,4328626	0,5041839	NA	S
Ciclo de división celular 2, G1 a S y G2 a M	CDC2	mwghumana30 K#:05382	NM_033379.2	NP_203698.1	5,3	16,5	1,67E-12	6,12E-11	8	
Topoisomerasa (ADN) II alfa	TOP2A	mwghumana30 K#:7144	NM_001067.2	NP_001058.2	3,6	7,5	5,33E-11	1,32E-09	28,5	
Enzima E2C que conjuga ubiquitina	UBE2C	mwghumana30 K#:01776	NM_181803.1	NP_861519.1	4,6	34,3	6,82E-10	1,01E-09	29,5	
Estatmina 1	STMN1	mwghumana30 K#:00925	NM_203401.1	NP_981946.1	3,2	11,4	7,66E-10	3,63E-09	44	
Tubulina, alfa 4	TUBA4	mwghumana30 K#:2461	NM_025019.1	NP_079295.1	2,6	4,5	3,1E-09	1,32E-09	82,5	
histona 1, H1b	HIST1H1B	mwghumana30 K#:05716	NM_005322.2	NP_005313.1	2,3	5,7	1,77E-11	4,42E-12	93	
Grupo de alta movilidad de caja 2	HMG2	mwghumana30 K#:3649	NM_002129.2	NP_002120.1	2,6	5,6	7,85E-09	1,44E-08	95,5	
ciclina A2	CCNA2	mwghumana30 K#:04253	NM_001237.2	NP_001228.1	2,9	8,4	3,87E-08	5,85E-09	129,5	
Ciclo de división celular asociado a 1	CDCA1	mwghumana30 K#:9471	NM_145697.1	NP_663735.1	2,4	8,2	1,85E-09	5,85E-09	151,5	

Fig. 11 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Proteína hipotética MGC5576		mwghumana3 OK#A:06786	NM_024056.2	NP_076961.1	2,1	4,6	6,35E-09	9,25E-09	171	
Oncogén DEK	DEK	mwghumana3 OK#B:2969	NM_003472.2	NP_003463.1	2,4	6,2	1,11E-07	1,44E-08	173,5	
Proteína que interactúa con MLF1	MLF1IP	mwghumana3 OK#C:8850	NM_024629.2	NP_078905.2	2,3	4,6	2,22E-07	6,07E-08	209,5	
Ciclo de división celular asociado a 8	CDCA8	mwghumana3 OK#A:07906	NM_018101.1	NP_060571.1	2,3	4,1	2,8E-07	4,99E-08	212	
Proteína hipotética FLJ20647		mwghumana3 OK#A:03566	NM_017918.3	NP_060388.1	2,2	4,6	1,5E-07	0,000000109	216	
Timidilato sintetasa	TYMS	mwghumana3 OK#A:10045	NM_001071.1	NP_001062.1	2,2	5,0	1,48E-07	2,72E-08	232,5	
SMC4 mantenimiento estructural de cromosomas 4 tipo 1 (levadura)	SMC4L1	mwghumana3 OK#A:05648	NM_00100279.1	NP_001002799.1	2,4	5,7	5,7E-07	0,000000525	264,5	
Homólogo de oncogén relacionado con sarcoma viral	LYN	mwghumana3 OK#C:2653	NM_002350.1	NP_002341.1	1,9	4,5	8,07E-08	0,000000265	267	
Yamaguchi v-yes-1										
Grupo de alta movilidad de caja 3	HMGB3	mwghumana3 OK#A:01602	NM_005342.1	NP_005333.1	1,9	5,0	2,13E-10	6,12E-11	268	
Receptor de prostaglandina I2 (prostaciclina)	PTGIR	mwghumana3 OK#A:00268	NM_000960.3	NP_000951.1	3,2	31,5	3,59E-07	4,09E-08	270,5	
Vecino corriente abajo de SON (DONSON)	DONSON	mwghumana3 OK#A:05883	NM_145795.1	NP_665738.1	1,8	3,3	2,74E-08	4,09E-08	279,5	
Receptor de motilidad mediado por hialuronano	HMMR	mwghumana3 OK#A:02702	NM_012485.1	NP_036617.1	2,7	6,8	1,84E-06	0,000000729	291	
Claudina 6	CLDN6	mwghumana3 OK#A:08357	NM_021195.3	NP_067018.1	3,2	39,1	7,89E-07	6,07E-08	296,5	
Histona 1, H1d	HIST1H1D	mwghumana3 OK#C:1892	NM_005320.2	NP_005311.1	2,1	4,8	4,46E-08	7,37E-08	306,5	

Fig. 11 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Marco de lectura abierta 3 de cromosoma 10	C10orf3	mwghumana3 OK#:A:01678	NM_018131.3	NP_060601.2	2,1	4,3	9,03E-08	6,07E-08	308,5	
Cinetocoro asociado a 1	KNTC1	mwghumana3 OK#:A:05391	NM_014708.3	NP_055523.1	2,2	4,2	2,32E-07	0,000000265	325	
Subunidad 1B reguladora de CDC28 proteína quinasa	CKS1B	mwghumana3 OK#:C:0649	NM_001826.1	NP_001817.1	2,1	3,4	1,7E-08	4,99E-08	332	
Polipeptido M2 de ribonucleótido reductasa	RRM2	mwghumana3 OK#:B:3501	NM_001034.1	NP_001025.1	2,6	16,6	0,0000015	0,000000856	344	
Histona 1, H2bh	HIST1H2BH	mwghumana3 OK#:B:2977	NM_003524.2	NP_003515.1	3,1	15,3	0,0000011	0,000000794	349	
Serina/treonina quinasa 6	STK6	mwghumana3 OK#:A:04814	NM_198437.1	NP_940839.1	2,6	26,9	1,67E-06	7,37E-08	349,5	
Fosfoproteína 1 fase M	MPHOSPH1	mwghumana3 OK#:A:09885	NM_016195.2	NP_057279.2	1,9	3,8	3,29E-07	0,00000137	359,5	
ciclina B2	CCNB2	mwghumana3 OK#:A:03606	NM_004701.2	NP_004692.1	2,0	3,4	6,19E-07	7,37E-09	373,5	
Receptor 32 acoplado a proteína G	GPR32	mwghumana3 OK#:A:03297	NM_001506.1	NP_001497.1	3,4	42,0	1,26E-06	0,000000856	390	
Endoglina	ENG	mwghumana3 OK#:A:05668	NM_000118.1	NP_000109.1	1,9	5,3	4,49E-07	0,000000525	418,5	
Secuencia 1 amplificada de histiocitoma fibroso maligno MFHAS1	MFHAS1	mwghumana3 OK#:A:04639	NM_004225.1	NP_004216.1	2,4	11,0	2,17E-07	0,000000243	425	
histona 1, H1c	HIST1H1C	mwghumana3 OK#:A:07773	NM_005319.3	NP_005310.1	2,3	10,0	3,71E-07	0,000000375	425	
Receptor 2 de arginina vasopresina	AVPR2	mwghumana3 OK#:A:01219	NM_000054.2	NP_000045.1	2,3	22,3	8,93E-07	6,07E-08	427,5	
Proteína F de centrómero	CENPF	mwghumana3 OK#:A:06471	NM_016343.2	NP_057427.3	1,7	2,6	2,51E-07	1,17564E-06	435,5	
homeocaja A13	HOXA13	mwghumana3 OK#:A:08971	NM_000522.2	NP_000513.2	1,7	3,5	2,61E-07	0,000000619	439,5	

Fig. 11 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Familia histona h4, miembro g Gen MGC27121		mwghumana3 OK#A:01329	XM_030144		3,0	13,2	2,33E-06	0,00000179	463	
Nucleósido fosforilasa	NP	mwghumana3 OK#C:3953	NM_00100134 3.1	NP_001001343 .1	3,6	46,3	1,891E-06	5,18452E-06	481,5	
Tipo asp (fusiforme anormal), asociado a microcefalia	ASPM	mwghumana3 OK#A:03762	NM_000270.1	NP_000261.1	1,9	4,2	2,7E-07	0,000000375	497	
Proteína hipotética flj11871		mwghumana3 OK#A:01367	NM_018136.2	NP_060606.2	2,4	14,5	7,55E-07	0,00000187	504,5	
Probable ortólogo de gen de brote del miembro y corazón de ratón	LBH	mwghumana3 OK#A:10682	NM_025117		2,0	13,2	1,96E-06	0,000001	511	
Motivo 1 tipo nudix (resto X unido a nucleósido difosfato)	NUDT1	mwghumana3 OK#B:7280	NM_030915.1	NP_112177.1	1,7	4,7	2,64E-07	0,000000223	528	
Helicasa, específica de linfoides	HELLS	mwghumana3 OK#A:00387	NM_198954.1	NP_945192.1	1,9	3,7	5,12E-08	0,000000444	546,5	
Repetición de anquirina y caja SOCS que contiene 9	ASB9	mwghumana3 OK#A:01131	NM_018063.3	NP_060533.2	1,8	4,3	5,874E-07	3,74678E-07	550	
MCM5 mantenimiento deficiente de micromosoma 5	MCM5	mwghumana3 OK#A:07747	NM_024087.1	NP_076992.1	1,7	5,9	1,27E-06	0,0000016	556	
Proteína 2 de unión a ARNm IGF-II	IMP-2	mwghumana3 OK#A:09784	NM_006739.2	NP_006730.2	1,7	3,3	7,631E-08	1,55499E-07	557,5	
Proteína hipotética DKFZp566M1046	DKFZP566 M1046	mwghumana3 OK#B:8751	NM_006548.3	NP_006539.2	2,1	4,9	3,964E-06	1,17464E-05	575	
Tubulina, alfa 2	TUBA2	mwghumana3 OK#B:4654	NM_032127.1	NP_115503.1	1,8	5,7	2,214E-06	1,37393E-06	594,5	
2 específico de detención de crecimiento tipo 3	GAS2L3	mwghumana3 OK#C:3659	NM_079836.1	NP_524575.1	1,8	3,9	6,73E-07	0,00000217	602	
			NM_174942.1	NP_777602.1	2,0	5,6	7,484E-07	2,91943E-06	604	

Fig. 11 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio de medio de proporción	Cambio de máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Proteína hipotética FLJ12442	MCM6	mwghumana30 K#B:2460	NM_022908.1	NP_075059.1	1,7	2,9	1,54E-08	3,63E-09	614	
MCM6 mantenimiento deficiente de micromosoma 6		mwghumana30 K#B:8147	NM_005915.4	NP_005906.2	2,2	5,7	5,43E-07	0,000000232	653,5	
Proteína de acoplamiento 3	DOK3	mwghumana30 K#B:2635	NM_024872.1	NP_079148.1	2,2	12,6	1,75E-06	4,99E-08	655	
Dominio de repetición WD 18	WDR18	mwghumana30 K#B:3546	NM_024100.2	NP_077005.2	2,0	8,7	9,89E-07	4,99E-08	677	
Proteína 2 asociada a citoesqueleto	CKAP2	mwghumana30 K#A:00670	NM_018204.2	NP_060674.2	1,8	4,3	3,106E-06	1,93626E-05	701,5	
Miembro 20A de la familia de quinesina	KIF20A	mwghumana30 K#A:07989	NM_005733.1	NP_005724.1	1,9	2,8	1,045E-06	1,07593E-07	707,5	
Proteína fap putativa		mwghumana30 K#B:5292	U63542		2,1	18,9	4,98E-06	0,00000045	718	
Marco de lectura abierta 32 de cromosoma 6	C6orf32	mwghumana30 K#A:04643	NM_015864.2	NP_056948.2	1,8	11,4	1,527E-07	1,29514E-07	721,5	
Quinasa 2 relacionada con NIMA (nunca en gen a de mitosis)	NEK2	mwghumana30 K#A:00847	NM_002497.2	NP_002488.1	2,0	3,5	1,023E-05	3,37794E-06	732	
Criptocromo 1 (tipo fotoliasa)	CRY1	mwghumana30 K#A:06219	NM_004075.2	NP_004066.1	1,8	3,0	6,04E-06	0,000001	744	
transglutaminasa 2	TGM2	mwghumana30 K#A:08571	NM_004613.2	NP_004604.2	2,0	6,3	1,498E-05	3,37794E-06	747	
Discos, homólogo grande 7	DLG7	mwghumana30 K#B:7380	NM_014750.3	NP_055565.2	2,0	5,9	1,353E-05	1,17464E-05	748	
Factor 2C de iniciación de traducción eucariótica	EIF2C2	mwghumana30 K#C:2287	NM_012154.2	NP_036286.2	1,7	2,7	1,73E-08	9,25E-09	766	
Dominio DEP que contiene 1	DEPDC1	mwghumana30 K#B:7337	NM_017779.3	NP_060249.2	2,0	4,6	1,722E-06	3,15648E-07	776	
histona 2, H4	HIST2H4	mwghumana30 K#C:1932	NM_003548.2	NP_003539.1	1,7	2,7	3,279E-06	2,91943E-06	823	

Fig. 11 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
repetición IAP baculoviral que contiene 5 (survivina)	BIRC5	mwghumana30K #B:0833	NM_001168.1	NP_001159.1	2,6	54,8	4,87E-06	0,000000856	823	
Deficiente en mantenimiento de minicromosoma 7 MCM7	MCM7	mwghumana30K #B:7620	NM_182776.1	NP_877577.1	1,9	4,0	1,13E-06	0,0000103	829	
Metiloadenosina fosforilasa	MTAP	mwghumana30K #B:8310	AF109294.1	AAD19641.1	2,3	13,3	1,033E-05	1,33979E-05	844,5	
2 asociado a cinetocoro	KNTC2	mwghumana30K #A:10053	NM_006101.1	NP_006092.1	1,6	2,9	1,169E-06	2,17032E-06	848	
HSPC150 proteína similar a enzima que conjuga la ubiquitina	HSPC150	mwghumana30K #A:00955	NM_014176.1	NP_054895.1	1,9	3,4	1,782E-05	1,73622E-05	849,5	
SMC6 mantenimiento estructural de cromosomas 6 tipo 1	SMC6L1	mwghumana30K #A:05363	NM_024624.2	NP_078900.1	1,7	4,0	6,059E-06	1,28219E-05	852	
histona 1, H2bc	HIST1H2BC	mwghumana30K #B:9593	NM_003526.2	NP_003517.2	1,9	5,3	7,93E-06	1,73622E-05	870	
Homólogo B de función anti-silenciado 1 ASF1	ASF1B	mwghumana30K #A:04415	NM_018154.1	NP_060624.1	1,7	4,1	1,04E-06	0,0000016	872	
Proteína adaptadora de receptor de LDL	ARH	mwghumana30K #B:2491	NM_015627.1	NP_056442.1	2,0	14,0	4,01E-06	0,00000155	872	
lamina B1	LMNB1	mwghumana30K #A:02069	NM_005573.2	NP_005564.1	1,8	3,4	2,869E-05	1,52615E-05	891,5	
Proteína hipotética FLJ10719		mwghumana30K #B:2212	NM_018193.1	NP_060663.1	1,7	3,4	4,715E-06	8,99315E-06	894,5	
Proteína hipotética FLJ10706		mwghumana30K #A:00611	NM_018186.2	NP_060656.2	1,5	2,8	1,483E-06	1,00418E-06	913	
Defención mitótica deficiente tipo 1 MAD2	MAD2L1	mwghumana30K #A:06387	NM_002358.2	NP_002349.1	1,8	3,9	1,058E-05	2,87228E-05	913,5	

Fig. 11 (continuación)



Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Familia de vehículo de soluto 22	SLC22A2	mwghumana30 K#:A:02704	NM_153191.1	NP_694861.1	3,2	31,3	0,0000171	0,0000287	915,5	
Proteína hipotética MGC34923		mwghumana30 K#:C:4473	NM_144717.2	NP_653318.2	1,9	8,7	6,72E-07	0,000000525	937,5	
Antígeno 5 asociado a esperma	SPAG5	mwghumana30 K#:A:07691	NM_006461.2	NP_006452.2	2,8	6,6	0,0000482	0,0000171	947	
Receptor tipo II de activina A tipo 1	ACVRL1	mwghumana30 K#:A:00470	NM_000020.1	NP_000011.1	1,5	2,4	6,94E-06	0,0000733	961	
Gen 1 de región crítica de síndrome de Down	DSCR1	mwghumana30 K#:A:09846	NM_004414.5	NP_004405.3	1,5	2,7	1,119E-06	2,91943E-06	967	
Proteasa, serina, 15	PRSS15	Mwghumana30 K#:A:03353	NM_004793.2	NP_004784.2	1,9	15,2	0,0000135	0,00000292	969	
Proteína A9 de unión a calcio S100	S100A9	Mwghumana30 K#:A:07436	NM_002965.2	NP_002956.1	4,1	44,0	0,0000071	0,0000525	975	
MCM4 deficiente en mantenimiento de minicromosoma 4	MCM4	Mwghumana30 K#:B:7581	NM_182746.1	NP_877423.1	1,6	3,9	0,0000039	0,00000785	986,5	
Supresión de tumorigenicidad tipo 7	ST7L	mwghumana30 K#:A:01391	NM_138728.2	NP_620056.1	2,0	13,4	7,64E-06	0,00000292	1001	
Familia A (específica de unión a fosfoinositida) miembro 4, que contiene dominio de homología a pleckstrina	PLEKHA4	mwghumana30 K#:B:3447	NM_020904.1	NP_065955.1	1,4	3,0	1,28E-07	0,000000444	1030,5	
EphB1	EPHB1	mwghumana30 K#:A:00465	NM_004441.2	NP_004432.1	2,2	9,5	2,334E-05	1,52615E-05	1042,5	
caldesmona 1	CALD1	mwghumana30 K#:A:07744	NM_033140.2	NP_149131.1	2,2	7,0	1,129E-05	8,32858E-05	1057	

Fig. 11 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
SMC1 mantenimiento estructural de cromosomas 1 tipo 1 Thy-1 co-transcrito	SMC1L1	mwghumana30 K#:A:05798	NM_006306.2	NP_006297.2	1,6	2,9	4,98E-06	0,0000134	1061,5	
Proteína asociada a matriz nuclear regulada por RA	RAMP	mwghumana30 K#:C:0578	NM_033209.2	NP_149986.1	1,8	4,7	1,15E-06	0,000000375	1074	
Proteína 11 de unión a FK506	FKBP11	mwghumana30 K#:A:07244	NM_016594.1	NP_057678.1	1,8	5,0	0,0000122	0,0000287	1088,5	
Marco de lectura abierta 129 de cromosoma 20	C20orf129	mwghumana30 K#:B:3650	NM_030919.1	NP_112181.1	1,6	2,4	2,438E-05	2,91943E-06	1106	
histona 1, H4h	HIST1H4H	mwghumana30 K#:B:4596	NM_003543.3	NP_003534.1	2,1	6,4	0,0000344	0,000059	1117	
Inhibidor 3 de quinasa dependiente de ciclina	CDKN3	mwghumana30 K#:A:05799	NM_005192.2	NP_005183.2	2,1	4,7	7,871E-05	1,93626E-05	1117,5	
Molécula de adhesión a célula de melanoma	MCAM	mwghumana30 K#:A:10599	NM_006500.1	NP_006491.1	1,6	3,0	1,81E-06	0,0000045	1135,5	
Sinucleína, proteína de interacción alfa	SNCAIP	mwghumana30 K#:A:08103	NM_005460.1	NP_005451.1	1,7	2,7	0,0000151	0,0000236	1151,5	
Homólogo 1 de nipsnap	NIPSNAP1	mwghumana30 K#:A:10699	NM_003634.1	NP_003625.1	2,4	21,5	0,0000194	0,0000153	1165,5	
Complejo 1 de proteína relacionada con adaptador, subunidad mu 1	AP-1M1	mwghumana30 K#:B:1553	NM_032493.2	NP_115882.1	1,5	4,1	6,692E-06	8,99315E-06	1173,5	
Anilina, proteína de unión a actina	ANLN	mwghumana30 K#:A:05280	NM_018685.2	NP_061155.2	2,6	7,7	0,0001	0,0000716	1177	
Marco de lectura abierta 69 de cromosoma 6	C6orf69	mwghumana30 K#:C:0854	NM_173562.3	NP_775833.2	1,6	3,6	3,55E-07	0,000000856	1187	

Fig. 11 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Transductor de proteína de unión a elemento de respuesta de cAMP regulado	TORC3	mwghumana30 K#:04006	NM_022769.1	NP_073606.2	1,6	2,8	1,51E-05	1,73622E-05	1187,5	
Proteína de dedo de zinc asociada a MYC	MAZ	mwghumana30 K#:04363	NM_002383.1	NP_002374.1	1,6	3,5	0,0000117	0,0000325	1195,5	
Tioredoxina reductasa 1	TXNRD1	mwghumana30 K#:02930	NM_182743.1	NP_877420.1	2,4	16,9	0,0000377	0,0000254	1201	
Proteína hipotética xp_096695		mwghumana30 K#:5965	XM_096695		1,5	3,2	5,361E-06	2,51921E-06	1211,5	
Marco de lectura abierta 24 de cromosoma 22	C22orf4	mwghumana30 K#:9849	NM_014346.1	NP_055161.1	1,5	2,3	1,056E-05	1,33979E-05	1234	
Visinina tipo 1	VSNL1	mwghumana30 K#:06227	NM_003385.3	NP_003376.2	2,2	13,8	0,0000215	0,0000254	1243,5	
Similar a cadena de 83 kDa de carboxipeptidasa N KIAA1598	KIAA1598	mwghumana30 K#:10158	XM_209550.5	XP_209550.4	2,0	10,5	0,0000141	0,00000899	1256,5	
Proteína hipotética flj13501		mwghumana30 K#:06319	NM_018330.3	NP_060800.2	1,9	18,9	6,547E-05	8,56146E-07	1271	
Proteína DKFZP434O047	DKFZP434O047	mwghumana30 K#:08783	NM_025007	NP_056409.1	2,0	5,7	3,162E-05	2,23862E-05	1285	
Proteína hipotética FLJ38716		mwghumana30 K#:7389	NM_015594.1	NP_689580.1	1,8	4,5	9,622E-06	4,13751E-05	1290,5	
Similar a proteína hipotética (región L1H 3)		mwghumana30 K#:02711	NM_152367.1	NP_689580.1	1,9	4,0	9,5E-06	2,87228E-05	1291,5	
Proteína hipotética KIAA1875		mwghumana30 K#:5745	XM_372039.1	XP_372039.2	1,9	3,5	3,977E-05	1,73622E-05	1295,5	
Primasa, polipéptido 1	PRIM1	mwghumana30 K#:07833	XM_291269.3	XP_291269.2	1,6	2,4	2,655E-05	1,33979E-05	1313,5	
			NM_000946.2	NP_000937.1	1,6	2,9	3,313E-05	5,24719E-05	1315	

Fig. 11 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Proteína hipotética BC001096		mwghumana30 K#B:6914	NM_138389.1	NP_612398.1	1,7	3,3	0,0000359	0,0000367	1318,5	
deficiente en mantenimiento de micromosoma 2 MCM2	MCM2	mwghumana30 K#A:08834	NM_004526.2	NP_004517.2	1,6	2,7	1,81E-06	0,0000045	1332	
Proteína de unión comunicante, alfa 3	GJA3	mwghumana30 K#A:04569	NM_021954.2	NP_068773.2	1,6	2,7	1,04E-06	0,00000252	1332,5	
Marco de lectura abierta 30 de cromosoma 11	C11orf30	mwghumana30 K#A:10832	NM_020193.2	NP_064578.2	1,4	3,4	6,848E-07	1,00418E-06	1339	
Similar a proteína hipotética FLJ30672		mwghumana30 K#B:9577	XM_376318.1	XP_376318.1	1,6	2,3	3,03E-05	2,53726E-05	1349	
Thy-1 co-transcrito (LOC94105)	THY1	mwghumana30 K#A:07498	NM_033209.2	NP_149986.1	1,5	3,4	1,262E-05	2,53726E-05	1353	
Proteína 3 relacionada con receptor de lipoproteína de baja densidad	LRP3	mwghumana30 K#A:05066	NM_002333.1	NP_002324.1	1,5	2,1	1,068E-05	1,9727E-05	1358	
Homólogo 2 de garantía de longevidad LAG1	LASS2	mwghumana30 K#A:00827	NM_013384.3	NP_037516.3	1,7	4,6	0,0000173	0,0000224	1365	
Marco de lectura abierta 8 de cromosoma 18	C18orf8	mwghumana30 K#A:07371	NM_013326.2	NP_037458.2	1,5	2,1	6,11E-06	0,00000899	1366,5	
Proteína de dedo de zinc 81	ZNF81	mwghumana30 K#B:1067	NM_007137.1	NP_009068.1	1,5	2,2	2,599E-06	1,8667E-06	1387,5	
Factor de reconocimiento de prelamina A nuclear	NARF	mwghumana30 K#A:02301	NM_031968.1	NP_114174.1	1,5	2,5	8,752E-06	1,73622E-05	1391,5	

Fig. 11 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Metilén-tetrahidrofolato deshidrogenasa (dependiente de NAD+)	MTHFD2	mwghumana30 K#:A:01688	NM_006636.2	NP_006627.1	2,4	8,4	0,0000861	0,00013	1392,5	
Transacilasa E2 de dihidroipoamida de cadena ramificada	DBT	mwghumana30 K#:B:6654	NM_001918.1	NP_001909.1	1,6	2,3	4,015E-05	8,99315E-06	1398,5	
Sialiltransferasa 7D	SIAT7D	mwghumana30 K#:A:03286	NM_175040.1	NP_778205.1	1,7	7,9	3,17E-06	0,00000596	1400	
Matriz de metaloproteinasa tipo 1	MMPL1	mwghumana30 K#:A:02674	NM_004142.1	NP_004133.1	1,5	3,4	1,36E-06	2,91943E-06	1403	
Callicreina 11	KLK11	mwghumana30 K#:A:09721	NM_144947.1	NP_659196.1	1,5	2,3	0,0000159	0,0000153	1415,5	
Carioferina alfa 2	KPNA2	mwghumana30 K#:B:4036	NM_002266.1	NP_002257.1	1,6	3,3	9,792E-05	5,89923E-05	1426,5	
Compañero 2 de oncogén FGFR1	FGFR1OP2	mwghumana30 K#:B:2210	NM_015633.1	NP_056448.1	1,5	5,0	1,388E-05	1,33979E-05	1427,5	
Vimentina	VIM	mwghumana30 K#:A:02879	NM_003380.1	NP_003371.1	3,3	19,1	0,000123	0,0002	1451	
Proteína FLJ44108		mwghumana30 K#:B:0931	XM_379827.1	XP_379827.1	1,7	2,9	7,746E-05	2,53726E-05	1474	
Poli(A) polimerasa gamma	PAPOLG	mwghumana30 K#:A:03836	NM_022894.2	NP_075045.2	2,7	36,2	0,0000757	0,0000932	1474,5	
Dominio de homología a formina 2 que contiene 1	FHOD1	mwghumana30 K#:A:05058	NM_013241.1	NP_037373.1	1,6	4,0	9,54E-06	0,00000187	1483,5	
Familia 12, tipo RAS (RASL12)	RASL12	mwghumana30 K#:A:07221	NM_016563.2	NP_057647.1	1,4	2,1	1,179E-05	2,23862E-05	1490,5	
Dominio de unión nucleosomal a grupo de alta movilidad 2	HMGN2	mwghumana30 K#:B:9113	NM_005517.2	NP_005508.1	1,6	2,7	0,0000826	0,0000367	1495,5	

Fig. 11 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Proteína de transferencia de fosfatidilinositol, asociado a membrana 2	PITPNM2	mwghumana30 K#B:8464	NM_020845	NP_06589	2,3	26,2	0,0000711	0,0000224	1497	
Derlina 1	DER1	mwghumana30 K#A:01654	NM_024295.3	NP_077271.1	1,5	3,3	4,883E-05	5,24719E-05	1527	
Epha4	EPHA4	mwghumana30 K#A:04433	NM_004438.3	NP_004429.1	1,5	3,1	0,0000113	0,0000743	1527,5	
Conjunto V y dominio de inmunoglobulina que contiene 1	VSIG1	mwghumana30 K#B:6454	NM_182607.3	NP_872413.1	2,0	5,8	7,831E-05	3,24766E-05	1532,5	
Regulador de señalización de proteína G 5	RGS5	mwghumana30 K#B:0128	NM_003617.2	NP_003608.1	1,8	6,3	0,0000417	0,0000174	1534,5	
Proteína KIAA1639		mwghumana30 K#B:4938	XM_290923.2	XP_290923.3	1,9	11,5	2,676E-05	1,9727E-05	1540,5	
Homólogo de SH2-B	SH2B	mwghumana30 K#B:8571	NM_015503.1	NP_056318.1	2,2	13,2	0,0000252	0,0000197	1556,5	
Proteína de reconocimiento de peptidoglicano 4	PGLYRP4	mwghumana30 K#A:00688	NM_020393.1	NP_065126.1	1,5	3,2	2,991E-06	4,50136E-06	1566	
Ciclo de división celular tipo 45 CDC45	CDC45L	mwghumana30 K#A:09331	NM_003504.3	NP_003495.1	1,8	2,9	6,316E-05	0,000129985	1567,5	
Dominio de esterilidad de macho que contiene 1	MLSTD1	mwghumana30 K#A:04600	NM_018099.3	NP_060569.3	1,9	10,0	6,279E-05	3,66781E-05	1585,5	
Proteína hipotética MGC11266		mwghumana30 K#A:10595	NM_024322.1	NP_077298.1	1,5	3,4	5,16E-05	6,62502E-05	1608	
Superfamilia de receptor de factor de necrosis tumoral, miembro 13B	TNFRSF13B	mwghumana30 K#A:00922	NM_012452.2	NP_036584.1	1,7	3,8	2,737E-05	6,62502E-05	1643	

Fig. 11 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Gen de transformación de célula neuroepitelial 1	NET1	mwghumana30 K#:5122	S82401.1	AAB37683.1	1,4	2,1	8,678E-06	4,50136E-06	1657	
Compañero de fusión de HMGC de lipoma tipo 5	LHFPL5	mwghumana30 K#:9217	NM_182548.2	NP_872354.1	1,7	9,5	5,419E-05	4,66206E-05	1661	
Resistencia a mixovirus (virus de la gripe) 2	MX2	mwghumana30 K#:10346	NM_002463.1	NP_002454.1	1,6	9,3	0,0000739	0,000001	1680	
Esfingosina quinasa 1	SPHK1	mwghumana30 K#:2264	NM_182965.1	NP_892010.1	1,5	2,2	2,284E-06	5,18452E-06	1702	
Cassette de unión a ATP, sub-familia G (BLANCA), miembro 4	ABCG4	mwghumana30 K#:A:02044	NM_022169.3	NP_071452.2	1,7	8,3	0,000012	0,0000039	1702	
Inhibidor de serina (o cisteína) proteinasa, clado B (ovoalbúmina), miembro 2	SERPINB2	mwghumana30 K#:A:10076	NM_002575.1	NP_002566.1	1,8	8,3	3,09E-05	2,50475E-05	1705,5	
UDP-N-acetil-alfa-D-galactosamina: polipeptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 10	GALNT10	mwghumana30 K#:A:10048	NM_017540.3	NP_060010.3	1,6	7,1	6,432E-05	2,23862E-05	1711	
Receptor de leptina	LEPR	mwghumana30 K#:B:5260	NM_001003680.1	NP_001003680.1	1,6	2,8	2,176E-05	2,87228E-05	1715,5	
Proteína de dimerización MAX 4	MXD4	mwghumana30 K#:A:08296	NM_006454.2	NP_006445.1	1,7	4,1	0,0000111	0,0000134	1719,5	
Proteína adaptadora de fosoinositol 4-fosfato 2	FAPP2	mwghumana30 K#:A:06904	NM_032639.2	NP_116028.1	1,5	3,3	1,563E-05	3,66781E-05	1725,5	
nucleoporina 210	NUP210	mwghumana30 K#:B:7411	NM_024923.2	NP_079199.2	1,6	2,8	6,528E-05	0,000104262	1728,5	

Fig. 11 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
c-src tirosina quinasa	CSK	mwghumana3 OK#:01629	NM_004383.1	NP_004374.1	1,5	5,1	7,283E-06	8,56146E-07	3601	
neuropilina 1	NRP1	mwghumana3 OK#:03091	NM_003873.2	NP_003864.2	2,3	17,2	0,002761	0,004728544	6356	

Fig. 11 (continuación)



Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
neurtina 1	NRN1	mwghumana30K #A:00658	NM_016588.2	NP_057672.1	3,0	17,6	4,78E-07	0,000000421	63	S
Manosil (alfa-1,3)- glucoproteína beta-1,2-N- acetilglucosaminiltransfer asa	MGAT1	mwghumana30K #A:09187	NM_002406.2	NP_002397.1	1,7	4,1	3,51E-07	0,000000395	165,5	S
Producto génico KIAA0100		mwghumana30K #A:10762	NM_014680.2	NP_055495.2	1,6	2,5	1,74E-08	0,000000085	241	S
lipocalina 7	LCN7	mwghumana30K #B:9472	NM_022164.1	NP_071447.1	1,8	5,6	0,000015	0,0000271	436,5	S
oifatomedina 1	OLFM1	mwghumana30K #B:3555	NM_058199.2	NP_478106.1	1,8	6,9	3,39E-06	0,00000178	455	S
Proteína morfogenética ósea 7 A	BMP7	mwghumana30K #A:09963	NM_001719.1	NP_001710.1	1,7	4,1	2,96E-06	0,00000579	473	S
Mickina (factor promotor del crecimiento de neurita 2)	MDK	mwghumana30K #B:4650	NM_002391.2	NP_002382.1	1,8	4,8	4,98E-07	0,000000194	492,5	S
Un motivo tipo desintegrina y metaloproteasa (tipo replisina) con trombospondina tipo 1, 10	ADAMTS10	mwghumana30K #B:1355	NM_030957.1	NP_112219.2	1,9	6,9	0,0000442	0,00000379	569,5	S
Proteína pM5	PM5	mwghumana30K #A:00608	NM_014287.2	NP_055102.3	1,6	2,5	0,000017	0,00000339	598,5	S
Inhibidor tisular de metaloproteinasa 1	TIMP1	mwghumana30K #A:08048	NM_003254.1	NP_003245.1	1,7	3,2	0,0000185	0,0000107	611,5	S
lumicano	LUM	mwghumana30K #A:09199	NM_002345.2	NP_002336.1	2,5	19,1	0,000104	0,00000883	632	S

Fig. 12

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Dominio tipo EGF, múltiple 6	EGFL6	mwghumana30 K#A:07688	NM_015507.2	NP_056322.2	1,9	4,2	0,0000747	0,0000243	712	S
Modulador NODAL 3	NOMO3	mwghumana30 K#A:08071	NM_173614.1	NP_775885.1	1,5	3,0	1,71E-06	0,00000395	844,5	S
Proteína de unión al factor de crecimiento tipo insulina 5	IGFBP5	mwghumana30 K#C:1077	NM_000599.2	NP_000590.1	2,3	15,0	0,0000791	0,000284	859,5	S
Hexosaminidasa A (polipéptido alfa)	HEXA	mwghumana30 K#B:9777	NM_000520.2	NP_000511.1	1,5	3,1	0,0000386	0,0000718	903,5	S
Inhibidor de serina (o cisteína) proteinasa, clado H (proteína de choque térmico 47), miembro 1	SERPINH1	mwghumana30 K#A:08615	NM_001235.2	NP_001226.2	1,5	3,2	0,0000043	0,0000107	1070,5	S
Carboxipeptidasa A6	CPA6	mwghumana30 K#A:02979	NM_020361.2	NP_065094.2	1,4	3,2	0,0000154	0,0000271	1098,5	S
Precursor C de péptido natriurético	NPPC	mwghumana30 K#A:06602	NM_024409.1	NP_077720.1	1,5	3,1	8,17E-06	0,0000121	1134	S
Proteasa, serina, 11	PRSS11	mwghumana30 K#B:1274	NM_002775.2	NP_002766.1	1,4	2,6	0,0000125	0,0000523	1151,5	S
Proteína de unión al factor de crecimiento tipo insulina 7	IGFBP7	mwghumana30 K#A:03385	NM_001553.1	NP_001544.1	1,8	4,2	0,000239	0,000756	1222	S
Proteína hipotética FLJ23221	ERP70	mwghumana30 K#A:06273	NM_024579.1	NP_078855.1	1,5	2,8	0,000598	0,000375	1277,5	S
Proteína relacionada con proteína disulfuro isomerasa	ERP70	mwghumana30 K#A:03979	NM_004911.3	NP_004902.1	1,5	3,9	0,000321	0,000215	1419	S

Fig. 12 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
UDP-N-acetil-alfa-D-galactosamina:polipeptido N-	GALNT14	mwghumana30 K#B:4583	BC010659.1	AAH10659.1	1,4	2,4	0,000215	0,000312	1450,5	S
acetilgalactosaminiltransferasa 14 (GalNAC-T14)	ITIH3	mwghumana30 K#B:7988	NM_002217.1	NP_002208.2	1,5	3,0	0,000317	0,000972	1504	S
Inhibidor inter-alfa (globulina) H3 papalinas 2	PAPPA2	mwghumana30 K#B:1636	NM_020318.1	NP_064714.1	1,5	2,8	0,000358	0,000584	1584	S
Lisil oxidasa tipo 1	LOXL1	mwghumana30 K#A:07055	NM_005576.1	NP_005567.1	1,6	5,5	0,0001	0,000259	1598,5	S
Fosfoproteína secretada 1	SPP1	mwghumana30 K#A:09441	NM_000582.2	NP_000573.1	2,7	139,1	0,000577	0,00185	1789	S
Superfamilia de receptor de factor de necrosis tumoral, miembro 6b, señuelo	TNFRSF6B	mwghumana30 K#A:05069	NM_032945.2	NP_116563.1	2,0	6,8	0,001594	0,001244	1901,5	S
Proteína secretada, ácida, rica en cisteína (osteonectina)	SPARC	mwghumana30 K#A:08092	NM_003118.2	NP_003109.1	1,7	4,5	0,000359	0,000895	2512	S
Sulfatasa 1	SULF1	mwghumana30 K#B:8770	NM_015170.1	NP_055985.1	2,5	67,3	0,007144	0,000895	2581	S
microseminoproteína, beta	MSMB	mwghumana30 K#B:4000	NM_002443.2	NP_002434.1	1,6	11,8	0,00535	0,042817	6739,5	S
Toloido tipo 2	TLL2	mwghumana30 K#A:02932	NM_012465.2	NP_036597.1	1,9	29,2	0,036032	0,070205	8875,5	S
semaforina sem2 (LOC56920)	SEM2	mwghumana30 K#A:05073	NM_020163.1	NP_064548.1	1,2	1,8	0,0172289	0,01761606	10677	S

Fig. 12 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Dominio sema, dominio inmunoglobulina (Ig), dominio básico corto, secretado, (semaforina) 3F	SEMA3F	mwghumana30 K#:07262	NM_004186.2	NP_004177.2	1,7	19,5	0,2804993	0,3890127	23988,5	S
Endoglina	ENG	mwghumana30 K#:05668	NM_000118.1	NP_000109.1	1,9	3,7	2,76E-10	1,75E-09	37	
claudina 6	CLDN6	mwghumana30 K#:08357	NM_021195.3	NP_067018.1	2,2	6,7	1,84E-07	0,000000881	59	
Protimosina, alfa (secuencia génica 28)	PTMA	mwghumana30 K#:9039	NM_002823.2	NP_002814.2	1,9	6,0	1,17E-07	0,000000031	77,5	
Homólogo de ripsnap 1	NIPSNAP1	mwghumana30 K#:10699	NM_003634.1	NP_003625.1	2,0	4,0	3,08E-07	0,000000362	92,5	
Receptor 2 de arginina vasopresina (diabetes nefrogénica insípida)	AVPR2	mwghumana30 K#:01219	NM_000054.2	NP_000045.1	1,7	3,7	1,2E-07	0,000000227	98	
Secuencia 1 amplificada de histiocitoma fibroso maligno	MFHAS1	mwghumana30 K#:04639	NM_004225.1	NP_004216.1	2,2	9,3	1,68E-09	2,62E-08	120	
homeocaja A13	HOXA13	mwghumana30 K#:08971	NM_000522.2	NP_000513.2	1,9	6,4	7,15E-07	0,000000421	122	
Resistencia 2 a mixovirus (virus de la gripe)	MX2	mwghumana30 K#:10346	NM_002463.1	NP_002454.1	1,9	6,6	1,42E-06	0,000000659	156,5	

Fig. 12 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Similar a transportador de creatina dependiente de sodio y cloruro		mwghumana30 K#:4265	NM_198857.1	NP_942154.1	1,8	4,1	1,78E-06	0,0000051	164	
Proteína transmembrana 19	TMEM19	mwghumana30 K#:7083	NM_018279.2	NP_060749.2	1,8	3,0	3,14E-06	0,00000204	175	
Receptor de prostaglandina I2 (prostaciclina) (IP)	PTGIR	mwghumana30 K#:00268	NM_000960.3	NP_000951.1	2,1	9,9	4,88E-06	0,00000449	205	
Proteína hipotética xp_047287		mwghumana30 K#:6955	XM_047287		1,6	3,9	2,89E-07	0,000000881	235	
Proteína hipotética flj11871		mwghumana30 K#:10682	NM_025117		1,6	3,3	6,94E-07	0,00000102	240,5	
Homólogo co-transcrito de prolina sintetasa	PROSC	mwghumana30 K#:0341	NM_007198.2	NP_009129.1	1,7	3,8	3,41E-07	0,00000233	270	
Receptor acoplado a proteína G 32	GPR32	mwghumana30 K#:03297	NM_001506.1	NP_001497.1	2,4	21,8	0,0000154	0,0000216	322	
Proteína hipotética MGC34923		mwghumana30 K#:4473	NM_144717.2	NP_653318.2	1,5	2,7	0,0000015	0,00000117	323	
Gen MGC27121		mwghumana30 K#:3953	NM_00100134 3.1	NP_00100134 3.1	2,6	10,4	0,0000214	0,0000243	333	
NAD(P)H deshidrogenasa, quinona 1	NQO1	mwghumana30 K#:06176	NM_000903.1	NP_000894.1	2,6	17,7	7,17E-06	0,0000422	352,5	
Proteína asociada a citoesqueleto 4	CKAP4	mwghumana30 K#:01860	NM_006825.2	NP_006816.2	1,8	4,9	0,0000029	0,00000233	382	
sialiltransferasa 7D	SIAT7D	mwghumana30 K#:03286	NM_175040.1	NP_778205.1	1,6	2,6	4,14E-09	6,34E-09	394	

Fig. 12 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Proteína hipotética BC001096		mwghumana30 K#:6914	NM_138389.1	NP_612398.1	1,6	3,6	1,99E-07	0,000000421	394	
Proteína quinasa 1 dependiente de 3-fosfoinositida	PDPK1	mwghumana30 K#:10300	NM_002613.2	NP_002604.1	1,5	2,1	0,0000192	0,00000135	438	
Proteína de transferencia de fosfatidilinositol, asociado a membrana 2	PITPNM2	mwghumana30 K#:8464	AB040890.2	BAA95981.2	2,1	7,8	0,0000309	0,00000579	448	
Regulador del montaje del huso mitótico 1		mwghumana30 K#:09972	XM_040863		2,0	11,1	0,0000219	0,0000271	449,5	
Molécula que interactúa con Rab13	MIRAB13	mwghumana30 K#:0021	NM_033386.1	NP_203744.1	1,5	3,0	2,16E-06	0,0000084	457,5	
Proteasa, serina, 15	PRSS15	mwghumana30 K#:03353	NM_004793.2	NP_004784.2	1,5	2,7	0,0000101	0,0000136	497	
Homólogo de porcupina	PORCN	mwghumana30 K#:00520	NM_203476.1	NP_982302.1	1,6	3,4	7,61E-06	0,0000243	528	
Probable ortólogo de gen de brote de miembro y corazón de ratón	LBH	mwghumana30 K#:7280	NM_030915.1	NP_112177.1	1,6	3,8	3,35E-07	0,00000266	534,5	
Homólogo 6 de homeocaja sine oculis	SIX6	mwghumana30 K#:10145	NM_007374.1	NP_031400.1	1,5	2,4	0,0000131	0,00000949	538	
Proteína de unión comunicante, beta 2A	GJB2	mwghumana30 K#:09852	NM_004004.3	NP_003995.2	1,6	4,1	0,0000164	0,0000977	541,5	
Proteína FLJ35784		mwghumana30 K#:4803	NM_198534.1	NP_940936.1	2,0	5,2	0,0000295	0,0000304	563,5	
Ciclo de división celular 2	CDC2	mwghumana30 K#:05382	NM_033379.2	NP_203698.1	2,4	7,8	0,0000208	0,000284	582,5	

Fig. 12 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Familia de transporte de soluto 37 (transportador de glicerol-3-fosfato), miembro 3	SLC37A3	mwghumana30K #B:8722	NM_207113.1	NP_996996.1	1,5	3,8	7,99E-07	0,00000117	596	
Homólogo sprouty 4	SPRY4	mwghumana30K #C:0553	NM_030964.2	NP_112226.2	1,5	3,1	3,13E-06	0,00000084	597,5	
Homeocaja LIM 3	LHX3	mwghumana30K #A:02580	NM_178138.2	NP_835258.1	1,4	2,2	1,73E-06	0,00000049	608,5	
Marco de lectura abierta 27 de cromosoma 7	C7orf27	mwghumana30K #B:2531	NM_152743.1	NP_689956.1	1,6	3,2	2,33E-06	0,00000102	648,5	
Proteína adaptadora del receptor LDL	ARH	mwghumana30K #B:2491	NM_015627.1	NP_056442.1	1,5	3,1	0,0000141	0,0000216	649	
Familia de transporte de soluto 39 (transportador de zinc), miembro 1	SLC39A1	mwghumana30K #A:02443	NM_014437.3	NP_055252.2	1,6	3,7	0,0000296	0,00000496	652	
Proteína de dedo de zinc 307 (ZNF307)	ZNF307	mwghumana30K #A:08705	NM_019110.3	NP_061983.2	1,5	3,8	5,01E-06	0,00000743	658	
Factor inhibidor de migración de macrófago	MIF	mwghumana30K #A:09347	NM_002415.1	NP_002406.1	1,6	3,6	0,0000719	0,0000977	681,5	
Sinucleína, proteína que interactúa con alfa	SNCAIP	mwghumana30K #A:08103	NM_005460.1	NP_005451.1	1,6	2,7	0,0000186	0,00000301	683	
Antígeno 2 de célula de estroma de médula ósea	BST2	mwghumana30K #B:4758	NM_004335.2	NP_004326.1	2,1	5,3	0,0000816	0,000236	737,5	
Proteína 1 que interactúa con prolina-serina-treonina fosfatasa	PSTPIP1	mwghumana30K #B:0578	NM_003978.2	NP_003969.2	1,6	3,3	2,22E-06	0,00000347	755	

Fig. 12 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Topoisomerasa (ADN) II alfa	TOP2A	mwghumana30K #B:7144	NM_001067.2	NP_001058.2	2,0	5,5	0,0000799	0,000161	760,5	
MCM2 deficiente mantenimiento de minicromosoma 2	MCM2	mwghumana30K #A:08834	NM_004526.2	NP_004517.2	1,5	2,3	4,21E-06	0,00000395	774,5	
SRY (región Y que determina el sexo)-caja 4	SOX4	mwghumana30K #A:07410	NM_003107.2	NP_003098.1	1,5	4,8	4,96E-06	0,00000449	789	
Coactivador del receptor nuclear 5	NCOA5	mwghumana30K #B:8592	NM_020967.1	NP_066018.1	1,6	2,8	0,0000122	0,00000223	792	
Tubulina, alfa 4	TUBA4	mwghumana30K #B:2461	NM_025019.1	NP_079295.1	1,9	5,1	0,0000645	0,000161	793,5	
Proteína hipotética FLJ31438	ODD	mwghumana30K #C:8001	NM_152385.1	NP_689598.1	1,5	2,9	0,0000327	0,0000121	804	
Homólogo odd-skipped	ODD	mwghumana30K #C:8737	NM_145260.1	NP_660303.1	1,6	5,9	0,000131	0,0000523	813	
Familia de transporte de soluto 23 (transportes de nucleobase), miembro 2	SLC23A2	mwghumana30K #A:04621	NM_203327.1	NP_976072.1	1,8	4,7	0,0000069	0,000132	819,5	
Malformación de mano/pie hendido (ectrodactilidad) tipo 1	SHFM1	mwghumana30K #A:05669	NM_006304.1	NP_006295.1	1,6	3,3	0,0000306	0,0000647	823,5	
SFRS proteína quinasa 2	SRPK2	mwghumana30K #A:08606	NM_182692.1	NP_872634.1	1,6	6,4	0,0000197	0,0000339	848,5	
Marco de lectura abierta 8 de cromosoma 18	C18orf8	mwghumana30K #A:07371	NM_013326.2	NP_037458.2	1,4	2,1	1,54E-06	0,00000347	856	
Dominio de homología de formina 2 que contiene 1	FHOD1	mwghumana30K #A:05058	NM_013241.1	NP_037373.1	1,5	2,3	0,0000106	0,0000153	863,5	

Fig. 12 (continuación)



Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Proteína 2 que modifica la actividad de receptor (calcitonina)	RAMP2	mwghumana30K #A:02505	NM_005854.1	NP_005845.1	1,6	4,2	0,0000208	0,0000172	866,5	
2,3-bisfosfoglicerato mutasa	BPGM	mwghumana30K #A:00673	NM_001724.3	NP_001715.1	1,6	4,1	0,000203	0,0000523	868	
Homólogo de SH2-B	SH2B	mwghumana30K #B:8571	NM_015503.1	NP_056318.1	1,7	5,7	0,0000461	0,0000647	906	
Regulador de señalización de proteína G 5	RGS5	mwghumana30K #B:0128	NM_003617.2	NP_003608.1	1,8	12,8	0,0000299	0,000177	922,5	
Proteína adaptadora de fosoinositol 4-fosfato 2	FAPP2	mwghumana30K #A:06904	NM_032639.2	NP_116028.1	1,4	2,3	0,0000188	0,0000647	932,5	
Receptor de adenovirus y virus coxsackie	CXADR	mwghumana30K #A:00118	NM_001338.3	NP_001329.1	1,9	4,7	0,000165	0,000177	935,5	
Homólogo 2 del sitio de integración viral ecotrópica mielóide 1, Meis1	MEIS2	mwghumana30K #A:08006	NM_002399.2	NP_002390.1	1,5	2,8	0,0000766	0,0000883	941	
Dominio SH2 tipo tensina que contiene 1	TENS1	mwghumana30K #A:01929	NM_022748.6	NP_073585.6	1,5	3,1	0,0000869	0,000132	946,5	
Homólogo 2 de caracol	SNAI2	mwghumana30K #A:10656	NM_003068.3	NP_003059.1	1,8	17,9	0,0000524	0,0000339	960,5	
Proteína de acoplamiento 3	DOK3	mwghumana30K #B:2635	NM_024872.1	NP_079148.1	1,6	4,8	7,57E-06	0,00000049	967,5	
Carbohidrato (N-acetilglucosamina-6-O) sulfotransferasa 2	CHST2	mwghumana30K #A:06174	NM_004267.2	NP_004258.2	1,7	5,2	9,87E-07	0,00000155	983	
Nucleósido fosforilasa	NP	mwghumana30K #A:03762	NM_000270.1	NP_000261.1	1,5	4,1	0,0000189	0,0000271	996,5	

Fig. 12 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Visinina tipo 1	VSNL1	mwghumana30 K#A:06227	NM_003385.3	NP_003376.2	1,7	3,5	0,0000811	0,00012	1013	
Homólogo de oncogén relacionado con virus de sarcoma de Yamaguchi v-yes-1	LYN	mwghumana30 K#C:2653	NM_002350.1	NP_002341.1	1,6	3,5	0,0000593	0,000108	1013,5	
Antígeno 127 asociado con carcinoma hepatocelular	HCA127	mwghumana30 K#B:7758	NM_018684.1	NP_061154.1	1,3	2,0	0,0000442	0,0000797	1017	
Familia de transporte de soluto 22 (transporte de catión orgánico), miembro 2	SLC22A2	mwghumana30 K#A:02704	NM_153191.1	NP_694861.1	2,3	12,5	0,000298	0,000535	1021	
Proteína 4 de dimerización MAX	MXD4	mwghumana30 K#A:08296	NM_006454.2	NP_006445.1	1,4	2,5	5,21E-06	0,00000656	1025	
Thy-1 co-transcrito (LOC94105)	THY1	mwghumana30 K#A:07498	NM_033209.2	NP_149986.1	1,4	2,0	0,0000307	0,0000153	1032,5	
Thy-1 co-transcrito (LOC94105)	THY1	mwghumana30 K#A:07498	NM_033209.2	NP_149986.1	1,4	2,0	3,072E-05	1,52973E-05	1032,5	
Dominio de repetición rica en leucina y fibronectina tipo III que contiene 3 miembro g	LRFN3	mwghumana30 K#A:00147	NM_024509.1	NP_078785.1	1,6	2,4	0,000225	0,0000419	1035,5	
Familia de histona h4, miembro g		mwghumana30 K#A:01329	XM_030144		1,9	12,3	0,000241	0,0000883	1040	
Proteína hipotética FLJ22390		mwghumana30 K#A:06789	NM_022746.2	NP_073583.2	1,5	2,4	0,0000373	0,0000172	1045,5	

Fig. 12 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Homólogo 2 de tribbles	TRIB2	mwghumana30 K#:05272	NM_021643.1	NP_067675.1	1,7	4,1	0,0000616	0,000195	1058	
Queratina, pelo, ácido, 3B	KRTHA3B	mwghumana30 K#:02682	NM_002279.3	NP_002270.1	1,3	2,1	0,0000079	0,0000271	1071,5	
Miembro 21A de la familia quinesina	KIF21A	mwghumana30 K#:0043	NM_017641.2	NP_060111.2	1,7	3,1	0,000121	0,000108	1073	
Dominio 2 de unión nucleosómica a grupo de alta movilidad	HMGN2	mwghumana30 K#:9113	NM_005517.2	NP_005508.1	1,5	2,9	0,000199	0,0000883	1075	
Dominio de repetición de anquirina 17	ANKRD17	mwghumana30 K#:0250	NM_198889.1	NP_942592.1	1,5	2,6	0,000013	0,00000743	1089,5	
Gen activante de recombinación 1	RAG1	mwghumana30 K#:09856	NM_000448.1	NP_000439.1	1,4	2,7	0,000114	0,0000797	1090	
Proteína de unión a nucleótido 2	NUBP2	mwghumana30 K#:1908	NM_012225.1	NP_036357.1	1,4	2,3	0,0000198	0,0000193	1097	
Proteína hipotética FLJ20489		mwghumana30 K#:07462	NM_017842.1	NP_060312.1	1,4	2,7	3,49E-06	0,00000395	1100,5	
Serina proteína quinasa dependiente de calcio/calmodulina (familia MAGUK)	CASK	mwghumana30 K#:01768	NM_003688.1	NP_003679.1	1,5	3,5	0,0000572	0,000161	1104,5	
Proteína 1 que interactúa con huntingtina	HIP1	mwghumana30 K#:05908	NM_005338.4	NP_005329.3	1,4	4,5	0,0000185	0,00000656	1110	
Homólogo 2 de garantía de longevidad LAG1	LASS2	mwghumana30 K#:00827	NM_013384.3	NP_037516.3	1,5	2,3	0,0000311	0,000063	1111,5	
Proteína quinasa C, proteína de unión delta	PRKCDBP	mwghumana30 K#:4639	NM_145040.2	NP_659477.2	1,6	3,5	6,96E-07	0,000000194	1123,5	

Fig. 12 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Tirosina quinasa con dominios de homología de inmunoglobulina y factor de crecimiento epidérmico	TIE	mwghumana30 K#:05888	NM_005424.2	NP_005415.1	1,7	4,3	0,000266	0,000312	1126,5	
Marco de lectura abierta 15 de cromosoma 5	C5orf15	mwghumana30 K#:10834	NM_020199.1	NP_064584.1	1,6	3,3	0,000144	0,000195	1131	
anilina, proteína de unión a actina	ANLN	mwghumana30 K#:05280	NM_018685.2	NP_061155.2	2,2	6,5	0,000906	0,000332	1154	
Derlina 1	DER1	mwghumana30 K#:01654	NM_024295.3	NP_077271.1	1,4	3,1	0,000115	0,0000422	1160,5	
Proteína CGI-72	CGI-72	mwghumana30 K#:2137	NM_016018.3	NP_057102.3	1,4	2,5	0,000047	0,000195	1165	
Receptor tipo II de activina A tipo 1	ACVRL1	mwghumana30 K#:00470	NM_000020.1	NP_000011.1	1,4	2,3	0,000113	0,0000618	1178	
Ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 8	ENTPD8	mwghumana30 K#:1422	NM_138793.2	NP_620148.1	1,4	2,2	0,0000121	0,0000379	1179,5	
Proteína rica en ácido glutámico de unión a dominio SH3 tipo 3	SH3BGRL3	mwghumana30 K#:1593	NM_031286.2	NP_112576.1	1,5	2,5	0,000062	0,000177	1185,5	
SMC4 mantenimiento estructural de cromosomas 4 tipo 1 (levadura)	SMC4L1	mwghumana30 K#:05648	NM_001002799.1	NP_001002799.1	1,7	3,4	0,000271	0,000215	1190	
Homólogo de subunidad MLRQ de NADH:ubiquinona oxidoreductasa	VG5Q	mwghumana30 K#:1359	NM_020142.3	NP_064527.1	2,2	17,8	0,000123	0,000249	1196	
Factor angiogénico VG5Q	VG5Q	mwghumana30 K#:2180	NM_018046.3	NP_060516.2	1,4	2,8	0,0000245	0,0000582	1226,5	

Fig. 12 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Estatmina 1	STMN1	mwghumana30 K#:A:00925	NM_203401.1	NP_981946.1	1,9	11,6	0,0004	0,000342	1250	
Lipidosina	BG1	mwghumana30 K#:A:08285	NM_015162.3	NP_055977.3	1,6	8,8	0,000221	0,00017	1267	
BCL2 tipo 11	BCL2L11	mwghumana30 K#:A:08369	NM_207003.1	NP_996886.1	1,4	2,5	0,0000689	0,000108	1271	
Miembro 5 de la familia proteína quinasa activado por AMP	ARK5	mwghumana30 K#:B:9070	NM_014840.2	NP_055655.1	1,5	3,1	0,000345	0,0000647	1273,5	
Miembro 4, familia A (específica de unión a fosfoinositida), que contiene dominio de homología a pleckstrina	PLEKHA4	mwghumana30 K#:B:3447	NM_020904.1	NP_065955.1	1,4	2,6	6,69E-06	0,0000107	1278,5	
calicreina 11	KLK11	mwghumana30 K#:A:09721	NM_144947.1	NP_659196.1	1,4	3,3	0,00024	0,000047	1332	
Supresión de tumorigenicidad tipo 7	ST7L	mwghumana30 K#:A:01391	NM_138728.2	NP_620056.1	1,5	3,3	0,000161	0,000132	1376,5	
Mejorador de escisión tipo transducina 3	TLE3	mwghumana30 K#:A:09092	NM_005078.1	NP_005069.1	1,3	2,1	0,0000102	0,0000084	1382,5	
Inhibidor inter-alfa (globulina) H5	ITIH5	mwghumana30 K#:A:10153	NM_032817.2	NP_116206.2	1,4	2,4	0,000205	0,000259	1387,5	
Regulador de señalización de proteína G 11	RGS11	mwghumana30 K#:A:09250	NM_183337.1	NP_899180.1	1,5	2,8	0,0000268	0,0000379	1400,5	
Repetición de anquirina y caja SOCS que contiene 9	ASB9	mwghumana30 K#:A:01131	NM_024087.1	NP_076992.1	1,4	2,5	0,000131	0,000146	1418,5	

Fig. 12 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T	Ensayo de Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Marco de lectura abierta 69 de cromosoma 6	C6orf69	mwghumana30K #C:0854	NM_173562.3	NP_775833.2	1,4	2,7	0,0000737	0,000195	1436	
Miembro 3 de superfamilia transmembrana 7	TM7SF3	mwghumana30K #A:09485	NM_016551.1	NP_057635.1	1,6	3,0	0,000278	0,000535	1437	
secernina 3	SCRN3	mwghumana30K #A:00384	NM_024583.2	NP_078859.2	1,4	2,7	0,0000977	0,000215	1452	
criptocromo 1	CRY1	mwghumana30K #A:06219	NM_004075.2	NP_004066.1	1,5	3,7	0,000377	0,000259	1457,5	
plexina A1	PLXNA1	mwghumana30K #B:8739	NM_032242.2	NP_115618.2	1,4	3,2	0,000107	0,000108	1474	
UDP-N-acetil-alfa-D-galactosamina:polipéptido N-acetilgalactosaminiltransferasa 10 (GalNAC-T10)	GALNT10	mwghumana30K #B:6489	NM_017540.3	NP_060010.3	1,4	2,0	4,42E-06	0,000000659	1479,5	
Proteína de unión comunicante, alfa 4	GJA4	mwghumana30K #A:07540	NM_002060.1	NP_002051.1	1,4	2,8	0,000427	0,000284	1488,5	
Proteína hipotética DKFZp434G1415	WSB2	mwghumana30K #C:3525	NM_031292.2	NP_112582.2	1,4	2,9	0,0000627	0,000156	1501	
Repetición WD y caja SOCS que contiene 2A	WSB2	mwghumana30K #B:1353	NM_018639.3	NP_061109.1	1,4	2,5	0,0000652	0,0000523	1505	
Citidina desaminasa	CDA	mwghumana30K #A:07490	NM_001785.1	NP_001776.1	1,6	3,0	0,0000477	0,0000271	1538,5	
Fosforibosilglicinamida formiltransferasa	GART	mwghumana30K #A:10142	NM_000819.3	NP_000810.1	1,4	2,2	0,0000428	0,000146	1560	
histona 1, H1b	HIST1H1B	mwghumana30K #A:05716	NM_005322.2	NP_005313.1	1,5	4,0	0,0000929	0,000236	1578,5	

Fig. 12 (continuación)

Nombre de gen	HUGO	Núm. Oligo MWG	Sec. Ref. de ARNm NCBI	Sec. Ref. de proteína	Cambio medio de proporción	Cambio máximo de proporción	Ensayo T Wilcoxon	Rango totalizado	Suero
Zinc metaloproteinasas (homólogo STE24, levadura)	ZMPSTE24	mwghumana30 K#:A:09568	NM_005857.2	NP_005848.2	1,5	3,9	0,000166	1653,5	
Proteína transmembrana 33	TMEM33	mwghumana30 K#:A:01542	NM_018126.1	NP_060596.1	2,9	31,9	0,000365	1669,5	
Glucosa fosfato isomerasa	GPI	mwghumana30 K#:B:1465	NM_000175.2	NP_000166.2	1,4	2,6	0,000153	1670,5	
Proteína hipotética FLJ11000		mwghumana30 K#:B:4538	NM_018295.1	NP_060765	1,6	5,1	0,000203	1687,5	
Proteína hipotética MGC5576		mwghumana30 K#:A:06786	NM_024056.2	NP_076961.1	1,6	11,7	0,000735	1710	
Proteína quinasa ID dependiente de calcio/calmodulina	CAMK1D	mwghumana30 K#:A:00327	NM_020397.1	NP_065130.1	1,4	2,6	0,00034	1719	
Proteína tirosina fosfatasa, no receptor tipo 21	PTPN21	mwghumana30 K#:A:09269	NM_007039.2	NP_008970.1	1,4	2,4	0,000571	1723,5	
Factor de iniciación de traducción eucariótica 2C	EIF2C2	mwghumana30 K#:C:2287	NM_012154.2	NP_036286.2	1,4	2,5	0,00011	1730	
Dominio de repetición WD 18	WDR18	mwghumana30 K#:B:3546	NM_024100.2	NP_077005.2	1,4	3,2	0,0000511	1748,5	
tensina	TNS	mwghumana30 K#:B:8493	NM_022648.2	NP_072174.2	1,3	2,0	0,0000393	1753,5	
c-src tirosina quinasa	CSK	mwghumana30 K#:A:01629	NM_004383.1	NP_004374.1	1,4	1,9	1,05E-06	1935,5	
Enzima que conjuga ubiquitina E2C	UBE2C	mwghumana30 K#:A:01776	NM_181803.1	NP_861519.1	2,1	8,9	0,001146	2155	
neuroplina 1	NRP1	mwghumana30 K#:A:03091	NM_003873.2	NP_003864.2	1,9	6,0	0,003291	2941	

Fig. 12 (continuación)

<b>control</b>	<b>número</b>	<b>CCT</b>	<b>número</b>
Otro cáncer urológico	35	Ta grado 1	9
Hiperplasia benigna de próstata	10	Ta grado 2	28
Enfermedad urológica no maligna diversa	10	T1 etapa 2	4
Vigilancia de CCT (no cáncer)	47	Tis etapa 1	1
Infección del tracto urinario	21	Tis etapa 2	1

Fig. 13

<b>Característica de CCT</b>	<b>Área bajo la curva (%)</b>			
	<b>HoxA13</b>	<b>HoxA13/LTB4DH</b>	<b>IGFBP5</b>	<b>IGFBP5/LTB4DH</b>
Etapa Ta (grados 1-2)	64	67	61	70
Etapa Ta (grado 1)	66	69	73	81
Grado 1 (todas las etapas)	66	69	73	81
Grado 2 (todas las etapas)	62	62	55	63
Grado 1-2 (todo)	64	64	60	68

Fig. 14



MTV	Sensibilidad total	Etapa Ta	Grado 1 y 2	Grado 3
cdc2 Hoxa13, MDK	0,61	0,41	0,42	0,86
cdc2, Hoxa13, MDK, LTB4DH	0,63	0,44	0,43	0,89
cdc2 Hoxa13, IGFBP5, MDK	0,61	0,44	0,44	0,82
cdc2 Hoxa13, IGFBP5, MDK, LTB4DH	0,62	0,46	0,45	0,84
cdc2, IGFBP5, MDK	0,61	0,44	0,45	0,82
cdc2, IGFBP5, MDK, LTB4DH	0,62	0,46	0,45	0,85
Hoxa13, IGFBP5, MDK, Top2a	0,61	0,44	0,45	0,83
Hoxa13, IGFBP5, MDK, Top2a, LTB4DH	0,63	0,47	0,46	0,85
Hoxa13, IGFBP5, MDK	0,61	0,44	0,45	0,83
Hoxa13, IGFBP5, MDK, LTB4DH	0,62	0,46	0,45	0,85
HoxA13, MDK	0,62	0,42	0,42	0,87
HoxA13, MDK, LTB4DH	0,64	0,45	0,44	0,89
IGFBP5, MDK	0,62	0,44	0,45	0,84
IGFBP5, MDK, LTB4DH	0,63	0,47	0,45	0,86
cdc2, IGFBP5, MDK, Top2a	0,62	0,45	0,45	0,84
cdc2, IGFBP5, MDK, Top2a, LTB4DH	0,64	0,48	0,46	0,87

Fig. 15

## REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

## 5 Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 2006012522 A [0005]

## Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- **LOTAN; ROEHRBOM.** *Urology*, 2003, vol. 61, 109-118 [0002]
- PCR Technique: Quantitative PCR. Eaton Publishing, 1997 [0028]
- A-Z of Quantitative PCR. IUL Press, 2004 [0028]
- **M. SCHENA.** Microarray Analysis. John Wiley & Sons, 2002 [0033]
- Microarray Biochip Technology. Eaton Publishing, 2000 [0033]
- Guide to Analysis of DNA Microarray Data. John Wiley & Sons, 2004 [0033]
- Protein Microarray Technology. John Wiley & Sons, 2004 [0033]
- **AUSUBEL et al.** Current Protocols in Molecular Biology. Wiley Interscience Publishers, 1995 [0037]
- **SAMBROOK et al.** Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Press, 1989 [0039]
- **SAMBROOK et al.** Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 1989 [0040]
- Oligonucleotide Synthesis. 1984 [0040]
- Animal Cell Culture. 1987 [0040]
- Methods in Enzymology. Academic Press, Inc, [0040]
- Handbook of Experimental Immunology. Blackwell Science Inc, 1987 [0040]
- Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells. 1987 [0040]
- Current Protocols in Molecular Biology. 1987 [0040]
- PCR: The Polymerase Chain Reaction [0040]
- **SAMBROOK, J. ; E FRITSCH, E. ; T MANIATIS.** Molecular Cloning: A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2001 [0053] [0073]
- **HELD et al.** *Genome Research*, 1996, vol. 6, 986-994 [0061]
- **KENT, W. J.** *Genome Res.*, 2002, vol. 12 (4), 656-64 [0062]
- Primer3 on the WWW for general users and for biologist programmers in. **STEVE ROZEN ; HELEN J. SKALETSKY.** Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology. Humana Press, 2000, 365-386 [0063]
- **DIEFFENBACH, C. W. et al.** General Concepts for PCR Primer Design in: PCR Primer, A Laboratory Manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995, 133-155 [0064]
- **INNIS ; GELFAND.** Optimization of PCRs in: PCR Protocols, A Guide to Methods and Applications. CRC Press, 1994, 5-11 [0064]
- **PLASTERER, T. N.** Primerselect: Primer and probe design. *Methods Mol. Biol.*, 1997, vol. 70, 520-527 [0064]
- **SCHENA et al.** *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, vol. 93 (2), 106-149 [0068]
- **AUSUBEL et al.** Current Protocols of Molecular Biology. John Wiley and Sons, 1997 [0069]
- **RUPP ; LOCKER.** *Lab Invest.*, 1987, vol. 56, A67 [0069]
- **DE SANDRES et al.** *BioTechniques*, 1995, vol. 18, 420-44 [0069]
- **T. E. GODFREY et al.** *J. Molec. Diagnostics*, 2000, vol. 2, 84-91 [0070]
- **K. SPECHT et al.** *Am. J. Pathol.*, 2001, vol. 158, 419-29 [0070]
- **NOLTE, F.S.** Branched DNA signal amplification for direct quantitation of nucleic acid sequences in clinical specimens. *Adv. Clin. Chem.*, 1998, vol. 33, 201-35 [0073]
- **HAUKANES, B-I ; KVAM, C.** Application of magnetic beads in bioassays. *Bio /Technology*, 1993, vol. 11, 60-63 [0073]
- **SPIRO, A. ; LOWE, M. ; BROWN, D.** A Bead-Based Method for Multiplexed Identification and Quantitation of DNA Sequences Using Flow Cytometry. *Appl. Env. Micro.*, 2000, vol. 66, 4258-4265 [0073]
- **CROWTHER, J.R.** The ELISA guidebook. Humana Press, 2000 [0076]
- **HARLOW, E. ; LANE, D.** Using antibodies: a laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999 [0076] [0079]
- **HUST M. ; DUBEL S.** Phage display vectors for the in vitro generation of human antibody fragments. *Methods Mol Biol.*, 2005, vol. 295, 71-96 [0076]
- **FISHER R.A.** The Use of Multiple Measurements in Taxonomic Problems. *Annals of Eugenics*, 1936, vol. 7, 179 [0122]