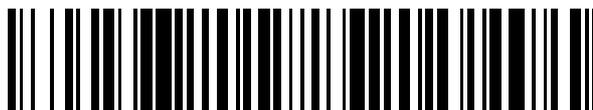


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 527 062**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2008 E 08730593 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2121988**

54 Título: **Supervivencia y recurrencia del cáncer de próstata**

30 Prioridad:

23.02.2007 US 891477 P

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

20.01.2015

73 Titular/es:

**BIOHERANOSTICS, INC. (50.0%)
9640 Towne Centre Drive, Suite 200
San Diego, CA 92121, US y
GENERAL HOSPITAL CORPORATION (50.0%)**

72 Inventor/es:

**MA, XIAO-JUN;
WU, CHIN-LEE y
ERLANDER, MARK G.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 527 062 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

Supervivencia y recurrencia del cáncer de próstata

5 Campo de la divulgación

La divulgación se refiere a la identificación de los perfiles o patrones de expresión genética (o de secuencia), con relevancia clínica en el cáncer de próstata. En particular, la divulgación se basa en la identificación de genes, o secuencias que se expresan, cuya expresión se correlaciona con la supervivencia del paciente, la recurrencia del cáncer de próstata, y/o la presencia de metástasis del cáncer de próstata. Los perfiles de expresión genética, si se plasman en expresión de ácidos nucleicos, expresión proteica, y otros formatos de expresión, se pueden utilizar para predecir la supervivencia de sujetos que padecen un cáncer de próstata. Los perfiles se pueden utilizar también en el estudio y/o el diagnóstico de las células y tejido de cáncer de próstata así como para el estudio y/o la determinación del pronóstico de un paciente. Cuando se utilizan para el diagnóstico y el pronóstico, los perfiles se utilizan para determinar el tratamiento del cáncer de próstata basándose en la probabilidad de la esperanza de vida, la recurrencia del cáncer, y/o las metástasis del cáncer.

Antecedente de la divulgación

- 20 El cáncer de próstata es el cáncer diagnosticado más comúnmente en los EE. UU., con aproximadamente 240.000 nuevos pacientes diagnosticados y 40.000 muertes por cáncer cada año. El diagnóstico y manejo del cáncer de próstata es clínicamente difícil debido a la falta de conocimiento del cáncer a niveles molecular y genético y a una falta de comprensión de la progresión natural de la enfermedad.
- 25 La investigación del cáncer de próstata está limitada por fuentes inadecuadas de especímenes de tejido de cáncer de próstata disponibles para su uso en investigación, particularmente especímenes que estén bien caracterizados patológicamente, conservados apropiadamente para estudios de ARN y proteínas, y con la información clínica, patológica y del seguimiento.
- 30 Se han utilizado tratamientos quirúrgicos en el tratamiento de algunos casos de cáncer de próstata. Sin embargo, el tratamiento fallará en una parte de los pacientes. Esto se sabe por un fallo químico (elevación de PSA después del año de la cirugía) o por el desarrollo de metástasis (comúnmente en los ganglios linfáticos y hueso). La capacidad para identificar, o predecir, un paciente post-quirúrgico, así como la probabilidad de encontrar un fallo en el PSA, la recurrencia del cáncer de próstata, y/o el desarrollo de metástasis, proporcionará múltiples beneficios al paciente.

Breve resumen de la invención

La presente invención proporciona un método para determinar el riesgo de recurrencia del cáncer de próstata en un sujeto, comprendiendo dicho método

40 el ensayo de los niveles de expresión en una muestra que comprende células del cáncer de dicho sujeto de seis o más genes que se seleccionan de entre los Genes N^{os} 1 a 362 de las Figuras 14 y 15, la determinación, como un valor agregado, una suma de los niveles de expresión de dichos seis o más genes, y la determinación el riesgo de recurrencia del cáncer de próstata en dicho sujeto basándose en dicho valor agregado, en el que los niveles de expresión se correlacionan con

45 un riesgo bajo de recurrencia del cáncer, o un riesgo alto de recurrencia del cáncer.

La presente invención también proporciona un método para determinar el riesgo de desarrollo de metástasis del cáncer prostático en un sujeto, comprendiendo dicho método

50 el ensayo de los niveles de expresión en una muestra que comprende células de cáncer de próstata, de seis o más genes que se seleccionan de entre los Genes N^{os} 1 a 362 de las Figuras 14 y 15; la determinación, como un valor agregado, una suma de los niveles de expresión de dichos seis o más genes, y la determinación del riesgo de desarrollo de metástasis del cáncer prostático en dicho sujeto basándose en dicho valor agregado, en el que los niveles de expresión se correlacionan con un bajo riesgo de desarrollar metástasis del

55 cáncer de próstata, o un alto riesgo de desarrollar metástasis de cáncer de próstata.

Breve resumen de la divulgación

La divulgación, que engloba los métodos de la invención, también incluye la identificación y el uso de patrones (o perfiles o "firmas") de expresión genética (o de secuencia) que sean clínicamente relevantes para el cáncer de próstata. Los perfiles de expresión genética, que se plasman en la expresión del ácido nucleico, expresión proteica, u otros formatos de expresión, se pueden utilizar para predecir la recurrencia del cáncer de próstata y/o la supervivencia de sujetos que padecen un cáncer de próstata. En realizaciones que implican el uso de prostatectomía, la divulgación incluye métodos para predecir la probabilidad de recurrencia del cáncer de próstata, la metástasis del cáncer, y/o la recurrencia de los niveles elevados de PSA.

En un aspecto, la divulgación incluye métodos para identificar, y luego utilizar, perfiles de expresión genética (o de secuencia) que proporcionan información pronóstica relativa al cáncer de próstata. Los perfiles de expresión se correlacionan con (y por lo tanto son capaces de discriminar entre) pacientes con recurrencia del cáncer buena o mala, metástasis del cáncer, y/o resultados de supervivencia. En algunas realizaciones, la divulgación incluye un método para identificar los perfiles de expresión relevantes para la recurrencia del cáncer y/o la metástasis en sujetos que padecen cáncer de próstata. En otras realizaciones, la divulgación incluye un método para comparar la expresión genética (o de secuencia) en una muestra de células de cáncer de próstata de un paciente respecto a un perfil de expresión identificado para determinar el resultado probable del paciente., tal como tras una prostatectomía. Estas realizaciones de la divulgación se puede utilizar ventajosamente para conseguir una necesidad diagnóstica no satisfecha como es la capacidad de predecir si un paciente se beneficiará probablemente de la cirugía para tratar el cáncer de próstata o si un paciente saldrá mejor con otro tipo de tratamiento o si necesitará un tratamiento adyuvante además de la cirugía.

Un ejemplo no limitante de un paciente que se beneficiará probablemente de la cirugía, tal como una prostatectomía radical, es aquel al que se le predice, por el perfil de expresión de las células de cáncer de próstata del paciente como se desvela en el presente documento, que estará libre de recurrencia y/o metástasis del cáncer después de la cirugía. De una manera relacionada, un ejemplo no limitante de un paciente del que se espera que no se beneficiará de la cirugía es aquel al que se le predice, por el perfil de expresión de sus células de cáncer de próstata como se desvela en el presente documento, que desarrollará metástasis del cáncer después de la cirugía. A modo de ejemplo, la recurrencia del cáncer de próstata suele ser en la misma localización, mientras que la metástasis frecuentemente es en una localización o tejido diferente, tal como un ganglio linfático o hueso como ejemplos no limitantes.

En más realizaciones, el método es para identificar un paciente, a partir de una población de pacientes con células de cáncer de próstata, o tras una prostatectomía, como perteneciente a una subpoblación de pacientes con una recurrencia del cáncer y/o resultado mejor (tal como un riesgo de recurrencia o metástasis menor), con respecto a otra subpoblación, o como perteneciente a una subpoblación con una recurrencia o resultado de supervivencia peor (tal como un riesgo elevado de recurrencia o metástasis), con respecto a otra subpoblación. El método es por lo tanto capaz de distinguir pacientes en al menos dos subpoblaciones o subtipos.

La divulgación incluye un medio no subjetivo para la identificación de pacientes con cáncer de próstata, opcionalmente después de una prostatectomía, como que tendrán probablemente una mejor o peor recurrencia del cáncer, metástasis del cáncer, y/o resultado de supervivencia, ensayando un patrón de expresión que se desvela en el presente documento. Así, donde se ha podido utilizar previamente una interpretación subjetiva (tal como la que se basa en tinción inmunohistoquímica y análisis subjetivos) para determinar el pronóstico y/o el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata, o pacientes tras la prostatectomía, esta divulgación presenta patrones de expresión objetivos, que se pueden utilizar solos o en combinación con otros criterios (subjetivos y/u objetivos) para proporcionar una evaluación más precisa de los resultados de los pacientes, incluyendo la supervivencia y la recurrencia o metástasis del cáncer. Los patrones de expresión de la divulgación incluye por lo tanto un medio para determinar el pronóstico del cáncer de próstata, o tras la prostatectomía.

Los patrones de expresión de la divulgación comprenden más de un gen, o secuencia expresada, capaz de discriminar entre los resultados del cáncer de próstata, o tras prostatectomía, con una precisión significativa. Los niveles de expresión del gen(es), o secuencia(s) que se expresan se identifican y correlacionan con resultados de forma que el/los nivel(es) de expresión es/son relevantes para una determinación de los protocolos de tratamiento preferidos para un paciente. Por lo tanto, la divulgación incluye un método para determinar el resultado de un sujeto que padece cáncer de próstata, opcionalmente tras la prostatectomía, ensayando los niveles de expresión en una muestra que contiene células de cáncer de dicho sujeto que se correlacionan con los resultados de los pacientes como se desvela en el presente documento.

En otro aspecto, la divulgación incluye un método para determinar el riesgo de recurrencia y/o metástasis del cáncer de próstata en un sujeto. El método incluye ensayar los niveles de expresión de una muestra que comprende células de cáncer de próstata de dicho sujeto de dos o más genes que se seleccionan de los Genes N^{os} 1 a 362 de las Figuras 14 y 15 del presente documento, y comparar el nivel de expresión de cada uno de los genes individualmente, o los niveles de expresión agregados *in toto*, con la media o los niveles de expresión medios de los mismos en una población de células de cáncer de próstata. Estas evaluaciones se pueden utilizar entonces para determinar el riesgo de recurrencia de cáncer de próstata y/o metástasis en el sujeto del que se obtuvo la muestra. Los niveles de expresión de los genes desvelados (o las secuencias expresadas) se correlacionan con un bajo riesgo de recurrencia y/o metástasis del cáncer, o un alto riesgo de recurrencia y/o metástasis del cáncer, basándose en la comparación de la media o el nivel de expresión medio de una población de células de cáncer de próstata. Expresado de otra manera, los genes individuales (o las secuencias expresadas) que se desvelan en el presente documento se expresan a niveles mayores o menores (en comparación con la media o el nivel medio de expresión en una población de células de cáncer de próstata) de forma que la desviación de la media o medio se correlaciona con un riesgo mayor o menor como se describe en el presente documento. Cada agregación de desviaciones en dos o más genes (o secuencias expresadas) es un patrón de expresión o perfil de la divulgación.

En algunas realizaciones, se puede llevar a cabo el ensayo de los niveles de expresión por el uso de dos o más sondas de ácido nucleico que se seleccionan de entre las SEC ID N^{os} 1-362 como se desvela en el presente documento. Estas sondas se hibridan, bajo condiciones apropiadas, y detectan las secuencias expresadas como se desvela en el presente documento. En otras realizaciones, se pueden utilizar otras sondas que se hibridan a las mismas secuencias que se expresan como las SEC ID N^{os} 1-362. Estas sondas adicionales se pueden preparar o seleccionar por análisis de las secuencias expresadas detectadas por las SEC ID N^{os} 1-362. En otros casos, la secuencia de sonda adicional puede ser total o parte de las secuencias identificadas como Genes N^{os} 1-362. En muchas realizaciones, una sonda se puede utilizar para detectar una región de secuencia amplificada a partir de una secuencia expresada (o gen) como se describe en el presente documento.

La detección o determinación de los niveles de expresión de dos o más secuencias (genes) se puede referir a como la detección o la determinación de un perfil o firma de expresión. Los patrones de expresión de la divulgación que comprenden dos o más de las secuencias desveladas se identifican y se utilizan como se describen en el presente documento. Para su identificación, se obtiene un gran muestreo de los niveles de expresión genética en una muestra que contiene células de cáncer de próstata a través de la cuantificación de los niveles de expresión de mRNA. En una realización, la divulgación incluye la detección de los niveles de expresión genética (o de secuencia) analizando la expresión global o casi global, de células únicas o poblaciones celulares homogéneas que se han extraído de, o de otra manera aisladas o purificadas de entre células contaminantes más allá de lo que es posible por una biopsia simple. Debido a que la expresión de muchos genes fluctúan entre las células de diferentes pacientes así como entre células de la muestra del mismo paciente, se utilizan datos múltiples de la expresión de secuencias genéticas individuales como datos de referencia para generar modelos que a su vez permiten la identificación de genes y secuencias individuales, cuya expresión se correlacionan con resultados de cáncer de próstata, o tras la prostatectomía.

Los niveles de expresión de varios genes en esos modelos se analizan después para identificar las secuencias de ácido nucleico, cuyas expresiones se correlacionan positiva o negativamente con un resultado de cáncer de próstata o tras una prostatectomía. La presente divulgación incluye secuencias de ácido nucleico, que son un subgrupo de secuencias expresadas en una célula, que se han identificado como que se correlaciona con resultados como se describe en el presente documento. Un patrón o perfil de expresión de la divulgación incluye una combinación de estas secuencias (o genes) identificadas. El uso de muestras múltiples para la identificación de las secuencias expresadas aumenta la confianza con la que se considera que un gen se correlaciona con recurrencia, metástasis y/o resultado de supervivencia del cáncer de próstata. Sin suficiente confianza, sigue impredecible si un gen particular se correlaciona actualmente con un resultado y también es impredecible si la expresión de un gen se puede utilizar satisfactoriamente para identificar el resultado de un paciente o sujeto con cáncer de próstata, o tras la prostatectomía. Una vez que se identifiquen, una o más secuencias de ácido nucleico que corresponden a los genes desvelados (o secuencias expresadas) se pueden seleccionar para evaluar un perfil de expresión a detectarse o evaluarse en cuanto a sus propiedades predictivas.

Se puede utilizar un perfil de niveles de expresión que se correlaciona altamente con un resultado con respecto a otro para ensayar una muestra que contienen una célula de cáncer de próstata de un sujeto o paciente para predecir el resultado del sujeto del que se obtuvo la muestra. Tal ensayo se puede utilizar como parte de un método para determinar el tratamiento terapéutico para dicho sujeto basándose en el resultado identificado.

Los genes correlacionados se pueden utilizar en parejas (con precisión significativa) o en cantidades mayores para aumentar la capacidad para correlacionar precisamente un fenotipo de expresión molecular con un resultado de cáncer de próstata o tras la prostatectomía. Esta correlación proporciona una determinación molecular de los resultados de recurrencia de cáncer de próstata, metástasis del cáncer y/o supervivencia como se desvelan en el presente documento. Si estar ligados por teoría alguna, y ofrecido para mejorar la comprensión de la presente divulgación, la determinación molecular desvelada es más potente que otros indicadores moleculares relacionados con el cáncer de próstata, tales como la determinación de los niveles del antígeno sérico de próstata (PSA). Usos adicionales de los patrones y perfiles de expresión correlacionados son para clasificar células y tejidos; determinación de diagnóstico y pronóstico; y determinación y/o alteración de la terapia.

La capacidad para discriminar la confiere la identificación de la expresión de las secuencias genéticas individuales como relevantes y no por la forma del ensayo utilizado para determinar el nivel actual de expresión. Un ensayo puede utilizar cualquier característica de identificación de un gen individual identificado como se desvela en el presente documento siempre que el ensayo refleje, cuantitativa o cualitativamente, la expresión de la secuencia genética en el "transcriptoma" (la parte transcrita de genes de un genoma) o el "proteoma" (parte traducida de los genes que se expresan en un genoma). Las características de identificación incluyen, pero no se limitan a estas, secuencias únicas de ácido nucleico que se utilizan para codificar (ADN), o expresan (ARN), dicho gen o epítomos específicos de, o actividades de, una proteína codificada por dicho gen. Todo lo que se necesita es la identidad de la secuencia del gen necesaria para discriminar entre los resultados del cáncer de próstata, o tras la prostatectomía y una muestra que contiene células apropiadas para su uso en un ensayo de expresión.

De manera similar, la naturaleza de la muestra que contiene las célula, no está limitada, y se pueden utilizar como tejido fresco, tejido fresco congelado, y tejido fijado, tal como los tejidos fijados en formalina embebidos en parafina

(FFPE) en los métodos desvelados. En algunas realizaciones, la muestra puede ser de una biopsia por aguja (central) u otra biopsia.

5 Para detectar un patrón o perfil de expresión identificado, la divulgación incluye detectar los patrones de expresión genética (o de secuencia) reuniendo la expresión genética global o casi global de células únicas o poblaciones celulares homogéneas que se han extraído, o de otra manera aislado o purificado de células contaminantes más allá de una simple biopsia. Los niveles de expresión de los genes (secuencias) del perfil o patrón se detectan o se miden de otra manera. En otras realizaciones, un método solo puede detectar o medir los niveles de expresión de los genes (secuencias) del perfil sin evaluar o sin otra determinación de la expresión de la expresión de otros genes o secuencias.

15 En un aspecto adicional, el análisis de los niveles de expresión se puede llevar a cabo en combinación con, o en vez de, otras evaluaciones o indicadores de cáncer de próstata. En algunas realizaciones, las evaluaciones se hacen en combinación con un método que determina el grado de cáncer de próstata en una muestra que comprende células de cáncer prostático de un sujeto. Una tercera posibilidad es la combinación con detección o determinación de los niveles de PSA en un sujeto, opcionalmente antes del procedimiento que se utiliza para aislar las células de cáncer de próstata. Por supuesto es posible una combinación de uno cualquiera, dos o de estos tres ejemplos representativos. Cuando se utiliza más de un tipo de evaluación, el resultado es un análisis multivariado. La divulgación incluye expresamente todas las combinaciones posibles de evaluación descritas en el presente documento como realizaciones multivariadas.

25 En general, se puede utilizar cualquier método aceptado para evaluar el grado y/o estadio de un cáncer de próstata que sea conocido por el experto en la técnica. En algunos casos, el método de determinación del grado de cáncer de próstata comprende la determinación de la puntuación de Gleason (o Grado Gleason). En otros casos, el método de determinación del estadio de cáncer de próstata comprende una determinación de acuerdo con el sistema de estadificación del Comité Conjunto Americano del Cancer (AJCC) para evaluar el estadio del cáncer de próstata. Y como se describe en el presente documento, el análisis de los niveles de expresión genética (de secuencia) se puede llevar a cabo o lugar o de la puntuación de Gleason o de la determinación de estadio del tumor del AJCC.

30 En el caso de los niveles de PSA, su evaluación puede llevarse a cabo antes de la prostatectomía que se utiliza para proporcionar una muestra que comprende células de cáncer prostático para su uso en cualquiera de los métodos desvelados en el presente documento.

35 En un aspecto más, la divulgación incluye medios físicos y metodológicos para detectar la expresión de genes (o secuencias) desveladas en el presente documento. Estos medios pueden dirigirse al ensayo de uno o más aspectos de las matrices de ADN subrayando la expresión del gen (o secuencia), del ARN que se utiliza como intermediario para expresar el gen (o secuencia), o del producto proteínico expresado por el gen (o la secuencia).

40 Una ventaja que proporciona la divulgación es que las células contaminantes, no del cáncer de próstata (tales como los linfocitos y otras células del sistema inmunitario) se pueden eliminar o reducir su efecto en las mediciones de los patrones de expresión desvelados en el presente documento para predecir la recurrencia y/o los resultados de supervivencia de los pacientes. Tal contaminación está presente cuando se utiliza una biopsia que contiene muchos tipos celulares para generar los perfiles de expresión genética.

45 Aunque la presente divulgación se describe principalmente en el contexto del cáncer de próstata humano, puede practicarse en el contexto del cáncer de próstata de cualquier animal que se sepa que puede padecer potencialmente un cáncer de próstata. Ejemplos no limitantes de animales para la aplicación de la presente divulgación son mamíferos, particularmente aquellos importantes en aplicaciones agrícolas (tales como, pero sin limitarse a, vacas, ovejas, caballos, y otros "animales de granja"), modelos animales de cáncer de próstata, y animales de compañía (tales, pero sin limitarse a, perros y gatos).

Breve descripción de las figuras

55 La Figura 1 ilustra un esquema de análisis de datos representativo, basado en muestras de pacientes humanos como se describe en el Ejemplo 1 y la Tabla 1 del presente documento.

La Figura 2 muestra el resultado de las iteraciones de la selección de 500 genes del algoritmo Random Forests™ como se describe en el presente documento.

60 La Figura 3A muestra una identificación representativa del cáncer de próstata en un portaobjetos que contiene un espécimen de prostatectomía radical (tejido FFPE) con un área identificada de tejido canceroso. La Figura 3B muestra el material de cáncer de próstata escindido (macro-disecionado) tras la retirada del tejido no canceroso.

65 La Figura 4 muestra la correlación entre la firma de riesgo genético y el grado o puntuación de Gleason ($\leq 6,7$ o ≥ 8) de muestras de los grupos de entrenamiento y de ensayo.

La Figura 5 muestra la correlación entre la firma de riesgo genético y el estadio tumoral patológico AJCC (II o III) de muestras de los grupos de entrenamiento y de ensayo.

5 La Figura 6 muestra la correlación entre la firma de riesgo genético y el valor del PSA (antígeno sérico prostático) pre-operatorio de muestras de los grupos de entrenamiento y de ensayo.

10 La Figura 7 muestra los resultados del análisis de Kaplan-Meier para los libres de fallo de PSA (aumento de los valores del PSA) tras la intervención quirúrgica para tratar el cáncer de próstata. Los resultados muestran la segregación en una subpoblación de “bajo” riesgo con recurrencia del cáncer y resultados de supervivencias mejores (menor incidencia de recurrencia y muerte debidas a la metástasis) y una subpoblación de “alto” riesgo con peores resultados (mayor incidencia de recurrencia y metástasis).

15 La Figura 8 muestra los resultados del análisis de Kaplan-Meier para los libres del fallo del PSA tras la intervención quirúrgica para tratar el cáncer de próstata en muestras de células con grados o puntuaciones de Gleason de ≤ 6 y 7. Los resultados muestran la segregación en una subpoblación de “bajo” riesgo con recurrencia del cáncer y resultado de supervivencia mejores (menor incidencia de recurrencia y muerte debido a metástasis) y una subpoblación de “alto” riesgo con resultados peores de recurrencia del cáncer (mayor incidencia de recurrencia y metástasis). Se observan resultados similares si las muestras se separan entre las que tienen un grado o puntuación de Gleason de ≤ 6 , puntuación de 7, o puntuación de ≥ 8 .

20 La Figura 9 muestra las curvas de supervivencia basadas en el Grado de Gleason solo.

La Figura 10 muestra las curvas de supervivencia basadas en el Estadio del AJCC solo.

25 La Figura 11 muestra los resultados de la utilización de una Puntuación de Riesgo desvelada (basada en 62 genes representativos) para segregar 189 pacientes en subpoblación de “bajo” riesgo con mejor probabilidad de resultados de supervivencia (menor incidencia de muerte debido a la metástasis) y una subpoblación de “alto” riesgo con peores resultados (mayor incidencia de metástasis) durante 10 años.

30 La Figura 12 muestra un gráfico de la Puntuación de Riesgo de la Figura 11 frente a la probabilidad de metástasis en 10 años. Como se indica en el gráfico, una puntuación por encima de 0 en las células de cáncer de próstata de un sujeto indica un aumento del riesgo de metástasis que se producen en los 10 años siguientes a la intervención quirúrgica.

35 La Figura 13 resume y compara el uso del análisis univariado y multivariado para el fallo del PSA. El Estadio AJCC indicado es II frente a III. CI se refiere al intervalo de confianza.

40 La Figura 14 enumera las anotaciones e identifica la información de 337 genes para su uso como se describe en el presente documento. El N° de Gen se puede utilizar como referencia cruzada de cada gen con la correspondiente SEC ID N° de la sonda y su información de actuación de la Tabla 1 posterior. La frecuencia con la que se producen las moléculas identificadas entre los 500 grupos generados (como se describe en el Ejemplo 1) se indica en la columna “frecuencia”. Las columnas restantes contienen información identificativa de cada gen, tal como el número de registro del gen (columna “Clave de búsqueda”), número de registro de la correspondiente secuencia de la sonda de la Tabla 1 (columna “ID de sonda”), símbolo del nombre del gen (columna “Símbolo”), y una breve descripción (última columna).

45 La Figura 15 enumera las anotaciones y la información de identificación para 25 genes adicionales como se describe en el presente documento. El N° de Gen y la información de su actuación (valores z y p) se pueden utilizar como referencia cruzada de cada gen con la SEC ID N° correspondiente de la sonda y su información de actuación de la Tabla 3 posterior. La información identificativa de cada gen incluye el número de registro del gen (columna “Clave de búsqueda”), el número de registro de la secuencia correspondiente de la sonda de la Tabla 3 (columna “ID de sonda”), símbolo del nombre del gen (columna “Símbolo”), y una breve descripción (última columna).

55 Descripción detallada de los modos de practicar la divulgación

Definiciones de los términos

60 Un “patrón” o “perfil” o “firma” de expresión genética se refiere a la expresión relativa de dos o más genes (secuencias expresadas) entre dos o más resultados de cáncer de próstata, o tras la prostatectomía, recurrencia del cáncer, metástasis o supervivencia cuya expresión se correlaciona con la capacidad de distinguir entre los resultados.

65 Un “gen” o “secuencia expresada” es un polinucleótido que codifica, y se expresa de una manera detectable, un producto distintivo, si es de naturaleza ARN o proteináceo. Se aprecia que más de un polinucleótido puede codificar un producto distintivo. El término incluye alelos y polimorfismos de un gen o secuencia expresada que codifica el

mismo producto, o un análogo asociado funcionalmente (incluyendo la ganancia, pérdida, o modulación de la función) del mismo, basándose en la localización cromosómica y la capacidad de recombinarse durante la mitosis normal.

5 Los términos “correlacionar” o “correlación” o equivalentes de los mismos se refiere a una asociación entre la expresión de dos o más genes y el estado fisiológico de una célula prostática para la exclusión de uno o más estados que se identifican por los métodos que se describen en el presente documento. Un gen se puede expresar a niveles más altos o más bajos y estar aún correlacionados con uno o más resultados o estados de un cáncer de próstata o tras la prostatectomía. Una forma de expresar la correlación es con un valor z como se desvela en el
10 presente documento para la expresión de varios genes (o secuencias expresadas). El valor z se puede apreciar como que indica la longitud, o el peso, de la asociación entre el nivel de expresión de un gen (o secuencia expresada) y un resultado particular, tal como recurrencia del cáncer, metástasis del cáncer, y/o supervivencia en el tiempo. El valor puede tener un signo positivo o negativo (+/-) con arbitrariedad, pero constantemente, indica la sobre o bajo expresión, respectivamente. Debido a que los signos son arbitrarios, su asignación puede revertirse
15 fácilmente (pero constantemente) sin un efecto perjudicial.

En algunas realizaciones, la fuerza (o peso) se multiplica por el nivel de expresión de un gen determinado (o secuencia expresada), tras la normalización de la misma (tal como respecto a la expresión de un gen de referencia que se expresa a niveles relativamente constantes) para proporcionar un valor o puntuación para la expresión de
20 ese gen (o secuencia). En muchos casos los datos de expresión se normalizan, se centran en la media, y se transforman logarítmicamente como conoce un experto en la técnica antes de su uso posterior, tal como en un análisis de agrupamiento y discriminatorio. Cuando se utiliza uno o más niveles de expresión (como en el caso de un patrón o perfil de expresión genética), los valores o puntuaciones se pueden sumar y luego analizarse como un valor agregado para evaluar la correlación o llevar a cabo la clasificación basada en la correlación.

25 Un “polinucleótido” es una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, sean ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos. Este término se refiere solamente a la estructura primaria de la molécula. Por lo tanto, este término incluye ADN y ARN monocatenarios y bicatenarios. También incluye tipos conocidos de modificaciones que incluyen marcas conocidas en la técnica, metilación, “caps”, sustitución de uno o más de los nucleótidos de origen
30 natural con un análogo, y modificaciones internucleótido tales como enlaces sin carga (por ejemplo, fosforotioatos, fosforditioatos, etc.), así como formas no modificadas del polinucleótido.

El término “amplificar” se utiliza en el sentido amplio para significar que la creación de un producto de amplificación se puede hacer enzimáticamente con ADN o ARN polimerasas. “Amplificación” como se utiliza en el presente
35 documento, se refiere en general al proceso de producción de múltiples copias de los deseados de una muestra. “Múltiples copias” significa al menos 2 copias. Una “copia” no necesariamente significa una complementariedad o identidad de secuencia perfecta de la secuencia matriz.

El término “correspondiente” puede referirse, si es apropiado, a una molécula de ácido nucleico que comparte una
40 cantidad sustancial de identidad de secuencia con otra molécula de ácido nucleico. Una cantidad sustancial significa al menos un 95%, habitualmente al menos un 98% y más habitualmente al menos un 99%, y la identidad de secuencia se determina utilizando el algoritmo BLAST, como se describe en Altschul et al. (1990), J. Mol. Biol. 215:403-410 (utilizando el ajuste por defecto publicado, es decir los parámetros $w = 4$, $t = 17$). Los métodos para amplificar el ARNm se conoce en general en la técnica, e incluyen la PCR de transcripción inversa (RT-PCR) y los
45 descritos en la Solicitud de Patente de EE. UU. 10/062.857 (presentada el 25 de octubre de 2001), así como las Solicitudes Provisionales de Patente de EE. UU. 60/298.847 (presentada el 15 de junio de 2001) y 60/257.801 (presentada el 22 de diciembre de 2000).

Otro método que se puede utilizar es la PCR cuantitativa (o Q-PCR). De manera alternativa, el ARN puede marcarse
50 directamente como el ADNc correspondiente por métodos conocidos en la técnica.

Una “micromatriz” es una matriz lineal o bidimensional de regiones distintivas, que tiene cada una un área definida, que se forma sobre la superficie de un soporte sólido tal como, pero sin limitarse a esto, membranas de cristal, plástico, o sintéticas. La densidad de las regiones distintivas en una micromatriz se determina por el número total de
55 polinucleótidos inmovilizados que se van a detectar en la superficie de una fase sólida única del soporte, tal como al menos aproximadamente $50/\text{cm}^2$, al menos aproximadamente $100/\text{cm}^2$, al menos aproximadamente $500/\text{cm}^2$, pero menos de aproximadamente $1.000/\text{cm}^2$ en algunas realizaciones. Las matrices pueden contener menos de aproximadamente 500, aproximadamente 1000, aproximadamente 1500, aproximadamente 2000, aproximadamente 2500, o aproximadamente 3000 polinucleótidos inmovilizados en total. Como se utiliza en el presente documento, una micromatriz ADN es una matriz de oligonucleótidos o polinucleótidos situada en un chip u otras superficies que se usa para hibridarse con polinucleótidos amplificados o clonados de una muestra. Como la posición de cada grupo particular de polinucleótidos de la matriz se conoce, se pueden determinar las identidades de polinucleótidos muestra basándose en su unión a una posición particular de la micromatriz.

65 Debido a que la divulgación se relaciona con la identificación de genes (o secuencias expresadas) que se están sobre o bajo expresados, una realización de la divulgación implica la determinación de la expresión por hibridación

de ARNm, o una versión amplificada o clonada del mismo (tal como ADN o ADNc), de una muestra celular respecto a un polinucleótido que es único para una secuencia genética particular. Los polinucleótidos de este tipo pueden contener al menos aproximadamente 20, al menos aproximadamente 22, al menos aproximadamente 24, al menos aproximadamente 26, al menos aproximadamente 28, al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 32 pares de bases consecutivas de una secuencia genética que no se encuentran en otras secuencias genéticas. El término “aproximadamente” como se utiliza en la frase anterior se refiere a un aumento o descenso de 1 a partir del valor numérico establecido. Otras realizaciones pueden utilizar polinucleótidos de la menos o aproximadamente 50, al menos o aproximadamente 100, al menos o aproximadamente 150, al menos o aproximadamente 200, al menos o aproximadamente 250, al menos o aproximadamente 300, al menos o aproximadamente 350, o al menos o aproximadamente 400 pares de bases de una secuencia genética que no se encuentra en otras secuencias genéticas. El término “aproximadamente” como se utiliza en la frase anterior se refiere a un aumento o disminución del 10% a partir del valor numérico establecido. Tales polinucleótidos también se pueden referir a unas sondas de polinucleótidos que son capaces de hibridarse con secuencias de gene, o partes únicas de las mismas, descritas en el presente documento. En muchos casos, las condiciones de hibridación son condiciones de rigurosidad de aproximadamente el 30% v/v a aproximadamente el 50% de formamida y desde aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 0,15 M de sal para hibridación y desde aproximadamente 0,01 M a aproximadamente 0,15 M de sal para las condiciones de lavado con aproximadamente 55 a aproximadamente 65 °C o mayores, o condiciones equivalentes a estas.

En otras realizaciones, se pueden utilizar otras sondas que se hibridan a las mismas secuencias expresadas como SEC ID N^{os} 1-362. Estas sondas adicionales se pueden preparar o seleccionar por el análisis de las secuencias expresadas detectadas por las SEC ID N^{os} 1-362. Tales sondas de polinucleótidos adicionales para su uso en la divulgación pueden tener una identidad de aproximadamente o un 95%, aproximadamente o un 96%, aproximadamente o un 97%, aproximadamente o un 98%, aproximadamente o un 99% con las secuencias genéticas que se van a utilizar. La identidad se determina utilizando el algoritmo BLAST como se ha descrito anteriormente. Estas sondas adicionales también se pueden describir sobre la base de la capacidad de hibridarse a genes y secuencias expresadas de la divulgación bajo condiciones de rigurosidad como se han descrito anteriormente o condiciones equivalentes a estas.

En muchos casos, las secuencias son las de ARNm codificado por los genes, el correspondiente ADNc de tales AR, y/o versiones amplificadas de tales secuencias. En algunas realizaciones de la divulgación, las sondas de polinucleótidos están inmovilizadas en una matriz, otros dispositivos, o en manchas individuales que localizan las sondas. En muchas realizaciones, las sondas se dirigen a una región de un gen (o secuencia expresada) es decir, o contiene una parte de una región 3' sin traducir. En algunos casos, la región está en aproximadamente 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, o 900 o más nucleótidos de la señal de poliadenilación o cola poliadenilada de un ARNm.

De manera alternativa, y en otra realización de la divulgación, la expresión genética se puede determinar por el análisis de las proteínas expresadas en una muestra celular de interés por el uso de uno o más anticuerpos específicos de uno o más epítopos de productos genéticos individuales (proteínas) en dicha muestra celular. Tales anticuerpos se pueden marcar para permitir su detección fácilmente tras la unión con el producto genético.

El término “marca” se refiere a una composición capaz de producir una señal detectable indicativa de la presencia de la molécula marcada. Marcas adecuadas incluyen radioisótopos, nucleótidos cromóforos, enzimas, sustratos, moléculas fluorescentes, restos quimioluminiscentes, partículas magnéticas, restos bioluminiscentes, y similares. Como tal, una marca es cualquier composición detectables por medios espectroscópicos, fotoquímicos, bioquímicos, inmunoquímicos, eléctricos, ópticos o químicos.

El término “soporte” se refiere a soportes convencionales tales como perlas, partículas, varillas, fibras, filtros, membranas y soportes de silano o silicato tales como portaobjetos de cristal.

Como se utiliza en el presente documento, una “muestra de tejido prostático” o “muestra celular de cáncer de próstata” se refiere a una muestra de tejido prostático aislada de un individuo, tal como el afectado de cáncer de próstata. La muestra puede ser de material retirado por medio de una prostatectomía, tal como una prostatectomía radical. De manera alternativa, se pueden obtener por otros medios, tales como una biopsia por aguja (central) u otras técnicas de biopsia, como las biopsias dirigidas lateralmente, la estrategia convencional de biopsia por sextante, diferentes combinaciones de biopsias de sextante y lateral como técnicas extendidas, biopsia de próstata guiada por ecografía transrectal, y otras conocidas por los expertos en la técnica, Tales muestras se aíslan primariamente (al contrario que las células cultivadas) y se pueden recolectar por cualquier método reconocido en la técnica. En algunas realizaciones, la “muestra” se puede recolectar por un método invasivo, incluyendo, pero sin limitarse a este, biopsia quirúrgica. Una muestra puede contener células del tumor de próstata que se aíslan por métodos conocidos u otros métodos apropiados que se consideran deseables por el experto. Los métodos de aislamiento incluyen, pero sin limitarse a estos, microdissección, microdissección por captura con láser (LCM), o microdissección con láser (LMD) antes de su uso de acuerdo con la divulgación.

“Expresión” y “expresión genética” incluye la transcripción y/o traducción de material de ácido nucleico.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión “que comprende” y sus relacionadas se utilizan en su sentido inclusivo; es decir, equivalente a la expresión “que incluye” y sus relacionadas.

5 Condiciones que “permiten” que se produzca un acontecimiento o condición que sea “adecuado” para que ocurra un acontecimiento, tal como la hibridación, extensión de cadena, y similares, o condiciones “adecuadas” son condiciones que no evitan que ocurran tales acontecimientos. Por lo tanto, estas condiciones permiten, potencian, facilitan o son conductivas al acontecimiento. Tales condiciones, conocidas en la técnica y descritas en el presente documento, dependen de, por ejemplo, la naturaleza de la secuencia de nucleótidos, temperatura, y condiciones tampón. Estas condiciones también depende del evento que se desea, tal como hibridación, escisión, extensión de
10 cadena o transcripción.

“Mutación” de secuencia, como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier alteración en la secuencia de un gen de interés desvelado en el presente documento, en comparación con una secuencia de referencia. Una mutación de secuencia incluye cambios de nucleótidos únicos, o alteraciones de más de un nucleótido en una
15 secuencia, debidos a mecanismos tal como sustitución, eliminación o inserción. El polimorfismo de un nucleótido simple (SNP) también es una mutación de secuencia como se utiliza en el presente documento. Debido a que la presente divulgación se basa en el nivel de expresión genética (o de secuencia), las mutaciones en regiones no codificantes, pero reguladoras, de genes que se desvelan en el presente documento también se pueden ensayar en la práctica de la divulgación.

20 “Detección” incluye cualquier medio de detectar, incluyendo la detección directa e indirecta de la expresión genética los cambios de la misma. Por ejemplo, se pueden observar productos “detectablemente menos” directa o indirectamente, y el término indica cualquier reducción (incluyendo la ausencia de señal detectable). De manera similar, un producto “detectablemente más” significa cualquier aumento, tanto si se observa directa como
25 indirectamente.

Prostatectomía se refiere a la extracción del tejido prostático por un médico experto, tal como un cirujano. Ejemplos no limitantes incluyen la prostatectomía radical, prostatectomía abierta (tradicional) (que implica una incisión a través del periné); prostatectomía laparoscópica; y prostatectomía robotizada (con preservación nerviosa).
30

Puntuación de Gleason se refiere a la graduación de una muestra de cáncer de próstata por un patólogo experto de acuerdo con el sistema de Gleason, que asigna una puntuación de Gleason utilizando números del 1 al 5 basándose en las similitudes de las células de una muestra de tejido tisular, con respecto a un tejido canceroso o un tejido prostático normal. Los tejidos que se parecen más al tejido prostático normal tiene una puntuación o grado de 1 mientras que un tejido que carece de características normales y que tiene células que parecen diseminarse anárquicamente por la próstata tiene una puntuación o grado de 5. Las puntuaciones o grados de 2 a 4, inclusive, tienen características entre estas posibilidades. Pero debido a que los cánceres de próstata pueden tener áreas con puntuaciones o grados diferentes, se dan las puntuaciones o grados separados a las dos áreas que suponen la mayoría del tejido. Las dos puntuaciones o grados se suman para dar una puntuación de Gleason (o suma de
35 Gleason) entre 2 y 10.

A menos de que se defina de otra manera todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitado en la técnica a la que pertenece la presente divulgación.
40

45 General

La divulgación se basa en parte en el descubrimiento predictores basados en la expresión genética (o de secuencia) del fallo del antígeno sérico prostático (PSA) utilizando grupos de entrenamiento y de ensayo de muestras de cáncer de próstata de tejidos FFPE archivados desde 1993-1995. Las muestras tienen datos del seguimiento clínico a largo plazo de los pacientes, incluyendo aquellos sin evidencia de enfermedad (NED) durante al menos 10 años tras la cirugía y aquellos que desarrollaron una recurrencia posterior (tal como una metástasis a distancia), de los que se obtuvieron las muestras. Se identificaron 62, 92, 337 y 362 genes (o secuencias expresadas), de un grupo de inicio de aproximadamente 1536 genes con un alto grado de expresión dinámica (o variación en los niveles de expresión) de diferentes tipos de cáncer, por medio del perfil de expresión basado en el ARN de las muestras. Los niveles de expresión de estos genes se correlacionan con el fallo del PSA e I9os resultados clínicos como se describen en el presente documento y por lo tanto se pueden utilizar como predictores como se describe en el presente documento. Se había comunicado que los genes que se identificaron participaban en funciones celulares incluyendo el ciclo celular, la coagulación de la sangre y la curación de heridas, regulación de la transcripción, y apoptosis.
50
55
60

La capacidad predictiva del patrón (perfil) de expresión genética desvelado se puede correlacionar con la puntuación de Gleason y el estadio tumoral del AJCC. También es consistente con los niveles preoperatorios de PSA. El perfil también tiene la capacidad de estratificar las muestras con las puntuaciones de Gleason de ≤ 6 y 7 en bajo y alto riesgo de fallo de PSA. En los análisis multivariados con factores pronósticos conocidos, el perfil era la única predicción que permanecía estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Por lo tanto, la detección del perfil en la biopsia, o en el tejido extraído durante la prostatectomía, permitía distinguir entre cánceres indolentes y agresivos.
65

La divulgación incluye la identificación y el uso de los patrones (o perfiles o “firmas”) de expresión genética que discriminan entre (o se correlacionan con) los resultados de supervivencia y recurrencia en el cáncer de próstata de un sujeto. Tales patrones se pueden determinar por los métodos de la divulgación por medio del uso de varias células o muestras de tejido de referencia, tal como las que ha revisado un patólogo experto en la patología del
 5 cáncer de próstata, que reflejan las células de cáncer de próstata en oposición a las normales u otras células no cancerosas. Los resultados que experimentan los sujetos cuyas muestras se pueden correlacionar con los datos de expresión para identificar patrones que se correlacionan con los resultados. Debido a que el perfil de expresión genética total se diferencia de persona a persona, cáncer a cáncer, y célula cancerosa a células cancerosa, las correlaciones entre ciertas células y genes expresados o bajo expresados se puede hacer como se desvela en el
 10 presente documento para identificar genes que son capaces de discriminar entre resultados del cáncer de próstata.

Identificación y descripción de genes y secuencias

La divulgación se puede practicar con dos o más de cualquiera de los genes desvelados (secuencias expresadas)
 15 que se han encontrado para expresarse diferencialmente con respecto al resultado del cáncer de próstata o tras la prostatectomía, tal como el aumento del PSA de > 0,2 ng (“fallo del PSA”). La identificación se hizo utilizando los perfiles de expresión de varias poblaciones celulares homogéneas de cáncer de próstata. El nivel de expresión de cada gen del perfil de expresión se puede correlacionar con un resultado en particular. De manera alternativa, los niveles de expresión de dos o más genes (secuencias expresadas) se pueden agrupar (combinar) y usar basándose
 20 en las correlaciones con resultados particulares. Ejemplos no limitantes de resultados incluyen pero no se limitan a estos, metástasis distante, tal como a ganglios linfáticos o hueso, o necesidad de quimioterapia de seguimiento o radioterapia o crioterapia. En realizaciones adicionales, el perfil de expresión se puede utilizar para estratificar sujetos o pacientes en un pronóstico diferencial de “espera en observación” frente a “necesidad de más tratamiento” en donde el último incluye terapia neoadyuvante o adyuvante más allá de la cirugía para eliminar el cáncer/tumor de
 25 próstata. Los métodos desvelados pueden por lo tanto utilizarse como parte del manejo del cáncer de próstata.

Los genes con correlaciones significativas con los resultados de supervivencia en el cáncer de próstata (o tras la prostatectomía), metástasis, o recurrencia se utilizan para discriminar entre resultados. De manera alternativa, los genes con correlaciones significativas se pueden utilizar en combinación con genes con correlaciones bajas para
 30 formar un patrón o perfil de la divulgación sin pérdida significativa de capacidad de discriminar entre resultados. Tales combinaciones (o patrones de expresión) se pueden seleccionar y ensayar por medios apropiados reconocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, análisis de agrupamiento, máquinas de vectores de soporte, redes neurales u otro algoritmo conocido en la técnica. Los patrones o perfiles son capaces de predecir la clasificación de una muestra desconocida que se basa en la expresión de los genes utilizados para la discriminación
 35 en los modelos. Se puede utilizar la validación cruzada “deja uno fuera” para ensayar la actuación de varias combinaciones y para ayudar a identificar los pesos (genes o secuencias expresadas) que son menos informativos o van en detrimento de la capacidad predictiva de una combinación. La validación cruzada también se puede utilizar para identificar genes o secuencias, cuya expresión aumenta la capacidad predictiva de los modelos.

Los genes desvelados (secuencias) que se expresan en correlación con resultados particulares del cáncer de
 40 próstata, o tras la prostatectomía, proporcionan la capacidad de enfocar el análisis de expresión genética a solo los genes que contribuyen a la capacidad para estratificar un sujeto entre diferentes resultados. La expresión de otros genes en una célula de cáncer de próstata sería incapaz relativamente de proporcionar información que concierne, y
 45 asistir así al pronóstico diferencial (o discriminación) del resultado de un cáncer de próstata.

Como apreciará un experto en la técnica, las combinaciones (perfiles o patrones de expresión) son altamente útiles incluso cuando se basan en un pequeño grupo de datos de expresión genética de referencia y pueden llegar a ser gradualmente precisos con la inclusión de más datos de referencia aunque el aumento gradual de la precisión probablemente disminuirá con cada dato adicional. La preparación de datos de referencia de la expresión genética
 50 utilizando genes identificados y desvelados en el presente documento para discriminar entre diferentes resultados del cáncer de próstata o tras la prostatectomía, se hace de forma rutinaria y se puede realizar fácilmente por un experto para permitir la generación de modelos como se ha descrito anteriormente para predecir el estado de una muestra desconocida basándose en los niveles de expresión de estos genes.

55 La divulgación incluye las secuencias expresadas en la siguiente Tabla 1 y los genes expresados en la Figura 14.

ES 2 527 062 T3

Tabla 1

SEC ID Nº	Frec.	Secuencia de la sonda	z	P	Grupo de 62
1	500	GGCTGCTAGAAGGCGCATTCAATATCAGTACTGTTTAACGAGTGCG	-3,00978	0,004298	sí
2	488	TGACTGGATGGACACATTGCTGTGGGTAGTCCCTCCTACTAGGA	3,250421	0,000878	sí
3	475	CCAACTATGAAAGGCCATAGAAACGTTTTAATTTTCAATGAAGTCACTGA	1,295466	0,199714	sí
4	386	ATATTTTGGTGTGGGAGGCATGCAGTCAATATTTGTACAGTTAGT	2,775622	0,00728	sí
5	349	TGCATGGTTGGTCTGAAAATAGAGTTGGGCTTAATGTTGACTTCTATTAC	5,04529	6,51 E-06	sí
6	338	TCACATCAGTCTCCGGAATCAAGATCAACATATCAGGTGGTCATT	3,405667	0,000631	sí
7	334	CCCCACCCCTATCGTGGTTATTGTGTTTTGGACTGAATTTACTTG	4,583428	2,21 E-07	sí
8	297	CCGGATGGTCTTCTAATTTTCTGCTAACCTGACTGTGGTGTGTGTA	3,80189	0,000379	sí
9	291	CCTCCGAGCTGCTAGCTGACAAATACAATTCGAAGGAATCCAAA	3,710157	0,00019	sí
10	287	GCCTGTATCCCGGTGGGAGTACTATGAGTCACTGTACACAGAACG	-3,6926	0,000507	sí
11	267	AAACCATCAGCCGGCCTTTTATATGGGTCTTCACTCTGACTAGAATT	3,57085	0,0014	sí
12	267	GACTGATGCCAGGACAACCTTTCTCCAGATGTAACAGAGAGACATG	-4,19554	2,68E-05	sí
13	259	CACTGGACAGCGTTCGAGTGTGGGTTTTAACATCCCTGTGAGATT	2,634469	0,006429	sí
14	254	GATCTGGGATCACGCCTTGCCCAAGTGTGAGATTACCTTTCT	2,052031	0,040119	sí
15	244	TTCAGGCTTAATGCTGCACCTAGATATAAATGCTAATGATACTTGGGTT	5,729346	2,33E-07	sí
16	232	GAGTCAGTGGATGGACAGGTGGTTTCTCCACAAGAGAGAAAAT	-3,406	0,001156	sí
17	227	TGGTAGGAGATACTAATTGGATTCCGAGATATAATTGGATTTGGCCA	-1,61758	0,110916	sí
18	211	CCTAAGGTGGTTGTGCTCGGAGGGTTTCTTGTTCTTTTCCATTTT	1,001552	0,315659	sí
19	194	GCTCAATATCCAGAATAGTTTTCAATGTATTAATGAAGTGATTAATTGGCT	4,402902	4,56E-06	sí
20	169	TTGCTTTTTCTCCTTTGQATQTTGGAAGGTAGAGAAAATTTTATAAA	3,113451	0,002649	sí
21	181	AGGCCTCATCTCCACTGAAGAGTATGGATTGAAGGATTGTGAAC	4,029959	5,79E-05	sí
22	181	GCTGAAGACCCTGAGGAGCTTCGCAACTACATGAGAGGATC	2,98415	0,004216	sí
23	178	TGTTTCAAACCACTTGCCATCCTGTTAGATTGCCAGTTCCTGG	1,89886	0,057651	sí
24	164	ATCAAGCAAGTTCCTGCTGCTGAAGGATAAGACACAGATGACCTG	-0,84556	0,373466	sí
25	142	TAAGTCGGGTGGCAATTGTCAGGGTGTGGGAATTTCTTTTCTAC	3,39272	0,000659	sí
26	140	AGTTCTGACCCAACCACAGAGGATGCTGACATCATTTGTATTATGTTT	-2,26722	0,020347	sí
27	135	CCATGGCAGTGGGAAAATGTAGGAGACTGTTTGGAAATTGATTTT	-1,91339	0,060183	sí
28	118	AGGACCTGAAGGGTGACATCCAGGAGGGGCTCTGAAATTTT	1,467298	0,152499	sí
29	117	GGACTCATCTTTCCCTCCTTGGTGATTCCGCACTGAGAGAGT	2,349832	0,026905	sí
30	117	CTCCCTGAAAACCACTTCTGCTGAACTGCTGTAGAAATTGTGAAG	3,856822	3,49E-05	sí
31	114	CCCCTGAAAAGTGAGCAGCAACGTAAAAACGTATGTGAAGCCTCT	2,97408	0,002585	sí
32	109	CACCTGCTCTAGGGACGATTCGTTTGAAGAGAGTAAGATGCATTAA	-3,92943	0,000275	sí
33	103	CCACCTGTTCTCAATTTGCAAGAATTAGAGGCGTATAGAGACAAATTG	1,583424	0,10573	sí
34	102	TGTTTGGTCGTAATGTCTGCATGATATTTGTGCACATTTATTAAGTATCG	-3,38591	0,000419	sí
35	102	GGCTGGGTGTTTTCAAATGTCAGCTTAAATTTGGTAATTGAATGGAA	-2,34381	0,021355	sí
36	99	GCAAGCATAAGGGAAAATGTCACGTAACTAGATCAGGGAACAAAATC	1,603483	0,122455	sí
37	92	GCCAAGACCACCCAGGAAACCATCGACAAGACTGCTAACCAAG	-2,61622	0,013024	sí
38	81	TTTGCAAAGAATCCAGGACAAAAGGATTTAGATCTAGAAATGGCCATT	-0,1063	0,915443	sí
39	77	GGTGACTTTTGCATTCAGGGAAGATTTGGGCATATTAATGAAAGA	-2,49834	0,012822	sí
40	74	ATTATGCCACCTTGGATGGAGCCAAAGTATCGAAGCCTTGCT	-0,69455	0,484731	sí
41	71	TTGATTTGGGACTTGGGAGACCTCTCTTCTGTAAGCAACTCAATAAA	3,539216	0,00045	sí
42	67	AATCCTGTGGTGAATGGTGGTACTTTAAAGCTGTCACCATGTTA	1,171006	0,231962	sí
43	64	CTTGAGTCCCACCCAAAACCTCTAGTAGGGTTTTAATAACGCTCAC	3,521289	0,000326	sí
44	64	TCTTTCAGAAGTGAAGAGGGGGCTAGAAGGACTCTGAGAAGTTGGTA	3,320872	0,001015	sí
45	60	GCAGAGAGTGCCGATCTTACTCAAGTACCTAGACTCAGATACAGAGAAGG	2,934405	0,002862	sí
46	60	CGGAACCTTTGTGCGTAAGGAAAAGTAAGGAAAACGATTCTTTCTAA	2,370805	0,019885	sí
47	59	AATGTGGGAAGGTGGGGGTTATGGAGGAGATAACTCAAACTTCT	3,829441	0,00022	sí
48	59	CCCCATTTGTGGTAACTTGTCTTCTGCAGTTCATATCCATATTT	1,175431	0,263596	sí
49	54	TTATCCATTTGTTGTGGACCCACAGTTGATCTTTAAATTCATAAT	1,210782	0,239402	sí
50	52	AGGTCCTCAGATGGGAATTGCACAGTAGGATGTGGAACCTGTTT	-1,45819	0,141876	sí
51	51	TGTAACATTCCTGAAGCTGTTCCCACTCCAGATGGTTTTATCAATA	1,852187	0,06511	sí
52	48	TTTTAACTTCTATATGGGACCCGAATTAGACACTGCTGAATCCTGTAC	3,449622	0,000296	sí
53	46	AGAAGAGCACAAGCAAGGCCATTGCAACAGGCATTTAAAATTTATT	-4,08976	7,22E-05	sí
54	46	CTCAATGCATCCATCTTGGGCTGATCATGCCACAGATCTCATTCT	3,285094	0,001303	sí
55	45	AATTCCTCGGAAAGGTGAACCTGAACAACCCAAGTCTCTCTCT	-4,17274	3,78E-05	sí
56	45	GCTCTGTTACAGCTCTGACCACGAAAACCTGAAGCCTCAGTACTTG	-3,86847	0,000157	sí
57	44	CCACTTGACAGTGGAGCAGAGGGGTTACCCAGATTTCAACCTCAT	1,389785	0,187738	sí
58	44	TTCTGGGATTTCTAGAGGCTGGCAAGAACCAGTTGTTTTGTCTTG	0,716713	0,475575	sí

ES 2 527 062 T3

59	42	TGAGCACCTTTTAAACCTGCTGCACAATAATTGAGGAAATAGACTCTTT	1,253049	0,204046	
60	42	CGTGCAACAATGGTAAAGGGGATGTATGGCATTGAGAATGAAGTC	-4,22412	0,000197	sí
61	41	TCAAAGTTCCCAAGAAGAAGTGGAAAATGCCAGCCTAGTGTTTAC	-1,17228	0,26041	sí
62	37	ATGTTACACTGGCAATCAQCTGAGTTGAGACTTTGGAATAAGACACT	3,369271	0,000783	
63	37	TTTAATTATGGTGAGCGTTTCCGTTTGGGTACAAGGAATATGAGAGAT	-1,57416	0,125115	
64	34	TGAGAGCATGCCAAAATTTGCTAAGTCTTACAAAGATCAAGGGCT	3,791155	0,000213	sí
65	33	TCCCTACCAAGTGAAAATTGATGTGTGTTAAGAGGGTACAGAATTATCAAC	2,285228	0,014636	
66	33	GGTGATTTGCTGCTGGCTTTCTATCATTTTTATGTTTTAATGCAAAG	-3,31128	0,001117	sí
67	33	GGCCAAGAATATTGCAAAATACATGAAGCTTCATGCACCTAAAGAAGTA	-0,5838	0,561233	
68	32	CTCCTCAGGACCCTCTGGGTCACACATCTTTAGGGTCAGTGAAC	-3,24137	0,000608	sí
69	32	GGCAACAGGAAACAGGTTTTGCAAGTTGAAGGTTCACTCCCTATAT	3,728802	4,82E-05	
70	30	TGAAAAAGTTATCTCTGGGTATTGCATAAAAGGCTTCATCTTATAAAGTGA	-1,39464	0,192516	
71	29	CCACGAGGATGGCCCAAGCAGATCTACTACTCGGACAAGT	0,902775	0,379221	
72	28	TCTGCTCTCCATCCAGAGCCTTCTAGGAGAACCAACATTGATAGT	4,556078	1,33E-05	
73	27	GTGAGGAGCGAAGAGCCCTCTGCTCTAGGATTTGGGTTGAAAA	1,185538	0,24293	
74	27	TGGCACTTTGTTTGTGTTGTTGGAAAAAGTCACATTGCCATTAAC	0,806045	0,423301	sí
75	26	GGCTGGATCAAGGGCAAAAAGTGGTCATTAAGTCATCTGACATTAA	2,219451	0,029617	
76	26	GAGAGAAATTTTAGGTGGTTGAAATGATTAATGGAAAGAGATTTATTTCA	-2,55709	0,010361	
77	26	TCTTTGAGAAACAGCGTGGATTTACTTATCTGTGTATTACAGAGCTT	1,067981	0,294969	sí
78	25	ATAGAGCACCCAGCCCCACCCCTGTAATGGAATTTACCAGATG	1,605946	0,10608	sí
79	24	TCACAGGATCCTGAGCTGCACTTACCTGTGAGAGTCTTCAAACCTT	0,054807	0,956306	
80	24	GCTGAAGTGTTCATAAGATAACAATAGGCTTGAATCTCCAATTCAAATGAAT	0,213151	0,831225	
81	24	TTGTGACATTGTGACAAGCTCCATGTCTTTAAATCAGTCACTCTG	-5,23137	3,27E-07	sí
82	24	TGGAACTCTTGGACCAAGATTAGGATTAATTTGTTTTGAAGTTTTTTG	0,949064	0,344716	
83	22	CATTCAATCCGGACCATTTTCTGGAGAATGGACAGTTAAGAAAAGG	0,784157	0,439473	
84	22	TGCTGAACTCACAGTTAGACAATCCATGGTTAATGCACATGAAATTACC	-0,14282	0,887169	
85	22	ACGATAACCTGGCAGTGGAAAGGAAAGAAGCATGGTCTACTTTAGGT	-2,47268	0,010003	
86	21	CTGCTTGATTTTTGCCTCTTCCAGTCTTCTGACACTTTAATTACCA	-4,14257	2,03E-05	
87	21	TCAACATCACAATGGCAAAGAAGAAATATACTGTACAAAAGTGCAGGAA	-1,72036	0,093687	
88	21	TTGCATGTCCAAATTGCTTCCTTCTTTTAGCAGAAAGGAGGAGT	-1,91298	0,083553	sí

ES 2 527 062 T3

89	21	TCCAGGCATTTTGAAGTATGCAATTGTGATTTAAAATGCAACTTTGT	-2,15046	0,037021	
90	21	GAGACAGGGAAACACAAGGGGAGTAGAAGGCTTCAGTAGAAGATTTTC	1,665338	0,12772	
91	20	GTGGTCATCATCAAGGCATGCCAGGATACCTTCCTGGTGCTAT	-1,18886	0,2414	
92	20	CCTGGTAAGTATGCAGCACATTGCTTATATCCTGGGTATGCATTATTTT	3,422692	0,000874	
93	20	TCAATGAGTAACAGGAAAAATTTAAAAATACAGATAGATATATGCTCTGCATG	3,192274	0,001222	
94	20	TGCCCAGTTTGTTCAGAAGCCACTTACAAGGAAGTAAGCAAAATG	-0,54687	0,573053	
95	19	GAAACGGGGCCATATAGTTTGGTTATGACATCAATATTTTACCTAGGTG	4,220137	3,53E-05	
96	18	ATTTCCATGCCGTCTACAGGGATGACCTGAAGAAATTGCTAGAGAC	-1,16115	0,230302	
97	18	TGCATAATTCATTGTTGCCAAGGAATAAAGTGAAGAAACAGCACCTT	-1,41926	0,138831	
98	18	CTGCTCTGTGCCCTTCTGAGCCCACAATAAAGGCTGAGCTCTTA	2,079621	0,016021	
99	18	CCTCCGGAAGCTGTCGACTTTCATGACAAGCATTGTTGTAAGTAG	1,81169	0,070381	sf
100	18	CATAGCTCTTTGGCTCGTGAACGTAATTGTAACCTTTCAGGTATTTTGG	1,766145	0,074049	
101	17	CCAGTTATGCAGCACCTGGCTAAGAATGTAGTCATGGTAAATCAAGG	3,991931	0,000108	
102	17	GGCAGGCACCTTAATACCAAAGTAAACATGCTCAACTGTATACAAGTCA	1,692111	0,097387	sf
103	16	GCCACACTGAAAAGGAAAATGGGAATTTATAACCCAGTGAGTTCAGC	0,852486	0,40553	
104	16	CTGGGCATACAACCTCTGCTTTCACATCTCTGAGCTATATCCTCA	-3,7346	0,000251	
105	16	AGCAGACAAAAAGGCACCTTTTCAGAACATCAAATTCCTAATGAAGAAG	-3,23615	0,002278	sf
106	15	TGCTTCATTGTGCCCTTTTCTTATTGGTTTGAAGTCTTGATTTTGG	3,311718	0,001031	
107	15	GATGTGGCAGAATCCACACCAGCTTATCAACCAACACAGCTAATTT	1,389693	0,166098	
108	15	GGGGGAGTAAAAAATTGAATTTTAAACAAAAGATCTTAGGGGAATGTGATT	-3,0524	0,002691	
109	14	CCTTGATGCTGTCTGTACAGGGTTCATATTTTGTAGCGAAAGTCGTTT	-2,22662	0,020629	
110	14	CATCCAGGACACTGGGAGCACATAGAGATTCACCCATGTTTGT	1,067035	0,287699	
111	14	CGGAAGAAGTGAAGTCTGTTCTCCAAACCTATCAGAAATTTGTGG	3,742475	0,000285	
112	13	ACCAGTAGGGGCTTATAATAAAGGACTGTAATCTTATTTAGGAAGTTGACTT	-4,16547	2,91E-05	
113	13	CACCTTCAGATAAGAGGTGTTTGTCTGGGATGGAAGAAGTACCTGGC	1,85552	0,076369	
114	13	GAAAGCCTTCCTCGGGTTCAAAGCTGGATTTTGAAGTGAAGAAGAT	3,344591	0,000724	
115	12	TGAAAATTGGTAGATCAGAGTTGAGCTGATTGGAGGACCAAATTAATA	-2,61178	0,007099	
116	12	TTCCATTGTAATTGCTATCGCCATCACAGCTGAAGTGTGAGAT	3,126618	0,001574	
117	12	GACACAGATGACTCTTTGGTGTGGTCTTTTGTCTGCAGTGAATGTT	1,891374	0,056055	
118	11	TCAAGAAAGGGATTCCGAGGCCAATAAGCCCTCCTTTCTCTTG	-1,24114	0,198279	
119	10	TCCAGATAACTTTTCAGGCACTGCTGGAGTGTGGATAAATTCTGGT	1,813774	0,066896	
120	10	AATCCTCACATCGTGCCAAACTTAGTCTGGTACTAAGCCTAAAAACA	2,403548	0,016851	

ES 2 527 062 T3

121	10	ATTGAGGATTTGTGGGCAGCCAGAGGGAGTCTGACTGAAGTTTAC	-2.29581	0.02535
122	9	TGCCAGAATCTAGTGGGATGGAAG 1 1 1 1 GCTACATGTTATCCACC	-0.34425	0.731248
123	9	TTCCTTCATGTAACCTCCCTGAAAAATCTAAGTGTTCATAAATTTGAGAG	2.695661	0.00798
124	9	CTCTGGTG1 1 1CGCCAGACAATAAACTTACTGGAAGCTTTGAT	-3.03684	0.002403
125	9	TTGAACACAGGCTTTGTCTGAATGATGTTCI 1 1 1ATCTTTGAACACAA	-3.59572	0.000682
126	9	GAAGCCAAAGTACCCGCACTGCGAGGAGAAGATGGTTATCATCAC	1.937332	0.052778
127	9	AGCTGGCGCCAGCTTCTTCTCCTGGATCCAGTAAGAGTTTCG	-0.59083	0.544181
128	9	CCTGAAGGAAACCACTGGCTTGATATTTCTGTGACTCGTGTTC	-0.58376	0.559447
129	8	CCACCTTCCCTCCAGCAAGCATCTGGCCAATCCTATTCTTC	-2.29915	0.014561
130	8	GTGAGGTACAGGCGGAAGTTGGAATCAGG 1 1 1 1 AGGATTCTGTCTC	4.941946	1.60E-05
131	8	CTTGGCCTGAAGAGGTGCAGAAAATACAGACCAAAGTTGACCAG	-1.962	0.049061
132	8	ACATAGTGACATGCACACGGGAAAGCCTTAAAAATATCCTTGATGTAC	-3.61201	0.000318
133	8	TAATGCAAGCCCTGACTGGGTGGAAGCTGAAGCTTGCTGTTTTA	2.396608	0.012653
134	8	TCCTTTTTTGGGAAATCTGAGCCTAGCTCAGAAAAACATAAAGCAC	-3.97531	0.00059
135	7	GGCCCTTCTGATGATCATTGTCCCTACAGACACCCAGAACATCTT	-2.36278	0.018244
136	7	GGAGCTGGGGAGCTGTGTTAAGTCAAAGTAGAAACCCTCCAGTGTT	-4.42673	3.86E-06
137	7	GCAGAAAAGAAGACGAGAATGCAACCATACCTAGATGGACTTTTCCAC	2.728168	0.006056
138	7	AACAAGTGGGA1 1 1 1 CTGGGCCAGCAAGTCTTCAAACGTATATG	-0.21615	0.829698
139	7	GCTGTGTGGGTCACACAAGGTCTACATTACAAAAGACAGAATTCAGG	-2.47087	0.013094
140	7	TGCACAGATCTGCTTGATCAATTCCCTTGAATAGGGAAGTAACATTTG	3.051955	0.001684
141	7	CCCTATGAGTGGAAGGGTCCAI 1 1 1GAAGTCAGTGGAGTAAGCTTTA	-1.23786	0.21761
142	7	AGAGCTTCTGAGGCGCTGCTTTGTCAAAGGAAGTCTCTAGGTTC	1.688918	0.097307
143	6	TGTGAAAACAAGCTTCAAAGCCATATGGACACTGTGACAATGACTA	3.369288	0.000926
144	6	GCATCTCCCTGACCTTCTCCAGGGACAGAAGCAGGAGTAAGTTTC	-4.1766	1.77E-05
145	6	CGCCAGCTACAATCCCATGGTGCTCATTCAAAGACCCGACAC	-1.32939	0.195817
146	6	GATCCGGGATGGGAGACCCCACTTTAGAAAGGGTCGCTCACTC	2.803856	0.002763
147	6	TGGATTGAGAAAACCTATATCCATTCTTTATATCAATGTATAGTTTTAGTCTCCT	2.448797	0.019091
148	6	GGTGAATGCCCTCAACTTCTCAGTGAATTACAGTGAAGACTTTGTTGA	1.886404	0.063745
149	6	ATACGGCGAGGTAGAGTTGGCCATATTTAGAGACTTAGATTGACGT	4.337458	1.70E-05
150	6	GCTCGTTTGGTGCCTCTCGTGGGAGACAATCAGAGAACAACATA	1.225008	0.19426
151	6	GCCTTCCATCTGGCATTTCCTGCTCATTATATGACTTGCTGAG	2.968053	0.002255

ES 2 527 062 T3

152	6	TCCGGTGACCAGGTGTCTACAAGGACAAGTTTCAGAAATTGTACAG	2,304752	0,025941
153	5	GCAGAGGTTCTTTTAAAGGGGCAGAAAACTCTGGGAAATAAGAGAG	-3,24369	0,000993
154	5	TTTTCCCACCCGAGATGAAGGATACGCTGTATTTTTGCCTAAT	2,24033	0,011993
155	5	ACTGCAGGATACACTCCCCTCCTGCTACCTAGGCAGGCGTGAG	-0,88751	0,353721
156	5	GGTTTAACCCGAGTCACCCAGCTGGTCTCATACATAGACAGCACTT	2,232118	0,02553
157	5	GACACTTGTTTAGACGATTGGCCATTCTAAAGTTGGTGAGTTTGTCAA	1,647226	0,102927
158	5	TCACCAAAAGCTGTATGACTGGATGTTCTGGTTACCTGGTTACAAAAT	2,938772	0,002383
159	5	CATAAGCTGGTATCAGTGGTTCGGGGGAAATAGTCCATTCTATGACTC	-3,01637	0,003841
160	5	TTGGCGATCATTCCCAAGATTGGTTTTCCCTTGAGTTTTTGTAAA	-4,22349	5,18E-05
161	5	CCTAGTTTGATGCCCTTATGTCCCGGAGGGGTTACAAAAGTGCT	-0,55135	0,58089
162	5	TTTTCGAAGGATAATTTTGGAGGCNAGAAAAAATGGACGGGG	-2,37921	0,016098
163	5	TGTTGCGACTAGTTGGCTCTGAGATACTAATAGGTGTGTGAGGCTC	-2,17442	0,018122
164	5	CACCTGGACCCCTGCATTGGAACGGAGGCAGGGAACAT	-2,2306	0,022824
165	5	TGGAAGGATGGAAGAAACGCCTGGAGAATATTTGGGATGAGACAC	-1,79624	0,085727
166	5	GCATTACTTTGAATTTAATGTTGCGCTTGTGCACTGTGTTAATATTGTTT	-2,46291	0,016207
167	5	GGTGATGGGGACCGTCTTTCTTTTACTGACACATGACCAATCATA	-2,30099	0,020722
168	5	TGGGCAAAACCATTGAATTTACATGGGTGTAATATGGAGTTAAA	-2,99545	0,002532
169	5	AACCAGCCTTCAGAGCGTCTCTGTCTGCTTCTAACGTCACCT	0,01601	0,987237
170	5	TGCCACATTTGACTGAATTGAGCTGTCATTTGTACATTTAAAGCAGC	-0,67643	0,497085
171	4	TATATGGTTTCCAAAGGGTGCCCTATGATCCATTGTCCCCACT	-1,76935	0,075774
172	4	TTTAAGGACTGATCATTGGCTCTGAGGACACTTCACTAGTTAGCCTTCT	0,11679	0,907115
173	4	CCCTCATCAAAGTCCTCGGTGTTTTTAAATTATCAGAACTGCC	-2,8669	0,003674
174	4	CAAAATGGTTACCTTGTTATTTAACCCATTTGTCTACTTTTCCCTGTACTT	3,411476	0,000689
175	4	GCCAGCTGCATGCAGGAGCGTGCCATCCAGACAGACTTC	-2,24724	0,024396
176	4	CACTCCAGGCAGGTCTTGGGGCTCCTATGTAAGCTGTGTTAAGC	-1,38308	0,168369
177	4	GGCTGGCAACTTAGAGGTGGGGAGCAGAGAATTCTCTTATCCAAC	-2,0969	0,052047
178	4	GATTCATCCAGCCTTCCAGCTCTGTTATTTAAAGCAAGAACAATTCTG	4,423002	2,51 E-05
179	4	CCTAAAGCAAGCCTGAATTGGCTATGCAGTACATTGTATTCTGTTTG	-4,28624	2,42E-05
180	4	CGGGCTTTTAGCAGCATGTACCCAAAGTGTCTGATTCTTCAACT	-0,69941	0,485384
181	4	CTAAGGGATGGGGCAGTCTCTGCCCAAACATAAAGAGAACTCTGG	0,451498	0,654537
182	4	AAATCCAAACTCTCAATTACGCCATGGTAATTCAGTCACTAAAATATGT	-3,42088	0,000689

ES 2 527 062 T3

183	4	GCAGGAACCGCGAGATGGTCTAGAGTCAGCTTACATCCCTGA	-2,37983	0,026005
184	4	TGTTCCACTGAGCTCCTGTTGCTTACCATCAAGTCAACAGTTATCA	0,232032	0,818608
185	4	CTCAATGTAACCTCAGGGGCCAGTTTTAGCATTGAAATGGTTCT	-1,76115	0,095531
186	4	TCTGACCAGTTACAGCCCCAAAGATGCAGTGATAACTGTGATGATG	-1,37322	0,133757
187	4	GCATCCAGAACAGCCTGCTTGGACACAGCTCGGTGGAAGAT	-2,12389	0,039832
188	3	TTACAAATGACTCAGCCCACGTGCCACTCAATACAAATGTTCTGCTAT	2,395553	0,016443
189	3	ACAGCCCTGCTCCCAAGTACAAATAGAGTGACCCGTA AAAATCTAGG	-3,50224	0,000637
190	3	CCAGATACTACTCGGCGCTGCGACACTACATCAACCTCATCACC	-2,27536	0,031464
191	3	AATAAGCAGGATGTTGGCCACCAGGTGCCTTTCAAATTTAGAAA	-1,68039	0,069608
192	3	GGAATTTGATTCTTCCAGAATGACCTTCTATTTATGTA ACTGGCTTTCA	3,817877	0,000172
193	3	CAAGGTGTAGCAAGTGTACCCACACAGATAGCATTCAACAAAAGCTG	-2,7616	0,00587
194	3	CACAGAGTCTGAAAAGCGGGTCTCCGTCTACCAGAAGGTGACCTCC	-0,46636	0,642653
195	3	TGAGGACTCAGAA GTTCAAGCTAAATATTGTTTACATTTTCTGGTACTCTG	2,004388	0,050059
196	3	TGGAATGGTGAAA GAGAGATGCCGTGTTTTGAAAGTAAGATGATGAAA	1,286332	0,218274
197	3	CAGGGGTTGAGAGCTTCTGCCTTAGCCTACCATGTGAAACTCTA	0,396152	0,693055
198	3	CACAGATGAGAACCACGCCTAGCCAAMTCACTTTTCTGTTTGC	0,932001	0,350214
199	3	AGGCATGGGAGTCATTGTCCACATCATCGAGAAGGACAAAATC	1,048222	0,289167
200	3	AACGGGATCCTCTGTGGTCGCGACACTGACCTAGACGGCTT	1,930889	0,05573
201	3	TGTGTGGCTTCTGCAAGGTACCTTCATCTCTGAGTTACCTGACTC	-2,12276	0,038612
202	3	GCTGTCTCAAAGCATCCAGTGAACACTGGAAGAGGCTTCTAGAA	2,647942	0,012248
203	3	CCCTTTCTTTGATGGTGTGCTTGCAGGTTTTCTAGGTAGAAATTATTTCA	1,507454	0,122396
204	3	AAATGTACCAATCAGCATGCTGTGTCTAGCTCAAGAACTCAAGCTCC	-0,57666	0,565438
205	3	CGTACCCCCAAAAGTTCCCTCCATATCCCTTTGCAGTCAGTTC	0,760999	0,450353
206	3	CATGACCGCATGGTATACCTGGGCCTCTCAGACTACTTCTTCAACA	-2,48108	0,008418
207	3	GCATTAGTATGACAGTAGGGGGGCTGTTAGAATTGCTGCTATACTGGT	-1,3436	0,203689
208	3	CCAGGATAAAGCTTCCGGGAAAACAGCTATTATATCAGCTTTTCTGA	2,988968	0,005851
209	3	TTCCTGCTACACATGCCCTGAATGAATTGCTAAATTTCAAAGGAAAT	0,810494	0,410805
210	2	TGGCCTGTGGTTATCTTGGAATTGGTGATTTATGCTAGAAAGCTTT	-2,73832	0,007474
211	2	GGGAGAAAGCTAATGTTTTCCACAAGACTGAACAACGTGATTTACACG	-3,19477	0,000546
212	2	GTGCTGGGTGCATATCATCCAGGATAATATTCTGCCCAACTCCAT	-1,23963	0,215301
213	2	CCCAGGATTATGTTTGTGACCCATCTCTGACAGTTAGAGCCGATAT	-1,35681	0,189959

ES 2 527 062 T3

214	2	GCTGGACAGGAGCACTTTATCTGAAGACAAACTCATTTAATCATCTTTG	1,270148	0,203802
215	2	AGTTGCAAAAATGGCTCCATCGGTAACCAAGCTCAGAATGTTATG	2,416151	0,015977
216	2	TCATCGGAGTAGATTCCGGGTGCCTTTACTCCACTGTGACCTCATA	-1,28409	0,192946
217	2	GTGTGCTCAGGCAATTATTTTGCTAAGAATGTGAATTCAAGTGCAG	2,642687	0,006795
218	2	TGGGAAAGTATCAGGAGTGCCATGATTCCAATGTTTTCTTCTTTTA	2,157816	0,025861
219	2	AGACGGCGCAGACATGTCAGAACAAAGTAAGGATCTGAGCGAC	-3,49114	0,000292
220	2	CCAGCATTAAAGTACTGTATATCGCCCTGACTTGGATAGGCTGGCTAAC	0,144643	0,885072
221	2	AGGCAAGGAGGAGGGGAATTTTAAACCATCTTATTTGAACTGAGAG	1,851673	0,064779
222	2	TGGTGCTCTATGCTCAATGATGGTCTTACACATTCTCTAGGGAAAG	3,451224	0,001721
223	2	CCCTTTCTATTCTGAACAACGTCTCCATTTTTCAAGTGTGAGAGATAAGG	2,35354	0,015021
224	2	CAGTCGAGACCCAGATCCACTGAACATCTGTGTCTTATHTGCTG	1,792116	0,072731
225	2	GCAGACATCCTGTGAAGCAGGACCTGCTGAAGAGGAGACTTTCTAT	0,353515	0,72344
226	2	TGAGAAAGCTCAAGATTCCAAGGCCTATTCAAAAATCACTGAAGGAAA	2,674193	0,01623
227	2	CAATCCGAGTTCGCCGATGAGGGAACATTCTGCAGTATAAAGGG	-1,59105	0,109934
228	2	CAGCACCAAGTCTACGGGTGCCAGATCAGTAGGGCCTGTGATT	2,448186	0,011472
229	2	AGCAACAGCAAATCACGACCACTGATAGATGTCTATTCTTGTGGGA	1,239036	0,208803
230	2	CTTGCCCATCTAGCACTTTGAAAATCAGTATTTAAATGCCAAATAATC	1,984819	0,047707
231	2	TTTTCAGGTTTATTCTTTTAGCAGGTGTAGTTAAACGACCTCCACTGAAC	0,755574	0,449369
232	2	TGCCAAAATTAAGTGCAATATTGTATATTTTAAGAACAAATTTAAATAGAA	-0,31259	0,755488
233	2	TTCTGAGGAGGAGAGAGTGAGGGTTTTGCTATTGACTGACTTGAAC	-0,56126	0,582467
234	2	CTGGGGGCGCAACCACCCCTTCCTTAGGTTGATGTGCTT	-2,07743	0,039244
235	2	ACGCTGTGCGTTTGTGAGAATGAAGTATACAAGTCAATGTTTTTCCC	-0,98359	0,325597
236	2	TGTTGAATACTTGGCCCATGAGCCATGCCTTCTGTATAGTACAC	-1,61334	0,089292
237	2	GCTATACCTCATTACAGCTCCTTGTGAGTGTGTGCACAGGAAATAAG	0,661879	0,50136
238	2	ACACTGTTGGACCTGACCCACACTGAATGTAGTCTTTCAGTACGAGA	1,423365	0,138012
239	1	TCCTGCAAGTAAGAATGTTTTCACTGAGCTATTGATTTAACCAAGC	0,61193	0,55105
240	1	GGGAGGTCAGACACGCTTCATTATATCTCCGTCTCTTTTATGGTTT	0,118933	0,905287
241	1	TGGTTGTGCTTGCTTTCTTTTTAGAAAGTCTAGAAAATAGGAAAACG	-0,29803	0,763403
242	1	GCTCCGGCAGCACCTTTATCTATGGTTATGTGGATGCAGCATATAAG	0,36714	0,713965
243	1	AACCTCCCAGAGTTAGCCAGCCTTTCAGAGTTGAAGTCACAGCT	3,427416	0,000767
244	1	ATGTGCACCTTTGAGGCTACGGGCTTCTCAAAGACTTAGGAATCT	-2,69533	0,003868

ES 2 527 062 T3

245	1	ATGTGGCCATTACCGTCATTGGCCTGTGAAGCATTGGACATTTATA	1,572459	0,10227
246	1	GGCCTGTGAAAACAGAGGCTTTTGCATTGTCTCTTGACATCAGAAGT	-1,55073	0,126022
247	1	AGCCAAGGCAGGGTGGACAGTGTGAGAGAGCTAGTGTAAGCTGT	-4,58277	3,08E-05
248	1	ACATGGTTGTGCAGGGCCATGTGTGAAGACAGCATGAGTCTTA	-1,37266	0,163501
249	1	TGATGTTGGTTGTAATGGTTGGGTTTAGGATGAACCATTTTAAGGAT	-3,34973	0,000692
250	1	GTCCCAAAGGTGGAATACAACCAGAGGTCTCATCTCTGAACTTTCTT	-0,7171	0,473628
251	1	GGCGTCTACAGAGACCAGCCATATGGCAGATACTGATTGTAAGTCT	3,48851	0,000532
252	1	TGTTTGCCTCAAACGCTGTGTTTAAACAACGTTAAACTCTTAGCCT	0,57799	0,564212
253	1	TGCCAAAAATAAACTCACATGAGCACATGACAGTCTGAGCTCTATAATCA	0,417675	0,679323
254	1	GTGCATGGACGACTGAACACAATCAACTGTGAGGAAGGAGATAAACT	-0,49188	0,625569
255	1	CCTTGCCACGGTTCTAGAGCAGCGTAGACAGCTGGTAAACTGAAGA	-1,4853	0,140016
256	1	CATCGAGAGCGCACACAAGACGCCACTGTAAGGATCACAGAT	-2,23853	0,021028
257	1	GGAGTTCCAGGAGATTCAACCAGGATGTTTCTACACCTGTGGGTTA	-2,6129	0,009463
258	1	CAGCCACCATCAAAGCCCATTCTAGGAAATTCAGACCAGAAAAAC	-2,13238	0,039635
259	1	TTTGAAGGCATTGAAGCTTGCACCTTTTCATGTACAGCATTAATA	2,984702	0,00337
260	1	GACCAGGTCTATCAGCCCCTCCGAGATCGAGATGATGCTCAGTAC	0,012992	0,989634
261	1	ATCCAACACAGCCAGAACCCGCGATTCTACCACAAGTGACCATC	-2,02092	0,048641
262	1	TTGCCTGGAGAAAGAGAAGAAAATTTTTTAAAAAGCTAGTTTATTAGC	-0,31184	0,755184
263	1	TCACCCCTGACACAACATTTTCAGAATTCAGACGATACTGTGATAA	0,561867	0,577848
264	1	ACGGAAACAGACCCCTGCTTTTGAATTTACATGTTTCATGATGTGC	-3,07043	0,001314
265	1	CTTCGCCCCTCCCTTGTTTTATTTTTATGAAGTTAGTGCGGG	-0,71287	0,476918
266	1	ACCAACCAATACTCAGGAGAACCCTGCCTATGAGGAATATATAAGACCA	-3,58227	0,000386
267	1	TGTTTGGAAAATCACATCATGCCTAGAATCTGAAATTGAATTAGCAA	1,822415	0,059401
268	1	GCCAAGAGAATGAGAGAAAGATGCTGCATTTTATAATCAAAGCCCAAAC	3,532588	0,000225
269	1	CGTTACAGTATTCTGATTATTAATGACACAGTCMAATGATTAAGTACAA	2,897694	0,007766
270	1	TTGTGCCTGTGTGTTACCATGCTAAGAATGTCTTTGTTTAAAGGGAA	-1,30273	0,21043
271	1	GCAACAGCAAGCTGTAGAGCGGGCCAATGATAAATCACATTGAATC	2,236428	0,023294
272	1	AAGCCAAAGGAACTGGAGGCACTGATTTAATGAATTTCTGAAGA	0,742825	0,459843
273	1	TTTCTCTTGATGGGAACTCCTGCTTCTCCTTGCCCTCGAAAT	-3,54509	0,000263
274	1	CCAGGTACAATGGCAGAGCCTTTCCATACCTGTAAGTACAAGTAGC	-0,50817	0,617396
275	1	TGGTCTTCTGCATCGATGATCCAACAGCAACACCATTTTTAAATTA	2,61129	0,008828

ES 2 527 062 T3

276	1	TGTCCCTTTGATACTTGTGCTCTGCTGAGAATGTACAGTTTGCATTAA	4,051892	5,82E-05
277	1	GAGAGGCAGCATTGCACAGTGAAAGAATTCTGGATATCTCAGGAG	0,118343	0,905829
278	1	TTGGATGAGATTAGGAGATCAGAGGCTGGACCTTCTCTTGATAATGC	3,212168	0,003088
279	1	AATTGTTGACATTCATGTCTCTGAGTTACAAAAGTGCTAATTCACATCATGT	1,92036	0,050161
280	1	GGGGAAATTCAAGCAGTGTTCCTCAACCAAGTCACATAGAACTCTG	-0,78853	0,427972
281	1	CTGTCCAGCCGCATGGAGGGCATGATGGCTTCCTACAC	2,265809	0,038306
282	1	TGTCAATCTGTCTCGGCTGCCCTTCTCATTTGTTGATGGGAC	2,656332	0,009243
283	1	GGAGACTTTCACAAGTGGTTTCCATGGAGATAGAATGAAGCATTCTGT	0,674533	0,493893
284	1	AGTAGTTTCTCCAAGTACTTTTGTGCTATCAATGAGTTCTTCTCAAAAAAT	-2,07479	0,048611
285	1	TTTCTTTGCTAAGCCTTGCATGCAAAATTTGAAATTTTAACATTGGC	0,55078	0,582445
286	1	ACAAAAAGAGTCCAGCGACGAGGAGAGCCTGAGAAAAGAGAGAG	-1,49962	0,131713
287	1	AAATGAGGGCCCGTAACAGAACCAGTGTGTGATAACGAAAACCAT	-1,4828	0,140027
288	1	TCACCTCAGTCTCTAATTGGCTGTGAGTCAGTCTTTCATTTACATAGGGT	1,359493	0,181639
289	1	CGTCCAGCCAAGAGCTTTCATCTGTACAAGAACATTTGAATCTT	-0,00765	0,993894
290	1	GATTGCAATGATGATGTCCAAGGTAAGCTATTTAAAGGCAGGTTACT	2,290805	0,021577
291	1	CTTGCCAGCAGCAATCATTTGGGGAAGAATCTACAGTTGCTGAT	1,790334	0,066752
292	1	TTCCTTTGGGAGAAACCTGTTCAATCCAATCTTCTAATTACAGTGGTT	-2,87514	0,002884
293	1	CAGGACATCATGAGCAGGCAGCAGGGAGAGAGCAACCAAGAG	2,201609	0,048986
294	1	ACTCGGATTCCTTTGCATGATGGGGTAAAGCTTAGCAGAGAATCATG	-4,84228	2,84E-06
295	1	GACGTGAAGTCTCGGGCAAAGCGTTATGAGAAGCTGGACTTCCT	1,175155	0,244078
296	1	CCTCTGTGTTCACTTCGCCTTGCTCTTCAAAGTGCAGTATTTTTCT	1,150612	0,26183
297	1	TCAGGTGTCATCACTGTTCAAAGGTAAGCACATTTAGAATTTTGTCTT	0,963905	0,33534
298	1	CCCTTACCCCTCTCTGGGCCCATGAATTCCTGGCTTGGTTTA	-3,09019	0,003466
299	1	GGGAAAACATCCATGCTGGACTCCTGAAGAAGTTAAATGAACTGGA	0,235534	0,813451
300	1	CTCCACCAGAAGGGCACACTTTCATCTAATTTGGGGTATCACTGAG	-1,26117	0,216194
301	1	TTCTCTAAAATACTAAACAGAGGTGGTTTTATTGATAAGATTTTGGCTGT	-0,63027	0,53117
302	1	GCATGCTGTTGTACATGATCCTGACAAGAAGAAAATGAAGCTCAAAGT	2,105255	0,032858
303	1	GTTCTCCCCTCTGGCCCCTGGAGAGAAGGGAGCATTCCCTA	0,808842	0,416399
304	1	TCTTGGTGGGTCAAGACTTTCTGATAAATCAGTTAGCACCATGCAT	-0,87476	0,375354
305	1	CTGGAATAATGGAAAAGAAATGGGGGCTTTGGAGAACTAGGATGTTTC	3,031192	0,002176
306	1	GCCCACATGGATAGCACAGTTGTCAGACAAGATTCTTCAGATTC	-2,85804	0,004514

307	1	CGCCTTCCTCTTTTTAAGCTGTTTTATGAAAAAGACCTAGAAAGTTCTTG	3,505339	0,000639
308	1	CTCCAAGCCGATCACCAAGAGTAAATCAGAAGCAAACCTCATC	-3,8295	0,000169
309	1	AAAGTTGTGTAAAGCGCCTGCGTTCTTCTGGGTTTGGCTAGATAG	-0,09465	0,924545
310	1	ATGGACTGCTTTGCTGGATTGGCACTGAGCAACTTTAGGAAATGTC	-1,62044	0,109697
311	1	TGATGAAATAACTTGGGGCGTTGAAGAGCTGTTAATTTTAAATGCC	1,824359	0,047857
312	1	GCTCGCCCCTGTTTTTGTAGAATGTCTTCATGCTTGACATACGTAC	1,700431	0,04944
313	1	CATAGGTGCCATCGTGGTTGAGACAAGTGCAAAAAATGCTATTAAT	-0,74552	0,463916
314	1	TGTCTGTGTCAGACGTACAGCCAGACATGTCTCTATTGGCATTTTT	-1,1303	0,263264
315	1	CAGGCCTGGTGTCTAGTCGTACGACCTGTACCTCTCAACTTTTG	0,790296	0,40455
316	1	AACTCCTGCGATCAGCTTGTGACTTACAAACCTTGTTTAAAAGCTG	2,767204	0,006542
317	1	TCAGTGAGAGACTCCAGGACTTTGACAAAAGCAAGCATGTCATCTATG	2,720559	0,00547
318	1	AGCCACTTGCCCCAGTTCATAACCCCATAGTGTCTAAGAAGATTTTC	-0,77976	0,423543
319	1	CACCAGGGACACATTTCTGTCTTTTTTGTATCAGTGTCTTATACATC	0,388028	0,695317
320	1	GTCAGCTTGCCAGGTTCAAACCTGGAAGAGAGTTACACTCTCAACTC	-3,24347	0,001134
321	1	TGATACCCACCGGTCTGACATTCGAAGTAACCAGTATGTAAGTGG	2,310635	0,02143
322	1	TTGTGCAGATAGTATTTCTGATTGATGTCATCTATCAAGAATTTCAAGAGATT	-0,97212	0,33353
323	1	AAGACTGTCAGGAAGGGTCGGAGTCTGTAAAACCAGCATAACAGTTT	2,012969	0,039001
324	1	AATGGGCATAAAGCTTCACTAGTAACAAAAATGGCTTAACTTTATTACA	-0,43582	0,664998
325	1	TCACATCAGGGCAAATGAAATATCCATCAACTCCAGCATTTATCATT	2,686802	0,005053
326	1	TGCCTTTTTGCCTTTGGTAACATAACTCTGGGAGTCTTGGTTTTAT	-2,86852	0,003159
327	1	CCACTGGTCATGCTGTGGAAAATTAATGAGAAATCTGAATGCAGAT	-2,15718	0,038994
328	1	CATTCCGCTCAAAGGTCAGTACTGAGACTTTTGCCTCACCTAAAGAGA	1,771767	0,077694
329	1	TGAGGAAATCAAAGTGTCTATTACGAAGTTCAAGATCAAAAAGGCTTATAA	1,823273	0,066945
330	1	GCTTTGGGGAGGACAAAACCTGTAAGTACAGTCAAGGACAAGACTTG	3,022171	0,002277
331	1	ACGTTCCAGGGCCCAAAGCCAGCTCTTTGTTCAGTTGACTTA	3,641037	0,000299
332	1	TGGCCAAATTAGATGTGTGCTGAAGACAATCAGTCACTGGGTCTATA	0,779861	0,438386
333	1	TGGCTTGTCTTCTGTACTGACCTTAGGCATGGAGAAAATTACTTG	1,77954	0,072713
334	1	TCATGAATTTTTAATCCCATTGCAACATTATTTCCAAGAGATCCCAG	0,918826	0,36453
335	1	CCCCGTCTCCCTCCCAACTTATACGACCTGATTTCCCTTAGGA	-2,18861	0,026936
336	1	CCACACAGCCAAGCTGAGACTGTGGCAATGTGTTGAGTCATATACATT	1,12796	0,260712
337	1	ATTACCTCAGTCCCCGAGGACAGTTTTGAAGGACTTGTTTCAGTTAC	1,485189	0,158865

Métodos de ensayo

5 Para determinar los niveles de expresión (aumentados o disminuidos) de genes (secuencias expresadas) en la práctica de la divulgación, se puede utilizar cualquier método conocido en la técnica. En algunas realizaciones, se utiliza la expresión basada en la detección de ARN que se hibrida con los genes (o secuencias de sonda) identificadas y desveladas en el presente documento. Esto se lleva a cabo fácilmente por cualquier método de detección de ARN o de amplificación + detección que se conozca o que se reconozca como equivalente en la

10 técnica tal como, pero sin limitarse a estos, PCR de transcripción inversa (RT-PCR), PCR en tiempo real, RT-PCR en tiempo real, los métodos desvelados en la Solicitud de Patente de EE. UU. 10/062.857 (presentada el 25 de octubre de 2001) así como en las Solicitudes Provisionales de Patente de EE. UU. 60/298.847 (presentada el 15 de junio de 2001) y 60/257.801 (presentada el 22 de diciembre de 2000), y métodos para detectar la presencia, o ausencia, de secuencias estabilizadoras o desestabilizadoras de ARN.

15 De manera alternativa, se puede utilizar la expresión basada en la detección del estado del ADN. La detección del ADN de un gen identificado como metilado o eliminado se puede utilizar para los genes que tienen una disminución de la expresión en correlación con un resultado particular del cáncer de próstata, o tras la prostatectomía. Esto se puede llevar a cabo fácilmente por métodos basados en PCR que se conocen en la técnica, incluyendo, pero sin

20 limitarse a, Q-PCR. Por el contrario, la detección del ADN de un gen identificado como amplificado se puede utilizar para los genes que tienen un aumento de la expresión en correlación con un resultado particular del cáncer de próstata, o tras la prostatectomía. Esto se puede llevar a cabo fácilmente por los métodos basados en la PCR, hibridación in situ fluorescente (FISH) e hibridación in situ cromosómica (CISH) que se conocen en la técnica.

25 También se puede utilizar la expresión basada en la detección de una presencia, aumento, o disminución de los niveles o la actividad de proteínas. La detección se puede llevar a cabo por cualquier método basado en inmunohistoquímica (IHC), basado en la sangre (especialmente para las proteínas segregadas), basado en anticuerpos (incluyendo autoanticuerpos contra la proteína), basado en células exfoliadas (del cáncer), basado en espectrometría de masas, y basado en imágenes (incluyendo el uso de ligandos marcados) que se conocen en la

técnica y se reconocen apropiados para la detección de la proteína. Los métodos basados en imágenes y en anticuerpos son útiles además para la localización de tumores tras la determinación de cáncer por el uso de células que se obtienen por un procedimiento no invasivo (tal como el lavado o aspiración con aguja), donde la fuente de células cancerosas no se conoce. Un anticuerpo o ligando marcado se puede utilizar para localizar el carcinoma(s) en un paciente.

Una realización que utiliza ensayo basado en ácido nucleico para determinar la expresión lo hace por inmovilización de una o más secuencias de los genes identificados en el presente documento como un polinucleótido en un soporte sólido, incluyendo, pero sin limitarse a estos, un sustrato sólido como una matriz o en perlas o tecnología basada en perlas como se conoce en la técnica. En algunas realizaciones, el ensayo es el ensayo DASL (Hibridación, Selección, extensión y unión mediadas por ADNc) disponible en Illumina. De manera alternativa, también se pueden utilizar los ensayos de expresión basados en una solución que se conocen en la técnica.

Las sondas de polinucleótidos inmovilizados pueden ser únicos o de otra manera específicos de los genes desvelados (o secuencias expresadas) tal que los polinucleótidos son capaces de hibridarse con un ADN o ARN correspondiente a los genes (o secuencias expresadas). Estos polinucleótidos pueden ser de la longitud completa de los genes (o secuencias expresadas) o ser sondas de longitud más corta (hasta un nucleótido más cortas que la secuencia de longitud completa conocida en la técnica por eliminación a partir del extremo 5' o 3' de la secuencia) que opcionalmente se interrumpen mínimamente (tal como por no coincidencias o por pares de bases insertadas no complementarias) de forma que la hibridación con su ADN o ARN similar correspondiente a los genes (o secuencias expresadas) no está afectada. En muchas realizaciones, una sonda de polinucleótidos contiene una secuencia del extremo 3' de un gen desvelado o secuencia expresada. Las sondas de polinucleótidos que contienen mutaciones respecto a las secuencias de los genes desvelados se pueden utilizar también siempre que la presencia de mutaciones siga permitiendo la hibridación para producir una señal detectable.

Los polinucleótidos inmovilizados se pueden utilizar para determinar el estado de muestras de ácido nucleico preparadas a partir de muestras de células prostáticas para las que no se conoce el resultado del sujeto de la muestra (por ejemplo, el paciente del que se ha obtenido la muestra) o para la confirmación de un resultado que ya se ha asignado a la muestra del sujeto. Sin limitar la divulgación, tal célula puede ser de un paciente con cáncer de próstata, tal como el material extraído por prostatectomía. El polinucleótido(s) inmovilizado solo necesita ser suficiente para hibridarse específicamente con las moléculas de ácido nucleico correspondientes que se derivan de la muestra bajo condiciones adecuadas. Aunque la expresión de incluso un solo gen que se correlaciona puede ser capaz de proporcionar una precisión adecuada para discriminar entre dos resultados del cáncer de próstata, la divulgación incluye el uso de niveles de expresión de más de un gen o secuencia expresada.

Por lo tanto, la divulgación incluye el uso de seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, u once o más genes o secuencia expresadas desvelados en el presente documento para discriminar entre resultados. Adicionalmente, se pueden ensayar los niveles de expresión de 12 o más, 14 o más, 16 o más, 18 o más, 20 o más, 22 o más, 24 o más, 26 o más, 28 o más, 30 o más, 32 o más, 34 o más, 36 o más, 38 o más, 40 o más, 45 o más, 50 o más, 55 o más, 60 o más, 62 o más, 65 o más, 70 o más, 75 o más, 80 o más, 90 o más, o 92 o más genes o secuencias expresadas y utilizarse en un método desvelado. El curso de realizaciones adicionales incluye la utilización de 100 o más, 150 o más, 200 o más, 250 o más, 300 o más, hasta los 337 de cada uno de la Tabla 1 y la Figura 14, o el total de 362 genes (o secuencias expresadas) que se desvelan en el presente documento.

En algunas realizaciones, se utilizan los genes (secuencias expresadas) del grupo de 62, o el grupo de 92. En otras realizaciones, los genes (o secuencias expresadas) que se utilizan son del grupo de 337 de la Tabla 1 y la Figura 14, o son una combinación de genes de entre los de la Tabla 3 y la Figura 15. En muchos casos, la combinación o grupo de genes (o secuencias expresadas) que se utiliza incluyen del Gen N° 1 (FEV) o una secuencia expresada que se hibrida con la SEC ID N° 1. En más realizaciones, una combinación incluye uno o más genes o secuencias expresadas que se expresan con valor p de correlación < 0,0001.

De manera alternativa, una combinación incluye genes o secuencias expresadas con una alta frecuencia de presentación como se desvela en el presente documento. Ejemplos no limitantes de tales genes o secuencias expresadas con una frecuencia de más de 400, más de 350, más de 300, más de 250, más de 200, más de 150, o más de 100 como se describe en el presente documento. Pero se pueden utilizar también el curso de combinaciones de uno o más genes (o secuencias) con una frecuencia más alta con uno o más genes (o secuencias) con una frecuencia más baja.

En realizaciones en las que se van a analizar solo dos o pocos genes, el ácido nucleico derivado de la muestra de células de cáncer de próstata se pueden preferentemente amplificar por el uso de cebadores apropiados (tal como los que se usan en la PCR) tal que solo los genes que se van a analizar se amplifican para reducir las señales de fondo contaminantes de otros genes o secuencias expresados en la muestra. El tamaño de un amplicón de PCR de la divulgación puede ser de cualquier tamaño, incluyendo al menos o aproximadamente 50, al menos o aproximadamente 100, al menos o aproximadamente 150, al menos o aproximadamente 200, al menos o aproximadamente 250, al menos o aproximadamente 300, al menos o aproximadamente 350, al menos o aproximadamente 400 nucleótidos consecutivos, con la inclusión de la porción complementaria de los cebadores de

PCR que se utilizan. El curso de la PCR puede opcionalmente ser una PCR acoplada a transcripción inversa (o RT-PCR en el caso de material de inicio de ARN) o PCR cuantitativa, tal como PCR en tiempo real, o combinaciones de las mismas. Naturalmente, el ARN de las muestras descritas en el presente documento se pueden preparar y utilizar por medios fácilmente conocidos por un experto.

5 De manera alternativa, y cuando se van a analizar múltiples genes o cuando se utilizan muy pocas células (o una célula), el ácido nucleico de la muestra se puede amplificar globalmente antes de la hibridación con las sondas de polinucleótidos inmovilizados, tal como en una matriz o micromatriz. Naturalmente, se puede utilizar ARN, o el ADNc equivalente del mismo puede marcarse y usarse directamente, sin amplificarse, por métodos conocidos en la técnica.

10 La divulgación proporciona un grupo de criterios más objetivos, en forma de perfiles de expresión de un grupo de genes distinto, para discriminar (o delimitar) entre resultados de cáncer de próstata, o tras la prostatectomía. En algunas realizaciones, los ensayos se utilizan para discriminar entre resultados mejores y peores en los 10, o aproximadamente 10 años tras la intervención quirúrgica para eliminar los tumores de cáncer de próstata. También se pueden realizar las comparaciones que discriminan entre resultados tras aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, o aproximadamente 100 meses.

20 Aunque los resultados mejores o peores de recurrencia del cáncer, metástasis y/o supervivencia se pueden definir relativamente comparando unos con otros, se puede apreciar un resultado "mejor" como el que tiene mejor oportunidad que el 50% de recurrencia y/o que una oportunidad del 50% de supervivencia después de aproximadamente 60 meses tras la intervención quirúrgica para eliminar el tumor del cáncer de próstata. Un resultado "mejor" también puede ser mejor que aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80% o aproximadamente el 90% de oportunidad que la recurrencia del cáncer y/o la supervivencia aproximadamente 60 meses tras la intervención quirúrgica. Un resultado "peor" se puede apreciar como un 50% o más oportunidad de recurrencia del cáncer y/o menos del 50% de oportunidad de supervivencia después de aproximadamente 60 meses tras la intervención quirúrgica para eliminar el tumor(es) del cáncer de próstata.

30 Los métodos desvelados también se pueden utilizar como material de tejido sólido. Por ejemplo, se puede recolectar una biopsia sólida para visualización para después por determinación de la expresión de dos o más genes o secuencias expresadas identificadas en el presente documento determinar el resultado del cáncer de próstata, o tras la prostatectomía. Uno de los medios es por el uso de hibridación in situ con sondas de identificación de polinucleótidos o proteínas para ensayar la expresión de dicho gen(es).

35 En algunas realizaciones, la detección de la expresión genética de las muestras se puede hacer utilizando una micromatriz simple capaz de ensayar la expresión genética de algunos de todos los genes divulgados en el presente documento por conveniencia y precisión.

40 Realizaciones adicionales

Otros usos de la divulgación incluyen producir la capacidad de identificar las muestras de células de cáncer de próstata como que están correlacionados con un resultado particular de supervivencia del cáncer o recurrencia para posterior investigación o estudio. Esto proporciona una ventaja particular en muchos contextos que requieren la identificación de células basados en un objetivo genético o criterios moleculares.

50 Los materiales para el uso en los métodos de la presente divulgación idealmente son adecuados para la preparación de kits producidos de acuerdo con los procedimientos bien conocidos. La divulgación proporciona por lo tanto kits que comprenden agentes para la detección de la expresión de los genes desvelados y las secuencias para identificar los resultados de cáncer de próstata, o tras la prostatectomía. Tales kits comprenden opcionalmente el agente con la provisión de una descripción identificativa o etiqueta o instrucciones relativas a su uso en los métodos de la presente divulgación. Tal kit puede comprender envases, cada uno con uno o más de los distintos reactivos (típicamente en forma concentrada) que se utilizan en los métodos, incluyendo por ejemplo, micromatrices prefabricadas, tampones, nucleótidos trifosfato adecuados (por ejemplo, dATP, dCTP, dGTP y dTTP; o rATP, rCTP, rGTP y UTP), transcriptasa inversa, ADN polimerasa, ARN polimerasa, y uno o más complejos de cebadores de la presente divulgación (por ejemplo, poli(T) de longitud apropiada o cebadores aleatorios unidos a un reactivo promotor con la ARN polimerasa). Se incluirá también típicamente un conjunto de instrucciones.

60 Los métodos proporcionados por la divulgación también se pueden automatizar en todo o en parte. Todos los aspectos de la divulgación se pueden practicar tal que consistan esencialmente en un subgrupo de los genes desvelados para la exclusión de material irrelevante para la identificación de los resultados de recurrencia del cáncer, metástasis, y/o supervivencia por medio de una muestra que contienen células.

Una vez que se ha proporcionado la divulgación en general, la misma se entenderá más fácilmente en referencia a los siguientes ejemplos que se proporcionan a modo de ilustración, y que no pretenden ser limitantes de la divulgación, a menos de que se especifique.

5 Ejemplos

Ejemplo I: Recolección de especímenes clínicos y parámetros clinicopatológicos.

Se utilizaron muestras de próstata con el PSA y otros datos del resultado de pacientes de prostatectomía radical en 1993-1995 para descubrir los grupos de genes (secuencias expresadas), cuyos niveles de expresión se correlacionan con el resultado clínico del cáncer de próstata, o tras prostatectomía. Se utilizaron otras muestras para ensayar o verificar la capacidad predictiva o pronóstica de los grupos de genes identificados.

Las características de los perfiles de los pacientes que corresponden a las muestras se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Descripción del factor		Entrenamiento (n=124)	Ensayo (n=67)	Todos (n=191)
Edad	Media	61,8	62,7	62,1
	Intervalo	45-77	50-78	45-78
Puntuación de Gleason	<=6	42 (34%)	27 (40%)	69 (36%)
	7	65 (52%)	32 (48%)	97 (51%)
	>=8	17 (14%)	8 (12%)	25 (13%)
Estadio AJCC	II	95 (77%)	49 (73%)	144 (75%)
	III	29 (23%)	18 (27%)	47 (25%)
Margen quirúrgico	positivo	51 (41%)	26 (39%)	77 (40%)
	negativo	73 (59%)	41 (61%)	114 (60%)
Seguimiento BCF (años)	Media	6,9	7,7	7,2
	Intervalo	0,2-11,5	1,6-11,4	0,2-11,5
Acontecimiento BCF	No	71 (57%)	43 (64%)	114 (60%)
	Sí	53 (43%)	24 (36%)	77 (40%)
Seguimiento MFS (años)	Media	9	8,7	8,9
	Intervalo	0,2-13,3	0,3-12,7	0,2-13,3
	Desconocido	1	1	2
Acontecimiento Metástasis	No	112 (91%)	62 (94%)	174 (92%)
	Sí	11 (9%)	4 (6%)	15 (8%)
	Desconocido	1	1	2
PSA Pre-op	Media	8,4	8,9	8,6
	Intervalo	1,1-37,2	1,7-31,8	1,1-37,2
	Desconocido	49	20	69

La metodología para utilizar las muestras del paciente para esta identificación se ilustra esquemáticamente en la Figura 1. En resumen, se seleccionaron las muestras de 191 pacientes de un grupo inicial de 210. Se dividieron los 191 en un grupo de tratamiento (124 muestras) y un grupo de ensayo (67 muestras), en donde el primero se utilizó para identificar grupos de genes por medio del algoritmo de Random Forest™. Los resultados representativos con 500 ejecuciones (grupos de genes) que se obtuvieron por el uso del algoritmo se muestran en la Figura 2 como un gráfico del número de genes (secuencias expresadas) en un grupo frente al log de valores de P sin ajustar (equivalente al ensayo del intervalo log). La Figura 2 muestra la actuación de estos 500 grupos, que contienen varios números de genes (secuencias expresadas) y su capacidad para clasificar muestras con precisión (y por tanto los pacientes) como de alto o bajo riesgo de recurrencia del cáncer y/o metástasis con significación como se indica por los valores de P sin ajustar. Los genes (secuencias expresadas) en los 500 grupos reflejan moléculas de ácido nucleico únicas (no duplicadas) que se resumen en la Tabla 1 anterior y en la Figura 14 del presente documento.

Se revisaron siete grupos de 34 genes generados por el algoritmo y se encontró que reflejaban 62 moléculas no duplicadas que se identifican en la Tabla 1 anterior (véase la columna "grupo de 62" en la misma, que se puede

referenciar con la Figura 14 por medio del Gen N° de la tabla 14 (en comparación con la SEC ID N°) y la frecuencia en que ocurría entre las 337 entradas. Los niveles de expresión de estos 62 genes (secuencias expresadas) se tratan en el presente documento como ejemplo no limitante, y representativo de grupos de genes, incluyendo los grupos adicionales que ese muestran en la Figura 2 y como se desvelan en el presente documento. Se utilizaron los niveles de expresión de los 62 genes en las muestras de células de cáncer de próstata como índice de riesgo (predicción) del resultado en el grupo de ensayo como se ilustra en la Figura 1.

Ejemplo II: Identificación de subtipos con diferentes resultados en el paciente.

Se utilizó una selección genética con un grupo de entrenamiento de 124 muestras para identificar genes que predecían resultados. Véase la Figura 1 y la Tabla 2. Los genes identificados se utilizaron entonces para predecir los resultados en un grupo de ensayo de 67 muestras procesadas por aislamiento de las células cancerosa (véanse las Figuras 3A y 3B). Los resultados previstos se compararon con los resultados documentados de pacientes de los que se habían obtenido las muestras.

Como un ejemplo representativo, las sondas de oligonucleótido específicas del gen se inmovilizan, tal como sobre una micromatriz y luego se hibridan con una muestra de ARN marcada con Cy5 y ARN Cy3 de referencia en una reacción de co-hibridación a 65 °C en 1x de tampón de hibridación. El marcador inmovilizado se lava a 37 °C con 0,1 x SSC/0,005% Triton X-102. Se lleva a cabo un análisis por imagen utilizando un software de análisis por imagen. Las relaciones Cy5/Cy3 en bruto se normalizan utilizando una regresión no lineal dependiente de la intensidad.

Las relaciones Cy5/Cy3 normalizadas de todas las muestras son medias (o media) centradas para cada gen. El ensayo de identificación y permutación de la significación de la expresión genética diferencial se lleva a cabo utilizando un software adecuado, tal como el análisis de regresión de Cox y Random Forest™. La supervivencia libre de enfermedad se calcula a partir de los datos de diagnóstico. Los acontecimientos se puntúan como la primera recurrencia o metástasis distantes. Las curvas de supervivencia se calcularon por estimaciones Kaplan-Meier y se compararon por ensayos de intervalos log.

Las Figuras 4-6 muestran la actuación de un Índice de Riesgo (o Puntuación de Riesgo) representativo utilizando el grupo de 62 genes desvelados como una combinación en comparación con factores conocidos utilizados para evaluar muestras y pacientes de cáncer de próstata. Los factores son el Grado de Gleason (o la puntuación de Gleason), el sistema de estadificación del AJCC para el cáncer de próstata, y niveles de PSA (antígeno sérico prostático) pre-operatorio (pre-intervención quirúrgica). Estas comparaciones muestran que un perfil de expresión genética de la divulgación se correlaciona con estos otros factores y por tanto se puede utilizar en combinación con una cualquiera o más de estos factores o usarse para recapitular la información proporcionada por cada uno de estos factores.

Los niveles de expresión de los 62 genes (secuencias expresadas) también se encontró que eran capaces de segregar las 124 muestras del grupo de entrenamiento y las 67 muestras del grupo de ensayo en clasificaciones de riesgo "alto" y "bajo" (véase la Figura 7).

Ejemplo III: Identificación de los subtipos con diferentes grados de cáncer de próstata

En combinación con la Figura 7, la Figura 4 demuestra que una Puntuación de Riesgo (o Índice de Riesgo) en las subclases "alta" y "baja", basadas en los niveles de expresión del grupo de 62 genes representativos, se pueden utilizar para clasificar muestras (así como pacientes) de manera consistente con el Grado de Gleason, en donde a mayor grado mayor es la probabilidad de una Puntuación de Riesgo por encima de un valor de cero, y mayor riesgo de un resultado peor. El valor cero representa la media y/o el valor medio de la puntuación a través de todas las muestras de cáncer de próstata del grupo. La clasificación de "alto riesgo" se basa en una Puntuación de Riesgo por encima de cero, y la clasificación de "bajo riesgo" se basa en valores por debajo de cero. Como resultado, la Puntuación de Riesgo (o Índice de Riesgo) se puede utilizar para clasificar muestras, y por tanto pacientes, con un Grado de Gleason de ≤ 6 o 7 (o incluso ≥ 8) en grupos de "alto" y "bajo" riesgo como se describe en el presente documento. Véase la Figura 8.

Esto demuestra que la Puntuación de Riesgo (o Índice de Riesgo) se puede utilizar para clasificar muestras, y por tanto pacientes, independientemente del uso del Grado de Gleason. De manera alternativa, los dos análisis se pueden utilizar juntos, opcionalmente en serie, tal como la determinación del Grado de Gleason seguida de la determinación de la Puntuación de Riesgo en las muestras (y por tanto en pacientes) con un grado de ≤ 6 o 7 (o incluso ≥ 8). El uso combinado es particularmente ventajoso para "incluir" los sujetos con alto riesgo en un tratamiento clínico posterior o apropiado, tal como quimioterapia o radiación o crioterapia como conoce un médico experto y para "descartar" los sujetos de bajo riesgo de forma que no se sometan innecesariamente a tratamientos con efectos secundarios no deseables.

Ejemplo IV: Identificación de subtipos con diferentes estadios de cáncer de próstata

En combinación con la Figura 7, la Figura 5 demuestra que una Puntuación de Riesgo (o Índice de Riesgo) en las subclases “alta” y “baja”, que se basa en los niveles de expresión del grupo de 62 genes representativo, se puede utilizar para clasificar muestras (y por tanto pacientes) de manera consistente con el estadio de cáncer de próstata de la AJCC, en el que el estadio III es más probable que se correlacione con una puntuación de Riesgo por encima de un valor de cero, y está presente un riesgo mayor de un peor resultado. El valor de cero representa de nuevo la media y/o el valor medio de la puntuación a través de todas las muestras de cáncer de próstata en el grupo. El grupo de “alto riesgo” se basa de nuevo en una Puntuación de Riesgo por encima de cero, y el grupo de “bajo riesgo” se basa en valores por debajo de cero. Como resultado la Puntuación de Riesgo (o Índice de Riesgo) se puede utilizar para clasificar muestras, y por tanto pacientes, con estadio II o III de la clasificación del AJCC en grupos de riesgo “alto” y “bajo” como se describe en el presente documento.

Esto demuestra que la Puntuación de Riesgo (o Índice de Riesgo) se puede utilizar para clasificar muestras, y por tanto pacientes, independientemente del uso de la evaluación del estadio del AJCC. De manera alternativa, los dos análisis se pueden utilizar juntos, opcionalmente, en serie, tal como la determinación del estadio AJCC seguido por la determinación de la Puntuación de Riesgo en muestras (y por tanto pacientes) con estadio II o III de cáncer de próstata. El uso combinado es particularmente ventajoso para “incluir” sujetos con bajo riesgo de forma que se les evite razonablemente tratamientos con efectos secundarios indeseables. El uso combinado puede también alterar la clasificación de un paciente o sujeto como adecuado para mantenerse “espera vigilada”.

20 Ejemplo V: Combinación con análisis de PSA pre-operatorio

Aunque el análisis del Grado de Gleason y el estadio AJCC necesitan ambos el uso de muestras de células del cáncer de próstata, las coherencias de la Figura 6 entre la Puntuación de Riesgo (o Índice de Riesgo) en las subclases “alta” y “baja”, que se basa en los niveles de expresión del grupo de 62 genes representativos, indica que un valor de PSA pre-operatorio debería considerarse en combinación con una Puntuación de Riesgo como se describe en el presente documento. La combinación puede ser en serie, tal como una determinación del valor del PSA pre-operatorio seguida por la determinación de la Puntuación de Riesgo en muestras (y por tanto en pacientes) con valores de PSA de 30 o más, 25 o más, 20 o más, 15 o más, 10 o más, o 5 o más.

Se utilizó el análisis de regresión de Cox para identificar 92 genes (o secuencias expresadas) cuyos niveles de expresión son capaces de clasificar las muestras que contienen células de cáncer de próstata como se ha descrito anteriormente. Sesenta y siete (67) de estos 92 genes (o secuencias expresadas) son comunes a los 337 genes (o secuencias expresadas) de la Figura 14 y la Tabla 1 (véase la columna “Cox92” de la Figura 14 o la Tabla 1, que se puede referenciar de forma cruzada una con otra por el Gen N°. (frente a SEC ID N°) y la frecuencia. Los veinticinco (25) genes (o secuencias expresadas) restantes fuera de las 92 se enumeran en la Figura 15 y la Tabla 3 posterior, que se pueden referenciar de manera cruzada una con otra por el Gen N° (en comparación con SEC ID N°) así como los valores z y p.

Tabla 3

SEC ID N°	Secuencia de la Sonda	Z	P
338	GATGCACCAGGCGA GGAACGAGACCTCTTCGTTCCCTCTAG	-4,999253	4,18E-06
339	ATGCCTGAGGCATG AGTGACTGTGCATTTGAGATAG T T T CCCTAT	-4,834638	4,97E-06
340	TGAAAAGAACAAGAGCTGGA CACATTA AAA GAAA GAGTCCATCAGATT	4,3810131	2,31 E-05
341	CAG AAGGACTGGGGATGGCGTGTATGGCTTCGAGTATTACC	-4,181005	2,89E-05
342	AGGGCTGTCA TCAA CATGGATATGACATTTTACAAA CAGTGACTAG	-3,804427	5,90E-05
343	TGGCTTTGCACAGA ACCAGCTAGTTATTTGGAAGTACCCAAACC	4,2565288	5,95E-05
344	TGTGGTTAGCATCAAGTTCTCC CAGGGTAGAATT CAATCAGAGCT	-4,211286	8,06E-05
345	CAATGCAAAAAGTATTCGCTGCTGTTTACA TTAGAAATCACTTCCAGC	-3,829636	8,59E-05
346	TGTACAGTGGAA CCAATGTGACCATGTCTTTGTGCTTGAATATAGAAA	3,7423758	0,0001308
347	GGCAAACTCTCAAGCAGGGATAAAAGTCGATCTTCAAACATTA CTT	-3,604833	0,0001884
348	GGGTTGGGGAGAT T TACTCCTTTCTTCAACAACATTTCACTGGA	-3,554167	0,0003955
349	TTTTAG G C CTTTG G G AA ITG ATTTTATCC AC AG GTAG AAAATG	-3,576323	0,0004075
350	CTATGCAGGAAAA TAGCACCCCGTGAGGACTAATCCAGATACATC	-3,553166	0,0004276
351	AGGTATGGCTCACAAAGTCTGGTCTACCCACCATATGTTTATCAAA	-3,464213	0,0006149
352	AGGAGGTGCAGACTGCTGAAGCCGACTCTGAAAGTGATCATGAAGT	3,5820846	0,0006381
353	GAGGCATGTTGTC CATATCCC TGTGGAATACAGACC GTGTA ACT	3,4420595	0,0006641
354	TCTAATGTGCACGG TGTGACTG GCAGAGTGAGTTTAA AAGCTTTACGA	-3,230789	0,0007048
355	TGTTGCCAAGCTAG TCTACAAAAGCATCTGAT T T T GGAAGTACATGGAAT	3,6130547	0,0007484
356	TTACACCTTTTCCCCCTGAAA TGTATAGAATCCATTTGTCATCAGG	-3,434091	0,0007518
357	AATTGGTGAACAAAAAATGCCCAAGGCTTCTCATGCTTTTATTCTG	-3,341571	0,0007655
358	GGAGAAITCTTAGTTG TCCCTTAAAGATTCTGMAAAAGAGAAATCAGA	3,3060176	0,0007756
359	GTAGCCTCACCA TTAGTGGCAGCATCATGTA ACTGAGTGGACTGTG	3,8470148	0,0007772
360	TTTGCTACAAGCCATATGGCCCGATTAGTGGTACTGTCTGACTC	3,2305915	0,000808
361	TGAGCTTACAACAGGCTCGAGCTGGTGGACTCTCTGTATTAGGTCAC T	3,2987578	0,000825
362	GCA TGCA GATGTCA AGGCAGTTAGGAAAGTAAATGGTCTCTTG TAGA	3,2511294	0,0008645

REIVINDICACIONES

1. Un método para determinar el riesgo de recurrencia del cáncer de próstata en un sujeto, comprendiendo dicho método el ensayo de una muestra que comprende células de cáncer de próstata de dicho sujeto de los niveles de expresión de seis o más genes seleccionados de entre los Genes N^{os} 1 a 362 de las Figuras 14 y 15, determinar, como un valor agregado, una suma de los niveles de expresión de dichos seis o más genes, y determinar el riesgo de recurrencia del cáncer de próstata en dicho sujeto basándose en dicho valor agregado, donde los niveles de expresión se correlacionan con un bajo riesgo de recurrencia del cáncer, o un alto riesgo de recurrencia del cáncer.
2. El método de la reivindicación 1 donde dicho método además comprende la selección de un tratamiento para un sujeto con la recurrencia determinada del cáncer.
3. El método de la reivindicación 1 o 2 donde dicho ensayo comprende la preparación del ARN de dicha muestra.
4. El método de la reivindicación 3 donde dicho ARN se utiliza para la PCR.
5. El método de la reivindicación 3 donde dicho ensayo comprende el uso de una matriz.
6. El método de la reivindicación 1 o 2 donde dicha muestra se disecciona del tejido extraído durante la prostatectomía.
7. El método de la reivindicación 4 donde dicha PCR es RT-PCR, opcionalmente RT-PCR en tiempo real.
8. El método de la reivindicación 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 7 donde dichos niveles de expresión se correlacionan con un valor de $p < 0,0001$.
9. El método de la reivindicación 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 7 donde dicha muestra comprende células de cáncer de próstata aisladas.
10. El método de la reivindicación 2 donde dicho tratamiento comprende quimioterapia o radioterapia.
11. El método de la reivindicación 1 que comprende además
- i) determinar el grado de cáncer de próstata en dicha muestra,
 - ii) determinar el estadio de dicho cáncer de próstata en dicha muestra, o
 - iii) ambos;
- donde i), ii) o ambos i) y ii) se realizan opcionalmente antes de determinar el riesgo de recurrencia del cáncer de próstata en dicho sujeto.
12. El método de la reivindicación 11 donde la determinación del grado del cáncer de próstata comprende la determinación de una Puntuación de Gleason o el estadio del AJCC o donde el método comprende la determinación del grado de cáncer de próstata por una puntuación de Gleason y se determina el estadio de cáncer de próstata de acuerdo con el estadio del AJCC para producir un análisis multivariado para determinar el riesgo de recurrencia del cáncer de próstata en dicho sujeto.
13. El método de la reivindicación 1 que comprende además la determinación de los niveles del antígeno sérico prostático (PSA) en dicho sujeto, opcionalmente antes de una prostatectomía que se utiliza para proporcionar dicha muestra que comprende células de cáncer de próstata.
14. El método de la reivindicación 1 donde se ensayan los niveles de expresión de 8 o más, 10 o más, 12 o más, 14 o más, 16 o más, 18 o más, 20 o más, 22 o más, 24 o más, 26 o más, 28 o más, 30 o más, 32 o más, 34 o más, 36 o más, 38 o más, 40 o más, 45 o más, 50 o más, 55 o más, 60 o más, 65 o más, 70 o más, o 92 o más genes.
15. El método de la reivindicación 1 donde dicho ensayo comprende la determinación del nivel de expresión del Gen N^o 1, opcionalmente por medio del uso de la SEC ID N^o 1 como una sonda.
16. Un método para determinar el riesgo de desarrollar metástasis del cáncer de próstata en un sujeto, comprendiendo dicho método el ensayo de una muestra que comprende células de cáncer de próstata de dicho sujeto por los niveles de expresión de seis o más genes seleccionados de los Genes N^{os} 1 a 362 de las Figuras 14 y 15. la determinación, como un valor agregado, de una suma de los niveles de expresión de dichos seis o más genes, y la determinación del riesgo de desarrollar metástasis del cáncer de próstata en dicho sujeto basándose en dicho valor agregado,

donde los niveles de expresión se correlacionan con un riesgo bajo de desarrollo de metástasis del cáncer de próstata, o un riesgo alto de desarrollar metástasis de cáncer de próstata.

- 5 17. El método de cualquier reivindicación precedente, donde la muestra comprende células de cáncer de próstata es una biopsia por aguja u otra biopsia.

Figura 2

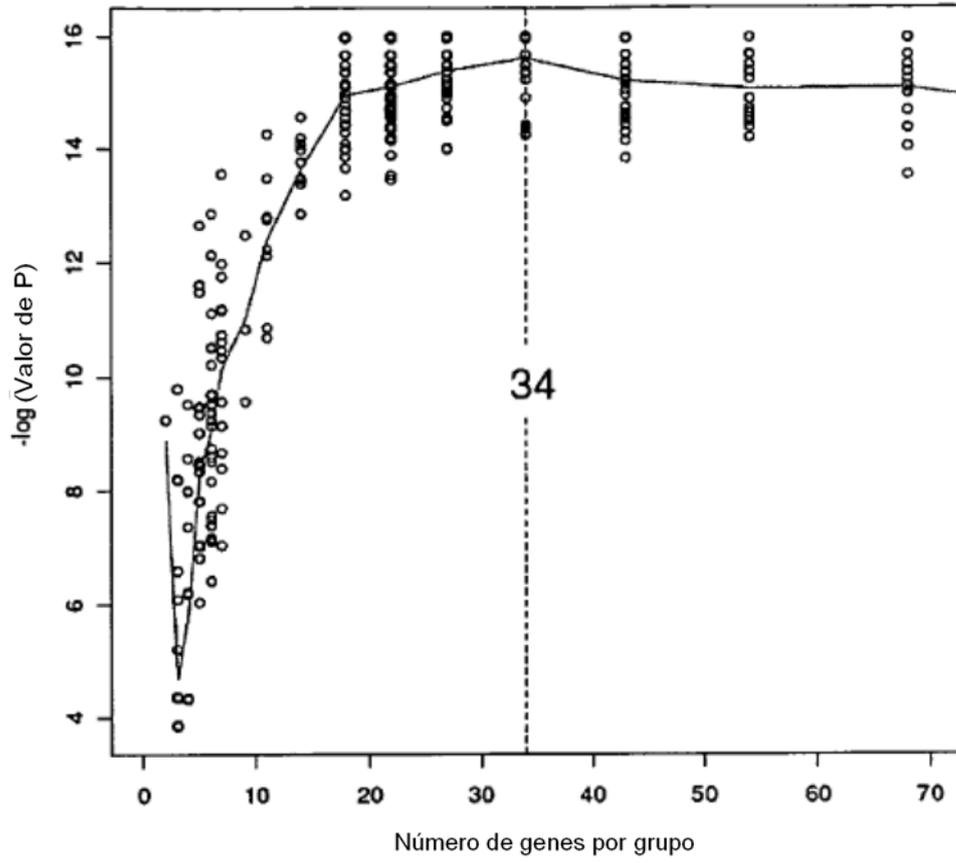


Figura 3A



Figura 3B



Figura 4

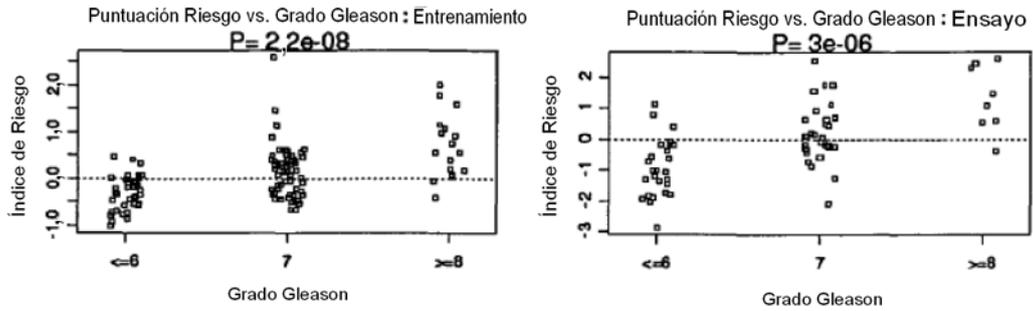


Figura 5

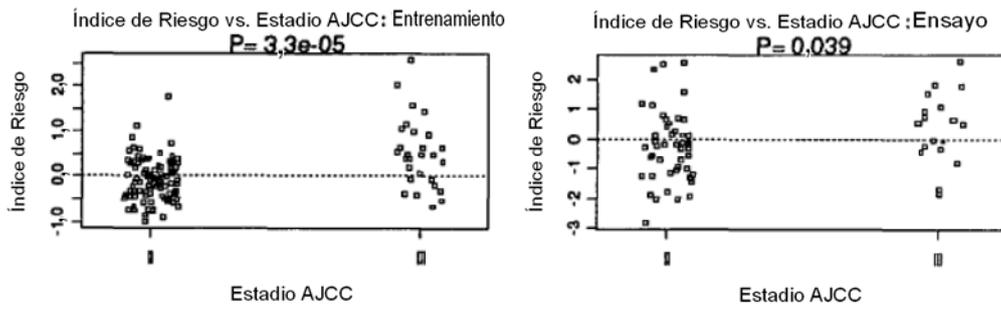


Figura 6

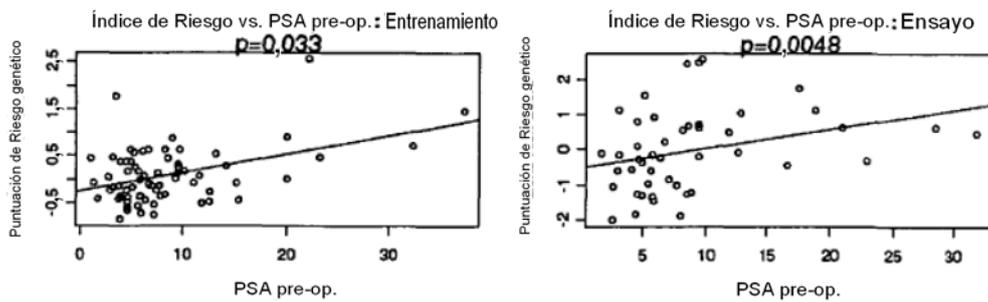


Figura 7

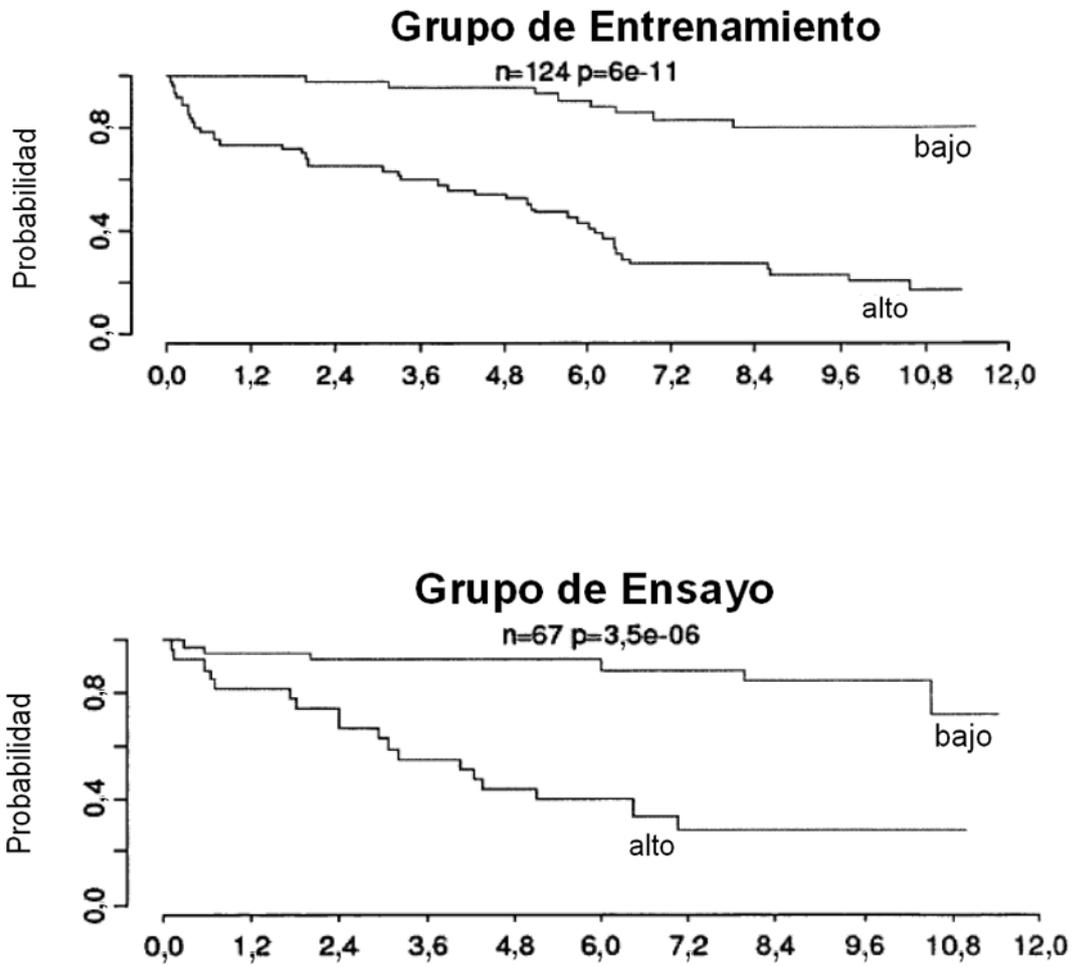


Figura 8

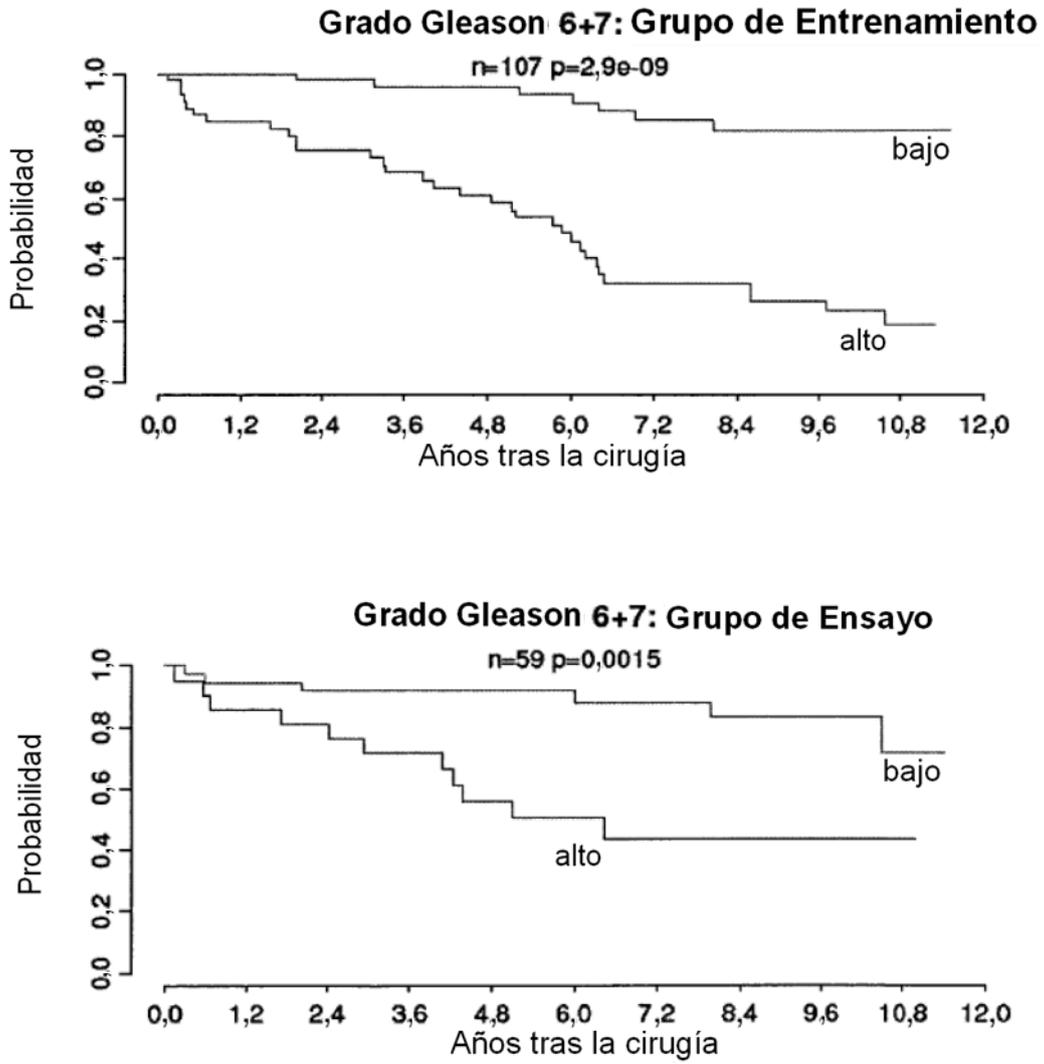


Figura 9

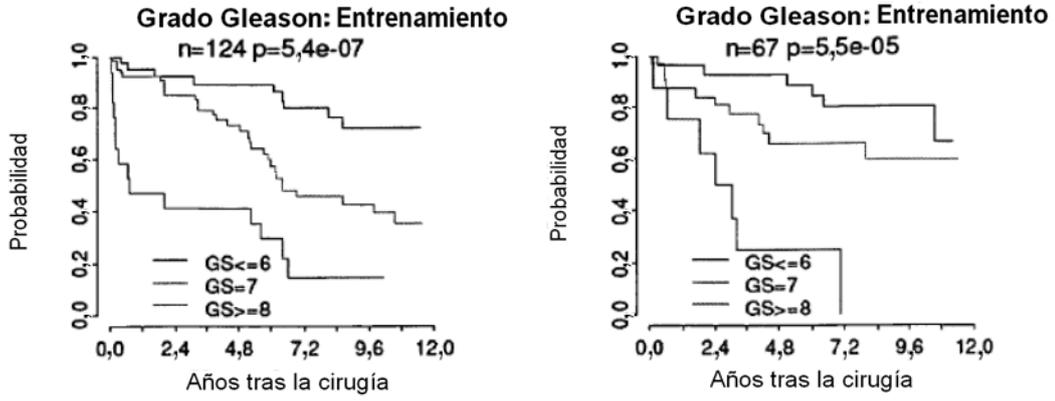


Figura 10

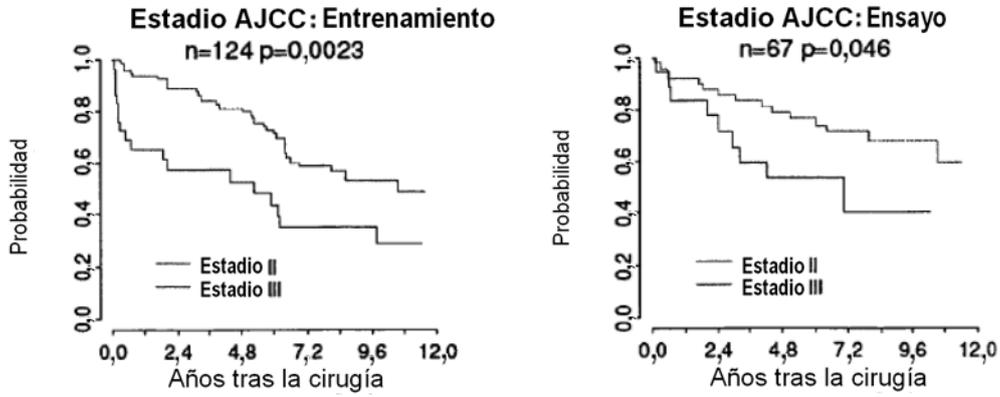


Figura 11

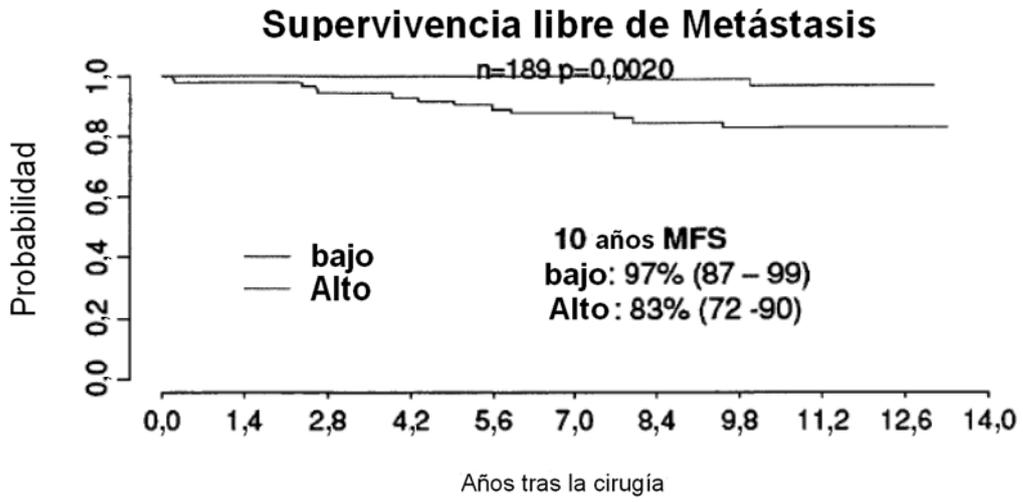


Figura 12

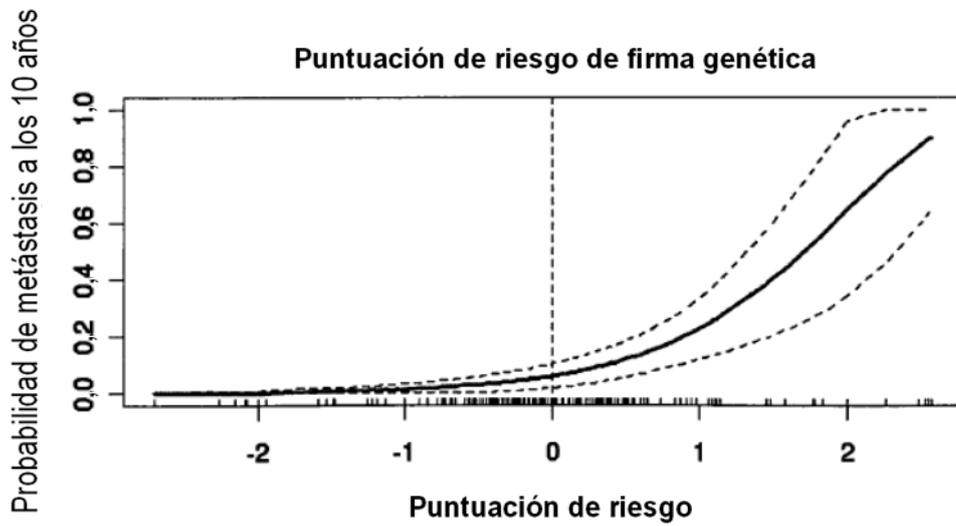


Figura 13

	Grupo de entrenamiento			Grupo de ensayo		
	Relación de riesgo	IC 95%	Valor de p	Relación de riesgo	IC 95%	Valor de p
Univariado						
Puntuación de riesgo (Bajo vs. Alto)	8,3	3,9-17,7	<0,0001	6,3	2,5-16,0	0,0001
Multivariado						
Puntuación de riesgo (Bajo vs. Alto)	5,2	2,1-12,9	<0,0001	4,6	1,1-18,4	0,03
Grado Gleason: GS 7 vs. 6	1,7	0,59-4,89	0,32	2,1	0,50-8,62	0,32
Grado Gleason: GS 8 vs.6	1,7	0,49-6,14	0,4	5,4	0,73-39,8	0,098
Estadio AJCC	0,62	0,28-1,39	0,24	0,65	0,15-2,80	0,56
PSA Pre-op	1	0,97-1,08	0,32	1,1	1,0-1,14	0,05

Figura 14

Gen N°	Clave de Frec búsqueda	ID de Búsqueda	Símbolo	Descripción	Grupo de 02 Cux92
1	500 Y08975	Y08975-S-3	FEV	FEV (ETS familia oncogenes) de Homo sapiens (FEV), ARNm	si
2	488 AF040708	AF040708-S-2	TUSC4	superfamilia de inmunoglobulinas, miembro 4 de Homo sapiens (TUSC4), ARNm	si
3	475 NM_005849	NM_005849-S-1	GSSF8	Superfamilia de inmunoglobulinas, miembro 6 de Homo sapiens (GSSF8), ARNm	si
4	386 AI343467	AI343467-S-2	NHBA	uvr9g1c.x1.NCICGAP_Gas4 de Homo sapiens, don't ANNCIMAGE:25422423, ARNm secuencia /don't=IMAGE:2542242 /don't extremo=3 /gb=AW044027 /gb=5904656 /ug=Hs.045636 /en=289	si
5	349 BE045993	BE045993-S-3	OIP5	proteína interactiva Opa 5 de Homo sapiens (OIP5), ARNm	si
6	338 NM_012282	NM_012282-S-2	TFEC	factor de transcripción EC (TFEC) de Homo sapiens, variante de transcripción 2, ARNm	si
7	334 AW299598	AW299598-S-2	HOXC4 // FU12825	homeobox C4 de Homo sapiens (HOXC4), variante de transcripción 2, ARNm	si
8	207 NM_003508	NM_003508-S-2	IIIG-110311	on8101.1.1 boares_HFL_1_GBC_S1 de Homo sapiens AJNC don't IMAGE:130349 / 3, ARNm secuencia /don't=IMAGE:1563097 /don't extremo=3 /gb=AA954583 /gl=3118278 /ug=Hs.122417 /ler=325	si
9	291 NM_020445	NM_020445-S-1	ACTR3E	proteína 3 relacionada con actina ARP3 de Homo sapiens homólogo B (evadura) (ACTR3B), variante de transcripción 2, ARNm	si
10	287 M80538	M80538-S-2	DPP4	UI-HBW0-ajd-a-08-0-UI.x1.NCICGAP_Sub6 de Homo sapiens ADN con IMAGE:2731287 / 3, ARNm secuencia /don't=IMAGE:2731237 /don't extremo=3 /gb=AW297167 /gl=6703793 /lf=154078147 /ug=Hs.049597 /ler=386	si
11	267 AF098158	AF098158-S-3	TPX2	Homólogo asociado a microtúbulos TPX2, (Xenopus laevis) de Homo sapiens (TPX2), ARNm	si
12	267 BF246115	BF246115-S-1	MT1F	metaloctonina 1F de Homo sapiens (funcional) (MT1F), ARNm	si
13	269 NM_022760	NM_022760-S-3	PARRP12	poli (ADP-ribosa), familia polimerasa de Homo sapiens, miembro 2 (PARRP12), ARNm	si
14	204 AI758703	AI758703-S-3	TLE1	potenciador tipo transcritura de sp111 de Homo sapiens (homólogo F(sp1), Transaphia) (TF), ARNm	si
15	244 AA292789	AA292789-S-5	LOC146809	Tg85f06.k1.NCICGAP_Co16 de Homo sapiens /DN5 don't IMAGE:3313571 / 3, ARNm secuencia /don't=IMAGE:3313571 /don't extremo=3 /gb=EF001474 /gl=10701749 /ug=Hs.135094 /en=320	si
16	232 NM_002275	NM_002275-S-1	KRT15	Queratina 15 de Homo sapiens (KRT15), ARNm	si
17	227 AI797496	AI797496-S-1		hg45h09.x1.NCICGAP_GC6 de Homo sapiens ADN con IMAGE:2948609 /3s imilar a gb:MI4123_cod4	si
18	311 AI766469	AI766469-S-1	GATA3	PROTEÍNA POLI-RECLAMADA CON RETROVIRUS (HUMANA), secuencia ARNm	si
19	194 NM_004900	NM_004900-S-2	APOBEC3B	proteína de unión GATA 3 de Homo sapiens (GATA3), variante de transcripción 2, ARNm	si
20	189 NM_004628	NM_004628-S-5	WNT11	apolipoproteína B enzima de edición de ARNm, polipéptido tipo catalítico 3B de Homo sapiens (APOBEC3B), ARNm	si
21	181 AA923354	AA923354-S-4	MAOA	Familia del sitio de integración MMTV tipo virgules de Homo sapiens, miembro 11 (WNT11), ARNm	si
22				monocamino oxidasa A (MAOA) de Homo sapiens, proteína mitocondrial codificante de genes nucleares, ARNm	si

22	181	NM_017870	NM_017870-S-3	HSPA5BP1	de Homo sapiens membrana proteina 182A (TMEM132A), transcripción variante de 2, ARNm	sí
23	178	NM_004223	NM_004223-S-2	UBE2L6	enzima conjugadora de ubiquitina de Homo sapiens E2L6 (UBE2L6), variante de transcripción 2, ARNm	sí
24	164	IGSF1	GI 45535163-A-3	IGSF1	superfamilia inmunoglobulinas de Homo sapiens, miembro 1 (IGSF1), variante de transcripción 2, ARNm	sí
25	142	NM_001949	NM_001949-S-1	E2F3	factor de transcripción E2F3 de Homo sapiens (E2F3), ARNm	sí
26	140	NM_000129	NM_000129-S-2	F13A1	factor de coagulación XIII de Homo sapiens, polipéptido A1 (F13A1), ARNm	sí
27	135	NM_002341	NM_002341-S-4	LTE	linfoxina beta (superfamilia TNF, miembro 3) (LTB) de Homo sapiens, variante de transcripción 1, ARNm	sí
28	118	NM_001645	NM_001645-S-1	APOC1	apolipoproteína C-I (APOC1) de Homo sapiens, ARNm	sí
29	117	NM_000505	NM_000505-S-4	F12	factor de coagulación XIII (factor de Hageman) de Homo sapiens (F12), ARNm	sí
30	117	A1769688	A1769688-S-1	ATP8A1	7p07d03.x1 NCL_CGAP_Pr28 de Homo sapiens ADNc clon IMAGE:3650741.3', secuencia /clon ARNm =IMAGE:3650741 /clon extremo=3' /gb=B.F437169 /gi=11449502 /ug=Hs.435052 /len=280	sí
31	114	A1376003	A1376003-S-3	COL10A1	colágeno, tipo X, alfa 1 (condrodisplasia de metafisis de Schmid) de Homo sapiens (CO-10A1), ARNm	sí
32	109	A1638295	A1638295-S-3	CLUB	canal del cloro intracelular b de Homo sapiens (CLUB), ARNm	sí
33	103	FU20097	GI 62855870 A 5	FU20097	proteína hipotética LOC55610 de Homo sapiens, isoforma b (FU20097), variante de transcripción 1, ARNm	sí
34	102	M33653	M33653-S-3	COL13A1	colágeno, tipo XIII, alfa 1 (COL13A1) de Homo sapiens, variante de transcripción 15, ARNm	sí
35	102	NM_005544	NM_005544-S-5	IRS1	sustrato receptor de insulina 1 de Homo sapiens (IRS1), ARNm	sí
36	99	A1337069	A1337069-S-2	RSAD2	dominio que contiene S-adenosil metionina radical 2 de Homo sapiens (RSAD2), ARNm	sí
37	92	NM_006829	NM_006829-S-3	C10orf116	cromosoma 10 fase de lectura abierta 116 de Homo sapiens (C10orf116), ARNm	sí
38	81	H18004	H18004-S-8	RP42	Dominio que contiene 1, defectuoso en meditaciónculina 1 DCN1 de Homo sapiens, (s. cerevisiae) (DCUN1D1), ARNm	sí
39	77	NM_007231	NM_007231-S-3	SLC6A14	familia 6 de vehículos de soluto (transportador de aminoácidos), miembro 14 de Homo sapiens (SLC6A14), ARNm	sí
40	74	HOXB13	GI 84043952-S-3	HOXB13	homeobox B13 de Homo sapiens (HOXB13), ARNm	sí
41	71	AK023816	AK023816-S-2	EZH2	hg58a05.x1 NCL_CGAP_G06 de Homo sapiens ADNc clon IMAGE:2950736.3', secuencia /clon ARNm =IMAGE:2950736 /clon extremo=3' /gb=AW594345 /gi=7281603 /ug=Hs.610619 /len=280	sí
42	67	AL576253	AL576253-S-3	DOCK9	de dicator de citoquinesis 9 de Homo sapiens (DOCK9), ARNm	sí
43	64	BC001193	BC001193-S-4	HIST3H2A	ny42d05.sl NCL_CGAP_Pr12 de Homo sapiens ADNc clon IMAGE:1274409, secuencia /clon ARNm =IMAG E:1274409 /gb=AA886580 /gi=3001588 /ug=Hs.26331 /len=198	sí
44	64	NM_014388	NM_014388-S-1	C1orf107	Fase de lectura abierta 107 de cromosoma 1 de Homo sapiens (C1orf107), ARNm	sí
45	60	A1768122	A1768122-S-1	EIF4G3	factor de inicio de traducción eucariotas 4 gamma 3 de Homo sapiens, (EIF4G3), ARNm	sí
46	60	NM_002467	NM_002467-S-5	MYC	oncogén homólogo de mielocitomatosis vírica (avian) v-myc de Homo sapiens (MYC), ARNm	sí

47	59	NM_017750	NM_017760-5-3	II17P5	xi71b06.x1 Soares_NFL_T_G8C_S1 de Homo sapiens con ADNc IMAGEN:2662643 3, secuencia ARNm	si	si
48	59	NM_011398	NM_011398-5-1	LAMP3	/cinn=IMAGEN:7667643 /cinn_extremo=3' /gh=AW187145 /g=6450605 /ug=ts 77475 /len=250	si	si
49	54	AF045451	AF045451.5.2	NA81	Proteína de membrana asociada a lisosomas 3 de Homo sapiens [LAMP3], ARNm		
50	52	U34038	U34038-5-1	T2RL1	Proteína de unión 1 de Homo sapiens NGF A (proteína cc unión 1 EGR1) [NA81], ARNm	si	si
51	51	NV_002654	NM_02664-5-2	FLEK	factor de coagulación II (trombina), tipo receptor 1 de Homo sapiens (T2RL1), ARNm	si	si
52	48	BL000461	BL000461-5-3	UE051	pleckstrina de Homo sapiens (PLEK), ARNm	si	si
53	46	NM_013231	NM_013231-5-2	FLRT2	lipido desaturasa, homóloga de degenerador de espermatoцитos 1 (Urosophila) de Homo sapiens (UE051), variante de transcripción 1, ARNm	si	si
54	46	AU151222	AU151222-5-1	CDON	Proteína transmembrana rica en leucina fibronectina 2 de Homo sapiens (FLRT2), ARNm	si	si
55	45	AW771935	AW771935-5-1	TEAD1	Homólogo Cdon (ratón) [CDON] de Homo sapiens, ARNm	si	si
56	45	AL527430	AL527430-5-1	GSTM3	Dominio de la familia TEA miembro 1 de Homo sapiens (SV40 factor potenciador de transcripción) (TEAD1), ARNm	si	si
57	44	AF063612	AF063612-5-4	UASL	glutathion S-transferasa M3 (cerebro de Homo sapiens) (GSTM3), ARNm	si	si
58	44	AU145192	AU145192-5-3	ACTG1	2'-5'-oligoadenilato tipo sintetasa de Homo sapiens (UASL), variante de transcripción 2, ARNm		
59	42	NM_004855	NM_004855-5-1	TBPL1	actina, gamma 1 (ACTG1) de Homo sapiens, ARNm		
60	42	NM_002300	NM_002300-5-4	LDFB	c TBP-tipo 1 (TBPL1) de Homo sapiens, ARNm	si	si
61	41	NM_016524	NM_016524-5-3	SYT17	lactato deshidrogenasa B [LDHE] de Homo sapiens, ARNm	si	si
62	37	BC000323	BC000323-5-6	FEN1	sinaptotagmina XVII de Homo sapiens (SYT17), ARNm	si	si
63	37	AF229253	AF229253-5-1	API5	endonucleasa 1 específica de estructura flap (FEN1) de Homo sapiens, ARNm		
64	34	AL524035	AL524035-5-4	CDC2	zu35d07.r1 tumor ovárico de Soares NbHCT de Homo sapiens con ADNc IMAGEN7399815', secuencia ARNm/cion=IMAGEN:739981 /cion_extremo=5' /gb=AA479872 /gi=2205758 /ug=Hs.435771 /len=240		
65	33	AF226044	AF226044-5-2	SNRK	UI-II-FCO-bbt-j-12-0-UI.s1 NCL_CGAP_FCO de Homo sapiens con ADNc UI-II-FCO-bbt-j-12-0-UI 3, secuencia ARNm /cion=UI-II-FCO-bbt-j-12-0-UI /cion_extremo=3' /gb=CA417334 /gi=24779985 /ug=Hs.623223 /len=597	si	si
66	33	NM_021132	NM_021132-5-1	PPP3CB	cuimasa relacionada con SNF (SNRK) de Homo sapiens, ARNm		
67	33	NM_002345	NM_002345-5-2	LUM	proteína fosfatasa 3 (anteriormente 2B), catalítica subunidad, beta isóforma (calcineurina A beta) [PPP3CB] de Homo sapiens, ARNm	si	si
68	32	NM_014298	NM_014298-5-6	QPRT	lumican (LUM) de Homo sapiens, ARNm		
69	32	AA156721	AA156721-5-6	ALCAM	cuimolinato fosforiltransferasa (nicotinato-nucleótido pirofosforilasa (carboxilación)) (QPRT) de Homo sapiens, ARNm	si	si
70	30	NM_000274	NM_000274-5-3	OAT	Moécula de adhesión celular de leucocitos activados (ALCAM) de Homo sapiens, ARNm	si	si
71	29	NM_001827	NM_001827-5-1	CKS2	ern tira aminotransferasa (arrafina girada) (OAT), gen nuclear que modifica la proteína mitocondrial de Homo sapiens, ARNm		
72	28	U73379	U73379-5-4	UBE2C	CDC28 proteína quinasas reguladora subunidad 2 (CKS2) de Homo sapiens, ARNm		
73	27	NM_023058	NM_023058-5-2		enzima que conjugaba la ubiquitina E2C de Homo sapiens [UBE2C], variante de transcripción 4, ARNm	si	si

74	27	NM_000033	NM_000G33-3-3	DCL2	CLL de células B/liriforma 2 (DCL2), gen nuclear que codifica proteína mitocondrial, variante de transcripción a fa de Homo sapiens, ARNm	s
75	26	NM_004791	NM_004791-3-2	ITGBL1	integrina, tipo beta 1, con dominios repetidos tipo EGF (ITGBL1) de Homo sapiens, ARNm	s
76	26	RG1304	RG1304-5-1	KLI119	qy29g07.x1 NCL_CGAP_Dm25 de Homo sapiens ADNc done IMAGEN:20163483', secuencia ARNm	
77	26	NM_006820	NM_006820-3-2	IFI44L	/clon=IMAGEN:2016348/clon extremo=3'/gb=AI308025/gi=4147378/ug=Hs.G3245G/len=310	s
78	25	AF147762	AF147762-5-2	CTV7	de Homo sapiens proteína inducida por interferón-44 tipo (IFI44L), ARNm	s
					variante ets de gen 7 (oncogén TCL2)(CTV7) de Homo sapiens, ARNm	s
79	24	DCL38888	DCL38888-5-2	RAC2	sustrato 2 de toxina botulinum ras-relacionado C3 (familia rho, pequeña proteína GTP de unión Rac2) (RAC2) de Homo sapiens, ARNm	
80	24	A1073984	A1073984-5-1	IRF8	factor regulador B interferón (IRF8) de Homo sapiens, ARNm	s
81	24	AK026420	AK026420-5-1	DMN	desmuslina (DMN), variante de transcripción B de Homo sapiens, ARNm	s
82	24	AF098865	AF098865-5-2	SQLE	escualene epoxidas (SQLE) de Homo sapiens, ARNm	
83	22	NM_000775	NM_000775-3-1	CYP2J2	citocromo P450, familia 2, subfamilia J, polipéptido 2 (CYP2J2) de Homo sapiens, ARNm	
				CUGBP2		
84	22	U69546	U69546-5-2	TJBB-	proteína de unión 2 repetición triplete CUG ARN (CUGBP2), variante de transcripción 1, de Homo sapiens, ARNm	
85	22	AL533838	AL533838-5-1	PARALOG	tubulina, beta 2B (TUBB2B) de Homo sapiens, ARNm	
86	21	AU147399	AU147399-5-1	CAV1	caveolina 1, proteína caveolae, 22kDa (CAV1) de Homo sapiens, ARNm	s
87	21	AA530995	AA530995-5-2		nj05ful.s1 NCL_CoAP_Pr21 de Homo sapiens ADNc clon IMAGEN:NN585465-3', secuencia ARNm	
88	21	AU144775	AU144775-5-3	ZNF451	/clon=IMAGEN:98546b /clon extremo=3'/gb=AA564311/gi=233595U/ug=Hs.Z3729/len=255	s
89	21	AB028966	AB028966-5-4	KAP1043	proteína dedos de zinc 451 (ZNF451), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm	
90	21	AA418513	AA418513-5-4		PKV151U: dom mio tetratricopéptido repetido 28 (11 L28) de Homo sapiens, ARNm	
91	20	BE871379	BE871379-5-4	ZNF207	2995b09.s1 boares_NHMPU_51 ce Homo sapiens ADNc clon IMAGEN:7e/321-3', ARNm	
92	20	NM_016644	NM_016644-5-2	LOC51334	secuencia/clon=IMAGEN:767321 /clon extremo=3' /gb=AA4418483 /gi=2080347 /ug=Hs.104805/len=362	
93	20	NM_001565	NM_001565-5-2	CXCL10	proteína dedos de zinc 207 (ZNF207), variante de transcripción 2 de Homo sapiens, ARNm	
94	20	AF145019	AF145019-5-1	AFP	proteína rica 16 (PRR16) de Homo sapiens, ARNm	s
95	19	NM_016359	NM_016359-3-3	NUSAP1	quimiquina (C-X-C motivo) ligando 10 (CXCL10) de Homo sapiens, ARNm	
96	18	NM_002964	NM_002964-5-2	S10CA8	alta-tetoproteína (AFP) de Homo sapiens, ARNm	
97	18	AF074331	AF074331-5-3	PAPSS2	Proteína asociada al huso y nuclear 1 (NUSAP1), variante de transcripción 2 de Homo sapiens, ARNm	s
98	18	NM_000552	NM_000552-5-2	VWTF	proteína S100 de unión A8 al calcio (calgranulina A)(S100A8) de Homo sapiens, ARNm	
					3'-UTR de la enzima 5'-fosfosulfato sintasa 2 (PAPSS2), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm	
					factor de von Willbrand (VWF) de Homo sapiens, ARNm	
99	18	NM_000077	NM_000077-5-2	CDKN2A	inhibidor quinasa 2A dependiente de ciclina (melanoma, p16, inhibe CDK4) (CDKN2A), variante de transcripción 3 de Homo sapiens, ARNm	s

100	18	085962	D86562-S-3	GRE10	Proteína de unión al receptor del factor de crecimiento 10 de Homo sapiens (GRB10), variante de transcripción 2, ARNm	
101	17	BE107515	BE107516-S-3	CCNB1	ciclina B1 (CCNB1) de Homo sapiens, ARNm	sí
102	17	NM_030769	NM_030769-S-3	NPL	N-acetilneuramínico piruvato liasa (difosforilpiruvato sintasa) (NPL) de Homo sapiens, ARNm	sí
103	16	Z22969	Z22969-S-1	CD163	molécula CD163 (CD163), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm	sí
104	16	NM_002023	NM_002023-S-1	FMOD	fibronectina (FMOD) de Homo sapiens, ARNm	sí
105	16	AA834576	AA834576-S-2	ILPK2	nc25a02.x1 NCL_CGAP_GCB1 de Homo sapiens clon ADNC1VAGEN:1290198 3', secuencia ARNm /clon=IMAGEN:1790198/clon_extremo=3' /gn=AA769541 /gf=2820779 /ug=HS.512235 /len=255	SI
106	15	NM_004701	NM_004701-S-3	CCNB2	ciclina B2 (CCNB2) de Homo sapiens, ARNm	
107	15	NM_014210	NM_014210-S-3	EVI2A	Síto de integración vírica e cósmica 2A (EVI2A), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm	
108	15	AH30948	AH30948-S-1	MGC20481	nc25a02.x1 NCL_CGAP_Par1 de Homo sapiens clon ADNC1VAGEN:22255783', secuencia ARNm /clon=IMAGEN:2225578/clon_extremo=3' /gn=AI623967/gf=618898 /ug=Hs.146520 /len=381	
109	14	NM_006202	NM_006202-S-1	PDE4A	fosfodiesterasa 4A, específica de cAMP (fosfocolesterolasa E2 homóloga dulce, Drosophila) (PDE4A) de Homo sapiens, ARNm	
110	14	M85878	M85878-S-2	IGFBP3	proteína de unión factor de crecimiento tipo insulina 3 (IGFBP3), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm	
111	14	NM_008514	NM_008514-S-1	HIST1H2AM	zv61a07.s1 Sources_tcticular_NHT de Homo sapiens clon ADNC1VAGEN:758173 3', secuencia ARNm /clon=IMAGEN:758173/clon_extremo=3' /gb=AA142255 /gi=2151143 /ug=HS.599726 /len=456	sí
112	13	AL565812	AL565812-S-1	PTN	pleiotrofina (Pparina de unión al factor de crecimiento 8, factor de promoción del crecimiento neurita 1) (PTN) de Homo sapiens, ARNm	sí
113	13	NM017915	NM_017915-S-1	FU20641	Fase de lectura abierta 43 del cromosoma 12 de Homo sapiens (C12orf48), ARNm	
114	13	NM_024615	NM_024615-S-2	PARP8	PREVITIC: p011 (ADP-ribosa) familia polimerasa, miembro 8 (PARP8) de Homo sapiens, ARNm	sí
115	12	AW084068	AW084068-S-1	PFAA95	RX110301 Sources_glandula_pinal_3MhREG de Homo sapiens clon ADNC1VAGEN:9998715930, secuencia ARNm /clon=IMAGEN:9998715930; IMAGEN:389956 /gb=BX110301 /gi=27886296 /ug=Hs.642701 /len=677	
116	12	BC002704	BC002704-S-1	STAT1	Transductor de señal y activación de transcripción 1, 91 kDa (STAT1), variante de transcripción beta de Homo sapiens, ARNm	
117	12	NM_005397	NM_005397-S-2	POU2L1	tipo podocalixina (POU2L1), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm	
118	11	AK074621	AK074621-S-1	EFD4	yc22a06.s1 Stratagene oulmdn (nº 937210) de Homo sapiens clon ADNC1VAGEN:61398 3', secuencia ARNm /clon=IMAGEN:61398/clon_extremo=37gb=TF50136 /gi=661973 /ug=HS.143708 /len=447	
119	10	PRKRIR	GI_19923267-S-7	PRKRIR	repressor de proteína-quinasa inhibidora dependiente de ARN bicatenario inducible por interferón de Homo sapiens, (P38 repressor) (PRKRIR), ARNm	
120	10	AB028577	AB028577-S-5	SV2C	J1-E-EJ1-1a2-11-0-UI1 J1-E-E1 de Homo sapiens clon ADNC1VAGEN:981-11-0-UI1', secuencia ARNm /clon=UI-E-EJ1-1a2-11-0-UI1/clon_extremo=5' /gb=BM931735 /gf=19890928 /f=151790485 /ug=Hs.648953 /len=517	
121	10	NM_018194	NM_018194-S-1	IIIHAT	hedgheg aciltransferasa (IIIHAT) de Homo sapiens, ARNm	
122	9	NM_018071	NM_018071-S-0	ChGn	cor dicitina beta 1,4 N-acetilgalactosaminiltransferasa (ChGn) de Homo sapiens, ARNm	

125 9	NM_002416	NM_002416-S-1	CXCL9	ligando 9 de quimiocina (motivo C-X-C) (CXCL9) de Homo sapiens, ARNm	
124 9	NMJD13192	NM_018192-S-5	LEPREL1	ligando 1 (LEPREL1) de Homo sapiens, ARNm	
125 0	AL049265	AL049265 S 1	IL6ST	D3314888 DFNE S2 de Homo sapiens con ADNc DFNES2(C07549 3' secuencia ARNm /clon=CFNE S2007949 /clon_ext_emo=3' /gb=C8314888 /gi=83220996 /ug=H6648840 /len=556	si
126 9	NM_004887	NM_004887-S-2	CXCL14	ligando 14 quimiocina (motivo C-X-C) (CXCL14) de Homo sapiens, ARNm	
127 9	NM_030001	NM_030001-S-3	MAGEC4	antígeno melanoma familia D, 4 (MAGEC4), variante de transcripción 3 de Homo sapiens, ARNm	
128 9	NM_022159	NM_022159-S-1	ELTD1	KC1-3 /U313490800-110-105 B10313 de Homo sapiens ARNm /gb=BUC30989 /gb=BU30989 /gb=ZU85244U /gb=HS.Z01176 /len=227	
129 0	M28439	M28439-S-2	KRT16	queratina 16 (queratocerma palmoplantar; no-epidemolítica focal) (KRT16) de Homo sapiens, ARNm	
130 0	BE065236	BE065236-S-2	R3M2	w53410 xl NCI CGAP J1028 de Homo sapiens con ADNc IMAGF 2547379 3' secuencia ARNm /clon=IMAGF 2547379 /clon_extremo=3' /gb=AU506523 /gi=5742933 /ug=H665641 /len=330	si
131 0	NM_002395	NM_002395-S-2	MF1	enzima malica 1, dependiente de NADP(+) citosólica (MF1) de Homo sapiens, ARNm	
132 0	NM_006307	NM_006307-S-3	SRPX	proteína que contiene repetido sushi, unida a X (SRPX) de Homo sapiens, ARNm	si
133 0	AK026883	AK026883 S 2	GPR157	DX009430 de Homo sapiens CELU_LAS_T (LINEA CELLULAR JURKAT) COT-10-NORMALIZADAS de Homo sapiens con ADNc C-300JX/YLZZ 5-P-11ME secuencia ARNm /clon=C300JX/YLZZ /clon_extremo=5' /gb=BX369436 /gb=BX369436 /ug=HS.594343 /len=744	
134 0	NM_016205	NM_016205-S-3	PDGFC	factor C de crecimiento derivado de plaquetas de Homo sapiens (PDGFC), ARNm	
135 7	NM_001085	NM_001085-S-4	SERTIN3	inhibidor de la respiración post-dosa, clase A, (a) iso-1 antiproliferativa, antitipica) miembro 3 (SERTIN3) de Homo sapiens, ARNm	si
136 7	AL049176	AL049176-S-2	CHRDL1	zH1005.s1 Soares, uterus, gestante: NHPU de Homo sapiens con ADNc IMAGE.504489 3' secuencia ARNm /clon=IMAGE.504489 /clon_extremo=3' /gb=AA149964 /gi=1721248 /ug=H6495587 /len=365	si
137 7	BC000893	BC000893-S-2	HIST1H2BK	histona 1, H2Bx (HIST1H2BK) de Homo sapiens, ARNm	
138 7	AF039084	AF039084 S 1	INPPE	inhibidor polifenolico 5 fosforasa, 75KDs (INPPE) de Homo sapiens, ARNm	
139 7	NM_000313	NM_000313-S-3	PROS1	proteína 5 (alfa) (PROS1) de Homo sapiens, ARNm	
140 7	NM_002570	NM_002570-S-2	PCSK6	proteína suptisinaixina convertida tipo 6 (PCSK6), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm	
141 7	CCF1A1	GI 03067070-S-7	CCF1A1	factor 1 de elongación de traducción en eucariotas alfa 1 de Homo sapiens (CCF1A1), ARNm	
142 7	NM_002985	NM_002985-S-1	CCL5	ligando 5 de quimiocina (motivo C-C) (CCL5) de Homo sapiens, ARNm	
143 6	NM_002553	NM_002553-S-2	ORC5L	Complejo de origen de reconocimiento, subunidad beta 5 (cradial) (ORC5L), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm	si
144 6	NM_000961	NM_000961-S-2	PTGIS	prostaglandina 12 (prostaglandina) sintasa (PTGIS) de Homo sapiens, ARNm	si
145 6	AF003934	AF003934-S-5	GDF15	factor 15 de diferenciación de crecimiento de Homo sapiens (GDF15), ARNm	
146 6	N74607	N74607-S-3	AQP3	acuaporina 3 (grupo sarcolemal) (AQP3) de Homo sapiens, ARNm	
147 0	D38553	D38553-S-1	BRRN1	homólogo 1 de baran (Diosuplilia) (BRRN1) de Homo sapiens, ARNm	

148	E	NOX4	GI_20145638-5-8	NOX4	NADPH oxidasa 4 (NOX4) de Homo sapiens, ARNm	
149	E	BCC01811	BCC01811-5-5	RRS1	Homo ógo del regulador de biogénesis del ribosoma RRS1 (S. cerevisiae) (RRS1) de Homo sapiens, ARNm	si
150	E	BF221852	BF221852-5-5	LPP	dominio LIM que contiene el auxiliar preferido de translocación en el lipoma (LPP) de Homo sapiens, ARNm	
151	F	AA746790	AA746790-5-7	MGC113138	Proteína de 764 aminoácidos de Homo sapiens (7NF764), ARNm	
152	E	AK021786	AK021786-5-2	FUJ11724	hd18c12.x1 Soares NFL T GBC S1 de Homo sapiens clon ADNC IMAGE:2909878 3' similar to gb:U15606	
153	S	NMJJ00450	NM_000450-5-1	SELE	INTERCELLULAR ADHESION MOLECULE-2 PRECURSOR (IUMAN); contains TAR1, TAR1 elemento	
154	S	RF756900	RF756900-5-7	IMIN2R	repetitivo, secuencia ARNm (done=IMAGE:2909878) done end=3' /gb=AW459496 /gi=7035602	
155	S	SERHL	GI_25006531-5-1	SERHL	/jg=Hs.594604 /len=409	
156	S	NM_004915	NM_004915-5-3	A3CG1	selectina E (molécula de adhesión endotelial 1) (SELE) de Homo sapiens, ARNm	si
157	S	A1589086	A1589086-5-3	LAPTM5	dominio que contiene junción 2R (JIMD2R) de Homo sapiens, ARNm	
158	S	A1635449	A1635449-5-2	SLC39A9	serina tipo hidrolasa (SERHL) de Homo sapiens, ARNm	
159	S	NM_004915	NM_004915-5-3	A3CG1	Casete de unión AIP, sub-familia G (WH11G), miembro 1 (A3CG1), variante de transcripción 7 de Homo sapiens, ARNm	
157	S	A1589086	A1589086-5-3	LAPTM5	Proteína de multi-transmembrana lisosómica asociada 5 (LAPTM5) de Homo sapiens, ARNm	
158	S	A1635449	A1635449-5-2	SLC39A9	nh79d05.s1 NCL_CGA_3r.1 de Homo sapiens clon ADNC IMAGE:964713 3' secuencia ARNm	
159	S	AW235061	AW235061-5-2	SLC1A1	/clone=IMAGE:964713 /clone end=3' /gb=AA513447 /gi=2251859 /ug=ls G00C37 /len=407	
160	S	NM_003022	NM_003022-5-1	SH3BGR1	vehículo de solutos familia 1 (transportador neuronal) (p1te1a) de rata afinidad glutamato, sistema X(g).	si
161	S	AA706319	AA706319-5-1	RHEB	miembro 1 (SLC1A1) de Homo sapiens, ARNm	
162	S	BF033683	BF033683-5-2	RHEB	SH3 dominio de unión a la proteína rica en ácido glutámico (SH3BGR1) de Homo sapiens, ARNm	
163	S	L41827	L41827-5-3	NRG1	gi04e08.x1 Soares_NhHMPu_S1 de Homo sapiens clon ADNC IMAGE:1855526 3' secuencia ARNm	
164	S	X53390	X53390-5-1	UBTF	/clone=IMAGE:1855526 /clone end=3' /gb=AB06122 /gi=3950705 /ug=Hs.173819 /len=384	
165	S	RC000906	RC000906-54	NR01	neurólogo Ras empujado en el tubo (RFE6) de Homo sapiens, ARNm	
166	S	AL049593	AL049593-5-1	PLCB1	neuregulina 1 (NRG1), variante de transcripción GGF2 de Homo sapiens, ARNm	
167	S	NM_004734	NM_004734-5-4	UCAMK1	factor de transcripción de un extremo arriba, RNA polimerasa I (UBTF) de Homo sapiens, ARNm	
168	S	U29586	U29586-5-2	SGC3	NAD(P)H dehidrogenasa, quínona 1 (NQD1), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm	
169	S	AL121535	AL121535-5-2	LOC41456	fosfolipasa C, beta 1 (específica de fosfoinositol) (PLCB1), variante de transcripción 2 de Homo sapiens, ARNm	
170	S	AL121585	AL121585-5-2	LOC41456	doble cortina y CAM cunasa tipo 1 (DCAMK1) de Homo sapiens, ARNm	
171	S	U29586	U29586-5-2	SGC3	sarcoglicano, beta (43kDa glucoproteína asociada a distrofina) (SGCB) de Homo sapiens, ARNm	
172	S	U29586	U29586-5-2	SGC3	PTMA///	
173	S	U29586	U29586-5-2	SGC3	LOC41454///	
174	S	U29586	U29586-5-2	SGC3	LOC41456 NA	

170	5	NM_021122	NM_021122-5-3	ACSL1	Familia acil-CoA sintetasa de cadena larga miembro 1 (ACSL1) de Homo sapiens, ARNm	
171	4	A1743713	A1743713-5-1	NOTCH4	homólogo Notch 4 (Drosophila) (NOTCH4) de Homo sapiens, ARNm w63b02.x1.NC1.CGAP.LJ.12.ec.Homo.sapiens.clon.ADN:IMAGEN:2450001.3'.similara.TR:075990.C75990 HIPOTETICO37.7.KD.PROTEINA.;secuencia.ARNm;Llun=IMAGEN.2450091./Llun	si
172	4	A1022398	A1022398-5-2	TRAF3IP3	extremo=3'/gb=A1922337/gi=5658301 /ug=Hs.634602 /en=54	
173	4	L19267	L19267-5-2	DMWD	Motivo repetitivo WD que contiene la distrofia mitocondria (DMWD) de Homo sapiens, ARNm	
174	4	NM_001211	NM_001211-5-3	BJE1E	BUB1 gsmación no inhibida por benzimidazoles 1 homólogo beta (levadural (BUB1B) de Homosapiens, ARNm	
175	4	SNP11	GI38202245-5-9	SNP11	subfamilia (SNP11) de Homo sapiens, ARNm	
176	4	N59230	N59230-5-1		U1-H-BW1-any-d-LZ-U-U..51.NC1.CGAP_Sub7 / de Homo sapiens clon ADN:IMAGEN:3083951 /don extremo=3' /gb=BFS16200/gi=11601379/ti=153997993 /ug=Hs.637107/len=553	
177	4	NM_004048	NM_004048-5-7	R7M	beta-2-mirringhulin (R7M) de Homo sapiens, ARNm	si
178	1	NM_024629	NM_024629-5-1	MLF1P	proteína de interacción MFL1 (MLF1P) de Homo sapiens, ARNm	si
179	4	A1889941	A1889941-5-1	COL4A6	colágeno, tipo IV, alfa 6 (COL4A6), variante de la descripción A de Homo sapiens, ARNm	si
180	4	NM_005213	NM_005213-5-5	CSTA	cistatina A (cistatina A) (CSTA) de Homo sapiens, ARNm	
181	4	B6236280	B6236280-5-1	CD86	molécula CD86 (CD86), variante de la descripción 2 de Homo sapiens, ARNm	
182	4	NM_004696	NM_004696-5-1	SLC16A4	vehículo de solutos familia 16, miembro 4 (transportador de ácido monocarboxílico 5) (SLC16A4) de Homo sapiens, ARNm	si
183	4	NM_001769	NM_001769-5-2	CJ9	molécula CD9 (CD9) de Homo sapiens, ARNm	
184	4	A1831452	A1831452-5-1	KRT6B	queratina 6B (KRT6B) de Homo sapiens, ARNm	
185	4	NM_005630	NM_005630-5-7	SLC07A1	vehículo de solutos orgánico transportador aniónico familia, miembro 7A1 (SLC07A1) de Homo sapiens, ARNm	
186	1	NM_012352	NM_012352-5-2	OR1A2	receptor olfatorio, familia 1, subfamilia A, miembro 2 (OR1A2) de Homo sapiens, ARNm	
187	4	NM_002201	NM_002201-5-2	ISG20	serin exucleasa estimulada por interferón 20kDa (ISG20) de Homo sapiens, ARNm	
188	3	A1424243	A1424243-5-1	SCUBE2	Domnio del péptido de señal, CUB, tipo EGF 2 (SCUBE2) de Homo sapiens, ARNm	si
189	3	NM_005950	NM_005950-5-1	MT1G	metaloioneína 1G (MT1G) de Homo sapiens, ARNm	
190	3	NM_000905	NM_000905-5-3	NPY	neuropeptido Y (NPY) de Homo sapiens, ARNm	
191	3	AFO53712	AFO53712-5-1	TNFSF11	Factor de necrosis tumoral (ligando) superfamilia, miembro 11 (TNFSF11), variante de transcripción 2 de Homo sapiens, ARNm	si
192	3	NM_003504	NM_003504-5-3	CDC45L	CDC45 tipo ciclo 45 de visión celular (S. cerevisiae) (CDC45L) de Homo sapiens, ARNm	
193	3	NM_006670	NM_006670-5-2	T8G	glucoproteína de trofoblastos (TPBG) de Homo sapiens, ARNm	
194	3	A1881670	A1881670-5-1	FU20021	PREVISTO: LOC90024 hipotético (FU20021) de Homo sapiens, ARNm	
195	3	U09278	U09278-5-1	FAP	roteína de activación de fibroblastos, alfa (FAP) de Homo sapiens, ARNm	
196	3	A1968085	A1968085-5-1	WNT5A	familia de sitio de integración MMTV tipo wingless, miembro 5A (WNT5A) de Homo sapiens, ARNm	
197	3	U18671	U18671-5-2	STAT2	Transductor de señal y activador de la transcripción 2, 113kDa (STAT2) de Homo sapiens, ARNm	

198	3	AW574504	AW574504-5-2	PECAM1	imagec7.2001/snn152bdr-81.y1 NIH MGC 122 de Homo sapiens con ADNC IMAGE:5202597 5', Secuencia ARNm /clon=IMAGE:5202597/clon extremo=5' /gb=BC109454 /gi=20159108 /ug=Hs.514412 /len=179
199	3	NM_002795	NM_002795-5-7	PSMB3	proteasoma (prosoma, macropain) subunidad, tipo beta, 3 (PSMB3) de Homo sapiens, ARNm
200	3	COMP	GI_40217842-5-9	COMP	proteína de la matriz oligomérica del cartilago (COMP) de Homo sapiens, ARNm
201	3	AL037167	AL037167-5-2	RABL4	tr73g04 x1 N7_CGAP_Pan1 de Homo sapiens clon ADNC IMAGE:7773990 3', Secuencia ARNm
202	3	X89271	X89271-5-1	AGTRL1	/clon=IMAGE:222399C/clon extremo=3' /gb=A1572109 /gi=4535483 /ug=Hs.415172 /len=440
203	3	X79204	X79204-5-5	ATXN1	angiotensina II receptor tipo 1 (AGTRL1) de Homo sapiens, ARNm
204	3	NM106780	NM_106780-5-2	SMA3	ataxina 1 (ATXN1) de Homo sapiens, ARNm
205	3	BC000149	BC000149-5-3	RFC3	r12854 Biblioteca de ADNc de células fecal humano de Homo sapiens clon ADNC IMAGE:112854 5', Secuencia ARNm
206	3	BPI	GI_4502446-5-9	BPI	/clon=2854 /clon extremo=5' /gb=DN460773 /gi=77984946 /ug=Hs.369477 /len=145
207	3	AW293356	AW293356-5-1	NF1	factor de replicación C (activador 1) 3,38kDa (RFC3), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm
208	3	NM_002875	NM_002875-5-1	RAD51	proteína bacterioida que aumenta la permeabilidad (BPI) de Homo sapiens, ARNm
209	3	NM_012193	NM_012193-5-2	FZD4	wg38a07.x1 Soares_NSF_FB_9W_OT_PA_P_S1 de Homo sapiens clon ADNC IMAGE:2367348 3', Secuencia ARNm /clon=IMAGE:2367348/clon extremo=3' /gb=A1741931 /gi=5110306 /ug=Hs.606512 /len=567
210	3	NM_000662	NM_000662-5-2	NAT1	homólogo RAD51 (RecA homólogo, E. coli) (S. cerevisiae) (RAD51), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm
211	2	NM_003970	NM_003970-5-4	MYOM2	homólogo frizzled 4 (Drosophila) (FZD4) de Homo sapiens, ARNm
212	2	AL523814	AL523814-5-1	RFP	N-acetiltransferasa 1 (amilamina N-acetiltransferasa) (NAT1) de Homo sapiens, ARNm
213	2	AF088867	AF088867-5-3	AGR2	miúeslira (M-proteína) 2, 165kDa (MYOM2) de Homo sapiens, ARNm
214	2	NM_012342	NM_012342-5-5	BAMBI	proteína de dedos ret (RFP), variante de transcripción alfa de Homo sapiens, ARNm
215	2	AL557062	AL557062-5-1	SNAPL5	homólogo de gradiente anterior 2 (Xenopus laevis) (AGR2) de Homo sapiens, ARNm
216	2	X55090	X55090-5-2	RNASE3	BMP y homólogo inhibidor de activina unido a membrana (Xenopus laevis) (BAMBI) de Homo sapiens, ARNm
217	2	BC000903	BC000903-5-2	HIMGB2	ah92g03.s1 Soares_NFL_T_GBC_S1 de Homo sapiens clon ADNC IMAGE:132658C 3', Secuencia ARNm /clon=IMAGE:132658C/clon extremo=3' /gb=AA124732 /gi=2742439 /ug=Hs.331174 /len=285
218	2	AC003034	AC003034-5-1	ACSM1	ribonucleasa, familia RNase A, 3 (proteína catiónica cosinofílica) (RNASE3) de Homo sapiens, ARNm
219	2	NDN	GI_10800414-5-1	NDN	grupo box 2 de alta movilidad (HIMGB2) de Homo sapiens, ARNm
220	2	NM_001321	NM_001321-5-1	CSR2	familia de acil-CoA sintetasa de cadena media miembro 1 (ACSM1) de Homo sapiens, ARNm
					homólogo medina (ratón) (NDN) de Homo sapiens, ARNm
					proteína 2 rica en cisteína y glicina (CSR2) de Homo sapiens, ARNm

221	2	BF511091	BF511091-S-1	SLC15A1	HUM109601A polIA+ ARNm de cerebro fetal humano Clontech (nº 5535) Homo sapiens clon ADN c. GEN-109601 3' secuencia ARNm/clon=GEN-109601/:clon_extremo=3'/gb=53429 /gi=955326 /ug=Hs.170422 /ler=237
222	2	U9277	U9277-S-1	YWHA2	UI HF CBO spd c.11.0 UI.t NIH_MGC_210 Homo sapiens clon ADN c. IMAGE GEN:3027940 5', secuencia
223	2	A8011152	A8011152-S-2	CENTD1	ARNm/clon=IMAGE N:309734U/clon_extremo=5' /gb=C:159955 /gi=33253399 /ug=Hs.639838 /len=45 / certaurina, delta 1 (CENTD1), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm
224	2	NM_022147	NM_022147-S-1	IFFG28	proteína transportadora del receptor 4 (RTP4) de Homo sapiens, ARNm
225	2	BC001327	BC001327-S-2	IFRD2	el interferón relacionado con el desarrollo regulador 2 (IFRD2) de Homo sapiens, ARNm
226	2	MK167	GJ19923216-S-6	MK167	antígeno identificado por el anticuerpo monoclonal Ki-67 (MK157) de Homo sapiens, ARNm
227	2	H2AFZ	GJ53750146-S-1	H2AFZ	H2A familia histona, miembro 2 (H2AFZ), de Homo sapiens, ARNm
228	2	N25732	N25732-S-4	FOXO3A	forkhead box O3A (FOXO3A), variante de transcripción 2 de Homo sapiens, ARNm
229	2	NM_000698	NM_000698-S-1	ALOX5	araculadorato 5-lipoxygenasa (ALOX5) de Homo sapiens, ARNm
230	2	W37481	W37481-S-1	MAPK9	proteína quinasas de mitógeno activado 9 (MAPK9), variante de transcripción 4 de Homo sapiens, ARNm
231	2	R61374	R61374-S-2	HEY1	motivo IPILCSC/potenciador-de-split relacionado con YRPW (HEY1) de Homo sapiens, ARNm
232	2	AV690866	AV690866-S-2	SGK3	familia quinasa de suero/regulada por glucocorticoides, miembro 3 (SGK3), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm
233	2	BG285516	BG285516-S-2	SALL2	sal tipo 2 (Drosophila) (SALL2) de Homo sapiens, ARNm
234	2	A8044548	A8044548-S-4	EIF4EBP1	proteína ce unión 1 del factor de inicio de traducción 4E en eucaritas (EIF4EBP1) de Homo sapiens, ARNm
235	2	A1351043	A1351043-S-5	ERG	Oncogén tipo virus E26 de eritroblastosis v-ets (avian) (ERG), variante de transcripción 2 de Homo sapiens, ARNm
236	2	NM_002497	NM_002497-S-1	NCK2	tp87r06 x1 NCL_CGAP_0w23 de Homo sapiens clon ADN c. IMAGE N:7215786 3', secuencia
237	2	NM_005069	NM_005069-S-3	SIM2	ARNm/clon=IMAGE N:221579G/clon_extremo=3' /gi=A157635 /ug=Hs.643135 /len=409
238	2	A1967978	A1967978-S-2	DFR11	homólogo single-minded 2 (Drosophila) (SIM2), variante de transcripción SIM2 de Homo sapiens, ARNm
239	1	RC020749	RC020749-S-1	CD96	familia del dominio tipo Dsr1, miembro 1 (DFR11) de Homo sapiens, ARNm
240	1	BM976092	BM976092-S-2	LOC400368	UI-H-T11-bf1-06-O-UI.4 NCL_CGAP_T111 de Homo sapiens clon ADN c. UI-H-T11-bf1-06-O-UI 3', secuencia
241	1	NM_000935	NM_000935-S-1	PLUJ2	ARNm/clon=UI-H-FH1-bf1-K13-O-UI /clon_extremo=3' /gb=3U1616582 /gi=23282797 /t=159690588 /ug=Hs.621845 /len=767
242	1	NM_002800	NM_002800-S-5	PSMB9	DD3790G5 PLACC 1 de Homo sapiens clon ADN c. PLACC1009700 3', secuencia ARNm/clon=PLACC1009700 /clon_extremo=3' /gt=DB379065 /gi=83188005 /ug=Hs.630172 /len=581
243	1	A1452797	A1452797-S-2	LOC120224	lisina procolágeno, 2-oxoglutarato 5-dioxigenasa 2 (PLUJ2), variante de transcripción 2 de Homo sapiens, ARNm
					preceasom a (prosome, macropain) subunidad, beta tipo, 9 (peptidasa 2 multifuncional grande) (PSMB9), variante de transcripción 2 de Homo sapiens, ARNm
					GM1-HMUJ1b-U/LIUU-55c-HU8 HMUJ1b de Homo sapiens cDNA, secuencia ARNm/gb=BF824312 /gi=121166 /79 /ug=Hs.555891 /len=357

si

244	1	NM_004686	NM_004686-5-5	MTMR8	proteína 8 relacionada con la miotubulina (MTMR8) de Homo sapiens, ARNm		
245	1	NM_015057	NM_015057-5-2	MYCDP2	proteína de unión a MYC2 (MYCDP2) de Homo sapiens, ARNm		
246	1	AI583537	AI583537-5-2	MGPR	Receptor de manosa-6-fosfato (dependiente de catión) (MGPR) de Homo sapiens, ARNm		sí
247	1	AF128846	AF128846-5-1	INMT	indoletilamina N-metiltransferasa (INMT) ARNm de Homo sapiens, INMT-2 alelo, completo cds /cds=μ(17,80E) /gi=AF128847 /gi=6580816 /ug=Hs.632529 /len=2556		
248	1	AA293502	AA293502-5-2	CHVIP1B	2Z5C08.1) Soares tumor ovárico Nbf-OT de Homo sapiens clon ADNC IMAGEN:723753 5 similar al que contiene el elemento repetitivo A1; contiene el elemento MER10 elemento repetitivo; secuencia		
249	1	NM_016608	NM_016608-5-4	ARMCX1	ARNm; úlcere=IVAGEN:723758/Lu10x11=100=5' /gi=AA292389 /gi=1940444 /ug=Hs.236295 /len=450		sí
250	1	NM_024780	NM_024780-5-2	TMC5	armadillo repetido que contiene, unido a X1 (ARMCX1), de Homo sapiens, ARNm		
251	1	AF069681	AF069681-5-6	KHDR633	canal transmembrana tipo 5 (TMC5) de Homo sapiens, ARNm		
252	1	BE857425	BE857425-5-5	SHLH83	dominio que contiene KH, unión a ARN, asociado a la transducción de señal 3 (KHDR633) de Homo sapiens, ARNm		sí
253	1	AA001450	AA001450-5-2	SLC44A5	dominio que contiene hélice-bucle-hélice, clase 6, 3 (SHLH83) de Homo sapiens, ARNm		
254	1	M63836	M63836-5-3	FLI6	FUMILLIB1UB cerebro fetal humano (Hujuwara) de Homo sapiens clon AJNC bc N-11bH11U 5', secuencia AKNm /clon=bcN-11bH11U /con extremo=5' /gi=U8006 /ug=Hs.480188 /len=200		
255	1	NM_002845	NM_002845-5-3	PIPRM	proteína 16 inducible por interferón gamma (IFI15) de Homo sapiens, ARNm		
256	1	PLU1H	GI62234-539-5-2	PLU1H	proteína trosina fosfatasa, tipo receptor, M (PIPRM) de Homo sapiens, AKNm		
257	1	U22178	U22178-5-1	MSMB	colágeno prostático triple hélice (PLU1H) de Homo sapiens, AKNm		
258	1	NM_004746	NM_004746-5-1	KEP5Z	microsom no proteina, beta- (MSMB), variante de transcripción P5P5 / de Homo sapiens, AKNm		
259	1	WU2593	WU2593-5-2	JAK1D1B	PREV151U de Homo sapiens dominio que contiene eps asociado a KALBP1 2 (KEP5Z), AKNm		
260	1	NM_000732	NM_000732-5-3	CD3D	Jumonji, dominio B interactivo rico en A1 (tipo HBP2) (JAK1D1B) de Homo sapiens, AKNm		
261	1	AL157493	AL157493-5-4	GPS2	molécula CD3d, de ta (complejo CD3-TCR) (CD3D) de Homo sapiens, ARNm		
262	1	M21536	M21536-5-1		proteína G supresor de ruta 2 (GPS2) de Homo sapiens, ARNm		
263	1	NM_022361	NM_022361-5-5	POFDC3	UB5255U1 K1KEN b biblioteca de AJNC humano enriquecido de longitud completa, testículos de Homo sapiens clon ADNC H0130808173', secuencia ARNm /clon=H013080817 /done extremo=3' /gb=D85235C1 /gi=90946420 /Jg=Hs.411488 /len=430		
264	1	NM_018476	NM_018476-5-1	3EX1	dominio que contiene popeye 3 (POFDC3) de Homo sapiens, ARNm		
265	1	AF055009	AF055009-5-4	CREB3L1	Expresado en el cerebro, ligado a X1 (BEX1) de Homo sapiens, ARNm		
266	1	NM_003500	NM_003500-5-3	ACDX2	proteína 3-tipo 1 de unión al elemento de respuesta a cAMP (CREB3L1) de Homo sapiens, ARNm		sí
267	1	AB011092	AB011092-5-4	ADCY9	acil-Coenzima A oxidas 2, cadena ramificada (ACDX2) de Homo sapiens, ARNm		
268	1	NM_005402	NM_005402-5-1	RALA	adenilato ciclasa 9 (ADCY9) de Homo sapiens, ARNm		
269	1	NM_024745	NM_024745-5-1	SHCBP1	homólogo A de oncogén vírico de leucemia de simio v-ral (relacionado con ras) (RALA) de Homo sapiens, ARNm		sí

270	1	N_67300	N67300-S-1	HOOK3	homólogo hook 3 (Drosophila) HOOK3 de Homo sapiens, ARNm
271	1	A488707	A488707-S-2		q12-q23.x1 Soares_VHIMPu_S1 de Homo sapiens con ADMc IMAGE.18574363', secuencia ARNm
272	1	M54455	M54455-S-3	INDO	indolamina-plinul 2,3 dióxido de carbono (INDO) de Homo sapiens, ARNm
273	1	NM_005952	NM_005952-S-1	MT1X	metaltioreína IX (MT1X) de Homo sapiens, ARNm
274	1	AD020711	AD020711-S-2	CRK7	U5-GM0035-110900-141-g03.CN0035 de Homo sapiens ADN', secuencia ARNm /gh=RQ365417 /gi=21040929 /ug=Hs_444958 /len=337
275	1	AR018345	AR018345-S-2	KIAA0900	DB304756 BRAWH3 de Homo sapiens con ADMc BRAWF30077123', secuencia ARNm /rlm=RRAWH490771? /rlm=xtrenn=3' /gh=DR904766 /gi=83133823 Alg=Hs_650822 /len=548
276	1	NM_003359	NM_003359-S-4	UGDII	UDP-glucosa deshidrogenasa (UGDII) de Homo sapiens, ARNm
277	1	NM_001558	NM_001558-S-1	IL1UKA	receptor de interleucina 10, alfa (IL10A) de Homo sapiens, ARNm
278	1	NM_014875	NM_014875-S-1	KIF14	familia quimesina miembro 14 (KIF14) de Homo sapiens, ARNm
279	1	BC002430	BC002430.S.2	HTATIP2	proteína 2 interactiva con Tat: HIV 1, 30kDa (HTATIP2) de Homo sapiens, ARNm
280	1	NM_002407	NM_002407-S-1	SCGB2A1	secretogloina, familia 2A, miembro 1 (SCGB2A1) de Homo sapiens, ARNm
281	1	LMX1B	GI_4505006-S-5	LMX1B	factor 1 de transcripción LIM homeobox, beta (LMX1B) de Homo sapiens, ARNm
282	1	BF222483	BF222483-S-1	GP2	glucoproteína 2 (membrana granulos zimógeno) (GP2), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm
283	1	AU153366	AU153366-S-1	IKKB	inhibidor de kappa ligero polipeptido genético potenciador de células B, quinasas beta (IKKB) de Homo sapiens, ARNm
284	1	AF194973	AF194973-S-2	POLK	polimerasa (dirigida a ADN) kappa (POLK) de Homo sapiens, ARNm
285	1	NM_005853	NM_005853-S-3	NET1	gen transformente celular neuropéptido 1 (NET1) de Homo sapiens, ARNm
286	1	NM_022355	NM_022355-S-2	DNAJC1	homólogo DnaJ (Hsp40), subfamilia C, miembro 1 (DNAJC1) de Homo sapiens, ARNm
287	1	NM_000693	NM_000693-S-2	ALDH1A3	aldehído dehidrogenasa 1 familia, miembro A3 (ALDH1A3) de Homo sapiens, ARNm
288	1	NM_017912	NM_017912-S-2	HCRC	dominio hec y RLD G II (HCRC), variante de transcripción 3 de Homo sapiens, ARNm
289	1	NM_001605	NM001605-S-1	AAHS	alanil-tARN sintetasa (AARS) de Homo sapiens, ARNm
290	1	PKIB	GI32183391-A-6	PKIE	proteína quinasas dependiente de cAMP catalítica inhibidor beta (PKIB), variante de transcripción 3 de Homo sapiens, ARNm
291	1	NM_003756	NM_003756-S-1	EF353	factor 3 de inicio de traducción de eucariotas, subunidad 3 gamma, 40kDa (EF353) de Homo sapiens, ARNm
292	1	NM_024586	NM_024586-S-1	OSBPL9	proteína tipo 9 de unión al oxisterol (OSBPL9), variante de transcripción 7 de Homo sapiens, ARNm
293	1	L00137	L00137-S-3	G-HFH	hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHR-H) de Homo sapiens, ARNm
294	1	NM_005507	NM_005507-S-1	FZD7	homólogo frizzled 7 (Drosophila) (FZD7) de Homo sapiens, ARNm
295	1	CDK7	GI16950659-S-2	CDK7	quinasas 7 dependiente de ciclina (homólogo M015, Xenopus laevis, quinasas activadora de cdk) (CDK7) de Homo sapiens, ARNm
296	1	NM_014479	NM_014479-S-1	ADAMDEC1	tipo ADAM, de cisina 1 (ADAMDEC1) de Homo sapiens, ARNm
297	1	AB050458	AB050458-S-1	LRIG1	dominios repletos ricos en leucina y tipo inmunoglobulina 1 (LRIG1) de Homo sapiens, ARNm
298	1	A1743702	A1743702.S.1	ST6GAL1	ST6 beta-galactosamida alfa-2,6-sialitranferasa 1 (ST6GAL1), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm

299	1	Ah_33523	AIL33523-S-5	KIAA0251	PREVISTO: proteína KIAA0251 (KIAA0251) de Homo sapiens, ARNm
300	1	TM48F1	GI69477580-S-3	TM48F1	familia transmembrana 41 seis miembros 1 (TM48F1) de Homo sapiens, ARNm
301	1	NM_010546	NM_010546-S-1	C1R	componente complemento 1, subcomponente tipo r (C1R) de Homo sapiens, ARNm
302	1	BE542815	BE542815-S-3	GTF3A	t:25h01.x1 NC1 CGAP GC6 de Homo sapiens con ADNc (IMAGE)241841.3 similar al que contiene MER30.U
303	1	NM_021138	NM_021138-S-2	TRAF2	MER30 con elemento reactivivo; secuencia ARNm /clon=IMAGE:2241841/clon_extremo=37gb=AI637515/ gi=4689749/ug=Hs.75953/len=390
304	1	A1921877	A1921877-S-1	FUS2499	factor asociado al receptor TNF 2 (TRAF2) de Homo sapiens, ARNm
305	1	LOC92312	GI51458898-S-4	LOC92312	Dominiu que contiene el catalizador 5 1 (CYB5D1) de Homo sapiens, ARNm
306	1	AW007532	AW007532-S-2	IGFDP5	PREVISTO: proteína hipotética LOC92312 (LOC92312) de Homo sapiens, ARNm
307	1	BC004863	BC004863-S-1	PSAT1	Proteína que se une al factor de crecimiento similar a la insulina 5 (IGFDP5) de Homo sapiens, ARNm
308	1	ACACB	GI61743040-S-2	ACACB	fosfoserina aminotransferasa 1 (PSAT1), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm
309	1	ALL20173	ALL20173-S-1	ADCY1	acetil Coenzima A carboxilasa beta (ACACB) de Homo sapiens, ARNm
310	1	NM_006456	NM_006456-S-2	ST6GALNAC2	adenilato ciclasa 1 (cerebro) (ADCY1) de Homo sapiens, ARNm
311	1	AIM24977	AU134977-S-1	TncRNA	ST6 (alfa-N-acetil-neuraminidasa-2, 3-beta-galactosidasa-1, 3, 4-N-acetilgalactosaminidasa-2, 6-sialiltransferasa 2) (ST5GA_NAC2) de Homo sapiens, ARNm
312	1	NM_004411	NM_004411-S-3	DUU3P1	FM2-A00093-221000-002-h02.A00093 de Homo sapiens ADNC, secuencia ARNm /g3=BF734088 /g1=12059324/ug=Hs.G48467/len=140
313	1	NM_006868	NM_006868-S-2	RAB31	Fosfatasa de especificidad dual 1 (LUSP1) de Homo sapiens, ARNm
314	1	AV753025	AV753025-S-4	TBLX	oncogén familia RAB31, miembro RAS (RAB31) de Homo sapiens, ARNm
315	1	BE968853	BE968853-S-3	SFTBN1	transductina (beta) tipo IX-linked (TBLX) de Homo sapiens, ARNm
316	1	NM_000605	NM_000605-S-3	ALDH3B2	zx85h06.s1 Spares tumor ovario MHC1 de Homo sapiens con ADNc (IMAGE)810515.3', secuencia ARNm /Lbrn=IMAGE.810515/Lclon=Artemis-57gb-AA464542/g1-2189425/ug=Hs.127022/len=287
317	1	AW158915	AW158915-S-1	FOLH1	familia aldedido deshidrogenasa 3, miembro 82 (ALDH3B2), variante de transcripción 2 de Homo sapiens, ARNm
318	1	NM_001891	NM_001891-S-1	CSN2	foliato hidrolasa (antígeno de próstata específico de membrana) 1 (-ULH1), variante de transcripción 2 de Homo sapiens, ARNm
319	1	BIRCS	GI53946284-A-9	BIRCS	caseína beta (CSN2) de Homo sapiens, ARNm
320	1	SERPINB1	GI20149554-S-9	SERPINB1	IAP repetido que contiene heparinuro 3 (BIRC3), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm
321	1	AB011115	AB011115-S-3	KIAA0548	inhibidor de serpin peptidasa, clase B (ovoalbumina), miembro 1 (SERPINB1) de Homo sapiens, ARNm
322	1	R38676	R38676-S-2		PREVISTO: proteína hipotética LOC648641 (-OC648641) de Homo sapiens, ARNm
323	1	NM_002213	NM_002213-S-4	II585	w89f12.x1 NC1 CGAP Bm53 de Homo sapiens con ADNc (IMAGE)2825711.3', secuencia ARNm /clon=IMAGE:2825711/clon_extremo=37gb=AW305198/g1=6717401/ug=Hs.602318/len=364

324	1	NB42D7	NB42D7 S-1	CDorf55	ab55a0b5.5150rategere carcinoma de pulmón 95/218 de Homo sapiens clon AUNE: IMAGE:8445403, secuencia ARNm /clon=IMAGE:844600 /clon extremo=3' /gc=AA570110 /gi=2631600 /ug=Hs.241576 /len=224
325	1	AW058673	AW058673-S-1	ZNF117	170050235279 GRN_PRENEU de Homo sapiens :DNA 5, secuencia ARNm /clon_extremo=5' /gt=CN360835 /gi=47360770 /ug=Hs.250693 /ler=385
326	1	A041520	A041520-S-1	FABP3	Proteína de unión a ácidos grasos 3, músculo y corazón (irih bidor cel crecimiento derivado mamario)(FV393) de Homo sapiens, ARNm
327	1	NM_025188	NM_025188-S-2	TRIM45	Motivo tripartito que contiene 45 (TRIM45) de Homo sapiens, ARNm
328	1	NM_013308	NM_013308-S-7	GPR171	Receptor acoplado a proteína G 17: (GPR171) de Homo sapiens, ARNm
329	1	U73936	U73936-S-2	JAG1	Jagged 1 (síndrome Agallie) (JAG1) de Homo sapiens, ARNm
330	1	AA911235	AA911235 S-1	MSTNG	scudogén estimulantes de macrófagos, (MSTNG) en el cromosoma 1 de Homo sapiens
331	1	B5035989	B5035989-S-5	ACP1	fosfatasa acida 1, soluble (ACP1), variante de transcripción 2 de Homo sapiens, ARNm
332	1	AF035307	AF035307-S-1	PLXNC1	Ok5609.51 NCL_CGAP_Leiz de Homo sapiens Uni:ADNL: IMAGE:1517944 3', secuencia ARNm /clon=IMAGE:1517944 /don extremo=3' /gc=AA930509 /gi=3049799 /ug=Hs.584845 /lar=303
333	1	AB043703	AB043703-S-1	FZD8	homólogo 8 frizzled (Drosophila) (FZD8) de Homo sapiens, ARNm
334	1	NM_003489	NM_003489-S-1	NRIP1	proteína 1 que interacciona con el receptor nuclear (NRIP1) de Homo sapiens, ARNm
335	1	AF004563	AF004563-S-1	STXBP1	proteína 1 de unión a la sntaxina (STXBP1), variante de transcripción 2 de Homo sapiens, ARNm
336	1	NM_003944	NM_003944-S-3	SELENBP1	proteína 1 de unión al selenio (SELENBP1) de Homo sapiens, ARNm
337	1	LGR1	GI 8923700-S-1C	LGR1	receptor 1 acoplado a la proteína que contiene repeticiones ricas en leucina (-LGR1) de Homo sapiens, ARNm

Figura 15

Gen N°	Clave de búsqueda	ID de sonda	Símbolo	z	r	Descripción
338	S67238	S67238-S-1	MYH11	-4,99925502	4,18E-06	miosina, polipéptido 11 pesado, músculo liso (MYH11), variante de transcripción SM2A de Homo sapiens, ARNm
339	NM_000587	NM_000587-S-1	C7	-4,83463764	4,97E-06	componente complemento 7 (C7) de Homo sapiens, ARNm
340	AI1159847	AI1159847-S-7	TOP2A	4,38101309	7,31E-05	topoisomerasa (DNA) II alfa 170kDa (TOP2A) de Homo sapiens, ARNm
341	FLNA	GI_4503744-S-6	FLNA	-4,1810045	2,89E-05	filamina A, alfa (proteína de unión a la actina 280) [FLNA] de Homo sapiens, ARNm
342	NM_001449	NM_001449 S 1	FHL1	3,80442654	5,50E 05	dominios cuatro y medio LIM 1 [FHL1] de Homo sapiens, ARNm
343	NM_001255	NM_001255-S-1	CDC20	4,25622833	5,95E-05	CDC20 ciclo de división celular 20 homólogo (5. cerevisiae) (CDC20) de Homo sapiens, ARNm
344	NMJJ05012	NM_003012-S-1	SFRP1	-4,21128614	8,06E-05	proteína segregada relacionada con frizzled 1 (SFRP1) de Homo sapiens, ARNm
345	S67156	S67156-S-2	ASPA	-3,82963582	8,59E-05	aspartoacilasa (enfermedad de Canavan) (ASPA) de Homo sapiens, ARNm
346	AI613483	AI613483-S-5	EIF2L2	3,7423753	0,00013079	PREVIL10: proteína hipotética LOC_28862 (LOC_28862) de Homo sapiens, ARNm
347	AW157094	AW157094-S-2	ID4	-3,60483284	0,00013837	inhibidor de unión a ADN 4, proteína dmirante negativa hélice bucle hélice (ID4) de Homo sapiens, ARNm
348	NM_005864	NMJJ05864-S-2	EFS	-3,55416721	0,00039551	sustrato embrionario asociado a Fyn (EFS), variante de transcripción 2 de Homo sapiens, ARNm
349	AI419080	AI419080-S-5	GPM68	-3,576323	0,00040747	yz4g08.s1 Morron cóclia Fetal de Homo sapiens con ADNc IMAGE:285950 3', secuencia ARNm /clon=IMAGE:285950 /clon extremo=3 /gt=N66535 /gi=1218660 /lug=Hs.495710/len=186
350	J04080	J04080-S-2	C15	-3,55316554	0,00042759	componente complemento 1, subcomponente s (C15), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm
351	HIPK3	GI_79459058-S-1	HIPK3	-3,46471319	0,0006149	homeodominio de interacción con la proteína quinasa 3 (HIPK3) de Homo sapiens, ARNm
352	NM_022346	NM_022346-S-1	HCAP-G	3,58208454	0,00063807	Cromosoma de condensación de proteína G (HCAP-G) de Homo sapiens, ARNm
353	NM_013382	NM_013382-S-3	POMT2	3,44205933	0,0006541	proteína-O-manosiltransferasa 2 (POMT2) de Homo sapiens, ARNm
354	AI479176	AI479176-S-1	ITGA9	-3,23078917	0,00070479	qf5b04.x1 Suites_testicular_NHT de Homo sapiens clon ADNc IMAGE:1753903 3', secuencia ARNm /clon=IMAGE:1733903 /clon extremo=3 /gb-AI198903 /gi=3751509 /lug=Hs.593274 /len=305

355	NM_004153	NM_004153-5-1	ORCL1	3,61305469	0,00074835	complejo de reconocimiento de origen, subunidad 1 tipo (levadura) (ORCL1) de Homo sapiens, ARNm
356	NM_002048	NM_002048-5-4	GAS1	-3,43409132	0,00075175	Detención del crecimiento-específico 1 (GAS1) de Homo sapiens, ARNm homo-cisteína-inducible, retículo endoplásmico estrés-inducible, dominio ubiquitina tipo miembro 1 (HERPJD1), variante de transcripción 3 de Homo sapiens, ARNm
357	AF217990	AF217990-5-3	HERPUD1	-3,34157071	0,00076545	homo-cisteína-inducible, retículo endoplásmico estrés-inducible, dominio ubiquitina tipo miembro 1 (HERPJD1), variante de transcripción 3 de Homo sapiens, ARNm
358	NM_014736	NM_014736-5-1	KIAA0101	3,30601763	0,0007755	KIAA0101 (KIAA0101), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm
359	NM_001809	NM_001809-5-1	CENPA	3,84701476	0,00077719	proteína A centrómero, 17kDa (CENPA) de Homo sapiens, ARNm
360	BF038366	BF038366-5-6	MAC30	3,23059154	0,000803	proteína 97 transmembrana (TMEM97) de Homo sapiens, ARNm catenina (proteína asociada a cacherina), delta 2 (proteína neural relacionada con placofilina brazo repetido) (LINNU2), de Homo sapiens, ARNm
361	LINNU2	GI_36951195-5-4	LINNU2	3,29875775	0,00082505	catenina (proteína asociada a cacherina), delta 2 (proteína neural relacionada con placofilina brazo repetido) (LINNU2), de Homo sapiens, ARNm
362	NM_001394	NM_001394-5-3	DU5P4	3,25112943	0,00086445	fosfatasa especificidad dual 4 (DU5P4), variante de transcripción 1 de Homo sapiens, ARNm