

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 403**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2011 E 11813024 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2598659**

54 Título: **Método para usar la expresión génica para determinar el pronóstico de cáncer de próstata**

30 Prioridad:

12.05.2011 US 201161485536 P

16.11.2010 US 414310 P

27.07.2010 US 368217 P

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

08.06.2015

73 Titular/es:

GENOMIC HEALTH, INC. (100.0%)

**301 Penobscot Drive
Redwood City, CA 94063, US**

72 Inventor/es:

**SHAK, STEVEN;
BAEHNER, FREDERICK L.;
MADDALA, TARA;
LEE, MARK;
PELHAM, ROBERT J.;
COWENS, WAYNE;
CHERBAVAZ, DIANA;
KIEFER, MICHAEL C.;
CRAGER, MICHAEL;
GODDARD, AUDREY y
BAKER, JOFFRE B.**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 537 403 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

Método para usar la expresión génica para determinar el pronóstico de cáncer de próstata

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a ensayos de diagnóstico molecular que proporcionan información referente a métodos para usar perfiles de expresión génica para determinar información de pronóstico para pacientes con cáncer. Específicamente, la presente divulgación proporciona genes y microARN, cuyos niveles de expresión pueden usarse para determinar la probabilidad de que un paciente con cáncer de próstata experimente una recidiva del cáncer local o distante.

Introducción

15 El cáncer de próstata es el tumor maligno sólido más común en hombres y la segunda causa más común de muerte relacionada con cáncer en América del Norte y la Unión Europea (UE).

En 2008, se les diagnosticó cáncer de próstata a más de 180.000 pacientes solo en los Estados Unidos y casi 30.000 murieron de esta enfermedad. La edad es el factor de riesgo individual más importante para el desarrollo de cáncer de próstata, y aparece en todos los grupos raciales que se han estudiado. Con el envejecimiento de la población estadounidense, se prevé que la incidencia anual de cáncer de próstata se duplicará hacia el año 2025 hasta casi 400.000 casos al año.

Desde la introducción del examen de antígeno prostático específico (PSA) en la década de 1990, la proporción de pacientes que presentan enfermedad clínicamente evidente ha descendido drásticamente de manera que los pacientes clasificados como de "bajo riesgo" constituyen ahora la mitad de los nuevos diagnósticos hoy en día. Se usa el PSA como marcador tumoral para determinar la presencia de cáncer de próstata ya que niveles de PSA altos están asociados con cáncer de próstata. A pesar de una proporción creciente de pacientes con cáncer de próstata localizado que presentan características de bajo riesgo tales como enfermedad en estadio bajo (T1), más del 90% de los pacientes en EE.UU. se someten todavía a terapia definitiva, incluyendo prostatectomía o radiación. Sólo aproximadamente un 15% de estos pacientes desarrollarían enfermedad metastásica y morirían por su cáncer de próstata, incluso en ausencia de terapia definitiva. A. Bill-Axelsson, *et al.*, J Nat'l Cancer Inst. 100(16):1144-1154 (2008). Por tanto, la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata están siendo sobretratados.

Las estimaciones de riesgo de recidiva y las decisiones de tratamiento en cáncer de próstata se basan en la actualidad principalmente en los niveles de PSA y/o el estadio tumoral. El documento WO 2010/056993 (A2) describe el uso de marcadores de expresión génica para evaluar la recidiva y el potencial metastásico del cáncer de próstata. Aunque se ha demostrado que el estadio tumoral tiene una asociación significativa con el desenlace suficiente como para incluirse en informes de patología, la declaración de consenso del College of American Pathologists indicó que existen variaciones en el enfoque para la adquisición, la interpretación, la notificación y el análisis de esta información. C. Compton, *et al.*, Arch Pathol Lab Med 124:979-992 (2000). Como consecuencia, se ha criticado que los métodos de estadificación patológica existentes carecen de reproducibilidad y por tanto pueden proporcionar estimaciones imprecisas del riesgo de pacientes individuales.

45 **Sumario**

Esta solicitud da a conocer ensayos moleculares que implican la medición del/de los nivel(es) de expresión de uno o más genes, subconjuntos de genes, microARN o uno o más microARN en combinación con uno o más genes o subconjuntos de genes, a partir de una muestra biológica obtenida de un paciente con cáncer de próstata, y el análisis de los niveles de expresión medidos para proporcionar información referente a la probabilidad de recidiva del cáncer. Por ejemplo, la probabilidad de recidiva del cáncer podría describirse en cuanto a una puntuación basada en intervalo libre de recidiva clínica o bioquímica.

Además, esta solicitud da a conocer ensayos moleculares que implican la medición del/de los nivel(es) de expresión de uno o más genes, subconjuntos de genes, microARN o uno o más microARN en combinación con uno o más genes o subconjuntos de genes, a partir de una muestra biológica obtenida para identificar una clasificación de riesgo para un paciente con cáncer de próstata. Por ejemplo, los pacientes pueden estratificarse usando el/los nivel(es) de expresión de uno o más genes o microARN asociados, positiva o negativamente, con recidiva del cáncer o muerte por cáncer, o con un factor pronóstico. En una realización a modo de ejemplo, el factor pronóstico es el patrón de Gleason.

La muestra biológica puede obtenerse a partir de métodos convencionales, incluyendo cirugía, biopsia o fluidos corporales. Puede comprender tejido tumoral o células cancerosas y, en algunos casos, tejido histológicamente normal, por ejemplo, tejido histológicamente normal adyacente al tejido tumoral. En realizaciones a modo de ejemplo, la muestra biológica es positiva o negativa para una fusión de TMPRSS2.

En realizaciones a modo de ejemplo, se usan el/los nivel(es) de expresión de uno o más genes y/o microARN que están asociados, positiva o negativamente, con un desenlace clínico particular en cáncer de próstata para determinar el pronóstico y la terapia apropiada. Los genes dados a conocer en el presente documento pueden usarse solos o dispuestos en subconjuntos de genes funcionales, tales como de adhesión/migración celular, respuesta al estrés inmediata-inicial y asociados a la matriz extracelular. Cada subconjunto de genes comprende los genes dados a conocer en el presente documento, así como genes que se coexpresan con uno o más de los genes dados a conocer. El cálculo puede realizarse en un ordenador, programado para ejecutar el análisis de expresión génica. Los microARN dados a conocer en el presente documento también pueden usarse solos o en combinación con uno cualquiera o más de los microARN y/o genes dados a conocer.

En realizaciones a modo de ejemplo, el ensayo molecular puede implicar niveles de expresión para al menos dos genes. Los genes, o subconjuntos de genes, pueden ponderarse según su fuerza de asociación con el pronóstico o microentorno tumoral. En otra realización a modo de ejemplo, el ensayo molecular puede implicar niveles de expresión de al menos un gen y al menos un microARN. La combinación de gen-microARN puede seleccionarse basándose en la probabilidad de que la combinación de gen-microARN interaccione funcionalmente.

Breve descripción del dibujo

La figura 1 muestra la distribución de evaluaciones clínicas y de patología de la puntuación de Gleason de biopsia, el nivel de PSA inicial y el estadio T clínico.

Definiciones

A menos que se defina otra cosa, los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Singleton *et al.*, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2^a ed., J. Wiley & Sons (Nueva York, NY 1994), y March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 4^a ed., John Wiley & Sons (Nueva York, NY 1992), proporcionan a un experto en la técnica orientación general para muchos de los términos usados en la presente solicitud.

Los términos “tumor” y “lesión” como se usan en el presente documento se refieren a todo crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sean malignas o benignas, y a todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos. Los expertos en la técnica se darán cuenta de que una muestra de tejido tumoral puede comprender múltiples elementos biológicos, tales como una o más células cancerosas, células parciales o fragmentadas, tumores en diversos estadios, tejido de aspecto histológicamente normal circundante y/o tejido macro o micro-disecionado.

Los términos “cáncer” y “canceroso” se refieren a o describen el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza normalmente por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer en la presente divulgación incluyen cáncer del tracto genitourinario, tal como cáncer de próstata.

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

Tal como se usa en el presente documento, el término “cáncer de próstata” se usa de manera intercambiable y en su sentido más amplio se refiere a todos los estadios y a todas las formas de cáncer que surgen del tejido de la glándula prostática.

Según el sistema de estadificación de tumor, ganglio, metástasis (TNM) del American Joint Committee on Cancer (AJCC), AJCC Cancer Staging Manual (7^a ed., 2010), los diversos estadios del cáncer de próstata se definen tal como sigue: Tumor: T1: tumor clínicamente no evidente no palpable ni visible mediante obtención de imágenes, T1a: hallazgo histológico casual de tumor en el 5% o menos del tejido resecado, T1b: hallazgo histológico casual de tumor en más del 5% del tejido resecado, T1c: tumor identificado mediante biopsia con aguja; T2: tumor confinado dentro de la próstata, T2a: el tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos, T2b: el tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo, pero no a ambos lóbulos, T2c: el tumor afecta a ambos lóbulos; T3: el tumor se extiende a través de la cápsula prostática, T3a: extensión extracapsular (unilateral o bilateral), T3b: el tumor invade la(s) vesícula(s) seminal(es); T4: el tumor se fija a o invade estructura adyacentes distintas de las vesículas seminales (cuello de la vejiga, esfínter externo, recto, músculos elevadores o pared pélvica). Ganglio: N0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales; N1: metástasis en ganglios linfáticos regionales. Metástasis: M0: sin metástasis distante; M1: metástasis distante presente.

El sistema de graduación de Gleason se usa para ayudar a evaluar el pronóstico de hombres con cáncer de próstata. Junto con otros parámetros, se incorpora en una estrategia de estadificación del cáncer de próstata, que predice el pronóstico y ayuda a guiar la terapia. Se da una “puntuación” o “grado” de Gleason al cáncer de próstata

basándose en su aspecto microscópico. Los tumores con una puntuación de Gleason baja normalmente crecen lo suficientemente lento como para que no representen una amenaza significativa para los pacientes durante toda su vida. Estos pacientes se monitorizan (“espera en observación” o “vigilancia activa”) a lo largo del tiempo. Los cánceres con una puntuación de Gleason superior son más agresivos y tienen un peor pronóstico, y estos pacientes se tratan generalmente con cirugía (por ejemplo, prostatectomía radical) y, en algunos casos, con terapia (por ejemplo, radiación, hormonas, ultrasonidos, quimioterapia). Las puntuaciones (o sumas) de Gleason comprenden grados de los dos patrones tumorales más comunes. Estos patrones se denominan patrones de Gleason 1-5, siendo el patrón 1 el mejor diferenciado. La mayoría tienen una mezcla de patrones. Para obtener un grado o puntuación de Gleason, se añade el patrón dominante al segundo patrón más prevalente para obtener un número entre 2 y 10. Los grados de Gleason incluyen: G1: bien diferenciado (anaplasia ligera) (Gleason 2-4); G2: moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6); G3-4: escasamente diferenciado/no diferenciado (anaplasia marcada) (Gleason 7-10).

Agrupaciones de estadios: Estadio I: T1a N0 M0 G1; estadio II: (T1a N0 M0 G2-4) o (T1b, c, T1, T2, N0 M0 cualquier G); estadio III: T3 N0 M0 cualquier G; estadio IV: (T4 N0 M0 cualquier G) o (cualquier T N1 M0 cualquier G) o (cualquier T cualquier N M1 cualquier G).

Tal como se usa en el presente documento, el término “tejido tumoral” se refiere a una muestra biológica que contiene una o más células cancerosas, o una fracción de una o más células cancerosas. Los expertos en la técnica reconocerán que tal muestra biológica puede comprender adicionalmente otros componentes biológicos, tales como células de aspecto histológicamente normal (por ejemplo, adyacentes al tumor), dependiendo del método usado para obtener el tejido tumoral, tal como resección quirúrgica, biopsia o fluidos corporales.

Tal como se usa en el presente documento, el término “grupo de riesgo de AUA” se refiere a las directrices de la American Urological Association (AUA) actualizadas en 2007 para la gestión del cáncer de próstata localizado clínicamente, que usan los médicos para determinar si un paciente está en riesgo bajo, intermedio o alto de recaída bioquímica (PSA) tras terapia local.

Tal como se usa en el presente documento, el término “tejido adyacente (AT)” se refiere a células histológicamente “normales” que son adyacentes a un tumor. Por ejemplo, el perfil de expresión de AT puede estar asociado con supervivencia y recidiva de la enfermedad.

Tal como se usa en el presente documento “tejido prostático no tumoral” se refiere a tejido de aspecto histológicamente normal adyacente a un tumor de próstata.

Los factores pronóstico son las variables relacionadas con la historia natural de cáncer, que influyen en las tasas de recidiva y el desenlace de pacientes una vez que han desarrollado cáncer. Los parámetros clínicos que se han asociado con un peor pronóstico incluyen, por ejemplo, aumento del estadio tumoral, nivel de PSA en la presentación y grado o patrón de Gleason. Los factores pronóstico se usan frecuentemente para clasificar pacientes en subgrupos con diferentes riesgos de recaída iniciales.

El término “pronóstico” se usa en el presente documento para referirse a la probabilidad de que un paciente con cáncer tenga una progresión o muerte atribuible al cáncer, incluyendo recidiva, diseminación metastásica y resistencia farmacológica, de una enfermedad neoplásica, tal como cáncer de próstata. Por ejemplo, un “buen pronóstico” incluiría supervivencia a largo plazo sin recidiva y un “mal pronóstico” incluiría recidiva del cáncer.

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

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

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

El término “microARN” se usa en el presente documento para referirse a un ARN pequeño, no codificante, monocatenario ARN de ~18 - 25 nucleótidos que puede regular la expresión génica. Por ejemplo, cuando está asociado con el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), el complejo se une a dianas de ARNm específicas y provoca la represión de la traducción o la escisión de estas secuencias de ARNm.

A menos que se indique otra cosa, cada nombre de gen usado en el presente documento corresponde al símbolo

oficial asignado al gen y proporcionado por Entrez Gene (URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) en la fecha de presentación de esta solicitud.

5 Los términos “correlacionado” y “asociado” se usan de manera intercambiable en el presente documento para referirse a la asociación entre dos mediciones (o entidades medidas). La divulgación proporciona genes, subconjuntos de genes, microARN o microARN en combinación con genes o subconjuntos de genes, cuyos niveles de expresión están asociados con el estadio tumoral. Por ejemplo, el nivel de expresión aumentado de un gen o microARN puede estar correlacionado positivamente (asociado positivamente) con un buen pronóstico o pronóstico positivo. Una correlación positiva de este tipo puede demostrarse estadísticamente de diversos modos, por ejemplo
10 por una razón de riesgo de recidiva del cáncer inferior a uno. En otro ejemplo, el nivel de expresión aumentado de un gen o microARN puede estar correlacionado negativamente (asociado negativamente) con un buen pronóstico o pronóstico positivo. En ese caso, por ejemplo, el paciente puede experimentar una recidiva del cáncer.

15 Los términos “buen pronóstico” o “pronóstico positivo” tal como se usa en el presente documento se refieren a un desenlace clínico beneficioso, tal como supervivencia a largo plazo sin recidiva. Los términos “mal pronóstico” o “pronóstico negativo” como se usan en el presente documento se refieren a un desenlace clínico negativo, tal como recidiva del cáncer.

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

25 El término supervivencia “a largo plazo” se usa en el presente documento para referirse a supervivencia durante un periodo de tiempo particular, por ejemplo, durante al menos 5 años, o durante al menos 10 años.

30 El término “recidiva” se usa en el presente documento para referirse a recidiva local o distante (es decir, metástasis) de cáncer. Por ejemplo, el cáncer de próstata puede experimentar recidiva localmente en el tejido próximo a la próstata o en las vesículas seminales. El cáncer también puede afectar a los ganglios linfáticos circundantes en la pelvis o los ganglios linfáticos fuera de esta zona. El cáncer de próstata también puede diseminarse a tejidos próximos a la próstata, tales como músculos pélvicos, huesos u otros órganos. La recidiva puede determinarse mediante recidiva clínica detectada mediante, por ejemplo, estudio de obtención de imágenes o biopsia, o recidiva bioquímica detectada mediante, por ejemplo, seguimiento sostenido de los niveles de antígeno prostático específico
35 (PSA) $\geq 0,4$ ng/ml o el inicio de la terapia de recuperación como resultado de un nivel de PSA creciente.

40 El término “intervalo libre de recidiva clínica (ILRc)” se usa en el presente documento como el tiempo (en meses) desde la cirugía hasta la primera recidiva clínica o muerte debido a recidiva clínica de cáncer de próstata. Las pérdidas debidas a seguimiento incompleto, otros cánceres primarios o muerte antes de la recidiva clínica se consideran acontecimientos de censura; cuando se producen, la única información conocida es que hasta el tiempo de censura, no se ha producido recidiva clínica en este sujeto. Las recidivas bioquímicas se ignoran para los fines de calcular el ILRc.

45 El término “intervalo libre de recidiva bioquímica (ILRb)” se usa en el presente documento para referirse al tiempo (en meses) desde la cirugía hasta la primera recidiva bioquímica de cáncer de próstata. Las recidivas clínicas, pérdidas debidas a seguimiento incompleto, otros cánceres primarios o muerte antes de la recidiva bioquímica se consideran acontecimientos de censura.

50 El término “supervivencia global (SG)” se usa en el presente documento para referirse al tiempo (en meses) desde la cirugía hasta la muerte por cualquier causa. Las pérdidas debidas a seguimiento incompleto se consideran acontecimientos de censura. La recidiva bioquímica y recidiva clínica se ignoran para los fines de calcular la SG.

55 El término “supervivencia específica a cáncer de próstata (SECP)” se usa en el presente documento para describir el tiempo (en años) desde la cirugía hasta la muerte por cáncer de próstata. Las pérdidas debidas a seguimiento incompleto o muertes por otras causas se consideran acontecimientos de censura. La recidiva clínica y recidiva bioquímica se ignoran para los fines de calcular la SECP.

60 El término “aumento del grado” o “aumento del estadio” tal como se usa en el presente documento se refiere a un cambio en el grado de Gleason desde 3+3 en el momento de la biopsia hasta 3+4 o mayor en el momento de la prostatectomía radical (PR), o de grado de Gleason 3+4 en el momento de la biopsia a 4+3 o mayor en el momento de la PR, o implicación de la vesícula seminal (IVS) o implicación extracapsular (IEC) en el momento de la PR.

65 En la práctica, el cálculo de las medidas enumeradas anteriormente puede variar de un estudio a otro dependiendo de la definición de acontecimientos que va a considerarse que están censurados.

El término “microalineamiento” se refiere a una disposición ordenada de elementos de alineamiento hibridables, por

ejemplo sondas de oligonucleótido o polinucleótido, sobre un sustrato.

El término “polinucleótido” se refiere generalmente a cualquier polirribonucleótido o polidesoxirribonucleótido, que puede ser ARN o ADN no modificado o ARN o ADN modificado. Por tanto, por ejemplo, los polinucleótidos tal como se define en el presente documento incluyen, sin limitación, ADN mono y bicatenario, ADN que incluye regiones mono y bicatenarias, ARN mono y bicatenario y ARN que incluye regiones mono y bicatenarias, moléculas híbridas que comprenden ADN y ARN que pueden ser monocatenarias o, más normalmente, bicatenarias o incluyen regiones mono y bicatenarias. Además, el término “polinucleótido” tal como se usa en el presente documento se refiere a regiones tricatenarias que comprenden ARN o ADN o tanto ARN como ADN. Las hebras en tales regiones pueden ser de la misma molécula o de moléculas diferentes. Las regiones pueden incluir todas de una o más de las moléculas, pero más normalmente implican sólo una región de algunas de las moléculas. Una de las moléculas de una región de triple hélice es a menudo un oligonucleótido. El término “polinucleótido” incluye específicamente ADNc. El término incluye ADN (incluyendo ADNc) y ARN que contienen una o más bases modificadas. Por tanto, ADN o ARN con estructuras principales modificadas para mejorar la estabilidad o por otros motivos, son “polinucleótidos” tal como está previsto ese término en el presente documento. Además, dentro del término “polinucleótidos” tal como se define en el presente documento se incluyen ADN o ARN que comprenden bases poco comunes, tales como inosina, o bases modificadas, tales como bases tritiadas. En general, el término “polinucleótido” abarca todas las formas química, enzimática y/o metabólicamente modificadas de polinucleótidos no modificados, así como las formas químicas de ADN y ARN características de virus y células, incluyendo células sencillas y complejas.

El término “oligonucleótido” se refiere a un polinucleótido relativamente corto, que incluye, sin limitación, desoxirribonucleótidos monocatenarios, ribonucleótidos mono o bicatenarios, híbridos de ARNr-ADN y ADN bicatenarios. Los oligonucleótidos, tales como oligonucleótidos de sonda de ADN monocatenarios, se sintetizan a menudo mediante métodos químicos, por ejemplo usando sintetizadores de oligonucleótidos automatizados que están disponibles comercialmente. Sin embargo, pueden prepararse oligonucleótidos mediante una variedad de otros métodos, incluyendo técnicas mediadas por ADN recombinante *in vitro* y mediante expresión de ADN en células y organismos.

El término “Ct” tal como se usa en el presente documento se refiere a ciclo umbral, el número de ciclo en una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) en que la fluorescencia generada dentro de un pocillo de reacción supera el umbral definido, es decir el punto durante la reacción en que se ha acumulado un número suficiente de amplicones para cumplir con el umbral definido.

El término “Cp” tal como se usa en el presente documento se refiere a “punto de cruce”. El valor de Cp se calcula determinando las segundas derivadas de las curvas de amplificación de qPCR completas y su valor máximo. El valor de Cp representa el ciclo en que el aumento de fluorescencia es máximo y en el que comienza la fase logarítmica de una PCR.

Los términos “obtención de umbral” o “umbralización” se refieren a un procedimiento usado para explicar las relaciones no lineales entre las mediciones de la expresión génica y la respuesta clínica así como para reducir adicionalmente la variación en puntuaciones de pacientes notificadas. Cuando se aplica la umbralización, todas las mediciones por debajo o por encima de un umbral se fijan a ese valor umbral. La relación no lineal entre la expresión génica y el desenlace podría examinarse usando alisadores o splines cúbicos para modelar la expresión génica en regresión de PH de Cox en intervalo libre de recidiva o regresión logística en estado de recidiva. D. Cox, Journal of the Royal Statistical Society, Series B 34:187-220 (1972). La variación en puntuaciones de paciente notificadas podría examinarse como una función de la variabilidad en la expresión génica en el límite de cuantificación y/o detección para un gen particular.

Tal como se usa el presente documento, el término “amplicón”, se refiere a fragmentos de ADN que se han sintetizado usando técnicas de amplificación, tales como reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) y reacciones en cadena de la ligasa.

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

“Condiciones rigurosas” o “condiciones de rigurosidad alta”, tal como se define en el presente documento,

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

Pueden identificarse “condiciones moderadamente rigurosas” tal como se describe por Sambrook *et al.*, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Nueva York: Cold Spring Harbor Press, 1989, e incluyen el uso de una disolución de lavado y condiciones de hibridación (por ejemplo, temperatura, fuerza iónica y % de SDS) menos rigurosas que las descritas anteriormente. Un ejemplo de condiciones moderadamente rigurosas es incubación durante la noche a 37°C en una disolución que comprende: formamida al 20%, SSC 5 x (NaCl 150 mM, citrato de trisodio 15 mM), fosfato de sodio 50 mM (pH 7,6), solución de Denhardt 5 x, sulfato de dextrano al 10% y ADN de esperma de salmón fragmentado desnaturalizado 20 mg/ml, seguido por lavado de los filtros en SSC 1 x a aproximadamente 37-500°C. El experto en la técnica reconocerá cómo ajustar la temperatura, fuerza iónica, etc. según sea necesario para adaptarse a factores tales como longitud de la sonda y similares.

Los términos “corte y empalme” y “corte y empalme de ARN” se usan de manera intercambiable y se refieren a procesamiento de ARN para eliminar intrones y juntar exones para producir ARNm maduro con una secuencia codificante continua que se desplaza al citoplasma de una célula eucariota.

Los términos “coexpresar” y “coexpresado”, como se usan en el presente documento, se refieren a una correlación estadística entre las cantidades de diferentes secuencias de transcritos a través de una población de diferentes pacientes. La coexpresión por parejas puede calcularse mediante diversos métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, calculando los coeficientes de correlación de Pearson o los coeficientes de correlación de Spearman. También pueden identificarse conjuntos de genes coexpresados usando la teoría de grafos. Puede calcularse un análisis de coexpresión usando datos de expresión normalizados. Se dice que un gen se coexpresa con un gen particular dado a conocer cuando el nivel de expresión del gen presenta un coeficiente de correlación de Pearson mayor de o igual a 0,6.

Un “sistema basado en ordenador” se refiere a un sistema de hardware, software y medio de almacenamiento de datos usado para analizar la información. El hardware mínimo de un sistema basado en ordenador de pacientes comprende una unidad de procesamiento central (CPU), y hardware para la introducción de datos, la salida de datos (por ejemplo, una pantalla) y el almacenamiento de datos. Un experto habitual en la técnica puede apreciar fácilmente que cualquier sistema basado en ordenador disponible actualmente y/o componentes del mismo es adecuado para su uso en relación con los métodos de la presente divulgación. El medio de almacenamiento de datos puede comprender cualquier producto fabricado que comprenda un registro de la presente información tal como se describió anteriormente, o un dispositivo de acceso a memoria al que puede acceder un producto fabricado de este tipo.

“Registrar” datos, programación u otra información en un medio legible por ordenador se refiere a un proceso para almacenar información, usando cualquiera de tales métodos conocidos en la técnica. Puede elegirse cualquier estructura de almacenamiento de datos conveniente, basada en los medios usados para acceder a la información almacenada. Puede usarse una variedad de programas y formatos de procesamiento de datos para el almacenamiento, por ejemplo archivo de texto de procesamiento de textos, formato de base de datos, etc.

Un “procesador” o “medio informático” hace referencia a cualquier combinación de hardware y/o software que realizará las funciones requeridas del mismo. Por ejemplo, un procesador adecuado puede ser un microprocesador digital programable tal como uno disponible en forma de un controlador electrónico, procesador central, servidor u ordenador personal (de sobremesa o portátil). Cuando el procesador es programable, puede comunicarse la programación adecuada desde una ubicación remota al procesador, o guardarse previamente en un producto de programa informático (tal como un medio de almacenamiento legible por ordenador portátil o fijo, ya sea magnético, óptico o basado en dispositivo en estado sólido). Por ejemplo, un medio magnético o disco óptico puede portar la programación, y puede leerse por un lector adecuado que se comunica con cada procesador en su estación correspondiente.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “vigilancia activa” y “espera en observación” significan monitorizar estrechamente el estado de un paciente sin administrar ningún tratamiento hasta que aparecen los síntomas o cambian. Por ejemplo, en cáncer de próstata, se usa habitualmente la espera en observación en hombres más ancianos con otros problemas médicos y enfermedad en estadio inicial.

Tal como se usa el presente documento, el término “cirugía” se aplica a métodos quirúrgicos emprendidos para la extirpación de tejido canceroso, incluyendo linfadenectomía pélvica, prostatectomía radical, resección transuretral de

próstata (TURP), escisión, disección y biopsia/extirpación del tumor. El tejido o secciones del tumor usados para el análisis de la expresión génica pueden haberse obtenido a partir de cualquiera de estos métodos.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "terapia" incluye radiación, terapia hormonal, criocirugía, quimioterapia, terapia biológica y ultrasonidos enfocados de alta intensidad.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "fusión de TMPRSS" y "fusión de TMPRSS2" se usan de manera intercambiable y se refieren a una fusión del gen TMPRSS2 regulado por andrógenos con el oncogén ERG, que se ha demostrado que tiene una asociación significativa con cáncer de próstata. S. Perner, *et al.*, *Urologe A* 46(7):754-760 (2007); S.A. Narod, *et al.*, *Br J Cancer* 99(6):847-851 (2008). Tal como se usa en el presente documento, el estado de fusión de TMPRSS positivo indica que está presente la fusión de TMPRSS en una muestra de tejido, mientras que el estado de fusión de TMPRSS negativo indica que no está presente la fusión de TMPRSS en una muestra de tejido. Los expertos en la técnica reconocerán que hay numerosos modos para determinar el estado de fusión de TMPRSS, tales como PCR en tiempo real, cuantitativa o secuenciación de alto rendimiento. Véase, por ejemplo, K. Mertz, *et al.*, *Neoplasia* 9(3):200-206 (2007); C. Maher, *Nature* 458(7234):97-101 (2009).

MÉTODOS DE EXPRESIÓN GÉNICA USANDO GENES, SUBCONJUNTOS DE GENES Y MICROARN

20 La presente divulgación proporciona ensayos moleculares que implican la medición del/de los nivel(es) de expresión de uno o más genes, subconjuntos de genes, microARN o uno o más microARN en combinación con uno o más genes o subconjuntos de genes, a partir de una muestra biológica obtenida de un paciente con cáncer de próstata, y el análisis de los niveles de expresión medidos para proporcionar información referente a la probabilidad de recidiva del cáncer.

25 La presente divulgación proporciona además métodos para clasificar un tumor de próstata basándose en el/los nivel(es) de expresión de uno o más genes y/o microARN. La divulgación proporciona además genes y/o microARN que están asociados, positiva o negativamente, con un desenlace de pronóstico particular. En realizaciones a modo de ejemplo, los desenlaces clínicos incluyen ILRc e ILRb. En otra realización, los pacientes pueden clasificarse en grupos de riesgo basándose en el/los nivel(es) de expresión de uno o más genes y/o microARN que están asociados, positiva o negativamente, con un factor pronóstico. En una realización a modo de ejemplo, ese factor pronóstico es el patrón de Gleason.

35 En esta memoria descriptiva se exponen diversos enfoques tecnológicos para la determinación de los niveles de expresión de los genes y microARN dados a conocer, incluyendo, sin limitación, RT-PCR, microalineamientos, secuenciación de alto rendimiento, análisis en serie de la expresión génica (SAGE) y expresión génica digital (DGE), que se comentarán en detalle a continuación. En aspectos particulares, el nivel de expresión de cada gen o microARN puede determinarse en relación con diversas características de los productos de expresión del gen incluyendo exones, intrones, epítotos proteicos y actividad de proteínas.

40 El/los nivel(es) de expresión de uno o más genes y/o microARN puede(n) medirse en tejido tumoral. Por ejemplo, el tejido tumoral puede obtenerse tras la resección o extirpación quirúrgica del tumor, o mediante biopsia tumoral. El tejido tumoral puede ser o incluir tejido histológicamente "normal", por ejemplo tejido histológicamente "normal" adyacente a un tumor. El nivel de expresión de genes y/o microARN también puede medirse en células tumorales recuperadas de sitios distantes del tumor, por ejemplo células tumorales circulantes, fluido corporal (por ejemplo, orina, sangre, fracción sanguínea, etc.).

50 El producto de expresión que se somete a ensayo puede ser, por ejemplo, ARN o un polipéptido. El producto de expresión puede estar fragmentado. Por ejemplo, el ensayo puede usar cebadores que son complementarios a secuencias dianas de un producto de expresión y por tanto podrían medir transcritos completos así como los productos de expresión fragmentados que contienen la secuencia diana. Se proporciona información adicional en la tabla A (insertada en la memoria descriptiva antes de las reivindicaciones).

55 El producto de expresión de ARN puede someterse a ensayo directamente o mediante detección de un producto de ADNc que resulta de un método de amplificación basado en PCR, por ejemplo, reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR). (Véase por ejemplo la patente estadounidense n.º 7.587.279). El producto de expresión de polipéptido puede someterse a ensayo usando inmunohistoquímica (IHC). Además, también pueden someterse a ensayo productos de expresión tanto de ARN como de polipéptido usando microalineamientos.

60 UTILIDAD CLÍNICA

65 El cáncer de próstata se diagnostica actualmente usando un examen rectal digital (DRE) y una prueba de antígeno prostático específico (PSA). Si los resultados de PSA son altos, los pacientes se someterán generalmente a biopsia de tejido prostático. El patólogo revisará las muestras de biopsia para comprobar la presencia de células cancerosas y determinar una puntuación de Gleason. Basándose en la puntuación de Gleason, PSA, el estadio clínico y otros factores, el médico debe tomar una decisión sobre si monitorizar al paciente, o tratar al paciente con cirugía y

terapia.

5 En la actualidad, la toma de decisiones clínicas en cáncer de próstata en estadio inicial viene determinada por determinados factores clínicos e histopatológicos. Estos incluyen: (1) factores tumorales, tales como estadio clínico (por ejemplo T1, T2), nivel de PSA en la presentación y grado de Gleason, que son factores pronóstico muy fuertes en la determinación del desenlace; y (2) factores del huésped, tales como la edad en el diagnóstico y la comorbilidad. Debido a estos factores, los medios más útiles clínicamente de estratificación de pacientes con enfermedad localizada según el pronóstico han sido a través de estadificación multifactorial, usando el estadio clínico, el nivel de PSA en suero y el grado tumoral (grado de Gleason) conjuntamente. En las directrices de la American Urological Association (AUA) actualizadas en 2007 para la gestión del cáncer de próstata clínicamente localizado, estos parámetros se han agrupado para determinar si un paciente corre un riesgo bajo, intermedio o alto de recaída bioquímica (PSA) tras terapia local. I. Thompson, *et al.*, Guideline for the management of clinically localized prostate cancer, *J Urol.* 177(6):2106-31 (2007).

15 Aunque tales clasificaciones han demostrado ser útiles en la distinción de pacientes con enfermedad localizada que pueden necesitar terapia adyuvante tras cirugía/radiación, tienen menos capacidad para discriminar entre cánceres indolentes, que no necesitan tratarse con terapia local, y tumores agresivos, que requieren terapia local. De hecho, estos algoritmos son de uso cada vez más limitado para decidir entre gestión conservadora y terapia definitiva porque la mayor parte de cánceres de próstata diagnosticados en la era del examen de PSA se presentan ahora con un estadio clínico T1c y PSA ≤ 10 ng/ml.

25 Los pacientes con cáncer de próstata T1 tienen una enfermedad que no es clínicamente evidente sino que se descubre o bien en la resección transuretral de la próstata (TURP, T1a, T1b) o bien en la biopsia realizada debido a un nivel de PSA elevado (> 4 ng/ml, T1c). Aproximadamente el 80% de los casos que se presentaron en 2007 fueron T1 clínicos en el diagnóstico. En un ensayo escandinavo, la SG a los 10 años era del 85% para pacientes con cáncer de próstata en estadio inicial (T1/T2) y puntuación de Gleason ≤ 7 , tras prostatectomía radical.

30 Los pacientes con cáncer de próstata T2 tienen una enfermedad que es clínicamente evidente y está confinada al órgano; los pacientes con tumores T3 tienen una enfermedad que ha penetrado en la cápsula prostática y/o ha invadido las vesículas seminales. Se sabe a partir de series quirúrgicas que la estadificación clínica subestima el estadio patológico, de modo que aproximadamente el 20% de los pacientes que son clínicamente T2 serán pT3 tras la prostatectomía. La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata T2 o T3 se tratan con terapia local, o bien prostatectomía o bien radiación. Los datos del ensayo escandinavo sugieren que para pacientes T2 con grado de Gleason ≤ 7 , el efecto de la prostatectomía sobre la supervivencia es de como máximo el 5% a los 10 años; la mayoría de los pacientes no se benefician del tratamiento quirúrgico en el momento del diagnóstico. Para pacientes T2 con Gleason > 7 o para pacientes T3, el efecto del tratamiento de prostatectomía se supone que es significativo pero no se ha determinado en ensayos aleatorizados. Se sabe que estos pacientes tienen un riesgo significativo (el 10-30%) de recidiva a los 10 años tras tratamiento local, sin embargo, no hay ningún ensayo aleatorizado prospectivo que defina el tratamiento local óptimo (prostatectomía radical, radiación) en el diagnóstico, qué pacientes es probable que se beneficien de la terapia de privación de andrógenos neo-adyuvante/adyuvante y si el tratamiento (privación de andrógenos, quimioterapia) en el momento de la alteración bioquímica (PSA elevado) tiene algún beneficio clínico.

45 La determinación precisa de las puntuaciones de Gleason a partir de biopsias con aguja presenta varios retos técnicos. En primer lugar, la interpretación de la histología que es "límite" entre patrones de Gleason es altamente subjetiva, incluso para patólogos de urología. En segundo lugar, una toma de muestras de biopsia incompleta es aún otro motivo por el que la puntuación de Gleason "predicha" en biopsia no siempre se correlaciona con la puntuación de Gleason "observada" real del cáncer de próstata en la propia glándula. Por tanto, la exactitud de la puntuación de Gleason depende no sólo de la experiencia del patólogo que observa los portaobjetos, sino también de la completitud y adecuación de la estrategia de toma de muestras de biopsia de próstata. T. Stamey, *Urology* 45:2-12 (1995). El ensayo de expresión de genes/microARN y la información asociada proporcionada por la práctica de los métodos dados a conocer en el presente documento proporcionan un método de ensayo molecular para facilitar la toma de decisiones de tratamiento óptimas en el cáncer de próstata en estadio inicial. Una realización a modo de ejemplo proporciona genes y microARN, cuyos niveles de expresión están asociados (positiva o negativamente) con recidiva de cáncer de próstata. Por ejemplo, una herramienta clínica de este tipo permitiría a los médicos identificar pacientes T2/T3 que es probable que experimenten recidiva tras la terapia definitiva y necesiten tratamiento adyuvante.

60 Además, los métodos dados a conocer en el presente documento pueden permitir a los médicos clasificar los tumores, a nivel molecular, basándose en el/los nivel(es) de expresión de uno o más genes y/o microARN que están asociados significativamente con factores pronóstico, tales como patrón de Gleason y estado de fusión de TMPRSS. Las dificultades técnicas de variabilidad dentro de los pacientes, la determinación histológica del patrón de Gleason en muestras de biopsia o la inclusión de tejido de aspecto histológicamente normal adyacente al tejido tumoral no tendrían un impacto sobre estos métodos. Pueden usarse pruebas de expresión de genes/microARN de múltiples analitos para medir el nivel de expresión de uno o más genes y/o microARN implicados en cada uno de varios procesos fisiológicos relevantes o características celulares de componentes. Los métodos dados a conocer en el

presente documento pueden agrupar los genes y/o microARN. El agrupamiento de genes y microARN puede realizarse al menos en parte basándose en el conocimiento de la contribución de esos genes y/o microARN según funciones fisiológicas o características celulares de componentes, tales como en los grupos comentados anteriormente. Además, pueden combinarse uno o más microARN con uno o más genes. La combinación de gen-
 5 microARN puede seleccionarse basándose en la probabilidad de que la combinación de gen-microARN interaccione funcionalmente. La formación de grupos (o subconjuntos de genes), además, puede facilitar la ponderación matemática de la contribución de diversos niveles de expresión a la recidiva del cáncer. La ponderación de un grupo de genes/microARN que representa un proceso fisiológico o característica celular de componentes puede reflejar la contribución de ese proceso o característica a la patología del cáncer y el desenlace clínico.

10 Opcionalmente, los métodos dados a conocer pueden usarse para clasificar a los pacientes según el riesgo, por ejemplo el riesgo de recidiva. Los pacientes pueden dividirse en subgrupos (por ejemplo, terciles o cuartiles) y los valores elegidos definirán subgrupos de pacientes con mayor o menor riesgo respectivamente.

15 La utilidad de un marcador génico dado a conocer en la predicción del pronóstico puede no ser única para ese marcador. Un marcador alternativo que tiene un patrón de expresión que es paralelo al de un gen dado a conocer puede ser un sustituto para, o usarse además de, el gen o microARN coexpresado. Debido a la coexpresión de tales genes o microARN, la sustitución de los valores de nivel de expresión debe tener poco impacto sobre la utilidad global de la prueba. Los patrones de expresión más estrechamente similares de dos genes o microARN pueden
 20 resultar de la implicación de ambos genes o microARN en el mismo proceso y/o de que están bajo un control regulador común en células de tumor de próstata. La presente divulgación contempla por tanto el uso de tales genes coexpresados, subconjuntos de genes o microARN como sustitutos para, o además de, los genes de la presente divulgación.

25 MÉTODOS DE ENSAYO DE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN DE UN PRODUCTO GÉNICO

Los métodos y las composiciones de la presente divulgación emplearán, a menos que se indique otra cosa, técnicas convencionales biología molecular (incluyendo técnicas recombinantes), microbiología, biología celular y bioquímica, que están dentro de la experiencia de la técnica. En la bibliografía se explican a fondo técnicas a modo de ejemplo,
 30 tal como en, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 2ª edición (Sambrook *et al.*, 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (M.J. Gait, ed., 1984); "Animal Cell Culture" (R.I. Freshney, ed., 1987); "Methods in Enzymology" (Academic Press, Inc.); "Handbook of Experimental Immunology", 4ª edición (D.M. Weir & C.C. Blackwell, eds., Blackwell Science Inc., 1987); "Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells" (J.M. Miller & M.P. Calos, eds., 1987); "Current Protocols in Molecular Biology" (F.M. Ausubel *et al.*, eds., 1987); y "PCR: The Polimerase Chain Reaction",
 35 (Mullis *et al.*, eds., 1994).

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

PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR)

50 Normalmente, se aísla ARNm o microARN de una muestra de prueba. El material de partida es normalmente ARN total aislado de un tumor humano, habitualmente de un tumor primario. Opcionalmente, pueden usarse tejidos normales del mismo paciente como control interno. Tal tejido normal puede ser tejido de aspecto histológicamente normal adyacente a un tumor. Puede extraerse ARNm o microARN de una muestra de tejido, por ejemplo, de una muestra que es reciente, está congelada (por ejemplo congelada recientemente) o está incluida en parafina y fijada
 55 (por ejemplo fijada con formalina).

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

por ejemplo, mediante centrifugación en gradiente de densidad de cloruro de cesio.

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

Los métodos basados en PCR usan una ADN polimerasa dependiente de ADN termoestable, tal como una Taq ADN polimerasa. Por ejemplo, la PCR TaqMan® utiliza normalmente la actividad nucleasa en 5' de Taq o Tth polimerasa para hidrolizar una sonda de hibridación unida a su amplicón diana, pero puede usarse cualquier enzima con actividad nucleasa en 5' equivalente. Se usan dos cebadores oligonucleotídicos para generar un amplicón típico de un producto de reacción PCR. Puede diseñarse un tercer oligonucleótido, o sonda, para facilitar la detección de una secuencia de nucleótidos del amplicón ubicada entre los sitios de hibridación de los dos cebadores de PCR. La sonda puede estar marcada de manera detectable, por ejemplo, con un colorante indicador, y puede estar dotada adicionalmente tanto de un colorante fluorescente como de un colorante fluorescente extintor, como en una configuración de sonda Taqman®. Cuando se usa una sonda Taqman®, durante la reacción de amplificación, la enzima Taq ADN polimerasa escinde la sonda de una manera dependiente del molde. Los fragmentos de sonda resultantes se disocian en disolución, y la señal del colorante liberado se libera del efecto de extinción del segundo fluoróforo. Se libera una molécula de colorante indicador por cada nueva molécula sintetizada, y la detección del colorante indicador no extinguido proporciona la base para la interpretación cuantitativa de los datos.

Puede realizarse RT-PCR TaqMan® usando equipo disponible comercialmente, tal como, por ejemplo, plataformas de alto rendimiento tales como el sistema de detección de secuencias ABI PRISM 7700® (Perkin-Elmer-Applied Biosystems, Foster City, CA, EE.UU.) o Lightcycler (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Alemania). En una realización preferida, el procedimiento se realiza en un sistema de PCR en tiempo real LightCycler® 480 (Roche Diagnostics), que es una plataforma de ciclador basada en placa de micropocillos.

Los datos del ensayo de nucleasa en 5' se expresan comúnmente de manera inicial como ciclo umbral (C_T). Los valores de fluorescencia se registran durante cada ciclo y representan la cantidad de producto amplificado en ese punto de la reacción de amplificación. El ciclo umbral (C_T) se describe generalmente como el punto en que la señal fluorescente se registró por primera vez como estadísticamente significativa. Alternativamente, los datos pueden expresarse como un punto de cruce (C_p). El valor de C_p se calcula determinando la segunda derivada de las curvas de amplificación de qPCR completas y su valor máximo. El valor de C_p representa el ciclo en que el aumento de fluorescencia es máximo y en que comienza la fase logarítmica de una PCR.

Para minimizar los errores y el efecto de la variación de una muestra a otra, la RT-PCR se realiza habitualmente usando un patrón interno. El gen patrón interno ideal (también denominado gen de referencia) se expresa a un nivel bastante constante entre tejido canceroso y no canceroso del mismo origen (es decir, un nivel que no es significativamente diferente entre tejidos normal y canceroso), y no se ve afectado significativamente por el tratamiento experimental (es decir, no presenta una diferencia significativa en el nivel de expresión en el tejido relevante como resultado de la exposición a la quimioterapia), y se expresa a un nivel bastante constante entre el mismo tejido tomado de diferente pacientes. Por ejemplo, los genes de referencia útiles en los métodos dados a conocer en el presente documento no deben presentar niveles de expresión significativamente diferentes en próstata cancerosa en comparación con tejido prostático normal. ARN frecuentemente usados para normalizar los patrones de expresión génica son ARNm para los genes de mantenimiento gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa (GAPDH) y β -actina. Los genes de referencia a modo de ejemplo usados para la normalización comprenden uno o más de los siguientes genes: AAMP, ARF1, ATP5E, CLTC, GPS 1 y PGK1. Las mediciones de la expresión génica pueden normalizarse en relación con la media de uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más) genes de referencia. Las mediciones de expresión normalizadas en relación con una referencia pueden oscilar entre 2 y 15, donde un aumento de una unidad refleja generalmente un aumento de 2 veces en la cantidad de ARN.

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

Las etapas de un protocolo representativo para su uso en los métodos de la presente divulgación usan tejidos fijados, incluidos en parafina como fuente de ARN. Por ejemplo, pueden realizarse el aislamiento de ARNm, la purificación, la extensión del cebador y la amplificación según métodos disponibles en la técnica (véase, por ejemplo, Godfrey *et al.* J. Molec. Diagnostics 2: 84-91 (2000); Specht *et al.*, Am. J. Pathol. 158: 419-29 (2001)). En resumen, un procedimiento representativo comienza con el corte de secciones de aproximadamente 10 μ m de

grosor de muestras de tejido tumoral incluidas en parafina. Entonces se extrae el ARN, y se eliminan las proteínas y el ADN de la muestra que contiene ARN. Tras el análisis de la concentración de ARN, se somete a transcripción inversa el ARN usando cebadores específicos del gen seguido por RT-PCR para proporcionar productos de amplificación de ADNc.

5 Diseño de cebadores y sondas de PCR basados en intrones

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

15 Cuando sea necesario o se desee, pueden enmascarse secuencias repetitivas de la secuencia diana para mitigar señales no específicas. Las herramientas a modo de ejemplo para lograr esto incluyen el programa Repeat Masker disponible en línea a través del Baylor College of Medicine, que examina secuencias de ADN frente a una biblioteca de elementos repetitivos y devuelve una secuencia de consulta en la que los elementos repetitivos están enmascarados. Entonces pueden usarse las secuencias con intrones enmascarados para diseñar secuencias de cebadores y sondas usando cualquier paquete de diseño de cebadores/sondas disponible comercialmente o públicamente de otra forma, tales como Primer Express (Applied Biosystems); MGB assay-by-design (Applied Biosystems); Primer3 (Steve Rozen y Helen J. Skaletsky (2000) Primer3 en Internet para usuarios generales y para programadores biólogos. Véase S. Rrawetz, S. Misener, *Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology*, págs. 365-386 (Humana Press).

25 Otros factores que pueden incluir en el diseño de cebadores de PCR incluyen la longitud del cebador, la temperatura de fusión (Tf) y el contenido en G/C, la especificidad, la secuencias de cebadores complementarios y la secuencia del extremo 3'. En general, los cebadores de PCR óptimos tienen generalmente 17-30 bases de longitud, y contienen aproximadamente el 20-80%, tal como, por ejemplo, aproximadamente el 50-60% de bases G+C, y presentan Tf entre 50 y 80°C, por ejemplo de aproximadamente 50 a 70°C.

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

35 La tabla A proporciona información adicional referente a las secuencias de cebador, sonda y amplicón asociadas con los ejemplos dados a conocer en el presente documento.

40 Sistema MassARRAY®

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

55 Otros métodos basados en PCR

60 Las técnicas basadas en PCR adicionales que pueden encontrar uso en los métodos dados a conocer en el presente documento incluyen, por ejemplo, la tecnología BeadArray® (Illumina, San Diego, CA; Oliphant *et al.*, *Discovery of Markers for Disease* (suplemento a *Biotechniques*), junio de 2002; Ferguson *et al.*, *Analytical Chemistry* 72:5618 (2000)); BeadsArray for Detection of Gene Expression® (BADGE), usando el sistema Luminex100 LabMAP® disponible comercialmente y microesferas codificadas con múltiples colores (Luminex Corp., Austin, TX) en un ensayo rápido para la expresión génica (Yang *et al.*, *Genome Res.* 11:1888-1898 (2001)); y análisis de obtención del perfil de expresión de alta cobertura (HiCEP) (Fukumura *et al.*, *Nucl. Acids. Res.* 31(16) e94 (2003).

65 Microalineamientos

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

Por ejemplo, se aplican insertos amplificados por PCR de clones de ADNc de un gen que va a someterse a ensayo a un sustrato en un alineamiento denso. Habitualmente se aplican al menos 10.000 secuencias de nucleótidos al sustrato. Por ejemplo, los genes microalineados, inmovilizados sobre el microchip a 10.000 elementos cada uno, son adecuados para la hibridación en condiciones rigurosas. Pueden generarse sondas de ADNc marcadas fluorescentemente a través de la incorporación de nucleótidos fluorescentes mediante transcripción inversa de ARN extraído de tejidos de interés. Las sondas de ADNc marcadas aplicadas al chip se hibridan con especificidad con cada punto de ADN en el alineamiento. Tras lavar en condiciones rigurosas para eliminar sondas no unidas específicamente, se explora el chip mediante microscopio láser confocal o mediante otro método de detección, tal como una cámara CCD. La cuantificación de la hibridación de cada elemento alineado permite la evaluación de la abundancia de ARN correspondiente.

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

Análisis en serie de la expresión génica (SAGE)

El análisis en serie de la expresión génica (SAGE) es un método que permite el análisis simultáneo y cuantitativo de un gran número de transcritos génicos, sin necesidad de proporcionar una sonda de hibridación individual para cada transcrito. En primer lugar, se genera una etiqueta de secuencia corta (aproximadamente 10-14 pb) que contiene información suficiente como para identificar de manera única un transcrito, siempre que la etiqueta se obtenga a partir de una única posición dentro de cada transcrito. Entonces, se unen entre sí muchos transcritos para formar moléculas en serie largas, que pueden secuenciarse, revelando la identidad de las múltiples etiquetas simultáneamente. El patrón de expresión de cualquier población de transcritos puede evaluarse cuantitativamente determinando la abundancia de etiquetas individuales e identificando el gen correspondiente a cada etiqueta. Para más detalles véase, por ejemplo Velculescu *et al.*, Science 270:484-487 (1995); y Velculescu *et al.*, Cell 88:243-51 (1997).

Análisis de la expresión génica mediante secuenciación de ácidos nucleicos

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

Aislamiento de ARN de fluidos corporales

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

Inmunohistoquímica

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

Proteómica

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

Descripción general del aislamiento, purificación y amplificación del ARNm/microARN

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

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN EN LA IDENTIFICACIÓN DE GENES Y MICROARN

Un experto en la técnica reconocerá que hay muchos métodos estadísticos que pueden usarse para determinar si hay una relación significativa entre un parámetro de interés (por ejemplo, recidiva) y los niveles de expresión de un marcador génico/microARN tal como se describe en el presente documento. En una realización a modo de ejemplo, la presente invención proporciona un diseño de toma de muestras de cohorte estratificadas (una forma de toma de muestras de caso-control) usando tejido y datos de pacientes con cáncer de próstata. La selección de muestras se estratificó por estadio T (T1, T2), cohorte de año (<1993, ≥1993) y puntuación de Gleason de prostatectomía (baja/intermedia, alta). Se seleccionaron todos los pacientes con recidiva clínica y se seleccionó una muestra de pacientes que no experimentaron una recidiva clínica. Para cada paciente, se sometieron a ensayo hasta dos muestras de tumor enriquecido y una muestra de tejido de aspecto normal.

Se notificaron todas las pruebas de hipótesis usando valores de p bilaterales. Para investigar si hay una relación significativa de los desenlaces (intervalo libre de recidiva clínica (ILRc), intervalo libre de recidiva bioquímica (ILRb), supervivencia específica a cáncer de próstata (SECP) y supervivencia global (SG)) con genes individuales y/o microARN, se usaron modelos de riesgos proporcionales (PH) de Cox con covariables demográficas o clínicas usando estimadores de probabilidad seudoparcial ponderada máxima y se notifican valores de p de pruebas de Wald de la hipótesis nula de que la razón de riesgo (HR) es uno. Para investigar si hay una relación significativa entre genes individuales y/o microARN y el patrón de Gleason de una muestra particular, se usaron modelos de regresión logística ordinal usando métodos de probabilidad ponderada máxima y se notifican valores de p de pruebas de Wald de la hipótesis nula de que la razón de probabilidades (OR) es uno.

ANÁLISIS DE COEXPRESIÓN

La presente divulgación proporciona un método para determinar el estadio tumoral basándose en la expresión de genes de estadificación, o genes que se coexpresan con genes de estadificación particulares. Para realizar procesos biológicos particulares, los genes funcionan a menudo conjuntamente de un modo concertado, es decir se coexpresan. Grupos de genes coexpresados identificados para un proceso patológico como cáncer pueden servir como biomarcadores para el estado tumoral y la progresión de la enfermedad. Tales genes coexpresados pueden someterse a ensayo en lugar de, o además de, someter a ensayo el gen de estadificación con el que se coexpresan.

En una realización a modo de ejemplo, puede someterse a ensayo la correlación conjunta de niveles de expresión génica entre muestras de cáncer de próstata en estudio. Para este fin, las estructuras de correlación entre genes y

muestras pueden examinarse a través de métodos de agrupación jerárquica. Esta información puede usarse para confirmar que genes que se sabe que están altamente correlacionados en muestras de cáncer de próstata se agrupan tal como se esperaba. Sólo los genes que presentan una relación nominalmente significativa (p no ajustado $< 0,05$) con ILRC en el análisis de regresión de PH de Cox de una variable se incluirán en estos análisis.

5 Un experto en la técnica reconocerá que muchos métodos de análisis de la coexpresión conocidos actualmente o desarrollados en el futuro se encontrarán dentro del alcance y espíritu de la presente invención. Estos métodos pueden incorporar, por ejemplo, coeficientes de correlación, análisis de red de coexpresión, análisis de conjuntos, etc., y pueden basarse en datos de expresión de RT-PCR, microalineamientos, secuenciación y otras tecnologías
10 similares. Por ejemplo, pueden identificarse agrupaciones de expresión génica usando análisis por parejas de correlación basándose en los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman. (Véase, por ejemplo, Pearson K. y Lee A., *Biometrika* 2, 357 (1902); C. Spearman, *Amer. J. Psychol* 15:72-101 (1904); J. Myers, A. Well, *Research Design and Statistical Analysis*, pág. 508 (2ª ed., 2003).)

15 NORMALIZACIÓN DE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN

Los datos de expresión usados en los métodos dados a conocer en el presente documento pueden normalizarse. Normalización se refiere a un procedimiento para corregir (eliminar por normalización), por ejemplo, diferencias en la cantidad de ARN sometido a ensayo y la variabilidad en la calidad del ARN usado, para eliminar fuentes no
20 deseadas de variación sistemática en las mediciones de Ct o Cp, y similares. Con respecto a experimentos de RT-PCR que implican muestras de tejido fijadas incluidas en parafina archivadas, se sabe que las fuentes de variación sistemática incluyen el grado de degradación del ARN en relación con la edad de la muestra del paciente y el tipo de fijador usado para almacenar la muestra. Otras fuentes de variación sistemática pueden atribuirse a las condiciones de procesamiento en el laboratorio.

25 Los ensayos pueden proporcionar normalización incorporando la expresión de determinados genes de normalización, que no difieren significativamente en sus niveles de expresión en las condiciones relevantes. Los genes de normalización a modo de ejemplo dados a conocer en el presente documento incluyen genes de mantenimiento. (Véase, por ejemplo, E. Eisenberg, *et al.*, *Trends in Genetics* 19(7):362-365 (2003)). La
30 normalización puede basarse en la señal media o mediana de la señal (Ct o Cp) de todos los genes sometidos a ensayo o un gran subconjunto de los mismos (enfoque de normalización global). En general, los genes de normalización, también denominados genes de referencia, deben ser genes que se sabe que no presentan una expresión significativamente diferente en cáncer de próstata en comparación con tejido prostático no canceroso, y no se ven afectados significativamente por diversas condiciones de la muestra y el procedimiento, proporcionando
35 por tanto eliminación por normalización de efectos extraños.

En realizaciones a modo de ejemplo, se usan uno o más de los siguientes genes como referencias mediante las que se normalizan los datos de expresión del ARNm o microARN: AAMP, ARF1, ATP5E, CLTC, GPS 1 y PGK1. En otra
40 realización a modo de ejemplo, se usan uno o más de los siguientes microARN como referencias mediante las que se normalizan los datos de expresión de microARN: hsa-miR-106a; hsa-miR-146b-5p; hsa-miR-191; hsa-miR-19b; y hsa-miR-92a. Las mediciones de C_T o Cp promedio ponderadas calibradas para cada uno de los genes o microARN de pronóstico o predictivos pueden normalizarse en relación con la media de cinco o más genes o microARN de referencia.

45 Los expertos en la técnica reconocerán que la normalización puede lograrse de numerosos modos, y las técnicas descritas anteriormente pretenden ser sólo a modo de ejemplo, no exhaustivas.

ESTANDARIZACIÓN DE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN

50 Los datos de expresión usados en los métodos dados a conocer en el presente documento pueden estandarizarse. Estandarización se refiere a un procedimiento para poner eficazmente todos los genes o microARN en una escala comparable. Esto se realiza porque algunos genes o microARN presentarán más variación (un intervalo más amplio de expresión) que otros. La estandarización se realiza dividiendo cada valor de expresión entre su desviación estándar en todas las muestras para ese gen o microARN. Entonces se interpretan las razones de riesgo como el
55 riesgo relativo de recidiva por aumento de 1 desviación estándar en la expresión.

Los materiales para su uso en los métodos de la presente invención son adecuados para la preparación de kits producidos según procedimientos bien conocidos. La presente divulgación proporciona por tanto kits que comprenden agentes, que pueden incluir sondas y/o cebadores específicos de gen (o microARN) o selectivos de
60 gen (o microARN), para cuantificar la expresión de los genes o microARN dados a conocer para predecir el desenlace de pronóstico o respuesta al tratamiento. Tales kits pueden contener opcionalmente reactivos para la extracción de ARN de muestras de tumores, en particular muestras de tejido fijadas incluidas en parafina y/o reactivos para la amplificación del ARN. Además, los kits pueden comprender opcionalmente el/los reactivo(s) con una descripción o marcador de identificación o instrucciones referentes a su uso en los métodos de la presente
65 invención. Los kits pueden comprender recipientes (que incluyen placas de microtitulación adecuadas para su uso en una implementación automatizada del método), cada con uno o más de los diversos materiales o reactivos

(normalmente en forma concentrada) utilizados en los métodos, incluyendo, por ejemplo, columnas cromatográficas, microalineamientos prefabricados, tampones, los nucleótidos trifosfato apropiados (por ejemplo, dATP, dCTP, dGTP y dTTP; o rATP, rCTP, rGTP y UTP), transcriptasa inversa, ADN polimerasa, ARN polimerasa y una o más sondas y cebadores de la presente invención (por ejemplo, cebadores de poli(T) o al azar de longitud apropiada unidos a un promotor reactivo con la ARN polimerasa). Algoritmos matemáticos usados para estimar o cuantificar información de pronóstico o predictiva también son posibles componentes apropiados de los kits.

INFORMES

Los métodos, cuando se ponen en práctica para fines de diagnóstico comercial, producen generalmente un informe o resumen de información obtenida a partir de los métodos descritos en el presente documento. Por ejemplo, un informe puede incluir información referente a los niveles de expresión de uno o más genes y /o microARN, la clasificación del tumor o el riesgo de recidiva del paciente, el pronóstico probable del paciente o la clasificación de riesgo, factores clínicos y patológicos, y/u otra información. Los métodos e informes pueden incluir además el almacenamiento del informe en una base de datos. El método puede crear un registro en una base de datos para el sujeto y rellenar el registro con datos. El informe puede ser un informe en papel, un informe auditivo o un registro electrónico. El informe puede presentarse visualmente y/o almacenarse en un dispositivo informático (por ejemplo, dispositivo manual, ordenador de sobremesa, dispositivo inteligente, sitio web, etc.). Se contempla que el informe se proporcione a un médico y/o al paciente. La recepción del informe puede incluir además el establecimiento de una conexión en red a un servidor que incluye los datos y el informe y solicitar los datos y el informe al servidor.

PROGRAMA INFORMÁTICO

Los valores de los ensayos descritos anteriormente, tales como datos de expresión, pueden calcularse y almacenarse manualmente. Alternativamente, las etapas descritas anteriormente pueden realizarse completa o parcialmente por un producto de programa informático. El producto de programa informático incluye un medio de almacenamiento legible por ordenador que tiene un programa informático almacenado en el mismo. El programa, cuando se lee por un ordenador, puede ejecutar cálculos relevantes basándose en los valores obtenidos del análisis de una o más muestras biológicas de un individuo (por ejemplo, niveles de expresión génica, normalización, estandarización, umbralización y conversión de valores de ensayos a una puntuación y/o texto o representación gráfica del estadio tumoral e información relacionada). El producto de programa informático tiene almacenado en el mismo un programa informático para realizar el cálculo.

La presente divulgación proporciona sistemas para ejecutar el programa descrito anteriormente, sistema que incluye generalmente: a) un entorno informático central; b) un dispositivo de entrada, conectado de manera operativa al entorno informático, para recibir datos del paciente, en el que los datos del paciente pueden incluir, por ejemplo, el nivel de expresión u otro valor obtenido de un ensayo que usa una muestra biológica del paciente, o datos de microalineamientos, tal como se describió en detalle anteriormente; c) un dispositivo de salida, conectado al entorno informático, para proporcionar información a un usuario (por ejemplo, personal médico); y d) un algoritmo ejecutado por el entorno informático central (por ejemplo, un procesador), en el que el algoritmo se ejecuta basándose en los datos recibidos por el dispositivo de entrada, y en el que el algoritmo calcula una puntuación de expresión, umbralización u otras funciones descritas en el presente documento. Los métodos proporcionados por la presente invención pueden estar también automatizados en su totalidad o en parte.

Todos los aspectos de la presente invención pueden ponerse en práctica también de manera que un número limitado de genes y/o microARN adicionales que se coexpresan o están relacionados funcionalmente con los genes dados a conocer, por ejemplo tal como se evidencia por coeficientes de correlación de Pearson y/o Spearman estadísticamente significativos, se incluyen en una prueba además de y/o en lugar de los genes dados a conocer.

Habiendo descrito la invención, la misma se entenderá más fácilmente a través de la referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan a modo de ilustración, y no pretenden limitar la invención de ningún modo.

Ejemplos

EJEMPLO 1: RENDIMIENTO DE ARN Y PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA EN BIOPSIAS CON AGUJA GRUESA DE CÁNCER DE PRÓSTATA

Son necesarias herramientas clínicas basadas en biopsias con aguja gruesa de próstata para guiar la planificación del tratamiento en el diagnóstico para hombres con cáncer de próstata localizado. Limitar el tejido en las muestras de biopsia con aguja gruesa plantea retos significativos para el desarrollo de pruebas de diagnóstico molecular. Este estudio examinó los rendimientos de extracción de ARN y los perfiles de expresión génica usando un ensayo de RT-PCR para caracterizar ARN a partir de biopsias con aguja gruesa de cáncer de próstata fijadas incluidas en parafina (FPE) microdisseccionadas. También se investigó la asociación de los rendimientos de ARN y los perfiles de expresión génica con la puntuación de Gleason en estas muestras.

Pacientes y muestras

Este estudio determinó la viabilidad del análisis del perfil de expresión génica en biopsias con aguja gruesa de cáncer de próstata evaluando la cantidad y la calidad del ARN extraído de muestras de biopsia con aguja gruesa de cáncer de próstata fijadas incluidas en parafina (FPE). Para este estudio se usaron cuarenta y ocho (48) bloques fijados en formalina de muestras de biopsia con aguja gruesa de próstata. La clasificación de las muestras se basó en la interpretación de la puntuación de Gleason (2005 Int'l Society of Urological Pathology Consensus Conference) y la implicación tumoral en porcentaje (<33%, 33-66%, >66%) tal como se evaluó por patólogos.

Tabla 1: Distribución de casos

Categoría de puntuación de Gleason	~<33% de tumor	~33-66% de tumor	~>66% de tumor
Baja (≤ 6)	5	5	6
Intermedia (7)	5	5	6
Alta (8, 9, 10)	5	5	6
Total	15	15	18

Métodos de ensayo

Se incluyeron en el estudio catorce (14) secciones no teñidas de 5 μ m en serie de cada bloque de tejido FPE. Las secciones primera y última para cada caso se tiñeron con H-E y se revisaron histológicamente para confirmar la presencia de tumor y para el enriquecimiento de tumor mediante microdissección manual.

Se extrajo ARN de muestras de tumor enriquecido usando un procedimiento de extracción de ARN manual. Se cuantificó el ARN usando el ensayo RiboGreen® y se sometió a prueba para determinar la presencia de contaminación por ADN genómico. Se sometieron a prueba las muestras con suficiente rendimiento de ARN y libres de ADN genómico para determinar los niveles de expresión génica de un panel de referencia de 24 genes y genes relacionados con cáncer usando RT-PCR cuantitativa. Se normalizó la expresión hasta el promedio de 6 genes de referencia (AAMP, ARF1, ATP5E, CLTC, EEF1A1 y GPX1).

Métodos estadísticos

Se usaron estadística descriptiva y presentaciones gráficas para resumir los parámetros de medición de patología convencionales y la expresión génica, con estratificación por categoría de puntuación de Gleason y categoría de implicación tumoral en porcentaje. Se usó regresión logística ordinal para evaluar la relación entre la expresión génica y la categoría de puntuación de Gleason.

Resultados

El rendimiento de ARN por área de superficie unitaria osciló entre 16 y 2406 ng/mm². Se observó un rendimiento de ARN superior en muestras con implicación tumoral en porcentaje superior ($p=0,02$) y puntuación de Gleason superior ($p=0,01$). El rendimiento de ARN fue suficiente (> 200 ng) en el 71% de los casos para permitir RT-PCR de 96 pocillos, teniendo el 87% de los casos un rendimiento de ARN >100 ng. El estudio confirmó que la expresión génica a partir de biopsias de próstata, medida mediante qRT-PCR, era comparable a las muestras de FPET usadas en ensayos moleculares comerciales para el cáncer de mama. Además, se observó que se encuentran mayores rendimientos de ARN en biopsia con puntuación de Gleason superior e implicación tumoral en porcentaje superior. Se identificaron nueve genes como asociados significativamente con la puntuación de Gleason ($p < 0,05$) y se observó un gran intervalo dinámico para muchos genes de prueba.

EJEMPLO 2: ANÁLISIS DE EXPRESIÓN GÉNICA PARA GENES ASOCIADOS CON PRONÓSTICO EN CÁNCER DE PRÓSTATA

Pacientes y muestras

Se identificaron aproximadamente 2600 pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico T1/T2 tratados con prostatectomía radical (PR) en la Cleveland Clinic entre 1987 y 2004. Se excluyeron los pacientes del diseño de estudio si recibieron terapia neo-adyuvante y/o adyuvante, si faltaban los niveles de PSA prequirúrgicos o si no se disponía de un bloque de tumor desde el diagnóstico inicial. Se seleccionaron aleatoriamente 127 pacientes con recidiva clínica y 374 pacientes sin recidiva clínica tras prostatectomía radical usando un diseño de toma de muestras de cohorte. Se estratificaron las muestras por estadio T (T1, T2), cohorte de año (<1993 , ≥ 1993) y puntuación de Gleason de prostatectomía (baja/intermedia, alta). De los 501 pacientes de los que se tomaron muestras, 51 se excluyeron por tumor insuficiente; 7 se excluyeron debido a ilegibilidad clínica; 2 se excluyeron debido a mala calidad de los datos de expresión génica; y 10 se excluyeron debido a que no se disponía del patrón de Gleason primario. Por tanto, este estudio de expresión génica incluyó datos y tejido de 111 pacientes con recidiva

clínica y 330 pacientes sin recidiva clínica tras prostatectomías radicales realizadas entre 1987 y 2004 para el tratamiento del cáncer de próstata en estadio inicial (T1, T2).

5 Se obtuvieron dos muestras de tejido fijadas incluidas en parafina (FPE) de muestras de tumor de próstata en cada paciente. El método de toma de muestras (método de toma de muestras A o B) depende de si el patrón de Gleason máximo es también el patrón de Gleason primario. Para cada muestra seleccionada, las células cancerosas invasivas tuvieron una dimensión de al menos 5,0 mm, excepto en los casos de patrón 5, donde se aceptaron 2,2 mm. Las muestras fueron espacialmente distintas cuando fue posible.

10 Tabla 2: Métodos de toma de muestras

Método de toma de muestras A	Método de toma de muestras B
Para pacientes cuyo patrón de Gleason primario de prostatectomía es también el patrón de Gleason máximo	Para pacientes cuyo patrón de Gleason primario de prostatectomía no es el patrón de Gleason máximo
Muestra 1 (A1) = patrón de Gleason primario Seleccionar y marcar el foco más grande (la mayor área de sección transversal) de tejido con patrón de Gleason primario. Área de cáncer invasivo \geq 5,0 mm.	Muestra 1 (B1) = patrón de Gleason máximo Seleccionar el tejido con patrón de Gleason máximo de área espacialmente distinta de la muestra B2, si es posible. Área de cáncer invasivo de al menos 5,0 mm si se selecciona el patrón secundario, de al menos 2,2 mm si se selecciona el patrón de Gleason 5.
Muestra 2 (A2) = patrón de Gleason secundario Seleccionar y marcar tejido con patrón de Gleason secundario de área espacialmente distinta de la muestra A1. Área de cáncer invasivo \geq 5,0 mm.	Muestra 2 (B2) = patrón de Gleason primario Seleccionar el foco más grande (la mayor área de sección transversal) de tejido con patrón de Gleason primario. Área de cáncer invasivo \geq 5,0 mm.

15 También se evaluó el tejido de aspecto histológicamente normal (NAT) adyacente a la muestra de tumor (también denominado en estos ejemplos "tejido no tumoral"). Se recogió tejido adyacente de 3 mm desde el tumor a 3 mm desde el borde del bloque de FPET. Se tomaron muestras preferentemente de NAT adyacente al patrón de Gleason primario. En los casos en que había insuficiente NAT adyacente al patrón de Gleason primario, entonces se tomaron muestras de NAT adyacente al patrón de Gleason secundario o máximo (A2 o B1) según el método expuesto en la tabla 2. Se prepararon seis (6) secciones de 10 μ m con un portaobjetos comenzando con H-E en 5 μ m y terminando sin tinción en 5 μ m a partir de cada bloque de tumor fijado incrustado en parafina (FPET) incluido en el estudio. Todos los casos se revisaron histológicamente y se microdisecionaron manualmente para dar dos muestras de tumor enriquecido y, cuando fue posible, una muestra de tejido normal adyacente a la muestra de tumor.

20 Método de ensayo

25 En este estudio, se usó análisis de RT-PCR para determinar los niveles de expresión de ARN para 738 genes y los reordenamientos cromosómicos (por ejemplo, fusión TMPRSS2-ERG u otros genes de la familia ETS) en tejido de cáncer de próstata y NAT circundante en pacientes con cáncer de próstata en estadio inicial tratados con prostatectomía radical.

30 Se cuantificaron las muestras usando el ensayo RiboGreen y se sometió a prueba un subconjunto para determinar la presencia de contaminación por ADN genómico. Se tomaron las muestras en transcripción inversa (RT) y reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR). Se realizaron todos los análisis con niveles de expresión génica normalizados por referencia usando el promedio de los valores de punto de cruce (CP) de pocillos por duplicado para los 6 genes de referencia (AAMP, ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1, PGK1).

35 Análisis estadístico y resultados

40 Los análisis estadísticos primarios implicaron 111 pacientes con recidiva clínica y 330 pacientes sin recidiva clínica tras prostatectomía radical para cáncer de próstata en estadio inicial estratificado por estadio T (T1, T2), cohorte de año (<1993, \geq 1993) y puntuación de Gleason de prostatectomía (baja/intermedia, alta). Las categorías de puntuación de Gleason se definen de la siguiente forma: baja (puntuación de Gleason \leq 6), intermedia (puntuación de Gleason = 7) y alta (puntuación de Gleason \geq 8). Se incluyó un paciente en un análisis especificado si al menos era evaluable una muestra para ese paciente. A menos que se establezca otra cosa, se notificaron todas las pruebas de hipótesis usando valores de p bilaterales. Se aplicó el método de Storey para el conjunto resultante de valores de p para controlar la tasa de falso descubrimiento (FDR) al 20%. J. Storey, R. Tibshirani, Estimating the Positive False Discovery Rate Under Dependence, with Applications to DNA Microarrays, Dept. de Estadística, Universidad de Stanford (2001).

45 El análisis de la expresión génica y el intervalo libre de recidiva se basó en el modelo de riesgos proporcionales (PH) de Cox de una variable usando estimadores de probabilidad seudoparcial ponderada máxima para cada gen

- 5 evaluable en la lista de genes (727 genes de prueba y 5 genes de referencia). Se generaron valores de p usando pruebas de Wald de la hipótesis nula de que la razón de riesgo (HR) es uno. Se notificaron tanto los valores de q como los valores de p no ajustados (la menor FDR a la que se rechaza la prueba de hipótesis en cuestión). Los valores de p no ajustados <0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Puesto que se seleccionaron dos muestras de tumor para cada paciente, este análisis se realizó usando las 2 muestras de cada paciente de la siguiente forma: (1) análisis usando la muestra de patrón de Gleason primario de cada paciente (muestras A1 y B2 tal como se describe en la tabla 2); (2) análisis usando la muestra de patrón de Gleason máximo de cada paciente (muestras A1 y B1 tal como se describe en la tabla 2).
- 10 El análisis de la expresión génica y el patrón de Gleason (3, 4, 5) se basó en modelos de regresión logística ordinal de una variable usando estimadores de probabilidad ponderada máxima para cada gen en la lista de genes (727 genes de prueba y 5 genes de referencia). Se generaron valores de P usando una prueba de Wald de la hipótesis nula de que la razón de probabilidades (OR) es uno. Se notificaron tanto los valores de q como los valores de p no ajustados (la menor FDR a la que se rechaza la prueba de hipótesis en cuestión). Los valores de p no ajustados <0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Puesto que se seleccionaron dos muestras de tumor para cada paciente, este análisis se realizó usando las 2 muestras de cada paciente de la siguiente forma: (1) análisis usando la muestra de patrón de Gleason primario de cada paciente (muestras A1 y B2 tal como se describe en la tabla 2); (2) análisis usando la muestra de patrón de Gleason máximo de cada paciente (muestras A1 y B1 tal como se describe en la tabla 2).
- 15 Se determinó si hay una relación significativa entre el ILRc y variables demográficas, clínicas y de patología seleccionadas, incluyendo edad, raza, estadio tumoral clínico, estadio tumoral patológico, ubicación de muestras de tumor seleccionadas dentro de la próstata (zona periférica frente a de transición), PSA en el momento de la cirugía, puntuación de Gleason global desde la prostatectomía radical, año de la cirugía y patrón de Gleason de la muestra.
- 20 Por separado para cada variable demográfica o clínica, se modeló la relación entre la covariable clínica e ILRc usando la regresión de PH de Cox de una variable usando estimadores de probabilidad pseudoparcial ponderada y se generó un valor de p usando la prueba de Wald de la hipótesis nula de que la razón de riesgo (HR) es uno. Covariables con valores de p no ajustados <0,2 pueden haberse incluido en los análisis ajustados por covariable.
- 25 Se determinó si había una relación significativa entre cada uno de los genes relacionados con cáncer individuales e ILRc tras controlar covariables demográficas y clínicas importantes. Por separado para cada gen, se modeló la relación entre la expresión génica e ILRc usando la regresión de PH de Cox de múltiples variables usando estimadores de probabilidad pseudoparcial ponderada incluyendo variables demográficas y clínicas importantes como covariables. Se sometió a prueba la contribución independiente de la expresión génica a la predicción de ILRc generando un valor de p a partir de una prueba de Wald usando un modelo que incluía covariables clínicas para cada nódulo (muestras definidas en la tabla 2). Los valores de p no ajustados <0,05 se consideraron estadísticamente significativos.
- 30 Las tablas 3A y 3B proporcionan genes asociados significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, con el patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario y/o máximo. La expresión aumentada de genes en la tabla 3A está asociada positivamente con puntuación de Gleason superior, mientras que la expresión aumentada de genes en la tabla 3B está asociada negativamente con puntuación de Gleason superior.
- 35
- 40

Tabla 3A

- 45 Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) con patrón de Gleason para todas las muestras en la razón de probabilidades (OR) > 1,0 del patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo (la expresión aumentada está asociada positivamente con la puntuación de Gleason superior)

Tabla 3A	Patrón primario		Patrón máximo	
	OR	Valor de p	OR	Valor de p
ALCAM	1,73	<0,001	1,36	0,009
ANLN	1,35	0,027		
APOC1	1,47	0,005	1,61	<0,001
APOE	1,87	<0,001	2,15	<0,001
ASAP2	1,53	0,005		
ASPN	2,62	<0,001	2,13	<0,001
ATP5E	1,35	0,035		
AURKA	1,44	0,010		
AURKB	1,59	<0,001	1,56	<0,001
BAX	1,43	0,006		

ES 2 537 403 T3

BGN	2,58	<0,001	2,82	<0,001
BIRC5	1,45	0,003	1,79	<0,001
BMP6	2,37	<0,001	1,68	<0,001
BMPR1B	1,58	0,002		
BRCA2			1,45	0,013
BUB1	1,73	<0,001	1,57	<0,001
CACNA1D	1,31	0,045	1,31	0,033
CADPS			1,30	0,023
CCNB1	1,43	0,023		
CCNE2	1,52	0,003	1,32	0,035
CD276	2,20	<0,001	1,83	<0,001
CD68			1,36	0,022
CDC20	1,69	<0,001	1,95	<0,001
CDC6	1,38	0,024	1,46	<0,001
CDH11			1,30	0,029
CDKN2B	1,55	0,001	1,33	0,023
CDKN2C	1,62	<0,001	1,52	<0,001
CDKN3	1,39	0,010	1,50	0,002
CENPF	1,96	<0,001	1,71	<0,001
CHRA1			1,34	0,022
CLDN3			1,37	0,029
COL1A1	2,23	<0,001	2,22	<0,001
COL1A2			1,42	0,005
COL3A1	1,90	<0,001	2,13	<0,001
COL8A1	1,88	<0,001	2,35	<0,001
CRISP3	1,33	0,040	1,26	0,050
CTHRC1	2,01	<0,001	1,61	<0,001
CTNND2	1,48	0,007	1,37	0,011
DAPK1	1,44	0,014		
DIAPH1	1,34	0,032	1,79	<0,001
DIO2			1,56	0,001
DLL4	1,38	0,026	1,53	<0,001
ECE1	1,54	0,012	1,40	0,012
ENY2	1,35	0,046	1,35	0,012
EZH2	1,39	0,040		
F2R	2,37	<0,001	2,60	<0,001
FAM49B	1,57	0,002	1,33	0,025
FAP	2,36	<0,001	1,89	<0,001
FCGR3A	2,10	<0,001	1,83	<0,001
GNPTAB	1,78	<0,001	1,54	<0,001
GSK3B			1,39	0,018

ES 2 537 403 T3

HRAS	1,62	0,003		
HSD17B4	2,91	<0,001	1,57	<0,001
HSPA8	1,48	0,012	1,34	0,023
IFI30	1,64	<0,001	1,45	0,013
IGFBP3			1,29	0,037
IL11	1,52	0,001	1,31	0,036
INHBA	2,55	<0,001	2,30	<0,001
ITGA4			1,35	0,028
JAG1	1,68	<0,001	1,40	0,005
KCNN2	1,50	0,004		
KCTD12			1,38	0,012
KHDRBS3	1,85	<0,001	1,72	<0,001
KIF4A	1,50	0,010	1,50	<0,001
KLK14	1,49	0,001	1,35	<0,001
KPNA2	1,68	0,004	1,65	0,001
KRT2			1,33	0,022
KRT75			1,27	0,028
LAMC1	1,44	0,029		
LAPTM5	1,36	0,025	1,31	0,042
LTBP2	1,42	0,023	1,66	<0,001
MANF			1,34	0,019
MAOA	1,55	0,003	1,50	<0,001
MAP3K5	1,55	0,006	1,44	0,001
MDK	1,47	0,013	1,29	0,041
MDM2			1,31	0,026
MELK	1,64	<0,001	1,64	<0,001
MMP11	2,33	<0,001	1,66	<0,001
MYBL2	1,41	0,007	1,54	<0,001
MYO6			1,32	0,017
NETO2			1,36	0,018
NOX4	1,84	<0,001	1,73	<0,001
NPM1	1,68	0,001		
NRIP3			1,36	0,009
NRP1	1,80	0,001	1,36	0,019
OSM	1,33	0,046		
PATE1	1,38	0,032		
PECAM1	1,38	0,021	1,31	0,035
PGD	1,56	0,010		
PLK1	1,51	0,004	1,49	0,002
PLOD2			1,29	0,027
POSTN	1,70	0,047	1,55	0,006

ES 2 537 403 T3

PPP3CA	1,38	0,037	1,37	0,006
PTK6	1,45	0,007	1,53	<0,001
PTTG1			1,51	<0,001
RAB31			1,31	0,030
RAD21	2,05	<0,001	1,38	0,020
RAD51	1,46	0,002	1,26	0,035
RAF1	1,46	0,017		
RALBP1	1,37	0,043		
RHOC			1,33	0,021
ROBO2	1,52	0,003	1,41	0,006
RRM2	1,77	<0,001	1,50	<0,001
SAT1	1,67	0,002	1,61	<0,001
SDC1	1,66	0,001	1,46	0,014
SEC14L1	1,53	0,003	1,62	<0,001
SESN3	1,76	<0,001	1,45	<0,001
SFRP4	2,69	<0,001	2,03	<0,001
SHMT2	1,69	0,007	1,45	0,003
SKIL			1,46	0,005
SOX4	1,42	0,016	1,27	0,031
SPARC	1,40	0,024	1,55	<0,001
SPINK1			1,29	0,002
SPP1	1,51	0,002	1,80	<0,001
TFDP1	1,48	0,014		
THBS2	1,87	<0,001	1,65	<0,001
THY1	1,58	0,003	1,64	<0,001
TK1	1,79	<0,001	1,42	0,001
TOP2A	2,30	<0,001	2,01	<0,001
TPD52	1,95	<0,001	1,30	0,037
TPX2	2,12	<0,001	1,86	<0,001
TYMP	1,36	0,020		
TYMS	1,39	0,012	1,31	0,036
UBE2C	1,66	<0,001	1,65	<0,001
UBE2T	1,59	<0,001	1,33	0,017
UGDH			1,28	0,049
UGT2B15	1,46	0,001	1,25	0,045
UHRF1	1,95	<0,001	1,62	<0,001
VDR	1,43	0,010	1,39	0,018
WNT5A	1,54	0,001	1,44	0,013

Tabla 3B

Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) con patrón de Gleason para todas las muestras en la razón de probabilidades (OR) $< 1,0$ del patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo (la expresión aumentada está asociada negativamente con la puntuación de Gleason superior)

5

ES 2 537 403 T3

Tabla 3B Símbolo oficial	Patrón primario		Patrón máximo	
	OR	Valor de p	OR	Valor de p
ABCA5	0,78	0,041		
ABCG2	0,65	0,001	0,72	0,012
ACOX2	0,44	<0,001	0,53	<0,001
ADH5	0,45	<0,001	0,42	<0,001
AFAP1			0,79	0,038
AIG1			0,77	0,024
AKAP1	0,63	0,002		
AKR1C1	0,66	0,003	0,63	<0,001
AKT3	0,68	0,006	0,77	0,010
ALDH1A2	0,28	<0,001	0,33	<0,001
ALKBH3	0,77	0,040	0,77	0,029
AMPD3	0,67	0,007		
ANPEP	0,68	0,008	0,59	<0,001
ANXA2	0,72	0,018		
APC			0,69	0,002
AXIN2	0,46	<0,001	0,54	<0,001
AZGP1	0,52	<0,001	0,53	<0,001
BIK	0,69	0,006	0,73	0,003
BIN1	0,43	<0,001	0,61	<0,001
BTG3			0,79	0,030
BTRC	0,48	<0,001	0,62	<0,001
C7	0,37	<0,001	0,55	<0,001
CADM1	0,56	<0,001	0,69	0,001
CAV1	0,58	0,002	0,70	0,009
CAV2	0,65	0,029		
CCNH	0,67	0,006	0,77	0,048
CD164	0,59	0,003	0,57	<0,001
CDC25B	0,77	0,035		
CDH1			0,66	<0,001
CDK2			0,71	0,003
CDKN1C	0,58	<0,001	0,57	<0,001
CDS2			0,69	0,002
CHN1	0,66	0,002		
COL6A1	0,44	<0,001	0,66	<0,001
COL6A3	0,66	0,006		
CSRP1	0,42	0,006		
CTGF	0,74	0,043		
CTNNA1	0,70	<0,001	0,83	0,018
CTNNB1	0,70	0,019		

ES 2 537 403 T3

CTNND1			0,75	0,028
CUL1			0,74	0,011
CXCL12	0,54	<0,001	0,74	0,006
CYP3A5	0,52	<0,001	0,66	0,003
CYR61	0,64	0,004	0,68	0,005
DDR2	0,57	0,002	0,73	0,004
DES	0,34	<0,001	0,58	<0,001
DLGAP1	0,54	<0,001	0,62	<0,001
DNM3	0,67	0,004		
DPP4	0,41	<0,001	0,53	<0,001
DPT	0,28	<0,001	0,48	<0,001
DUSP1	0,59	<0,001	0,63	<0,001
EDNRA	0,64	0,004	0,74	0,008
EGF			0,71	0,012
EGR1	0,59	<0,001	0,67	0,009
EGR3	0,72	0,026	0,71	0,025
EIF5			0,76	0,025
ELK4	0,58	0,001	0,70	0,008
ENPP2	0,66	0,002	0,70	0,005
EPHA3	0,65	0,006		
EPHB2	0,60	<0,001	0,78	0,023
EPHB4	0,75	0,046	0,73	0,006
ERBB3	0,76	0,040	0,75	0,013
ERBB4			0,74	0,023
ERCC1	0,63	<0,001	0,77	0,016
FAAH	0,67	0,003	0,71	0,010
FAM107A	0,35	<0,001	0,59	<0,001
FAM13C	0,37	<0,001	0,48	<0,001
FAS	0,73	0,019	0,72	0,008
FGF10	0,53	<0,001	0,58	<0,001
FGF7	0,52	<0,001	0,59	<0,001
FGFR2	0,60	<0,001	0,59	<0,001
FKBP5	0,70	0,039	0,68	0,003
FLNA	0,39	<0,001	0,56	<0,001
FLNC	0,33	<0,001	0,52	<0,001
FOS	0,58	<0,001	0,66	0,005
FOXO1	0,57	<0,001	0,67	<0,001
FOXQ1			0,74	0,023
GADD45B	0,62	0,002	0,71	0,010
GHR	0,62	0,002	0,72	0,009
GNRH1	0,74	0,049	0,75	0,026

ES 2 537 403 T3

GPM6B	0,48	<0,001	0,68	<0,001
GPS1			0,68	0,003
GSN	0,46	<0,001	0,77	0,027
GSTM1	0,44	<0,001	0,62	<0,001
GSTM2	0,29	<0,001	0,49	<0,001
HGD			0,77	0,020
HIRIP3	0,75	0,034		
HK1	0,48	<0,001	0,66	0,001
HLF	0,42	<0,001	0,55	<0,001
HNF1B	0,67	0,006	0,74	0,010
HPS1	0,66	0,001	0,65	<0,001
HSP90AB1	0,75	0,042		
HSPA5	0,70	0,011		
HSPB2	0,52	<0,001	0,70	0,004
IGF1	0,35	<0,001	0,59	<0,001
IGF2	0,48	<0,001	0,70	0,005
IGFBP2	0,61	<0,001	0,77	0,044
IGFBP5	0,63	<0,001		
IGFBP6	0,45	<0,001	0,64	<0,001
IL6ST	0,55	0,004	0,63	<0,001
ILK	0,40	<0,001	0,57	<0,001
ING5	0,56	<0,001	0,78	0,033
ITGAD1	0,56	0,004	0,61	<0,001
ITGA3			0,78	0,035
ITGA5	0,71	0,019	0,75	0,017
ITGA7	0,37	<0,001	0,52	<0,001
ITGB3	0,63	0,003	0,70	0,005
ITPR1	0,46	<0,001	0,64	<0,001
ITPR3	0,70	0,013		
ITSN1	0,62	0,001		
JUN	0,48	<0,001	0,60	<0,001
JUNB	0,72	0,025		
KIT	0,51	<0,001	0,68	0,007
KLC1	0,58	<0,001		
KLK1	0,69	0,028	0,66	0,003
KLK2	0,60	<0,001		
KLK3	0,63	<0,001	0,69	0,012
KRT15	0,56	<0,001	0,60	<0,001
KRT18	0,74	0,034		
KRT5	0,64	<0,001	0,62	<0,001
LAMA4	0,47	<0,001	0,73	0,010

ES 2 537 403 T3

LAMB3	0,73	0,018	0,69	0,003
LGALS3	0,59	0,003	0,54	<0,001
LIG3	0,75	0,044		
MAP3K7	0,66	0,003	0,79	0,031
MCM3	0,73	0,013	0,80	0,034
MGMT	0,61	0,001	0,71	0,007
MGST1			0,75	0,017
MLXIP	0,70	0,013		
MMP2	0,57	<0,001	0,72	0,010
MMP7	0,69	0,009		
MPPED2	0,70	0,009	0,59	<0,001
MSH6	0,78	0,046		
MTA1	0,69	0,007		
MTSS1	0,55	<0,001	0,54	<0,001
MYBPC1	0,45	<0,001	0,45	<0,001
NCAM1	0,51	<0,001	0,65	<0,001
NCAPD3	0,42	<0,001	0,53	<0,001
NCOR2	0,68	0,002		
NDUFS5	0,66	0,001	0,70	0,013
NEXN	0,48	<0,001	0,62	<0,001
NFAT5	0,55	<0,001	0,67	0,001
NFKBIA			0,79	0,048
NRG1	0,58	0,001	0,62	0,001
OLFML3	0,42	<0,001	0,58	<0,001
OMD	0,67	0,004	0,71	0,004
OR51E2	0,65	<0,001	0,76	0,007
PAGE4	0,27	<0,001	0,46	<0,001
PCA3	0,68	0,004		
PCDHGB7	0,70	0,025	0,65	<0,001
PGF	0,62	0,001		
PGR	0,63	0,028		
PHTF2	0,69	0,033		
PLP2	0,54	<0,001	0,71	0,003
PPAP2B	0,41	<0,001	0,54	<0,001
PPP1R12A	0,48	<0,001	0,60	<0,001
PRIMA1	0,62	0,003	0,65	<0,001
PRKAR1B	0,70	0,009		
PRKAR2B			0,79	0,038
PRKCA	0,37	<0,001	0,55	<0,001
PRKCB	0,47	<0,001	0,56	<0,001
PTCH1	0,70	0,021		

ES 2 537 403 T3

PTEN	0,66	0,010	0,64	<0,001
PTGER3			0,76	0,015
PTGS2	0,70	0,013	0,68	0,005
PTH1R	0,48	<0,001		
PTK2B	0,67	0,014	0,69	0,002
PYCARD	0,72	0,023		
RAB27A			0,76	0,017
RAGE	0,77	0,040	0,57	<0,001
RARB	0,66	0,002	0,69	0,002
RECK	0,65	<0,001		
RHOA	0,73	0,043		
RHOB	0,61	0,005	0,62	<0,001
RND3	0,63	0,006	0,66	<0,001
SDHC			0,69	0,002
SEC23A	0,61	<0,001	0,74	0,010
SEMA3A	0,49	<0,001	0,55	<0,001
SERPINA3	0,70	0,034	0,75	0,020
SH3RF2	0,33	<0,001	0,42	<0,001
SLC22A3	0,23	<0,001	0,37	<0,001
SMAD4	0,33	<0,001	0,39	<0,001
SMARCC2	0,62	0,003	0,74	0,008
SMO	0,53	<0,001	0,73	0,009
SORBS 1	0,40	<0,001	0,55	<0,001
SPARCL1	0,42	<0,001	0,63	<0,001
SRD5A2	0,28	<0,001	0,37	<0,001
ST5	0,52	<0,001	0,63	<0,001
STAT5A	0,60	<0,001	0,75	0,020
STAT5B	0,54	<0,001	0,65	<0,001
STS			0,78	0,035
SUMO1	0,75	0,017	0,71	0,002
SVIL	0,45	<0,001	0,62	<0,001
TARP	0,72	0,017		
TGFB111	0,37	<0,001	0,53	<0,001
TGFB2	0,61	0,025	0,59	<0,001
TGFB3	0,46	<0,001	0,60	<0,001
TIMP2	0,62	0,001		
TIMP3	0,55	<0,001	0,76	0,019
TMPRSS2	0,71	0,014		
TNF	0,65	0,010		
TNFRSF10A	0,71	0,014	0,74	0,010
TNFRSF10B	0,74	0,030	0,73	0,016

TNFSF10			0,69	0,004
TP53			0,73	0,011
TP63	0,62	<0,001	0,68	0,003
TPM1	0,43	<0,001	0,47	<0,001
TPM2	0,30	<0,001	0,47	<0,001
TPP2	0,58	<0,001	0,69	0,001
TRA2A	0,71	0,006		
TRAF3IP2	0,50	<0,001	0,63	<0,001
TRO	0,40	<0,001	0,59	<0,001
TRPC6	0,73	0,030		
TRPV6			0,80	0,047
VCL	0,44	<0,001	0,55	<0,001
VEGFB	0,73	0,029		
VIM	0,72	0,013		
VTI1B	0,78	0,046		
WDR19	0,65	<0,001		
WFDC1	0,50	<0,001	0,72	0,010
YY1	0,75	0,045		
ZFH3	0,52	<0,001	0,54	<0,001
ZFP36	0,65	0,004	0,69	0,012
ZNF827	0,59	<0,001	0,69	0,004

5 Para identificar genes asociados con recidiva (ILRc, ILRb) en el patrón de Gleason primario y el máximo, se analizó cada uno de 727 genes en modelos de una variable usando las muestras A1 y B2 (véase la tabla 2, anteriormente). Las tablas 4A y 4B proporcionan genes que estaban asociados, positiva o negativamente, con ILRc y/o ILRb en el patrón de Gleason primario y/o máximo. La expresión aumentada de genes en la tabla 4A está asociada negativamente con buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de genes en la tabla 4B está asociada positivamente con buen pronóstico.

Tabla 4A

10 Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con ILRc o ILRb en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con razón de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente con buen pronóstico)

Tabla 4A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AKR1C3	1,304	0,022	1,312	0,013				
ANLN	1,379	0,002	1,579	<0,001	1,465	<0,001	1,623	<0,001
AQP2	1,184	0,027	1,276	<0,001				
ASAP2			1,442	0,006				
ASPN	2,272	<0,001	2,106	<0,001	1,861	<0,001	1,895	<0,001
ATP5E	1,414	0,013	1,538	<0,001				
BAG5			1,263	0,044				
BAX			1,332	0,026	1,327	0,012	1,438	0,002
BGN	1,947	<0,001	2,061	<0,001	1,339	0,017		
BIRC5	1,497	<0,001	1,567	<0,001	1,478	<0,001	1,575	<0,001

ES 2 537 403 T3

BMP6	1,705	<0,001	2,016	<0,001	1,418	0,004	1,541	<0,001
BMPR1B	1,401	0,013			1,325	0,016		
BRCA2							1,259	0,007
BUB1	1,411	<0,001	1,435	<0,001	1,352	<0,001	1,242	0,002
CADPS					1,387	0,009	1,294	0,027
CCNB1					1,296	0,016	1,376	0,002
CCNE2	1,468	<0,001	1,649	<0,001	1,729	<0,001	1,563	<0,001
CD276	1,678	<0,001	1,832	<0,001	1,581	<0,001	1,385	0,002
CDC20	1,547	<0,001	1,671	<0,001	1,446	<0,001	1,540	<0,001
CDC6	1,400	0,003	1,290	0,030	1,403	0,002	1,276	0,019
CDH7	1,403	0,003	1,413	0,002				
CDKN2B	1,569	<0,001	1,752	<0,001	1,333	0,017	1,347	0,006
CDKN2C	1,612	<0,001	1,780	<0,001	1,323	0,005	1,335	0,004
CDKN3	1,384	<0,001	1,255	0,024	1,285	0,003	1,216	0,028
CENPF	1,578	<0,001	1,692	<0,001	1,740	<0,001	1,705	<0,001
CKS2	1,390	0,007	1,418	0,005	1,291	0,018		
CLTC			1,368	0,045				
COL1A1	1,873	<0,001	2,103	<0,001	1,491	<0,001	1,472	<0,001
COL1A2			1,462	0,001				
COL3A1	1,827	<0,001	2,005	<0,001	1,302	0,012	1,298	0,018
COL4A1	1,490	0,002	1,613	<0,001				
COL8A1	1,692	<0,001	1,926	<0,001	1,307	0,013	1,317	0,010
CRISP3	1,425	0,001	1,467	<0,001	1,242	0,045		
CTHRC1	1,505	0,002	2,025	<0,001	1,425	0,003	1,369	0,005
CTNND2					1,412	0,003		
CXCR4	1,312	0,023	1,355	0,008				
DDIT4	1,543	<0,001	1,763	<0,001				
DYNLL1	1,290	0,039					1,201	0,004
EIF3H					1,428	0,012		
ENY2	1,361	0,014			1,392	0,008	1,371	0,001
EZH2			1,311	0,010				
F2R	1,773	<0,001	1,695	<0,001	1,495	<0,001	1,277	0,018
FADD			1,292	0,018				
FAM171B			1,285	0,036				
FAP	1,455	0,004	1,560	0,001	1,298	0,022	1,274	0,038
FASN	1,263	0,035						
FCGR3A			1,654	<0,001	1,253	0,033	1,350	0,007
FGF5	1,219	0,030						
GNPTAB	1,388	0,007	1,503	0,003	1,355	0,005	1,434	0,002
GPR68			1,361	0,008				
GREM1	1,470	0,003	1,716	<0,001	1,421	0,003	1,316	0,017

ES 2 537 403 T3

HDAC1					1,290	0,025		
HDAC9			1,395	0,012				
HRAS	1,424	0,006	1,447	0,020				
HSD17B4	1,342	0,019	1,282	0,026	1,569	<0,001	1,390	0,002
HSPA8	1,290	0,034						
IGFBP3	1,333	0,022	1,442	0,003	1,253	0,040	1,323	0,005
INHBA	2,368	<0,001	2,765	<0,001	1,466	0,002	1,671	<0,001
JAG1	1,359	0,006	1,367	0,005	1,259	0,024		
KCNN2	1,361	0,011	1,413	0,005	1,312	0,017	1,281	0,030
KHDRBS3	1,387	0,006	1,601	<0,001	1,573	<0,001	1,353	0,006
KIAA0196							1,249	0,037
KIF4A	1,212	0,016			1,149	0,040	1,278	0,003
KLK14	1,167	0,023					1,180	0,007
KPNA2			1,425	0,009	1,353	0,005	1,305	0,019
KRT75							1,164	0,028
LAMA3					1,327	0,011		
LAMB1			1,347	0,019				
LAMC1	1,555	0,001	1,310	0,030			1,349	0,014
LIMS1							1,275	0,022
LOX					1,358	0,003	1,410	<0,001
LTBP2	1,396	0,009	1,656	<0,001	1,278	0,022		
LUM			1,315	0,021				
MANF					1,660	<0,001	1,323	0,011
MCM2					1,345	0,011	1,387	0,014
MCM6	1,307	0,023	1,352	0,008			1,244	0,039
MELK	1,293	0,014	1,401	<0,001	1,501	<0,001	1,256	0,012
MMP11	1,680	<0,001	1,474	<0,001	1,489	<0,001	1,257	0,030
MRPL13							1,260	0,025
MSH2			1,295	0,027				
MYBL2	1,664	<0,001	1,670	<0,001	1,399	<0,001	1,431	<0,001
MYO6			1,301	0,033				
NETO2	1,412	0,004	1,302	0,027	1,298	0,009		
NFKB1					1,236	0,050		
NOX4	1,492	<0,001	1,507	0,001	1,555	<0,001	1,262	0,019
NPM1					1,287	0,036		
NRIP3			1,219	0,031			1,218	0,018
NRP1			1,482	0,002			1,245	0,041
OLFML2B			1,362	0,015				
OR51E1					1,531	<0,001	1,488	0,003
PAK6			1,269	0,033				
PATE1	1,308	<0,001	1,332	<0,001	1,164	0,044		

ES 2 537 403 T3

PCNA							1,278	0,020
PEX10	1,436	0,005	1,393	0,009				
PGD	1,298	0,048			1,579	<0,001		
PGK1			1,274	0,023			1,262	0,009
PLA2G7					1,315	0,011	1,346	0,005
PLAU					1,319	0,010		
PLK1	1,309	0,021	1,563	<0,001	1,410	0,002	1,372	0,003
PLOD2			1,284	0,019	1,272	0,014	1,332	0,005
POSTN	1,599	<0,001	1,514	0,002	1,391	0,005		
PPP3CA					1,402	0,007	1,316	0,018
PSMD13	1,278	0,040	1,297	0,033	1,279	0,017	1,373	0,004
PTK6	1,640	<0,001	1,932	<0,001	1,369	0,001	1,406	<0,001
PTTG1	1,409	<0,001	1,510	<0,001	1,347	0,001	1,558	<0,001
RAD21	1,315	0,035	1,402	0,004	1,589	<0,001	1,439	<0,001
RAF1					1,503	0,002		
RALA	1,521	0,004	1,403	0,007	1,563	<0,001	1,229	0,040
RALBP1					1,277	0,033		
RGS7	1,154	0,015	1,266	0,010				
RRM1	1,570	0,001	1,602	<0,001				
RRM2	1,368	<0,001	1,289	0,004	1,396	<0,001	1,230	0,015
SAT1	1,482	0,016	1,403	0,030				
SDC1					1,340	0,018	1,396	0,018
SEC14L1			1,260	0,048			1,360	0,002
SESN3	1,485	<0,001	1,631	<0,001	1,232	0,047	1,292	0,014
SFRP4	1,800	<0,001	1,814	<0,001	1,496	<0,001	1,289	0,027
SHMT2	1,807	<0,001	1,658	<0,001	1,673	<0,001	1,548	<0,001
SKIL					1,327	0,008		
SLC25A21					1,398	0,001	1,285	0,018
SOX4					1,286	0,020	1,280	0,030
SPARC	1,539	<0,001	1,842	<0,001			1,269	0,026
SPP1			1,322	0,022				
SQLE			1,359	0,020	1,270	0,036		
STMN1	1,402	0,007	1,446	0,005	1,279	0,031		
SULF1			1,587	<0,001				
TAF2							1,273	0,027
TFDP1			1,328	0,021	1,400	0,005	1,416	0,001
THBS2	1,812	<0,001	1,960	<0,001	1,320	0,012	1,256	0,038
THY1	1,362	0,020	1,662	<0,001				
TK1			1,251	0,011	1,377	<0,001	1,401	<0,001
TOP2A	1,670	<0,001	1,920	<0,001	1,869	<0,001	1,927	<0,001
TPD52	1,324	0,011			1,366	0,002	1,351	0,005

TPX2	1,884	<0,001	2,154	<0,001	1,874	<0,001	1,794	<0,001
UAP1					1,244	0,044		
UBE2C	1,403	<0,001	1,541	<0,001	1,306	0,002	1,323	<0,001
UBE2T	1,667	<0,001	1,282	0,023	1,502	<0,001	1,298	0,005
UGT2B15			1,295	0,001			1,275	0,002
UGT2B 17							1,294	0,025
UHRF1	1,454	<0,001	1,531	<0,001	1,257	0,029		
VCPIP1	1,390	0,009	1,414	0,004	1,294	0,021	1,283	0,021
WNT5A			1,274	0,038	1,298	0,020		
XIAP					1,464	0,006		
ZMYND8			1,277	0,048				
ZWINT	1,259	0,047						

Tabla 4B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con ILRc o ILRb en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con razón de riesgo (HR) < 1,0 (la expresión aumentada está asociada positivamente con buen pronóstico)

Tabla 4B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AAMP	0,564	<0,001	0,571	<0,001	0,764	0,037	0,786	0,034
ABCA5	0,755	<0,001	0,695	<0,001			0,800	0,006
ABCB1	0,777	0,026						
ABCG2	0,788	0,033	0,784	0,040	0,803	0,018	0,750	0,004
ABHD2			0,734	0,011				
ACE			0,782	0,048				
ACOX2	0,639	<0,001	0,631	<0,001	0,713	<0,001	0,716	0,002
ADH5	0,625	<0,001	0,637	<0,001	0,753	0,026		
AKAP1	0,764	0,006	0,800	0,005	0,837	0,046		
AKR1C1	0,773	0,033			0,802	0,032		
AKT1			0,714	0,005				
AKT3	0,811	0,015	0,809	0,021				
ALDH1A2	0,606	<0,001	0,498	<0,001	0,613	<0,001	0,624	<0,001
AMPD3					0,793	0,024		
ANPEP	0,584	<0,001	0,493	<0,001				
ANXA2	0,753	0,013	0,781	0,036	0,762	0,008	0,795	0,032
APRT			0,758	0,026	0,780	0,044	0,746	0,008
ATXN1	0,673	0,001	0,776	0,029	0,809	0,031	0,812	0,043
AXIN2	0,674	<0,001	0,571	<0,001	0,776	0,005	0,757	0,005
AZGP1	0,585	<0,001	0,652	<0,001	0,664	<0,001	0,746	<0,001
BAD			0,765	0,023				
BCL2	0,788	0,033	0,778	0,036				
BDKRB1	0,728	0,039						

ES 2 537 403 T3

BIK			0,712	0,005				
BIN1	0,607	<0,001	0,724	0,002	0,726	<0,001	0,834	0,034
BTG3					0,847	0,034		
BTRC	0,688	0,001	0,713	0,003				
C7	0,589	<0,001	0,639	<0,001	0,629	<0,001	0,691	<0,001
CADM1	0,546	<0,001	0,529	<0,001	0,743	0,008	0,769	0,015
CASP1	0,769	0,014	0,799	0,028	0,799	0,010	0,815	0,018
CAV1	0,736	0,011	0,711	0,005	0,675	<0,001	0,743	0,006
CAV2			0,636	0,010	0,648	0,012	0,685	0,012
CCL2	0,759	0,029	0,764	0,024				
CCNH	0,689	<0,001	0,700	<0,001				
CD164	0,664	<0,001	0,651	<0,001				
CD1A					0,687	0,004		
CD44	0,545	<0,001	0,600	<0,001	0,788	0,018	0,799	0,023
CD82	0,771	0,009	0,748	0,004				
CDC25B	0,755	0,006			0,817	0,025		
CDK14	0,845	0,043						
CDK2							0,819	0,032
CDK3	0,733	0,005			0,772	0,006	0,838	0,017
CDKN1A			0,766	0,041				
CDKN1C	0,662	<0,001	0,712	0,002	0,693	<0,001	0,761	0,009
CHN1	0,788	0,036						
COL6A1	0,608	<0,001	0,767	0,013	0,706	<0,001	0,775	0,007
CSF1	0,626	<0,001	0,709	0,003				
CSK					0,837	0,029		
CSR1	0,793	0,024	0,782	0,019				
CTNNA1	0,898	0,042			0,885	<0,001		
CTSB	0,701	0,004	0,713	0,007	0,715	0,002	0,803	0,038
CTSK					0,815	0,042		
CXCL12	0,652	<0,001	0,802	0,044	0,711	0,001		
CYP3A5	0,463	<0,001	0,436	<0,001	0,727	0,003		
CYR61	0,652	0,002	0,676	0,002				
DAP			0,761	0,026	0,775	0,025	0,802	0,048
DARC					0,725	0,005	0,792	0,032
DDR2					0,719	0,001	0,763	0,008
DES	0,619	<0,001	0,737	0,005	0,638	<0,001	0,793	0,017
DHRS9	0,642	0,003						
DHX9	0,888	<0,001						
DLC1	0,710	0,007	0,715	0,009				
DLGAP1	0,613	<0,001	0,551	<0,001			0,779	0,049
DNM3	0,679	<0,001			0,812	0,037		

ES 2 537 403 T3

DPP4	0,591	<0,001	0,613	<0,001	0,761	0,003		
DPT	0,613	<0,001	0,576	<0,001	0,647	<0,001	0,677	<0,001
DUSP1	0,662	0,001	0,665	0,001			0,785	0,024
DUSP6	0,713	0,005	0,668	0,002				
EDNRA	0,702	0,002	0,779	0,036				
EGF			0,738	0,028				
EGR1	0,569	<0,001	0,577	<0,001			0,782	0,022
EGR3	0,601	<0,001	0,619	<0,001			0,800	0,038
EIF2S3							0,756	0,015
EIF5	0,776	0,023	0,787	0,028				
ELK4	0,628	<0,001	0,658	<0,001				
EPHA2	0,720	0,011	0,663	0,004				
EPHA3	0,727	0,003			0,772	0,005		
ERBB2	0,786	0,019	0,738	0,003	0,815	0,041		
ERBB3	0,728	0,002	0,711	0,002	0,828	0,043	0,813	0,023
ERCC1	0,771	0,023	0,725	0,007	0,806	0,049	0,704	0,002
EREG					0,754	0,016	0,777	0,034
ESR2			0,731	0,026				
FAAH	0,708	0,004	0,758	0,012	0,784	0,031	0,774	0,007
FAM107A	0,517	<0,001	0,576	<0,001	0,642	<0,001	0,656	<0,001
FAM13C	0,568	<0,001	0,526	<0,001	0,739	0,002	0,639	<0,001
FAS	0,755	0,014						
FASLG			0,706	0,021				
FGF10	0,653	<0,001			0,685	<0,001	0,766	0,022
FGF17			0,746	0,023	0,781	0,015	0,805	0,028
FGF7	0,794	0,030			0,820	0,037	0,811	0,040
FGFR2	0,683	<0,001	0,686	<0,001	0,674	<0,001	0,703	<0,001
FKBP5			0,676	0,001				
FLNA	0,653	<0,001	0,741	0,010	0,682	<0,001	0,771	0,016
FLNC	0,751	0,029	0,779	0,047	0,663	<0,001	0,725	<0,001
FLT1			0,799	0,044				
FOS	0,566	<0,001	0,543	<0,001			0,757	0,006
FOXO1					0,816	0,039	0,798	0,023
FOXQ1	0,753	0,017	0,757	0,024	0,804	0,018		
FYN	0,779	0,031						
GADD45B	0,590	<0,001	0,619	<0,001				
GDF15	0,759	0,019	0,794	0,048				
GHR	0,702	0,005	0,630	<0,001	0,673	<0,001	0,590	<0,001
GNRH1					0,742	0,014		
GPM6B	0,653	<0,001	0,633	<0,001	0,696	<0,001	0,768	0,007
GSN	0,570	<0,001	0,697	0,001	0,697	<0,001	0,758	0,005

ES 2 537 403 T3

GSTM1	0,612	<0,001	0,588	<0,001	0,718	<0,001	0,801	0,020
GSTM2	0,540	<0,001	0,630	<0,001	0,602	<0,001	0,706	<0,001
HGD	0,796	0,020	0,736	0,002				
HIRIP3	0,753	0,011			0,824	0,050		
HK1	0,684	<0,001	0,683	<0,001	0,799	0,011	0,804	0,014
HLA-G			0,726	0,022				
HLF	0,555	<0,001	0,582	<0,001	0,703	<0,001	0,702	<0,001
HNF1B	0,690	<0,001	0,585	<0,001				
HPS1	0,744	0,003	0,784	0,020	0,836	0,047		
HSD3B2							0,733	0,016
HSP90AB1	0,801	0,036						
HSPA5			0,776	0,034				
HSPB1	0,813	0,020						
HSPB2	0,762	0,037			0,699	0,002	0,783	0,034
HSPG2					0,794	0,044		
ICAM1	0,743	0,024	0,768	0,040				
IER3	0,686	0,002	0,663	<0,001				
IFIT1	0,649	<0,001	0,761	0,026				
IGF1	0,634	<0,001	0,537	<0,001	0,696	<0,001	0,688	<0,001
IGF2					0,732	0,004		
IGFBP2	0,548	<0,001	0,620	<0,001				
IGFBP5	0,681	<0,001						
IGFBP6	0,577	<0,001			0,675	<0,001		
IL1B	0,712	0,005	0,742	0,009				
IL6	0,763	0,028						
IL6R			0,791	0,039				
IL6ST	0,585	<0,001	0,639	<0,001	0,730	0,002	0,768	0,006
IL8	0,624	<0,001	0,662	0,001				
ILK	0,712	0,009	0,728	0,012	0,790	0,047	0,790	0,042
ING5	0,625	<0,001	0,658	<0,001	0,728	0,002		
ITGA5	0,728	0,006	0,803	0,039				
ITGA6	0,779	0,007	0,775	0,006				
ITGA7	0,584	<0,001	0,700	0,001	0,656	<0,001	0,786	0,014
ITGAD			0,657	0,020				
ITGB4	0,718	0,007	0,689	<0,001	0,818	0,041		
ITGB5			0,801	0,050				
ITPR1	0,707	0,001						
JUN	0,556	<0,001	0,574	<0,001			0,754	0,008
JUNB	0,730	0,017	0,715	0,010				
KIT	0,644	0,004	0,705	0,019	0,605	<0,001	0,659	0,001
KLC1	0,692	0,003	0,774	0,024	0,747	0,008		

ES 2 537 403 T3

KLF6	0,770	0,032	0,776	0,039				
KLK1	0,646	<0,001	0,652	0,001	0,784	0,037		
KLK10			0,716	0,006				
KLK2	0,647	<0,001	0,628	<0,001			0,786	0,009
KLK3	0,706	<0,001	0,748	<0,001			0,845	0,018
KRT1							0,734	0,024
KRT15	0,627	<0,001	0,526	<0,001	0,704	<0,001	0,782	0,029
KRT18	0,624	<0,001	0,617	<0,001	0,738	0,005	0,760	0,005
KRT5	0,640	<0,001	0,550	<0,001	0,740	<0,001	0,798	0,023
KRT8	0,716	0,006	0,744	0,008				
L1CAM	0,738	0,021	0,692	0,009			0,761	0,036
LAG3	0,741	0,013	0,729	0,011				
LAMA4	0,686	0,011			0,592	0,003		
LAMA5							0,786	0,025
LAMB3	0,661	<0,001	0,617	<0,001	0,734	<0,001		
LGALS3	0,618	<0,001	0,702	0,001	0,734	0,001	0,793	0,012
LIG3	0,705	0,008	0,615	<0,001				
LRP1	0,786	0,050			0,795	0,023	0,770	0,009
MAP3K7					0,789	0,003		
MGMT	0,632	<0,001	0,693	<0,001				
MICA	0,781	0,014	0,653	<0,001			0,833	0,043
MPPED2	0,655	<0,001	0,597	<0,001	0,719	<0,001	0,759	0,006
MSH6					0,793	0,015		
MTSS1	0,613	<0,001			0,746	0,008		
MVP	0,792	0,028	0,795	0,045	0,819	0,023		
MYBPC1	0,648	<0,001	0,496	<0,001	0,701	<0,001	0,629	<0,001
NCAM1					0,773	0,015		
NCAPD3	0,574	<0,001	0,463	<0,001	0,679	<0,001	0,640	<0,001
NEXN	0,701	0,002	0,791	0,035	0,725	0,002	0,781	0,016
NFAT5	0,515	<0,001	0,586	<0,001	0,785	0,017		
NFATC2	0,753	0,023						
NFKBIA	0,778	0,037						
NRG1	0,644	0,004	0,696	0,017	0,698	0,012		
OAZ1	0,777	0,034	0,775	0,022				
OLFML3	0,621	<0,001	0,720	0,001	0,600	<0,001	0,626	<0,001
OMD	0,706	0,003						
OR51E2	0,820	0,037	0,798	0,027				
PAGE4	0,549	<0,001	0,613	<0,001	0,542	<0,001	0,628	<0,001
PCA3	0,684	<0,001	0,635	<0,001				
PCDHGB7	0,790	0,045			0,725	0,002	0,664	<0,001
PGF	0,753	0,017						

ES 2 537 403 T3

PGR	0,740	0,021	0,728	0,018				
PIK3CG	0,803	0,024						
PLAUR	0,778	0,035						
PLG							0,728	0,028
PPAP2B	0,575	<0,001	0,629	<0,001	0,643	<0,001	0,699	<0,001
PPP1R12A	0,647	<0,001	0,683	0,002	0,782	0,023	0,784	0,030
PRIMA1	0,626	<0,001	0,658	<0,001	0,703	0,002	0,724	0,003
PRKCA	0,642	<0,001	0,799	0,029	0,677	0,001	0,776	0,006
PRKCB	0,675	0,001			0,648	<0,001	0,747	0,006
PROM1	0,603	0,018			0,659	0,014	0,493	0,008
PTCH1	0,680	0,001			0,753	0,010	0,789	0,018
PTEN	0,732	0,002	0,747	0,005	0,744	<0,001	0,765	0,002
PTGS2	0,596	<0,001	0,610	<0,001				
PTH1R	0,767	0,042			0,775	0,028	0,788	0,047
PTHLH	0,617	0,002	0,726	0,025	0,668	0,002	0,718	0,007
PTK2B	0,744	0,003	0,679	<0,001	0,766	0,002	0,726	<0,001
PTPN1	0,760	0,020	0,780	0,042				
PYCARD			0,748	0,012				
RAB27A			0,708	0,004				
RAB30	0,755	0,008						
RAGE			0,817	0,048				
RAP1B					0,818	0,050		
RARB	0,757	0,007	0,677	<0,001	0,789	0,007	0,746	0,003
RASSF1	0,816	0,035						
RHOB	0,725	0,009	0,676	0,001			0,793	0,039
RLN1			0,742	0,033			0,762	0,040
RND3	0,636	<0,001	0,647	<0,001				
RNF114			0,749	0,011				
SDC2					0,721	0,004		
SDHC	0,725	0,003	0,727	0,006				
SEMA3A	0,757	0,024	0,721	0,010				
SERPINA3	0,716	0,008	0,660	0,001				
SERPINB5	0,747	0,031	0,616	0,002				
SH3RF2	0,577	<0,001	0,458	<0,001	0,702	<0,001	0,640	<0,001
SLC22A3	0,565	<0,001	0,540	<0,001	0,747	0,004	0,756	0,007
SMAD4	0,546	<0,001	0,573	<0,001	0,636	<0,001	0,627	<0,001
SMARCD1	0,718	<0,001	0,775	0,017				
SMO	0,793	0,029	0,754	0,021			0,718	0,003
SOD1	0,757	0,049	0,707	0,006				
SORBS 1	0,645	<0,001	0,716	0,003	0,693	<0,001	0,784	0,025
SPARCL1	0,821	0,028			0,829	0,014	0,781	0,030

ES 2 537 403 T3

SPDEF	0,778	<0,001						
SPINT1	0,732	0,009	0,842	0,026				
SRC	0,647	<0,001	0,632	<0,001				
SRD5A1					0,813	0,040		
SRD5A2	0,489	<0,001	0,533	<0,001	0,544	<0,001	0,611	<0,001
ST5	0,713	0,002	0,783	0,011	0,725	<0,001	0,827	0,025
STAT3	0,773	0,037	0,759	0,035				
STAT5A	0,695	<0,001	0,719	0,002	0,806	0,020	0,783	0,008
STAT5B	0,633	<0,001	0,655	<0,001			0,814	0,028
SUMO1	0,790	0,015						
SVIL	0,659	<0,001	0,713	0,002	0,711	0,002	0,779	0,010
TARP							0,800	0,040
TBP	0,761	0,010						
TFF3	0,734	0,010	0,659	<0,001				
TGFB111	0,618	<0,001	0,693	0,002	0,637	<0,001	0,719	0,004
TGFB2	0,679	<0,001	0,747	0,005	0,805	0,030		
TGFB3					0,791	0,037		
TGFB2					0,778	0,035		
TIMP3					0,751	0,011		
TMPRSS2	0,745	0,003	0,708	<0,001				
TNF			0,670	0,013			0,697	0,015
TNFRSF10A	0,780	0,018	0,752	0,006	0,817	0,032		
TNFRSF10B	0,576	<0,001	0,655	<0,001	0,766	0,004	0,778	0,002
TNFRSF18	0,648	0,016			0,759	0,034		
TNFSF10	0,653	<0,001	0,667	0,004				
TP53			0,729	0,003				
TP63	0,759	0,016	0,636	<0,001	0,698	<0,001	0,712	0,001
TPM1	0,778	0,048	0,743	0,012	0,783	0,032	0,811	0,046
TPM2	0,578	<0,001	0,634	<0,001	0,611	<0,001	0,710	0,001
TPP2			0,775	0,037				
TRAF3IP2	0,722	0,002	0,690	<0,001	0,792	0,021	0,823	0,049
TRO	0,744	0,003	0,725	0,003	0,765	0,002	0,821	0,041
TUBB2A	0,639	<0,001	0,625	<0,001				
TYMP	0,786	0,039						
VCL	0,594	<0,001	0,657	0,001	0,682	<0,001		
VEGFA			0,762	0,024				
VEGFB	0,795	0,037						
VIM	0,739	0,009			0,791	0,021		
WDR19							0,776	0,015
WFDC1					0,746	<0,001		
YY1	0,683	0,001			0,728	0,002		

ES 2 537 403 T3

ZFHX3	0,684	<0,001	0,661	<0,001	0,801	0,010	0,762	0,001
ZFP36	0,605	<0,001	0,579	<0,001			0,815	0,043
ZNF827	0,624	<0,001	0,730	0,007	0,738	0,004		

5 Las tablas 5A y 5B proporcionan genes que estaban asociados significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, con recidiva (ILRc, ILRb) tras ajustar para grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason primario y/o máximo. La expresión aumentada de genes en la tabla 5A está asociada negativamente con buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de genes en la tabla 5B está asociada positivamente con buen pronóstico.

Tabla 5A

10 Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) con ILRc o ILRb tras ajuste para grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con razón de riesgo (HR) > 1,0 (la expresión aumentada está asociada negativamente con buen pronóstico)

Tabla 5A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AKR1C3	1,315	0,018	1,283	0,024				
ALOX12							1,198	0,024
ANLN	1,406	<0,001	1,519	<0,001	1,485	<0,001	1,632	<0,001
AQP2	1,209	<0,001	1,302	<0,001				
ASAP2			1,582	<0,001	1,333	0,011	1,307	0,019
ASPN	1,872	<0,001	1,741	<0,001	1,638	<0,001	1,691	<0,001
ATP5E	1,309	0,042	1,369	0,012				
BAG5			1,291	0,044				
BAX					1,298	0,025	1,420	0,004
BGN	1,746	<0,001	1,755	<0,001				
BIRC5	1,480	<0,001	1,470	<0,001	1,419	<0,001	1,503	<0,001
BMP6	1,536	<0,001	1,815	<0,001	1,294	0,033	1,429	0,001
BRCA2							1,184	0,037
BUB1	1,288	0,001	1,391	<0,001	1,254	<0,001	1,189	0,018
CACNA1D			1,313	0,029				
CADPS					1,358	0,007	1,267	0,022
CASP3					1,251	0,037		
CCNB1					1,261	0,033	1,318	0,005
CCNE2	1,345	0,005	1,438	<0,001	1,606	<0,001	1,426	<0,001
CD276	1,482	0,002	1,668	<0,001	1,451	<0,001	1,302	0,011
CDC20	1,417	<0,001	1,547	<0,001	1,355	<0,001	1,446	<0,001
CDC6	1,340	0,011	1,265	0,046	1,367	0,002	1,272	0,025
CDH7	1,402	0,003	1,409	0,002				
CDKN2B	1,553	<0,001	1,746	<0,001	1,340	0,014	1,369	0,006
CDKN2C	1,411	<0,001	1,604	<0,001	1,220	0,033		
CDKN3	1,296	0,004			1,226	0,015		
CENPF	1,434	0,002	1,570	<0,001	1,633	<0,001	1,610	<0,001
CKS2	1,419	0,008	1,374	0,022	1,380	0,004		
COL1A1	1,677	<0,001	1,809	<0,001	1,401	<0,001	1,352	0,003

ES 2 537 403 T3

COL1A2			1,373	0,010				
COL3A1	1,669	<0,001	1,781	<0,001	1,249	0,024	1,234	0,047
COL4A1	1,475	0,002	1,513	0,002				
COL8A1	1,506	0,001	1,691	<0,001				
CRISP3	1,406	0,004	1,471	<0,001				
CTHRC1	1,426	0,009	1,793	<0,001	1,311	0,019		
CTNND2					1,462	<0,001		
DDIT4	1,478	0,003	1,783	<0,001			1,236	0,039
DYNLL1	1,431	0,002					1,193	0,004
EIF3H					1,372	0,027		
ENY2					1,325	0,023	1,270	0,017
ERG	1,303	0,041						
EZH2			1,254	0,049				
F2R	1,540	0,002	1,448	0,006	1,286	0,023		
FADD	1,235	0,041	1,404	<0,001				
FAP	1,386	0,015	1,440	0,008	1,253	0,048		
FASN	1,303	0,028						
FCGR3A			1,439	0,011			1,262	0,045
FGF5	1,289	0,006						
GNPTAB	1,290	0,033	1,369	0,022	1,285	0,018	1,355	0,008
GPR68			1,396	0,005				
GREM1	1,341	0,022	1,502	0,003	1,366	0,006		
HDAC1					1,329	0,016		
HDAC9			1,378	0,012				
HRAS	1,465	0,006						
HSD17B4					1,442	<0,001	1,245	0,028
IGFBP3			1,366	0,019			1,302	0,011
INHBA	2,000	<0,001	2,336	<0,001			1,486	0,002
JAG1	1,251	0,039						
KCNN2	1,347	0,020	1,524	<0,001	1,312	0,023	1,346	0,011
KHDRBS3			1,500	0,001	1,426	0,001	1,267	0,032
KIAA0196							1,272	0,028
KIF4A	1,199	0,022					1,262	0,004
KPNA2					1,252	0,016		
LAMA3					1,332	0,004	1,356	0,010
LAMB1			1,317	0,028				
LAMC1	1,516	0,003	1,302	0,040			1,397	0,007
LIMS1							1,261	0,027
LOX					1,265	0,016	1,372	0,001
LTBP2			1,477	0,002				
LUM			1,321	0,020				

ES 2 537 403 T3

MANF					1,647	<0,001	1,284	0,027
MCM2					1,372	0,003	1,302	0,032
MCM3			1,269	0,047				
MCM6			1,276	0,033			1,245	0,037
MELK			1,294	0,005	1,394	<0,001		
MKI67	1,253	0,028	1,246	0,029				
MMP11	1,557	<0,001	1,290	0,035	1,357	0,005		
MRPL13							1,275	0,003
MSH2			1,355	0,009				
MYBL2	1,497	<0,001	1,509	<0,001	1,304	0,003	1,292	0,007
MYO6			1,367	0,010				
NDRG1	1,270	0,042					1,314	0,025
NEK2			1,338	0,020			1,269	0,026
NETO2	1,434	0,004	1,303	0,033	1,283	0,012		
NOX4	1,413	0,006	1,308	0,037	1,444	<0,001		
NRIP3							1,171	0,026
NRP1			1,372	0,020				
ODC1					1,450	<0,001		
OR51E1					1,559	<0,001	1,413	0,008
PAK6							1,233	0,047
PATE1	1,262	<0,001	1,375	<0,001	1,143	0,034	1,191	0,036
PCNA					1,227	0,033	1,318	0,003
PEX10	1,517	<0,001	1,500	0,001				
PGD	1,363	0,028	1,316	0,039	1,652	<0,001		
PGK1			1,224	0,034			1,206	0,024
PIM1					1,205	0,042		
PLA2G7					1,298	0,018	1,358	0,005
PLAU					1,242	0,032		
PLK1			1,464	0,001	1,299	0,018	1,275	0,031
PLOD2					1,206	0,039	1,261	0,025
POSTN	1,558	0,001	1,356	0,022	1,363	0,009		
PPP3CA					1,445	0,002		
PSMD13					1,301	0,017	1,411	0,003
PTK2			1,318	0,031				
PTK6	1,582	<0,001	1,894	<0,001	1,290	0,011	1,354	0,003
PTTG1	1,319	0,004	1,430	<0,001	1,271	0,006	1,492	<0,001
RAD21			1,278	0,028	1,435	0,004	1,326	0,008
RAF1					1,504	<0,001		
RALA	1,374	0,028			1,459	0,001		
RGS7			1,203	0,031				
RRM1	1,535	0,001	1,525	<0,001				

ES 2 537 403 T3

RRM2	1,302	0,003	1,197	0,047	1,342	<0,001		
SAT1	1,374	0,043						
SDC1					1,344	0,011	1,473	0,008
SEC14L1							1,297	0,006
SESN3	1,337	0,002	1,495	<0,001			1,223	0,038
SFRP4	1,610	<0,001	1,542	0,002	1,370	0,009		
SHMT2	1,567	0,001	1,522	<0,001	1,485	0,001	1,370	<0,001
SKIL					1,303	0,008		
SLC25A21					1,287	0,020	1,306	0,017
SLC44A1			1,308	0,045				
SNRPB2	1,304	0,018						
SOX4					1,252	0,031		
SPARC	1,445	0,004	1,706	<0,001			1,269	0,026
SPP1			1,376	0,016				
SQLE			1,417	0,007	1,262	0,035		
STAT1							1,209	0,029
STMN1	1,315	0,029						
SULF1			1,504	0,001				
TAF2					1,252	0,048	1,301	0,019
TFDP1					1,395	0,010	1,424	0,002
THBS2	1,716	<0,001	1,719	<0,001				
THY1	1,343	0,035	1,575	0,001				
TK1					1,320	<0,001	1,304	<0,001
TOP2A	1,464	0,001	1,688	<0,001	1,715	<0,001	1,761	<0,001
TPD52					1,286	0,006	1,258	0,023
TPX2	1,644	<0,001	1,964	<0,001	1,699	<0,001	1,754	<0,001
TYMS							1,315	0,014
UBE2C	1,270	0,019	1,558	<0,001	1,205	0,027	1,333	<0,001
UBE2G1	1,302	0,041						
UBE2T	1,451	<0,001			1,309	0,003		
UGT2B15			1,222	0,025				
UHRF1	1,370	0,003	1,520	<0,001	1,247	0,020		
VCPIP1			1,332	0,015				
VTI1B					1,237	0,036		
XIAP					1,486	0,008		
ZMYND8			1,408	0,007				
ZNF3							1,284	0,018
ZWINT	1,289	0,028						

Tabla 5B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con ILRc o ILRb tras ajuste para grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente con buen pronóstico)

5

Tabla 5B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AAMP	0,535	<0,001	0,581	<0,001	0,700	0,002	0,759	0,006
ABCA5	0,798	0,007	0,745	0,002			0,841	0,037
ABCC1			0,800	0,044				
ABCC4			0,787	0,022				
ABHD2			0,768	0,023				
ACOX2	0,678	0,002	0,749	0,027	0,759	0,004		
ADH5	0,645	<0,001	0,672	0,001				
AGTR1	0,780	0,030						
AKAP1	0,815	0,045	0,758	<0,001				
AKT1			0,732	0,010				
ALDH1A2	0,646	<0,001	0,548	<0,001	0,671	<0,001	0,713	0,001
ANPEP	0,641	<0,001	0,535	<0,001				
ANXA2	0,772	0,035			0,804	0,046		
ATXN1	0,654	<0,001	0,754	0,020	0,797	0,017		
AURKA			0,788	0,030				
AXIN2	0,744	0,005	0,655	<0,001				
AZGP1	0,656	<0,001	0,676	<0,001	0,754	0,001	0,791	0,004
BAD			0,700	0,004				
BIN1	0,650	<0,001	0,764	0,013	0,803	0,015		
BTG3					0,836	0,025		
BTRC	0,730	0,005						
C7	0,617	<0,001	0,680	<0,001	0,667	<0,001	0,755	0,005
CADM1	0,559	<0,001	0,566	<0,001	0,772	0,020	0,802	0,046
CASP1	0,781	0,030	0,779	0,021	0,818	0,027	0,828	0,036
CAV1					0,775	0,034		
CAV2			0,677	0,019				
CCL2			0,752	0,023				
CCNH	0,679	<0,001	0,682	<0,001				
CD164	0,721	0,002	0,724	0,005				
CD1A					0,710	0,014		
CD44	0,591	<0,001	0,642	<0,001				
CD82	0,779	0,021	0,771	0,024				
CDC25B	0,778	0,035			0,818	0,023		
CDK14	0,788	0,011						
CDK3	0,752	0,012			0,779	0,005	0,841	0,020
CDKN1A	0,770	0,049	0,712	0,014				
CDKN1C	0,684	<0,001			0,697	<0,001		
CHN1	0,772	0,031						

ES 2 537 403 T3

COL6A1	0,648	<0,001	0,807	0,046	0,768	0,004		
CSF1	0,621	<0,001	0,671	0,001				
CTNNA1					0,905	0,008		
CTSB	0,754	0,030	0,716	0,011	0,756	0,014		
CXCL12	0,641	<0,001	0,796	0,038	0,708	<0,001		
CYP3A5	0,503	<0,001	0,528	<0,001	0,791	0,028		
CYR61	0,639	0,001	0,659	0,001			0,797	0,048
DARC					0,707	0,004		
DDR2					0,750	0,011		
DES	0,657	<0,001	0,758	0,022	0,699	<0,001		
DHRS9	0,625	0,002						
DHX9	0,846	<0,001						
DIAPH1	0,682	0,007	0,723	0,008	0,780	0,026		
DLC1	0,703	0,005	0,702	0,008				
DLGAP1	0,703	0,008	0,636	<0,001				
DNM3	0,701	0,001			0,817	0,042		
DPP4	0,686	<0,001	0,716	0,001				
DPT	0,636	<0,001	0,633	<0,001	0,709	0,006	0,773	0,024
DUSP1	0,683	0,006	0,679	0,003				
DUSP6	0,694	0,003	0,605	<0,001				
EDN1					0,773	0,031		
EDNRA	0,716	0,007						
EGR1	0,575	<0,001	0,575	<0,001			0,771	0,014
EGR3	0,633	0,002	0,643	<0,001			0,792	0,025
EIF4E	0,722	0,002						
ELK4	0,710	0,009	0,759	0,027				
ENPP2	0,786	0,039						
EPHA2			0,593	0,001				
EPHA3	0,739	0,006			0,802	0,020		
ERBB2			0,753	0,007				
ERBB3	0,753	0,009	0,753	0,015				
ERCC1							0,727	0,001
EREG					0,722	0,012	0,769	0,040
ESR1			0,742	0,015				
FABP5	0,756	0,032						
FAM107A	0,524	<0,001	0,579	<0,001	0,688	<0,001	0,699	0,001
FAM13C	0,639	<0,001	0,601	<0,001	0,810	0,019	0,709	<0,001
FAS	0,770	0,033						
FASLG	0,716	0,028	0,683	0,017				
FGF10					0,798	0,045		
FGF17			0,718	0,018	0,793	0,024	0,790	0,024

ES 2 537 403 T3

FGFR2	0,739	0,007	0,783	0,038	0,740	0,004		
FGFR4			0,746	0,050				
FKBP5			0,689	0,003				
FLNA	0,701	0,006	0,766	0,029	0,768	0,037		
FLNC					0,755	<0,001	0,820	0,022
FLT1			0,729	0,008				
FOS	0,572	<0,001	0,536	<0,001			0,750	0,005
FOXQ1	0,778	0,033			0,820	0,018		
FYN	0,708	0,006						
GADD45B	0,577	<0,001	0,589	<0,001				
GDF15	0,757	0,013	0,743	0,006				
GHR			0,712	0,004			0,679	0,001
GNRH1					0,791	0,048		
GPM6B	0,675	<0,001	0,660	<0,001	0,735	<0,001	0,823	0,049
GSK3B	0,783	0,042						
GSN	0,587	<0,001	0,705	0,002	0,745	0,004	0,796	0,021
GSTM1	0,686	0,001	0,631	<0,001	0,807	0,018		
GSTM2	0,607	<0,001	0,683	<0,001	0,679	<0,001	0,800	0,027
HIRIP3	0,692	<0,001			0,782	0,007		
HK1	0,724	0,002	0,718	0,002				
HLF	0,580	<0,001	0,571	<0,001	0,759	0,008	0,750	0,004
HNF1B			0,669	<0,001				
HPS1	0,764	0,008						
HSD17B10	0,802	0,045						
HSD17B2					0,723	0,048		
HSD3B2							0,709	0,010
HSP90AB1	0,780	0,034			0,809	0,041		
HSPA5			0,738	0,017				
HSPB1	0,770	0,006	0,801	0,032				
HSPB2					0,788	0,035		
ICAM1	0,728	0,015	0,716	0,010				
IER3	0,735	0,016	0,637	<0,001			0,802	0,035
IFIT1	0,647	<0,001	0,755	0,029				
IGF1	0,675	<0,001	0,603	<0,001	0,762	0,006	0,770	0,030
IGF2					0,761	0,011		
IGFBP2	0,601	<0,001	0,605	<0,001				
IGFBP5	0,702	<0,001						
IGFBP6	0,628	<0,001			0,726	0,003		
IL1B	0,676	0,002	0,716	0,004				
IL6	0,688	0,005	0,766	0,044				
IL6R			0,786	0,036				

ES 2 537 403 T3

IL6ST	0,618	<0,001	0,639	<0,001	0,785	0,027	0,813	0,042
IL8	0,635	<0,001	0,628	<0,001				
ILK	0,734	0,018	0,753	0,026				
ING5	0,684	<0,001	0,681	<0,001	0,756	0,006		
ITGA4	0,778	0,040						
ITGA5	0,762	0,026						
ITGA6			0,811	0,038				
ITGA7	0,592	<0,001	0,715	0,006	0,710	0,002		
ITGAD			0,576	0,006				
ITGB4			0,693	0,003				
ITPR1	0,789	0,029						
JUN	0,572	<0,001	0,581	<0,001			0,777	0,019
JUNB	0,732	0,030	0,707	0,016				
KCTD12	0,758	0,036						
KIT					0,691	0,009	0,738	0,028
KLC1	0,741	0,024			0,781	0,024		
KLF6	0,733	0,018	0,727	0,014				
KLK1			0,744	0,028				
KLK2	0,697	0,002	0,679	<0,001				
KLK3	0,725	<0,001	0,715	<0,001			0,841	0,023
KRT15	0,660	<0,001	0,577	<0,001	0,750	0,002		
KRT18	0,623	<0,001	0,642	<0,001	0,702	<0,001	0,760	0,006
KRT2					0,740	0,044		
KRT5	0,674	<0,001	0,588	<0,001	0,769	0,005		
KRT8	0,768	0,034						
L1CAM	0,737	0,036						
LAG3	0,711	0,013	0,748	0,029				
LAMA4					0,649	0,009		
LAMB3	0,709	0,002	0,684	0,006	0,768	0,006		
LGALS3	0,652	<0,001	0,752	0,015	0,805	0,028		
LIG3	0,728	0,016	0,667	<0,001				
LRP1							0,811	0,043
MDM2			0,788	0,033				
MGMT	0,645	<0,001	0,766	0,015				
MICA	0,796	0,043	0,676	<0,001				
MPPED2	0,675	<0,001	0,616	<0,001	0,750	0,006		
MRC1							0,788	0,028
MTSS1	0,654	<0,001			0,793	0,036		
MYBPC1	0,706	<0,001	0,534	<0,001	0,773	0,004	0,692	<0,001
NCAPD3	0,658	<0,001	0,566	<0,001	0,753	0,011	0,733	0,009
NCOR1			0,838	0,045				

ES 2 537 403 T3

NEXN	0,748	0,025			0,785	0,020		
NFAT5	0,531	<0,001	0,626	<0,001				
NFATC2			0,759	0,024				
OAZ1			0,766	0,024				
OLFML3	0,648	<0,001	0,748	0,005	0,639	<0,001	0,675	<0,001
OR51E2	0,823	0,034						
PAGE4	0,599	<0,001	0,698	0,002	0,606	<0,001	0,726	<0,001
PCA3	0,705	<0,001	0,647	<0,001				
PCDHGB7							0,712	<0,001
PGF	0,790	0,039						
PLG							0,764	0,048
PLP2			0,766	0,037				
PPAP2B	0,589	<0,001	0,647	<0,001	0,691	<0,001	0,765	0,013
PPP1R12A	0,673	0,001	0,677	0,001			0,807	0,045
PRIMA1	0,622	<0,001	0,712	0,008	0,740	0,013		
PRKCA	0,637	<0,001			0,694	<0,001		
PRKCB	0,741	0,020			0,664	<0,001		
PROM1	0,599	0,017	0,527	0,042	0,610	0,006	0,420	0,002
PTCH1	0,752	0,027			0,762	0,011		
PTEN	0,779	0,011	0,802	0,030	0,788	0,009		
PTGS2	0,639	<0,001	0,606	<0,001				
PTHLH	0,632	0,007	0,739	0,043	0,654	0,002	0,740	0,015
PTK2B			0,775	0,019	0,831	0,028	0,810	0,017
PTPN1	0,721	0,012	0,737	0,024				
PYCARD			0,702	0,005				
RAB27A			0,736	0,008				
RAB30	0,761	0,011						
RARB			0,746	0,010				
RASSF1	0,805	0,043						
RHOB	0,755	0,029	0,672	0,001				
RLN1	0,742	0,036	0,740	0,036				
RND3	0,607	<0,001	0,633	<0,001				
RNF114	0,782	0,041	0,747	0,013				
SDC2					0,714	0,002		
SDHC	0,698	<0,001	0,762	0,029				
SERPINA3			0,752	0,030				
SERPINB5			0,669	0,014				
SH3RF2	0,705	0,012	0,568	<0,001			0,755	0,016
SLC22A3	0,650	<0,001	0,582	<0,001				
SMAD4	0,636	<0,001	0,684	0,002	0,741	0,007	0,738	0,007
SMARCD1	0,757	0,001						

ES 2 537 403 T3

SMO	0,790	0,049					0,766	0,013
SOD1	0,741	0,037	0,713	0,007				
SORBS 1	0,684	0,003	0,732	0,008	0,788	0,049		
SPDEF	0,840	0,012						
SPINT1			0,837	0,048				
SRC	0,674	<0,001	0,671	<0,001				
SRD5A2	0,553	<0,001	0,588	<0,001	0,618	<0,001	0,701	<0,001
ST5	0,747	0,012	0,761	0,010	0,780	0,016	0,832	0,041
STAT3			0,735	0,020				
STAT5A	0,731	0,005	0,743	0,009			0,817	0,027
STAT5B	0,708	<0,001	0,696	0,001				
SUMO1	0,815	0,037						
SVIL	0,689	0,003	0,739	0,008	0,761	0,011		
TBP	0,792	0,037						
TFF3	0,719	0,007	0,664	0,001				
TGFB111	0,676	0,003	0,707	0,007	0,709	0,005	0,777	0,035
TGFB2	0,741	0,010	0,785	0,017				
TGFBR2					0,759	0,022		
TIMP3					0,785	0,037		
TMPRSS2	0,780	0,012	0,742	<0,001				
TNF			0,654	0,007			0,682	0,006
TNFRSF10B	0,623	<0,001	0,681	<0,001	0,801	0,018	0,815	0,019
TNFSF10	0,721	0,004						
TP53			0,759	0,011				
TP63			0,737	0,020	0,754	0,007		
TPM2	0,609	<0,001	0,671	<0,001	0,673	<0,001	0,789	0,031
TRAF3IP2	0,795	0,041	0,727	0,005				
TRO	0,793	0,033	0,768	0,027	0,814	0,023		
TUBB2A	0,626	<0,001	0,590	<0,001				
VCL	0,613	<0,001	0,701	0,011				
VIM	0,716	0,005			0,792	0,025		
WFDC1					0,824	0,029		
YY1	0,668	<0,001	0,787	0,014	0,716	0,001	0,819	0,011
ZFH3	0,732	<0,001	0,709	<0,001				
ZFP36	0,656	0,001	0,609	<0,001			0,818	0,045
ZNF827	0,750	0,022						

5 Las tablas 6A y 6B proporcionan genes que estaban asociados significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, con recidiva (ILRc, ILRb) tras ajustar para patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario y/o máximo. La expresión aumentada de genes en la tabla 6A está asociada negativamente con buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de genes en la tabla 6B está asociada positivamente con buen pronóstico.

Tabla 6A

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con ILRc o ILRb tras ajuste para patrón de Gleason en el patrón de

ES 2 537 403 T3

Gleason primario o patrón de Gleason máximo con razón de riesgo (HR) > 1,0 (la expresión aumentada está asociada negativamente con buen pronóstico)

Tabla 6A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AKR1C3	1,258	0,039						
ANLN	1,292	0,023			1,449	<0,001	1,420	0,001
AQP2	1,178	0,008	1,287	<0,001				
ASAP2			1,396	0,015				
ASPN	1,809	<0,001	1,508	0,009	1,506	0,002	1,438	0,002
BAG5			1,367	0,012				
BAX							1,234	0,044
BGN	1,465	0,009	1,342	0,046				
BIRC5	1,338	0,008			1,364	0,004	1,279	0,006
BMP6	1,369	0,015	1,518	0,002				
BUB1	1,239	0,024	1,227	0,001	1,236	0,004		
CACNA1D			1,337	0,025				
CADPS					1,280	0,029		
CCNE2			1,256	0,043	1,577	<0,001	1,324	0,001
CD276	1,320	0,029	1,396	0,007	1,279	0,033		
CDC20	1,298	0,016	1,334	0,002	1,257	0,032	1,279	0,003
CDH7	1,258	0,047	1,338	0,013				
CDKN2B	1,342	0,032	1,488	0,009				
CDKN2C	1,344	0,010	1,450	<0,001				
CDKN3	1,284	0,012						
CENPF	1,289	0,048			1,498	0,001	1,344	0,010
COL1A1	1,481	0,003	1,506	0,002				
COL3A1	1,459	0,004	1,430	0,013				
COL4A1	1,396	0,015						
COL8A1	1,413	0,008						
CRISP3	1,346	0,012	1,310	0,025				
CTHRC1			1,588	0,002				
DDIT4	1,363	0,020	1,379	0,028				
DICER1							1,294	0,008
ENY2					1,269	0,024		
FADD			1,307	0,010				
FAS							1,243	0,025
FGF5	1,328	0,002						
GNPTAB							1,246	0,037
GREM1	1,332	0,024	1,377	0,013	1,373	0,011		
HDAC1					1,301	0,018	1,237	0,021
HSD17B4							1,277	0,011

ES 2 537 403 T3

IFN-γ					1,219	0,048		
IMMT					1,230	0,049		
INHBA	1,866	<0,001	1,944	<0,001				
JAG1			1,298	0,030				
KCNN2			1,378	0,020			1,282	0,017
KHDRBS3			1,353	0,029	1,305	0,014		
LAMA3					1,344	<0,001	1,232	0,048
LAMC1	1,396	0,015						
LIMS1							1,337	0,004
LOX					1,355	0,001	1,341	0,002
LTBP2			1,304	0,045				
MAGEA4	1,215	0,024						
MANF					1,460	<0,001		
MCM6			1,287	0,042			1,214	0,046
MELK					1,329	0,002		
MMP11	1,281	0,050						
MRPL13							1,266	0,021
MYBL2	1,453	<0,001			1,274	0,019		
MYC					1,265	0,037		
MYO6			1,278	0,047				
NETO2	1,322	0,022						
NFKB1							1,255	0,032
NOX4					1,266	0,041		
OR51E1					1,566	<0,001	1,428	0,003
PATE1	1,242	<0,001	1,347	<0,001			1,177	0,011
PCNA							1,251	0,025
PEX10			1,302	0,028				
PGD			1,335	0,045	1,379	0,014	1,274	0,025
PIM1					1,254	0,019		
PLA2G7					1,289	0,025	1,250	0,031
PLAU					1,267	0,031		
PSMD13							1,333	0,005
PTK6	1,432	<0,001	1,577	<0,001	1,223	0,040		
PTTG1					1,279	0,013	1,308	0,006
RAGE							1,329	0,011
RALA	1,363	0,044			1,471	0,003		
RGS7	1,120	0,040	1,173	0,031				
RRM1	1,490	0,004	1,527	<0,001				
SESN3			1,353	0,017				
SFRP4	1,370	0,025						
SHMT2	1,460	0,008	1,410	0,006	1,407	0,008	1,345	<0,001

SKIL					1,307	0,025		
SLC25A21					1,414	0,002	1,330	0,004
SMARCC2					1,219	0,049		
SPARC			1,431	0,005				
TFDP1					1,283	0,046	1,345	0,003
THBS2	1,456	0,005	1,431	0,012				
TK1					1,214	0,015	1,222	0,006
TOP2A			1,367	0,018	1,518	0,001	1,480	<0,001
TPX2	1,513	0,001	1,607	<0,001	1,588	<0,001	1,481	<0,001
UBE2T	1,409	0,002			1,285	0,018		
UGT2B15			1,216	0,009			1,182	0,021
XIAP					1,336	0,037	1,194	0,043

Tabla 6B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con ILRc o ILRb tras ajuste para patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con razón de riesgo (HR) < 1,0 (la expresión aumentada está asociada positivamente con buen pronóstico)

5

Tabla 6B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AAMP	0,660	0,001	0,675	<0,001			0,836	0,045
ABCA5	0,807	0,014	0,737	<0,001			0,845	0,030
ABCC1	0,780	0,038	0,794	0,015				
ABCG2							0,807	0,035
ABHD2			0,720	0,002				
ADH5	0,750	0,034						
AKAP1			0,721	<0,001				
ALDH1A2	0,735	0,009	0,592	<0,001	0,756	0,007	0,781	0,021
ANGPT2					0,741	0,036		
ANPEP	0,637	<0,001	0,536	<0,001				
ANXA2			0,762	0,044				
APOE			0,707	0,013				
APRT			0,727	0,004			0,771	0,006
ATXN1	0,725	0,013						
AURKA	0,784	0,037	0,735	0,003				
AXIN2	0,744	0,004	0,630	<0,001				
AZGP1	0,672	<0,001	0,720	<0,001	0,764	0,001		
BAD			0,687	<0,001				
BAK1			0,783	0,014				
BCL2	0,777	0,033	0,772	0,036				
BIK			0,768	0,040				
BIN1	0,691	<0,001						
BTRC			0,776	0,029				

ES 2 537 403 T3

C7	0,707	0,004			0,791	0,024		
CADM1	0,587	<0,001	0,593	<0,001				
CASP1	0,773	0,023			0,820	0,025		
CAV1					0,753	0,014		
CAV2			0,627	0,009			0,682	0,003
CCL2			0,740	0,019				
CCNH	0,736	0,003						
CCR1			0,755	0,022				
CD1A					0,740	0,025		
CD44	0,590	<0,001	0,637	<0,001				
CD68	0,757	0,026						
CD82	0,778	0,012	0,759	0,016				
CDC25B	0,760	0,021						
CDK3	0,762	0,024			0,774	0,007		
CDKN1A			0,714	0,015				
CDKN1C	0,738	0,014			0,768	0,021		
COL6A1	0,690	<0,001	0,805	0,048				
CSF1	0,675	0,002	0,779	0,036				
CSK					0,825	0,004		
CTNNB1	0,884	0,045			0,888	0,027		
CTSB	0,740	0,017	0,676	0,003	0,755	0,010		
CTSD	0,673	0,031	0,722	0,009				
CTSK					0,804	0,034		
CTSL2			0,748	0,019				
CXCL12	0,731	0,017						
CYP3A5	0,523	<0,001	0,518	<0,001				
CYR61	0,744	0,041						
DAP					0,755	0,011		
DARC					0,763	0,029		
DDR2							0,813	0,041
DES	0,743	0,020						
DHRS9	0,606	0,001						
DHX9	0,916	0,021						
DIAPH1	0,749	0,036	0,688	0,003				
DLGAP1	0,758	0,042	0,676	0,002				
DLL4							0,779	0,010
DNM3	0,732	0,007						
DPP4	0,732	0,004	0,750	0,014				
DPT			0,704	0,014				
DUSP6	0,662	<0,001	0,665	0,001				
EBNA1BP2							0,828	0,019

ES 2 537 403 T3

EDNRA	0,782	0,048						
EGF			0,712	0,023				
EGR1	0,678	0,004	0,725	0,028				
EGR3	0,680	0,006	0,738	0,027				
EIF2C2			0,789	0,032				
EIF2S3							0,759	0,012
ELK4	0,745	0,024						
EPHA2			0,661	0,007				
EPHA3	0,781	0,026					0,828	0,037
ERBB2	0,791	0,022	0,760	0,014	0,789	0,006		
ERBB3			0,757	0,009				
ERCC1							0,760	0,008
ESR1			0,742	0,014				
ESR2			0,711	0,038				
ETV4			0,714	0,035				
FAM107A	0,619	<0,001	0,710	0,011			0,781	0,019
FAM13C	0,664	<0,001	0,686	<0,001			0,813	0,014
FAM49B	0,670	<0,001	0,793	0,014	0,815	0,044	0,843	0,047
FASLG			0,616	0,004			0,813	0,038
FGF10	0,751	0,028			0,766	0,019		
FGF17			0,718	0,031	0,765	0,019		
FGFR2	0,740	0,009			0,738	0,002		
FKBP5			0,749	0,031				
FLNC					0,826	0,029		
FLT1	0,779	0,045	0,729	0,006				
FLT4							0,815	0,024
FOS	0,657	0,003	0,656	0,004				
FSD1							0,763	0,017
FYN	0,716	0,004			0,792	0,024		
GADD45B	0,692	0,009	0,697	0,010				
GDF15			0,767	0,016				
GHR			0,701	0,002	0,704	0,002	0,640	<0,001
GNRH1					0,778	0,039		
GPM6B	0,749	0,010	0,750	0,010	0,827	0,037		
GRB7			0,696	0,005				
GSK3B	0,726	0,005						
GSN	0,660	<0,001	0,752	0,019				
GSTM1	0,710	0,004	0,676	<0,001				
GSTM2	0,643	<0,001			0,767	0,015		
HK1	0,798	0,035						
HLA-G			0,660	0,013				

ES 2 537 403 T3

HLF	0,644	<0,001	0,727	0,011				
HNF1B			0,755	0,013				
HPS1	0,756	0,006	0,791	0,043				
HSD17B10	0,737	0,006						
HSD3B2							0,674	0,003
HSP90AB1			0,763	0,015				
HSPB1	0,787	0,020	0,778	0,015				
HSPE1			0,794	0,039				
ICAM1			0,664	0,003				
IER3	0,699	0,003	0,693	0,010				
IFIT1	0,621	<0,001	0,733	0,027				
IGF1	0,751	0,017	0,655	<0,001				
IGFBP2	0,599	<0,001	0,605	<0,001				
IGFBP5	0,745	0,007	0,775	0,035				
IGFBP6	0,671	0,005						
IL1B	0,732	0,016	0,717	0,005				
IL6	0,763	0,040						
IL6R			0,764	0,022				
IL6ST	0,647	<0,001	0,739	0,012				
IL8	0,711	0,015	0,694	0,006				
ING5	0,729	0,007	0,727	0,003				
ITGA4			0,755	0,009				
ITGA5	0,743	0,018	0,770	0,034				
ITGA6	0,816	0,044	0,772	0,006				
ITGA7	0,680	0,004						
ITGAD			0,590	0,009				
ITGB4	0,663	<0,001	0,658	<0,001	0,759	0,004		
JUN	0,656	0,004	0,639	0,003				
KIAA0196	0,737	0,011						
KIT					0,730	0,021	0,724	0,008
KLC1	0,755	0,035						
KLK1	0,706	0,008						
KLK2	0,740	0,016	0,723	0,001				
KLK3	0,765	0,006	0,740	0,002				
KRT1							0,774	0,042
KRT15	0,658	<0,001	0,632	<0,001	0,764	0,008		
KRT18	0,703	0,004	0,672	<0,001	0,779	0,015	0,811	0,032
KRT5	0,686	<0,001	0,629	<0,001	0,802	0,023		
KRT8	0,763	0,034	0,771	0,022				
L1CAM	0,748	0,041						
LAG3	0,693	0,008	0,724	0,020				

ES 2 537 403 T3

LAMA4					0,689	0,039		
LAMB3	0,667	<0,001	0,645	<0,001	0,773	0,006		
LGALS3	0,666	<0,001			0,822	0,047		
LIG3			0,723	0,008				
LRP1	0,777	0,041					0,769	0,007
MDM2			0,688	<0,001				
MET	0,709	0,010	0,736	0,028	0,715	0,003		
MGMT	0,751	0,031						
MICA			0,705	0,002				
MPPED2	0,690	0,001	0,657	<0,001	0,708	<0,001		
MRC1							0,812	0,049
MSH6							0,860	0,049
MTSS1	0,686	0,001						
MVP	0,798	0,034	0,761	0,033				
MYBPC1	0,754	0,009	0,615	<0,001				
NCAPD3	0,739	0,021	0,664	0,005				
NEXN			0,798	0,037				
NFAT5	0,596	<0,001	0,732	0,005				
NFATC2	0,743	0,016	0,792	0,047				
NOS3	0,730	0,012	0,757	0,032				
OAZ1	0,732	0,020	0,705	0,002				
OCLN					0,746	0,043	0,784	0,025
OLFML3	0,711	0,002			0,709	<0,001	0,720	0,001
OMD	0,729	0,011	0,762	0,033				
OSM							0,813	0,028
PAGE4	0,668	0,003	0,725	0,004	0,688	<0,001	0,766	0,005
PCA3	0,736	0,001	0,691	<0,001				
PCDHGB7					0,769	0,019	0,789	0,022
PIK3CA			0,768	0,010				
PIK3CG	0,792	0,019	0,758	0,009				
PLG							0,682	0,009
PPAP2B	0,688	0,005			0,815	0,046		
PPP1R12A	0,731	0,026	0,775	0,042				
PRIMA1	0,697	0,004	0,757	0,032				
PRKCA	0,743	0,019						
PRKCB	0,756	0,036			0,767	0,029		
PROM1	0,640	0,027			0,699	0,034	0,503	0,013
PTCH1	0,730	0,018						
PTEN	0,779	0,015			0,789	0,007		
PTGS2	0,644	<0,001	0,703	0,007				
PTHLH	0,655	0,012	0,706	0,038	0,634	0,001	0,665	0,003

ES 2 537 403 T3

PTK2B	0,779	0,023	0,702	0,002	0,806	0,015	0,806	0,024
PYCARD			0,659	0,001				
RAB30	0,779	0,033	0,754	0,014				
RARB	0,787	0,043	0,742	0,009				
RASSF1	0,754	0,005						
RHOA			0,796	0,041			0,819	0,048
RND3	0,721	0,011	0,743	0,028				
SDC1			0,707	0,011				
SDC2					0,745	0,002		
SDHC	0,750	0,013						
SERPINA3			0,730	0,016				
SERPINB5			0,715	0,041				
SH3RF2			0,698	0,025				
SIPA1L1			0,796	0,014			0,820	0,004
SLC22A3	0,724	0,014	0,700	0,008				
SMAD4	0,668	0,002			0,771	0,016		
SMARCD1	0,726	<0,001	0,700	0,001			0,812	0,028
SMO							0,785	0,027
SOD1			0,735	0,012				
SORBS 1			0,785	0,039				
SPDEF	0,818	0,002						
SPINT1	0,761	0,024	0,773	0,006				
SRC	0,709	<0,001	0,690	<0,001				
SRD5A1	0,746	0,010	0,767	0,024	0,745	0,003		
SRD5A2	0,575	<0,001	0,669	0,001	0,674	<0,001	0,781	0,018
ST5	0,774	0,027						
STAT1	0,694	0,004						
STAT5A	0,719	0,004	0,765	0,006			0,834	0,049
STAT5B	0,704	0,001	0,744	0,012				
SUMO1	0,777	0,014						
SVIL			0,771	0,026				
TBP	0,774	0,031						
TFF3	0,742	0,015	0,719	0,024				
TGFB111	0,763	0,048						
TGFB2	0,729	0,011	0,758	0,002				
TMPRSS2	0,810	0,034	0,692	<0,001				
TNF							0,727	0,022
TNFRSF10A			0,805	0,025				
TNFRSF10B	0,581	<0,001	0,738	0,014	0,809	0,034		
TNFSF10	0,751	0,015	0,700	<0,001				
TP63			0,723	0,018	0,736	0,003		

ES 2 537 403 T3

TPM2	0,708	0,010	0,734	0,014				
TRAF3IP2			0,718	0,004				
TRO			0,742	0,012				
TSTA3			0,774	0,028				
TUBB2A	0,659	<0,001	0,650	<0,001				
TYMP	0,695	0,002						
VCL	0,683	0,008						
VIM	0,778	0,040						
WDR19							0,775	0,014
XRCC5	0,793	0,042						
YY1	0,751	0,025					0,810	0,008
ZFH3	0,760	0,005	0,726	0,001				
ZFP36	0,707	0,008	0,672	0,003				
ZNF827	0,667	0,002			0,792	0,039		

5 Las tablas 7A y 7B proporcionan genes asociados significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, con recidiva clínica (ILRc) en muestras negativas para fusión de TMPRSS en la muestra de patrón de Gleason primario o máximo. La expresión aumentada de genes en la tabla 7A está asociada negativamente con buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de genes en la tabla 7B está asociada positivamente con buen pronóstico.

Tabla 7A

10 Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con ILRc para muestras negativas para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con razón de riesgo (HR) > 1,0 (la expresión aumentada está asociada negativamente con buen pronóstico)

Tabla 7A Símbolo oficial	Patrón primario		Patrón máximo	
	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ANLN	1,42	0,012	1,36	0,004
AQP2	1,25	0,033		
ASPN	2,48	<0,001	1,65	<0,001
BGN	2,04	<0,001	1,45	0,007
BIRC5	1,59	<0,001	1,37	0,005
BMP6	1,95	<0,001	1,43	0,012
BMPR1B	1,93	0,002		
BUB1	1,51	<0,001	1,35	<0,001
CCNE2	1,48	0,007		
CD276	1,93	<0,001	1,79	<0,001
CDC20	1,49	0,004	1,47	<0,001
CDC6	1,52	0,009	1,34	0,022
CDKN2B	1,54	0,008	1,55	0,003
CDKN2C	1,55	0,003	1,57	<0,001
CDKN3	1,34	0,026		
CENPF	1,63	0,002	1,33	0,018
CKS2	1,50	0,026	1,43	0,009
CLTC			1,46	0,014
COL1A1	1,98	<0,001	1,50	0,002

ES 2 537 403 T3

COL3A1	2,03	<0,001	1,42	0,007
COL4A1	1,81	0,002		
COL8A1	1,63	0,004	1,60	0,001
CRISP3			1,31	0,016
CTHRC1	1,67	0,006	1,48	0,005
DDIT4	1,49	0,037		
ENY2			1,29	0,039
EZH2			1,35	0,016
F2R	1,46	0,034	1,46	0,007
FAP	1,66	0,006	1,38	0,012
FGF5			1,46	0,001
GNPTAB	1,49	0,013		
HSD17B4	1,34	0,039	1,44	0,002
INHBA	2,92	<0,001	2,19	<0,001
JAG1	1,38	0,042		
KCNN2	1,71	0,002	1,73	<0,001
KHDRBS3			1,46	0,015
KLK14	1,28	0,034		
KPNA2	1,63	0,016		
LAMC1	1,41	0,044		
LOX			1,29	0,036
LTBP2	1,57	0,017		
MELK	1,38	0,029		
MMP11	1,69	0,002	1,42	0,004
MYBL2	1,78	<0,001	1,49	<0,001
NETO2	2,01	<0,001	1,43	0,007
NME1			1,38	0,017
PATE1	1,43	<0,001	1,24	0,005
PEX10	1,46	0,030		
PGD	1,77	0,002		
POSTN	1,49	0,037	1,34	0,026
PPFIA3	1,51	0,012		
PPP3CA	1,46	0,033	1,34	0,020
PTK6	1,69	<0,001	1,56	<0,001
PTTG1	1,35	0,028		
RAD51	1,32	0,048		
RALBP1			1,29	0,042
RGS7	1,18	0,012	1,32	0,009
RRM1	1,57	0,016	1,32	0,041
RRM2	1,30	0,039		
SAT1	1,61	0,007		

ES 2 537 403 T3

SESN3	1,76	<0,001	1,36	0,020
SFRP4	1,55	0,016	1,48	0,002
SHMT2	2,23	<0,001	1,59	<0,001
SPARC	1,54	0,014		
SQLE	1,86	0,003		
STMN1	2,14	<0,001		
THBS2	1,79	<0,001	1,43	0,009
TK1	1,30	0,026		
TOP2A	2,03	<0,001	1,47	0,003
TPD52	1,63	0,003		
TPX2	2,11	<0,001	1,63	<0,001
TRAP1	1,46	0,023		
UBE2C	1,57	<0,001	1,58	<0,001
UBE2G1	1,56	0,008		
UBE2T	1,75	<0,001		
UGT2B15	1,31	0,036	1,33	0,004
UHRF1	1,46	0,007		
UTP23	1,52	0,017		

Tabla 7B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con ILRc para muestras negativas para fusión Tmprss2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente con buen pronóstico)

5

Tabla 7B Símbolo oficial	Patrón primario		Patrón máximo	
	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AAMP	0,56	<0,001	0,65	0,001
ABCA5	0,64	<0,001	0,71	<0,001
ABCB1	0,62	0,004		
ABCC3			0,74	0,031
ABCG2			0,78	0,050
ABHD2	0,71	0,035		
ACOX2	0,54	<0,001	0,71	0,007
ADH5	0,49	<0,001	0,61	<0,001
AKAP1	0,77	0,031	0,76	0,013
AKR1C1	0,65	0,006	0,78	0,044
AKT1			0,72	0,020
AKT3	0,75	<0,001		
ALDH1A2	0,53	<0,001	0,60	<0,001
AMPD3	0,62	<0,001	0,78	0,028
ANPEP	0,54	<0,001	0,61	<0,001
ANXA2	0,63	0,008	0,74	0,016
ARHGAP29	0,67	0,005	0,77	0,016
ARHGDIB	0,64	0,013		

ES 2 537 403 T3

ATP5J	0,57	0,050		
ATXN1	0,61	0,004	0,77	0,043
AXIN2	0,51	<0,001	0,62	<0,001
AZGP1	0,61	<0,001	0,64	<0,001
BCL2	0,64	0,004	0,75	0,029
BIN1	0,52	<0,001	0,74	0,010
BTG3	0,75	0,032	0,75	0,010
BTRC	0,69	0,011		
C7	0,51	<0,001	0,67	<0,001
CADM1	0,49	<0,001	0,76	0,034
CASP1	0,71	0,010	0,74	0,007
CAV1			0,73	0,015
CCL5	0,67	0,018	0,67	0,003
CCNH	0,63	<0,001	0,75	0,004
CCR1			0,77	0,032
CD164	0,52	<0,001	0,63	<0,001
CD44	0,53	<0,001	0,74	0,014
CDH10	0,69	0,040		
CDH18	0,40	0,011		
CDK14	0,75	0,013		
CDK2			0,81	0,031
CDK3	0,73	0,022		
CDKN1A	0,68	0,038		
CDKN1C	0,62	0,003	0,72	0,005
COL6A1	0,54	<0,001	0,70	0,004
COL6A3	0,64	0,004		
CSF1	0,56	<0,001	0,78	0,047
CSRP1	0,40	<0,001	0,66	0,002
CTGF	0,66	0,015	0,74	0,027
CTNNA1	0,69	0,043		
CTSB	0,60	0,002	0,71	0,011
CTSS	0,67	0,013		
CXCL12	0,56	<0,001	0,77	0,026
CYP3A5	0,43	<0,001	0,63	<0,001
CYR61	0,43	<0,001	0,58	<0,001
DAG1			0,72	0,012
DARC	0,66	0,016		
DDR2	0,65	0,007		
DES	0,52	<0,001	0,74	0,018
DHRS9	0,54	0,007		
DICER1	0,70	0,044		

ES 2 537 403 T3

DLC1			0,75	0,021
DLGAP1	0,55	<0,001	0,72	0,005
DNM3	0,61	0,001		
DPP4	0,55	<0,001	0,77	0,024
DPT	0,48	<0,001	0,61	<0,001
DUSP1	0,47	<0,001	0,59	<0,001
DUSP6	0,65	0,009	0,65	0,002
DYNLL1			0,74	0,045
EDNRA	0,61	0,002	0,75	0,038
EFNB2	0,71	0,043		
EGR1	0,43	<0,001	0,58	<0,001
EGR3	0,47	<0,001	0,66	<0,001
EIF5			0,77	0,028
ELK4	0,49	<0,001	0,72	0,012
EPHA2			0,70	0,007
EPHA3	0,62	<0,001	0,72	0,009
EPHB2	0,68	0,009		
ERBB2	0,64	<0,001	0,63	<0,001
ERBB3	0,69	0,018		
ERCC1	0,69	0,019	0,77	0,021
ESR2	0,61	0,020		
FAAH	0,57	<0,001	0,77	0,035
FABP5	0,67	0,035		
FAM107A	0,42	<0,001	0,59	<0,001
FAM13C	0,53	<0,001	0,59	<0,001
FAS	0,71	0,035		
FASLG	0,56	0,017	0,67	0,014
FGF10	0,57	0,002		
FGF17	0,70	0,039	0,70	0,010
FGF7	0,63	0,005	0,70	0,004
FGFR2	0,63	0,003	0,71	0,003
FKBP5			0,72	0,020
FLNA	0,48	<0,001	0,74	0,022
FOS	0,45	<0,001	0,56	<0,001
FOXO1	0,59	<0,001		
FOXQ1	0,57	<0,001	0,69	0,008
FYN	0,62	0,001	0,74	0,013
G6PD			0,77	0,014
GADD45A	0,73	0,045		
GADD45B	0,45	<0,001	0,64	0,001
GDF15	0,58	<0,001		

ES 2 537 403 T3

GHR	0,62	0,008	0,68	0,002
GPM6B	0,60	<0,001	0,70	0,003
GSK3B	0,71	0,016	0,71	0,006
GSN	0,46	<0,001	0,66	<0,001
GSTM1	0,56	<0,001	0,62	<0,001
GSTM2	0,47	<0,001	0,67	<0,001
HGD			0,72	0,002
HIRIP3	0,69	0,021	0,69	0,002
HK1	0,68	0,005	0,73	0,005
HLA-G	0,54	0,024	0,65	0,013
HLF	0,41	<0,001	0,68	0,001
HNF1B	0,55	<0,001	0,59	<0,001
HPS1	0,74	0,015	0,76	0,025
HSD17B3	0,65	0,031		
HSPB2	0,62	0,004	0,76	0,027
ICAM1	0,61	0,010		
IER3	0,55	<0,001	0,67	0,003
IFIT1	0,57	<0,001	0,70	0,008
IFNG			0,69	0,040
IGF1	0,63	<0,001	0,59	<0,001
IGF2	0,67	0,019	0,70	0,005
IGFBP2	0,53	<0,001	0,63	<0,001
IGFBP5	0,57	<0,001	0,71	0,006
IGFBP6	0,41	<0,001	0,71	0,012
IL10	0,59	0,020		
IL1B	0,53	<0,001	0,70	0,005
IL6	0,55	0,001		
IL6ST	0,45	<0,001	0,68	<0,001
IL8	0,60	0,005	0,70	0,008
ILK	0,68	0,029	0,76	0,036
ING5	0,54	<0,001	0,82	0,033
ITGA1	0,66	0,017		
ITGA3	0,70	0,020		
ITGA5	0,64	0,011		
ITGA6	0,66	0,003	0,74	0,006
ITGA7	0,50	<0,001	0,71	0,010
ITGB4	0,63	0,014	0,73	0,010
ITPR1	0,55	<0,001		
ITPR3			0,76	0,007
JUN	0,37	<0,001	0,54	<0,001
JUNB	0,58	0,002	0,71	0,016

ES 2 537 403 T3

KCTD12	0,68	0,017		
KIT	0,49	0,002	0,76	0,043
KLC1	0,61	0,005	0,77	0,045
KLF6	0,65	0,009		
KLK1	0,68	0,036		
KLK10			0,76	0,037
KLK2	0,64	<0,001	0,73	0,006
KLK3	0,65	<0,001	0,76	0,021
KLRK1	0,63	0,005		
KRT15	0,52	<0,001	0,58	<0,001
KRT18	0,46	<0,001		
KRT5	0,51	<0,001	0,58	<0,001
KRT8	0,53	<0,001		
L1CAM	0,65	0,031		
LAG3	0,58	0,002	0,76	0,033
LAMA4	0,52	0,018		
LAMB3	0,60	0,002	0,65	0,003
LGALS3	0,52	<0,001	0,71	0,002
LIG3	0,65	0,011		
LRP1	0,61	0,001	0,75	0,040
MGMT	0,66	0,003		
MICA	0,59	0,001	0,68	0,001
MLXIP	0,70	0,020		
MMP2	0,68	0,022		
MMP9	0,67	0,036		
MPPED2	0,57	<0,001	0,66	<0,001
MRC1	0,69	0,028		
MTSS1	0,63	0,005	0,79	0,037
MVP	0,62	<0,001		
MYBPC1	0,53	<0,001	0,70	0,011
NCAM1	0,70	0,039	0,77	0,042
NCAPD3	0,52	<0,001	0,59	<0,001
NDRG1			0,69	0,008
NEXN	0,62	0,002		
NFAT5	0,45	<0,001	0,59	<0,001
NFATC2	0,68	0,035	0,75	0,036
NFKBIA	0,70	0,030		
NRG1	0,59	0,022	0,71	0,018
OAZ1	0,69	0,018	0,62	<0,001
OLFML3	0,59	<0,001	0,72	0,003
OR51E2	0,73	0,013		

ES 2 537 403 T3

PAGE4	0,42	<0,001	0,62	<0,001
PCA3	0,53	<0,001		
PCDHGB7	0,70	0,032		
PGF	0,68	0,027	0,71	0,013
PGR			0,76	0,041
PIK3C2A			0,80	<0,001
PIK3CA	0,61	<0,001	0,80	0,036
PIK3CG	0,67	0,001	0,76	0,018
PLP2	0,65	0,015	0,72	0,010
PPAP2B	0,45	<0,001	0,69	0,003
PPP1R12A	0,61	0,007	0,73	0,017
PRIMA1	0,51	<0,001	0,68	0,004
PRKCA	0,55	<0,001	0,74	0,009
PRKCB	0,55	<0,001		
PROM1			0,67	0,042
PROS1	0,73	0,036		
PTCH1	0,69	0,024	0,72	0,010
PTEN	0,54	<0,001	0,64	<0,001
PTGS2	0,48	<0,001	0,55	<0,001
PTH1R	0,57	0,003	0,77	0,050
PTHLH	0,55	0,010		
PTK2B	0,56	<0,001	0,70	0,001
PYCARD			0,73	0,009
RAB27A	0,65	0,009	0,71	0,014
RAB30	0,59	0,003	0,72	0,010
RAGE			0,76	0,011
RARB	0,59	<0,001	0,63	<0,001
RASSF1	0,67	0,003		
RB1	0,67	0,006		
RFX1	0,71	0,040	0,70	0,003
RHOA	0,71	0,038	0,65	<0,001
RHOB	0,58	0,001	0,71	0,006
RND3	0,54	<0,001	0,69	0,003
RNF114	0,59	0,004	0,68	0,003
SCUBE2			0,77	0,046
SDHC	0,72	0,028	0,76	0,025
SEC23A			0,75	0,029
SEMA3A	0,61	0,004	0,72	0,011
SEPT9	0,66	0,013	0,76	0,036
SERPINB5			0,75	0,039
SH3RF2	0,44	<0,001	0,48	<0,001

ES 2 537 403 T3

SHH			0,74	0,049
SLC22A3	0,42	<0,001	0,61	<0,001
SMAD4	0,45	<0,001	0,66	<0,001
SMARCD1	0,69	0,016		
SOD1	0,68	0,042		
SORBS 1	0,51	<0,001	0,73	0,012
SPARCL1	0,58	<0,001	0,77	0,040
SPDEF	0,77	<0,001		
SPINT1	0,65	0,004	0,79	0,038
SRC	0,61	<0,001	0,69	0,001
SRD5A2	0,39	<0,001	0,55	<0,001
ST5	0,61	<0,001	0,73	0,012
STAT1	0,64	0,006		
STAT3	0,63	0,010		
STAT5A	0,62	0,001	0,70	0,003
STAT5B	0,58	<0,001	0,73	0,009
SUMO1	0,66	<0,001		
SVIL	0,57	0,001	0,74	0,022
TBP	0,65	0,002		
TFF1	0,65	0,021		
TFF3	0,58	<0,001		
TGFB111	0,51	<0,001	0,75	0,026
TGFB2	0,48	<0,001	0,62	<0,001
TGFBR2	0,61	0,003		
TIAM1	0,68	0,019		
TIMP2	0,69	0,020		
TIMP3	0,58	0,002		
TNFRSF10A	0,73	0,047		
TNFRSF10B	0,47	<0,001	0,70	0,003
TNFSF10	0,56	0,001		
TP63			0,67	0,001
TPM1	0,58	0,004	0,73	0,017
TPM2	0,46	<0,001	0,70	0,005
TRA2A	0,68	0,013		
TRAF3IP2	0,73	0,041	0,71	0,004
TRO	0,72	0,016	0,71	0,004
TUBB2A	0,53	<0,001	0,73	0,021
TYMP	0,70	0,011		
VCAM1	0,69	0,041		
VCL	0,46	<0,001		
VEGFA			0,77	0,039

VEGFB	0,71	0,035		
VIM	0,60	0,001		
XRCC5			0,75	0,026
YY1	0,62	0,008	0,77	0,039
ZFH3	0,53	<0,001	0,58	<0,001
ZFP36	0,43	<0,001	0,54	<0,001
ZNF827	0,55	0,001		

5 Las tablas 8A y 8B proporcionan genes que estaban asociados significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, con recidiva clínica (ILRc) en muestras positivas para fusión de TMPRSS en la muestra de patrón de Gleason primario o máximo. La expresión aumentada de genes en la tabla 8A está asociada negativamente con buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de genes en la tabla 8B está asociada positivamente con buen pronóstico.

Tabla 8A

10 Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con ILRc para muestras positivas para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con razón de riesgo (HR) > 1,0 (la expresión aumentada está asociada negativamente con buen pronóstico)

Tabla 8A Símbolo oficial	Patrón primario		Patrón máximo	
	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ACTR2	1,78	0,017		
AKR1C3	1,44	0,013		
ALCAM			1,44	0,022
ANLN	1,37	0,046	1,81	<0,001
APOE	1,49	0,023	1,66	0,005
AQP2			1,30	0,013
ARHGDIB	1,55	0,021		
ASPN	2,13	<0,001	2,43	<0,001
ATP5E	1,69	0,013	1,58	0,014
BGN	1,92	<0,001	2,55	<0,001
BIRC5	1,48	0,006	1,89	<0,001
BMP6	1,51	0,010	1,96	<0,001
BRCA2			1,41	0,007
BUB1	1,36	0,007	1,52	<0,001
CCNE2	1,55	0,004	1,59	<0,001
CD276			1,65	<0,001
CDC20	1,68	<0,001	1,74	<0,001
CDH11			1,50	0,017
CDH18	1,36	<0,001		
CDH7	1,54	0,009	1,46	0,026
CDKN2B	1,68	0,008	1,93	0,001
CDKN2C	2,01	<0,001	1,77	<0,001
CDKN3	1,51	0,002	1,33	0,049
CENPF	1,51	0,007	2,04	<0,001
CKS2	1,43	0,034	1,56	0,007

ES 2 537 403 T3

COL1A1	2,23	<0,001	3,04	<0,001
COL1A2	1,79	0,001	2,22	<0,001
COL3A1	1,96	<0,001	2,81	<0,001
COL4A1			1,52	0,020
COL5A1			1,50	0,020
COL5A2	1,64	0,017	1,55	0,010
COL8A1	1,96	<0,001	2,38	<0,001
CRISP3	1,68	0,002	1,67	0,002
CTHRC1			2,06	<0,001
CTNND2	1,42	0,046	1,50	0,025
CTSK			1,43	0,049
CXCR4	1,82	0,001	1,64	0,007
DDIT4	1,54	0,016	1,58	0,009
DLL4			1,51	0,007
DYNLL1	1,50	0,021	1,22	0,002
F2R	2,27	<0,001	2,02	<0,001
FAP			2,12	<0,001
FCGR3A			1,94	0,002
FGF5	1,23	0,047		
FOXP3	1,52	0,006	1,48	0,018
GNPTAB			1,44	0,042
GPR68			1,51	0,011
GREM1	1,91	<0,001	2,38	<0,001
HDAC1			1,43	0,048
HDAC9	1,65	<0,001	1,67	0,004
HRAS	1,65	0,005	1,58	0,021
IGFBP3	1,94	<0,001	1,85	<0,001
INHBA	2,03	<0,001	2,64	<0,001
JAG1	1,41	0,027	1,50	0,008
KCTD12			1,51	0,017
KHDRBS3	1,48	0,029	1,54	0,014
KPNA2			1,46	0,050
LAMA3	1,35	0,040		
LAMC1	1,77	0,012		
LTBP2			1,82	<0,001
LUM	1,51	0,021	1,53	0,009
MELK	1,38	0,020	1,49	0,001
MKI67			1,37	0,014
MMP11	1,73	<0,001	1,69	<0,001
MRPL13			1,30	0,046
MYBL2	1,56	<0,001	1,72	<0,001

ES 2 537 403 T3

MYLK3			1,17	0,007
NOX4	1,58	0,005	1,96	<0,001
NRIP3			1,30	0,040
NRP1			1,53	0,021
OLFML2B			1,54	0,024
OSM	1,43	0,018		
PATE1	1,20	<0,001	1,33	<0,001
PCNA			1,64	0,003
PEX10	1,41	0,041	1,64	0,003
PIK3CA	1,38	0,037		
PLK1	1,52	0,009	1,67	0,002
PLOD2			1,65	0,002
POSTN	1,79	<0,001	2,06	<0,001
PTK6	1,67	0,002	2,38	<0,001
PTTG1	1,56	0,002	1,54	0,003
RAD21	1,61	0,036	1,53	0,005
RAD51			1,33	0,009
RALA	1,95	0,004	1,60	0,007
REG4			1,43	0,042
ROBO2	1,46	0,024		
RRM1			1,44	0,033
RRM2	1,50	0,003	1,48	<0,001
SAT1	1,42	0,009	1,43	0,012
SEC14L1			1,64	0,002
SFRP4	2,07	<0,001	2,40	<0,001
SHMT2	1,52	0,030	1,60	0,001
SLC44A1			1,42	0,039
SPARC	1,93	<0,001	2,21	<0,001
SULF1	1,63	0,006	2,04	<0,001
THBS2	1,95	<0,001	2,26	<0,001
THY1	1,69	0,016	1,95	0,002
TK1			1,43	0,003
TOP2A	1,57	0,002	2,11	<0,001
TPX2	1,84	<0,001	2,27	<0,001
UBE2C	1,41	0,011	1,44	0,006
UBE2T	1,63	0,001		
UHRF1	1,51	0,007	1,69	<0,001
WISP1	1,47	0,045		
WNT5A	1,35	0,027	1,63	0,001
ZWINT	1,36	0,045		

Tabla 8B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con ILRc para muestras positivas para fusión TMRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente con buen pronóstico)

Tabla 8B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AAMP	0,57	0,007	0,58	<0,001
ABCA5			0,80	0,044
ACE	0,65	0,023	0,55	<0,001
ACOX2			0,55	<0,001
ADH5			0,68	0,022
AKAP1			0,81	0,043
ALDH1A2	0,72	0,036	0,43	<0,001
ANPEP	0,66	0,022	0,46	<0,001
APRT			0,73	0,040
AXIN2			0,60	<0,001
AZGP1	0,57	<0,001	0,65	<0,001
BCL2			0,69	0,035
BIK	0,71	0,045		
BIN1	0,71	0,004	0,71	0,009
BTRC	0,66	0,003	0,58	<0,001
C7			0,64	0,006
CADM1	0,61	<0,001	0,47	<0,001
CCL2			0,73	0,042
CCNH	0,69	0,022		
CD44	0,56	<0,001	0,58	<0,001
CD82			0,72	0,033
CDC25B	0,74	0,028		
CDH1	0,75	0,030	0,72	0,010
CDH19			0,56	0,015
CDK3			0,78	0,045
CDKN1C	0,74	0,045	0,70	0,014
CSF1			0,72	0,037
CTSB			0,69	0,048
CTSL2			0,58	0,005
CYP3A5	0,51	<0,001	0,30	<0,001
DHX9	0,89	0,006	0,87	0,012
DLC1			0,64	0,023
DLGAP1	0,69	0,010	0,49	<0,001
DPP4	0,64	<0,001	0,56	<0,001
DPT			0,63	0,003
EGR1			0,69	0,035
EGR3			0,68	0,025

ES 2 537 403 T3

EIF2S3			0,70	0,021
EIF5	0,71	0,030		
ELK4	0,71	0,041	0,60	0,003
EPHA2	0,72	0,036	0,66	0,011
EPHB4			0,65	0,007
ERCC1			0,68	0,023
ESR2			0,64	0,027
FAM107A	0,64	0,003	0,61	0,003
FAM13C	0,68	0,006	0,55	<0,001
FGFR2	0,73	0,033	0,59	<0,001
FKBP5			0,60	0,006
FLNC	0,68	0,024	0,65	0,012
FLT1			0,71	0,027
FOS			0,62	0,006
FOXO1			0,75	0,010
GADD45B			0,68	0,020
GHR			0,62	0,006
GPM6B			0,57	<0,001
GSTM1	0,68	0,015	0,58	<0,001
GSTM2	0,65	0,005	0,47	<0,001
HGD	0,63	0,001	0,71	0,020
HK1	0,67	0,003	0,62	0,002
HLF			0,59	<0,001
HNF1B	0,66	0,004	0,61	0,001
IER3			0,70	0,026
IGF1	0,63	0,005	0,55	<0,001
IGF1R			0,76	0,049
IGFBP2	0,59	0,007	0,64	0,003
IL6ST			0,65	0,005
IL8	0,61	0,005	0,66	0,019
ILK			0,64	0,015
ING5	0,73	0,033	0,70	0,009
ITGA7	0,72	0,045	0,69	0,019
ITGB4			0,63	0,002
KLC1			0,74	0,045
KLK1	0,56	0,002	0,49	<0,001
KLK10			0,68	0,013
KLK11			0,66	0,003
KLK2	0,66	0,045	0,65	0,011
KLK3	0,75	0,048	0,77	0,014
KRT15	0,71	0,017	0,50	<0,001

ES 2 537 403 T3

KRT5	0,73	0,031	0,54	<0,001
LAMA5			0,70	0,044
LAMB3	0,70	0,005	0,58	<0,001
LGALS3			0,69	0,025
LIG3			0,68	0,022
MDK	0,69	0,035		
MGMT	0,59	0,017	0,60	<0,001
MGST1			0,73	0,042
MICA			0,70	0,009
MPPED2	0,72	0,031	0,54	<0,001
MTSS1	0,62	0,003		
MYBPC1			0,50	<0,001
NCAPD3	0,62	0,007	0,38	<0,001
NCOR1			0,82	0,048
NFAT5	0,60	0,001	0,62	<0,001
NRG1	0,66	0,040	0,61	0,029
NUP62	0,75	0,037		
OMD	0,54	<0,001		
PAGE4			0,64	0,005
PCA3			0,66	0,012
PCDHGB7			0,68	0,018
PGR			0,60	0,012
PPAP2B			0,62	0,010
PPP1R12A	0,73	0,031	0,58	0,003
PRIMA1			0,65	0,013
PROM1	0,41	0,013		
PTCH1	0,64	0,006		
PTEN			0,75	0,047
PTGS2			0,67	0,011
PTK2B			0,66	0,005
PTPN1			0,71	0,026
RAGE	0,70	0,012		
RARB			0,68	0,016
RGS10			0,84	0,034
RHOB			0,66	0,016
RND3			0,63	0,004
SDHC	0,73	0,044	0,69	0,016
SERPINA3	0,67	0,011	0,51	<0,001
SERPINB5			0,42	<0,001
SH3RF2	0,66	0,012	0,51	<0,001
SLC22A3	0,59	0,003	0,48	<0,001

SMAD4	0,64	0,004	0,49	<0,001
SMARCC2			0,73	0,042
SMARCD1	0,73	<0,001	0,76	0,035
SMO			0,64	0,006
SNAI1			0,53	0,008
SOD1			0,60	0,003
SRC	0,64	<0,001	0,61	<0,001
SRD5A2	0,63	0,004	0,59	<0,001
STAT3			0,64	0,014
STAT5A			0,70	0,032
STAT5B	0,74	0,034	0,63	0,003
SVIL			0,71	0,028
TGFB11			0,68	0,036
TMPRSS2	0,72	0,015	0,67	<0,001
TNFRSF10A			0,69	0,010
TNFRSF10B	0,67	0,007	0,64	0,001
TNFRSF18	0,38	0,003		
TNFSF10			0,71	0,025
TP53	0,68	0,004	0,57	<0,001
TP63	0,75	0,049	0,52	<0,001
TPM2			0,62	0,007
TRAF3IP2	0,71	0,017	0,68	0,005
TRO			0,72	0,033
TUBB2A			0,69	0,038
VCL			0,62	<0,001
VEGFA			0,71	0,037
WWOX			0,65	0,004
ZFHX3	0,77	0,011	0,73	0,012
ZFP36			0,69	0,018
ZNF827	0,68	0,013	0,49	<0,001

5 Las tablas 9A y 9B proporcionan genes asociados significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, con estado de fusión de TMPRSS en el patrón de Gleason primario. La expresión aumentada de genes en la tabla 9A está asociada positivamente con positividad para fusión de TMPRSS, mientras que la expresión aumentada de genes en la tabla 10A está asociada negativamente con positividad para fusión de TMPRSS.

Tabla 9A

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con estado de fusión de TMPRSS en el patrón de Gleason primario con razón de probabilidades (OR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente con positividad para fusión de TMPRSS)

10

Tabla 9A					
Símbolo oficial	Valor de p	Razón de probabilidades	Símbolo oficial	Valor de p	Razón de probabilidades
ABCC8	<0,001	1,86	MAP3K5	<0,001	2,06
ALDH18A1	0,005	1,49	MAP7	<0,001	2,74
ALKBH3	0,043	1,30	MSH2	0,005	1,59

ES 2 537 403 T3

ALOX5	<0,001	1,66	MSH3	0,006	1,45
AMPD3	<0,001	3,92	MUC1	0,012	1,42
APEX1	<0,001	2,00	MYO6	<0,001	3,79
ARHGDIB	<0,001	1,87	NCOR2	0,001	1,62
ASAP2	0,019	1,48	NDRG1	<0,001	6,77
ATXN1	0,013	1,41	NETO2	<0,001	2,63
BMPR1B	<0,001	2,37	ODC1	<0,001	1,98
CACNA1D	<0,001	9,01	OR51E1	<0,001	2,24
CADPS	0,015	1,39	PDE9A	<0,001	2,21
CD276	0,003	2,25	PEX10	<0,001	3,41
CDH1	0,016	1,37	PGK1	0,022	1,33
CDH7	<0,001	2,22	PLA2G7	<0,001	5,51
CDK7	0,025	1,43	PPP3CA	0,047	1,38
COL9A2	<0,001	2,58	PSCA	0,013	1,43
CRISP3	<0,001	2,60	PSMD13	0,004	1,51
CTNND1	0,033	1,48	PTCH1	0,022	1,38
ECE1	<0,001	2,22	PTK2	0,014	1,38
EIF5	0,023	1,34	PTK6	<0,001	2,29
EPHB4	0,005	1,51	PTK7	<0,001	2,45
ERG	<0,001	14,5	PTPRK	<0,001	1,80
FAM171B	0,047	1,32	RAB30	0,001	1,60
FAM73A	0,008	1,45	REG4	0,018	1,58
FASN	0,004	1,50	RELA	0,001	1,62
GNPTAB	<0,001	1,60	RFX1	0,020	1,43
GPS1	0,006	1,45	RGS10	<0,001	1,71
GRB7	0,023	1,38	SCUBE2	0,009	1,48
HDAC1	<0,001	4,95	SEPT9	<0,001	3,91
HGD	<0,001	1,64	SH3RF2	0,004	1,48
HIP1	<0,001	1,90	SH3YL1	<0,001	1,87
HNF1B	<0,001	3,55	SHH	<0,001	2,45
HSPA8	0,041	1,32	SIM2	<0,001	1,74
IGF1R	0,001	1,73	SIPA1L1	0,021	1,35
ILF3	<0,001	1,91	SLC22A3	<0,001	1,63
IMMT	0,025	1,36	SLC44A1	<0,001	1,65
ITPR1	<0,001	2,72	SPINT1	0,017	1,39
ITPR3	<0,001	5,91	TFDP1	0,005	1,75
JAG1	0,007	1,42	TMPRSS2ERGA	0,002	14E5
KCNN2	<0,001	2,80	TMPRSS2ERGB	<0,001	1,97
KHDRBS3	<0,001	2,63	TRIM14	<0,001	1,65
KIAA0247	0,019	1,38	TSTA3	0,018	1,38
KLK11	<0,001	1,98	UAP1	0,046	1,39

LAMC1	0,008	1,56	UBE2G1	0,001	1,66
LAMC2	<0,001	3,30	UGDH	<0,001	2,22
LOX	0,009	1,41	XRCC5	<0,001	1,66
LRP1	0,044	1,30	ZMYND8	<0,001	2,19

Tabla 9B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con estado de fusión de TMPRSS en el patrón de Gleason primario con razón de probabilidades (OR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente con positividad para fusión de TMPRSS)

5

Símbolo oficial	Valor de p	Razón de probabilidades
ABCC4	0,045	0,77
ABHD2	<0,001	0,38
ACTR2	0,027	0,73
ADAMTS1	0,024	0,58
ADH5	<0,001	0,58
AGTR2	0,016	0,64
AKAP1	0,013	0,70
AKT2	0,015	0,71
ALCAM	<0,001	0,45
ALDH1A2	0,004	0,70
ANPEP	<0,001	0,43
ANXA2	0,010	0,71
APC	0,036	0,73
APOC1	0,002	0,56
APOE	<0,001	0,44
ARF1	0,041	0,77
ATM	0,036	0,74
AURKB	<0,001	0,62
AZGP1	<0,001	0,54
BBC3	0,030	0,74
BCL2	0,012	0,70
BIN1	0,021	0,74
BTG1	0,004	0,67
BTG3	0,003	0,63
C7	0,023	0,74
CADM1	0,007	0,69
CASP1	0,011	0,70
CAV1	0,011	0,71
CCND1	0,019	0,72
CCR1	0,022	0,73
CD44	<0,001	0,57
CD68	<0,001	0,54

ES 2 537 403 T3

CD82	0,002	0,66
CDH5	0,007	0,66
CDKN1A	<0,001	0,60
CDKN2B	<0,001	0,54
CDKN2C	0,012	0,72
CDKN3	0,037	0,77
CHN1	0,038	0,75
CKS2	<0,001	0,48
COL11A1	0,017	0,72
COL1A1	<0,001	0,59
COL1A2	0,001	0,62
COL3A1	0,027	0,73
COL4A1	0,043	0,76
COL5A1	0,039	0,74
COL5A2	0,026	0,73
COL6A1	0,008	0,66
COL6A3	<0,001	0,59
COL8A1	0,022	0,74
CSF1	0,011	0,70
CTNNA1	0,021	0,69
CTSB	<0,001	0,62
CTSD	0,036	0,68
CTSK	0,007	0,70
CTSS	0,002	0,64
CXCL12	<0,001	0,48
CXCR4	0,005	0,68
CXCR7	0,046	0,76
CYR61	0,004	0,65
DAP	0,002	0,64
DARC	0,021	0,73
DDR2	0,021	0,73
DHRS9	<0,001	0,52
DIAPH1	<0,001	0,56
DICER1	0,029	0,75
DLC1	0,013	0,72
DLGAP1	<0,001	0,60
DLL4	<0,001	0,57
DPT	0,006	0,68
DUSP1	0,012	0,68
DUSP6	0,001	0,62
DVL1	0,037	0,75

ES 2 537 403 T3

EFNB2	<0,001	0,32
EGR1	0,003	0,65
ELK4	<0,001	0,60
ERBB2	<0,001	0,61
ERBB3	0,045	0,76
ESR2	0,010	0,70
ETV1	0,042	0,74
FABP5	<0,001	0,21
FAM13C	0,006	0,67
FCGR3A	0,018	0,72
FGF17	0,009	0,71
FGF6	0,011	0,70
FGF7	0,003	0,63
FN1	0,006	0,69
FOS	0,035	0,74
FOXP3	0,010	0,71
GABRG2	0,029	0,74
GADD45B	0,003	0,63
GDF15	<0,001	0,54
GPM6B	0,004	0,67
GPNMB	0,001	0,62
GSN	0,009	0,69
HLA-G	0,050	0,74
HLF	0,018	0,74
HPS1	<0,001	0,48
HSD17B3	0,003	0,60
HSD17B4	<0,001	0,56
HSPB1	<0,001	0,38
HSPB2	0,002	0,62
IFI30	0,049	0,75
IFNG	0,006	0,64
IGF1	0,016	0,73
IGF2	0,001	0,57
IGFBP2	<0,001	0,51
IGFBP3	<0,001	0,59
IGFBP6	<0,001	0,57
IL10	<0,001	0,62
IL17A	0,012	0,63
IL1A	0,011	0,59
IL2	0,001	0,63
IL6ST	<0,001	0,52

ES 2 537 403 T3

INSL4	0,014	0,71
ITGA1	0,009	0,69
ITGA4	0,007	0,68
JUN	<0,001	0,59
KIT	<0,001	0,64
KRT76	0,016	0,70
LAG3	0,002	0,63
LAPTM5	<0,001	0,58
LGALS3	<0,001	0,53
LTBP2	0,011	0,71
LUM	0,012	0,70
MAOA	0,020	0,73
MAP4K4	0,007	0,68
MGST1	<0,001	0,54
MMP2	<0,001	0,61
MPPED2	<0,001	0,45
MRC1	0,005	0,67
MTPN	0,002	0,56
MTSS1	<0,001	0,53
MVP	0,009	0,72
MYBPC1	<0,001	0,51
MYLK3	0,001	0,58
NCAM1	<0,001	0,59
NCAPD3	<0,001	0,40
NCOR1	0,004	0,69
NFKBIA	<0,001	0,63
NNMT	0,006	0,66
NPBWR1	0,027	0,67
OAZ1	0,049	0,64
OLFML3	<0,001	0,56
OSM	<0,001	0,64
PAGE1	0,012	0,52
PDGFRB	0,016	0,73
PECAM1	<0,001	0,55
PGR	0,048	0,77
PIK3CA	<0,001	0,55
PIK3CG	0,008	0,71
PLAU	0,044	0,76
PLK1	0,006	0,68
PLOD2	0,013	0,71
PLP2	0,024	0,73

ES 2 537 403 T3

PNLIPRP2	0,009	0,70
PPAP2B	<0,001	0,62
PRKAR2B	<0,001	0,61
PRKCB	0,044	0,76
PROS1	0,005	0,67
PTEN	<0,001	0,47
PTGER3	0,007	0,69
PTH1R	0,011	0,70
PTK2B	<0,001	0,61
PTPN1	0,028	0,73
RAB27A	<0,001	0,21
RAD51	<0,001	0,51
RAD9A	0,030	0,75
RARB	<0,001	0,62
RASSF1	0,038	0,76
RECK	0,009	0,62
RHOB	0,004	0,64
RHOC	<0,001	0,56
RLN1	<0,001	0,30
RND3	0,014	0,72
S100P	0,002	0,66
SDC2	<0,001	0,61
SEMA3A	0,001	0,64
SMAD4	<0,001	0,64
SPARC	<0,001	0,59
SPARCL1	<0,001	0,56
SPINK1	<0,001	0,26
SRD5A1	0,039	0,76
STAT1	0,026	0,74
STS	0,006	0,64
SULF1	<0,001	0,53
TFF3	<0,001	0,19
TGFA	0,002	0,65
TGFB111	0,040	0,77
TGFB2	0,003	0,66
TGFB3	<0,001	0,54
TGFBR2	<0,001	0,61
THY1	<0,001	0,63
TIMP2	0,004	0,66
TIMP3	<0,001	0,60
TMPRSS2	<0,001	0,40

TNFSF11	0,026	0,63
TPD52	0,002	0,64
TRAM1	<0,001	0,45
TRPC6	0,002	0,64
TUBB2A	<0,001	0,49
VCL	<0,001	0,57
VEGFB	0,033	0,73
VEGFC	<0,001	0,61
VIM	0,012	0,69
WISP1	0,030	0,75
WNT5A	<0,001	0,50

5 Se investigó un efecto de campo molecular y se determinó que los niveles de expresión de células de aspecto histológicamente normal adyacentes al tumor mostraban una firma molecular de cáncer de próstata. Las tablas 10A y 10B proporcionan genes asociados significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, con ILRc o ILRb en muestras no tumorales. La tabla 10A está asociada negativamente con buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de genes en la tabla 10B está asociada positivamente con buen pronóstico.

Tabla 10A

10 Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con ILRc o ILRb en muestras no tumorales con razón de riesgo (HR) > 1,0 (la expresión aumentada está asociada negativamente con buen pronóstico)

Tabla 10A Símbolo oficial	ILRc		ILRb	
	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ALCAM			1,278	0,036
ASPN	1,309	0,032		
BAG5	1,458	0,004		
BRCA2	1,385	<0,001		
CACNA1D			1,329	0,035
CD164			1,339	0,020
CDKN2B	1,398	0,014		
COL3A1	1,300	0,035		
COL4A1	1,358	0,019		
CTNND2			1,370	0,001
DARC	1,451	0,003		
DICER1			1,345	<0,001
DPP4			1,358	0,008
EFNB2			1,323	0,007
FASN			1,327	0,035
GHR			1,332	0,048
HSPA5			1,260	0,048
INHBA	1,558	<0,001		
KCNN2			1,264	0,045
KRT76			1,115	<0,001
LAMC1	1,390	0,014		
LAMC2			1,216	0,042

ES 2 537 403 T3

LIG3			1,313	0,030
MAOA			1,405	0,013
MCM6	1,307	0,036		
MKI67	1,271	0,008		
NEK2			1,312	0,016
NPBWR1	1,278	0,035		
ODC1			1,320	0,010
PEX10			1,361	0,014
PGK1	1,488	0,004		
PLA2G7			1,337	0,025
POSTN	1,306	0,043		
PTK6			1,344	0,005
REG4			1,348	0,009
RGS7			1,144	0,047
SFRP4	1,394	0,009		
TARP			1,412	0,011
TFF1			1,346	0,010
TGFBR2	1,310	0,035		
THY1	1,300	0,038		
TMPRSS2ERGA			1,333	<0,001
TPD52			1,374	0,015
TRPC6	1,272	0,046		
UBE2C	1,323	0,007		
UHRF1	1,325	0,021		

Tabla 10B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con ILRc o ILRb en muestras no tumorales con razón de riesgo (HR) < 1,0 (la expresión aumentada está asociada negativamente con buen pronóstico)

Tabla 10B Símbolo oficial	ILRc		ILRb	
	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ABCA5	0,807	0,028		
ABCC3	0,760	0,019	0,750	0,003
ABHD2	0,781	0,028		
ADAM15	0,718	0,005		
AKAP1	0,740	0,009		
AMPD3			0,793	0,013
ANGPT2			0,752	0,027
ANXA2			0,776	0,035
APC	0,755	0,014		
APRT	0,762	0,025		
AR	0,752	0,015		
ARHGDI3			0,753	<0,001

ES 2 537 403 T3

BIN1	0,738	0,016		
CADM1	0,711	0,004		
CCNH	0,820	0,041		
CCR1			0,749	0,007
CDK14			0,772	0,014
CDK3	0,819	0,044		
CDKN1C	0,808	0,038		
CHAF1A	0,634	0,002	0,779	0,045
CHN1			0,803	0,034
CHRAC1	0,751	0,014	0,779	0,021
COL5A1			0,736	0,012
COL5A2			0,762	0,013
COL6A1			0,757	0,032
COL6A3			0,757	0,019
CSK	0,663	<0,001	0,698	<0,001
CTSK			0,782	0,029
CXCL12			0,771	0,037
CXCR7			0,753	0,008
CYP3A5	0,790	0,035		
DDIT4			0,725	0,017
DIAPH1			0,771	0,015
DLC1	0,744	0,004	0,807	0,015
DLGAP1	0,708	0,004		
DUSP1	0,740	0,034		
EDN1			0,742	0,010
EGR1	0,731	0,028		
EIF3H	0,761	0,024		
EIF4E	0,786	0,041		
ERBB2	0,664	0,001		
ERBB4	0,764	0,036		
ERCC1	0,804	0,041		
ESR2			0,757	0,025
EZH2			0,798	0,048
FAAH	0,798	0,042		
FAM13C	0,764	0,012		
FAM171B			0,755	0,005
FAM49B			0,811	0,043
FAM73A	0,778	0,015		
FASLG			0,757	0,041
FGFR2	0,735	0,016		
FOS	0,690	0,008		

ES 2 537 403 T3

FYN	0,788	0,035	0,777	0,011
GPNMB			0,762	0,011
GSK3B	0,792	0,038		
HGD	0,774	0,017		
HIRIP3	0,802	0,033		
HSP90AB1	0,753	0,013		
HSPB1	0,764	0,021		
HSPE1	0,668	0,001		
IFI30			0,732	0,002
IGF2			0,747	0,006
IGFBP5			0,691	0,006
IL6ST			0,748	0,010
IL8			0,785	0,028
IMMT			0,708	<0,001
ITGA6	0,747	0,008		
ITGAV			0,792	0,016
ITGB3			0,814	0,034
ITPR3	0,769	0,009		
JUN	0,655	0,005		
KHDRBS3			0,764	0,012
KLF6	0,714	<0,001		
KLK2	0,813	0,048		
LAMA4			0,702	0,009
LAMA5	0,744	0,011		
LAPTM5			0,740	0,009
LGALS3	0,773	0,036	0,788	0,024
LIMS1			0,807	0,012
MAP3K5			0,815	0,034
MAP3K7			0,809	0,032
MAP4K4	0,735	0,018	0,761	0,010
MAPKAPK3	0,754	0,014		
MICA	0,785	0,019		
MTA1			0,808	0,043
MVP			0,691	0,001
MYLK3			0,730	0,039
MYO6	0,780	0,037		
NCOA1			0,787	0,040
NCOR1			0,876	0,020
NDRG1	0,761	<0,001		
NFAT5	0,770	0,032		
NFKBIA			0,799	0,018

ES 2 537 403 T3

NME2			0,753	0,005
NUP62			0,842	0,032
OAZ1			0,803	0,043
OLFML2B			0,745	0,023
OLFML3			0,743	0,009
OSM			0,726	0,018
PCA3	0,714	0,019		
PECAM1			0,774	0,023
PIK3C2A			0,768	0,001
PIM1	0,725	0,011		
PLOD2			0,713	0,008
PPP3CA	0,768	0,040		
PROM1			0,482	<0,001
PTEN			0,807	0,012
PTGS2	0,726	0,011		
PTTG1			0,729	0,006
PYCARD			0,783	0,012
RAB30			0,730	0,002
RAGE	0,792	0,012		
RFX1	0,789	0,016	0,792	0,010
RGS10	0,781	0,017		
RUNX1			0,747	0,007
SDHC			0,827	0,036
SEC23A			0,752	0,010
SEPT9			0,889	0,006
SERPINA3			0,738	0,013
SLC25A21			0,788	0,045
SMARCD1	0,788	0,010	0,733	0,007
SMO	0,813	0,035		
SRC	0,758	0,026		
SRD5A2			0,738	0,005
ST5			0,767	0,022
STAT5A			0,784	0,039
TGFB2	0,771	0,027		
TGFB3			0,752	0,036
THBS2			0,751	0,015
TNFRSF10B	0,739	0,010		
TPX2			0,754	0,023
TRAF3IP2			0,774	0,015
TRAM1	0,868	<0,001	0,880	<0,001
TRIM14	0,785	0,047		

TUBB2A	0,705	0,010		
TYMP			0,778	0,024
UAP1	0,721	0,013		
UTP23	0,763	0,007	0,826	0,018
VCL			0,837	0,040
VEGFA	0,755	0,009		
WDR19	0,724	0,005		
YBX1			0,786	0,027
ZFP36	0,744	0,032		
ZNF827	0,770	0,043		

La tabla 11 proporciona genes que están asociados significativamente ($p < 0,05$) con ILRc o ILRb tras ajuste para patrón de Gleason o patrón de Gleason máximo.

5 Tabla 11

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con ILRc o ILRb tras ajuste para patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo, algunos con $HR \leq 1,0$ y algunos con $HR > 1,0$

Tabla 11	ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
HSPA5	0,710	0,009	1,288	0,030		
ODC1	0,741	0,026	1,343	0,004	1,261	0,046

10 Las tablas 12A y 12B proporcionan genes que están asociados significativamente ($p < 0,05$) con supervivencia específica a cáncer de próstata (SECP) en el patrón de Gleason primario. La expresión aumentada de genes en la tabla 12A está asociada negativamente con buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de genes en la tabla 12B está asociada positivamente con buen pronóstico.

Tabla 12A

15 Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con supervivencia específica a cáncer de próstata (SECP) en el patrón de Gleason primario, $HR > 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente con buen pronóstico)

Tabla 12A					
Símbolo oficial	HR	Valor de p	Símbolo oficial	HR	Valor de p
AKR1C3	1,476	0,016	GREM1	1,942	<0,001
ANLN	1,517	0,006	IFI30	1,482	0,048
APOC1	1,285	0,016	IGFBP3	1,513	0,027
APOE	1,490	0,024	INHBA	3,060	<0,001
ASPN	3,055	<0,001	KIF4A	1,355	0,001
ATP5E	1,788	0,012	KLK14	1,187	0,004
AURKB	1,439	0,008	LAPTM5	1,613	0,006
BGN	2,640	<0,001	LTBP2	2,018	<0,001
BIRC5	1,611	<0,001	MMP11	1,869	<0,001
BMP6	1,490	0,021	MYBL2	1,737	0,013
BRCA1	1,418	0,036	NEK2	1,445	0,028
CCNB1	1,497	0,021	NOX4	2,049	<0,001
CD276	1,668	0,005	OLFML2B	1,497	0,023
CDC20	1,730	<0,001	PLK1	1,603	0,006

CDH11	1,565	0,017	POSTN	2,585	<0,001
CDH7	1,553	0,007	PPFIA3	1,502	0,012
CDKN2B	1,751	0,003	PTK6	1,527	0,009
CDKN2C	1,993	0,013	PTTG1	1,382	0,029
CDKN3	1,404	0,008	RAD51	1,304	0,031
CENPF	2,031	<0,001	RGS7	1,251	<0,001
CHAF1A	1,376	0,011	RRM2	1,515	<0,001
CKS2	1,499	0,031	SAT1	1,607	0,004
COL1A1	2,574	<0,001	SDC1	1,710	0,007
COL1A2	1,607	0,011	SESN3	1,399	0,045
COL3A1	2,382	<0,001	SFRP4	2,384	<0,001
COL4A1	1,970	<0,001	SHMT2	1,949	0,003
COL5A2	1,938	0,002	SPARC	2,249	<0,001
COL8A1	2,245	<0,001	STMN1	1,748	0,021
CTHRC1	2,085	<0,001	SULF1	1,803	0,004
CXCR4	1,783	0,007	THBS2	2,576	<0,001
DDIT4	1,535	0,030	THY1	1,908	0,001
DYNLL1	1,719	0,001	TK1	1,394	0,004
F2R	2,169	<0,001	TOP2A	2,119	<0,001
FAM171B	1,430	0,044	TPX2	2,074	0,042
FAP	1,993	0,002	UBE2C	1,598	<0,001
FCGR3A	2,099	<0,001	UGT2B15	1,363	0,016
FN1	1,537	0,024	UHRF1	1,642	0,001
GPR68	1,520	0,018	ZWINT	1,570	0,010

Tabla 12B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con supervivencia específica a cáncer de próstata (SECP) en el patrón de Gleason primario, HR < 1,0 (la expresión aumentada está asociada positivamente con buen pronóstico)

Tabla 12B					
Símbolo oficial	HR	Valor de p	Símbolo oficial	HR	Valor de p
AAMP	0,649	0,040	IGFBP6	0,578	0,003
ABCA5	0,777	0,015	IL2	0,528	0,010
ABCG2	0,715	0,037	IL6ST	0,574	<0,001
ACOX2	0,673	0,016	IL8	0,540	0,001
ADH5	0,522	<0,001	ING5	0,688	0,015
ALDH1A2	0,561	<0,001	ITGA6	0,710	0,005
AMACR	0,693	0,029	ITGA7	0,676	0,033
AMPD3	0,750	0,049	JUN	0,506	0,001
ANPEP	0,531	<0,001	KIT	0,628	0,047
ATXN1	0,640	0,011	KLK1	0,523	0,002
AXIN2	0,657	0,002	KLK2	0,581	<0,001
AZGP1	0,617	<0,001	KLK3	0,676	<0,001

ES 2 537 403 T3

BDKRB1	0,553	0,032	KRT15	0,684	0,005
BIN1	0,658	<0,001	KRT18	0,536	<0,001
BTRC	0,716	0,011	KRT5	0,673	0,004
C7	0,531	<0,001	KRT8	0,613	0,006
CADM1	0,646	0,015	LAMB3	0,740	0,027
CASP7	0,538	0,029	LGALS3	0,678	0,007
CCNH	0,674	0,001	MGST1	0,640	0,002
CD164	0,606	<0,001	MPPED2	0,629	<0,001
CD44	0,687	0,016	MTSS1	0,705	0,041
CDK3	0,733	0,039	MYBPC1	0,534	<0,001
CHN1	0,653	0,014	NCAPD3	0,519	<0,001
COL6A1	0,681	0,015	NFAT5	0,536	<0,001
CSF1	0,675	0,019	NRG1	0,467	0,007
CSRP1	0,711	0,007	OLFML3	0,646	0,001
CXCL12	0,650	0,015	OMD	0,630	0,006
CYP3A5	0,507	<0,001	OR51E2	0,762	0,017
CYR61	0,569	0,007	PAGE4	0,518	<0,001
DLGAP1	0,654	0,004	PCA3	0,581	<0,001
DNM3	0,692	0,010	PGF	0,705	0,038
DPP4	0,544	<0,001	PPAP2B	0,568	<0,001
DPT	0,543	<0,001	PPP1R12A	0,694	0,017
DUSP1	0,660	0,050	PRIMA1	0,678	0,014
DUSP6	0,699	0,033	PRKCA	0,632	0,001
EGR1	0,490	<0,001	PRKCB	0,692	0,028
EGR3	0,561	<0,001	PROM1	0,393	0,017
EIF5	0,720	0,035	PTEN	0,689	0,002
ERBB3	0,739	0,042	PTGS2	0,611	0,004
FAAH	0,636	0,010	PTH1R	0,629	0,031
FAM107A	0,541	<0,001	RAB27A	0,721	0,046
FAM13C	0,526	<0,001	RND3	0,678	0,029
FAS	0,689	0,030	RNF114	0,714	0,035
FGF10	0,657	0,024	SDHC	0,590	<0,001
FKBP5	0,699	0,040	SERPINA3	0,710	0,050
FLNC	0,742	0,036	SH3RF2	0,570	0,005
FOS	0,556	0,005	SLC22A3	0,517	<0,001
FOXQ1	0,666	0,007	SMAD4	0,528	<0,001
GADD45B	0,554	0,002	SMO	0,751	0,026
GDF15	0,659	0,009	SRC	0,667	0,004
GHR	0,683	0,027	SRD5A2	0,488	<0,001
GPM6B	0,666	0,005	STAT5B	0,700	0,040
GSN	0,646	0,006	SVIL	0,694	0,024

GSTM1	0,672	0,006	TFF3	0,701	0,045
GSTM2	0,514	<0,001	TGFB111	0,670	0,029
HGD	0,771	0,039	TGFB2	0,646	0,010
HIRIP3	0,730	0,013	TNFRSF10B	0,685	0,014
HK1	0,778	0,048	TNFSF10	0,532	<0,001
HLF	0,581	<0,001	TPM2	0,623	0,005
HNF1B	0,643	0,013	TRO	0,767	0,049
HSD17B10	0,742	0,029	TUBB2A	0,613	0,003
IER3	0,717	0,049	VEGFB	0,780	0,034
IGF1	0,612	<0,001	ZFP36	0,576	0,001
			ZNF827	0,644	0,014

El análisis de la expresión génica y aumento del grado/aumento del estadio se basó en modelos de regresión logística ordinal de una variable usando estimadores de probabilidad ponderada máxima para cada gen en la lista de genes (727 genes de prueba y 5 genes de referencia). Se generaron valores de P usando una prueba de Wald de la hipótesis nula de que la razón de probabilidades (OR) es uno. Se notificaron tanto los valores de q como los valores de p no ajustados (la menor FDR a la que se rechaza la prueba de hipótesis en cuestión). Los valores de p no ajustados <0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Puesto que se seleccionaron dos muestras de tumor para cada paciente, este análisis se realizó usando las 2 muestras de cada paciente de la siguiente forma: (1) análisis usando la muestra de patrón de Gleason primario de cada paciente (muestras A1 y B2 tal como se describe en la tabla 2); y (2) análisis usando la muestra de patrón de Gleason máximo de cada paciente (muestras A1 y B1 tal como se describe en la tabla 2). Se encontró que 200 genes estaban asociados significativamente ($p < 0,05$) con aumento del grado/aumento del estadio en la muestra de patrón de Gleason primario (PGP) y se encontró que 203 genes estaban asociados significativamente ($p < 0,05$) con aumento del grado/aumento del estadio en la muestra de patrón de Gleason máximo (HGP).

Las tablas 13A y 13B proporcionan genes asociados significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, con aumento del grado/aumento del estadio en el patrón de Gleason primario y/o máximo. La expresión aumentada de genes en la tabla 13A está asociada positivamente con riesgo superior de aumento del grado/aumento del estadio (mal pronóstico), mientras que la expresión aumentada de genes en la tabla 13B está asociada negativamente con riesgo de aumento del grado/aumento del estadio (buen pronóstico).

Tabla 13A

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con aumento del grado/aumento del estadio en el patrón de Gleason primario (PGP) y el patrón de Gleason máximo (HGP), OR > 1,0 (la expresión aumentada está asociada positivamente con riesgo superior de aumento del grado/aumento del estadio (mal pronóstico))

Tabla 13A Gen	PGP		HGP	
	OR	Valor de p	OR	Valor de p
ALCAM	1,52	0,0179	1,50	0,0184
ANLN	1,36	0,0451		.
APOE	1,42	0,0278	1,50	0,0140
ASPN	1,60	0,0027	2,06	0,0001
AURKA	1,47	0,0108		.
AURKB	.	.	1,52	0,0070
BAX	.	.	1,48	0,0095
BGN	1,58	0,0095	1,73	0,0034
BIRC5	1,38	0,0415		.
BMP6	1,51	0,0091	1,59	0,0071
BUB1	1,38	0,0471	1,59	0,0068
CACNA1D	1,36	0,0474	1,52	0,0078

ES 2 537 403 T3

CASP7	.	.	1,32	0,0450
CCNE2	1,54	0,0042		.
CD276	.	.	1,44	0,0265
CDC20	1,35	0,0445	1,39	0,0225
CDKN2B	.	.	1,36	0,0415
CENPF	1,43	0,0172	1,48	0,0102
CLTC	1,59	0,0031	1,57	0,0038
COL1A1	1,58	0,0045	1,75	0,0008
COL3A1	1,45	0,0143	1,47	0,0131
COL8A1	1,40	0,0292	1,43	0,0258
CRISP3	.	.	1,40	0,0256
CTHRC1	.	.	1,56	0,0092
DBN1	1,43	0,0323	1,45	0,0163
DIAPH1	1,51	0,0088	1,58	0,0025
DICER1	.	.	1,40	0,0293
DIO2	.	.	1,49	0,0097
DVL1	.	.	1,53	0,0160
F2R	1,46	0,0346	1,63	0,0024
FAP	1,47	0,0136	1,74	0,0005
FCGR3A	.	.	1,42	0,0221
HPN	.	.	1,36	0,0468
HSD17B4	.	.	1,47	0,0151
HSPA8	1,65	0,0060	1,58	0,0074
IL11	1,50	0,0100	1,48	0,0113
IL1B	1,41	0,0359	.	.
INHBA	1,56	0,0064	1,71	0,0042
KHDRBS3	1,43	0,0219	1,59	0,0045
KIF4A	.	.	1,50	0,0209
KPNA2	1,40	0,0366	.	.
KRT2	.	.	1,37	0,0456
KRT75	.	.	1,44	0,0389
MANF	.	.	1,39	0,0429
MELK	1,74	0,0016	.	.
MKI67	1,35	0,0408	.	.
MMP11	.	.	1,56	0,0057
NOX4	1,49	0,0105	1,49	0,0138
PLAUR	1,44	0,0185	.	.
PLK1	.	.	1,41	0,0246
PTK6	.	.	1,36	0,0391
RAD51	.	.	1,39	0,0300
RAF1	.	.	1,58	0,0036

ES 2 537 403 T3

RRM2	1,57	0,0080	.	.
SESN3	1,33	0,0465	.	.
SFRP4	2,33	<0,0001	2,51	0,0015
SKIL	1,44	0,0288	1,40	0,0368
SOX4	1,50	0,0087	1,59	0,0022
SPINK1	1,52	0,0058	.	.
SPP1	.	.	1,42	0,0224
THBS2	.	.	1,36	0,0461
TK1	.	.	1,38	0,0283
TOP2A	1,85	0,0001	1,66	0,0011
TPD52	1,78	0,0003	1,64	0,0041
TPX2	1,70	0,0010	.	.
UBE2G1	1,38	0,0491	.	.
UBE2T	1,37	0,0425	1,46	0,0162
UHRF1	.	.	1,43	0,0164
VCPIP1	.	.	1,37	0,0458

Tabla 13B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con aumento del grado/aumento del estadio en el patrón de Gleason primario (PGP) y el patrón de Gleason máximo (HGP), OR < 1,0 (la expresión aumentada está asociada negativamente con riesgo superior de aumento del grado/aumento del estadio (mal pronóstico))

5

Tabla 13B	PGP		HGP	
Gen	OR	Valor de p	OR	Valor de p
ABCC3	.	.	0,70	0,0216
ABCC8	0,66	0,0121	.	.
ABCG2	0,67	0,0208	0,61	0,0071
ACE	.	.	0,73	0,0442
ACOX2	0,46	0,0000	0,49	0,0001
ADH5	0,69	0,0284	0,59	0,0047
AIG1	.	.	0,60	0,0045
AKR1C1	.	.	0,66	0,0095
ALDH1A2	0,36	<0,0001	0,36	<0,0001
ALKBH3	0,70	0,0281	0,61	0,0056
ANPEP	.	.	0,68	0,0109
ANXA2	0,73	0,0411	0,66	0,0080
APC	.	.	0,68	0,0223
ATXN1	.	.	0,70	0,0188
AXIN2	0,60	0,0072	0,68	0,0204
AZGP1	0,66	0,0089	0,57	0,0028
BCL2	.	.	0,71	0,0182
BIN1	0,55	0,0005	.	.
BTRC	0,69	0,0397	0,70	0,0251
C7	0,53	0,0002	0,51	<0,0001

ES 2 537 403 T3

CADM1	0,57	0,0012	0,60	0,0032
CASP1	0,64	0,0035	0,72	0,0210
CAV1	0,64	0,0097	0,59	0,0032
CAV2	.	.	0,58	0,0107
CD164	.	.	0,69	0,0260
CD82	0,67	0,0157	0,69	0,0167
CDH1	0,61	0,0012	0,70	0,0210
CDK14	0,70	0,0354	.	.
CDK3	.	.	0,72	0,0267
CDKN1C	0,61	0,0036	0,56	0,0003
CHN1	0,71	0,0214	.	.
COL6A1	0,62	0,0125	0,60	0,0050
COL6A3	0,65	0,0080	0,68	0,0181
CSRP1	0,43	0,0001	0,40	0,0002
CTSB	0,66	0,0042	0,67	0,0051
CTSD	0,64	0,0355	.	.
CTSK	0,69	0,0171	.	.
CTSL1	0,72	0,0402	.	.
CUL1	0,61	0,0024	0,70	0,0120
CXCL12	0,69	0,0287	0,63	0,0053
CYP3A5	0,68	0,0099	0,62	0,0026
DDR2	0,68	0,0324	0,62	0,0050
DES	0,54	0,0013	0,46	0,0002
DHX9	0,67	0,0164	.	.
DLGAP1	.	.	0,66	0,0086
DPP4	0,69	0,0438	0,69	0,0132
DPT	0,59	0,0034	0,51	0,0005
DUSP1	.	.	0,67	0,0214
EDN1	.	.	0,66	0,0073
EDNRA	0,66	0,0148	0,54	0,0005
EIF2C2	.	.	0,65	0,0087
ELK4	0,55	0,0003	0,58	0,0013
ENPP2	0,65	0,0128	0,59	0,0007
EPHA3	0,71	0,0397	0,73	0,0455
EPHB2	0,60	0,0014	.	.
EPHB4	0,73	0,0418	.	.
EPHX3	.	.	0,71	0,0419
ERCC1	0,71	0,0325	.	.
FAM107A	0,56	0,0008	0,55	0,0011
FAM13C	0,68	0,0276	0,55	0,0001
FAS	0,72	0,0404	.	.

ES 2 537 403 T3

FBN1	0,72	0,0395	.	.
FBXW7	0,69	0,0417	.	.
FGF10	0,59	0,0024	0,51	0,0001
FGF7	0,51	0,0002	0,56	0,0007
FGFR2	0,54	0,0004	0,47	<0,0001
FLNA	0,58	0,0036	0,50	0,0002
FLNC	0,45	0,0001	0,40	<0,0001
FLT4	0,61	0,0045	.	.
FOXO1	0,55	0,0005	0,53	0,0005
FOXP3	0,71	0,0275	0,72	0,0354
GHR	0,59	0,0074	0,53	0,0001
GNRH1	0,72	0,0386	.	.
GPM6B	0,59	0,0024	0,52	0,0002
GSN	0,65	0,0107	0,65	0,0098
GSTM1	0,44	<0,0001	0,43	<0,0001
GSTM2	0,42	<0,0001	0,39	<0,0001
HLF	0,46	<0,0001	0,47	0,0001
HPS1	0,64	0,0069	0,69	0,0134
HSPA5	0,68	0,0113	.	.
HSPB2	0,61	0,0061	0,55	0,0004
HSPG2	0,70	0,0359	.	.
ID3	.	.	0,70	0,0245
IGF1	0,45	<0,0001	0,50	0,0005
IGF2	0,67	0,0200	0,68	0,0152
IGFBP2	0,59	0,0017	0,69	0,0250
IGFBP6	0,49	<0,0001	0,64	0,0092
IL6ST	0,56	0,0009	0,60	0,0012
ILK	0,51	0,0010	0,49	0,0004
ITGAD1	0,58	0,0020	0,58	0,0016
ITGA3	0,71	0,0286	0,70	0,0221
ITGA5	.	.	0,69	0,0183
ITGA7	0,56	0,0035	0,42	<0,0001
ITGB1	0,63	0,0095	0,68	0,0267
ITGB3	0,62	0,0043	0,62	0,0040
ITPR1	0,62	0,0032	.	.
JUN	0,73	0,0490	0,68	0,0152
KIT	0,55	0,0003	0,57	0,0005
KLC1	.	.	0,70	0,0248
KLK1	.	.	0,60	0,0059
KRT15	0,58	0,0009	0,45	<0,0001
KRT5	0,70	0,0262	0,59	0,0008

ES 2 537 403 T3

LAMA4	0,56	0,0359	0,68	0,0498
LAMB3	.	.	0,60	0,0017
LGALS3	0,58	0,0007	0,56	0,0012
LRP1	0,69	0,0176	.	.
MAP3K7	0,70	0,0233	0,73	0,0392
MCM3	0,72	0,0320	.	.
MMP2	0,66	0,0045	0,60	0,0009
MMP7	0,61	0,0015	0,65	0,0032
MMP9	0,64	0,0057	0,72	0,0399
MPPED2	0,72	0,0392	0,63	0,0042
MTA1	.	.	0,68	0,0095
MTSS1	0,58	0,0007	0,71	0,0442
MVP	0,57	0,0003	0,70	0,0152
MYBPC1	.	.	0,70	0,0359
NCAM1	0,63	0,0104	0,64	0,0080
NCAPD3	0,67	0,0145	0,64	0,0128
NEXN	0,54	0,0004	0,55	0,0003
NFAT5	0,72	0,0320	0,70	0,0177
NUDT6	0,66	0,0102	.	.
OLFML3	0,56	0,0035	0,51	0,0011
OMD	0,61	0,0011	0,73	0,0357
PAGE4	0,42	<0,0001	0,36	<0,0001
PAK6	0,72	0,0335	.	.
PCDHGB7	0,70	0,0262	0,55	0,0004
PGF	0,72	0,0358	0,71	0,0270
PLP2	0,66	0,0088	0,63	0,0041
PPAP2B	0,44	<0,0001	0,50	0,0001
PPP1R12A	0,45	0,0001	0,40	<0,0001
PRIMA1	.	.	0,63	0,0102
PRKAR2B	0,71	0,0226	.	.
PRKCA	0,34	<0,0001	0,42	<0,0001
PRKCB	0,66	0,0120	0,49	<0,0001
PROM1	0,61	0,0030	.	.
PTEN	0,59	0,0008	0,55	0,0001
PTGER3	0,67	0,0293	.	.
PTH1R	0,69	0,0259	0,71	0,0327
PTK2	0,75	0,0461	.	.
PTK2B	0,70	0,0244	0,74	0,0388
PYCARD	0,73	0,0339	0,67	0,0100
RAD9A	0,64	0,0124	.	.
RARB	0,67	0,0088	0,65	0,0116

ES 2 537 403 T3

RGS10	0,70	0,0219	.	.
RHOB	.	.	0,72	0,0475
RND3	.	.	0,67	0,0231
SDHC	0,72	0,0443	.	.
SEC23A	0,66	0,0101	0,53	0,0003
SEMA3A	0,51	0,0001	0,69	0,0222
SH3RF2	0,55	0,0002	0,54	0,0002
SLC22A3	0,48	0,0001	0,50	0,0058
SMAD4	0,49	0,0001	0,50	0,0003
SMARCC2	0,59	0,0028	0,65	0,0052
SMO	0,60	0,0048	0,52	<0,0001
SORBS 1	0,56	0,0024	0,48	0,0002
SPARCL1	0,43	0,0001	0,50	0,0001
SRD5A2	0,26	<0,0001	0,31	<0,0001
ST5	0,63	0,0103	0,52	0,0006
STAT5A	0,60	0,0015	0,61	0,0037
STAT5B	0,54	0,0005	0,57	0,0008
SUMO1	0,65	0,0066	0,66	0,0320
SVIL	0,52	0,0067	0,46	0,0003
TGFB111	0,44	0,0001	0,43	0,0000
TGFB2	0,55	0,0007	0,58	0,0016
TGFB3	0,57	0,0010	0,53	0,0005
TIMP1	0,72	0,0224	.	.
TIMP2	0,68	0,0198	0,69	0,0206
TIMP3	0,67	0,0105	0,64	0,0065
TMPRSS2	.	.	0,72	0,0366
TNFRSF10A	0,71	0,0181	.	.
TNFSF10	0,71	0,0284	.	.
TOP2B	0,73	0,0432	.	.
TP63	0,62	0,0014	0,50	<0,0001
TPM1	0,54	0,0007	0,52	0,0002
TPM2	0,41	<0,0001	0,40	<0,0001
TPP2	0,65	0,0122	.	.
TRA2A	0,72	0,0318	.	.
TRAF3IP2	0,62	0,0064	0,59	0,0053
TRO	0,57	0,0003	0,51	0,0001
VCL	0,52	0,0005	0,52	0,0004
VIM	0,65	0,0072	0,65	0,0045
WDR19	0,66	0,0097	.	.
WFDC1	0,58	0,0023	0,60	0,0026
ZFHX3	0,69	0,0144	0,62	0,0046

ZNF827	0,62	0,0030	0,53	0,0001
--------	------	--------	------	--------

EJEMPLO 3: IDENTIFICACIÓN DE MICROARN ASOCIADOS CON RECIDIVA CLÍNICA Y MUERTE DEBIDA A CÁNCER DE PRÓSTATA

5 Los microARN funcionan uniéndose a partes del ARN mensajero (ARNm) y cambiando la frecuencia con que el ARNm se traduce en una proteína. También pueden influir en el recambio del ARNm y por tanto en durante cuánto tiempo permanece el ARNm intacto en la célula. Puesto que los microARN funcionan principalmente como complemento al ARNm, este estudio evaluó el valor pronóstico conjunto de la expresión de microARN y la expresión génica (ARNm). Puesto que la expresión de determinados microARN puede ser un sustituto para la expresión de genes que no están en el panel valorado, también se evaluó el valor pronóstico de la propia expresión de microARN.

Pacientes y muestras

15 En este estudio se usaron muestras de los 127 pacientes con recidiva clínica y 374 pacientes sin recidiva clínica tras prostatectomía radical descritos en el ejemplo 2. El conjunto de análisis final comprendía 416 muestras de pacientes en los que se sometieron a ensayo satisfactoriamente tanto la expresión génica como la expresión de microARN. De éstos, 106 pacientes mostraron recidiva clínica y 310 no tuvieron recidiva clínica. Se tomaron muestras de tejido de cada muestra de próstata representando (1) el patrón de Gleason primario en la muestra y (2) el patrón de Gleason máximo en la muestra. Además, se tomó una muestra de tejido de aspecto histológicamente normal adyacente al tumor (NAT). En la tabla 14 se muestra el número de pacientes en el conjunto de análisis para cada tipo de tejido y el número de los mismos que experimentaron recidiva clínica o muerte debida a cáncer de próstata.

Tabla 14. Número de pacientes y acontecimientos en el conjunto de análisis

	Pacientes	Recidivas clínicas	Muertes debidas a cáncer de próstata
Tejido tumoral con patrón de Gleason primario	416	106	36
Tejido tumoral con patrón de Gleason máximo	405	102	36
Tejido adyacente normal	364	81	29

Método de ensayo

25 Se determinó la expresión de 76 microARN de prueba y 5 microARN de referencia a partir de ARN extraído de tejido fijado incluido en parafina (FPE). Se cuantificó la expresión de microARN en los tres tipos de tejido mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) usando el punto de cruce (Cp) obtenido a partir del kit de ensayo de microARN Taqman® (Applied Biosystems, Inc., Carlsbad, CA).

Análisis estadístico

35 Usando la regresión de riesgos proporcionales de una variable (Cox DR, Journal of the Royal Statistical Society, Serie B 34:187-220, 1972), aplicando las ponderaciones de toma de muestras del diseño de toma de muestras de cohorte y usando la estimación de varianza basada en el método de Lin y Wei (Lin y Wei, Journal of the American Statistical Association 84:1074-1078, 1989), se valoraron la expresión de microARN, normalizada por la expresión promedio para los 5 microARN de referencia hsa-miR-106a, hsa-miR-146b-5p, hsa-miR-191, hsa-miR-19b y hsa-miR-92a, y la expresión génica normalizada por referencia de los 733 genes (incluyendo los genes de referencia) comentados anteriormente, para determinar la asociación con recidiva clínica y muerte debida a cáncer de próstata. Se calcularon las razones de riesgo normalizadas (el cambio proporcional en el riesgo asociado con un cambio de una desviación estándar en el valor de covariable).

Este análisis incluyó las siguientes clases de factores pronóstico:

- 45 1. MicroARN solos
2. Pares de microARN-gen, nivel 1
3. Pares de microARN-gen, nivel 2
4. Pares de microARN-gen, nivel 3
5. El resto de los pares de microARN-gen, nivel 4

50 Se determinaron previamente los cuatro niveles basándose en la probabilidad (representando el nivel 1 la probabilidad más alta) de que el par de gen-microARN interaccionara funcionalmente o de que el microARN estuviera relacionado con cáncer de próstata basándose en una revisión de la bibliografía y los conjuntos de datos de microalineamiento existentes.

55

Se evaluaron las tasas de falso descubrimiento (FDR) (Benjamini y Hochberg, Journal of the Royal Statistical Society, Serie B 57:289-300, 1995) usando la metodología de clases separadas de Efron (Efron, Annals of Applied Statistics 2:197-223., 2008). La tasa de falso descubrimiento es la proporción esperada de las hipótesis nulas rechazadas que se rechazan incorrectamente (y por tanto son falsos descubrimientos). La metodología de Efron permite la evaluación de FDR separada (valores de q) (Storey, Journal of the Royal Statistical Society, Serie B 64:479-498, 2002) dentro de cada clase mientras se utilizan los datos de todas las clases para mejorar la exactitud del cálculo. En este análisis, el valor de q para un microARN o par de microARN-gen puede interpretarse como la probabilidad empírica de Bayes de que el microARN o par de microARN-gen identificado como asociado con el desenlace clínico es de hecho un falso descubrimiento dados los datos. Se aplicó el enfoque de clases separadas a un análisis de grado de asociación de tasa de descubrimiento verdadero (TDRDA) (Crager, Statistics in Medicine 29:33-45, 2010) para determinar conjuntos de microARN o pares de microARN-gen que tienen una razón de riesgo normalizada para recidiva clínica o muerte específica por cáncer de próstata de al menos una cantidad especificada mientras se controla la FDR al 10%. Para cada microARN o par de microARN-gen, se calculó una razón de riesgo normalizada para cota inferior máxima (MLB), mostrando la cota inferior más alta para la que el microARN o par de microARN-gen se incluía en un conjunto de TDRDA con FDR del 10%. También se calculó una estimación de la razón de riesgo normalizada verdadera corregida por regresión hacia la media (RM) que se produce en estudios posteriores cuando se seleccionan los mejores factores de pronóstico de una larga lista (Crager, 2010 citado anteriormente). La estimación corregida por RM de la razón de riesgo normalizada es una estimación razonable de lo que se esperaría si se estudiara el microARN o par de microARN-gen seleccionado en un estudio separado, posterior.

Se repitieron estos análisis ajustando para covariables clínicas y de patología disponibles en el momento de la biopsia del paciente: puntuación de Gleason de biopsia, nivel de PSA inicial y estadio T clínico (T1-T2A frente a T2B o T2C) para evaluar si los microARN o los pares de microARN-gen tienen valor de predicción independientemente de estas covariables clínicas y de patología.

Resultados

El análisis identificó 21 microARN sometidos a ensayo a partir de tejido tumoral con patrón de Gleason primario que estaban asociados con recidiva clínica de cáncer de próstata tras prostatectomía radical, permitiendo una tasa de falso descubrimiento del 10% (tabla 15). Los resultados fueron similares para microARN evaluados a partir de tejido tumoral con patrón de Gleason máximo (tabla 16), lo que sugiere que la asociación de la expresión de microARN con recidiva clínica no cambia marcadamente dependiendo de la ubicación dentro de una muestra de tejido tumoral. No se asoció ningún microARN sometido a ensayo a partir de tejido adyacente normal con el riesgo de recidiva clínica a una tasa de falso descubrimiento del 10%. Las secuencias de los microARN enumerados en la tablas 15-21 se muestran en la tabla B.

Tabla 15. MicroARN asociados con recidiva clínica de tejido tumoral con patrón de Gleason primario de cáncer de próstata

MicroARN	Valor de p	Valor de q^a (FDR)	Dirección de asociación ^b	Razón de riesgo normalizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza del 95%	Cota inferior máxima a FDR del 10%	Estimación corregida por RM ^c
hsa-miR-93	<0,0001	0,0%	(+)	1,79	(1,38, 2,32)	1,19	1,51
hsa-miR-106b	<0,0001	0,1%	(+)	1,80	(1,38, 2,34)	1,19	1,51
hsa-miR-30e-5p	<0,0001	0,1%	(-)	1,63	(1,30, 2,04)	1,18	1,46
hsa-miR-21	<0,0001	0,1%	(+)	1,66	(1,31, 2,09)	1,18	1,46
hsa-miR-133a	<0,0001	0,1%	(-)	1,72	(1,33, 2,21)	1,18	1,48
hsa-miR-449a	<0,0001	0,1%	(+)	1,56	(1,26, 1,92)	1,17	1,42
hsa-miR-30a	0,0001	0,1%	(-)	1,56	(1,25, 1,94)	1,16	1,41
hsa-miR-182	0,0001	0,2%	(+)	1,74	(1,31, 2,31)	1,17	1,45
hsa-miR-27a	0,0002	0,2%	(+)	1,65	(1,27, 2,14)	1,16	1,43
hsa-miR-222	0,0006	0,5%	(-)	1,47	(1,18, 1,84)	1,12	1,35
hsa-miR-103	0,0036	2,1%	(+)	1,77	(1,21, 2,61)	1,12	1,36
hsa-miR-1	0,0037	2,2%	(-)	1,32	(1,10, 1,60)	1,07	1,26
hsa-miR-145	0,0053	2,9%	(-)	1,34	(1,09, 1,65)	1,07	1,27
hsa-miR-141	0,0060	3,2%	(+)	1,43	(1,11, 1,84)	1,07	1,29
hsa-miR-92a	0,0104	4,8%	(+)	1,32	(1,07, 1,64)	1,05	1,25

hsa-miR-22	0,0204	7,7%	(+)	1,31	(1,03, 1,64)	1,03	1,23
hsa-miR-29b	0,0212	7,9%	(+)	1,36	(1,03, 1,76)	1,03	1,24
hsa-miR-210	0,0223	8,2%	(+)	1,33	(1,03, 1,70)	1,00	1,23
hsa-miR-486-5p	0,0267	9,4%	(-)	1,25	(1,00, 1,53)	1,00	1,20
hsa-miR-19b	0,0280	9,7%	(-)	1,24	(1,00, 1,50)	1,00	1,19
hsa-miR-205	0,0289	10,0%	(-)	1,25	(1,00, 1,53)	1,00	1,20

^aEl valor de q es la probabilidad empírica de Bayes de que la asociación de microARN con recidiva clínica sea un falso descubrimiento, dados los datos.

^bLa dirección de asociación indica cuándo está asociada la expresión de microARN superior con riesgo de recidiva clínica superior (+) o inferior (-).

5 ^cRM: regresión hacia la media.

Tabla 16. MicroARN asociados con recidiva clínica de tejido tumoral con patrón de Gleason máximo de cáncer de próstata

MicroARN	Valor de p	Valor de q ^a (FDR)	Dirección de asociación ^b	Razón de riesgo normalizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza del 95%	Cota inferior máxima a FDR del 10%	Estimación corregida por RM ^c
hsa-miR-93	<0,0001	0,0%	(+)	1,91	(1,48, 2,47)	1,24	1,59
hsa-miR-449a	<0,0001	0,0%	(+)	1,75	(1,40, 2,18)	1,23	1,54
hsa-miR-205	<0,0001	0,0%	(-)	1,53	(1,29, 1,81)	1,20	1,43
hsa-miR-19b	<0,0001	0,0%	(-)	1,37	(1,19, 1,57)	1,15	1,32
hsa-miR-106b	<0,0001	0,0%	(+)	1,84	(1,39, 2,42)	1,22	1,51
hsa-miR-21	<0,0001	0,0%	(+)	1,68	(1,32, 2,15)	1,19	1,46
hsa-miR-30a	0,0005	0,4%	(-)	1,44	(1,17, 1,76)	1,13	1,33
hsa-miR-30e-5p	0,0010	0,6%	(-)	1,37	(1,14, 1,66)	1,11	1,30
hsa-miR-133a	0,0015	0,8%	(-)	1,57	(1,19, 2,07)	1,13	1,36
hsa-miR-1	0,0016	0,8%	(-)	1,42	(1,14, 1,77)	1,11	1,31
hsa-miR-103	0,0021	1,1%	(+)	1,69	(1,21, 2,37)	1,13	1,37
hsa-miR-210	0,0024	1,2%	(+)	1,43	(1,13, 1,79)	1,11	1,31
hsa-miR-182	0,0040	1,7%	(+)	1,48	(1,13, 1,93)	1,11	1,31
hsa-miR-27a	0,0055	2,1%	(+)	1,46	(1,12, 1,91)	1,09	1,30
hsa-miR-222	0,0093	3,2%	(-)	1,38	(1,08, 1,77)	1,08	1,27
hsa-miR-331	0,0126	3,9%	(+)	1,38	(1,07, 1,77)	1,07	1,26
hsa-miR-191*	0,0143	4,3%	(+)	1,38	(1,06, 1,78)	1,07	1,26
hsa-miR-425	0,0151	4,5%	(+)	1,40	(1,06, 1,83)	1,07	1,26
hsa-miR-31	0,0176	5,1%	(-)	1,29	(1,04, 1,60)	1,05	1,22
hsa-miR-92a	0,0202	5,6%	(+)	1,31	(1,03, 1,65)	1,05	1,23
hsa-miR-155	0,0302	7,6%	(-)	1,32	(1,00, 1,69)	1,03	1,22
hsa-miR-22	0,0437	9,9%	(+)	1,30	(1,00, 1,67)	1,00	1,21

^aEl valor de q es la probabilidad empírica de Bayes de que la asociación de microARN con muerte debida a cáncer de próstata sea un falso descubrimiento, dados los datos.

^bLa dirección de asociación indica cuándo está asociada la expresión de microARN superior con riesgo de recidiva clínica superior (+) o inferior (-).

^cRM: regresión hacia la media.

10
15 La tabla 17 muestra microARN sometidos a ensayo a partir de tejido con patrón de Gleason primario que se identificaron como asociados con el riesgo de muerte específica por cáncer de próstata, con una tasa de falso descubrimiento del 10%. La tabla 18 muestra el análisis correspondiente para los microARN sometidos a ensayo a partir de tejido con patrón de Gleason máximo. No estaba asociado ningún microARN sometido a ensayo a partir de

tejido adyacente normal con el riesgo de muerte específica por cáncer de próstata a la tasa de falso descubrimiento del 10%.

Tabla 17. MicroARN asociados con muerte debida a tejido tumoral con patrón de Gleason primario de cáncer de próstata

MicroARN	Valor de p	Valor de q ^a (FDR)	Dirección de asociación ^b	Razón de riesgo normalizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza del 95%	Cota inferior máxima a FDR del 10%	Estimación corregida por RM ^c
hsa-miR-30e-5p	0,0001	0,6%	(-)	1,88	(1,37, 2,58)	1,15	1,46
hsa-miR-30 ^a	0,0001	0,7%	(-)	1,78	(1,33, 2,40)	1,14	1,44
hsa-miR-133a	0,0005	1,2%	(-)	1,85	(1,31, 2,62)	1,13	1,41
hsa-miR-222	0,0006	1,4%	(-)	1,65	(1,24, 2,20)	1,12	1,38
hsa-miR-106b	0,0024	2,7%	(+)	1,85	(1,24, 2,75)	1,11	1,35
hsa-miR-1	0,0028	3,0%	(-)	1,43	(1,13, 1,81)	1,08	1,30
hsa-miR-21	0,0034	3,3%	(+)	1,63	(1,17, 2,25)	1,09	1,33
hsa-miR-93	0,0044	3,9%	(+)	1,87	(1,21, 2,87)	1,09	1,32
hsa-miR-26 ^a	0,0072	5,3%	(-)	1,47	(1,11, 1,94)	1,07	1,29
hsa-miR-152	0,0090	6,0%	(-)	1,46	(1,10, 1,95)	1,06	1,28
hsa-miR-331	0,0105	6,5%	(+)	1,46	(1,09, 1,96)	1,05	1,27
hsa-miR-150	0,0159	8,3%	(+)	1,51	(1,07, 2,10)	1,03	1,27
hsa-miR-27b	0,0160	8,3%	(+)	1,97	(1,12, 3,42)	1,05	1,25

^aEl valor de q es la probabilidad empírica de Bayes de que la asociación de microARN con muerte debida a criterio de evaluación de cáncer de próstata sea un falso descubrimiento, dados los datos.

^bLa dirección de asociación indica cuándo está asociada la expresión de microARN superior con riesgo de muerte debida a cáncer de próstata superior (+) o inferior (-).

^cRM: regresión hacia la media.

Tabla 18. MicroARN asociados con muerte debida a tejido tumoral con patrón de Gleason máximo de cáncer de próstata

MicroARN	Valor de p	Valor de q ^a (FDR)	Dirección de asociación ^b	Razón de riesgo normalizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza del 95%	Cota inferior máxima a FDR del 10%	Estimación corregida por RM ^c
hsa-miR-27b	0,0016	6,1%	(+)	2,66	(1,45, 4,88)	1,07	1,32
hsa-miR-21	0,0020	6,4%	(+)	1,66	(1,21, 2,30)	1,05	1,34
hsa-miR-10a	0,0024	6,7%	(+)	1,78	(1,23, 2,59)	1,05	1,34
hsa-miR-93	0,0024	6,7%	(+)	1,83	(1,24, 2,71)	1,05	1,34
hsa-miR-106b	0,0028	6,8%	(+)	1,79	(1,22, 2,63)	1,05	1,33
hsa-miR-150	0,0035	7,1%	(+)	1,61	(1,17, 2,22)	1,05	1,32
hsa-miR-1	0,0104	9,0%	(-)	1,52	(1,10, 2,09)	1,00	1,28

^aEl valor de q es la probabilidad empírica de Bayes de que la asociación de microARN con criterio de evaluación clínico sea un falso descubrimiento, dados los datos.

^bLa dirección de asociación indica cuándo está asociada la expresión de microARN superior con riesgo de muerte debida a cáncer de próstata superior (+) o inferior (-).

^cRM: regresión hacia la media.

La tabla 19 y la tabla 20 muestran los microARN que pueden identificarse como asociados con el riesgo de recidiva clínica mientras se ajusta para las covariables clínicas y de patología de puntuación de Gleason de biopsia, nivel de PSA inicial y estadio T clínico. En la figura 1 se muestran las distribuciones de estas covariables. Quince (15) de los microARN identificados en la tabla 15 también están presentes en la tabla 19, lo que indica que estos microARN tienen valor de predicción para recidiva clínica que es independiente de la puntuación de Gleason, PSA inicial y estadio T clínico.

Se encontró que dos microARN sometidos a ensayo a partir de tejido tumoral con patrón de Gleason primario tenían

valor de predicción para muerte debida a cáncer de próstata independientemente de la puntuación de Gleason, PSA inicial y estadio T clínico (tabla 21).

Tabla 19. MicroARN asociados con recidiva clínica de tejido tumoral con patrón de Gleason primario de cáncer de próstata ajustado para puntuación de Gleason de biopsia, nivel de PSA inicial y estadio T clínico

MicroARN	Valor de p	Valor de q ^a (FDR)	Dirección de asociación ^b	Razón de riesgo normalizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza del 95%	Cota inferior máxima a FDR del 10%	Estimación corregida por RM ^c
hsa-miR-30e-5p	<0,0001	0,0%	(-)	1,80	(1,42, 2,27)	1,23	1,53
hsa-miR-30 ^e	<0,0001	0,0%	(-)	1,75	(1,40, 2,19)	1,22	1,51
hsa-miR-93	<0,0001	0,1%	(+)	1,70	(1,32, 2,20)	1,19	1,44
hsa-miR-449a	0,0001	0,1%	(+)	1,54	(1,25, 1,91)	1,17	1,39
hsa-miR-133a	0,0001	0,1%	(-)	1,58	(1,25, 2,00)	1,17	1,39
hsa-miR-27 ^a	0,0002	0,1%	(+)	1,66	(1,28, 2,16)	1,17	1,41
hsa-miR-21	0,0003	0,2%	(+)	1,58	(1,23, 2,02)	1,16	1,38
hsa-miR-182	0,0005	0,3%	(+)	1,56	(1,22, 1,99)	1,15	1,37
hsa-miR-106b	0,0008	0,5%	(+)	1,57	(1,21, 2,05)	1,15	1,36
hsa-miR-222	0,0028	1,1%	(-)	1,39	(1,12, 1,73)	1,11	1,28
hsa-miR-103	0,0048	1,7%	(+)	1,69	(1,17, 2,43)	1,13	1,32
hsa-miR-486-5p	0,0059	2,0%	(-)	1,34	(1,09, 1,65)	1,09	1,25
hsa-miR-1	0,0083	2,7%	(-)	1,29	(1,07, 1,57)	1,07	1,23
hsa-miR-141	0,0088	2,8%	(+)	1,43	(1,09, 1,87)	1,09	1,27
hsa-miR-200c	0,0116	3,4%	(+)	1,39	(1,07, 1,79)	1,07	1,25
hsa-miR-145	0,0201	5,1%	(-)	1,27	(1,03, 1,55)	1,05	1,20
hsa-miR-206	0,0329	7,2%	(-)	1,40	(1,00, 1,91)	1,05	1,23
hsa-miR-29b	0,0476	9,4%	(+)	1,30	(1,00, 1,69)	1,00	1,20

^aEl valor de q es la probabilidad empírica de Bayes de que la asociación de microARN con recidiva clínica sea un falso descubrimiento, dados los datos.

^bLa dirección de asociación indica cuándo está asociada la expresión de microARN superior con riesgo de recidiva clínica superior (+) o inferior (-).

^cRM: regresión hacia la media.

5

Tabla 20. MicroARN asociados con recidiva clínica de tejido tumoral con patrón de Gleason máximo de cáncer de próstata ajustado para puntuación de Gleason de biopsia, nivel de PSA inicial y estadio T clínico

MicroARN	Valor de p	Valor de q ^a (FDR)	Dirección de asociación ^b	Razón de riesgo normalizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza del 95%	Cota inferior máxima a FDR del 10%	Estimación corregida por RM ^c
hsa-miR-30a	<0,0001	0,0%	(-)	1,62	(1,32, 1,99)	1,20	1,43
hsa-miR-30e-5p	<0,0001	0,0%	(-)	1,53	(1,27, 1,85)	1,19	1,39
hsa-miR-93	<0,0001	0,0%	(+)	1,76	(1,37, 2,26)	1,20	1,45
hsa-miR-205	<0,0001	0,0%	(-)	1,47	(1,23, 1,74)	1,18	1,36
hsa-miR-449a	0,0001	0,1%	(+)	1,62	(1,27, 2,07)	1,18	1,38
hsa-miR-106b	0,0003	0,2%	(+)	1,65	(1,26, 2,16)	1,17	1,36
hsa-miR-133a	0,0005	0,2%	(-)	1,51	(1,20, 1,90)	1,16	1,33
hsa-miR-1	0,0007	0,3%	(-)	1,38	(1,15, 1,67)	1,13	1,28
hsa-miR-210	0,0045	1,2%	(+)	1,35	(1,10, 1,67)	1,11	1,25
hsa-miR-182	0,0052	1,3%	(+)	1,40	(1,10, 1,77)	1,11	1,26

hsa-miR-425	0,0066	1,6%	(+)	1,48	(1,12, 1,96)	1,12	1,26
hsa-miR-155	0,0073	1,8%	(-)	1,36	(1,09, 1,70)	1,10	1,24
hsa-miR-21	0,0091	2,1%	(+)	1,42	(1,09, 1,84)	1,10	1,25
hsa-miR-222	0,0125	2,7%	(-)	1,34	(1,06, 1,69)	1,09	1,23
hsa-miR-27a	0,0132	2,8%	(+)	1,40	(1,07, 1,84)	1,09	1,23
hsa-miR-191*	0,0150	3,0%	(+)	1,37	(1,06, 1,76)	1,09	1,23
hsa-miR-103	0,0180	3,4%	(+)	1,45	(1,06, 1,98)	1,09	1,23
hsa-miR-31	0,0252	4,3%	(-)	1,27	(1,00, 1,57)	1,07	1,19
hsa-miR-19b	0,0266	4,5%	(-)	1,29	(1,00, 1,63)	1,07	1,20
hsa-miR-99a	0,0310	5,0%	(-)	1,26	(1,00, 1,56)	1,06	1,18
hsa-miR-92a	0,0348	5,4%	(+)	1,31	(1,00, 1,69)	1,06	1,19
hsa-miR-146b-5p	0,0386	5,8%	(-)	1,29	(1,00, 1,65)	1,06	1,19
hsa-miR-145	0,0787	9,7%	(-)	1,23	(1,00, 1,55)	1,00	1,15

^aEl valor de q es la probabilidad empírica de Bayes de que la asociación de microARN con recidiva clínica sea un falso descubrimiento, dados los datos.

^bLa dirección de asociación indica cuándo está asociada la expresión de microARN superior con riesgo de recidiva clínica superior (+) o inferior (-).

5 ^cRM: regresión hacia la media

Tabla 21. MicroARN asociados con muerte debida a tejido tumoral con patrón de Gleason primario de cáncer de próstata ajustado para puntuación de Gleason de biopsia, nivel de PSA inicial y estadio T clínico

MicroARN	Valor de p	Valor de q ^a (FDR)	Dirección de asociación ^b	Razón de riesgo normalizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza del 95%	Cota inferior máxima a FDR del 10%	Estimación corregida por RM ^c
hsa-miR-30e-5p	0,0001	2,9%	(-)	1,97	(1,40, 2,78)	1,09	1,39
hsa-miR-30a	0,0002	3,3%	(-)	1,90	(1,36, 2,65)	1,08	1,38

^aEl valor de q es la probabilidad empírica de Bayes de que la asociación de microARN con recidiva clínica sea un falso descubrimiento, dados los datos.

^bLa dirección de asociación indica cuándo está asociada la expresión de microARN superior con riesgo de recidiva clínica superior (+) o inferior (-).

10 ^cRM: regresión hacia la media.

15 Por consiguiente, los niveles de expresión normalizados de hsa-miR-93; hsa-miR-106b; hsa-miR-21; hsa-miR-449a; hsa-miR-182; hsa-miR-27a; hsa-miR-103; hsa-miR-141; hsa-miR-92a; hsa-miR-22; hsa-miR-29b; hsa-miR-210; hsa-miR-331; hsa-miR-191; hsa-miR-425; y hsa-miR-200c están asociados positivamente con un aumento del riesgo de recidiva; y hsa-miR-30e-5p; hsa-miR-133a; hsa-miR-30a; hsa-miR-222; hsa-miR-1; hsa-miR-145; hsa-miR-486-5p; hsa-miR-19b; hsa-miR-205; hsa-miR-31; hsa-miR-155; hsa-miR-206; hsa-miR-99a; y hsa-miR-146b-5p están asociados con un aumento del riesgo de recidiva.

20 Además, los niveles de expresión normalizados de hsa-miR-106b; hsa-miR-21; hsa-miR-93; hsa-miR-331; hsa-miR-150; hsa-miR-27b; y hsa-miR-10a están asociados positivamente con un aumento del riesgo de muerte específica por cáncer de próstata; y los niveles de expresión normalizados de hsa-miR-30e-5p; hsa-miR-30a; hsa-miR-133a; hsa-miR-222; hsa-miR-1; hsa-miR-26a; y hsa-miR-152 están asociados negativamente con un aumento del riesgo de muerte específica por cáncer de próstata.

25 La tabla 22 muestra el número de pares de microARN-gen que estaban agrupados en cada nivel (niveles 1-4) y el número y porcentaje de los que eran predictivos de recidiva clínica a una tasa de falso descubrimiento del 10%.

Tabla 22

Nivel	Número total de pares de microARN-gen	Número de pares predictivos de recidiva clínica a una tasa de falso descubrimiento del 10% (%)
Nivel 1	80	46 (57,5%)
Nivel 2	719	591 (82,2%)

AMPD3	NM_000480	129	TGGTTCATCCAGC ACAAGG	130	CATAAATCCGGGGCA CCT	131	TACTTCCCAACATGCGCTG GATC	132	TGGTTCATCCAGCACAAAGTCTACTCTCCCAACATG GCTGGATCACTCAGGGTCCCGGGAATTAAG
ANGPT2	NM_001147	133	CCGTGAAGAGTGC	134	TGCGAGTGGGAAGAA	135	AAGTGCAGACAGCCCTCCCA	136	CCGTGAAGAGTCTCTGTAAGAGTGCACACAGCCCT
ANLN	NM_018685	137	TGAAAGTCCAAA	138	CAGAACCAGGCTAT	139	CCAAAGAACTCGTGTCCCTC	140	TGAAAGTCCAAAACCCAGGAAAATTCAAAAGAACTCG
ANPEP	NM_001150	141	CAACCTTGGACCA AAGTAAAGC	142	TCACGGGTACCTG GTAGGA	143	CTCCCAACACGCTGAAACC CG	144	CCACCTTGGACCAAAGTAAAGCGTGGAAATCGTTACC GCCTCCCAACACAGCTGAAACCCTTCTTACCGGG
ANXA2	NM_004039	145	CAAGACACTAAGG GCGACTACCA	146	CTGTGGGGCTTCAG TCAT	147	CCACCACACAGGTACAGCAG CGCT	148	CAAGACACTAAGGGGACTACAGAAAAGCGCTGTCTG TACCTGTGTGGTGGAGATGACTGAAGCCCGACACG
APC	NM_000038	149	GGACAGCAGGAAT	150	ACCACCTCGAATTTGT	151	CATTGGCTCCCGGTGACCTG	152	GGACAGGAAATGTGTTCTTCCATACAGGTACACGG
APEX1	NM_001641	153	GATGAAGCCTTC	154	AGGFTCCACACAGC	155	CTTTCGGGAAGCAGGGCCCT	156	GATGAAGCCTTTCGCAAGHTCTCGAAGGGCTTGGCTT
APOC1	NM_001645	157	CAGCCTGATAAA	158	CACCTGAAATCCTTGC	159	AGGACAGGACCTCCCAACCA	160	CAGCCTGATAAAAGTCTCTGGCGGCGAGGACAGGACC
APOE	NM_000041	161	GCCTCAAGAGCTG GTTTCG	162	CCTGCACCTTCTCCAC CA	163	ATGGCGCTGCAATGTTCTTC AC	164	GCCTCAAGAGCTGTTGAGCCCTTGGTGGGAAGACA TGCAGCGCCAGTGGCCGGCTGTGTGGAGAGGTTGC
APRT	NM_000485	165	GAGGTCCTGGAGT	166	AGGTGCCAGTCTCTC	167	CCTTAAGCGAGGTACAGTCC	168	GAGGTCCTGGAGTGGTGGAGCTTGGAGCTGACCC
AQP2	NM_000486	169	GTGTGGGTGCCAG	170	CCCTTCAGCCCTCTCA	171	CTCTTCCCTTCCCTTCTCC	172	GTGTGGGTGCCAGTCTCTCAGGAGAAGGGGAAGG
AR	NM_000044	173	CGACTTACCGCA	174	TGACACAAGTGGGAC	175	ACCATGCCCGCAGGGTACCA	176	CGACTTACCGCACCTGTGATGTGTGTACTCCCTTGGCGG
ARF1	NM_001658	177	CAGTAGAGATCC	178	ACAAGCACATGGCTA	179	CTTGTCTTGGGTACCCCTG	180	CAGTAGAGATCCCGCAACTCGCTTGTCTTGGGTCA
ARHGAP 29	NM_004815	181	CACGGTCTCGTGG TGAAGT	182	CAGTTGCTTGGCCAG GAC	183	ATGCCAGACCAGACAAAG CATCA	184	CACGGTCTCGTGGTGAAGTCAATGTCAGACCACAGC AAAGCATCAGCTGTCTTGGGCAAGCAACTG
ARHGD1	NM_001175	185	TGGTCCCTAGAAC	186	TGATGGAGGATCAGA	187	TAAAACCGGGCTTTCACCCA	188	TGGTCCCTAGAACAAAGAGGCTTAAAACCGGGCTTTC
ASAP2	NM_003887	189	CGGCCACTCAGGT	190	CTCTGGCCAAAATAFA	191	CTGGGCTCAACCGAGTCTCA	192	CGGCCACTCAGGTCTACCAGCTGGGCTCCAAACCAG
ASP2	NM_0017680	193	TGGACTAATCTGT	194	AAACCCCTTCAAACA	195	AGTATCACACCAGGTGCAGC	196	TGGACTAATCTGTGGGAGCAGTATTAATCCAGTATCAC
ATM	NM_000051	197	TGCTTCTACACAT	198	GTGTGGATCGGCTC	199	CGAGTGTCTTCCAGACTTC	200	TGCTTCTACACATGTTCAGGATTTTTTACCAGCTG
ATP5E	NM_006886	201	CCGGTTCGGTAC	202	TGGGAGTATCGGATG	203	TCAGGCTGTCTCCAGTAGG	204	CCGGTTCGGTACAGCATGGTGGCTACTGGAGACA
ATP5J	NM_0010037 03	205	GTGACCCGACTGA AACGC	206	CTCTACTTCCGGCCCT GG	207	CTACCCGCCATCGCAATGCA TTAT	208	GTGACCCGACTGAACCCGGCGGCTTAAATGCAATGTC GATCGACTCCAGCACCTGTAGAGAGGATTAAGACAG
ATXN1	NM_000332	209	GATCGACTCCAGC	210	GAACTGTATCACGGC	211	CGGGCTATGGCTGTCTTCAA	212	GATCGACTCCAGCACCTGTAGAGAGGATTAAGACAG
AURKA	NM_003600	213	CATCTTCCAGGAG	214	TCCGACCTTCAATCAI	215	CTCTGTGGCACCTTGGACTA	216	CATCTTCCAGGAGGACCACTCTCTGTGGCACCTTGGGA
AURKB	NM_004217	217	AGCTGCAGAAAGAG	218	GCATCTGCCAACTCC	219	TGACGACAGCGAAACAGCC	220	AGCTGCAGAAAGAGTGCACATTTGACGAGCAGCGAA
AXIN2	NM_004655	221	GGCTAIGTCTTTG	222	ATCCGTGACGCGCATC	223	ACAGGCGCAACGACATGCT	224	GGCTAIGTCTTTGACCAAGCCAGCCAGCGCAACGAC
AZGP1	NM_001185	225	GAGGCAGCTAGG	226	CAGGAAGGGAGCTA	227	ICTGAGATCCACATIGCT	228	GAGGCAGCTAGGAACAAGGTTGGAGGCAATGTG
BAD	NM_032989	229	GGGTACAGGGCCCT	230	CTGTCTACTCCGGCTC	231	TGGGCCAGAGCAATGTTCCA	232	GGGTACAGGGCCCTGAGATCGGGCTTGGGCCAGAG
BAG5	NM_0010150 49	233	ACTCTGCAATGA ACCCGTG	234	ACAACAAGCTCCCCA CGA	235	ACACCGGATTTAGCTCTGTG CGGC	236	ACTCTGCAATGAAACCCCTGTGACACCCGGAATTAAGCT CTTGTGGCCCTCTGGGGAGGCTGTGTGT
BAK1	NM_001188	237	CCATCCACCAATT	238	GGGAACATAGACCCA	239	ACACCCAGACGCTCTGGCC	240	CCATCCACCAATTCTACTGAGGCGCAGGAGGCTGTGG
BAX	NM_004324	241	CCGCCGTGGACAC	242	TGCGCGTCAAGAAAAC	243	TGCCACTCGGAAAAGACCT	244	CCGCCGTGGACACAGACTCCCGCGAGAGGCTCTTTT
BBC3	NM_014417	245	CCTGGAGGGTCTCT GTACAAT	246	CTAAATGGGCTCCAT CTCG	247	CATCATGGGACTCTTGCCCT TACC	248	CCTGGAGGGTCTCTGACAAATCTCATCATGGGACTCTCT GCCCTTACCAGGGGCCACAGAGCCCGGAGATGGA
BCL2	NM_000633	249	CAGATGGACCTAG TACCCTACTGAGA	250	CCTATGATTTAAGGG CATTTTTC	251	TTCCACGCCGAAAGGACAGCG AT	252	CAGATGGACCTAGTACCACCTGAGATTTCCACGCCCG AAGGACAGCATGGGAAAATAATGCCCTTAAATCATAG
BDKRB1	NM_000710	253	GTGGCAGAAATCT	254	GAAGGCCAAGCCCAA	255	ACCTGGCAGCTCTGATCTG	256	GTGGCAGAAATCTACCTGGCCCAACCTGGCAGCTCT
BGN	NM_001711	257	GAGTCCGCAAGG	258	CTTGTGTTCACAGG	259	CAAGGGTCCAGCACCTCT	260	GAGTCCGCAAGGATGACTTCAAGGGTCTCCAGCAC
BIK	NM_001197	261	ATTCTATGGCTCT GCAATITGIC	262	GGCAGGAGTGAATGG CTCTTC	263	CCGGTTAACTGTGGCCCTGTG CCC	264	ATTCTATGGCTCTGCAATGTCCCGGTTAACTGTG GCCCTGTGCCAAGAGGCAATTCACCTCTGTC
BINI	NM_004305	265	CCTGCAAAAAGGGA ACAAGAG	266	CTGGTTGACTCTGA TCTCG	267	CTTCGCTCCAGATGGCTCC C	268	CCTGCAAAAAGGGAACAAGCCCTTTCGCTCCAGAT GGTCTCCCTGCGCCACCCCGGATCAGAGTCAAC
BIRC5	NM_0010122 71	269	ITCAGGTGGATGA GGAGACA	270	CACACGAGTGGCA AAAG	271	ICTGGCAGACGCTTCTCTATC ACTCTATTC	272	ITCAGGTGGATGAGGAGACAGAATAGAGTATAGGA AGCGTCTGGCAGATACTCTTTTGGCCACTGCTGTG
BMP6	NM_001718	273	GTGCAGACCTTGG	274	CTTAGTTGGCGGACA	275	TGAACCCCGAGTATGTCCC C	276	GTGCAGACCTTGGTTCACCTTATGAAACCCCGGATATG ACCCTTTGGCCATCCCTGTGCAITTTGGGGCCGCTATGG
BMPRI1B	NM_001203	277	ACCACCTTTGGCCA	278	GCGGTGTGTGTACCC	279	ATTACGATACCATAGCGGC	280	ACCCTTTGGCCATCCCTGTGCAITTTGGGGCCGCTATGG

BRCAL	NM_007294	281	TCAGGGGGCTAGA	282	CCATTCAGTTGATCT	283	CTATGGGCCCTTCACCAACA	284	TCAGGGGGCTAGAAAICTGTGGCTATGGGCCCTTCAC
BRC2	NM_000059	285	AGTTCGTGTTTG	286	AAGGTAAGCTGGGTG	287	CATTCCTCAGCTTCATATA	288	AGTTCGTGCTTGGCAAGATGGTGCAGAGCTTTATGAA
BTG1	NM_001731	289	GAGGTCGGAGCGA	290	AGTTATTTTCGAGAC	291	CGCTGCTCTCTCTCTTAA	292	GAGGTCGGAGGCAATGGACAGGCCGCACTCGCTCG
BTG3	NM_006806	293	CCATATCGCCAA	294	CCAGTATCCGGTGC	295	CATGGTACCTCTCTCTGGA	296	CCATATCGCCAAATTCAGTACATGGGTACCTCTCTC
BTRC	NM_033637	297	GTTGGACACAGT	298	TGAAGCAGTCAGTTG	299	CAGTCGGCCACAGACGGTCT	300	GTTGGACACAGTTGGTCTGCACTGGCCGACAGGACG
BUB1	NM_004336	301	CCGAGGTTAATCC	302	AAGACATGGCGCTCT	303	TGCTGGGAGCCCTACACTGG	304	CCGAGGTTAATCCAGCACAGTATGGGGCCAAAGTGTAG
C7	NM_000587	305	ATGCTGAGTGTG	306	AGGCCATATGCTGGT	307	ATGCTTGCCCTCTGCACT	308	ATGCTGAGTGTGAGGGGGCGCTCTGAGATGCAGA
CACNA1	NM_000720	309	AGGACCCAGCTCC	310	CCTACATCCGTTGCC	311	CATACACTGGCGTCCATTC	312	AGGACCCAGCTCCAGTGTGCTTCAGGGAATGGAC
CADMI	NM_014333	313	CCACCACCATCT	314	GATCCACTGCCCTGA	315	ICTTCACCTGCTGGGAATC	316	CCACCACCATCTTACATCAATCACAGATTCGCCAGC
CADPS	NM_003716	317	CAGCAAGGAGACT	318	GGTCTCTTCTCCACG	319	CTCTGGATGGCCAAATTTG	320	CAGCAAGGAGACTGTGCTGAGTGCCTCTGATGGCCAA
CASP1	NM_001223	321	AACTGGAGCTGAG	322	CATCTAGCTGTACC	323	TCACAGGATGACAGATGCTG	324	AACTGGAGCTGAGTGTGACATCACAGGCAATGCAAT
CASP3	NM_032991	325	TGAGCCTGAGCAG	326	CTTCTCTGGGTGCTC	327	TCAGCCTGTTCCATGAAGGC	328	TGAGCCTGAGCAGAGATGACTACAGCTGTTCAT
CASP7	NM_033338	329	GCAGCGCCGAGAC	330	AGTCTCTCCGTCGTC	331	CTTTGCTAAAAGGGGCCCA	332	GCAGCGCCGAGACTTTAGTTTCGCTTTCGCTAAAAGG
CAV1	NM_001753	333	GTGGCTCAACATT	334	CAATGGCTTCCATTT	335	ATTCAGCTGATCAGTGGC	336	GTGGCTCAACATTGTGTCCCATTTACGCTGATCAGT
CAV2	NM_198212	337	CTTCCCTGGGACG	338	CTCTGGTCAACCCTTC	339	CCGGTACTGTGATGCTCAG	340	CTTCCCTGGGACGCTTCCAGCTTGGCCAGTGCATGAC
CCL2	NM_002982	341	CGCTCAGCCAGAT	342	GCATGAGATCTTCC	343	TGCCCACTCAGCTGCTGTT	344	CGCTCAGCCAGATGCAATCAATGCCCCAGTCACTG
CCL5	NM_002985	345	AGGTTCTGAGCTC	346	ATGCTGACTTCTTCC	347	ACAGAGCCCTGGCAAAAGCC	348	AGGTTCTGAGCTCTGGCTTGGCTTGGCTTGGCCAGG
CCNB1	NM_031966	349	TTCAGGTTGTGTC	350	CATCTCTTGGGCAC	351	TGCTCCATTAATGATCGGT	352	ITCAGGTTGTGACGAGACCATGTACATGACTGCTT
CCND1	NM_001758	353	GCATGTTCTGGCC	354	CGGTGTAGATGCACA	355	AAGGAGCCATCCCTGAC	356	GCATGTTGTGCTTAAAGATGAAAGGAGACCATCC
CCNE2	NM_057749	357	ATGCTGTGGCTCC	358	ACCCAAATGTGATA	359	TACCAGCAACTACATGTC	360	ATGCTGTGGCTCTTCTAACTGGGGCTTCTTTGACA
CCNH	NM_001239	361	GAGATCTCTGGTG	362	CTGCAGCAGAGAAAC	363	CATCAGCTCTGGCGTAAA	364	GAGATCTCTGGTGGTAAACCTTTTGTATATACA
CCRI	NM_001295	365	TCCAAGACCCTAAT	366	TGAGAGCTTTCGTG	367	ACTCACACACTGCAAGCT	368	TCCAAGACCCTAATGGGAATTCACCTCACACACACTGC
CD164	NM_006016	369	CAACTGTGCGAA	370	ACACCAAGCAGAGG	371	CTCCAAATAAATGGCTGC	372	CAACTGTGCGAAAGTCTACCTGTGATGACGACCTGTT
CD1A	NM_001763	373	GGAGTGGAAAGAA	374	TCATGGGCGTATCTA	375	CGCACCAATCGGTCAITTTGA	376	GGAGTGGAAAGAACTGGAAACATTAATCCGTAIACG
CD276	NM_0010247	377	CCAAAGGATGCGA	378	GGATGACTTGGGAAT	379	CCACTGTGAGCTTATTTTC	380	CCAAAGGATGCGATACACAGACCCTGTGTGCAGCCTT
CD44	NM_000610	381	GGCACCCTGCTT	382	GATGCTATGGTAA	383	ACTGGAACCCAGAAAGCACA	384	GGCACCCTGCTTATGAAAGGAAACTGGAACCCAGAA
CD68	NM_001251	385	TGGTTCAGCC	386	CTCCTCACCTGGGT	387	CTCCAAGCCAGATTCAGAT	388	TGGTTCAGCCCTGTGTCACCTCCAAGCCAGAT
CD82	NM_002231	389	GTGCAGGCTCAGG	390	GACCTCAGGGCGAAT	391	TCAGCTCTAACAACTGGACA	392	GTGCAGGCTCAGGTGAAGTCTGGCTGGGTCAAGC
CD20	NM_001255	393	TGGATTGGAGTTC	394	GCTTGCCTCCACAG	395	ACTGGCGTGGCACTGGACA	396	TCTTACAACCTGGACAGACAACCGCTGAGCTATGAAT
CD25B	NM_021873	397	GCCTGAGGACAG	398	TAGGGCAGCTGGCTT	399	CTGCTACCTCCCTGGCTT	400	GCTGAGGACCACTGAGGGGCTGGCCAGCTCTGC
CD6	NM_001254	401	GCAACACTCCCA	402	TGAGGGGACCATTC	403	TGTTCTCCACAAAGCAAG	404	GCAACACTCCCAATTTACTCTTGTCTCCACAAA
CDH1	NM_004360	405	TGAGTGTCCCCCG	406	CAGCCGCTTCAGAT	407	TGCCAATCCCGATGAAATTTG	408	TGAGTGTCCCCCGTATCTCCCGCCCTGCCAAATCC
CDH10	NM_006727	409	TGTTGTGCAAGTC	410	TGTAATGACTCTGG	411	ATGGCTGAGCCCTTCATAT	412	CGATGAAATTTGGAAATTTATGATGAAATCTGAAA
CDH11	NM_001797	413	GTCGGCAGAAGCA	414	CTACTCATGGGCGGG	415	CTTCTGCCATAGTGAATCA	416	GTCGGCAGAAGCAGGACTTGTACTCTGTGCCCATAG
CDH19	NM_021153	417	AGTACCATAATGC	418	AGACTGCTGTATAG	419	ACTCGAAAACCCAAAGCG	420	AGTACCATAATCGGGAAAGCAGAACCTCGGAAACCC
CDH5	NM_001795	421	ACAGGAGACGTGT	422	CAGCAGTGGAGTGGT	423	TATCTCCCGTCCAGCCTC	424	ACAGGAGACGTGTGGCCATTTGAGAGGCTGGACC
CDH7	NM_033646	425	GTTTGACATGGCT	426	AGTACATCCCTCCG	427	ACTCAACGCTCAGGAGC	428	GTTTGACATGGCTGACCTGAGAACCTCAAGTCAATC
CDK14	NM_012395	429	GCAAGGTTAAATGG	430	GATAGCTGTGAAAGG	431	CTTCTGCAAGCTGATCACC	432	GCAAGGTTAAATGGAAAGTGGTAGTCTGAAAGTGA
CDK2	NM_001798	433	AATGCTGACTAC	434	TGGTCACTCTGG	435	CCTTGGCCGAAAATCCGCTTG	436	AATGCTGACTACGACCCTAACAAAGCGGATTTGGC
CDK3	NM_001258	437	CCAGGAAGGACT	438	GTTCATGAGCAGGT	439	CTCTGGCTCCAGATTTGGGCA	440	CCAGGAAGGACTGGAAAGATTTGGCCCAATCTGG
CDK7	NM_001799	441	GTCTCGGGCAAAG	442	CTCTGGCTTTGTA	443	CTTCCCAAGGAAAGTCCAGC	444	GTCTCGGGCAAAAGCGTTATGAGAAAGCTGGACTTCT

CDKN1A	NM_000389	445	TGGAGACTCTCAG	446	TGGAGACTCTCAG	GGCGTGTGGAGTGGT	GGCGGACAGCAGCAGCA	CGGCGATCAAGAAC	447	GGCGGACAGCAGCAGCA	CGGCGATCAAGAAC	CGGCGATCAAGAAC	448	TGGAGACTCTCAG
CDKN1C	NM_000076	449	CGGCGATCAAGAA	450	CGGCGATCAAGAA	CAGGCGTGTATCTCT	CAGGCGTGTATCTCT	CAGGCGTGTATCTCT	451	CAGGCGTGTATCTCT	CAGGCGTGTATCTCT	CAGGCGTGTATCTCT	452	CGGCGATCAAGAAC
CDKN2B	NM_004936	453	GAGCTGAGAGAGC	454	GAGCTGAGAGAGC	GGGGAATCTCTCT	GGGGAATCTCTCT	CACAGGATGTGAGAGC	455	CACAGGATGTGAGAGC	CACAGGATGTGAGAGC	CACAGGATGTGAGAGC	456	GAGCTGAGAGAGC
CDKN2C	NM_001262	457	GAGCACTGGGCAA	458	GAGCACTGGGCAA	CAAGGCGAACGAGG	CAAGGCGAACGAGG	CGTAACTGAGGGCCAC	459	CGTAACTGAGGGCCAC	CGTAACTGAGGGCCAC	CGTAACTGAGGGCCAC	460	GAGCACTGGGCAA
CDKN3	NM_005192	461	TGGATCTTACCA	462	TGGATCTTACCA	ATGTCAGGAGTCCT	ATGTCAGGAGTCCT	AACACCCATCATTC	463	AACACCCATCATTC	AACACCCATCATTC	AACACCCATCATTC	464	TGGATCTTACCA
CD82	NM_003818	465	GGCTTCTTGGCT	466	GGCTTCTTGGCT	ACAGGCGAGACAAG	ACAGGCGAGACAAG	CGGCGATCAAGAAC	467	CGGCGATCAAGAAC	CGGCGATCAAGAAC	CGGCGATCAAGAAC	468	GGCTTCTTGGCT
CENPF	NM_016343	469	CTCCGTC AACAG	470	CTCCGTC AACAG	GGTGTGTGGGCT	GGTGTGTGGGCT	GCTGTGTGGGCT	471	GCTGTGTGGGCT	GCTGTGTGGGCT	GCTGTGTGGGCT	472	CTCCGTC AACAG
CHAF1A	NM_005483	473	GAACTAGTGAT	474	GAACTAGTGAT	GCTGTGTGGGCT	GCTGTGTGGGCT	GCTGTGTGGGCT	475	GCTGTGTGGGCT	GCTGTGTGGGCT	GCTGTGTGGGCT	476	GAACTAGTGAT
CHN1	NM_001822	477	TTAGCAGCTCGT	478	TTAGCAGCTCGT	GTCTGTGTGGGCT	GTCTGTGTGGGCT	GTCTGTGTGGGCT	479	GTCTGTGTGGGCT	GTCTGTGTGGGCT	GTCTGTGTGGGCT	480	TTAGCAGCTCGT
CHRAC1	NM_017444	481	TTCTGCTGCTCTA	482	TTCTGCTGCTCTA	CTGTGTGTGGGCT	CTGTGTGTGGGCT	CTGTGTGTGGGCT	483	CTGTGTGTGGGCT	CTGTGTGTGGGCT	CTGTGTGTGGGCT	484	TTCTGCTGCTCTA
CKS2	NM_001827	485	GGCTGACCTTGGT	486	GGCTGACCTTGGT	CGCTGACGAAATGA	CGCTGACGAAATGA	CGCTGACGAAATGA	487	CGCTGACGAAATGA	CGCTGACGAAATGA	CGCTGACGAAATGA	488	GGCTGACCTTGGT
CLDN3	NM_001306	489	ACCAACTGGGTGC	490	ACCAACTGGGTGC	GGCGAAGGAAACAG	GGCGAAGGAAACAG	AAGGCAAGTACCA	491	AAGGCAAGTACCA	AAGGCAAGTACCA	AAGGCAAGTACCA	492	ACCAACTGGGTGC
CLTC	NM_004859	493	ACCTATGACAG	494	ACCTATGACAG	TTGACTACAGGATCAG	TTGACTACAGGATCAG	TGACTACAGGATCAG	495	TGACTACAGGATCAG	TGACTACAGGATCAG	TGACTACAGGATCAG	496	ACCTATGACAG
COL11A1	NM_001854	497	GCCCAAGAGGGGA	498	GCCCAAGAGGGGA	GGACCTGGGTTCCA	GGACCTGGGTTCCA	GACCTGGGTTCCA	499	GACCTGGGTTCCA	GACCTGGGTTCCA	GACCTGGGTTCCA	500	GCCCAAGAGGGGA
COL1A1	NM_000088	501	GTGGCCATCCAGC	502	GTGGCCATCCAGC	CAGTGTAGGTGATG	CAGTGTAGGTGATG	AAACTGGCTGCCAGC	503	AAACTGGCTGCCAGC	AAACTGGCTGCCAGC	AAACTGGCTGCCAGC	504	GTGGCCATCCAGC
COL1A2	NM_000089	505	CAGCCAAAGAACTG	506	CAGCCAAAGAACTG	GTATAGGAGCT	GTATAGGAGCT	GTATAGGAGCT	507	GTATAGGAGCT	GTATAGGAGCT	GTATAGGAGCT	508	CAGCCAAAGAACTG
COL3A1	NM_000090	509	GGAGTTCTGGAC	510	GGAGTTCTGGAC	ACCAGGACTGCCAGC	ACCAGGACTGCCAGC	ACCAGGACTGCCAGC	511	ACCAGGACTGCCAGC	ACCAGGACTGCCAGC	ACCAGGACTGCCAGC	512	GGAGTTCTGGAC
COL4A1	NM_001845	513	ACAAAGGCTTCCC	514	ACAAAGGCTTCCC	GAGTCCAGGAAAGC	GAGTCCAGGAAAGC	GTCTTTGAGACAGG	515	GTCTTTGAGACAGG	GTCTTTGAGACAGG	GTCTTTGAGACAGG	516	ACAAAGGCTTCCC
COL5A1	NM_000093	517	CTCCCTGGGAAAG	518	CTCCCTGGGAAAG	CTGGACAGGAAAGC	CTGGACAGGAAAGC	CGGGAACACGTA	519	CGGGAACACGTA	CGGGAACACGTA	CGGGAACACGTA	520	CTCCCTGGGAAAG
COL5A2	NM_000393	521	GGTCGAGGAAACC	522	GGTCGAGGAAACC	GGTCGAGGTTCCAA	GGTCGAGGTTCCAA	GGTCGAGGTTCCAA	523	GGTCGAGGTTCCAA	GGTCGAGGTTCCAA	GGTCGAGGTTCCAA	524	GGTCGAGGAAACC
COL6A1	NM_001848	525	GGAGACCTTGGTG	526	GGAGACCTTGGTG	TTCCAGGAGCACCA	TTCCAGGAGCACCA	TCCCTGGCTGATCC	527	TCCCTGGCTGATCC	TCCCTGGCTGATCC	TCCCTGGCTGATCC	528	GGAGACCTTGGTG
COL6A3	NM_004369	529	GAGAGCAAGCGAG	530	GAGAGCAAGCGAG	AACAGGAACTGGCC	AACAGGAACTGGCC	CTTGTGAGGGTCC	531	CTTGTGAGGGTCC	CTTGTGAGGGTCC	CTTGTGAGGGTCC	532	GAGAGCAAGCGAG
COL8A1	NM_001850	533	TGGTGTCCAGGG	534	TGGTGTCCAGGG	CCCTTAAACCTTGA	CCCTTAAACCTTGA	CCTAAGGAGAGC	535	CCTAAGGAGAGC	CCTAAGGAGAGC	CCTAAGGAGAGC	536	TGGTGTCCAGGG
COL9A2	NM_001852	537	GGGAACCAATCCAG	538	GGGAACCAATCCAG	ATCCGGGTTGGACAG	ATCCGGGTTGGACAG	ACACAGAAATCCG	539	ACACAGAAATCCG	ACACAGAAATCCG	ACACAGAAATCCG	540	GGGAACCAATCCAG
CRISP3	NM_006061	541	TCCCTTATGAACA	542	TCCCTTATGAACA	AACCAATGGTGATA	AACCAATGGTGATA	TTGAGTGGGAGAC	543	TTGAGTGGGAGAC	TTGAGTGGGAGAC	TTGAGTGGGAGAC	544	TCCCTTATGAACA
CSF1	NM_000757	545	TGCAAGGGGCTGAT	546	TGCAAGGGGCTGAT	CAACTGTCTCTGGTCT	CAACTGTCTCTGGTCT	CAACTGTCTCTGGTCT	547	CAACTGTCTCTGGTCT	CAACTGTCTCTGGTCT	CAACTGTCTCTGGTCT	548	TGCAAGGGGCTGAT
CSK	NM_004383	549	CCTGAACATGAAG	550	CCTGAACATGAAG	CATCAGTCTCCGAA	CATCAGTCTCCGAA	ATCCCGATGGTCTG	551	ATCCCGATGGTCTG	ATCCCGATGGTCTG	ATCCCGATGGTCTG	552	CCTGAACATGAAG
CSRP1	NM_004078	553	ACCCAGAGCCCTG	554	ACCCAGAGCCCTG	GAGGGGTTGAGTGA	GAGGGGTTGAGTGA	CCACCTCTCCAGG	555	CCACCTCTCCAGG	CCACCTCTCCAGG	CCACCTCTCCAGG	556	ACCCAGAGCCCTG
CTGF	NM_001901	557	GAGTCAAAGTGCC	558	GAGTCAAAGTGCC	AGTGTAAATGGCAGG	AGTGTAAATGGCAGG	CACAG	559	CACAG	CACAG	CACAG	560	GAGTCAAAGTGCC
CTHRC1	NM_138455	561	TGGCTCAGTTCGG	562	TGGCTCAGTTCGG	TCAGCTCAGTTCGAA	TCAGCTCAGTTCGAA	TCAGCTCAGTTCGAA	563	TCAGCTCAGTTCGAA	TCAGCTCAGTTCGAA	TCAGCTCAGTTCGAA	564	TGGCTCAGTTCGG
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	568	CGTCCGATCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCCGATCTCT	566	CGTCCGATCTCT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	567	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT	ATACTGGCAT		

Table with 15 columns: Gene Name, Accession ID, Start, End, Strand, RefSeq ID, RefSeq Start, RefSeq End, RefSeq Strand, RefSeq Description, GenBank ID, GenBank Start, GenBank End, GenBank Strand, GenBank Description. Includes genes like CYP3A5, CYR61, DAG1, DAP, DAPK1, DARC, DDIT4, DDR2, DES, DHR59, DHX9, DIALH, DICER1, DIO2, DLX1, DLGAP1, DLL4, DNMT3, DPP4, DPT, DUSP1, DUSP6, DVL1, DYNLL1, EBNA1B, ECE1, EDN1, EDNRA, EFN2, EGF, EGR1, EGR3, EIF2C2, EIF2S3, EIF3H, EIF4E, EIF5, ELK4, ENP2, ENY2, EPHA2.

EPHA3	NM_005233	781	CAGTAGCCTCAAG	782	ITCGTCCATATCCAG	783	TATTCAAATCCGAGCCCGA	784	CAGTAGCCTAAGCCTGACACTATATACGTAATTC
EPHB2	NM_004442	785	CAACACAGGCAGCT	786	GTAATGCTGTCCAG	787	CACCTGATGCATGATGGACA	788	CAACACAGGCAGCTCCATCGGCAGTGTCCATCATGCA
EPHB4	NM_004444	789	TGAACGGGGTATC	790	AGGTACCTCTCGGTG	791	CGTCCATTTGAGCCCTGCA	792	TGAACGGGGTATCTCTCTAGCACAGGGGCCCGTCC
ERBB2	NM_004448	793	CGGTGTGAGAAGT	794	CCYCYCAAGTGTCT	795	CCAGACATAGCACACTCGG	796	CGGTGTGAGAAGTGTGACGACAGCCCTGTGTCCGAGTGT
ERBB3	NM_001982	797	CGGTATATGTCATG	798	GAACGTGAGACCACCT	799	CCTCAAAGGTACTCCCTCTCT	800	CGGTATATGTCATGCCAGATACACACCTCAAAGGTACT
ERBB4	NM_005235	801	TGGCTTTAATCA	802	CAAGGCAATCGAATC	803	IGTCCACGAAATAATGCGTA	804	CCCTCTCCGGGAAGGCACCTTTTCTTACAGTGGGTCT
ERCC1	NM_001983	805	GTCAGGTGGATG	806	CGGCCAGGATACACA	807	CAGCAGGCTCCCAAGGAGCT	808	GTCAGGTGGATGTGAAAGATCCCGAGCAGGCTCTC
EREG	NM_001432	809	TGCTAGGGTAAAC	810	TGGAGACAAGTCTCTG	811	TAAGCCATGGCTGACCTCTG	812	TGCTAGGGTAAACGAAAGGCATAATAAGCCATGGCTG
ERG	NM_004449	813	CCAACACTAGGCT	814	CCTCCGGCAGGTCCTT	815	AGCCATATGCCCTTCTCATCT	816	CCAACACTAGGCTCCCGACCGCATATGCTCTTCTCA
ESR1	NM_000125	817	CGGTGGTCCCTC	818	GCTAGTGGGCGCAT	819	CTGGAGATGTGGACGCC	820	CGGTGGTCCCTCTATGACCTGCTGCTGGAGATGCTG
ESR2	NM_001437	821	TGGTCCATCGCCA	822	TGTTCTAGCGATCTTG	823	ATCTGATGGGAAACCTCAA	824	TGGTCCATCGCCAGTTATACATCTGTATGCGGAAACC
ETV1	NM_004956	825	TCAAACAAGAGCC	826	AACTGCCAGAGCTGA	827	ATCGGAAAGGACCCACATAC	828	TCAAACAAGAGCCAGGAATGTATCGGGAAGGACCCA
ETV4	NM_001986	829	TCCAGTGCCTATG	830	ACTGTCCAAGGGCAC	831	CAGCAAAATGCCCATCAAGT	832	TCCAGTGCCTATGACCCCGCCCGCAGACAAATCGCCATCA
EZH2	NM_004456	833	TGGAACAGCGAA	834	CACCGAACACTCCCT	835	TCCTGACTTCTGTGAGCTCA	836	TGGAACAGCGAAAGATACAGCCCTGTGCACATCTCTG
F2R	NM_001992	837	AAGGAGCAACCA	838	CAGGGTTCATTTGA	839	CCCGGGCTCAACATCACTAC	840	AAGGAGCAACCACTCCAGGTGCCCGGCTCAACATC
FAAH	NM_001441	841	GACAGCGTAGTGG	842	AGCTGAACATGGACT	843	TGCCCTTCGTGCACACCAAT	844	GACAGCGTAGTGGTGCATGTGTGTAAGCTGCAGGGT
FABP5	NM_001444	845	AAACTCA	846	CTTTCTTCCATCC	847	CCTGATGCTGAACCAATGCA	848	GCCGTGCCCTTCGTGCACACCAATGTCCACAGTCCA
FADD	NM_003824	849	GTTTCGGGAGAT	850	CTCCGGTCTGTGATTC	851	AAAGGGCTTGTGATTTTC	852	GCTGATGGCAGAAAACCTCAGACTGTTCGCAACTTT
FAM107	NM_007177	853	AAGTCAAGGAA	854	GCTGGCTTACAGT	855	AAITGGCACACTGACAGCG	856	AAITGGCAGAAAACCTGCGGAGAAITGGCACACTGA
FAM13C	NM_198215	857	ATCTCAAAGCGG	858	GCTGGATACACATG	859	TCCTGACTTCTCCGTGCT	860	ATCTCAAAGCGGAGGAGCGGGAGGACCCGAGAA
FAM171	NM_177454	861	GCACCTGT	862	GTGGTCTGCCCTTCT	863	TGAAGATTTGAAAGCTAATA	864	CCAGGAAGAAAAGCAGCTGTTTGAAGATTTTGAAGCT
FAM49B	NM_016623	865	AGATGCAGAAAGGC	866	GCTGGAATGCCTCTC	867	TGGCCAGCTCCTCTGTATGA	868	AATACATCCCCACTAAAAGAAAGGGGCAGACCCAC
FAM73A	NM_198549	869	TGAGAAGGTGCGC	870	GGCCATTAAGAGCTC	871	AAGACCTCATGCAGTTACTC	872	TGAGAAGGTGCGCTATTTCAAGTACAGAGACTTTAGC
FAP	NM_004460	873	GTTGGCTCAGGTG	874	GACAGGACCGAAAACA	875	AGCCACTGCAACATACCTG	876	GTTGGCTCAGTGGGTTACTGATGAAACGAGTATGTTT
FAS	NM_000043	877	ACCAATGCT	878	GGATTTAAACACTTTTG	879	ICTGGACCCTCCTACCTCTG	880	GGATTTAAACAAACCAACCACTGCTGGGCATCTGGACCCT
FASLG	NM_000639	881	GCACCTTGGGATT	882	GACGATAA	883	ACAACATTCCTCGGTGCCTGT	884	CCTACCTCTGGTCTTACGTCGTGTGTAGATATATCG
FASN	NM_004104	885	GCCTCTCTCTGTTC	886	GCTTTGCCCGGTAGC	887	TCGCCACCTACGTACTGCG	888	GCCTCTCTCTGTTCGACGGCTCGCCACTACGTA
FCGR3A	NM_000569	889	GTCTCAGTGGAA	890	AGGAATGCAGCTACT	891	CCCATGATCTTCAAGCAGGG	892	GTCTCAGTGGAAAGGAAAACCCCAATGATCTTCAAG
FGF10	NM_004465	893	TCITCCGTCCTGT	894	AGAGTGGTGGCCCTC	895	ACACCATGTCTGACCAAGG	896	TCITCCGTCCTGTACCTGCGCAAGCCCTTGGTCAAGG
FGF17	NM_003867	897	GTGGCTGTCTC	898	TCTAGCCAGGAGGAG	899	ITCTCGGATCTCCCTCAGTC	900	GTGGCTGTCTCCTAAAATCTGCTCTGGATCTCCT
FGF5	NM_004464	901	GCAITGGTITCCA	902	AACATAITGGCTCTG	903	CCATGTACTTTGCCATCCGG	904	GCAITGGTITCTCAITGTCAGATTTACCCTGGATGGAAA
FGF6	NM_020996	905	GGGCCATTAATTC	906	CCCGGGACATAGTGA	907	CATCCACTTGCCTCTCAGG	908	GGGCCATTAATTCGACACCGTGCCTGAGAGGCAAG
FGF7	NM_002009	909	CCAGAGCAAAATGG	910	TCCCTCTTCCATGT	911	CAGCCCTGAGCGACACACAA	912	GTGGATGGCCCTGGGACAGAAAACCTGTCTCATCTACT
FGFR2	NM_000141	913	GAGGACTGTGG	914	GAGTGAGAAATCGAT	915	ICCCAGAGACCAAGCTTCAA	916	GAGGACTGTGGCATGAGAGTGTGAACTGTCTCAGC
FGFR4	NM_002011	917	GGACAGG	918	ACGAGACTCCAGTGC	919	CCTTTCATGGGAGAAACCCG	920	CTGGCTTAAAGGATGGACAGGCCCTTTCATGGGGAGAA
					TGATG	ATT		CCCGCATTTGGAGGCATTCGGCTGCGCCATCAGCAGCTG	

FKBP5	NM_004117	921	CCACAGTAGAGG	922	GGTCTGGCTTACG	923	ICTCCAGTCCACAGCAG	924	CCACAGTAGAGGGTCTCATGTCCTCCAGTTCAC
FLNA	NM_001456	925	GAACTCGCGTGG	926	GAAAGCCCTGGCC	927	TACAGGCCATAGCAGCTGG	928	GAACTCGCGTGGGACACTCCGGTTCAGTGTCTAT
FLNC	NM_001458	929	CAGGACAATGGGT	930	TGATGGTACTGCT	931	ATGTTGCTAGCTACTGTC	932	CAGGACAATGGTGGTCTATGTTGCTGTCAGCTAC
FLTI	NM_002019	933	GGCTCTGAAATCT	934	TCCACAGCAATACT	935	CTACAGCACCAAGAGCGAC	936	GGCTCTGAAATCTTCTTACAAAATCTACAGCAC
FLT4	NM_002020	937	ACCAAGAAGCTGA	938	CTGGAAGCTGAGC	939	AGCCGCTGACCATGGAAGA	940	ACCAAGAAGCTGAGGACCTTGGCTGAGCCCGCTGA
FN1	NM_002026	941	GGAAGTGACAGAC	942	ACACGGTAGCCGTC	943	ACTCTAGGGGCTGCCACA	944	GGAAGTGACAGAGTGAAGGTCACCACTATGTTGGAC
FOS	NM_005252	945	CGAGCCCTTTGAT	946	GGAGGGGCTGTCTC	947	ITCCAGCATCATCCAGGCC	948	CGAGCCCTTTGATGACTTCTGTTCCAGCATCATCC
FOXO1	NM_002015	949	GTAAGCACCATGTC	950	GGGGCAGAGGCATTT	951	TATGAACCGCTGACCCAAG	952	GTAAGCACCATGCCCCCACTCCGGGTATGAACCCGC
FOXP3	NM_014009	953	CTGTTTGTCTGTCG	954	GTGGAGAACTCTGG	955	IGTITTCATGGCTACCCAC	956	CTGTTTGTCTGTCGGAGGACCTTGGGGTAGCCAT
FOXO1	NM_033260	957	TGTTTTTGTGCAAA	958	TGAAAGGTTCCTCTG	959	IGATTATGTCCTTCCCTC	960	TGTTTTTGTGCAACTTCCATTTGATTTATGTCCTTCC
FSD1	NM_024333	961	AGGCCTCTGTGTC	962	TGTTGTAACCTGTGC	963	CGCAAAACAAGTGTGCA	964	AGGCCTCTGTGTCCTTACAAATGCCCGCACCAAAACA
FYN	NM_002037	965	GAAAGCGAGATCA	966	CTCTCAGACACAC	967	CTGAAGCACCAAGCTGGT	968	GAAAGCGAGATCATGAAGAAGTGAAGCAGCAAGA
G6PD	NM_000402	969	AACTGCTGTGG	970	CGAGATGTTGCTGGT	971	CCAGCTCAGTGGCCACTTGA	972	AACTGCTGTGGCTTCCCGCCAGCCCTCAGTGGCA
GABRG2	NM_198904	973	CCACTGTCTGAC	974	GAGATCCATCGCTGT	975	CTCAGCACCATTGGCCGAA	976	CCACTGTCTGACAAATGACCACTCCAGCACCATTGC
GADD45	NM_001924	977	GTGCTGGTGACGA	978	CCGGCAAAAACA	979	ITCATCTCAATGGAAAGATC	980	GTGCTGGTGACGAATCCACATTTCTCATTTGGAAG
GADD45	NM_015675	981	ACCTTCGACAA	982	TGGAGTTCATGGGT	983	TGGAGTTCATGGGLACAGA	984	ACCTTCGACAAAGACACACTTTGGGACTTTGGGAGCT
GDF15	NM_004864	985	CGTCCAGACCTA	986	ACAGTGGAAAGGACCA	987	IGTTAGCCAAAGACTGCCAC	988	CGTCCAGACCTAATGATGACTTGTAGCCAAAGACTGT
GHR	NM_000163	989	CCACCTCCACAG	990	GGTGGCTGCTGTAG	991	CGTCCAGCTCCCTGAGT	992	CCACCTCCACAGGTTCCAGGCAATTTCCGTCCTCAG
GNPTAB	NM_024312	993	GGATTCACATCGC	994	GTCTTGCATAACAAT	995	CCCTGCTCAGATGCCCTACA	996	GGATTCACATCGGGAAAGTCCCTGCTCAGATGCCCTC
GNRH1	NM_000825	997	AAGGGTAAATCC	998	CTGGATCTCTGTGGCT	999	TCTGTCTCTACTGTCTCT	1000	AAGGGTAAATCCAGGTGTGACGGTATCTAATGATG
GPM6B	NM_0010019	1001	ATGTGCTTGGAGT	1002	TGTAAACATAAACA	1003	CGCTGAGAAACCAACACAC	1004	ATGTGCTTGGAGTGGCTGGCTGGGTGTGTTGGTTT
GPNMB	NM_0010053	1005	SAGCTCGCCTTT	1006	GGGGCA	1007	CAACAGTGGCTTGTCTCT	1008	CTCAGGGTGGCTGGGTGTTTGTGTTTGTCTCA
GPR68	NM_003485	1009	CAAGGACCAAGATC	1010	GGTAGGGCAGGAAGC	1011	CTCAGCACCTGGTGTCACTT	1012	CAAGGACCAAGTCCAGGGCTGGTGTCCAGCACCTGT
GPS1	NM_004127	1013	AGTACAAGCAGGC	1014	GCAGCTCAGGGAAGT	1015	CTCTCTGTGCTTCTCTT	1016	AGTACAAGCAGGCTGCCAAGTGGCTCTCTGCTGGCTT
GRB7	NM_005310	1017	CCATCTGCATCCA	1018	GGCCACCAGGGTAT	1019	CTCCACCCTTGGAAAGT	1020	CCATCTGCATCTCACTTGTGTGGGCTCCCACTTGT
GREM1	NM_013372	1021	GTGTGGCAAGGA	1022	GACCTGATTTGGCT	1023	TCCACCCTCTTCTCACT	1024	GTGTGGCAAGGACCAAGCAGGATAGTGGAGTGAAGA
GSK3B	NM_002093	1025	GACAAGGACGGCA	1026	TGTGGCTGTCTGG	1027	CCAGGATGGCCACCACCTGT	1028	GACAAGGACGGCAGGAGGTCACCAACAGTGGTGGCA
GSN	NM_000177	1029	CTTCTGCTAAGCG	1030	GGTCAAAAGCTTGC	1031	ACCCAGCCAAATCGGGATCGG	1032	CTTCTGCTAAGCGGTACATCGAGACGGACCCAGCCA
GSTM1	NM_000561	1033	AAGCTATGAGGAA	1034	GGCCAGCTTGAAT	1035	TCAGCCACTGGCTTCTGTCA	1036	AAGCTATGAGGAAAGAAAGTACACGATGGGGGACGC
GSTM2	NM_000848	1037	CTGAGGCACCTC	1038	CCAAGAAACCAATGGC	1039	CTGAAGCTTACTCACAGT	1040	CTGAGGCACCTCCCGTAAATGCTGAAGCTTACTCAC
HDAC1	NM_004964	1041	CAAGTACCACAGC	1042	GCTTGTGACTCCG	1043	ITCTTGGCTTCCATCCGTC	1044	CAAGTACCACAGGATGACTACATTAATTTCTTGGGC
HDAC9	NM_178423	1045	AACAGGCAGTCA	1046	CTGTCTTCTTGCAT	1047	CCCCCTGAAGCTTCTCTCT	1048	AACAGGCAGTCACTTGGAAAGCAGAGGAAGAGC
HGD	NM_000187	1049	CTCAGGCTGCCC	1050	TTATTTGGTCTCCGIG	1051	CTGAGGAGCTTCAAGGATCG	1052	CTCAGGCTGCCCCTACAATCTTATGTTGAGCAGCT
HIP1	NM_005338	1053	CTCAGAGCCAC	1054	GGTTTCCCTTGCAT	1055	CGACTTACTGACCGAGGCT	1056	CTCAGAGCCACCTGAGCTTCCGCTACTACTGACC
HIRIP3	NM_003609	1057	GGATGAGGAAAG	1058	TCCCTAGTGCATTTTC	1059	CCATTTCTCTGGTCTGGG	1060	GGATGAGGAAAGGGGATTTGGAAACCCAGAACCCAG
HLA-G	NM_000188	1061	TACGCACAGAGGC	1062	GAGAGAAGTGTGGA	1063	TAAAGTCCGGATCCCAAG	1064	TACGCACAGAGCAAGCAGCTAAGAGTCCGGGATTC
HILF	NM_002127	1065	CCATCCCATCAT	1066	CAGCAGTCCAGTGA	1067	CTGCAAGGCAACCAAGGC	1068	CTGCGCGGCTACTACAACCCAGAGCGAGGGCAGTTC
HILF	NM_002126	1069	CACCTGCAGGTTG	1070	GGTACTAGGAGCAG	1071	TAAGTGAICTGCTCCAGG	1072	CACCTGCAGGTTGTGAGACTAAGTGAICTGCTCCCTC
HNF1B	NM_000458	1073	TCCCAGCACTCA	1074	GTACAGAGGTTGAC	1075	CCCCATGAAGACCCAGAAG	1076	TCCCAGCACTCAACAAGGACCCCTTATGAAGACC
HPS1	NM_000195	1077	GCGGAAGCTGTAT	1078	ITCCGATAAAGTGC	1079	CAGTACCAGCCAAAAGTGC	1080	GCGGAAGCTGTATGTGCTCAAGTACTGTTTGAAGT
HRAS	NM_005343	1081	GGACGAATACGAC	1082	GCACGCTTCCCAATC	1083	ACCACCTGCTTCCCGTGAAGA	1084	GGACGAATACGACCCCACTATAGAGGATTTCTTACC

ILK	NM_0010147 94	1225	CTCAGGATTTCTC GCATCC	1226	AGGAGCAGGTGGAGA CTGG	1227	ATGTCTCCAGTCTAGGT GCCCT	1228	CTCAGGATTTCTCGCATCCAAATGTGCTCCCACTGC TAGGTGCTGCCAGTCTCCACTGCTCT
IMMT	NM_006839	1229	CTGGCTATGGCAG	1230	GCCTTCTGGCTTCT	1231	CAACTGCATGGCTCTGAACA	1232	CTGCCATCGCAGACTCAGAGGAATCGAACAGGGCTG
ING5	NM_032329	1233	CTTACAGCAAGTIG	1234	CATCTGTFAGGCTG	1235	CCAGCTGCACTTGTGCTCA	1236	CCTACAGCAAGTCAAGGAATACAGTACAGCAAAAG
INHBA	NM_002192	1237	GTGCCCGAGCCAT	1238	CGTGTAGTGGTGTATG	1239	ACGTCCGGTCTCACTGTC	1240	GTGCCCGAGCCATATAGCAGGACAGTCCGGGTCTC
INSL4	NM_002195	1241	CTGTATATTTGCC	1242	CAGATTCACAGCACC	1243	IGAGAAACATTTACCACCA	1244	CTGTICATATGGCCCAATGCTGTAGAGAACATTCACCA
ITGA1	NM_181501	1245	GCCTTCTGTGGAG	1246	CCTGTAGATAAATGAC	1247	ITGCTGGACAGCTCGGTAC	1248	GCTTCTTGTGAGATGCTCTATATTTGTGGACAGC
ITGA3	NM_002204	1249	CCATGATCTTCAC	1250	GAAGCTTGTAGCCG	1251	CACCTCAGACCTGGCTATAGC	1252	CCATGATCTCAGTCTGTGGTGGGACTATACACTCA
ITGA4	NM_006885	1253	CAACGCTTCAGTIG	1254	GTCTGGCCGGGATG	1255	CGATCTGCACTGTAAATC	1256	CAACGCTTCAGTGTAAATCCCTGGGCGGATTTACAG
ITGA5	NM_002205	1257	AGGCCAGCCCTAC	1258	GTCTTCTCACAGTCC	1259	ICTGAGCCCTTGTCTCTAFC	1260	AGGCCAGCCCTACATATCAGAGCAAGAGCCGGATA
ITGA6	NM_000210	1261	CAGTGACAACACAG	1262	GTTTAGCCCTCATGGG	1263	ICGCCATCTTTTGTGGGAT	1264	CAGTGACAACACAGCCCTTCCAAACCCAAAGGAATCCCA
ITGA7	NM_002206	1265	GATATGATTTGGTC	1266	AGAACTTCCATTTCCCG	1267	CAGCAGGACCTTGGCCATCC	1268	GATATGATTTGGTCTGCTTTTGTGCTCAGCCAGGACC
ITGAD	NM_005353	1269	GAGCTTGTGGAT	1270	ACTGTACAGGATGCC	1271	CAACTGAAAGGCCCTGACGTT	1272	GAGCCCTGGTGGATCCCATCTGCTCAACTGAAAGGCCCT
ITGB3	NM_000212	1273	ACCGGAGCCCTTA CATGAC	1274	CCTTAAGCTCTTTCAC TGACTCAATCT	1275	AAATACCTGCAACCCGTTACT	1276	ACCGGGAGCCCTACATGACGAAATACCTGCAACC
ITGB4	NM_000213	1277	CAAGGTGCCCTCA	1278	GGCACACCTTCAATC	1279	CACCAACCTGFAACCCTGAT	1280	GTTACTGCCGTGACGAGATTGAGTCAAGTGAAGAGGC
ITGB5	NM_002213	1281	TCGTGAAAGATGA	1282	GGTGAACATCATGAC	1283	TCCTATGTTTACAAAACC	1284	CAAGGTGCCCTCAGTGGAGCTCACCAACCTGTACC
IPR1	NM_002222	1285	GAGGAGTGTGGG	1286	GTAATCCATGTCCG	1287	CCATCTAACGGAACGAGCT	1288	TCGTGAAAGATGACAGGAGGCTGTGCTATGTTCTTA
IPR3	NM_002224	1289	TTGCCATCCTGTC	1290	ATGGAGCTGGGCTCA	1291	TCAGGCTCCGGATTCAGA	1292	GAGGAGTGTGGTGTCCGGCTTCCATCTAACCGGA
ITSN1	NM_003024	1293	TAACTGGGATGCA	1294	CTCTGCCCTAACCTGGC	1295	AGCCCTCTCACCCGTTCCA	1296	ITGCCATCTGCTAGTGGCCCTGCTGTGAGATCCGAGA
JAG1	NM_000214	1297	TGGCTTACACTGG	1298	GCATAGCTGTGAGAT	1299	ACTGATTTCCAGCCAAAC	1300	TAACTGGGATGATGGCAGCCAGCCCTCTCTCAC
JUN	NM_002228	1301	GACTGCAAAAGATG GAAACGA	1302	TAGCCATAAAGTCCG CTCTC	1303	CTATGACGATGGCCCTCAACG	1304	ITGGCTTACACTGGCAATGGCAGCCCTCTCTCAC
JUNB	NM_002229	1305	CTGTACGCTGCTG	1306	AGGGGTGTCCGTA	1307	CAAGGACACGCCCTTCTGAA	1308	GACTGCAAAAGTGGAAAAGGACCTTCTATGACGATGC
KCNN2	NM_021614	1309	TGTGCTATTCATCC	1310	GGGCATAGGAGAAGG	1311	TTATACATTCACATGGACGG	1312	CTCTCAGCTGCTGTGGGTTCAAGGGACACGCCCTT
KCTD12	NM_138444	1313	AGCAGTACTTGGC	1314	TGGAGACCTGAGCAG	1315	ACTTATAGCCAGCCGCTC	1316	ITGTGCTATTCATCCCATACCTGGGAATATACATTTCA
KHDRB5	NM_006558	1317	CGGGCAAGAAGAG	1318	CTGTAGACCCCTTTC	1319	CAAGACAAAGGCCACTTCA	1320	AGCAGTACTTGGCAAGAGGGAGAAAGACCGCTGCTCGG
KIAA019	NM_014846	1321	CAGACACCCAGCTC	1322	AACATGTGAGCGGG	1323	TCGCCAGTGTCCAGCCACAG	1324	CGGGCAAGAAGAGTGGACTAACHTAAAGACACAAAGGC
KIAA024	NM_014734	1325	CCGTGGGACATGG	1326	GAAGCAAGTCCGCT	1327	TCGGTAGTGTATCTTTGCA	1328	CAGACACCACTGTAGGCCCAATTAATCATATCCCCAG
KIF4A	NM_012310	1329	AGACTGGTCTCC	1330	GCTGGTGTGCTCTGT	1331	CAGGTACGCAAACTTGAAG	1332	CCGTGGGACATGGAGTGTCTTCCGCTAGTGTGATCT
KIT	NM_000222	1333	GAGGCAACTGCTT ATGGCTTAATTA	1334	GGCACTCGGGCTTGG CAT	1335	TTACAGCGCACAGTCAATGGCC	1336	AGACTGTCTCTCCAAATACAGGTCAGCAAACT
KLC1	NM_182923	1337	AGTGGCTACGGGA	1338	TGAGCCACAGACTGC	1339	CAACACGACAGAAAACCTG	1340	GAGGCAACTGCTGTAAGGTTAAATTAAGTCAAGATGGC
KLF6	NM_001300	1341	CACGAGCCGGCT	1342	GCTTAGGCAGGCT	1343	AGTACTCTCCAGAGACGGC	1344	AGTGGCTACGGGATGAACCTGGCCAAACCCAGCAGAGA
KLK1	NM_002257	1345	AACACAGCCAGT TTGTTCA	1346	CCAGGAGGCTCATGT TGAAG	1347	TCAGTGTAGAGCTTCCACAC	1348	CACGAGCCGGCTACTTCTCGGGCTGCCGCTCTCTGG
KLK10	NM_002776	1349	GCCAGAGGGCTC	1350	CAGAGGTTTGAACAG	1351	CTTCTCTCCCACTGCTGGC	1352	CACACGCCCCAGTCTTCAATGCTCAAGCCGAGT
KLK11	NM_006853	1353	CACCCGGCTTCA	1354	CATCTTACACAGCAT	1355	CTTCCCAACAAAGACCCACC	1356	GCCATGACTGTGCTGTAAGGTTAAATTAAGTCAAGATGGC
KLK14	NM_022046	1357	CCCATAAAATGTT	1358	CTCATCTCTTGGCTC	1359	CAGCAGTTCAGAGTCTGGCT	1360	CCCTTAAATGTTCTCTCTGCTGACAGCAGCTCAAGT
KLK2	NM_005551	1361	AGTCTGGATGT	1362	TGTACACAGCCACCT	1363	TTGGGAATGCTTCTCACACT	1364	AGTCTCGGATTTGGGAGGCTGGGAGTGTGAGAAGC
KLK3	NM_001648	1365	CCAAGCTTACCAC	1366	AGGTGTAGGAGACACA	1367	ACCCATAGGTGTACACAGCT	1368	CCAAAGTCTACCAGCTGCAAGTCCAGCCCGGAGAGTGTGTCAC
KLK11	NM_007360	1369	TGAGAGCCAGGCT	1370	ATCTGGTCTCTTTG	1371	TGCTCAAAATGCCAGCCCT	1372	IGAGAGCCAGGCTTCTTGTATGTCTCAAAATGCCAGC
KPNA2	NM_002266	1373	TGATGGTCCAAAT	1374	AAGCTTCAAAATG	1375	ACTCTGTTTCCACCACCAT	1376	TGATGGTCCAAATGAAACGAATTTGGCATGAGGCTTCC
KRT1	NM_006121	1377	TGGACAACAACCG	1378	TATCTCTGACTGGG	1379	CCTCAGCAATGATGCTGTCC	1380	TGGACAACAACCCAGTCTCGACTGGACAGCATCA
KRT15	NM_002275	1381	GCCTGGTCTTCA	1382	CTTGTGGTCTGGATC	1383	TGAACAAGAGAGGTGGCTCC	1384	GCCTGGTCTTCAAGCAAGACTGAGGAGCTGAACAAA
KRT18	NM_000224	1385	AGGATTCAGGCT	1386	GGCTTTTACTTCCCT	1387	TGGTCTTCTCATGAAGAG	1388	AGAGATCGAGGCTTCAAGGAGGAGCTGCTCTTCAT
KRT2	NM_000423	1389	CCAGTGACGCTC	1390	GGGCATGGCTAGAG	1391	ACCTAGACAGCACAGATTCC	1392	CCAGTGACGCTCTGTGTTCTTGGGGGGAATCTGTGC
KRT5	NM_000424	1393	TCAGTGGAGAAAG	1394	TGCCATATCCAGAGG	1395	CCAGTCAACATCTCTGTGT	1396	TCAGTGGAGAAAGGAGTGTGGACCACCAACATCTCTG

KRT75	NM_004693	1397	TCAAAAGTCAGGTA CGAAGATGAAAIT	1398	ACGTCCCTTTTCAGGG CTACAA	1399	TTCAITTCACAGCTGTGC CTGTGT	1400	TCAAAAGTCAGGTAAGAAATTAACAAGCGCA CAGCTGTGAGAAITGAAITTTGAGCCCTGAAAAGG
KRT76	NM_015848	1401	ATCTCAGACTGC TGGTTCC	1402	TCAGGGAATTAGGGG ACAGA	1403	TCCTGGGTTTCCAGATCCTTGAC TCCC	1404	ATCTCAGACTGCTGGTTCCAGGGAAACCTCTCCCTAC ATCTGGGCTTCAGATCCTGACTCCCTCTCTGCTCCCTA
KRT8	NM_002273	1405	GGATGAAGCTTAC ATGAACAAGGTAG	1406	CATATAGCTGCCCTGA GGAAGTTGAT	1407	CGTGGTTCAGCCCTTCCAGG C	1408	GGATGAAGCTTACATGAACAAGGTAGAGCTGGAGTC TCGCCCTGAAGGCTGACCGGACGAGATCAACTTCCT
LICAM	NM_000425	1409	CTTGTGGCCAAT	1410	CGTTTCTGGCCAGTC	1411	ATCTACGTTGTCCAGTGTCC	1412	CTTGTGGCCAAGGATTTACATCTACGHTGTCCAGCTG
L-AG3	NM_002286	1413	GCCTTAGGCAAG	1414	CGTTTCTGGCCAGC	1415	TCATCTTGTCTTGAGCTCTG	1416	GCCTTAGGCAAGGATTTACACCTTCGCGAGGCTCAG
LAMA3	NM_000227	1417	CCTGTACTGAAG	1418	TGGGTTACTGGTTCAG	1419	ATTCAGACTACAGGCCCTC	1420	CTCTGACTGAAGCCTTGGAACTCCAGGGGCTGTG
LAMA4	NM_002290	1421	GATGCACTGCGGT	1422	CAGAGGATAGCTCA	1423	CTCTCATCGAGGAAGGCAA	1424	GATGCACTGCGGTTAGCAGGCTCTCTCACTCGAGGAA
LAMA5	NM_005560	1425	CCTCTGGCCAACA	1426	ACACAAGGCCAGCC	1427	CTGTCTTGGAGCATGGCT	1428	CTCTGGCCAACAAGCCTGCACTAGAAAGAGGCCAATG
LAMB1	NM_002291	1429	CAAGGAGACTGGG	1430	CGGCAAACTGACAG	1431	CAATGTGCTGTACACACGG	1432	CAAGGAGACTGGGAGGTGTCTCAAGTGCCTGTACCA
LAMB3	NM_000228	1433	ACTGACCAAGCT	1434	GTCACACTTGCAGCA	1435	CCTCTGCTTACTTACTGGGTCC	1436	ACTGACCAAGCTGAGACCTACTGACACCCAGTATGG
LAMC1	NM_002293	1437	GCCGTGATCTCAG	1438	ACCTGCTTGGCCAAAG	1439	CCTCGTACTTCTATTGTCTCC	1440	GCCGTGATCTCAGACAGCTACTTTCTCGGTACTTCA
LAMC2	NM_005562	1441	ACTCAAGCGGAAA TTGAAAGCA	1442	ACTCCCTGAAGCCGA GACACT	1443	AGGTCTTATCAGCACAGTCT CCGCCTCC	1444	ACTCAAGCGGAAAATTGAAGCAGATAGTCTTATCAG CACAGTCTCCGCTCTGGATTCAGTGTCTCGGCTTC
LAPTM5	NM_006762	1445	TGCTGGACTTCTG	1446	TGAGATAGGTGGGCA	1447	TCCTGACCTCTGCAGCTCC	1448	TGCTGGACTTCTGCTGTGAGCATCTTGACCTCTGCGAG
LGALS3	NM_002306	1449	AGCGAAAATGGC	1450	CTTAGGGGTTGGGT	1451	ACCCAGATAACGCAITATGG	1452	AGCGAAAATGGCAGACAAITTTTCTGCTCCATGATG
LIG3	NM_002311	1453	GGAGGTGGAGAAG	1454	ACAGGTGTATCAGC	1455	CTGGACGCTCAGAGCTCTGTG	1456	GGAGGTGGAGAAGGAGCGGGCCAGAGAGCGAGCTCT
LIMS1	NM_004987	1457	TGAACAGTAATGG	1458	TCTTGGAACTGCTG	1459	ACTGAGCCACACGAAACA	1460	TGAACAGTAATGGGAGCTGTACCATGAGCAGTGT
LOX	NM_002317	1461	CCAAATGGGAGAAC	1462	CCTGAGGCTGGTAC	1463	CAGGCTCAGCAAGCTGAAACA	1464	CCAAATGGGAGAACCGGGCAGGAGTGTCAAGCTTGTCT
LRP1	NM_002332	1465	GTTGCCCCAATGG GTTAAG	1466	GCTCGAATGCGGTG TAGAAG	1467	TCCCGCTGGGCGCTCTTAC T	1468	TTTGGCCCCAATGGGCTAAGCTGGACATCCCGGCTG GGCGCTTACTGGTGGATGCCCTTCTACGACCCGCAAT
LITB2	NM_000428	1469	GCACACCATCTT	1470	GATGGCTGGCCAGT	1471	CTTTGACGCCCTCAGAACTC	1472	GCACACCATCTTGGATCTCTTTGGAGCCCTCAGA
LUM	NM_002345	1473	GGCTCTTTTGAAG	1474	AAAAGCAGCTGAAAC	1475	CCTGACCTTCACTCCATCTCC	1476	GGCTCTTTTGAAGGATTTGTAACACTGACTTCACTCC
MAGEA4	NM_002362	1477	GCATCTAACAGCC	1478	CAGATC	1479	CAGCTTCCCTTGGCTCTGCTGT	1480	GCATCTAACAGCCCTGTGACAGCAGCTTCCCTTGGCTC
MANF	NM_006010	1481	CAGATGTGAAGCC	1482	AAGGAAATCCCTCA	1483	TTCTGATGATGTGGCCCT	1484	CAGATGTGAAGCCCTGGAGCTTCTCTGATGATGCTGG
MAOA	NM_000240	1485	GTGTCAGCCAAAG	1486	CGACTACTGTGGAACA	1487	CCGCGATACTCGCTTCTCT	1488	GTGTCAGCCAAAGCATGGGAAATCAAGAGAAGGCGA
MAP3K5	NM_005923	1489	AGGACCAAGAGGC	1490	CCTGTGGCCATTTCA	1491	CAGCCAGAGACCAAGATGTC	1492	AGGACCAAGAGGCTACGGAAAAGCAGCAGACATCTG
MAP3K7	NM_145333	1493	CAGGCAAGAACTA GTTGCAGAA	1494	CCTGTACAGGCGAG ATGTAT	1495	TGCTGGTCTTTTCACTCTG GTCC	1496	CAGGCAAGAACTAGTTGCAAGAACTGGACAGGATGA AAAGGACCAAGCAAAATACATCTCGCTGGTACAGG
MAP4K4	NM_004834	1497	TCGCCGAGATTTT	1498	CTGTGTCTCCGAAG	1499	AACGTTCTTGTCTCTCTG	1500	TCGCCGAGATTTCTGAGACTGGACAGGAGGAAACA
MAP7	NM_003980	1501	GAGGAACAGAGGT	1502	CTGCCAACTGGCTTTC	1503	CATGTACAACAACAGCTCCG	1504	GAGGAACAGAGGTTGCTGCACTTCCATGACAAACA
MAPKAP K3	NM_004635	1505	AAGCTGCAGAGAT AATGCGG	1506	GTGGGCAATGTTATG GCTG	1507	ATTGGCACTGCCATCCAGTT TCTG	1508	AAGCTGCAGAGATAAATGGGGATAATGGCACCTGCCA TCCAGTTTCTGCACAGCCATAAACATTTGCCAC
MCM2	NM_004526	1509	GACTTTTGGCCCGC TACCTTTC	1510	GCCACTAACTGGTTC AGTATGAAGAG	1511	ACAGCTCAATGTTGTCCAGCC CGGA	1512	GACTTTTGGCCCGCTACTTTCATTTCCGGCTGAGACAAC AATGAGCTGTGCTCTTCTCATACTGAAGCAGTTAGTGG
MCM3	NM_002388	1513	GGAGAACAATCCC	1514	ATCTCTGGATGGTG	1515	TGGCTTCTGTCTLACAAGG	1516	GGAGAACAATCCCCTTGGAGACAGAAATATGGCTTTC
MCM6	NM_005915	1517	TGATGTTCTTATG TGTACATTTCA	1518	TGGGACAGGAAACAC ACCAA	1519	CAGGTTTCATACCACACAG GCTTACAGAC	1520	TGATGTTCTATGTTGTCACATTCATCAGAGTTTCAT ACCAAACAGGCTTCAGCAGCTTCTTGGTGTGTTTC
MDK	NM_002391	1521	GGAGCCGACTGCA	1522	GACTTTGGTGGCTGT	1523	ATCACAGCACCCAGTTC	1524	GGAGCCGACTGCAAGTACAAGTTTGAACACTGGGGT
MDM2	NM_002392	1525	CTACAGGGACGCC	1526	ATCCAACAATCAC	1527	CTTACACCAGCATCAAGATC	1528	CTACAGGGACGCCATCGAATCCGGATCTTGAITGCTG
MEHK	NM_014791	1529	AGGATGCGCTGTC	1530	TGCAATTAAGCAACA	1531	CCCGGGTTGTCTCCCGTAC	1532	AGGATGCGCTGTCAGAAAGAGAGAGACCCTGGGHTGTCT
MET	NM_000245	1533	GACATTTCCAGTC CTGCAGTCA	1534	CTCCGATCGCACACA TTTGT	1535	TGCTCTCTGCCCCACCCTT TGT	1536	GACATTTCCAGTCTGCACTGAGTCAATGCCCTCTGCCCC ACCTTTTGTTCAGTGTGGTGGTGGTCCACGCAAAATGT
MGMT	NM_002412	1537	GTGAATGAAACG	1538	GACCTTGTCCACAAC	1539	CAGCCCTTTGGGGAAGCTGG	1540	GTGAATGAAACGACCACACTGGACAGCCCTTGG
MGST1	NM_020300	1541	ACGGATCTACCAC ACCAITTC	1542	TCCATATCCAACAAA AAAATCAAAG	1543	TTTGAACACCCCTTCCCCAGC CA	1544	ACGGATCTACCACCACTTGTATATTTGACACCCCTT CCCCAGCCAAATAGAGCTTTGAGTTTTTGTGGAT
MICA	NM_000247	1545	ATGGTGAATGTCA	1546	AAGCCAGAAAGCCCTG	1547	CGAGGCCCTCAGAGGCAAC	1548	ATGGTGAATGTCAACCCCGCAGGAGGCTTCAGAGGGC

MK167	NM_002417	1549	GATTGCACAGGGCAGAAACAGGGGAGGGTGTTC	1550	TCCAAAGTGGCTCTG	1551	CCACTTTCCTTGAACACC	1552	GATTGCACAGGGCAGAAACAGGGGAGGGTGTTC
MLXP	NM_014938	1553	TGCTTAGCTGGCA	1554	TGCTTAGCTGGCA	1555	CATGATGCCAGGAGACC	1556	TGCTTAGCTGGCAAGGATGAGATGAGTCCAGGA
MMPI1	NM_005940	1557	CTTGGAGGCTGCA	1558	CTTGGAGGCTGCA	1559	TACAAATGGCTTTGGG	1560	CTTGGAGGCTGCAAAATGAGTCCAACTGCTCCAGG
MMP2	NM_004530	1561	AGCCAGAAGCGG	1562	AGCCAGAAGCGG	1563	AGCCAGAAGCGG	1564	CAGCCAGAAGCGGAAACTTAAAGTCCGAAATCTCT
MMP7	NM_002423	1565	GGATGTAGCAGT	1566	GGATGTAGCAGT	1567	GGATGTAGCAGT	1568	GGATGTAGCAGTCTAGGGATTAATCTCTCTGTATGCT
MMP9	NM_004994	1569	GAGAACCAATCTC	1570	GAGAACCAATCTC	1571	ACAGTATCTCTGCCAGC	1572	GAGAACCAATCTCACGACAGGCACTGGCAGAGGA
MPPE2	NM_001584	1573	CCGACCAACCCTC	1574	CCGACCAACCCTC	1575	ATTTGACCTTCAAAACCAC	1576	CCGACCAACCCTCAAAATATATTTGACCTTCCAAACC
MRC1	NM_002438	1577	CTTGACCTCAGGA	1578	CTTGACCTCAGGA	1579	CCAAACGCTGTGAAGCTCA	1580	CTTGACCTCAGGACTCTGGATTTGGACTTAAACAGCTG
MRPL13	NM_014078	1581	TCCGGTCCCTTCG	1582	TCCGGTCCCTTCG	1583	CGGTGGAATATATGCTCTC	1584	TCCGGTCCCTTCTGTTAGTTCGGCTGGGAAATATGCT
MSH2	NM_000251	1585	GATCGAAGATTGA	1586	GATCGAAGATTGA	1587	CAAGAAGATTACTTCTGCTC	1588	GATCGAAGATTGAGGAGCACTTACAAAGAAAGATTGA
MSH3	NM_002439	1589	TGATTACCATCAT	1590	TGATTACCATCAT	1591	TCCCAATGTGCTTCTTCT	1592	TGATTACCATCATGGCTCAGATTTGGCTCTCTATGTTCC
MSH6	NM_000179	1593	TCTATTGGGGGAT	1594	TCTATTGGGGGAT	1595	CCGTTACCAGCTGGAAATTC	1596	TCTATTGGGGGATTTGGTAGGAAACCCTTACCAGCTGG
MTA1	NM_004689	1597	CCGCCCTCACCTG	1598	CCGCCCTCACCTG	1599	CCGAGTTCGCCCAAGGAGC	1600	CCGCCCTCACCTGCAGAGAAACGCTCTCTTGGCGG
MTEN	NM_145808	1601	GGTGAAGGAAAC	1602	GGTGAAGGAAAC	1603	AAGCTGCCCAAAATCTGCTG	1604	GGTGAAGGAAACCTCTCTATATATGACAGAGATGCT
MTSS1	NM_014751	1605	TTTCGACAAGTCTC	1606	TTTCGACAAGTCTC	1607	CCAAGAAACAGCGGACATCA	1608	TTTCGACAAGTCTCTCCACTTCCAAAGAAACAGCGGAC
MUC1	NM_002456	1609	GGCCAGGATCTGT	1610	GGCCAGGATCTGT	1611	CTCTGGCTTCCGAGAAAGGT	1612	GGCCAGGATCTGTGGTGTACAAATGACTCTGGCCCTT
MVP	NM_017458	1613	ACGAAACGAGGG	1614	ACGAAACGAGGG	1615	CGCACTTCCCGTCTTCTGAC	1616	ACGAAACGAGGGCTGTGATTTGGAAAGCACTTAC
MYBL2	NM_002466	1617	GCCGAGATCGCCA	1618	GCCGAGATCGCCA	1619	CAGCATTTGCTGCTCTCCCT	1620	CCGGAAGGTGCGGCTGTGATTTGGAAAGCACTTAC
MYBPC1	NM_002465	1621	CAGCAACGAGGA	1622	CAGCAACGAGGA	1623	AAATTCGCAAGCCAGCCCC	1624	CAGCAACGAGGGAGTCTGTAACCTTGGAAATTCGCA
MYC	NM_002467	1625	TCCCTCCACTCGG	1626	TCCCTCCACTCGG	1627	CTTGACACTGTCCAACCTTGA	1628	TCCCTCCACTCGGAAAGGACTATCTGCTGCCAAGAG
MYLK3	NM_182493	1629	CACCTGACTGAGC	1630	CACCTGACTGAGC	1631	CACACCTCACAGATCTGCC	1632	GGTCAAGTGGAGCTGCTGAGCTCAGAGCTCTGAGACAGAT
MYO6	NM_004999	1633	AAGCAGTCTTGGG	1634	AAGCAGTCTTGGG	1635	CAATCTCAGGGCCAGCTCC	1636	AAGCAGTCTTGGGAGGAGGAGGCGGAGGACCCGGGAGC
NCAM1	NM_000615	1637	TAGTTCACAGCTG	1638	TAGTTCACAGCTG	1639	CTCAGCTCTGCTCTTCTTAT	1640	TAGTTCACAGCTGACCACTCAAAAAGGTTGGATAAGAA
NCAPD3	NM_015261	1641	TGTTTGTCTAGAC	1642	TGTTTGTCTAGAC	1643	CTACTGTCCGCAAGGCA	1644	TGTTTGTCTAGACAAAGGCGCTACTGCTCCGACGCA
NCOR1	NM_006311	1645	AACCTTACAGCC	1646	AACCTTACAGCC	1647	CCAGGCTCAGTCTGCTCCATC	1648	AACCTTACAGCCCAAGAACTCCAGGCTCAGTCTGCTC
NCOR2	NM_006312	1649	CGTCACTACGAA	1650	CGTCACTACGAA	1651	CTCCTAAGGACAAAGACGTTGG	1652	CGTCACTACGAAAGGCAAGAAAGGCGCACGCTCTGTC
NDRG1	NM_006096	1653	AGGGCAACATTC	1654	AGGGCAACATTC	1655	CTGCAAGGACACTCATCACA	1656	AGGGCAACATTCACAGCTGCTTGGCTGTGATGAG
NDUFSS	NM_004552	1657	AGAAAGTCAAGG	1658	AGAAAGTCAAGG	1659	TGTCAAAGAAAGGCTTGGCT	1660	AGAAAGTCAAGGCAAGGCAAGGCTGCTGATGCTTGGCT
NEK2	NM_002497	1661	GTGAGGCAGCGCG	1662	GTGAGGCAGCGCG	1663	TGCTTCCGGGCTGAGGAC	1664	GTGAGGCAGCGCACTTGGGACTTGGCGGCTGCTGCTG
NETO2	NM_018092	1665	CCAGGGCACCATA	1666	CCAGGGCACCATA	1667	AGCCAACTTCTTCTCCCAT	1668	CCAGGGCACCATACTGTTTCCAGCAGCCAAACCTTTT
NEXN	NM_144573	1669	AGGAGGAGGAAGA	1670	AGGAGGAGGAAGA	1671	TCATCTTCAGCAGTGGAGCC	1672	AGGAGGAGGAAGAAGGTAGCATCATGAAATGGCTCCA
NEAT5	NM_006599	1673	CTGAACCCCTCTC	1674	CTGAACCCCTCTC	1675	CGGAAATCAGTCCCGTGGG	1676	CTGAACCCCTCTCTGGTCACTCCGAGAAATCAGTCCCGG
NEATC2	NM_173091	1677	CAGTCAAGGCTCAG	1678	CAGTCAAGGCTCAG	1679	CGGTTCTTACCCTCACAGCC	1680	CAGTCAAGGCTCAGAGGCTGAGCCCGGGTCTCTTACC
NFKB1	NM_003998	1681	CAGACAAAGGAGA	1682	CAGACAAAGGAGA	1683	AAAGTCTAAACATGAGCCCGC	1684	CAGACAAAGGACTGAGCTCAGCTCAGCTGGTGGCTCC
NFKBIA	NM_020529	1685	CTACTGGACGAGC	1686	CTACTGGACGAGC	1687	CTGCTTTTCAITGGAGTCCA	1688	CTACTGGACGAGCCACGACAGCGGCTGGAGTCC
NME1	NM_000269	1689	CCAACCTTCAGGA	1690	CCAACCTTCAGGA	1691	CTGGGACCACTCCGTGGAGA	1692	CCAACCTTCAGGACTCCAAGCTTGGACCACTCCGTG
NNMT	NM_006169	1693	CCTAGGGCAGGGA	1694	CCTAGGGCAGGGA	1695	CCCTCTCTCATGCCCCAGAC	1696	CCTAGGGCAGGATGGAGAGAGATCTGGGCAATGAG
NOS3	NM_000603	1697	ATCTCCGCTTCGC	1698	ATCTCCGCTTCGC	1699	ITCACTCGCTTCGCCATCAC	1700	ATCTCCGCTTCGCTCATGGGCACTGGTGTGGCGAAG

NOX4	NM_016931	1701	OCTCAACTGCAGC CTTAATCC	1702	TGCTTGGAACTTCTG TGAT	1703	CCGAACACTTGGCTTACC TCCG	1704	OCTCAACTGCAGCCTTATCCTTTACCATGTGCCGA ACACTTGGCTTACCTCCGAGGATCACAAAGGGTTC
NPBWR1	NM_005285	1705	TCACCAACCCTGTT AATGTTGTCCAGG TTCFAATGC	1706	GATGTGATGGGCAG CAAGCAAAAGGTGGA GTTTC	1707	ATCGCCGACGAGCTCTAC AACAGCAATTTGGACAAGA CAATCTTG	1708	ATCGCCGACGAGCTCTACCTCAACTGGCCATCGCCGA AATGTTGTCCAGGTTCTAATGCAAGAAATGTGTGTC
NPM1	NM_002520	1709	CGAGACTTCTCTC ATAGTGAAAGGTA	1710	CTTGGCTGTGGAAA TCTACAG	1711	ATGACCACCCCGGCTCGTAT GTCA	1712	CGAGACTTCTCTCATAGTGAAGAGTATGTGTACGCC ATGACCACCCCGGCTCGTATGTACCTGTAGATTTCC
NRG1	NM_013957	1713	CCACAAAGCATGA CAGCTCTCTCAC GCGAATC	1714	TGCTCAATCTGGCC CCCAGCAGCTCCATT CTGA	1715	AGTTCCTCAACCCCGGAT CAGGATACCCCGGAGAGAG CCACTCAT	1716	CCACAAAGCATGAAAGGAGAAAGCTTCTCAACCCC CAGCTCTCTCACGGGATCAACAGGATCAACCCCGA GAGCCACTCATGGCCGACTGGGCTCAGAAATGGA
NRIP3	NM_020645	1717	AGCCTCTTTCGT CAATAGC	1718	TACAG GAAGACATGGTCGGC GACGGGGAGTGLAG	1719	CTGCCTCAGCGAATCCA TCTCCCTCGGTGACCAAT TCCGTTG	1720	AGCCTCTCTCATAGTGAAGAGTATGTGTACGCC ATGACCACCCCGGCTCGTATGTACCTGTAGATTTCC CCACAAAGCATGAAAGGAGAAAGCTTCTCAACCCC
NRP1	NM_003873	1721	AGAGATCACCGGC GTAATCAA	1722	CAGCTCTCTCAC GCGAATC	1723	CCAGGATACCCCGGAGAG CCACTCAT	1724	CAGCTCTCTCACGGGATCAACAGGATCAACCCCGA GAGCCACTCATGGCCGACTGGGCTCAGAAATGGA AGCCTCTTTCGTCAATAGCAACTGTCCAACTCAT
NUP62	NM_153719	1725	AGAGATCACCGGC GTAATCAA	1726	AGCCTCTTTCGT CAATAGC	1727	TCATCTGCCACCACTGGACT CTCC	1728	AGCCTCTCTCATAGTGAAGAGTATGTGTACGCC ATGACCACCCCGGCTCGTATGTACCTGTAGATTTCC CCACAAAGCATGAAAGGAGAAAGCTTCTCAACCCC
OAZ1	NM_004152	1729	AGCAAGGACAGCT CCCTCCATCCGA AGAGATCACCGGC	1730	GAAGACATGGTCGGC GACGGGGAGTGLAG CGGGCTCAGCTAIGA TTCICA	1731	CTGCCTCAGCGAATCCA TCTCCCTCGGTGACCAAT TCCGTTG	1732	AGCAAGGACAGCTTTCGACTTCTCTGGAGTTCGGCTG CCCTCCATCCGAGTTTCAGGTTGAAATGGTACCAGAG AGAGATCACCGGCATAATCAACCCAGCGTTGGACAA ATACTTCCGTACAGACTGGAGTGAATCATAGCT
OLFML2	NM_015441	1741	CATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1742	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1743	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1744	CATGTTGGAAGGAGCGTCTAATGCGCTGGATCTCTG TCAGAACTGAGCGGCACCATCTCCGGGAGAGTGG CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
OLFML3	NM_020190	1745	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1746	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1747	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1748	CATGTTGGAAGGAGCGTCTAATGCGCTGGATCTCTG TCAGAACTGAGCGGCACCATCTCCGGGAGAGTGG CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
OMD	NM_005014	1749	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1750	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1751	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1752	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
OR51E1	NM_152430	1753	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1754	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1755	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1756	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
OR51E2	NM_030774	1757	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1758	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1759	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1760	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
OSM	NM_020530	1761	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1762	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1763	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1764	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PAGE1	NM_003785	1765	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1766	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1767	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1768	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PAGE4	NM_007003	1769	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1770	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1771	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1772	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PAK6	NM_020168	1773	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1774	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1775	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1776	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PATEL	NM_138294	1777	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1778	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1779	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1780	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PA3	NR_015342	1781	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1782	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1783	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1784	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PCDHGB	NM_018927	1785	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1786	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1787	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1788	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PCNA	NM_002592	1789	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1790	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1791	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1792	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PDE9A	NM_0010015 70	1793	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1794	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1795	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1796	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PDGFRB	NM_002609	1797	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1798	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1799	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1800	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PECAM1	NM_000442	1801	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1802	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1803	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1804	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PEX10	NM_153818	1805	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1806	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1807	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1808	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PGD	NM_002631	1809	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1810	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1811	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1812	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PGF	NM_002632	1813	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1814	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1815	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1816	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PGK1	NM_000291	1817	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1818	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1819	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1820	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PGR	NM_000926	1821	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1822	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1823	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1824	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PHIF2	NM_020432	1825	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1826	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1827	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1828	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PIK3C2A	NM_002645	1829	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1830	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1831	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1832	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PIK3CA	NM_006218	1833	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1834	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1835	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1836	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PIK3CG	NM_002649	1837	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1838	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1839	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1840	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG
PIM1	NM_002648	1841	GCATGTTGGAAGGA TCAGAACTGAGGC	1842	CACAGTTTGGTGGT CCAGATAGTCTACT CAGTACAGCTCAA TTCAT	1843	TGGCTGGAATCTCTGAAGC CAGAGATCCACTTCCCGG TCCGTTG	1844	CGCAAACTCAAGAATCCCAAAATTCGCGATGCCAC AATCAGCAACTTACCTTACCTTCAATGAAATGAGG

PLA2G7	NM_005084	1845	CTTGGCTGTGGTT	1846	IGACCCATGCTGATG	1847	IGGCAATACATAAATCCCTGT	1848	CTTGGCTGTGGTTAATCTTTTGGACTGGCAATACATA
PLAU	NM_002658	1849	GTGGATGTGCCCT	1850	CTGGATGTCAGGGT	1851	AAGCCAGGCGTCTACACGAG	1852	GTGGATGTGCCCTGAAGGACAAAGCCAGGCGTCTACA
PLAUR	NM_002659	1853	CCCATGTGCTC	1854	CCGGTGGTACCAGA	1855	CTTGGATGCGCGAGCCCA	1856	CTTGGATGTGCCCTGAAGGACAAAGCCAGGCGTCTACA
PLG	NM_000301	1857	GGCAAAATTTCCA	1858	ATGATTCATGAGCG	1859	ITGCCAGCCTGGGACTTCA	1860	GGCAAAATTTCCAAGGACAAAGCCAGGCGTCTACA
PLK1	NM_005030	1861	AATGAATACAGTA	1862	TGTCGAAGCACTTTC	1863	AACCCCGTGGCCCGCTCC	1864	AATGAATACAGTATTCGAAGCACTAACAACCCCGTGGCCCTCCCTCATCCAGAAGATGCTTCAGACA
PLOD2	NM_000935	1865	CAGGAGGTGGTT	1866	TCTCCAGGATGCAT	1867	TCCAGCCTTTTCTGTGTGAC	1868	CAGGAGGTGGTTTCCAAATTTCTAAGGTACAAATTCGCTATTGAGTCCACAGAAAGGCTGGAGCTTCATG
PLP2	NM_002668	1869	CTGATCTGCTTCA	1870	GCAGAAAGGATCAIC	1871	ACACCAAGGCTACTCTCCCT	1872	CTGATCTGCTTCAAGTGGCTTCCACACCCAGGCTACTCC
PNLJRP	NM_005596	1873	TGGAGAAGGIGAA	1874	CACGGCTTGGGHTA	1875	ACCGTGTCCAGTCCACA	1876	TGGAGAAGGIGAAATGCATCTGATCTGHTGGACTGGAGGC
POSTN	NM_006475	1877	GTGGCCAAITTAG	1878	TCACAGGTGCCAGCA	1879	ITCTCACTTGGCTTCAGAG	1880	GTGGCCAAITTAGGCTTGGCACTGCTGCTGGAGGCCA
PPAP2B	NM_003713	1881	ACAAGCACCAATCC	1882	CACAGCAAAACTAT	1883	ACAGGGCTCCTTGAGCAAA	1884	ACAAGCACCAATCCAGTATGTTGGCAGGATTTGCT
PPFIA3	NM_003660	1885	CTTGAGCTCCGT	1886	AGCCACATAGGGATC	1887	CACCCACTTACCTTCTGGT	1888	CTTGAGCTCCGTACTCTAGCCACCCACTTACTCT
PPR1R12	NM_002480	1889	CGGCAAAGGGGTTG	1890	TGCTGGCAICTCTA	1891	CCGTTCTTCTTCTTTCGAG	1892	CGGCAAAGGGGTTGATATAGAAGCAGCTCGAAAGGAA
PPP3CA	NM_000944	1893	ATACTCCGAGCCC	1894	GGAAGCCTGTGTTT	1895	TACATGCGGTACTCTGCATC	1896	GAAGAACGGATCATGCTTAGAGATGCCAGGCA
PR1MA1	NM_178013	1897	ATCTCTTCCCTGA	1898	CCCAGCTGAGAGGGA	1899	IGACGATCCAGGGCTCTAG	1900	ATACTCCGAGCCCACGAAGCCCAAGATGCAGGGTACT
PRKAR1	NM_002735	1901	ACAAAACCAITGAC	1902	TGTCATCCAGGTGAG	1903	AAGGCCAICTCAAGAACCT	1904	ACAAAACCAITGACTGCTGGCTGGCCAGGCCAATCTCCA
PRKAR2	NM_002736	1905	TGATAATCTGTGG	1906	GCACCAGAGAGGTA	1907	GAACTGGCCCTTAATGTACA	1908	TGATAATCTGTGGGAGTTTCGGCAACTGGCCCTTAAT
PRKCA	NM_002737	1909	CAAGCAATGCGTC	1910	GTAAATCCGCCCT	1911	CAGCCTTGGGAAATGGATC	1912	CAAGCAATGCGTCACTCAATGTCCTCCAGCCCTTGGCG
PRKCB	NM_002738	1913	GACCAAGTCCAC	1914	CCATCTACGTACTCC	1915	CCAGACCAATGGACGCCCT	1916	GACCAAGTCCACTCTCTGCTCCAGACCAATGGACCG
PROM1	NM_006017	1917	CTATGACAGGCT	1918	TCTCAACCAITAGGA	1919	ACCCGAGCTGTGTTCCAA	1920	CTATGACAGGCTACCCACCCGACACCCCGAGGCTG
PROS1	NM_000313	1921	GCAGCACAGGAAT	1922	CCCACCTATCCAACCT	1923	CTCATCTGACAGACTGACAG	1924	GCAGCACAGGAATCTTCTTCTTGGCAGCTGACGCTG
PSCA	NM_005672	1925	AAGGCT	1926	CGTGAATGTTCTTCTG	1927	CCTGTGAGTCACTCCACGCGAG	1928	ACCGTCACTACAGAAAGCTACTACGTTGGGCAAGAAGAAC
PSMD13	NM_002817	1929	GGAGGACTCTAC	1930	CGCATCTGCACAAA	1931	CCTGAAAGTGCAGCTGATGC	1932	GGAGGACTCTACACGAAAGGTTTGGGCATCAGCT
PTCHI	NM_000264	1933	CCAGCACAAAGCC	1934	TACTCGATGGGCTCT	1935	CCTGAAACAAGGCTGAGAAT	1936	CCAGCACAAAGCCGACTACATGCCCTGAAACAAGGCT
PTEN	NM_000314	1937	ATGACAAITCATG	1938	TGCACATPATCAITAC	1939	CTTTCCAGGCTTACAGTGA	1940	TGGCTAAGTGAAGTGAACAAATGTTTGCAGCAAT
PTGER3	NM_000957	1941	TAACTGGGGCAAC	1942	TGCGAGAAAAGGTTG	1943	CTTTGCTTCTTGGGCTC	1944	CACGTAAAGCTGGAAAGGACGAACTGGTGTAAATG
PTGS2	NM_000963	1945	GAATCAITCACCA	1946	CTGTACTGGCGGTGG	1947	CCTACCACAGCAACCCCTGC	1948	GAATCAITCACAGGCAAAATGCTGGCAGGGTTCCT
PTHIR	NM_000316	1949	CGAGGTACAAGCT	1950	GCGTGCTTTCGTTG	1951	CCAGTGCAGHTCCAGCGG	1952	GGTGTAGGAATGTTCCACCCGCGAGTACAG
PTHLH	NM_002820	1953	AGTGACTGGGAGT	1954	AAGCCTGTTACCGTGG	1955	TGACACTCCACAAACGTCGC	1956	CGAGGTACAAGCTGATCAAGAAATCTTGGAGCCG
PTK2	NM_005607	1957	GACCGTGGAAITG	1958	CTGGACAICTCGAATG	1959	ACAGGCCGCTGACATCTCT	1960	CTGGACACTGGCACCTGGACTCAAGCGAAAGGCACG
PTK2B	NM_004103	1961	CAAGCCAGCCGGA	1962	GAACCTTGGAACTGGA	1963	CTCCGAAACCAACCTCTCTG	1964	AGTGACTGGGAGTGGGCTAGAAGGGGACCCACTGTCT
PTK6	NM_005975	1965	TCACAAA	1966	GCACACACGATGGAG	1967	AGTGTCTGGTCCAAATACAC	1968	TGACACTCCACAAACGCTCCCTGGAGCTCGATTACAG
PTK7	NM_002821	1969	TCAGAGGACTCAC	1970	CATACACTCCACGC	1971	CGCAAGTCCCACTTCTGAA	1972	GACCGTCTCCAAATGATAAGGTTGACGAGAAITGTCAGC
PTPN1	NM_002827	1973	AATGAGGAAGTIT	1974	CTTCTGATCACAGCA	1975	CTGATCCAGACGCTGACCA	1976	CAAGGCTCCACAAACGCTCCCTGGAGCTCGATTACAG
PTPRK	NM_002844	1977	TCAAACCTTCCA	1978	AGCAGCCATTCGTC	1979	CCCCATGTTGATCATTTGCA	1980	GACCGTCTCCAAATGATAAGGTTGACGAGAAITGTCAGACG
PTTG1	NM_004219	1981	TATGTTGATAAGG	1982	GCTTCAGCCCACTCTT	1983	CACACGGTGGCTTGGTTCCTC	1984	TCAGAGGACTCACGGTTCGAGGTTCTCAAGAAITGGG
PYCARD	NM_013258	1985	CTTATAGACCAG	1986	AGCAITCCAGCAGCCA	1987	ACGTTGTGACCTCCGCGAT	1988	TCAGAGGAAITGAGGCAITGGTGAAGGAAITGGGAG
RAB27A	NM_004580	1989	TGAGAGATTAATG	1990	CCGGATGCTTATTCG	1991	ACAAATGCTTCTCACCAATC	1992	GGCTACTTGAATCTATGTTGATAAAGGAAITGGGAG
RAB30	NM_014488	1993	TAAAGGCTGAGGC	1994	CTCCCAAGCATCTCAT	1995	CCATCAGGGCAGTGTGCTGAT	1996	CTTATAGACCAGCAGCCGGCTGCGCTTATCCGCGAG
									TAAAGGCTGAGGCACCGGAGAAAGGAAITGGGAAITGCATCAGCA

RAB31	NM_006868	1997	CTGAAGGACCCTA	1998	ATGCAAAAGCCAGTGT	1999	CTTCTCAAAGTGGAGTGGCA	2000	CTGAAGGACCCTACGCTCGTGGCTGGCACCTCAC
RAD21	NM_006265	2001	TAGGGATGGTATC	2002	CTCGGTACACCTCTG	2003	CACTTAAACGAATCTCAAG	2004	TAGGGATGGTATCTGAACAACAAATGGTACCTCTT
RAD51	NM_002875	2005	AGACTACTGGGT	2006	AGCATCCGAGAAAC	2007	AGGGTGAACA	2008	GAGATCTGGTAAAGTAAATCCATAAATGAGCAGAG
RAD9A	NM_004584	2009	GCCATCTCACCA	2010	CGGTGTCGAGAGTGT	2011	CTTTGGTGGACGGCCACTTT	2012	GCCATCTCACCAATCAAGGACCTTTGGTGGACGGCC
RAF1	NM_002880	2013	CGTCGTATGCGAG	2014	TGAAGGGGTGAGGGTGT	2015	TCCAGGATGCTGTATAGTTC	2016	CGTCGTATGCGAGAGTGTGTTTCCAGGATGCTGTATA
RAGE	NM_014226	2017	ATTAGGGGACTTT	2018	GGGTGGAGATGTATT	2019	CGGAGTGTCTATCCAAAGC	2020	ATTAGGGGACTTTGGGCTCTGCCGGAGTGTCTATTCC
RALBP1	NM_006788	2025	GGTTCAGATATA	2026	FTCGATATGCGAGC	2027	FTGTTCTTGGGCGAGTCT	2028	TGGTCTGAAATGTAGCGTGTAAAGCTGTGTGTTCTTGG
RAP1B	NM_0010109	2029	AATGTGCAATGC	2030	AGCTATAAA	2031	CACGCAATGATGCAAGCTTGT	2032	GGTTCAGATATAAATGTGCAAAATGCTCTTCTTGGTGT
RARB	NM_000965	2033	GGTACTAGG	2034	GAGCTGGGTGAGATG	2035	FTGCTCTGCTGTGTTCCCA	2036	ATCAATGCGTGTAGTATAAGCTGTGTGCTTCTTGGCTCA
RASSF1	NM_007182	2037	AGGGCACGTGAAG	2038	AAAGAGTGCAAACTT	2039	CACCACCAAGAACTTTCGCA	2040	CAGAGCACAGTCTAGCACTCACCCAGCTC
RBI	NM_000321	2041	CGAAGCCCTTACA	2042	GGACTCTCAGGGGT	2043	CCCTTACGGATCTCTGGAGG	2044	AGGGCACGTGAAGTCAATGAGGCCCTGCTGCGAAAG
RECK	NM_021111	2045	GTCCGCGAGTGTG	2046	GTGGGATGATGGGT	2047	TCAAAGTCTCTGCTCTTG	2048	TTCTTGGTGGTGGATGACCCCGCAAGTTTGCACCTCT
REG4	NM_032044	2049	TGCTAACTCTGAC	2050	TGCTAGGTCTCCCTC	2051	TCCTCTCTCTTCTGCTAGCC	2052	GTCCGCGAGTGTGCTCTGCTCAAGTGTGCTCTGCTCT
RELA	NM_021975	2053	CTGCCGGATGGC	2054	CAGGHTTCTGGAAG	2055	TGAGCTCTGCCGGACCGC	2056	TGCTAACTCTGACAGCCCGCTCTCTCTCTCTCTG
REF1	NM_002918	2057	TCTCTCCAAGTTC	2058	CAGGCCCTGTGTACAG	2059	TCCAATGGACCAAGCACTGT	2060	CTAGCTCTGAAATGTAGCTGTAAAGCTGTGTGTTCTTGG
RG510	NM_0010053	2061	AGCAATCCACGAC	2062	CCATTTGGCTGTGCTC	2063	AGTTCAGCAGCAGCCACCA	2064	AGCAATCCACGACAGCAATGAGTGTGCTCAAGCAGCAG
RG57	NM_002924	2065	CAGGCTGCAGAGA	2066	FTTGGTGTGCTCTG	2067	TGAAAATGAACTCCCACTTC	2068	CCACCAGACCTCAGAGCACAGCCAAATGG
RHOA	NM_001664	2069	TGCAATAGCTCTG	2070	TGCACAGCTGCATG	2071	AAATGGGCTCAACACAGAA	2072	CAGGCTGCAGAGCATTTCGCCCGAAAGTGGGAGTT
RHOB	NM_004040	2073	AAGCATGAACAGG	2074	CTCTCCCAAGTCACT	2075	CTTTCAACCCCTGGGGAAAG	2076	CAITTTCAITGCAAGCAGCAAGCAACAGCAAA
RHOC	NM_175744	2077	CCCGTTCGGTCTG	2078	GAGCACTCAAGGTAG	2079	TCCGGTTCGCCATGCTCCG	2080	TGCTCTCAAGTTCGAGCCCGCTCTGCTCAAGTGTGCTCT
RLN1	NM_006911	2081	AGCTGAAGGCAGC	2082	TTGGAATCTTTAATG	2083	TGAGAGCCAACTCACTTAC	2084	AGCAATGCGTGTAGAGTGTGCTCAAGCAGCAG
RND3	NM_005168	2085	TCGGAATGGACT	2086	CTGGTTACTCCCTCC	2087	TTTTAAGCTGACTCTCTAC	2088	CCACCAGACCTCAGAGTGTGCTCAAGCAGCAG
RNF14	NM_018683	2089	TGACAGGGGAAGT	2090	GGAAAGCAGCTTTGG	2091	CCAGGTGAGCCCTCTCTTC	2092	TACCAGAGCTCAGAGTGTGCTCAAGCAGCAG
ROBO2	NM_002942	2093	CTACAAAGGCCAG	2094	CACAGGTGGCTTAC	2095	CTGTACTCCTACTGCTCAGC	2096	TTTAAAGCTGACTCTCTCTAC
RRM1	NM_001033	2097	GGGCTACTGGCAG	2098	CTCTCAGATCGGTA	2099	CATTGGAATGCACTTAGTTC	2100	TGACAGGGGAAGTGGTGTGCTCAAGCAGCAG
RRM2	NM_001034	2101	CAGCGGATTAATA	2102	ATCTGCTTGAAGCA	2103	CCAGCACAGCCAGTTAAAG	2104	GGGCTACTGGCAGCTACATGCTGGGACTAATGGCA
S100P	NM_005980	2105	AGACAAGGATGCC	2106	GAAGTCCACTGGGC	2107	FTGCTCAAGGACTGGACGC	2108	CAGCGGATTAACAAGTCTCTTTAAACAGCAGCAGCA
SAT1	NM_002970	2109	CTTTTACCCTGTC	2110	ACAATGCTGTGCTCT	2111	TCCAGTCTCTTCCGGACT	2112	AGACAAGGATGCGTGTGATAAATGCTCAAGGACT
SCUBE2	NM_020974	2113	AGCAATCAGCAC	2114	TGTACTACAGCCCT	2115	CAGGCCCTCTTCCGAGCGGT	2116	CTTTTACCCTGCTGCTGCTGCTCAAGGACT
SDC1	NM_002997	2117	GAAATGACGAGG	2118	GAGAGCTAACGGAGA	2119	CTCTGAGCCCTCCATCCAA	2120	TGACAGGGGACTTGGGAGCGCGGTGAGGAGTCCAG
SDC2	NM_002998	2121	GGATTGAAGTGGC	2122	ACCAGCCAGATFAC	2123	AACTCATCTCTTCCCCAG	2124	GGGCTTGAGTGGTGGAAAGAGTGTGCTGGGAA
SDHC	NM_003001	2125	CTTCCCTCGGGTCT	2126	FTCCCTCTGGTAAA	2127	FTCATCTCTCTCTCCCG	2128	CTTCCCTCGGGTCTCAGGCAATTTACATCTCTCCCTCTC
SEC14L1	NM_0010395	2129	AGGGTCCCAATGT	2130	GCAGGCAATGCTGTGG	2131	CGGGCTTCTACATCTCTGAG	2132	TTCCCTCCATGTGACCAAGTGTGCTGGGCTGGCTTCTACA
SEC23A	NM_006364	2133	CGTGTGCAATFAGA	2134	CCCATTACCATGATATC	2135	TCCTGGAGATGAAATGCTGT	2136	TTCCCTCAGTGGAAATTTCCACAGCATGCTCTG
SEMA3A	NM_006080	2137	TTGGAAATGCAGTTC	2138	CTCTTCATTTCCCTC	2139	FTGCCAATAGACAGGCTC	2140	CGTGTGCAATFAGATCAGACAGGCTCTCTGGAGATGA
SEPT9	NM_006640	2141	CAGTGACCACGAG	2142	CTTCGATGGTACCC	2143	FTGCCAATAGACAGGCTC	2144	CAGTGACCACGAGTACCAGTGTCAACGGCAAGAGAT
SERPINA	NM_001085	2145	GTGTGGCCCTGTC	2146	CCCTGTGATGTGAG	2147	AGGGAATGCTGTACCTTC	2148	GTGTGGCCCTGCTGCTTATCTTGGAAAGGTGACAGC
3			TGCTTA		AGCTAC		C.AAG		GATTCCTCTGTAGCTCTCACATGACACAGGG

SERPINB 5	NM_002639	2149	CAGATGGCCACTT TGAGAACAAIT	2150	GGCAGCAITTAACCAC AAGGAT	2151	AGCTGACAACAGTGTGAACG ACAGACC	2152	CAGATGGCCACTT TGAGAACAAIT
SES3	NM_144665	2153	GACCTGGHTTTG	2154	GATCTCGGAATGHTG	2155	IGCTCTCTCTGGCTGGC	2156	TACCTGGHTTTGGGTATGAAGACTTTGGCAGACGA
SFRP4	NM_003014	2157	TACAGGATGAGC	2158	GTGTGTAGGGCAAGG	2159	CTGGACAGCCTATGTAAG	2160	TACAGGATGGCTGGCAATGGCTGGGACGCCTA
SHRF2	NM_152550	2161	CCATCACAAACAGC CTTGAAC	2162	CATGGGGTGTGAT CTCTA	2163	AACGGATGGTCCATTCC TCTA	2164	CCATCACAAACAGCCTTGAACACTTCAACCCGGATGG TCCATTTCTCTCAGGGCCCATATGGTAGAGATCAG
SH3YL1	NM_015677	2165	CTTCAAAGCCAT	2166	CTTTGAGAGCCAGAG	2167	CACAGCAGTCAITCTGCACCA	2168	CTTCAAAGCCATTTGCAAGACCCACAGCAGTCAICT
SHH	NM_000193	2169	GTCAAAGGCACAT	2170	GAAGCAGCTCCCGA	2171	CACCGAGTCTCTGCTTCA	2172	GTCAAAGCCACATATCCACTGCTGCTGGTGAAGAAGCAGA
SHMT2	NM_005412	2173	AGCGGTGTCTAGA	2174	ATGGCATTCTGGTCT	2175	CTATCATGCCAACAAAGAAC	2176	AGCGGTGTCTAGAGTCTTATCTCACTGCTGCCAACA
SIM2	NM_005069	2177	GATGGTAGGAAGG	2178	CACAAGGAGCTGIGA	2179	GCCTCTCCACGCACCTACG	2180	GATGGTAGGAAGGAGGATGGCCCTCTCCAGGCAC
SIPALL1	NM_015556	2181	CTAGGCACAGCTTG	2182	CATAACCGTAGGGCT	2183	CGCCACAATGCCCTCATAGT	2184	CTAGGCACAGCTTGGCTTCCATGCTCACTAATGAGGGC
SKIL	NM_005414	2185	AGAGGCTGAATAT	2186	CTATCGGCTCAGCA	2187	CCAATCTGTGCTCAGTCT	2188	AGAGGCTGAATATGACAGGACAGHTGGCAGAACTGAG
SLC22A3	NM_021977	2189	ATCTCAGCGAGT	2190	CAGGATGGCTGGGT	2191	CAGATCTCACGCATGACAC	2192	ATCTCAGCGAGTGTGACCTGTCTGTGTCAATCTCGT
SLC25A2 1	NM_030631	2193	AAGTGTTTTCCCC CTTTGAGAT	2194	GGCCGATCGGATAGTC TCTCT	2195	TCATGGTGTGATAGCAAA TATCCA	2196	AAGTGTTTTCCCCCTTGGATAAATGGATAATTTGCTA TGCAGCACCATGAGAAGAGAGACTATCGATCGGCC
SLC44A1	NM_080546	2197	AGGACCGTAGCTG	2198	ATCCCATCCCAATGC	2199	TACCATGGTGGCTGCTCTTC	2200	TGCAGCACCATGAGAAGAGAGACTATCGATCGGCC
SMAD4	NM_005359	2201	GGACATTACTGGC	2202	ACCAATACTCAGGAG	2203	IGCATTCCAGCTCCCATTT	2204	GGACATTACTGGCTGTTCACAAATGAGCTTGTCACTCC
SMARCC 2	NM_003075	2205	TACCGACTGAACC CCCAA	2206	GACATCACCCGGCTAG GHTTC	2207	TATCTTACCCTTACCCTG	2208	TACCGACTGAACCCCAAGAGTATCTTACCCTTACTACCG CTTGGCCGAAACCTAGCGGGHGTGTC
SMARC DI	NM_003076	2209	CCGAGTTAGCATA TCCAGG	2210	CCTTTGTGCCAGCTG TCC	2211	CCCACCTTGGCTGTGTGAG TCTG	2212	CCGAGTTAGCATACTCCAGGCTCGACACTCAACAC AGAAAGGTGGGAGACAGCTGGGCAAAAAGG
SMO	NM_005631	2213	GGCATCCAGTGCC	2214	CGGATGTAGCTGTG	2215	CTTCCAGAGGCTGAGCACCC	2216	GGCATCCAGTGCTCAGAACCCGGCTTCCACAGAGGCT
SNAL1	NM_005985	2217	CCCAATCGGAAGC	2218	GTAGGGCTGTGGAA	2219	ICTGGATAGAGTCTGGAG	2220	CCCAATCGGAAGCCTAACTACAGCGAGCTGCAGGAC
SNRPB2	NM_003092	2221	CGHTTCTGTCTTT	2222	AGGTAGAAGGCGCAC	2223	CCCACCTAAGGCTACGCCG	2224	CGHTTCTGTCTTTGGTCTTACAGTACAGTCTGCGGTAG
SOD1	NM_000454	2225	TGAAGAGAGGCCAT	2226	AATAGACATCCGGC	2227	TTTGTAGCAGTCACTATGC	2228	TGAAGAGAGGCCATTTGGAGACTTTGGCAAAATGTGAC
SORBS1	NM_015385	2229	GCAGATGAGTGGG	2230	AGCGAGTGAAGAGGG	2231	ATTTCCATTTGGCATCAGCAC	2232	GCAGATGAGTGGAGGCTTTCTTCAGTGGCTGATGCC
SOX4	NM_003107	2233	AGATGATCTCGGG	2234	GCGCCCTTCAAGTAG	2235	CGAGTCCAGCATCCCAACC	2236	AGATGATCTCGGAGACTGGCTCGAGTCCAGCATCT
SPARC	NM_003118	2237	TCITCCCTGTACAC TGGCAGTTC	2238	AGCTCGGTGTGGGAG AGGTA	2239	TGGACCAGCACCCCAATTGAC GG	2240	TCITCCCTGTACACTGGCAGTTCGGCCAGCTGGACCA GCACCCCATGGAGGGTACCTCTCCACACCCGAGCT
SPARCL	NM_004684	2241	GGCACAGTGC AAG	2242	GATGAGCTCTCTCG	2243	ATTTCAATCCCAAGCCAGGCC	2244	GGCACAGTGC AAGTATGACTACTACTTCAITCCCAAGCC
SPDEF	NM_012391	2245	CCATCCGCCAGTA TTACAAAG	2246	GGGTGCACGAACCTGG TAGA	2247	ATCATCCGGGAAGCCAGACAT CTCC	2248	CCATCCGCCAGTATTACAGAAGAGGACATCATCCGGGA AGCCAGACATCTCCAGCCCTGCTGCTACCCAGTTCTGCT
SPINK1	NM_003122	2249	CTGCATATGACC	2250	GTGAAAACCTGCACC	2251	ACCAGTCTCTTCAGAAAGCC	2252	CTGCATATGACCCTTCCAGTCCAGGCCAGGCTCTGAAAGA
SPINT1	NM_003710	2253	AITTCCAGCACAG	2254	AGATGGCTTACCACCA	2255	CTGTCCAGTGTCTCTGGTC	2256	AITTCCAGCACAGGCTCTGTGGAGATGGCTGTCCGA
SPP1 58	NM_0010400	2257	TCACACATGGAAA GCGAGG	2258	GTTCAGGTCTCTGGCC AAC	2259	TGAAATGGTGCATACAAGGCC ATCC	2260	TCACACATGGAAAAGGAGGAGTTGAAATGGTGCATAC AAGGCCATCCCGCTTGGCCAGGACTGAAC
SQLI	NM_003129	2261	ATTTTCGAGGCCA AAAAATC	2262	CCTGAGCAAGGATAT TCACG	2263	TGGGCAAGAAAAACATCTCA TTCCTTTG	2264	ATTTTCGAGGCCAAAAAATCTTTACTTGGGCAAGA AAAAATCTCATCTCTTGTCTGTGAAATATCTTGTCTC
SRC	NM_005417	2265	TGAGGAGTGGTAT TTTGGCAAGA	2266	CTCTCGGGTCTCTGTC ATTGA	2267	AACCGCTCTGACTCCCGTCT GGTG	2268	TGAGGAGTGGTATTTTGGCAAGATCACCAGACGGGA GTCCAGAGGGTACTGCTCAATGAGAGAACCCGAG
SRD5A1	NM_001047	2269	GGCTGGAACTCTG	2270	CCATAGCTGCACAAAT	2271	CTCTCTCGGAGCCACAGA	2272	GGCTGGAACTCTGCTAGAGCCCTCTCTCGGAGGC
SRD5A2	NM_000348	2273	GTAGGTCTCTTGG CGTCTG	2274	TCCCITGGAAGGGTAG GAGTAA	2275	AGACACACTCAAAATCCCC AGGC	2276	GTAGGTCTCTTGGGCTTCCAGCTGGCTGGGGAAT TCTGAGTGGTCTGCTTAGAGTTTACTCTACTCCCTT
ST5	NM_005418	2277	CTGTCTTGGCCAG	2278	CAGCTGCACAAAACAT	2279	AGTCAAGCAGCACCAGCGA	2280	CTGTCTTGGCCAGAGCATGGATGAAAGTTTCGCTGGGT
STAT1	NM_007315	2281	GGGCTCAGCTTTC AGAAAGTG	2282	ACATGTTCAAGCTGGT CCACA	2283	TGGCAGTTTCTCTGTCAC CAAAA	2284	GGGCTCAGCTTTCAGAAAGTCTGAGTTGGCAGTTTTC TCTGTCAACAAAAGAGGTCTCAATGTGGACCAAGCT
STAT3	NM_003150	2285	TCACATGCCACTTT	2286	CTTGCAGGAAGCGGC	2287	ICTTGGGAGAGATTGACCAG	2288	TCACATGCCACTTTGGTGTTCATAATCTCTGGGAG
STAT5A	NM_003152	2289	GAGCGCTCAACA TGAAATTC	2290	GAGCGCTCAACA TCTC	2291	CGGTTGCTCTGACATTCGGC CT	2292	GAGCGCTCAACATGAAATTCAGGCGGAAAGTGCAG AGCAACCGGGGCTGACCAAGGAGAACTCTGTGTTC
STAT5B	NM_012448	2293	CCAGTGGTGGTGA	2294	GCAAAAGCAATTGTC	2295	CAGCCAGGACAACAATGCG	2296	CCAGTGGTGGTGGTGTCTGTTCAITGGCAGCCAGGACAAC

STMN1	NM_005563	2297	AATACCCAAAGCA	2298	GGAGACAATGCAAAAC	2299	CACGTTCTCTGCCCCGTTTC	2300	AATACCCAAAGCAAAATGACCCGACGTTCTCTGGCC
STS	NM_000351	2301	GAAGATCCCTTTTC	2302	GGATGATGTTCCGGCC	2303	CTGCGTGGCTCTCGGCTTCC	2304	GAAGATCCCTTTCTCTACTACTGTTCTTTCTGTTGGGAA
			CTCCTACTGTTTC		ITGAT	CA		GCCGAGACCCAGCAGCAGCATCAAGGCCGCAACATCATC	
SULF1	NM_015170	2305	TGCAAGTTGAGGG	2306	TCTCAAGAAATGGCC	2307	TACCGTGGCCAGCAGAAGCCA	2308	TGCAAGTTGAGGGGTTACCGTGGCCAGCAGA
			AGTCTGG		ITGAC	AAG		AGCCAAGAAAGAGTCAACGGCAATCTTGAGA	
SUMO1	NM_003352	2309	GTGAAGCCACCGT	2310	CCTTCTCTTATATCC	2311	CTGACCAGGAGGCCAAAACCTT	2312	GTGAAGCCACCGTATCAATGCTGTGACAGGAGGCCAA
	NM_003174	2313	ACTTGCCACGAC	2314	GACACCAATCCGTTGTC	2315	ACCACAGACTGATGTCAAG	2316	ACTTGCCACGCAAGGAAGACCCAGGACTGATGT
TAF2	NM_003184	2317	GGCTCCACTCTC	2318	CTTGCTCATGGTG	2319	AGCCTCAACACAGTGGCC	2320	GGCTCCACTCTCAGTCTTACTAAGGAATCTACAGC
			AGTCTTT		AITGGT	ACCA		CTCAAAACAGTGGACCAACCAICACCAACCAICACCAI	
TARP	NM_0010037	2321	GAGCAACACGAT	2322	GGCACCCGTTAACCCAG	2323	ICTTTCATGGTGTCCCTTCC	2324	GAGCAACACGATTTGGGATCCAGGAGGGGGAACAC
	99	2321	CTGGGA		CTAAAT	ITGG		CAITGAAGACTAACGACACATACATGAAATTTAGCTG	
TBP	NM_003194	2325	GCCGAAACGCG	2326	CGTGGCTCTTATCC	2327	TACCGAGCAAAACCGCTTGG	2328	GCCGAAACGCGAAATATAATCCAAAGCGGTTTGTCT
	NM_007111	2329	TGCGAAGTGCCTT	2330	GCCTTCCAGACAGTTC	2331	CGCACAGCATGGCAATAAG	2332	TGCGAAGTGCCTTGTGTTGTTGTTTCTGCTTGGTTAA
TFDP1			TGTTTGT		TCCAT	CTTT		AGCTTATGCGCAIGCTGGTGGCTATGGAGACTGTC	
	NM_003225	2333	GCCCTCCAGTGT	2334	CGTGGATGGTATTAG	2335	TGCTGTTCCGACGACACCGT	2336	GCCCTCCAGTGTGCAAAATAGGGCTGCTGTTTCGAC
TFE3	NM_003226	2337	GCAAAAT	2338	GATAGAAGCA	2339	CAGAAGCGCTTGGCCGGGAG	2340	GACACCGTTCGTTGGGTCCTCCCTGTTGCTTCTAICTTA
			AGGCACCTGTTTAT		AITGAACCTTC			AGGCACCTGTTTATCTCAGCTTCTGCTTCTGCTTCTGCTC	
TGFA	NM_003236	2341	GGTGTCCACAGA	2342	ACGGAGTCTTGACA	2343	TTGGCTGTAAATCACCTGTG	2344	GGTGTCCACAGACCTTCTACTTGGCTGTAAATCAC
			CTTCTCT		GAGTTTGA	CAGCCTT		CTGTGACGCTTGTGGGCTTCAAAAACCTGTGCTCAA	
TGFB11	NM_0010424	2345	GCTACTTTGAGCG	2346	GGTCAACCACTTTGTGT	2347	CAAGATGTGGCTTCTGCAAC	2348	GCTACTTTGAGGCTTCTCGCCAAAGATGTGGCTTCTG
	54	2345	CTTCTCG		CGG	CAGC		CAACCAGCCCACTCCGACACAAAGATGTGGTACC	
TGFB2	NM_003238	2349	ACCAGTCCCCAG	2350	CTTGGTCTGTTGTA	2351	TCTTGAGCCCGAGGAAGTCC	2352	ACCAGTCCCCAGAGACTATCTGAGCCCGGAGGAA
	NM_003239	2353	GGATCGAGCTCTT	2354	GCACCGATATAGCG	2355	CGGCCAGATGACACATTTGC	2356	GGATCGAGCTTCTCAGATCTTCTGGCCAGATGAGC
TGFB3	NM_003242	2357	AACACCAATGGT	2358	CTCTCATACAGCC	2359	ITCTGGGCTCTGATTTGCTC	2360	AACACCAATGGTCTCACTTCTTGGCTCTGATTTG
			CAAGACTGGCTAC		CACGTAAGTGTGGT	2363	TGAGTGTCCATGACCTGTG	2364	CAAGACTGGCTACATCAGAGTCTTAGTGTCAITGAAGG
THBS2	NM_003247	2361	ATCAGAGTCTTAG	2362	CATAGATAGG	2363	ITCCTTCAI	2364	AAACAGGCTATGGCAGACTCAGGACTAICTATGA
	NM_006288	2365	GGACAAGACCTC	2366	ITGGAGGCTGTGGGT	2367	CAAGCTCCAAGAGCTTCCA	2368	GGACAAGACCTCTCAGGCTGTCCAAAGCTCCCAAG
TIAM1	NM_003253	2369	GTCCCTGGCTGAA	2370	GGGCTCCCGAAGTCT	2371	TGGAGCCTTCTCCCAAGAT	2372	GTCCCTGGCTGAAATGCGCTGGAGCCCTTCTCCCAA
	NM_003255	2373	TCACCCCTGTGA	2374	TGTGGTTCAGGGCTCT	2375	CCCTGGACACCTTGAGCAG	2376	TCACCCCTGTGACTTCAICGTTGCTTGGGACACCTT
TIMP2			CTACTGCTTGGCT		ACCGAAATTTGGAGAG	2379	CCAAGAAGGAGTGTCTGG	2380	CTACTGCTTGGCTTGTGACTTCCAAGAACGAGTGT
	NM_000362	2377	CTACTGCTTGGCT	2378	ACCGAAATTTGGAGAG	2379	CCAAGAAGGAGTGTCTGG	2380	GCCGGAAAGACCTTAAITTTGGTGTGACTGTGGTGGG
TK1	NM_003258	2381	TAATTGT	2382	CAGCGGCAACAGGTT	2383	CAATGTGCTTCTCTGGAAAG	2384	ACCTTCCAGAGGAAGCCATTTGGGGCCATCTGAAAC
					CAG	GTCCCA		GGACAGTGTGCACTCAAAAGACTAAGAAAGCACTGT	
TMPRSS	NM_005656	2385	GGACAGTGTGAC	2386	CTCCCACGAGGAAGG	2387	AAGCACTGTGCACTCACCTTGT	2388	GAGGCGAGGCGGAGGGCGAAGGGCGGGGAGCGCC
	DQ204772	2389	AG	2390	ACTGGTCTCACTCA	2391	TAAGGCTTCTGCGCGGCTC	2392	GAGGCGAGGCGGCGAGGGCGGGGAGCGGGCGCTGG
TMPRSS	2ERGB	2393	GAGGCGGAGGGCG	2394	AGAT	2395	CCTGGAATAACCTGCGCGCG	2396	GAGGCGAGGCGGCGAGGGCGGGGAGCGGGCGCTGG
			AG		AGAT			AGCGCGGACAGGTATTCCAGGATCTTTGGAGACCCG	
TNF	NM_000594	2397	GGAGAAGGGTGA	2398	TGCCAGACTCGGCA	2399	CGTGAATCAATCGGCGCG	2400	GGAGAAGGGTGAAGGCTGACCTGAGGCTGAGATCAATCG
	NM_003844	2401	TGGGTTAC	2402	ITCTCATCTGATTTAC	2403	CAATGCTTCCAACAATTTGT	2404	TGCACAGAGGGTGTGGGTACACCAATGCTTCCAAC
TNFRSF1	0A	2401	TGGGTTAC	2402	ITCTCATCTGATTTAC	2403	CAATGCTTCCAACAATTTGT	2404	AAITTTGTTGCTTGGCTTCCATGACAGCTTGTAAAT
	NM_003842	2405	CTCTGAGACAGTG	2406	CCATGAGCCCAACT	2407	CAGACTTGGTGCCTTTTGAC	2408	CTCTGAGACAGTGTCTGATGACTTTGACACTTTGGT
TNFRSF1	0B	2405	CTCTGATGACT	2406	CCATGAGCCCAACT	2407	TCCT	2408	GCCCTTGACTCTGGAGCGGCTCATGAGGAAGTT
	NM_148901	2409	CAGAACTGCGCAG	2410	CACCCACAGGHTCTC	2411	CTCTTCTCTGCGCGATCGC	2412	CAGAACTGCGCAGTCCCGGAGAAAGGGCGGGGCGCA
TNFRSF1	8	2409	ITCCC	2410	CAG	2411	TC	2412	GCGATCGGCAGAGGAAAGGGCGGGCTGGGAGACT
	NM_003810	2413	CTTACAGTGTCT	2414	CATCTGCTTCAAGTCTG	2415	AAGTACACGTAAGTTACAGC	2416	CTTACAGTGTCTTCTGAGTCTCTCTGTGTGGCTGTA
TNFSF1	NM_003701	2417	AACATGATGTGG	2418	TGACACCTCTCCACT	2419	ACATGACAGGGGCAACCC	2420	AACATGATGTGGCTATGGGAGGGGTTGGTCTTGG
	TOP2A	2421	AAITCCAAGGGGA	2422	GTACAGATTTGGCC	2423	CATATGGACTTGTGCTCAGC	2424	AAITCCAAGGGGAGGAGTGTGACTTCCATATGGACT
TP53	NM_000546	2425	CTTTGAACCTTGC	2426	CCCGGGCAAAAGCAA	2427	AAGTCTTGGTGTCTTGTGAC	2428	CTTTGAACCTTGTCTGCAATAGGTTGTGGTGTGCAAG
	NM_003722	2429	CCCCAAGCAGTGC	2430	GAAATCGCACAGCATC	2431	CCCCGGTCTCACTGGGAGCC	2432	CCCCAAGCAGTGTCTCTACAGTCAAGTGTGGCTCCA

TPD52	NM_005079	2433	GCCTGTGAGATTTC	2434	ATGTGCTGGACCTC	2435	TCCTGTACCACCTGCCAGAT	2436	GCCTGTGAGATTTC
TPM1	NM_0010180	2437	TCCTGTGAGCTCTG	2438	GGCTTAAGGCGAGGA	2439	TCCTGTGAGCTGCCAGAT	2440	TCCTGTGAGCTCTG
TPM2	NM_213674	2441	CAATTTGTC	2442	CCACCTTTCATATTT	2443	CCAAGCACATCGCTGAGGAT	2444	CTGGTCTCTCTCTAGCATTTAGCATCCCTAGACCTC
TPP2	NM_003291	2445	TAACCGTGGCAATC	2446	ATGCCAACGCCATGA	2447	ATCTGTTCAGGTGGCTGCA	2448	TAACCGTGGCAATCTACCTCCGAGATCTGTTCAGGTG
TPX2	NM_012112	2449	TCAGCTGTGAGCT	2450	ACGGTCTAGGTTTGG	2451	CAGGTCCTAATTCGCGGGCC	2452	TCAGCTGTGAGCTGCGGATACCGCCCGGCAATGGGA
TR2A	NM_013293	2453	GCAAAATCCAGATC	2454	CTTCACGAAAGATCCC	2455	AACTGAGGCCAAACACTCCA	2456	GCAAAATCCAGATCCCAACACTTCCTTGGAGTGTGTG
TRAF3IP	NM_147200	2457	CCTCACAGAAACC	2458	CTGGGCTGGGAATC	2459	TGGATCTGCCAACCATAGAC	2460	CCTCACAGAAACCCAGCAGGCTGGATCTGCACACC
TRAM1	NM_014294	2461	CAAGAAAAGCAC	2462	ATGTCCGGTGAATTT	2463	AGTGTGAGCCAGCAATTCG	2464	CAAGAAAAGCACCAAGAGCCCCAGTGTGAGGCCA
TRAP1	NM_016292	2465	TTACCAGTGGCTTT	2466	TGTCCTGGTTCCTA	2467	TTCCGGGATTTCAACACACTC	2468	TTACCAGTGGCTTTACAGATGTTCTGGAGTGTGTGAA
TRIM14	NM_033220	2469	CATTCGCTTAAG	2470	CAAGGTACCTGGCTT	2471	AACTGCCAGCTCTCAGACC	2472	CATTCGCTTAAGGAAAGCAATAAATGCCAGCTCTCA
TRO	NM_177556	2473	GCAACTGCCACC	2474	TGGTGTGGATAGTGG	2475	CCACCAAGGCCAAATATACC	2476	GCAACTGCCACCATAACAGCTACACCCCAAGGCCAA
TRPC6	NM_004621	2477	CGAGAGCCAGGAC	2478	TAGCCGTAGCAAGGC	2479	CTTCTCCCAGCTCCGAGTCC	2480	CGAGAGCCAGGACTATCTGCTCATGGACTCGGAGCT
TRPV6	NM_018646	2481	TAATCTGC	2482	TCCTCACTGTTACAC	2483	ACTTTGGGGAGCACCCCTTTG	2484	GGGAGAAGACGGCTGCCCGCAAGCCCGCTGCTTG
TSTA3	NM_003313	2485	AACTTC	2486	AGGC	2487	TCCT	2488	CCTTTGCTCTTGTGCTGCTGTGAAACAGTGAAG
TUBB2A	NM_001069	2489	CAATTTGGACTTCT	2490	CACCTCAAAGGCGGA	2491	AACGTCACATGAAGACACAA	2492	CAATTTGGACTTCTGGAGGAAACAGTGCACATGAA
TYMP	NM_001953	2493	CGAGGACGAGGCT	2494	ACCATGCTTGGAGAC	2495	TCTCAGATCAATCTGTCATC	2496	CGAGGACGAGGCTTAAAAACTTCTCAGATCAATCGT
TYMS	NM_001071	2497	CTATATGACAGCCA	2498	CCAGATTTCTTACT	2499	ACAGCTGCCACTCATCACA	2500	CTATATGACAGCAGATGTGACAGCCACCCTGTGGAC
UAP1	NM_003115	2501	GAGATGTGACA	2502	GAGAATGG	2503	GCC	2504	AGCTGCCACTCATCAGCCCTCATCTCAGTAAGA
UBE2C	NM_007019	2505	GCCTGCTGTGCC	2506	CGTGAATGTCGCAAT	2507	CATCGCCAGCTACGCCCTTG	2508	CTGGAGCGGTGTAGCTGCGGTGCGCCCGAGAAAG
UBE2G1	NM_003342	2509	CTGGAGACGGTCCG	2510	AATAAGG	2511	TACCTGTAAACCTTCTC	2512	GTTTACAGGTACATACACCCCTTCTTACAA
UBE2T	NM_014176	2513	TGCTGCTCAAAITGC	2514	ATGTTCCCTACCCATTT	2515	TCCTGCTTCCCTGAAATCAGA	2516	TGCTGCGGATAAAGGGATTTCTGCTTCCCTGAAATC
UGDH	NM_003359	2517	AGACACTGAACGA	2518	AGCAGAGAGGAATC	2519	TTGTCCACCAAGTGTCCAT	2520	TGACACTGAACGAGGTGGTGTGTGTCCACCAGTGC
UGT2B1	NM_001076	2521	TGTTCTCAAATITGC	2522	AGAGTCAACACAGT	2523	AGTGTCTGGAGACCATCCC	2524	TGTTCTCAAATITGCCACCAAAAGGTGTGTGGAGAC
UGT2B1	NM_001077	2525	GAACCTCAGAGG	2526	CTCTGGAAACCAGT	2527	JATACAGCACACAGGCTT	2528	GAACCTCAGAGGCTCAGAGGCTGTGACAGGCCCTGT
UHRF1	NM_013282	2529	AAAGCTGAAGTGG	2530	CCCTCAATTAACACC	2531	AAAGTGGACTGCTTCT	2532	AAGCTGAAGTGGATGATGATGAAAGTGGATGCTCT
UTP23	NM_032334	2533	TGAGTTTGTCAITG	2534	TCCAGGTGAGGTGTG	2535	ACCCGAAAGTGTGCTTGGCTCC	2536	TTGAGTTTGTCAITGCGCCATAFAAAGGAGCCAAAGCAC
VCAM1	NM_001078	2537	CTACAGGGGCAAA	2538	GGTGTATTACAGGCG	2539	CGGCCATACCTCTTCGACT	2540	CTACAGGGGCAAAACAGATGGAGGACGGCCATACCT
VCL	NM_003373	2541	GATTCACAACTC	2542	GGAAAGCAGACATTC	2543	TCGAAATGTCTCTCATTTCA	2544	GATTCACAAACTCCCATCAAGCTGTGGCAGTGGCA
VCP1P	NM_025054	2545	CCATCAAGCT	2546	TCAG	2547	AGTGGCACCCACGGCGCC	2548	GTCACGGCGCTCCTCTGATGCGCTAACAGGGA
VDR	NM_000376	2549	TTTCTCCAGTACC	2550	TGAATFAGGAGGCTT	2551	TGGTCCATCTCTGCACCTG	2552	TTTCTCCAGTACCATTCTGTGATGGTCCATCTCTGCG
VEGFA	NM_000376	2553	CTCTCTTCCAGC	2554	TCATTCGCAAAACACTT	2555	CAGCATGAAGCTAACGCCCC	2556	CTCTCTTCCAGCTGAGTGTGAGGATGAAGCTAACG
VEGFB	NM_000377	2557	CTGCTGTCTGGG	2558	GCAGCTGGACAC	2559	TTGCCCTGTGCTCTACCTC	2560	CTGCTGTCTGGGCTCATTTGGAGGCTTGTGCTGCTGC
VEGFC	NM_005429	2561	TGACGATGGCCCTG	2562	GGTACCGGATCATGA	2563	CTGGGACGACCAAGTCCCG	2564	TGACGATGGCTGGAGTGTGGCCACTGGGCGAGCA
VIM	NM_003380	2565	CCTCACAAGACCG	2566	AAGTGTGATTTGGCAA	2567	CTCTCTCTCAAAGGCCCAA	2568	CCTCACAAGACCGTTATTTGAAATACAGTGCCTCTC
VITIB	NM_006370	2569	TAATTTGAAAT	2570	AACTGATG	2571	ACCAGT	2572	TAATTTGAAATTAAGAAATCAAGTGTGGCCA
WDR19	NM_025132	2573	TGCCCTTAAAGGA	2574	GCITTAACGGCAAAG	2575	ATTTACCGCATCTGGCGTTC	2576	TGCCCTTAAAGGAACCAATGATGCTCCCTGGAAAGCCA
WFD1	NM_021197	2577	ACGTTATGCACC	2578	CCGATFGAGTTTAGC	2579	GAAACCCCATGATGTCTAA	2580	ACGTTATGCACCCTGTCTTCCGAAACCCCATGATG
WISP1	NM_003882	2581	CTGCTT	2582	AAGGT	2583	GCTTCG	2584	TCTAAGCTTCGAAACTACCGGAAAGGACCTTGTCTAAA
			GATGTCAGGCTT	2584	GATGTCAGGCTT	2585	CCCTCGACGATGTCCTCC	2586	GATGTCAGGCTT
			GATGTCAGGCTT	2586	ATACCTTCGGCCACG	2587	CTATGATGCCACATCTTGA	2588	GATGTCAGGCTT
			ACCCCTGTCTGT	2588	AAAACCTCACAGTAC	2589	CGGGCTGATCAGCACACGC	2590	ACCCCTGTCTGT
			AGAGGCATCCATG	2589	AACITTCACA	2590	ITGGGTTGA	2591	AGAGGCATCCATG
			AACITTCACA	2590				2592	CAGCACACCTCTCTATCAACCCAAAGTACTGTGGAGTT

WNT5A	NM_003392	2585	GTATCAGGACCAC ATGCAGTACATC	2586	TGTCGGAATTGATAC TGGCAIT	2587	TTGATGCCCTGTCTTCGGGCC TTCT	2588	GTATCAGGACCACATGCAGTACATCGGAGAAAGGGCG GAAAGACAGGCATCAAAAGAAIGCCAGTATCAATTCGG
WFOX	NM_016373	2589	ATCGCAGCTGGTG	2590	AGTCCCTGTTGCAT	2591	CTGCTGTTTACCTTGGCGAG	2592	ATCGCAGCTGGTGGGTGTACACACITGCTGTTTACCTT
XIAP	NM_001167	2593	GCAGTTGGAAGAC ACAGGAAAGT	2594	TGCGTGGCACTAATTT CAAGA	2595	TCCCAAATTCAGATTTAT CAACGGC	2596	GCAGTTGGAAGACACAGGAAAGTATCCCCAAATTCG AGATTTATCAACGGCTTTTATCTTGAAAATAGTGCCA
XRCC5	NM_021141	2597	AGCCACTTCAGC	2598	AGCAGGATTCACACT	2599	TCTGGCTGAAGGCAGTGTCA	2600	AGCCACTTCAGCGTCTCCAGTCTGGCTGAAGGCCAG
YY1	NM_003403	2601	ACCCGGCAACAA	2602	GACCGAGAACTCGCC	2603	ITGATCTGCACCTGCTTCTG	2604	ACCCGGCAACAAAGAGTGGGAGCAGAAGCAGGTGC
ZFH3	NM_006885	2605	CTGTGGAGCTCT	2606	GGAGCAGGTTGGAT	2607	ACCTGGCCCAACTCTACCAG	2608	CTGTGGAGCTCTGCCCTGGGACCTGGCCCAACTCTA
ZFP36	NM_003407	2609	CATTAACCCACTC	2610	CCCCACCATCATGA	2611	CAGGTCCCCAAGTGTGCAAG	2612	CATTAACCCACTCCCCTGACCTCAGCTGGGGCAGGT
ZMYND8	NM_183047	2613	GGTCTGGGCCAAA	2614	TGCCGTCTTTTATCCC	2615	CTTTTGCAGGCCAGAAATGGA	2616	GGTCTGGGCCAAAAGTAAAGGGGTTTCCATTTCTGGCCT
ZNF3	NM_017715	2617	CGAAGGACTCTG	2618	GCAGGAGTCTCTCAG	2619	AGGAGTTCCACACTCGCCA	2620	CGAAGGACTCTGCTCCAGTGAACCTGGCCAGTGTGG
ZNF827	NM_178835	2621	TGCCTGAGGACCC	2622	GAGGTGGCGGAGTGA	2623	CCCGCCCTTCAGAGAAGAAAC	2624	TGCCTGAGGACCTCTACCGCCCGCCCTTTCAGAGA
ZWINT	NM_007057	2625	TAGAGGCCATCAA	2626	TCCGTTTCCCTCTGGGC	2627	ACCAAAGGCCCTGACTCAGAT	2628	TAGAGGCCATCAAAAATTGGCCTCACCAAAGGCCCTGA

TABLA B

microARN	Secuencia	SEQ ID NO
hsa-miR-1	UGGAAUGUAAAGAAGUAUGUAU	2629
hsa-miR-103	GCAGCAUUGUACAGGGCUAUGA	2630
hsa-miR-106b	UAAAGUGCUGACAGUGCAGAU	2631
hsa-miR-10a	UACCCUGUAGAUCCGAAUUUGUG	2632
hsa-miR-133a	UUUGGUCCCCUUAACCAGCUG	2633
hsa-miR-141	UAACACUGUCUGGUAAAGAUGG	2634
hsa-miR-145	GUCCAGUUUJCCAGGAAUCCCU	2635
hsa-miR-146b-5p	UGAGAACUGAAUCCAUAAGGCU	2636
hsa-miR-150	UCUCCCAACCCUUGUACCAGUG	2637
hsa-miR-152	UCAGUGCAUGACAGAACUUGG	2638
hsa-miR-155	UUA AUGCUAAUCGUGAUAGGGGU	2639
hsa-miR-182	UUUGGCAAUGGUAGAACUCACACU	2640
hsa-miR-191	CAACGGAAUCCAAAAGCAGCUG	2641
hsa-miR-19b	UGUAAACAUCUCGACUGGAAG	2642
hsa-miR-200c	UAAUACUGCCGGGUAUAUGAUGGA	2643
hsa-miR-205	UCCUUCAUCCACCGGAGUCUG	2644
hsa-miR-206	UGGAAUGUAAGGAAGUGUGUGG	2645
hsa-miR-21	UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA	2646
hsa-miR-210	CUGUGCGUGUGACAGCGGCUGA	2647
hsa-miR-22	AAGCUGCCAGUUGAAGAACUGU	2648
hsa-miR-222	AGCUACAUCUGGCUACUGGGU	2649
hsa-miR-26a	UUCAAGUAAUCCAGGAUAGGCU	2650
hsa-miR-27a	UUCACAGUGGCUAAGUUCGCG	2651
hsa-miR-27b	UUCACAGUGGCUAAGUUCUGC	2652
hsa-miR-29b	UAGCACCAUUUGAAAUCAGUGUU	2653
hsa-miR-30a	CUUUCAGUCGGAUGUUUGCAGC	2654
hsa-miR-30e-5p	CUUUCAGUCGGAUGUUUACAGC	2655
hsa-miR-31	AGGCAAGAUGCUGGCAUAGCU	2656
hsa-miR-331	GCCCCUGGGCCUAUCCUAGAA	2657
hsa-miR-425	AAUGACACGAUCACUCCCGUUGA	2658
hsa-miR-449a	UGGCAGUGUAUUGUUAGCUGGU	2659
hsa-miR-486-5p	UCCUGUACUGAGCUGCCCCGAG	2660
hsa-miR-92a	UAUUGCACUUGUCCCGGCCUGU	2661
hsa-miR-93	CAAAGUGCUGUUCGUGCAGGUAG	2662
hsa-miR-99a	AACCCGUAGAUCCGAUCUUGUG	2663

REIVINDICACIONES

1. Método para determinar una probabilidad de recidiva de cáncer en un paciente con cáncer de próstata, que comprende:
- 5 medir un nivel de expresión de GSTM2 en una muestra biológica que comprende tejido prostático obtenido del paciente,
- 10 predecir una probabilidad de recidiva de cáncer para el paciente;
- en el que un nivel aumentado de expresión de GSTM2 se asocia negativamente con un riesgo aumentado de recidiva.
2. Método según la reivindicación 1, en el que dicho nivel de expresión se mide usando un transcrito de ARN de GSTM2.
- 15 3. Método según la reivindicación 1, que comprende además normalizar dicho nivel de expresión para obtener un nivel de expresión normalizado.
- 20 4. Método según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que la probabilidad de recidiva de cáncer se basa en el intervalo libre de recidiva clínica (ILRc).
5. Método según la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que la probabilidad de recidiva de cáncer se basa en el intervalo libre de recidiva bioquímica (ILRb).
- 25 6. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra biológica tiene un estado de fusión de TMPRSS2 positivo.
- 30 7. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra biológica tiene un estado de fusión de TMPRSS2 negativo.
8. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que el paciente tiene cáncer de próstata en estadio inicial.
- 35 9. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra biológica comprende tejido de tumor de próstata con el patrón de Gleason primario para dicho tumor de próstata.
10. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra biológica comprende tejido de tumor de próstata con el patrón de Gleason máximo para dicho tumor de próstata.
- 40 11. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra biológica es tejido de tumor de próstata.
12. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra biológica es tejido prostático no tumoral.
- 45 13. Método según cualquier reivindicación anterior, que comprende además determinar una probabilidad de aumento del grado o aumento del estadio en el paciente con cáncer de próstata, en el que un nivel aumentado de expresión de GSTM2 se asocia negativamente con un riesgo aumentado de aumento del grado/aumento del estadio.
14. Método según cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra biológica es una muestra de tejido fijada, incluida en parafina.

FIGURA 1

