

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 184**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

A61K 38/27 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.05.2012 PCT/EP2012/058636**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2012 WO12152865**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.05.2012 E 12720488 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.09.2016 EP 2707503**

54 Título: **Marcadores genómicos para la predicción de la respuesta a largo plazo a una terapia con hormona del crecimiento (GH) de 2 años**

30 Prioridad:

11.05.2011 EP 11165687

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

24.02.2017

73 Titular/es:

**ARES TRADING SA (100.0%)
Zone Industrielle de l'Ourietaz
1170 Aubonne, CH**

72 Inventor/es:

**CROTEAU, PASCAL;
DESTENAVES, BENOIT;
OLIVIER, CLÉMENT y
RAELSON, JOHN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 603 184 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Marcadores genómicos para la predicción de la respuesta a largo plazo a una terapia con hormona del crecimiento (GH) de 2 años

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a la farmacogenética, de modo más específico a marcadores genéticos asociados con la respuesta clínica a la deficiencia en hormona del crecimiento (GHD) o el síndrome de Turner (TS). La presente invención se refiere, más concretamente, a genes humanos, que pueden emplearse para el diagnóstico y el tratamiento de la deficiencia en hormona del crecimiento (GHD) o del síndrome de Turner (TS).

10 La invención describe además polimorfismos específicos o alelos de varios genes que están relacionados con la respuesta de la GHD o del TS a un tratamiento con GH durante el segundo año, así como herramientas de diagnóstico y kits basados en estas alteraciones en la susceptibilidad. Por tanto, la invención puede emplearse en el diagnóstico o la detección de la presencia, el riesgo o la predisposición, así como en la prevención y/o el tratamiento de la GHD o del TS, y para predecir la respuesta a un tratamiento con la hormona del crecimiento (GH).

Antecedentes de la invención

15 La deficiencia en la hormona del crecimiento (GHD) incluye un grupo de patologías diferentes que comparten una insuficiencia o reducción en la secreción de la hormona del crecimiento (GH). La GHD puede aparecer por sí sola o en combinación con otras deficiencias en hormonas pituitarias. Puede ser congénita o adquirida como resultado de un traumatismo, infiltraciones, tumores o terapia de radiación. A pesar del gran número de posibles etiologías, la mayoría de los niños presentan una GHD idiopática. Dependiendo del criterio para el diagnóstico, se ha calculado
20 que la incidencia de una estatura baja asociada con una GHD infantil grave es de 1:4000 a 1:10000 niños vivos en varios estudios (P.C. Sizonenko *et al.*, Growth Horm. IGF Res., 2001, 11(3):137-165).

25 El crecimiento postnatal de los niños con GHD difiere según la etiología. La deficiencia genética de la GHD provoca un frenado progresivo después de un crecimiento normal en los primeros meses de vida. La insuficiencia en el crecimiento es la principal señal de presencia de la GHD en niños, y la falta de una terapia con GH en el caso de GHD grave conduce a una estatura muy baja en la edad adulta (GH Research Society, J. Clin. Endocrinol. Metabol., 2000, 85(11): 3990-3993).

30 El síndrome de Turner (o de Ullrich-Turner) (TS) es una anomalía cromosómica caracterizada por la ausencia del cromosoma X completo o con una deleción dentro de este cromosoma. El TS afecta a una de cada 1.500 a 2.500 niñas nacidas vivas. Se observa una estatura baja y una altura final reducida en 95% de las niñas con TS. La diferencia promedio entre la altura promedio de adulto de mujeres normales y la de las adultas con TS es de 20 cm (Park E. *et al.*, *Pediatr. Res.*, 1983, 17:1-7). La altura final reducida es debida a una disminución en la velocidad de crecimiento después de los 5 o 6 años de edad (con relación a las niñas no afectadas) y a la ausencia del rápido crecimiento pubertal (Brook C.G.D. *et al.*, *Arch. Dis. Child*, 1974, 49:789-795) debido a la falta del aumento normal en la secreción de GH observado durante la pubertad. La estatura baja en el TS no puede atribuirse a secreciones deficientes de GH o del factor del crecimiento similar a la insulina I (IGF-I) (Cuttlet L. *et al.*, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1985, 60:1087-1092), sino que se indicado una disminución en la amplitud y la frecuencia de los pulsos de GH después de los 8 años en estos pacientes (Ross J.L. *et al.*, *J. Pediatr.*, 1985, 106:202-206).

35 La hormona del crecimiento humana derivada de ADN recombinante (rhGH) es el único fármaco aprobado específicamente para el tratamiento de la insuficiencia del crecimiento en la infancia y la estatura baja, tal como GHD, SGA ("Small for Gestational Age", pequeño para la edad gestacional) y TS. Los regímenes de dosis actuales para la terapia de GH de la infancia se basan en el peso corporal y se derivan principalmente de la experiencia empírica. La variabilidad en la respuesta de crecimiento individual a la dosificación basada en el peso en indicaciones pediátricas ha conducido a la búsqueda de métodos para optimizar la dosificación basándose en otros parámetros fisiológicos. Por tanto, los modelos para la predicción de la respuesta al tratamiento con GH se han
40 basado en mediciones bioquímicas, demográficas y antropométricas, y pueden justificar hasta aproximadamente 70% y aproximadamente 40% del crecimiento durante el primer y el segundo año, respectivamente, en respuesta a rhGH.

45 Sin embargo, los potenciales efectos adicionales de la variabilidad genética aún no se han estudiado a fondo. Por tanto, es necesario definir un conjunto de marcadores genéticos/genómicos asociados con la respuesta al tratamiento con GH a corto plazo que puedan complementar a los parámetros auxológicos y bioquímicos previamente identificados para aumentar la precisión con la que puede predecirse la respuesta a un tratamiento con GH.

Sumario de la invención

55 Según un aspecto de la invención, se proporciona un método para identificar, en un individuo que padece una deficiencia en la hormona del crecimiento o el síndrome de Turner, el nivel de respuesta después del segundo año

de tratamiento, empleando criterios de valoración clínicos actualizados relacionados con la eficacia del tratamiento con la hormona del crecimiento.

5 También se describe un método para tratar la deficiencia en la hormona del crecimiento o el síndrome de Turner, que comprende genotipificar al paciente con deficiencia en la hormona del crecimiento o síndrome de Turner, y ajustar el tratamiento del paciente con deficiencia en la hormona del crecimiento o síndrome de Turner basándose en los resultados de la genotipificación.

También se describe un kit para detectar un marcador genético o una combinación de marcadores genéticos que está o están asociados con el nivel de respuesta en el segundo año de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que padece una deficiencia en la hormona del crecimiento o síndrome de Turner.

10 Descripción detallada de la invención

15 La presente descripción proporciona nuevas estrategias para la detección, el diagnóstico y el control de la GHD y el TS en un sujeto, así como para la genotipificación de pacientes con GHD o TS. La descripción proporciona además nuevas estrategias para el tratamiento de la GHD y el TS en un sujeto, y para predecir la respuesta al tratamiento con hormona del crecimiento (GH), permitiendo así el ajuste de la dosis necesaria de GH en un paciente de una manera individualizada.

Las mediciones actuales para estimular un crecimiento lineal con GH en GHD y TS incluyen SAIZEN®. El ingrediente activo del SAIZEN® es la somatropina, una hormona del crecimiento humana recombinante (rhGH) producida mediante la modificación genética de células de mamífero (ratón C127). La somatropina es una proteína no glicosilada monocatenaria de 191 aminoácidos con dos puentes disulfuro.

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

- insuficiencia de crecimiento en niños provocado por una menor secreción o la ausencia de secreción de la hormona del crecimiento endógena

- insuficiencia de crecimiento en niños debida a causas distintas de la GHD (síndrome de Turner, alteración del crecimiento en niños de estatura baja que nacieron con SGA)

25 · insuficiencia de crecimiento en niños prepúberes debido a una insuficiencia renal crónica.

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

30 La expresión "hormona del crecimiento (GH)", tal como se emplea en la presente, pretende incluir a la hormona del crecimiento, en particular de origen humano, tal como se obtiene mediante el aislamiento a partir de fluidos biológicos o tal como se obtiene mediante técnicas de ADN recombinantes a partir de células hospedantes procariontas o eucariotas, así como sus sales, derivados funcionales, variantes, análogos y fragmentos activos.

35 La GH es una hormona con efectos pleiotrópicos que resultan de los complejos mecanismos que regulan su síntesis y secreción, así como de los efectos cadena abajo de la GH que producen la activación o la inhibición de una diversidad de diferentes vías de señalización intracelulares, responsables de los diferentes efectos biológicos de la GH. A nivel celular, la GH se une a un único receptor, pero activa múltiples respuestas dentro de células diana individuales. Los genes que responden a GH incluyen IGF-I, que es el principal mediador de la acción de la GH sobre el crecimiento somático, y también otras proteínas implicadas en la regulación de los efectos metabólicos de la GH. Tras la administración de GH exógena, los efectos sobre el crecimiento somático son a largo plazo, pero pueden evaluarse a corto plazo mediante una diversidad de marcadores en la sangre periférica que reflejan la aparición de su acción biológica.

40

La hormona del crecimiento humana recombinante generalmente puede administrarse a niños a una dosificación diaria que varía de aproximadamente 0,02 mg/kg/d de peso corporal hasta aproximadamente 0,07 mg/kg/d de peso corporal. Esta dosificación puede administrarse a diario o acumularse como una dosis semanal, o la dosis semanal acumulada puede dividirse en 3 o 6 dosis iguales semanales.

45 La respuesta al tratamiento con GH, tanto a corto plazo como a largo plazo, muestra una considerable variabilidad entre individuos. Esto resulta particularmente evidente para el criterio de valoración de la administración pediátrica de la GH, es decir, la respuesta de crecimiento, que varía significativamente entre sujetos con TS, pero que también es pronunciada entre los niños que padecen GHD.

50 Esta variabilidad puede investigarse a dos niveles diferentes. En primer lugar, al nivel de los criterios de valoración relacionados con la evaluación de la respuesta de crecimiento individual a la administración de GH y que se emplean habitualmente en la gestión clínica de los sujetos de estatura baja. En segundo lugar, al nivel de genotipo, lo cual puede investigarse mediante la identificación de los factores genéticos responsables de la variación de los anteriores criterios de valoración clínicos asociados con la respuesta a la intervención con GH.

- Los modelos de predicción del crecimiento intentan predecir la respuesta individual al tratamiento con GH basándose en las características antes del tratamiento y/o en un periodo corto de administración de GH en comparación con la respuesta del grupo. Los parámetros anteriores al tratamiento empleados en los modelos de predicción existentes para niños con GHD idiopática y síndrome de Turner que reciben una terapia de GH incluyen criterios auxológicos, índices de secreción de GH endógena, marcadores biológicos de la acción de la GH, tales como factores del crecimiento similares a la insulina (IGF) y sus proteínas de unión (IGFBP), y marcadores del recambio óseo.
- No existe una definición clara de la respuesta de crecimiento después de una intervención con GH y aún deben desarrollarse criterios para definir dianas de respuesta a GH satisfactorias (Bakker *et al.*, J. Clin. Endo. Metabol., 2008). El aumento en la altura y el cambio en la velocidad de crecimiento son útiles en la práctica clínica para evaluar la respuesta a la GH (GH research society, J. Clin. Endo. Metabol., 2000). La determinación precisa de la velocidad de crecimiento continua siendo el parámetro más importante para controlar la respuesta al tratamiento (Wetterau y Cohen, Horm. Res., 2000), y estos cambios se comparan con los patrones pertinentes de la población, los valores de SDS. Se ha documentado que la administración de rhGH induce la lipólisis del tejido adiposo (Richelsen B., Horm. Res., 1997). Se ha demostrado que la masa de tejido adiposo es significativamente menor en niños con GHD (Leger *et al.*, J. Clin. Endo. Metabol., 1998). El cambio en el índice de masa corporal, o BMI, un sencillo método antropométrico para medir cambios en la adiposidad, ha demostrado ser significativamente mayor en niños con GHD que en niños que no padecen GHD (Tillmann *et al.*, Clin. Endo., 2000).
- Sin embargo, la variedad de respuesta a la GH es bastante grande y estas diferencias pueden atribuirse a diversos factores, que incluyen factores moleculares, bioquímicos y genéticos. En el ámbito de la presente solicitud de patente, se estudió una serie de genes candidatos que estaban relacionados con el mecanismo del receptor de GH, con la cascada de señalización postreceptor y la robustez de esta cascada, con la eficacia traduccional y transcripcional de IGF-I o GH y con otros candidatos relacionados con los efectos fisiológicos cadena abajo de la administración de GH.
- La respuesta al tratamiento con GH se evalúa en la presente a través de varios criterios de valoración relacionados con el crecimiento cuantitativos. Estos son el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2, el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2, el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2, el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2, y el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.
- La línea de base según esta invención se define como las características clínicas y biológicas del paciente antes del inicio del tratamiento con GH. El año 1 se define como las características clínicas y biológicas del paciente después de 1 año de tratamiento, y el año 2 se define como las características clínicas y biológicas del paciente a los 2 años después del tratamiento con GH.
- En años recientes, la farmacogenómica (que incluye la farmacogenética, según se describe en la presente solicitud de patente) (PGx) ha centrado la atención de la profesión médica. La farmacogenética puede considerarse como el estudio de las variaciones interindividuales en la secuencia del ADN relacionadas con la respuesta a fármacos. En este contexto, se analiza el genoma de un individuo, lo cual conduce a la descripción de marcadores genéticos o a alteraciones en la susceptibilidad de importancia a este respecto.
- Según la presente invención, la variabilidad de la respuesta a GH se evaluó detectando determinantes genéticos potencialmente conectados con el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2, el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2, el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2, el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2, y el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2 en niños TS o GHD tratados con GH (genotipificación). Esta estrategia es importante no solo para evaluar la eficacia de la respuesta al tratamiento con GH, sino también para el perfil de seguridad del tratamiento y las consecuencias a largo plazo. Se ha documentado que los efectos secundarios potenciales del tratamiento con GH incluyen cambios en la insensibilidad a la insulina y, por tanto, el desarrollo de una tolerancia alterada a la glucosa, que puede controlarse y representarse mediante medidas de laboratorio y clínicas convencionales. En este contexto, la identificación de los determinantes genéticos permitirá la predicción de la respuesta individual a la administración de GH y, así, la estratificación de los pacientes para la administración de fármacos.
- Para comprender los factores genéticos subyacentes a enfermedades hereditarias o la respuesta al tratamiento farmacológico, la genética clásica estudia un único gen o un grupo de unos pocos genes de interés que tienen relación con el rasgo asociado con las enfermedades hereditarias o la respuesta al tratamiento farmacológico. La genómica, por otra parte, permite realizar esta búsqueda de determinantes genéticos que producen unas características fenotípicas concretas al nivel del genoma completo. En el presente estudio, se emplearon las siguientes técnicas genómicas:
- Genotipificación: a través de la identificación de variaciones en el ADN, se emplea este método para detectar determinantes genéticos en genes candidatos que están potencialmente vinculados con GHD, TS o diferentes tasas de respuesta al tratamiento con GH en estas dos enfermedades. La búsqueda de variantes de ADN se realizó empleando los polimorfismos de un único nucleótido (SNP) como marcadores genéticos. Un SNP es un locus del ADN en el que la secuencia del ADN de dos individuos que portan alelos diferenciados se diferencia en un único

- nucleótido. Los SNP son los polimorfismos genéticos humanos más habituales y su densidad en el genoma es muy alta. Hasta la fecha se han descubierto y caracterizado casi 1,8 millones de SNP y estos están disponibles al público en varias bases de datos importantes (www.hapmap.org, octubre 2004). La identificación de los SNP de interés según esta invención puede realizarse con un método desarrollado por Affymetrix o una técnica comparable (Matsuzaki H. *et al.*, *Genome Research*, 2004, 14:414-425). Una asociación entre un marcador genético (o un conjunto de marcadores genéticos denominado haplotipo) y una enfermedad o una respuesta a un tratamiento (el fenotipo) indica que el gen de susceptibilidad a la enfermedad o a la respuesta puede encontrarse en la vecindad del marcador. Esta asociación se detecta como una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de un alelo o genotipo concreto en un locus SNP (o la diferencia en la frecuencia de un haplotipo a través de varios loci SNP contiguos) entre grupos de pacientes con diferentes fenotipos. Esta asociación puede detectarse considerando el estado heterocigótico y homocigótico de los alelos para un SNP concreto, la llamada asociación genotípica, o basándose en la presencia de uno u otro alelo para un SNP concreto, la llamada asociación alélica. Estos análisis de la asociación se realizan empleando métodos estadísticos no paramétricos, el ensayo de Krustal-Wallis para la asociación genotípica y el ensayo de Mann Whitney para la asociación alélica con una variable cuantitativa.
- Tras haber descubierto que un SNP está asociado con una enfermedad o con la respuesta a un tratamiento, es necesario un análisis predictivo categórico para determinar cuál de los alelos está más asociado con la respuesta al tratamiento y, así, cuál podría servir como marcador predictivo. Este análisis categórico se realiza con el ensayo exacto de Fisher para estudiar la significancia de la asociación entra dos variables, la respuesta (alta o baja) y el genotipo, en una tabla de contingencia de 2 x 2.
- Además, los marcadores genéticos predictivos se seleccionan basándose en el valor p de Fisher, corregido para múltiples ensayos, que es menor o igual a 5%, y un umbral de valor predictivo positivo mayor o igual a 40% o un umbral de valor predictivo negativo mayor o igual a 90%. Las frecuencias de genotipos alternativos en la población de estudio deben ser mayores o iguales a 15 y menores o iguales a 85%.
- Se indican los riesgos relativos, junto con el intervalo de confianza asociado indicado entre paréntesis, así como los valores positivos predictivos.
- También se consideran los efectos de los diplotipos combinados para combinaciones de 2 marcadores genéticos individuales. Esto es el equivalente del término "y" de la lógica booleana.
- Pueden realizarse análisis categóricos complementarios para marcadores significativos, considerando la población global, definida por tres grupos: respondedores bajos, respondedores altos y un grupo intermedio (que no son bajos ni altos).
- Los términos "rasgo" y "fenotipo" pueden utilizarse indistintamente y hacen referencia a cualquier propiedad clínicamente distinguible, detectable o mensurable de otra forma, de un organismo, tales como los síntomas o la susceptibilidad a una enfermedad, por ejemplo. Generalmente, los términos "rasgo" o "fenotipo" se emplean para indicar los síntomas o la susceptibilidad a la GHD o al TS; o para indicar la respuesta de un individuo a un fármaco que actúa contra la GHD o el TS.
- Tal como se emplea en la presente, el término "alelo" remite a una de las formas variantes de una alteración bialélica o multialélica, que se diferencia de las otras formas por su secuencia de nucleótidos. Generalmente, el alelo identificado con más frecuencia se denomina el alelo principal, mientras que el otro alelo o alelos se denominan alelos minoritarios. Los organismos diploides pueden ser homocigóticos o heterocigóticos para una forma alélica.
- El término "polimorfismo", tal como se emplea utiliza en la presente, hace referencia a la existencia de dos o más secuencias genómicas alternativas o alelos entre diferentes genomas o individuos. "Polimórfico" hace referencia a la condición en la cual dos o más variantes de una secuencia genómica específica pueden ser encontradas en una población. Un "sitio polimórfico" es el locus en el que se produce la variación. Un polimorfismo puede comprender una sustitución, una deleción o una inserción de uno o más nucleótidos. Un SNP es un cambio de un solo par de bases. Generalmente un polimorfismo de un único nucleótido es la sustitución de un nucleótido por otro nucleótido en el sitio polimórfico.
- Tal como se analizará con más detalle a continuación, la alteración ("alteración de susceptibilidad") en un gen o polipéptido según la invención puede ser cualquier alteración de un nucleótido o aminoácido asociado con la respuesta al tratamiento con la hormona del crecimiento (GH) en niños con GHD o TS.
- Un marcador genotípico se define mediante una asociación entre la respuesta y un genotipo o un par de genotipos. Esta puede ser el ensayo de dominancia (el portador del alelo principal, homocigótico y heterocigótico, frente al no portador del alelo principal, alelo minoritario homocigótico) o el ensayo recesivo (portador del alelo minoritario, homocigótico y heterocigótico, frente al no portador del alelo minoritario, alelo principal homocigótico).
- Los marcadores candidatos se evalúan para su significancia en análisis genéticos continuos y análisis categóricos en la población de estudio completa separada en una población GHD y una población TS.

Un polimorfismo asociado a un rasgo puede ser cualquier forma o formas de mutación, delección, redistribución y/o inserción en la región codificadora y/o no codificadora del gen, aisladas o en diversas combinaciones. Las mutaciones incluyen, más específicamente, las mutaciones puntuales. Las delecciones pueden incluir cualquier región de uno o más restos en una porción codificadora o no codificadora del gen. Las delecciones típicas afectan a regiones pequeñas, tales como dominios (intrones) o secuencias repetidas o fragmentos con menos de aproximadamente 50 pares de bases consecutivas, aunque también pueden producirse delecciones más grandes. Las inserciones pueden incluir la adición de uno o varios restos en una porción codificadora o no codificadora del gen. Las inserciones generalmente pueden comprender una adición de entre 1 y 50 pares de bases en el gen. Las redistribuciones incluyen, por ejemplo, inversiones de secuencia. Una alteración también puede ser una modificación aberrante de la secuencia polinucleotídica, y puede ser silenciosa (es decir, no crea una modificación en la secuencia de aminoácidos de la proteína) o puede dar como resultado, por ejemplo, sustituciones de aminoácidos, mutaciones de desplazamiento de marco, codones de fin, cortes del ARN, por ejemplo, la presencia de un patrón de corte y empalme de tipo no salvaje de una transcripción del ARN mensajero, o inestabilidad del ARN o de las proteínas o un nivel de tipo no salvaje del polipéptido. Además, la alteración puede provocar la producción de un polipéptido con una función o estabilidad alteradas, o provocar una reducción o un aumento en los niveles de expresión de proteínas.

Los SNP son alteraciones de susceptibilidad o marcadores genéticos típicos, según se describió anteriormente.

La presencia de una alteración en un gen puede detectarse mediante cualquier técnica conocida por los expertos en la técnica, e incluye la secuenciación, la pirosecuenciación, la hibridación selectiva, la amplificación selectiva y/o la espectrometría de masas, que incluye la espectrometría de masas de tiempo de vuelo de desorción/ionización de láser asistida por matriz (MALDI-TOF MS). En una realización concreta, la alteración se detecta mediante una amplificación de ácidos nucleicos selectiva empleando uno o varios cebadores específicos. La alteración se detecta mediante la hibridación selectiva empleando una o varias sondas específicas.

Otras técnicas incluyen los métodos de genotipificación basados en la electroforesis en gel, tales como una PCR acoplada con un análisis de polimorfismos de longitud de fragmento de restricción (RFLP), PCR de múltiplex, ensayos de acoplamiento de oligonucleótidos, y minisequenciación; tecnologías de genotipificación basadas en tintes fluorescentes, tales como el ensayo de acoplamiento de oligonucleótidos, la pirosecuenciación, la extensión de una sola base con detección de fluorescencia, la hibridación de disolución homogénea, tal como TaqMan, y la genotipificación con balizas moleculares; la amplificación de círculo rodante y los ensayos Invader, así como las tecnologías de genotipificación de micromatrices basadas en chips de ADN y de espectrometría de masas.

Los métodos de análisis de la expresión de proteínas son conocidos en la técnica e incluyen la electroforesis en gel bidimensional, la espectrometría de masas y las micromatrices de anticuerpos.

La secuenciación puede realizarse empleando técnicas muy conocidas en la técnica, por ejemplo, empleando secuenciadores automáticos. La secuenciación puede realizarse sobre el gen completo o, más preferiblemente, sobre sus dominios específicos, generalmente sobre aquellos que se sabe o se sospecha que portan mutaciones perjudiciales u otras alteraciones.

La amplificación puede realizarse según diversas técnicas conocidas en la técnica, tales como mediante una reacción en cadena de polimerasa (PCR), reacción en cadena de ligasa (LCR) y amplificación de desplazamiento de hebra (SDA). Estas técnicas pueden realizarse empleando protocolos y reactivos disponibles en el mercado. Una técnica preferida es la PCR específica de alelo.

El término "gen", tal como se emplea en la presente, debe considerarse que incluye cualquier tipo de región codificadora de un ácido nucleico, que incluye ADN genómico (ADNg), ADN complementario (ADNc), ADN sintético o semisintético, cualquier forma del correspondiente ARN (por ejemplo ARNm), etc., así como secuencias no codificadoras, tales como intrones, secuencias 5'- o 3'-no traducidas o secuencias reguladoras (por ejemplo, promotores o potenciadores), etc. El término gen incluye, en particular, ácidos nucleicos recombinantes, es decir, cualquier molécula de ácido nucleico que no aparece en la naturaleza creada de modo artificial, por ejemplo, mediante el montaje, el corte, el acoplamiento o la amplificación de secuencias. Generalmente, un gen es bicatenario, aunque pueden contemplarse otras formas, tales como formas monocatenarias. Los genes pueden obtenerse a partir de diversas fuentes y según diversas técnicas conocidas en la técnica, tales como mediante la selección en bancos de ADN o mediante la amplificación a partir de diversas fuentes naturales. Los ácidos nucleicos recombinantes pueden prepararse mediante técnicas convencionales, que incluyen síntesis química, modificación genética, técnicas enzimáticas o sus combinaciones. El término "gen" puede comprender cualquiera y todos los variantes de corte y empalme de dicho gen.

El término "polipéptido" indica, dentro del contexto de esta invención, un polímero de aminoácidos independientemente de la longitud del polímero; por lo tanto, los péptidos, oligopéptidos, y proteínas están incluidos dentro de la definición de polipéptido. Un fragmento de un polipéptido indica cualquier porción de al menos 8 aminoácidos consecutivos de una secuencia de dicha proteína, preferiblemente al menos aproximadamente 15, más preferiblemente al menos aproximadamente 20, aún más preferiblemente al menos 50, 100, 250, 300 o 350 aminoácidos. Este término también incluye las modificaciones postraduccionales o postexpresión de los

polipéptidos, por ejemplo, los polipéptidos que incluyen la unión covalente de grupos glicosilo, grupos acetilo, grupos fosfatos, grupos de lípidos y similares, se incluyen expresamente en el término polipéptido. También están incluidos dentro de la definición los variantes de polipéptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido (incluyendo, por ejemplo, aminoácidos que no están presentes en la naturaleza, aminoácidos que solo se presentan en la naturaleza en un sistema biológico no relacionado, aminoácidos modificados procedentes de sistemas de mamíferos, etc.), polipéptidos con enlaces sustituidos, así como otras modificaciones conocidas en la técnica, tanto presentes en la naturaleza como no presentes en la naturaleza.

El término "tratar" o "tratamiento", tal como se emplea en la presente, significa mejorar, aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas de modo temporal o permanente, o prevenir o frenar la aparición de los síntomas del trastorno o afección indicado. El término "tratamiento", tal como se emplea en la presente, también incluye la expresión "prevención del trastorno", que, por ejemplo, se manifiesta mediante el retraso en la aparición de los síntomas del trastorno en un grado clínicamente significativo. El tratamiento del trastorno se manifiesta, por ejemplo, mediante una disminución en los síntomas asociados con el trastorno o una mejora de la reaparición de los síntomas del trastorno.

La "respuesta" a un tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que padece GHD o TS, en el sentido de la presente invención, significa una actividad residual de la enfermedad tras un periodo de aproximadamente uno (del año uno al año 2) o dos (desde la línea de base al año 2) años del tratamiento con la hormona del crecimiento, estando los criterios de valoración clínicos anualizados. De modo más específico, la actividad residual de la enfermedad está asociada en la presente al cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2, el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2, el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2, el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2, y el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.

Los "respondedores altos" o "respondedores buenos" se refieren a los individuos que pueden identificarse como que muestran una respuesta mejorada a dos años de tratamiento con la hormona del crecimiento, en comparación con la población GHD o TS que muestran un nivel promedio de respuesta tras dos años de tratamiento con la hormona del crecimiento. La "respuesta alta" o "respuesta buena" se manifiesta por una actividad residual de la enfermedad reducida.

Los "respondedores bajos" o "respondedores malos" se refieren a los individuos que pueden identificarse como que muestran una respuesta disminuida a dos años de tratamiento con la hormona del crecimiento, en comparación con la población GHD o TS que muestran un nivel promedio de respuesta tras dos años de tratamiento con la hormona del crecimiento.

La presente descripción surge de los análisis farmacogenómicos que evalúan las variaciones de genes en un grupo de 93 pacientes GHD y 42 pacientes TS.

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

- los respondedores bajos están representados por el primer cuartil más bajo (denominado Q1), y también se designan mediante el 25% más bajo de los datos (25° percentil);
- los respondedores altos están representados por el tercer cuartil más alto (denominado Q3), y también se designan mediante el 75% más bajo (75° percentil);
- el grupo intermedio se representa en la presente como los datos de $>Q1$ y $<Q3$, y también se indica como el 50% intermedio de los datos.

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

La presente invención se dirige, en una primera realización, a un método para identificar el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en la agrupación de genes STAT rs2293152 está presente el genotipo CC; y
- b. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC en el agrupamiento de genes STAT rs2293152, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento intermedio o alto.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PIK3CG rs3173908 está presente cualquiera de los genotipos TT o TC; y

b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos TT o TC en PIK3CG rs3173908, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento intermedio o alto.

5 También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PIK3CG rs4730205 está presente el genotipo CC; y

b. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC en PIK3CG rs4730205, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento bajo.

10 También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PIK3CG rs7533750 está presente el genotipo CC o GC; y

b. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC o GC en PIK3CG rs7533750, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento alto.

15 También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en CDKN1A rs1801270 está presente cualquiera de los genotipos AA o AC; y

20 b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos AA o AC en CDKN1A rs1801270, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

25 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en LHX4 rs7536561 está presente el genotipo AA; y

b. predecir, a partir de la presencia del genotipo AA en LHX4 rs7536561, un SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2 de tratamiento alto.

30 También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en ADIPOQ rs3821799 está presente el genotipo CC; y

b. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC en ADIPOQ rs3821799, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años del tratamiento intermedio o bajo.

35 También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en IGF2R rs687088 está presente cualquiera de los genotipos TT o TC; y

40 b. predecir, a partir de la presencia del genotipo TT o TC en IGF2R rs687088, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento bajo.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

45 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en MYC rs4645956 está presente cualquiera de los genotipos TT o TC; y

b. predecir, a partir de la presencia del genotipo TT o TC en MYC rs4645956, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento intermedio o alto.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- 5 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en INPPL1 rs2276048 está presente cualquiera de los genotipos GG o AG; y
- b. predecir, a partir de la presencia del genotipo GG o AG en INPPL1 rs2276048, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- 10 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en SOS1 rs2888586 está presente el genotipo CC; y
- b. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC en SOS1 rs2888586, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento intermedio o bajo.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- 15 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en SOS1 rs2168043 está presente cualquiera de los genotipos AA o AC; y
- 20 b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos AA o AC en SOS1 rs2168043, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- 25 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en CCND2 rs3217862 está presente cualquiera de los genotipos GG o TG; y
- b. predecir, a partir de la presencia del genotipo GG o TG en CCND2 rs3217862, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- 30 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en GAB1 rs3805236 está presente el genotipo GC; y
- b. predecir, a partir de la presencia del genotipo GG en GAB1 rs3805236, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- 35 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PPARGC1A rs7677000 está presente cualquiera de los genotipos TT o TC; y
- 40 b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos TT o TC en PPARGC1A rs7677000, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- 45 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en ID1 rs6058189 está presente cualquiera de los genotipos GG o AG; y
- b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos GG o AG en ID1 rs6058189, un SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2 de tratamiento intermedio o bajo.

También se describe un método para identificar el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PPP1CC rs7960552 está presente el genotipo TT; y
- 5 b. predecir, a partir de la presencia del genotipo TT en PPP1CC rs7960552, un SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2 de tratamiento bajo.

También se describe un método para identificar el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- 10 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en ESR1 rs827423 está presente el genotipo AA; y
- b. predecir, a partir de la presencia del genotipo AA en ESR1 rs827423, un SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2 de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- 15 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en CYR61 rs9658584 está presente cualquiera de los genotipos CC o CG; y
- b. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC o CG en CYR61 rs9658584, un SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento bajo.

También se describe un método para identificar el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- 20 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en SH2B2 rs2960266 está presente el genotipo CC; y
- b. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC en SH2B2 rs2960266, un SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento alto.
- 25

También se describe un método para identificar el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- 30 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PPARGC1A rs7677000 está presente cualquiera de los genotipos TT o TC; y
- b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos TT o TC en rs7677000, un SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- 35 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en CYR61 rs9658584 está presente cualquiera de los genotipos CC o CG; y
- b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos CC o CG en CYR61 rs9658584, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento bajo.

También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en INS rs3842748 está presente cualquiera de los genotipos CC o CG; y
- 45 b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos CC o CG en INS rs3842748, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años del tratamiento intermedio o bajo.

También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:

- a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PDK1 rs12693005 está presente cualquiera de los genotipos CC o TC; y
- b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos CC o TC en PDK1 rs12693005, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento alto.
- 5 También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:
- a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en SOS1 rs2168043 está presente cualquiera de los genotipos AA o AC; y
- 10 b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos AA o AC en SOS1 rs2168043, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento alto.
- También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:
- 15 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PPP1CB rs6547874 está presente el genotipo GG; y
- b. predecir, a partir de la presencia del genotipo GG en PPP1CB rs6547874, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años del tratamiento intermedio.
- También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:
- 20 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PPP1CB rs6706858 está presente el genotipo GG; y
- b. predecir, a partir de la presencia del genotipo GG en PPP1CB rs6706858, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años del tratamiento intermedio o alto.
- También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, y el método comprende las etapas de:
- 25 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PPP1CB rs3190 está presente el genotipo GG; y
- b. predecir, a partir de la presencia del genotipo GG en PPP1CB rs3190, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años del tratamiento intermedio o alto.
- 30 También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:
- a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en GATA1 rs5906709 está presente el genotipo del alelo G (cualquiera de G_, GG o AG); y
- 35 b. predecir, a partir de la presencia del genotipo del alelo G (cualquiera de G_, GG o AG) en GATA1 rs5906709, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento alto.
- También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:
- 40 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en IGFALS rs3817899 está presente cualquiera de los genotipos CC o CG; y
- b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos CC o CG en IGFALS rs3817899, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento alto.
- También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:
- 45 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en SOS1 rs2278914 está presente cualquiera de los genotipos GG o AG; y

b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos GG o AG en SOS1 rs2278914, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

5 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PTPN1 rs3787335 está presente cualquiera de los genotipos GG o TG; y

b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos GG o TG en PTPN1 rs3787335, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento bajo.

10 También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en SLC2A1 rs751210 está presente cualquiera de los genotipos AA o AG; y

15 b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos AA o AG en SLC2A1 rs751210, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

20 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, el genotipo de PPARG rs1151996 y

b1. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC o CA en PPARG rs1151996, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento bajo; o

b2. predecir, a partir de la presencia del genotipo AA en PPARG rs1151996, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento intermedio o alto.

25 También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, el genotipo de PPARG rs709149; y

30 b1. predecir, a partir de la presencia del genotipo AA o AG en PPARG rs709149, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento bajo; o

b2. predecir, a partir de la presencia del genotipo GG en PPARG rs709149, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento intermedio o alto.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

35 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, el genotipo de PPARG rs1175540; y

b1. predecir, a partir de la presencia del genotipo AA o AC en PPARG rs1175540, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento bajo; o

40 b2. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC en PPARG rs1175540, un cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2 de tratamiento intermedio o alto.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

45 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PTPN1 rs3787335 está presente cualquiera de los genotipos GG o TG; y

b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos GG o TG en PTPN1 rs3787335, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento bajo.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

- a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en JAK2 rs2149556 está presente el genotipo TT; y
- 5 b. predecir, a partir de la presencia del genotipo TT en JAK2 rs2149556, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

- 10 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en JAK2 rs7034753 está presente el genotipo GG; y
- b. predecir, a partir de la presencia del genotipo GG en JAK2 rs7034753, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

- 15 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en JAK2 rs7046736 está presente cualquiera de los genotipos AA o AC o CC; y
- b1. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos AA o AC en JAK2 rs7046736, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento alto, o
- 20 b2. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC en JAK2 rs7046736, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento intermedio o bajo.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

- 25 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en JAK2 rs7043371 está presente el genotipo AA; y
- b. predecir, a partir de la presencia del genotipo AA en JAK2 rs7043371, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

- 30 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en SLC2A1 rs751210 está presente cualquiera de los genotipos AA o AG o GG; y
- b1. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos AA o AG en SLC2A1 rs751210, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento alto, o
- 35 b2. predecir, a partir de la presencia del genotipo GG en SLC2A1 rs751210, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento intermedio o bajo.

También se describe un método para identificar el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

- 40 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PIK3CG rs4460309 está presente cualquiera de los genotipos CC, TT o TC; y
- b1. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos TT o TC en PIK3CG rs4460309, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento intermedio o bajo, o
- 45 b2. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC en PIK3CG rs4460309, un cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

- a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en GATA1 rs5906709 está presente el genotipo del alelo G (G-, GG o AG); y
- b. predecir, a partir de la presencia del alelo G (G, GG o AG) en GATA1 rs5906709, un SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2 de tratamiento alto.
- 5 También se describe un método para identificar el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:
- a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en IGFALS rs3817899 está presente cualquiera de los genotipos CC o CG; y
- 10 b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos CC o CG en IGFALS rs3817899, un SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2 de tratamiento intermedio o alto.
- También se describe un método para identificar el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:
- 15 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PTPN1 rs3787335 está presente cualquiera de los genotipos GG o TG o TT; y
- b1. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos GG o TG en PTPN1 rs3787335, un SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento bajo, o
- 20 b2. predecir, a partir de la presencia del genotipo TT en PTPN1 rs3787335, un SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento intermedio o alto.
- También se describe un método para identificar el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:
- 25 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PTPN1 rs13041704 está presente cualquiera de los genotipos CC o AC o AA; y
- b1. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC o AC en PTPN1 rs13041704, un SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento bajo; o
- b2. predecir, a partir de la presencia del genotipo AA en PTPN1 rs13041704, un SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento intermedio o alto.
- 30 También se describe un método para identificar el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:
- a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en CDK4 rs2069502 está presente cualquiera de los genotipos TT, TC o CC; y
- 35 b1. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC en CDK4 rs2069502, un SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento intermedio o alto; o
- b2. predecir, a partir de la presencia del genotipo TT o TC en CDK4 rs2069502, un SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento bajo.
- También se describe un método para identificar el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:
- 40 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en IRS2 rs7981705 está presente cualquiera de los genotipos TT o TC; y
- 45 b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos TT o TC en IRS2 rs7981705, un SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento bajo.
- También se describe un método para identificar el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en PIK3CG rs4460309 está presente cualquiera de los genotipos CC, TT o TC; y

b1. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos TT o TC en PIK3CG rs4460309, un SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento intermedio o bajo, o

5 b2. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC en PIK3CG rs4460309, un SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

10 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, el genotipo de LEPR rs4655537; y

b1. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos AA o AG en LEPR rs4655537, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento bajo; o

b2. predecir, a partir de la presencia del genotipo GG en LEPR rs4655537, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años del tratamiento intermedio o alto.

15 También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en SREBF1 rs9899634 está presente el genotipo TT; y

20 b. predecir, a partir de la presencia del genotipo TT en SREBF1 rs9899634, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

25 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en GATA1 rs5906709 está presente el alelo G (G-, GG o AG); y

b. predecir, a partir de la presencia del alelo G (G-, GG o AG) en GATA1 rs5906709, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento alto.

30 También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en INPPL1 rs2276048 está presente cualquiera de los genotipos GG o AG; y

b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos GG o AG en INPPL1 rs2276048, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento alto.

35 También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, el genotipo de PTPN1 rs13041704; y

40 b1. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC o AC en PTPN1 rs13041704, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento bajo; o

b2. predecir, a partir de la presencia del genotipo AA en PTPN1 rs13041704, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años del tratamiento intermedio o alto.

45 También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en IL6 rs2069840 está presente cualquiera de los genotipos GG o GC; y

b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos GG o GC en IL6 rs2069840, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento alto.

5 También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en CDK2 rs2069408 está presente el genotipo AA, GG o AG; y

b1. predecir, a partir de la presencia del genotipo AA en CDK2 rs2069408, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento intermedio o bajo; o

10 b2. predecir, a partir de la presencia del genotipo GG o AG en CDK2 rs2069408, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años del tratamiento alto.

También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

15 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en RB1 rs4151551 está presente cualquiera de los genotipos TT o TG; y

b. predecir, a partir de la presencia de cualquiera de los genotipos TT o TG en RB1 rs4151551, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años del tratamiento intermedio o bajo.

20 También se describe un método para identificar el SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta el síndrome de Turner, y el método comprende las etapas de:

a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en AKT2 rs4802071 está presente el genotipo TT; y

b. predecir, a partir de la presencia del genotipo TT en AKT2 rs4802071, un SDS de la velocidad de crecimiento a los 2 años de tratamiento alto.

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

Las muestras de ADN según la presente invención pueden obtenerse tomando muestras de sangre de un individuo.

Preferiblemente, el tratamiento con la hormona del crecimiento se ha desarrollado durante aproximadamente 2 años.

30 También se describe un kit para detectar un marcador genético o una combinación de marcadores genéticos que están asociados con el nivel de respuesta a un tratamiento con la hormona del crecimiento, tal como se indicó previamente con respecto a la respuesta de biomarcadores al tratamiento con GH y, en este caso concreto, a la respuesta de IGF-I.

El kit comprende una sonda o un conjunto de cebadores oligonucleotídicos diseñados para identificar cada uno de los alelos en cualquiera de los variantes genéticos descritos anteriormente.

35 Las sondas y los cebadores que pueden utilizarse según la invención preferiblemente son fragmentos de secuencias o se hibridan con las secuencias que se ha demostrado que están asociadas con el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2, el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2, el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2, el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2, y el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2 en respuesta a dos años de tratamiento con GH.

40 Los resultados según esta invención pueden aplicarse a estrategias de medicina personalizada. La medicina personalizada es, según la presente solicitud de patente, el uso de información y datos procedentes del genotipo de un paciente para estratificar una enfermedad, seleccionar una medicación, proporcionar una terapia o iniciar una medida preventiva que sean particularmente adecuadas para ese paciente en el momento de la administración. Además de la información genética, otros factores, que incluyen la formación de imágenes, la información de laboratorio y clínica acerca del proceso de la enfermedad o el paciente desempeñan un papel igualmente importante. Se cree que la medicina personalizada hará posible, en el futuro, administrar el fármaco apropiado, a la dosis apropiada, al paciente apropiado, en el momento apropiado.

50 Puesto que los datos generados por el presente estudio documentan una correlación entre la respuesta de crecimiento a un tratamiento con la hormona del crecimiento humana (hGH) y la presencia de variantes genéticas específicos que son portados por pacientes humanos, la presente invención se dirige a cubrir el crecimiento corporal que resulta del crecimiento celular, tisular o somático en pacientes humanos modulado o regulado (sobrerregulado o infrarregulado) por un tratamiento con hGH a través de este variante; además, la invención se dirige a cubrir el uso

para fines de tratamiento (y/o incluso de diagnóstico) de la hGH natural, la hGH recombinante, análogos de hGH (agonistas o antagonistas, naturales o no naturales independientemente de su modo de producción) que actúan a través de este variante genético específico para modular la respuesta de crecimiento en pacientes humanos.

5 Los pacientes con un genotipo que es predictivo de una respuesta alta pueden recibir la dosis convencional de GH, es decir, la dosis que se emplea actualmente en la práctica clínica, que, para los niños, es una dosificación diaria que varía de aproximadamente 0,02 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 0,07 mg/kg de peso corporal.

10 Como alternativa, estos pacientes pueden recibir una dosis optimizada. Los pacientes con marcadores que son predictivos de una respuesta baja recibirán una dosis optimizada de GH o uno de sus análogos. Una dosis optimizada de GH que se va a administrar a un respondedor bajo puede ser una dosis mayor de GH comparado con la dosis convencional, puesto que se ha demostrado una relación de dosis-respuesta en términos de velocidad de crecimiento en los primeros 2 años de tratamiento; y esto en un intervalo de dosis compatible con la dosis fijada empleada para tratar pacientes con GHD o TS en el escenario actual. Los respondedores bajos también pueden ser pacientes candidatos para terapias con análogos de acción a largo plazo de GH con una frecuencia de administración que es menor.

15 También se describe un método para tratar la deficiencia en la hormona del crecimiento (GHD) o el síndrome de Turner (TS) en un individuo que lo necesite, comprendiendo dicho método las etapas de:

a. identificar el nivel de respuesta a un tratamiento con la hormona del crecimiento según cualquiera de los métodos descritos anteriormente,

b. tratar al individuo con la hormona del crecimiento.

20 En una realización preferida, el individuo se identifica como un respondedor bajo y se trata con una dosis de hormona del crecimiento que está optimizada, comparada con la dosis convencional.

25 En una realización, un respondedor bajo se trata con una dosis de hormona de crecimiento que es mayor, comparada con la dosis convencional, o se trata con un análogo de acción a largo plazo de la hormona del crecimiento. En la presente, se ha demostrado que ciertos marcadores genéticos están asociados a una respuesta baja o alta, y la respuesta descrita en la presente es el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2, el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2, el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2, el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2, y el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2 después de dos años de tratamiento con GH. Estos marcadores genéticos pueden considerarse solos o en combinación en los métodos según la invención.

30 También se describe el uso de la hormona del crecimiento en la preparación de un medicamento para tratar la deficiencia en hormona del crecimiento pediátrica (GHD) o el síndrome de Turner (TS) en un individuo que lo necesite, en el que el individuo se ha identificado, según cualquiera de los métodos descritos anteriormente, como un respondedor bajo o un respondedor alto al tratamiento con la hormona del crecimiento.

35 También se describe una hormona del crecimiento para su uso para tratar la deficiencia en hormona del crecimiento pediátrica (GHD) o el síndrome de Turner (TS) en un individuo que lo necesite, en el que el individuo se ha identificado, según cualquiera de los métodos descritos anteriormente, como un respondedor bajo o un respondedor alto al tratamiento con la hormona del crecimiento.

40 En el método para la identificación, en el kit o en el método de tratamiento, la hormona del crecimiento es preferiblemente la hormona del crecimiento humana y más preferiblemente una hormona del crecimiento humana recombinante. Las realizaciones concretas de la invención se refieren a la hormona del crecimiento según se comercializa con el nombre comercial de SAIZEN®.

45 Las formulaciones útiles en un método para tratar un paciente con GHD o TS pueden ser una formulación farmacéutica líquida que comprende la hormona del crecimiento o una formulación liofilizada reconstituida que comprende la hormona del crecimiento. Preferiblemente, la formulación se estabiliza mediante un poliol, más preferiblemente un disacárido y aún más preferiblemente sacarosa.

A continuación, se ilustrará la presente invención mediante los siguientes ejemplos que no deben considerarse limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: Genotipificación

50 1.1. Antecedentes

La GHD y el TS y las diferentes respuestas auxológicas al tratamiento con GH en las dos enfermedades pueden asociarse cada una con una variación genética específica en uno o varios genes. En el presente estudio, la búsqueda de asociaciones entre genes que contienen variaciones, en la presente los SNP, los denominados genes

de susceptibilidad, y la enfermedad o la respuesta al tratamiento se enfoca en los genes candidatos que se seleccionaron basándose en el papel fisiológico de las proteínas que codifican y su implicación potencial en las enfermedades, la GHD y el TS, o en la respuesta al tratamiento con GH. La lista de los genes candidatos seleccionados se muestra en la tabla 1.

- 5 La respuesta al tratamiento se midió mediante el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2, el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2, el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2, el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2, y el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2 en respuesta a dos años de tratamiento con GH.

Tabla 1

GENES RELACIONADOS CON LA GHD O EL TS	
FGF-R3	GH-1
GH-R	GHRH
GHRH-R	Glut4
HESX-1	IGF-1
Insulina-VNTR LHX3	LHX4
POU1F1 (Pit-1)	Prop-1
SHOX-1	SHOX-2
STAT-5	
GENES RELACIONADOS CON GH E IGF-1	
ALS	APS (SH2B2)
β Arrestina-1 (ARRB1)	GAB-1
GH1	GH-R
GHRH	GHRH-R
ID1 & ID2	IGF-I
IGF-I-R	IGF-II
IGF-II-R	IGF-BP3
IGF-BP1	IGF-BP-2
IGF-BP10	JAK2
MAP quinasa	PGDF-R β
PTP1 β (PTPN1)	subunidades de PI3 quinasa

GENES RELACIONADOS CON LA GHD O EL TS	
p60dok	SHC1
STAT-5	SOCS-2
STAT- 3	GRB10
SHPS-1	SH2B2
GENES RELACIONADOS CON LA INSULINA	
Adiponectina (Acrp30 o AdipoQ)	ADRβ3)
AKT 1 & AKT 2	Glut4
Glut1 también conocido como SLCA1	GRB2
Insulina (VNTR)	Insulina-R
IRS-1	IRS-2
IRS-4	LEP (leptina)
LEP-R (Leptina-R) (Ob-R)	pp120/HA4 (CEACAM8)
PI3 quinasa p85	PI3 quinasa p110 α y p110β (sitio de unión a GATA polimórfico) proteína fosfatasa 1 (PP1)
PTP1β	PDK1
PPARγ	PPARγCo-activador1 (PGC1)
RAs	SHIP2
SHC1	SOS 1& 2
SREBP-1c	TNFα
GENES RELACIONADOS CON EL METABOLISMO ÓSEO	
AR	Aromatasa
ER-α	GPCRs
Miogenina	MyoD
p21	PKCα

GENES RELACIONADOS CON LA INSULINA	
RA-R	
GENES RELACIONADOS CON ONCOGENES E INFLAMATORIOS	
bcl-2	c-Erb B1
c-fos	c-jun
jun-b	c-myc
CDK2 CDK4 y CDK6	Ciclina D
TGF- α	TGF- β
p53	RAs
Rb	WT1
GENES RELACIONADOS CON LA INFLAMACIÓN	
GATA1	IL-4
IL-6	TNF- α

5 Los genes candidatos seleccionados previamente se habían implicado en el crecimiento, el mecanismo de acción de la hormona del crecimiento o en la deficiencia en la hormona del crecimiento o el síndrome de Turner. El propósito del estudio fue investigar si TS, GHD en asociación con el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2, el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2, el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2, el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2, y el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2 en respuesta a dos años de tratamiento con GH en estas enfermedades se correlaciona con un variante de ADN específico o un patrón de variantes. La existencia de dicha correlación indicaría que el gen o genes que portan el variante o variantes identificados, o uno o más genes que se encuentran en la vecindad, pueden ser uno o más genes de susceptibilidad.

1.2. Materiales y Métodos

1.2.1. Extracción y preparación de muestras de ADN

15 El análisis se realizó con ADN extraído de leucocitos polimorfonucleares. Se recibieron un total de 319 muestras de sangre. De estas 319, tres muestras no llevaban código doble y fueron destruidas por el laboratorio genómico. Las 316 muestras remanentes entraron en el análisis genómico. De estas 316 muestras de ADN analizadas, tres fueron duplicados, con lo cual fueron 313 ADN analizados que se corresponden con 313 pacientes en el estudio de predicción. Tras el envío de los datos clínicos, a tres pacientes con ADN analizado no se les había recogido ningún dato clínico.

20 Así, 310 pacientes fueron genotipificados y resultaron elegibles para los estudios de asociación.

Con respecto al análisis de dos años del estudio de seguimiento, 310 pacientes fueron genotipificados y resultaron elegibles para los estudios de asociación. Solo 150 (todos en el estadio Tanner) consintieron en participar en el estudio de dos años después del estudio de seguimiento de un año. 49 TS y 101 GHD presentan la línea de base, los valores auxológicos de dos años requeridos para la asociación descrita en la presente solicitud de patente. Solo se consideró el estadio Tanner 1 y 2 (93 niños y niñas con GHD y 42 niñas con TS) para el análisis genético en la presente solicitud de patente.

5 Se extrajo el ADN de 316 muestras de sangre entre noviembre de 2006 y noviembre de 2007 empleando un kit Qiagen (QIAamp DNA Blood Midi Kit/Lote 127140243/Ref. 51185). Después de la extracción se controló la calidad y la cantidad del ADN (QC.1 y QC.2) por medio de mediciones de la absorbancia a unas longitudes de onda de 260 nm y 280 nm empleando un espectrofotómetro (Molecular Devices Spectramax Plus) y una electroforesis de las muestras de ADN sobre geles de agarosa.

QC.1: la proporción de absorbancia 260 nm/280 nm y la concentración de ADN calculadas a partir del valor de absorbancia a 280 nm.

QC.2: Electroforesis en gel de agarosa.

10 Las 316 muestras de ADN cumplieron los criterios de aceptación definidos para QC.1: una proporción de absorbancia entre 1,7 y 2,1 y una concentración de ADN mayor que 50 ng/μl

Las 316 muestras de ADN cumplieron los criterios de aceptación definidos para QC.2: para cada muestra, una banda claramente definida visible en el gel de agarosa después de la electroforesis a un peso molecular alto que se corresponde con el ADN genómico no degradado.

15 Se distribuyó una parte alícuota de 3 μg de ADN de cada muestra en cuatro microplacas de 96 pocillos. Cada microplaca también contenía un control negativo y un ADN genómico de referencia (denominado ADN 103).

Las cuatro microplacas fueron nombradas de Saizen-PL1 a Saizen-PL4. A las 316 muestras se les asignó un número de genotipificación desde 50-I657 a 50-I972.

1.2.2. Tecnología de micromatrices de ADN

20 Se empleó la tecnología de micromatrices de ADN para la genotipificación. Un micromatriz es una herramienta experimental que se desarrolló para satisfacer las necesidades de los análisis del genoma completo de seleccionar simultáneamente un enorme número de genes o productos génicos. Debido a su formato miniaturizado y a la facilidad con que puede ser automatizado, un microensayo es adecuado para análisis de alta capacidad de procesamiento. La técnica se basa en la capacidad de dos moléculas de ácidos nucleicos para unirse selectivamente (hibridarse) entre sí si sus secuencias son complementarias. Un conjunto de diferentes fragmentos de ácidos nucleicos, la sonda, se une covalentemente a posiciones definidas sobre un soporte sólido de unos pocos centímetros cuadrados. El material genético que se va a analizar, la diana, se expone a la sonda dispuesta en matriz. Empleando la propiedad de hibridación selectiva de los ácidos nucleicos, las sondas se diseñan de tal forma que se unirán solo a las moléculas diana que son de interés en la investigación concreta. El marcaje selectivo del complejo unido y el conocimiento de la identidad de cada sonda, basándose en su localización sobre la matriz, permite la identificación de la molécula diana.

35 En este experimento, se empleó el protocolo de la tecnología Illumina GoldenGate. Esta tecnología se basa en esferas de sílice de 3 micrómetros que se autoensamblan en micropocillos sobre dos sustratos, haces de fibra óptica o portaobjetos de sílice planos. Cuando se ensamblan al azar sobre uno de estos dos sustratos, las esferas presentan un espaciado uniforme de aproximadamente 5,7 micrómetros. Cada esfera está cubierta por cientos de miles de copias de un oligonucleótido específico que actúa como secuencia de captura.

Se seleccionaron 1536 SNP a partir de 103 genes candidatos, y 1448 SNP fueron genotipificados con éxito para todos los individuos y se analizaron en 97 genes candidatos de estos 1448 SNP.

40 Las muestras fueron distribuidas aleatoriamente por el técnico del biobanco en cuatro microplacas de 96 pocillos. Cada microplaca después se procesó secuencialmente empleando un kit Illumina diferente y una matriz Sentrix Array Matrix para cada placa.

1.2.3. Análisis genético

Para los datos cuantitativos continuos, se empleó el software R versión 2.9.0 (R: un lenguaje y entorno para el cálculo estadístico) para el análisis de los datos para realizar el análisis de asociación cuantitativa. Se empleó la función "kruskal.test" para realizar el ensayo del rango de señal Kruskal-Wallis no paramétrico de un solo marcador.

45 Para los análisis categóricos, se emplearon algoritmos de software de análisis de asociación para el análisis de la asociación de un solo marcador, para los análisis de asociación del número de copias ligadas al cromosomas sexual, para los análisis de asociación de haplotipos y para los análisis de todas las combinaciones de diplotipos de dos marcadores.

Solo se integraron en el análisis los datos disponibles, no se realizó ninguna imputación.

50 **1.2.4. Cálculo de la estructura de desequilibrio de ligamiento (LD)**

Se calculó el número de bloques de desequilibrio de ligamiento (LD) en cada en los dos grupos de enfermedad por medio del procedimiento "ALLELE" SAS, a través de la interfase de JMP Genomics. Esto se utilizó para calcular los valores p ajustados.

1.2.5. Ensayos estadísticos

5 • *Análisis continuos*

Para un genotipo concreto en el año dos (cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2, cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2, SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2, SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2, y SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2) se construyeron nuevas variables, que indican la presencia del alelo principal y minoritario.

10 *Asociación genotípica*

Se evaluó la asociación entre el genotipo y la variable cuantitativa fenotípica mediante el ensayo de asociación de Kruskal-Wallis ejecutado por la función 'kruskal.test' del paquete de software R. El resultado principal de este procedimiento consiste en una tabla que fundamentalmente indica los niveles de probabilidad (valores p) para el efecto categórico del genotipo sobre el fenotipo, para cada SNP y grupos de enfermedad.

15 *Asociación alélica*

De forma similar, también se evaluó la asociación entre la presencia del alelo principal y la variable cuantitativa del biomarcador mediante el ensayo de asociación de Kruskal-Wallis ejecutado por la función 'kruskal.test' del paquete de software R. Se hizo lo mismo para el alelo minoritario.

20 El resultado de estos procedimientos es una tabla que fundamentalmente indica los valores p para el efecto sobre el fenotipo de la presencia del correspondiente alelo, para cada SNP y grupo de enfermedad.

Selección de SNP y genes significativamente asociados

25 Se produjo una tabla resumen para juntar los resultados de los ensayos de asociación realizados (valor p y naturaleza de la correspondiente variable genética) junto con el tipo de enfermedad, nombres de los SNP y los genes, número de SNP ensayados y de bloques LD en el gen, y frecuencia del alelo minoritario de SNP (MAF) y tasa de genotipos.

Para la selección de asociaciones significativas, se aplicó la corrección de Bonferroni para múltiples ensayos para calcular los valores p ajustados basándose en el número de bloque LD ensayados en el mismo gen (tabla 5; valor p nominal).

30 Se realizó una selección inicial agresiva de genes que contenían SNP elegibles para la asociación seleccionando las observaciones en las que el MAF era mayor que 0,1, para obtener una frecuencia del alelo minoritario (MAF) por encima de 10% (tabla 5; MAF), una tasa de genotipos mayor que 0,95 (tabla 5; tasa de genotipos), y un valor p inicial no ajustado menor que el valor de corte de significancia nominal de 0,05.

35 La selección final de genes significativamente asociados se basó en el ajuste de los valores p del marcador nominales por el número de bloques LD (tabla 5; valores p ajustados), usados como un cálculo del número de ensayos independientes aplicados a cada gen.

Información pertinente:

Versión R: 2.9.0

Cita bibliográfica de R:

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

• *Análisis categórico: predicción*

45 Se evaluó una selección de SNP para su uso potencial en la estratificación de pacientes y su asociación con los siguientes parámetros de criterios de valoración auxológicos en el año dos: cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2, el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2, el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2, el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2, y el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.

Estas variables continuas cualitativas se clasificaron en categorías que se analizaron como tablas de contingencia 2 x 2 empleando el ensayo exacto de Fisher para el estadístico chi-cuadrado.

ES 2 603 184 T3

- Los respondedores altos se definieron como que presentan unos valores para cada una de las cuatro variables de criterio de valoración que son mayores o iguales al 3^{er} cuartil de la distribución para cada variable.
 - Los respondedores bajos se definieron como que presentan unos valores para cada una de las cuatro variables de criterio de valoración que son menores o iguales al 1^{er} cuartil de la distribución para cada variable.
- 5
- Los respondedores intermedios se definieron como que presentan unos valores para cada una de las cuatro variables de criterio de valoración que son menores que Q3 y mayores que Q1.
 - Los cuartiles se calcularon independientemente para cada uno de los tres grupos de edad dentro de cada una de las variables de criterio de valoración. Los valores del cuartil más alto (3^{er}) y más bajo (1^{er}) se indican en la siguiente tabla 2.
- 10 Los cuartiles se definen tomando en consideración también el grupo de edad.

Tabla 2 - Umbrales de los cuartiles para diferentes grupos de edad dentro de cinco criterios de valoración auxológicos de dos años para niños GHD y TS.

GHD	AUHTC02	Edad<8	14,67	18,96	7	7	14	28
		8<=Edad<=12	13,11	16,88	13	13	26	52
		Edad>12	14,2	17,46	4	4	5	13
	AUHTC12	Edad<8	6,27	8,23	7	8	13	28
		8<=Edad<=12	5,81	8,08	13	13	26	52
		Edad>12	6,81	9,65	4	4	5	13
	AUHSDC02	Edad<8	0,87	1,84	7	7	14	28
		8<=Edad<=12	0,44	1,09	14	13	25	52
		Edad>12	0,29	0,75	4	4	5	13
	AUHSDC12	Edad<8	0,24	0,56	7	7	14	28
		8<=Edad<=12	0	0,36	14	13	25	52
		Edad>12	-0,1	0,49	4	4	5	13
	AUHVSDS2	Edad<8	1,07	3,35	7	7	14	28
		8<=Edad<=12	-0,26	1,63	13	13	26	52
		Edad>12	0,57	2	4	4	5	13
TS	AUHTC02	Edad<8	13,94	15,96	5	5	8	18
		8<=Edad<=12	12,48	15,93	5	5	10	20
		Edad>12	9,7	10,57	1	1	2	4
	AUHTC12	Edad<8	5,88	7,1	5	5	8	18
		8<=Edad<=12	5,1	7,02	5	5	10	20

		Edad>12	4,39	5,28	1	1	2	4
	AUHSDC02	Edad<8	0,78	1,27	5	5	8	18
		8<=Edad<=12	0,03	0,92	5	5	10	20
		Edad>12	0,28	0,69	1	1	2	4
	AUHSDC12	Edad<8	0,09	0,35	5	5	8	18
		8<=Edad<=12	-0,13	0,23	8	5	9	20
		Edad>12	0,35	0,53	1	1	2	4
	AUHVSDS2	Edad<8	0,09	1,66	5	5	8	18
		8<=Edad<=12	-0,29	0,42	5	5	10	20
		Edad>12	1,86	3,9	1	1	2	4

Los análisis consistieron en ensayos para cada una de las dos comparaciones alternativas, los respondedores altos ($\geq Q3$) frente a los respondedores intermedios y bajos ($< Q3$); y los respondedores bajos ($\leq Q1$) frente a los respondedores intermedios y altos ($> Q1$). Cada uno de los dos contrastes se ensayó empleando dos modelos genéticos diferenciados, la dominancia del alelo principal (Ma) y la recesividad para el alelo minoritario. El alelo principal (Ma) se define como el alelo más frecuente de los dos alelos alternativos de cada marcador de ADN, y el alelo minoritario (Mi) se define como el alelo menos frecuente de los dos alelos alternativos. Los dos marcadores de genotipo para el ensayo de dominancia del alelo principal son los genotipos MaMa o MaMi frente al genotipo MiMi. Los dos marcadores de genotipo dentro del ensayo del alelo principal recesivo son los genotipos MaMa frente a los genotipos MiMi o MaMi. Cada uno de los dos marcadores de genotipo alternativo está asociado (es más frecuente) en una de las dos categorías alternativas para cada contraste. Por tanto, cada marcador de genotipo del marcador de ADN es indicativo de una de las dos categorías alternativas.

Se seleccionaron marcadores de ADN como biomarcadores potenciales si estaban asociados con una de las cinco variables de criterio de valoración a un valor p exacto de Fisher ajustado (para múltiples ensayos) que fuera menor o igual a 0,10. Además del valor p en los ensayos, también se anotaron los siguientes parámetros de la asociación:

- El riesgo relativo (RR) y el intervalo de confianza de 95% para RR: RR es el aumento en la probabilidad de ser un individuo de categoría 1 (respondedor alto o bajo, dependiendo del contraste ensayado), dado que el individuo porta el marcador de genotipo asociado a la categoría 1, con relación a la probabilidad de ser un individuo de categoría 1, dado que el individuo porta el marcador de genotipo alternativo.
- Valor predictivo positivo (PPV): la probabilidad de ser un individuo de categoría 1 (respondedor alto o bajo, dependiendo del contraste específico ensayado), dado que el individuo porta el marcador de genotipo asociado a la categoría 1. El valor esperado para PPV cuando no hay efecto es 25%. La desviación cada vez mayor de este nivel indica la utilidad del biomarcador.
- Valor predictivo negativo (NPV): la probabilidad de ser un individuo de categoría 2 (respondedor intermedio o bajo, o respondedor intermedio o alto, dependiendo del contraste ensayado), dado que el individuo porta el marcador de genotipo asociado a la categoría 2. El valor esperado para PPV cuando no hay efecto es 75%. La desviación cada vez mayor de este nivel indica la utilidad del biomarcador.
- Frecuencia de los dos marcadores de genotipo para cada biomarcador: unos valores entre 15 y 85% para estas frecuencias indican un marcador suficientemente frecuente para ser un biomarcador útil.

30 1.3. Resultados

El objetivo de este estudio es la identificación de marcadores genéticos asociados con la variación de los criterios de valoración clínicos pertinentes para el crecimiento, que en la presente son el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2, el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2, el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2, el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2, y el SDS de la velocidad de crecimiento

en el año 2 anualizados y que, por tanto, reflejan el efecto de crecimiento de dos años de tratamiento con la hormona del crecimiento recombinante humana en niños con GHD o TS.

5 **Asociación con el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2, el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2, el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2, el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2, y el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2**

En este estudio se consideró el cambio en la altura en cm desde el año 1 al año 2, el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2, el SDS del cambio en la altura desde el año 1 al año 2, el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2, y el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2 como los principales marcadores de la respuesta de crecimiento.

10 **- Asociación de SNP en los genes candidatos a través de análisis continuos**

Los SNP se ensayaron para la asociación (genotípica, dominancia del alelo principal o minoritario), y en la tabla 5 se indican los SNP que se descubrió que estaban asociados con los criterios de valoración clínicos anteriores a través de estos análisis continuos.

- Análisis de la predicción de SNP a través de análisis categóricos

15 Considerando las categorías de respuesta, se encontraron asociaciones significativas en niños con GHD para una serie de SNP, tal como se muestra en las tablas 3 y 4.

• Niños con GHD

Tabla 3: SNP marcadores en sujetos con GHD

20 Leyenda: Valor p ajustado no paramétrico, valor p del análisis de la varianza de una sola vía de Kruskal-Wallis mediante el ensayo de rangos ajustado para el número de bloques LD ensayados dentro del gen. Modelos categóricos: El ensayo de dominancia compara los portadores del alelo principal (genotipos MaMa o MaMi) frente a los no portadores del alelo principal (genotipo MiMi); el ensayo recesivo compara los portadores del alelo minoritario (genotipos MaMi o MiMi) frente a los no portadores del alelo minoritario (genotipo MaMa). Valor p exacto categórico, valor p de un ensayo exacto de Fisher. Valores p ajustados categóricos, valor p del ensayo exacto de Fisher ajustado según el número de bloques LD ensayados dentro del gen. Riesgo relativo, mayor probabilidad de ser un respondedor de categoría 1 para los portadores del genotipo del marcador comparado con los portadores del genotipo no marcador. CI de 95% del riesgo relativo, intervalo dentro del cual el riesgo relativo verdadero se encuentra a una probabilidad de 95%. Valor predictivo positivo (PPV), proporción de respondedores de la categoría 1 que portan el genotipo del marcador. Valor predictivo negativo (NPV), proporción de respondedores de la categoría 2 que portan el genotipo de no marcador.

25

30

Tabla 3.1 - GHID - Cambio en la altura en cm en el año 1-2 solo de los estadios Tanner 1+2

Marcador	Gen	Valor p ajustado no paramétrico	Modelo categórico	Valor p exacto categórico	Valor p ajustado categórico	Riesgo relativo	Ci de 95% del riesgo relativo
rs2293152	agrupación_STAT	0,044000	recesivo	0,00104	0,00624	6,34	[1,59, 25,31]
rs3173908	PIK3CG	0,001700	recesivo	0,00138	0,00966	4,84	[1,55, 15,08]
rs4730205	PIK3CG	0,018200	recesivo	0,00173	0,01211	3,72	[1,52, 9,12]
rs1801270	CDKN1A	0,044100	recesivo	0,01957	0,01957	2,34	[1,24, 4,42]
rs7533750	PIK3R3	0,036600	recesivo	0,00682	0,02046	2,55	[1,31, 4,93]
rs1801270	CDKN1A	0,044100	recesivo	0,02487	0,03487	5,52	[0,80, 38,22]
rs687088	IGF2R	0,795000	recesivo	0,00034	0,00841	4,23	[1,73, 10,38]
rs4645956	MYC	0,480600	recesivo	0,01736	0,03472	4,04	[1,02, 15,96]

Marcador	Gen	Categoría 1	Categoría 2	Marcador de genotipo para la categoría 1	Marcador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia total del marcador de genotipo categoría 1	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 2	N.º de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	N.º de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	N.º de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	N.º de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia de la categoría 1 entre los portadores del marcador para la categoría 1, PPV	Frecuencia de la categoría 2 entre los portadores del marcador para la categoría 2, NPV
rs2293152	agrupación_STAT	L	I+H	GG y CG	CC	0,6344	0,3656	22	37	2	32	0,3729	0,9412
rs3173908	PIK3CG	L	I+H	CC	TT y TC	0,5914	0,4086	21	34	3	35	0,3818	0,9211
rs4730205	PIK3CG	L	I+H	CC	TT y TC	0,5054	0,4946	19	28	5	41	0,4043	0,8913
rs1801270	CDKN1A	H	I+L	AA y AC	CC	0,1935	0,8065	9	9	16	59	0,5000	0,7867
rs7533750	PIK3R3	H	I+L	CC y GC	GG	0,3333	0,6667	14	17	11	51	0,4516	0,8226
rs1801270	CDKN1A	L	I+H	CC	AA y AC	0,8065	0,1935	23	52	1	17	0,3067	0,9444
rs687088	IGF2R	L	I+H	TT y TC	CC	0,4731	0,5269	19	25	5	44	0,4318	0,8980
rs4645956	MYC	L	I+H	CC	TT y TC	0,7312	0,2688	22	46	2	23	0,3235	0,9200

Tabla 3.2 - GHD - SDS del cambio en el la altura año 1-2 solo de los estadíos Tanner 1+2

Marcador	Gen	Valor p ajustado no paramétrico	Modelo categórico	Valor p exacto categórico	Valor p ajustado categórico	Riesgo relativo	CI de 95% del riesgo relativo
rs7536561	LHK4	0,007300	dominancia	0,00142	0,03122	3,19	[1,72, 5,92]
rs6058189	ID1	0,0666500	recesivo	0,03151	0,03151	3,61	[0,92, 14,21]
rs7960552	PPP1CC	0,296800	recesivo	0,01883	0,03766	2,27	[1,15, 4,50]
rs827423	ESR1	0,745500	dominancia	0,00100	0,04422	3,21	[1,66, 6,21]

Marcador	Gen	Categoría 1	Categoría 2	Marcador de genotipo para la categoría 1	Marcador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 1	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 2	N.º de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	N.º de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	N.º de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	N.º de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia de la categoría 1 entre los portadores del marcador para la categoría 1, PPV	Frecuencia de la categoría 2 entre los portadores del marcador para la categoría 2, NPV
rs7536561	LHK4	H	I+L	AA	GG y AG	0,1828	0,8172	10	7	14	62	0,5882	0,8158
rs6058189	ID1	H	I+L	AA	GG y AG	0,7527	0,2473	22	48	2	21	0,3143	0,9130
rs7960552	PPP1CC	L	I+H	TT	CC y TC	0,3978	0,6022	15	22	10	46	0,4054	0,8214
rs827423	ESR1	H	I+L	AA	GG y AG	0,2688	0,7312	13	12	11	57	0,5200	0,8382

Tabla 3.3 - GHID - la velocidad de crecimiento en el año 2 solo de los estadios Tanner 1+2

Marcaador	Gen	Valor p ajustado no paramétrico	Modelo categórico	Valor p exacto categórico	Valor p ajustado categórico	Riesgo relativo	Ci de 95% del riesgo relativo
rs3821799	ADIPOQ	0,023300	recesivo	0,00062	0,00371	NA	NA
rs9658584	CYR61	0,054300	recesivo	0,00323	0,00646	3,31	[1,43 , 7,61]
rs3842748	INS	0,229800	recesivo	0,01166	0,01166	3,67	[1,18, 11,39]
rs6547874	PPP1CB	1,000000	recesivo	0,00471	0,03299	4,98	[1,25, 19,80]
rs6706858	PPP1CB	1,000000	recesivo	0,00471	0,03299	4,98	[1,25, 19,80]
rs3190	PPP1CB	1,000000	recesivo	0,00471	0,03299	4,98	[1,25, 19,80]
rs12693005	PDK1	0,625700	recesivo	0,00893	0,04464	2,61	[1,37, 4,96]
rs2168043	SOS1	0,204400	recesivo	0,00908	0,04540	2,69	[1,33, 5,41]

Marcaador	Gen	Categoría 1	Categoría 2	Marcaador de genotipo para la categoría 1	Marcaador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia total del marcador de genotipo categoría 1	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 2	N.º de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	N.º de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	N.º de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	N.º de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia de la categoría 1 entre los portadores del marcador para la categoría 1, PPV	Frecuencia de la categoría 2 entre los portadores del marcador para la categoría 2, NPV
rs3821799	ADIPOQ	H	I+L	TT y TC	CC	0,7634	0,2366	24	47	0	22	0,3380	1,0000
rs9658584	CYR61	L	I+H	CC y CG	GG	0,4615	0,5385	17	25	6	43	0,4048	0,8776
rs3842748	INS	H	I+L	GG	CC y CG	0,6559	0,3441	21	40	3	29	0,3443	0,9063
rs6547874	PPP1CB	L	I+H	AA y AG	GG	0,6882	0,3118	22	42	2	27	0,3438	0,9310
rs6706858	PPP1CB	L	I+H	CC y CG	GG	0,6882	0,3118	22	42	2	27	0,3438	0,9310
rs3190	PPP1CB	L	I+H	AA y AG	GG	0,6882	0,3118	22	42	2	27	0,3438	0,9310
rs12693005	PDK1	H	I+L	CC y TC	TT	0,2151	0,7849	10	10	14	59	0,5000	0,8082
rs2168043	SOS1	H	I+L	AA y AC	CC	0,3261	0,6739	13	17	10	52	0,4333	0,8387

Tabla 3.4 - Cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 solo de los estadios Tanner 1+2 (AUHTC02Tan)

Marca	Gen	Valor p ajustado no paramétrico	Modelo categórico	Valor p exacto categórico	Valor p ajustado categórico	Riesgo relativo	CI de 95% del riesgo relativo
rs2276048	INPPL1	0,040000	recesivo	0,02499	0,02499	2,25	[1,14 , 4,44]
rs2888586	SOS1	0,119000	recesivo	0,00448	0,02240	5,24	[1,32, 20,84]
rs3217862	CCND2	1,000000	recesivo	0,00172	0,02750	3,09	[1,56, 6,12]
rs3805236	GAB1	0,103500	recesivo	0,00387	0,03092	2,89	[1,38, 6,07]
rs7677000	PPARGC1A	0,169500	recesivo	0,00157	0,03610	3,05	[1,57, 5,41]
rs2168043	SOS1	0,070800	recesivo	0,00908	0,04540	2,69	[1,33, 5,41]

Marca	Gen	Categoría 1	Categoría 2	Marca de genotipo para la categoría 1	Marca de genotipo para la categoría 2	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 1	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 2	N.º de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	N.º de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	N.º de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	N.º de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia de la categoría 1 entre los portadores del marcador para la categoría 1, PPV	Frecuencia de la categoría 2 entre los portadores del marcador para la categoría 2, NPV
rs2276048	INPPL1	H	H+L	GG y AG	AA	0,3441	0,6559	13	19	11	50	0,4063	0,8197
rs2888586	SOS1	H	H+L	TT y TC	CC	0,6774	0,3226	22	41	2	28	0,3492	0,9333
rs3217862	CCND2	H	H+L	GG y TG	TT	0,3118	0,6882	14	15	10	54	0,4828	0,8438
rs3805236	GAB1	H	H+L	GG	AA y AG	0,4086	0,5914	16	22	8	47	0,4211	0,8545
rs7677000	PPARGC1A	H	H+L	TT y TC	CC	0,2796	0,7204	13	13	11	56	0,5000	0,8358
rs2168043	SOS1	H	H+L	AA y AC	CC	0,3264	0,6739	13	17	10	52	0,4333	0,8387

Tabla 3.5 - SDS del cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 solo de los estadios Tanner 1+2 (AUHSDC02Tan)

Marcador	Gen	Valor p ajustado no paramétrico	Modelo categórico	Valor p exacto categórico	Valor p ajustado categórico	Riesgo relativo	CI de 95% del riesgo relativo
rs9658584	CYR61	0,028700	recesivo	0,00795	0,01590	2,83	[1,30 , 6,17]
rs2960266	SH2B3	0,622300	recesivo	0,00493	0,02463	2,80	[1,41, 5,57]
rs7677000	PPARGC1A	0,792700	recesivo	0,00157	0,03610	3,05	[1,57, 5,91]

Marcador	Gen	Categoría 1	Categoría 2	Marcador de genotipo para la categoría 1	Marcador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 1	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 2	Nº de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	Nº de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	Nº de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	Nº de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia de la categoría 1 entre los portadores del marcador para la categoría 1, PPV	Frecuencia de la categoría 2 entre los portadores del marcador para la categoría 2, NPV
rs9658584	CYR61	L	I+H	CC y GG	GG	0,4615	0,5385	17	25	7	42	0,4048	0,8571
rs2960266	SH2B3	H	I+L	CC	TT y TC	0,3333	0,6667	14	17	10	52	0,4516	0,8387
rs7677000	PPARGC1A	H	I+L	TT y TC	CC	0,2796	0,7204	13	13	11	56	0,5000	0,8368

- El hecho de portar el genotipo CC para rs2293152 en la agrupación de genes STAT tiene un valor predictivo de 94% en niños GHD para una respuesta intermedia o alta basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- El hecho de portar el genotipo TT o TC para rs3173908 en el gen PIK3CG tiene un valor predictivo de 92% en niños GHD para una respuesta intermedia o alta basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- 5 El hecho de portar el genotipo CC para rs4730205 en el gen PIK3CG tiene un valor predictivo de 40% en niños GHD para una respuesta baja basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- El hecho de portar el genotipo AA o AC para rs1801270 en el gen CDKN1A tiene un valor predictivo de 50% en niños GHD para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- 10 El hecho de portar el genotipo AA o AC para rs1801270 en el gen CDKN1A tiene un valor predictivo de 94% en niños GHD para una respuesta intermedia o alta basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- El hecho de portar el genotipo CC o CG para rs7533750 en el gen PIK3R3 tiene un valor predictivo de 45% en niños GHD para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- El hecho de portar el genotipo AA para rs7536561 en el gen LHX4 tiene un valor predictivo de 59% en niños GHD para una respuesta alta basándose en el SDS del cambio en la altura del año 1 al año 2.
- 15 El hecho de portar el genotipo CC para rs3821799 en el gen ADIPOQ tiene un valor predictivo de 100% en niños GHD para una respuesta intermedia o baja basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.
- El hecho de portar el genotipo TT o TC para rs687088 en el gen IGF2R tiene un valor predictivo de 43% en niños GHD para una respuesta baja basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- 20 El hecho de portar el genotipo TT o TC para rs4645956 en el gen MYC tiene un valor predictivo de 92% en niños GHD para una respuesta intermedia o alta basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- El hecho de portar el genotipo GG o AG para rs2276048 en el gen INPPL1 tiene un valor predictivo de 41% en niños GHD para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo CC para rs2888586 en el gen SOS1 tiene un valor predictivo de 93% en niños GHD para una respuesta intermedia o baja basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- 25 El hecho de portar el genotipo AA o AC para rs2168043 en el gen SOS1 tiene un valor predictivo de 43% en niños GHD para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo GG o TG para rs3217862 en el gen CCND2 tiene un valor predictivo de 48% en niños GHD para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- 30 El hecho de portar el genotipo GG para rs3805236 en el gen GAB1 tiene un valor predictivo de 42% en niños GHD para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo TT o TC para rs7677000 en el gen PPARGC1A tiene un valor predictivo de 50% en niños GHD para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo GG o AG para rs6058189 en el gen ID1 tiene un valor predictivo de 91% en niños GHD para una respuesta intermedia o baja basándose en el SDS del cambio en la altura del año 1 al año 2.
- 35 El hecho de portar el genotipo TT para rs7960552 en el gen PPP1CC tiene un valor predictivo de 41% en niños GHD para una respuesta baja basándose en el SDS del cambio en la altura del año 1 al año 2.
- El hecho de portar el genotipo AA para rs827423 en el gen ESR1 tiene un valor predictivo de 52% en niños GHD para una respuesta alta basándose en el SDS del cambio en la altura del año 1 al año 2.
- 40 El hecho de portar el genotipo CC o CG para rs9658584 en el gen CYR61 tiene un valor predictivo de 40% en niños GHD para una respuesta baja basándose en el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo CC para rs2960266 en el gen SH2B2 tiene un valor predictivo de 45% en niños GHD para una respuesta alta basándose en el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo TT o TC para rs7677000 en el gen PPARGC1A tiene un valor predictivo de 50% en niños GHD para una respuesta alta basándose en el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2.
- 45 El hecho de portar el genotipo CC o CG para rs9658584 en el gen CYR61 tiene un valor predictivo de 40% en niños GHD para una respuesta baja basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.

El hecho de portar el genotipo CC o CG para rs3842748 en el gen INS tiene un valor predictivo de 91% en niños GHD para una respuesta intermedia o baja basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.

El hecho de portar el genotipo GG para rs6547874 en el gen PPP1CB tiene un valor predictivo de 93% en niños GHD para una respuesta intermedia o alta basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.

- 5 El hecho de portar el genotipo GG para rs6706858 en el gen PPP1CB tiene un valor predictivo de 93% en niños GHD para una respuesta intermedia o alta basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.

El hecho de portar el genotipo GG para rs3190 en el gen PPP1CB tiene un valor predictivo de 93% en niños GHD para una respuesta intermedia o alta basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.

- 10 El hecho de portar el genotipo CC o TC para rs12693005 en el gen PDK1 tiene un valor predictivo de 50% en niños GHD para una respuesta alta basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.

El hecho de portar el genotipo AA o AC para rs2168043 en el gen SOS1 tiene un valor predictivo de 43% en niños GHD para una respuesta alta basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.

• **Niños con TS**

Tabla 4 - SNP marcadores en sujetos con TS

- 15 Leyenda: Valor p ajustado no paramétrico, valor p del análisis de la varianza de una sola vía de Kruskal-Wallis mediante el ensayo de rangos ajustado para el número de bloques LD ensayados dentro del gen. Modelos categóricos: El ensayo de dominancia compara los portadores del alelo principal (genotipos MaMa o MaMi) frente a los no portadores del alelo principal (genotipo MiMi); el ensayo recesivo compara los portadores del alelo minoritario (genotipos MaMi o MiMi) frente a los no portadores del alelo minoritario (genotipo MaMa). Valor p exacto categórico, valor p de un ensayo exacto de Fisher. Valores p ajustados categóricos, valor p del ensayo exacto de Fisher ajustado según el número de bloques LD ensayados dentro del gen. Riesgo relativo, mayor probabilidad de ser un respondedor de categoría 1 para los portadores del genotipo del marcador comparado con los portadores del genotipo no marcador. CI de 95% del riesgo relativo, intervalo dentro del cual el riesgo relativo verdadero se encuentra a una probabilidad de 95%. Valor predictivo positivo (PPV), proporción de respondedores de la categoría 1 que portan el genotipo del marcador. Valor predictivo negativo (NPV), proporción de respondedores de la categoría 2 que portan el genotipo de no marcador.
- 20
- 25

Tabla 4.1 - TS - Cambio en la altura en cm en el año 1-2 solo de los estadios Tanner 1+2

Marca	Gen	Valor p ajustado no paramétrico	Modelo categórico	Valor p exacto categórico	Valor p ajustado categórico	Riesgo relativo	CI de 95% del riesgo relativo
rs5906709	GATA1	0,014400	recesivo	0,02094	0,02094	3,38	[1,29, 8,90]
rs3817899	IGFALS	0,014800	recesivo	0,03761	0,03761	3,06	[1,21, 7,75]
rs2278914	SOS1	0,040800	recesivo	0,01292	0,03875	4,13	[1,56, 10,88]
rs3787335	PTPN1	0,026500	recesivo	0,00556	0,03894	4,38	[1,56, 12,26]
rs1151996	PPARG	0,393800	recesivo	0,00116	0,00810	NA	NA
rs709149	PPARG	0,393800	recesivo	0,00116	0,00810	NA	NA
rs1175540	PPARG	0,725900	recesivo	0,00116	0,00810	NA	NA

Marca	Gen	Categoría 1	Categoría 2	Marca de genotipo para la categoría 1	Marca de genotipo para la categoría 2	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 1	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 2	Nº de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	Nº de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	Nº de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	Nº de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia de la categoría 1 entre los portadores del marcador para la categoría 1, PPV	Frecuencia de la categoría 2 entre los portadores del marcador para la categoría 2, NPV
rs5906709	GATA1	H	I+L	alelo G: G, GG o AG	A- o AA	0,2619	0,7381	6	5	5	26	0,5455	0,8387
rs3817899	IGFALS	H	I+L	CC y CG	GG	0,2143	0,7857	5	4	6	27	0,5556	0,8182
rs2278914	SOS1	H	I+L	GG y AG	AA	0,1951	0,8049	5	3	5	28	0,6250	0,8485
rs3787335	PTPN1	L	I+H	GG y TG	TT	0,2857	0,7143	7	5	4	26	0,5833	0,8667
rs1151996	PPARG	L	I+H	CC y AC	AA	0,5952	0,4048	11	14	0	17	0,4400	1,0000
rs709149	PPARG	L	I+H	AA y AG	GG	0,5952	0,4048	11	14	0	17	0,4400	1,0000
rs1175540	PPARG	L	I+H	AA y AC	CC	0,5952	0,4048	11	14	0	17	0,4400	1,0000

Tabla 4.2 - TS - SDS de la velocidad de crecimiento el año 2 solo de los estadíos Tanner 1+2

Marcador	Gen	Valor p ajustado no paramétrico	Modelo categórico	Valor p exacto categórico	Valor p ajustado categórico	Riesgo relativo	CI de 95% del riesgo relativo
rs751210	SLC2A1	0,048400	recesivo	0,00397	0,03177	6,00	[1,47, 24,45]
rs4655537	LEPR	1,000000	recesivo	0,00020	0,00428	NA	NA
rs9899634	SREBF1	0,116500	dominancia	0,00851	0,00851	4,17	[1,75, 9,91]
rs5906709	GATA1	0,183400	recesivo	0,02094	0,02094	3,38	[1,29, 8,90]
rs2276048	INPPL1	0,058700	recesivo	0,02391	0,02391	3,50	[1,23, 9,98]
rs13041704	PTPN1	0,376800	recesivo	0,00348	0,02433	NA	NA
rs2069840	IL6	0,057900	recesivo	0,02891	0,02891	3,92	[1,21, 12,70]
rs2069408	CDK2	0,278800	recesivo	0,03532	0,03532	4,09	[1,00, 16,71]
rs4151551	RB1	0,194200	recesivo	0,00925	0,03700	NA	NA
rs4802071	AKT2	0,448400	recesivo	0,04264	0,04264	3,23	[0,99, 10,50]

Marcador	Gen	Categoría 1	Categoría 2	Marcador de genotipo para la categoría 1	Marcador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 1	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 2	Nº de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	Nº de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	Nº de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	Nº de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia de la categoría 1 entre los portadores del marcador para la categoría 1, PPV	Frecuencia de la categoría 2 entre los portadores del marcador para la categoría 2, NPV
rs751210	SLC2A1	H	I+L	AA y AG	GG	0,4286	0,5714	9	9	2	22	0,5000	0,9167
rs4655537	LEPR	L	I+H	AA y AG	GG	0,5238	0,4762	11	11	0	20	0,5000	1,0000
rs9899634	SREBF1	H	I+L	TT	AA y TA	0,1667	0,8333	5	2	6	29	0,7143	0,8286
rs5906709	GATA1	H	I+L	alelo G: G_GG o AG	A_AA	0,2619	0,7381	6	5	5	26	0,5455	0,8387
rs2276048	INPPL1	H	I+L	GG y AG	AA	0,3333	0,6667	7	7	4	24	0,5000	0,8571
rs13041704	PTPN1	L	I+H	CC y AC	AA	0,6429	0,3571	11	16	0	15	0,4074	1,0000
rs2069840	IL6	H	I+L	GG y GC	CC	0,4048	0,5952	8	9	3	22	0,4706	0,8800
rs2069408	CDK2	H	I+L	GG y AG	AA	0,5238	0,4762	9	13	2	18	0,4091	0,9000
rs4151551	RB1	H	I+L	GG	TT y TG	0,6905	0,3095	11	18	0	13	0,3793	1,0000
rs4802071	AKT2	H	I+L	TT	CC y TC	0,4524	0,5476	8	11	0	20	0,4211	0,8696

Tabla 4.3 - Cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2 solo de los estadíofos Tanner 1+2 (AUHTC02Tan)

Marcaador	Gen	Valor p ajustado no paramétrico	Modelo categórico	Valor p exacto categórico	Valor p ajustado categórico	Riesgo relativo	Ci de 95% del riesgo relativo
rs3787335	PTPN1	0,030200	recesivo	0,00556	0,03894	4,38	[1,56, 12,26]
rs2149556	JAK2	0,566300	dominancia	0,00261	0,02345	4,93	[1,78, 13,65]
rs7034753	JAK2	0,481100	dominancia	0,00261	0,02345	4,93	[1,78, 13,65]
rs751210	SLC2A1	1,000000	recesivo	0,00397	0,03177	6,00	[1,47, 24,45]
rs7046736	JAK2	0,259300	recesivo	0,00397	0,03574	6,00	[1,47, 24,45]
rs7043371	JAK2	0,701400	dominancia	0,00501	0,04512	4,40	[1,74, 11,15]
rs4460309	PIK3CG	0,381900	recesivo	0,01584	0,04753	6,80	[0,96, 48,33]

Marcaador	Gen	Categoría 1	Categoría 2	Marcaador de genotipo para la categoría 1	Marcaador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 1	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 2	N° de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	N° de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	N° de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	N° de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia de la categoría 1 entre los portadores del marcador para la categoría 1, PPV	Frecuencia de la categoría 2 entre los portadores del marcador para la categoría 2, NPV
rs3787335	PTPN1	L	I+H	GG y TG	TT	0,2857	0,7143	7	5	4	26	0,5833	0,8667
rs2149556	JAK2	H	I+L	TT	CC y TC	0,2619	0,7381	7	4	4	27	0,6364	0,8710
rs7034753	JAK2	H	I+L	GG	AA y AG	0,2619	0,7381	7	4	4	27	0,6364	0,8710
rs751210	SLC2A1	H	I+L	AA y AG	GG	0,4286	0,5714	9	9	2	22	0,5000	0,9167
rs7046736	JAK2	H	I+L	AA y AC	CC	0,4286	0,5714	9	9	2	22	0,5000	0,9167
rs7043371	JAK2	H	I+L	AA	TT y TA	0,2143	0,7857	6	3	5	28	0,6667	0,8485
rs4460309	PIK3CG	H	I+L	CC	TT y TC	0,5952	0,4048	10	15	1	16	0,4000	0,9412

Tabla 4.4 - SDS del cambio en la altura de los años 1-2 solo de los estadios Tanner 1+2 (AUHSDC12Tan)

Marcador	Gen	Valor p ajustado no paramétrico	Modelo categórico	Valor p exacto categórico	Valor p ajustado categórico	Riesgo relativo	CI de 95% del riesgo relativo
rs5906709	GATA1	0,059000	recesivo	0,02094	0,02094	3,38	[1,29, 8,90]
rs3817899	IGFALS	0,187400	recesivo	0,04121	0,04131	NA	NA

Marcador	Gen	Categoría 1	Categoría 2	Marcador de genotipo para la categoría 1	Marcador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 1	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 2	N.º de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	N.º de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	N.º de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	N.º de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	Frecuencia de la categoría 1 entre los portadores del marcador para la categoría 1, PPV	Frecuencia de la categoría 2 entre los portadores del marcador para la categoría 2, NPV
rs5906709	GATA1	H	I+L	alelo G: G ₋ GG o AG	A- o AA	0,2619	0,7381	6	5	5	5	0,5455	0,8387
rs3817899	IGFALS	L	I+H	GG	CC y CG	0,7857	0,2143	12	21	0	9	0,3636	1,0000

Tabla 4.4 - SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2 solo de los estadíos Tanner 1+2 (AUHSDC02Tan)

Marcador	Gen	Valor p ajustado no paramétrico	Modelo categórico	Valor p exacto categórico	Valor p ajustado categórico	Riesgo relativo	CI de 95% del riesgo relativo
rs3787335	PTPN1	0,007100	recesivo	0,00049	0,00345	6,67	[2,12, 20,96]
rs13041704	PTPN1	0,415400	recesivo	0,00348	0,02433	NA	NA
rs2069502	CDK4	0,776500	recesivo	0,01584	0,03169	6,80	[0,96, 48,33]
rs7981705	IRS2	0,699100	recesivo	0,00547	0,04373	5,03	[1,54, 16,38]
rs4460309	PIK3CG	0,641600	recesivo	0,01584	0,04753	6,80	[0,96, 48,33]

Marcador	Gen	Categoría 1	Categoría 2	Marcador de genotipo para la categoría 1	Marcador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 1	Frecuencia total del marcador de genotipo para la categoría 2	N.º de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	N.º de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 1	N.º de individuos de la categoría 1 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	N.º de individuos de la categoría 2 que portan el marcador de genotipo para la categoría 2	Frecuencia de la categoría 1 entre los portadores del marcador para la categoría 1, PPV	Frecuencia de la categoría 2 entre los portadores del marcador para la categoría 2, NPV
rs3787335	PTPN1	L	I+H	GG y TG	TT	0,2857	0,7143	8	4	3	27	0,6667	0,9000
rs13041704	PTPN1	L	I+H	CC y AC	AA	0,6429	0,3571	11	16	0	15	0,4074	1,0000
rs2069502	CDK4	L	I+H	TT+TC	CC	0,5952	0,4048	10	15	1	16	0,4000	0,9412
rs7981705	IRS2	L	I+H	TT y TC	CC	0,3171	0,6829	7	6	3	25	0,5385	0,8929
rs4460309	PIK3CG	H	I+L	CC	TT y TC	0,5952	0,4048	10	15	1	16	0,4000	0,9412

- El hecho de portar el alelo G (genotipo G_, GG o GA) para rs5906709 en el gen GATA1 tiene un valor predictivo de 55% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- El hecho de portar el genotipo CC o CG para rs3817899 en el gen IGFALS tiene un valor predictivo de 56% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- 5 El hecho de portar el genotipo GG o AG para rs2278914 en el gen SOS1 tiene un valor predictivo de 63% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- El hecho de portar el genotipo GG o TG para rs3787335 en el gen PTPN1 tiene un valor predictivo de 58% en niñas TS para una respuesta baja basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- 10 El hecho de portar el genotipo AA o AG para rs751210 en el gen SLC2A1 tiene un valor predictivo de 50% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.
- El hecho de portar el genotipo GG para rs751210 en el gen SLC2A1 tiene un valor predictivo de 92% en niñas TS para una respuesta intermedia o baja basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.
- El hecho de portar el genotipo CC y AC para rs1151996 en el gen PPARG tiene un valor predictivo de 44% en niñas TS para una respuesta baja basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- 15 El hecho de portar el genotipo AA para rs1151996 en el gen PPARG tiene un valor predictivo de 100% en niñas TS para una respuesta intermedia o alta basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- El hecho de portar el genotipo AA o AG para rs709149 en el gen PPARG tiene un valor predictivo de 44% en niñas TS para una respuesta baja basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- 20 El hecho de portar el genotipo GG para rs709149 en el gen PPARG tiene un valor predictivo de 100% en niñas TS para una respuesta intermedia o alta basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- El hecho de portar el genotipo AA o AC para rs1175540 en el gen PPARG tiene un valor predictivo de 44% en niñas TS para una respuesta baja basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- El hecho de portar el genotipo CC para rs1175540 en el gen PPARG tiene un valor predictivo de 100% en niñas TS para una respuesta intermedia o alta basándose en el cambio en la altura en cm del año 1 al año 2.
- 25 El hecho de portar el genotipo GG o TG para rs3787335 en el gen PTPN1 tiene un valor predictivo de 58% en niñas TS para una respuesta baja basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo TT para rs2149556 en el gen JAK2 tiene un valor predictivo de 64% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- 30 El hecho de portar el genotipo GG para rs7034753 en el gen JAK2 tiene un valor predictivo de 64% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo AA o AC para rs7046736 en el gen JAK2 tiene un valor predictivo de 50% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo CC para rs7046736 en el gen JAK2 tiene un valor predictivo de 92% en niñas TS para una respuesta intermedia o baja basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- 35 El hecho de portar el genotipo AA para rs7043371 en el gen JAK2 tiene un valor predictivo de 67% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo AA o AG para rs751210 en el gen SLC2A1 tiene un valor predictivo de 50% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- 40 El hecho de portar el genotipo GG para rs751210 en el gen SLC2A1 tiene un valor predictivo de 92% en niñas TS para una respuesta intermedia o baja basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo TT o TC para rs4460309 en el gen PIK3CG tiene un valor predictivo de 94% en niñas TS para una respuesta intermedia o baja basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo CC para rs4460309 en el gen PIK3CG tiene un valor predictivo de 40% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el cambio en la altura en cm desde la línea de base al año 2.
- 45 El hecho de portar el alelo G (genotipo G_, GG o GA) para rs5906709 en el gen GATA1 tiene un valor predictivo de 55% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el SDS del cambio en la altura del año 1 al año 2.

ES 2 603 184 T3

- El hecho de portar el genotipo CC o CG para rs3817899 en el gen IGFALS tiene un valor predictivo de 100% en niñas TS para una respuesta intermedia o alta basándose en el SDS del cambio en la altura del año 1 al año 2.
- El hecho de portar el genotipo GG o TG para rs3787335 en el gen PTPN1 tiene un valor predictivo de 67% en niñas TS para una respuesta baja basándose en el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2.
- 5 El hecho de portar el genotipo TT para rs3787335 en el gen PTPN1 tiene un valor predictivo de 90% en niñas TS para una respuesta intermedia o alta basándose en el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo CC o CA para rs13041704 en el gen PTPN1 tiene un valor predictivo de 41% en niñas TS para una respuesta baja basándose en el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2.
- 10 El hecho de portar el genotipo AA para rs13041704 en el gen PTPN1 tiene un valor predictivo de 100% en niñas TS para una respuesta intermedia o alta basándose en el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo CC para rs2069502 en el gen CDK4 tiene un valor predictivo de 94% en niñas TS para una respuesta intermedia o alta basándose en el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo TT o TC para rs7981705 en el gen IRS2 tiene un valor predictivo de 54% en niñas TS para una respuesta baja basándose en el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2.
- 15 El hecho de portar el genotipo TT o TC para rs4460309 en el gen PIK3CG tiene un valor predictivo de 94% en niñas TS para una respuesta intermedia o baja basándose en el SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2.
- El hecho de portar el genotipo AA o AG para rs4655537 en el gen LEPR tiene un valor predictivo de 50% en niñas TS para una respuesta baja basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.
- 20 El hecho de portar el genotipo GG para rs4655537 en el gen LEPR tiene un valor predictivo de 100% en niñas TS para una respuesta intermedia o alta basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.
- El hecho de portar el genotipo TT para rs9899634 en el gen SREBF1 tiene un valor predictivo de 71% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.
- 25 El hecho de portar el alelo G (genotipo G_, GG o GA) para rs5906709 en el gen GATA1 tiene un valor predictivo de 55% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.
- El hecho de portar el genotipo GG o AG para rs2276048 en el gen INPPL1 tiene un valor predictivo de 50% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.
- El hecho de portar el genotipo CC o AC para rs13041704 en el gen PTPN1 tiene un valor predictivo de 41% en niñas TS para una respuesta baja basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.
- 30 El hecho de portar el genotipo AA para rs13041704 en el gen PTPN1 tiene un valor predictivo de 100% en niñas TS para una respuesta intermedia o alta basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.
- El hecho de portar el genotipo GG o GC para rs2069840 en el gen IL6 tiene un valor predictivo de 47% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.
- 35 El hecho de portar el genotipo GG o AG para rs2069408 en el gen CDK2 tiene un valor predictivo de 41% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.
- El hecho de portar el genotipo AA para rs2069408 en el gen CDK2 tiene un valor predictivo de 90% en niñas TS para una respuesta intermedia o baja basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.
- El hecho de portar el genotipo TT o TG para rs4151551 en el gen RB1 tiene un valor predictivo de 100% en niñas TS para una respuesta intermedia o baja basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.
- 40 El hecho de portar el genotipo TT para rs4802071 en el gen AKT2 tiene un valor predictivo de 42% en niñas TS para una respuesta alta basándose en el SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2.

Tabla 5 - SNP asociados a través de análisis continuos

SNP ID	Gen	Nb Marcadores en el gen	Variable cuantitativa	Sexo	Enfermedad	Nb Bloques LD	Asociación ensayada	Valor nominal	Valor p ajustado	Frecuencia del alelo minoritario	Tasa de genotipos
rs3173908	PIK3CG	9	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	GHD	7	Presencia del alelo minoritario	0,000236	0,0017	22,0%	100,00%
rs7101	FOS	2	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	GHD	2	Presencia del alelo principal	0,001935	0,0039	24,5%	99,01%
rs8017367	SOS2	10	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	GHD	8	Presencia del alelo minoritario	0,000556	0,0045	28,5%	100,00%
rs3173908	PIK3CG	9	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	GHD	7	Genotipo	0,000893	0,0063	22,0%	100,00%
rs7101	FOS	2	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	GHD	2	Presencia del alelo principal	0,003631	0,0073	24,5%	99,01%
rs2895543	SHOX	1	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	GHD	1	Genotipo	0,008076	0,0081	20,4%	100,00%
rs9302989	GRB2	8	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	GHD	3	Presencia del alelo minoritario	0,003019	0,0091	23,1%	100,00%
rs3828942	LEP	8	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	GHD	4	Genotipo	0,002372	0,0095	46,8%	100,00%
rs1130214	AKT1	3	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	GHD	1	Presencia del alelo	0,011974	0,012	30,1%	100,00%

SNP ID	Gen	Nb Marcadores en el gen	Variable cuantitativa	Sexo	Enfermedad	Nb Bloques LD	Asociación ensayada	Valor p nominal	Valor p ajustado	Frecuencia del alelo minoritario	Tasa de genotipos
rs7101	FOS	2	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	GHD	2	Genotipo	0,006775	0,0136	24,5%	99,01%
rs7101	FOS	2	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	GHD	2	Genotipo	0,007209	0,0144	24,5%	99,01%
rs2909430	TP53	8	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	GHD	3	Presencia del alelo minoritario	0,005019	0,0151	15,6%	100,00%
rs10244329	LEP	8	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	GHD	4	Genotipo	0,003903	0,0156	46,8%	100,00%
rs1026825	BCL2	122	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	GHD	43	Presencia del alelo principal	0,000408	0,0175	48,9%	100,00%
rs4730205	PIK3CG	9	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	GHD	7	Presencia del alelo minoritario	0,002593	0,0182	28,0%	100,00%
rs4771644	IRS2	14	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	GHD	10	Genotipo	0,001931	0,0193	47,3%	99,01%
rs8017367	SOS2	10	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	GHD	8	Genotipo	0,002547	0,0204	28,5%	100,00%
rs3821799	ADIPOQ	11	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	GHD	8	Presencia del alelo minoritario	0,003871	0,0232	49,5%	100,00%

SNP ID	Gen	Nb Marcadores en el gen	Variable cuantitativa	Sexo	Enfermedad	Nb Bloques LD	Asociación ensayada	Valor nominal	Valor p ajustado	Frecuencia del alelo minoritario	Tasa de genotipos
rs4771644	IRS2	14	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	GHD	10	Presencia del alelo minoritario	0,002334	0,0233	47,3%	99,01%
rs7101	FOS	2	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	GHD	2	Presencia del alelo principal	0,012296	0,0246	24,5%	99,01%
rs5906709	GATA1	1	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	Boys	GHD	1	Presencia del alelo principal	0,027265	0,0273	20,7%	100,00%
rs5906709	GATA1	1	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	Boys	GHD	1	Genotipo	0,027265	0,0273	20,7%	100,00%
rs5906709	GATA1	1	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	Boys	GHD	1	Presencia del alelo minoritario	0,027265	0,0273	20,7%	100,00%
rs12495941	ADIPOQ	11	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	GHD	8	Presencia del alelo principal	0,004727	0,0284	35,5%	100,00%
rs9658584	CYR61	2	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	GHD	2	Presencia del alelo minoritario	0,014357	0,0287	26,4%	98,02%
rs2276048	INPPL1	2	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	GHD	1	Presencia del alelo minoritario	0,028699	0,0287	18,8%	100,00%
rs10244329	LEP	8	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	GHD	4	Presencia del alelo principal	0,007551	0,0302	46,8%	100,00%

SNP ID	Gen	Nb Marcadores en el gen	Variable cuantitativa	Sexo	Enfermedad	Nb Bloques LD	Asociación ensayada	Valor nominal	Valor p ajustado	Frecuencia del alelo minoritario	Tasa de genotipos
rs8079197	GRB2	8	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	GHD	3	Presencia del alelo minoritario	0,010624	0,0319	28,5%	100,00%
rs2289046	IRS2	14	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	GHD	10	Presencia del alelo principal	0,003306	0,0331	28,3%	99,01%
rs8079197	GRB2	8	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	GHD	3	Presencia del alelo minoritario	0,011349	0,034	28,5%	100,00%
rs7101	FOS	2	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	GHD	2	Genotipo	0,017702	0,0354	24,5%	99,01%
rs1130214	AKT1	3	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	GHD	1	Genotipo	0,036009	0,036	30,1%	100,00%
rs7533750	PIK3R3	9	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	GHD	3	Presencia del alelo minoritario	0,012206	0,0366	19,4%	100,00%
rs9302989	GRB2	8	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	GHD	3	Genotipo	0,012297	0,0369	23,1%	100,00%
rs7536561	LHX4	26	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	GHD	22	Presencia del alelo principal	0,001741	0,0383	46,8%	100,00%
rs2276048	INPPL1	2	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	GHD	1	Presencia del alelo minoritario	0,039958	0,04	18,8%	100,00%
rs2895543	SHOX	1	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	GHD	1	Presencia del alelo	0,040827	0,0408	20,4%	100,00%

SNP ID	Gen	Nb Marcadores en el gen	Variable cuantitativa	Sexo	Enfermedad	Nb Bloques LD	Asociación ensayada	Valor nominal	Valor p ajustado	Frecuencia del alelo minoritario	Tasa de genotipos
			2				principal				
rs4789186	GRB2	8	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	GHD	3	Presencia del alelo minoritario	0,013817	0,0415	23,7%	100,00%
rs2909430	TP53	8	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	GHD	3	Presencia del alelo minoritario	0,014127	0,0424	15,6%	100,00%
rs2293152	agrupación_STAT	10	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	GHD	8	Presencia del alelo principal	0,007335	0,044	38,7%	100,00%
rs1801270	CDKN1A	4	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	GHD	1	Presencia del alelo minoritario	0,044117	0,0441	10,8%	100,00%
rs9302989	GRB2	8	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	GHD	3	Presencia del alelo minoritario	0,014798	0,0444	23,1%	100,00%
rs3110697	IGFBP3	7	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	GHD	8	Presencia del alelo principal	0,007891	0,0473	34,2%	99,01%
rs9302989	GRB2	8	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	GHD	3	Presencia del alelo minoritario	0,015791	0,0474	23,1%	100,00%
rs2267922	PIK3R2	9	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	GHD	1	Genotipo	0,047913	0,0479	48,9%	100,00%
rs2073115	IRS4	1	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	Niñas	GHD	1	Genotipo	0,048415	0,0484	31,4%	99,01%

SNP ID	Gen	Nb Marcadores en el gen	Variable cuantitativa	Sexo	Enfermedad	Nb Bloques LD	Asociación ensayada	Valor nominal	Valor p ajustado	Frecuencia del alelo minoritario	Tasa de genotipos
rs3828942	LEP	8	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	GHD	4	Presencia del alelo minoritario	0,012231	0,0489	46,8%	100,00%
rs4789182	GRB2	8	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	GHD	3	Presencia del alelo minoritario	0,016332	0,049	29,6%	100,00%
rs4789182	GRB2	8	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	GHD	3	Presencia del alelo minoritario	0,01633	0,049	29,6%	100,00%
rs2168043	SOS1	49	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,001363	0,0041	17,9%	100,00%
rs751210	SLC2A1	14	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	TS	8	Genotipo	0,000681	0,0054	25,0%	100,00%
rs3787335	PTPN1	17	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	TS	7	Genotipo	0,001016	0,0071	14,3%	100,00%
rs3787335	PTPN1	17	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	TS	7	Presencia del alelo minoritario	0,001016	0,0071	14,3%	100,00%
rs2297141	CYR61	2	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	TS	2	Presencia del alelo minoritario	0,004877	0,0098	41,5%	95,92%
rs7127461	ARRB1	22	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	19	Presencia del alelo minoritario	0,000629	0,0119	21,4%	100,00%

SNP ID	Gen	Nb Marcadores en el gen	Variable cuantitativa	Sexo	Enfermedad	Nb Bloques LD	Asociación ensayada	Valor nominal	Valor p ajustado	Frecuencia del alelo minoritario	Tasa de genotipos
rs2168043	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,004315	0,0129	17,9%	100,00%
rs5906709	GATA1	1	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	1	Presencia del alelo minoritario	0,014448	0,0144	20,2%	100,00%
rs3817899	IGFALS	1	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	1	Presencia del alelo minoritario	0,014812	0,0148	11,9%	100,00%
rs809775	PIK3R3	4	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	TS	2	Presencia del alelo minoritario	0,008382	0,0168	50,0%	100,00%
rs2168043	SOS1	49	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Genotipo	0,005886	0,0177	17,9%	100,00%
rs6758330	SOS1	49	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,006581	0,0197	13,1%	100,00%
rs11674846	SOS1	49	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,006581	0,0197	13,1%	100,00%
rs2060987	SOS1	49	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,006581	0,0197	13,1%	100,00%
rs2060988	SOS1	49	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,006581	0,0197	13,1%	100,00%

SNP ID	Gen	Nb Marcadores en el gen	Variable cuantitativa	Sexo	Enfermedad	Nb Bloques LD	Asociación ensayada	Valor nominal	Valor p ajustado	Frecuencia del alelo minoritario	Tasa de genotipos
rs1454219	SOS1	49	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,006581	0,0197	13,1%	100,00%
rs3817899	IGFALS	1	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	TS	1	Presencia del alelo minoritario	0,02624	0,0262	11,9%	100,00%
rs3787335	PTPN1	17	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	7	Genotipo	0,003784	0,0265	14,3%	100,00%
rs3787335	PTPN1	17	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	7	Presencia del alelo minoritario	0,003784	0,0265	14,3%	100,00%
rs809775	PIK3R3	4	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	TS	2	Presencia del alelo minoritario	0,013587	0,0272	50,0%	100,00%
rs4845401	SHC1	2	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	TS	1	Presencia del alelo minoritario	0,027713	0,0277	47,6%	100,00%
rs5906709	GATA1	1	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	1	Genotipo	0,029895	0,0299	20,2%	100,00%
rs3787335	PTPN1	17	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	TS	7	Genotipo	0,004315	0,0302	14,3%	100,00%
rs3787335	PTPN1	17	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	TS	7	Presencia del alelo minoritario	0,004315	0,0302	14,3%	100,00%
rs2278914	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo	0,011295	0,0339	11,0%	97,96%

SNP ID	Gen	Nb Marcadores en el gen	Variable cuantitativa	Sexo	Enfermedad	Nb Bloques LD	Asociación ensayada	Valor nominal	Valor p ajustado	Frecuencia del alelo minoritario	Tasa de genotipos
			2				minoritario				
rs11263591	FGF3	2	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	TS	1	Presencia del alelo principal	0,035523	0,0355	50,0%	100,00%
rs2297141	CYR61	2	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	TS	2	Genotipo	0,01827	0,0365	41,5%	95,92%
rs3817899	IGFALS	1	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	1	Genotipo	0,039601	0,0396	11,9%	100,00%
rs2278914	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,013613	0,0408	11,0%	97,96%
rs4558548	PPP1CB	12	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	TS	5	Genotipo	0,008478	0,0424	32,1%	100,00%
rs361082	PIK3CB	23	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	TS	2	Genotipo	0,021381	0,0428	31,0%	100,00%
rs361088	PIK3CB	23	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	TS	2	Genotipo	0,021381	0,0428	31,0%	100,00%
rs361059	PIK3CB	23	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	TS	2	Genotipo	0,021381	0,0428	31,0%	100,00%
rs361094	PIK3CB	23	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	TS	2	Genotipo	0,021381	0,0428	31,0%	100,00%
rs497900	PIK3CB	23	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	TS	2	Genotipo	0,021381	0,0428	31,0%	100,00%

SNP ID	Gen	Nb Marcadores en el gen	Variable cuantitativa	Sexo	Enfermedad	Nb Bloques LD	Asociación ensayada	Valor nominal	Valor p ajustado	Frecuencia del alelo minoritario	Tasa de genotipos
rs2197387	PIK3CB	23	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	TS	2	Genotipo	0,021381	0,0428	31,0%	100,00%
rs4305444	PIK3CB	23	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	TS	2	Genotipo	0,021381	0,0428	31,0%	100,00%
rs191775	PIK3CB	23	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	TS	2	Genotipo	0,021381	0,0428	31,0%	100,00%
rs10192250	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,014906	0,0447	10,7%	100,00%
rs1454222	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,014906	0,0447	10,7%	100,00%
rs12471731	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,014906	0,0447	10,7%	100,00%
rs4142729	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,014906	0,0447	10,7%	100,00%
rs1947432	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,014906	0,0447	10,7%	100,00%
rs2290445	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,014906	0,0447	10,7%	100,00%
rs1454225	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,014906	0,0447	10,7%	100,00%

SNP ID	Gen	Nb Marcadores en el gen	Variable cuantitativa	Sexo	Enfermedad	Nb Bloques LD	Asociación ensayada	Valor nominal	Valor p ajustado	Frecuencia del alelo minoritario	Tasa de genotipos
			2				minoritario				
rs751210	SLC2A1	14	SDS de la velocidad de crecimiento en el año 2	NA	TS	8	Presencia del alelo minoritario	0,00605	0,0484	25,0%	100,00%
rs10192250	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,016291	0,0489	10,7%	100,00%
rs1454222	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,016291	0,0489	10,7%	100,00%
rs12471731	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,016291	0,0489	10,7%	100,00%
rs4142729	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,016291	0,0489	10,7%	100,00%
rs1947432	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,016291	0,0489	10,7%	100,00%
rs2290445	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,016291	0,0489	10,7%	100,00%
rs1454225	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	3	Presencia del alelo minoritario	0,016291	0,0489	10,7%	100,00%
rs357044	LHX4	25	Cambio en la altura (cm) del	NA	TS	21	Presencia del alelo	0,002343	0,0492	11,9%	100,00%

SNP ID	Gen	Nb Marcadores en el gen	Variable cuantitativa	Sexo	Enfermedad	Nb Bloques LD	Asociación ensayada	Valor p nominal	Valor p ajustado	Frecuencia del alelo minoritario	Tasa de genotipos
			año 1 al año 2				minoritario				
rs2168043	SOS1	49	Cambio en la altura (cm) desde la línea de base al año 2	NA	TS	3	Genotipo	0,016436	0,0493	17,9%	100,00%
rs759160	EGFR	48	SDS del cambio en la altura desde la línea de base al año 2	NA	TS	32	Presencia del alelo minoritario	0,001558	0,0499	19,0%	100,00%
rs2276048	INPPL1	2	Cambio en la altura (cm) del año 1 al año 2	NA	TS	1	Presencia del alelo principal	0,058758	0,0588	19,0%	100,00%

REIVINDICACIONES

1.- Un método para identificar el cambio en la altura en cm desde 1 año a 2 años de tratamiento con la hormona del crecimiento en un individuo que presenta una deficiencia en la hormona del crecimiento, comprendiendo dicho el método las etapas de:

- 5 a. determinar, en una muestra de ADN del individuo, si en la agrupación de genes STAT rs2293152 está presente el genotipo CC; y
- b. predecir, a partir de la presencia del genotipo CC en el agrupamiento de genes STAT rs2293152, un cambio intermedio o alto en la altura en cm desde 1 año a 2 años de tratamiento.