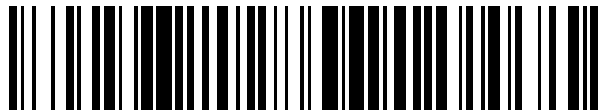


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 931**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

C12N 15/11 (2006.01)

C12N 5/09 (2010.01)

G06F 19/18 (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2011 PCT/US2011/040953**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2011 WO11160063**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2011 E 11796544 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2582847**

54 Título: **Métodos y materiales para evaluar la pérdida de heterocigosidad**

30 Prioridad:

18.06.2010 US 356501 P

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

25.04.2017

73 Titular/es:

**MYRIAD GENETICS, INC. (100.0%)
320 Wakara Way
Salt Lake City, UT 84108, US**

72 Inventor/es:

**ABKEVICH, VICTOR;
GUTIN, ALEXANDER;
TIMMS, KIRSTEN y
LANCHBURY, JERRY**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 609 931 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

Métodos y materiales para evaluar la pérdida de heterocigosidad

Antecedentes

1. Campo técnico

5 Este documento se refiere a métodos y materiales implicados en evaluar muestras (por ejemplo, células cancerosas) para determinar la presencia de una firma de pérdida de heterocigosidad (LOH). Por ejemplo, este documento proporciona métodos y materiales para determinar si una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) contiene o no una firma de LOH. Este documento también describe materiales y métodos para identificar células (por ejemplo, células cancerosas) que tienen una deficiencia en la reparación dirigida por homología (HDR) así como materiales y
10 métodos para identificar pacientes con cáncer que es probable que respondan a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular.

2. Información de antecedentes

15 El cáncer es un problema de salud pública grave, habiendo fallecido de cáncer 562.340 personas en los Estados Unidos sólo en 2009. *American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2009* (disponible del sitio web de American Cancer Society). Uno de los principales retos en el tratamiento contra el cáncer es descubrir características relevantes, clínicamente útiles del propio cáncer de un paciente y entonces, basándose en esas características, administrar el plan de tratamiento más adecuado para el cáncer del paciente. Aunque se han realizado avances en este campo de la medicina personalizada, todavía hay una necesidad significativa de mejores herramientas de diagnóstico molecular para caracterizar cánceres de pacientes.

20 Leunen *et al.* (*Hum. Mutat.*, 2009, 30:1693-702) describen una CGH en matriz para identificar alteraciones recurrentes en el número de copias (RCNA) características de un cáncer de ovario o bien relacionado con BRCA1 o bien esporádico. Tras el procesamiento previo, se obtuvieron modelos de ambos grupos de pacientes usando un modelo oculto de Markov recurrente para detectar RCNA. Se llamó a las pacientes que tenían RCNA con una probabilidad mayor del 80%. Tras eliminar las RCNA presentes en ambos grupos, se investigaron los genes
25 presentes en las RCNA restantes para el enriquecimiento de rutas a partir de bases de datos externas. Se observaron más RCNA en el grupo de BRCA1, y presentan más pérdidas que ganancias en comparación con el grupo esporádico. Cuando se centró la atención en el tipo de RCNA, no se observó diferencia significativa en la longitud para las ganancias, pero hubo una diferencia estadísticamente significativa para las pérdidas. En el grupo esporádico, una gran proporción de regiones alteradas contienen genes que se sabe que tienen una función en la adhesión celular y en la activación del complemento, mientras que las muestras de BRCA1 se caracterizan por alteraciones en los genes HOX, metaloproteinasas, genes supresores de tumores y rutas de señalización de estrógenos. Lunen *et al.* concluyeron que los tumores de ovario con BRCA1 presentan un tipo, número y longitud diferente de RCNA; se pierde una enorme cantidad de genoma, dando como resultado inestabilidad genómica importante. Además, importantes rutas biológicas se alteran de manera diferencial cuando se compara con el grupo
30 esporádico.

35 Gunnarsson *et al.* (*Leukemia*, 2010, 24:211-215) describen el examen del genoma completo con matrices de SNP que revelaron una alta frecuencia de alteraciones recurrentes conocidas en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) recién diagnosticado. Además, el análisis de todo el genoma permitió la detección de una combinación novedosa de ganancia de 2p y del(11q), y alteraciones en el número de copias (CNA) grandes y pequeñas recurrentes, que son importantes para la evaluación de la complejidad global en pacientes con LLC. En el análisis de la supervivencia, Gunnarsson *et al.* identificaron la complejidad *genómica* como marcador de mal pronóstico, sin embargo, observaron que esta característica estaba fuertemente asociada con marcadores moleculares de riesgo bajo establecidos. Como las alteraciones pequeñas eran principalmente no solapantes, parece poco probable que haya hasta el momento CNA recurrentes desconocidas >200 kpb implicadas en la patofisiología de LLC detectable
40 en este entorno.

45 Kujawski *et al.* (*Blood*, 2008, 1993-2003) estudiaron 178 pacientes con LLC incluidos en un estudio prospectivo en la Universidad de Michigan, de los que 139 y 39 eran no tratados con anterioridad y tratados con anterioridad, respectivamente. Kujawski *et al.* obtuvieron mediciones de todo el genoma, de alta densidad, no sesgadas de cambios subcromosómicos en el número de copias en ADN altamente purificado de células clasificadas para CD19(+) y células bucales usando la plataforma de matriz de SNP 50kXbal de Affymetrix (Santa Clara, CA). Se dedujeron puntuaciones de complejidad genómica y se correlacionaron con los criterios de valoración clínicos sustitutos tiempo hasta la primera terapia (TTFT) y tiempo hasta la terapia posterior (TTST): medidas de la agresividad de la enfermedad y/o la eficacia de la terapia. En el análisis de una variable, puntuaciones de complejidad crecientes progresivamente en pacientes con LLC no tratados con anterioridad identificaron pacientes
50 con TTFT corto con altos niveles de significación. De manera similar, el TTST fue significativamente más corto en los pacientes tratados con anterioridad con complejidad genómica alta en contraposición a baja. En el análisis de múltiples variables, la complejidad genómica surgió como un factor de riesgo independiente para TTFT y TTST cortos. Finalmente, se desarrolló la determinación de la complejidad subcromosómica algorítmica, facilitando la

automatización y la aplicación clínica de rutina futura del análisis de todo el genoma de la LLC.

Sumario

Este documento proporciona métodos y materiales implicados en evaluar muestras (por ejemplo células cancerosas) para determinar la presencia de una firma de pérdida de heterocigosidad (LOH). Por ejemplo, este documento proporciona métodos y materiales para determinar si una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) contiene o no una firma de LOH.

En particular, la presente invención proporciona lo siguiente:

1. Un método de predicción de la respuesta de un paciente con cáncer a un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende un agente nocivo para el ADN, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa I, radiación y/o un inhibidor de PARP, comprendiendo dicho método:

determinar, en la célula cancerosa, el número total de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de dicha célula cancerosa que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que dicho al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que dicha primera longitud es de aproximadamente 15 o más megabases, en el que la célula cancerosa se selecciona del grupo que consiste en células de cáncer de mama, células de cáncer de ovario, células cancerosas de leucemia, células de cáncer de esófago, células de cáncer de pulmón y células de cáncer de próstata; y

correlacionar dicho número total que es mayor que un número de referencia con una probabilidad aumentada de que dicho paciente con cáncer responderá a dicho régimen de tratamiento contra el cáncer.

2. Un método de predicción de la respuesta de un paciente con cáncer a un régimen de tratamiento que incluye paclitaxel o docetaxel, que comprende:

determinar, en la célula cancerosa, el número total de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de dicha célula cancerosa que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que dicho al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que dicha primera longitud es de aproximadamente 15 o más megabases, en el que la célula cancerosa se selecciona del grupo que consiste en células de cáncer de mama, células de cáncer de ovario, células cancerosas de leucemia, células de cáncer de esófago, células de cáncer de pulmón y células de cáncer de próstata; y

correlacionar dicho número total que es mayor que un número de referencia con una probabilidad aumentada de que dicho paciente con cáncer no responderá a un régimen de tratamiento que incluye paclitaxel o docetaxel.

3. Un tratamiento contra el cáncer que comprende uno o más fármacos elegidos del grupo que consiste en agentes nocivos para el ADN, antraciclinas, inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de PARP para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente que tiene una probabilidad aumentada de respuesta a dicho tratamiento, en el que la determinación de si el paciente tiene o no una probabilidad aumentada de respuesta a dicho tratamiento se lleva a cabo mediante el método del punto 1 ó 2.

4. Uso de uno o más fármacos elegidos del grupo que consiste en agentes nocivos para el ADN, antraciclinas, inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de PARP, para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer en un paciente que tiene una probabilidad aumentada de respuesta a dicho régimen, que comprende la determinación de si el paciente tiene o no una probabilidad aumentada de respuesta a dicho régimen mediante el método del punto 1 ó 2.

5. Un sistema para determinar el estado de LOH de una célula cancerosa de un paciente con cáncer, que comprende:

(a) un analizador de muestras configurado para producir una pluralidad de señales sobre el ADN genómico, en el que dichas señales identifican la naturaleza homocigota o heterocigota de loci de al menos un par de cromosomas humanos de dicha célula cancerosa, y en el que la célula cancerosa se selecciona del grupo que consiste en células de cáncer de mama, células de cáncer de ovario, células cancerosas de leucemia, células de cáncer de esófago, células de cáncer de pulmón y células de cáncer de próstata, y

(b) un subsistema informático programado para calcular, basándose en dicha pluralidad de señales, el número de regiones indicadoras de LOH en dicho al menos un par de cromosomas humanos, en el que dichas regiones indicadoras de LOH son regiones de LOH que están en un par de cromosomas humanos distinto del par de cromosomas sexuales X/Y humanos, y se caracterizan por una LOH con una longitud de aproximadamente 15 o más megabases pero más corta que la longitud de todo el cromosoma que contiene las regiones de LOH, y en el que dicho subsistema informático está programado para comparar dicho número de regiones indicadoras de LOH con un número de referencia para determinar una probabilidad de que dicho paciente con cáncer

responderá a un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende un agente nocivo para el ADN, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa I, radiación o un inhibidor de PARP.

6. Kit de diagnóstico que comprende:

5 (a) al menos 500 oligonucleótidos que pueden hibridarse con una pluralidad de loci polimórficos de ADN genómico humano; y

10 (b) un producto de programa informático programado para calcular, basándose en una pluralidad de señales que identifican la naturaleza homocigota o heterocigota de dichos loci, el número de regiones indicadoras de LOH en al menos un par de cromosomas humanos, en el que dichas regiones indicadoras de LOH son regiones de LOH que están en un par de cromosomas humanos distinto del par de cromosomas sexuales X/Y humanos, y se caracterizan por una LOH con una longitud de aproximadamente 15 o más megabases pero más corta que la longitud de todo el cromosoma que contiene las regiones de LOH, y en el que dicho producto de programa informático está programado para comparar dicho número de regiones indicadoras de LOH con un número de referencia para determinar una probabilidad de que un paciente con cáncer responderá a un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende un agente nocivo para el ADN, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa I, radiación o un inhibidor de PARP,

15 y en el que la célula cancerosa se selecciona del grupo que consiste en células de cáncer de mama, células de cáncer de ovario, células cancerosas de leucemia, células de cáncer de esófago, células de cáncer de pulmón y células de cáncer de próstata.

20 7. Uso de una pluralidad de oligonucleótidos que pueden hibridarse con una pluralidad de loci polimórficos espaciados uniformemente de ADN genómico humano para

25 (a) determinar el número total de regiones indicadoras de LOH en al menos un par de cromosomas de una célula cancerosa humana obtenida de un paciente con cáncer, en el que cada oligonucleótido se hibrida con un locus polimórfico específico, y en el que dichas regiones indicadoras de LOH son regiones de LOH que están en un par de cromosomas humanos distinto del par de cromosomas sexuales X/Y humanos, y se caracterizan por una LOH con una longitud de aproximadamente 15 o más megabases pero más corta que la longitud de todo el cromosoma que contiene las regiones de LOH, y en el que la célula cancerosa se selecciona del grupo que consiste en células de cáncer de mama, células de cáncer de ovario, células cancerosas de leucemia, células de cáncer de esófago, células de cáncer de pulmón y células de cáncer de próstata; y

30 (b) detectar una probabilidad aumentada de que dicho paciente con cáncer responderá a un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende un agente nocivo para el ADN, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa I, radiación o un inhibidor de PARP.

8. El método del punto 1 ó 2, el sistema del punto 5, el kit del punto 6 o el uso del punto 7, en el que dichas regiones de LOH o regiones indicadoras de LOH se determinan en al menos dos, cinco, diez o 21 pares de cromosomas humanos.

35 9. El método del punto 1 ó 2, el sistema del punto 5, el kit del punto 6 o el uso del punto 7, en el que dicho número total de regiones de LOH o regiones indicadoras de LOH es de 9, 15, 20 o más.

10. El método del punto 1 ó 2, el sistema del punto 5 o el kit del punto 6, en el que dicho número de referencia es de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 o mayor.

40 11. El método del punto 1 ó 2, el sistema del punto 5, el kit del punto 6 o el uso del punto 7, en el que dicho al menos un par de cromosomas humanos no es el cromosoma 17 humano.

12. El sistema del punto 5, el kit del punto 6 o el uso del punto 7, en el que dichas regiones indicadoras de LOH no están en el cromosoma 17 humano.

45 13. El método del punto 1, el régimen de tratamiento contra el cáncer para su uso del punto 3 o el uso del punto 4, en el que dicho agente nocivo para el ADN es cisplatino, carboplatino, oxaliplatino o picoplatino, dicha antraciclina es epirubicina o doxorubicina, dicho inhibidor de la topoisomerasa I es camptotecina, topotecán o irinotecán, o dicho inhibidor de PARP es iniparib, olaparib o veliparib.

50 14. El sistema del punto 5, el kit del punto 6 o el uso del punto 7, en el que dicho agente nocivo para el ADN es un fármaco de quimioterapia a base de platino, dicha antraciclina es epirubicina o doxorubicina, dicho inhibidor de la topoisomerasa I es camptotecina, topotecán o irinotecán, o dicho inhibidor de PARP es iniparib, olaparib o veliparib.

Una firma de LOH dada a conocer en el presente documento se refiere a la presencia de cinco o más (por ejemplo, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, 12 o más, 13 o más, 14 o más, 15 o más, 16 o más, 17 o más, 18 o más, 19 o más, o 20 o más) regiones de LOH que son más largas de aproximadamente 1,5 megabases (por ejemplo, más largas de aproximadamente 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12,

13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 ó 100 megabases (Mb)) y son menores que la longitud de todo el cromosoma que contiene esa región de LOH. En general, pueden evaluarse todos los cromosomas de un genoma para una muestra (por ejemplo, biopsia de tumor) para determinar la presencia de una firma de LOH. En algunos casos, pueden evaluarse todos los cromosomas de un genoma para una muestra con la excepción del cromosoma 17 para determinar la presencia de una firma de LOH. Para los hombres pueden evaluarse sólo los cromosomas autosómicos para determinar la presencia de una firma de LOH.

Tal como se describe en el presente documento, puede identificarse que es probable que las células cancerosas que tienen un genoma que contiene una firma de LOH tengan una deficiencia en la reparación dirigida por homología (HDR). En algunos casos, puede identificarse que es probable que las células cancerosas que tienen un genoma que contiene una firma de LOH tengan un estado deficiente en uno o más genes implicados en HDR. Por ejemplo, puede identificarse que es probable que las células cancerosas que tienen un genoma que contiene una firma de LOH tengan un estado de BRCA1 o BRCA2 deficiente, y puede identificarse que es probable que las células que tienen un genoma que carece de una firma de LOH tengan un estado de BRCA1 o BRCA2 intacto.

La determinación de si una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) es probable que tenga una deficiencia en HDR o es probable que tenga un estado deficiente en uno o más genes implicados en HDR puede indicar que el mamífero (por ejemplo, un ser humano) con esa célula es probable que tenga uno o más defectos genéticos dentro de la línea germinal del mamífero. La identificación de seres humanos con una probabilidad aumentada de tener un defecto de línea germinal de este tipo puede permitir que el ser humano o los médicos informen a la descendencia de la posible herencia de un defecto de línea germinal de este tipo. Tal descendencia puede elegir, al menos en parte basándose en tal información, someterse a pruebas genéticas y a una posible monitorización (por ejemplo, monitorización de detección temprana) para el desarrollo de cáncer.

Tal como también se describe en el presente documento, puede identificarse que es probable que las células cancerosas que tienen un genoma que contiene una firma de LOH respondan a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular. Por ejemplo, puede identificarse que es probable que los pacientes que tienen células cancerosas con un genoma que contiene una firma de LOH respondan a un régimen de tratamiento contra el cáncer que incluye el uso de un agente nocivo para el ADN, un inhibidor de PARP, radiación, o una combinación de los mismos. En algunos casos, puede identificarse que es improbable que los pacientes que tienen células cancerosas con un genoma que carece de una firma de LOH respondan a un régimen de tratamiento contra el cáncer diseñado para administrar un único agente tal como un único agente nocivo para el ADN, un único inhibidor de PARP o radiación sola. En algunos casos, puede identificarse que es probable que los pacientes que tienen células cancerosas con un genoma que carece de una firma de LOH respondan a un régimen de tratamiento contra el cáncer que incluye el uso de un agente de tratamiento contra el cáncer convencional no asociado con HDR (por ejemplo, un compuesto de taxol tal como paclitaxel).

La determinación de si es probable que los pacientes con cáncer respondan o no a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular, tal como se describe en el presente documento, puede permitir que los pacientes y los médicos continúen con un régimen de tratamiento que tiene una probabilidad aumentada de tratar cáncer (por ejemplo, reducir el número de células cancerosas dentro de un paciente). En algunos casos, la determinación de si es probable que los pacientes con cáncer respondan o no a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular, tal como se describe en el presente documento, puede permitir que los pacientes y los médicos seleccionen el régimen de tratamiento contra el cáncer inicial más eficaz para ese paciente.

En general, este documento presenta un método para evaluar LOH en una célula cancerosa o ADN genómico de la misma. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) detectar, en una célula cancerosa o ADN genómico derivado de la misma, regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de la célula cancerosa, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos; y (b) determinar el número total de regiones de LOH, en el al menos un par de cromosomas humanos, que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases.

Este documento da a conocer un método de predicción del estado de genes BRCA1 y BRCA2 en una célula cancerosa. El método comprende, o consiste esencialmente en, determinar, en la célula cancerosa, el número total de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de la célula cancerosa que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases; y correlacionar el número total que es mayor que un número de referencia con una probabilidad aumentada de una deficiencia en el gen BRCA1 o BRCA2.

Este documento da a conocer un método de predicción del estado de HDR en una célula cancerosa. El método comprende, o consiste esencialmente en, determinar, en la célula cancerosa, el número total de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de la célula cancerosa que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases; y correlacionar el número total que es mayor que un número de referencia

con una probabilidad aumentada de una deficiencia en HDR.

Este documento da a conocer un método de predicción de la respuesta de un paciente con cáncer a un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende un agente nocivo para el ADN, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa I, radiación y/o un inhibidor de PARP. El método comprende, o consiste esencialmente en, determinar, en una célula cancerosa del paciente con cáncer, el número de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de una célula cancerosa del paciente con cáncer que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases; y correlacionar el número total que es mayor que un número de referencia con una probabilidad aumentada de que el paciente con cáncer responderá al régimen de tratamiento contra el cáncer.

Este documento da a conocer un método de predicción de la respuesta de un paciente con cáncer a un régimen de tratamiento. El método comprende, o consiste esencialmente en, determinar, en una célula cancerosa del paciente con cáncer, el número total de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de una célula cancerosa del paciente con cáncer que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases; y correlacionar el número total que es mayor que un número de referencia con una probabilidad aumentada de que el paciente con cáncer no responderá a un régimen de tratamiento que incluye paclitaxel o docetaxel.

Este documento da a conocer un método de tratamiento del cáncer. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) determinar, en una célula cancerosa de un paciente con cáncer o ADN genómico obtenida de la misma, el número total de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de la célula cancerosa que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases; y (b) administrar al paciente con cáncer un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende uno o más fármacos elegidos del grupo que consiste en agentes nocivos para el ADN, antraciclinas, inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de PARP, si el número total de regiones de LOH es mayor que un número de referencia.

Para uno cualquiera o más de los métodos descritos en los seis párrafos anteriores, puede aplicarse uno o más de lo siguiente según sea apropiado. Las regiones de LOH pueden determinarse en al menos dos, cinco, diez o 21 pares de cromosomas humanos. La célula cancerosa puede ser una célula de cáncer de ovario, mama o esófago. El número total de regiones de LOH puede ser de 9, 15, 20 o más. La primera longitud puede ser de aproximadamente 6, 12 ó 15 o más megabases. El número de referencia puede ser de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o mayor. El al menos un par de cromosomas humanos puede excluir el cromosoma 17 humano. El agente nocivo para el ADN puede ser cisplatino, carboplatino, oxaliplatino o picoplatino, la antraciclina puede ser epirubicina o doxorubicina, el inhibidor de la topoisomerasa I puede ser camptotecina, topotecán o irinotecán, o el inhibidor de PARP puede ser iniparib, olaparib o veliparib.

Este documento también da a conocer el uso de uno o más fármacos seleccionados del grupo que consiste en agentes nocivos para el ADN, antraciclinas, inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de PARP, en la fabricación de un medicamento útil para tratar un cáncer en un paciente que se ha identificado que tiene una célula cancerosa que se ha determinado que tiene un total de 5 o más regiones indicadoras de LOH. Las regiones indicadoras de LOH pueden determinarse en al menos dos, cinco, diez o 21 pares de cromosomas humanos. La célula cancerosa puede ser una célula de cáncer de ovario, mama o esófago. El número total de regiones indicadoras de LOH puede ser de 9, 15, 20 o más. Las regiones indicadoras de LOH pueden tener una longitud de aproximadamente 6, 12 ó 15 o más megabases. Las regiones indicadoras de LOH pueden estar presentes en un cromosoma distinto del cromosoma 17 humano. El agente nocivo para el ADN puede ser un fármaco de quimioterapia a base de platino, la antraciclina puede ser epirubicina o doxorubicina, el inhibidor de la topoisomerasa I puede ser camptotecina, topotecán o irinotecán, o el inhibidor de PARP puede ser iniparib, olaparib o veliparib.

Este documento da a conocer el uso de una pluralidad de oligonucleótidos que pueden hibridarse con una pluralidad de regiones polimórficas del ADN genómico humano, en la fabricación de un kit de diagnóstico útil para determinar el número total de regiones indicadoras de LOH en al menos un par de cromosomas de una célula cancerosa humana obtenida de un paciente con cáncer, y para detectar (a) una probabilidad aumentada de una deficiencia en el gen BRCA1 o BRCA2 en la célula cancerosa, (b) una probabilidad aumentada de una deficiencia en HDR en la célula cancerosa, o (c) una probabilidad aumentada de que el paciente con cáncer responderá a un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende un agente nocivo para el ADN, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa I, radiación o un inhibidor de PARP. Las regiones indicadoras de LOH pueden determinarse en al menos dos, cinco, diez o 21 pares de cromosomas humanos. La célula cancerosa puede ser una célula de cáncer de ovario, mama o esófago. El número total de regiones indicadoras de LOH puede ser de 9, 15, 20 o más. Las regiones indicadoras de LOH pueden tener una longitud de aproximadamente 6, 12 ó 15 o más megabases. Las regiones indicadoras de

LOH pueden estar presentes en un cromosoma distinto del cromosoma 17 humano.

Este documento da a conocer un sistema para determinar el estado de LOH de una célula cancerosa de un paciente con cáncer. El sistema comprende, o consiste esencialmente en, (a) un analizador de muestras configurado para producir una pluralidad de señales sobre el ADN genómico de al menos un par de cromosomas humanos de la célula cancerosa, y (b) un subsistema informático programado para calcular, basándose en la pluralidad de señales, el número de regiones indicadoras de LOH en el al menos un par de cromosomas humanos. El subsistema informático puede programarse para comparar el número de regiones indicadoras de LOH con un número de referencia para determinar (a) una probabilidad de una deficiencia en genes BRCA1 y/o BRCA2 en la célula cancerosa, (b) una probabilidad de una deficiencia en HDR en la célula cancerosa, o (c) una probabilidad de que el paciente con cáncer responderá a un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende un agente nocivo para el ADN, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa I, radiación o un inhibidor de PARP. El sistema puede comprender un módulo de salida configurado para presentar la probabilidad de (a), (b), o (c). El sistema puede comprender un módulo de salida configurado para presentar una recomendación para el uso del régimen de tratamiento contra el cáncer. Las regiones indicadoras de LOH pueden determinarse en al menos dos, cinco, diez o 21 pares de cromosomas humanos. La célula cancerosa puede ser una célula de cáncer de ovario, mama o esófago. El número total de regiones indicadoras de LOH puede ser de 9, 15, 20 o más. Las regiones indicadoras de LOH pueden tener una longitud de aproximadamente 6, 12 ó 15 o más megabases. Las regiones indicadoras de LOH pueden estar presentes en cromosomas distintos de un cromosoma 17 humano. El agente nocivo para el ADN puede ser un fármaco de quimioterapia a base de platino, la antraciclina puede ser epirubicina o doxorubicina, el inhibidor de la topoisomerasa I puede ser camptotecina, topotecán o irinotecán, o el inhibidor de PARP puede ser iniparib, olaparib o veliparib.

Este documento da a conocer un producto de programa informático realizado en un medio legible por ordenador que, cuando se ejecuta en un ordenador, proporciona instrucciones para detectar la presencia o ausencia de cualquier región de LOH a lo largo de uno más de cromosomas humanos distintos de los cromosomas sexuales X e Y humanos, y la región de LOH que tiene una longitud de aproximadamente 1,5 o más megabases pero más corta que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH; y determinar el número total de la región de LOH en el uno o más pares de cromosomas. El producto de programa informático puede incluir otras instrucciones. Las regiones indicadoras de LOH pueden determinarse en al menos dos, cinco, diez o 21 pares de cromosomas humanos. La célula cancerosa puede ser una célula de cáncer de ovario, mama o esófago. El número total de regiones indicadoras de LOH puede ser de 9, 15, 20 o más. Las regiones indicadoras de LOH pueden tener una longitud de aproximadamente 6, 12 ó 15 o más megabases. Las regiones indicadoras de LOH pueden estar presentes en cromosomas distintos de un cromosoma 17 humano. El agente nocivo para el ADN puede ser un fármaco de quimioterapia a base de platino, la antraciclina puede ser epirubicina o doxorubicina, el inhibidor de la topoisomerasa I puede ser camptotecina, topotecán o irinotecán, o el inhibidor de PARP puede ser iniparib, olaparib o veliparib.

Este documento da a conocer un kit de diagnóstico. El kit comprende, o consiste esencialmente en, al menos 500 oligonucleótidos que pueden hibridarse con una pluralidad de regiones polimórficas del ADN genómico humano; y un producto de programa informático proporcionado en el presente documento. El producto de programa informático puede realizarse en un medio legible por ordenador que, cuando se ejecuta en un ordenador, proporciona instrucciones para detectar la presencia o ausencia de cualquier región de LOH a lo largo de uno más de cromosomas humanos distintos de los cromosomas sexuales X e Y humanos, y la región de LOH que tiene una longitud de aproximadamente 1,5 o más megabases pero más corta que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH; y determinar el número total de la región de LOH en el uno o más pares de cromosomas. El producto de programa informático puede incluir otras instrucciones. En otro aspecto, este documento presenta un método para evaluar células cancerosas de un paciente para determinar la presencia de una firma de LOH. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) detectar la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de una célula cancerosa del paciente con cáncer que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, e (b) identificar que el paciente tiene células cancerosas con la firma de LOH.

Este documento da a conocer un método para evaluar células cancerosas de un paciente para determinar la presencia de un estado deficiente en HDR. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) detectar la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de una célula cancerosa del paciente con cáncer que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, e (b) identificar que el paciente tiene células cancerosas con el estado deficiente en HDR.

Este documento da a conocer un método para evaluar células cancerosas de un paciente para determinar la presencia de una mutación genética dentro de un gen de una ruta de HDR. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) detectar la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un

par de cromosomas humanos de una célula cancerosa del paciente con cáncer que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, e (b) identificar que el paciente tiene células cancerosas con la mutación genética.

5 Este documento da a conocer un método para determinar si es probable que un paciente responda a un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende administrar radiación o un fármaco seleccionado del grupo que consiste en agentes nocivos para el ADN, antraciclinas, inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de PARP. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) detectar la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de una célula cancerosa del paciente con cáncer que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, e (b) identificar que es probable que el paciente responda al régimen de tratamiento contra el cáncer.

10 Este documento da a conocer un método para evaluar un paciente. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) determinar que el paciente comprende células cancerosas que tienen una firma de LOH, en el que la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de una célula cancerosa del paciente con cáncer, que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, indica que las células cancerosas tienen la firma de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, y (b) diagnosticar que el paciente tiene células cancerosas con la firma de LOH.

15 Este documento da a conocer un método para evaluar un paciente. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) determinar que el paciente comprende células cancerosas que tienen un estado de deficiencia en HDR, en el que la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de una célula cancerosa del paciente con cáncer, que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, indica que las células cancerosas tienen el estado de deficiencia en HDR, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, y (b) diagnosticar que el paciente tiene células cancerosas con el estado deficiente en HDR.

20 Este documento da a conocer un método para evaluar un paciente. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) determinar que el paciente comprende células cancerosas que tienen una mutación genética dentro de un gen de una ruta de HDR, en el que la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de una célula cancerosa del paciente con cáncer, que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, indica que las células cancerosas tienen la mutación genética, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, y (b) diagnosticar que el paciente tiene células cancerosas con la mutación genética.

25 Este documento da a conocer un método para evaluar un paciente para determinar una probabilidad de que responda a un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende administrar radiación o un fármaco seleccionado del grupo que consiste en agentes nocivos para el ADN, antraciclinas, inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de PARP. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) determinar que el paciente comprende células cancerosas que tienen una firma de LOH, en el que la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de una célula cancerosa del paciente con cáncer, que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, indica que las células cancerosas tienen la firma de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, y (b) diagnosticar, basándose al menos en parte en la presencia de la firma de LOH, que es probable que el paciente responda al régimen de tratamiento contra el cáncer.

30 Este documento da a conocer un método para realizar un análisis de diagnóstico de una célula cancerosa de un paciente. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) detectar la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de la célula cancerosa que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, e (b) identificar que el paciente tiene células cancerosas con una firma de LOH.

35 Este documento da a conocer un método para realizar un análisis de diagnóstico de una célula cancerosa de un paciente. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) detectar la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de la célula cancerosa que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de

LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, e (b) identificar que el paciente tiene células cancerosas con un estado deficiente en HDR.

5 Este documento da a conocer un método para realizar un análisis de diagnóstico de una célula cancerosa de un paciente. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) detectar la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de la célula cancerosa que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, e (b) identificar que el paciente tiene células cancerosas con una mutación genética dentro de un gen de una ruta de HDR.

10 Este documento da a conocer un método para realizar un análisis de diagnóstico de una célula cancerosa de un paciente para determinar si es probable que el paciente responda a un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende administrar radiación o un fármaco seleccionado del grupo que consiste en agentes nocivos para el ADN, antraciclinas, inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de PARP. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) detectar la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de la célula cancerosa que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, e (b) identificar que es probable que el paciente responda al régimen de tratamiento contra el cáncer.

15 Este documento da a conocer un método para diagnosticar que un paciente tiene células cancerosas que tienen una firma de LOH. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) determinar que el paciente comprende células cancerosas que tienen la firma de LOH, en el que la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de una célula cancerosa del paciente con cáncer, que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, indica que las células cancerosas tienen la firma de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, y (b) diagnosticar que el paciente tiene células cancerosas con la firma de LOH.

20 Este documento da a conocer un método para diagnosticar que un paciente tiene células cancerosas con un estado deficiente en HDR. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) determinar que el paciente comprende células cancerosas que tienen el estado de deficiencia en HDR, en el que la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de una célula cancerosa del paciente con cáncer, que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, indica que las células cancerosas tienen el estado de deficiencia en HDR, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, y (b) diagnosticar que el paciente tiene células cancerosas con el estado deficiente en HDR.

25 Este documento da a conocer un método para diagnosticar que un paciente tiene células cancerosas con una mutación genética dentro de un gen de una ruta de HDR. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) determinar que el paciente comprende células cancerosas que tienen la mutación genética, en el que la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de una célula cancerosa del paciente con cáncer, que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, indica que las células cancerosas tienen la mutación genética, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, y (b) diagnosticar que el paciente tiene células cancerosas con la mutación genética.

30 Este documento da a conocer un método para diagnosticar que un paciente es candidato para un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende administrar radiación o un fármaco seleccionado del grupo que consiste en agentes nocivos para el ADN, antraciclinas, inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de PARP. El método comprende, o consiste esencialmente en, (a) determinar que el paciente comprende células cancerosas que tienen una firma de LOH, en el que la presencia de más de un número de referencia de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de una célula cancerosa del paciente con cáncer, que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, indica que las células cancerosas tienen la firma de LOH, en el que el al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que la primera longitud es de aproximadamente 1,5 o más megabases, y (b) diagnosticar, basándose al menos en parte en la presencia de la firma de LOH, que es probable que el paciente responda al régimen de tratamiento contra el cáncer.

35 A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta

invención. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento para poner en práctica la invención, a continuación se describen métodos y materiales adecuados.

En caso de conflicto, dominará la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son únicamente ilustrativos y no se pretende que sean limitativos.

- 5 Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en los dibujos adjuntos y en la descripción a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

Descripción de los dibujos

- 10 La figura 1 es un gráfico que representa dosificaciones de alelo de células de cáncer de mama de una paciente con cáncer de mama a lo largo del cromosoma 1 tal como se determina usando una matriz de SNP. La flecha indica una transición entre una región de heterocigosidad y una región de LOH.

La figura 2 es un gráfico que representa dosificaciones de alelo de células de cáncer de mama de la misma paciente con cáncer de mama que en la figura 1 a lo largo del cromosoma 1 tal como se determina usando secuenciación de alto rendimiento. La flecha indica una transición entre una región de heterocigosidad y una región de LOH.

- 15 La figura 3 es un diagrama de flujo de un procedimiento de ejemplo para evaluar el genoma de una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) para una firma de LOH.

La figura 4 es un diagrama de un ejemplo de un dispositivo informático y un dispositivo informático móvil que puede usarse para implementar las técnicas descritas en el presente documento.

- 20 La figura 5 es un gráfico que representa la distribución de longitud de regiones de LOH detectadas en células de cáncer de ovario de 62 pacientes humanos. La longitud ajustada se refiere a la fracción de brazos de cromosomas cubiertos por regiones de LOH.

- 25 La figura 6 es un gráfico que representa el número de regiones de LOH más largas de 15 Mb y más cortas que todo el cromosoma para un conjunto de capacitación de muestras de células de cáncer de ovario con genes BRCA1 y BRCA2 intactos o deficientes. El tamaño de los círculos es proporcional al número de muestras con tal número de regiones de LOH.

La figura 7 es un gráfico que representa el número de regiones de LOH más largas de 15 Mb y más cortas que todo el cromosoma para conjuntos de capacitación y validación de muestras de células de cáncer de ovario con genes BRCA1 y BRCA2 intactos o deficientes. El tamaño de los círculos es proporcional al número de muestras con tal número de regiones de LOH.

- 30 La figura 8 es un gráfico que representa el número de regiones de LOH más largas de 15 Mb y más cortas que todo el cromosoma para muestras de células de cáncer de ovario con mutaciones de BRCA somáticas, con mutaciones de BRCA de línea germinal, con baja expresión de BRCA1, o con BRCA intacto (BRCA normal). El tamaño de los círculos es proporcional al número de muestras con tal número de regiones de LOH.

- 35 La figura 9 es una tabla que muestra el porcentaje de muestras de cáncer de ovario que son deficientes en BRCA, deficientes en HDR/intactas para BRCA e intactas para HDR.

La figura 10 es un gráfico que representa el número de regiones de LOH más largas de 15 Mb y más cortas que todo el cromosoma para líneas celulares cancerosas para los cánceres indicados. El tamaño de los círculos es proporcional al número de muestras con tal número de regiones de LOH.

- 40 La figura 11 es un gráfico que representa el número de regiones de LOH más largas de 15 Mb y más cortas que todo el cromosoma para muestras de cáncer de pulmón.

La figura 12 es un gráfico que representa el porcentaje de los cánceres indicados o líneas celulares cancerosas que tienen una deficiencia en HDR.

- 45 La figura 13 contiene gráficos que representan los valores de CI_{50} ($\log_{10}(CI_{50})$) de camptotecina, así como los valores en promedio de $\log_{10}(CI_{50})$ para compuestos de platino (oxaliplatino, cisplatino y carboplatino), o antraciclinas (doxorubicina y epirubicina) cuando se exponen a 29 líneas celulares de cáncer de mama que tienen el número indicado de regiones de LOH más largas de 15 Mb y más cortas que todo el cromosoma o los valores de CI_{50} ($\log_{10}(CI_{50})$) de paclitaxel cuando se exponen a 27 líneas celulares de cáncer de ovario que tienen el número indicado de regiones de LOH más largas de 15 Mb y más cortas que todo el cromosoma. Las líneas discontinuas sitúan un número umbral en nueve.

- 50 La figura 14 es una versión marcada de un gráfico de la figura 13 que representa los valores en promedio de $\log_{10}(CI_{50})$ de compuestos de platino (oxaliplatino, cisplatino y carboplatino) cuando se exponen a 29 líneas celulares de cáncer de mama que tienen el número indicado de regiones de LOH más largas de 15 Mb y más cortas

que todo el cromosoma.

La figura 15 es un diagrama de flujo de un procedimiento informático de ejemplo para identificar loci y regiones de LOH.

Descripción detallada

5 Este documento proporciona métodos y materiales implicados en evaluar muestras (por ejemplo, células cancerosas) para determinar la presencia de una firma de LOH. Por ejemplo, este documento proporciona métodos y materiales para determinar si una célula (por ejemplo, una célula cancerosa) contiene o no una firma de LOH.

10 En general, una comparación de secuencias presentes en el mismo locus en cada cromosoma (cada cromosoma autosómico para los hombres) puede revelar si un locus particular es homocigoto o heterocigoto dentro del genoma de una célula. Los loci polimórficos dentro del genoma humano son generalmente heterocigotos dentro de un individuo puesto que el individuo normalmente recibe una copia del padre biológico y una copia de la madre biológica. En algunos casos, un locus polimórfico o una serie de loci polimórficos dentro de un individuo son homocigotos como resultado de heredar copias idénticas de ambos progenitores biológicos.

15 La pérdida de heterocigosidad (LOH) puede resultar de varios mecanismos. Por ejemplo, en algunos casos, una región de un cromosoma puede delecionarse en una célula somática. La región que queda presente en el otro cromosoma (el otro cromosoma no sexual para los hombres) es una región de LOH ya que sólo hay una copia (en lugar de dos copias) de esa región presente dentro del genoma de las células afectadas. Esta región de LOH puede ser de cualquier longitud (por ejemplo, desde una longitud menor de aproximadamente 1,5 Mb hasta una longitud igual a toda la longitud del cromosoma). Este tipo de acontecimiento de LOH da como resultado una reducción en el
20 número de copias. En otros casos, una región de un cromosoma (un cromosoma no sexual para los hombres) en una célula somática puede reemplazarse por una copia de esa región del otro cromosoma, eliminando de ese modo cualquier heterocigosidad que pueda haber estado presente dentro de la región reemplazada. En tales casos, la región que permanece presente en cada cromosoma es una región de LOH y puede denominarse una región de LOH neutra de copia. Las regiones de LOH neutras de copia pueden ser de cualquier longitud (por ejemplo, de una
25 longitud menor de aproximadamente 1,5 Mb hasta una longitud igual a toda la longitud del cromosoma).

Tal como se describe en el presente documento, puede identificarse que una muestra de células (por ejemplo, una muestra de células cancerosas) tiene un estado de firma de LOH positivo si el genoma de las células que está evaluándose contiene cinco o más (por ejemplo, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, 12 o más, 13 o más, 14 o más, 15 o más, 16 o más, 17 o más, 18 o más, 19 o más, o 20 o más)
30 regiones de LOH que son (a) más largas de aproximadamente 1,5 megabases (por ejemplo, más largas de aproximadamente 2, 2,5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 ó 100 megabases (Mb)) y (b) menores que la longitud de todo el cromosoma que contiene esa región de LOH. En algunos casos, puede identificarse que una muestra de células cancerosas tiene un estado de firma de LOH positivo si el genoma de las células que está evaluándose contiene nueve o más regiones de LOH que son (a) más largas de aproximadamente 15 Mb y (b) menores que la longitud de todo el cromosoma que contiene esa región de LOH. A menos que se defina de otro modo, el término "región indicadora de LOH" se refiere a una región de LOH que está en un par de cromosomas humanos distinto del par de cromosomas sexuales X/Y humanos, y que se caracteriza por pérdida de heterocigosidad con una longitud de aproximadamente 1,5 o más megabases pero más corta que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH. La longitud de todo el cromosoma que contiene una
40 región de LOH puede determinarse examinando la longitud del cromosoma más corto del par de cromosomas correspondiente en una célula de línea germinal o una célula somática no tumoral.

Una región indicadora de LOH puede ser cualquier región de LOH de aproximadamente 2, 2,5, 3,4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75 ó 100 megabases (Mb)) o más y menores que la longitud de todo el cromosoma que contiene esa región de LOH.

45 Las células (por ejemplo, células cancerosas) que se identifica que tienen un estado de firma de LOH positivo pueden clasificarse como que presentan una probabilidad aumentada de tener una deficiencia en HDR y/o que tienen una probabilidad aumentada de tener un estado deficiente en uno o más genes en la ruta de HDR. Por ejemplo, las células cancerosas que se identifica que tienen un estado de firma de LOH positivo pueden clasificarse como que presentan una probabilidad aumentada de tener un estado deficiente en HDR. En algunos casos, las células cancerosas que se identifica que tienen un estado de firma de LOH positivo pueden clasificarse como que presentan una probabilidad aumentada de tener un estado deficiente para uno o más genes en la ruta de HDR. Tal como se usa en el presente documento, estado deficiente para un gen significa que la secuencia, estructura, expresión y/o actividad del gen o su producto es/son deficientes en comparación con el normal. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, expresión de proteínas o ARNm baja o ausencia de la misma, mutaciones deletéreas, hipermetilación, actividad atenuada (por ejemplo, actividad enzimática, capacidad para unirse a otra biomolécula), etc. Tal como se usa en el presente documento, estado deficiente para una ruta (por ejemplo, la ruta de HDR) significa que al menos un gen en esa ruta (por ejemplo, *BRCA1*) tiene un estado deficiente. Los ejemplos de mutaciones altamente deletéreas incluyen mutaciones de cambio de marco, mutaciones del codón de terminación y mutaciones que conducen a corte y empalme alterado del ARN. El estado deficiente en un gen en la ruta de HDR

puede dar como resultado deficiencia o actividad reducida en la reparación dirigida por homología en las células cancerosas. Los ejemplos de genes en la ruta de HDR incluyen, sin limitación, los genes enumerados en la tabla 1.

Tabla 1. Genes seleccionados de la ruta de HDR

Nombre del gen	Símbolo del gen (si es diferente)	Id del gen	Nombre del gen	Símbolo del gen (si es diferente)	Id del gen
<i>BLM</i>	<i>BLM</i>	641	<i>RAD50</i>	<i>RAD50</i>	10111
<i>BRCA1</i>	<i>BRCA1</i>	672	<i>RAD51</i>	<i>RAD51</i>	5888
<i>BRCA2</i>	<i>BRCA2</i>	675	<i>RAD51AP1</i>	<i>RAY51AP1</i>	10635
<i>CtIP</i>	<i>RBBP8</i>	5932	<i>RAD51B</i>	<i>RAD51L1</i>	5890
ADN polimerasa delta	<i>POLD1</i>	5424	<i>RAD51C</i>	<i>RAD51C</i>	5889
	<i>POLD2</i>	5424	<i>RAD51D</i>	<i>RAD51L3</i>	5892
	<i>POLD3</i>	10714	<i>RAD54</i>	<i>ATRX</i>	546
	<i>POLD4</i>	57804	<i>RAD54B</i>	<i>RAD54B</i>	25788
ADN polimerasa eta	<i>POLH</i>	5429	<i>RMI1</i>	<i>RMI1</i>	80010
<i>DNA2</i>	<i>DNA2</i>	1763	<i>RMI2</i>	<i>C16orf75</i>	116028
<i>EME1</i>	<i>EME1</i>	146956	<i>RPA</i>	<i>RPA1</i>	6117
<i>ERCC1</i>	<i>ERCC1</i>	2067	<i>RTEL1</i>	<i>RTEL1</i>	51750
<i>EXO1</i>	<i>EXO1</i>	9156	<i>SLX1</i>		
<i>FANCM</i>	<i>FANCM</i>	57697	<i>SLX2</i>		
<i>GEN1</i>	<i>GEN1</i>	348654	<i>SLX4</i>	<i>SLX4</i>	84464
<i>MRE11</i>	<i>MRE11A</i>	4361	<i>TOP2A</i>	<i>TOP2A</i>	7153
<i>MUS81</i>	<i>MUS81</i>	80198	<i>XPF</i>	<i>ERCC4</i>	2072
<i>NBS1</i>	<i>NBN</i>	4683	<i>XRCC2</i>	<i>XRCC2</i>	7516
<i>PALB2</i>	<i>PALB2</i>	79728	<i>XRCC3</i>	<i>XRCC3</i>	7517
<i>PCNA</i>	<i>PCNA</i>	5111			

5 Los ejemplos de mutaciones genéticas que pueden estar presentes dentro de un gen de la ruta de HDR incluyen, sin limitación, las enumeradas en la tabla 2.

Tabla 2. Posibles mutaciones genéticas dentro de genes seleccionados de la ruta de HDR.

Gen	Mutación	ID del gen
<i>BRCA1</i>	C24F	672
<i>BRCA1</i>	E29X	672
<i>BRCA2</i>	R3052W	675
<i>BRCA2</i>	2881delG	675
<i>RAY51C</i>	G125V	5889
<i>RAD51C</i>	L138F	5889
<i>RAD51C</i>	Y75XfsX0	5889

10 En algunos casos, puede identificarse que una muestra de células (por ejemplo, muestra de células cancerosas) tiene un número aumentado de regiones de LOH (por ejemplo, al menos 7, 8, 9, 10 o más regiones de LOH) que cubren todo el cromosoma. Las células (por ejemplo, células cancerosas) que se identifica que tienen un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma pueden clasificarse como que presentan una probabilidad aumentada de tener genes intactos en la ruta de HDR. Por ejemplo, las células cancerosas que se identifica que tienen un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma pueden clasificarse como que presentan más probabilidad de tener los genes *BRCA1* y *BRCA2* intactos.

15 Tal como se describe en el presente documento, la identificación de loci de LOH (así como el tamaño y el número de regiones de LOH) puede incluir, en primer lugar, determinar el genotipo de una muestra en diversos loci genómicos (por ejemplo, loci de SNP, bases individuales en secuenciación extensa) y, en segundo lugar, la determinación de si los loci homocigotos se deben a acontecimientos de LOH. Puede usarse cualquier técnica apropiada para determinar genotipos en loci de interés dentro del genoma de una célula. Por ejemplo, pueden usarse matrices de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) (por ejemplo, matrices de SNP del genoma humano completo),
 20 secuenciación dirigida de loci de interés (por ejemplo, secuenciación de loci de SNP y sus secuencias circundantes) e incluso secuenciación no dirigida (por ejemplo, secuenciación de exoma completo, transcriptoma o genoma) para identificar loci como homocigotos o heterocigotos. En algunos casos, puede realizarse un análisis de la naturaleza homocigota o heterocigota de los loci a lo largo de una longitud de un cromosoma para determinar la longitud de regiones de homocigosidad o heterocigosidad. Por ejemplo, un tramo de ubicaciones de SNP que están separadas
 25 (por ejemplo, separadas de aproximadamente 25 kb a aproximadamente 100 kb) a lo largo de un cromosoma puede evaluarse usando resultados de matriz de SNP para determinar, no sólo la presencia de una región de homocigosidad a lo largo de un cromosoma, sino también la longitud de esa región. Los resultados de una matriz de SNP pueden usarse para generar un gráfico que representa dosificaciones de alelo a lo largo de un cromosoma. La

dosificación de alelo d_i para el SNP i puede calcularse a partir de las intensidades de señal ajustadas de dos alelos (A_i y B_i): $d_i = A_i/(A_i + B_i)$. Un ejemplo de un gráfico de este tipo se presenta en la figura 1.

Una vez que se ha determinado el genotipo de una muestra para una pluralidad de loci (por ejemplo, SNP), pueden usarse técnicas comunes para identificar loci y regiones de LOH. Un modo para determinar si la homocigosidad se debe a LOH es comparar el genotipo somático con la línea germinal. Por ejemplo, puede determinarse el genotipo para una pluralidad de loci (por ejemplo, SNP) tanto en una muestra de línea germinal (por ejemplo, sangre) como en una muestra somática (por ejemplo, tumor). Pueden compararse los genotipos para cada muestra (normalmente de manera informática) para determinar si el genoma de la célula de línea germinal es heterocigoto y el genoma de la célula somática es homocigoto. Tales loci son loci de LOH y las regiones de tales loci son regiones de LOH.

También pueden usarse técnicas informáticas para determinar si la homocigosidad se debe a LOH. Tales técnicas son particularmente útiles cuando no se dispone de una muestra de línea germinal para el análisis y la comparación. Por ejemplo, pueden usarse algoritmos tales como los descritos en otra parte para detectar regiones de LOH usando la información de matrices de SNP (Nannya *et al.*, Cancer Res., 65:6071-6079 (2005)). Normalmente, estos algoritmos no tienen en cuenta explícitamente la contaminación de las muestras tumorales con tejido benigno. Véase la solicitud internacional n.º PCT/US2011/026098 concedida a Abkevish *et al.*; Goransson *et al.*, PLoS One (2009) 4(6):e6057. Esta contaminación a menudo es suficientemente alta como para convertir en un desafío la detección de regiones de LOH. Los métodos analíticos mejorados según la presente divulgación para identificar LOH, incluso a pesar de la contaminación, incluyen los realizados en productos de software informático tal como se describe a continuación.

Lo siguiente es un ejemplo. Si la razón observada de las señales de dos alelos, A y B, es de dos a uno, hay dos posibilidades. La primera posibilidad es que las células cancerosas tengan LOH con delección del alelo B en una muestra con una contaminación del 50% con células normales. La segunda posibilidad es que no haya LOH, pero que el alelo A esté duplicado en una muestra sin contaminación con células normales. Puede implementarse un algoritmo como un programa informático tal como se describe en el presente documento para reconstruir regiones de LOH basándose en datos de genotipo (por ejemplo, genotipo de SNP). Un aspecto del algoritmo es reconstruir en primer lugar los números de copias específicas de alelo (ASCN) en cada locus (por ejemplo, SNP). Los ASCN son los números de copias tanto de los alelos paternos como de los maternos. Entonces se determina una región de LOH como un tramo de SNP siendo cero uno de los ASCN (el paterno o el materno). El algoritmo puede basarse en maximizar una función de probabilidad y puede ser análogo conceptualmente a un algoritmo descrito anteriormente diseñado para reconstruir el número de copias totales (en lugar de ASCN) en cada locus (por ejemplo, SNP). Véase la solicitud internacional n.º PCT/US2011/026098 concedida a Abkevish *et al.* La función de probabilidad puede maximizarse con respecto a los ASCN de todos los loci, al nivel de contaminación con tejido benigno, al número de copias totales promediado con respecto al genoma completo y al nivel de ruido específico de la muestra. Los datos de entrada para el algoritmo pueden incluir o consistir en (1) intensidades de señal normalizadas específicas de muestra para ambos alelos de cada locus y (2) conjunto de parámetros específicos de ensayo (específicos para diferentes matrices de SNP y para enfoque basado en secuencia) definidos basándose en el análisis de un gran número de muestras con perfiles de ASCN conocidos.

En algunos casos, pueden usarse técnicas de secuenciación de ácido nucleico para identificar loci como homocigotos o heterocigotos. Por ejemplo, puede extraerse y fragmentarse ADN genómico de una muestra de células (por ejemplo, una muestra de células cancerosas). Puede usarse cualquier método apropiado para extraer y fragmentar el ácido nucleico genómico incluyendo, sin limitación, kits comerciales tales como el mini-kit de ADN QIAamp (Qiagen), el kit de aislamiento de ADN puro MagNA (Roche Applied Science) y el kit de minipreparación de ADN genómico de mamífero GenElute (Sigma-Aldrich). Una vez extraído y fragmentado, puede realizarse secuenciación o bien dirigida o bien no dirigida para determinar los genotipos de la muestra en los loci. Por ejemplo, puede realizarse secuenciación de genoma completo, transcriptoma completo o exoma completo para determinar genotipos en millones o incluso billones de pares de bases (es decir, los pares de bases pueden ser "loci" que han de evaluarse).

En algunos casos, puede realizarse secuenciación dirigida de loci polimórficos conocidos (por ejemplo, SNP y secuencias circundantes) como una alternativa al análisis de micromatrices. Por ejemplo, el ADN genómico puede enriquecerse en aquellos fragmentos que contienen un locus (por ejemplo, ubicación de SNP) que va a analizarse usando kits diseñados para este fin (por ejemplo, Agilent SureSelect, Illumina TruSeq Capture y Nimblegen SeqCap EZ Choice). Por ejemplo, puede hibridarse ADN genómico que contiene los loci que van a analizarse con fragmentos de ARN de captura biotinilados para formar complejos de ARN biotinilado/ADN genómico. Alternativamente, pueden utilizarse sondas de captura de ADN que dan como resultado la formación de híbridos de ADN biotinilado/ADN genómico. Pueden usarse perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina y una fuerza magnética para separar los complejos de ARN biotinilado/ADN genómico de aquellos fragmentos de ADN genómico no presentes dentro de un complejo de ARN biotinilado/ADN genómico. Los complejos de ARN biotinilado/ADN genómico obtenidos pueden tratarse para retirar el ARN capturado de las perlas magnéticas, dejando así fragmentos de ADN genómico intactos que contienen un locus que va a analizarse. Estos fragmentos de ADN genómico intactos que contienen los loci que van a analizarse pueden amplificarse usando, por ejemplo, técnicas de PCR. Los fragmentos de ADN genómico amplificados pueden secuenciarse usando una tecnología de secuenciación de alto rendimiento o una tecnología de secuenciación de siguiente generación tal como Illumina HiSeq, Illumina MiSeq, Life Technologies SoLID o 454 de

Roche.

Los resultados de secuenciación de los fragmentos de ADN genómico pueden usarse para identificar loci como homocigotos o heterocigotos, de manera análoga al análisis de micromatriz descrito en el presente documento. En algunos casos, puede realizarse un análisis de la naturaleza homocigota o heterocigota de los loci a lo largo de una longitud de un cromosoma para determinar la longitud de regiones de homocigosidad o heterocigosidad. Por ejemplo, un tramo de ubicaciones de SNP que están separadas (por ejemplo, separadas de aproximadamente 25 kb a aproximadamente 100 kb) a lo largo de un cromosoma puede evaluarse mediante secuenciación, y los resultados de la secuenciación pueden usarse para determinar, no sólo la presencia de una región de homocigosidad a lo largo de un cromosoma, sino también la longitud de esa región de LOH. Los resultados de secuenciación obtenidos pueden usarse para generar un gráfico que representa dosificaciones de alelo a lo largo de un cromosoma. La dosificación de alelo d_i para el SNP i puede calcularse a partir del número ajustado de sondas capturadas para dos alelos (A_i y B_i): $d_i = A_i / (A_i + B_i)$. Un ejemplo de un gráfico de este tipo se presenta en la figura 2. La determinación de si la homocigosidad se debe a LOH (en contraposición a la homocigosidad en la línea germinal) puede realizarse tal como se describe en el presente documento.

En algunos casos, puede usarse un procedimiento de selección para seleccionar los loci (por ejemplo, loci de SNP) que van a evaluarse usando un ensayo configurado para identificar loci como homocigotos o heterocigotos (por ejemplo, ensayos basados en matriz de SNP y ensayos basados en secuenciación). Por ejemplo, puede seleccionarse cualquier ubicación de SNP humano para su inclusión en un ensayo basado en matriz de SNP o un ensayo basado en secuenciación configurado para identificar loci como homocigotos o heterocigotos dentro del genoma de las células. En algunos casos, pueden evaluarse 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5 millones o más ubicaciones de SNP presentes dentro del genoma humano para identificar aquellos SNP que (a) no están presentes en el cromosoma Y, (b) no son SNP mitocondriales, (c) tienen una frecuencia de alelo minoritaria de al menos aproximadamente el cinco por ciento en raza blanca, (d) tienen una frecuencia de alelo minoritaria de al menos aproximadamente el uno por ciento en tres razas distintas de la raza blanca (por ejemplo, chinos, japoneses y yorubas), y/o (e) no tienen una desviación significativa del equilibrio de Hardy Weinberg en ninguna de las cuatro razas. En algunos casos, pueden seleccionarse más de 100.000, 150.000 ó 200.000 SNP humanos que cumplen los criterios (a) a (e). De los SNP humanos que cumplen los criterios (a) a (e), puede seleccionarse un grupo de SNP (por ejemplo, superior a 110.000 SNP) de manera que los SNP tengan un alto grado de frecuencia de alelo en raza blanca, cubran el genoma humano de una manera un tanto espaciada uniformemente (por ejemplo, al menos un SNP de cada aproximadamente 25 kb a aproximadamente 500 kb), y no estén en desequilibrio de unión con otro SNP seleccionado para ninguna de las cuatro razas. En algunos casos, pueden seleccionarse aproximadamente 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130 mil o más SNP que cumplen cada uno de estos criterios e incluirse en un ensayo configurado para identificar regiones de LOH a través de un genoma humano. Por ejemplo, pueden seleccionarse entre aproximadamente 70.000 y aproximadamente 90.000 (por ejemplo, aproximadamente 80.000) SNP para el análisis con un ensayo basado en matriz de SNP, y pueden seleccionarse entre aproximadamente 45.000 y aproximadamente 55.000 (por ejemplo, aproximadamente 54.000) SNP para el análisis con un ensayo basado en secuenciación.

Tal como se describe en el presente documento, puede evaluarse una muestra de células para determinar si el genoma de las células de la muestra contiene una firma de LOH, carece de una firma de LOH, tiene un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma, o carece de un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma. Puede evaluarse cualquier tipo apropiado de muestra. Por ejemplo, puede evaluarse una muestra que contiene células cancerosas para determinar si el genoma de las células cancerosas contiene una firma de LOH, carece de una firma de LOH, tiene un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma, o carece de un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma. Los ejemplos de muestras que contienen células cancerosas que pueden evaluarse tal como se describe en el presente documento incluyen, sin limitación, muestras de biopsia de tumor (por ejemplo, muestras de biopsia de tumor de mama), muestras tisulares fijadas con formalina, embebidas en parafina, que contienen células cancerosas, biopsias con aguja gruesa, aspirados con aguja fina, y muestras que contienen células cancerosas desprendidas de un tumor (por ejemplo, sangre, orina u otros fluidos corporales). Para las muestras tisulares fijadas con formalina, embebidas en parafina, la muestra puede prepararse mediante extracción de ADN usando un kit de extracción de ADN optimizado para tejido FFPE, incluyendo pero sin limitarse a los descritos anteriormente (por ejemplo, el kit de extracción de ADN de tejido FFPE Quick-Extract (Epicentre) y el kit de ADN de tejido FFPE QIAamp (Qiagen)).

En algunos casos, pueden realizarse técnicas de disección con láser en una muestra tisular para minimizar el número de células no cancerosas dentro de una muestra de células cancerosas que va a evaluarse. En algunos casos, pueden usarse métodos de purificación basados en anticuerpos para enriquecer en células cancerosas y/o reducir las células no cancerosas. Los ejemplos de anticuerpos que podrían usarse para el enriquecimiento de células cancerosas incluyen, sin limitación, anticuerpos anti-EpCAM, anti-TROP-2, anti-c-Met, anti-proteína de unión a folato, anti-N-cadherina, anti-CD318, anti-antígeno de células madre mesenquimatosas, anti-Her2, anti-MUC1, anti-EGFR, anti-citoqueratinas (por ejemplo, citoqueratina 7, citoqueratina 20, etc.), anti-caveolina-1, anti-PSA, anti-CA125 y anti-proteína tensioactiva.

Puede evaluarse cualquier tipo de célula cancerosa usando los métodos y materiales descritos en el presente

documento. Por ejemplo, pueden evaluarse células de cáncer de mama, células de cáncer de ovario, células de cáncer de hígado, células de cáncer de esófago, células de cáncer de pulmón, células de cáncer de cabeza y cuello, células de cáncer de próstata, células de cáncer de colon, rectal o colorrectal, y células de cáncer de páncreas para determinar si el genoma de las células cancerosas contiene una firma de LOH, carece de una firma de LOH, tiene un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma, o carece de un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma.

Cuando se evalúa el genoma de las células cancerosas para determinar la presencia o ausencia de una firma de LOH, puede evaluarse uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 ó 23) pares de cromosomas. En algunos casos, el genoma de las células cancerosas se evalúa para determinar la presencia o ausencia de una firma de LOH usando uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23) pares de cromosomas.

En algunos casos, puede ser útil excluir determinados cromosomas de este análisis. Por ejemplo, en el caso de las mujeres, un par que va a evaluarse puede incluir el par de cromosomas sexuales X; mientras que, en el caso de los hombres, puede evaluarse un par de cualquier cromosoma autosómico (es decir, cualquier par distinto del par de cromosomas sexuales X e Y). Como otro ejemplo, en algunos casos puede excluirse del análisis el par de cromosomas número 17. Se ha determinado que determinados cromosomas portan inusualmente altos niveles de LOH en determinados cánceres y, por tanto, puede ser útil excluir tales cromosomas cuando se analizan las muestras tal como se describe en el presente documento de pacientes que tienen estos cánceres. En algunos casos, la muestra es de una paciente que tiene cáncer de ovario, y el cromosoma que va excluirse es el cromosoma 17.

Cuando se evalúa el genoma de las células cancerosas para determinar la presencia o ausencia de un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma, pueden evaluarse 10 o más (por ejemplo, 13, 16, 19 ó 23) pares de cromosomas. En el caso de las mujeres, un par que va a evaluarse puede incluir el par de cromosomas sexuales X; mientras que, en el caso de los hombres, puede evaluarse un par de cualquier cromosoma autosómico (es decir, cualquier par distinto del par de cromosomas sexuales X e Y). En algunos casos, puede excluirse del análisis el par de cromosomas número 17. En algunos casos, la muestra es de una paciente que tiene cáncer de ovario, y el cromosoma que va a excluirse es el cromosoma 17. En algunos casos, se evalúa el genoma de las células cancerosas para determinar la presencia o ausencia de un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma usando 10 o más (por ejemplo, 13, 16 19 ó 23) pares de cromosomas.

Tal como se describe en el presente documento, los pacientes que tienen células cancerosas que se identifica que tienen un estado de firma de LOH positivo pueden clasificarse, basándose al menos en parte en un estado de firma de LOH positivo, como que es probable que respondan a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular. Por ejemplo, los pacientes que tienen células cancerosas con un genoma que contiene una firma de LOH pueden clasificarse, basándose al menos en parte en un estado de firma de LOH positivo, como que responden a un régimen de tratamiento contra el cáncer que incluye el uso de un agente nocivo para el ADN, un inhibidor de PARP, radiación, o una combinación de los mismos. Los ejemplos de agentes nocivos para el ADN incluyen, sin limitación, fármacos de quimioterapia a base de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino y picoplatino), antraciclinas (por ejemplo, epirubicina y doxorubicina), inhibidores de la topoisomerasa I (por ejemplo, camptotecina, topotecán e irinotecán) y compuestos de triazeno (por ejemplo, dacarbazina y temozolomida). Los ejemplos de inhibidores de PARP incluyen, sin limitación, olaparib, iniparib y veliparib. Los ejemplos de información que pueden usarse además de un estado de firma de LOH positivo para basar una clasificación de que es probable que respondan a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular incluyen, sin limitación, resultados de tratamiento anterior, mutaciones de ADN de línea germinal o somáticas, perfiles de expresión de genes o proteínas (por ejemplo, estado de ER/PR/HER2, niveles de PSA), histología tumoral (por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma seroso papilar, carcinoma mucinoso, carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal *in situ* (no invasivo), etc.), estadio de enfermedad, grado de tumor o cáncer (por ejemplo, muy diferenciado, moderadamente diferenciado o escasamente diferenciado (por ejemplo, Gleason, Bloom Richardson modificado), etc.), número de ciclos previos de tratamiento, etc.

Una vez clasificado como que es probable que responda a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular (por ejemplo, un régimen de tratamiento contra el cáncer que incluye el uso de un agente nocivo para el ADN, un inhibidor de PARP, radiación, o una combinación de los mismos), el paciente con cáncer puede tratarse con tal régimen de tratamiento contra el cáncer. Puede usarse cualquier método apropiado para tratar el cáncer en cuestión para tratar a un paciente con cáncer que se ha identificado que tiene células cancerosas que tienen un estado de firma de LOH positivo. Por ejemplo, pueden usarse fármacos de quimioterapia a base de platino o una combinación de fármacos de quimioterapia a base de platino para tratar cáncer tal como se describe en otra parte (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 3.892.790, 3.904.663, 7.759.510, 7.759.488 y 7.754.684. En algunos casos, pueden usarse antraciclinas o una combinación de antraciclinas para tratar cáncer tal como se describe en otra parte (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 3.590.028, 4.138.480, 4.950.738, 6.087.340, 7.868.040 y 7.485.707. En algunos casos, pueden usarse inhibidores de la topoisomerasa I o una combinación de inhibidores de la topoisomerasa I para tratar cáncer tal como se describe en otra parte (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.633.016 y 6.403.563. En algunos casos, pueden usarse inhibidores de PARP o una

combinación de inhibidores de PARP para tratar cáncer tal como se describe en otra parte (véanse, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.ºs 5.177.075, 7.915.280 y 7.351.701. En algunos casos, puede usarse radiación para tratar cáncer tal como se describe en otra parte (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5.295.944). En algunos casos, puede usarse una combinación que comprende diferentes agentes (por ejemplo, una combinación que comprende cualquiera de los fármacos de quimioterapia a base de platino, antraciclinas, inhibidores de la topoisomerasa I y/o inhibidores de PARP) con o sin tratamientos de radiación para tratar cáncer. En algunos casos, un tratamiento de combinación puede comprender cualquiera de los agentes o tratamientos anteriores (por ejemplo, un agente nocivo para el ADN, un inhibidor de PARP, radiación, o una combinación de los mismos) junto con otro agente o tratamiento, por ejemplo, un agente de taxano (por ejemplo, docetaxel, paclitaxel, abraxano), un factor de crecimiento o inhibidor de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, erlotinib, gefitinib, lapatinib, sunitinib, bevacizumab, cetuximab, trastuzumab, panitumumab), y/o un antimetabolito (por ejemplo, 5-fluorouracilo, metotrexato).

En algunos casos, los pacientes que se ha identificado que tienen células cancerosas con un genoma que carece de una firma de LOH pueden clasificarse, basándose al menos en parte en un estado de firma de LOH negativo, como que es menos probable que responda a un régimen de tratamiento que incluye un agente nocivo para el ADN, un inhibidor de PARP, radiación, o una combinación de los mismos. A su vez, tal paciente puede clasificarse como que es probable que responda a un régimen de tratamiento contra el cáncer que incluye el uso de uno o más agentes de tratamiento contra el cáncer no asociados con HDR, tal como un agente de taxano (por ejemplo, docetaxel, paclitaxel, abraxano), un factor de crecimiento o inhibidor de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo, erlotinib, gefitinib, lapatinib, sunitinib, bevacizumab, cetuximab, trastuzumab, panitumumab), y/o un agente antimetabolito (por ejemplo, 5-fluorouracilo, metotrexato). Una vez clasificado como que es probable que respondan a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular (por ejemplo, un régimen de tratamiento contra el cáncer que incluye el uso de un agente de tratamiento contra el cáncer no asociado con HDR), el paciente con cáncer puede tratarse con tal régimen de tratamiento contra el cáncer. Puede usarse cualquier método apropiado para el cáncer que está tratándose para tratar a un paciente con cáncer que se ha identificado que tiene células cancerosas que tienen un estado de firma de LOH negativo. Los ejemplos de información que pueden usarse además de un estado de firma de LOH negativo para basar una clasificación de que es probable que respondan a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular incluyen, sin limitación, resultados de tratamiento anterior, mutaciones de ADN de línea germinal o somáticas, perfiles de expresión de genes o proteínas (por ejemplo, estado de ER/PR/HER2, niveles de PSA), histología tumoral (por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma seroso papilar, carcinoma mucinoso, carcinoma ductal invasivo, carcinoma ductal *en situ* (no invasivo), etc.), estadio de enfermedad, grado de tumor o cáncer (por ejemplo, muy diferenciado, moderadamente diferenciado o escasamente diferenciado (por ejemplo, Gleason, Bloom Richardson modificado), etc.), número de ciclos previos de tratamiento, etc.

Una vez tratado durante un periodo de tiempo particular (por ejemplo, entre uno y seis meses), el paciente puede evaluarse para determinar si el régimen de tratamiento tiene o no efecto. Si se detecta un efecto beneficioso, el paciente puede continuar con el mismo régimen de tratamiento contra el cáncer o con uno similar. Si se detecta un beneficio mínimo o no se detecta beneficio, entonces pueden realizarse ajustes al régimen de tratamiento contra el cáncer. Por ejemplo, pueden aumentarse la dosis, la frecuencia de administración o la duración del tratamiento. En algunos casos, pueden añadirse agentes anticancerígenos adicionales al régimen de tratamiento o puede reemplazarse un agente anticancerígeno particular por uno o más agentes anticancerígenos diferentes. El paciente que está tratándose puede continuar monitorizándose según sea apropiado y pueden realizarse cambios en el régimen de tratamiento contra el cáncer según sea apropiado.

Tal como se describe en el presente documento, este documento proporciona métodos para evaluar pacientes para determinar células (por ejemplo, células cancerosas) que tienen un genoma que contiene una firma de LOH. Por ejemplo, uno o más médicos o profesionales sanitarios pueden determinar si un paciente contiene células cancerosas que tienen un genoma que contiene una firma de LOH. En algunos casos, uno o más médicos o profesionales sanitarios pueden determinar si un paciente contiene células cancerosas que tienen un genoma que contiene una firma de LOH mediante la obtención de una muestra de células cancerosas del paciente y la evaluación del genoma de las células cancerosas de la muestra de células cancerosas para determinar la presencia o ausencia de una firma de LOH tal como se describe en el presente documento.

En algunos casos, uno o más médicos o profesionales sanitarios pueden obtener una muestra de células cancerosas de un paciente y proporcionar esa muestra a un laboratorio de pruebas que tiene capacidad para evaluar el genoma de las células cancerosas de la muestra de células cancerosas para proporcionar una indicación sobre la presencia o ausencia de una firma de LOH tal como se describe en el presente documento. En tales casos, el uno o más médicos o profesionales sanitarios pueden determinar si un paciente contiene células cancerosas que tienen un genoma que contiene una firma de LOH al recibir información sobre la presencia o ausencia de una firma de LOH directa o indirectamente del laboratorio de pruebas. Por ejemplo, un laboratorio de pruebas, tras evaluar el genoma de las células cancerosas para determinar la presencia o ausencia de una firma de LOH tal como se describe en el presente documento, puede proporcionar a un médico o profesional sanitario, o acceso a, una historia clínica o informe oral, electrónico o escrito que proporciona un indicación sobre la presencia o ausencia de una firma de LOH para un paciente particular que está evaluándose. Una historia clínica o informe oral, electrónico o escrito de este tipo puede permitir que uno o más médicos o profesionales sanitarios determinen si un paciente particular que

está evaluándose contiene células cancerosas que tienen un genoma que contiene una firma de LOH.

Una vez que un médico o profesional sanitario o grupo de médicos o profesionales sanitarios determina que un paciente particular que está evaluándose contiene células cancerosas que tienen un genoma que contiene una firma de LOH, el médico o profesional sanitario (o grupo) puede clasificar a ese paciente como que tiene células cancerosas cuyo genoma contiene la presencia de una firma de LOH. En algunos casos, un médico o profesional sanitario o grupo de médicos o profesionales sanitarios puede diagnosticar que un paciente determinado que tiene células cancerosas cuyo genoma contiene la presencia de una firma de LOH, tiene células cancerosas que es probable que sean deficientes en HDR. Un diagnóstico de este tipo puede basarse únicamente en una determinación de que un paciente particular que está evaluándose contiene células cancerosas que tienen un genoma que contiene una firma de LOH o puede basarse al menos en parte en una determinación de que un paciente particular que está evaluándose contiene células cancerosas que tienen un genoma que contiene una firma de LOH. Por ejemplo, puede diagnosticarse que un paciente que se ha determinado que tiene células cancerosas cuyo genoma contiene la presencia de una firma de LOH es probable que sea deficiente en HDR basándose en la combinación de un estado de firma de LOH positivo y un estado deficiente en uno o más genes supresores de tumores (por ejemplo, *BRCA1/2*, *RAD51*), antecedentes familiares de cáncer, o la presencia de factores de riesgo de comportamiento (por ejemplo, tabaquismo).

En algunos casos, un médico o profesional sanitario o grupo de médicos o profesionales sanitarios puede diagnosticar que un paciente, que se ha determinado que tiene células cancerosas cuyo genoma contiene la presencia de una firma de LOH, tiene células cancerosas que es probable que contengan mutaciones genéticas en uno o más genes en la ruta de HDR. Un diagnóstico de este tipo puede basarse únicamente en una determinación de que un paciente particular que está evaluándose contiene células cancerosas que tienen un genoma que contiene una firma de LOH o puede basarse al menos en parte en una determinación de que un paciente particular que está evaluándose contiene células cancerosas que tienen un genoma que contiene una firma de LOH. Por ejemplo, puede diagnosticarse que un paciente que se ha determinado que tiene células cancerosas cuyo genoma contiene la presencia de una firma de LOH, tiene células cancerosas que es probable que contengan mutaciones genéticas en uno o más genes en la ruta de HDR basándose en la combinación de un estado de firma de LOH positivo y antecedentes familiares de cáncer, o la presencia de factores de riesgo de comportamiento (por ejemplo, tabaquismo).

En algunos casos, un médico o profesional sanitario o grupo de médicos o profesionales sanitarios puede diagnosticar que un paciente, que se ha determinado que tiene células cancerosas cuyo genoma contiene la presencia de una firma de LOH, tiene células cancerosas que es probable que respondan a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular. Un diagnóstico de este tipo puede basarse únicamente en una determinación de que un paciente particular que está evaluándose contiene células cancerosas que tienen un genoma que contiene una firma de LOH o puede basarse al menos en parte en una determinación de que un paciente particular que está evaluándose contiene células cancerosas que tienen un genoma que contiene una firma de LOH. Por ejemplo, puede diagnosticarse que un paciente que se ha determinado que tiene células cancerosas cuyo genoma contiene la presencia de una firma de LOH es probable que responda a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular basándose en la combinación de un estado de firma de LOH positivo y un estado deficiente en uno o más genes supresores de tumores (por ejemplo, *BRCA1/2*, *RAD51*), antecedentes familiares de cáncer, o la presencia de factores de riesgo de comportamiento (por ejemplo, tabaquismo). Tal como se describe en el presente documento, puede diagnosticarse que un paciente que se ha determinado que tiene células cancerosas cuyo genoma contiene la presencia de una firma de LOH es probable que responda a un régimen de tratamiento contra el cáncer que incluye el uso de un fármaco de quimioterapia a base de platino tal como cisplatino, carboplatino, oxaliplatino o picoplatino, una antraciclina tal como epirubicina o doxorubicina, un inhibidor de la topoisomerasa I tal como camptotecina, topotecán o irinotecán, un inhibidor de PARP, radiación, una combinación de los mismos, o una combinación de cualquiera de los anteriores con otro agente anticancerígeno.

Una vez que un médico o profesional sanitario o grupo de médicos o profesionales sanitarios determina que un paciente particular que está evaluándose contiene células cancerosas que tienen un genoma que carece de una firma de LOH, el médico o profesional sanitario (o grupo) puede clasificar a ese paciente como que tiene células cancerosas cuyo genoma contiene una ausencia de una firma de LOH. En algunos casos, un médico o profesional sanitario o grupo de médicos o profesionales sanitarios puede diagnosticar que un paciente, que se ha determinado que tiene células cancerosas que contienen un genoma que carece de la presencia de una firma de LOH, tiene células cancerosas que es probable que tengan HDR funcional. En algunos casos, un médico o profesional sanitario o grupo de médicos o profesionales sanitarios puede diagnosticar que un paciente, que se ha determinado que tiene células cancerosas que no es probable que contengan mutaciones genéticas en uno o más genes en la ruta de HDR. En algunos casos, un médico o profesional sanitario o grupo de médicos o profesionales sanitarios puede diagnosticar que un paciente, que se ha determinado que tiene células cancerosas que contienen un genoma que carece de la presencia de una firma de LOH o contiene un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma, tiene células cancerosas que es menos probable que respondan a un fármaco de quimioterapia a base de platino tal como cisplatino, carboplatino, oxaliplatino o picoplatino, una antraciclina tal como epirubicina o doxorubicina, un inhibidor de la topoisomerasa I tal como camptotecina, topotecán o irinotecán, un inhibidor de PARP o radiación, y/o que es más probable que responda a un régimen de tratamiento contra el cáncer que incluye

el uso de un agente de tratamiento contra el cáncer no asociado con HDR tal como uno o más agentes de taxano, factor de crecimiento o inhibidores de receptor de factor de crecimiento, agentes antimetabolito, etc.

Tal como se describe en el presente documento, este documento también proporciona métodos para realizar un análisis de diagnóstico de una muestra de ácido nucleico (por ejemplo, una muestra de ácido nucleico genómico o una muestra de ácido nucleico genómico amplificado) de un paciente con cáncer para determinar si las células cancerosas dentro del paciente tienen un genoma que contiene una firma de LOH y/o un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma. Por ejemplo, uno o más técnicos de laboratorio o profesionales de laboratorio pueden detectar la presencia o ausencia de una firma de LOH en el genoma de las células cancerosas del paciente o la presencia o ausencia de un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma en el genoma de las células cancerosas del paciente. En algunos casos, uno o más técnicos de laboratorio o profesionales de laboratorio pueden detectar la presencia o ausencia de una firma de LOH o la presencia o ausencia de un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma en el genoma de las células cancerosas del paciente (a) recibiendo una muestra de células cancerosas obtenidas del paciente, recibiendo una muestra de ácido nucleico genómico obtenida de las células cancerosas obtenidas del paciente, o recibiendo una muestra de ácido nucleico enriquecido y/o amplificado obtenida de las células cancerosas obtenidas del paciente y (b) realizando un análisis (por ejemplo, un ensayo basado en matriz de SNP o un ensayo basado en secuenciación) usando el material recibido para detectar la presencia o ausencia de una firma de LOH o la presencia o ausencia de un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma tal como se describe en el presente documento. En algunos casos, uno o más técnicos de laboratorio o profesionales de laboratorio pueden recibir una muestra que va a analizarse (por ejemplo, una muestra de células cancerosas obtenida del paciente, una muestra de ácido nucleico genómico obtenida de las células cancerosas obtenidas del paciente, o una muestra de ácido nucleico enriquecido y/o amplificado obtenida de las células cancerosas obtenidas del paciente) directa o indirectamente de un médico o profesional sanitario.

Una vez que un técnico de laboratorio o profesional de laboratorio o grupo de técnicos de laboratorio o profesionales de laboratorio detecta la presencia de una firma de LOH tal como se describe en el presente documento, el técnico de laboratorio o profesional de laboratorio (o grupo) puede identificar que el paciente en cuyas células cancerosas se detectó que tienen una firma de LOH, tiene células cancerosas con un estado de firma de LOH positivo. Por ejemplo, uno o más técnicos de laboratorio o profesionales de laboratorio pueden identificar que un paciente que tiene células cancerosas en las que se detectó que tienen una firma de LOH, tiene células cancerosas con un estado de firma de LOH positivo asociando ese estado de firma de LOH positivo o el resultado (o resultados o un resumen de resultados) del análisis de diagnóstico realizado con el nombre, la historia clínica, el identificador simbólico/numérico del paciente correspondiente, o una combinación de los mismos. En algunos casos, un técnico de laboratorio o profesional de laboratorio o grupo de técnicos de laboratorio o profesionales de laboratorio puede identificar que un paciente que tiene células cancerosas en las que se detectó que tienen una firma de LOH, tiene células cancerosas potencialmente deficientes en HDR asociando el estado de firma de LOH positivo, el estado potencialmente deficiente en HDR, o el resultado (o resultados o un resumen de resultados) del análisis de diagnóstico realizado con el nombre, la historia clínica, el identificador simbólico/numérico del paciente correspondiente, o una combinación de los mismos. Tal identificación puede basarse únicamente en detectar la presencia de una firma de LOH o puede basarse al menos en parte en detectar la presencia de una firma de LOH. Por ejemplo, un técnico de laboratorio o profesional de laboratorio puede identificar que un paciente que tiene células cancerosas en las que se detectó que tienen una firma de LOH, tiene células cancerosas potencialmente deficientes en HDR basándose en una combinación de un estado de firma de LOH positivo y los resultados de otras pruebas genéticas y bioquímicas realizadas en el laboratorio de pruebas.

En algunos casos, un técnico de laboratorio o profesional de laboratorio o grupo de técnicos de laboratorio o profesionales de laboratorio puede identificar que un paciente que tiene células cancerosas en las que se detectó que tienen una firma de LOH, tiene células cancerosas que contienen potencialmente una mutación genética en uno o más genes en la ruta de HDR asociando el estado de firma de LOH positivo, la presencia potencial de una mutación genética en uno o más genes en la ruta de HDR, o el resultado (o resultados o un resumen de resultados) del análisis de diagnóstico realizado con el nombre, la historia clínica, el identificador simbólico/numérico del paciente correspondiente, o una combinación de los mismos. Tal identificación puede basarse únicamente en detectar la presencia de una firma de LOH o puede basarse al menos en parte en detectar la presencia de una firma de LOH. Por ejemplo, un técnico de laboratorio o profesional de laboratorio puede identificar que un paciente que tiene células cancerosas en las que se detectó que tienen una firma de LOH, tiene células cancerosas que contienen potencialmente una mutación genética en uno o más genes en la ruta de HDR basándose en una combinación de un estado de firma de LOH positivo y los resultados de otras pruebas genéticas y bioquímicas realizadas en el laboratorio de pruebas.

En algunos casos, un técnico de laboratorio o profesional de laboratorio o grupo de técnicos de laboratorio o profesionales de laboratorio puede identificar que un paciente que tiene células cancerosas en las que se detectó que tienen una firma de LOH, tiene células cancerosas que es probable que respondan a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular asociando el estado de firma de LOH positivo, un estado potencialmente deficiente en HDR, una presencia potencial de un estado deficiente en uno o más genes en la ruta de HDR, o el resultado (o resultados o un resumen de resultados) del análisis de diagnóstico realizado con el nombre, la historia clínica, el identificador simbólico/numérico del paciente correspondiente, o una combinación de los mismos. Tal identificación

puede basarse únicamente en detectar la presencia de una firma de LOH o puede basarse al menos en parte en detectar la presencia de una firma de LOH. Por ejemplo, un técnico de laboratorio o profesional de laboratorio puede identificar que un paciente que tiene células cancerosas en las que se detectó que tienen una firma de LOH, tiene células cancerosas que es probable que respondan a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular basándose en una combinación de un estado de firma de LOH positivo y los resultados de otras pruebas genéticas y bioquímicas realizadas en el laboratorio de pruebas.

Una vez que un técnico de laboratorio o profesional de laboratorio o grupo de técnicos de laboratorio o profesionales de laboratorio detecta la ausencia de una firma de LOH, el técnico de laboratorio o profesional de laboratorio (o grupo) puede identificar que el paciente en cuyas células cancerosas se detectó que carecen de una firma de LOH, tiene células cancerosas con un estado de firma de LOH negativo. Por ejemplo, uno o más técnicos de laboratorio o profesionales de laboratorio pueden identificar que un paciente que tiene células cancerosas en las que se detectó que carecen de una firma de LOH, tiene células cancerosas con un estado de firma de LOH negativo asociando ese estado de firma de LOH negativo o el resultado (o resultados o un resumen de resultados) del análisis de diagnóstico realizado con el nombre, la historia clínica, el identificador simbólico/numérico del paciente correspondiente, o una combinación de los mismos. En algunos casos, un técnico de laboratorio o profesional de laboratorio o grupo de técnicos de laboratorio o profesionales de laboratorio puede identificar que un paciente que tiene células cancerosas en las que se detectó que carecen de una firma de LOH, tiene células cancerosas con HDR potencialmente intacto asociando el estado de firma de LOH negativo, el estado de HDR potencialmente intacto, o el resultado (o resultados o un resumen de resultados) del análisis de diagnóstico realizado con el nombre, la historia clínica, el identificador simbólico/numérico del paciente correspondiente, o una combinación de los mismos.

En algunos casos, un técnico de laboratorio o profesional de laboratorio o grupo de técnicos de laboratorio o profesionales de laboratorio puede identificar que un paciente que tiene células cancerosas en las que se detectó que carecen de una firma de LOH, tiene células cancerosas con genes potencialmente intactos de la ruta de HDR asociando el estado de firma de LOH negativo, la ausencia potencial de mutaciones genéticas en genes de la ruta de HDR, o el resultado (o resultados o un resumen de resultados) del análisis de diagnóstico realizado con el nombre, la historia clínica, el identificador simbólico/numérico del paciente correspondiente, o una combinación de los mismos.

En algunos casos, un técnico de laboratorio o profesional de laboratorio o grupo de técnicos de laboratorio o profesionales de laboratorio puede identificar que un paciente que tiene células cancerosas en las que se detectó que carecen de una firma de LOH, tiene células cancerosas que es menos probable que respondan a un tratamiento particular (por ejemplo, un fármaco de quimioterapia a base de platino tal como cisplatino, carboplatino, oxaliplatino o picoplatino, una antraciclina tal como epirubicina o doxorubicina, un inhibidor de la topoisomerasa I tal como camptotecina, topotecán o irinotecán, un inhibidor de PARP tal como iniparib, olaparib o veliparib, o radiación) y/o que es más probable que respondan a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular (por ejemplo, un régimen de tratamiento contra el cáncer que incluye el uso de un agente de tratamiento contra el cáncer no asociado con HDR) asociando el estado de firma de LOH negativo, un estado de HDR potencialmente intacto, una ausencia potencial de mutaciones genéticas en genes de la ruta de HDR, o el resultado (o resultados o un resumen de resultados) del análisis de diagnóstico realizado con el nombre, la historia clínica, el identificador simbólico/numérico del paciente correspondiente, o una combinación de los mismos.

Una vez que un técnico de laboratorio o profesional de laboratorio o grupo de técnicos de laboratorio o profesionales de laboratorio detecta la presencia de un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma, el técnico de laboratorio o profesional de laboratorio (o grupo) puede identificar que el paciente en cuyas células cancerosas se detectó que tienen un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma, es probable que tenga células cancerosas con un estado de BRCA1 y BRCA2 intacto. Por ejemplo, uno o más técnicos de laboratorio o profesionales de laboratorio pueden identificar que un paciente que tiene células cancerosas en las que se detectó que tienen un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma es probable que tenga células cancerosas con un estado de BRCA1 y BRCA2 intacto asociando la presencia de un número aumentado de regiones de LOH que cubren todo el cromosoma o el resultado (o resultados o un resumen de resultados) del análisis de diagnóstico realizado con el nombre, la historia clínica, el identificador simbólico/numérico del paciente correspondiente, o una combinación de los mismos.

La figura 15 muestra un procedimiento a modo de ejemplo mediante el cual un sistema informático (o un programa informático (por ejemplo, software) que contiene instrucciones ejecutables por ordenador) puede identificar loci o regiones de LOH a partir de datos de genotipo tal como se describe en el presente documento. Si la razón observada de las señales de dos alelos A y B, es de dos a uno, hay dos posibilidades. La primera posibilidad es que las células cancerosas tengan LOH con delección del alelo B en una muestra con una contaminación del 50% con células normales. La segunda posibilidad es que no haya LOH, pero que el alelo A esté duplicado en una muestra sin contaminación con células normales. El procedimiento comienza en el recuadro 1500, donde el sistema informático recoge los siguientes datos; (1) intensidades de señal normalizadas específicas de muestra para ambos alelos de cada locus y (2) conjunto de parámetros específicos de ensayo (específicos para diferentes matrices de SNP y para enfoque basado en secuencia) definidos basándose en el análisis de un gran número de muestras con perfiles de ASCN conocidos. Tal como se describe en el presente documento, puede usarse cualquier ensayo apropiado, tal como un ensayo basado en matriz de SNP o un ensayo basado en secuenciación, para evaluar loci a

lo largo de un cromosoma para determinar la homocigosidad o heterocigosidad. En algunos casos, puede usarse un sistema que incluye un detector de señales y un ordenador para recoger datos (por ejemplo, señales fluorescentes o resultados de secuenciación) en cuanto a la naturaleza homocigota o heterocigota de la pluralidad de loci (por ejemplo, intensidades de señal normalizadas específicas de muestra para ambos alelos de cada locus). En el recuadro 1510, se reconstruyen los números de copias específicas de alelo (ASCN) en cada locus (por ejemplo, cada SNP). Los ASCN son los números de copias tanto de los alelos paternos como de los maternos. En el recuadro 1530, se usa una función de probabilidad para determinar si un locus homocigoto o región de loci homocigotos se debe a LOH. Esto puede ser conceptualmente análogo a un algoritmo descrito anteriormente diseñado para reconstruir el número de copias totales (en lugar de ASCN) en cada locus (por ejemplo, SNP). Véase la solicitud internacional n.º PCT/US2011/026098 concedida a Abkevish *et al.* La función de probabilidad puede maximizarse con respecto a los ASCN de todos los loci, al nivel de contaminación con tejido benigno, al número de copias totales promediado con respecto al genoma completo y al nivel de ruido específico de la muestra. En el recuadro 1540, se determina una región de LOH como un tramo de SNP siendo cero uno de los ASCN (el paterno o el materno).

La figura 3 muestra un procedimiento a modo de ejemplo mediante el cual un sistema informático puede determinar la presencia o ausencia de una firma de LOH. El procedimiento comienza en el recuadro 300, donde el sistema informático recoge datos en cuanto a la naturaleza homocigota o heterocigota de una pluralidad de loci a lo largo de un cromosoma. Tal como se describe en el presente documento, puede usarse cualquier ensayo apropiado, tal como un ensayo basado en matriz de SNP o un ensayo basado en secuenciación, para evaluar loci a lo largo de un cromosoma para determinar la homocigosidad o heterocigosidad. En algunos casos, puede usarse un sistema que incluye un detector de señales y un ordenador para recoger datos (por ejemplo, señales fluorescentes o resultados de secuenciación) en cuanto a la naturaleza homocigota o heterocigota de la pluralidad de loci. En el recuadro 310, el sistema informático evalúa los datos en cuanto a la naturaleza homocigota o heterocigota de una pluralidad de loci así como a la ubicación o relación espacial de cada locus para determinar la longitud de cualquier región de LOH presente a lo largo de un cromosoma. En el recuadro 320, el sistema informático evalúa los datos en cuanto al número de regiones de LOH detectadas y a la longitud de cada región de LOH detectada para determinar el número de regiones de LOH que tienen una longitud (a) mayor que o igual al número preestablecido de Mb (por ejemplo, 15 Mb) y (b) menor que una longitud completa del cromosoma que contiene esa región de LOH. En el recuadro 330, el sistema informático formatea una salida proporcionando una indicación de la presencia o ausencia de una firma de LOH. Una vez formateada, el sistema informático puede presentar la salida a un usuario (por ejemplo, un técnico de laboratorio, médico o profesional sanitario). Tal como se describe en el presente documento, la presencia o ausencia de una firma de LOH puede usarse para proporcionar una indicación sobre un estado de HDR probable del paciente, una indicación sobre la presencia o ausencia probable de mutaciones genéticas en genes de la ruta de HDR, y/o una indicación sobre los posibles regímenes de tratamiento contra el cáncer.

La figura 4 es un diagrama de un ejemplo de un dispositivo informático 1400 y un dispositivo informático móvil 1450, que pueden usarse con las técnicas descritas en el presente documento. Se pretende que el dispositivo informático 1400 represente diversas formas de ordenadores digitales, tales como ordenadores portátiles, ordenadores de sobremesa, estaciones de trabajo, asistentes personales digitales, servidores, servidores blade, ordenadores centrales, y otros ordenadores apropiados. Se pretende que el dispositivo informático 1450 represente diversas formas de dispositivos móviles, tales como asistentes personales digitales, teléfonos móviles, teléfonos inteligentes y otros dispositivos informáticos similares. Se pretende que los componentes mostrados en el presente documento, sus conexiones y relaciones, y sus funciones, sean únicamente a modo de ejemplo.

El dispositivo informático 1400 incluye un procesador 1402, la memoria 1404, un dispositivo de almacenamiento 1406, una interfaz de alta velocidad 1408 que se conecta a la memoria 1404 y a puertos de expansión de alta velocidad 1410, y una interfaz de baja velocidad 1415 que se conecta al bus de baja velocidad 1414 y al dispositivo de almacenamiento 1406. Cada uno de los componentes 1402, 1404, 1406, 1408, 1410 y 1415, está interconectado usando diversos buses, y puede montarse en una placa base común o de otras maneras según sea apropiado. El procesador 1402 puede procesar instrucciones para su ejecución dentro del dispositivo informático 1400, incluyendo instrucciones almacenadas en la memoria 1404 o en el dispositivo de almacenamiento 1406 para presentar información gráfica para una GUI en un dispositivo de entrada/salida externo, tal como la pantalla 1416 acoplada a la interfaz de alta velocidad 1408. Además, pueden usarse múltiples procesadores y/o múltiples buses, según sea apropiado, junto con múltiples memorias y tipos de memoria. Además, pueden conectarse múltiples dispositivos informáticos 1400, proporcionando cada dispositivo partes de las operaciones necesarias (por ejemplo, como banco de servidor, un grupo de servidores blade, o un sistema de procesadores múltiples).

La memoria 1404 almacena información dentro del dispositivo informático 1400.

La memoria 1404 puede ser una unidad o unidades de memoria volátil.

La memoria 1404 puede ser una unidad o unidades de memoria no volátil. La memoria 1404 también puede ser otra forma de medio legible por ordenador, tal como un disco magnético u óptico.

El dispositivo de almacenamiento 1406 puede proporcionar almacenamiento masivo para el dispositivo informático 1400. El dispositivo de almacenamiento 1406 puede ser o puede contener un medio legible por ordenador, tal como un dispositivo de disquete, un dispositivo de disco duro, un dispositivo de disco óptico o un dispositivo de cinta, una

memoria flash u otro dispositivo de memoria en estado sólido similar, o una red de dispositivos, incluyendo dispositivos en una red de área de almacenamiento u otras configuraciones. Un producto de programa informático puede incorporarse de manera tangible en un portador de información. El producto de programa informático también puede contener instrucciones que, cuando se ejecutan, realizan uno o más métodos, tales como los descritos en el presente documento. El portador de información es un medio legible por máquina u ordenador, tal como la memoria 1404, el dispositivo de almacenamiento 1406, memoria en procesador 1402, o una señal propagada.

El controlador de alta velocidad 1408 gestiona operaciones intensivas de banda ancha para el dispositivo informático 1400, mientras que el controlador de baja velocidad 1415 gestiona operaciones intensivas de banda ancha inferior. Tal asignación de funciones es únicamente a modo de ejemplo.

El controlador de alta velocidad 1408 puede acoplarse a la memoria 1404, la pantalla 1416 (por ejemplo, a través de un acelerador o procesador de gráficos) y a puertos de expansión de alta velocidad 1410, que pueden aceptar diversas tarjetas de expansión (no mostradas). El controlador de baja velocidad 1415 puede acoplarse al dispositivo de almacenamiento 1406 y al puerto de expansión de baja velocidad 1414. El puerto de expansión de baja velocidad, que puede incluir diversos puertos de comunicación (por ejemplo, USB, Bluetooth, Ethernet o Ethernet inalámbrico) puede acoplarse a uno o más dispositivos de entrada/salida, tales como un teclado, un dispositivo apuntador, un escáner, un lector óptico, un detector de señales fluorescentes o un dispositivo en red tal como un conmutador o encaminador, por ejemplo, a través de un adaptador en red.

El dispositivo informático 1400 puede implementarse de varias formas diferentes, tal como se muestra en la figura. Por ejemplo, puede implementarse como un servidor 1420 convencional, o múltiples veces en un grupo de tales servidores. También puede implementarse como parte de un sistema de servidores en bastidor 1424. Además, puede implementarse en un ordenador personal tal como un ordenador portátil 1422. Alternativamente, pueden combinarse componentes del dispositivo informático 1400 con otros en un dispositivo móvil (no mostrado), tal como el dispositivo 1450. Cada uno de tales dispositivos puede contener uno o más dispositivos informáticos 1400, 1450 y un sistema completo puede estar constituido por múltiples dispositivos informáticos 1400, 1450 que se comunican entre sí.

El dispositivo informático 1450 incluye un procesador 1452, la memoria 1464, un dispositivo de entrada/salida tal como una pantalla 1454, una interfaz de comunicación 1466 y un transceptor 1468, entre otros componentes (por ejemplo, un escáner, un lector óptico, un detector de señales fluorescentes). El dispositivo 1450 también puede estar dotado de un dispositivo de almacenamiento, tal como un medio Microdrive u otro dispositivo, para proporcionar almacenamiento adicional. Cada uno de los componentes 1450, 1452, 1464, 1454, 1466 y 1468, se interconectan usando diversos buses, y varios de los componentes pueden montarse en una placa base común o de otras maneras según sea apropiado.

El procesador 1452 puede ejecutar instrucciones dentro del dispositivo informático 1450, incluyendo instrucciones almacenadas en la memoria 1464. El procesador puede implementarse como un conjunto de chips que incluyen procesadores analógicos y digitales separados y múltiples. El procesador puede proporcionar, por ejemplo, la coordinación de los otros componentes del dispositivo 1450, tal como control de interfaces de usuario, aplicaciones ejecutadas por el dispositivo 1450, y comunicación inalámbrica por el dispositivo 1450.

El procesador 1452 puede comunicarse con un usuario a través de la interfaz de control 1458 y la interfaz de pantalla 1456 acopladas a una pantalla 1454. La pantalla 1454 puede ser, por ejemplo, una pantalla TFT LCD (pantalla de cristal líquido con transistor de película delgada) o una pantalla OLED (diodo orgánico emisor de luz), u otra tecnología de pantalla adecuada. La interfaz de pantalla 1456 puede comprender el conjunto de circuitos apropiado para accionar la pantalla 1454 para presentar información gráfica y otra al usuario. La interfaz de control 1458 puede recibir instrucciones de un usuario y convertirlas en comunicación para el procesador 1452. Además, puede proporcionarse una interfaz externa 1462 en comunicación con el procesador 1452, para permitir comunicación de área cercana del dispositivo 1450 con otros dispositivos. La interfaz externa 1462 puede proporcionar, por ejemplo, una comunicación por cable, o comunicación inalámbrica, y también pueden usarse múltiples interfaces.

La memoria 1464 almacena información dentro del dispositivo informático 1450. La memoria 1464 puede implementarse como uno o más de un medio o medios legible(s) por ordenador, una unidad o unidades de memoria volátil, o una unidad o unidades de memoria no volátil. La memoria de expansión 1474 también puede proporcionarse y conectarse al dispositivo 1450 a través de la interfaz de expansión 1472, que puede incluir, por ejemplo, una interfaz de tarjeta SIMM (módulo de memoria en línea simple). Una memoria de expansión 1474 de este tipo puede proporcionar espacio de almacenamiento extra para el dispositivo 1450, o también puede almacenar aplicaciones u otra información para el dispositivo 1450. Por ejemplo, la memoria de expansión 1474 puede incluir instrucciones para llevar a cabo o complementar los procedimientos descritos en el presente documento, y puede incluir también información segura. Por tanto, por ejemplo, la memoria de expansión 1474 puede proporcionarse como un módulo de seguridad para el dispositivo 1450, y puede programarse con instrucciones que permiten el uso seguro del dispositivo 1450. Además, pueden proporcionarse aplicaciones seguras a través de la tarjeta SIMM, junto con información adicional, tal como colocación de la información de identificación en la tarjeta SIMM de manera que no pueda interceptarse.

La memoria puede incluir, por ejemplo, memoria flash y/o memoria NVRAM, tal como se comenta a continuación. Un producto de programa informático puede incorporarse de manera tangible en un portador de información. El producto de programa informático contiene instrucciones que, cuando se ejecutan, realizan uno o más métodos, tales como los descritos en el presente documento. El portador de información es un medio legible por máquina u ordenador, tal como la memoria 1464, la memoria de expansión 1474, la memoria en procesador 1452, o una señal propagada que puede recibirse, por ejemplo, a través del transceptor 1468 o la interfaz externa 1462.

El dispositivo 1450 puede comunicarse de manera inalámbrica a través de la interfaz de comunicación 1466, que puede incluir un conjunto de circuitos de procesamiento de señales digitales cuando sea necesario. La interfaz de comunicación 1466 puede proporcionar comunicaciones según diversos modos o protocolos, tales como llamadas de voz GSM, mensajería SMS, EMS o MMS, CDMA, TDMA, PDC, WCDMA, CDMA2000 o GPRS, entre otros. Una comunicación de este tipo puede producirse, por ejemplo, a través del transceptor de radiofrecuencia 1468. Además, puede producirse comunicación de corto alcance, tal como usando Bluetooth, WiFi, u otro transceptor de este tipo (no mostrado). Además, el módulo receptor GPS (sistema de posicionamiento global) 1470 puede proporcionar datos inalámbricos relacionados con navegación y ubicación adicionales al dispositivo 1450, que pueden usarse según sea apropiado por las aplicaciones que se ejecutan en el dispositivo 1450.

El dispositivo 1450 también puede comunicar de manera audible usando codificador-decodificador de audio 1460, que puede recibir información verbal de un usuario y convertirla en información digital que puede usarse. El codificador-decodificador de audio 1460 puede generar asimismo un sonido audible por un usuario, tal como a través de un altavoz, por ejemplo, en un auricular del dispositivo 1450. Un sonido de este tipo puede incluir sonido de llamadas telefónicas de voz, puede incluir un sonido registrado (por ejemplo, mensajes de voz, archivos de música, etc.) y también puede incluir sonido generado por aplicaciones que funcionan en el dispositivo 1450.

El dispositivo informático 1450 puede implementarse de varias formas diferentes, tal como se muestra en la figura. Por ejemplo, puede implementarse como un teléfono móvil 1480. También puede implementarse como parte de un teléfono inteligente 1482, asistente personal digital, u otro dispositivo móvil similar.

Pueden realizarse diversas implementaciones de los sistemas y técnicas descritos en el presente documento en conjuntos de circuitos electrónicos digitales, conjuntos de circuitos integrados, ASIC (circuitos integrados específicos de aplicación) diseñados especialmente, hardware, firmware, software informático, y/o combinaciones de los mismos. Estas diversas implementaciones pueden incluir la implementación en uno o más programas informáticos que pueden ejecutarse y/o interpretarse en un sistema programable incluyendo al menos un procesador programable, que puede ser de uso general o especial, acoplado para recibir datos e instrucciones de, y para transmitir datos e instrucciones a, un sistema de almacenamiento, al menos un dispositivo de entrada y al menos un dispositivo de salida.

Estos programas informáticos (también conocidos como programas, software, aplicaciones o código de software) incluyen instrucciones de máquina para un procesador programable, y pueden implementarse en un lenguaje de programación procedimental de alto nivel y/o orientado al objeto, y/o en lenguaje ensamblador/de máquina. Tal como se usa en el presente documento, los términos "medio legible por máquina" y "medio legible por ordenador" se refieren a cualquier producto de programa informático, aparato y/o dispositivo (por ejemplo, discos magnéticos, discos ópticos, memoria y dispositivos lógicos programables (PLD)) usados para proporcionar instrucciones y/o datos de máquina a un procesador programable, incluyendo un medio legible por máquina que recibe instrucciones de máquina como una señal que puede leerse por máquina. El término "señal legible por máquina" se refiere a cualquier señal usada para proporcionar instrucciones y/o datos de máquina a un procesador programable.

Para proporcionar la interacción con un usuario, los sistemas y las técnicas descritos en el presente documento pueden implementarse en un ordenador que tiene un dispositivo de presentación visual (por ejemplo, un monitor CRT (tubo de rayos catódicos) o LCD (pantalla de cristal líquido) para presentar visualmente información al usuario y un teclado y un dispositivo apuntador (por ejemplo, un ratón o una bola de control del cursor) mediante los cuales el usuario puede proporcionar la entrada al ordenador. También pueden usarse otros tipos de dispositivos para proporcionar la interacción con un usuario; por ejemplo, la retroalimentación proporcionada al usuario puede ser cualquier forma de retroalimentación sensorial (por ejemplo, retroalimentación visual, retroalimentación auditiva o retroalimentación táctil); y la entrada del usuario puede recibirse de cualquier forma, incluyendo entrada acústica, verbal o táctil.

Los sistemas y técnicas descritos en el presente documento pueden implementarse en un sistema informático que incluye un componente final (por ejemplo, como un servidor de datos), o que incluye un componente de middleware (por ejemplo, un servidor de aplicación), o que incluye un componente de inicio (por ejemplo, un ordenador de cliente que tiene una interfaz gráfica de usuario o un navegador web a través del cual un usuario puede interactuar con una implementación de los sistemas y técnicas descritos en el presente documento), o cualquier combinación de tales componentes finales, de middleware o de inicio. Los componentes del sistema pueden interconectarse mediante cualquier forma o medio de comunicación de datos digitales (por ejemplo, una red de comunicación). Los ejemplos de redes de comunicación incluyen una red de área local ("LAN"), una red de área amplia ("WAN") e Internet.

El sistema informático puede incluir clientes y servidores. Un cliente y un servidor están generalmente alejados entre sí y normalmente interactúan a través de una red de comunicación. La relación del cliente y el servidor surge en virtud de programas informáticos que se ejecutan en los ordenadores respectivos y que tienen una relación de cliente-servidor entre sí.

5 En algunos casos, un sistema informático puede estar configurado para incluir uno o más analizadores de muestras. Un analizador de muestras puede estar configurado para producir una pluralidad de señales sobre el ADN genómico de al menos un par de cromosomas humanos de una célula cancerosa. Por ejemplo, un analizador de muestras puede producir señales que pueden interpretarse de una manera que identifique la naturaleza homocigota o heterocigota de loci a lo largo de un cromosoma. En algunos casos, un analizador de muestras puede estar configurado para llevar a cabo una o más etapas de un ensayo basado en matriz de SNP o un ensayo basado en secuenciación y puede estar configurado para producir y/o capturar señales de tales ensayos. En algunos casos, un sistema informático puede estar configurado para incluir un dispositivo informático. En tales casos, el dispositivo informático puede estar configurado para recibir señales de un analizador de muestras. El dispositivo informático puede incluir instrucciones ejecutables por ordenador o un programa informático (por ejemplo, software) que contiene instrucciones ejecutables por ordenador para llevar a cabo uno o más de los métodos o etapas descritos en el presente documento. En algunos casos, tales instrucciones ejecutables por ordenador pueden indicar a un dispositivo informático que analice señales procedentes de un analizador de muestras, procedentes de otro dispositivo informático, procedentes de un ensayo basado en matriz de SNP o procedentes de un ensayo basado en secuenciación. El análisis de tales señales puede llevarse a cabo para determinar genotipos, homocigosidad en determinados loci, regiones de homocigosidad, el número de regiones de LOH, para determinar el tamaño de las regiones de LOH, para determinar el número de regiones de LOH que tienen un tamaño o intervalo de tamaños particular, para determinar si una muestra es positiva o no para una firma de LOH, para determinar el número de regiones indicadoras de LOH en al menos un par de cromosomas humanos, para determinar una probabilidad de una deficiencia en genes BRCA1 y/o BRCA2, para determinar una probabilidad de una deficiencia en HDR, para determinar una probabilidad de que un paciente con cáncer responderá a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular (por ejemplo, un régimen que incluye un agente nocivo para el ADN, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa I, radiación, un inhibidor de PARP, o una combinación de los mismos), o para determinar una combinación de estos puntos.

30 En algunos casos, un sistema informático dado a conocer en el presente documento puede incluir instrucciones ejecutables por ordenador o un programa informático (por ejemplo, software) que contiene instrucciones ejecutables por ordenador para formatear una salida proporcionando una indicación sobre el número de regiones de LOH, el tamaño de regiones de LOH, el número de regiones de LOH que tiene un tamaño o intervalo de tamaños particular, si una muestra es positiva o no para una firma de LOH, el número de regiones indicadoras de LOH en al menos un par de cromosomas humanos, una probabilidad de una deficiencia en genes BRCA1 y/o BRCA2, una probabilidad de una deficiencia en HDR, una probabilidad de que un paciente con cáncer responderá a un régimen de tratamiento contra el cáncer particular (por ejemplo, un régimen que incluye un agente nocivo para el ADN, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa I, radiación, un inhibidor de PARP, o una combinación de los mismos), o una combinación de estos puntos. En algunos casos, un sistema informático dado a conocer en el presente documento puede incluir instrucciones ejecutables por ordenador o un programa informático (por ejemplo, software) que contiene instrucciones ejecutables por ordenador para determinar un régimen de tratamiento deseado contra el cáncer para un paciente particular basándose al menos en parte en la presencia o ausencia de una firma de LOH o en el número de regiones indicadoras de LOH.

45 En algunos casos, un sistema informático dado a conocer en el presente documento puede incluir un dispositivo de procesamiento previo configurado para procesar una muestra (por ejemplo, células cancerosas) de manera que puede realizarse un ensayo basado en matriz de SNP o un ensayo basado en secuenciación. Los ejemplos de dispositivos de procesamiento previo incluyen, sin limitación, dispositivos configurados para enriquecer poblaciones celulares en células cancerosas en contraposición a células no cancerosas, dispositivos configurados para lisar células y/o ácido nucleico genómico extraído, y dispositivos configurados para enriquecer una muestra en fragmentos de ADN genómico particulares.

50 Este documento también proporciona kits para evaluar muestras (por ejemplo, células cancerosas) tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, este documento proporciona kits para evaluar células cancerosas para determinar la presencia de una firma de LOH o para determinar el número de regiones indicadoras de LOH en al menos un par de cromosomas humanos. Un kit puede incluir o bien sondas de SNP (por ejemplo, una matriz de sondas de SNP para llevar a cabo un ensayo basado en matriz de SNP descrito en el presente documento) o bien cebadores (por ejemplo, cebadores diseñados para secuenciar regiones de SNP a través de un ensayo basado en secuenciación) en combinación con un producto de programa informático que contiene instrucciones ejecutables por ordenador para llevar a cabo uno o más de los métodos o etapas descritos en el presente documento (por ejemplo, instrucciones ejecutables por ordenador para determinar el número de regiones de LOH que tienen un tamaño o intervalo de tamaños particular). En algunos casos, un kit puede incluir al menos 500, 1000, 10.000, 25.000 o 50.000 sondas de SNP que pueden hibridarse con regiones polimórficas del ADN genómico humano. En algunos casos, un kit puede incluir al menos 500, 1000, 10.000, 25.000, o 50.000 cebadores que pueden secuenciar regiones polimórficas del ADN genómico humano. En algunos casos, un kit puede incluir uno o más componentes para realizar un ensayo basado en matriz de SNP o un ensayo basado en secuenciación. Los ejemplos de tales otros

componentes incluyen, sin limitación, tampones, secuenciación de nucleótidos, enzimas (por ejemplo, polimerasas), etc. Este documento también describe el uso de cualquier número apropiado de los materiales proporcionados en el presente documento en la fabricación de un kit para llevar a cabo uno o más de los métodos o etapas descritos en el presente documento. Por ejemplo, este documento describe el uso de un conjunto de sondas de SNP (por ejemplo, un conjunto de 10.000 a 100.000 sondas de SNP) y un producto de programa informático proporcionado en el presente documento en la fabricación de un kit para evaluar células cancerosas para determinar la presencia de una firma de LOH. Como otro ejemplo, este documento describe el uso de un conjunto de cebadores (por ejemplo, un conjunto de 10.000 a 100.000 cebadores para secuenciar regiones de SNP) y un producto de programa informático proporcionado en el presente documento en la fabricación de un kit para evaluar células cancerosas para determinar la presencia de una firma de LOH.

La invención se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos, que no limitan el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones.

Ejemplos

Ejemplo 1 – Evaluación de regiones de LOH y HDR

Se usaron dos conjuntos de tumores de pacientes con cáncer de ovario avanzado. El primer conjunto de 94 tumores (conjunto de capacitación) se usó para derivar una firma candidata, y el segundo conjunto de 40 tumores (conjunto de validación) se usó para validar la firma. Se secuenciaron todas las regiones codificantes de los genes BRCA1 y BRCA2 para detectar mutaciones somáticas y de la línea germinal. Se midieron los niveles de expresión del ARNm de BRCA1 y BRCA2 y se realizaron micromatrices de SNP de Affymetrix.

Se usó un programa informático para reconstruir el estado de firma de LOH basándose en intensidades de alelos derivadas de los datos de la micromatriz. Se desarrolló un algoritmo y se implementó como un programa informático para reconstruir regiones de LOH basándose en datos del genotipo (por ejemplo, genotipo de SNP).

Un punto del algoritmo fue reconstruir en primer lugar números de copias específicas de alelo (ASCN) en cada locus (por ejemplo, SNP). Los ASCN son los números de copias tanto de los alelos paternos como de los maternos. Entonces se determinó una región de LOH como un tramo de SNP siendo cero uno de los ASCN (el paterno o el materno). El algoritmo se basó en maximizar una función de probabilidad y fue conceptualmente análogo a un algoritmo descrito previamente diseñado para reconstruir el número de copias totales (en lugar de ASCN) en cada locus (por ejemplo, SNP). Véase la solicitud internacional n.º PCT/US2011/026098 concedida a Abkevish *et al.* La función de probabilidad se maximizó con respecto a ASCN de todos los loci, al nivel de contaminación con tejido benigno, al número de copias totales promediado con respecto al genoma completo y al nivel de ruido específico de la muestra. Los datos de entrada para el algoritmo incluyeron (1) intensidades de señal normalizadas específicas de muestra para ambos alelos de cada locus y (2) conjunto de parámetros específicos de ensayo (específicos para diferentes matrices de SNP y para enfoque basado en secuencia) definidos basándose en el análisis de un gran número de muestras con perfiles de ASCN conocidos.

Los tumores se definieron como deficientes en HDR para el fin de este análisis si o bien tenían una o más mutaciones deletéreas en los genes BRCA1 y/o BRCA2 o bien si tenían baja expresión de ARNm de BRCA1. El resto de los tumores se definieron como probablemente no deficientes en HDR para el fin de este análisis.

Se investigó la distribución de las longitudes de regiones de LOH (figura 5). Se usaron tres categorías de regiones de LOH: (1) LOH que afectan al cromosoma completo; (2) regiones de LOH grandes (mayores de aproximadamente 15 Mb), que normalmente afectan a parte de un brazo cromosómico o al brazo cromosómico completo; y (3) múltiples regiones de LOH cortas (menos de aproximadamente 15 Mb). En segundo lugar, usando únicamente el conjunto de capacitación, se evaluó el número de regiones de LOH de una de estas tres categorías para determinar posibles correlaciones con deficiencia en HDR. Se descubrió que (1) el número de regiones de LOH cortas no se correlacionaba significativamente con deficiencia en HDR ($p > 0,05$); (2) la LOH que cubre un cromosoma completo se correlacionaba débilmente con deficiencia en HDR ($p = 0,0011$); y (3) el número de regiones de LOH grandes se correlacionaba significativamente con deficiencia en HDR ($p = 1,9e-8$). Más específicamente, se descubrió que todos los tumores deficientes en HDR tenían un alto número de regiones de LOH grandes (por ejemplo, nueve o más), mientras que la mayoría de los tumores que probablemente eran no deficientes en HDR tenían un número pequeño de regiones de LOH grandes (figuras 6-8). Era probable que los tumores que probablemente eran no deficientes en HDR fueran de hecho deficientes en HDR debido a otras alteraciones genéticas, excluyendo mutaciones en BRCA1 y BRCA2 y baja expresión de ARNm. Además del número de regiones de LOH grandes, la longitud total de estas regiones también se correlacionó significativamente con deficiencia en HDR.

Estos resultados se confirmaron con el conjunto de validación: (1) el número de regiones de LOH cortas no se correlacionaba significativamente con deficiencia en HDR ($p > 0,05$); (2) la LOH que cubre un cromosoma completo se correlacionaba débilmente con deficiencia en HDR ($p = 0,05$); y (3) el número de regiones de LOH grandes se correlacionaba significativamente con deficiencia en HDR ($p = 3,9e-6$).

Los 134 tumores se dividieron a partir de los conjuntos de datos de capacitación y validación en tres grupos: (1) deficiente en BRCA si o bien tenían una o más mutaciones deletéreas en los genes BRCA1 y/o BRCA2 o bien si

tenían baja expresión de ARNm de BRCA1; (2) deficientes en HDR/intactos para BRCA si tenían 9 o más regiones de LOH grandes (mayores de 15 Mb pero menores que la longitud de todo el cromosoma); (3) intactos para HDR si tenían menos de 9 regiones de LOH grandes (mayores de 15 Mb pero menores que la longitud de todo el cromosoma). Los resultados de este análisis se presentan en la figura 9. Muestra una alta frecuencia de deficiencia en BRCA así como deficiencia en HDR que no se debe a deficiencia en BRCA entre los tumores de ovario.

La figura 10 muestra la distribución de regiones de LOH grandes (mayores de 15 Mb pero menores que la longitud de todo el cromosoma) para diferentes tipos de líneas celulares cancerosas. El tamaño de los círculos es proporcional al número de muestras con tal número de regiones de LOH grandes. La frecuencia de deficiencia en HDR (líneas celulares con al menos 9 de tales regiones de LOH grandes) es la más alta entre las líneas celulares de cáncer de esófago y mama. No se observó deficiencia en HDR entre las líneas celulares de cáncer de colon. Mediante la validación de los hallazgos anteriores para tumores de ovario, se encontró que todas las líneas celulares deficientes en BRCA también eran deficientes en HDR.

La figura 11 muestra la distribución de regiones de LOH grandes (mayores de 15 Mb pero menores que la longitud de todo el cromosoma) para conjuntos de datos de pulmón disponibles públicamente (GSE19399 de Gene Expresión Omnibus). Se observó que la frecuencia de deficiencia en HDR (definida como que tiene al menos 9 regiones de LOH grandes) es bastante grande entre los tumores de pulmón (39%).

En la figura 12 se resumen los resultados del análisis de diferentes tumores y líneas celulares. Se presenta la frecuencia de deficiencia en HDR definida como la fracción de muestras con al menos 9 regiones de LOH grandes (mayores de 15 Mb pero menores que la longitud de todo el cromosoma) para varios tumores y líneas celulares. Esta frecuencia es de hasta el 50% entre los tumores de ovario y se observó en todas las líneas celulares entre cerebro y colon. Por tanto, parece que la deficiencia en HDR desempeña un papel importante para la mayoría de los cánceres.

Ejemplo 2 - Respuestas de quimiotoxicidad

En la preparación de los experimentos de respuestas de quimiotoxicidad, se hicieron crecer todas las líneas celulares a 37°C más el 5% de CO₂ en frascos de cultivo tisular de 75 cm² (VWR International, Inc., n.º de catálogo 353136) y el medio de crecimiento recomendado. Antes de realizar cada experimento, se sometió a tripsinización cada línea celular (Invitrogen Corporation, n.º de catálogo 25200-056), se contaron y se sembraron en Advanced RPMI 1640 (Invitrogen Corporation, n.º de catálogo 12633-020), FBS al 3%, penicilina/estreptomina al 1% (Invitrogen Corporation, n.º de catálogo 15140-122) a 2500 células o 5000 células en 100 µl de medio por pocillo de las columnas 2-12 de microplacas de poliestireno de 96 pocillos con fondo transparente (Perkin Elmer, n.º de catálogo 6005181), dejando la columna 1 con 100 µL por pocillo de medio únicamente. Entonces se incubaron las placas sembradas con células a 37°C más el 5% de CO₂ durante la noche.

Se prepararon dos disoluciones madre de trabajo con concentración de fármaco final diferente. En los casos en que se requirió DMSO al 100% para la solubilidad del fármaco, se usó Advanced RPMI 1640 como diluyente para la concentración más alta. Se usó Advanced RPMI 1640 más una cantidad predeterminada de DMSO igual al DMSO total en la disolución madre de trabajo de concentración alta para la concentración baja, usándose un máximo de DMSO al 60% para la concentración más baja. Esto se realizó para mantener las concentraciones de DMSO iguales en cada pocillo y para impedir la muerte celular no específica como resultado del DMSO. La más baja de las dos concentraciones de fármaco se situó en una placa de 96 pocillos, de ciclo de PCR de paredes finas (Robbins Scientific, n.º de catálogo 1055-00-0) en las filas A-D, columna 12, mientras que la concentración más alta se situó en las filas E-H, columna 12, de la misma placa. Se realizaron diluciones en serie de 1:2 o 1:3 de manera descendente de la columna 12 a la 3, dejando las columnas 1 y 2 para usarse para controles sin células/sin fármaco y sin fármaco. Esto permitió puntos de datos por cuadruplicado para cada concentración de fármaco. Una vez completas las diluciones, se transfirieron 5 µL de la placa de dilución al pocillo correspondiente de la placa con células sembradas. Entonces se incubaron las placas que recibieron fármacos a 37°C más el 5% de CO₂ durante o bien 3 días o bien 6 días.

Tras un régimen de dosificación de 3 días o 6 días, se realizaron ensayos ATPlite (Perkin Elmer, n.º de catálogo 6016941) en cada pocillo de cada placa según el protocolo de ensayo de ATPLite. Entonces se leyó la luminiscencia en una máquina FUSION y se grabó como un archivo .CSV. Para cada línea celular y combinación de fármacos, se obtuvo el promedio de las cuatro repeticiones del control sin fármaco y se dividió entre 100 para crear un "factor de normalización" usado para calcular una supervivencia en porcentaje normalizada. La supervivencia en porcentaje normalizada para los controles sin fármaco fue del 100%. Se obtuvo el promedio de las cuatro repeticiones de los pocillos de células más fármaco y se dividió entre el factor de normalización para cada concentración de fármaco. La supervivencia en porcentaje para cada concentración de fármaco, partiendo de una concentración igual a 0, se usó para calcular una CI₅₀ usando software patentado.

La figura 13 muestra la respuesta a la quimioterapia para líneas celulares de cáncer de mama y de ovario. En el eje y se indican los valores de Log₁₀(CI₅₀) para diferentes fármacos de quimioterapia (camptotecina, así como los resultados en promedio para compuestos de platino (oxaliplatino, cisplatino y carboplatino) o antraciclinas (doxorubicina y epirubicina)) cuando se exponen a 29 líneas celulares de cáncer de mama así como el Log₁₀(CI₅₀)

de paclitaxel cuando se exponen a 27 líneas celulares de cáncer de ovario. En el eje x se indica el número de regiones de LOH grandes más largas de 15 Mb y más cortas que todo el cromosoma para estas líneas celulares. Las líneas discontinuas sitúan un número umbral en nueve.

- 5 La figura 14 es una versión de un gráfico de la figura 13 que indica la especificidad y la sensibilidad entre las líneas celulares que responden y no responden al tratamiento con compuestos de platino (oxaliplatino, cisplatino y carboplatino) cuando se exponen a 29 líneas celulares de cáncer de mama. Las líneas discontinuas sitúan un número umbral de regiones de LOH grandes más largas de 15 Mb y más cortas que todo el cromosoma en nueve. La línea continua divide las líneas celulares en líneas que responden y no responden.

REIVINDICACIONES

1. Método de predicción de la respuesta de un paciente con cáncer a un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende un agente nocivo para el ADN, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa I, radiación y/o un inhibidor de PARP, comprendiendo dicho método:
 - 5 determinar, en la célula cancerosa, el número total de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de dicha célula cancerosa que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que dicho al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que dicha primera longitud es de aproximadamente 15 o más megabases, en el que la célula cancerosa se selecciona del grupo que consiste en células de cáncer de mama, células de cáncer de ovario, células cancerosas de leucemia, células de cáncer de esófago, células de cáncer de pulmón y células de cáncer de próstata; y
 - 10 correlacionar dicho número total que es mayor que un número de referencia con una probabilidad aumentada de que dicho paciente con cáncer responderá a dicho régimen de tratamiento contra el cáncer.
2. Método de predicción de la respuesta de un paciente con cáncer a un régimen de tratamiento que incluye paclitaxel o docetaxel, que comprende:
 - 15 determinar, en la célula cancerosa, el número total de regiones de LOH en al menos un par de cromosomas humanos de dicha célula cancerosa que son más largas que una primera longitud pero más cortas que la longitud de todo el cromosoma que contiene la región de LOH, en el que dicho al menos un par de cromosomas humanos no es un par de cromosomas sexuales X/Y humanos, en el que dicha primera longitud es de aproximadamente 15 o más megabases, en el que la célula cancerosa se selecciona del grupo que consiste en células de cáncer de mama, células de cáncer de ovario, células cancerosas de leucemia, células de cáncer de esófago, células de cáncer de pulmón y células de cáncer de próstata; y
 - 20 correlacionar dicho número total que es mayor que un número de referencia con una probabilidad aumentada de que dicho paciente con cáncer no responderá a un régimen de tratamiento que incluye paclitaxel o docetaxel.
 - 25
3. Tratamiento contra el cáncer que comprende uno o más fármacos elegidos del grupo que consiste en agentes nocivos para el ADN, antraciclinas, inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de PARP para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente que tiene una probabilidad aumentada de respuesta a dicho tratamiento, en el que la determinación de si el paciente tiene o no una probabilidad aumentada de respuesta a dicho tratamiento se lleva a cabo mediante el método según la reivindicación 1 ó 2.
 - 30
4. Uso de uno o más fármacos elegidos del grupo que consiste en agentes nocivos para el ADN, antraciclinas, inhibidores de la topoisomerasa I e inhibidores de PARP, para la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer en un paciente que tiene una probabilidad aumentada de respuesta a dicho régimen, que comprende la determinación de si el paciente tiene o no una probabilidad aumentada de respuesta a dicho régimen mediante el método según la reivindicación 1 ó 2.
 - 35
5. Sistema para determinar el estado de LOH de una célula cancerosa de un paciente con cáncer, que comprende:
 - (a) un analizador de muestras configurado para producir una pluralidad de señales sobre el ADN genómico, en el que dichas señales identifican la naturaleza homocigota o heterocigota de loci de al menos un par de cromosomas humanos de dicha célula cancerosa, y en el que la célula cancerosa se selecciona del grupo que consiste en células de cáncer de mama, células de cáncer de ovario, células cancerosas de leucemia, células de cáncer de esófago, células de cáncer de pulmón y células de cáncer de próstata, y
 - 40
 - (b) un subsistema informático programado para calcular, basándose en dicha pluralidad de señales, el número de regiones indicadoras de LOH en dicho al menos un par de cromosomas humanos, en el que dichas regiones indicadoras de LOH son regiones de LOH que están en un par de cromosomas humanos distinto del par de cromosomas sexuales X/Y humanos, y se caracterizan por una LOH con una longitud de aproximadamente 15 o más megabases pero más corta que la longitud de todo el cromosoma que contiene las regiones de LOH, y en el que dicho subsistema informático está programado para comparar dicho número de regiones indicadoras de LOH con un número de referencia para determinar una probabilidad de que dicho paciente con cáncer responderá a un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende un agente nocivo para el ADN, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa I, radiación o un inhibidor de PARP.
 - 45
 - 50
6. Kit de diagnóstico que comprende:
 - (a) al menos 500 oligonucleótidos que pueden hibridarse con una pluralidad de loci polimórficos de ADN genómico humano; y
 - 55

- (b) un producto de programa informático programado para calcular, basándose en una pluralidad de señales que identifican la naturaleza homocigota o heterocigota de dichos loci, el número de regiones indicadoras de LOH en al menos un par de cromosomas humanos, en el que dichas regiones indicadoras de LOH son regiones de LOH que están en un par de cromosomas humanos distinto del par de cromosomas sexuales X/Y humanos, y se caracterizan por una LOH con una longitud de aproximadamente 15 o más megabases pero más corta que la longitud de todo el cromosoma que contiene las regiones de LOH, y en el que dicho producto de programa informático está programado para comparar dicho número de regiones indicadoras de LOH con un número de referencia para determinar una probabilidad de que un paciente con cáncer responderá a un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende un agente nocivo para el ADN, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa I, radiación o un inhibidor de PARP,
- y en el que la célula cancerosa se selecciona del grupo que consiste en células de cáncer de mama, células de cáncer de ovario, células cancerosas de leucemia, células de cáncer de esófago, células de cáncer de pulmón y células de cáncer de próstata.
7. Uso de una pluralidad de oligonucleótidos que pueden hibridarse con una pluralidad de loci polimórficos espaciados uniformemente de ADN genómico humano para
- (a) determinar el número total de regiones indicadoras de LOH en al menos un par de cromosomas de una célula cancerosa humana obtenida de un paciente con cáncer, en el que cada oligonucleótido se hibrida con un locus polimórfico específico, y en el que dichas regiones indicadoras de LOH son regiones de LOH que están en un par de cromosomas humanos distinto del par de cromosomas sexuales X/Y humanos, y se caracterizan por una LOH con una longitud de aproximadamente 15 o más megabases pero más corta que la longitud de todo el cromosoma que contiene las regiones de LOH, y en el que la célula cancerosa se selecciona del grupo que consiste en células de cáncer de mama, células de cáncer de ovario, células cancerosas de leucemia, células de cáncer de esófago, células de cáncer de pulmón y células de cáncer de próstata; y
- (b) detectar una probabilidad aumentada de que dicho paciente con cáncer responderá a un régimen de tratamiento contra el cáncer que comprende un agente nocivo para el ADN, una antraciclina, un inhibidor de la topoisomerasa I, radiación o un inhibidor de PARP.
8. Método según la reivindicación 1 ó 2, sistema según la reivindicación 5, kit según la reivindicación 6 o uso según la reivindicación 7, en el que dichas regiones de LOH o regiones indicadoras de LOH se determinan en al menos dos, cinco, diez o 21 pares de cromosomas humanos.
9. Método según la reivindicación 1 ó 2, sistema según la reivindicación 5, kit según la reivindicación 6 o uso según la reivindicación 7, en el que dicho número total de regiones de LOH o regiones indicadoras de LOH es de 9, 15, 20 o más.
10. Método según la reivindicación 1 ó 2, sistema según la reivindicación 5 o kit según la reivindicación 6, en el que dicho número de referencia es de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 ó 13 o mayor.
11. Método según la reivindicación 1 ó 2, sistema según la reivindicación 5, kit según la reivindicación 6 o uso según la reivindicación 7, en el que dicho al menos un par de cromosomas humanos no es el cromosoma 17 humano.
12. Sistema según la reivindicación 5, kit según la reivindicación 6 o uso según la reivindicación 7, en el que dichas regiones indicadoras de LOH no están en el cromosoma 17 humano.
13. Método según la reivindicación 1, régimen de tratamiento contra el cáncer para su uso según la reivindicación 3 o uso según la reivindicación 4, en el que dicho agente nocivo para el ADN es cisplatino, carboplatino, oxaliplatino o picoplatino, dicha antraciclina es epirubicina o doxorubicina, dicho inhibidor de la topoisomerasa I es camptotecina, topotecán o irinotecán, o dicho inhibidor de PARP es iniparib, olaparib o veliparib.
14. Sistema según la reivindicación 5, kit según la reivindicación 6 o uso según la reivindicación 7, en el que dicho agente nocivo para el ADN es un fármaco de quimioterapia a base de platino, dicha antraciclina es epirubicina o doxorubicina, dicho inhibidor de la topoisomerasa I es camptotecina, topotecán o irinotecán, o dicho inhibidor de PARP es iniparib, olaparib o veliparib.

Figura 1

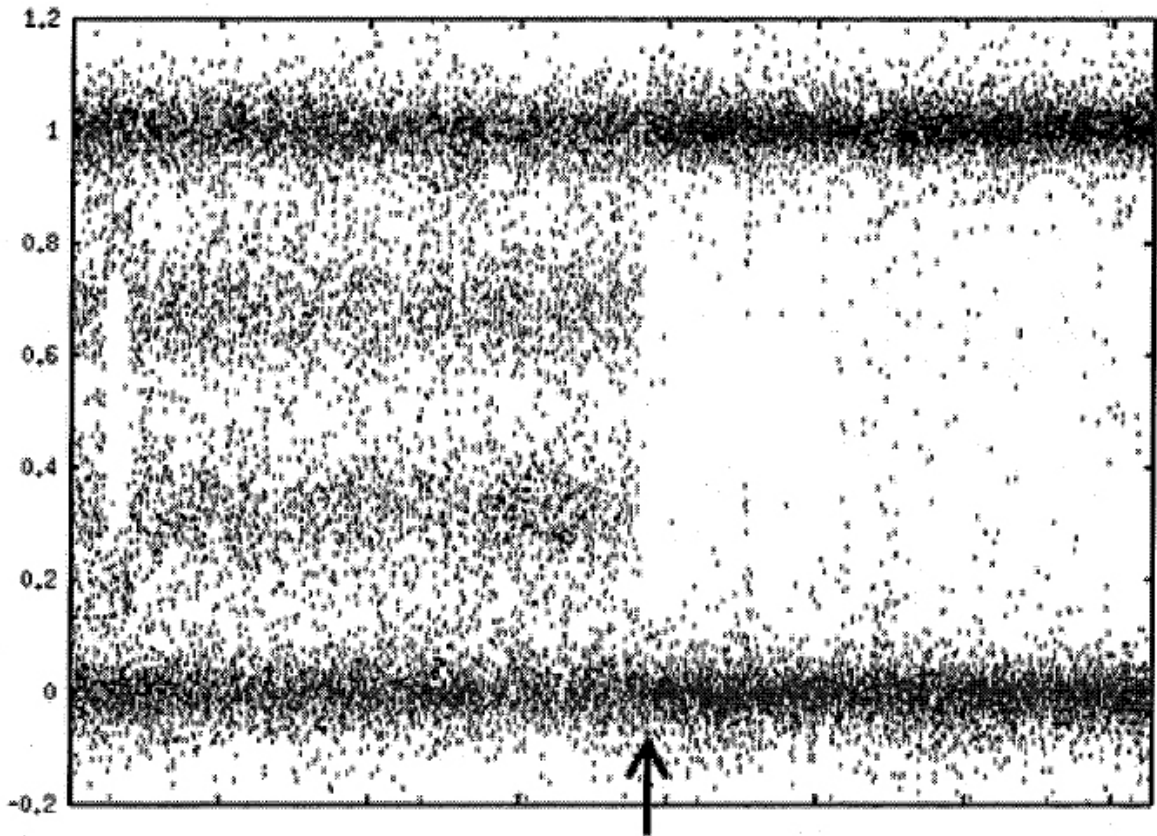


Figura 2

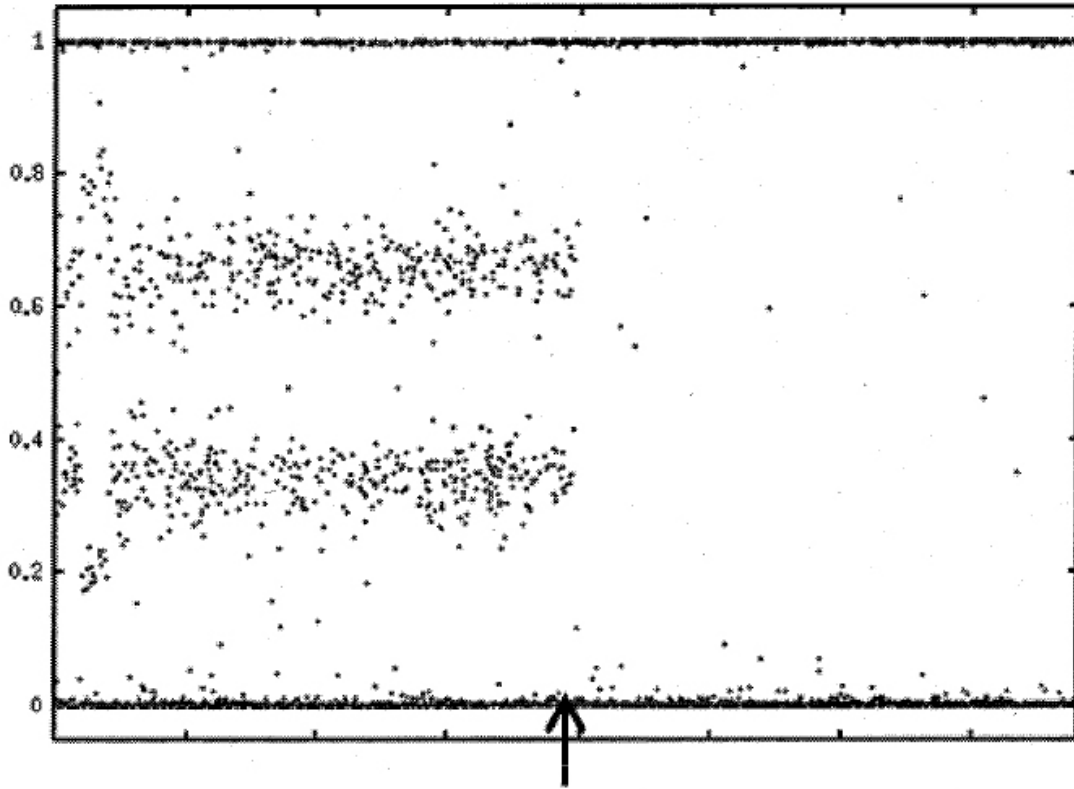
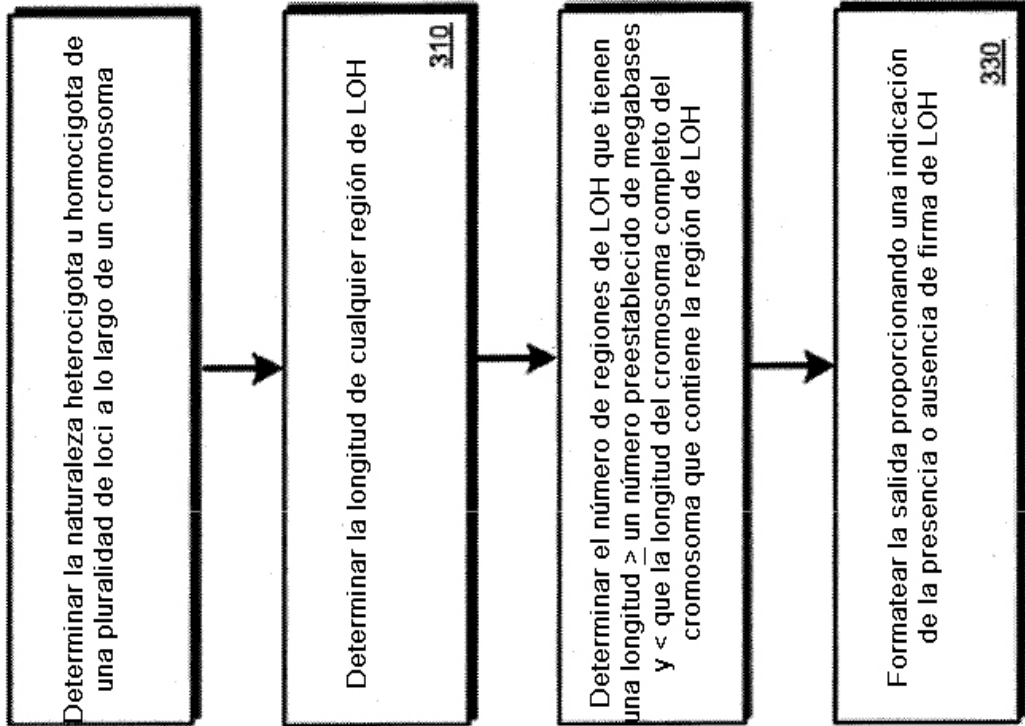


Figura 3



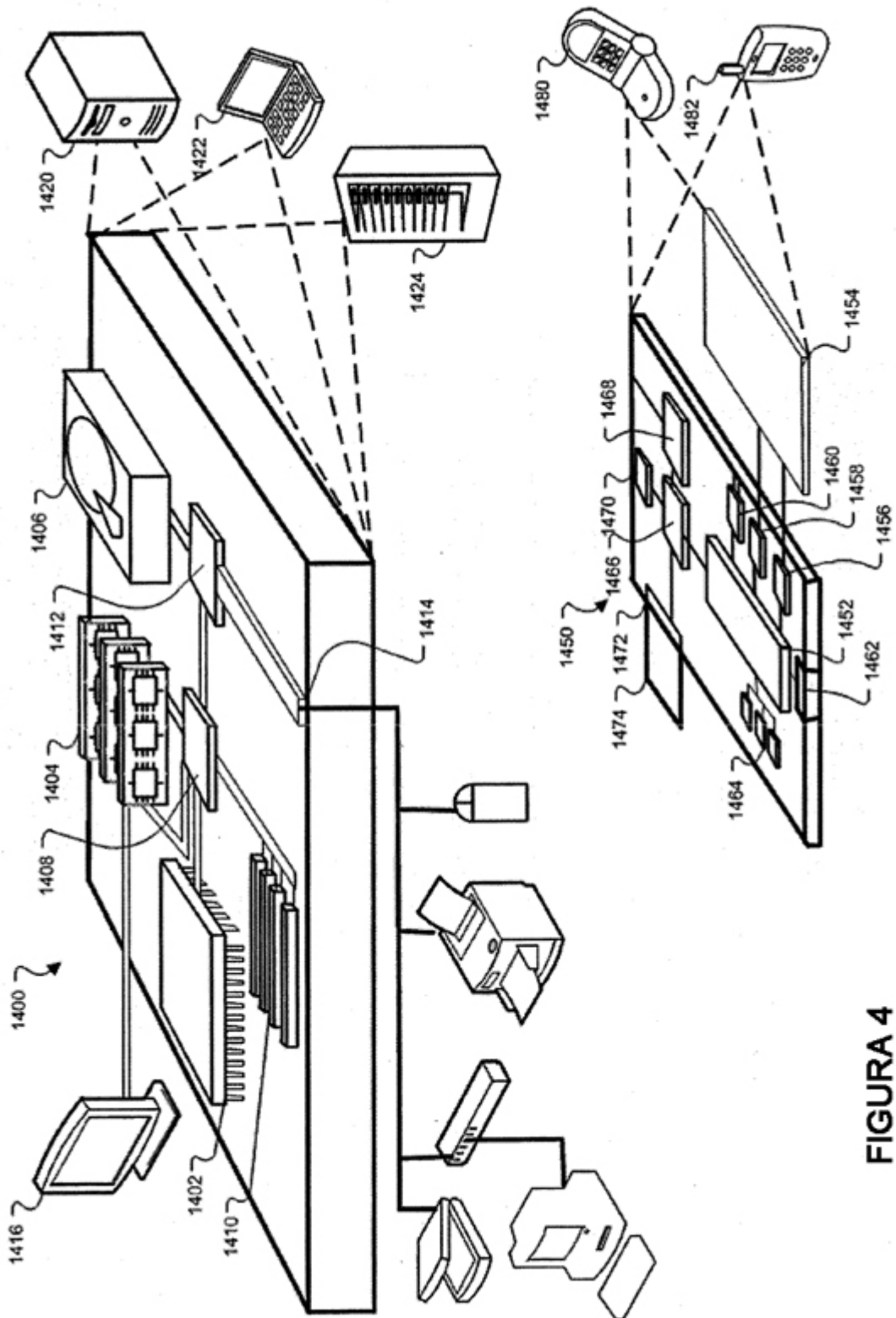


FIGURA 4

Figura 5

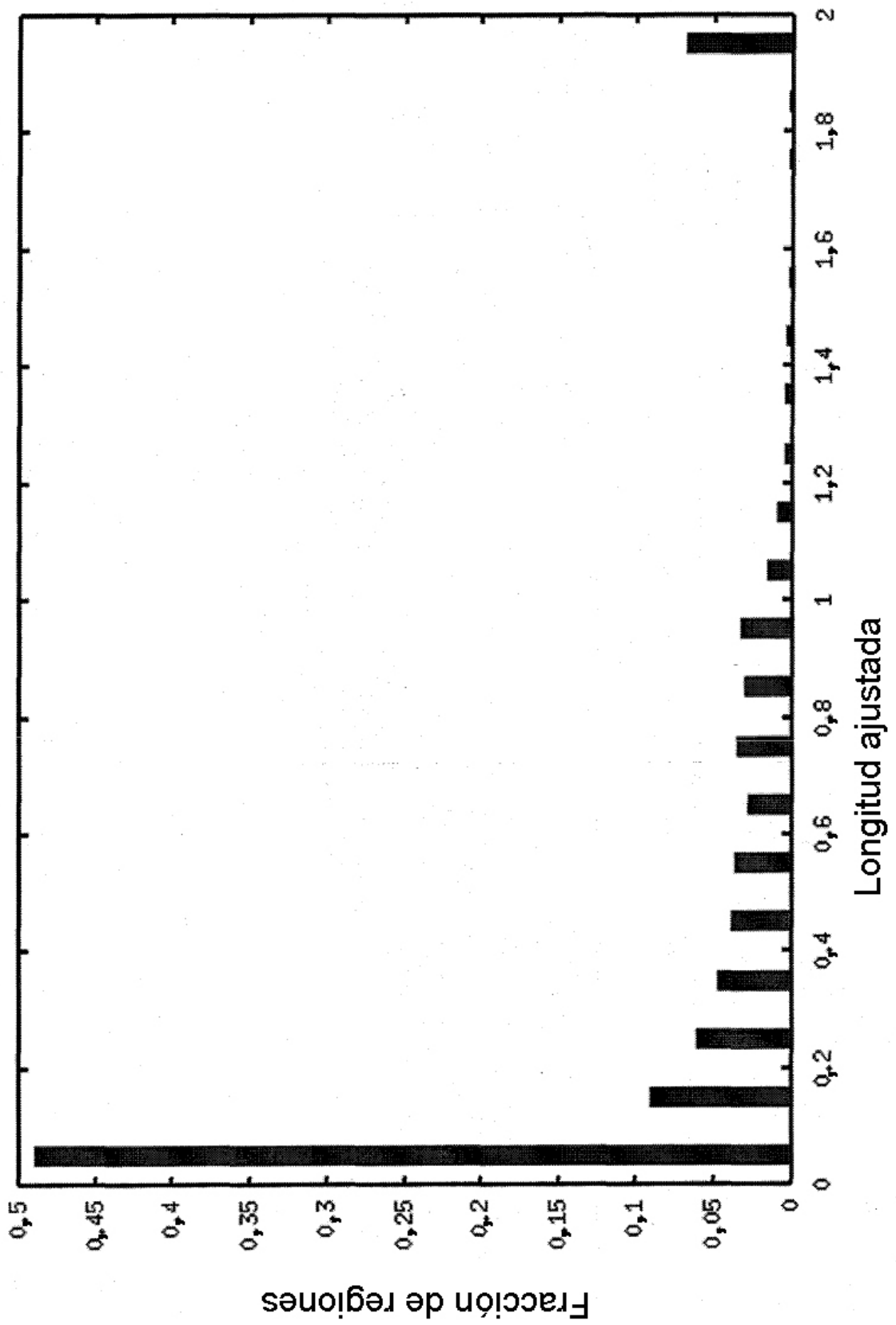


Figura 6

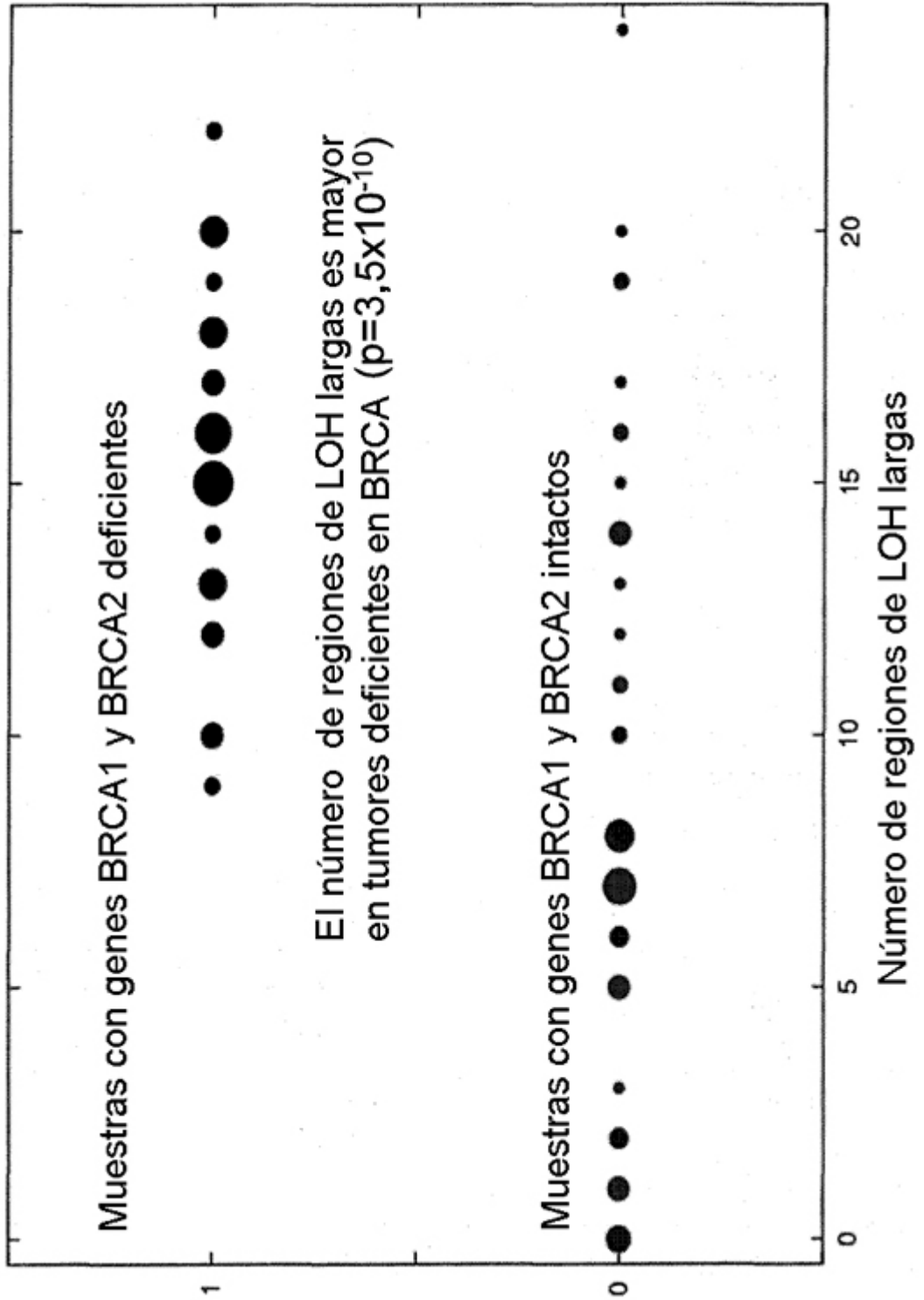


Figura 7

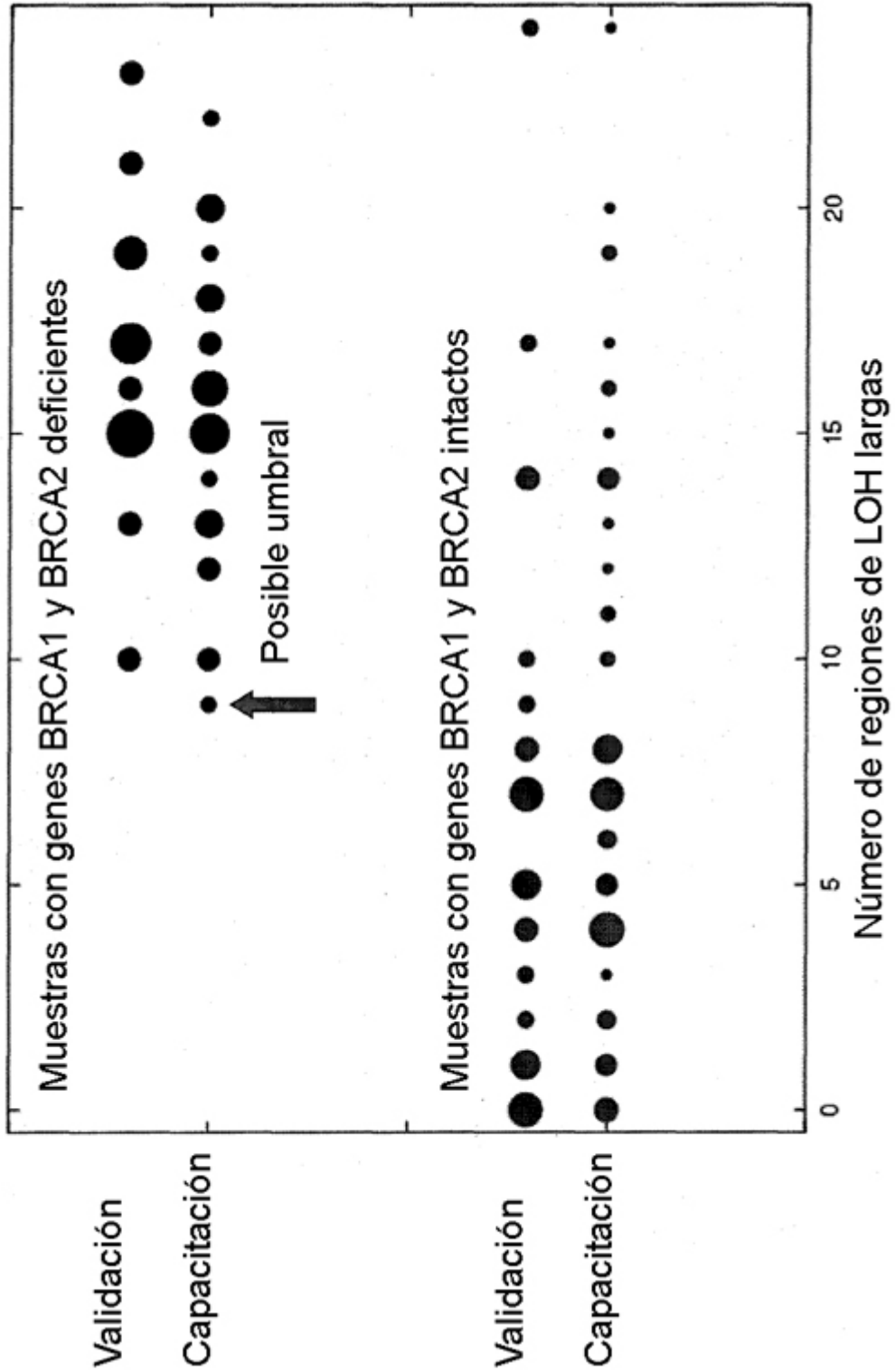


Figura 8

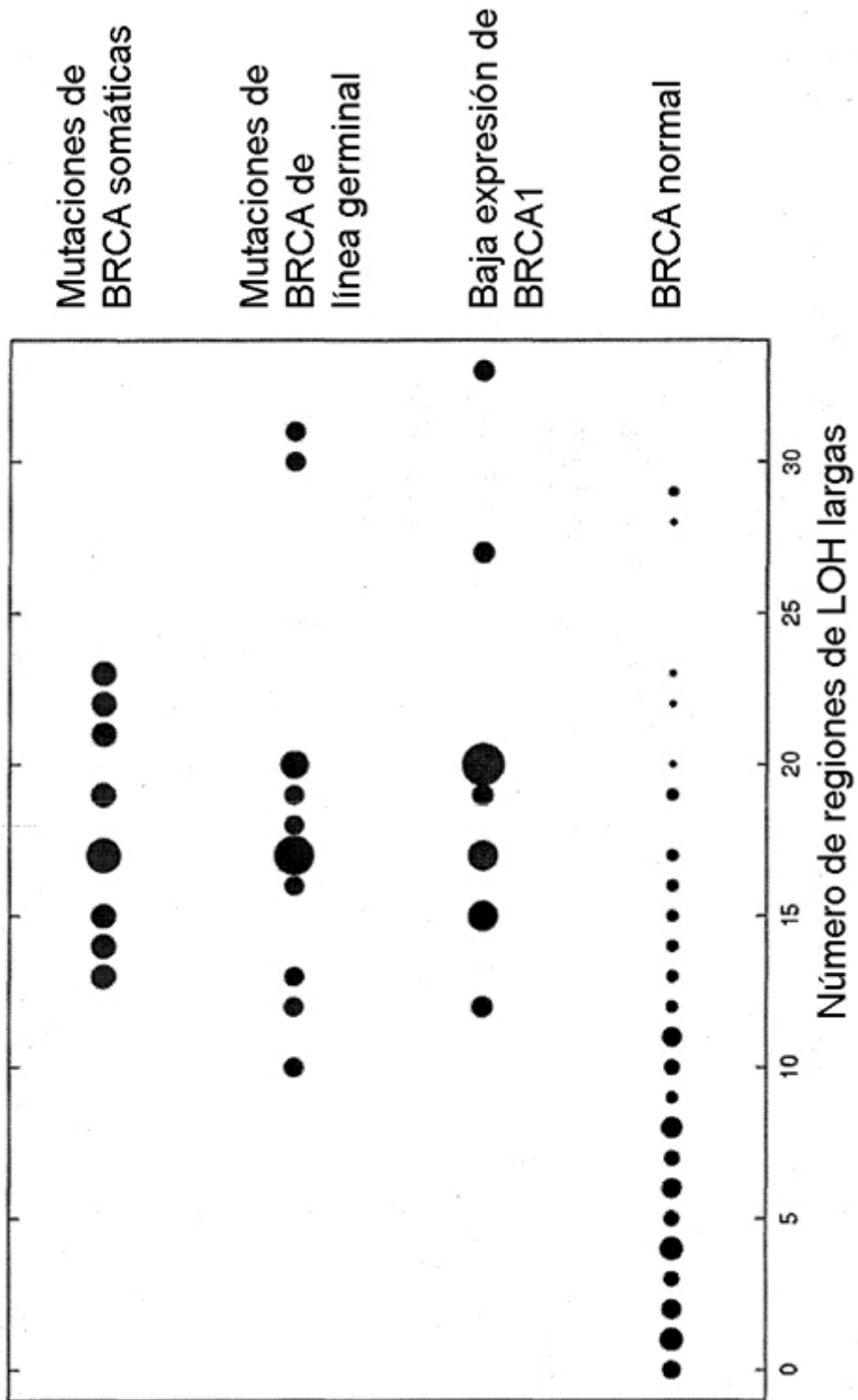
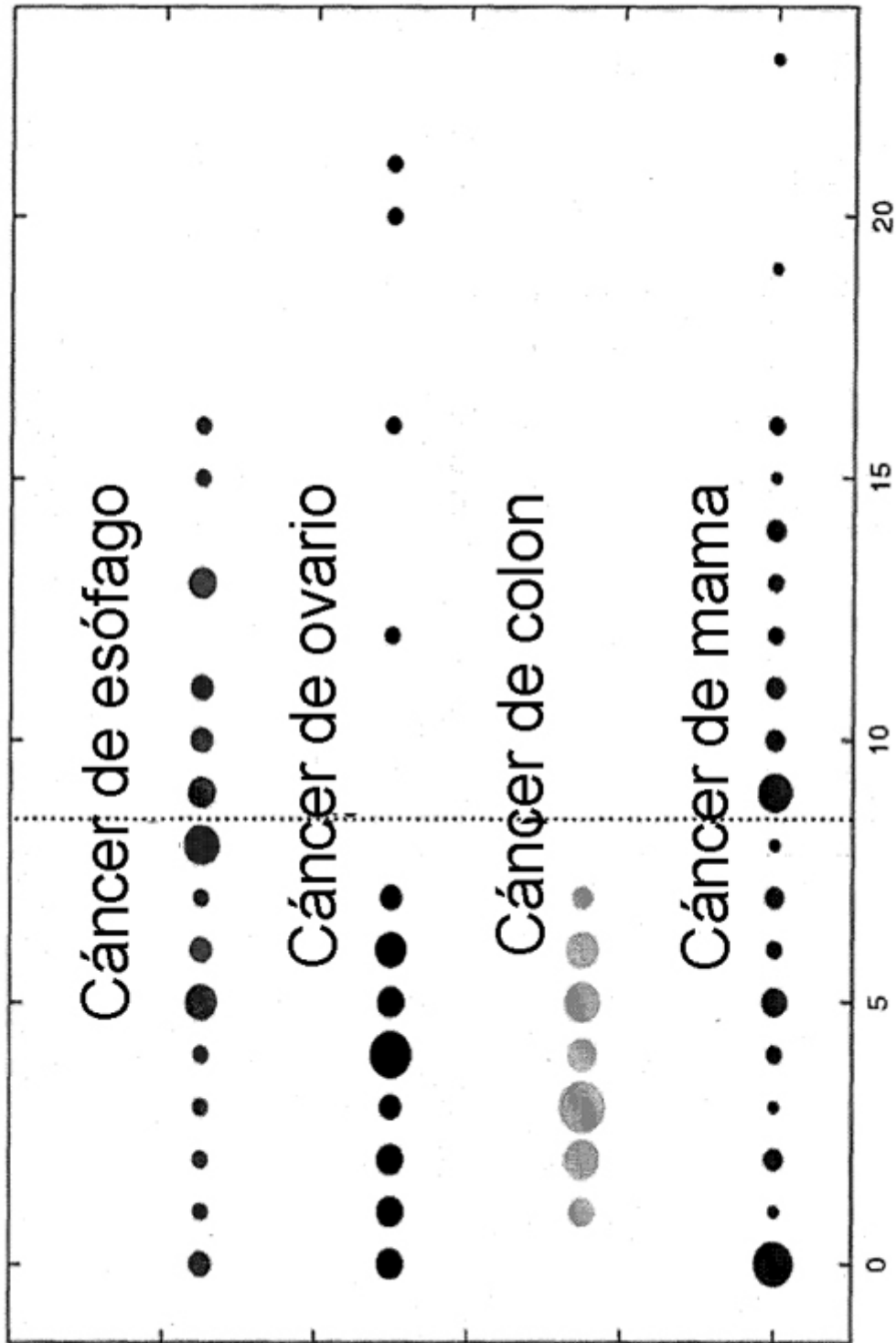


Figura 9

Estado	Número de muestras	Porcentaje
Deficiente en BRCA	44	33%
Deficiente en HDR/intacto para BRCA	18	13%
Intacto para HDR	72	54%
Total	134	100%

Figura 10



Número de regiones de LOH largas

Figura 11

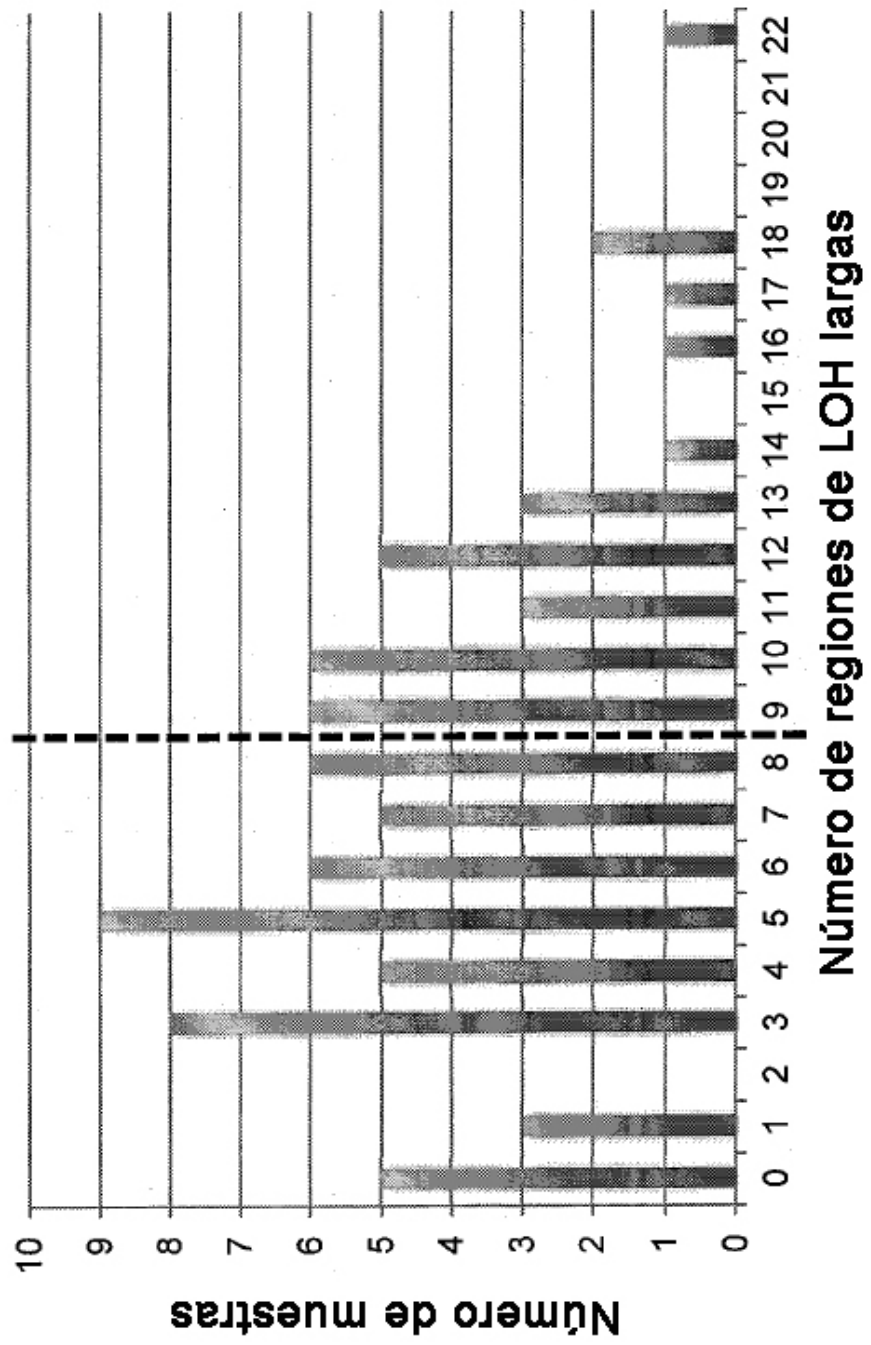
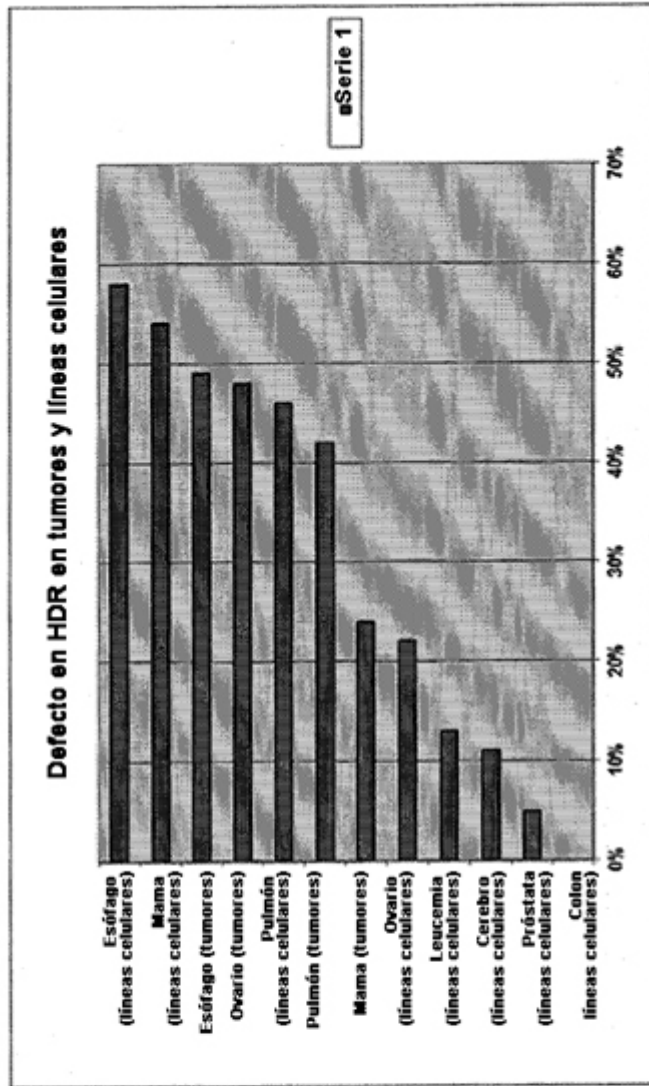


Figura 12



Colon (líneas cel.) 0%
 Próstata (tumores) 5%
 Cerebro (líneas cel.) 11%
 Leucemia (líneas cel.) 13%
 Ovario (líneas cel.) 22%
 Mama (tumores) 24%
 Pulmón (tumores) 42%
 Pulmón (líneas cel.) 46%
 Ovario (tumores) 48%
 Esófago (tumores) 49%
 Mama (líneas cel.) 54%
 Esófago (líneas cel.) 58%

Figura 13

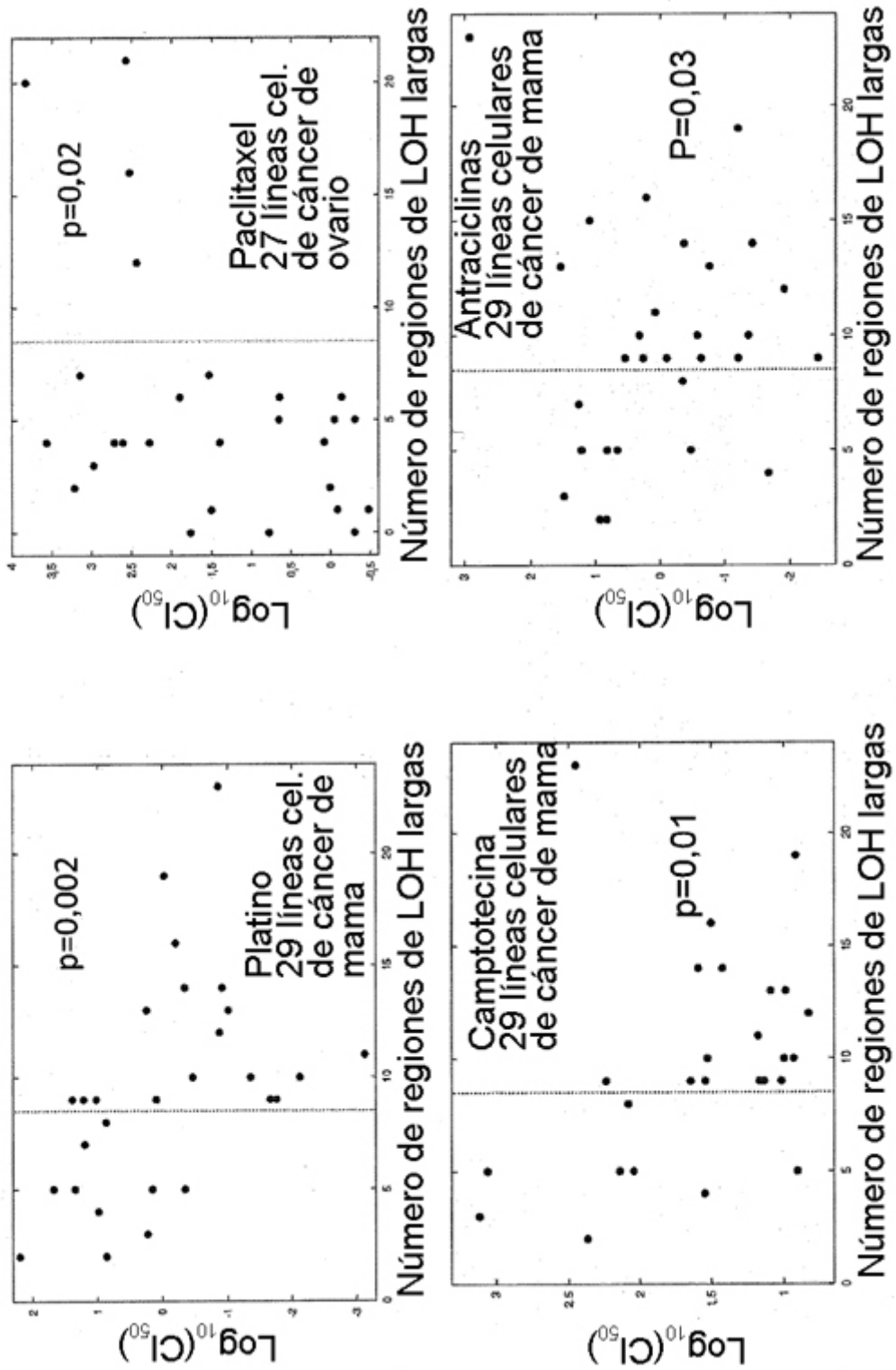


Figura 14

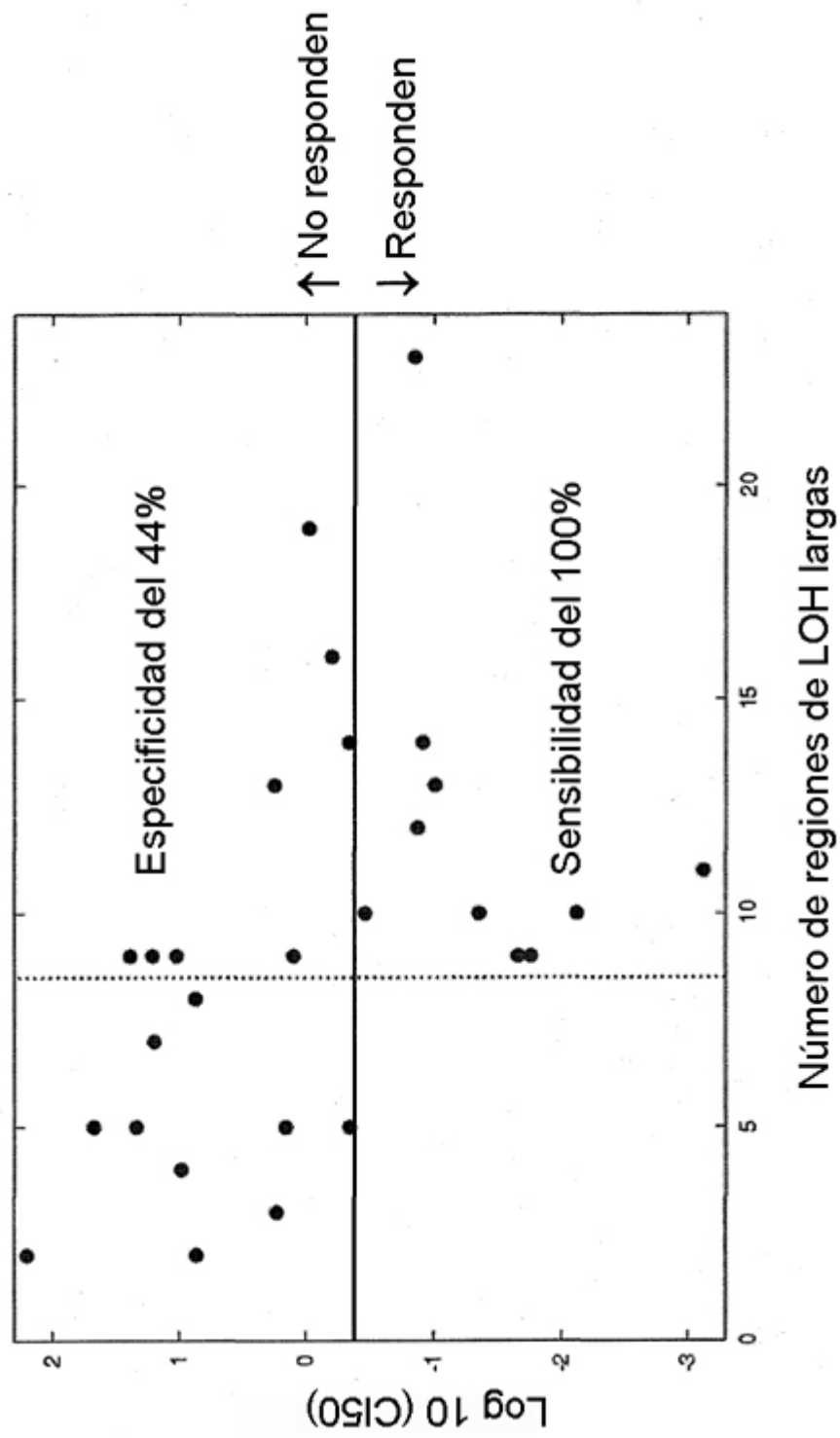


Figura 15