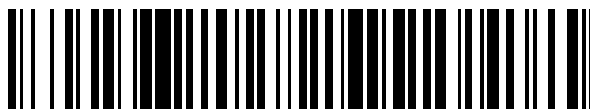


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 611 000**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2011 E 15152517 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2913405**

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

30 Prioridad:

27.07.2010 US 368217 P

16.11.2010 US 414310 P

12.05.2011 US 201161485536 P

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

04.05.2017

73 Titular/es:

GENOMIC HEALTH, INC. (100.0%)

301 Penobscot Drive

Redwood City, CA 94063, US

72 Inventor/es:

SHAK, STEVE;

BAEHNER, FREDERICK L.;

MADDALA, TARA;

LEE, MARK;

PELHAM, ROBERT J.;

COWENS, WAYNE;

CHERBAVAZ, DIANA;

KIEFER, MICHAEL C.;

CRAGER, MICHAEL;

GODDARD, AUDREY y

BAKER, JOFFRE

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones:

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

ES 2 611 000 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

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

10 El cáncer de próstata es el tumor maligno sólido más común en hombres y la segunda causa más común de muerte relacionada con cáncer en América del Norte y la Unión Europea (UE). En 2008, se les diagnosticó cáncer de próstata a más de 180.000 pacientes solamente en Estados Unidos y casi 30.000 murieron de esta enfermedad. La edad es el factor de riesgo individual más importante para el desarrollo de cáncer de próstata, y aparece en todos los grupos raciales que se han estudiado. Con el envejecimiento de la población estadounidense, se prevé que la incidencia anual de cáncer de próstata se duplicará hacia el año 2025 hasta casi 400.000 casos al año.

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

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

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

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

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

65 En realizaciones ejemplares, se usan el nivel o los niveles de expresión de uno o más genes y/o microARN que están asociados, positiva o negativamente, a un resultado clínico particular en cáncer de próstata para determinar el pronóstico y la terapia apropiada. Los genes desvelados en el presente documento pueden usarse en solitario o dispuestos en subconjuntos de genes funcionales, tales como de adhesión/migración celular, respuesta al estrés inmediata-inicial y asociados a la matriz extracelular. Cada

subconjunto de genes comprende los genes desvelados en el presente documento, así como genes que se coexpresan con uno o más de los genes desvelados. El cálculo puede realizarse en un ordenador, programado para ejecutar el análisis de expresión génica. Los microARN desvelados en el presente documento también pueden usarse en solitario o en combinación con uno cualquiera o más de los microARN y/o genes desvelados.

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

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

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

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

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

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

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

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

El sistema de graduación de Gleason se usa para ayudar a evaluar el pronóstico de hombres con cáncer de próstata. Junto con otros parámetros, se incorpora en una estrategia de estadificación del cáncer de próstata, que predice el pronóstico y ayuda a guiar la terapia. Se da una "puntuación" o "grado" de Gleason al cáncer de próstata basándose en su aspecto microscópico. Los tumores con una puntuación de Gleason baja normalmente crecen lo suficientemente lento como para que no representen una amenaza significativa para los pacientes durante toda su vida. Estos pacientes se monitorizan ("espera en observación" o "vigilancia activa") a lo largo del tiempo. Los cánceres con una puntuación de Gleason superior son más agresivos y tienen un peor pronóstico, y estos pacientes se tratan generalmente con

- cirugía (por ejemplo, prostatectomía radical) y, en algunos casos, con terapia (por ejemplo, radiación, hormonas, ultrasonidos, quimioterapia). Las puntuaciones (o sumas) de Gleason comprenden grados de los dos patrones tumorales más comunes. Estos patrones se denominan patrones de Gleason 1-5, siendo el patrón 1 el mejor diferenciado. La mayoría tienen una mezcla de patrones. Para obtener un grado o puntuación de Gleason, se añade el patrón dominante al segundo patrón más prevalente para obtener un número entre 2 y 10. Los grados de Gleason incluyen: G1: bien diferenciado (anaplasia ligera) (Gleason 2-4); G2: moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6); G3-4: escasamente diferenciado/no diferenciado (anaplasia marcada) (Gleason 7-10).
- 10 Agrupaciones de estadios: Estadio I: T1a N0 M0 G1; estadio II: (T1a N0 M0 G2-4) o (T1b, c, T1, T2, N0 M0 cualquier G); estadio III: T3 N0 M0 cualquier G; estadio IV: (T4 N0 M0 cualquier G) o (cualquier T N1 M0 cualquier G) o (cualquier T cualquier N M1 cualquier G).
- 15 Como se usa en el presente documento, la expresión "tejido tumoral" se refiere a una muestra biológica que contiene una o más células cancerosas, o una fracción de una o más células cancerosas. Los expertos en la técnica reconocerán que tal muestra biológica puede comprender adicionalmente otros componentes biológicos, tales como células de aspecto histológicamente normal (por ejemplo, adyacentes al tumor), dependiendo del método usado para obtener el tejido tumoral, tal como resección quirúrgica, biopsia o fluidos corporales.
- 20 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo de riesgo de AUA" se refiere a las directrices de la American Urological Association (AUA) actualizadas en 2007 para la gestión del cáncer de próstata localizado clínicamente, que usan los médicos para determinar si un paciente está en riesgo bajo, intermedio o alto de recaída bioquímica (PSA) tras terapia local.
- 25 Como se usa en el presente documento, la expresión "tejido adyacente (AT)" se refiere a células histológicamente "normales" que son adyacentes a un tumor. Por ejemplo, el perfil de expresión de AT puede estar asociado a la supervivencia y recidiva de la enfermedad.
- 30 Como se usa en el presente documento "tejido prostático no tumoral" se refiere a tejido de aspecto histológicamente normal adyacente a un tumor de próstata.
- 35 Los factores pronósticos son las variables relacionadas con la historia natural del cáncer, que influyen en las tasas de recidiva y el desenlace de pacientes una vez que han desarrollado cáncer. Los parámetros clínicos que se han asociado a un peor pronóstico incluyen, por ejemplo, aumento del estadio tumoral, nivel de PSA en la presentación y grado o patrón de Gleason. Los factores pronósticos se usan frecuentemente para clasificar pacientes en subgrupos con diferentes riesgos de recaída iniciales.
- 40 El término "pronóstico" se usa en el presente documento para referirse a la probabilidad de que un paciente con cáncer tenga un avance o muerte atribuible al cáncer, incluyendo recidiva, diseminación metastásica y resistencia farmacológica, de una enfermedad neoplásica, tal como cáncer de próstata. Por ejemplo, un "buen pronóstico" incluirá supervivencia a largo plazo sin recidiva y un "mal pronóstico" incluirá recidiva del cáncer.
- 45 Como se usa en el presente documento, la expresión "nivel de expresión" como se aplica a un gen, se refiere al nivel normalizado de un producto génico, por ejemplo, el valor normalizado determinado para el nivel de expresión de ARN de un gen o para el nivel de expresión de polipéptido de un gen.
- 50 La expresión "producto génico" o "producto de expresión" se usan en el presente documento para referirse a los productos de transcripción (transcritos) de ARN (ácido ribonucleico) del gen, incluyendo ARNm, y los productos de traducción de polipéptido de tales transcritos de ARN. Un producto génico puede ser, por ejemplo, un ARN no sometido a corte y empalme, un ARNm, un ARNm variante de corte y empalme, un microARN, un ARN fragmentado, un polipéptido, un polipéptido modificado postraduccionalmente, un polipéptido variante de corte y empalme, etc.
- 55 La expresión "transcrito de ARN" como se usa en el presente documento, se refiere a los productos de transcripción de ARN de un gen, incluyendo, por ejemplo, ARNm, un ARN no sometido a corte y empalme, un ARNm variante de corte y empalme, un microARN y un ARN fragmentado.
- 60 El término "microARN" se usa en el presente documento para referirse a un ARN pequeño, no codificante, monocatenario de ~18-25 nucleótidos que puede regular la expresión génica. Por ejemplo, cuando está asociado con el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), el complejo se une a dianas de ARNm específicas y provoca la represión de la traducción o la escisión de estas secuencias de ARNm.
- 65 A menos que se indique otra cosa, cada nombre de gen usado en el presente documento corresponde al símbolo oficial asignado al gen y proporcionado por Entrez Gene (URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) en la fecha de presentación de esta solicitud.

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

Las expresiones "buen pronóstico" o "pronóstico positivo" como se usan en el presente documento, se refieren a un resultado clínico beneficioso, tal como supervivencia a largo plazo sin recidiva. Las expresiones "mal pronóstico" o "pronóstico negativo" como se usan en el presente documento, se refieren a un resultado clínico negativo, tal como recidiva del cáncer.

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

La expresión supervivencia "a largo plazo" se usa en el presente documento para referirse a supervivencia durante un periodo de tiempo particular, por ejemplo, durante al menos 5 años, o durante al menos 10 años.

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

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

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

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

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

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

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

El término "microalineamiento" se refiere a una disposición ordenada de elementos de alineamiento hibridables, por ejemplo sondas de oligonucleótido o polinucleótido, sobre un sustrato.

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

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

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

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

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

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

60 La "rigurosidad" de las reacciones de hibridación puede determinarse fácilmente por un experto habitual en la técnica, y generalmente es un cálculo empírico dependiente de la longitud de la sonda, la temperatura de lavado y la concentración de sal. En general, sondas más largas requieren temperaturas superiores para lograr un apareamiento apropiado, mientras que sondas más cortas necesitan temperaturas inferiores. La hibridación depende generalmente de la capacidad del ADN desnaturalizado para volver a aparearse cuando están presentes hebras complementarias en un entorno por debajo de su temperatura de fusión. Cuanto mayor es el grado de homología deseada entre la sonda y la secuencia hibridable, mayor es la temperatura relativa que puede usarse. Como resultado, se deduce que temperaturas relativas superiores tenderán a hacer que las condiciones de reacción sean más rigurosas, mientras que temperaturas inferiores las harán menos rigurosas. Para detalles adicionales y una

explicación de la rigurosidad de reacciones de hibridación, véase Ausubel y col., Current Protocols in Molecular Biology (Wiley Interscience Publishers, 1995).

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

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

25 Los términos "corte y empalme" y "corte y empalme de ARN" se usan de manera intercambiable y se refieren a un procesamiento de ARN que elimina intrones y junta exones para producir ARNm maduro con una secuencia codificante continua que se desplaza al citoplasma de una célula eucariota.

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

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

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

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

Como se usa en el presente documento, las expresiones "vigilancia activa" y "espera en observación"

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

Como se usa el presente documento, el término "cirugía" se aplica a métodos quirúrgicos emprendidos para la extirpación de tejido canceroso, incluyendo linfadenectomía pélvica, prostatectomía radical, resección transuretral de próstata (TURP), escisión, disección y biopsia/extirpación del tumor. El tejido o secciones del tumor usados para el análisis de la expresión génica pueden haberse obtenido a partir de cualquiera de estos métodos.

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

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

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

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

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

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

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

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

El producto de expresión de ARN puede someterse a ensayo directamente o mediante detección de un producto de ADNc que resulta de un método de amplificación basado en PCR, por ejemplo, reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR). (Véase por ejemplo la Patente de Estados Unidos n.º 7.587.279). El producto de expresión de polipéptido puede someterse a ensayo

usando inmunohistoquímica (IHC). Además, también pueden someterse a ensayo productos de expresión tanto de ARN como de polipéptido usando microalineamientos.

UTILIDAD CLÍNICA

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

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

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

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

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

La determinación precisa de las puntuaciones de Gleason a partir de biopsias con aguja presenta varios retos técnicos. En primer lugar, la interpretación de la histología que es "límite" entre patrones de Gleason es altamente subjetiva, incluso para patólogos de urología. En segundo lugar, una toma de muestras de biopsia incompleta es aún otro motivo por el que la puntuación de Gleason "predicha" en biopsia no siempre se correlaciona con la puntuación de Gleason "observada" real del cáncer de próstata en la propia glándula. Por lo tanto, la exactitud de la puntuación de Gleason depende no sólo de la experiencia del patólogo que observa los portaobjetos, sino también de la completitud y adecuación de la estrategia de muestreo de biopsia de próstata. T. Stamey, Urology 45: 2-12 (1995). El ensayo de expresión de genes/microARN y la información asociada proporcionada por la práctica de los métodos desvelados en el presente documento proporcionan un método de ensayo molecular para facilitar la toma de decisiones de

tratamiento óptimas en el cáncer de próstata en estadio inicial. Una realización ejemplar proporciona genes y microARN, cuyos niveles de expresión están asociados (positiva o negativamente) a recidiva de cáncer de próstata. Por ejemplo, una herramienta clínica de este tipo permitiría a los médicos identificar pacientes T2/T3 que es probable que experimenten recidiva tras la terapia definitiva y necesiten tratamiento adyuvante.

Además, los métodos desvelados en el presente documento pueden permitir a los médicos clasificar los tumores, a nivel molecular, basándose en el nivel o los niveles de expresión de uno o más genes y/o microARN que están asociados significativamente a factores pronósticos, tales como el patrón de Gleason y el estado de fusión de TMPRSS. Las dificultades técnicas de variabilidad dentro de los pacientes, la determinación histológica del patrón de Gleason en muestras de biopsia o la inclusión de tejido de aspecto histológicamente normal adyacente al tejido tumoral no tendrían un impacto sobre estos métodos. Pueden usarse pruebas de expresión de genes/microARN de múltiples analitos para medir el nivel de expresión de uno o más genes y/o microARN implicados en cada uno de varios procesos fisiológicos relevantes o características celulares de componentes. Los métodos desvelados en el presente documento pueden agrupar los genes y/o microARN. El agrupamiento de genes y microARN puede realizarse al menos en parte basándose en el conocimiento de la contribución de esos genes y/o microARN según funciones fisiológicas o características celulares de componentes, tales como en los grupos que se han analizado anteriormente. Además, pueden combinarse uno o más microARN con uno o más genes. La combinación de gen microARN puede seleccionarse basándose en la probabilidad de que la combinación de gen-microARN interaccione funcionalmente. La formación de grupos (o subconjuntos de genes), además, puede facilitar la ponderación matemática de la contribución de diversos niveles de expresión a la recidiva del cáncer. La ponderación de un grupo de genes/microARN que representa un proceso fisiológico o característica celular de componentes puede reflejar la contribución de ese proceso o característica a la patología del cáncer y el desenlace clínico.

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

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

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

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

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

PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR)

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

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

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

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

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

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

Para minimizar los errores y el efecto de la variación de una muestra a otra, la RT-PCR se realiza habitualmente usando un patrón interno. El gen patrón interno ideal (también denominado gen de referencia) se expresa a un nivel bastante constante entre tejido canceroso y no canceroso del mismo origen (es decir, un nivel que no es significativamente diferente entre los tejidos normal y canceroso), y no

se ve afectado significativamente por el tratamiento experimental (es decir, no presenta una diferencia significativa en el nivel de expresión en el tejido relevante como resultado de la exposición a la quimioterapia), y se expresa a un nivel bastante constante entre el mismo tejido tomado de diferentes pacientes. Por ejemplo, los genes de referencia útiles en los métodos desvelados en el presente documento no deben presentar niveles de expresión significativamente diferentes en próstata cancerosa en comparación con tejido prostático normal. ARN frecuentemente usados para normalizar los patrones de expresión génica son ARNm para los genes de mantenimiento gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa (GAPDH) y β -actina. Los genes de referencia ejemplares usados para la normalización comprenden uno o más de los siguientes genes: AAMP, ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1 y PGK1. Las mediciones de la expresión génica pueden normalizarse en relación con la media de uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o más) genes de referencia. Las mediciones de expresión normalizadas en relación con una referencia pueden oscilar entre 2 a 15, donde un aumento de una unidad refleja generalmente un aumento de 2 veces en la cantidad de ARN.

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

Las etapas de un protocolo representativo para su uso en los métodos de la presente divulgación usan tejidos fijados, incluidos en parafina como fuente de ARN. Por ejemplo, pueden realizarse el aislamiento de ARNm, la purificación, la extensión del cebador y la amplificación según métodos disponibles en la técnica (véase, por ejemplo, Godfrey y col. *J. Molec. Diagnostics* 2: 84-91 (2000); Specht y col., *Am. J. Pathol.* 158: 419-29 (2001)). En resumen, un procedimiento representativo comienza con el corte de secciones de aproximadamente 10 μ m de grosor de muestras de tejido tumoral incluidas en parafina. Después, se extrae el ARN, y se eliminan la proteína y el ADN de la muestra que contiene ARN. Tras el análisis de la concentración de ARN, el ARN se somete a transcripción inversa usando cebadores específicos del gen seguido por RT-PCR para proporcionar productos de amplificación de ADNc.

Diseño de cebadores y sondas de PCR basados en intrones

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

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

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

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

La Tabla A proporciona información adicional referente a las secuencias de cebador, sonda y amplicón asociadas a los Ejemplos desvelados en el presente documento.

Sistema MassARRAY®

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

Otros métodos basados en PCR

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

Microalineamientos

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

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

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

Análisis en serie de la expresión génica (SAGE)

El análisis en serie de la expresión génica (SAGE) es un método que permite el análisis simultáneo y cuantitativo de un gran número de transcritos génicos, sin necesidad de proporcionar una sonda de hibridación individual para cada transcrito. En primer lugar, se genera una etiqueta de secuencia corta

(aproximadamente 10-14 pb) que contiene información suficiente como para identificar de manera única un transcrito, siempre que la etiqueta se obtenga a partir de una única posición dentro de cada transcrito. Entonces, se unen entre sí muchos transcritos para formar moléculas en serie largas, que pueden secuenciarse, revelando la identidad de las múltiples etiquetas simultáneamente. El patrón de expresión de cualquier población de transcritos puede evaluarse cuantitativamente determinando la abundancia de etiquetas individuales e identificando el gen correspondiente a cada etiqueta. Para más detalles véase, por ejemplo, Velculescu y col., Science 270: 484-487 (1995); y Velculescu y col., Cell 88: 243-51 (1997).

Análisis de la expresión génica mediante secuenciación de ácidos nucleicos

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

Aislamiento de ARN de fluidos corporales

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

Inmunohistoquímica

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

Proteómica

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

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

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

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

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

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

ANÁLISIS DE COEXPRESIÓN

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

En una realización ejemplar, puede someterse a ensayo la correlación conjunta de niveles de expresión génica entre especímenes de cáncer de próstata en estudio. Para este fin, las estructuras de correlación entre genes y especímenes pueden examinarse a través de métodos de agrupación jerárquica. Esta información puede usarse para confirmar los genes que se sabe que están altamente correlacionados en muestras de cáncer de próstata se agrupan como se esperaba. Sólo los genes que presentan una relación nominalmente significativa (p no ajustado <0,05) con ILRc en el análisis de regresión de PH de Cox de una variable se incluirán en estos análisis.

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

NORMALIZACIÓN DE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN

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

Los ensayos pueden proporcionar normalización incorporando la expresión de determinados genes de normalización, que no difieren significativamente en sus niveles de expresión en las condiciones relevantes. Los genes de normalización a modo de ejemplo desvelados en el presente documento

incluyen genes de mantenimiento. (Véase, por ejemplo, E. Eisenberg, y col., Trends in Genetics 19 (7): 362-365 (2003)). La normalización puede basarse en la media o señal media (Ct o Cp) de todos los genes sometidos a ensayo o un gran subconjunto de los mismos (enfoque de normalización global). En general, los genes de normalización, también denominados genes de referencia, deben ser genes que se sabe que no presentan una expresión significativamente diferente en cáncer de próstata en comparación con tejido prostático no canceroso, y no se ven afectados significativamente por diversas condiciones de la muestra y el procedimiento, proporcionando por tanto eliminación por normalización de efectos extraños.

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

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

ESTANDARIZACIÓN DE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN

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

KITS

Los materiales para su uso en los métodos de la presente invención son adecuados para la preparación de kits producidos según procedimientos bien conocidos. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona kits que comprenden agentes, que pueden incluir sondas y/o cebadores específicos de gen (o microARN) o selectivos de gen (o microARN), para cuantificar la expresión de los genes o microARN desvelados para predecir el desenlace de pronóstico o respuesta al tratamiento. Tales kits pueden contener opcionalmente reactivos para la extracción de ARN de muestras de tumores, en particular muestras de tejido fijadas incluidas en parafina y/o reactivos para la amplificación del ARN. Además, los kits pueden comprender opcionalmente el reactivo o reactivos con una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones referentes a su uso en los métodos de la presente invención. Los kits pueden comprender recipientes (que incluyen placas de microtitulación adecuadas para su uso en una implementación automatizada del método), cada con uno o más de los diversos materiales o reactivos (normalmente en forma concentrada) utilizados en los métodos, incluyendo, por ejemplo, columnas cromatográficas, microalineamientos prefabricados, tampones, los nucleótidos trifosfato apropiados (por ejemplo, dATP, dCTP, dGTP y dTTP; o rATP, rCTP, rGTP y UTP), transcriptasa inversa, ADN polimerasa, ARN polimerasa y una o más sondas y cebadores de la presente invención (por ejemplo, cebadores de poli (T) o al azar de longitud apropiada unidos a un promotor reactivo con la ARN polimerasa). Los algoritmos matemáticos usados para estimar o cuantificar información de pronóstico o predictiva también son componentes potenciales apropiados de los kits.

INFORMES

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

PROGRAMA INFORMÁTICO

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

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

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

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

Ejemplos

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

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

Pacientes y muestras

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

Tabla 1: Distribución de casos

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

Métodos de ensayo

Se incluyeron en el estudio catorce (14) secciones no teñidas de 5 μ m en serie de cada bloque de tejido

FPE. Las secciones primera y última para cada caso se tiñeron con H-E y se revisaron histológicamente para confirmar la presencia de tumor y para el enriquecimiento de tumor mediante microdissección manual.

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

Métodos estadísticos

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

Resultados

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

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

Pacientes y muestras

Se identificaron aproximadamente 2600 pacientes con cáncer de próstata en estadio clínico T1/T2 tratados con prostatectomía radical (PR) en la Cleveland Clinic entre 1987 y 2004. Se excluyeron los pacientes del diseño de estudio si recibieron terapia neo-adyuvante y/o adyuvante, si faltaban los niveles de PSA prequirúrgicos o si no se disponía de un bloque de tumor desde el diagnóstico inicial. Se seleccionaron aleatoriamente 127 pacientes con recidiva clínica y 374 pacientes sin recidiva clínica tras prostatectomía radical usando un diseño de muestreo de cohorte. Se estratificaron los especímenes por estadio T (T1, T2), cohorte de año (<1993 , ≥ 1993) y puntuación de Gleason de prostatectomía (baja/intermedia, alta). De los 501 pacientes de los que se tomaron muestras, 51 se excluyeron por tumor insuficiente; 7 se excluyeron debido a ilegibilidad clínica; 2 se excluyeron debido a mala calidad de los datos de expresión génica; y 10 se excluyeron debido a que no se disponía del patrón de Gleason primario. Por lo tanto, este estudio de expresión génica incluyó datos y tejido de 111 pacientes con recidiva clínica y 330 pacientes sin recidiva clínica tras prostatectomías radicales realizadas entre 1987 y 2004 para el tratamiento del cáncer de próstata en estadio inicial (T1, T2).

Se obtuvieron dos especímenes de tejido fijados incluidos en parafina (FPE) de especímenes de tumor de próstata en cada paciente. El método de muestreo (método de muestreo A o B) depende de si el patrón de Gleason máximo es también el patrón de Gleason primario. Para cada espécimen seleccionado, las células cancerosas invasivas tuvieron una dimensión de al menos 5,0 mm, excepto en los casos de patrón 5, donde se aceptaron 2,2 mm. Los especímenes fueron espacialmente distintos cuando fue posible.

Tabla 2: Métodos de muestreo

Método de muestreo A	Método de muestreo B
Para pacientes cuyo patrón de Gleason primario de prostatectomía es también el patrón de Gleason máximo	Para pacientes cuyo patrón de Gleason primario de prostatectomía no es el patrón de Gleason máximo
Especimen 1 (A1) = patrón de Gleason primario	Especimen 1 (B1) = patrón de Gleason máximo

Seleccionar y marcar el foco más grande (la mayor área de sección transversal) de tejido con patrón de Gleason primario. Área de cáncer invasivo $\geq 5,0$ mm.	Seleccionar el tejido con patrón de Gleason máximo de área espacialmente distinta de la muestra B2, si es posible. Área de cáncer invasivo de al menos 5,0 mm si se selecciona el patrón secundario, de al menos 2,2 mm si se selecciona el patrón de Gleason 5.
Espécimen 2 (A2) = patrón de Gleason secundario Seleccionar y marcar tejido con patrón de Gleason secundario de área espacialmente distinta de la muestra A1. Área de cáncer invasivo $\geq 5,0$ mm.	Espécimen 2 (B2) = patrón de Gleason primario Seleccionar el foco más grande (la mayor área de sección transversal) de tejido con patrón de Gleason primario. Área de cáncer invasivo $\geq 5,0$ mm.

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

Método de ensayo

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

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

Análisis estadístico y resultados

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

El análisis de la expresión génica y el intervalo libre de recidiva se basó en el modelo de riesgos proporcionales (PH) de Cox de una variable usando estimadores de probabilidad pseudoparcial ponderada máxima para cada gen evaluable en la lista de genes (727 genes de prueba y 5 genes de referencia). Se generaron valores de p usando pruebas de Wald de la hipótesis nula de que la relación de riesgo (HR) es uno. Se notificaron tanto los valores de q como los valores de p no ajustados (la menor FDR a la que se rechaza la prueba de hipótesis en cuestión). Los valores de p no ajustados $<0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Puesto que se seleccionaron dos especímenes de tumor para cada paciente, este análisis se realizó usando los 2 especímenes de cada paciente como se indica a continuación: (1) análisis usando el espécimen de patrón de Gleason primario de cada paciente (Especímenes A1 y B2 como se describe en la Tabla 2); (2) análisis usando el espécimen de patrón de Gleason máximo de cada paciente (Especímenes A1 y B1 como se describe en la Tabla 2).

El análisis de la expresión génica y el patrón de Gleason (3, 4, 5) se basó en modelos de regresión logística ordinal de una variable usando estimadores de probabilidad ponderada máxima para cada gen en la lista de genes (727 genes de prueba y 5 genes de referencia). Se generaron valores de P usando una prueba de Wald de la hipótesis nula de que la relación de probabilidades (OR) es uno. Se indicaron tanto los valores de q como los valores de p no ajustados (la menor FDR a la que se rechaza la prueba de

hipótesis en cuestión). Los valores de p no ajustados <0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Puesto que se seleccionaron dos especímenes de tumor para cada paciente, este análisis se realizó usando los 2 especímenes de cada paciente como se indica a continuación: (1) análisis usando el espécimen de patrón de Gleason primario de cada paciente (Especímenes A1 y B2 como se describe en la Tabla 2); (2) análisis usando el espécimen de patrón de Gleason máximo de cada paciente (Especímenes A1 y B1 como se describe en la Tabla 2).

Se determinó si hay una relación significativa entre el ILRc y variables demográficas, clínicas y patológicas seleccionadas, incluyendo edad, raza, estadio tumoral clínico, estadio tumoral patológico, ubicación de muestras de tumor seleccionadas dentro de la próstata (zona periférica frente a de transición), PSA en el momento de la cirugía, puntuación de Gleason global desde la prostatectomía radical, año de la cirugía y patrón de Gleason de la muestra. Por separado para cada variable demográfica o clínica, se modeló la relación entre la covariable clínica e ILRc usando la regresión de PH de Cox de una variable usando estimadores de probabilidad pseudoparcial ponderada y se generó un valor de p usando la prueba de Wald de la hipótesis nula de que la relación de riesgo (HR) es uno. Covariables con valores de p no ajustados <0,2 pueden haberse incluido en los análisis ajustados por covariable.

Se determinó si había una relación significativa entre cada uno de los genes relacionados con cáncer individuales e ILRc tras controlar covariables demográficas y clínicas importantes. Por separado para cada gen, se modeló la relación entre la expresión génica e ILRc usando la regresión de PH de Cox de múltiples variables usando estimadores de probabilidad pseudoparcial ponderada incluyendo variables demográficas y clínicas importantes como covariables. Se ensayó la contribución independiente de la expresión génica a la predicción de ILRc generando un valor de p a partir de una prueba de Wald usando un modelo que incluía covariables clínicas para cada nódulo (especímenes como se define en la Tabla 2). Los valores de p no ajustados <0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Las Tablas 3A y 3B proporcionan genes asociados significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, con el patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario y/o máximo. La expresión aumentada de genes en la Tabla 3A está asociada positivamente a una puntuación de Gleason superior, mientras que la expresión aumentada de genes en la Tabla 3B está asociada negativamente a una puntuación de Gleason superior.

Tabla 3A

Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) a un patrón de Gleason para todos los especímenes en la relación de probabilidades (OR) >1,0 del patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo (la expresión aumentada está asociada positivamente a la puntuación de Gleason superior)

Tabla 3A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	OR	Valor de p	OR	Valor de p
ALCAM	1,73	<,001	1,36	0,009
ANLN	1,35	0,027		
APOC1	1,47	0,005	1,61	<,001
APOE	1,87	<,001	2,15	<,001
ASAP2	1,53	0,005		
ASPN	2,62	<,001	2,13	<,001
ATP5E	1,35	0,035		
AURKA	1,44	0,010		
AURKB	1,59	<,001	1,56	<,001
BAX	1,43	0,006		
BGN	2,58	<,001	2,82	<,001
BIRC5	1,45	0,003	1,79	<,001
BMP6	2,37	<,001	1,68	<,001
BMPR1B	1,58	0,002		
BRCA2			1,45	0,013
BUB1	1,73	<,001	1,57	<,001
CACNA1D	1,31	0,045	1,31	0,033
CADPS			1,30	0,023
CCNB1	1,43	0,023		
CCNE2	1,52	0,003	1,32	0,035
CD276	2,20	<,001	1,83	<,001
CD68			1,36	0,022
CDC20	1,69	<,001	1,95	<,001
CDC6	1,38	0,024	1,46	<,001
CDH11			1,30	0,029
CDKN2B	1,55	0,001	1,33	0,023
CDKN2C	1,62	<,001	1,52	<,001
CDKN3	1,39	0,010	1,50	0,002

ES 2 611 000 T3

Tabla 3A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	OR	Valor de p	OR	Valor de p
CENPF	1,96	<,001	1,71	<,001
CHRA1			1,34	0,022
CLDN3			1,37	0,029
COL1A1	2,23	<,001	2,22	<,001
COL1A2			1,42	0,005
COL3A1	1,90	<,001	2,13	<,001
COL8A1	1,88	<,001	2,35	<,001
CRISP3	1,33	0,040	1,26	0,050
CTHRC1	2,01	<,001	1,61	<,001
CTNND2	1,48	0,007	1,37	0,011
DAPK1	1,44	0,014		
DIAPH1	1,34	0,032	1,79	<,001
DIO2			1,56	0,001
DLL4	1,38	0,026	1,53	<,001
ECE1	1,54	0,012	1,40	0,012
ENY2	1,35	0,046	1,35	0,012
EZH2	1,39	0,040		
F2R	2,37	<,001	2,60	<,001
FAM49B	1,57	0,002	1,33	0,025
FAP	2,36	<,001	1,89	<,001
FCGR3A	2,10	<,001	1,83	<,001
GNPTAB	1,78	<,001	1,54	<,001
GSK3B			1,39	0,018
HRAS	1,62	0,003		
HSD17B4	2,91	<,001	1,57	<,001
HSPA8	1,48	0,012	1,34	0,023
IFI30	1,64	<,001	1,45	0,013
IGFBP3			1,29	0,037
IL11	1,52	0,001	1,31	0,036
INHBA	2,55	<,001	2,30	<,001
ITGA4			1,35	0,028
JAG1	1,68	<,001	1,40	0,005
KCNN2	1,50	0,004		
KCTD12			1,38	0,012
KHDRBS3	1,85	<,001	1,72	<,001
KIF4A	1,50	0,010	1,50	<,001
KLK14	1,49	0,001	1,35	<,001
KPNA2	1,68	0,004	1,65	0,001
KRT2			1,33	0,022
KRT75			1,27	0,028
LAMC1	1,44	0,029		
LAPTM5	1,36	0,025	1,31	0,042
LTBP2	1,42	0,023	1,66	<,001
MANF			1,34	0,019
MAOA	1,55	0,003	1,50	<,001
MAP3K5	1,55	0,006	1,44	0,001
MDK	1,47	0,013	1,29	0,041
MDM2			1,31	0,026
MELK	1,64	<,001	1,64	<,001
MMP11	2,33	<,001	1,66	<,001
MYBL2	1,41	0,007	1,54	<,001
MYO6			1,32	0,017
NETO2			1,36	0,018
NOX4	1,84	<,001	1,73	<,001
NPM1	1,68	0,001		
NRIP3			1,36	0,009
NRP1	1,80	0,001	1,36	0,019
OSM	1,33	0,046		
PATE1	1,38	0,032		
PECAM1	1,38	0,021	1,31	0,035
PGD	1,56	0,010		
PLK1	1,51	0,004	1,49	0,002

Tabla 3A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	OR	Valor de p	OR	Valor de p
PLOD2			1,29	0,027
POSTN	1,70	0,047	1,55	0,006
PPP3CA	1,38	0,037	1,37	0,006
PTK6	1,45	0,007	1,53	<,001
PTTG1			1,51	<,001
RAB31			1,31	0,030
RAD21	2,05	<,001	1,38	0,020
RAD51	1,46	0,002	1,26	0,035
RAF1	1,46	0,017		
RALBP1	1,37	0,043		
RHOC			1,33	0,021
ROBO2	1,52	0,003	1,41	0,006
RRM2	1,77	<,001	1,50	<,001
SAT1	1,67	0,002	1,61	<,001
SDC1	1,66	0,001	1,46	0,014
SEC14L1	1,53	0,003	1,62	<,001
SESN3	1,76	<,001	1,45	<,001
SFRP4	2,69	<,001	2,03	<,001
SHMT2	1,69	0,007	1,45	0,003
SKIL			1,46	0,005
SOX4	1,42	0,016	1,27	0,031
SPARC	1,40	0,024	1,55	<,001
SPINK1			1,29	0,002
SPP1	1,51	0,002	1,80	<,001
TFDP1	1,48	0,014		
THBS2	1,87	<,001	1,65	<,001
THY1	1,58	0,003	1,64	<,001
TK1	1,79	<,001	1,42	0,001
TOP2A	2,30	<,001	2,01	<,001
TPD52	1,95	<,001	1,30	0,037
TPX2	2,12	<,001	1,86	<,001
TYMP	1,36	0,020		
TYMS	1,39	0,012	1,31	0,036
UBE2C	1,66	<,001	1,65	<,001
UBE2T	1,59	<,001	1,33	0,017
UGDH			1,28	0,049
UGT2B15	1,46	0,001	1,25	0,045
UHRF1	1,95	<,001	1,62	<,001
VDR	1,43	0,010	1,39	0,018
WNT5A	1,54	0,001	1,44	0,013

Tabla 3B

Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) a un patrón de Gleason para todos los especímenes en la relación de probabilidades (OR) $< 1,0$ del patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo (la expresión aumentada está asociada negativamente a la puntuación de Gleason superior)

Tabla 3B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	OR	Valor de p	OR	Valor de p
ABCA5	0,78	0,041		
ABCG2	0,65	0,001	0,72	0,012
ACOX2	0,44	$< 0,001$	0,53	$< 0,001$
ADH5	0,45	$< 0,001$	0,42	$< 0,001$
AFAP1			0,79	0,038
AIG1			0,77	0,024
AKAP1	0,63	0,002		
AKR1C1	0,66	0,003	0,63	$< 0,001$
AKT3	0,68	0,006	0,77	0,010
ALDH1A2	0,28	$< 0,001$	0,33	$< 0,001$
ALKBH3	0,77	0,040	0,77	0,029
AMPD3	0,67	0,007		
ANPEP	0,68	0,008	0,59	$< 0,001$
ANXA2	0,72	0,018		
APC			0,69	0,002
AXIN2	0,46	$< 0,001$	0,54	$< 0,001$
AZGP1	0,52	$< 0,001$	0,53	$< 0,001$
BIK	0,69	0,006	0,73	0,003
BIN1	0,43	$< 0,001$	0,61	$< 0,001$
BTG3			0,79	0,030
BTRC	0,48	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
C7	0,37	$< 0,001$	0,55	$< 0,001$
CADM1	0,56	$< 0,001$	0,69	0,001
CAV1	0,58	0,002	0,70	0,009
CAV2	0,65	0,029		
CCNH	0,67	0,006	0,77	0,048
CD164	0,59	0,003	0,57	$< 0,001$
CDC25B	0,77	0,035		
CDH1			0,66	$< 0,001$
CDK2			0,71	0,003
CDKN1C	0,58	$< 0,001$	0,57	$< 0,001$
CDS2			0,69	0,002
CHN1	0,66	0,002		
COL6A1	0,44	$< 0,001$	0,66	$< 0,001$
COL6A3	0,66	0,006		
CSRP1	0,42	0,006		
CTGF	0,74	0,043		
CTNNA1	0,70	$< 0,001$	0,83	0,018
CTNNB1	0,70	0,019		
CTNND1			0,75	0,028
CUL1			0,74	0,011
CXCL12	0,54	$< 0,001$	0,74	0,006
CYP3A5	0,52	$< 0,001$	0,66	0,003
CYR61	0,64	0,004	0,68	0,005
DDR2	0,57	0,002	0,73	0,004
DES	0,34	$< 0,001$	0,58	$< 0,001$
DLGAP1	0,54	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
DNM3	0,67	0,004		
DPP4	0,41	$< 0,001$	0,53	$< 0,001$
DPT	0,28	$< 0,001$	0,48	$< 0,001$
DUSP1	0,59	$< 0,001$	0,63	$< 0,001$
EDNRA	0,64	0,004	0,74	0,008
EGF			0,71	0,012
EGR1	0,59	$< 0,001$	0,67	0,009
EGR3	0,72	0,026	0,71	0,025
EIF5			0,76	0,025
ELK4	0,58	0,001	0,70	0,008
ENPP2	0,66	0,002	0,70	0,005

ES 2 611 000 T3

Tabla 3B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	OR	Valor de p	OR	Valor de p
EPHA3	0,65	0,006		
EPHB2	0,60	<,001	0,78	0,023
EPHB4	0,75	0,046	0,73	0,006
ERBB3	0,76	0,040	0,75	0,013
ERBB4			0,74	0,023
ERCC1	0,63	<,001	0,77	0,016
FAAH	0,67	0,003	0,71	0,010
FAM107A	0,35	<,001	0,59	<,001
FAM13C	0,37	<,001	0,48	<,001
FAS	0,73	0,019	0,72	0,008
FGF10	0,53	<,001	0,58	<,001
FGF7	0,52	<,001	0,59	<,001
FGFR2	0,60	<,001	0,59	<,001
FKBP5	0,70	0,039	0,68	0,003
FLNA	0,39	<,001	0,56	<,001
FLNC	0,33	<,001	0,52	<,001
FOS	0,58	<,001	0,66	0,005
FOXO1	0,57	<,001	0,67	<,001
FOXQ1			0,74	0,023
GADD45B	0,62	0,002	0,71	0,010
GHR	0,62	0,002	0,72	0,009
GNRH1	0,74	0,049	0,75	0,026
GPM6B	0,48	<,001	0,68	<,001
GPS1			0,68	0,003
GSN	0,46	<,001	0,77	0,027
GSTM1	0,44	<,001	0,62	<,001
GSTM2	0,29	<,001	0,49	<,001
HGD			0,77	0,020
HIRIP3	0,75	0,034		
HK1	0,48	<,001	0,66	0,001
HLF	0,42	<,001	0,55	<,001
HNF1B	0,67	0,006	0,74	0,010
HPS1	0,66	0,001	0,65	<,001
HSP90AB1	0,75	0,042		
HSPA5	0,70	0,011		
HSPB2	0,52	<,001	0,70	0,004
IGF1	0,35	<,001	0,59	<,001
IGF2	0,48	<,001	0,70	0,005
IGFBP2	0,61	<,001	0,77	0,044
IGFBP5	0,63	<,001		
IGFBP6	0,45	<,001	0,64	<,001
IL6ST	0,55	0,004	0,63	<,001
ILK	0,40	<,001	0,57	<,001
ING5	0,56	<,001	0,78	0,033
ITGAD1	0,56	0,004	0,61	<,001
ITGA3			0,78	0,035
ITGA5	0,71	0,019	0,75	0,017
ITGA7	0,37	<,001	0,52	<,001
ITGB3	0,63	0,003	0,70	0,005
ITPR1	0,46	<,001	0,64	<,001
ITPR3	0,70	0,013		
ITSN1	0,62	0,001		
JUN	0,48	<,001	0,60	<,001
JUNB	0,72	0,025		
KIT	0,51	<,001	0,68	0,007
KLC1	0,58	<,001		
KLK1	0,69	0,028	0,66	0,003
KLK2	0,60	<,001		
KLK3	0,63	<,001	0,69	0,012
KRT15	0,56	<,001	0,60	<,001
KRT18	0,74	0,034		
KRT5	0,64	<,001	0,62	<,001

Tabla 3B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	OR	Valor de p	OR	Valor de p
LAMA4	0,47	<,001	0,73	0,010
LAMB3	0,73	0,018	0,69	0,003
LGALS3	0,59	0,003	0,54	<,001
LIG3	0,75	0,044		
MAP3K7	0,66	0,003	0,79	0,031
MCM3	0,73	0,013	0,80	0,034
MGMT	0,61	0,001	0,71	0,007
MGST1			0,75	0,017
MLXIP	0,70	0,013		
MMP2	0,57	<,001	0,72	0,010
MMP7	0,69	0,009		
MPPED2	0,70	0,009	0,59	<,001
MSH6	0,78	0,046		
MTA1	0,69	0,007		
MTSS1	0,55	<,001	0,54	<,001
MYBPC1	0,45	<,001	0,45	<,001
NCAM1	0,51	<,001	0,65	<,001
NCAPD3	0,42	<,001	0,53	<,001
NCOR2	0,68	0,002		
NDUFS5	0,66	0,001	0,70	0,013
NEXN	0,48	<,001	0,62	<,001
NFAT5	0,55	<,001	0,67	0,001
NFKBIA			0,79	0,048
NRG1	0,58	0,001	0,62	0,001
OLFML3	0,42	<,001	0,58	<,001
OMD	0,67	0,004	0,71	0,004
OR51E2	0,65	<,001	0,76	0,007
PAGE4	0,27	<,001	0,46	<,001
PCA3	0,68	0,004		
PCDHGB7	0,70	0,025	0,65	<,001
PGF	0,62	0,001		
PGR	0,63	0,028		
PHTF2	0,69	0,033		
PLP2	0,54	<,001	0,71	0,003
PPAP2B	0,41	<,001	0,54	<,001
PPP1R12A	0,48	<,001	0,60	<,001
PRIMA1	0,62	0,003	0,65	<,001
PRKAR1B	0,70	0,009		
PRKAR2B			0,79	0,038
PRKCA	0,37	<,001	0,55	<,001
PRKCB	0,47	<,001	0,56	<,001
PTCH1	0,70	0,021		
PTEN	0,66	0,010	0,64	<,001
PTGER3			0,76	0,015
PTGS2	0,70	0,013	0,68	0,005
PTH1R	0,48	<,001		
PTK2B	0,67	0,014	0,69	0,002
PYCARD	0,72	0,023		
RAB27A			0,76	0,017
RAGE	0,77	0,040	0,57	<,001
RARB	0,66	0,002	0,69	0,002
RECK	0,65	<,001		
RHOA	0,73	0,043		
RHOB	0,61	0,005	0,62	<,001
RND3	0,63	0,006	0,66	<,001
SDHC			0,69	0,002
SEC23A	0,61	<,001	0,74	0,010
SEMA3A	0,49	<,001	0,55	<,001
SERPINA3	0,70	0,034	0,75	0,020
SH3RF2	0,33	<,001	0,42	<,001
SLC22A3	0,23	<,001	0,37	<,001
SMAD4	0,33	<,001	0,39	<,001

Tabla 3B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	OR	Valor de p	OR	Valor de p
SMARCC2	0,62	0,003	0,74	0,008
SMO	0,53	<,001	0,73	0,009
SORBS 1	0,40	<,001	0,55	<,001
SPARCL1	0,42	<,001	0,63	<,001
SRD5A2	0,28	<,001	0,37	<,001
ST5	0,52	<,001	0,63	<,001
STAT5A	0,60	<,001	0,75	0,020
STAT5B	0,54	<,001	0,65	<,001
STS			0,78	0,035
SUMO1	0,75	0,017	0,71	0,002
SVIL	0,45	<,001	0,62	<,001
TARP	0,72	0,017		
TGFB111	0,37	<,001	0,53	<,001
TGFB2	0,61	0,025	0,59	<,001
TGFB3	0,46	<,001	0,60	<,001
TIMP2	0,62	0,001		
TIMP3	0,55	<,001	0,76	0,019
TMPRSS2	0,71	0,014		
TNF	0,65	0,010		
TNFRSF10A	0,71	0,014	0,74	0,010
TNFRSF10B	0,74	0,030	0,73	0,016
TNFSF10			0,69	0,004
TP53			0,73	0,011
TP63	0,62	<,001	0,68	0,003
TPM1	0,43	<,001	0,47	<,001
TPM2	0,30	<,001	0,47	<,001
TPP2	0,58	<,001	0,69	0,001
TRA2A	0,71	0,006		
TRAF3IP2	0,50	<,001	0,63	<,001
TRO	0,40	<,001	0,59	<,001
TRPC6	0,73	0,030		
TRPV6			0,80	0,047
VCL	0,44	<,001	0,55	<,001
VEGFB	0,73	0,029		
VIM	0,72	0,013		
VT11B	0,78	0,046		
WDR19	0,65	<,001		
WFDC1	0,50	<,001	0,72	0,010
YY1	0,75	0,045		
ZFH3	0,52	<,001	0,54	<,001
ZFP36	0,65	0,004	0,69	0,012
ZNF827	0,59	<,001	0,69	0,004

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

Tabla 4A

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

Tabla 4A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AKR1C3	1,304	0,022	1,312	0,013				
ANLN	1,379	0,002	1,579	<,001	1,465	<,001	1,623	<,001
AQP2	1,184	0,027	1,276	<,001				
ASAP2			1,442	0,006				
ASPN	2,272	<,001	2,106	<,001	1,861	<,001	1,895	<,001
ATP5E	1,414	0,013	1,538	<,001				

ES 2 611 000 T3

Tabla 4A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
BAG5			1,263	0,044				
BAX			1,332	0,026	1,327	0,012	1,438	0,002
BGN	1,947	<,001	2,061	<,001	1,339	0,017		
BIRC5	1,497	<,001	1,567	<,001	1,478	<,001	1,575	<,001
BMP6	1,705	<,001	2,016	<,001	1,418	0,004	1,541	<,001
BMPR1B	1,401	0,013			1,325	0,016		
BRCA2							1,259	0,007
BUB1	1,411	<,001	1,435	<,001	1,352	<,001	1,242	0,002
CADPS					1,387	0,009	1,294	0,027
CCNB1					1,296	0,016	1,376	0,002
CCNE2	1,468	<,001	1,649	<,001	1,729	<,001	1,563	<,001
CD276	1,678	<,001	1,832	<,001	1,581	<,001	1,385	0,002
CDC20	1,547	<,001	1,671	<,001	1,446	<,001	1,540	<,001
CDC6	1,400	0,003	1,290	0,030	1,403	0,002	1,276	0,019
CDH7	1,403	0,003	1,413	0,002				
CDKN2B	1,569	<,001	1,752	<,001	1,333	0,017	1,347	0,006
CDKN2C	1,612	<,001	1,780	<,001	1,323	0,005	1,335	0,004
CDKN3	1,384	<,001	1,255	0,024	1,285	0,003	1,216	0,028
CENPF	1,578	<,001	1,692	<,001	1,740	<,001	1,705	<,001
CKS2	1,390	0,007	1,418	0,005	1,291	0,018		
CLTC			1,368	0,045				
COL1A1	1,873	<,001	2,103	<,001	1,491	<,001	1,472	<,001
COL1A2			1,462	0,001				
COL3A1	1,827	<,001	2,005	<,001	1,302	0,012	1,298	0,018
COL4A1	1,490	0,002	1,613	<,001				
COL8A1	1,692	<,001	1,926	<,001	1,307	0,013	1,317	0,010
CRISP3	1,425	0,001	1,467	<,001	1,242	0,045		
CTHRC1	1,505	0,002	2,025	<,001	1,425	0,003	1,369	0,005
CTNND2					1,412	0,003		
CXCR4	1,312	0,023	1,355	0,008				
DDIT4	1,543	<,001	1,763	<,001				
DYNLL1	1,290	0,039					1,201	0,004
EIF3H					1,428	0,012		
ENY2	1,361	0,014			1,392	0,008	1,371	0,001
EZH2			1,311	0,010				
F2R	1,773	<,001	1,695	<,001	1,495	<,001	1,277	0,018
FADD			1,292	0,018				
FAM171B			1,285	0,036				
FAP	1,455	0,004	1,560	0,001	1,298	0,022	1,274	0,038
FASN	1,263	0,035						
FCGR3A			1,654	<,001	1,253	0,033	1,350	0,007
FGF5	1,219	0,030						
GNPTAB	1,388	0,007	1,503	0,003	1,355	0,005	1,434	0,002
GPR68			1,361	0,008				
GREM1	1,470	0,003	1,716	<,001	1,421	0,003	1,316	0,017
HDAC1					1,290	0,025		
HDAC9			1,395	0,012				
HRAS	1,424	0,006	1,447	0,020				
HSD17B4	1,342	0,019	1,282	0,026	1,569	<,001	1,390	0,002
HSPA8	1,290	0,034						
IGFBP3	1,333	0,022	1,442	0,003	1,253	0,040	1,323	0,005
INHBA	2,368	<,001	2,765	<,001	1,466	0,002	1,671	<,001
JAG1	1,359	0,006	1,367	0,005	1,259	0,024		
KCNN2	1,361	0,011	1,413	0,005	1,312	0,017	1,281	0,030
KHDRBS3	1,387	0,006	1,601	<,001	1,573	<,001	1,353	0,006
KIAA0196							1,249	0,037
KIF4A	1,212	0,016			1,149	0,040	1,278	0,003
KLK14	1,167	0,023					1,180	0,007
KPNA2			1,425	0,009	1,353	0,005	1,305	0,019
KRT75							1,164	0,028
LAMA3					1,327	0,011		

ES 2 611 000 T3

Tabla 4A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
LAMB1			1,347	0,019				
LAMC1	1,555	0,001	1,310	0,030			1,349	0,014
LIMS1							1,275	0,022
LOX					1,358	0,003	1,410	<,001
LTBP2	1,396	0,009	1,656	<,001	1,278	0,022		
LUM			1,315	0,021				
MANF					1,660	<,001	1,323	0,011
MCM2					1,345	0,011	1,387	0,014
MCM6	1,307	0,023	1,352	0,008			1,244	0,039
MELK	1,293	0,014	1,401	<,001	1,501	<,001	1,256	0,012
MMP11	1,680	<,001	1,474	<,001	1,489	<,001	1,257	0,030
MRPL13							1,260	0,025
MSH2			1,295	0,027				
MYBL2	1,664	<,001	1,670	<,001	1,399	<,001	1,431	<,001
MYO6			1,301	0,033				
NETO2	1,412	0,004	1,302	0,027	1,298	0,009		
NFKB1					1,236	0,050		
NOX4	1,492	<,001	1,507	0,001	1,555	<,001	1,262	0,019
NPM1					1,287	0,036		
NRIP3			1,219	0,031			1,218	0,018
NRP1			1,482	0,002			1,245	0,041
OLFML2B			1,362	0,015				
OR51E1					1,531	<,001	1,488	0,003
PAK6			1,269	0,033				
PATE1	1,308	<,001	1,332	<,001	1,164	0,044		
PCNA							1,278	0,020
PEX10	1,436	0,005	1,393	0,009				
PGD	1,298	0,048			1,579	<,001		
PGK1			1,274	0,023			1,262	0,009
PLA2G7					1,315	0,011	1,346	0,005
PLAU					1,319	0,010		
PLK1	1,309	0,021	1,563	<,001	1,410	0,002	1,372	0,003
PLOD2			1,284	0,019	1,272	0,014	1,332	0,005
POSTN	1,599	<,001	1,514	0,002	1,391	0,005		
PPP3CA					1,402	0,007	1,316	0,018
PSMD13	1,278	0,040	1,297	0,033	1,279	0,017	1,373	0,004
PTK6	1,640	<,001	1,932	<,001	1,369	0,001	1,406	<,001
PTTG1	1,409	<,001	1,510	<,001	1,347	0,001	1,558	<,001
RAD21	1,315	0,035	1,402	0,004	1,589	<,001	1,439	<,001
RAF1					1,503	0,002		
RALA	1,521	0,004	1,403	0,007	1,563	<,001	1,229	0,040
RALBP1					1,277	0,033		
RGS7	1,154	0,015	1,266	0,010				
RRM1	1,570	0,001	1,602	<,001				
RRM2	1,368	<,001	1,289	0,004	1,396	<,001	1,230	0,015
SAT1	1,482	0,016	1,403	0,030				
SDC1					1,340	0,018	1,396	0,018
SEC14L1			1,260	0,048			1,360	0,002
SESN3	1,485	<,001	1,631	<,001	1,232	0,047	1,292	0,014
SFRP4	1,800	<,001	1,814	<,001	1,496	<,001	1,289	0,027
SHMT2	1,807	<,001	1,658	<,001	1,673	<,001	1,548	<,001
SKIL					1,327	0,008		
SLC25A21					1,398	0,001	1,285	0,018
SOX4					1,286	0,020	1,280	0,030
SPARC	1,539	<,001	1,842	<,001			1,269	0,026
SPP1			1,322	0,022				
SQLE			1,359	0,020	1,270	0,036		
STMN1	1,402	0,007	1,446	0,005	1,279	0,031		
SULF1			1,587	<,001				
TAF2							1,273	0,027
TFDP1			1,328	0,021	1,400	0,005	1,416	0,001

Tabla 4A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
THBS2	1,812	<,001	1,960	<,001	1,320	0,012	1,256	0,038
THY1	1,362	0,020	1,662	<,001				
TK1			1,251	0,011	1,377	<,001	1,401	<,001
TOP2A	1,670	<,001	1,920	<,001	1,869	<,001	1,927	<,001
TPD52	1,324	0,011			1,366	0,002	1,351	0,005
TPX2	1,884	<,001	2,154	<,001	1,874	<,001	1,794	<,001
UAP1					1,244	0,044		
UBE2C	1,403	<,001	1,541	<,001	1,306	0,002	1,323	<,001
UBE2T	1,667	<,001	1,282	0,023	1,502	<,001	1,298	0,005
UGT2B15			1,295	0,001			1,275	0,002
UGT2B 17							1,294	0,025
UHRF1	1,454	<,001	1,531	<,001	1,257	0,029		
VCP1P1	1,390	0,009	1,414	0,004	1,294	0,021	1,283	0,021
WNT5A			1,274	0,038	1,298	0,020		
XIAP					1,464	0,006		
ZMYND8			1,277	0,048				
ZWINT	1,259	0,047						

Tabla 4B

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

5

Tabla 4B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AAMP	0,564	<,001	0,571	<,001	0,764	0,037	0,786	0,034
ABCA5	0,755	<,001	0,695	<,001			0,800	0,006
ABCB1	0,777	0,026						
ABCG2	0,788	0,033	0,784	0,040	0,803	0,018	0,750	0,004
ABHD2			0,734	0,011				
ACE			0,782	0,048				
ACOX2	0,639	<,001	0,631	<,001	0,713	<,001	0,716	0,002
ADH5	0,625	<,001	0,637	<,001	0,753	0,026		
AKAP1	0,764	0,006	0,800	0,005	0,837	0,046		
AKR1C1	0,773	0,033			0,802	0,032		
AKT1			0,714	0,005				
AKT3	0,811	0,015	0,809	0,021				
ALDH1A2	0,606	<,001	0,498	<,001	0,613	<,001	0,624	<,001
AMPD3					0,793	0,024		
ANPEP	0,584	<,001	0,493	<,001				
ANXA2	0,753	0,013	0,781	0,036	0,762	0,008	0,795	0,032
APRT			0,758	0,026	0,780	0,044	0,746	0,008
ATXN1	0,673	0,001	0,776	0,029	0,809	0,031	0,812	0,043
AXIN2	0,674	<,001	0,571	<,001	0,776	0,005	0,757	0,005
AZGP1	0,585	<,001	0,652	<,001	0,664	<,001	0,746	<,001
BAD			0,765	0,023				
BCL2	0,788	0,033	0,778	0,036				
BDKRB1	0,728	0,039						
BIK			0,712	0,005				
BIN1	0,607	<,001	0,724	0,002	0,726	<,001	0,834	0,034
BTG3					0,847	0,034		
BTRC	0,688	0,001	0,713	0,003				
C7	0,589	<,001	0,639	<,001	0,629	<,001	0,691	<,001
CADM1	0,546	<,001	0,529	<,001	0,743	0,008	0,769	0,015
CASP1	0,769	0,014	0,799	0,028	0,799	0,010	0,815	0,018
CAV1	0,736	0,011	0,711	0,005	0,675	<,001	0,743	0,006
CAV2			0,636	0,010	0,648	0,012	0,685	0,012
CCL2	0,759	0,029	0,764	0,024				
CCNH	0,689	<,001	0,700	<,001				
CD164	0,664	<,001	0,651	<,001				
CD1A					0,687	0,004		

ES 2 611 000 T3

Tabla 4B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
CD44	0,545	<,001	0,600	<,001	0,788	0,018	0,799	0,023
CD82	0,771	0,009	0,748	0,004				
CDC25B	0,755	0,006			0,817	0,025		
CDK14	0,845	0,043						
CDK2							0,819	0,032
CDK3	0,733	0,005			0,772	0,006	0,838	0,017
CDKN1A			0,766	0,041				
CDKN1C	0,662	<,001	0,712	0,002	0,693	<,001	0,761	0,009
CHN1	0,788	0,036						
COL6A1	0,608	<,001	0,767	0,013	0,706	<,001	0,775	0,007
CSF1	0,626	<,001	0,709	0,003				
CSK					0,837	0,029		
CSRP1	0,793	0,024	0,782	0,019				
CTNNB1	0,898	0,042			0,885	<,001		
CTSB	0,701	0,004	0,713	0,007	0,715	0,002	0,803	0,038
CTSK					0,815	0,042		
CXCL12	0,652	<,001	0,802	0,044	0,711	0,001		
CYP3A5	0,463	<,001	0,436	<,001	0,727	0,003		
CYR61	0,652	0,002	0,676	0,002				
DAP			0,761	0,026	0,775	0,025	0,802	0,048
DARC					0,725	0,005	0,792	0,032
DDR2					0,719	0,001	0,763	0,008
DES	0,619	<,001	0,737	0,005	0,638	<,001	0,793	0,017
DHRS9	0,642	0,003						
DHX9	0,888	<,001						
DLC1	0,710	0,007	0,715	0,009				
DLGAP1	0,613	<,001	0,551	<,001			0,779	0,049
DNM3	0,679	<,001			0,812	0,037		
DPP4	0,591	<,001	0,613	<,001	0,761	0,003		
DPT	0,613	<,001	0,576	<,001	0,647	<,001	0,677	<,001
DUSP1	0,662	0,001	0,665	0,001			0,785	0,024
DUSP6	0,713	0,005	0,668	0,002				
EDNRA	0,702	0,002	0,779	0,036				
EGF			0,738	0,028				
EGR1	0,569	<,001	0,577	<,001			0,782	0,022
EGR3	0,601	<,001	0,619	<,001			0,800	0,038
EIF2S3							0,756	0,015
EIF5	0,776	0,023	0,787	0,028				
ELK4	0,628	<,001	0,658	<,001				
EPHA2	0,720	0,011	0,663	0,004				
EPHA3	0,727	0,003			0,772	0,005		
ERBB2	0,786	0,019	0,738	0,003	0,815	0,041		
ERBB3	0,728	0,002	0,711	0,002	0,828	0,043	0,813	0,023
ERCC1	0,771	0,023	0,725	0,007	0,806	0,049	0,704	0,002
EREG					0,754	0,016	0,777	0,034
ESR2			0,731	0,026				
FAAH	0,708	0,004	0,758	0,012	0,784	0,031	0,774	0,007
FAM107A	0,517	<,001	0,576	<,001	0,642	<,001	0,656	<,001
FAM13C	0,568	<,001	0,526	<,001	0,739	0,002	0,639	<,001
FAS	0,755	0,014						
FASLG			0,706	0,021				
FGF10	0,653	<,001			0,685	<,001	0,766	0,022
FGF17			0,746	0,023	0,781	0,015	0,805	0,028
FGF7	0,794	0,030			0,820	0,037	0,811	0,040
FGFR2	0,683	<,001	0,686	<,001	0,674	<,001	0,703	<,001
FKBP5			0,676	0,001				
FLNA	0,653	<,001	0,741	0,010	0,682	<,001	0,771	0,016
FLNC	0,751	0,029	0,779	0,047	0,663	<,001	0,725	<,001
FLT1			0,799	0,044				
FOS	0,566	<,001	0,543	<,001			0,757	0,006
FOXO1					0,816	0,039	0,798	0,023

ES 2 611 000 T3

Tabla 4B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
FOXQ1	0,753	0,017	0,757	0,024	0,804	0,018		
FYN	0,779	0,031						
GADD45B	0,590	<,001	0,619	<,001				
GDF15	0,759	0,019	0,794	0,048				
GHR	0,702	0,005	0,630	<,001	0,673	<,001	0,590	<,001
GNRH1					0,742	0,014		
GPM6B	0,653	<,001	0,633	<,001	0,696	<,001	0,768	0,007
GSN	0,570	<,001	0,697	0,001	0,697	<,001	0,758	0,005
GSTM1	0,612	<,001	0,588	<,001	0,718	<,001	0,801	0,020
GSTM2	0,540	<,001	0,630	<,001	0,602	<,001	0,706	<,001
HGD	0,796	0,020	0,736	0,002				
HIRIP3	0,753	0,011			0,824	0,050		
HK1	0,684	<,001	0,683	<,001	0,799	0,011	0,804	0,014
HLA-G			0,726	0,022				
HLF	0,555	<,001	0,582	<,001	0,703	<,001	0,702	<,001
HNF1B	0,690	<,001	0,585	<,001				
HPS1	0,744	0,003	0,784	0,020	0,836	0,047		
HSD3B2							0,733	0,016
HSP90AB1	0,801	0,036						
HSPA5			0,776	0,034				
HSPB1	0,813	0,020						
HSPB2	0,762	0,037			0,699	0,002	0,783	0,034
HSPG2					0,794	0,044		
ICAM1	0,743	0,024	0,768	0,040				
IER3	0,686	0,002	0,663	<,001				
IFIT1	0,649	<,001	0,761	0,026				
IGF1	0,634	<,001	0,537	<,001	0,696	<,001	0,688	<,001
IGF2					0,732	0,004		
IGFBP2	0,548	<,001	0,620	<,001				
IGFBP5	0,681	<,001						
IGFBP6	0,577	<,001			0,675	<,001		
IL1B	0,712	0,005	0,742	0,009				
IL6	0,763	0,028						
IL6R			0,791	0,039				
IL6ST	0,585	<,001	0,639	<,001	0,730	0,002	0,768	0,006
IL8	0,624	<,001	0,662	0,001				
ILK	0,712	0,009	0,728	0,012	0,790	0,047	0,790	0,042
ING5	0,625	<,001	0,658	<,001	0,728	0,002		
ITGA5	0,728	0,006	0,803	0,039				
ITGA6	0,779	0,007	0,775	0,006				
ITGA7	0,584	<,001	0,700	0,001	0,656	<,001	0,786	0,014
ITGAD			0,657	0,020				
ITGB4	0,718	0,007	0,689	<,001	0,818	0,041		
ITGB5			0,801	0,050				
ITPR1	0,707	0,001						
JUN	0,556	<,001	0,574	<,001			0,754	0,008
JUNB	0,730	0,017	0,715	0,010				
KIT	0,644	0,004	0,705	0,019	0,605	<,001	0,659	0,001
KLC1	0,692	0,003	0,774	0,024	0,747	0,008		
KLF6	0,770	0,032	0,776	0,039				
KLK1	0,646	<,001	0,652	0,001	0,784	0,037		
KLK10			0,716	0,006				
KLK2	0,647	<,001	0,628	<,001			0,786	0,009
KLK3	0,706	<,001	0,748	<,001			0,845	0,018
KRT1							0,734	0,024
KRT15	0,627	<,001	0,526	<,001	0,704	<,001	0,782	0,029
KRT18	0,624	<,001	0,617	<,001	0,738	0,005	0,760	0,005
KRT5	0,640	<,001	0,550	<,001	0,740	<,001	0,798	0,023
KRT8	0,716	0,006	0,744	0,008				
L1CAM	0,738	0,021	0,692	0,009			0,761	0,036
LAG3	0,741	0,013	0,729	0,011				

ES 2 611 000 T3

Tabla 4B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
LAMA4	0,686	0,011			0,592	0,003		
LAMA5							0,786	0,025
LAMB3	0,661	<,001	0,617	<,001	0,734	<,001		
LGALS3	0,618	<,001	0,702	0,001	0,734	0,001	0,793	0,012
LIG3	0,705	0,008	0,615	<,001				
LRP1	0,786	0,050			0,795	0,023	0,770	0,009
MAP3K7					0,789	0,003		
MGMT	0,632	<,001	0,693	<,001				
MICA	0,781	0,014	0,653	<,001			0,833	0,043
MPPED2	0,655	<,001	0,597	<,001	0,719	<,001	0,759	0,006
MSH6					0,793	0,015		
MTSS1	0,613	<,001			0,746	0,008		
MVP	0,792	0,028	0,795	0,045	0,819	0,023		
MYBPC1	0,648	<,001	0,496	<,001	0,701	<,001	0,629	<,001
NCAM1					0,773	0,015		
NCAPD3	0,574	<,001	0,463	<,001	0,679	<,001	0,640	<,001
NEXN	0,701	0,002	0,791	0,035	0,725	0,002	0,781	0,016
NFAT5	0,515	<,001	0,586	<,001	0,785	0,017		
NFATC2	0,753	0,023						
NFKBIA	0,778	0,037						
NRG1	0,644	0,004	0,696	0,017	0,698	0,012		
OAZ1	0,777	0,034	0,775	0,022				
OLFML3	0,621	<,001	0,720	0,001	0,600	<,001	0,626	<,001
OMD	0,706	0,003						
OR51E2	0,820	0,037	0,798	0,027				
PAGE4	0,549	<,001	0,613	<,001	0,542	<,001	0,628	<,001
PCA3	0,684	<,001	0,635	<,001				
PCDHGB7	0,790	0,045			0,725	0,002	0,664	<,001
PGF	0,753	0,017						
PGR	0,740	0,021	0,728	0,018				
PIK3CG	0,803	0,024						
PLAUR	0,778	0,035						
PLG							0,728	0,028
PPAP2B	0,575	<,001	0,629	<,001	0,643	<,001	0,699	<,001
PPP1R12A	0,647	<,001	0,683	0,002	0,782	0,023	0,784	0,030
PRIMA1	0,626	<,001	0,658	<,001	0,703	0,002	0,724	0,003
PRKCA	0,642	<,001	0,799	0,029	0,677	0,001	0,776	0,006
PRKCB	0,675	0,001			0,648	<,001	0,747	0,006
PROM1	0,603	0,018			0,659	0,014	0,493	0,008
PTCH1	0,680	0,001			0,753	0,010	0,789	0,018
PTEN	0,732	0,002	0,747	0,005	0,744	<,001	0,765	0,002
PTGS2	0,596	<,001	0,610	<,001				
PTH1R	0,767	0,042			0,775	0,028	0,788	0,047
PTHLH	0,617	0,002	0,726	0,025	0,668	0,002	0,718	0,007
PTK2B	0,744	0,003	0,679	<,001	0,766	0,002	0,726	<,001
PTPN1	0,760	0,020	0,780	0,042				
PYCARD			0,748	0,012				
RAB27A			0,708	0,004				
RAB30	0,755	0,008						
RAGE			0,817	0,048				
RAP1B					0,818	0,050		
RARB	0,757	0,007	0,677	<,001	0,789	0,007	0,746	0,003
RASSF1	0,816	0,035						
RHOB	0,725	0,009	0,676	0,001			0,793	0,039
RLN1			0,742	0,033			0,762	0,040
RND3	0,636	<,001	0,647	<,001				
RNF114			0,749	0,011				
SDC2					0,721	0,004		
SDHC	0,725	0,003	0,727	0,006				
SEMA3A	0,757	0,024	0,721	0,010				
SERPINA3	0,716	0,008	0,660	0,001				

Tabla 4B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
SERPINB5	0,747	0,031	0,616	0,002				
SH3RF2	0,577	<,001	0,458	<,001	0,702	<,001	0,640	<,001
SLC22A3	0,565	<,001	0,540	<,001	0,747	0,004	0,756	0,007
SMAD4	0,546	<,001	0,573	<,001	0,636	<,001	0,627	<,001
SMARCD1	0,718	<,001	0,775	0,017				
SMO	0,793	0,029	0,754	0,021			0,718	0,003
SOD1	0,757	0,049	0,707	0,006				
SORBS 1	0,645	<,001	0,716	0,003	0,693	<,001	0,784	0,025
SPARCL1	0,821	0,028			0,829	0,014	0,781	0,030
SPDEF	0,778	<,001						
SPINT1	0,732	0,009	0,842	0,026				
SRC	0,647	<,001	0,632	<,001				
SRD5A1					0,813	0,040		
SRD5A2	0,489	<,001	0,533	<,001	0,544	<,001	0,611	<,001
ST5	0,713	0,002	0,783	0,011	0,725	<,001	0,827	0,025
STAT3	0,773	0,037	0,759	0,035				
STAT5A	0,695	<,001	0,719	0,002	0,806	0,020	0,783	0,008
STAT5B	0,633	<,001	0,655	<,001			0,814	0,028
SUMO1	0,790	0,015						
SVIL	0,659	<,001	0,713	0,002	0,711	0,002	0,779	0,010
TARP							0,800	0,040
TBP	0,761	0,010						
TFF3	0,734	0,010	0,659	<,001				
TGFB111	0,618	<,001	0,693	0,002	0,637	<,001	0,719	0,004
TGFB2	0,679	<,001	0,747	0,005	0,805	0,030		
TGFB3					0,791	0,037		
TGFB2					0,778	0,035		
TIMP3					0,751	0,011		
TMPRSS2	0,745	0,003	0,708	<,001				
TNF			0,670	0,013			0,697	0,015
TNFRSF10A	0,780	0,018	0,752	0,006	0,817	0,032		
TNFRSF10B	0,576	<,001	0,655	<,001	0,766	0,004	0,778	0,002
TNFRSF18	0,648	0,016			0,759	0,034		
TNFSF10	0,653	<,001	0,667	0,004				
TP53			0,729	0,003				
TP63	0,759	0,016	0,636	<,001	0,698	<,001	0,712	0,001
TPM1	0,778	0,048	0,743	0,012	0,783	0,032	0,811	0,046
TPM2	0,578	<,001	0,634	<,001	0,611	<,001	0,710	0,001
TPP2			0,775	0,037				
TRAF3IP2	0,722	0,002	0,690	<,001	0,792	0,021	0,823	0,049
TRO	0,744	0,003	0,725	0,003	0,765	0,002	0,821	0,041
TUBB2A	0,639	<,001	0,625	<,001				
TYMP	0,786	0,039						
VCL	0,594	<,001	0,657	0,001	0,682	<,001		
VEGFA			0,762	0,024				
VEGFB	0,795	0,037						
VIM	0,739	0,009			0,791	0,021		
WDR19							0,776	0,015
WFDC1					0,746	<,001		
YY1	0,683	0,001			0,728	0,002		
ZFHX3	0,684	<,001	0,661	<,001	0,801	0,010	0,762	0,001
ZFP36	0,605	<,001	0,579	<,001			0,815	0,043
ZNF827	0,624	<,001	0,730	0,007	0,738	0,004		

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

Tabla 5A

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

Tabla 5A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AKR1C3	1,315	0,018	1,283	0,024				
ALOX12							1,198	0,024
ANLN	1,406	$< 0,001$	1,519	$< 0,001$	1,485	$< 0,001$	1,632	$< 0,001$
AQP2	1,209	$< 0,001$	1,302	$< 0,001$				
ASAP2			1,582	$< 0,001$	1,333	0,011	1,307	0,019
ASPN	1,872	$< 0,001$	1,741	$< 0,001$	1,638	$< 0,001$	1,691	$< 0,001$
ATP5E	1,309	0,042	1,369	0,012				
BAG5			1,291	0,044				
BAX					1,298	0,025	1,420	0,004
BGN	1,746	$< 0,001$	1,755	$< 0,001$				
BIRC5	1,480	$< 0,001$	1,470	$< 0,001$	1,419	$< 0,001$	1,503	$< 0,001$
BMP6	1,536	$< 0,001$	1,815	$< 0,001$	1,294	0,033	1,429	0,001
BRCA2							1,184	0,037
BUB1	1,288	0,001	1,391	$< 0,001$	1,254	$< 0,001$	1,189	0,018
CACNA1D			1,313	0,029				
CADPS					1,358	0,007	1,267	0,022
CASP3					1,251	0,037		
CCNB1					1,261	0,033	1,318	0,005
CCNE2	1,345	0,005	1,438	$< 0,001$	1,606	$< 0,001$	1,426	$< 0,001$
CD276	1,482	0,002	1,668	$< 0,001$	1,451	$< 0,001$	1,302	0,011
CDC20	1,417	$< 0,001$	1,547	$< 0,001$	1,355	$< 0,001$	1,446	$< 0,001$
CDC6	1,340	0,011	1,265	0,046	1,367	0,002	1,272	0,025
CDH7	1,402	0,003	1,409	0,002				
CDKN2B	1,553	$< 0,001$	1,746	$< 0,001$	1,340	0,014	1,369	0,006
CDKN2C	1,411	$< 0,001$	1,604	$< 0,001$	1,220	0,033		
CDKN3	1,296	0,004			1,226	0,015		
CENPF	1,434	0,002	1,570	$< 0,001$	1,633	$< 0,001$	1,610	$< 0,001$
CKS2	1,419	0,008	1,374	0,022	1,380	0,004		
COL1A1	1,677	$< 0,001$	1,809	$< 0,001$	1,401	$< 0,001$	1,352	0,003
COL1A2			1,373	0,010				
COL3A1	1,669	$< 0,001$	1,781	$< 0,001$	1,249	0,024	1,234	0,047
COL4A1	1,475	0,002	1,513	0,002				
COL8A1	1,506	0,001	1,691	$< 0,001$				
CRISP3	1,406	0,004	1,471	$< 0,001$				
CTHRC1	1,426	0,009	1,793	$< 0,001$	1,311	0,019		
CTNND2					1,462	$< 0,001$		
DDIT4	1,478	0,003	1,783	$< 0,001$			1,236	0,039
DYNLL1	1,431	0,002					1,193	0,004
EIF3H					1,372	0,027		
ENY2					1,325	0,023	1,270	0,017
ERG	1,303	0,041						
EZH2			1,254	0,049				
F2R	1,540	0,002	1,448	0,006	1,286	0,023		
FADD	1,235	0,041	1,404	$< 0,001$				
FAP	1,386	0,015	1,440	0,008	1,253	0,048		
FASN	1,303	0,028						
FCGR3A			1,439	0,011			1,262	0,045
FGF5	1,289	0,006						
GNPTAB	1,290	0,033	1,369	0,022	1,285	0,018	1,355	0,008
GPR68			1,396	0,005				
GREM1	1,341	0,022	1,502	0,003	1,366	0,006		
HDAC1					1,329	0,016		
HDAC9			1,378	0,012				
HRAS	1,465	0,006						
HSD17B4					1,442	$< 0,001$	1,245	0,028
IGFBP3			1,366	0,019			1,302	0,011
INHBA	2,000	$< 0,001$	2,336	$< 0,001$			1,486	0,002
JAG1	1,251	0,039						

ES 2 611 000 T3

Tabla 5A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
KCNN2	1,347	0,020	1,524	<,001	1,312	0,023	1,346	0,011
KHDRBS3			1,500	0,001	1,426	0,001	1,267	0,032
KIAA0196							1,272	0,028
KIF4A	1,199	0,022					1,262	0,004
KPNA2					1,252	0,016		
LAMA3					1,332	0,004	1,356	0,010
LAMB1			1,317	0,028				
LAMC1	1,516	0,003	1,302	0,040			1,397	0,007
LIMS1							1,261	0,027
LOX					1,265	0,016	1,372	0,001
LTBP2			1,477	0,002				
LUM			1,321	0,020				
MANF					1,647	<,001	1,284	0,027
MCM2					1,372	0,003	1,302	0,032
MCM3			1,269	0,047				
MCM6			1,276	0,033			1,245	0,037
MELK			1,294	0,005	1,394	<,001		
MKI67	1,253	0,028	1,246	0,029				
MMP11	1,557	<,001	1,290	0,035	1,357	0,005		
MRPL13							1,275	0,003
MSH2			1,355	0,009				
MYBL2	1,497	<,001	1,509	<,001	1,304	0,003	1,292	0,007
MYO6			1,367	0,010				
NDRG1	1,270	0,042					1,314	0,025
NEK2			1,338	0,020			1,269	0,026
NETO2	1,434	0,004	1,303	0,033	1,283	0,012		
NOX4	1,413	0,006	1,308	0,037	1,444	<,001		
NRIP3							1,171	0,026
NRP1			1,372	0,020				
ODC1					1,450	<,001		
OR51E1					1,559	<,001	1,413	0,008
PAK6							1,233	0,047
PATE1	1,262	<,001	1,375	<,001	1,143	0,034	1,191	0,036
PCNA					1,227	0,033	1,318	0,003
PEX10	1,517	<,001	1,500	0,001				
PGD	1,363	0,028	1,316	0,039	1,652	<,001		
PGK1			1,224	0,034			1,206	0,024
PIM1					1,205	0,042		
PLA2G7					1,298	0,018	1,358	0,005
PLAU					1,242	0,032		
PLK1			1,464	0,001	1,299	0,018	1,275	0,031
PLOD2					1,206	0,039	1,261	0,025
POSTN	1,558	0,001	1,356	0,022	1,363	0,009		
PPP3CA					1,445	0,002		
PSMD13					1,301	0,017	1,411	0,003
PTK2			1,318	0,031				
PTK6	1,582	<,001	1,894	<,001	1,290	0,011	1,354	0,003
PTTG1	1,319	0,004	1,430	<,001	1,271	0,006	1,492	<,001
RAD21			1,278	0,028	1,435	0,004	1,326	0,008
RAF1					1,504	<,001		
RALA	1,374	0,028			1,459	0,001		
RGS7			1,203	0,031				
RRM1	1,535	0,001	1,525	<,001				
RRM2	1,302	0,003	1,197	0,047	1,342	<,001		
SAT1	1,374	0,043						
SDC1					1,344	0,011	1,473	0,008
SEC14L1							1,297	0,006
SESN3	1,337	0,002	1,495	<,001			1,223	0,038
SFRP4	1,610	<,001	1,542	0,002	1,370	0,009		
SHMT2	1,567	0,001	1,522	<,001	1,485	0,001	1,370	<,001
SKIL					1,303	0,008		

Tabla 5A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
SLC25A21					1,287	0,020	1,306	0,017
SLC44A1			1,308	0,045				
SNRPB2	1,304	0,018						
SOX4					1,252	0,031		
SPARC	1,445	0,004	1,706	<,001			1,269	0,026
SPP1			1,376	0,016				
SQLE			1,417	0,007	1,262	0,035		
STAT1							1,209	0,029
STMN1	1,315	0,029						
SULF1			1,504	0,001				
TAF2					1,252	0,048	1,301	0,019
TFDP1					1,395	0,010	1,424	0,002
THBS2	1,716	<,001	1,719	<,001				
THY1	1,343	0,035	1,575	0,001				
TK1					1,320	<,001	1,304	<,001
TOP2A	1,464	0,001	1,688	<,001	1,715	<,001	1,761	<,001
TPD52					1,286	0,006	1,258	0,023
TPX2	1,644	<,001	1,964	<,001	1,699	<,001	1,754	<,001
TYMS							1,315	0,014
UBE2C	1,270	0,019	1,558	<,001	1,205	0,027	1,333	<,001
UBE2G1	1,302	0,041						
UBE2T	1,451	<,001			1,309	0,003		
UGT2B15			1,222	0,025				
UHRF1	1,370	0,003	1,520	<,001	1,247	0,020		
VCPIP1			1,332	0,015				
VTI1B					1,237	0,036		
XIAP					1,486	0,008		
ZMYND8			1,408	0,007				
ZNF3							1,284	0,018
ZWINT	1,289	0,028						

Tabla 5B

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

Tabla 5B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AAMP	0,535	<,001	0,581	<,001	0,700	0,002	0,759	0,006
ABCA5	0,798	0,007	0,745	0,002			0,841	0,037
ABCC1			0,800	0,044				
ABCC4			0,787	0,022				
ABHD2			0,768	0,023				
ACOX2	0,678	0,002	0,749	0,027	0,759	0,004		
ADH5	0,645	<,001	0,672	0,001				
AGTR1	0,780	0,030						
AKAP1	0,815	0,045	0,758	<,001				
AKT1			0,732	0,010				
ALDH1A2	0,646	<,001	0,548	<,001	0,671	<,001	0,713	0,001
ANPEP	0,641	<,001	0,535	<,001				
ANXA2	0,772	0,035			0,804	0,046		
ATXN1	0,654	<,001	0,754	0,020	0,797	0,017		
AURKA			0,788	0,030				
AXIN2	0,744	0,005	0,655	<,001				
AZGP1	0,656	<,001	0,676	<,001	0,754	0,001	0,791	0,004
BAD			0,700	0,004				
BIN1	0,650	<,001	0,764	0,013	0,803	0,015		
BTG3					0,836	0,025		
BTRC	0,730	0,005						
C7	0,617	<,001	0,680	<,001	0,667	<,001	0,755	0,005
CADM1	0,559	<,001	0,566	<,001	0,772	0,020	0,802	0,046

ES 2 611 000 T3

Tabla 5B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
CASP1	0,781	0,030	0,779	0,021	0,818	0,027	0,828	0,036
CAV1					0,775	0,034		
CAV2			0,677	0,019				
CCL2			0,752	0,023				
CCNH	0,679	<,001	0,682	<,001				
CD164	0,721	0,002	0,724	0,005				
CD1A					0,710	0,014		
CD44	0,591	<,001	0,642	<,001				
CD82	0,779	0,021	0,771	0,024				
CDC25B	0,778	0,035			0,818	0,023		
CDK14	0,788	0,011						
CDK3	0,752	0,012			0,779	0,005	0,841	0,020
CDKN1A	0,770	0,049	0,712	0,014				
CDKN1C	0,684	<,001			0,697	<,001		
CHN1	0,772	0,031						
COL6A1	0,648	<,001	0,807	0,046	0,768	0,004		
CSF1	0,621	<,001	0,671	0,001				
CTNNB1					0,905	0,008		
CTSB	0,754	0,030	0,716	0,011	0,756	0,014		
CXCL12	0,641	<,001	0,796	0,038	0,708	<,001		
CYP3A5	0,503	<,001	0,528	<,001	0,791	0,028		
CYR61	0,639	0,001	0,659	0,001			0,797	0,048
DARC					0,707	0,004		
DDR2					0,750	0,011		
DES	0,657	<,001	0,758	0,022	0,699	<,001		
DHRS9	0,625	0,002						
DHX9	0,846	<,001						
DIAPH1	0,682	0,007	0,723	0,008	0,780	0,026		
DLC1	0,703	0,005	0,702	0,008				
DLGAP1	0,703	0,008	0,636	<,001				
DNM3	0,701	0,001			0,817	0,042		
DPP4	0,686	<,001	0,716	0,001				
DPT	0,636	<,001	0,633	<,001	0,709	0,006	0,773	0,024
DUSP1	0,683	0,006	0,679	0,003				
DUSP6	0,694	0,003	0,605	<,001				
EDN1					0,773	0,031		
EDNRA	0,716	0,007						
EGR1	0,575	<,001	0,575	<,001			0,771	0,014
EGR3	0,633	0,002	0,643	<,001			0,792	0,025
EIF4E	0,722	0,002						
ELK4	0,710	0,009	0,759	0,027				
ENPP2	0,786	0,039						
EPHA2			0,593	0,001				
EPHA3	0,739	0,006			0,802	0,020		
ERBB2			0,753	0,007				
ERBB3	0,753	0,009	0,753	0,015				
ERCC1							0,727	0,001
EREG					0,722	0,012	0,769	0,040
ESR1			0,742	0,015				
FABP5	0,756	0,032						
FAM107A	0,524	<,001	0,579	<,001	0,688	<,001	0,699	0,001
FAM13C	0,639	<,001	0,601	<,001	0,810	0,019	0,709	<,001
FAS	0,770	0,033						
FASLG	0,716	0,028	0,683	0,017				
FGF10					0,798	0,045		
FGF17			0,718	0,018	0,793	0,024	0,790	0,024
FGFR2	0,739	0,007	0,783	0,038	0,740	0,004		
FGFR4			0,746	0,050				
FKBP5			0,689	0,003				
FLNA	0,701	0,006	0,766	0,029	0,768	0,037		
FLNC					0,755	<,001	0,820	0,022

ES 2 611 000 T3

Tabla 5B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
FLT1			0,729	0,008				
FOS	0,572	<,001	0,536	<,001			0,750	0,005
FOXQ1	0,778	0,033			0,820	0,018		
FYN	0,708	0,006						
GADD45B	0,577	<,001	0,589	<,001				
GDF15	0,757	0,013	0,743	0,006				
GHR			0,712	0,004			0,679	0,001
GNRH1					0,791	0,048		
GPM6B	0,675	<,001	0,660	<,001	0,735	<,001	0,823	0,049
GSK3B	0,783	0,042						
GSN	0,587	<,001	0,705	0,002	0,745	0,004	0,796	0,021
GSTM1	0,686	0,001	0,631	<,001	0,807	0,018		
GSTM2	0,607	<,001	0,683	<,001	0,679	<,001	0,800	0,027
HIRIP3	0,692	<,001			0,782	0,007		
HK1	0,724	0,002	0,718	0,002				
HLF	0,580	<,001	0,571	<,001	0,759	0,008	0,750	0,004
HNF1B			0,669	<,001				
HPS1	0,764	0,008						
HSD17B10	0,802	0,045						
HSD17B2					0,723	0,048		
HSD3B2							0,709	0,010
HSP90AB1	0,780	0,034			0,809	0,041		
HSPA5			0,738	0,017				
HSPB1	0,770	0,006	0,801	0,032				
HSPB2					0,788	0,035		
ICAM1	0,728	0,015	0,716	0,010				
IER3	0,735	0,016	0,637	<,001			0,802	0,035
IFIT1	0,647	<,001	0,755	0,029				
IGF1	0,675	<,001	0,603	<,001	0,762	0,006	0,770	0,030
IGF2					0,761	0,011		
IGFBP2	0,601	<,001	0,605	<,001				
IGFBP5	0,702	<,001						
IGFBP6	0,628	<,001			0,726	0,003		
IL1B	0,676	0,002	0,716	0,004				
IL6	0,688	0,005	0,766	0,044				
IL6R			0,786	0,036				
IL6ST	0,618	<,001	0,639	<,001	0,785	0,027	0,813	0,042
IL8	0,635	<,001	0,628	<,001				
ILK	0,734	0,018	0,753	0,026				
ING5	0,684	<,001	0,681	<,001	0,756	0,006		
ITGA4	0,778	0,040						
ITGA5	0,762	0,026						
ITGA6			0,811	0,038				
ITGA7	0,592	<,001	0,715	0,006	0,710	0,002		
ITGAD			0,576	0,006				
ITGB4			0,693	0,003				
ITPR1	0,789	0,029						
JUN	0,572	<,001	0,581	<,001			0,777	0,019
JUNB	0,732	0,030	0,707	0,016				
KCTD12	0,758	0,036						
KIT					0,691	0,009	0,738	0,028
KLC1	0,741	0,024			0,781	0,024		
KLF6	0,733	0,018	0,727	0,014				
KLK1			0,744	0,028				
KLK2	0,697	0,002	0,679	<,001				
KLK3	0,725	<,001	0,715	<,001			0,841	0,023
KRT15	0,660	<,001	0,577	<,001	0,750	0,002		
KRT18	0,623	<,001	0,642	<,001	0,702	<,001	0,760	0,006
KRT2					0,740	0,044		
KRT5	0,674	<,001	0,588	<,001	0,769	0,005		
KRT8	0,768	0,034						

ES 2 611 000 T3

Tabla 5B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
L1CAM	0,737	0,036						
LAG3	0,711	0,013	0,748	0,029				
LAMA4					0,649	0,009		
LAMB3	0,709	0,002	0,684	0,006	0,768	0,006		
LGALS3	0,652	<,001	0,752	0,015	0,805	0,028		
LIG3	0,728	0,016	0,667	<,001				
LRP1							0,811	0,043
MDM2			0,788	0,033				
MGMT	0,645	<,001	0,766	0,015				
MICA	0,796	0,043	0,676	<,001				
MPPED2	0,675	<,001	0,616	<,001	0,750	0,006		
MRC1							0,788	0,028
MTSS1	0,654	<,001			0,793	0,036		
MYBPC1	0,706	<,001	0,534	<,001	0,773	0,004	0,692	<,001
NCAPD3	0,658	<,001	0,566	<,001	0,753	0,011	0,733	0,009
NCOR1			0,838	0,045				
NEXN	0,748	0,025			0,785	0,020		
NFAT5	0,531	<,001	0,626	<,001				
NFATC2			0,759	0,024				
OAZ1			0,766	0,024				
OLFML3	0,648	<,001	0,748	0,005	0,639	<,001	0,675	<,001
OR51E2	0,823	0,034						
PAGE4	0,599	<,001	0,698	0,002	0,606	<,001	0,726	<,001
PCA3	0,705	<,001	0,647	<,001				
PCDHGB7							0,712	<,001
PGF	0,790	0,039						
PLG							0,764	0,048
PLP2			0,766	0,037				
PPAP2B	0,589	<,001	0,647	<,001	0,691	<,001	0,765	0,013
PPP1R12A	0,673	0,001	0,677	0,001			0,807	0,045
PRIMA1	0,622	<,001	0,712	0,008	0,740	0,013		
PRKCA	0,637	<,001			0,694	<,001		
PRKCB	0,741	0,020			0,664	<,001		
PROM1	0,599	0,017	0,527	0,042	0,610	0,006	0,420	0,002
PTCH1	0,752	0,027			0,762	0,011		
PTEN	0,779	0,011	0,802	0,030	0,788	0,009		
PTGS2	0,639	<,001	0,606	<,001				
PTHLH	0,632	0,007	0,739	0,043	0,654	0,002	0,740	0,015
PTK2B			0,775	0,019	0,831	0,028	0,810	0,017
PTPN1	0,721	0,012	0,737	0,024				
PYCARD			0,702	0,005				
RAB27A			0,736	0,008				
RAB30	0,761	0,011						
RARB			0,746	0,010				
RASSF1	0,805	0,043						
RHOB	0,755	0,029	0,672	0,001				
RLN1	0,742	0,036	0,740	0,036				
RND3	0,607	<,001	0,633	<,001				
RNF114	0,782	0,041	0,747	0,013				
SDC2					0,714	0,002		
SDHC	0,698	<,001	0,762	0,029				
SERPINA3			0,752	0,030				
SERPINB5			0,669	0,014				
SH3RF2	0,705	0,012	0,568	<,001			0,755	0,016
SLC22A3	0,650	<,001	0,582	<,001				
SMAD4	0,636	<,001	0,684	0,002	0,741	0,007	0,738	0,007
SMARCD1	0,757	0,001						
SMO	0,790	0,049					0,766	0,013
SOD1	0,741	0,037	0,713	0,007				
SORBS 1	0,684	0,003	0,732	0,008	0,788	0,049		
SPDEF	0,840	0,012						

Tabla 5B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
SPINT1			0,837	0,048				
SRC	0,674	<,001	0,671	<,001				
SRD5A2	0,553	<,001	0,588	<,001	0,618	<,001	0,701	<,001
ST5	0,747	0,012	0,761	0,010	0,780	0,016	0,832	0,041
STAT3			0,735	0,020				
STAT5A	0,731	0,005	0,743	0,009			0,817	0,027
STAT5B	0,708	<,001	0,696	0,001				
SUMO1	0,815	0,037						
SVIL	0,689	0,003	0,739	0,008	0,761	0,011		
TBP	0,792	0,037						
TFF3	0,719	0,007	0,664	0,001				
TGFB111	0,676	0,003	0,707	0,007	0,709	0,005	0,777	0,035
TGFB2	0,741	0,010	0,785	0,017				
TGFB2					0,759	0,022		
TIMP3					0,785	0,037		
TMPRSS2	0,780	0,012	0,742	<,001				
TNF			0,654	0,007			0,682	0,006
TNFRSF10 B	0,623	<,001	0,681	<,001	0,801	0,018	0,815	0,019
TNFSF10	0,721	0,004						
TP53			0,759	0,011				
TP63			0,737	0,020	0,754	0,007		
TPM2	0,609	<,001	0,671	<,001	0,673	<,001	0,789	0,031
TRAF3IP2	0,795	0,041	0,727	0,005				
TRO	0,793	0,033	0,768	0,027	0,814	0,023		
TUBB2A	0,626	<,001	0,590	<,001				
VCL	0,613	<,001	0,701	0,011				
VIM	0,716	0,005			0,792	0,025		
WFDC1					0,824	0,029		
YY1	0,668	<,001	0,787	0,014	0,716	0,001	0,819	0,011
ZFHX3	0,732	<,001	0,709	<,001				
ZFP36	0,656	0,001	0,609	<,001			0,818	0,045
ZNF827	0,750	0,022						

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

Tabla 6A

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb después del ajuste del patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)

Tabla 6A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AKR1C3	1,258	0,039						
ANLN	1,292	0,023			1,449	<,001	1,420	0,001
AQP2	1,178	0,008	1,287	<,001				
ASAP2			1,396	0,015				
ASPN	1,809	<,001	1,508	0,009	1,506	0,002	1,438	0,002
BAG5			1,367	0,012				
BAX							1,234	0,044
BGN	1,465	0,009	1,342	0,046				
BIRC5	1,338	0,008			1,364	0,004	1,279	0,006
BMP6	1,369	0,015	1,518	0,002				
BUB1	1,239	0,024	1,227	0,001	1,236	0,004		
CACNA1D			1,337	0,025				
CADPS					1,280	0,029		
CCNE2			1,256	0,043	1,577	<,001	1,324	0,001
CD276	1,320	0,029	1,396	0,007	1,279	0,033		

ES 2 611 000 T3

Tabla 6A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
CDC20	1,298	0,016	1,334	0,002	1,257	0,032	1,279	0,003
CDH7	1,258	0,047	1,338	0,013				
CDKN2B	1,342	0,032	1,488	0,009				
CDKN2C	1,344	0,010	1,450	<,001				
CDKN3	1,284	0,012						
CENPF	1,289	0,048			1,498	0,001	1,344	0,010
COL1A1	1,481	0,003	1,506	0,002				
COL3A1	1,459	0,004	1,430	0,013				
COL4A1	1,396	0,015						
COL8A1	1,413	0,008						
CRISP3	1,346	0,012	1,310	0,025				
CTHRC1			1,588	0,002				
DDIT4	1,363	0,020	1,379	0,028				
DICER1							1,294	0,008
ENY2					1,269	0,024		
FADD			1,307	0,010				
FAS							1,243	0,025
FGF5	1,328	0,002						
GNPTAB							1,246	0,037
GREM1	1,332	0,024	1,377	0,013	1,373	0,011		
HDAC1					1,301	0,018	1,237	0,021
HSD17B4							1,277	0,011
IFN-γ					1,219	0,048		
IMMT					1,230	0,049		
INHBA	1,866	<,001	1,944	<,001				
JAG1			1,298	0,030				
KCNN2			1,378	0,020			1,282	0,017
KHDRBS3			1,353	0,029	1,305	0,014		
LAMA3					1,344	<,001	1,232	0,048
LAMC1	1,396	0,015						
LIMS1							1,337	0,004
LOX					1,355	0,001	1,341	0,002
LTBP2			1,304	0,045				
MAGEA4	1,215	0,024						
MANF					1,460	<,001		
MCM6			1,287	0,042			1,214	0,046
MELK					1,329	0,002		
MMP11	1,281	0,050						
MRPL13							1,266	0,021
MYBL2	1,453	<,001			1,274	0,019		
MYC					1,265	0,037		
MYO6			1,278	0,047				
NETO2	1,322	0,022						
NFKB1							1,255	0,032
NOX4					1,266	0,041		
OR51E1					1,566	<,001	1,428	0,003
PATE1	1,242	<,001	1,347	<,001			1,177	0,011
PCNA							1,251	0,025
PEX10			1,302	0,028				
PGD			1,335	0,045	1,379	0,014	1,274	0,025
PIM1					1,254	0,019		
PLA2G7					1,289	0,025	1,250	0,031
PLAU					1,267	0,031		
PSMD13							1,333	0,005
PTK6	1,432	<,001	1,577	<,001	1,223	0,040		
PTTG1					1,279	0,013	1,308	0,006
RAGE							1,329	0,011
RALA	1,363	0,044			1,471	0,003		
RGS7	1,120	0,040	1,173	0,031				
RRM1	1,490	0,004	1,527	<,001				

Tabla 6A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
SESN3			1,353	0,017				
SFRP4	1,370	0,025						
SHMT2	1,460	0,008	1,410	0,006	1,407	0,008	1,345	<,001
SKIL					1,307	0,025		
SLC25A21					1,414	0,002	1,330	0,004
SMARCC2					1,219	0,049		
SPARC			1,431	0,005				
TFDP1					1,283	0,046	1,345	0,003
THBS2	1,456	0,005	1,431	0,012				
TK1					1,214	0,015	1,222	0,006
TOP2A			1,367	0,018	1,518	0,001	1,480	<,001
TPX2	1,513	0,001	1,607	<,001	1,588	<,001	1,481	<,001
UBE2T	1,409	0,002			1,285	0,018		
UGT2B15			1,216	0,009			1,182	0,021
XIAP					1,336	0,037	1,194	0,043

Tabla 6B

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

Tabla 6B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AAMP	0,660	0,001	0,675	<,001			0,836	0,045
ABCA5	0,807	0,014	0,737	<,001			0,845	0,030
ABCC1	0,780	0,038	0,794	0,015				
ABCG2							0,807	0,035
ABHD2			0,720	0,002				
ADH5	0,750	0,034						
AKAP1			0,721	<,001				
ALDH1A2	0,735	0,009	0,592	<,001	0,756	0,007	0,781	0,021
ANGPT2					0,741	0,036		
ANPEP	0,637	<,001	0,536	<,001				
ANXA2			0,762	0,044				
APOE			0,707	0,013				
APRT			0,727	0,004			0,771	0,006
ATXN1	0,725	0,013						
AURKA	0,784	0,037	0,735	0,003				
AXIN2	0,744	0,004	0,630	<,001				
AZGP1	0,672	<,001	0,720	<,001	0,764	0,001		
BAD			0,687	<,001				
BAK1			0,783	0,014				
BCL2	0,777	0,033	0,772	0,036				
BIK			0,768	0,040				
BIN1	0,691	<,001						
BTRC			0,776	0,029				
C7	0,707	0,004			0,791	0,024		
CADM1	0,587	<,001	0,593	<,001				
CASP1	0,773	0,023			0,820	0,025		
CAV1					0,753	0,014		
CAV2			0,627	0,009			0,682	0,003
CCL2			0,740	0,019				
CCNH	0,736	0,003						
CCR1			0,755	0,022				
CD1A					0,740	0,025		
CD44	0,590	<,001	0,637	<,001				
CD68	0,757	0,026						
CD82	0,778	0,012	0,759	0,016				
CDC25B	0,760	0,021						
CDK3	0,762	0,024			0,774	0,007		

ES 2 611 000 T3

Tabla 6B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
CDKN1A			0,714	0,015				
CDKN1C	0,738	0,014			0,768	0,021		
COL6A1	0,690	<,001	0,805	0,048				
CSF1	0,675	0,002	0,779	0,036				
CSK					0,825	0,004		
CTNNB1	0,884	0,045			0,888	0,027		
CTSB	0,740	0,017	0,676	0,003	0,755	0,010		
CTSD	0,673	0,031	0,722	0,009				
CTSK					0,804	0,034		
CTSL2			0,748	0,019				
CXCL12	0,731	0,017						
CYP3A5	0,523	<,001	0,518	<,001				
CYR61	0,744	0,041						
DAP					0,755	0,011		
DARC					0,763	0,029		
DDR2							0,813	0,041
DES	0,743	0,020						
DHRS9	0,606	0,001						
DHX9	0,916	0,021						
DIAPH1	0,749	0,036	0,688	0,003				
DLGAP1	0,758	0,042	0,676	0,002				
DLL4							0,779	0,010
DNM3	0,732	0,007						
DPP4	0,732	0,004	0,750	0,014				
DPT			0,704	0,014				
DUSP6	0,662	<,001	0,665	0,001				
EBNA1BP2							0,828	0,019
EDNRA	0,782	0,048						
EGF			0,712	0,023				
EGR1	0,678	0,004	0,725	0,028				
EGR3	0,680	0,006	0,738	0,027				
EIF2C2			0,789	0,032				
EIF2S3							0,759	0,012
ELK4	0,745	0,024						
EPHA2			0,661	0,007				
EPHA3	0,781	0,026					0,828	0,037
ERBB2	0,791	0,022	0,760	0,014	0,789	0,006		
ERBB3			0,757	0,009				
ERCC1							0,760	0,008
ESR1			0,742	0,014				
ESR2			0,711	0,038				
ETV4			0,714	0,035				
FAM107A	0,619	<,001	0,710	0,011			0,781	0,019
FAM13C	0,664	<,001	0,686	<,001			0,813	0,014
FAM49B	0,670	<,001	0,793	0,014	0,815	0,044	0,843	0,047
FASLG			0,616	0,004			0,813	0,038
FGF10	0,751	0,028			0,766	0,019		
FGF17			0,718	0,031	0,765	0,019		
FGFR2	0,740	0,009			0,738	0,002		
FKBP5			0,749	0,031				
FLNC					0,826	0,029		
FLT1	0,779	0,045	0,729	0,006				
FLT4							0,815	0,024
FOS	0,657	0,003	0,656	0,004				
FSD1							0,763	0,017
FYN	0,716	0,004			0,792	0,024		
GADD45B	0,692	0,009	0,697	0,010				
GDF15			0,767	0,016				
GHR			0,701	0,002	0,704	0,002	0,640	<,001
GNRH1					0,778	0,039		
GPM6B	0,749	0,010	0,750	0,010	0,827	0,037		

ES 2 611 000 T3

Tabla 6B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
GRB7			0,696	0,005				
GSK3B	0,726	0,005						
GSN	0,660	<,001	0,752	0,019				
GSTM1	0,710	0,004	0,676	<,001				
GSTM2	0,643	<,001			0,767	0,015		
HK1	0,798	0,035						
HLA-G			0,660	0,013				
HLF	0,644	<,001	0,727	0,011				
HNF1B			0,755	0,013				
HPS1	0,756	0,006	0,791	0,043				
HSD17B10	0,737	0,006						
HSD3B2							0,674	0,003
HSP90AB1			0,763	0,015				
HSPB1	0,787	0,020	0,778	0,015				
HSPE1			0,794	0,039				
ICAM1			0,664	0,003				
IER3	0,699	0,003	0,693	0,010				
IFIT1	0,621	<,001	0,733	0,027				
IGF1	0,751	0,017	0,655	<,001				
IGFBP2	0,599	<,001	0,605	<,001				
IGFBP5	0,745	0,007	0,775	0,035				
IGFBP6	0,671	0,005						
IL1B	0,732	0,016	0,717	0,005				
IL6	0,763	0,040						
IL6R			0,764	0,022				
IL6ST	0,647	<,001	0,739	0,012				
IL8	0,711	0,015	0,694	0,006				
ING5	0,729	0,007	0,727	0,003				
ITGA4			0,755	0,009				
ITGA5	0,743	0,018	0,770	0,034				
ITGA6	0,816	0,044	0,772	0,006				
ITGA7	0,680	0,004						
ITGAD			0,590	0,009				
ITGB4	0,663	<,001	0,658	<,001	0,759	0,004		
JUN	0,656	0,004	0,639	0,003				
KIAA0196	0,737	0,011						
KIT					0,730	0,021	0,724	0,008
KLC1	0,755	0,035						
KLK1	0,706	0,008						
KLK2	0,740	0,016	0,723	0,001				
KLK3	0,765	0,006	0,740	0,002				
KRT1							0,774	0,042
KRT15	0,658	<,001	0,632	<,001	0,764	0,008		
KRT18	0,703	0,004	0,672	<,001	0,779	0,015	0,811	0,032
KRT5	0,686	<,001	0,629	<,001	0,802	0,023		
KRT8	0,763	0,034	0,771	0,022				
L1CAM	0,748	0,041						
LAG3	0,693	0,008	0,724	0,020				
LAMA4					0,689	0,039		
LAMB3	0,667	<,001	0,645	<,001	0,773	0,006		
LGALS3	0,666	<,001			0,822	0,047		
LIG3			0,723	0,008				
LRP1	0,777	0,041					0,769	0,007
MDM2			0,688	<,001				
MET	0,709	0,010	0,736	0,028	0,715	0,003		
MGMT	0,751	0,031						
MICA			0,705	0,002				
MPPED2	0,690	0,001	0,657	<,001	0,708	<,001		
MRC1							0,812	0,049
MSH6							0,860	0,049
MTSS1	0,686	0,001						

ES 2 611 000 T3

Tabla 6B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
MVP	0,798	0,034	0,761	0,033				
MYBPC1	0,754	0,009	0,615	<,001				
NCAPD3	0,739	0,021	0,664	0,005				
NEXN			0,798	0,037				
NFAT5	0,596	<,001	0,732	0,005				
NFATC2	0,743	0,016	0,792	0,047				
NOS3	0,730	0,012	0,757	0,032				
OAZ1	0,732	0,020	0,705	0,002				
OCLN					0,746	0,043	0,784	0,025
OLFML3	0,711	0,002			0,709	<,001	0,720	0,001
OMD	0,729	0,011	0,762	0,033				
OSM							0,813	0,028
PAGE4	0,668	0,003	0,725	0,004	0,688	<,001	0,766	0,005
PCA3	0,736	0,001	0,691	<,001				
PCDHGB7					0,769	0,019	0,789	0,022
PIK3CA			0,768	0,010				
PIK3CG	0,792	0,019	0,758	0,009				
PLG							0,682	0,009
PPAP2B	0,688	0,005			0,815	0,046		
PPP1R12A	0,731	0,026	0,775	0,042				
PRIMA1	0,697	0,004	0,757	0,032				
PRKCA	0,743	0,019						
PRKCB	0,756	0,036			0,767	0,029		
PROM1	0,640	0,027			0,699	0,034	0,503	0,013
PTCH1	0,730	0,018						
PTEN	0,779	0,015			0,789	0,007		
PTGS2	0,644	<,001	0,703	0,007				
PTHLH	0,655	0,012	0,706	0,038	0,634	0,001	0,665	0,003
PTK2B	0,779	0,023	0,702	0,002	0,806	0,015	0,806	0,024
PYCARD			0,659	0,001				
RAB30	0,779	0,033	0,754	0,014				
RARB	0,787	0,043	0,742	0,009				
RASSF1	0,754	0,005						
RHOA			0,796	0,041			0,819	0,048
RND3	0,721	0,011	0,743	0,028				
SDC1			0,707	0,011				
SDC2					0,745	0,002		
SDHC	0,750	0,013						
SERPINA3			0,730	0,016				
SERPINB5			0,715	0,041				
SH3RF2			0,698	0,025				
SIPA1L1			0,796	0,014			0,820	0,004
SLC22A3	0,724	0,014	0,700	0,008				
SMAD4	0,668	0,002			0,771	0,016		
SMARCD1	0,726	<,001	0,700	0,001			0,812	0,028
SMO							0,785	0,027
SOD1			0,735	0,012				
SORBS 1			0,785	0,039				
SPDEF	0,818	0,002						
SPINT1	0,761	0,024	0,773	0,006				
SRC	0,709	<,001	0,690	<,001				
SRD5A1	0,746	0,010	0,767	0,024	0,745	0,003		
SRD5A2	0,575	<,001	0,669	0,001	0,674	<,001	0,781	0,018
ST5	0,774	0,027						
STAT1	0,694	0,004						
STAT5A	0,719	0,004	0,765	0,006			0,834	0,049
STAT5B	0,704	0,001	0,744	0,012				
SUMO1	0,777	0,014						
SVIL			0,771	0,026				
TBP	0,774	0,031						
TFF3	0,742	0,015	0,719	0,024				

Tabla 6B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
TGFB111	0,763	0,048						
TGFB2	0,729	0,011	0,758	0,002				
TMPRSS2	0,810	0,034	0,692	<,001				
TNF							0,727	0,022
TNFRSF10A			0,805	0,025				
TNFRSF10B	0,581	<,001	0,738	0,014	0,809	0,034		
TNFSF10	0,751	0,015	0,700	<,001				
TP63			0,723	0,018	0,736	0,003		
TPM2	0,708	0,010	0,734	0,014				
TRAF3IP2			0,718	0,004				
TRO			0,742	0,012				
TSTA3			0,774	0,028				
TUBB2A	0,659	<,001	0,650	<,001				
TYMP	0,695	0,002						
VCL	0,683	0,008						
VIM	0,778	0,040						
WDR19							0,775	0,014
XRCC5	0,793	0,042						
YY1	0,751	0,025					0,810	0,008
ZFH3	0,760	0,005	0,726	0,001				
ZFP36	0,707	0,008	0,672	0,003				
ZNF827	0,667	0,002			0,792	0,039		

Las Tablas 7A y 7B proporcionan genes asociados significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, a recidiva clínica (ILRc) en especímenes negativos para fusión de TMPRSS en la muestra de patrón de Gleason primario o máximo. La expresión aumentada de genes en la Tabla 7A está asociada negativamente a un buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de genes en la Tabla 7B está asociada positivamente a un buen pronóstico.

5

Tabla 7A

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes negativos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)

Tabla 7A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ANLN	1,42	0,012	1,36	0,004
AQP2	1,25	0,033		
ASPN	2,48	$< 0,001$	1,65	$< 0,001$
BGN	2,04	$< 0,001$	1,45	0,007
BIRC5	1,59	$< 0,001$	1,37	0,005
BMP6	1,95	$< 0,001$	1,43	0,012
BMPR1B	1,93	0,002		
BUB1	1,51	$< 0,001$	1,35	$< 0,001$
CCNE2	1,48	0,007		
CD276	1,93	$< 0,001$	1,79	$< 0,001$
CDC20	1,49	0,004	1,47	$< 0,001$
CDC6	1,52	0,009	1,34	0,022
CDKN2B	1,54	0,008	1,55	0,003
CDKN2C	1,55	0,003	1,57	$< 0,001$
CDKN3	1,34	0,026		
CENPF	1,63	0,002	1,33	0,018
CKS2	1,50	0,026	1,43	0,009
CLTC			1,46	0,014
COL1A1	1,98	$< 0,001$	1,50	0,002
COL3A1	2,03	$< 0,001$	1,42	0,007
COL4A1	1,81	0,002		
COL8A1	1,63	0,004	1,60	0,001
CRISP3			1,31	0,016
CTHRC1	1,67	0,006	1,48	0,005
DDIT4	1,49	0,037		
ENY2			1,29	0,039
EZH2			1,35	0,016
F2R	1,46	0,034	1,46	0,007
FAP	1,66	0,006	1,38	0,012
FGF5			1,46	0,001
GNPTAB	1,49	0,013		
HSD17B4	1,34	0,039	1,44	0,002
INHBA	2,92	$< 0,001$	2,19	$< 0,001$
JAG1	1,38	0,042		
KCNN2	1,71	0,002	1,73	$< 0,001$
KHDRBS3			1,46	0,015
KLK14	1,28	0,034		
KPNA2	1,63	0,016		
LAMC1	1,41	0,044		
LOX			1,29	0,036
LTBP2	1,57	0,017		
MELK	1,38	0,029		
MMP11	1,69	0,002	1,42	0,004
MYBL2	1,78	$< 0,001$	1,49	$< 0,001$
NETO2	2,01	$< 0,001$	1,43	0,007
NME1			1,38	0,017
PATE1	1,43	$< 0,001$	1,24	0,005
PEX10	1,46	0,030		
PGD	1,77	0,002		
POSTN	1,49	0,037	1,34	0,026
PPFIA3	1,51	0,012		
PPP3CA	1,46	0,033	1,34	0,020
PTK6	1,69	$< 0,001$	1,56	$< 0,001$
PTTG1	1,35	0,028		
RAD51	1,32	0,048		
RALBP1			1,29	0,042
RGS7	1,18	0,012	1,32	0,009
RRM1	1,57	0,016	1,32	0,041

Tabla 7A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
RRM2	1,30	0,039		
SAT1	1,61	0,007		
SESN3	1,76	<,001	1,36	0,020
SFRP4	1,55	0,016	1,48	0,002
SHMT2	2,23	<,001	1,59	<,001
SPARC	1,54	0,014		
SQLE	1,86	0,003		
STMN1	2,14	<,001		
THBS2	1,79	<,001	1,43	0,009
TK1	1,30	0,026		
TOP2A	2,03	<,001	1,47	0,003
TPD52	1,63	0,003		
TPX2	2,11	<,001	1,63	<,001
TRAP1	1,46	0,023		
UBE2C	1,57	<,001	1,58	<,001
UBE2G1	1,56	0,008		
UBE2T	1,75	<,001		
UGT2B15	1,31	0,036	1,33	0,004
UHRF1	1,46	0,007		
UTP23	1,52	0,017		

Tabla 7B
Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes negativos para fusión
TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de
riesgo (HR) <1,0 (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)

Tabla 7B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AAMP	0,56	<,001	0,65	0,001
ABCA5	0,64	<,001	0,71	<,001
ABCB1	0,62	0,004		
ABCC3			0,74	0,031
ABCG2			0,78	0,050
ABHD2	0,71	0,035		
ACOX2	0,54	<,001	0,71	0,007
ADH5	0,49	<,001	0,61	<,001
AKAP1	0,77	0,031	0,76	0,013
AKR1C1	0,65	0,006	0,78	0,044
AKT1			0,72	0,020
AKT3	0,75	<,001		
ALDH1A2	0,53	<,001	0,60	<,001
AMPD3	0,62	<,001	0,78	0,028
ANPEP	0,54	<,001	0,61	<,001
ANXA2	0,63	0,008	0,74	0,016
ARHGAP29	0,67	0,005	0,77	0,016
ARHGDIB	0,64	0,013		
ATP5J	0,57	0,050		
ATXN1	0,61	0,004	0,77	0,043
AXIN2	0,51	<,001	0,62	<,001
AZGP1	0,61	<,001	0,64	<,001
BCL2	0,64	0,004	0,75	0,029
BIN1	0,52	<,001	0,74	0,010
BTG3	0,75	0,032	0,75	0,010
BTRC	0,69	0,011		
C7	0,51	<,001	0,67	<,001
CADM1	0,49	<,001	0,76	0,034
CASP1	0,71	0,010	0,74	0,007
CAV1			0,73	0,015
CCL5	0,67	0,018	0,67	0,003
CCNH	0,63	<,001	0,75	0,004
CCR1			0,77	0,032
CD164	0,52	<,001	0,63	<,001
CD44	0,53	<,001	0,74	0,014

Tabla 7B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
CDH10	0,69	0,040		
CDH18	0,40	0,011		
CDK14	0,75	0,013		
CDK2			0,81	0,031
CDK3	0,73	0,022		
CDKN1A	0,68	0,038		
CDKN1C	0,62	0,003	0,72	0,005
COL6A1	0,54	<,001	0,70	0,004
COL6A3	0,64	0,004		
CSF1	0,56	<,001	0,78	0,047
CSRP1	0,40	<,001	0,66	0,002
CTGF	0,66	0,015	0,74	0,027
CTNNB1	0,69	0,043		
CTSB	0,60	0,002	0,71	0,011
CTSS	0,67	0,013		
CXCL12	0,56	<,001	0,77	0,026
CYP3A5	0,43	<,001	0,63	<,001
CYR61	0,43	<,001	0,58	<,001
DAG1			0,72	0,012
DARC	0,66	0,016		
DDR2	0,65	0,007		
DES	0,52	<,001	0,74	0,018
DHRS9	0,54	0,007		
DICER1	0,70	0,044		
DLC1			0,75	0,021
DLGAP1	0,55	<,001	0,72	0,005
DNM3	0,61	0,001		
DPP4	0,55	<,001	0,77	0,024
DPT	0,48	<,001	0,61	<,001
DUSP1	0,47	<,001	0,59	<,001
DUSP6	0,65	0,009	0,65	0,002
DYNLL1			0,74	0,045
EDNRA	0,61	0,002	0,75	0,038
EFNB2	0,71	0,043		
EGR1	0,43	<,001	0,58	<,001
EGR3	0,47	<,001	0,66	<,001
EIF5			0,77	0,028
ELK4	0,49	<,001	0,72	0,012
EPHA2			0,70	0,007
EPHA3	0,62	<,001	0,72	0,009
EPHB2	0,68	0,009		
ERBB2	0,64	<,001	0,63	<,001
ERBB3	0,69	0,018		
ERCC1	0,69	0,019	0,77	0,021
ESR2	0,61	0,020		
FAAH	0,57	<,001	0,77	0,035
FABP5	0,67	0,035		
FAM107A	0,42	<,001	0,59	<,001
FAM13C	0,53	<,001	0,59	<,001
FAS	0,71	0,035		
FASLG	0,56	0,017	0,67	0,014
FGF10	0,57	0,002		
FGF17	0,70	0,039	0,70	0,010
FGF7	0,63	0,005	0,70	0,004
FGFR2	0,63	0,003	0,71	0,003
FKBP5			0,72	0,020
FLNA	0,48	<,001	0,74	0,022
FOS	0,45	<,001	0,56	<,001
FOXO1	0,59	<,001		
FOXQ1	0,57	<,001	0,69	0,008
FYN	0,62	0,001	0,74	0,013
G6PD			0,77	0,014

ES 2 611 000 T3

Tabla 7B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
GADD45A	0,73	0,045		
GADD45B	0,45	<,001	0,64	0,001
GDF15	0,58	<,001		
GHR	0,62	0,008	0,68	0,002
GPM6B	0,60	<,001	0,70	0,003
GSK3B	0,71	0,016	0,71	0,006
GSN	0,46	<,001	0,66	<,001
GSTM1	0,56	<,001	0,62	<,001
GSTM2	0,47	<,001	0,67	<,001
HGD			0,72	0,002
HIRIP3	0,69	0,021	0,69	0,002
HK1	0,68	0,005	0,73	0,005
HLA-G	0,54	0,024	0,65	0,013
HLF	0,41	<,001	0,68	0,001
HNF1B	0,55	<,001	0,59	<,001
HPS1	0,74	0,015	0,76	0,025
HSD17B3	0,65	0,031		
HSPB2	0,62	0,004	0,76	0,027
ICAM1	0,61	0,010		
IER3	0,55	<,001	0,67	0,003
IFIT1	0,57	<,001	0,70	0,008
IFNG			0,69	0,040
IGF1	0,63	<,001	0,59	<,001
IGF2	0,67	0,019	0,70	0,005
IGFBP2	0,53	<,001	0,63	<,001
IGFBP5	0,57	<,001	0,71	0,006
IGFBP6	0,41	<,001	0,71	0,012
IL10	0,59	0,020		
IL1B	0,53	<,001	0,70	0,005
IL6	0,55	0,001		
IL6ST	0,45	<,001	0,68	<,001
IL8	0,60	0,005	0,70	0,008
ILK	0,68	0,029	0,76	0,036
ING5	0,54	<,001	0,82	0,033
ITGA1	0,66	0,017		
ITGA3	0,70	0,020		
ITGA5	0,64	0,011		
ITGA6	0,66	0,003	0,74	0,006
ITGA7	0,50	<,001	0,71	0,010
ITGB4	0,63	0,014	0,73	0,010
ITPR1	0,55	<,001		
ITPR3			0,76	0,007
JUN	0,37	<,001	0,54	<,001
JUNB	0,58	0,002	0,71	0,016
KCTD12	0,68	0,017		
KIT	0,49	0,002	0,76	0,043
KLC1	0,61	0,005	0,77	0,045
KLF6	0,65	0,009		
KLK1	0,68	0,036		
KLK10			0,76	0,037
KLK2	0,64	<,001	0,73	0,006
KLK3	0,65	<,001	0,76	0,021
KLRK1	0,63	0,005		
KRT15	0,52	<,001	0,58	<,001
KRT18	0,46	<,001		
KRT5	0,51	<,001	0,58	<,001
KRT8	0,53	<,001		
L1CAM	0,65	0,031		
LAG3	0,58	0,002	0,76	0,033
LAMA4	0,52	0,018		
LAMB3	0,60	0,002	0,65	0,003
LGALS3	0,52	<,001	0,71	0,002

Tabla 7B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
LIG3	0,65	0,011		
LRP1	0,61	0,001	0,75	0,040
MGMT	0,66	0,003		
MICA	0,59	0,001	0,68	0,001
MLXIP	0,70	0,020		
MMP2	0,68	0,022		
MMP9	0,67	0,036		
MPPED2	0,57	<,001	0,66	<,001
MRC1	0,69	0,028		
MTSS1	0,63	0,005	0,79	0,037
MVP	0,62	<,001		
MYBPC1	0,53	<,001	0,70	0,011
NCAM1	0,70	0,039	0,77	0,042
NCAPD3	0,52	<,001	0,59	<,001
NDRG1			0,69	0,008
NEXN	0,62	0,002		
NFAT5	0,45	<,001	0,59	<,001
NFATC2	0,68	0,035	0,75	0,036
NFKBIA	0,70	0,030		
NRG1	0,59	0,022	0,71	0,018
OAZ1	0,69	0,018	0,62	<,001
OLFML3	0,59	<,001	0,72	0,003
OR51E2	0,73	0,013		
PAGE4	0,42	<,001	0,62	<,001
PCA3	0,53	<,001		
PCDHGB7	0,70	0,032		
PGF	0,68	0,027	0,71	0,013
PGR			0,76	0,041
PIK3C2A			0,80	<,001
PIK3CA	0,61	<,001	0,80	0,036
PIK3CG	0,67	0,001	0,76	0,018
PLP2	0,65	0,015	0,72	0,010
PPAP2B	0,45	<,001	0,69	0,003
PPP1R12A	0,61	0,007	0,73	0,017
PRIMA1	0,51	<,001	0,68	0,004
PRKCA	0,55	<,001	0,74	0,009
PRKCB	0,55	<,001		
PROM1			0,67	0,042
PROS1	0,73	0,036		
PTCH1	0,69	0,024	0,72	0,010
PTEN	0,54	<,001	0,64	<,001
PTGS2	0,48	<,001	0,55	<,001
PTH1R	0,57	0,003	0,77	0,050
PTHLH	0,55	0,010		
PTK2B	0,56	<,001	0,70	0,001
PYCARD			0,73	0,009
RAB27A	0,65	0,009	0,71	0,014
RAB30	0,59	0,003	0,72	0,010
RAGE			0,76	0,011
RARB	0,59	<,001	0,63	<,001
RASSF1	0,67	0,003		
RB1	0,67	0,006		
RFX1	0,71	0,040	0,70	0,003
RHOA	0,71	0,038	0,65	<,001
RHOB	0,58	0,001	0,71	0,006
RND3	0,54	<,001	0,69	0,003
RNF114	0,59	0,004	0,68	0,003
SCUBE2			0,77	0,046
SDHC	0,72	0,028	0,76	0,025
SEC23A			0,75	0,029
SEMA3A	0,61	0,004	0,72	0,011
SEPT9	0,66	0,013	0,76	0,036

Tabla 7B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
SERPINB5			0,75	0,039
SH3RF2	0,44	<,001	0,48	<,001
SHH			0,74	0,049
SLC22A3	0,42	<,001	0,61	<,001
SMAD4	0,45	<,001	0,66	<,001
SMARCD1	0,69	0,016		
SOD1	0,68	0,042		
SORBS 1	0,51	<,001	0,73	0,012
SPARCL1	0,58	<,001	0,77	0,040
SPDEF	0,77	<,001		
SPINT1	0,65	0,004	0,79	0,038
SRC	0,61	<,001	0,69	0,001
SRD5A2	0,39	<,001	0,55	<,001
ST5	0,61	<,001	0,73	0,012
STAT1	0,64	0,006		
STAT3	0,63	0,010		
STAT5A	0,62	0,001	0,70	0,003
STAT5B	0,58	<,001	0,73	0,009
SUMO1	0,66	<,001		
SVIL	0,57	0,001	0,74	0,022
TBP	0,65	0,002		
TFF1	0,65	0,021		
TFF3	0,58	<,001		
TGFB111	0,51	<,001	0,75	0,026
TGFB2	0,48	<,001	0,62	<,001
TGFBR2	0,61	0,003		
TIAM1	0,68	0,019		
TIMP2	0,69	0,020		
TIMP3	0,58	0,002		
TNFRSF10A	0,73	0,047		
TNFRSF10B	0,47	<,001	0,70	0,003
TNFSF10	0,56	0,001		
TP63			0,67	0,001
TPM1	0,58	0,004	0,73	0,017
TPM2	0,46	<,001	0,70	0,005
TRA2A	0,68	0,013		
TRAF3IP2	0,73	0,041	0,71	0,004
TRO	0,72	0,016	0,71	0,004
TUBB2A	0,53	<,001	0,73	0,021
TYMP	0,70	0,011		
VCAM1	0,69	0,041		
VCL	0,46	<,001		
VEGFA			0,77	0,039
VEGFB	0,71	0,035		
VIM	0,60	0,001		
XRCC5			0,75	0,026
YY1	0,62	0,008	0,77	0,039
ZFH3	0,53	<,001	0,58	<,001
ZFP36	0,43	<,001	0,54	<,001
ZNF827	0,55	0,001		

Las Tablas 8A y 8B proporcionan genes que estaban asociados significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, a recidiva clínica (ILRc) en especímenes positivos para fusión de TMPRSS en el espécimen de patrón de Gleason primario o máximo. La expresión aumentada de genes en la Tabla 8A está asociada negativamente a un buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de genes en la Tabla 8B está asociada positivamente a un buen pronóstico.

Tabla 8A

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes positivos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)

Tabla 8A	Patrón primario	Patrón máximo
-----------------	------------------------	----------------------

ES 2 611 000 T3

Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ACTR2	1,78	0,017		
AKR1C3	1,44	0,013		
ALCAM			1,44	0,022
ANLN	1,37	0,046	1,81	<,001
APOE	1,49	0,023	1,66	0,005
AQP2			1,30	0,013
ARHGDIB	1,55	0,021		
ASPN	2,13	<,001	2,43	<,001
ATP5E	1,69	0,013	1,58	0,014
BGN	1,92	<,001	2,55	<,001
BIRC5	1,48	0,006	1,89	<,001
BMP6	1,51	0,010	1,96	<,001
BRCA2			1,41	0,007
BUB1	1,36	0,007	1,52	<,001
CCNE2	1,55	0,004	1,59	<,001
CD276			1,65	<,001
CDC20	1,68	<,001	1,74	<,001
CDH11			1,50	0,017
CDH18	1,36	<,001		
CDH7	1,54	0,009	1,46	0,026
CDKN2B	1,68	0,008	1,93	0,001
CDKN2C	2,01	<,001	1,77	<,001
CDKN3	1,51	0,002	1,33	0,049
CENPF	1,51	0,007	2,04	<,001
CKS2	1,43	0,034	1,56	0,007
COL1A1	2,23	<,001	3,04	<,001
COL1A2	1,79	0,001	2,22	<,001
COL3A1	1,96	<,001	2,81	<,001
COL4A1			1,52	0,020
COL5A1			1,50	0,020
COL5A2	1,64	0,017	1,55	0,010
COL8A1	1,96	<,001	2,38	<,001
CRISP3	1,68	0,002	1,67	0,002
CTHRC1			2,06	<,001
CTNND2	1,42	0,046	1,50	0,025
CTSK			1,43	0,049
CXCR4	1,82	0,001	1,64	0,007
DDIT4	1,54	0,016	1,58	0,009
DLL4			1,51	0,007
DYNLL1	1,50	0,021	1,22	0,002
F2R	2,27	<,001	2,02	<,001
FAP			2,12	<,001
FCGR3A			1,94	0,002
FGF5	1,23	0,047		
FOXP3	1,52	0,006	1,48	0,018
GNPTAB			1,44	0,042
GPR68			1,51	0,011
GREM1	1,91	<,001	2,38	<,001
HDAC1			1,43	0,048
HDAC9	1,65	<,001	1,67	0,004
HRAS	1,65	0,005	1,58	0,021
IGFBP3	1,94	<,001	1,85	<,001
INHBA	2,03	<,001	2,64	<,001
JAG1	1,41	0,027	1,50	0,008
KCTD12			1,51	0,017
KHDRBS3	1,48	0,029	1,54	0,014
KPNA2			1,46	0,050
LAMA3	1,35	0,040		
LAMC1	1,77	0,012		
LTBP2			1,82	<,001
LUM	1,51	0,021	1,53	0,009
MELK	1,38	0,020	1,49	0,001
MKI67			1,37	0,014

Tabla 8A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
MMP11	1,73	<,001	1,69	<,001
MRPL13			1,30	0,046
MYBL2	1,56	<,001	1,72	<,001
MYLK3			1,17	0,007
NOX4	1,58	0,005	1,96	<,001
NRIP3			1,30	0,040
NRP1			1,53	0,021
OLFML2B			1,54	0,024
OSM	1,43	0,018		
PATE1	1,20	<,001	1,33	<,001
PCNA			1,64	0,003
PEX10	1,41	0,041	1,64	0,003
PIK3CA	1,38	0,037		
PLK1	1,52	0,009	1,67	0,002
PLOD2			1,65	0,002
POSTN	1,79	<,001	2,06	<,001
PTK6	1,67	0,002	2,38	<,001
PTTG1	1,56	0,002	1,54	0,003
RAD21	1,61	0,036	1,53	0,005
RAD51			1,33	0,009
RALA	1,95	0,004	1,60	0,007
REG4			1,43	0,042
ROBO2	1,46	0,024		
RRM1			1,44	0,033
RRM2	1,50	0,003	1,48	<,001
SAT1	1,42	0,009	1,43	0,012
SEC14L1			1,64	0,002
SFRP4	2,07	<,001	2,40	<,001
SHMT2	1,52	0,030	1,60	0,001
SLC44A1			1,42	0,039
SPARC	1,93	<,001	2,21	<,001
SULF1	1,63	0,006	2,04	<,001
THBS2	1,95	<,001	2,26	<,001
THY1	1,69	0,016	1,95	0,002
TK1			1,43	0,003
TOP2A	1,57	0,002	2,11	<,001
TPX2	1,84	<,001	2,27	<,001
UBE2C	1,41	0,011	1,44	0,006
UBE2T	1,63	0,001		
UHRF1	1,51	0,007	1,69	<,001
WISP1	1,47	0,045		
WNT5A	1,35	0,027	1,63	0,001
ZWINT	1,36	0,045		

Tabla 8B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes positivos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)

Tabla 8B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AAMP	0,57	0,007	0,58	<,001
ABCA5			0,80	0,044
ACE	0,65	0,023	0,55	<,001
ACOX2			0,55	<,001
ADH5			0,68	0,022
AKAP1			0,81	0,043
ALDH1A2	0,72	0,036	0,43	<,001
ANPEP	0,66	0,022	0,46	<,001
APRT			0,73	0,040

Tabla 8B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AXIN2			0,60	<,001
AZGP1	0,57	<,001	0,65	<,001
BCL2			0,69	0,035
BIK	0,71	0,045		
BIN1	0,71	0,004	0,71	0,009
BTRC	0,66	0,003	0,58	<,001
C7			0,64	0,006
CADM1	0,61	<,001	0,47	<,001
CCL2			0,73	0,042
CCNH	0,69	0,022		
CD44	0,56	<,001	0,58	<,001
CD82			0,72	0,033
CDC25B	0,74	0,028		
CDH1	0,75	0,030	0,72	0,010
CDH19			0,56	0,015
CDK3			0,78	0,045
CDKN1C	0,74	0,045	0,70	0,014
CSF1			0,72	0,037
CTSB			0,69	0,048
CTSL2			0,58	0,005
CYP3A5	0,51	<,001	0,30	<,001
DHX9	0,89	0,006	0,87	0,012
DLC1			0,64	0,023
DLGAP1	0,69	0,010	0,49	<,001
DPP4	0,64	<,001	0,56	<,001
DPT			0,63	0,003
EGR1			0,69	0,035
EGR3			0,68	0,025
EIF2S3			0,70	0,021
EIF5	0,71	0,030		
ELK4	0,71	0,041	0,60	0,003
EPHA2	0,72	0,036	0,66	0,011
EPHB4			0,65	0,007
ERCC1			0,68	0,023
ESR2			0,64	0,027
FAM107A	0,64	0,003	0,61	0,003
FAM13C	0,68	0,006	0,55	<,001
FGFR2	0,73	0,033	0,59	<,001
FKBP5			0,60	0,006
FLNC	0,68	0,024	0,65	0,012
FLT1			0,71	0,027
FOS			0,62	0,006
FOXO1			0,75	0,010
GADD45B			0,68	0,020
GHR			0,62	0,006
GPM6B			0,57	<,001
GSTM1	0,68	0,015	0,58	<,001
GSTM2	0,65	0,005	0,47	<,001
HGD	0,63	0,001	0,71	0,020
HK1	0,67	0,003	0,62	0,002
HLF			0,59	<,001
HNF1B	0,66	0,004	0,61	0,001
IER3			0,70	0,026
IGF1	0,63	0,005	0,55	<,001
IGF1R			0,76	0,049
IGFBP2	0,59	0,007	0,64	0,003
IL6ST			0,65	0,005
IL8	0,61	0,005	0,66	0,019
ILK			0,64	0,015
ING5	0,73	0,033	0,70	0,009
ITGA7	0,72	0,045	0,69	0,019
ITGB4			0,63	0,002

Tabla 8B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
KLC1			0,74	0,045
KLK1	0,56	0,002	0,49	<,001
KLK10			0,68	0,013
KLK11			0,66	0,003
KLK2	0,66	0,045	0,65	0,011
KLK3	0,75	0,048	0,77	0,014
KRT15	0,71	0,017	0,50	<,001
KRT5	0,73	0,031	0,54	<,001
LAMA5			0,70	0,044
LAMB3	0,70	0,005	0,58	<,001
LGALS3			0,69	0,025
LIG3			0,68	0,022
MDK	0,69	0,035		
MGMT	0,59	0,017	0,60	<,001
MGST1			0,73	0,042
MICA			0,70	0,009
MPPED2	0,72	0,031	0,54	<,001
MTSS1	0,62	0,003		
MYBPC1			0,50	<,001
NCAPD3	0,62	0,007	0,38	<,001
NCOR1			0,82	0,048
NFAT5	0,60	0,001	0,62	<,001
NRG1	0,66	0,040	0,61	0,029
NUP62	0,75	0,037		
OMD	0,54	<,001		
PAGE4			0,64	0,005
PCA3			0,66	0,012
PCDHGB7			0,68	0,018
PGR			0,60	0,012
PPAP2B			0,62	0,010
PPP1R12A	0,73	0,031	0,58	0,003
PRIMA1			0,65	0,013
PROM1	0,41	0,013		
PTCH1	0,64	0,006		
PTEN			0,75	0,047
PTGS2			0,67	0,011
PTK2B			0,66	0,005
PTPN1			0,71	0,026
RAGE	0,70	0,012		
RARB			0,68	0,016
RGS10			0,84	0,034
RHOB			0,66	0,016
RND3			0,63	0,004
SDHC	0,73	0,044	0,69	0,016
SERPINA3	0,67	0,011	0,51	<,001
SERPINB5			0,42	<,001
SH3RF2	0,66	0,012	0,51	<,001
SLC22A3	0,59	0,003	0,48	<,001
SMAD4	0,64	0,004	0,49	<,001
SMARCC2			0,73	0,042
SMARCD1	0,73	<,001	0,76	0,035
SMO			0,64	0,006
SNAI1			0,53	0,008
SOD1			0,60	0,003
SRC	0,64	<,001	0,61	<,001
SRD5A2	0,63	0,004	0,59	<,001
STAT3			0,64	0,014
STAT5A			0,70	0,032
STAT5B	0,74	0,034	0,63	0,003
SVIL			0,71	0,028
TGFB111			0,68	0,036
TMPRSS2	0,72	0,015	0,67	<,001

Tabla 8B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
TNFRSF10A			0,69	0,010
TNFRSF10B	0,67	0,007	0,64	0,001
TNFRSF18	0,38	0,003		
TNFSF10			0,71	0,025
TP53	0,68	0,004	0,57	<,001
TP63	0,75	0,049	0,52	<,001
TPM2			0,62	0,007
TRAF3IP2	0,71	0,017	0,68	0,005
TRO			0,72	0,033
TUBB2A			0,69	0,038
VCL			0,62	<,001
VEGFA			0,71	0,037
WWOX			0,65	0,004
ZFHX3	0,77	0,011	0,73	0,012
ZFP36			0,69	0,018
ZNF827	0,68	0,013	0,49	<,001

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

Tabla 9A

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

Tabla 9A					
Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades	Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades
ABCC8	<,001	1,86	MAP3K5	<,001	2,06
ALDH18A1	0,005	1,49	MAP7	<,001	2,74
ALKBH3	0,043	1,30	MSH2	0,005	1,59
ALOX5	<,001	1,66	MSH3	0,006	1,45
AMPD3	<,001	3,92	MUC1	0,012	1,42
APEX1	<,001	2,00	MYO6	<,001	3,79
ARHGDIB	<,001	1,87	NCOR2	0,001	1,62
ASAP2	0,019	1,48	NDRG1	<,001	6,77
ATXN1	0,013	1,41	NETO2	<,001	2,63
BMPR1B	<,001	2,37	ODC1	<,001	1,98
CACNA1D	<,001	9,01	OR51E1	<,001	2,24
CADPS	0,015	1,39	PDE9A	<,001	2,21
CD276	0,003	2,25	PEX10	<,001	3,41
CDH1	0,016	1,37	PGK1	0,022	1,33
CDH7	<,001	2,22	PLA2G7	<,001	5,51
CDK7	0,025	1,43	PPP3CA	0,047	1,38
COL9A2	<,001	2,58	PSCA	0,013	1,43
CRISP3	<,001	2,60	PSMD13	0,004	1,51
CTNND1	0,033	1,48	PTCH1	0,022	1,38
ECE1	<,001	2,22	PTK2	0,014	1,38
EIF5	0,023	1,34	PTK6	<,001	2,29
EPHB4	0,005	1,51	PTK7	<,001	2,45
ERG	<,001	14,5	PTPRK	<,001	1,80
FAM171B	0,047	1,32	RAB30	0,001	1,60
FAM73A	0,008	1,45	REG4	0,018	1,58
FASN	0,004	1,50	RELA	0,001	1,62
GNPTAB	<,001	1,60	RFX1	0,020	1,43

Tabla 9A					
Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades	Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades
GPS1	0,006	1,45	RGS10	<,001	1,71
GRB7	0,023	1,38	SCUBE2	0,009	1,48
HDAC1	<,001	4,95	SEPT9	<,001	3,91
HGD	<,001	1,64	SH3RF2	0,004	1,48
HIP1	<,001	1,90	SH3YL1	<,001	1,87
HNF1B	<,001	3,55	SHH	<,001	2,45
HSPA8	0,041	1,32	SIM2	<,001	1,74
IGF1R	0,001	1,73	SIPA1L1	0,021	1,35
ILF3	<,001	1,91	SLC22A3	<,001	1,63
IMMT	0,025	1,36	SLC44A1	<,001	1,65
ITPR1	<,001	2,72	SPINT1	0,017	1,39
ITPR3	<,001	5,91	TFDP1	0,005	1,75
JAG1	0,007	1,42	TMPRSS2ERGA	0,002	14E5
KCNN2	<,001	2,80	TMPRSS2ERGB	<,001	1,97
KHDRBS3	<,001	2,63	TRIM14	<,001	1,65
KIAA0247	0,019	1,38	TSTA3	0,018	1,38
KLK11	<,001	1,98	UAP1	0,046	1,39
LAMC1	0,008	1,56	UBE2G1	0,001	1,66
LAMC2	<,001	3,30	UGDH	<,001	2,22
LOX	0,009	1,41	XRCC5	<,001	1,66
LRP1	0,044	1,30	ZMYND8	<,001	2,19

Tabla 9B

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

Tabla 9B		
Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades
ABCC4	0,045	0,77
ABHD2	$< 0,001$	0,38
ACTR2	0,027	0,73
ADAMTS1	0,024	0,58
ADH5	$< 0,001$	0,58
AGTR2	0,016	0,64
AKAP1	0,013	0,70
AKT2	0,015	0,71
ALCAM	$< 0,001$	0,45
ALDH1A2	0,004	0,70
ANPEP	$< 0,001$	0,43
ANXA2	0,010	0,71
APC	0,036	0,73
APOC1	0,002	0,56
APOE	$< 0,001$	0,44
ARF1	0,041	0,77
ATM	0,036	0,74
AURKB	$< 0,001$	0,62
AZGP1	$< 0,001$	0,54
BBC3	0,030	0,74
BCL2	0,012	0,70
BIN1	0,021	0,74
BTG1	0,004	0,67
BTG3	0,003	0,63
C7	0,023	0,74
CADM1	0,007	0,69
CASP1	0,011	0,70
CAV1	0,011	0,71
CCND1	0,019	0,72
CCR1	0,022	0,73
CD44	$< 0,001$	0,57
CD68	$< 0,001$	0,54
CD82	0,002	0,66
CDH5	0,007	0,66
CDKN1A	$< 0,001$	0,60
CDKN2B	$< 0,001$	0,54
CDKN2C	0,012	0,72
CDKN3	0,037	0,77
CHN1	0,038	0,75
CKS2	$< 0,001$	0,48
COL11A1	0,017	0,72
COL1A1	$< 0,001$	0,59
COL1A2	0,001	0,62
COL3A1	0,027	0,73
COL4A1	0,043	0,76
COL5A1	0,039	0,74
COL5A2	0,026	0,73
COL6A1	0,008	0,66
COL6A3	$< 0,001$	0,59
COL8A1	0,022	0,74
CSF1	0,011	0,70
CTNNB1	0,021	0,69
CTSB	$< 0,001$	0,62
CTSD	0,036	0,68
CTSK	0,007	0,70
CTSS	0,002	0,64

ES 2 611 000 T3

Tabla 9B		
Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades
CXCL12	<,001	0,48
CXCR4	0,005	0,68
CXCR7	0,046	0,76
CYR61	0,004	0,65
DAP	0,002	0,64
DARC	0,021	0,73
DDR2	0,021	0,73
DHRS9	<,001	0,52
DIAPH1	<,001	0,56
DICER1	0,029	0,75
DLC1	0,013	0,72
DLGAP1	<,001	0,60
DLL4	<,001	0,57
DPT	0,006	0,68
DUSP1	0,012	0,68
DUSP6	0,001	0,62
DVL1	0,037	0,75
EFNB2	<,001	0,32
EGR1	0,003	0,65
ELK4	<,001	0,60
ERBB2	<,001	0,61
ERBB3	0,045	0,76
ESR2	0,010	0,70
ETV1	0,042	0,74
FABP5	<,001	0,21
FAM13C	0,006	0,67
FCGR3A	0,018	0,72
FGF17	0,009	0,71
FGF6	0,011	0,70
FGF7	0,003	0,63
FN1	0,006	0,69
FOS	0,035	0,74
FOXP3	0,010	0,71
GABRG2	0,029	0,74
GADD45B	0,003	0,63
GDF15	<,001	0,54
GPM6B	0,004	0,67
GPNMB	0,001	0,62
GSN	0,009	0,69
HLA-G	0,050	0,74
HLF	0,018	0,74
HPS1	<,001	0,48
HSD17B3	0,003	0,60
HSD17B4	<,001	0,56
HSPB1	<,001	0,38
HSPB2	0,002	0,62
IFI30	0,049	0,75
IFNG	0,006	0,64
IGF1	0,016	0,73
IGF2	0,001	0,57
IGFBP2	<,001	0,51
IGFBP3	<,001	0,59
IGFBP6	<,001	0,57
IL10	<,001	0,62
IL17A	0,012	0,63
IL1A	0,011	0,59
IL2	0,001	0,63
IL6ST	<,001	0,52
INSL4	0,014	0,71
ITGA1	0,009	0,69
ITGA4	0,007	0,68
JUN	<,001	0,59

ES 2 611 000 T3

Tabla 9B		
Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades
KIT	<,001	0,64
KRT76	0,016	0,70
LAG3	0,002	0,63
LAPTM5	<,001	0,58
LGALS3	<,001	0,53
LTBP2	0,011	0,71
LUM	0,012	0,70
MAOA	0,020	0,73
MAP4K4	0,007	0,68
MGST1	<,001	0,54
MMP2	<,001	0,61
MPPED2	<,001	0,45
MRC1	0,005	0,67
MTPN	0,002	0,56
MTSS1	<,001	0,53
MVP	0,009	0,72
MYBPC1	<,001	0,51
MYLK3	0,001	0,58
NCAM1	<,001	0,59
NCAPD3	<,001	0,40
NCOR1	0,004	0,69
NFKBIA	<,001	0,63
NNMT	0,006	0,66
NPBWR1	0,027	0,67
OAZ1	0,049	0,64
OLFML3	<,001	0,56
OSM	<,001	0,64
PAGE1	0,012	0,52
PDGFRB	0,016	0,73
PECAM1	<,001	0,55
PGR	0,048	0,77
PIK3CA	<,001	0,55
PIK3CG	0,008	0,71
PLAU	0,044	0,76
PLK1	0,006	0,68
PLOD2	0,013	0,71
PLP2	0,024	0,73
PNLIPRP2	0,009	0,70
PPAP2B	<,001	0,62
PRKAR2B	<,001	0,61
PRKCB	0,044	0,76
PROS1	0,005	0,67
PTEN	<,001	0,47
PTGER3	0,007	0,69
PTH1R	0,011	0,70
PTK2B	<,001	0,61
PTPN1	0,028	0,73
RAB27A	<,001	0,21
RAD51	<,001	0,51
RAD9A	0,030	0,75
RARB	<,001	0,62
RASSF1	0,038	0,76
RECK	0,009	0,62
RHOB	0,004	0,64
RHOC	<,001	0,56
RLN1	<,001	0,30
RND3	0,014	0,72
S100P	0,002	0,66
SDC2	<,001	0,61
SEMA3A	0,001	0,64
SMAD4	<,001	0,64
SPARC	<,001	0,59

Tabla 9B		
Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades
SPARCL1	<,001	0,56
SPINK1	<,001	0,26
SRD5A1	0,039	0,76
STAT1	0,026	0,74
STS	0,006	0,64
SULF1	<,001	0,53
TFF3	<,001	0,19
TGFA	0,002	0,65
TGFB111	0,040	0,77
TGFB2	0,003	0,66
TGFB3	<,001	0,54
TGFB2	<,001	0,61
THY1	<,001	0,63
TIMP2	0,004	0,66
TIMP3	<,001	0,60
TMPRSS2	<,001	0,40
TNFSF11	0,026	0,63
TPD52	0,002	0,64
TRAM1	<,001	0,45
TRPC6	0,002	0,64
TUBB2A	<,001	0,49
VCL	<,001	0,57
VEGFB	0,033	0,73
VEGFC	<,001	0,61
VIM	0,012	0,69
WISP1	0,030	0,75
WNT5A	<,001	0,50

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

Tabla 10A

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

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

ES 2 611 000 T3

Tabla 10A	ILRc		ILRb	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
HSPA5			1,260	0,048
INHBA	1,558	<,001		
KCNN2			1,264	0,045
KRT76			1,115	<,001
LAMC1	1,390	0,014		
LAMC2			1,216	0,042
LIG3			1,313	0,030
MAOA			1,405	0,013
MCM6	1,307	0,036		
MKI67	1,271	0,008		
NEK2			1,312	0,016
NPBWR1	1,278	0,035		
ODC1			1,320	0,010
PEX10			1,361	0,014
PGK1	1,488	0,004		
PLA2G7			1,337	0,025
POSTN	1,306	0,043		
PTK6			1,344	0,005
REG4			1,348	0,009
RGS7			1,144	0,047
SFRP4	1,394	0,009		
TARP			1,412	0,011
TFF1			1,346	0,010
TGFBR2	1,310	0,035		
THY1	1,300	0,038		
TMPRSS2ERGA			1,333	<,001
TPD52			1,374	0,015
TRPC6	1,272	0,046		
UBE2C	1,323	0,007		
UHRF1	1,325	0,021		

Tabla 10B

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

Tabla 10B	ILRc		ILRb	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ABCA5	0,807	0,028		
ABCC3	0,760	0,019	0,750	0,003
ABHD2	0,781	0,028		
ADAM15	0,718	0,005		
AKAP1	0,740	0,009		
AMPD3			0,793	0,013
ANGPT2			0,752	0,027
ANXA2			0,776	0,035
APC	0,755	0,014		
APRT	0,762	0,025		
AR	0,752	0,015		
ARHGDIB			0,753	<,001
BIN1	0,738	0,016		
CADM1	0,711	0,004		
CCNH	0,820	0,041		
CCR1			0,749	0,007
CDK14			0,772	0,014
CDK3	0,819	0,044		
CDKN1C	0,808	0,038		
CHAF1A	0,634	0,002	0,779	0,045
CHN1			0,803	0,034
CHRAC1	0,751	0,014	0,779	0,021
COL5A1			0,736	0,012
COL5A2			0,762	0,013
COL6A1			0,757	0,032
COL6A3			0,757	0,019
CSK	0,663	<,001	0,698	<,001
CTSK			0,782	0,029
CXCL12			0,771	0,037
CXCR7			0,753	0,008
CYP3A5	0,790	0,035		
DDIT4			0,725	0,017
DIAPH1			0,771	0,015
DLC1	0,744	0,004	0,807	0,015
DLGAP1	0,708	0,004		
DUSP1	0,740	0,034		
EDN1			0,742	0,010
EGR1	0,731	0,028		
EIF3H	0,761	0,024		
EIF4E	0,786	0,041		
ERBB2	0,664	0,001		
ERBB4	0,764	0,036		
ERCC1	0,804	0,041		
ESR2			0,757	0,025
EZH2			0,798	0,048
FAAH	0,798	0,042		
FAM13C	0,764	0,012		
FAM171B			0,755	0,005
FAM49B			0,811	0,043
FAM73A	0,778	0,015		
FASLG			0,757	0,041
FGFR2	0,735	0,016		
FOS	0,690	0,008		
FYN	0,788	0,035	0,777	0,011
GPNMB			0,762	0,011
GSK3B	0,792	0,038		

ES 2 611 000 T3

Tabla 10B	ILRc		ILRb	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
HGD	0,774	0,017		
HIRIP3	0,802	0,033		
HSP90AB1	0,753	0,013		
HSPB1	0,764	0,021		
HSPE1	0,668	0,001		
IFI30			0,732	0,002
IGF2			0,747	0,006
IGFBP5			0,691	0,006
IL6ST			0,748	0,010
IL8			0,785	0,028
IMMT			0,708	<,001
ITGA6	0,747	0,008		
ITGAV			0,792	0,016
ITGB3			0,814	0,034
ITPR3	0,769	0,009		
JUN	0,655	0,005		
KHDRBS3			0,764	0,012
KLF6	0,714	<,001		
KLK2	0,813	0,048		
LAMA4			0,702	0,009
LAMA5	0,744	0,011		
LAPTM5			0,740	0,009
LGALS3	0,773	0,036	0,788	0,024
LIMS1			0,807	0,012
MAP3K5			0,815	0,034
MAP3K7			0,809	0,032
MAP4K4	0,735	0,018	0,761	0,010
MAPKAPK3	0,754	0,014		
MICA	0,785	0,019		
MTA1			0,808	0,043
MVP			0,691	0,001
MYLK3			0,730	0,039
MYO6	0,780	0,037		
NCOA1			0,787	0,040
NCOR1			0,876	0,020
NDRG1	0,761	<,001		
NFAT5	0,770	0,032		
NFKBIA			0,799	0,018
NME2			0,753	0,005
NUP62			0,842	0,032
OAZ1			0,803	0,043
OLFML2B			0,745	0,023
OLFML3			0,743	0,009
OSM			0,726	0,018
PCA3	0,714	0,019		
PECAM1			0,774	0,023
PIK3C2A			0,768	0,001
PIM1	0,725	0,011		
PLOD2			0,713	0,008
PPP3CA	0,768	0,040		
PROM1			0,482	<,001
PTEN			0,807	0,012
PTGS2	0,726	0,011		
PTTG1			0,729	0,006
PYCARD			0,783	0,012
RAB30			0,730	0,002
RAGE	0,792	0,012		
RFX1	0,789	0,016	0,792	0,010
RGS10	0,781	0,017		
RUNX1			0,747	0,007
SDHC			0,827	0,036
SEC23A			0,752	0,010

Tabla 10B	ILRc		ILRb	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
SEPT9			0,889	0,006
SERPINA3			0,738	0,013
SLC25A21			0,788	0,045
SMARCD1	0,788	0,010	0,733	0,007
SMO	0,813	0,035		
SRC	0,758	0,026		
SRD5A2			0,738	0,005
ST5			0,767	0,022
STAT5A			0,784	0,039
TGFB2	0,771	0,027		
TGFB3			0,752	0,036
THBS2			0,751	0,015
TNFRSF10B	0,739	0,010		
TPX2			0,754	0,023
TRAF3IP2			0,774	0,015
TRAM1	0,868	<,001	0,880	<,001
TRIM 14	0,785	0,047		
TUBB2A	0,705	0,010		
TYMP			0,778	0,024
UAP1	0,721	0,013		
UTP23	0,763	0,007	0,826	0,018
VCL			0,837	0,040
VEGFA	0,755	0,009		
WDR19	0,724	0,005		
YBX1			0,786	0,027
ZFP36	0,744	0,032		
ZNF827	0,770	0,043		

La Tabla 11 proporciona genes que están asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb después del ajuste del patrón de Gleason o patrón de Gleason máximo.

5 Tabla 11

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

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

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

15

Tabla 12A

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

Tabla 12A	HR	Valor de p	Símbolo oficial	HR	Valor de p
Símbolo oficial					
AKR1C3	1,476	0,016	GREM1	1,942	<,001

Tabla 12A Símbolo oficial	HR	Valor de p	Símbolo oficial	HR	Valor de p
ANLN	1,517	0,006	IFI30	1,482	0,048
APOC1	1,285	0,016	IGFBP3	1,513	0,027
APOE	1,490	0,024	INHBA	3,060	<,001
ASPN	3,055	<,001	KIF4A	1,355	0,001
ATP5E	1,788	0,012	KLK14	1,187	0,004
AURKB	1,439	0,008	LAPTM5	1,613	0,006
BGN	2,640	<,001	LTBP2	2,018	<,001
BIRC5	1,611	<,001	MMP11	1,869	<,001
BMP6	1,490	0,021	MYBL2	1,737	0,013
BRCA1	1,418	0,036	NEK2	1,445	0,028
CCNB1	1,497	0,021	NOX4	2,049	<,001
CD276	1,668	0,005	OLFML2B	1,497	0,023
CDC20	1,730	<,001	PLK1	1,603	0,006
CDH11	1,565	0,017	POSTN	2,585	<,001
CDH7	1,553	0,007	PPFIA3	1,502	0,012
CDKN2B	1,751	0,003	PTK6	1,527	0,009
CDKN2C	1,993	0,013	PTTG1	1,382	0,029
CDKN3	1,404	0,008	RAD51	1,304	0,031
CENPF	2,031	<,001	RGS7	1,251	<,001
CHAF1A	1,376	0,011	RRM2	1,515	<,001
CKS2	1,499	0,031	SAT1	1,607	0,004
COL1A1	2,574	<,001	SDC1	1,710	0,007
COL1A2	1,607	0,011	SESN3	1,399	0,045
COL3A1	2,382	<,001	SFRP4	2,384	<,001
COL4A1	1,970	<,001	SHMT2	1,949	0,003
COL5A2	1,938	0,002	SPARC	2,249	<,001
COL8A1	2,245	<,001	STMN1	1,748	0,021
CTHRC1	2,085	<,001	SULF1	1,803	0,004
CXCR4	1,783	0,007	THBS2	2,576	<,001
DDIT4	1,535	0,030	THY1	1,908	0,001
DYNLL1	1,719	0,001	TK1	1,394	0,004
F2R	2,169	<,001	TOP2A	2,119	<,001
FAM171B	1,430	0,044	TPX2	2,074	0,042
FAP	1,993	0,002	UBE2C	1,598	<,001
FCGR3A	2,099	<,001	UGT2B15	1,363	0,016
FN1	1,537	0,024	UHRF1	1,642	0,001
GPR68	1,520	0,018	ZWINT	1,570	0,010

Tabla 12B

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

5

Tabla 12B Símbolo oficial	HR	Valor de p	Símbolo oficial	HR	Valor de p
AAMP	0,649	0,040	IGFBP6	0,578	0,003
ABCA5	0,777	0,015	IL2	0,528	0,010
ABCG2	0,715	0,037	IL6ST	0,574	<,001
ACOX2	0,673	0,016	IL8	0,540	0,001
ADH5	0,522	<,001	ING5	0,688	0,015
ALDH1A2	0,561	<,001	ITGA6	0,710	0,005
AMACR	0,693	0,029	ITGA7	0,676	0,033
AMPD3	0,750	0,049	JUN	0,506	0,001
ANPEP	0,531	<,001	KIT	0,628	0,047
ATXN1	0,640	0,011	KLK1	0,523	0,002
AXIN2	0,657	0,002	KLK2	0,581	<,001
AZGP1	0,617	<,001	KLK3	0,676	<,001
BDKRB1	0,553	0,032	KRT15	0,684	0,005
BIN1	0,658	<,001	KRT18	0,536	<,001
BTRC	0,716	0,011	KRT5	0,673	0,004
C7	0,531	<,001	KRT8	0,613	0,006

Tabla 12B Símbolo oficial	HR	Valor de p	Símbolo oficial	HR	Valor de p
CADM1	0,646	0,015	LAMB3	0,740	0,027
CASP7	0,538	0,029	LGALS3	0,678	0,007
CCNH	0,674	0,001	MGST1	0,640	0,002
CD164	0,606	<,001	MPPED2	0,629	<,001
CD44	0,687	0,016	MTSS1	0,705	0,041
CDK3	0,733	0,039	MYBPC1	0,534	<,001
CHN1	0,653	0,014	NCAPD3	0,519	<,001
COL6A1	0,681	0,015	NFAT5	0,536	<,001
CSF1	0,675	0,019	NRG1	0,467	0,007
CSRP1	0,711	0,007	OLFML3	0,646	0,001
CXCL12	0,650	0,015	OMD	0,630	0,006
CYP3A5	0,507	<,001	OR51E2	0,762	0,017
CYR61	0,569	0,007	PAGE4	0,518	<,001
DLGAP1	0,654	0,004	PCA3	0,581	<,001
DNM3	0,692	0,010	PGF	0,705	0,038
DPP4	0,544	<,001	PPAP2B	0,568	<,001
DPT	0,543	<,001	PPP1R12A	0,694	0,017
DUSP1	0,660	0,050	PRIMA1	0,678	0,014
DUSP6	0,699	0,033	PRKCA	0,632	0,001
EGR1	0,490	<,001	PRKCB	0,692	0,028
EGR3	0,561	<,001	PROM1	0,393	0,017
EIF5	0,720	0,035	PTEN	0,689	0,002
ERBB3	0,739	0,042	PTGS2	0,611	0,004
FAAH	0,636	0,010	PTH1R	0,629	0,031
FAM107A	0,541	<,001	RAB27A	0,721	0,046
FAM13C	0,526	<,001	RND3	0,678	0,029
FAS	0,689	0,030	RNF114	0,714	0,035
FGF10	0,657	0,024	SDHC	0,590	<,001
FKBP5	0,699	0,040	SERPINA3	0,710	0,050
FLNC	0,742	0,036	SH3RF2	0,570	0,005
FOS	0,556	0,005	SLC22A3	0,517	<,001
FOXQ1	0,666	0,007	SMAD4	0,528	<,001
GADD45B	0,554	0,002	SMO	0,751	0,026
GDF15	0,659	0,009	SRC	0,667	0,004
GHR	0,683	0,027	SRD5A2	0,488	<,001
GPM6B	0,666	0,005	STAT5B	0,700	0,040
GSN	0,646	0,006	SVIL	0,694	0,024
GSTM1	0,672	0,006	TFF3	0,701	0,045
GSTM2	0,514	<,001	TGFB111	0,670	0,029
HGD	0,771	0,039	TGFB2	0,646	0,010
HIRIP3	0,730	0,013	TNFRSF10B	0,685	0,014
HK1	0,778	0,048	TNFSF10	0,532	<,001
HLF	0,581	<,001	TPM2	0,623	0,005
HNF1B	0,643	0,013	TRO	0,767	0,049
HSD17B10	0,742	0,029	TUBB2A	0,613	0,003
IER3	0,717	0,049	VEGFB	0,780	0,034
IGF1	0,612	<,001	ZFP36	0,576	0,001
			ZNF827	0,644	0,014

El análisis de la expresión génica y el aumento del grado/aumento del estadio se basó en modelos de regresión logística ordinal de una variable usando estimadores de probabilidad ponderada máxima para cada gen en la lista de genes (727 genes de ensayo y 5 genes de referencia). Se generaron valores de p usando una prueba de Wald de la hipótesis nula de que la relación de probabilidades (OR) es uno. Se notificaron tanto los valores de q como los valores de p no ajustados (la menor FDR a la que se rechaza la prueba de hipótesis en cuestión). Los valores de p no ajustados <0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Puesto que se seleccionaron dos muestras de tumor para cada paciente, este análisis se realizó usando las 2 especímenes de cada paciente como se indica a continuación: (1) análisis

usando el espécimen de patrón de Gleason primario de cada paciente (Especímenes A1 y B2 como se describe en la Tabla 2); y (2) análisis usando el espécimen de patrón de Gleason máximo de cada paciente (Especímenes A1 y B1 como se describe en la Tabla 2). Se descubrió que 200 genes estaban asociados significativamente ($p < 0,05$) a un aumento del grado/aumento del estadio en la muestra de patrón de Gleason primario (PGP) y que 203 genes estaban asociados significativamente ($p < 0,05$) a un aumento del grado/aumento del estadio en la muestra de patrón de Gleason máximo (HGP).

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

TABLA 13A

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

Tabla 13A	PGP		HGP	
Gen	OR	Valor de p	OR	Valor de p
ALCAM	1,52	0,0179	1,50	0,0184
ANLN	1,36	0,0451	.	.
APOE	1,42	0,0278	1,50	0,0140
ASPN	1,60	0,0027	2,06	0,0001
AURKA	1,47	0,0108	.	.
AURKB	.	.	1,52	0,0070
BAX	.	.	1,48	0,0095
BGN	1,58	0,0095	1,73	0,0034
BIRC5	1,38	0,0415	.	.
BMP6	1,51	0,0091	1,59	0,0071
BUB1	1,38	0,0471	1,59	0,0068
CACNA1D	1,36	0,0474	1,52	0,0078
CASP7	.	.	1,32	0,0450
CCNE2	1,54	0,0042	.	.
CD276	.	.	1,44	0,0265
CDC20	1,35	0,0445	1,39	0,0225
CDKN2B	.	.	1,36	0,0415
CENPF	1,43	0,0172	1,48	0,0102
CLTC	1,59	0,0031	1,57	0,0038
COL1A1	1,58	0,0045	1,75	0,0008
COL3A1	1,45	0,0143	1,47	0,0131
COL8A1	1,40	0,0292	1,43	0,0258
CRISP3	.	.	1,40	0,0256
CTHRC1	.	.	1,56	0,0092
DBN1	1,43	0,0323	1,45	0,0163
DIAPH1	1,51	0,0088	1,58	0,0025
DICER1	.	.	1,40	0,0293
DIO2	.	.	1,49	0,0097
DVL1	.	.	1,53	0,0160
F2R	1,46	0,0346	1,63	0,0024
FAP	1,47	0,0136	1,74	0,0005
FCGR3A	.	.	1,42	0,0221
HPN	.	.	1,36	0,0468
HSD17B4	.	.	1,47	0,0151
HSPA8	1,65	0,0060	1,58	0,0074
IL11	1,50	0,0100	1,48	0,0113

Tabla 13A	PGP		HGP	
Gen	OR	Valor de p	OR	Valor de p
IL1B	1,41	0,0359	.	.
INHBA	1,56	0,0064	1,71	0,0042
KHDRBS3	1,43	0,0219	1,59	0,0045
KIF4A	.	.	1,50	0,0209
KPNA2	1,40	0,0366	.	.
KRT2	.	.	1,37	0,0456
KRT75	.	.	1,44	0,0389
MANF	.	.	1,39	0,0429
MELK	1,74	0,0016	.	.
MKI67	1,35	0,0408	.	.
MMP11	.	.	1,56	0,0057
NOX4	1,49	0,0105	1,49	0,0138
PLAUR	1,44	0,0185	.	.
PLK1	.	.	1,41	0,0246
PTK6	.	.	1,36	0,0391
RAD51	.	.	1,39	0,0300
RAF1	.	.	1,58	0,0036
RRM2	1,57	0,0080	.	.
SESN3	1,33	0,0465	.	.
SFRP4	2,33	<0,0001	2,51	0,0015
SKIL	1,44	0,0288	1,40	0,0368
SOX4	1,50	0,0087	1,59	0,0022
SPINK1	1,52	0,0058	.	.
SPP1	.	.	1,42	0,0224
THBS2	.	.	1,36	0,0461
TK1	.	.	1,38	0,0283
TOP2A	1,85	0,0001	1,66	0,0011
TPD52	1,78	0,0003	1,64	0,0041
TPX2	1,70	0,0010	.	.
UBE2G1	1,38	0,0491	.	.
UBE2T	1,37	0,0425	1,46	0,0162
UHRF1	.	.	1,43	0,0164
VCPIP1	.	.	1,37	0,0458

TABLA 13B

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

5

Tabla 13B	PGP		HGP	
Gen	OR	Valor de p	OR	Valor de p
ABCC3	.	.	0,70	0,0216
ABCC8	0,66	0,0121	.	.
ABCG2	0,67	0,0208	0,61	0,0071
ACE	.	.	0,73	0,0442
ACOX2	0,46	0,0000	0,49	0,0001
ADH5	0,69	0,0284	0,59	0,0047
AIG1	.	.	0,60	0,0045
AKR1C1	.	.	0,66	0,0095
ALDH1A2	0,36	$< 0,0001$	0,36	$< 0,0001$
ALKBH3	0,70	0,0281	0,61	0,0056
ANPEP	.	.	0,68	0,0109
ANXA2	0,73	0,0411	0,66	0,0080
APC	.	.	0,68	0,0223
ATXN1	.	.	0,70	0,0188
AXIN2	0,60	0,0072	0,68	0,0204
AZGP1	0,66	0,0089	0,57	0,0028
BCL2	.	.	0,71	0,0182
BIN1	0,55	0,0005	.	.
BTRC	0,69	0,0397	0,70	0,0251
C7	0,53	0,0002	0,51	$< 0,0001$
CADM1	0,57	0,0012	0,60	0,0032
CASP1	0,64	0,0035	0,72	0,0210
CAV1	0,64	0,0097	0,59	0,0032
CAV2	.	.	0,58	0,0107
CD164	.	.	0,69	0,0260
CD82	0,67	0,0157	0,69	0,0167
CDH1	0,61	0,0012	0,70	0,0210
CDK14	0,70	0,0354	.	.
CDK3	.	.	0,72	0,0267
CDKN1C	0,61	0,0036	0,56	0,0003
CHN1	0,71	0,0214	.	.
COL6A1	0,62	0,0125	0,60	0,0050
COL6A3	0,65	0,0080	0,68	0,0181
CSRP1	0,43	0,0001	0,40	0,0002
CTSB	0,66	0,0042	0,67	0,0051
CTSD	0,64	0,0355	.	.
CTSK	0,69	0,0171	.	.
CTSL1	0,72	0,0402	.	.
CUL1	0,61	0,0024	0,70	0,0120
CXCL12	0,69	0,0287	0,63	0,0053
CYP3A5	0,68	0,0099	0,62	0,0026
DDR2	0,68	0,0324	0,62	0,0050
DES	0,54	0,0013	0,46	0,0002
DHX9	0,67	0,0164	.	.
DLGAP1	.	.	0,66	0,0086
DPP4	0,69	0,0438	0,69	0,0132
DPT	0,59	0,0034	0,51	0,0005
DUSP1	.	.	0,67	0,0214
EDN1	.	.	0,66	0,0073
EDNRA	0,66	0,0148	0,54	0,0005
EIF2C2	.	.	0,65	0,0087
ELK4	0,55	0,0003	0,58	0,0013
ENPP2	0,65	0,0128	0,59	0,0007
EPHA3	0,71	0,0397	0,73	0,0455
EPHB2	0,60	0,0014	.	.

ES 2 611 000 T3

Tabla 13B	PGP		HGP	
Gen	OR	Valor de p	OR	Valor de p
EPHB4	0,73	0,0418	.	.
EPHX3	.	.	0,71	0,0419
ERCC1	0,71	0,0325	.	.
FAM107A	0,56	0,0008	0,55	0,0011
FAM13C	0,68	0,0276	0,55	0,0001
FAS	0,72	0,0404	.	.
FBN1	0,72	0,0395	.	.
FBXW7	0,69	0,0417	.	.
FGF10	0,59	0,0024	0,51	0,0001
FGF7	0,51	0,0002	0,56	0,0007
FGFR2	0,54	0,0004	0,47	<0,0001
FLNA	0,58	0,0036	0,50	0,0002
FLNC	0,45	0,0001	0,40	<0,0001
FLT4	0,61	0,0045	.	.
FOXO1	0,55	0,0005	0,53	0,0005
FOXP3	0,71	0,0275	0,72	0,0354
GHR	0,59	0,0074	0,53	0,0001
GNRH1	0,72	0,0386	.	.
GPM6B	0,59	0,0024	0,52	0,0002
GSN	0,65	0,0107	0,65	0,0098
GSTM1	0,44	<0,0001	0,43	<0,0001
GSTM2	0,42	<0,0001	0,39	<0,0001
HLF	0,46	<0,0001	0,47	0,0001
HPS1	0,64	0,0069	0,69	0,0134
HSPA5	0,68	0,0113	.	.
HSPB2	0,61	0,0061	0,55	0,0004
HSPG2	0,70	0,0359	.	.
ID3	.	.	0,70	0,0245
IGF1	0,45	<0,0001	0,50	0,0005
IGF2	0,67	0,0200	0,68	0,0152
IGFBP2	0,59	0,0017	0,69	0,0250
IGFBP6	0,49	<0,0001	0,64	0,0092
IL6ST	0,56	0,0009	0,60	0,0012
ILK	0,51	0,0010	0,49	0,0004
ITGAD1	0,58	0,0020	0,58	0,0016
ITGA3	0,71	0,0286	0,70	0,0221
ITGA5	.	.	0,69	0,0183
ITGA7	0,56	0,0035	0,42	<0,0001
ITGB1	0,63	0,0095	0,68	0,0267
ITGB3	0,62	0,0043	0,62	0,0040
ITPR1	0,62	0,0032	.	.
JUN	0,73	0,0490	0,68	0,0152
KIT	0,55	0,0003	0,57	0,0005
KLC1	.	.	0,70	0,0248
KLK1	.	.	0,60	0,0059
KRT15	0,58	0,0009	0,45	<0,0001
KRT5	0,70	0,0262	0,59	0,0008
LAMA4	0,56	0,0359	0,68	0,0498
LAMB3	.	.	0,60	0,0017
LGALS3	0,58	0,0007	0,56	0,0012
LRP1	0,69	0,0176	.	.
MAP3K7	0,70	0,0233	0,73	0,0392
MCM3	0,72	0,0320	.	.
MMP2	0,66	0,0045	0,60	0,0009
MMP7	0,61	0,0015	0,65	0,0032
MMP9	0,64	0,0057	0,72	0,0399
MPPED2	0,72	0,0392	0,63	0,0042
MTA1	.	.	0,68	0,0095
MTSS1	0,58	0,0007	0,71	0,0442
MVP	0,57	0,0003	0,70	0,0152
MYBPC1	.	.	0,70	0,0359
NCAM1	0,63	0,0104	0,64	0,0080

ES 2 611 000 T3

Tabla 13B	PGP		HGP	
Gen	OR	Valor de p	OR	Valor de p
NCAPD3	0,67	0,0145	0,64	0,0128
NEXN	0,54	0,0004	0,55	0,0003
NFAT5	0,72	0,0320	0,70	0,0177
NUDT6	0,66	0,0102	.	.
OLFML3	0,56	0,0035	0,51	0,0011
OMD	0,61	0,0011	0,73	0,0357
PAGE4	0,42	<0,0001	0,36	<0,0001
PAK6	0,72	0,0335	.	.
PCDHGB7	0,70	0,0262	0,55	0,0004
PGF	0,72	0,0358	0,71	0,0270
PLP2	0,66	0,0088	0,63	0,0041
PPAP2B	0,44	<0,0001	0,50	0,0001
PPP1R12A	0,45	0,0001	0,40	<0,0001
PRIMA1	.	.	0,63	0,0102
PRKAR2B	0,71	0,0226	.	.
PRKCA	0,34	<0,0001	0,42	<0,0001
PRKCB	0,66	0,0120	0,49	<0,0001
PROM1	0,61	0,0030	.	.
PTEN	0,59	0,0008	0,55	0,0001
PTGER3	0,67	0,0293	.	.
PTH1R	0,69	0,0259	0,71	0,0327
PTK2	0,75	0,0461	.	.
PTK2B	0,70	0,0244	0,74	0,0388
PYCARD	0,73	0,0339	0,67	0,0100
RAD9A	0,64	0,0124	.	.
RARB	0,67	0,0088	0,65	0,0116
RGS10	0,70	0,0219	.	.
RHOB	.	.	0,72	0,0475
RND3	.	.	0,67	0,0231
SDHC	0,72	0,0443	.	.
SEC23A	0,66	0,0101	0,53	0,0003
SEMA3A	0,51	0,0001	0,69	0,0222
SH3RF2	0,55	0,0002	0,54	0,0002
SLC22A3	0,48	0,0001	0,50	0,0058
SMAD4	0,49	0,0001	0,50	0,0003
SMARCC2	0,59	0,0028	0,65	0,0052
SMO	0,60	0,0048	0,52	<0,0001
SORBS 1	0,56	0,0024	0,48	0,0002
SPARCL1	0,43	0,0001	0,50	0,0001
SRD5A2	0,26	<0,0001	0,31	<0,0001
ST5	0,63	0,0103	0,52	0,0006
STAT5A	0,60	0,0015	0,61	0,0037
STAT5B	0,54	0,0005	0,57	0,0008
SUMO1	0,65	0,0066	0,66	0,0320
SVIL	0,52	0,0067	0,46	0,0003
TGFB11	0,44	0,0001	0,43	0,0000
TGFB2	0,55	0,0007	0,58	0,0016
TGFB3	0,57	0,0010	0,53	0,0005
TIMP1	0,72	0,0224	.	.
TIMP2	0,68	0,0198	0,69	0,0206
TIMP3	0,67	0,0105	0,64	0,0065
TMPRSS2	.	.	0,72	0,0366
TNFRSF10A	0,71	0,0181	.	.
TNFSF10	0,71	0,0284	.	.
TOP2B	0,73	0,0432	.	.
TP63	0,62	0,0014	0,50	<0,0001
TPM1	0,54	0,0007	0,52	0,0002
TPM2	0,41	<0,0001	0,40	<0,0001
TPP2	0,65	0,0122	.	.
TRA2A	0,72	0,0318	.	.
TRAF3IP2	0,62	0,0064	0,59	0,0053
TRO	0,57	0,0003	0,51	0,0001

Tabla 13B	PGP		HGP	
Gen	OR	Valor de p	OR	Valor de p
VCL	0,52	0,0005	0,52	0,0004
VIM	0,65	0,0072	0,65	0,0045
WDR19	0,66	0,0097	.	.
WFDC1	0,58	0,0023	0,60	0,0026
ZFHX3	0,69	0,0144	0,62	0,0046
ZNF827	0,62	0,0030	0,53	0,0001

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

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

Pacientes y muestras

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

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

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

Método de ensayo

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

Análisis estadístico

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

Este análisis incluyó las siguientes clases de factores pronósticos:

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

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

Se evaluaron las tasas de falso descubrimiento (FDR) (Benjamini y Hochberg, Journal of the Royal Statistical Society, Serie B 57: 289-300, 1995) usando la metodología de clases separadas de Efron (Efron, Annals of Applied Statistics 2: 197-223, 2008). La tasa de falso descubrimiento es la proporción esperada de las hipótesis nulas rechazadas que se rechazan incorrectamente (y por lo tanto son falsos descubrimientos). La metodología de Efron 5 permite la evaluación de FDR separada (valores de q) (Storey, Journal of the Royal Statistical Society, Serie B 64: 479-498, 2002) dentro de cada clase mientras se utilizan los datos de todas las clases para mejorar la exactitud del cálculo. En este análisis, el valor de q para un microARN o par de microARN-gen puede interpretarse como la probabilidad empírica de Bayes de que el microARN o par de microARN-gen identificado como asociado con el resultado clínico es de hecho un falso descubrimiento dados los datos. Se aplicó el enfoque de clases separadas a un análisis de grado de asociación de tasa de descubrimiento verdadero (TDRDA) (Crager, Statistics in Medicine 29: 33-45, 2010) para determinar conjuntos de microARN o pares de microARN-gen que tienen una relación de riesgo normalizada para recidiva clínica o muerte específica por cáncer de próstata de al menos una cantidad especificada mientras se controla la FDR al 10 %. Para cada microARN o par de microARN-gen, se calculó una relación de riesgo normalizada para una cota inferior máxima (MLB), mostrando la cota inferior más alta para la que el microARN o par de microARN-gen se incluía en un conjunto de TDRDA con FDR al 10 %. También se calculó una estimación de la relación de riesgo normalizada verdadera corregida por regresión hacia la media (RM) que se produce en estudios posteriores cuando se seleccionan los mejores factores pronósticos de una larga lista (Crager, 2010 citado anteriormente). La estimación corregida por RM de la relación de riesgo normalizada es una estimación razonable de lo que se esperaría si se estudiara el microARN o par de microARN-gen seleccionado en un estudio separado posterior.

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

5

Resultados

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

15

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

MicroARN	Valor de p	Valor de q^a (FDR)	Dirección de asociación ^b	Relación de riesgo normalizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza del 95 %	Cota inferior máxima a FDR al 10 %	Estimación corregida por RM ^c
hsa-miR-93	<0,0001	0,0 %	(+)	1,79	(1,38, 2,32)	1,19	1,51
hsa-miR-106b	<0,0001	0,1 %	(+)	1,80	(1,38, 2,34)	1,19	1,51
hsa-miR-30e-5p	<0,0001	0,1 %	(-)	1,63	(1,30, 2,04)	1,18	1,46
hsa-miR-21	<0,0001	0,1 %	(+)	1,66	(1,31, 2,09)	1,18	1,46
hsa-miR-133a	<0,0001	0,1 %	(-)	1,72	(1,33, 2,21)	1,18	1,48
hsa-miR-449a	<0,0001	0,1 %	(+)	1,56	(1,26, 1,92)	1,17	1,42
hsa-miR-30a	0,0001	0,1 %	(-)	1,56	(1,25, 1,94)	1,16	1,41
hsa-miR-182	0,0001	0,2 %	(+)	1,74	(1,31, 2,31)	1,17	1,45
hsa-miR-27a	0,0002	0,2 %	(+)	1,65	(1,27, 2,14)	1,16	1,43
hsa-miR-222	0,0006	0,5 %	(-)	1,47	(1,18, 1,84)	1,12	1,35
hsa-miR-103	0,0036	2,1 %	(+)	1,77	(1,21, 2,61)	1,12	1,36
hsa-miR-1	0,0037	2,2 %	(-)	1,32	(1,10, 1,60)	1,07	1,26
hsa-miR-145	0,0053	2,9 %	(-)	1,34	(1,09, 1,65)	1,07	1,27
hsa-miR-141	0,0060	3,2 %	(+)	1,43	(1,11, 1,84)	1,07	1,29
hsa-miR-92a	0,0104	4,8 %	(+)	1,32	(1,07, 1,64)	1,05	1,25
hsa-miR-22	0,0204	7,7 %	(+)	1,31	(1,03, 1,64)	1,03	1,23
hsa-miR-29b	0,0212	7,9 %	(+)	1,36	(1,03, 1,76)	1,03	1,24
hsa-miR-210	0,0223	8,2 %	(+)	1,33	(1,03, 1,70)	1,00	1,23
hsa-miR-486-5p	0,0267	9,4 %	(-)	1,25	(1,00, 1,53)	1,00	1,20
hsa-miR-19b	0,0280	9,7 %	(-)	1,24	(1,00, 1,50)	1,00	1,19
hsa-miR-205	0,0289	10,0 %	(-)	1,25	(1,00, 1,53)	1,00	1,20

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

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

^cRM: regresión hacia la media.

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

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

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

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

^cRM: regresión hacia la media.

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

microARN sometido a ensayo a partir de tejido adyacente normal al riesgo de muerte específica por cáncer de próstata a una tasa de falso descubrimiento del 10 %.

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

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

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

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

^cRM: regresión hacia la media.

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

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

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

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

^cRM: regresión hacia la media.

- 5 La Tabla 19 y la Tabla 20 muestran los microARN que pueden identificarse como asociados al riesgo de recidiva clínica mientras se ajusta para las covariables clínicas y patológicas de puntuación de Gleason de biopsia, nivel de PSA inicial y estadio T clínico. En la figura 1 se muestran las distribuciones de estas covariables. Quince (15) de los microARN identificados en la Tabla 15 también están presentes en la Tabla 19, lo que indica que estos microARN tienen un valor de predicción para recidiva clínica que es independiente de la puntuación de Gleason, PSA inicial y estadio T clínico.
- 10 Se descubrió que dos microARN sometidos a ensayo a partir de tejido tumoral con patrón de Gleason primario tenían un valor de predicción para muerte debida a cáncer de próstata independientemente de la puntuación de Gleason, PSA inicial y estadio T clínico (Tabla 21).

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

MicroARN	Valor de p	Valor de q^a (FDR)	Dirección de asociación ^b	Relación de riesgo normalizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza del 95 %	Cota inferior máxima a FDR al 10 %	Estimación corregida por RM ^c
hsa-miR-30e-5p	<0,0001	0,0 %	(-)	1,80	(1,42, 2,27)	1,23	1,53
hsa-miR-30a	<0,0001	0,0 %	(-)	1,75	(1,40, 2,19)	1,22	1,51
hsa-miR-93	<0,0001	0,1 %	(+)	1,70	(1,32, 2,20)	1,19	1,44
hsa-miR-449a	0,0001	0,1 %	(+)	1,54	(1,25, 1,91)	1,17	1,39
hsa-miR-133a	0,0001	0,1 %	(-)	1,58	(1,25, 2,00)	1,17	1,39
hsa-miR-27a	0,0002	0,1 %	(+)	1,66	(1,28, 2,16)	1,17	1,41
hsa-miR-21	0,0003	0,2 %	(+)	1,58	(1,23, 2,02)	1,16	1,38
hsa-miR-182	0,0005	0,3 %	(+)	1,56	(1,22, 1,99)	1,15	1,37
hsa-miR-106b	0,0008	0,5 %	(+)	1,57	(1,21, 2,05)	1,15	1,36

hsa-miR-222	0,0028	1,1 %	(-)	1,39	(1,12, 1,73)	1,11	1,28
hsa-miR-103	0,0048	1,7 %	(+)	1,69	(1,17, 2,43)	1,13	1,32
hsa-miR-486-5p	0,0059	2,0 %	(-)	1,34	(1,09, 1,65)	1,09	1,25
hsa-miR-1	0,0083	2,7 %	(-)	1,29	(1,07, 1,57)	1,07	1,23
hsa-miR-141	0,0088	2,8 %	(+)	1,43	(1,09, 1,87)	1,09	1,27
hsa-miR-200c	0,0116	3,4 %	(+)	1,39	(1,07, 1,79)	1,07	1,25
hsa-miR-145	0,0201	5,1 %	(-)	1,27	(1,03, 1,55)	1,05	1,20
hsa-miR-206	0,0329	7,2 %	(-)	1,40	(1,00, 1,91)	1,05	1,23
hsa-miR-29b	0,0476	9,4 %	(+)	1,30	(1,00, 1,69)	1,00	1,20

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

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

^cRM: regresión hacia la media.

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

MicroARN	Valor de p	Valor de q^a (FDR)	Dirección de asociación ^b	Relación de riesgo normalizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza del 95 %	Cota inferior máxima a FDR al 10 %	Estimación corregida por RM ^c
hsa-miR-30a	<0,0001	0,0 %	(-)	1,62	(1,32, 1,99)	1,20	1,43
hsa-miR-30e-5p	<0,0001	0,0 %	(-)	1,53	(1,27, 1,85)	1,19	1,39
hsa-miR-93	<0,0001	0,0 %	(+)	1,76	(1,37, 2,26)	1,20	1,45
hsa-miR-205	<0,0001	0,0 %	(-)	1,47	(1,23, 1,74)	1,18	1,36
hsa-miR-449a	0,0001	0,1 %	(+)	1,62	(1,27, 2,07)	1,18	1,38
hsa-miR-106b	0,0003	0,2 %	(+)	1,65	(1,26, 2,16)	1,17	1,36
hsa-miR-133a	0,0005	0,2 %	(-)	1,51	(1,20, 1,90)	1,16	1,33
hsa-miR-1	0,0007	0,3 %	(-)	1,38	(1,15, 1,67)	1,13	1,28
hsa-miR-210	0,0045	1,2 %	(+)	1,35	(1,10, 1,67)	1,11	1,25
hsa-miR-182	0,0052	1,3 %	(+)	1,40	(1,10, 1,77)	1,11	1,26
hsa-miR-425	0,0066	1,6 %	(+)	1,48	(1,12, 1,96)	1,12	1,26
hsa-miR-155	0,0073	1,8 %	(-)	1,36	(1,09, 1,70)	1,10	1,24
hsa-miR-21	0,0091	2,1 %	(+)	1,42	(1,09, 1,84)	1,10	1,25
hsa-miR-222	0,0125	2,7 %	(-)	1,34	(1,06, 1,69)	1,09	1,23
hsa-miR-27a	0,0132	2,8 %	(+)	1,40	(1,07, 1,84)	1,09	1,23
hsa-miR-191*	0,0150	3,0 %	(+)	1,37	(1,06, 1,76)	1,09	1,23
hsa-miR-103	0,0180	3,4 %	(+)	1,45	(1,06, 1,98)	1,09	1,23
hsa-miR-31	0,0252	4,3 %	(-)	1,27	(1,00, 1,57)	1,07	1,19

hsa-miR-19b	0,0266	4,5 %	(-)	1,29	(1,00, 1,63)	1,07	1,20
hsa-miR-99a	0,0310	5,0 %	(-)	1,26	(1,00, 1,56)	1,06	1,18
hsa-miR-92a	0,0348	5,4 %	(+)	1,31	(1,00, 1,69)	1,06	1,19
hsa-miR-146b-5p	0,0386	5,8 %	(-)	1,29	(1,00, 1,65)	1,06	1,19
hsa-miR-145	0,0787	9,7 %	(-)	1,23	(1,00, 1,55)	1,00	1,15

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

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

^cRM: regresión hacia la media

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

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

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

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

^cRM: regresión hacia la media.

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

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

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

Tabla 22

Nivel	Número total de pares de MicroARN-Gen	Número de pares predictivos de recidiva clínica a una tasa de falso descubrimiento del 10 % (%)
Nivel 1	80	46 (57,5 %)
Nivel 2	719	591 (82,2 %)
Nivel 3	3.850	2.792 (72,5 %)
Nivel 4	54.724	38.264 (69,9 %)

[illegible]

TABLA A

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cebador directo	SEQ ID NO	Secuencia de cebador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
AMPD3	NM_000480	129	TGGTTTCATCCAGC ACAAGG	130	CATAAATCCGGGGCA CC	131	TACTCTCCCAACATGCGCTG GATC	132	TGGTTTCATCCAGCACAGGTTCTACTCTCCCAACATGCG GCTGGATATCTCCAGGTGCCCCGGATTTATG
ANGPT2	NM_001147	133	CCGTGAAGAGCTGC	134	TTGCAGTGGGAAGAA	135	AAGCTGACACAGCCCTCCCA	136	CCGTGAAGAGTGTCTGTAAAGGCTGACACAGCCCT
ANLN	NM_018685	137	TGAAGAGTCCAAA	138	CAGAACAAGAGCTAT	139	CTCAAGAACTGTTGTCCTC	140	TGAAGAGTCCAAAAGTAAAGGAAATTCAAAAGAACTCG
ANIEP	NM_001150	141	CCACCTTTGGACCA AAGTAAAGC	142	TTCTCAGCGTCACTG GLAGGA	143	CTCCCAACACGCTGAAACC CG	144	CCACCTTTGGACCAAGTAAAGGAAATTCAAAAGAACTCG
ANXA2	NM_004039	145	CAAGACACTAAGG GGCAGTACCA	146	CGTGTGGGCTTCAG TCAT	147	CCACCACACAGGTACAGCAG	148	CAAGACACTAAGGGGCACTACCAAGAAAGGCTGCTG
APC	NM_000038	149	GGACAGCAGGAAT	150	ACCCACTGATTTGTT	151	CAITGGCTCCCGTGGACCTG	152	GGACAGCAGGAATGTTCTCCATACAGGCTACAGG
APEX1	NM_001641	153	GATGAAGCCTTC	154	AGGTCTCCACACAGC	155	CTTCGGGAAGCAGGCTCT	156	GATGAAGCCTTCGCAAGTTCCTGAAAGGCTGGCT
APOC1	NM_001645	157	CCAGCTGTATAAA	158	CACCTGATCTCTTGC	159	AGGACAGGACTCTCCCAACA	160	CCAGCTGTATAAAGGCTCTGCGGGCAGGACAGGACC
APOE	NM_000041	161	GCCTCAAGAGCTG GTTCG	162	CCTGCACCTCTCCAC CA	163	ACTGGCGCTGCACTGCTTCC	164	GCCTCAAGAGCTGTTCTGAGCCCTGCTGGTGAAGACA
APRT	NM_000485	165	GAGTCTGGAGT	166	AGGTGCCAGTCTCTC	167	CCTAAGCGAGGTGAGCTCC	168	GAGTCTGGAGTGGGTGAGCTGGTGGAGCTGACC
AQP2	NM_000486	169	GTGTGGGTGCCAG	170	CCCTCAGCCCTCTCA	171	CTCTTCCCTTCCCTTCTCC	172	GTGTGGGTGCCAGTCTCTCTCAGGAAGGGGAAGG
AR	NM_000044	173	CGACTTCACGCA	174	TGACACAAGTGGGAC	175	ACCATGCCGCCAGGTACCA	176	CGACTTCACGCACTGATGTGTGTGTACTCTGGCGG
ARF1	NM_001658	177	CAGTAGAGATCCC	178	ACAAGCACATGGGCTA	179	CTGTCTTGGGTACCCCTG	180	CAGTAGAGATCCCAGCACTGCTGTGCTTGTGTTGGGTCA
ARHGAP 79	NM_004815	181	CACGGTCTCGTGG TGAAGT	182	CAGTTGCTTGGCCAG GAC	183	ATGCCAGACCCAGACAAAG	184	CACGGTCTCGTGGTGAAGTCAATGCCAGACCCAGAC
ARHGD1	NM_001175	185	TGGTCCCTAGAAC	186	TGATGGAGGATCAGA	187	IAAAACCGGGCTTTCACCCA	188	AAAGCATCAGCTTGTCTTGGGCAAGCAACTG
ASAP2	NM_003887	189	CGGCCATCAGCT	190	CTCTGGCCAAAGATA	191	CTGGGCTCCAAACAGCTTCA	192	TGGTCCCTAGAACAAAGAGGCTTAAACCGGGCTTTC
ASPN	NM_017680	193	TGGACTAATCTGT	194	AAACACCCCTTCAACA	195	AGTATCACCCAGGTGACAGC	196	CGGCCATCAGCTTCTACAGCTGGGCTCCAAACAG
ATM	NM_000051	197	TGCTTTCTACACAT	198	TGTGTGGATTCGGCTC	199	CCAGCTGTCTTGGACACTTC	200	TGGTCTTACACATGTTCAGGGATTTTTCACAGACTG
ATP5B	NM_006886	201	CCGCTTTCCGTAC	202	TGGGCTATCCAGTAG	203	TCAGCTGTCTCCAGTAGG	204	CCGCTTTCCGTACAGTGTGGCTACTTGGAGACA
ATP5I	NM_0010037 03	205	GTCGACCGACTGA AACGG	206	CTCTACTCCGGCCCT GG	207	CTACCCGCACTGCAATGCA	208	GTCGACCGACTGAACGGCGGCCAATAATGCAATTGG
ATXN1	NM_000332	209	GATCGACTCAGC	210	GAATGTATCACGGC	211	CGGGCTATGGTGTCTTCAA	212	GATCGACTCAGCACCTGTAGAGAGGATTTGAAGACAG
AURKA	NM_003600	213	CATCTTCCAGGAG	214	TCCGACCTTCAATCAT	215	CTCTGGCACCTCTGGACTA	216	CATCTTCCAGGAGCACCTCTCTGTGGCACCTTGGGA
AURKB	NM_004217	217	AGCTGCAGAAGAG	218	GCACTTGCACACTCC	219	TGAGGAGCAGCGAAGACAGCC	220	AGCTGCAGAAGAGCTGACATTTGAGGAGCAGCGAA
AXIN2	NM_004655	221	GGCTATGCTTTTG	222	AICCGTCAAGCGCATC	223	ACCAGCGCAACGACAGTCT	224	GGCTATGCTTTTGACCAAGCACACCAAGCGCAACGAC
AZGP1	NM_001185	225	GAGGCCAGCTAGG	226	CAGGAAGGGCAGCTA	227	TCGTAGATCCACATTTGCT	228	GAGGCCAGCTAGGAAGCAAGGTTGGAGGCAATGTG
BAD	NM_032989	229	GGGTCAAGGGGCT	230	CTGCTCACTGGGCTC	231	TGGGCCAGAGGCAATGTTCCA	232	GGGTCAAGGGGCTCGAGATCGGGCTTGGGCCCCAGAG
BAG5	NM_0010150 49	233	ACTCTGCAATGA ACCCCTGT	234	ACAAACAGCTCCCCA CGA	235	ACACCGGATTTAGCTCTGT	236	ACTCTGCAATGAACCTCTGTGACACCGATTTAGCT
BAK1	NM_001188	237	CCATTCACCACTT	238	GGGAACATAGACCCA	239	ACACCCAGAGCTCTTGCC	240	CTTGTGCGGCTTCTGGGGAGCTGTGT
BAX	NM_004324	241	CCGCCGTGGACAC	242	TTGCGCTGCAGAAAC	243	TGCCTCTGGGAAAGAGACT	244	CCATTCACCACTTACTCTGAGGCCAGAGCTCTGG
BBC3	NM_014417	245	CTTGAGGGTCTCT	246	CTAAITGGGCTCAAT	247	CATCAITGGGACTCTTGCCCT	248	CTTGAGGGTCTCTGTACAACTCAITCAITGGGACTCTT
BCI2	NM_000633	249	GACATGACCTAG	250	CCATGATTTAAGGG CATTTTTC	251	TTCCACCGCGAAGGACAGCG	252	GGCCTTACCCAGGGGCCACAGAGCCCGGAGATGGA
BDKRB1	NM_000710	253	TACCCACTGAGA	254	GAAGGCGAAGCCCAA	255	ACCTGGCAGCTCTGATCTG	256	CAGATGGACCTAGTACCCTGAGATTTTCCACGCCG
BGN	NM_001711	257	GAGTCCGCAAGG	258	CTTGTGTTCACAGG	259	CAAGGGTCTCAGCACCCTCT	260	AAGGACAGGATTTGGGAAATAATGCCCTTAAATCATAG
BIK	NM_001197	261	ATTCCTATGGCTCT	262	GGCAGGATGAATGG CTCTTC	263	CCGGTTAACTGTGGCCCTGTG	264	GTGGCAGAAATCTACCTGGCAACCTTGGCAGCCTCT
BN1	NM_004305	265	CCTCCTCAAAAGGGA ACAAGAG	266	CGTGGTTGACTCTGA TCTCG	267	CTTCGCCCTCCAGATGGCTCC	268	GGCTGTGCCAGGAAGAGGCCATTCACTCTCTGCC
BIRC5	NM_0010122 71	269	TTCAGGTGGATGA GGAGACA	270	CACACAGCAGTGGCA AAAG	271	TCCTGCCAGAGCTTCTCTATC	272	CTTCGAAAAGGAAACAAGAGCCCTTCCGCTCCAGAT
BMP6	NM_001718	273	GTGCAGACCTTGG	274	CTTAGTTGGCGGACA	275	TGAACCCCGAGTATGTCGCC	276	GGCTCCCTGCCGCCACCCCGAGATCAGATGAC
BMPRII	NM_001203	277	ACCACCTTGGCCA	278	GGCGTGTGTTGTACC	279	ATTACCATTTACCATAGCGGC	280	AGGCTCTGGCAGATCTCTCTTGTGCCACCTGCTGTG

TABLA A

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cebador directo	SEQ ID NO	Secuencia de cebador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplicon
BRCA1	NM_007294	281	TCAGGGGGCTAG	282	CCATTCAGGTGATCT	283	CTATGGGCCCTTCACAAACA	284	TCAGGGGGCTAGAAATCTGTGCTATATGGGCCCTTCAC
BRCA2	NM_000659	285	AGTCTGTGCTTGTG	286	AAGGTAAGCTGGGTC	287	CAATCTCACTGCTTCATAA	288	AGTCTGTGCTTTCAGAAAGTGTGCAGAGCTTATGAA
BTG1	NM_001731	289	GAGGTCCGAGCGA	290	AGTTATTTTCGAGAC	291	GGCTGTCTTCTCTCTCTC	292	GAGGTCCGAGCGATGTGACACAGGCCGCCATCGCTCG
BTG3	NM_000680	293	CCATATTCGCCCAA	294	CCAGTGATTCGGGTG	295	CATGGGTACCTCTCTCTGGA	296	CCATATCGCCCAATTCAGTGCATGATGGGTACCTCTCTC
BIRC	NM_033637	297	CTTGGGACACAGT	298	ICGAGCACATGACAT	299	CAGTCGGCCAGGACAGGCTCT	300	CTTGGGACACATGCTGCTGACAGCTGCGCCAGGAGG
BUB1	NM_004336	301	CGGAGGTAAATCT	302	AAGACAATGGCGTCT	303	TGCTGGGAGCTACATCTTGG	304	CGGAGGTAAATCAGCACAGCTATGTTGGGCCAAGTGTAG
C7C7	NM_000587	305	ATGTCTGAGTGTG	306	AGGCCCTTATGTGTGT	307	ATGTCTGCCCCTCTGCATCT	308	ATGTCTGAGTGTGAGGGCGGCGCTCTGAGATGTCAGA
CACNA1D	NM_000720	309	AGGACCCAGCTCC	310	CTTCAATTCCTGTGCC	311	CAGTACACTGGCGTCCATTTCC	312	AGGACCCAGCTTCAATGTGCTTCTCAGGGAATGGAC
CADMI	NM_014333	313	CCACCACCATCTT	314	GATCCACTGCCCTGGA	315	TCCTTCACTGCTCGGGAATC	316	CCACCACCATCTTACCATATCATCACAGATTCCTCCGAGC
CADPS	NM_000723	317	CAGACAGGAGACT	318	GGTCTCTTTCTCCACG	319	CTCTTGGATGCGCAAAATTTG	320	CATCCAGGAGACTGTGTGAGCTCTGTGATGTGGCCAA
CASP1	NM_001223	321	AACTGGAGCTGAG	322	CATCTACGCTGTACC	323	TCACAGGCAATGACAAATGCTGT	324	AACTGGAGCTGAGGTGTGACATCAGCAGGCATGACAAAT
CASP3	NM_032991	325	TGAGCCTTGAGCAG	326	CTTCTCTCGGTGTTCT	327	TCAGCCTGTTCATGAAGGC	328	TGAGCCTTGAGCAGAGACTGACTCAGCCCTGTTCCTAT
CASP7	NM_033338	329	GCAGCGCCGAGAC	330	AGTCTCTCTCGTCTGCG	331	CTTTTGGCTAAAGGGGCCCCCA	332	GCAGCGCCGAGACTTTTGTGTTTCTGCTTCGGCTAAAGG
CAVI	NM_001753	333	GTGGCTCAACATCT	334	CAATGGGCTCCAAITTT	335	ATTCTACGCTTACAGTGGGC	336	GTGGCTCAACATTTGTGTCTCCCATTCAGCTGAGCATAGT
CAV2	NM_198212	337	CTTCCCTGGGACG	338	CTCTCTGGTCACTGCTTC	339	CCCGTACCTGTGATGCTCCAG	340	CTTCCCTGGGACGACTTGGCAGCTCTGAGGCGATGAC
CCL2	NM_002982	341	CGCTCAGCCAGAT	342	GCACCTGAGATCTTCC	343	TGCCCCAGTCACTCGTCTGTT	344	CGCTCAGCCAGATGCAATCAATGCTCCCAAGTCACTGTG
CCL5	NM_002985	345	AGGTTCTGAGCTC	346	ATGCTGACTCTCTTCTC	347	ACAGAGCCCTGGGCAAGGC	348	AGGTTCTGAGCTCTGGCTTGTGCTTGGCTTTGGCTACAGG
CCNB1	NM_031966	349	TTCAAGTTTGTGC	350	CATCTCAITATTGATCGGT	351	ITGCTCTCAITATTGATCGGT	352	TTCAAGTTTGTGCAGGAGACCATGTATCATAGCTGTCT
CCND1	NM_001758	353	GCATGTTCTGTGGC	354	CGGTGTAGATGTCACA	355	AAGGAGCAACTCCCCCTGAC	356	GCATGTTCTGTGGCTCTAAGATGAGGAGACCATATCC
CCNE2	NM_057749	357	ATGCTGTGGCTCC	358	ACCCAAATTTGTGATA	359	TACCAAGCAACTACATGTC	360	ATGCTGTGGCTCTCTCTCACTAAGTGGGGCTTTCTGACA
CCNH	NM_001239	361	GAGATCTCTCGGTG	362	CTGCAGCAGAGAACC	363	CATCAGCTCTTGGCGTAAA	364	TGTAAGTTGCTTTGGTATAAATCCCTTTTGTATATGACA
CCRI	NM_001295	365	TCCAAGACCTCCAA	366	TCGTAGGCTTTTCGTG	367	ACTCACACACACTTGACGCTT	368	TCCAAGACCTCAATGGGAATCTACTCATCACCACTGTCG
CD164	NM_006016	369	CAACCTGTGCGAA	370	ACACCCAAGACCTCAGG	371	CTCTCAATGAAACTGTGGCTGC	372	CAACCTGTGCGAAAGTCTACCTTGTATGTCAGCAGAGTT
CD1A	NM_001763	373	GGAGTGGGAAGGAA	374	ICATGTGGGCGTATCTA	375	CGCACCAITTCGTGTCATTTGA	376	GGAGTGGGAAGAACCTGGAAACATTTATTCGTATACG
CD276	NM_0010247	377	CCAAAGGATGCGA	378	GGATGACTTGGGAAT	379	CCACTGTGCAGCCTTATTTC	380	CCAAAGGATGGGATACACAGACCACTGTGCAGCCCTT
CD44	NM_000610	381	GGCACCACTGCTT	382	CATGTCTC	383	TCCAATG	384	ATTTCTCCAATGGACATGATTTCCCAAGCTATCTC
CD68	NM_001251	385	TGTTCTCCAGGCC	386	CTCTTCCACCTTGGGT	387	CTCCAAGCCCAAGATTCAGAT	388	GGCACCACTGCTTATGAAGGAAGACTGGAAACCCAGAA
CD82	NM_002231	389	TGAAGTG	390	GACCTCAGGCGATT	391	TCAGCTCTACAACTGGACA	392	TGGTTCAGGCCCTGTGTGCTCACCTCCAAGCCAGATTT
CD20	NM_001255	393	TGGATTGGAGTTC	394	GCCTTGACATCCACAG	395	GACAACGCTG	396	TTCACAACTGGACAGACAACGCTGAGCTCATGAAAT
CDC25B	NM_021873	397	GTGTCAGGACCAG	398	TAGGGCAGCTGGCTT	399	CTGTCACTCTGCTTGGCTTT	400	TGGTCAAGGCACTGTGAGGAGGCTTGGCCCACTGTGCG
CD6	NM_001254	401	GCACACATCCCA	402	TGAGGGGAGCAATTC	403	ITGTGCTCCACCAAAAGCAAG	404	GCACACATCCCAATTCATCTCTCTGTGCTCCACCAAA
CDH1	NM_004360	405	TGAGTGTCCCCCG	406	CAGCCGCTTCAGAT	407	TGCCAATCCCAGTGAATTTG	408	TGAGTGTCCCCGGTATCTTCCCGGCTTCGCAATCC
CDH10	NM_006727	409	GTATCTCTC	410	TTTCAAT	411	GAAATTT	412	CGATGAA

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cebador directo	SEQ ID NO	Secuencia de cebador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
CDKN1A	NM_000789	445	TGAGACATCTCAG	446	GCGGTTCGGAGTGGT	447	CGGCGCCAGACAGCAATGA	448	TGGAGACTCTCAGGCTGCAGAAACCGCGCGCACAGACAG
CDKN1C	NM_000076	449	CGGCGATCAAGAA	450	CAGGCCCTGATCTCT	451	CGGGCTCTGATCTCCGATT	452	CGCGATCAAGAAGCTGTCGGGCTCTGATCTCCG
CDKN2B	NM_004936	453	GACGCTGCAGAGC	454	GCGGGAATCTCTCT	455	CACAGGATGCTGGCTTTTG	456	GACGCTGCAGAGACCTTTTGACAAGGATGCTGGCT
CDKN2C	NM_001262	457	GAGCACTTGGGCAA	458	CAAGAGCGAACGGGA	459	CTCTTAACCTTAGGCGCCACC	460	GAGCACTGGCAATACTGTTACGACCTGTTAACTTTGAGG
CDKN3	NM_005192	461	TGGATCTTACCA	462	ATGTCAGGAGTCCCT	463	ATCACCATCATCTCCAAT	464	TGGATCTTACAGCAATGTGGAAATTTATCATCCATCA
CDSE2	NM_003818	465	GGGCTCTTTTGG	466	ACAGGACAGCAAAA	467	CCGGACATCATAFAGACA	468	GGGCTCTTTGCTACTGTGTGTGTGGCTCTTCTCTG
CTNPF	NM_016343	469	CTCCCTCAACAG	470	GGTGAAGTCTGGCT	471	ACACTGGACCGAGGAGTGCAT	472	CTCCCTGCAACAGCGTCTTTTCCAAACACTGGACACAG
CHAF1A	NM_005483	473	GAACTACAGTGAT	474	GCTCTGAGCACCTG	475	TGCACGTACAGCAATCT	476	GAACTACGTAGTATGAAGAGCGCTTGACTCTAGGAT
CHN1	NM_001822	477	TACGAGCGTGT	478	TCTCCCTGATGCAT	479	CCACATTTGGCCGCTTAGTG	480	TACGAGCGTGTGTGAAGACACATACCATAAGCGGC
CHRAC1	NM_017444	481	TTCCGCTGCCCTA	482	CTGGTGTAGTGCTG	483	ATCCGGGTGATCTGAAGAG	484	TCTCGTGCCCTTAATCCGACATCCGGTCAATCATGAA
CKS2	NM_001827	485	GGCTGGACGTGGT	486	CGCTGCAGAAAAATGA	487	CTGCGCCGCTCTTCGC	488	GGCTGGACGTGGTTTTGCTGCTGCTGCGCCGCTCTTCG
CLDN3	NM_001306	489	ACCCAATTCGGTGC	490	GGCGAAGAGCAACATG	491	CAAGCAAGATCAATCAATCG	492	ACCCAATTCGGTGCAGGACACACAGCCGCAAGGCCAAG
CLTC	NM_004859	493	ACCGTATGCGACAG	494	CTCTACACAGATACAG	495	TCTCACATGCTGTACCCAAA	496	ACCGTATGCGACACACAGCTGGCTTTGGGTACAG
COL11A	NM_001854	497	GC'CAAGAGGGGA	498	GGACCTGGGTCTCCA	499	CTGCTCGACCTTTGGGTCT	500	GCCCAAGAGGGGAAGATGGCCTGAAGAGGCCCAAG
COL1A1	NM_000088	501	GTGGCCATCCAGC	502	CAGTGTAGGTGATG	503	TCTCTCGCTGATGTCCACC	504	GTGGCCATCCAGCTGACCTCTCTGGCTGATGTCCA
COL1A2	NM_000089	505	CAGCAAGAACAATG	506	AAACTGGCTGCCAGC	507	TCTCTTAGCACAGAGTGTTT	508	CAGCAAGAACAATGTATAGGAGCTTCAAGACAAGA
COL3A1	NM_000090	509	GGAGGTTCTGGAC	510	ACCAGGACTGCCAG	511	CTCTGGTCCCAGGGTGT	512	GGAGGTTCTGGACTCTGCTGGTCTCTCTGGTCCCCAAG
COL4A1	NM_001845	513	ACAAGAGCTCTCC	514	GAGTCTCAGGAAGATG	515	CTCTTTTGACACAGGGATG	516	ACAAGAGCTCTCCAGGATTTGATGTGACATCTCTGTGT
COL5A1	NM_000093	517	CTCTCTGGGAAAG	518	CTGGACAGGAAGCC	519	CCAGGAAACACAGGTAAATCC	520	CTCTCTGGGAAAGAAATGGCCTCAGGATTAAGTGGT
COL5A2	NM_000393	521	GGTGCAGGAACCC	522	GCCTGGAGGTCCAAC	523	CCAGGAAATCTGTGATCAC	524	GGTGCAGGAACCAAGGTTCCGCTGGTGTCTACAGGA
COL6A1	NM_001848	525	GGAGACCTTGGTG	526	TCTCCAGGACACCA	527	CTTCTCTTCCCTGATCACCC	528	GGAGACCTTGGTGAAGCTGGCCCGCAGGGTATCAG
COL6A3	NM_004369	529	GAGGACAAGCAG	530	AACAGGGAATCTGGCC	531	CCCTCTTGACGGCTCAGGAA	532	GAGGACAAGCAGAGCACTTCTGTTCTCTTTGACGGCT
COL8A1	NM_001850	533	TGGTGTTCCAGGG	534	CCCTGTAAACCTTGA	535	CCCTAGAGGAAGCAGGCA	536	TGGTGTTCCAGGGCTTCTCGGACCTAAGGGAAGCC
COL9A2	NM_001852	537	GGGAACAATCCAG	538	ATTCTGGGTGAGCTAG	539	ACACAGGAAATCCGACTG	540	GGGAACAATCCAGGCTTCTGGAAGCAGTGGCGGATTT
CRIS1P3	NM_006061	541	TCCTCTATJGAACA	542	AACCAATJGGTGCALJA	543	JGCGAGTJTGCCAGAJAACI	544	TCCTCTATJGAACAAGGAGCACCTJTGJGCCAGJTGGCC
CSF1	NM_000757	545	TGCAGCGGCTGAT	546	CAACTGTTCTCGTGTCT	547	TCAAGTGGAGACCTCTGTGCC	548	TGCAGCGGCTGATJGACAGTCTAGATGGAGACCTCTGTGCCAAATTTACATJTGATGTTGTACACCAAGGAAGATT
CSK	NM_004383	549	CCTGAACATGAAG	550	CATCAGTCTCCGAA	551	TCCGATGGTCTGGAGCAGC	552	CCTGAACATGAAGAGCTGAAGCTGTGTCGACAGCAAT
CSRPI	NM_004078	553	ACCCCAAGACCTTG	554	CAGGGGTGGAGTGA	555	CCACCTTCTCCAGGGACCC	556	ACCCCAAGACCTTGCTCTTCCACTCCACCCCTTCTCCA
CTCF	NM_001901	557	GAGTCAAGTGCC	558	AGTTGTAAATGGCAGG	559	AACATCATGTTCTTCTCAT	560	GAGTCAAGTGCCCTGAGCGGCGAGGTCTATGAAGAAG
CTHRC1	NM_138455	561	TGGCTCACTTCGG	562	TCAGCTCCATTGAAT	563	CAACGCTGACAGCATGCAIT	564	TGGCTCACTTCGGCTAAATGCAAGAAATGCAATGCTGT
CTNNAI	NM_001903	565	CGTTCGATCCTCT	566	AGGTCCCTGTGGCC	567	ATGCTACAGCACCTCTGATG	568	CGTTCGATCCTCTATACTGATGATCCAGGCAATGCTCTA
CTNNB1	NM_001904	569	GGCTCTTGTCGT	570	TCAGATGACGAAGAG	571	AGGCTAGTGTATGFTCTTCCC	572	CAGCACCTTGATGTCTGCGACCTATAGGCCACAGG
CTNND1	NM_001331	573	ACTGTCTCT	574	CACAGATG	575	TGTCACCAAG	576	GAAGACATCATGAGCTGCCCATCTGTGCTCTCTGTC

TABLA A

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de receptor directo	SEQ ID NO	Secuencia de receptor inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplicon
CYP3A5	NM_000777	617	TCATTTGCCAGTA	618	GACAGGCTTGCCCTT	619	TCCTGGCTCAAGTTTCTAC	620	TCATTTGCCAGTATGGAGATGATATGGTGAGAAACTT
CYP61	NM_001554	622	TGCTCATTTCTAG	622	GTGGCTGCAATATAGT	623	CAGACACCTTTGGAGTTCTG	624	TGCTCATTTCTAGAGAGCAATTAAGGTATTTGAAACT
DAG1	NM_004393	625	GTGACTGGGCTCA	626	ATCCACATTTGCTCTC	627	CAAGTCAGAGTTTCCCTGGT	628	GTGACTGGGCTATGCTCTCAAGTCAGAGTTTCCCTG
DAP	NM_004394	629	CCAGCTTTCTGG	630	GACAGGCTTGCCCTC	631	GACACCAAGTGGAGAGCTG	632	CCAGCTTTCTGGTGTCTTCTCCAGATTCACGTGTGC
DAPK1	NM_004938	633	CGCTGACATCAIG	634	TCCTTTTCAGCAACGA	635	TCATTTTCAAACTGCTCTC	636	CGCTGACATCAIGATTTCTTCCAGTCGCTGGAGG
DARC	NM_002036	637	GGCTCATTTAGTC	638	CAGACAGAAAGGCTG	639	TCAGGCTCTGCTCTTCAAG	640	GGCTCATTTAGTCTTTGGCTCTTATCTTTGGAAGACA
DDIT4	NM_019058	641	CTTGCTGCTGTC	642	CGAAGAGAGGTGGA	643	CTAGCTTTTGGAGCCGCTC	644	CTTGCTGCTGCTCTACCATGCTAGCTTTTGGGAC
DDR2	NM_0010147 96	645	CTATTACCGGATC	646	CCAGCAAGATATCTC	647	AGTGCTCTCTATCTGCTGGA	648	CTATTACCGGATCAGGGCCGGGACAGTCTCTCTATC
DES	NM_001927	649	ACTTCTACTGGC	650	GCTCCACCTTCTGCTT	651	TGAACCAAGGATTTCTTGACC	652	ACTTCTACTGGCGACGCGGTGAACCAAGGATTTCT
DJRS9	NM_005771	653	GGAGAAAGTCTC	654	CAGTCAGTGGAGGCTC	655	ATGAATAATGCTGCTGCTC	656	GGAGAAAGTCTCTGGGTCTGATCAATAATGCTGG
DHX9	NM_001357	657	GTTCGAAACCACT	658	TCCAGTTGGATTGTG	659	CCAAGGAACCAACCCACTT	660	GTTCGAAACCACTTCAGGAGCAAAACCAAGTGGGTG
DIAPH1	NM_005219	661	CAAGCAGTCAAGG	662	AGTTTGTCTCCGCTCA	663	TTCTTCTGCTCTCCGCTGCTC	664	CAAGCAGTCAAGGAGAACCAAGGCGGCGGAGAC
DICTR1	NM_177438	665	TCCAAATCCAGCA	666	GGCAGTGAAGGGAT	667	AGAAAAGCTGTTTGTCTCC	668	TCCAAATCCAGCATCCTGTGGAGAAAGCTGTTGT
DIO2	NM_013989	669	CTCCTTTCACGAG	670	AGAAAGTCAAGCACT	671	ACTTTCACCAAGTTTGGG	672	CTCCTTTCACGAGCAAGCTGCTCCGCAAACT
DLC1	NM_006094	673	GATTCAGACGAGG	674	CACCTCTTGTGCTCC	675	AAAGTCAATTTGCCACTGAT	676	GATTCAGACGAGGATGAGCCTTGTGCCACTAGTGGC
DLGAP1	NM_004746	677	CTGCTGAGCCCTAG	678	AGCTTGGAAAGGATTT	679	CGCAGACCACTCACTACTACA	680	CTGCTGAGCCCTAGTGGAGCACTACCTCCGAGACAC
DLL4	NM_019074	681	CACGGAGGTATAA	682	AAGGAGAGGTGCTAG	683	CTACCTGGACATCTCTGCTC	684	CACGGAGGTATAAGGCGAGGAGCTACTCTGGACATCC
DNM3	NM_015569	685	CTTTCACACCCGG	686	AAGGACCTTCTGCGAG	687	CATATGCTGACCGAATGGG	688	CTTTCACACCCGGCTTACAGACATATCTGCTGACCCTG
DPB4	NM_001935	689	GTCTGGGATCTGG	690	GTACTCCACCGGGA	691	CGGCTATTCACACTTTGAAC	692	GTCTGGGATCTGGGAAGTGGGCTGTTCAGGTGGGA
DPT	NM_001937	693	CACCTAGAAGCTT	694	CAGTAGTCTCCGAGG	695	TTCTTAGGAAGGCTGGAGA	696	CACCTAGAAGCTTGGCCCAAGATTTCTTAGGAAGGCTG
DUSP1	NM_004417	697	AGACATCAGCTCC	698	GACAAACACCTCTCC	699	CGAGGCCATTTGACTTCTATAG	700	AGACATCAGCTCTGCTTCAACGAGGCTTCTGAGCTTC
DUSP6	NM_001946	701	CATGACGGGACTG	702	TGCTCTAGCTCTATCA	703	TTACCCATGCTGCTGCTGGA	704	CATGACGGGACTTGGGATTCGAGGACTTCCAGGCGCA
DVL1	NM_004421	705	TCCTGCTCACTCTG	706	TCAGATCTGTGCTG	707	CTTGAGCTGCTGCTGCTG	708	CTCTGCTCACTCTGCTGCTGCTGCTGAGGCTGCTG
DYNLL1	NM_0010374 94	709	GCCGCTACCTCA	710	GCTGACTCTCAGCTC	711	ACCCAGCTGAGTGAAGTCTC	712	GCCGCTACCTCAGACACTTGTGAGCACTCACTGAC
EBNA1B P2	NM_006824	713	TGCGGCGAGATGG	714	GTGACAAAGGATTTCA	715	CCGCTCTCGGATTCGGAGT	716	TGCGGCGAGATGGACACTTCCCGCTCTCGGATTCG
ECE1	NM_001397	717	ACCTTGGGATCTG	718	GGACAGGAGCTTCCA	719	TCCTACTCTGATACCTTGA	720	ACCTTGGGATCTGCTTCCCAAGCTGGTGCAGGGTATC
EDN1	NM_001955	721	TGCCACTGGACA	722	TGGACCTAGGGCTTC	723	CATCCCGAGCAGCTTGTTC	724	TGCCACTGGACATCATTTTGGGTCAACACTCCCGAGC
EDNRA	NM_001957	725	TTTCCCAAAATTTG	726	TTACACATCTCAACCA	727	CTTTTGGCTCAGGGCACTCT	728	TTTCCCAAAATTTGGCTCAAGAATGGAAACCTTTGGC
EFNB2	NM_004093	729	TGACATTAATCATC	730	GTAGTCCCGCTGAC	731	CGGACAGGCTCTTCTGCTCC	732	TGACATTAATCATCTCCCTAAGGACTTGGGACAGGCT
EGF	NM_001963	733	CTTTGCTTTGCTCT	734	AAATACCTGACACCTC	735	AGAGTTTAAACAGCTTGTCTC	736	CTTTGCTTTGCTCTGTCTACAGTGAAGTCAAGGAGC
EGFR1	NM_001964	737	GTCCCGCTGCTG	738	GTATGACAAAT	739	CGGATCTCTTCTCTCACTGCT	740	GTCCCGCTGCTGAGATCTCTGACCTCCGCTTGGATCTTT
EGR3	NM_004430	741	CCATTTGGATGAA	742	TGCCCTGAGAAAGAGGT	743	ACCAAGCTTCACTTCTTCCC	744	CCATTTGGATTTGAAATGAGGTGCTCTCTTCTCAACCA
EIF2C2	NM_012154	745	GCACCTGTGGGAG	746	ATGTTTGGTACTGG	747	CGGCTCAGATTTGAGACACAG	748	GCACCTGTGGGAGATGAAGAGGAAAGTACCGGCTCTG
EIF2S3	NM_001415	749	CTGCTCTCCCTGAT	750	TGGGCAAGTGGCTG	751	TCCTGCTCTCAGCTTCCCA	752	CTGCTCTCCCTGATTTCAAGTGAATTCCTGCTCTCAGCC
EIF3H	NM_003756	753	CTCATTCAGGCCC	754	GCCATGAAGAGCTTG	755	CAGAACATCAAGGAGTTCAC	756	CTCATTCAGGCCCAGATTAACACTTACTGCTCCAGAAC
EIF4E	NM_001968	757	GATCTAAGATGGC	758	TTAGATCTCGTTTCTTCT	759	ACCACCTCTACTCTTAATCC	760	GATCTAAGATGGGACTGTGCAACCGGAAACCACTCC
EIF5	NM_001969	761	GAATTTGGTCTCCA	762	TCCAGGTATATGGCT	763	CCACTTGGACCCGAATCTTG	764	GAATTTGGTCTCCAGCTGCTCTTGGATCAAGATTCGGGT
ELK4	NM_001973	765	GATGTGGAGAAATG	766	AGTCACTGGGCTAG	767	ATAAACCACTCAGCTTGGT	768	GATGTGGAGAAATGAGGAAAGATAAATCACTCAG
ENP2	NM_006209	769	CTCCCTGCGCACTA	770	ICCCCTGGAAATTTGG	771	TAACCTCTCTGCTGCTGCTG	772	CTCCCTGCGCACTAATACCTCTCAGGCAACCACTGAG
ENY2	NM_020189	773	CTCTAAAGAGTTG	774	CTCTTTACAGTGTGC	775	GTGATCTCTTCAAGGCTG	776	CTCTAAAGAGTTGCTGAGAGCTAAATTAATTTGAAATGT
EPHA2	NM_004431	777	CGCTGTTCACCA	778	GTGGCTGCTGCTCGAA	779	TGGCGCCGATGAGATCACCG	780	CGCTGTTCACCAAGATTTGACACCATTTGCGCCCGATG

TABLA A

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cabido directo	SEQ ID NO	Secuencia de cabido inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplicon
EPHA3	NM_005233	781	CAGTAGCCTCAAG	782	TTCTGTCATATCCAG	783	TATTCAAATCCGAGCCGA	784	CAGTAGCCTCAAGCCTGACACTATATACGATATCCAA
EPHIB2	NM_004442	785	CAACCAAGCAGCT	786	GLAATGCTGTCCAG	787	CACCTGATGATGATGAGCA	788	CAACCAAGCAGCTCAATCGGAGCTGCTCATATGCA
EPHIB4	NM_004444	789	TGAACGGGTATC	790	AGGTACTCTCGGTC	791	CGTCCCAITGAGCCTGTCA	792	TGAACGGGTATCTCTTACGCCACGGGCCCGCTCC
ERBB2	NM_004448	793	CGGTGAGAAAGT	794	CTCTCGCAAGTGCT	795	ACGAGACCATAGCAGCTCGG	796	CGGTGAGAAAGTGCAGCAAGCCCTTCTTCAGTGGTGC
ERBB3	NM_001982	797	CGGTATGTCATG	798	GAAGTGAAGCCACT	799	CCCTAAAGGTACTCCCTCCT	800	CGGTATGTCATGTCAGATACACACTCAAAAGGTACT
ERBB4	NM_005235	801	GGTCTTAATCA	802	CAAGCAAGG	803	TGTCACCAAGTAATGCGTA	804	TGGCTCTTAATCAGTTTCTGTTACTGCTCTTGGAGAA
PRCC1	NM_001983	805	GTCCAGGTGGATG	806	CGGCAGGATACACA	807	CAGCAGCCCTCAAGGAGCT	808	GTCCAGGTGGATGTGAAAGATCCCCAGCAGGCCCTC
EREG	NM_001432	809	TGCTAGGTAAAC	810	TGAGACAAAGTCTCTG	811	TAAGCCATGGCTGACCTCTG	812	TGCTAGGTAAACGAAGGCAATAATAAGCCATGGCTG
ERG	NM_004449	813	CCAACTAGGCT	814	CTCCGCCAGGCTCTT	815	AGCATAATGCTTCTGATCT	816	CCAACTAGGCTCCCAACCAGCCATAAGCTTCTCA
ESR1	NM_000125	817	CGTGGTCCCTC	818	GGCTAGTGGCGCAT	819	CTGGAGATCTGGAGCGCC	820	CGTGGTCCCTCTATGACCTGCTGCTGGAGATGCTG
ESR2	NM_001437	821	TGGTCCATCGCA	822	TGTTCTAGCGATCTTG	823	ATCTGTATGGGAACTCA	824	TGGTCCATCGCAGTTATCACATCTGTATGGGAACC
ETV1	NM_004956	825	TCAAACAAGAGCC	826	AAGTGCAGAGCTGA	827	ATCGGGAAGGACCCACATAC	828	TCAAACAAGAGCAGGAATGTATCGGGAAGGACCCA
ETV4	NM_001986	829	TCCAGTGCCTATG	830	ACTGTCCAAGGGCAC	831	CAGCAAAATCGCCATCAAGT	832	TCCAGTGCCTATGACCCCCCAGACAAATCGCCATCA
EZII2	NM_004456	833	TGGAACAGCGAA	834	CACCGAACACTCCCT	835	TCCTGACTTCTGTGAGCTCA	836	TGGAACAGCGAAGGATACAGCTGTGTGCACATCTG
F2R	NM_001992	837	AAGGAGCAACCA	838	GCAGGTTTCAITGA	839	CCCGGGCTCAACATCACTAC	840	AAGGAGCAACCACTCCAGGTGCCCGGCTCAACATC
FAAH	NM_001441	841	GACAGCGTAGTGG	842	AGCTGAACATGGAGCT	843	TGCGCTTGTGTCACACAAAT	844	GACAGCGTAGTGTGATGTGCTGAAAGTGCAGGGT
FABP5	NM_001444	845	GCATATGBCAGAA	846	CTTCTCTCCCAATCC	847	CCAT	848	CTCATATGBCAGAAATCAAGATCTGTGCAACTTT
FADD	NM_003824	849	GTITTCGGGAGAT	850	CTCCGGTGGCTGATTC	851	AAGCGCTCTGTGTGATTC	852	GTITTCGGGAGATTAAGGHTGAAAGCGGCTCTTGTTC
FAM107	NM_007177	853	AAGTCAAGGAAAA	854	GCTGGCTCTACAGCT	855	AATGTCCACACTGACACAGC	856	AAGTCAAGGAAAACTTGGAGAAATTTGCCACATGA
FAM13C	NM_198215	857	ATCTCAAAAGCGG	858	GCTGGATACCAATG	859	TCCTGACTTCTCCGTGGCT	860	ATCTCAAAAGCGGAGCGGGAGGAGGACACAGAGAA
FAM171	NM_177454	861	CCAGAAAGAAAA	862	TGTTGCTGCCCCCTCT	863	ATCATATCCCTCACTAAAAGAGGGGACAGCAC	864	CCAGAAAGAAAAAGCTGTGGAAGATTTTGAAGCT
FAM49B	NM_016623	865	AGATGCAAGAGGC	866	GCTGGATGCTCTC	867	TGCGCAGCTCTCTGTATGA	868	AGATGCAAGAGGCTATTTCAAGTACAGAGACTTTAGC
FAM73A	NM_198549	869	TATTCAA	870	GGCCATTAAGAGCTC	871	AAGACCTCAAGCAGTTACTC	872	TGAAAGGCTCAAGCAGTTACTCAATTCGCCGCACTGAG
FAP	NM_004460	873	GTGGCTACGCTG	874	GACAGGACGAAACA	875	AGCCACTGCAACATACCTG	876	GTGGCTACGCTGGGTACTGTGAGAACAGTATGTTT
FAS	NM_000043	877	GGATTGCTCAACA	878	GGCATTAACACTTTTG	879	TCGGACCTCTCTACCTCTG	880	GGATTGCTCAACAACTTCTGGGCACTTGGACCTT
FASLG	NM_000639	881	GCATTTGGGAT	882	GCATGTAAGAGAGACC	883	ACAAATCTCTGGTGGCTGT	884	GCATTTGGGATTTCTTCCATTAAGTATCTTTGTTAC
FASN	NM_004104	885	GCCTCTTCTGTTG	886	CTCACTGAA	887	AACAAAGAA	888	AGGCCGAGAAATGTTGTTAGTGGGTGCTTCTT
FCGR3A	NM_000569	889	GTCTCTTCTGTTG	890	AGGATGCAAGTACT	891	CCATGATCTTCAAGAGGG	892	GCCTCTTCTGTTGACGGTTCGCCCACTTCGACT
FGF10	NM_004465	893	TCTTCGCTCCTGT	894	AGAGTTGGTGGCTTC	895	ACACATGCTCTGACCAAGG	896	TCTTCGCTCCTGTACCTTGCACGCCCTTGGTCAGG
FGF17	NM_003867	897	GGTGGCTGCTC	898	TCTAGCAAGAGAGAG	899	ITCTGGATCTCCCTCAGTC	900	GGTGGCTGCTCAAAATCTGCTTCTCGGATCTCCCT
FGF5	NM_004464	901	GCATCGTTTCCA	902	AACATATGGCTTCTG	903	CAATGATTTGGCATCCGG	904	GCATCGTTTCTCATCTGAGATCTACCCGGATGGCAA
FGF6	NM_020996	905	GGGCCATTAATTC	906	CCCGGACATAGTGA	907	CATCCACCTTGGCTCTCAGG	908	GGGCCATTAATCTGACCACGTGCTGAGAGGCAAG
FGF7	NM_002009	909	CCAGAGCAAAATGG	910	TCCCCTCTTCTCCATGT	911	CAGCCTGAGCGACACACAA	912	GTGGATGGCCCTGGGACAGAACTGTCTCATCTAT
FGFR2	NM_000141	913	GAGGGACTGTGG	914	GAGTGAGAAATCGAT	915	ICCCAGAGACCAAGTTCAA	916	CCTGAGCGACACACAGAAAGTATGATTACATGGAA
FGFR4	NM_002011	917	CTGGCTTAAGGAT	918	ACGAGACTCCAGTGC	919	GCAGTTG	920	GAGGGACTGTGGCAITGCAAGTCCCAAGAGACC
			GGCAGG		TGATG		ATT		CTGGCTTAAGGATGACAGGCTTTTCATGGGGAGAA
									CCGCATGGAGGCAATTCGGGCTGCGCCATCAGCAGCTG

TABLA A

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de embdaz directo	SEQ ID NO	Secuencia de embdaz inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	Secuencia de amplicon
TKBP5	NM_001417	921	CCCACGATGAGG	922	GGTTCTGGGCTTTCACG	923	TTCTCCACAGTTCCACAGCAG	CCCACGATGAGGGTCTAGTCTCCACAGTTCCAC
FLNA	NM_001456	925	GAACTCTCGGTGG	926	GAAGACACCTTGCC	927	TACCAGGCCATAGCACTGG	GAACTCTCGGTGGACACTCCGGGTGCCAGTGTAT
FLNC	NM_001458	929	CAGGACAATGGTG	930	TGATGGTGTACTCG	931	ATGHTGTGTAGCTACCTTGG	CAGGACAATGGTGTAGGCTCATGTGCTGTACGTAC
FLTI	NM_002019	933	GGCTCTGTAATCT	934	TCCCACAGCAATAACT	935	CTACAGCACCAAGAGCGAC	GGCTCTGTAATCTATCTTTGACAAAATCTACAGCAC
FLI1	NM_002020	937	ACCAGGAAGCTTGA	938	CTTGGAAAGCTGTAGC	939	AGCCGCTTGACATGGGAAGA	ACCAGGAAGCTTGAGGACCTGTGGCTGAGCCCTGGA
FLN1	NM_002026	941	GGAAAGTGACAGAC	942	CACTGGGTAGCCGGTC	943	ACTCTAGGCGGTGTCCACA	GGAAAGTGACAGACGTGAGGCTACCATCTGTGGAC
FOX	NM_005252	945	CGAGCCCTTTTGAT	946	GGAGCGGCTGTCTC	947	TCCAGCATCATCCAGGCC	CGAGCCCTTTGATGACTTCTGTGTCCAGCATCATCC
FOX1	NM_002015	949	GTAAGCACCAATGC	950	GGGGCAGAGGCACCTT	951	TATGAACCGCTTGACCCCAAG	GTGAACCGCTTGACACACCTTCGGTATGAACCGC
FOXP3	NM_014009	953	CTGTTTGTCTGTCCG	954	GTGGAGGAACCTCTGG	955	TGTTTTCATGGTACTCCCAAC	CTGTTTGTCTGTCCGAGGACCTGTGGGTAGGCAT
FOXQ1	NM_033260	957	TGTTTGTGTGCAAA	958	TGGAAGAGTTTCCCTTG	959	TGATTTATGTCTCTTCCCTC	TGTTTGTGTGCAACTTCCATATGATTTATGTCCCTTCC
FSD1	NM_024333	961	AGGCTCTCTGTCTC	962	TGTGTGTAACCTTGGTC	963	CGCAACAACAAGTGTGCA	AGGCTCTCTGTCTCTTACATATGCCCAGACCAACA
FSDN	NM_020337	965	GAAAGCGCAGATAC	966	CTCTCTAGACACCCAC	967	CTGAAGCAGCAAGCTTGGT	GAAAGCGCAGATGAAGAAGTGTCCGCGACGACAA
G6PD	NM_000402	969	AATCTGCTTGTGG	970	CGAGATGTGTGTGTGT	971	CCAGCTCAGTGCACATTGA	AATCTGCTTGTGGCTTTGCCGCGACCTCAGTGCCA
GABRG2	NM_198904	973	CAACTGCTCTGAC	974	GAGATCCATCGCTGT	975	CTCAGCACCAATGGCCGGAA	CCACTGCTGACAAATGACACTCTCAGACCAATGCG
GADD45	NM_001924	977	GTGCTGGTGTACGA	978	CCGGGCAAAAAACAAA	979	TTCACTTCAATGGAAGGATC	GTGCTGGTGTACGAATCCACATTCATCTCAATGGAAG
GADD45	NM_015675	981	ACCTCTCGACAAGA	982	TGGGAGTTCAITGGGT	983	TGGGAGTTCAITGGGTACAGA	ACCTCTCGACAAGCACACACTTGGGACTTGGGAGCT
GDF15	NM_004864	985	CGCTCAGACCTTA	986	ACATGTGGAAGGACCA	987	TGTTTTCACCAAGCTTCCAC	CGCTCAGACCTATGTAGTACTTGTATTAGCACAAGACT
GHR	NM_000163	989	CCACCTCCACACAG	990	TGTGCTGTCCCTGTAG	991	CGTGCTCAGCTCTGTAGT	CCACTCCACAGTCTAGGCGATTCCTGCGCTCAG
GNTFAB	NM_024312	993	GGATTCACATCGC	994	GTCTTGTGCATAACAAT	995	CCCTGCTCAGATGCCTCACA	GGATTCACATCGGGAAGTCCCTGCTCACATGCCTC
GNRH1	NM_000825	997	AAGGGCTTAATATCC	998	CTGGAATCTCTGTGGCT	999	TCCTGTCTCTTCACTGTCTT	TAAGGCTTAATCTCAGGTGTGACGGTATCTAATATG
GPM6B	NM_0010019	1001	ATGTGCTTTGGAGT	1002	TGTTAGAACATAAACA	1003	CGCTGAGAAACAAACACAC	ATGTGCTTTGGAGTGGCTGGTGGTGTGTGTGTGT
GPNMB	NM_0010053	1005	GAAGGAT	1006	TGCAAAATATGGCCA	1007	CAACAGTGGCTGTGATCTCC	CTACGGGTGGCCGTGTTAIGTCTTACA
GPR68	NM_003485	1009	CAAGGACACAGATC	1010	GGTAGGGCAGGAAGC	1011	CTCAGCACCTGTGGTCACTT	CAGCTCGCTTAAAGGATGGCAAAACAGTGGCCCTGA
GPS1	NM_004127	1013	AGTACAAAGAGGC	1014	CGAGCTCAGGGGAAT	1015	CCTCTGTGTGGTTCCTTTG	TCCTGTGTGGCTTGTGGCAATATGTCA
GRB7	NM_005310	1017	CCATCTGCATCCA	1018	GGCCACAGGGTAT	1019	CTCCCCACCTCTGAGAAGTG	AGTACAAAGAGGTGTCAAGTGGCTCTCTGTGGCT
GREM1	NM_013372	1021	GTGTGGGCAGGA	1022	GACCTGATTTGGCT	1023	TCCACCTCTCTTCTCAT	CTCATCTGCATCTCATCTTGTTTGGGCTCCCAACCTTG
GSK3B	NM_002093	1025	GACAAAGACGGCA	1026	TGTGTGGCTGTCTTGG	1027	CCAGAGTTGCCACCACTGT	GTFGTGGGAAGGAACAAGAGATGTGGAGAGAA
GSN	NM_000177	1029	CTTCTGATCAAGCG	1030	GGCTCAAAAGCCTTGC	1031	ACCCAGCCAATCGGGATCGG	GACAAAGACGGCAGCAAGTGTACACAGTGGTGGCA
GSTM1	NM_000561	1033	AAGCTATGAGGAA	1034	GGCCAGCTTGAATTT	1035	TCAGCCACTGGCTTCTGTCA	CTTCTGCTTAAGCGGTACATCTGACAGGACCGCA
GSTM2	NM_000848	1037	CTGCAAGCCTTCC	1038	CTCAAGAACCATGGC	1039	CTGAAGCTTACTTCAAGATT	AAGCTATGAGAAAAGAGTACACATGGGGGACGC
HDAC1	NM_004964	1041	CAAGTACCAACAGC	1042	GCCTGTGTACTTCCG	1043	TTCTTGGGCTTCCATCCGTC	TCCTGATTTAGACAAGACGAGTGGTGAATAGAAA
HDAC9	NM_178423	1045	AACCAAGCAGTCA	1046	CTCTGTCTTCTTGCAAT	1047	CCCCCTGAAAGCTTCTTCTCT	CTAGAGTACCAAGCACTACATATAATCTTTTGGCG
HGD	NM_000187	1049	CTCAGGCTTGCCT	1050	TTATTGGTGTCTCCGTG	1051	CTGAGCAGCTCTCAGGATCG	TCCATCCGTCCAGATACATGTCGGAGTACAGCAG
HIP1	NM_005338	1053	CTCAGAGCCCAAC	1054	GGGTTTCCCTTGCCAT	1055	CGACTCAGCTGACCGAGCGCT	AACCAAGCAGCTTGAAGTGTGACACAGTGGGATC
HIPR3	NM_003409	1057	GGATGAGAAAAG	1058	TCCCTAGCTGTACTTTC	1059	CCATTTGCTTGTGTCTGGG	TGATGAGAAAACGGGGATTTGGAAATCCACGAAACAG
HK1	NM_000188	1061	TACGCACAGAGGC	1062	GAGAGAATGCTTGA	1063	TAAGAGTCCGGATCTCCAG	TACGCACAGAGGCAGCAGTCAAGAGTCCGGGATCC
HLA-G	NM_002127	1065	CCATCCCATCAT	1066	CCGCAGCTCCAGTGA	1067	CTGCAAGGACAACCAAGGCC	CCTGCGCGCTACTACAAACACGAGCAGGCGCAGTTC
HIF	NM_002126	1069	CACCTTGCAGGGTG	1070	GGTACCTTAGGAGTGA	1071	TAAGTGTATGCCCTTCCAG	CTCTGTCAGGTGTCTGAGACTTAGATGATCTGCCTC
HNF-1B	NM_000458	1073	TCCAGCACTTCA	1074	CTTACAGATGAC	1075	CCCCCTAGGAAGCCCAAG	TCCAGCACTTCAACGAAGGCACCCCTATGGAAGCC
HPS1	NM_000195	1077	GGGGAAGCTGTAT	1078	TTCGGATAAGATGAC	1079	CAGTCAACGACCAAGTGC	GCGGAAGCTGTATGTGCTCTCAAGTACCTGTGTGAAGT
HRAS	NM_005343	1081	GGACGAATACGAC	1082	GCACGCTTCCCAATC	1083	ACCACCTGCTTCCGTAGGA	GGACGAATACGACCCCACTATAGAGGATTCCTACCG

TABLA

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de código directo	SEQ ID NO	Secuencia de código inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sondas	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
HSD17B1 0	NM_004493	1085	CCACGAGTCTCT GATGTGA	1086	ATCTACAGCCACC AGG	1087	TCATGGGCACCTTCAATGTG ATCC	1088	CCACCAGACAAGCCGATTCGCTGGCCCTCATTCTT CAACCCAGTCCCTGTCAAGAACTTGIGG
HSD17B2	NM_002153	1089	GCTTCCAAAGTGG	1090	TGCCTGGCATATTGT	1091	AGTGTCTTCCATCCAACTG	1092	GCCTTCAAGTGGGGAATTAAGTGTCTTCCATCCAA
HSD17B3	NM_000197	1093	GGGACGTCCTTGGG ACAGT	1094	IGGAGAAATCTACGCG ACTTC	1095	CTTCAATCTCACAGGGCTGC TGGT	1096	GGGAGTCTTGGAAACAGTCTTCACTCCACAGGGCT GCTGGTGTCTGGCTCTGGCTCTGGCTGGCAAGTGGTGGAG
HSD17B4	NM_000414	1097	CGGGAAGCTTCAG	1098	ACCTCAGGCCCAATA	1099	AGGCGCGTCTTATTTCCCT	1100	CGGGAAGCTTCAGAGTACCTTTTATTTAGGAAAT
HSD3B2	NM_000198	1101	GCCTTCTTTAAAC	1102	GGAGTAAATGGGCT	1103	ACTTCCAGCAGGAAGCCAAAT	1104	GCCTTCTTTAAACCTTGAATGATGATGGATGGCTTCT
HSP90A BI	NM_007355	1105	CACCTAC	1106	GAAATGCTGGGCTT	1107	ATCCGCTCCATATTGGCTGT	1108	GCATTTGACACGACCTACGGCTGGACAGCCAAATA TGGAGCGGATCATGAAGCCAGGCCACTTC
HSPA5	NM_005347	1109	GGCTAGTAGAACT GGATCCCAACA	1110	GGTCTGCCCAATGC TTTTTC	1111	TAATTAGACTAGGCTCTCAG CTGCACCTGCC	1112	GGCTAGTAGAACTGGATCCCAACACCAAACTCTTAA TTAGACCTAGGCTCAGCTGACCTGCCCCGAAAGCA
HSPA8	NM_006597	1113	CTCCCTCTGGTG GTGCTT	1114	GCATACATCTACACTTG GTTGGCTTAA	1115	CTCAGGGGCCACCAATTGAAG AGGTTG	1116	CTCCCTCTGGTGTCTTCTCAGGGCCCACTGCTTCT AAGAGGTTGATTAAGCCAAACCAAGTGTAGATGTAGC
HSPB1	NM_001540	1117	CCGACTGGAGGAG	1118	ATGCTGGCTGACTCT GCTC	1119	CGCACTTTTCTGAGCAGACG TCCA	1120	CCGACTGGAGGAGATAAAGCGCAGCGTGGAGCCAG CGCCCCGCACTTTTCTGAGCAGAGCTCCAGAGCAGA
HSPB2	NM_001541	1121	CACCACTCCAGAG	1122	TGGGACCAAAACATA	1123	CACCTTCCCTTCCCCCAAG	1124	CACCACTCCAGAGGTAGCAGCATCTTGGGGGAAGG
HSPB1	NM_002157	1125	GCAAGCAACAGTA GTGCTG	1126	CAAATTTACAGCTA ACTGGT	1127	TCCTCACCTTTTCTTTAGA ACCCG	1128	GCAAGCAACAGTAGTCTGCTTCTCAGGGCTTGGATCGGTTCTAA AGGAAAGGGTGGAGAGTTCACCAAGTATAGCTTGA
HSPG2	NM_005529	1129	GAGTACGTGTGCC	1130	CTCAATGGTGAACAG	1131	CAGCTCGTGTCTCTAGAGG	1132	GAGTACGTGTGCCGAGTGTGGGAGCTCCGTGCTCT
ICAM1	NM_000201	1133	GCAGACAGTGACC ATCTACAGCTT	1134	CTTCTGAGACCTCTG GCTTCGT	1135	CCGGCGCCCAACGTGATCT	1136	GCAGACAGTGACCATCTACAGCTTTCGGCGCCCAA CGTGATCTGACGAAGCCAGAGGTCTCAGAAG
IIF3	NM_003897	1137	GTACTGTGTGCGC GAGAG	1138	GCCTCTCCGCTGTAG TGTT	1139	TCAAAGTGTGCTCTGGAAAGTCC CAGT	1140	GTACTGTGTGCGGAGAGCTATCCCAACTGGGAC TTCCGAGGCACTTGAACCTCAGACACTACAGCGGA
IIF30	NM_006332	1141	ATCCATGAAGAGCC	1142	GCACCATTTCTTAGTGT	1143	AAATATCCACCCCAATGATCA	1144	ATCCATGAAGAGCCAGATACCAAAATCTCCACCA
IIF11	NM_001548	1145	IGACAAACCAAGCA	1146	CAGTCTGCTTCAATGTG	1147	AGTGTGCCCCAGGTCACCAAG	1148	IGACAAACCAAGCAATGAGGAGTCTGGTGTGACCTTG
IIFNG	NM_000619	1149	GCTAAAACAGGGA AGCGAAA	1150	CAAACATTAATGGGGA TGCTC	1151	TGACTCTGAAACAGCATCT GACTCC	1152	GCTAAAACAGGGAAGCAAAAGGAGTGTGAGTGTCTG TTTCGAGGTGCGAAGCATCCCAATGATGTTG
IGF1	NM_000618	1153	TCGCGAGCTGTGA	1154	CGGACAGAGCGAGCT	1155	TGATTTGGCACCCTCTCAAG	1156	TCGCGAGCTGTGATCTAAGGAGGTGTGGAGATGTAT
IGF1R	NM_000875	1157	GCAITGTAGCCGA AGATTCA	1158	TTTCGGTAAATAGTCT GTCTCATAGATAIC	1159	CGGCTACATCAAAATCTCC GATTTTGA	1160	GCATGTGTAGCCGAAGATTTACAGCTCAAAATCGGAG ATTTTGGTATGACGCGAGATAICTATGAGACAGATA
IGT2	NM_000612	1161	CCGTGTCTCCGGA	1162	TGGACTGTCTCCAGG	1163	TACCCCGTGGGCAAGTCTCT	1164	CCGTGTCTCCGGAACACTTCCAGATACCCCGTGGG
IGFBP2	NM_000597	1165	GTGACAGCACCA	1166	CTTCAATACCCGACTT	1167	CTTCCGGCCAGCACTGCCCT	1168	GTGACAGCACCAATGAACATGTGTGGCGGGGAGGCG
IGFBP3	NM_000598	1169	ACATCCCAACGCA	1170	CCAGCCCTTGTGTCA	1171	ACACACAGAAAGGCTGTGA	1172	ACATCCCAACGCACTGTCTTGGAGTCTCAGACCTTCT
IGFBP5	NM_000599	1173	TGGACAGTACGCG	1174	CGAAGGTGTGGCACT	1175	CCGTCAAGCTACTCTCAATGC	1176	TGGACAGTACGCGGATGAAGCTGCCAGGCTATGGAGT
IGFBP6	NM_002178	1177	TGAACCGCAGAGA CCAACAG	1178	GTCTTGGACACCCGC AGAAT	1179	ATCCAGGCACTCTACCAGG CCCTC	1180	TGAACCGCAGAGACCAACAGAGGAATCCAGGACCT CTACACGCTCCAGCCAGCCAACTTCTCGGGTGTCCA
IL10	NM_000572	1181	CTGACCACGCTTT	1182	CAAAGCCAGAGAGA	1183	TTGAGTGTGTCTCTCTGACC	1184	CTGACCACGCTTTCTAGCTGTGTGAGCTGTGTCTCCCTG
IL11	NM_000641	1185	TGGAGGTTCAC	1186	TCCTGACCTTGCAGCT	1187	CTGTGATCAACAGTACCCTG	1188	TGGAGGTTCACAGTACCTGCTGTGATCAACAGTA
IL17A	NM_002190	1189	TCAAGCAACACTC	1190	CAGCTCTTCTTGGGT	1191	TGGCTTGTCTGTGATCAAGG	1192	TCAAGCAACACTCTTAGGGCTTGGCTTCTGTCTGTATC
IL1A	NM_000575	1193	GGTCTTGTGTAGA	1194	GGATGGAGTCTCAGG	1195	TCTCCACCTTGGCTCTGTGA	1196	GGTCTTGTGTAGAGGCTACTTTTACTGTAAACAGGCT
IL1B	NM_000576	1197	AGCTGAGGAAGAT	1198	GGAAAGAAAGGTGCTC	1199	TGCCACAGACCTTCCAGGA	1200	AGCTGAGGAAGATGCTGGTCTCCCTGCCACAGACCT
IL2	NM_000586	1201	ACCTCAACTCCTG CCACAAT	1202	CACGTGTTGTGACAA GTGCAAG	1203	TGCCACCTCTGTCTTGCAAT GCAC	1204	ACCTCAACTCTGCTCCCAATGTACAGGATGCAACTCC TGTCTTGCAATTGCACTAAGCTTGTGCTGTGCACAAA
IL6	NM_000600	1205	CTGGAACCTTCCA	1206	ACCAGGCAAGTCTCTC	1207	CCAGATTGGAAGCATCCATC	1208	CTGGAACCTTCCAAGATGGCTGTGAAAGAAATGGATG
IL6R	NM_000565	1209	CCAGCTTATCTCA	1210	CTGGCGTGAACCTT	1211	CTTTGGCTTCAAGGAGAG	1212	CCAGCTTATCTCAAGGAGTGTGGGCTTGTGGCTTCAC
IL6ST	NM_002184	1213	GGCTTAATGTTC	1214	AAAATGTGCTCTGG	1215	CATATGCCAGTGTGTCAC	1216	GGCTTAATGTTCAGATCTTCAAGAGTTCATATGCT
IL8	NM_000584	1217	AAGGAACCATCTC ACTGTGTGTAAAC	1218	ATCAGGAAGGCTGCC AAGAG	1219	TGACTTCAAGCTGGCCGCTG GC	1220	AAGGAACCATCTCACTGTGTGTAACAATGACTTCCAA GCTGGCCGTGGCTCTCTTGGCAGCTTCTCTGTAT
ILF3	NM_004516	1221	GACACGCCAAGTG	1222	CTCAAGACCCGGATC	1223	ACACAAGACTTCAAGCCGCT	1224	GACACGCCAAGTGGTGTCCAGGCCAGAGCCAAACGGGC

TABLA A

Símbolo Oficial	Número de Aislado	SEQ ID NO	Secuencia de código directo	SEQ ID NO	Secuencia de código inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
ILK	NM_0010147	1225	CTCAGGATTTCTC	1226	AGGAGCAGGTGGAGA	1227	ATGTGCTCCAGTGTAGGT	1228	CTCAGGATTTCTC
			GCATCC		CTGG		GCCT		TAGGTGCTGCTCCAGTCTCCAGTGTCT
IMMT	NM_006839	1229	CTGCTATGCCAG	1230	GCCTTCTGGCTTCT	1231	CAACTGCATGGCTTGAA	1232	CTGCTATGCCAGTCTCCAGGAACTGCAACAGGGCTG
ING5	NM_032329	1233	CTCTACAGCAAGTGT	1234	CATCTGTAGGTCTG	1235	CCAGTGTGCACTTTTGTGCTCA	1236	CTTCCAGCAAGTGTCAAGATACAGTGTGACGACAAAG
INHBA	NM_002192	1237	GTGCCCCGAGCCAT	1238	CGGTCTAGTGTGTG	1239	ACGTCGGGTCTCTACTGTCT	1240	GTGCCAGGACATATAGCAGCAGCTCCGGTCTCTC
INSL4	NM_002195	1241	CTGTCTATATTTGCC	1242	CAGATTCCAGAGCC	1243	TGAGAAGACATTCACCAACA	1244	CTGTCTATATTTGCCATCTGATGCTGTGAGAAAGATTCACCA
ITGA1	NM_181501	1245	GCCTCTCTGGAG	1246	CCGTGTAGATAATGAC	1247	CTGTGTGAGAGCTCTGGTAC	1248	GCCTCTCTGGAGATGTGCTCTATATTTCTGTGACAGC
ITGA3	NM_002204	1249	CCATGATCTCTAC	1250	GAAGCTTTGTAGCTTC	1251	CATCTGACCTGCTTGTAGC	1252	CCATGATCTCTACTCTGCTGTGTGTGAGTCTATACATCCA
ITGA4	NM_000885	1253	CAAGCTTCAAGTG	1254	GTCTGGCCGGATTC	1255	CGATCTGCACTGTAAATC	1256	CAACGCTTCAAGTGAATCAATCCCGGGGCAATTAACAG
ITGA5	NM_002205	1257	AGGCCAGCCCTAC	1258	GTCTCTCCACAGTCC	1259	TCGTAGCCCTTGTCTCTATC	1260	AGGCCAGCCCTACATATACAGAGCAAGAGCCGGATA
ITGA6	NM_000210	1261	CAGTGACAAACAG	1262	GTTTAGCCCTCATGGG	1263	TCGCCATCTTTTGTGGGAT	1264	CAGTGACAAACAGCCCTTCCAAACCAAGCAATCCCA
ITGA7	NM_002206	1265	GATATGATTGGTTC	1266	AGAACTTCCATTCCCC	1267	CAGCCAGGACCTGGCCATCC	1268	GATATGATTGGTGTGCTTGTGTGCTCAGCCAGGAGCC
			GCTGCTTTG		ACCACT		G		TGGCCATCCGGGATGAGTTGGATGGTGGGGAATGGA
ITGAD	NM_005353	1269	GAGCCTGGTGGAT	1270	ACTGTCCAGATGCC	1271	CAACTGAAAGGCCCTGACGTT	1272	GAGCCTGGTGGATCCATCGTCCCACTGAAAGGCCCT
ITGB3	NM_000212	1273	ACCGGAGAGCCCTA	1274	CTTTAAGCTCTTTTAC	1275	AAATACCTGCAACCGTTACT	1276	ACCGGAGGCCCTACATGACGAAATACCTGCAACC
			CATGAC		TGACTCAATCT		GCCTGAC		GTTACTGCGGTGACGAGATTGATCAGTGAAGAGC
ITGB4	NM_000213	1277	CAAGGTGCCCTCA	1278	GCGCACACCTTCACT	1279	CACCAACCTGTACCCGTTAT	1280	CAAGGTGCCCTCAGTGGAGCTACCAACCTGTACCC
ITGB5	NM_002213	1281	TCGTGAAAGATGA	1282	GGTGAACATCATGAC	1283	TGCTATGTTCTACAAACAC	1284	TCGTGAAAGATGACCAAGGAGGCTGTCTATGTTCTA
ITPR1	NM_002222	1285	GAGGAGGTGTGGG	1286	GTAATCCCATGTCCG	1287	CCATCTTAACGGAAACGAGCT	1288	GAGGAGGTGTGGGTGTTCCTGCTTCATCTCAACGGA
ITPR3	NM_002224	1289	TTGCCATCGTGTCT	1290	ATGGAGCTGGGATCA	1291	ICCAAGGTCTCGGATCTCAGA	1292	ITGCCATCGTGTGTGCTGCTGCTGTGATGATGAGAC
ITSN1	NM_003024	1293	TAACTGGGATGCA	1294	CTCTGCTTAACTGTGGC	1295	AGCCCTCTCTACAGCTTCCA	1296	TAACTGGGATGATGAGGAGCCAGCCCTCTCTCTAC
JAG1	NM_000214	1297	TGGCTTACACTGG	1298	GCATGATGTGTGAGAT	1299	ACTGATTTCCAGCCCAACC	1300	TGGCTTACACTGGCAATGGTGTGCTTCTGTGTGGTGT
JUN	NM_002228	1301	GACTGCAAGATGT	1302	TAGCCATAAGGTCCG	1303	CTATGACGATGCCCTCAACG	1304	GACTGCAAGATGGAACAGCCTTCTATGAGGATGC
			GAAACGA		CTCTC		CCIC		CTTCAACGCTCTGCTCTCCGCTCCGAGAGCGGACCT
JUNB	NM_002229	1305	CTGTGAGTGTCTG	1306	AGGGGTGTCTGTA	1307	CAAGGAGCAGGCCCTCTGAA	1308	CTGTGAGTGTGTCTGCTGGGTCAAGGGACAGCCCTT
KCN2	NM_021614	1309	TGTGCTATTTCATCC	1310	GGGCATAGGAGAAGG	1311	TTATACATTTCTACAAACAC	1312	TGTGCTATTTCATCTCCATACCTGGGAATATACATCA
KCTD12	NM_138444	1313	AGCAGTTACTGGC	1314	TGGAGACCTGTAGCAG	1315	ACTTATTGGCGAGCGCTCC	1316	AGCAGTTACTGGCAAGAGGAGGAAAGAGCGCTCCG
KHDRBS	NM_006558	1317	CGGGCAAGAAAGAG	1318	CTGTAGACGCCCTTT	1319	CAGACACAAAGGACCTTCA	1320	CGGGCAAGAAAGTGTGAGTAACTCAAGACACAAAGG
KIAA019	NM_014846	1321	CAGACACAGCTC	1322	AACATTGTGAGGCGG	1323	TCGCCAGTGTCCAGGACACAG	1324	CAGACACAGCTCTGAGGCCAGTAACTCATCCCCAG
KIAA024	NM_014734	1325	CCGTGGGACATGG	1326	GAAGCAAGTCCGCT	1327	TCGCTGTGTCTCTTTTGA	1328	CCGTGGGACATGGAGGTGTCTCCGCTAGTGTATCT
KIF4A	NM_012310	1329	AGAGCTGGTCTCC	1330	GCTGTCTTGTCTGT	1331	CAGGTACGCAAACTTGAAG	1332	AGAGCTGGTCTCTCCAAATACAGGTACAGCAACT
KIT	NM_000222	1333	GAGGCAACTGCTT	1334	GGCCTCGGCTTGAAG	1335	TTACAGGACAGCTCATGGCC	1336	GAGGCAACTGCTTATGGCTTAAATTAAGTCAGATGCG
			ATGGCTTTAATTA		CAT		GCAT		GCCATGACTGTGCTGTAAGATGCTCAAGCCGAGT
KLK1	NM_182923	1337	AGTGGCTACGGGA	1338	TGAGCCACAGACTGC	1339	CAACACGACAGCAAACTG	1340	AGTGGCTACGGGATGAATGGCCAAACGCGACAGA
KLIF6	NM_001300	1341	CACGAGACCGGCT	1342	GCCTTAGGACAGTCT	1343	AGTACTCTCTCAGAGACGGC	1344	CACGAGACCGGCTACTCTCGGCGCTCGGCTCTCTGG
KLK1	NM_002257	1345	AACACAGCCCAAGT	1346	CCAGGAGGCTCATGT	1347	TCAGTGAGAGCTTCCCAAC	1348	AACACAGCCCAAGTTTGTTCATGTCTAGTGAGAGCTTCC
			TTGTCTCA		TGAAG		CCCTG		CACACCTGGCTTCAACATGAGGCCCTCTCTG
KLK10	NM_002776	1349	GCCCAGAGGCTCC	1350	CAGAGGTTTGAACAG	1351	CTCTTCTCTCCAGTGGCC	1352	GCCCAGAGGCTCCATGTCCTATCTCTCTCTCTCCAG
KLK11	NM_006853	1353	CACCCCGGCTTCA	1354	CATCTTCCAGCAGAT	1355	CTCTCCCAACAAAGACCAAC	1356	CACCCCGGCTTCAACCAACAGCTCCCTCCCAACAAAG
KLK14	NM_022046	1357	CCCTTAAATGTT	1358	CTCATCTCTTGGCTC	1359	CAGACTTCAAGTCTGTGGCT	1360	CCCTTAAATGTTCTCTCTCTGTGTGACAGCACTTCAAGT
KLK2	NM_005551	1361	AGTCTCGGATTTG	1362	TGTACACAGCCCTT	1363	TTGGGAATGCTTCTCACACT	1364	AGTCTCTGTGTGTGGAGGCTGGGAGTGTGAGAAGC
KLK3	NM_001648	1365	CAAGCTTACCAC	1366	AGGGTGGAGGAAGACA	1367	ACCCACATGGTGTGACACAGT	1368	CAAGCTTACCACCTGACACCCCGGAGAGCTGTGTAC
KLK1K1	NM_007360	1369	TGAGAGCCAGGCT	1370	ATCTGTGCTCTCTTGT	1371	TGCTCAAAATCGAGCTT	1372	TGAGAGCCAGGCTCTCTGTATGTCTCAAAATGCCAGC
KPNA2	NM_002266	1373	TGATGTTCCAAAT	1374	AAGCTTCAAGTTG	1375	ACTCTGTTTTCACCACT	1376	TGATGTTCCAAATGAACGAATGGCATGGTGGTGA
KRT1	NM_006121	1377	TGAGCAACAAACCG	1378	TATCTGCTGTCTGATG	1379	CTTACGAAAGATGTGTGCTC	1380	TGAGCAACAAACCGAGTCTGACCTGGACGACATCA
KRT15	NM_002275	1381	GCTGTGTCTTCA	1382	CTTGTGTGTCTGATC	1383	TGAACAAAGAGGTGGCTCC	1384	GCTGTGTCTTCAAGCAAGCTGAGGAGCTGAACAAA
KRT18	NM_000224	1385	AGAGATCTGAGGCT	1386	GGCTTTTACTCTCTC	1387	TGGTCTTCTTCAATGAAG	1388	AGAGATCTGAGGCTCTCAAGGAGGAGCTGTCTCTCAT
KRT2	NM_000423	1389	CCAGTGAAGGCTC	1390	GGGATGGCTTGAAG	1391	ACCTAGACAGACAGATTTCC	1392	CCAGTGAAGGCTCTGTGTGTGTGGCGGGAATCTGTG
KRT5	NM_000424	1393	TCAGTGGAGAAAG	1394	TGCCATATCCAGAGG	1395	CCAGTCAACATCTCTGTGT	1396	TCAGTGGAGAAAGGATTTGGACCAAGTCAACATCTCTGT

TABLA A

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de codificador directo	SEQ ID NO	Secuencia de codificador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificar
KRT75	NM_004693	1397	TCAAAGTACAGTA	1398	ACGTCTTTTTCAGGG	1399	TTTCATTTCTACGACGCTTGC	1400	TCAAAGTACAGTACGAAATGAAATTAACAAGCGCA
KRT76	NM_015848	1401	ATCTCCAGACTGC	1402	TCAGGGAATTAGGGG	1403	TCAGGGAATTAGGGG	1404	ATCTCCAGACTGCTGGTCCAGGAAACCTTCCCTAC
KRT8	NM_002273	1405	GGATGAAGCTTAC	1406	ACATAAGCTGCCTGA	1407	CGTCGGTACAGCCCTTCCAGG	1408	GGATGAAGCTTACATGAACAAGTACAGCTGGAGTAC
L1CAM	NM_000425	1409	ATGAACAAGGTAG	1410	GGAAAGTTGAT	1411	ATCTACGTTGTCCAGCTGCC	1412	TCGGCTGGAAAGGGCTGACCGAGAGATCAACTTCT
L1AG3	NM_002286	1413	CTCTTAGAGCAAG	1414	CGGTCTTGTTCAGC	1415	TTATCTTGTCTGAGCTGT	1416	CCCTTAGAGCAAGGGATTCACCTCTCCGACGGCTAC
L1MA3	NM_000227	1417	CTCTGACACGAAAG	1418	TTGGGTACATGTCAG	1419	TTCTTCTGAGCATGGCT	1420	CTCTGAGCAATGCTACATCTACGTTGTCTGACGCTG
L1MA4	NM_002290	1421	GATGCACTGCGGT	1422	CAGAGGATACGCTCA	1423	CTCTCATCGAGGAAGGAA	1424	GATGCACTGCGGTAGCAGAGGCTCTCCATCGAGGAA
L1MA5	NM_005560	1425	CTCTGCGCCAAACA	1426	ACACAAGGCCAGCC	1427	CTGTCTGAGCATGGCT	1428	CTCTTGCCCAACAGCACTGCATCAAGAGAGGCGCTG
L1AMB1	NM_002291	1429	CAAGGAGACTGGG	1430	CGGAGAACTGACAG	1431	CAAGTGCCTGTACACACGG	1432	CAAGGAGACTGGAGGTTGCTCAAGTGCCTGTACCA
L1AMB3	NM_000228	1433	ACTGACCAAGCT	1434	GTACACATTTGACGA	1435	CCACTGCGCATACTGGGTGC	1436	ACTGACCAAGCTGAGACCTACTGACACCCAGTATGG
L1AMC1	NM_002293	1437	GCCGTGATCTCAG	1438	ACCTGCTTGCCTCAAG	1439	CTCTGGTACTTTCATTTGCTCC	1440	GCCGTGATCTCAGACAGCTACTTTCTCTCGGTACTCA
L1AMC2	NM_005562	1441	TTGAAGCA	1442	ACTCCCTGAAGCCGA	1443	AGGTCTTATCAGCACAGTCT	1444	ACTCAAGCGGAAATGAAGAGATAGTGGTCTTATCAG
L1APM5	NM_006762	1445	TGCTGGACTTCTG	1446	TGAGATAGGTGGGCA	1447	TCTGACCTCTCTGAGCTCC	1448	CACAGTCTCCGCTCTGGATTCAGTGTCTCGCTTC
L1GALS3	NM_002306	1449	AGCGGAAATGGC	1450	CTTTGAGGGTTTGGGT	1451	ACCCAGATACGCATCATGG	1452	TGCTGGACTTCTGCTTGAGCATCTGACCTCTGTCAG
L1JG3	NM_002311	1453	GGAGGTGGAGAAAG	1454	ACAGGTGTCTACACG	1455	CTTGAGCGCTAGAGCTCTCTC	1456	GGAGGTGGAGAAAGGAGCGCGGACAGAGACGAGCTCT
L1MS1	NM_004987	1457	TGAACAGTAATGG	1458	TTCTTGGGAATGCTG	1459	CTTGAGCGCACACGAAACA	1460	TGAACAGTAATGGGGAGCTGTACCATGAGCAGTGT
LOX	NM_002317	1461	CCAAATGGGAGAAAC	1462	CGCTGAGGCTGTGTAC	1463	CAGGTTCAGCAAGTGAACA	1464	CCAAATGGGAGAAACACGGGCGAGGTGTTCAGCTTGT
L1RP1	NM_002332	1465	TTTGGCCCAATGG	1466	GTCTCGATGCGGTCTG	1467	TCCCGGCTGGGCGCTCTAC	1468	TTTGGCCCAATGGGCTAAGCTTGACATCCCGGCTG
LTBP2	NM_000428	1469	GCCTAAG	1470	TAGAAAG	1471	TCCCGGCTGGGCGCTCTAC	1472	GGCCACCTCTCTTGAGTGTGCTCTTGCAGCCGAT
LUM	NM_002345	1473	GGCTCTTTTGAAG	1474	AAAAGCAGCTGAAAC	1475	CTTGACGCTTATCCATCTCC	1476	GGCTCTTTTGAAGGATTTGGTAAACCTTGACCTTATCC
MAGEA4	NM_002362	1477	GCATCTAACAGCC	1478	CAGATGAAGAAATGG	1479	AGCAATC	1480	ATCTCAGCAATCGCTGGTGAAGAGAGATGCTGT
MANF	NM_006010	1481	CAGATGTGAAGCC	1482	AGGGAATCCCTCA	1483	CAGTCTCTTGTGCTGTGT	1484	GCATCTAACAGCCCTGTGTGACAGAGCTTCTCTGCTTC
MAOA	NM_000240	1485	GTGTACGCCAAAG	1486	CGACTACGTGGAACA	1487	TTCTGATGATGCTGGCCCT	1488	GTGTACGCCAAAGCATGGAGATCAAGAGAAAGGGA
MAP3K5	NM_005923	1489	AGGACCAAGAGGC	1490	CTGTGGCAATTTCA	1491	CCGCGATCTGCTCTCTCT	1492	AGGACCAAGAGGCTAGGAAAGACAGCAGACATCTG
MAP3K7	NM_145333	1493	CAGGCAAGAACTA	1494	CCTGTACCAGGCGAG	1495	TGCTGGTCTTTTCATCTG	1496	CAGGCAAGAACTAGTTTGCAGAACTGGACAGGATGA
MAP4K4	NM_004834	1497	TCGCCAGATTTC	1498	ATGTAT	1499	GTCC	1500	AAAGGACCCAGCAAAATACATCTCGCTTGGTACAGG
MAP7	NM_003980	1501	GAGGAACAGAGGT	1502	CTGCTTCTCTCGAAG	1503	AAGCTTCTTGTCTCTCTG	1504	TGCGCCAGATTTCCTGAGACTGCGACGAGGAGAACAA
MAPKAP	NM_004635	1505	AAGCTGCAGAGAT	1506	GTGGCAATGTTATG	1507	CATGTACAACAAGGCTCCG	1508	GAGGAACAGAGGTTCTGCTGCTTCTCAATGTAACAACA
K3			AAATGCCG		GCTG		ATTGGCATGCCATCCAGTT		AAGCTGCAGAGATATGCGGGATATTGGCAGTGCCA
MCM2	NM_004526	1509	GACTTTTGCCCGC	1510	GCCATCACTGTCTC	1511	TCG	1512	TCCAGTTCTGCACAGCCATAACATTGCCCCAC
MCM3	NM_002388	1513	TACCTTTC	1514	AGTATGAAGAG	1515	ACAGTCAATGTTGTACAGC	1516	GACTTTTGCCCGCTACCTTCTCAATGTAAGGAGTGAAC
MCM6	NM_005915	1517	GGAGCAACAATCCC	1518	ATCTCTGGATGGTG	1519	TGCGCTTCTGCTACAAGG	1520	GGAGCAACAATCCCCTTGAGACAGATATATGGCTTTC
MDK	NM_002391	1521	GGAGCCGACTGCA	1522	GACTTTGGTGCTGT	1523	CAGTTTCAATACCAACACAG	1524	TGATGTTCTATGTTGTCACATTCATCAGAGTTTCAT
MDM2	NM_002392	1525	CTACAGGACGCC	1526	ATCCCTGATGATG	1527	GCCTTACAGC	1528	ACCAACACAGCTTCAGCACATCTCTTGGTGGTTC
MEF1K	NM_014791	1529	AGGATCGCTGTGTC	1530	TGCACATAAGCAACA	1531	TGCGGTTGTTCTTCCGTCAG	1532	GGAGATCGCTGTGTCAGAGAGAGACCCGGGTGTGCT
MET	NM_000245	1533	GACATTTCCAGTGC	1534	CTCCGATCGCACACA	1535	CGCTCTCTGCCCCACCCCT	1536	GACATTTCCAGTCTGCTGCTCAATGCTCTCTGCCCC
MGMT	NM_002412	1537	GTGAAATGAACG	1538	GACCTGTCTACAAAC	1539	TTTGT	1540	ACCTTTGTTCAGTGTGGCTGGTGGTCCACGCAAAATGT
MGST1	NM_020300	1541	ACGGATCTACCAC	1542	TCCATATCAACAAA	1543	GACCTCTTGGGGAAGCTGG	1544	GTGAAATGAACGACCAACACTGTCGACGCTCTTGG
MICA	NM_000247	1545	ATGGTGAATGTCA	1546	AAAACCTCAAG	1547	TTTGACACCCCTTCCCGAGC	1548	ACGGATCTACCACCACTTGCATATTTGACACCCCTT
						CA	CGAGGCTCAGAGGGCAAC		CCCCAGCCAAATAGAGCTTTGAGTTTCTTGTGGAT
									ATGGTGAATGTCAACCCGCGAGCGAGGCTTCAGAGGGC

TABLA A

Emblema Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cebador directo	SEQ ID NO	Secuencia de cebador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
MIK167	NM_002417	1549	GATTCACACAGGG	1550	TCCAAAGTCTCTCTG	1551	CCACTCTCTCTTGAACACC	1552	GATTCACACAGGGCAGAACAGGGAGGGTGTCAAG
MLXIP	NM_014938	1553	TGCTTAGCTGGCA	1554	CAGCTTACTTCTCAT	1555	CATGAGATGCGAGGAGACC	1556	TGCTTAGCTGGCATGTGGCCGATGAGATGCCAGGA
MMP11	NM_005940	1557	CCTGGAGGCTGCA	1558	TACAAATGGCTTTGGA	1559	ATCCTCTCTGAAGCCCTTTC	1560	CCTGGAGGCTGCAACATACCTCAATCTCTCTCCAGG
MMP2	NM_004530	1561	ACATACC	1562	GGATAGCA	1563	GCAGC	1564	CCGATCTCTCTGAAGCCCTTTTCGACACATGCTAT
MMP7	NM_002423	1565	GGATGGTAGCAGT	1566	GGAAATGTCCCATACC	1567	CCCTGATGTGTAACCTCATG	1568	GGATGGTAGCAGTCTAGGGATTAACCTCTCTGTATGCT
MMP9	NM_004994	1569	CAGGCAATTAAC	1570	CAAGAA	1571	AACCTGGC	1572	GCAACCTAGAACTTGGCCATCTTGGGATAGGAGAC
MPLD2	NM_001584	1573	GAGAACCAATCTC	1574	CACCGAGTGTAACT	1575	CACCGAGTGTGTGTGACG	1576	GAGAACCAATCTCCTGACAGCAGCAGCTGGAGAGAC
MRC1	NM_002438	1577	CGGACCAACCTC	1578	AGGGCAATTAAGAGCT	1579	ATTTGACCTTCCAAACCCAC	1580	CGGACCAACCTCTCAATTAATTTGACCTTCCAAACCC
MRPL13	NM_014078	1581	CTTGACCTCAGGA	1582	GGACTGGGGTCACTC	1583	CCAAACCGCTGTGTGAAGCTCA	1584	CTTGACCTCAGGACTCTGGATTTGACCTTAACAGTCTG
MSH2	NM_000251	1585	TCCGGTTTCCCTTCG	1586	GTGGAAAACCTGGG	1587	CGGTGTGAAATTAATGTCTC	1588	TCCGGTTTCTCTCTCTTCTAGGTCGGCTGGAATTAATG
MSH3	NM_002439	1589	GATGCAGAAATTGA	1590	TCCTTGGCAAGTGGT	1591	CAAGAAGATTTACTTCTCTCT	1592	GATGCAGAAATTGAGGAGACCTTTACAAGAAGATTGA
MSH6	NM_000179	1593	TGATTACCAATCAT	1594	CTTGTGAAAATGCCA	1595	GCAG	1596	TGATTACCAATCATGCTCAAGATTTGCTCTCTATGTCTC
MTA1	NM_004689	1597	GGCTCAGA	1598	TCCAC	1599	CCAGTGTCCGCAAGGAGC	1600	TGCAGAAAGAGCACAATTTGGATTTGGATGGCAT
MTN	NM_145808	1601	TCTATTGGGGGAT	1602	CAAAATTTGCGAGTGGT	1603	CCGTTACCAAGCTGGAAATTC	1604	TCTATTGGGGGATGAGGAGAAAGCGCTCTCTTGGCGG
MTSS1	NM_014751	1605	CCGCCCTCACCTG	1606	GGATAAGTTAGCCG	1607	CCAGTGTCCGCAAGGAGC	1608	CCGCCCTCACCTGCAAGAAACCGCTCTCTTGGCGG
MUC1	NM_002456	1609	AAGAGA	1610	CGCTTCT	1611	G	1612	ACACTGGGGGAGGAGGAGAAAGCGCTCTCTTGGCGG
MVP	NM_017458	1613	ACGAGAACGAGGG	1614	CAGCAGCAGAAATTC	1615	AAGCTGCCACAACTCTGCTG	1616	ACACTGGGGGAGGAGGAGAAAGCGCTCTCTTGGCGG
MYBL2	NM_002466	1617	CATCTATGT	1618	CAGTGTAGGTGCTTC	1619	CAATCT	1620	TTGGAAGGAACTCTCTCTCAATTTGACAGCAGATCT
MYBPC1	NM_002465	1621	AGATG	1622	TTCCAGTATTC	1623	CCGTTACCAAGCTGGAAATTC	1624	TTGGAAGGAACTCTCTCTCAATTTGACAGCAGATCT
MYC	NM_002467	1625	AGAGACTA	1626	CAGCAATTAAGTGGCT	1627	GGCA	1628	GGCCAGATCTGTGGTGTGACAAATTTGACTCTGGCTT
MYLK3	NM_182493	1629	TCCCTCACCTCGG	1630	CGGTGTGTGCTGATCT	1631	ACC	1632	CCGAGAAGGTACCATTAATGTCCACGACGTGGAG
MYO6	NM_004999	1633	CACCTGACTGAGC	1634	GCATGTAGGTGCTTC	1635	CGCACCTTCCGGTCTTTC	1636	ACGAGAAGGTGGCGCTGTGATTTGGAAGCAGCTACA
NCAM1	NM_000615	1637	TGGATGT	1638	CAATCT	1639	ATGCT	1640	GCCGAGATCGCAAGATGTGTGACAGGAGGAGAC
NCAPD3	NM_015261	1641	AAGCAGTCTGGA	1642	CAGCAATTAAGTGGCT	1643	GGCA	1644	GGTCAAGTGTGACAGTGTGACAGTCTTGAGACAGAT
NCOR1	NM_006311	1645	TAGTCCCAAGCTG	1646	CAGCAATTAAGTGGCT	1647	GGCA	1648	AGATCTGTGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGC
NCOR2	NM_006312	1649	TCGTTGCTTAGAC	1650	CAGCAATTAAGTGGCT	1651	GGCA	1652	TAGTTCCTCAGCTGACCATCAAAAAGGTGGATGAAGA
NDRG1	NM_006096	1653	AACGTTTACAGCC	1654	CTCCAGAGAGTGGC	1655	CTAGCTTACAGCAGGCGCT	1656	TAGTTCCTCAGCTGACCATCAAAAAGGTGGATGAAGA
NDUF55	NM_004552	1657	CGTCACTACGAA	1658	GAGCACTGGGTACA	1659	CCATATAGGACAAAGCGTGG	1660	TAGTTCCTCAGCTGACCATCAAAAAGGTGGATGAAGA
NEK2	NM_002497	1661	AGGGCAACATTCC	1662	CAGTGTCTTACTTC	1663	CTGCAAGGACACTATCA	1664	CCGTTTACAGCAGGCGCAAGAAAGGCGGCGCTGTGC
NETO2	NM_018092	1665	AGAAAGTCAAGG	1666	AGGCCAAGGCTTTTC	1667	TGCTTCCCGGGCTGAGACT	1668	CCGTTTACAGCAGGCGCAAGAAAGGCGGCGCTGTGC
NEXN	NM_144573	1669	GTGAGGACGCGG	1670	TGCCAATGGTGTACA	1669	T	1670	CCGTTTACAGCAGGCGCAAGAAAGGCGGCGCTGTGC
NFAT5	NM_006599	1673	AGGAGGAGGAAGA	1674	AGCGTAAATCAAGG	1675	AGCAACCTTTTCTCTCCAT	1676	AGGAGGAGGAAGAAGGTAGCATCATATGGCTCCA
NFATC2	NM_173091	1677	CTGAACTCTCTC	1678	GAGCTCTGATCTGG	1679	TCATCTTACAGTCTGCTTAT	1680	AGGAGGAGGAAGAAGGTAGCATCATATGGCTCCA
NFKB1	NM_003998	1681	CAGTCAAGTTCAG	1682	AGGAACTGATGGCA	1683	CTAGCTTACAGTCTGCTTAT	1684	CTGAAACCTCTCTCTGGTACCGGAGAAATCAGTCCCG
NFKBIA	NM_020529	1685	CAGTCAAGTTCAG	1686	AGGAACTGATGGCA	1687	CTAGCTTACAGTCTGCTTAT	1688	CTGAAACCTCTCTCTGGTACCGGAGAAATCAGTCCCG
NME1	NM_000269	1689	CAGTCAAGTTCAG	1690	AGGAACTGATGGCA	1691	CTAGCTTACAGTCTGCTTAT	1692	CAGTCAAGGTTCAGAGGTTCAGGCTGGCTTACCC
NNM1	NM_006169	1693	CCAACTCTCAGA	1694	AGGAACTGATGGCA	1695	CTAGCTTACAGTCTGCTTAT	1696	CAGTCAAGGTTCAGAGGTTCAGGCTGGCTTACCC
NOS3	NM_000603	1697	CCAACTCTCAGA	1698	AGGAACTGATGGCA	1699	CTAGCTTACAGTCTGCTTAT	1700	CAGTCAAGGTTCAGAGGTTCAGGCTGGCTTACCC

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO.	Secuencia de cebador directo	SEQ ID NO.	Secuencia de cebador inverso	SEQ ID NO.	Secuencia de sonda	SEQ ID NO.	Secuencia de amplificación
NOX4	NM_016931	1701	CCTAATCGCAGCCTATACCT	1702	TGCTGGAACTTCTCTG	1703	CCGAACACTTCTGGCTTAC	1704	CTCAACTGCAGCCTTATCTCTTTACCAATGTGCCGA ACACTCTGGCTTACCCTCCGAGGATACACGAAGGATTC
NPBWR1	NM_005285	1705	TCACCAACCTGTT	1706	GATGTGTATGGGCAG	1707	ATGCGCGAGAGCTCTTCAC	1708	TCACCAACTGHTATCTCAACTGGCCTATCGCCGA
NP01	NM_002520	1709	AATGTGTCCAGGTTCTATTC	1710	CAAGCAAAAGGTGGA	1711	AACAGCAATTTGGACAACA	1712	AATGTGTCCAGGTTCTATTCGCAAGATGTGTGTC
NRG1	NM_013957	1713	CGAGACTCTCTCTCATAGTAAAGGTA	1714	CTTGCGGTGTGGAAA	1715	ATGACACCCCGGCTCGTAT	1716	CAAAAGCTGTTAGTTTAAAGATGGAATCCTCAC
NRIP3	NM_020645	1717	CCCACCAAGCATGTA	1718	TGCTCAATCTGGCCCT	1719	AGCTTCTCTACCCCGGCAT	1720	CGCAACAGCATGAGGAGAAAGATCTTCTACCCCA
NRP1	NM_003873	1721	CACACTCTCTCCACGCGATTTC	1722	CCCAGCAGCTCCATTTCTGA	1723	CAGGATCTACCCGAGAGAG	1724	CAGCTCTCTCACGCTATTCACAGGATCTTCTACCCCA
NUP62	NM_153719	1725	AGCCTCTTTGCGTCAATAGC	1726	CTGTGGTCAAGGGG	1727	TCATCTGCCACCACTGGACT	1728	GAGAGCACTCATGGCGGACTGGGGCTCAGAAATGGA
OAZ1	NM_004152	1729	AGCAAGGACAGCT	1730	GAAGACATGGTGGC	1731	CTGCTCTCAGCGAACTCA	1732	AGCCTTTGGCTCAATAGCAACTGCTCTCAACTCAT
OC1N	NM_002538	1733	CCCTCCATCCGA	1734	GACGCGGAGTGTAG	1735	CTCTCCCTCGGTGACCAAT	1736	CGCCACTGGACTCTCTCTGTACCCCTGTGAC
ODC1	NM_002539	1737	AGAGATTCACCCGCGATATCA	1738	CGGGCTCAGCATGA	1739	CAGCGTTGGACAATACTTT	1740	AGAGATCACCGGCTTAATCAACCCAGGTTTGGACAAT
OLEML2	NM_015441	1741	CATGTGTGGAAAGGA	1742	CACCAAGTTTGGTGGT	1743	TGGCTTGGATCTCTTGAAGC	1744	ATATCTCCGTCAGACCTCTGGAGGAGAAATCATAGCT
OLEML3	NM_020190	1745	TCAGAACTGAGGCTCAGAACTCAAGA	1746	CCAGATAGTCTACTT	1747	CAGAGCATCCACTCTCCCGG	1748	TCAGAACTGAGGCGGACACCATCTCCGGGAGAGTGG
OMD	NM_005014	1749	CGTAACCA	1750	CAGTCACAGCCTCAA	1751	TCGATGCAATTCAGCAAC	1752	CGCAACTCAACTCTACCTTCAATTAATGAATGAG
OR51E1	NM_152430	1753	GCATGCTTTGAGG	1754	AGAAATGGCAGCA	1755	TCTCATCTCACTCTCATCC	1756	GCATGCTTCAAGCATTTGACATCTCTATCTCACTCC
OR51E2	NM_030774	1757	TATGTTGCCAAAA	1758	GTCTCTGTACAGCT	1759	ACATAGCTCAGACCCGTGTT	1760	TATGTTGCCAAAAACAACATCATGACAGCAACGGGTG
OSM	NM_020530	1761	GTCTCTGACAGGG	1762	AGGTGCTGTGTTGG	1763	CTGAGCTGGCTCTCTATGCC	1764	TATCTGCAAGGAGGCTGACAGCTGAGCTGGCTCT
PAGE1	NM_003785	1765	CAACCTTGACGGAAGTGGAAATC	1766	CAGATGCTCCCTCAT	1767	CCTCT	1768	CTTCTGAGAGGTGGAAATCAACCACTCAAAATGAC
PAGE4	NM_007003	1769	GAATCTCAGCAAGAGGAACCA	1770	GTCTTCTGATCGGAGGTGTT	1771	CCTCTGCAATCAAGGATAT	1772	GAATCTCAGCAAGGAACCACTCACTGACAACTACG
PAK6	NM_020168	1773	CTCCAGGTACCT	1774	GTCCCTTCAGGCCAG	1775	AGTTTCAGGAAGGCTGCCCT	1776	CTCCAGGTACCTCCAGCCAGCTGTTTCAGGAAGGCTG
PATE1	NM_138294	1777	TGGTAATCCCTGG	1778	TCCACCTTATAGCCTTT	1779	CAGCAGATGCTTTTGGCAG	1780	TGGTAATCCCTGGTAACCTTCACTGCTGCTCAAG
PCA3	NR_015942	1781	CTGTATTGTGAG	1782	AGAAAGGGAGGATGC	1783	CTGAGATGCTCTCTGCTCTC	1784	CTGATTTGTCAGGAGCAAGCACTGAGATCTTCCCTG
PCDHGB	NM_01827	1785	CCCAGCTGTGAAG	1786	GAAACCGCAGTCCCT	1787	ATTCTAAACAGGAGCC	1788	GGCTGCTTGAAGCAGATAAGAAATCTCTAACTG
PCNA	NM_002592	1789	GAAGGTGTTGGAG	1790	GGTTACACCGCTGG	1791	ATCCAGCAGGCTCTGTGA	1792	GAAGGTGTTGGAGGCACTAAGGACTCATCAAGCA
PDE9A	NM_0010015	1793	TTCCAACAACCTTCCGGCAC	1794	AGACTGCAGAGCCAG	1795	TACATCATCTGGGCTCACGCA	1796	TTCCAACTCTCGGCACTGCTCTGCTGGGCCCGAGA
PIDGFRB	NM_002609	1797	CGAGCTTCTCTTCC	1798	GGGTGGCTCTCATCT	1799	TCAAATGTCCCTGTGCCGAGT	1800	TCAGTCTCTCTCCAGCTTACGATCTGCAATGCT
PECAM1	NM_000442	1801	TGTATTCAAGACCTCTGTGCAT	1802	TTAGCTTGAGGAAT	1803	TTTATGAACCTGCCCTGCTC	1804	TGTATTCAAGACTCTGTGCACTTATTTATGAACCT
PEX10	NM_153818	1805	CGGAGAGTTCCTCTCC	1806	ATCTGTGTCCAGGCC	1807	CTACCTTCGGCACTACCCGCT	1808	GGCTGCTTCCCAAGCAAGCAAGCACTCTCAGCT
PGD	NM_002631	1809	ATTCCCATGCCCT	1810	CTGGCTTCAAGCATC	1811	ACTGCTCTCTCTTCTATGA	1812	TCAGTCTCTCTCCAGCTTACGATCTGCAATGCT
PGF	NM_002632	1813	GTGGTTTCTCTCTG	1814	AGCAAGGGAACAGCC	1815	ATCTCTCAGAGCTCCGAG	1816	TGGTGTCTCTCTGGAGGCCCTTGGCTGGGGAGTCT
PGK1	NM_000291	1817	AGAGCCAGTTGCTGTAGAATCT	1818	CTGGCTCTACACAGT	1819	TCTCTGCTGGGCAAGGATGT	1820	AGAGCCAGTTGCTGTAGAATCTAAATCTTCTGCTGGG
PGR	NM_000926	1821	GATAAAGAGGATCCGTAGAACTCA	1822	TCACAA	1823	TAAATTCGCTCCAGGCC	1824	CATTAAGGAGCGGCTGCTCACTAAATTCGCTGCGCA
PHF2	NM_020432	1825	GATATGGCTGAG	1826	GGTTTGGGTGTCTTG	1827	ACAATCTGGCAATGCACAGT	1828	GATATGGCTGATGCTGCTCTCTGGGAACTGTGCTATGC
PIK32A	NM_002645	1829	ATACCAATATCAGCGCACAAAC	1830	CACACTAGCAATTTTCTCCGCAATA	1831	TGTGCTGTGACTGGACTTAA	1832	ATACCAATCAGCGCAACAAAGCAACATATCGCGAGAAA
PIK3CA	NM_006218	1833	GTGATTGAAGAGC	1834	GTCTCTCTCGGTGGGAAT	1835	TCTGCTTCTCGGATACAG	1836	TGTGTTGAAGAGCATGCCAATTTGCTGTATCTCCCA
PIK3CG	NM_002649	1837	GGAGAACCTCAATG	1838	TGATGCTTAAAGCAGG	1839	TCTTGGCAATTACTTGCAC	1840	GGAGAACCTCAATCTCACTCCATCTCTTGGACAAAT
PM1	NM_002648	1841	CTGCTCAAGGACA	1842	GGATCCACTCTGGAG	1843	TACACTCGGGTCCCATCGAA	1844	CTGCTCAAGGACAGGCTCTACACGGACTTCGATGGG

TABLA A

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de receptor directo	SEQ ID NO	Secuencia de receptor inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
PLA2G7	NM_005084	1845	CCTGCTGTGGTT	1846	TGACCCATGCTGATG	1847	TGGCAATACATAAATCCCTGT	1848	CCTGCTGTGGTTATCTCTTTTGACTGGCAATACATA
PLA2U	NM_002658	1849	GTGGATGTGCCCT	1850	CTCGGATTCUAGGGT	1851	AAGCAGGGCTGTACACGAG	1852	GTGGATGTGCCCTGAAGGACAAAGCCAGGCGGTCTACA
PLAUR	NM_002659	1853	CCCATGGATGCTC	1854	CCGGTGGCTACACAGA	1855	CATTGACTCGGAGGCCCA	1856	CCCATGGATGCTCTCTGAAGAGACTTTCTCTCATTGA
PLG	NM_000301	1857	GGCAAAATTTCCA	1858	ATGTATCCATGAGCG	1859	TGCACGGCTGGGACTCTCA	1860	GGCAAAATTCGAAGACCATGTCTGGAGCTGGAAATGC
PLK1	NM_005030	1861	AATGAATACAGTA	1862	TGTCTGAAGCATCTTC	1863	AACCCCGTGGCCGCTCC	1864	AATGAATACAGTAATCCCAAGCACATCAAGCCCGTGG
			TTCCCAAGCACAT		TGGATGA				GCCGCCCTCCCTCATCTCCAGAAAGATGCTTCAGACA
PLD2	NM_000935	1865	CAGGGAGTGGTT	1866	TCTCCAGGATGCAT	1867	TCCAGCCCTTTTCTGTGTGAC	1868	CAGGGAGTGGTTGCAAAATTTCTAAGGTACAAATTCG
			GCAAAAT		GAAG		TCAA		TCTATTTGAGTACACACGAAAGAGCTGGAGCTTCAATGC
PLP2	NM_002668	1869	CCTGATCTGCTCA	1870	GCAGCAAGGATCAIC	1871	ACACAGGCTACCTCTCCCT	1872	ATCTCTCCCTGAGCCGCTGACGATCCAGGGCTCT
PNLIPRP	NM_005396	1873	TGGAGAAGTGAA	1874	CACGGCTTGGGTGTA	1875	ACCCTGCTCAGTCCACA	1876	TGGAGAAGTGAACTGATCTGTGTGGACTGGAGGC
POSTN	NM_006475	1877	GTGGCCCAATTAG	1878	TCACAGGTCCAGCA	1879	TCTCCATCTGGCTCAGAG	1880	GTGGCCCAATTAGGCTTGGCACTCTCTCTGAGGCCA
PPAP2B	NM_003713	1881	ACAAGCACCATCC	1882	CACGAAGAAACTAT	1883	ACCAGGCTCTTGAGCAAA	1884	ACAAGCACCATCCAGTGTGTCTCTGGCAGGATTTGC
PPF1A3	NM_003660	1885	CCTGAGCTCCGT	1886	AGCCACATAGGGATC	1887	CACCACTTACCTTCTGTG	1888	CCTGGAGCTCCGTCTACTCTCAGGCACCCACTTACCT
PPP1R12	NM_002480	1889	CGCAAGGGGGTTG	1890	TGCTGGCATCTCTA	1891	CCGTTCTTCTCTTTCGAG	1892	CGCAAGGGGGTGATATAGAAAGCAGCTCGAAAGGAA
			ATATAGA		AGCA		CTGC		GAAGAAGCGATCATGCTTAGAGATGCCAGGCA
PPP3CA	NM_000944	1893	ATCTCCGAGGCC	1894	GGAGCTCTGTGT	1895	IACATGCGGTACCTTGCAIC	1896	IATCTCGAGCCACGAAGCCCAAGATGACAGGATAC
PRIMA1	NM_178013	1897	ATCTCTTCCCTGA	1898	CCCAGCTGAGAGGGA	1899	TGAGCCTATCCAGGCTCTAG	1900	ATCTCTTCCCTGAGCCGCTGACGATCCAGGGCTCT
PRKAR1	NM_002735	1901	ACAAACCATGAC	1902	TGTCATCCAGGTGAG	1903	AGGCCATCTCCAAGAAGCT	1904	ACAAACCATGAGCTGCTGGCCAAAGGCCATCTCCA
PRKAR2	NM_002736	1905	TGATAATCGTGGG	1906	GCACAGGAGAGGTA	1907	CGAACTGGCTTAATGTACA	1908	TGATAATCGTGGGAGTTTCGGCCAACTGGCCCTTAAT
			AGTTTCG		GCAGT		ATACACCCA		GTACAAATACACCCAGAGCAGCTCAATCACTGTCTAC
PRKCA	NM_002737	1909	CAAGCAATGCTGC	1910	GTAAATCCGCCCT	1911	CAGCTCTGGGAATGGATC	1912	CAAGCAATGCTGCATCAATGTCTCCAGCTCTGCGG
PRKCB	NM_002738	1913	GACCCAGCTCCAC	1914	CCCATTACGTACTCC	1915	CCAGACCATGAGCCGCTGT	1916	GACCCAGCTCCACTCTCTCTTCCAGCCATGGACCCG
PROM1	NM_006017	1917	CTATGACAGGCAAT	1918	CTCCAACCAATGAGGA	1919	ACCAGGCTGTGHTCTCAA	1920	CTATGACAGGCAATCCCTCCGACCAACCCGAGGCTG
PROS1	NM_000313	1921	GCAGCACAGGAAT	1922	CCCACATATCAAGCT	1923	CTCATCTGACAGCTGACAG	1924	GCAGCACAGGAATCTCTCTTGGCAGCTGTGAGCTGTG
PSCA	NM_005672	1925	ACCGTATCAGCA	1926	CGTATGHTCTTCTTG	1927	CCGTGATCATCCACGAG	1928	ACCGTATCAGCAAGGCTGAGCTGTGAATGCTGCTG
			AAGGCT		CCC		TTCA		GATGCTACAGGACTACTACTGTGGGCAAGAAAGAC
PSMD13	NM_002817	1929	GGAGGAGCTCTAC	1930	CGCATCTGACAAA	1931	CTGGAAGTGTGACTGATGC	1932	GGAGGAGCTCTACACGAAGAAGTTGTGGCATCAGCT
			ACGAGGAG		ATCA		CACA		GACATTCAGGTGCTGATTTGTGGAGATCCG
PTCHI	NM_000264	1933	CCAGGACAAAGCC	1934	TACTCTGAGGCTCT	1935	CTGGAACAAAGGCTGAGAAT	1936	CCAGGACAAAGCCGACTACATGCTGCTGAAACAAGGCT
PTEN	NM_000314	1937	TGGTAAAGTGAAG	1938	TGCAATATCAATAC	1939	CTTTCAGCTTACAGTGA	1940	TGGTAAAGTGAAGTACAAATCAATGTGTGACCAAT
PTGER3	NM_000957	1941	TAAGTGGGCAAC	1942	ACCAGTTCGT	1943	ATTGCTGCA		CACGTAAAGCTGGAAGGAGGACGAACCTGGTGAATG
P1GS2	NM_000963	1945	GAAATCATCACA	1946	CTGTACTGGGGTGG	1947	CTTACCACAGCAACCTGC	1948	TAAGTGGGCAACCTTTCTTCTGCTCTGCTGCTTGGC
			GGCAAAATG		AACA		CA		GAAATCATCAGCAGCAATTGTCTGGCAGGTTGCT
PTHIR	NM_000316	1949	CGAGGTACAACT	1950	CGGTGCTTTCGCTTG	1951	CCAGTGCCAGTGTCCAGCGG	1952	CGAGGTACAACTGAGATCAAGAAATCTTGGAGCCG
			GAGATCAAGAA		AA		CT		CTGGACATCTGGACTGAGCTTCAAGCGAAAGGACAG
PTH1H	NM_002820	1953	AGTACTGGGAGT	1954	AAGCTGTATCCCGTG	1955	TGCACCTCCACAACCTGCG	1956	AGTACTGGGAGTGGCTAGAAAGGAGACACCTGTC
			GGGTAGAA		AATCGA		TGGA		TGACACTCCACAACCTGCTGGAGCTCGATTACAG
PTK2	NM_005607	1957	GACCGTCTGAAATG	1958	CTGACATCTCGATG	1959	ACCAAGCCGTCACATCTC	1960	GACCGTCTGAAATGTTCCACCCGAGTACAG
PTK2B	NM_004103	1961	CAAGCCAGCCGA	1962	GAACTTGGAACTGCA	1963	CTCCGCAACCAACTCTCTG	1964	CAAGCCAGCCGACTTAAGTACAGACCCCTCTCCGA
PTK6	NM_005975	1965	GTGACGAAAGGT	1966	GCACACCAAGTGGAG	1967	GGTGTCTGCTCAATACAC	1968	GTGACGAAAGGTTCACAAATGTGGAGTGTCTGCGGT
			TCACAAA		TAAAG		CGGT		CCAATACAGCGGTGTGCTCTCTCTTACTCCATCGT
PTK7	NM_002821	1969	TCAGAGGACTCAC	1970	CATACACCTCCACGC	1971	CGCAAGGTCCTCAATCTTGA	1972	TCAGAGGACTCACGGTTCAGGTTCTCAAGAATGG
PTPN1	NM_002827	1973	AATGAGAAGTTT	1974	CTTGTGATCAGGCA	1975	CTGTATCAGACAGCGACCA	1976	AATGAGAAGTTTGGATGGGCTGATCCAGACAGC
PTPRK	NM_002844	1977	TCAAACCTCCCA	1978	AGCAGCAGTTCGTC	1979	CCCATCTGTGTACATGCA	1980	TCAAACCTCCAGTGTGCTGCCCACTGTGTACAT
PTTG1	NM_004219	1981	GGTACTCTGATC	1982	GCTTCAGCCCACTCT	1983	CACACGGGTGCTGCTGCTC	1984	GGTACTCTGATCTATGTTGATAAGGAAATGGAGA
			TATGTTGATAAGG		AGCA		CA		ACCAGGACCCGCTGTGCTTGAAGATGGGCTGAA
PYCARD	NM_013258	1985	CTTTATAGACCAG	1986	AGCATCCAGCAGCA	1987	ACGTTTGTGACCTTCGAT	1988	CTTTATAGACCAGCAGCCGGCTGCTTATCTGCGAG
RAB27A	NM_004580	1989	TGAGAGATTAATG	1990	CCGATGCTTATTCG	1991	ACAAATGCTTCTACCATC	1992	TGAGAGATTAATGGGCTATGTGTAACAAATGCTTCTC
RAB30	NM_014488	1993	TAAAGCTGAGGC	1994	CTCCCAGCATCTCAT	1995	CCATCAGGCGAGTGTGCTGAT	1996	TAAAGCTGAGGCACGAGACGAGAAAGAAATCAGCA

[illegible]

TABLA A

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de código directo	SEQ ID NO	Secuencia de código inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
SERPINB	NM_002639	2149	CAGATGGCCACTT	2150	GGCAGCATTAACCAC	2151	AGCTGACAACAGTGTGAACG	2152	CAGATGGCCACTTGTGAGAACATTTTGTGACAAACA
5			TGAGAACAT		AAGGAT		ACCAGACC		GTGTGAACGACAGACACAAAATCTTGTGTGTAATG
SES3	NM_144665	2153	GACCTGGTGTG	2154	GAGCTGGGAATGTG	2155	IGCTCTTCTCTCTGCTTGGC	2156	GACCTGGTGTGGGTATGAGAGCTTGTGCAGACGA
SERP4	NM_003014	2157	TACAGATGAGGC	2158	GTGTGTTAGGCAAGG	2159	CTGGGACAGCCCTATGTAAAG	2160	TACAGATGAGGTGTGGCATTTGCTGGGACAGCCTA
S11RPF2	NM_152550	2161	CCATCACAAACAGC	2162	CAGTGGGGTGTGTAT	2163	CAGTGGGGTGTGTAT	2164	CCATCACAAACAGCTTGAACACTCTCAACCTGGATGG
			CTTGAAAC		CTCTA		TTTGA		TCATTTCTCTTTCAGGGGCGCATATGTTAGAGATCAG
SH3YL1	NM_015677	2165	CTTCAAAAGCCAT	2166	CTTTGAGAGCCAGAG	2167	CACAGCAGTCTCTGTGACCA	2168	CTTCAAAAGCATTTGTCAAGACACAGCAGCTATCT
SHH	NM_000193	2169	GTCCAAAGGCACAT	2170	GAAGAGCTTCCCGA	2171	CACGAGTCTCTGTCTTTCA	2172	GTCCAAAGCATATCCAGTCTCGTGTGTAAGACAGA
SHMT2	NM_005412	2173	AGCGGTGTCTAGA	2174	ATGCACTCTGGTCT	2175	CCATCATCTGCAACAAAGAC	2176	AGCGGTGTCTAGAGCTTGTATCTCACTACCTGCAACA
SIM2	NM_005069	2177	GATGTTAGGAAGG	2178	CACAAAGGAGTGTGA	2179	CGCTCTCTCAGGCACTAGC	2180	GATGTTAGGAAGGAGTGTGCTCCGCCCTCTCCAGGCAC
SIPAIL1	NM_015556	2181	CTAGGACAGCTTG	2182	CATAACCCGTAGGGCT	2183	CGCCACAATGCCCTCATAGT	2184	CTAGGACAGCTTGGCTTCCATGTCACTCACTAAGGGC
SKIL	NM_005414	2185	AGAGGCTGAATAT	2186	CTATCGGCTCAGCA	2187	CCAATCTCTGCTCAGTCT	2188	AGAGGCTGAATATGCAAGGACAGTGTGCGAAGACTGAG
SIC22A3	NM_021977	2189	ATCTCTAGCGAGT	2190	CAGATGCTTGGGT	2191	CAGCATCCAGCATGACAC	2192	ATCTCTAGCGAGTGTGACCTTCTGTGTGTAATGCTG
SIC25A2	NM_030631	2193	AAGTGTCTTCCCC	2194	GGCCGATCGATAGTC	2195	TCATGGTCTGCTATAGCAAA	2196	AAGTGTCTTCCCCCTTGTGATATATGATATTTGCTA
1			CTTGAGAT		TCTCTT		TATCCA		TCAGCAGCATGAAGAGAGAGACTATCTGATCGGCC
SIC44A1	NM_080546	2197	AGGACCTGAGCTG	2198	ATCCCATCCCAATGC	2199	TACCATGGCTGCTGCTCTTC	2200	AGGACCTGAGCTGCAAGACATACCATGGCTGCTGC
SMAD4	NM_005359	2201	GGACATTAATGCT	2202	ACCAATACATAGGAG	2203	IGCATCTCAGGCTTCCCATTT	2204	GGACATTAATGCTGCTGCTACAAATGAGCTTGCATTC
SMARCC	NM_003075	2205	TACCGACTGAACC	2206	GACATCACCCGCTAG	2207	TATCTTACCCTTACCGCTG	2208	TACCGACTGAACCCCAAGAGTATCTTACCTCTACCG
2			CCCAA		GTTC		CCGC		CCTGCCGCCGAACCTTACCGGCTGTGTC
SMARC	NM_003076	2209	CCGAGTTAGCAT	2210	CTTTGTGCCCAGCTG	2211	CCCACCTTGTGCTGTGTGAG	2212	CCGAGTTAGCATCTCCAGCTGCGAGACTCAACAC
D1			TCCAGG		TC		TCGT		AGCAAGGTTGGAGACAGCTTGGGCAAAAAG
SNO	NM_005631	2213	GGCATCCAGTGCC	2214	GGCGATGAGCTGTG	2215	CTTCACAGAGGCTGTGACACC	2216	GGCATCCAGTGCCAGAACCCCTCTTCACAGAGGCT
SVAL1	NM_005985	2217	CCCAATCGGAAGT	2218	GTAGGCTGTGTGGA	2219	CTTGGATGAGTCTGTGAG	2220	CCCAATCGGAAGCTAACTACAGCGAGCTGTGAGGCT
SNRPB2	NM_003092	2221	CTTTCTCGCTTTT	2222	AGGTAGAAGCGCAC	2223	CCCACTTAAGGCTACCGCG	2224	CTTTCTCGCTTTTGTGTTTACAGTGTGCTGCGTAG
SOD1	NM_000454	2225	TGAAGAGAGGCAAT	2226	AATAGACATCCGG	2227	TTTGACAGAGTCACTATGC	2228	TGAAGAGAGGCAATGTGGAGACTTGGGCAATGTGAC
SORBS1	NM_015385	2229	GCAGATGAGTGA	2230	AGCGATGAAGAGGG	2231	ATTTCAATTTGGCATACAC	2232	GCAGATGAGTGGAGGCTTCTTCCAGTGTGCTGATCC
SOX4	NM_003107	2233	AGATGATCTCGGG	2234	GGCCCTCTTCAAGTAGG	2235	CGAGTCCAGCATCTCCACAC	2236	AGATGATCTCGGGAGAGTGGCTCGAGTTCAGGCAATC
SPARC	NM_003118	2237	TCTTCCCTGTACAC	2238	AGCTCGGTGTGGAG	2239	GGACACAGCACCCCATTTGAC	2240	TCTTCCCTGTACCTGGCATCTGGCCCATCTGGAACA
			TGGCAGTTC		AGGTA		GG		GCACCCCATTTGACGGGTACCTCTCCACACCGAGCT
SPARCL	NM_004684	2241	GGCACAGTGCAG	2242	GATGAGCTCTCTCG	2243	ACTTCATCCCAAGCCAGGCC	2244	GGCACAGTGCAGTGTGATGACTTCTTATCTCCCAAGCC
SPDIE	NM_012391	2245	CCATCCGCCAGTA	2246	GGGTGCAGCAACTGG	2247	ATCATCCGGAAGCCAGACAT	2248	CCATCCGCCAGTATTACAAGAGGGGATCATCCGGA
			TTACAA		TAGA		CTCC		AGCCAGACATCTCCAGCGGCCCTGCTTACAGTTCGT
SPINK1	NM_003122	2249	CTGCCATATGACC	2250	GTGTGAAATCTGCACC	2251	ACCACGCTCTCTCAGAAAGCC	2252	CTGCCATATGACCTCTCCAGTCCAGGGCTTCTGAAGA
SPINT1	NM_003710	2253	ATTTCCAGCACAG	2254	AGATGGCTACCAACA	2255	CTGTGCGAGTGTCTCTGTGTC	2256	ATTTCCAGCACAGGCTCTGTGGAGATGGCTGTGCGCA
SPP1	NM_0010400	2257	TCACACATGGA	2258	GTTCAGGTCTGTGGC	2259	TGAAATGGTGCATACAAAGCC	2260	TCACACATGGAAGGAGGAGTGTGAATGGTGTGATAC
	58		GGGAGG		AAC		ATCC		AAGGCCATCCCTGTTGCTCCAGGACCTTGAAC
SQLE	NM_003129	2261	ATTTTCGAGGCCA	2262	CTTGAGCAAGGATAT	2263	TGGCAAGAAAAACATCTCA	2264	ATTTTCGAGGCCAAAAAATCATTTTACTGGGCAAGA
			AAAAATC		TCAGC		TTGCTTTG		AAAAATCATCTTCTTGTGTGTAATATCTTGTGCTC
SRC	NM_005417	2265	TGAGGAGTGTGTAT	2266	CTCTCGGGTCTCTGTC	2267	AACCGCTCTGACTCCCGTCT	2268	TGAGGAGTGTGTATTTGGCAAGATCACACAGCGGA
			TTTGGCAAGA		ATTTGA		GGTG		GTTCAGAGCGGTACGCTCAATGCAAGAGAACCCGAG
SRD5A1	NM_001047	2269	GGGTGGAATCTG	2270	CCATGAGTGCACAAAT	2271	CTCTCTCGGAGGCCACAGA	2272	GGGTGGAATCTGTAGGAGCCCTCTCTCTCGGAGGC
SRD5A2	NM_000348	2273	GTAGGTCTCTG	2274	TCCCTGGAAGGGTAG	2275	AGACACCACACTCAAAATCCCC	2276	GTAGGTCTCTGAGGCTTCTGCGAGTGTGCGGAGT
			CGTCTCTG		GATTA		AGGC		TCTGAGTGTGCTGCTGCTGCTTACCTTACCTT
ST5	NM_005418	2277	CTCTGCTGCTCAG	2278	CAGTGCACAAAATCT	2279	AGTACAGGACCCACAGCA	2280	CTCTGCTGCTCAGAGCATGGATGAAGTGTGCTGGGT
STAT1	NM_007315	2281	AGAGGTG	2282	ACATGTTTCAAGTGGT	2283	TGGCAGTCTTCTCTGTCAC	2284	GGGTGAGTCTTCAAGAGTGTGAGTGTGAGTGTTC
					CCACA		CAAAA		TTCTGTCTCAAAAAGAGGCTCAATGTGGACACAGCT
STAT3	NM_003150	2285	TCACATGCCACTTT	2286	CTTCCAGGGAAGCGGC	2287	TCTTGGAGAGATTGACACAG	2288	TCACATGCCACTTTGTGTTTCAATATCTCTCTGGGAG
STAT5A	NM_003152	2289	GAGGCGCTCAACA	2290	GCAGGAACACAGAGG	2291	CGGTGTCTTGCATCTCGGC	2292	GAGGCGCTCAACAATGAATCAAGGCCGAGGTGACG
			TGAATTC		TCTCT		CT		AGCAACCGGGGCTGACCAAGGAGAACTCTGCTTTC
STAT5B	NM_012448	2293	CCAGTGGTGTGA	2294	GCAAAAAGCATTTGTC	2295	CAGCAGGACAAACATGCG	2296	CCAGTGGTGTGTGCTTCTATGGCAGCCAGCAAC

TABLA A

[illegible]

TABLA A

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de antígeno directo	SEQ ID NO	Secuencia de cadador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
TPD52	NM_001079	2433	GCCTGTGAGATTC	2434	ATGTCTTTGGACCTTC	2435	TTCTGTACCCACATGCCAGAT	2436	GCCTGTGAGATTCCTACTCTTGTCTTGCTACCCCACTG
TPM1	NM_0010180_05	2437	TCCTGTGAGCTCTG	2438	GGCTCTAAGGCAGGA	2439	TTCTCCAGCTGACCCCTGGTT	2440	TCCTGTGAGCTCTGCAATTTGTCTATCTCCAGCTGACC
			CAATTGTTC		TGCTA		CTCTC		CTGTGTTCTCTCTTAGCATCTCTGCTCTTAGAGCC
TPM2	NM_213674	2441	AGGAGATGCAGCT	2442	CCACCTCTCTATAATT	2443	CCAAGCACATCGCTGAGGAT	2444	AGGAGATGCAGCTTAACCTGAGGAGGCCAAGCATATCGCTG
TPP2	NM_003291	2445	TAAACCTGTGGCATC	2446	ATGCCAAGCCCATGA	2447	ATCTCTTTCAAGTGTGGCTGCA	2448	TAAACCTGTGGCATCTACTCTCCGAGATCTCTTTCAAGTGTG
TPX2	NM_012112	2449	TCACCTGTGAGCT	2450	ACGGTCTAAGTTTG	2451	CAGGTCCCAATTGCCGGCG	2452	TCAGCTGTGAGCTTGGGATACCCGCCCGCCGCTTACGGGA
			GCGGATA		AGGTTAAGA				CCGTGCTTTAACTCATCAAAACCTAGGACCG
IRA2A	NM_013293	2453	GCAAAATCCAGATC	2454	CTTACAGCAAGATCCC	2455	AACGTGGGCAAAACACTTCA	2456	GCAAAATCCAGATCTCCAAACCTTGGAGTGTG
IRAL3IP	NM_147200	2457	CTCTACAGGAACC	2458	CTGGGGCTTGGAAATC	2459	TGGATCTGGCAACCACTTACCA	2460	CTCTACAGGAATCAGACAGGCCTGATATCTGCCAACC
IRAM1	NM_014294	2461	CAAGAAAGAACACC	2462	ATGTCCGGCTGATCTC	2463	AGTGTCTAGCCACGAAATTCG	2464	CAAGAAAGAACCAACAGAGCCGCCCAAGTGTGAGCCA
TRAP1	NM_016292	2465	TTACCAAGTGGCTTT	2466	TGTCCTGGTTCTAACT	2467	TTCCGGGATTTCAACACATC	2468	TTACCAAGTGGCTTTCAGATGGTTCTGGAGAGTGTGAA
TRIM14	NM_033220	2469	CATTCCCTTAAG	2470	CAAGGTACCTGGCTT	2471	AACCTCCAGCTCTACAGACC	2472	CATTCCCTTAAGGAAAGCATATAAATGCCAGCTCTCA
TRO	NM_177556	2473	GCAACTGCCACC	2474	TGGTGTGGTACTGG	2475	CCACCAAGGCCAAATATACC	2476	GCAACTGCCACCATACAGACTACACCAACAGGCCAA
TRPC6	NM_004621	2477	CGAGAGTCAGGAC	2478	TAGCCGTAGCAAGGC	2479	CTTCTCCAGGCTCCGAGTCC	2480	CGAGAGTCAGGACTATCTGCTCTATGAGACTCGGAGCT
			TATCTGC		AGC		ATG		GGGAGAAGACGGCTGCGCCGCAAGCCCGCTGCCCTTG
TRPV6	NM_018646	2481	CCGTAGTCCCTGTC	2482	TCCTCACTGTTCACAC	2483	ACTTTGGGGAGCACCCCTTTTG	2484	CCGTAGTCTTGCCTGCTGTGTGAACACTGAGGGA
			AACTTC		AGGC		TCCT		CAATTTGGACTTTCTGGAGGAAACAGTGCACATGAA
TSTA3	NM_003313	2485	CAATTTGGACTTCT	2486	CACCTCAAAGGCCGA	2487	ACGTGCGACATGAACGACAA	2488	CGAGGACGAGGCTTAAAACTTCTCTAGATCAATCTGT
TUBB2A	NM_001069	2489	CGAGGACGAGGCT	2490	ACCATGCTTGGAGAC	2491	TCCTCAGATCAATCTGTGCATC	2492	CTATATGCGAGCAGAGATGTGACAGCCACCGTGTGAC
TYMP	NM_001953	2493	CTATATGAGGCCA	2494	CCACGAGTTTCTTACT	2495	ACAGCTGCCACTCATCACA	2496	AGCCTGCCACTCATCAGCCCTCCACTTCTCAGTAAAGA
			GATATGTGACA		GAGAAATGG		GCC		GCTCTGGTGTGCTTTTCAACATGCCAGCTACGCCCTT
TYMS	NM_001071	2497	GCCTCGTGTGCC	2498	CGTGAATGTGGCAAT	2499	CATGCCACGCTACGCCCTTGC	2500	CTGTGAGACGCTGTAGCTGCGGTGCGCCGCGAGAAG
UAP1	NM_003115	2501	CTGGAGACGGTCTG	2502	GCCAACTTTGTAGA	2503	TACCTGTAAACCTTTCTCGG	2504	GTTTACAGGTAACATACATTAACCCCTATTCTTCAATA
			TAGCTG		AATAAGG		CGCG		TGTTCTGCGGATAAAGGGAATTTCTGCCCTTCTCTCAAC
UBE2C	NM_007019	2505	TGCTGTGGCGATAA	2506	ATGTGCTCCCTACCCATT	2507	TCTGCCCTTCCCTGAATCAGA	2508	TGACACTTGAACGAGGTGGCTTTTGTGCCACACAGTGGC
UBE2GH	NM_003342	2509	TGACACTTGAACGA	2510	AAGCAGAGAGGAATC	2511	TGTGTCCACAGTGTGCTCAT	2512	TGTTCTCAAAATTTGCCACCAAAAAGTGTCTTGGAGACC
UBE2T	NM_014176	2513	TGTTCTCTAAATTGC	2514	AGAGGTCAACACAGT	2515	AGGTGCTTGGAGACATCCCT	2516	GAAACTCTAGAGGGCCAGAGAGCTGTGTGACGGCTCTG
UGDH	NM_003359	2517	GAAACTCTAGAGG	2518	CTCTGGGAACCCAGT	2519	TATACAGCATACAGAGGGCTTGT	2520	AAGCTCTGAAGTGGAAATGATGAAAGATGGAGCTTCT
UGT2B1	NM_001076	2521	AAGCCTTGAAGTTGG	2522	CTCTCAATTTAAACCC	2523	AAAGATGGGACTCTCTCTCTT	2524	TTGAGTTTGTGATGGCGCATAAAGAGGACCAAGCAC
UGT2B1	NM_001077	2525	TTGAGTTTGTGATG	2526	TCCAGGTGAGGTTGT	2527	ACCCTGAAGTGTGTTGGCTTC	2528	CTACAGGGGCAACAGATGTGAGGACGGCCATATCCCT
UHRF1	NM_013282	2529	CTACAGGGGCAAA	2530	GGTGTCTATCTAGGCG	2531	CGGCCATACCCTCTCTCGAT	2532	GATTGCGCAAAATGCGCAAGTTTGAATATGTGCTCAT
UTP23	NM_032334	2533	GATAGCACAATAA	2534	GGAAATTTGCTCATTTCA	2535	TCGAAATTTGCTCATTTCA	2536	TGGCTTCAAGGAGTGAATACCTCTCCACAGGCACAC
VCAM1	NM_001078	2537	TGGCTTCAAGGAC	2538	TGCTGTCTGTGATGAG	2539	CAGGCACATACAGGTGGGA	2540	AGGTGGGACACAATAAAGGTTTGTGGAACCACTATT
			TGAATACC		AAAATAGTG		CACAAAT		GCCACGCCCTCTGATGCGCTCAACAGGGA
VCL	NM_003373	2541	GATACCACAACCTC	2542	TCCCTGTTAGGCGCA	2543	AGTGGCAGCCACGGCGCC	2544	TTTCTCCAGCTACCAATAGTGTGATGCTTCACTCTCTGC
			CCATCAGACT		TCAG				CTCTCTCTCCAGCCTGAGTGTGAGCATGAAAGCTAAAG
VCPIP1	NM_025054	2545	TCTTCCCAGTACC	2546	TGAATAGGGAGCCTT	2547	TGGTCCATCTCTCTGACACTG	2548	CTCTCTCTCCAGCCTGAGTGTGAGCATGAAAGCTAAAG
VDR	NM_000376	2549	CTCTCTCTCCAGC	2550	TCATTGCCAAACACTT	2551	CAGCATGAAGCTAAGCCTCC	2552	TGCTGTCTTGGTGGATGTGAGGACCTTGTCTGTGTC
VEGFA	NM_003376	2553	CTGTGTTCTGGG	2554	CAGCCTGGGACACC	2555	TTGGCTGTGCTGTCTACTCT	2556	TGACGATGTGCTGTGAGTGTGTGCTTGTCTGTGCGAGCA
VEGFB	NM_003377	2557	TGACGATGGCTGTG	2558	GGTACCGGATCATGA	2559	CTGGCAGCACCAAGTCCCG	2560	CTCAGCAAGACGTTATTGTAAATTAACAGTGCCTCTCTC
VEGFC	NM_005429	2561	CCTCAGCAAGACG	2562	AAGTGTGATTGGCAA	2563	CTCTCTCTCAAGGCCCCCAA	2564	TCCTAAGGCCCAACCAACATCAACTAGTTTGTGCCA
			TTATTTGAATTT		AACCTGATTG		ACCAAT		TGCCCCCTTAAAGAACCAATAGTGTCTCTGGAAACGCCA
VIM	NM_003380	2565	TGCCCTTAAAGGA	2566	GCTTCAACGGCAAAAG	2567	ATTTCACGATCTGGCGTTC	2568	ACGTTATGCAACCCCTGTCTTCTCCGAACCAACCCATGATG
VTIIB	NM_006370	2569	CCGTTATGCAACC	2570	CCGATGGAGTTTAGC	2571	GAAACCCCATGATGTCTAA	2572	TCTAAGCTTCAAAACTACCGGAAGGACCTTGTCTGTA
			CTGTCTT		AAGGT		GCTTCG		GAGTGGCCCAAGATGTCTCAATAAGAAATGGGAGACATAC
WDR19	NM_025132	2573	GAGTGGCCAGAT	2574	GAATCTTGAAGGCTT	2575	CCCCTCAGCTATGTCTCCC	2576	AGCCCTGTCTGTCTCTCTCTGGGCTATGAGTGTGACATAC
WHDCL	NM_021197	2577	AGCCCTGTCTGT	2578	TAATGCTTGAAGGCTT	2579	CTATGAGTGTGCAACCTTCA	2580	AAGGCTTCTGATGTCTCTCTCTCTGGGCTGTGATG
			AGAGGCAATCCATG	2582	CAAACTTCCACAGTAC	2583	CGGGCTGCTCATAGCACACCG	2584	CAGCACACGCTCTCTATATCAACCAACCAAGTACTGTGGAGT
WSP1	NM_003882	2581	AACCTTACA		TTGGGTTGA				

TABLE 4

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de código directo	SEQ ID NO	Secuencia de código inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplicon
WNT5A	NM_003392	2585	GTATCAGGACCAC ATGCAGTACATC	2586	TGTCGGAATTGATAC TGGCATT	2587	TTGATGCTGTCTTCGGCC TTCT	2588	GTATCAGGACCACATGCAGTACATCGGAGAAAGGCGC GAAGACAGGCATCAAGAATGCCAGTATCAATTCGG
WWOX	NM_016373	2589	ATCGCAGCTGGTG GCAGTTTGGAGAGAC	2590	AGCTCCCTGTTCAT TGCGTGGCACTATT	2591	CTGCTGTTTACCTTGGCGAG	2592	ATCGCAGCTGGTGGGTGTACACACTGCTGTTTACCTT
XIAP	NM_001167	2593	ACAGGAAAGT	2594	CAAGA	2595	TCCCCAAAATTGCAGATTAT CAACGGC	2596	GCAGTTTGGAGACACAGGAAAGTATCCCCAAATTGC AGATTATCAACGGCTTTTATCTTTGAAAATAGTGCCA
XRCC5	NM_021141	2597	AGCCCACTTCAGC	2598	AGCAGGATTCACACT	2599	TCCTGGCTGAAGGCAGTGTCA	2600	AGCCCACTTCAGCGCTTCCAGTCTGGCTGAAGGCGAG
YY1	NM_003403	2601	ACCCGGGCAACAA	2602	GACCGAGAACTCGCC	2603	TTGATCTGCACCTGCTTCTG	2604	ACCCGGGCAACAAAGTGGGAGCAGAAAGCAGGTGC
ZFH3	NM_006885	2605	CTGTGGAGCCTCT	2606	GGAGCAGGGTTGGAT	2607	ACCTGGCCCAACTTACCAG	2608	CTGTGGAGCCTCTGCTGCGACCTTGGCCCAACTCTA
ZFP36	NM_003407	2609	CATTAAACCCTC	2610	CCCCCACCATCATGA	2611	CAGGTCCCAGTGTGCAAG	2612	CATTAAACCCTCCTCCCTGACCTCAGCTGGGGCAGGT
ZMYND8	NM_183047	2613	GGTCTGGGGCCAAA	2614	TGCCCCGTCTTATCCC	2615	CTTTTGCAGGGCCAGAATGGA	2616	GGTCTGGGGCCAAACTGAAGGGGTTCCTTCTGGCT
ZNF3	NM_017715	2617	CGAAGGGACTCTG	2618	GCAGGAGGTCTCAG	2619	AGGAGTTTCACACTCCGCA	2620	CGAAGGGACTCTGCTCCAGTGAAGTGGCGAGGTGG
ZNF827	NM_178835	2621	TGCTGAGGACCC	2622	GAGGTGGCGGAGTGA	2623	CCCGCTTTCAGAGAAGAAAC	2624	TGCCTGAGGACCTCTTACCCTCCCTCCCTTTCAGAGA
ZWINT	NM_007057	2625	TAGAGGCCATCAA	2626	TCCGTTTCTCTTGGGC	2627	ACCAAGGCCCTGACTCAGAT	2628	TAGAGGCCATCAAAATTGGCTCACCAAGGCCCTGA

TABLA B

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

La presente solicitud se divide de la divulgación de EP11813021.1 (publicada como WO2012/015765).

REIVINDICACIONES

- 1.Un método para determinar una probabilidad de recidiva de cáncer en un paciente con cáncer de próstata, que comprende:
5 medir un nivel de expresión de KLK2 en una muestra biológica que comprende tejido prostático obtenido del paciente,
predecir una probabilidad de recidiva de cáncer para el paciente;
10 en el que un nivel de expresión aumentado de LKL2 se asocia negativamente a un aumento del riesgo de recidiva.
- 2.Un método como se ha indicado en la reivindicación 1, en el que dicho nivel de expresión se mide usando un transcrito de ARN de LKL2.
- 15 3.Un método como se ha indicado en la reivindicación 1, que comprende además normalizar dicho nivel de expresión para obtener un nivel de expresión normalizado.
- 4.Un método como se ha indicado la reivindicación 1, 2 o 3, en el que la probabilidad de recidiva de cáncer se basa en el intervalo libre de recidiva clínica (ILRc).
20
- 5.Un método como se ha indicado en la reivindicación 1, 2 o 3, en el que la probabilidad de recidiva de cáncer se basa en el intervalo libre de recidiva bioquímica (ILRb).
- 6.Un método como se ha indicado en cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra biológica tiene un estado de fusión de TMPRSS2 positivo.
25
- 7.Un método como se ha indicado en cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra biológica tiene un estado de fusión de TMPRSS2 negativo.
- 8.Un método como se ha indicado en cualquier reivindicación anterior, en el que el paciente tiene cáncer de próstata en estadio inicial.
30
- 9.Un método como se ha indicado en cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra biológica comprende tejido de tumor de próstata con el patrón de Gleason primario para dicho tumor de próstata.
35
- 10.Un método como se ha indicado en cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra biológica comprende tejido de tumor de próstata con el patrón de Gleason máximo para dicho tumor de próstata.
- 11.Un método como se ha indicado en cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra biológica es tejido de tumor de próstata.
40
- 12.Un método como se ha indicado en cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra biológica es tejido prostático no tumoral.
- 45 13.Un método como se ha indicado en cualquier reivindicación anterior, en el que la muestra biológica es una muestra de tejido fijada, incluida en parafina.

FIGURA 1

