

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 863**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2006 E 13181515 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.02.2017 EP 2687608**

54 Título: **Métodos para identificación, evaluación, y tratamiento de pacientes con terapia de cáncer**

30 Prioridad:

08.06.2005 US 688634 P

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

17.07.2017

73 Titular/es:

**MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
40 Landsdowne Street
Cambridge, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**BRYANT, BARBARA;
DAMOKOSH, ANDREW y
MULLIGAN, GEORGE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 624 863 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para identificación, evaluación, y tratamiento de pacientes con terapia de cáncer

5 Antecedente de la Invención

Uno de los problemas continuos con la terapia en pacientes con cáncer es la diferencia individual en la respuesta a las terapias. Con el estrecho índice terapéutico y el potencial tóxico de muchas terapias contra el cáncer disponibles, tal como respuestas diferenciales potenciales contribuyen a que los pacientes experimenten regímenes de terapia inefectivos innecesarios e incluso potencialmente perjudiciales. Si se puede optimizar una terapia diseñada para tratar pacientes individuales, dichas situaciones se pueden reducir o incluso eliminar. Adicionalmente, la terapia diseñada dirigida puede proporcionar una terapia para el paciente exitosa, más enfocada, general. De acuerdo con lo anterior, subsiste la necesidad de identificar pacientes con cáncer particulares que seas especialmente sensibles a terapias contra el cáncer particular, ya sean solas o en combinación con otras quimioterapias. Por lo tanto, sería beneficioso proporcionar el diagnóstico, estadificación, pronóstico y monitorización de pacientes con cáncer, que incluyen, por ejemplo, pacientes con cáncer hematológico (por ejemplo, mieloma múltiple, leucemias, linfoma, etcétera) así como pacientes con cáncer de tumores sólidos (por ejemplo, pulmón, mama, próstata, colon, riñón, hígado), quienes se podrían beneficiar de las terapias de inhibición del cáncer particulares; o para indicar una predisposición de dichos pacientes a la falta de respuesta a la terapia, resultando de esta manera en medidas preventivas adecuadas.

La inhibición de proteasoma representa una estrategia importante en el tratamiento del cáncer. La proteasoma es un complejo multienzimas presente en todas las células que tiene una función en la degradación de proteínas implicada en la regulación del ciclo celular. Por ejemplo, King et al., demostraron que las rutas de ubiquitina-proteasoma tienen una función esencial en la regulación del ciclo celular, crecimiento neoplásico y metástasis. Una serie clave de proteínas reguladoras, que incluyen p53, ciclinas y quinasas p21 dependientes de ciclina y p27^{KIP1}, se degradan temporalmente durante el ciclo celular mediante la ruta de ubiquitina-proteasoma. La degradación ordenada de estas proteínas se requiere para que la célula progrese a través del ciclo celular y experimente mitosis. Véase, por ejemplo, Science 274:1652-1659 (1996). Adicionalmente, se requiere que la ruta de ubiquitina-proteasoma para regulación transcripcional. Palombella et. al., enseñan que la activación del factor de transcripción NF-kB es regulada mediante degradación mediada por proteasoma de IκB de proteína inhibidora. Véase la publicación de solicitud de patente internacional número WO 95/25533. A su vez, el NF-kB tiene una función central en la regulación de los genes implicada en las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Por ejemplo, Read et. al. demuestran que la ruta de ubiquitina-proteasoma se requiere para expresión de moléculas de adhesión celular, tal como E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1. Véase Immunity 2:493-506 (1995). Hallazgos adicionales soportan la función para la inhibición de proteasoma en terapia del cáncer, como encuentra Zetter que las moléculas de adhesión celular están implicadas en la metástasis de tumor y la angiogenia in vivo, al dirigir la adhesión y extravasación de células tumorales hacia y desde la vasculatura a sitios de tejido distantes dentro del cuerpo. Véase, por ejemplo, Seminars in Cancer Biology 4:219-229 (1993). Más aun, Beg y Baltimore, encontraron que el NF-kB es un factor antiapoptótico y la inhibición de la activación NF-kB hace más sensibles a las células a la tensión ambiental y a los agentes citotóxicos. Véase Science 274:782 (1996).

El primer inhibidor de proteasoma descrito por tener actividad antitumoral, bortezomib (ácido N-pirazinocarbonil-L-fenilalanina-L-leucinoborónico, PS-341) (VELCADE® para inyección, Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA; Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development L.L.C.) ha sido aprobado para tratamiento de recaída por mieloma múltiple. Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos con indicaciones adicionales, que incluyen cánceres hematológicos adicionales, así como tumores sólidos. Estos y otros ésteres de péptidos borónico e inhibidores de proteasoma ácido se han descrito por Adams et al. Véase, por ejemplo, patente estadounidense No. 5,780,454 (1998), patente estadounidense No. 6,066,730 (2000) y patente estadounidense No. 6,083,903 (2000). Ellos describen el uso del éster borónico divulgado y los compuestos de ácido bórico divulgados para reducir el índice de degradación de proteína muscular, para reducir la actividad del NF-kB en una célula, para reducir el índice de degradación de la proteína p53 en una célula, para inhibir la degradación de ciclina en una célula, para inhibir el crecimiento de una célula de cáncer, y para inhibir la adhesión de células dependiente de NF-kB.

El Bortezomib inhibe específicamente y selectivamente la proteasoma al unir fuertemente ($K_i = 0.6 \text{ nM}$) a uno de los sitios activos de la enzima. El Bortezomib es selectivamente citotóxico, y tiene un patrón de citotoxicidad novedoso en el National Cancer Institute (NCI) en ensayos in vitro e in vivo. Adams J, et al. Cancer Res 59:2615-22. (1999). Adicionalmente, el bortezomib tiene actividad citotóxica en una variedad de modelos de tumor de xenoinjerto. Teicher BA, et al. Clin Cancer Res. 5:2638-45 (1999). El bortezomib inhibe la activación del factor-kB (NF-kB) nuclear atenúa el crecimiento celular mediado por interleucina-6 (IL-6) y tiene un efecto apoptótico directo y posiblemente un efecto anti-angiogénico. Adicionalmente, el bortezomib es directamente citotóxico a las células de mieloma en cultivos, independiente de su status

p53. Véase, por ejemplo, Hideshima T, et al. *Cancer Res.* 61:3071-6 (2001). Además de un efecto citotóxico directo del bortezomib sobre células de mieloma, el bortezomib inhibe la expresión de la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1) estimulada por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α por células de mieloma y la expresión de una molécula de adhesión celular vascular (VCAM-1) e ICAM-1 y en células estromales de médula ósea (BMSC), que resultan en reducción de la adherencia de células de mieloma y, por consiguiente, en reducción de la secreción de citoquinas. Hideshima T, et al. *Oncogen* 20:4519-27 (2001). Al inhibir las interacciones de las células de mieloma con la médula ósea circundante, el bortezomib puede inhibir el crecimiento tumoral y la supervivencia, así como la angiogenia y la migración de células tumorales. El efecto antineoplásico del bortezomib puede implicar diversos mecanismos distintos, que incluyen la inhibición de las rutas de señalización de crecimiento celular, desregulación del ciclo celular, inducción de apoptosis e inhibición de expresión de molécula de adhesión celular. Notablemente, el bortezomib induce apoptosis en células que sobre expresan el linfoma 2 de célula B (Bcl-2), un rasgo genético que confiere crecimiento no regulado y resistencia a quimioterapias convencionales. McConkey DJ, et al. *The proteasome as a new drug target in metastatic prostate cancer.* 7th Annual Genitourinary Oncology Conference, Houston, TX. Abstract (1999).

Los esteroides glucocorticoidales son capaces de provocar muerte apoptótica de muchas variedades de células, y una selección de esteroides glucocorticoidales, se han utilizado en consecuencia, en el tratamiento de diversas neoplasias, que incluyen neoplasias linfoides, y terapias de combinación en tumores sólidos. Por ejemplo, la terapia óptima de mieloma de recaída, no se establece, pero se utiliza comúnmente dexametasona en altas dosis. Véase, por ejemplo, Kumar A, et al. *Lancet Oncol*; 4:293-304 (2003); Alexanian R, et al. *Ann Intern Med.* 105:8-11 (1986); Friedenberg WR, et al. *Am J Hematol.* 36:171-75. (1991). Los índices de respuesta con este tratamiento son similares a aquellos con vincristina, doxorubicina y dexametasona (VAD), y el componente dexametasona se estima que representa el 85 por ciento del efecto del VAD. Véase, por ejemplo, Alexanian R, et al. *Blood.* 80:887-90 (1992); Sonneveld P, et al. *Br J Haematol.* 115:895-902. (2001). La quimioterapia de altas dosis seguida por trasplante de célula madre autóloga mejora la supervivencia del paciente, pero en la mayoría de los casos recae en la enfermedad. Attal M et al. *N Engl J Med.* 335:91-97 (1996); Child JA, et al. *N Engl JMed.* 348:1875-83 (2003).

Además de utilizar dexametasona, los corticosteroides adicionales han demostrado uso en tratamientos contra el cáncer, que incluyen hidrocortisona en terapia de combinación para cáncer de próstata, prednisolona en leucemia, prednisolona en el tratamiento de linfoma, y triamcinolona han demostrado recientemente alguna actividad antineoplásica. Véase, por ejemplo, MScholz M., et al., *J. Urol.* 173:1947-52. (2005); Sano J., et al., *Res Vet Sci.* (May 10, 2005); Zinzani PL. et al., *Semin Oncol.* 32(1 Suppl 1): S4-10. (2005); y Abrams, MT et al., *J Cancer Res Clin Oncol.* 131:347-54 (2005). Se considera que la transcripción genética que resulta del tratamiento con glucocorticoides resulta en muerte apoptótica y efecto terapéutico. El análisis de estirpes de células resistentes y sensibles ha demostrado patrones de expresión génica diferenciales, lo que sugiere que las diferencias de expresión representan índices de respuesta variados para terapia glucocorticoide. Véase, por ejemplo, Thompson, E.B., et al., *Lipids.* 39: 821-5(2004) y referencias citadas allí.

Aunque los avances exitosos en el desarrollo de terapias contra el cáncer progresan, continúan las respuestas de pacientes individuales para demostrar subconjuntos de respuestas de pacientes a cualquier terapia particular. Hemos realizado estudios de análisis de expresión génica para evaluar las poblaciones de pacientes que experimentan terapia de glucocorticoides o terapia de inhibición de proteasomas. Se llevan a cabo análisis para identificar los marcadores predictivos asociados con pacientes particulares quienes responden bien al tratamiento (respondedores) con un inhibidor de glucocorticoides y/o proteasoma versus aquellos pacientes que no responden al tratamiento (no respondedores) con un inhibidor de glucocorticoide y/o proteasoma.

Descripción de la invención

La presente invención se basa, en parte, en la identificación de marcadores individuales y grupos de marcadores que se pueden utilizar para determinar si un tumor se puede tratar efectivamente mediante tratamiento con una terapia de inhibición de proteasoma. Por ejemplo, las composiciones y métodos proporcionados aquí se pueden utilizar para determinar si un paciente responderá o no responderá a un agente terapéutico de inhibición de proteasoma. Adicionalmente las composiciones y métodos proporcionados aquí se pueden utilizar para determinar si un paciente responderá o no responderá a un agente terapéutico glucocorticoide. Basado en estas identificaciones, la presente divulgación proporciona, sin limitación: 1) métodos y composiciones para determinar si una terapia de inhibición de proteasoma y/o una terapia glucocorticoides será o no será efectiva en detener o disminuir el crecimiento del tumor y el tratamiento de un paciente; 2) métodos y composiciones para monitorizar la efectividad de una terapia de inhibición de proteasoma (un agente inhibidor de proteasoma o una combinación de agentes) y/o una terapia de glucocorticoides utilizada para el tratamiento de tumores; 3) métodos y composiciones para tratamiento de tumores que comprende terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides; y 4) métodos y composiciones para identificar agentes terapéuticos específicos y

combinaciones de agentes terapéuticos que son efectivos para el tratamiento de tumores en pacientes específicos. La invención proporciona un método para determinar un régimen de terapia contra el cáncer para un tumor en un paciente que comprende: a) determinar el nivel de expresión de un marcador predictivo en una muestra de paciente que comprende células de tumor, b) comparar el nivel de expresión de un marcador predictivo con un nivel de expresión de control para determinar si el nivel de expresiones del marcador predictivo para un nivel de expresión de control determina si el nivel de expresión de marcador predictivo es un nivel de expresión informativo; y c) determinar en un régimen de terapia contra el cáncer para tratar el tumor basado en la expresión del marcador predictivo, en el que dicho régimen de terapia contra el cáncer es un régimen basado en inhibición de proteasoma, en el que el marcador predictivo se identifica mediante un grupo de sondas de marcadores números 660 de la Tabla 1B, y en el que el nivel de expresión informativo es un nivel que cae dentro de un rango de expresión que es predictivo de la capacidad de respuesta o no y de esta manera es indicador de que el paciente es un paciente que responde o es un paciente que no responde, en el que un paciente que responde se beneficiaría de dicho régimen de terapia contra el cáncer y un paciente que no responde no se beneficiaría de dicho régimen de terapia contra el cáncer. La invención también proporciona el uso de un kit que comprende reactivos para evaluar la expresión de un marcador predictivo, identificado mediante un grupo de sondas de marcador de número 660 de la Tabla 1B y por lo menos un marcador predictivo adicional identificado por un grupo de sondas seleccionado de identificadores de grupos de sonda para marcadores predictivos identificados en una cualquiera de los números de marcador 1-547 de la Tabla 1A, números de marcador 658-876 de la Tabla 1B, y números de marcador 1203-1423 de la Tabla 3 en un método de la invención.

Los marcadores de la presente divulgación, cuya expresión se correlaciona con la respuesta a un agente, se identifican en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3. Al examinar la expresión de uno o más de los marcadores o marcador identificados establecidos en un tumor, es posible determinar qué agente o combinación de agentes terapéuticos probablemente reduzca más el índice de crecimiento de las células de cáncer. Al examinar la expresión de uno o más de los marcadores o marcador identificados establecidos en un cáncer, también es posible determinar qué agente o combinación de agentes terapéuticos probablemente reduzcan el índice de crecimiento de las células cancerígenas. Al examinar la expresión de uno o más de los marcadores o marcador identificados establecidos, es por lo tanto posible eliminar los agentes terapéuticos no efectivos o inapropiados en forma importante, estas determinaciones se pueden hacer sobre una base de paciente a paciente o sobre una base de agente por agente. De esta manera, uno puede determinar si o no un régimen terapéutico particular probablemente beneficie a un paciente o tipo de paciente y/o si debe continuar un régimen particular.

La presente divulgación se dirige a métodos para identificar y/o seleccionar un paciente con cáncer que responde a un régimen terapéutico. En particular, los métodos se dirigen a identificar o seleccionar a un paciente con cáncer que responde a un régimen terapéutico que comprende terapia de inhibición de proteasoma o terapia de glucocorticoides. Adicionalmente, se proporcionan métodos para identificar un paciente que no responde a dicho régimen terapéutico. Estos métodos normalmente incluyen la determinación del nivel de expresión de uno o más marcadores predictivos en un tumor de un paciente (por ejemplo, células de cáncer de un paciente), que comparan el nivel de expresión con un nivel de expresión de referencia e identificar si la expresión en la muestra incluye un patrón o perfil de expresión de un marcador predictivo o grupo de marcadores que corresponde a la respuesta o no respuesta a la terapia de inhibición de proteasomas y/o terapia de glucocorticoides.

Adicionalmente lo métodos proporcionados incluyen métodos terapéuticos que incluyen adicionalmente la etapa de empezar, continuar, o comenzar, o detener, discontinuar o detener una terapia de acuerdo con lo anterior en donde un perfil marcador predictivo del paciente indica que el paciente respondería o no respondería a la inhibición de proteasoma y/o régimen terapéutico glucocorticoide. Se proporcionan métodos para análisis de un paciente que aún no se trata con una terapia de inhibición de proteasoma o terapia de glucocorticoide y la identificación y predicción de que el paciente no respondería al agente terapéutico y dicho paciente no se trataría con la terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides cuando el perfil de marcador del paciente indica que el paciente no responde. De esta manera, los métodos proporcionados de la divulgación pueden eliminar el uso inefectivo o inapropiado de la terapia de inhibición de proteasoma y/o los regímenes de terapia de glucocorticoides.

Adicionalmente se proporcionan clasificadores que se pueden utilizar para desarrollar una prueba diagnóstica o una matriz legible útil para identificar pacientes quienes responderán o no responderán a la terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides. Las sondas o péptidos identificados en un clasificador de la invención se pueden incluir en una prueba diagnóstica o pronóstica para seleccionar una terapia, por ejemplo, terapia de inhibición de proteasoma terapia de glucocorticoides o una prueba que se utiliza para determinar la continuación de una terapia, por ejemplo, terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides.

Métodos adicionales incluyen métodos para determinar la actividad de un agente, la eficacia de un agente, o identificar nuevos agentes o combinaciones de agentes terapéuticos. Dichos métodos incluyen

métodos para identificar a un agente útil como un inhibidor de proteasoma y/o un inhibidor de glucocorticoides para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer hematológico (por ejemplo., mieloma múltiple, leucemias, linfoma, etcétera) o cáncer a partir de un tumor sólido (por ejemplo, en pulmón, mama, próstata, ovario, colon, riñón o hígado), basado en su capacidad para afectar la expresión de marcadores en un grupo de marcadores de la invención. Por ejemplo, un inhibidor que reduce o aumenta el nivel de expresión de un marcador o marcadores proporcionado como regulador por aumento o regulado por disminución, respectivamente, en un grupo predictivo de respuesta a la inhibición de proteasoma del cáncer que sería un inhibidor candidato para el cáncer. En otro ejemplo, un inhibidor que reduce o aumenta el nivel de expresión de un marcador o marcadores proporcionado como regulado por aumento o regulado por disminución, respectivamente, en un grupo predictivo para respuesta a inhibición de glucocorticoides del cáncer sería un inhibidor candidato para el cáncer.

La presente divulgación también se dirige a métodos para tratar un paciente con cáncer, con un régimen terapéutico, en particular una terapia inhibidora de proteasomas (por ejemplo, un agente inhibidor de proteasoma, solo, o en combinación con un agente adicional tal como un agente quimioterapéutico) y/o régimen de terapia de glucocorticoides (un agente glucocorticoide, solo o en combinación con un agente adicional), que incluye la etapa de seleccionar a un paciente cuyo perfil marcador predictivo indica que el paciente responderá al régimen terapéutico, y tratar al paciente con la terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides.

Métodos adicionales incluyen seleccionar pacientes que es improbable experimenten una respuesta o aumento de tiempo a progresión luego de tratamiento con una terapia contra el cáncer (por ejemplo, terapia de inhibición de proteasoma, terapia de glucocorticoide). Adicionalmente, se proporcionan métodos para selección de un paciente que tiene una enfermedad agresiva y tiempo más rápido para progresión.

Métodos adicionales incluyen un método para evaluar si tratar o pagar por el tratamiento de cáncer, por ejemplo, cáncer hematológico (por ejemplo, mieloma múltiple, leucemias, linfoma, etcétera) o cáncer de un tumor sólido (por ejemplo, en pulmón, mama, próstata, ovario, colon, riñón o hígado), al revisar un perfil de marcador predictivo de paciente para respuesta o no respuesta a inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides.

Definiciones

A menos que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen los mismos significados que entiende comúnmente un experto común en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque métodos y materiales similares o equivalentes a aquellos descritos aquí se pueden utilizar en la práctica o prueba de la presente invención, se describen materiales y métodos preferidos. El contenido de todos los registros de acceso de base de datos (por ejemplo, ID de identificador público representativo de archivos de anotación Affymetrix HG133, Entrez, GenBank, RefSeq) citada a lo largo de esta solicitud (que incluye las tablas) también se incorpora por la presente mediante referencia. Los contenidos de los archivos que describen las Secuencias de Sondas de Affymetrix HG-133A y las Secuencias de Sonda HG-133B, como los archivos FASTA de fecha 09 de junio de 2003 (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA), también se incorporan por referencia. En caso de conflicto, la presente especificación, que incluye definiciones, regirá.

Los artículos “un” y “uno” se utilizan aquí para referirse a uno o a más de uno (es decir, por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. Por vía de ejemplo, “un elemento” significa por lo menos un elemento y puede incluir más de un elemento.

Un “marcador” es un polímero que se presenta en forma natural que corresponde a por lo menos uno de los ácidos nucleicos o proteínas asociados con los identificadores del grupo de sonda Affymetrix enumerados en una cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3. Por ejemplo, los marcadores incluyen, sin limitación, secuencias reconocidas por las sondas Affymetrix y los identificadores de grupo de sondas, cadenas sentido y anti-sentido del ADN genómico (es decir que incluye cualquier intrón que ocurre allí), ARN generado por transcripción de ADN genómico (es decir, antes de corte y empalme), ARN generado por corte y empalme de ARN transcrito de ADN genómico y proteínas generadas por la traducción de ARN de corte y empalme (es decir, que incluye proteínas tanto antes como después de división de las regiones normalmente divididas tal como la secuencia de señal de transmembrana). Como se utiliza aquí, un “marcador” también puede incluir un cADN hecho mediante transcripción inversa de un ARN generado mediante transcripción de ADN genómico (que incluye ARN de corte y empalme). Un “grupo marcador” es un grupo de marcadores, que comprende dos o más marcadores predictivos de la divulgación. Los marcadores de la presente divulgación incluyen los marcadores predictivos identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3; como se identifica mediante el identificador de grupo de sonda particular, identificador público representativo, título, símbolo de gen y/o identificador de gen Entrez e incluye el nucleótido representativo y/o secuencia proteína o fragmento de la misma que corresponde al identificador.

Un "marcador predictivo" como se utiliza aquí, incluye un marcador que ha sido identificado por tener expresión diferencial en células de tumor de un paciente y adicionalmente esa expresión es característica de un paciente que responde en una forma positiva o negativa al tratamiento con un régimen inhibidor de proteasoma y/o régimen glucocorticoides. Por ejemplo, un marcador predictivo incluye un marcador que demuestra mayor expresión en un paciente que no responde; alternativamente un marcador predictivo incluye un marcador que demuestra mayor expresión en un paciente que responde. De la misma manera, un marcador predictivo pretende incluir aquellos marcadores que demuestran menor expresión en un paciente que no responde, así como aquellos marcadores que demuestran menor expresión en un paciente que responde. De esta manera, como se utiliza aquí, el marcador predictivo pretende incluir todas y cada una de estas posibilidades y puede adicionalmente incluir cada marcador sencillo individualmente como un marcador predictivo; o alternativamente puede incluir uno o más, o todas las características colectivamente cuando se hace referencia a "marcadores proféticos" o "grupos de marcadores predictivos". Un grupo marcador predictivo también se puede conocer como un "clasificador".

Como se utiliza aquí, un "que ocurre en forma natural" se refiere a una molécula (por ejemplo, ARN, ADN, proteínas etc.) que se presenta en la naturaleza (por ejemplo, codifica una proteína natural, una proteína producida en forma natural, etcétera).

El término "sonda" se refiere a cualquier molécula que es capaz de unirse selectivamente a una molécula objetivo pretendida específicamente, por ejemplo, un marcador de la invención. Las sondas se pueden sintetizar por el experto en la técnica, o derivar a partir de preparaciones biológicas adecuadas. Para propósitos de detección de la molécula objetivo, se pueden diseñar especialmente sondas para que sean etiquetadas, como se describe aquí. Ejemplos de moléculas que se pueden utilizar como sondas incluyen, pero no se limitan a, ARN, ADN, proteínas, anticuerpos, y monómeros orgánicos.

El nivel "normal" de expresión de un marcador es el nivel de expresión del marcador en células en un entorno similar o situación de respuesta, en un paciente no afligido con cáncer. Un nivel normal de expresión de un marcador también se puede referirse al nivel de expresión de una "muestra de referencia", (por ejemplo, muestra de un sujeto saludable que no tiene el marcador de enfermedad asociado). Una expresión de muestra de referencia puede estar comprendida de un nivel de expresión de uno o más marcadores de una base de datos de referencia. Alternativamente, un nivel de expresión "normal" de un marcador es el nivel de expresión del marcador en células no tumorales en un entorno similar de situación de respuesta del mismo paciente del que se deriva el tumor.

"Expresión diferencial" de un marcador se refiere a la expresión de un marcador que varía en nivel a través de los pacientes. Adicionalmente, en esta invención nos referimos a un marcador como "diferencialmente expresado" cuando su nivel de expresión se correlaciona con, o es indicador de otra forma de, respuesta o no respuesta al tratamiento.

"Complementariedad" se refiere al concepto amplio de complementariedad de secuencia entre regiones de dos cadenas de ácido nucleico o entre dos regiones de la misma cadena de ácido nucleico. Se sabe que un residuo adenina de una primera región de ácido nucleico es capaz de formar enlaces de hidrógeno específicos ("emparejamiento base") con un residuo de una segunda región de ácido que es antiparalela a la primera región, si el residuo es timina o uracilo. Del mismo modo, se sabe que un residuo citosina de una primera cadena de ácido nucleico es capaz de emparejamiento base con un residuo de una segunda cadena de ácido nucleico que es antiparalela a la primera cadena si el residuo es guanina. Una primera región de un ácido nucleico es complementaria a una segunda región del mismo ácido nucleico o diferente ácido nucleico si, cuando las dos regiones se disponen en una forma antiparalela, por lo menos un residuo de nucleótido de la primera región es capaz de emparejamiento base con un residuo de la segunda región. Preferiblemente, la primera región comprende una primera porción y la segunda región comprende una segunda porción, con lo cual, cuando las primeras y segundas porciones se disponen de forma antiparalela, por lo menos aproximadamente 50% y preferiblemente por lo menos aproximadamente 75%, por lo menos aproximadamente 90% o por lo menos aproximadamente 95% de los residuos de nucleótidos de la primera porción son capaces de emparejamiento base con residuos de nucleótidos en la segunda porción. Más preferiblemente, todos los residuos de nucleótidos de la primera porción son capaces de emparejamiento base con residuos de nucleótidos en la segunda porción.

Como se utiliza aquí, la expresión "informativo" se pretende que se refiera al nivel de expresión de un marcador predictivo diferencialmente expresado que corresponde a la capacidad de respuesta o capacidad de no respuesta. El nivel de expresión de un marcador en un paciente es "informativo" si es mayor que un nivel de referencia por una cantidad mayor que el error estándar del ensayo empleado para evaluar la expresión. Alternativamente, un marcador que se expresa diferencialmente tendrá rangos normales de nivel de expresión que son predictivos de la capacidad de respuesta o capacidad de no respuesta. Un nivel de expresión informativo es un nivel que cae dentro del rango de capacidad de respuesta o capacidad de no respuesta de expresiones. Aún adicionalmente, un grupo de marcadores puede ser "informativo" si la combinación de sus niveles de expresión cumple o está por encima o por

debajo de una calificación predeterminada para un grupo marcador predictivo como se determina mediante los métodos proporcionados aquí.

5 Un marcador dado puede ser indicador de tanto pacientes que responde como pacientes que no responden; por ejemplo, la expresión de un marcador predictivo proporcionado aquí por encima de un umbral dado (por ejemplo, un nivel de expresión informativo) puede ser indicador de un paciente que responde, como se describe aquí. La expresión de ese marcador por debajo de un umbral dado (por ejemplo, por debajo de un nivel informativo) puede ser indicador de un paciente que no responde

10 Un cáncer o un tumor se trata o diagnostica de acuerdo con los métodos actuales. El "cáncer" o "tumor" se pretende que incluya cualquier crecimiento neoplásico en un paciente, que incluye un tumor inicial y cualquier metástasis. El cáncer puede ser del tipo de tumor líquido o sólido. Los tumores líquidos incluyen tumores de origen hematológico, que incluye, por ejemplo, mielomas (por ejemplo, mieloma múltiple), leucemias (por ejemplo, síndrome de Waldenstrom, leucemia linfocítica crónica, otras leucemias), y
 15 linfomas (por ejemplo, linfoma de células B, linfoma no-Hodgkins). Los tumores sólidos se pueden originar en órganos e incluyen cánceres tales como cáncer de pulmón, de mama, de próstata, de ovario, de colon, de riñón y de hígado. Como se utiliza aquí, las células de cáncer, que incluyen células de tumores, se refieren a células que se dividen a un índice anormal (incrementado). Las células de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinomas, tal como carcinoma epidermoide, carcinoma de célula basal, carcinoma de glándula sudorípara, carcinoma de glándula sebácea, adenocarcinoma, carcinoma papilar, adenocarcinoma papilar, cistoadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma indiferenciado, carcinoma broncogénico, melanoma, carcinoma de célula hepática, carcinoma de células de hepatoma-hígado, carcinoma de conducto biliar, colangiocarcinoma, carcinoma papilar, carcinoma de célula transición, coriocarcinoma, semonoma, carcinoma embrionario, carcinoma de mama, carcinoma gastrointestinal, carcinomas de colon, carcinoma de vejiga, carcinoma de próstata, y carcinoma epidermoide de la región
 20 de cabeza y cuellos; sarcomas, tal como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, condrosarcoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, sinoviosarcoma y mesoteliosarcoma; cánceres hematológicos, tal como mielomas, leucemias (por ejemplo, leucemia mielógena aguda, carcinoma de leucemia linfocítica, leucemia granulocítica, leucemia monocítica, leucemia linfocítica), y linfomas (por ejemplo, linfoma folicular, linfoma de célula del manto, linfoma de células B grandes difusas, linfoma maligno, plasmocitoma, sarcoma de célula reticular, o enfermedad de Hodgkins); y tumores del sistema nervioso que incluyen glioma, meningoma, meduloblastoma, schwannoma o epidimoma.

35 Un cáncer es "sensible" a un agente terapéutico si su índice de crecimiento se inhibe como resultado del contacto con el agente terapéutico, comparado con su crecimiento en ausencia de contacto con el agente terapéutico. El crecimiento de un cáncer se puede medir en una variedad de formas, por ejemplo, se puede medir el tamaño de un tumor o la expresión de los marcadores tumorales apropiados para ese tipo de tumor. Por ejemplo, las definiciones de respuesta utilizadas para identificar marcadores asociados con mieloma y su respuesta a la terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides, se utiliza el criterio del software Southwestern Oncology Group (SWOG) como se describe en Blade et al., Br J Haematol. 1998 Sep;102(5):1115-23 (véase también, por ejemplo, Tabla C). Estos criterios definen el tipo de respuesta medido en mieloma y también la caracterización del tiempo a la progresión de la enfermedad que es otra medida importante de una sensibilidad del tumor a un agente terapéutico. La
 40 calidad de ser sensible a una terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides es una variable, con diferentes cánceres que presentan diferentes niveles de "sensibilidad" a un agente terapéutico, bajo diferentes condiciones. Aún adicionalmente, las medidas de respuesta se pueden evaluar utilizando criterios adicionales más allá del crecimiento del tamaño de un tumor, que incluye calidad de vida del paciente, grado de metástasis, etcétera. Adicionalmente, se pueden evaluar variables y marcadores de pronósticos clínicos (por ejemplo, proteína M en mieloma, niveles PSA en cáncer de
 50 próstata) en situaciones aplicables.

Un cáncer es "no sensible" a un agente terapéutico si no se inhibe este índice de crecimiento o se inhibe en un bajo grado, como resultado del contacto con el agente terapéutico cuando se compara con su crecimiento en ausencia de contacto con el agente terapéutico. Como se indicó anteriormente, se puede medir el crecimiento de un cáncer en una variedad de formas, por ejemplo, se puede medir el tamaño de un tumor o la expresión de marcadores tumorales apropiados para ese tipo de tumor. Por ejemplo, las definiciones de respuesta utilizadas para identificar marcadores asociados con no respuesta de mieloma múltiple a agentes terapéuticos, los criterios del Southwestern Oncology Group (SWOG) como se describe en Blade et. al. fueron utilizados en experimentos descritos como se utiliza aquí. La calidad de no responder a un agente terapéutico es muy variable, con diferentes cánceres que exhiben diferentes niveles de "no respuesta" a un agente terapéutico determinado, bajo condiciones diferentes. Aún más, las medidas de respuesta no pueden ser evaluadas utilizando criterios adicionales más allá del tamaño de crecimiento de un tumor, que incluye calidad de vida del paciente, grado de metástasis, etc. Además,
 60 pueden evaluarse los marcadores pronósticos clínicos y variables (por ejemplo, la proteína M en el mieloma, los niveles de PSA en el cáncer de próstata) en situaciones aplicables.

- “Tratamiento” significa prevenir o inhibir adicionalmente el crecimiento tumoral, así como provocar encogimiento de un tumor. El tratamiento también pretende incluir la prevención de metástasis de tumor. Un tumor se “inhibe” o “trata” si por lo menos un síntoma (como se determina mediante la capacidad de respuesta/capacidad de no respuesta, tiempo a la progresión, o indicadores conocidos en la técnica y descritos aquí) del cáncer o tumor se alivia, termina, ralentiza, minimiza o previene. Cualquier alivio de cualquier síntoma, física o de otra forma, de un tumor de conformidad con el tratamiento que utiliza un régimen terapéutico (por ejemplo, régimen de inhibición de proteasoma, régimen de glucocorticoide) como se describe adicionalmente aquí, está dentro del alcance de la invención.
- Como se utiliza aquí, el término “agente” se define ampliamente como cualquier que las células de cáncer, que incluyen células de tumor, pueden ser expuestas en un protocolo terapéutico. En el contexto de la presente invención, dichos agentes incluyen, pero no se limitan a, agentes de inhibición de proteasoma, agentes esteroides glucocorticoidales, así como agentes quimioterapéuticos como se conoce en la técnica y se describen en detalle adicionalmente.
- Un “kit” es cualquier artículo de fabricación (por ejemplo, paquete o contenedor) que comprende por lo menos un reactivo, por ejemplo, una sonda, para detectar específicamente un marcador o grupo de marcadores de la invención. El artículo de fabricación se puede promover, distribuir o vender como una unidad para realizar los métodos de la presente invención. Los reactivos incluidos en dicho kit comprenden sondas/cebadores y/o anticuerpos para uso en detectar la sensibilidad y la expresión de marcadores no predictivos. Adicionalmente, los kits de la presente invención pueden contener preferiblemente instrucciones que describen un ensayo de detección adecuado. Dichos kits se pueden utilizar convenientemente, por ejemplo, en instalaciones clínicas, para diagnosticar y evaluar pacientes que presentan síntomas de cáncer, en particular pacientes que exhiben la posible presencia de un cáncer capaz de tratamiento con terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides, que incluye, por ejemplo, cánceres hematológicos, por ejemplo, mielomas (por ejemplo, mieloma múltiple), linfomas (por ejemplo, linfoma no-Hodgkin), leucemias y tumores sólidos (pulmón, mama ovárico, etcétera.).
- Las composiciones y métodos actuales se diseñan para uso en el diagnóstico y terapéuticos para un paciente que sufre de cáncer. El cáncer puede ser del tipo de tumor sólido o líquido. Los tumores líquidos incluyen tumores de origen hematológico, que incluye, por ejemplo, mielomas (por ejemplo, mieloma múltiple), leucemias (por ejemplo, síndrome de Waldenstrom, leucemia linfocítica crónica, otras leucemias) y linfomas (por ejemplo, linfomas de células B, linfoma no-Hodgkin). Los tumores sólidos se pueden originar en órganos, e incluyen cánceres tales como de pulmón, mama, próstata, ovario, colon, riñón y de hígado.
- La invención proporciona métodos para determinar o evaluar un régimen de terapia contra el cáncer adecuado para tratar un tumor en un paciente. Los regímenes de terapia contra el cáncer apropiados para uso en o en conjunto con los métodos proporcionados comprende la terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides. Por ejemplo, la terapia del inhibidor de proteasoma comprende el tratamiento de un paciente con un inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib, o cualquier otro inhibidor de proteasoma descrito en más detalle aquí), solo o en combinación con uno o más agentes adicionales.
- Los métodos proporcionados comprenden medir el nivel de expresión de por lo menos un marcador predictivo en el tumor del paciente y determinar un régimen de terapia contra el cáncer para tratar el tumor basado en el nivel de expresión del marcador o marcadores predictivos, según sea pertinente. Un nivel de expresión informativo de un marcador o marcadores predictivos en la muestra del paciente es una indicación de que el paciente es un paciente que responde y se beneficiará de la terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides cuando el marcador predictivo o grupo de marcadores proporcionados aquí indican dicha sensibilidad. Adicionalmente, un nivel de expresión informativo de un marcador o marcadores predictivos en un paciente es una indicación de que el paciente es un paciente que no responde y no se beneficiaría de la terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoide cuando el marcador o marcadores proporcionados aquí indican dicha no sensibilidad.
- La invención proporciona adicionalmente métodos para determinar si un paciente será sensible a un régimen de terapia contra el cáncer para tratar un tumor. Dichos métodos comprenden medir el nivel de expresión de por lo menos un marcador predictivo en el tumor del paciente y determinar un régimen basado en inhibición de proteasomas y/o régimen basado en glucocorticoides para tratar el tumor en función del nivel de expresión del marcador predictivo o grupo de marcadores. Un nivel de expresión informativo de un marcador predictivo en la muestra de paciente es una indicación de que el paciente es un paciente que responde y se beneficiaría de la terapia de inhibición de proteasoma. Un nivel de expresión informativo de un grupo o marcador predictivo en el paciente es una indicación de que el paciente es un paciente que responde y se beneficiaría de la terapia de inhibición de proteasoma cuando el marcador o marcadores proporcionados aquí indican dicha sensibilidad. Los marcadores predictivos seleccionados para uso en los métodos comprenden marcadores predictivos que demuestran el aumento de expresión en pacientes sensibles y/o mayor tiempo a la progresión de la enfermedad.

La divulgación proporciona métodos para determinar si un paciente tiene enfermedad agresiva y progresará en la enfermedad más rápido que un paciente que no demuestra enfermedad agresiva. Un paciente indicador de que tiene enfermedad agresiva también puede ser no sensible a un régimen de terapia contra el cáncer para tratar tumor. Dichos métodos comprenden medir el nivel de expresión de por lo menos un marcador predictivo en el tumor del paciente e identificar el paciente por tener enfermedad agresiva basado en el nivel de expresión del marcador predictivo o grupo de marcadores. Un nivel de expresión informativo de un marcador predictivo en la muestra del paciente es una indicación que el paciente tiene enfermedad agresiva y probablemente progresa y puede no beneficiarse de la terapia de régimen basado en glucocorticoides y/o régimen basado en inhibición de proteasoma. Un nivel de expresión informativo de un grupo marcador predictivo en el paciente es una indicación de que el paciente es un paciente que tiene enfermedad agresiva y no se beneficiaría del régimen basado en inhibición de proteasoma y/o el régimen basado en glucocorticoides cuando el marcador seleccionado o grupo de marcadores proporcionados aquí indican dicha agresividad de la enfermedad. Los marcadores predictivos seleccionados para uso en los métodos comprenden marcadores predictivos que demuestran aumento de expresión en pacientes que no responden y/o menor tiempo a la progresión de la enfermedad en pacientes y no es específico para tratamiento con terapia de inhibición de proteasoma o terapia de glucocorticoides.

Aún adicionalmente, la invención proporciona métodos para determinación si un paciente será no sensible a un régimen de terapia contra el cáncer para tratar un tumor. Dichos métodos comprenden medir el nivel de expresión de por lo menos un marcador predictivo en el tumor del paciente y determinar un régimen basado inhibición de proteasoma para tratar el tumor basado en el nivel de expresión del marcador predictivo o grupo de marcadores. Un nivel de expresión informativo de un marcador predictivo en la muestra del paciente es una indicación de que el paciente es un paciente que no responde y no se beneficiaría del régimen basado en la inhibición del proteasoma. Un nivel de expresión informativo de un grupo marcador predictivo en el paciente es una indicación que el paciente es un paciente que no responde y no se beneficiarían del régimen basado en la inhibición del proteasoma cuando el marcador seleccionado o grupo marcadores proporcionados aquí indican dicha capacidad de no respuesta. Los marcadores predictivos seleccionados para su uso en los métodos comprenden marcadores predictivos que demuestran aumento de expresión en pacientes que no responden y/o tiempo más corto para la progresión de la enfermedad.

La divulgación proporciona adicionalmente métodos para tratar un tumor en un paciente con terapia de régimen basado en glucocorticoides y/o régimen basado en inhibición de proteasoma. Dichos métodos terapéuticos comprenden medir el nivel de expresión de por lo menos un marcador predictivo en un tumor de un paciente; determinar si un régimen basado en inhibición de proteasoma y/o régimen basado en glucocorticoides para tratar el tumor es apropiado basado en el nivel de expresión del marcador predictivo o marcadores, y tratar un paciente con una terapia basada en inhibición de proteasoma y/o terapia basada en glucocorticoides cuando el nivel de expresión del paciente indica un paciente que responde. Un nivel de expresión informativo del marcador predictivo en la muestra del paciente es una indicación de que el paciente es un paciente que responde y se beneficiaría de la terapia de régimen basado en glucocorticoides y/o régimen basado en inhibición del proteasoma cuando el marcador predictivo o grupo de marcadores proporcionado aquí indica el paciente es un paciente que responde.

Los métodos de la divulgación utilizan por lo menos uno de los marcadores predictivos establecidos en uno cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3. Adicionalmente, los métodos proporcionados también utilizan dos, tres, cuatro, cinco, seis o más marcadores para formar un grupo marcador predictivo. Por ejemplo, los grupos marcadores seleccionados de los marcadores en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B o Tabla 3 se pueden generar utilizando los métodos proporcionados aquí y puede comprender entre dos, y todos los marcadores establecidos en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B, o Tabla 3 y cada combinación entre (por ejemplo, cuatro marcadores seleccionados, 16 marcadores seleccionados, 74 marcadores seleccionados, marcadores, etcétera.). En algunas realizaciones, el grupo de marcadores predictivos comprende por lo menos 5, 10, 20, 40, 60, 100, 150, 200 o 300 o más marcadores. En otras realizaciones, el grupo de marcadores predictivos comprenden no más de 5, 10, 20, 40, 60, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600 o 700 marcadores. En algunas realizaciones, el grupo de marcadores predictivos incluye una pluralidad de genes asociados con cáncer, por ejemplo, un cáncer hematológico (por ejemplo, mieloma múltiple, leucemias, linfoma, etc.) o cáncer de un tumor sólido (por ejemplo, en pulmón, mama, próstata, ovario, colon, riñón o hígado). En algunas realizaciones, el grupo de marcadores predictivos incluye una pluralidad de marcadores enumerados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B o Tabla 3. En algunas realizaciones el grupo de marcadores predictivos incluye por lo menos aproximadamente 1%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente el 97%, aproximadamente 98%, o aproximadamente el 99% de los marcadores enumerados en la Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B o Tabla 3. Los grupos de marcadores predictivos seleccionados se pueden ensamblar a partir de marcadores

predictivos proporcionados utilizando métodos suministrados aquí y métodos análogos conocidos en la técnica. Un grupo de marcador predictivo de ejemplo se proporciona en la Tabla 4. En determinados aspectos, los marcadores comprenden aquellos establecidos en la Tabla 4.

5 Los métodos de la divulgación proporcional adicionalmente la capacidad de construir marcadores establecidos a partir de grupos de marcadores predictivos individuales establecidos en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3 utilizando los métodos descritos en detalle aquí. En un aspecto adicional, se puede utilizar más de un grupo de marcadores en combinación para métodos de diagnóstico, pronóstico y tratamientos proporcionados.

10 Los métodos de la invención se pueden realizar de tal manera que la determinación del nivel de expresión de un marcador predictivo se mide antes de terapia de tumor con el fin de identificar si un paciente será sensible a terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides.

15 Adicionalmente, los métodos de la invención se pueden realizar concurrentemente con terapia contra tumor en curso para determinar si el paciente está respondiendo a la terapia de inhibición de proteasoma actual o terapia de glucocorticoides o responderá a terapia adicional que comprende terapia de inhibición del proteasoma y/o terapia con glucocorticoide.

20 Aún adicionalmente, los métodos de la invención se pueden realizar después que se haya llevado a cabo terapia de tumor con el fin de evaluar si el paciente será sensible al curso futuro de terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides.

25 Si los métodos se realizan durante terapia de tumor en curso o después de un curso de terapia contra tumor, la terapia contra tumor puede comprender terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides, solos o en formas alternas de terapia contra cáncer. Los métodos proporcionados se diseñan para determinar si el paciente se beneficiará de terapia con glucocorticoides y/o inhibición de proteasoma adicional o futura, y puede incluir dicha inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides sola o en combinación con agentes terapéuticos adicionales.

30 En determinados aspectos, el nivel de expresión del marcador predictivo en el tumor del paciente se mide al aislar una muestra del tumor y realizar análisis sobre la muestra aislada, o una parte de la misma. En otro aspecto, el nivel de expresión del marcador predictivo en el tumor del paciente se mide utilizando técnicas de formación de imágenes en vivo.

35 En determinados aspectos, determinar el nivel de expresión de un marcador predictivo comprende la detección de mRNA. Dicha detección se puede llevar a cabo mediante cualquier método pertinente, que incluye por ejemplo, detección del nucleótido matriz, análisis northern, PCR, formación de imágenes en vivo utilizando sondas capaces de detección del ácido nucleico adecuado. En otros aspectos, determinar el nivel de expresión del marcador predictivo comprende la detección de proteína. Dicha detección se puede llevar a cabo utilizando cualquier método pertinente para detección de proteínas, que incluyen, por ejemplo, ELISA, transferencia western, inmunoensayo, detección de ensayo de proteína en vivo, formación de imágenes en vivo utilizando sondas capaces de detección del péptido adecuado.

45 Determinar el nivel de expresión de un marcador predictivo se compara con un nivel de expresión de referencia. Por ejemplo, un nivel de expresión de referencia puede ser un nivel expresión de referencia estándar predeterminado con el fin de evaluar si la expresión de un marcador o grupo de marcadores es informativa y hacer una evaluación para determinar si el paciente puede responder o no puede responder. Adicionalmente, determinar el nivel de expresión de un marcador predictivo se puede comparar con un nivel de expresión de marcador de referencia interno que se mide al mismo tiempo que el marcador predictivo con el fin de hacer una evaluación para determinar si el paciente puede responder o no puede responder. Por ejemplo, la expresión de un marcador distinto o marcadores que es/son marcadores no predictivos de la invención, pero que se sabe demuestran un nivel de expresión constante se pueden evaluar como un nivel de marcador de referencia interno, y el nivel de expresión del marcador predictivo se determina en comparación con la referencia. En un ejemplo alterno, la expresión del marcador o marcadores predictivos seleccionad en una muestra de tejido que es una muestra no tumor se puede evaluar como un nivel de marcador de referencia interno. El nivel de expresión de un marcador o marcadores se puede determinar al haber aumentado la expresión en determinados aspectos. El nivel de expresión de un marcador o marcadores se puede determinar por haber reducido la expresión en otros aspectos. El nivel de expresión se puede determinar cómo cambio no informativo en expresión cuando se compara con un nivel de referencia. En todavía otros aspectos, el nivel de expresión se determina contra niveles de expresión estándar predeterminados como se determina por los métodos proporcionados aquí.

65 La divulgación también se refiere a diversos reactivos y equipos para diagnosticar, estadificar, pronosticar, monitorizar y tratar un paciente con cáncer (por ejemplo, un paciente con un tumor líquido o un tumor sólido), con terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides. Se proporcionan reactivos para la detección de marcadores y grupos de marcadores y para uso en los métodos de la

invención que comprenden por lo menos dos marcadores aislados predictivos establecidos en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3. Dichos reactivos incluyen sondas de ácidos nucleicos, cebadores, anticuerpos, derivados de anticuerpos, fragmentos de anticuerpos y sondas péptidos para la detección de marcadores predictivos pertinentes establecidos en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3.

Adicionalmente se proporcionan kits para uso en los métodos proporcionados. Los kits de la invención incluyen reactivos para evaluar marcadores predictivos (por ejemplo, por lo menos un marcador predictivo) y grupos de marcadores predictivos (por ejemplo, por lo menos dos, tres, cuatro o más marcadores seleccionados de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3), así como instrucciones para uso de acuerdo con los métodos proporcionados aquí. En determinados aspectos, los kits proporcionados contienen sondas de ácido nucleico para evaluación de los marcadores predictivos. En todavía otros aspectos, los kits proporcionados contienen anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, derivados de anticuerpos, o reactivos de péptido para evaluación de marcadores predictivos.

Identificación de marcadores que responden y marcadores que no responden

La presente invención proporciona marcadores que se expresan en un tumor que es sensible a terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides y cuya expresión se correlaciona con la respuesta a ese agente terapéutico. La presente invención también proporciona los marcadores que se expresan en un tumor que no es sensible a la terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides y cuya expresión se correlaciona con la no sensibilidad a dicha terapia. De acuerdo con lo anterior, uno o más de los marcadores se pueden utilizar para identificar cánceres que se pueden tratar exitosamente mediante terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides. Uno o más de los marcadores de la presente invención se pueden utilizar para identificar pacientes que se pueden tratar exitosamente utilizando terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides. Adicionalmente, los marcadores de la presente invención se pueden utilizar para identificar a un paciente que ha estado o está en riesgo de convertirse resistente al tratamiento con terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides. La invención también representa combinaciones de marcadores, denominados aquí como "grupos de marcadores", que puede predecir si un paciente probablemente responde o no a una terapia de inhibición de proteasoma y/o régimen de terapia con glucocorticoide.

La Tabla 1 establece marcadores predictivos identificados utilizando análisis estadístico aplicado a muestras de 224 pacientes, que son identificadores específicos de respuesta o no respuesta a terapia de inhibición de proteasoma (por ejemplo, bortezomib). Los marcadores en la Tabla 1 se expresan diferencialmente en muestras de pacientes que son sensibles o no sensibles a tratamientos con el inhibidor de proteasoma bortezomib. De esta manera, uno apreciaría que los marcadores identificados pueden funcionar en un modelo predictivo para identificar prospectivamente respuestas de pacientes a la terapia de inhibición de proteasoma, que incluyen respuesta a bortezomib u otras terapias de inhibición del proteasoma conocidas en la técnica, así como aquellas descritas adicionalmente aquí en detalle. En particular, los marcadores en la Tabla 1 se correlacionan con una respuesta positiva a terapia (denominada aquí como "sensible, (R)"); o un tiempo largo hasta progresión de la enfermedad (TTP) como determina mediante un análisis de peligro proporcional Cox, como se describe adicionalmente en detalle aquí. Un paciente con una respuesta positiva (completa, parcial o mínima; véase Tabla C) a la terapia se denomina en lo sucesivo como un "respondedor". Los predictores de largo tiempo hasta la progresión son útiles como indicadores adicionales de pacientes quienes probablemente progresan en enfermedad a una tasa más lenta y puede ser más probable que sean sensibles a la terapia que otros pacientes. Adicionalmente, los marcadores predictivos en la Tabla 1 se correlacionan con una respuesta pobre o negativa a un agente (denominado aquí como "no sensible (NR)"), o un corto tiempo hasta progresión de enfermedad (TTP). Un paciente con una pobre respuesta (denominada una enfermedad resistente o progresiva; véase Tabla C) al tratamiento se denomina en lo sucesivo como "no respondedora". Estos pacientes quienes probablemente progresan en enfermedad a una tasa más rápida, y probablemente son menos sensibles a la terapia que otros pacientes. Un paciente sin respuesta al tratamiento se denomina en lo sucesivo como "estable".

La Tabla 1A proporciona marcadores predictivos que son indicadores regulados por aumento de no respuesta y/o se correlacionan con tiempos de progresión más cortos. Los marcadores No. 1-547 en la Tabla 1A son marcadores predictivos nuevamente identificados y los marcadores predictivos No. 548-657 se identificaron anteriormente como marcadores asociados predictivos de no respuesta y/o correlación con tiempo de progresión más cortos. Véase, publicación de patente internacional No. WO04053066, publicada el 24 de junio de 2004. La Tabla 1B proporciona marcadores predictivos que son indicadores de respuesta regulados por aumento y/o se correlacionan con tiempo de progresión más grandes. Los marcadores No. 658-876 en la Tabla 1B son marcadores predictivos nuevamente asociados, y los marcadores predictivos No 877-911 se han identificado previamente como marcadores predictivos de respuesta asociados y/o de correlación con tiempos de progresión mayores. Véase, la publicación de patente internacional No. WO04053066, publicada el 24 de junio de 2004.

La Tabla 2 establece marcadores predictivos identificados utilizando análisis estadístico aplicado a la muestra de 224 pacientes, que son identificadores específicos de respuesta o no respuesta a terapia con glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona). Los marcadores en la Tabla 2 se expresan diferencialmente en muestras de pacientes que responden o no responden al tratamiento con el agente esteroide glucocorticoide dexametasona. De esta manera, uno apreciaría que los marcadores identificados pueden funcionar en un modelo predictivo para identificar prospectivamente respuesta de pacientes a la terapia con glucocorticoides, que incluyen respuesta a dexametasona u otras terapias con glucocorticoides conocidas en la técnica, así como aquellas descritas en detalle adicionalmente aquí. Como en la Tabla 1, la Tabla 2 establece marcadores predictivos identificados que son identificadores específicos de la respuesta a la progresión a largo plazo; o no respuesta o tiempo corto a la progresión luego de terapia con tratamiento con glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona).

La Tabla 2A proporciona marcadores predictivos que son indicadores regulados por aumento de no respuesta y/o se correlacionan con tiempo de progresión más cortos. La Tabla 2B proporciona marcadores predictivos que son indicadores regulados por aumento de respuesta y/o se correlacionan con tiempos de progresión más largos.

La Tabla 3 establece marcadores predictivos identificados que no distinguen entre respuesta a terapia de inhibición de proteasoma y respuesta a terapia de glucocorticoides, son marcadores predictivos indicadores de respuesta/tiempo de progresión más corto o no respuesta/tiempo de progresión más corto con respecto a cualquier terapia, y son indicadores de agresividad general de la enfermedad. Los marcadores No. 1203-1423 en la Tabla 3 son marcadores predictivos nuevamente asociados, y los marcadores No. 1424-1474 se han identificados anteriormente como marcadores predictivos asociados de no respuesta/correlación con tiempos de progresión más cortos y/o respuesta/correlación con tiempo de progresión más largo relacionado con etapas avanzadas de respuesta del paciente al tratamiento con bortezomib. Véase, publicación de patente internacional. WO04053066, publicado el 24 de junio de 2004.

En los métodos de la presente invención, se determina el nivel de expresión de uno o más marcadores predictivos seleccionados del grupo que consiste de los marcadores identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3. Como se utiliza aquí, el nivel o cantidad de expresión se refiere al nivel de expresión absoluto de un mRNA codificado por el marcador o el nivel de expresión absoluto de la proteína codificada por el marcador (es decir, si o no la expresión es o no ocurre en las células de cáncer).

En general, es preferible determinar la expresión de dos o más de los marcadores identificados sensibles o predictivos, o tres o más de los marcadores sensibles no predictivos, o aún adicionalmente un grupo más grande de marcadores sensibles y/o no predictivos identificados, seleccionados de los marcadores predictivos identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3. Por ejemplo, la Tabla 4 establece grupos de marcadores identificados utilizando los métodos descritos aquí y se pueden utilizar en los métodos de la presente invención. Aún adicionalmente grupos de marcadores alternos y/o adicionales que comprenden los marcadores predictivos identificados aquí se pueden generar utilizando los métodos y marcadores predictivos proporcionados. De esta manera, es posible evaluar la expresión de un panel de marcadores sensibles y no predictivos utilizando los métodos y composiciones proporcionados aquí.

Como una alternativa para elaborar determinaciones basadas en el nivel de expresión absoluto de los marcadores seleccionados, se pueden basar las determinaciones en los niveles de expresión normalizados. Los niveles de expresión se normalizan al corregir el nivel de expresión absoluto de un marcador predictivo al comparar su expresión con la expresión de un marcador de referencia que no es un marcador predictivo, por ejemplo, un gen constitutivo que se expresa en forma constitutiva. Los marcadores adecuados para la normalización incluyen genes constitutivos, tal como el gen actina. Los genes expresados constitutivamente son conocidos en la técnica y se pueden identificar y seleccionar de acuerdo con el tejido pertinente y/o la situación del paciente y los métodos de análisis. Dicha normalización permite comparar el nivel de expresión en una muestra, por ejemplo, una muestra de tumor, con otra muestra, por ejemplo, una muestra no tumor, o entre muestras de diferentes fuentes.

Adicionalmente, el nivel de expresión se puede proporcionar como un nivel de expresión relativo. Para determinar un nivel de expresión relativo de un marcador o grupo de marcadores, se determina el nivel de expresión del marcador predictivo o grupo de marcadores para 10 o más muestras individuales, preferiblemente 50 o más muestras individuales con el fin de establecer un valor inicial, antes de la determinación de nivel de expresión para la muestra en cuestión. Para establecer una medición inicial, se determina el nivel de expresión medio de cada uno de los marcadores predictivos o grupo de marcadores ensayados en gran número de muestras y esto se utiliza como un nivel de expresión inicial para los marcadores predictivos o grupos de marcadores en cuestión. El nivel de expresión del marcador o grupo de marcadores determinado para la muestra de prueba (nivel absoluto de expresión) se divide posteriormente por el valor de expresión medio obtenido para ese marcador o grupo de marcadores. Esto

proporciona un nivel de expresión relativo y ayuda a identificar casos extremos de sensibilidad o no sensibilidad.

Determinar la sensibilidad o no sensibilidad a un agente

5

El nivel de expresión (que incluye nivel de proteína) de los marcadores predictivos identificados de respuesta/no respuesta de pacientes se puede utilizar para: 1) determinar si un paciente puede ser tratado mediante un agente o combinación de agentes; 2) determinar si un paciente está respondiendo al tratamiento con un agente o combinación de agentes; 3) seleccionar un agente adecuado o combinación de agentes para tratar un paciente; 4) monitorizar la efectividad de un tratamiento en curso; 5) identificar nuevos tratamientos de terapia contra el cáncer (ya sea un único agente inhibidor de proteasoma y/o agentes de glucocorticoides o agentes complementarios que se pueden utilizar alternativamente o en combinación con inhibidor de proteasoma y/o agentes de glucocorticoides); 6) identificar la agresividad de un cáncer; y 7) seleccionar un agente adecuado o combinación de agentes en el tratamiento de recurrencia temprana y tardía de un cáncer. En particular, los marcadores predictivos identificados se pueden utilizar para determinar la terapia apropiada, para monitorizar la terapia clínica y los ensayos humanos de un fármaco que se trata para determinar la eficacia y desarrollar nuevos agentes y combinaciones terapéuticas.

10

15

20

Un cáncer puede estar predispuesto para responder a un agente si uno o más de los marcadores predictivos correspondientes identificados en la Tabla 1B, Tabla 2B y Tabla 3 (como se indica por (+) en la Tabla 3) demuestra aumento de expresión. En determinados aspectos de la invención, la predisposición de un cáncer a ser sensible a un agente se determina por los métodos de la presente invención, en donde se evalúa la expresión informadora de los marcadores predictivos individuales de los grupos de marcadores identificados en la Tabla 4. De la misma forma, la predisposición de un paciente a ser sensible a un agente se determina por los métodos de la presente invención, en el que un grupo de marcadores generados utilizando los métodos descritos aquí en el que los marcadores que comprenden el grupo de marcadores incluyen marcadores predictivos establecidos en la Tabla 1B, Tabla 2B y Tabla 3, y se evalúa la expresión del grupo de marcadores.

25

30

En un aspecto, el grupo de marcadores predictivo para evaluación de un cáncer predispuesto para que responda o predispuesto para que no responda a una terapia comprende los marcadores seleccionados de aquellos establecidos en cualquiera de las Tablas 1A, Tabla 2A y Tabla 3 (como se indica por (-) en la Tabla 3). En determinados aspectos de la invención, contempla los grupos de ciertos aspectos de la invención, la predisposición de un cáncer a ser sensible se determina por los métodos de la presente invención, en donde se evalúa la expresión informadora de los marcadores predictivos individuales de los grupos de marcadores identificados en la Tabla 4. De la misma forma, la predisposición de un paciente que no responde a un agente se determina por los métodos de la presente invención, en el que un grupo de marcadores generados que utilizan los métodos descritos aquí en el que los marcadores que comprenden el grupo de marcadores incluyen marcadores predictivos establecidos en la Tabla 1A, Tabla 2A y Tabla 3, y se evalúa la expresión del grupo de marcadores.

35

40

En un aspecto, el marcador predictivo para la evaluación de un cáncer predispuesto para que responda o predispuesto para que no responda a una terapia comprende los marcadores seleccionados de aquellos establecidos en cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A Tabla 2B y la Tabla 3. Aún en un aspecto adicional contempla los marcadores establecidos en las Tablas 1A y Tablas 1B solo o en combinación con los grupos de marcadores para la Tabla 2A y Tabla 2B y/o Tabla 3, o alternativamente, aquellos marcadores establecidos en la Tabla 2A y Tabla 2B solos o en combinación con la Tabla 1A y Tabla 1B y/o Tabla 3. En aún otro aspecto el marcador predictivo o marcadores evaluados se seleccionan de aquellos establecidos en la Tabla 3. En determinados aspectos, el grupo de marcadores se selecciona de aquellos establecidos en la Tabla 4. De acuerdo con los métodos la terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides continuaría en donde el perfil de expresión indica sensibilidad continua, o reducción de no sensibilidad utilizando los métodos de evaluación descritos aquí.

45

50

55

La presente invención proporciona métodos para determinar si una terapia contra el cáncer por ejemplo, un inhibidor de proteasoma y/o agente de glucocorticoides, se puede utilizar para reducir el índice de crecimiento de un tumor que comprende evaluar la expresión de por lo menos un marcador predictivo o un grupo de marcadores predictivos en una muestra de tumor; e identificar que la terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides es o no es adecuada para reducir el índice de crecimiento del tumor en función de la evaluación.

60

La invención proporciona un método para determinar si un régimen terapéutico de inhibición de proteasoma (por ejemplo, un agente inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib) solo o en combinación con otro agente quimioterapéutico) se puede utilizar para reducir el índice de crecimiento de un tumor que comprende determinar el perfil de expresión de un marcador predictivo o grupo marcador predictivo; e identificar que un agente terapéutico de inhibición de proteasoma es o no es adecuado para reducir el índice de crecimiento de las células de mieloma en función del perfil de expresión.

65

Adicionalmente se proporcionan métodos para determinar si se puede utilizar una terapia inhibidora de proteasoma para reducir el crecimiento de un tumor, que comprende obtener una muestra de células de tumor, evaluar la expresión de uno o más marcadores individuales o un grupo de marcadores, tanto en células de tumor expuestas al agente como en células de tumor que no han sido expuestas a la terapia de inhibición de proteasoma; e identificar que un agente es o no es adecuado para tratar el tumor en función de la evaluación.

La invención proporciona un método para determinar si un régimen de glucocorticoides (por ejemplo, un agente esteroide glucocorticoidal (por ejemplo, dexametasona) sola o en combinación con otro agente quimioterapéutico) se puede utilizar para reducir el índice de crecimiento de un tumor que comprende determinar el perfil de expresión de un marcador predictivo o grupo de marcadores predictivos; e identificar que un agente terapéutico glucocorticoide es o no es apropiado para reducir el índice de crecimiento del tumor basado en el perfil de la expresión.

Adicionalmente, se proporcionan métodos para determinar si se puede utilizar una terapia con glucocorticoides para reducir el crecimiento de un tumor, que comprende obtener una muestra de células de tumor, evaluar la expresión de uno o más marcadores individuales o un grupo de marcadores, tanto en células tumorales expuestas al agente como en células tumorales que no han sido expuestas a la terapia con glucocorticoides; e identificar que un agente es o no es adecuado para tratar el tumor en función a la evaluación.

En dichos métodos, una terapia de inhibición de proteasoma y/o régimen de terapia de glucocorticoide se determina adecuada para tratar un tumor cuando el perfil de expresión del marcador predictivo o grupo de marcadores predictivos demuestra aumento de la sensibilidad o reducción de la no sensibilidad de acuerdo con el perfil de expresión de los marcadores predictivos en la presencia del agente.

La invención también proporciona un método para determinar si debe iniciarse tratamiento con una terapia de inhibidor de proteasoma se debe iniciar en un paciente seleccionado de un paciente con mieloma múltiple, un paciente con linfoma, un paciente con leucemia, un paciente con cáncer de pulmón, un paciente con cáncer de mama y un paciente con cáncer de ovario, un paciente con cáncer de próstata, un paciente con cáncer de colon, un paciente con cáncer de riñón y un paciente con cáncer de hígado; que comprende obtener una o más muestras, seguido por determinar el nivel de expresión de uno o más marcadores que corresponden a marcadores identificados en cualquiera de las Tablas 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3 en la muestra; e iniciar la terapia de inhibición de proteasoma cuando el perfil de expresión de los marcadores predictivos identificados en una cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3 es indicador de un paciente que responde a dicho tratamiento. Alternativamente, el tratamiento no se inicia cuando el perfil de expresión de los marcadores predictivos identificados en una cualquiera de las Tablas 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3 es indicador de un paciente que no responde al tratamiento.

La invención también proporciona un método para determinar si se debe iniciar un tratamiento con terapia de inhibición de proteasoma en un paciente seleccionado de un paciente de mieloma múltiple, un paciente de linfoma, un paciente de leucemia, un paciente con cáncer de pulmón, un paciente con cáncer de mama y un paciente con cáncer de ovario, un paciente con cáncer de próstata, un paciente con cáncer de colon, un paciente con cáncer de riñón y un paciente con cáncer de hígado; que comprende obtener una o más muestras de células de tumor de un paciente, seguido por determinar el perfil de expresión en la muestra de un grupo de marcadores predictivos que comprende los marcadores identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B, y Tabla 3; e iniciar el tratamiento inhibidor de proteasoma cuando el perfil de expresión de los marcadores predictivos identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3 es indicador de un paciente que responde. Alternativamente, el tratamiento no se inicia cuando el perfil de expresión de los marcadores predictivos identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y/o tabla 3 es indicativo de un paciente no responde.

La invención también proporciona un método para determinar si se debe iniciar un tratamiento con una terapia con glucocorticoides en un paciente seleccionado de un paciente con mieloma múltiple, un paciente con linfoma, un paciente con leucemia, un paciente con cáncer de pulmón, un paciente con cáncer de mama y un paciente con cáncer de ovario, un paciente con cáncer de próstata, un paciente con cáncer de colon, un paciente con cáncer de riñón y un paciente con cáncer con hígado; que comprende obtener una o más muestras, seguido por determinar el nivel de expresión de uno o más marcadores que corresponde a los marcadores identificados en cualquiera de las Tablas 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B, y Tabla 3 en la muestra; e iniciar terapia con glucocorticoides cuando el perfil de expresión de los marcadores predictivos identificados en una cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B, y Tabla 3 es indicador de un paciente que responde a dicho tratamiento. Alternativamente, el tratamiento no se inicia cuando el perfil de expresión de los marcadores predictivos identificados en una cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3 es indicador de un paciente que no responde al tratamiento.

La invención también proporciona un método para determinar si se debe iniciar tratamiento con terapia de glucocorticoides en un paciente seleccionado de un paciente con mieloma múltiple, un paciente con linfoma, un paciente con leucemia, un paciente con cáncer de pulmón, un paciente con cáncer de mama y un paciente con cáncer de ovario, un paciente con cáncer de próstata, un paciente con cáncer de colon, un paciente con cáncer de riñón y un paciente con cáncer de hígado; que comprende obtener una o más muestras de células de tumor de un paciente, seguido por determinar el perfil de expresión en la muestra de un grupo de marcadores predictivos que comprende los marcadores identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B, y Tabla 3; e iniciar el tratamiento con glucocorticoides cuando el perfil de expresión de los marcadores predictivos identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B, y Tabla 3 es indicador de un paciente sensible. Alternativamente, el tratamiento no se inicia cuando el perfil de expresión de los marcadores predictivos identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y/o Tabla 3 es indicador de un paciente que no responde.

15 Monitorización de la efectividad de un agente anti cáncer

Como se discutió anteriormente, se pueden utilizar marcadores sensibles y no predictivos identificados tal como marcadores farmacodinámicos para evaluar si el tumor ha sido resistente a un tratamiento en curso (por ejemplo, una terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoide). Cuando el cáncer no responde a un tratamiento el perfil de expresión de las células de tumor cambiara: el nivel o expresión relativa de uno o más de los marcadores predictivos (por ejemplo, aquellos marcadores predictivos identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B, Tabla 3) de tal manera que el perfil de expresión representa un paciente que no responde.

25 En uno de dichos usos, la invención proporciona métodos para determinar si una terapia contra el cáncer que comprende terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides se debe continuar en un paciente con cáncer, que comprende determinar la expresión de por lo menos un marcador predictivo o un grupo de marcadores, en el que los marcadores se seleccionan de aquellos establecidos en cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y la Tabla 3, en una muestra de tumor de un paciente expuesto a una terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides; y continuar el tratamiento cuando el perfil de expresión del marcador o grupo de marcadores demuestra sensibilidad al agente que se utiliza.

35 En otro de dichos usos, la invención proporciona métodos para determinar si una terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides se debe discontinuar en un paciente con cáncer, que comprende determinar la expresión de por lo menos un marcador predictivo o un grupo de marcadores predictivos, en el que los marcadores se seleccionan de aquellos establecidos en cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B, o Tabla 3 en una muestra de tumor un paciente expuesto a una terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides; y discontinuar o alterar el tratamiento cuando el perfil de expresión de los marcadores identificados en una cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B o Tabla 3 demuestra no sensibilidad al agente que se utiliza.

45 Como se utiliza aquí, un paciente se refiere a cualquier sujeto que experimente terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides para el tratamiento del cáncer. El sujeto puede ser un paciente humano que experimenta inhibición de proteasoma (por ejemplo, bortezomib u otro agente relacionado) y/o terapia con glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona) que utiliza un agente terapéutico en conjunto con otro agente. El sujeto puede ser un paciente humano que experimenta la inhibición de proteasoma (bortezomib u otro agente relacionado) o terapia de glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona) que utiliza un agente terapéutico en conjunto con otro agente (por ejemplo, un tratamiento de quimioterapia). La presente invención también incluye comparar dos o más muestras obtenidas de un paciente que experimenta tratamiento contra el cáncer, que incluye terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides. En general, se puede concebir obtener una primera muestra a partir de un paciente antes de empezar terapia y una o más muestras durante tratamiento. En dicho uso, se determina un valor inicial de la expresión antes de la terapia, luego cambia en el estado inicial monitoreado durante el curso de la terapia. Alternativamente, dos o más muestras sucesivas obtenidas durante tratamiento se pueden utilizar sin la necesidad de una muestra inicial pretratamiento. Endicho uso, la primera muestra obtenida del sujeto se utiliza como un valor inicial para determinar si la expresión de un marcador particular o un grupo de marcadores se aumenta o se reduce.

60 En general, cuando se monitoriza la efectividad de un tratamiento terapéutico, se examinan dos o más muestras de un paciente. En otro aspecto, se utilizan tres o más muestras obtenidas sucesivamente, que incluyen por lo menos una muestra pretratamiento.

65 La invención proporciona métodos para determinar si el tratamiento con un régimen de terapia de inhibidor de proteasoma se debe continuar en un paciente seleccionado de un paciente con mieloma múltiple, un paciente con linfoma, un paciente con leucemia, un paciente con cáncer con pulmón, un paciente con cáncer de mama, y un paciente con cáncer de ovario, un paciente con cáncer de próstata,

un paciente con cáncer de colon, un paciente con cáncer de riñón y un paciente con cáncer de hígado; que comprende obtener dos o más muestras de células de tumor de un paciente en diferentes momentos durante el curso del régimen de terapia de inhibición de proteasoma, seguido la evaluación de la expresión de uno o más marcadores que corresponde a marcadores identificados en cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3 en dos o más muestras; y continuar el tratamiento cuando el perfil de expresión de los marcadores predictivos identificados en una cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3 es indicador de un paciente que responde durante el curso del tratamiento. En dichos métodos, se determina una terapia de inhibición de proteasoma y régimen adecuado para tratar al paciente cuando el perfil de expresión del marcador predictivo o grupo de marcadores predictivos demuestra aumento de sensibilidad o reducción de no sensibilidad de acuerdo con el perfil de expresión de los marcadores predictivos en la presencia del agente.

Adicionalmente se proporcionan métodos para determinar si el tratamiento con un régimen de terapia inhibidora de proteasoma se debe continuar en un paciente seleccionado de un paciente con mieloma múltiple, un paciente con linfoma, un paciente con leucemia, un paciente con cáncer de pulmón, un paciente con cáncer de mama, y un paciente con cáncer de ovario, un paciente con cáncer de próstata, un paciente con cáncer de colon, un paciente con cáncer de riñón, y un paciente con cáncer de hígado; que comprende obtener dos o más muestras de células de tumor de un paciente en diferentes momentos durante el curso de tratamiento de terapia contra el cáncer, seguido por la evaluación de la expresión de un grupo de marcador predictivos que comprende los marcadores identificados en cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3 en dos o más muestras; y continuar el tratamiento cuando el perfil de expresión del grupo de marcadores predictivo indica aumento de sensibilidad o reducción de no sensibilidad de acuerdo con expresión durante el curso del tratamiento. Alternativamente, el tratamiento se descontinúa cuando el perfil de expresión del grupo de marcadores demuestra reducción de sensibilidad y/o aumento de no sensibilidad durante el curso del tratamiento.

La invención proporciona métodos para determinar el tratamiento con un régimen de terapia con glucocorticoides se debe continuar en un paciente seleccionado de un paciente con mieloma múltiple, un paciente con linfoma, un paciente con leucemia, un paciente con cáncer de pulmón, un paciente con cáncer de mama, y un paciente con cáncer de ovario, un paciente con cáncer de próstata, un paciente con cáncer de colon, un paciente con cáncer de riñón y un paciente con cáncer de hígado; que comprende obtener dos o más muestras de células de tumor de un paciente en diferentes momentos durante el curso de un régimen de terapia con glucocorticoides, seguido por la evaluación de la expresión de uno o más marcadores que corresponden con marcadores identificados en cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3 en dos o más muestras; y continuar el tratamiento cuando el perfil de expresión de los marcadores predictivos identificados en una cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3 es indicador de un paciente que responde durante el curso del tratamiento. En dichos métodos, se determina un régimen de terapia de glucocorticoides adecuado para tratar al paciente cuando el perfil de expresión del marcador predictivo o grupo de marcadores predictivos demuestra aumento de sensibilidad o reducción de no sensibilidad de acuerdo con el perfil de expresión de los marcadores predictivos en la presencia del agente.

Adicionalmente se proporcionan métodos para determinar el tratamiento con un régimen de terapia con glucocorticoides se debe continuar en un paciente seleccionado de un paciente con mieloma múltiple, un paciente con linfoma, un paciente con leucemia, un paciente con cáncer de pulmón, un paciente con cáncer de mama, y un paciente con cáncer de ovario, un paciente con cáncer de próstata, un paciente con cáncer de colon, un paciente con cáncer de riñón, y un paciente con cáncer de hígado; que comprende obtener dos o más muestras de células de tumor de un paciente en diferentes momentos durante el curso de un régimen de terapia con glucocorticoides, seguido por evaluación de la expresión de un grupo de marcadores predictivos que comprende los marcadores identificados en cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3 en dos o más muestras; y continuar el tratamiento cuando el perfil de expresión del grupo de marcadores predictivo indica aumento de sensibilidad o reducción de no sensibilidad de acuerdo con la expresión durante el curso del tratamiento. Alternativamente, el tratamiento se descontinúa cuando el perfil de expresión del grupo de marcadores demuestra reducción de sensibilidad y/o aumento de no sensibilidad durante el curso del tratamiento.

Determinados aspectos de la invención se refieren a métodos de tratamiento y/o diagnóstico de un paciente con cáncer utilizando muestras. La fuente de las células de cáncer utilizadas en los métodos actuales se basará en cómo el método de la presente invención se está utilizando. Por ejemplo, si el método se está utilizando para determinar si un cáncer de un paciente se puede tratar con un agente o una combinación de agentes, entonces la fuente de muestra preferida serán células de cáncer obtenidas a partir de un tumor del paciente, por ejemplo, se puede utilizar una biopsia de tumor (que incluye un tumor líquido o sólido), una muestra de sangre, una muestra de plasma, una muestra de orina, una muestra de saliva, una muestra de linfa u otra muestra. Una muestra obtenida de un tumor se puede enriquecer para que las células de tumor aumenten la especificidad del análisis. Se puede utilizar una variedad de métodos conocidos en la técnica para enriquecer las células de tumor, que incluyen centrifugación diferencial, análisis de clasificación por fluorescencia (FACS), aislamiento de células

basados en crecimiento independiente de unión de sustrato, unión a un agente de selección, por ejemplo, a un anticuerpo a un marcador de tumor y adicionalmente unir el anticuerpo y de esta manera la célula de tumor unida a un soporte sólido, etcétera. Alternativamente, se puede ensayar una estirpe de célula de cáncer similar al tipo de cáncer que se trata. Por ejemplo, si el mieloma múltiple que se va a tratar, entonces se puede utilizar una estirpe de células de mieloma. Si el método que se va a utilizar para predecir o monitorizar la efectividad de un protocolo terapéutico, entonces una muestra de sangre o tejido de un paciente que se va a tratar es una fuente preferida. Si el método que se va a utilizar para determinar la actividad de un agente, la eficacia de un agente, o identificar nuevas combinaciones o agentes terapéuticos, cualquier célula de cáncer, por ejemplo, se pueden utilizar células de una estirpe de célula de cáncer, células aisladas de un modelo animal.

Un experto en la técnica puede seleccionar fácilmente y obtener las células de cáncer adecuadas que se utilizan en el método actual. Para estirpes de células de cáncer, se prefieren fuentes tales como The National Cancer Institute, para las células NCI-60. Para células de cáncer obtenidas de un paciente, se pueden emplear métodos de biopsia estándar, tal como biopsia por aguja.

Se utilizan muestras de mieloma para identificar los marcadores de la presente invención. Adicionalmente, el nivel de expresión de los marcadores se puede evaluar en otros tipos de tejido, que incluye trastornos de tipos de células hematológicas relacionadas, que incluyen, por ejemplo, macroglobulinemia de Waldenstroms, síndrome mielodisplásico y otros cánceres hematológicos que incluyen linfomas, leucemias, así como tumores de diversos tejidos sólidos. Se apreciará que las células de otras malignidades hematológicas incluyen, por ejemplo, linfoma de células B, linfoma no Hodgkins, síndrome de Waldenstrom, u otras leucemias que serán útiles en los métodos de la presente invención. Aún adicionalmente, los marcadores predictivos que predicen agresividad de la enfermedad, así como sensibilidad y no sensibilidad a agentes terapéuticos que inhiben proteasoma en tumores sólidos (por ejemplo, pulmón, mama, próstata, ovario, colon, riñón e hígado), también son útiles en los métodos de la presente invención.

Preferiblemente, las muestras utilizadas serán de tumores similares o de células no-cancerosas del mismo origen de tejido que el tumor en cuestión. La elección de la fuente de célula es dependiente del uso de los datos de nivel de expresión pertinentes. Por ejemplo, utilizar tumores de tipos similares para obtener una fuente de expresión media permite la identificación de casos extremos de sensibilidad o no sensibilidad. La utilización de la expresión encontrada en tejidos normales como una clasificación de expresión media ayuda a validar si el marcador sensible/no-predictivo o grupo de marcadores ensayados es específico para tumor (versus células normales). Dicho uso posterior es particularmente importante en la identificación si un marcador sensible o no predictivo o grupo de marcadores puede servir como un marcador objetivo o grupo marcador. Adicionalmente, como se acumulan más datos, se puede revisar el valor de expresión medio, que proporciona valores de expresión relativos mejorados basados en datos acumulados.

Ensayos de detección

Se encuentran disponibles diversos métodos para examinar la expresión de los marcadores, que incluyen tecnología de matriz/chips de genes, RT-PCR, hibridación in situ, inmunohistoquímica, inmunotransferencia, FISH (hibridación in situ con fluorescencia), análisis FACS, transferencia northern, transferencia southern o análisis citogenéticos. Un experto puede seleccionar a partir de estos u otros métodos apropiados y disponibles, sobre la naturaleza de los marcadores, muestras de tejidos y enfermedad en cuestión. Diferentes métodos o combinaciones de métodos pueden ser apropiados en diferentes casos o, por ejemplo, en diferentes tipos de tumor sólidos o hematológicos.

En determinados aspectos de la invención, la expresión de marcadores predictivos o marcadores identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3 se detecta al medir mRNA que corresponde al marcador predictivo o grupo marcador. En aún otros aspectos de la invención, la expresión de marcadores, que corresponde a los marcadores o grupos de marcadores identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3, se detecta al medir la proteína que corresponde al marcador o grupo marcador.

Un método de ejemplo para detectar la presencia o ausencia de un ácido nucleico o polipéptido que corresponde a un marcador de la invención en una muestra biológica implica obtener una muestra biológica (por ejemplo, una muestra de tumor) de un sujeto de prueba y poner en contacto la muestra biológica con un compuesto o un agente capaz de detectar el polipéptido o ácido nucleico (por ejemplo, mRNA, ADN genómico o cADN). Los métodos de detección de la invención se pueden utilizar de esta manera para detectar mRNA, proteína, cADN o ADN genómico, por ejemplo, en una muestra biológica in vitro, así como in vivo. Por ejemplo, técnicas in vitro para la detección de mRNA hibridaciones Northern. Las hibridaciones in situ, y los ensayos TaqMan (Applied Biosystems) bajo GLP aprobó las condiciones de laboratorio. Las técnicas in vitro para detección de un polipéptido que corresponden a un marcador de la invención incluyen ensayos inmunosorbentes ligados a enzima (ELISA), transferencias Western,

5 inmunoprecipitaciones e inmunofluorescencia. Las técnicas in vitro para la detección del ADN genómico incluyen hibridaciones Southern. Adicionalmente, las técnicas in vivo para la detección de un polipéptido que corresponde a un marcador de la invención incluyen introducir en un sujeto un anticuerpo etiquetado dirigido contra el polipéptido. Por ejemplo, el anticuerpo se puede etiquetar con un marcador radiactivo cuya presencia y ubicación en un sujeto se puede detectar mediante técnicas de formación de imágenes estándar.

10 Un principio general de dichos ensayos de diagnóstico y pronóstico implica preparar una muestra o mezcla de reacción que puede contener un marcador, y una sonda, bajo condiciones adecuadas y por un tiempo suficiente para permitir que el marcador y la sonda interactúen y se unan, formando así un complejo que se puede retirar y/o detectar en la mezcla de reacción. Este ensayo se puede realizar en una variedad de formas.

15 Por ejemplo, un método para realizar dicho ensayo implicaría anclar el marcador en un soporte de fase sólida, también denominado como sustrato, y detectar los complejos marcadores/sonda objetivos anclados en la fase sólida al final de la reacción. En un ejemplo de dicho método, una muestra de un sujeto, que se va a ensayar para la presencia y/o concentración de marcador, se puede anclar sobre un portador o soporte de fase sólida. En otro ejemplo, es posible la situación inversa, en la que la sonda se puede anclar a un sólido fase y se le puede permitir a una muestra de un sujeto reaccionar como un componente no anclado del ensayo. Un ejemplo de dicho ejemplo incluye el uso de una matriz o chip que contiene un marcador predictivo o grupo marcador anclado para análisis de expresión de la muestra.

20 Existen muchos métodos establecidos para anclar componentes de ensayo a una fase sólida. Estos incluyen, sin limitación, moléculas de sonda o marcadoras que se inmovilizan a través de la conjugación de biotina y estreptavidina. Dichos componentes de ensayos biotinilados se pueden preparar a partir de biotina-NHS (N-hidroxi-succinimida) utilizando técnicas conocidas en el campo (por ejemplo, kit de Biotinilación, Pierce Chemicals, con estreptavidina (Pierce Chemical). En determinados aspectos, las superficies con componentes de ensayo inmovilizados se pueden preparar y almacenar por adelantado. Otros portadores o soportes de fase sólida adecuados para dichos ensayos incluyen cualquier material capaz de unir la clase de moléculas a las que pertenece el marcador o sonda. Los soportes o marcadores bien conocidos incluyen, pero no se limitan a, vidrio, poliestireno, nylon, polipropileno, nylon, polietileno, dextrano, amilasas, celulosas naturales y modificadas, poliácridamidas, gabros y magnetita.

35 Con el fin de realizar ensayos con los métodos mencionados anteriormente, se agrega el componente no inmovilizado a la fase sólida luego de que se ancla el segundo componente. Después que se completa la reacción, se pueden retirar los componentes que no forman complejos (por ejemplo, mediante lavado) bajo condiciones tales que se forma cualquier complejo que permanecerá inmovilizado luego de la fase sólida. La detección de los complejos marcadores/sonda anclados a la fase sólida se puede lograr en una serie de métodos destacados aquí. En un ejemplo, cuando la sonda es el componente de ensayo no anclado, se puede etiquetar para el propósito de detección y lectura del ensayo, ya sea directamente o indirectamente, con marcadores detectables discutidos aquí y que son bien conocidos por el experto en la técnica.

45 También es posible detectar directamente la formación de complejos de marcador/sonda sin manipulación adicional o etiquetado de componente (marcador o sonda), por ejemplo, al utilizar la técnica de transferencia de energía de fluorescencia (véase, por ejemplo, Lakowicz et al., Patente Estadounidense No. 5,631,169; Stavrianopoulos, et al., Patente Estadounidense No. 4,868,103). Una etiqueta en la primera molécula "donante" se selecciona de tal manera que, luego de excitación con luz incidente de longitud de onda adecuada, su energía fluorescente emitida será absorbida mediante una etiqueta fluorescente en una segunda molécula "aceptadora", que a su vez es capaz de fluorescencia debido a la energía absorbida. Alternativamente, la molécula de proteína "donante" puede simplemente utilizar la energía fluorescente natural de los residuos de triptófano. Las etiquetas se seleccionan para emitir diferentes longitudes de onda de luz, de tal manera que la molécula "aceptadora" se puede diferenciar de aquellas de la "donante". En razón a que la eficiencia de la transferencia de energía entre las etiquetas se relaciona con la distancia de separación de las moléculas, las relaciones espaciales entre las moléculas se pueden evaluar. En una situación en la que ocurre unión entre las moléculas, se debe maximizar la emisión con fluorescencia de la etiqueta de la molécula "aceptadora" en el ensayo. Un evento de unión FET se puede medir convenientemente a través de medios de detección fluorométricos estándar bien conocidos en la técnica (por ejemplo, utilizando un Fluorímetro).

60 En otro ejemplo, la determinación de la capacidad de una sonda para reconocer un marcador se puede lograr sin etiquetar el componente de ensayo (sonda o marcador) al utilizar una tecnología tal como análisis de interacción biomolecular en tiempo real (BIA) (véase, por ejemplo, Sjolander, S. and Urbaniczky, C., 1991, Anal. Chem. 63:2338-2345 and Szabo et al., 1995, Curr. Opin. Struct. Biol. 5: 699-705). Como se utiliza aquí, "BIA" o "resonancia de plasmón de superficie" es una tecnología para estudiar interacciones bioespecíficas en tiempo real, sin etiquetar ninguno de los interactuantes (por ejemplo, BIAcore). Los cambios en la masa en la superficie de unión (indicador de un evento de unión) resultan en

alteraciones del índice de refracción de luz cerca de la superficie (el fenómeno óptico de resonancia de plasmón de superficie (SPR)), que resulta en una señal detectable que se puede utilizar como una indicación de reacciones en tiempo real entre moléculas biológicas.

5 Alternativamente, en otro ejemplo, se pueden realizar ensayos diagnósticos y pronósticos análogos con marcador y sonda como solutos en una fase líquida. En dicho ensayo, el marcador que forma complejas y la sonda se separan de los componentes que no forman complejos mediante cualquiera de una serie de técnicas estándar, que incluyen, pero no se limitan a: centrifugación diferencial, cromatografía, electroforesis e inmunoprecipitación. En la centrifugación diferencial, los complejos de marcador/sonda se pueden separar a partir de componentes de ensayo no complejos a través de una serie de etapas centrífugas, debido al diferente equilibrio de sedimentación de complejos basados en sus diferentes tamaños y densidades (vease, por ejemplo, Rivas, G., and Minton, A.P., 1993, Trends Biochem Sci. 18(8):284-7). También se pueden utilizar técnicas cromatográficas estándar para separar moléculas complejas de aquellas no complejas. Por ejemplo, la cromatografía de filtración de gel separa moléculas basadas en tamaño, y a través de la utilización de una resina de filtración de gel apropiada en un formato de columna, por ejemplo, el complejo relativamente más grande se puede separar de los componentes que no forman complejos relativamente pequeños. En forma similar, las propiedades de carga relativamente diferentes del complejo de marcador/sonda cuando se comparan con los componentes que no forman complejos se puede explotar para diferenciar el complejo de los componentes que no forman complejos, por ejemplo, a través de la utilización de resinas de cromatografía de intercambio iónico. Dichas técnicas cromatográficas y resinas son bien conocidas por los expertos en la técnica (Véase, por ejemplo, Heegaard, N.H., 1998, J. Mol. Recognit. Winter 11(1-6):141-8; Hage, D.S., and Tweed, S.A. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1997 Oct 10:699(1-2):499-525). La electroforesis de gel también se puede emplear para separar componentes de ensayo complejos a partir de componentes no unidos (véase, por ejemplo, Ausubel et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York, 1987-1999). En esta técnica, la proteína o complejos de ácidos nucleicos se separan basados en su tamaño o carga, por ejemplo. Con el fin de mantener la interacción de unión durante los procesos electroforéticos, los materiales de matriz de gel no desnaturizantes y las condiciones en la ausencia de agente de reducción normalmente son preferidos. Condiciones adecuadas al ensayo particular y componentes de los mismos serán conocidas por el experto en la técnica.

El nivel de mRNA correspondiente al marcador se puede determinar mediante formatos *in situ* e *in vitro* en una muestra biológica utilizando métodos conocidos en la técnica. El término "muestra biológica" pretende incluir tejidos, células, fluidos biológicos y aislados de los mismos, aislados de un sujeto, así como tejidos, células y fluidos presentes dentro de un sujeto. Muchos métodos de detección de expresión utilizan ARN aislado. Para los métodos *in vitro*, cualquier técnica de aislamiento de ARN que no selecciona contra el aislamiento del mRNA se puede utilizar para la purificación de ARN de células de tumor (Véase, por ejemplo, Ausubel et al., ed., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, New York 1987-1999). Adicionalmente, se pueden procesar fácilmente grandes cifras de tejido bien conocidas por los expertos en la técnica, tal como, por ejemplo, procesos de aislamiento de ARN de una etapa de Chomczynski (1989, Patente Estadounidense 4,843,155).

Un método de diagnóstico para la detección de niveles de mRNA implica poner en contacto el mRNA aislado con una molécula de ácido nucleico (sonda) que puede hibridar al mRNA codificado por el gen que se detecta. La sonda de ácido nucleico puede ser, por ejemplo, un cADN de longitud completa, o una parte del mismo, tal como un oligonucleótido de por lo menos 7, 15, 30, 50, 100, 250 o 500 nucleótidos de longitud y suficiente para hibridar específicamente bajo condiciones estrictas a un mRNA o ADN genómico que codifica un marcador de la presente invención. Otras sondas adecuadas para uso en los ensayos diagnósticos de la invención se describen aquí. La hibridación de un mRNA con la sonda indica que el marcador en cuestión está siendo expresado.

En un formato, se inmoviliza el mRNA sobre una superficie sólida y se pone en contacto con una sonda, por ejemplo, al poner el mRNA aislado sobre un gel de agarosa y transferir el mRNA del gel a una membrana, tal como nitrocelulosa. En un formato alterno, las sondas se inmovilizan sobre una superficie sólida y el mRNA se pone en contacto con las sondas, por ejemplo, en una matriz de chip de gen Affymetrix. Un experto puede adaptar fácilmente métodos de detección de mRNA conocidos para uso en la detección del nivel de mRNA codificado por los marcadores de la presente invención.

Un método alterno para determinar el nivel de mRNA que corresponde a un marcador de la presente invención en una muestra implica el proceso de amplificación de ácido nucleico, por ejemplo, mediante rtPCR (la descripción experimental establecida en Mullis, 1987, U.S. Patent No. 4,683,202), reacción de cadena ligasa (Barany, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:189-193), replicación de secuencia auto sostenida (Guatelli et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874-1878), sistema de amplificación transcripcional (Kwoh et al., 1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-1177), replicase Q-Beta (Lizardi et al., 1988, Bio/Technology 6:1197), replicación de círculo giratorio (Lizardi et al., U.S. Patente No. 5,854,033) o cualquier otro método de amplificación de ácido nucleico, seguido por la detección de las moléculas amplificadas utilizando técnicas bien conocidas por el experto. Estos esquemas de detección

son especialmente útiles para la detección de moléculas de ácido nucleico, si dichas moléculas están presentes en cifras muy bajas. Como se utiliza aquí, los cebadores de amplificación se definen como un par de moléculas de ácido nucleico que pueden hibridar a regiones 5' o 3' de un gen (más y menos cadenas, respectivamente, o viceversa) y contienen una región corta entre ellas. En general, los cebadores de amplificación son de aproximadamente 10 a 30 nucleótidos de longitud y flanquean una región de aproximadamente 50 a 200 nucleótidos de longitud. Bajo condiciones adecuadas y con reactivos adecuados, dichos cebadores permiten la amplificación de una molécula de ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos flanqueada por los cebadores.

10 Para métodos *in situ*, mRNA no necesita ser aislado de las células de cáncer antes de detección. En dichos métodos, una célula o muestra de tejido se prepara/procesa utilizando métodos histológicos conocidos. Luego la muestra se inmoviliza sobre un soporte, normalmente un portamuestras de vidrio, y luego se pone en contacto con una sonda que puede hibridar a mRNA que codifica el marcador.

15 Como una alternativa para elaborar determinaciones basadas en el nivel de expresión absoluto del marcador, las determinaciones se pueden basar en el nivel de expresión normalizado del marcador. Los niveles de expresión se normalizan al corregir el nivel de expresión absoluta de un marcador al comparar su expresión con la expresión de un gen de referencia que no es un marcador, por ejemplo, un gen constitutivo que se expresa en forma constitutiva. Los genes adecuados para la normalización incluyen genes constitutivos tal como el gen actina, o genes específicos de células epiteliales. Esta normalización permite la comparación del nivel de expresión en una muestra, por ejemplo, una muestra de paciente, con otra muestra, por ejemplo, una muestra de no cáncer o entre muestras de diferentes fuentes.

20 Alternativamente, se puede proporcionar el nivel de expresión como un nivel de expresión relativo. Para determinar un nivel de expresión relativo de un marcador, el nivel de expresión del marcador se determina para 10 o más muestras de aislados de células de cáncer versus normales, preferiblemente 50 o más muestras, antes de la determinación del nivel de expresión de la muestra en cuestión. El nivel de expresión medio de cada uno de los marcadores y grupos marcadores ensayados en el número más grande de muestras se determina y este se utiliza como un nivel de expresión inicial para el marcador. El nivel de expresión del marcador determinado para la muestra de prueba (nivel de expresión absoluto) se divide luego por el valor de expresión medio obtenido para ese marcador. Esto proporciona un nivel de expresión relativo.

25 En otro aspecto de la presente invención, se detecta un polipéptido que corresponde a un marcador. Un agente preferido para detectar un polipéptido de la invención es un anticuerpo capaz de unirse a un polipéptido que corresponde a un marcador de la invención, preferiblemente un anticuerpo con una etiqueta detectable. Los anticuerpos pueden ser policlonales, o más preferiblemente, monoclonales. Un anticuerpo intacto, o un fragmento de este (por ejemplo, Fab o F(ab')₂) se puede utilizar. El término "marcado", con respecto a la sonda o anticuerpo, se pretende que abarque etiquetado directo de la sonda o anticuerpo al acoplar (es decir, conectar físicamente) una sustancia detectable con la sonda o anticuerpo, así como etiquetado indirecto de la sonda o anticuerpos mediante reactividad con otro reactivo que se etiqueta directamente. Ejemplos de etiquetado indirecto incluyen detección de un anticuerpo primario utilizando un anticuerpo secundario etiquetado fluorescentemente y un etiquetado final de una sonda de ADN con biotina, de tal manera que pueda ser detectada con estreptavidina etiquetada fluorescentemente.

30 Se puede emplear una variedad de formatos para determinar si una muestra contiene una proteína que se une a un anticuerpo dado. Ejemplos de dichos formatos incluyen, pero no se limitan a, inmunoensayo de enzima (EIA), radioinmunoensayo (RIA), análisis de transferencia Western y ensayo inmunoabsorbente ligado enzima (ELISA). Un experto puede adaptar fácilmente métodos de detección de proteína/anticuerpo conocidos para uso en determinar si una muestra que comprende células de cáncer expresa un marcador de la presente invención.

35 En un formato, los anticuerpos, o fragmentos de anticuerpos, se pueden utilizar en métodos tal como transferencia Western o técnicas de inmunofluorescencia para detectar las proteínas expresadas. En dichos usos, es generalmente preferible inmovilizar el anticuerpo o las proteínas sobre un soporte sólido. Los soportes de fase sólida adecuados o portadores incluyen cualquier soporte capaz de unir un antígeno o un anticuerpo. Los portadores o soportes bien conocidos incluyen vidrio, poliestireno, polipropileno, polietileno, dextrano, nylon, amilasas, celulosas naturales y modificadas, poliacrilamidas, gabros, y magnetita.

40 Un experto en la técnica conocerá muchos otros portadores adecuados para unir anticuerpos o antígenos y será capaz de adaptar dicho soporte para uso con la presente invención. Por ejemplo, las proteínas aisladas de células de tumor se pueden colocar en electroforesis de gel de poliacrilamida e inmovilizar sobre un soporte de fase sólida tal como nitrocelulosa. El soporte luego se puede lavar con reguladores adecuados seguido mediante tratamiento con anticuerpo marcado en forma detectable. El soporte de fase sólida se puede lavar después con el regulador una segunda vez para retirar el anticuerpo no unido. La

cantidad de etiqueta unida en el soporte solido puede luego ser detectada mediante medios convencionales.

Otro método para determinar el nivel de un polipéptido que corresponde a un marcador es la espectrometría de masa. Por ejemplo, péptidos o proteínas intactas, por ejemplo, péptidos tripticos se pueden analizar a partir de una muestra, por ejemplo, una muestra de tumor, sangre, plasma, orina, etcétera, que contiene uno o más marcadores polipéptidos. El método puede incluir adicionalmente tratar la muestra para reducir las cantidades de proteínas abundantes, por ejemplo, albúmina de suero, para aumentar la sensibilidad del método. Por ejemplo, se puede utilizar cromatografía líquida para fraccionar la muestra de tal manera que de porciones de la muestra se puedan analizar por separado mediante espectrometría de masa. Se pueden realizar etapas en sistemas separados o en un sistema de espectrometría de masa/cromatografía líquida combinada (LC/MS, véase, por ejemplo, Liao, et al. *Arthritis Rheum.* 50:3792-3803 (2004)). El sistema de espectrometría de masa también puede ser en modo tándem (MS/MS). La distribución de estado de carga de la mezcla de péptido o proteína se puede adquirir con una o múltiples exploraciones y analizar mediante métodos estadísticos, por ejemplo, utilizando el tiempo de retención y la relación masa a carga (m/z) en el sistema LC/MS, para identificar proteínas expresadas en niveles estadísticamente significativos diferencialmente en muestras de pacientes que responden o no responden a la terapia de inhibición de proteasoma y/o con glucocorticoide. Ejemplos de espectrómetros de masas que se pueden utilizar son un sistema de atrapamiento de iones (ThermoFinnigan, San Jose, CA) o un espectrómetro de masa de tiempo de vuelo cuadrupolo (Applied Biosystems, Foster City, CA). El método puede incluir adicionalmente la etapa de realización de mapa de peptídica, por ejemplo, en una ionización de desorción láser asistida por matriz con el método de espectrometría de masa de tiempo de vuelo (MALDI-TOF). El método puede incluir adicionalmente la etapa de secuenciamiento de uno o más péptidos tripticos. Los resultados de este método se pueden utilizar para identificar proteínas de bases de datos de secuencia primaria, por ejemplo, mantenidas por el National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD, o el Swiss Institute for Bioinformatics, Ginebra, Suiza, y basado en los picos base m/z de péptidos tripticos de espectrometría de masa.

Matrices legibles por aparatos electrónicos

Aparatos electrónicos, que incluyen matrices legibles comprenden por lo menos un marcador predictivo de la presente invención también contemplados para uso en conjunto con los métodos de la invención. Como se utiliza aquí, "medios legibles por aparatos electrónicos" se refiere a cualquier medio adecuado para almacenar, mantener o contener datos o información que se pueda leer y acceder directamente mediante un aparato electrónico. Como se utiliza aquí, el término "aparato electrónico" pretende incluir cualquier aparato de procesamiento o cálculo adecuado u otro dispositivo configurado o adaptado para almacenar datos o información. Ejemplos de aparatos electrónicos adecuados para uso con la presente invención y que monitorizan la información registrada incluyen aparatos de cálculo independientes; redes, que incluyen redes de área local (LAN), una red de área amplia (WAN), Internet, Intranet y Extranet; dispositivos electrónicos tal como asistentes personales digitales (PDA), teléfonos celulares, busca personas, y similares; y sistemas de procesamiento distribuido y local. Como se utiliza aquí, "registrado" se refiere a un proceso para almacenar o codificar de información en medios legibles por aparatos electrónicos. Aquellos expertos en la técnica pueden adoptar cualquiera de los métodos conocidos actualmente para registrar información sobre medios conocidos para generar manufacturas que comprenden los marcadores de la presente invención.

Por ejemplo, sistemas de micromatrices bien conocidos y utilizados en la técnica para evaluación de muestras, ya sea mediante evaluación de expresión génica (por ejemplo, detección de ARN, detección de proteínas), o producción de metabolitos, por ejemplo. Las micromatrices para uso de acuerdo con la invención incluyen una o más sondas de marcadores predictivos de la invención característicos de sensibilidad y/o no sensibilidad a un régimen terapéutico como se describe aquí. En una realización, la micromatriz comprende una o más sondas que corresponden a uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste de marcadores que demuestran aumento de expresión en pacientes que responden, y genes que demuestran ninguna respuesta en pacientes. Una serie de configuraciones de microdisposiciones diferentes y métodos para su producción son bien conocidas por los expertos en la técnica y se divulgan, por ejemplo, en las Patentes Estadounidenses No.: 5.242.974; 5.384.261; 5.405.783; 5.412.087; 5.424.186; 5.429.807; 5.436.327; 5.445.934; 5.556.752; 5.405.783; 5.412.087; 5.424.186; 5.429.807; 5.436.327; 5.472.672; 5.527.681; 5.529.756; 5.545.531; 5.554.501; 5.561.071; 5.571.639; 5.593.839; 5.624.711; 5.700.637; 5.744.305; 5.770.456; 5.770.722; 5.837.832; 5.856.101; 5.874.219; 5.885.837; 5.919.523; 5.981.185; 6.022.963; 6.077.674; 6.156.501; 6.261.776; 6.346.413; 6.440.677; 6.451.536; 6.576.424; 6.610.482; 5.143.854; 5.288.644; 5.324.633; 5.432.049; 5.470.710; 5.492.806; 5.503.980; 5.510.270; 5.525.464; 5.547.839; 5.580.732; 5.661.028; 5.848.659; y 5.874.219; Shena, et al., 16:301 *Tibtech*, 1998; Duggan, et al., *NAT Genet.* 21:10, 1999; Bowtell, et al., *NAT Genet.* 21:25, 1999; Lipshutz, et al., 21 *naturaleza Genet.* 20-24, 1999; Blanchard, et al., 11 *biosensores y bioelectrónica*, 687-90, 1996; Maskos, et al., res. 21 *ácidos nucleicos* 4663-69, 1993; Hughes, et al., *NAT Biotechol.* 19:342, 2001. Un micromatriz de tejido se puede utilizar para identificación de proteína (véase Hans et al *Blood* 103:275-282 (2004)). Se puede utilizar una micromatriz de fago-epítipo para identificar

una o más proteínas en una muestra basado en si la proteína o proteínas inducen autoanticuerpos en el paciente (Bradford et al. Urol. Oncol. 24:237-242 (2006)).

5 De esta manera una micromatriz comprende una o más sondas que corresponden a uno o más marcadores predictivos identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3. La micromatriz puede comprender sondas que corresponden a, por ejemplo, por lo menos 10, por lo menos 20, por lo menos 50, por lo menos 100, o por lo menos 1000 marcadores predictivos de la de la invención característicos de respuestas de paciente para terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia con glucocorticoides. La micromatriz puede comprender sondas que corresponden a uno o más marcadores predictivos como establece aquí. Aún adicionalmente, la micromatriz puede comprender grupos marcadores completos como se establece aquí y que se pueden seleccionar y compilar de acuerdo a los métodos establecidos aquí. La micromatriz se puede utilizar para ensayar la expresión de uno o más marcadores predictivos o grupos de marcadores predictivos en la matriz. En un ejemplo, la matriz se puede utilizar para ensayar más de una expresión de marcador predictivo o grupo de marcador en una muestra para comprobar un perfil de expresión de marcadores en la matriz. De esta forma, se pueden ensayar simultáneamente hasta aproximadamente 44.000 marcadores para expresión. Esto permite que se desarrolle un perfil que muestra una batería de marcadores específicamente expresados en una o más muestras. Aún adicionalmente, esto permite que se desarrolle un perfil para evaluar la sensibilidad a una o más terapias (por ejemplo, terapia con glucocorticoides o terapia de inhibición de proteasoma).

20 La matriz también es útil para comprobar los patrones de expresión diferenciales de uno o más marcadores en células normales y anormales (por ejemplo, muestra, por ejemplo, tumor). Esto proporciona una batería de marcadores predictivos que puede servir como una herramienta para facilidad de identificación de pacientes que responden y pacientes que no responden. Adicionalmente, la matriz es útil para comprobar la expresión de marcadores de referencia para niveles de expresión de referencia. En otro ejemplo, la matriz se puede utilizar para monitorizar el tiempo de expresión de uno o más marcadores predictivos en la matriz.

30 Además de dicha determinación cualitativa, la invención permite la cuantificación de expresión de marcador. De esta manera, los marcadores predictivos se pueden agruparse sobre la base de grupos de marcadores o indicaciones de respuesta y no respuesta por el nivel de expresión en la muestra. Esto es útil, por ejemplo, en la comprobación de la indicación de sensibilidad o no sensibilidad de la muestra por virtud de la clasificación de los niveles de expresión de acuerdo con los métodos proporcionados aquí.

35 La matriz también es útil para comprobar el efecto de expresión de un marcador sobre la expresión de otros marcadores predictivos en la misma célula o en diferentes células. Esto proporciona, por ejemplo, una selección de objetivos moleculares alternos para intervención terapéutica si el régimen de inhibición de proteasoma o régimen de terapia de glucocorticoides no es sensible.

40 Reactivos y Kits

La invención también abarca kits para detectar la presencia de un polipéptido o ácido nucleico que corresponde a un marcador de la invención en una muestra (por ejemplo, una muestra de tumor). Dichos kits se pueden utilizar para determinar si un sujeto está predispuesto a responder o no responder a un régimen de terapia anti cáncer. En otro aspecto, la invención proporciona un kit de prueba para la monitorizar la eficacia de un compuesto o terapéutico en una muestra. Por ejemplo, el kit puede comprender una sonda etiquetada capaz de detectar un polipéptido o un mRNA que codifica un polipéptido que corresponde a un marcador de la invención en una muestra biológica y medios para determinar la cantidad polipéptido o mRNA en la muestra (por ejemplo, un anticuerpo que se une el polipéptido o una sonda de oligonucleótidos que se une al ADN o mRNA que codifica el polipéptido). Los kits pueden incluir adicionalmente instrucciones de uso de los kits proporcionados e interpretar los resultados obtenidos utilizando el kit; reactivos adicionales para la preparación de sondas para uso en los métodos proporcionados; y etiquetas detectables, solas o conjugadas a la sonda proporcionada.

55 Para kits basados en anticuerpos, el kit puede comprender, por ejemplo: (1) un primer anticuerpo (por ejemplo, unido a un soporte sólido) que se une a un polipéptido que corresponde a un marcador de la invención; y, opcionalmente, (2) un segundo anticuerpo diferente que se une a cualquier polipéptido o el primer anticuerpo y conjuga a una etiqueta detectable.

60 Para kits basados en oligonucleótidos, el kit puede comprender, por ejemplo: (1) un oligonucleótido, por ejemplo, un oligonucleótido etiquetado detectablemente, que hibrida a una secuencia de ácido nucleico que codifica un polipéptido que corresponde a un marcador de la invención; (2) un par de cebadores útiles para amplificar una molécula de ácido nucleico corresponde a un marcador de la invención; o (3) un grupo marcador que comprende oligonucleótidos que hibridan a por lo menos dos secuencias de ácido nucleico que codifican marcadores predictivos de polipéptido de la invención. El kit también puede comprender, por ejemplo, un agente regulador, un conservante, o un agente estabilizante de proteína. El kit puede comprender adicionalmente componentes necesarios para detectar la etiqueta detectable (por ejemplo,

una enzima o sustrato). Para los grupos marcadores, el kit puede comprender una matriz de grupos marcadores o chips para uso en la detección de los marcadores predictivos. El kit también puede contener una muestra de referencia o una serie de muestras de referencia que se pueden ensayar y comparar con la muestra de prueba. Cada componente del kit puede estar encerrado dentro de un contenedor individual y todos los diversos contenedores pueden estar dentro de un único empaque, junto con instrucciones para interpretar los resultados de los ensayos realizados que utilizan el kit.

Agentes terapéuticos

Los marcadores y grupos marcadores de la presente invención son predictivos de pacientes quienes responden o no responden (sensibles o resistentes) a terapia de inhibición de proteasoma y/o regímenes de terapia con glucocorticoides, en general.

Los agentes terapéuticos para uso en los métodos de la invención incluyen una clase de agentes terapéuticos conocidos como inhibidores de proteasoma. El "Inhibidor de proteasoma" significa cualquier sustancia que inhibe directa o indirectamente el proteasoma 20S o 26S o la actividad de los mismos. Preferiblemente, dicha inhibición es específica, es decir, el inhibidor de proteasoma inhibe la actividad del proteasoma en una concentración que es menor que la concentración de la concentración de inhibidor requerida para producir otro efecto biológico no relacionado. Preferiblemente, la concentración del inhibidor de proteasoma requiere que para la inhibición de proteasoma sea por lo menos 2 veces menor, más preferiblemente por lo menos 5 veces menor, incluso más preferiblemente por lo menos 10 veces menor y más preferiblemente por lo menos 20 veces menor que la concentración requerida para producir un efecto biológico no relacionado. Los compuestos inhibidores de proteasoma de esta invención son aquellos compuestos que son útiles para inhibir el crecimiento de tumor, (por ejemplo, crecimiento de tumor de mieloma múltiple, otros tumores hematológicos o sólidos, como se describe en más detalle aquí) en pacientes. El inhibidor de proteasoma también se pretende incluya sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos.

La terapia de inhibición de proteasoma, por lo general comprende por lo menos un agente que inhibe la actividad de proteasoma en una célula, y puede comprender agentes terapéuticos adicionales. En determinadas aplicaciones de la invención, el agente utilizado en los métodos de la invención es un inhibidor de proteasoma. Un ejemplo de un inhibidor de proteasoma ha sido aprobado para tratamiento de pacientes con mieloma múltiple quienes han recibido por lo menos dos terapias anteriores y han demostrado progreso en la enfermedad en la última terapia y actualmente son probados en ensayos clínicos para indicaciones adicionales es el bortezomib. Los regímenes de terapia de inhibición de proteasoma también pueden incluir a agentes terapéuticos adicionales tales como agentes quimioterapéuticos. Algunos ejemplos de agentes quimioterapéuticos tradicionales se establecen en la Tabla A. Alternativamente o en combinación con estos agentes quimioterapéuticos, también se puede utilizar nuevas clases de agentes quimioterapéuticos en la terapia de inhibición de proteasoma.

Los ejemplos descritos aquí implican el uso del inhibidor de proteasoma ácido N-pirazinocarbonil-L-fenilalanina-L-leucinoborónico, bortezomib ((VELCADE™), anteriormente conocido como MLN341 o PS-341). La frase "inhibidor de proteasoma" pretende incluir bortezomib, compuestos que son estructuralmente similares al bortezomib y/o análogos de bortezomib. "Inhibidor de proteasoma" también puede incluir "imitadores". Los "imitadores" pretenden incluir compuestos que pueden no ser estructuralmente similares al bortezomib pero imitan la actividad terapéutica del bortezomib o compuestos estructuralmente similares in vivo.

Los inhibidores de proteasoma para su uso en la práctica de la invención incluyen ácidos de péptido borónicos adicionales tal como aquellos divulgados en Adams et al., Patente estadounidense No. 5,780,454 (1998), Patente estadounidense No. 6,066,730 (2000), Patente estadounidense No. 6,083,903 (2000), Patente estadounidense No. 6,548,668 (2003) y Siman et al. WO 91/13904. Preferiblemente, un compuesto de ácido borónico para uso en la presente invención se selecciona del grupo que consiste de: ácido N-(4-morfolino)carbonil-β-(1-naftil)-L-alanina-L-leucina borónico; ácido N-(8-quinolino)sulfonil-β-(1-naftil)-L-alanina-L-Alanina-L-Leucina borónico; ácido N-(2-pirazino)carbonil-L-fenilalanina-L-Leucina borónico y ácido N-(4-morfolino)carbonil-[O-(2-piridilmetil)]-L-tirosina-L-leucina borónico.

Adicionalmente, inhibidores de proteasoma incluyen inhibidores de proteasoma aldehído péptido tal como aquellas divulgados en Stein et al., Patente estadounidense No. 5,693,617 (1997) y publicaciones de patente internacionales WO 95/24914 publicado el 21 de septiembre de 1995 y Siman et al. WO 91/13904 publicado 19 de septiembre de 1991; Iqbal et al. J. Med. Chem. 38:2276-2277 (1995), así como Bouget et al. Bioorg Chem Med 17:4881-4889 (2003).

Adicionalmente, los inhibidores de proteasoma incluyen análogos de lactacistina y lactacistina que han sido divulgados en Fentanyl et al, Patente estadounidense No. 5,756,764 (1998) y Patente estadounidense No. 6.147.223 (2000), Schreiber et al Patente estadounidense No. 6,645,999 (2003) y Fentanyl et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91,3358 (1994).

Adicionalmente, los inhibidores de proteasoma sulfona vinilo péptido sintéticos y los inhibidores de proteasoma epoxicetona han sido divulgados y son útiles en los métodos de la invención. Véase, por ejemplo, Bogyo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 94:6629 (1997); Spaltenstein et al., Tetrahedron Lett. 37:1343 (1996); Meng L, Proc. nacional Acad Sci 96:10403 (1999); y Meng LH, cáncer Res 59:2798 (1999).

Aún adicionalmente, los compuestos que se presentan en forma natural han mostrado recientemente que tienen actividad de inhibición de proteasoma y se puede utilizar en los métodos actuales. Por ejemplo, TMC-95A, un péptido cíclico, o gliotoxina, ambos metabolitos fúngicos o compuestos de polifenoles encontrados en el té verde han sido identificados como inhibidores de proteasoma. Véase, por ejemplo, Koguchi Y, Antibiot (Tokyo) 53:105. (2000); Kroll M, Chem Biol 6:689 (1999); y Nam S, J. Biol Chem 276:13322(2001).

Agentes terapéuticos adicionales para uso en los métodos de la invención comprenden una clase conocida de agentes terapéuticos que comprenden esteroides glucocorticoides. La terapia con glucocorticoides, comprende generalmente por lo menos un agente de glucocorticoide (por ejemplo, dexametasona). En determinadas aplicaciones de la invención, el agente utilizado en los métodos de la invención es un agente de glucocorticoide. Un ejemplo de un glucocorticoide utilizado en el tratamiento de múltiples pacientes con mieloma múltiple, así como otras terapias de cáncer es la dexametasona. Glucocorticoides adicionales utilizados en el tratamiento de terapia de combinación y hematológica en tumores sólidos incluyen hidrocortisona, predisolona, prednisona y triamcinolona. Se pueden utilizar regímenes de terapia de glucocorticoide solos, o se pueden utilizar en conjunto con agentes quimioterapéuticos adicionales. Se conocen agentes quimioterapéuticos en la técnica y se describen en más detalle aquí. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos se establecen en la tabla A. En cuanto a la terapia de inhibición de proteasoma, se pueden combinar nuevas clases de terapias contra el cáncer con regímenes de terapia de glucocorticoides que se han desarrollado. Finalmente, los métodos de la invención incluyen combinación de terapia de inhibición de proteasoma con terapia de glucocorticoides, solos, o en conjunto con agentes adicionales.

En un aspecto, uno o más de los marcadores enumerados en una cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y/o Tabla 3, se pueden utilizar para identificar agentes candidatos para uso en un régimen de tratamiento que producirá una respuesta en un paciente. Por ejemplo, el método puede identificar un agente o una combinación de agentes útiles como un inhibidor de proteasoma. En otro ejemplo, el método puede identificar un agente o combinación de glucocorticoides. En otro ejemplo, el método puede identificar un grupo de pacientes que probablemente no responde a las terapias actuales, y por lo tanto buenos candidatos para la inclusión en un ensayo clínico de un fármaco dirigido a satisfacer las necesidades no cumplidas de los pacientes que no responden. Por ejemplo, un marcador o grupo de marcadores asociados con no sensibilidad al bortezomib pueden identificar un paciente o un sistema de prueba que comprende la capacidad de expresar el marcador o grupo de marcadores. El método puede identificar un agente candidato que alcanza respuesta en dicho sistema de prueba o paciente. En el método, una composición de ensayo que comprende una célula, por ejemplo una célula de tumor, capaz de expresar un marcador o una pluralidad de marcadores enumerados en cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y/o Tabla 3 se pone en contacto con un agente de prueba, por ejemplo durante una cantidad de tiempo para que el agente de prueba afecte el nivel del marcador, detectando el nivel del marcador y comparando el nivel con el nivel en una célula de referencia, por ejemplo, una célula que ha hecho contacto con un inhibidor de proteasoma conocido (por ejemplo, bortezomib) o glucocorticoide (por ejemplo, dexametasona) o una célula normal, e identificar el agente como un inhibidor de proteasoma candidato o glucocorticoide si el agente de prueba produce un nivel de expresión del marcador o marcadores típico de un paciente que responde. Por el contrario, el agente de prueba puede no ser identificado como un agente candidato si se utiliza en el método y produce un nivel de expresión informativo típico de un paciente que no responde. La composición de ensayo puede comprender una célula de tumor aislada de un paciente con cáncer, por ejemplo, un cáncer hematológico (por ejemplo, mieloma múltiple, leucemias, linfoma, etcétera) o cáncer de un tumor sólido (por ejemplo, en pulmón, mama, próstata, ovario, colon, riñón o hígado). Alternativamente, la composición de ensayo puede comprender una estirpe de célula de tumor. La composición que comprende la célula puede ser un modelo de tumor in vivo, por ejemplo, un ratón inmunocomprometido o una rata con un tumor ectópico, por ejemplo, subcutáneo o ascitis, por ejemplo, un tumor humano. La composición de ensayo puede ser un sujeto humano.

Además de lo anterior, la frase, régimen de terapia de inhibición de proteasoma y/o régimen de terapia de glucocorticoides puede incluir agentes adicionales además de agentes de inhibición de proteasoma, que incluyen agentes quimioterapéuticos. Se pretende que un "agente quimioterapéutico" incluya reactivos químicos que inhiben el crecimiento de células de proliferación o tejidos en el que el crecimiento de dichas células o tejidos es indeseable. Agentes quimioterapéuticos tales como agentes anti metabólicos, por ejemplo, Ara CA, 5-FU y metotrexato, agentes antimetabólicos, por ejemplo, taxano, vinblastina y vincristina, agentes de alquilación, por ejemplo, melfalan, BCNU y mostaza nitrógeno, inhibidores topoisomerasa II, por ejemplo, VW-26, topotecán y bleomicina, agentes de ruptura de cadenas, por ejemplo, doxorubicina y

DHAD, agentes de entrecruzamiento, por ejemplo, cisplatina y CBDCA, radiación y luz ultravioleta. En una realización preferida, el agente es un inhibidor de proteasoma (por ejemplo, el bortezomib u otros compuestos relacionados) bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Gilman A.G., et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Sec 12:1202-1263 (1990)), y se utilizan normalmente para tratar enfermedades neoplásicas. Los agentes quimioterapéuticos generalmente empleados en tratamientos de quimioterapia se enumeran adelante en la Tabla A.

Los agentes probados en los métodos actuales pueden ser un único agente o una combinación de agentes. Por ejemplo, los métodos actuales se pueden utilizar para determinar si un único agente quimioterapéutico, tal como metotrexato, se puede utilizar para tratar un cáncer o si una combinación de dos o más agentes se puede utilizar en combinación con un inhibidor de proteasoma (por ejemplo, bortezomib) y/o un agente glucocorticoide (por ejemplo, dexametasona). Combinaciones preferidas incluirán agentes que tienen diferentes mecanismos de acción, por ejemplo, el uso de un agente antimitótico en combinación con un agente de alquilación y un inhibidor de proteasoma.

Los agentes descritos aquí se pueden administrar mediante cualquier ruta, que incluye intradérmica, subcutáneamente, oralmente, intraarterialmente o intravenosamente. Preferiblemente, la administración será por la ruta intravenosa. Preferiblemente puede proporcionar administración parenteral en un bolo o por infusión.

La concentración de un compuesto divulgado en una mezcla farmacéuticamente aceptable variará dependiendo de varios factores, que incluye la dosificación del compuesto que se va a administrar, las características farmacocinéticas de los compuestos empleados y la ruta de administración. El agente se puede administrar en una única dosis o en dosis repetidas. Los tratamientos se pueden administrar diariamente o más frecuentemente dependiendo del número de factores, que incluyen la salud general del paciente, y la formulación y la ruta de administración de los compuestos seleccionados.

TABLA A: Agentes quimioterapéutico

Tabla A: Agentes quimioterapéuticos

CLASE	TIPO DE AGENTE	NOMBRES COMUNES (OTROS NOMBRES)
Alquilantes	Mostazas de nitrógeno	Clometina (HN ₂) Ciclofosfamida Ifosfamida Melfalan (L-sarcolisina) Clorambucilo
	Etileniminas Y Metilmelaminas	Hexametilmelamina Tiotepa
	Alquil Sulfonatos	Busulfan
Alquilantes	Nitrosoureas	Carmustina (BCNU) Lomustina (CCNU) Semustina (metil-CCNU) Estreptozocina (estreptozotocina)
Alquilantes	Triazenes	Decarbazina (DTIC; dimetiltriazenoimidazolecarboxamida)
	Alquilator	cis-diamminadichloroplatinum II (CDDP)
Antimetabolitos	Análogos del ácido fólico	Metotrexato (ametofterina)
	Análogos de Pirimidina	Fluorouracilo ('5-fluorouracilo, 5-FU) Floxuridina (fluorode-oxiuridina; FUdR) citarabina (arabinósido de citosina)
	Análogos de purinas e Inhibidores Relacionados	Mercaptopurina (6-mercaptopurina, 6-MP) Tioguanina (6-tioguanina; TG) Pentostatina (2' - desoxicofomicina)

ES 2 624 863 T3

Productos naturales	Alcaloidas de la vinca	Vinblastina (VLB) Vincristina
	Inhibidores de Topoisomerasa	Etoposida Teniposida Camptotecina Topotecán 9-amino-camptotecina CPT-11
Productos naturales	Antibióticos	Dactinomicina (actinomicina D) Adriamicina Daunorubicina (daunomicina; rubindomicina) Doxorrubicina Bleomicina Plicamicina (mitramicina) Mitomicina (mitomicina C) TAXOL Taxotere
	Enzimas	L-asparaginasa
	Respuesta biológica	Alfa interferon
Productos naturales	Modificadores	Interleuquina 2
		CIS-diamminadichloroplatinum II (CDDP)
	Complejos de Coordinación de platino	Carboplatino
	Antracendiona	Mitoxantrona
	Urea sustituida	Hidroxiurea
Agentes Misceláneos	Derivado de Hidrazina de metilo	Procarbazina (N-metilhidrazina, (MIH))
	Supresor Adrenocortical	Mitotano (o, p'-DDD) Aminoglutetimida
	Progestinas	Caproato de hidroxiprogesterona acetato de medroxiprogesterona Acetato de megestrol
Hormonas y antagonistas	Estrógenos	Estradiol del Etil de dietilestilbestrol
	Antiestrógeno	Tamoxifeno
	Andrógenos	Propionato de testosterona fluoximesterona
	Antiandrógeno	Flutamida

	Hormona liberadora de gonadotropina análoga	Leuprolida
--	---------------------------------------------	------------

Moléculas de ácido nucleico aisladas, vectores y células anfitrionas

5 Un aspecto de la invención pertenece a moléculas de ácido nucleico aisladas que corresponden a un marcador predictivo de la invención, que incluyen ácidos nucleicos que codifican un polipéptido que corresponde a un marcador predictivo de la invención o una parte de dicho polipéptido. Los ácidos nucleicos aislados de la invención también incluyen moléculas de ácido nucleico suficientes para uso como sondas de hibridación para identificar moléculas de ácido nucleico que corresponden a un marcador predictivo de la invención, que incluyen ácidos nucleicos que codifican un polipéptido que corresponde a un marcador predictivo de la invención, y fragmentos de dichas moléculas de ácido nucleico, por ejemplo, aquellas adecuadas para uso como cebadores PCR para la amplificación o mutación de moléculas de ácido nucleico. Como se utiliza aquí, el término “molécula de ácido nucleico” pretende incluir moléculas de ADN (cADN o ADN genómico) y moléculas de ARN (por ejemplo, mARN) y análogos de ADN o de ARN generado utilizando análogos de nucleótidos. La molécula de ácido nucleico puede ser de cadena sencilla o cadena doble, pero preferiblemente tiene ADN de cadena doble.

20 Una Molécula de ácido nucleico de la presente invención, por ejemplo, un ácido nucleico que codifica una proteína que corresponde a un marcador enumerado en una cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B, y/o Tabla 3, se puede aislar y manipular (por ejemplo, amplificar, clonar, sintetizar, etc.) utilizando técnicas de biología molecular estándar y la información de secuencia en los registros de base de datos descritos aquí. (por ejemplo, descrito en Sambrook et al., ed., Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989).

25 Más aún, una molécula de ácido nucleico de la invención puede comprender sólo una parte de una secuencia de ácido nucleico, en el que la secuencia de ácido nucleico de longitud completa comprende un marcador predictivo de la invención o que codifica un polipéptido que corresponde a un marcador de la invención. Dichos ácidos nucleicos se pueden utilizar, por ejemplo, como una sonda o cebador. La sonda/cebador se utiliza normalmente como uno o más oligonucleótidos substancialmente purificados. Los oligonucleótidos normalmente comprenden una región de secuencia de nucleótidos que hibrida bajo condiciones estrictas a por lo menos aproximadamente 7, preferiblemente aproximadamente 15, más preferiblemente aproximadamente 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250, 300, 350, o 400 o más nucleótidos consecutivos de un ácido nucleico de la invención.

35 Las sondas basadas en la secuencia de una molécula de ácido nucleico de la invención se pueden utilizar para detectar transcritos o secuencias genómicas que corresponden a uno o más marcadores predictivos de la invención. La sonda comprende un grupo etiquetado unido a este, por ejemplo, un radioisótopo, un compuesto fluorescente, una enzima o un cofactor de enzima. Dichas sondas se pueden utilizar como parte de un kit de prueba de diagnóstico para identificar células o tejidos que expresan la proteína, tal como al medir los niveles de una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína en una muestra de células de un sujeto, por ejemplo, detectar niveles de mARN o determinar si un gen que codifica la proteína ha mutado o se ha eliminado.

45 En adición a las secuencias de nucleótidos descritas en los registros de bases de datos descritos aquí, se apreciará por los expertos en la técnica que el polimorfismo de la secuencia de ADN que conduce a cambios en la secuencia de aminoácidos puede existir dentro de una población (por ejemplo, la población humana). Dicho polimorfismo genético puede existir entre individuos dentro de una población debido a variación alélica que se presenta en forma natural. Un alelo es uno de un grupo de genes que se presentan alternativamente en un lugar genético determinado. Adicionalmente, se apreciará que los polimorfismos de ADN que afectan los niveles de expresión de ARN también pueden existir de tal manera que pueden afectar el nivel de expresión general de ese gen (por ejemplo, al afectar la regulación o degradación).

55 Como se utiliza aquí, los términos “gen” y “gen recombinante” se refieren a moléculas de ácido nucleico que comprenden un marco de lectura abierto que codifican un polipéptido que corresponde a un marcador de la invención, que incluye, por ejemplo, secuencias que difieren, debido a la degeneración del código genético, de la secuencia de nucleótidos de ácidos nucleicos que codifican una proteína que corresponde a un marcador de la invención, y de esta manera codifican la misma proteína.

60 Como se utiliza aquí, la frase “variante alélica” se refiere a una secuencia de nucleótidos que ocurre en un lugar dado o a un polipéptido codificado por la secuencia de nucleótidos. Dichas variaciones alélicas que se presentan en forma natural pueden resultar normalmente en varianza del 1-5% en la secuencia de nucleótidos de un gen dado. Los alelos alternativos se pueden identificar mediante secuenciamiento del gen de interés en una serie de individuos diferentes. Esto se puede llevar a cabo fácilmente al utilizar sondas de hibridación para identificar el mismo lugar genético en una variedad de individuos. Todas y cada una de dichas variaciones de nucleótidos y polimorfismos de aminoácidos resultantes o variaciones

que son el resultado de la variación alélica que se presenta en forma natural y que no altera la actividad funcional se pretenden que estén dentro del alcance de la invención.

5 La presente invención abarca moléculas de ácido nucleico antisentido, es decir, moléculas que son complementarias a un ácido nucleico sentido de la invención, por ejemplo, complementario a la cadena de codificación de una molécula de cADN de cadena doble que corresponde a un marcador de la invención o complementario a una secuencia de mRNA que corresponde a un marcador de la invención. De acuerdo con lo anterior, un ácido nucleico antisentido de la invención puede unir un hidrogeno a (es decir, hibridar con) un ácido nucleico sentido de la invención. El ácido nucleico antisentido puede ser complementario a 10 una cadena codificante completa, o a solo una parte de la misma, por ejemplo, todo o parte de la región de codificación de proteína (o marco de lectura abierto). Una molécula de ácido nucleico antisentido también puede ser antisentido para todo o parte de una región no codificante de la cadena de codificación de una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de la invención. Las regiones de no codificación ("regiones no traducidas 5' y 3'") son las secuencias 5' y 3' que flanquean la región de 15 codificación y no se traducen en aminoácidos.

Un oligonucleótido antisentido puede tener, por ejemplo, de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 o más nucleótidos de longitud. Un ácido nucleico antisentido de la invención se puede 20 construir utilizando síntesis química y reacciones de ligación enzimáticas utilizando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un ácido nucleico antisentido (por ejemplo, un oligonucleótido antisentido) se puede sintetizar químicamente utilizando nucleótidos que se presentan en forma natural o diversos nucleótidos modificados diseñados para aumentar la estabilidad biológica de las moléculas o aumentar la estabilidad física del dúplex formado entre los ácidos nucleicos sentido y antisentido, por 25 ejemplo, se pueden utilizar nucleótidos sustituidos con acridina y derivados de fosforotioato. Ejemplos de nucleótidos modificados que se pueden utilizar para generar el ácido nucleico antisentido incluyen 5-fluorouracilo, 5-bromouracilo, 5 clouracilo, 5 yodouracilo, hipoxantina, xantina, 4-acetilcitosina, 5-(carboxihidroximetil) uracilo, 5-carboximetilaminometil-2-tiouridina, 5 carboximetilaminometiluracilo, dihidrouracilo, beta-D-galactosilqueosina, inosina, N6-isopenteniladenina 1-metilguanina, metilinosina 1, 2, 2-dimetilguanina, 2-metiladenina, 2-metilguanina, metilcitosina 3, 5-metilcitosina, N6-adenina, 7- 30 metilguanina, 5 metilaminometiluracilo, 5-metoxiaminometil-2-tiouracilo, beta-D-mannosilqueosina, 5'-metoxicarboximetiluracilo, 5-metoxiuracilo, 2-methyltio-N6-isopenteniladenina, ácido uracil-5-oxiacético (v), wibutxosina, pseudouracilo, queosina, 2 tiocitosina, 5-metil-2-tiouracilo, 2-tiouracilo, 4-tiouracilo, 5-metiluracilo, metilester de ácido uracilo-5-oxiacético, ácido uracilo-5-oxiacético (v), 5-metil-2-tiouracilo, 3-(3-amino-3-N-2-carboxipropil) uracilo, (acp3) w y 2,6-diaminopurina. Alternativamente, el ácido nucleico 35 antisentido se puede producir biológicamente utilizando un vector de expresión dentro del cual se ha subclonado un ácido nucleico en una orientación antisentido (es decir, el ARN transcrito desde el ácido nucleico insertado tendrá una orientación antisentido hacia un ácido nucleico de objetivo de interés, descrito adicionalmente en la siguiente subsección).

40 Las moléculas de ácido nucleico de la invención se pueden modificar en la base del grupo funcional, grupo funcional azúcar o estructura principal fosfato para mejorar, por ejemplo, la estabilidad, hibridación o solubilidad de la molécula de azúcar. Por ejemplo, la estructura principal fosfato de desoxirribosa de los ácidos nucleicos se puede modificar para generar ácidos nucleicos péptidos (vease Hyrup et al., 1996, Bioorganic & Medicinal Chemistry 4(1): 5-23). Como se utiliza aquí, los términos "ácidos nucleicos 45 péptido" o "PNA" se refiere a imitaciones de ácidos nucleicos, por ejemplo, imitaciones de ADN, en que la estructura principal fosfato de desoxirribosa se reemplaza por una estructura principal de pseudopéptido y solo se retienen cuatro nucleobases naturales. La estructura principal neutral del PNA se ha mostrado que permite hibridación específica para ADN y ARN bajo condiciones de baja resistencia iónica. La síntesis de oligómeros de PNA se pueden realizar utilizando protocolos de síntesis de péptidos de fase sólida estándar como se describe en otros Hyrup et al. (1996), supra; Perry-O'Keefe et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:14670-675. 50

Los PNA se pueden utilizar en aplicaciones terapéuticas y de diagnóstico. Por ejemplo, el PNA se puede utilizar, por ejemplo, en el análisis de mutaciones de pares bases sencilla en un gene, mediante, por 55 ejemplo, PNA dirigido a sujeción de PCR; como enzimas de restricción artificial cuando se utilizan en combinación con otras enzimas, por ejemplo, S1 nucleasas (Hyrup (1996), supra; o como sondas o cebadores para secuencia de ADN o hibridación (Hyrup, 1996, supra; Perry-O'Keefe et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:14670-675).

60 En otro aspecto, el PNA se puede modificar, por ejemplo, para mejorar su estabilidad o captación celular, mediante unión lipofílica a otros grupos auxiliares al PNA, mediante la formación de quimeras de PNA-ADN, o mediante el uso de liposomas u otras técnicas de suministro de fármacos conocidas en el arte. Por ejemplo, las quimeras PNA-ADN se pueden generar las cuales pueden combinar propiedades ventajosas del PNA y el ADN. Dichas quiméricas permiten enzimas de reconocimiento de ADN, por ejemplo, RNASE 65 H y polimerasas de ADN para interactuar con la porción de ADN mientras que la porción PNA proporcionaría alta afinidad de unión y especificidad. Las quimeras de PNA-ADN se pueden vincular utilizando enlazadores de longitudes adecuadas seleccionadas en termino de base de apilamiento,

número de enlaces entre las nucleobases y orientación (Hyrup, 1996, supra). La síntesis de quimeras de PNA-ADN se puede realizar como se describe en Hyrup (1996), supra, and Finn et al. (1996) *Nucleic Acids Res.* 24(17):3357-63. Por ejemplo, una cadena de ADN se puede sintetizar sobre un soporte sólido utilizando química de acoplamiento de fosforamidita estándar análogos de nucleósidos modificados. Compuestos tales como 5'-(4-methoxitritil) amino-5'-deoxi-timidina fosforamidita se pueden utilizar como enlaces entre el PNA y el extremo 5' del ADN (Mag et al., 1989, *Nucleic Acids Res.* 17:5973-88). Los monómeros PNA se acoplan luego en una forma de dos etapas para producir una molécula quimérica con un segmento de PNA 5' y un segmento de ADN de 3' (Finn et al., 1996, *Nucleic Acids Res.* 24(17):3357-63). Alternativamente, las moléculas quiméricas se pueden sintetizar con un segmento de ADN 5' y un segmento PNA 3' (Peterser et al., 1975, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* 5:1119-11124).

El oligonucleótido puede incluir otros grupos adjuntos tales como péptidos (por ejemplo, para dirigir receptores de células anfitrionas in vivo), o agentes que facilitan el transporte a través de la membrana celular (véase, por ejemplo, Letsinger et al., 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86:6553-6556; Lemaitre et al., 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:648-652; PCT Publication No. WO 88/09810) o la barrera hematocéflica (véase, por ejemplo, publicación PCT No. WO 89/10134). Adicionalmente, los oligonucleótidos se pueden modificar con agentes de separación activados mediante hibridación (véase, por ejemplo, Krol et al., 1988, *Bio/Techniques* 6:958-976) o agentes de intercalación (véase, por ejemplo, Zon, 1988, *Pharm. Res.* 5:539-549). Para este fin, el oligonucleótido se puede conjugar con otra molécula, por ejemplo, un péptido, agente de entrecruzamiento activado por hibridación, agente de transporte, agente de separación activado por hibridación, etc.

La invención también incluye ácidos nucleicos de balizas moleculares que tienen por lo menos una región que es complementaria a un marcador de la invención, de tal manera que la baliza molecular es útil para cuantificar la presencia del marcador predictivo de la invención en una muestra. Un ácido nucleico de "baliza molecular" es un ácido nucleico que comprende un par de regiones de complementariedad y que tiene un fluoróforo y un amortiguador de fluorescencia asociado con este. El fluoróforo y el amortiguador se asocian con diferentes porciones del ácido nucleico en dicha orientación que cuando las regiones de complementariedad se hibridan entre sí, la fluorescencia del fluoróforo se amortigua por el amortiguador. Cuando las regiones de complementariedad del ácido nucleico no se hibridan entre so, la fluorescencia del fluoróforo en un menor grado. Se describen ácidos nucleicos de baliza molecular, por ejemplo, en la Patente Estadounidense 5,876,930.

Vectores, que incluye vectores de expresión, que contiene un ácido nucleico que codifican un polipéptido que corresponde a un marcador predictivo de la invención se pueden utilizar para producción de ácidos nucleicos y proteínas que corresponden a marcadores predictivos de la invención; así como para producción de composiciones que se relacionan con los marcadores predictivos. Vectores útiles comprenden adicionalmente promotores y/o secuencias reguladoras para expresión efectiva del ácido nucleico y/o proteína que corresponde al marcador predictivo de interés. En determinados casos, los promotores pueden incluir secuencias promotoras/reguladoras, secuencias promotoras/reguladoras inducibles, secuencias promotoras/reguladoras específicas de tejidos, o las secuencias promotoras/reguladoras endógenas que se presentan en forma natural que corresponden al marcador predictivo de interés, según se requiere. Se conocen bien diversos vectores de expresión en la técnica y se pueden adaptar para acomodarse al sistema particular de expresión. Por ejemplo, los vectores de expresión recombinantes de la invención se pueden diseñar para expresión de un polipéptido que corresponde a un marcador de la invención en células procarióticas (por ejemplo, *E coli*) o células eucarióticas (por ejemplo, células de insecto {utilizando vectores de expresión de baculovirus}, células de levadura o células de mamíferos). Células anfitrionas adecuadas se conocen en la técnica e incluyen aquellas discutidas en Goeddel, supra. Alternativamente, el vector de expresión recombinante se puede transcribir y traducir in vitro, por ejemplo utilizando secuencias reguladoras de promotor T7 y polimerasa T7. Vectores y células anfitriones se pueden producir utilizando metodología de rutina utilizada en la técnica. Adicionalmente, el uso de vectores y células anfitriones se puede utilizar para producción de ácidos nucleicos, polipéptidos y fragmentos de los mismos que corresponden a marcadores de la invención.

55 Anticuerpos y proteínas aisladas

Un aspecto de la invención pertenece a proteínas aisladas que corresponden a marcadores predictivos de la invención, y sus proteínas biológicamente activas, así como fragmentos de polipéptido adecuados para uso como inmunógenos para aumentar anticuerpos dirigidos contra un polipéptido que corresponde a un marcador predictivo de la invención. Los polipéptidos para uso en la invención se pueden aislar, purificar, producir utilizando información de identificación de genes proporcionada aquí en combinación con biología molecular de rutina, purificación de proteínas y técnicas de ADN recombinante bien conocidas en el arte.

65 Los polipéptidos preferidos tienen la secuencia de aminoácidos enumeradas en uno de los registros de bases de datos GenBank y Entrez descritos aquí. Otras proteínas útiles son sustancialmente idénticas

(por ejemplo, por lo menos aproximadamente 70%, preferiblemente 80%, 90%, 95% o 99%) con una de estas secuencias y retienen la actividad funcional de la proteína de la proteína que se presenta en forma natural correspondiente que difiere aún en la secuencia de aminoácidos debido a variación alélica natural o mutagénesis.

5

La determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se puede lograr utilizando un algoritmo matemático que determina el número de posiciones idénticas compartidas entre dos secuencias. La determinación se puede llevar a cabo utilizando cualquier método conocido en la técnica para la comparación de identidad y similitud. Ejemplos de métodos utilizados pueden incluir, por ejemplo, un algoritmo matemático utilizado para la comparación de dos secuencias que es el algoritmo de Karlin and Altschul (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268, modificado en Karlin and Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877. Dicho un algoritmo se incorpora en los programas NBLAST y XBLAST de Altschul, et al. (1990) J.Mol. Biol. 215:403-410. Las búsquedas de nucleótidos BLAST se pueden realizar con el programa NBLAST, puntaje = 100, longitud de palabra = 12 para obtener secuencias nucleótidos homólogas a unas moléculas de ácido nucleico de la invención. Las búsquedas de proteína BLAST se pueden realizar con el programa XBLAST, calificación = 50, longitud de palabra = 3 para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a unas moléculas de proteína de la invención. Para obtener alineaciones con espacios para propósitos de comparación, se puede utilizar Gapped BLAST como se describe en Altschul et al. (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402. Alternativamente, se puede utilizar PSI-Blast para realizar una búsqueda iterativa que detecta relaciones distantes entre moléculas. Cuando se utilizan los programas BLAST, Gapped BLAST y PSI-Blast, se pueden utilizar parámetros predeterminados de los programas respectivos (por ejemplo, XBLAST y NBLAST). Véase <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Otro ejemplo de un algoritmo matemático utilizado para la comparación de secuencias es el algoritmo de Myers and Miller, (1988) CABIOS 4:11-17. Dicho algoritmo se incorpora en el programa ALIGN (versión 2.0) que hace parte del paquete de software de alineación de secuencia GCG. Cuando se utiliza el programa ALIGN para comparar secuencias de aminoácidos, se pueden utilizar una tabla de residuos de peso PAM120, una penalidad de longitud de espacio de 12 y una penalidad de espacio de 4. Aún otro algoritmo útil para identificar regiones de alineación y similitud de secuencia local es el algoritmo FASTA como se describe en Pearson and Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444-2448. Cuando se utiliza el algoritmo FASTA para comparar secuencias de aminoácidos o nucleótidos, una tabla de residuo de peso PAM120 puede, por ejemplo, ser utilizada con un valor k-tuplo de 2. El porcentaje de identidad entre dos secuencias se puede determinar utilizando técnicas similares a aquellas descritas anteriormente con o sin permitir espacios. En el cálculo del porcentaje de identidad, solo se cuentan coincidencias.

35

La invención también proporciona proteínas de fusión o quiméricas que corresponden a un marcador de la invención. Como se utiliza aquí, una "proteína quimérica" o "proteína de fusión" comprende todo o parte (preferiblemente una parte biológicamente activa) de un polipéptido que corresponde con marcador de la invención vinculado operablemente a un polipéptido heterólogo (es decir, un polipéptido diferente al polipéptido que corresponde con el marcador). Dentro de la proteína de fusión, el término "ligado funcionalmente" se pretende indicar que el polipéptido de la invención y el polipéptido heterólogo se fusionan en marco entre sí. El polipéptido heterólogo se puede fusionar con el terminal amino o el terminal carboxilo del polipéptido de la invención. Las proteínas de fusión útiles incluyen GST, c-myc, FLAG, HA y cualquier otra etiqueta heteróloga bien conocida para uso en producción de proteínas de fusión. Dichas proteínas de fusión pueden facilitar la purificación de un polipéptido recombinante de la invención.

40

45

Adicionalmente, las proteínas de fusión pueden incluir una secuencia de señal de otras proteínas tal como gp67, melitina, fosfatasa alcalina placentaria y phoA. En aún aspecto, la proteína de fusión es una proteína de fusión de inmunoglobulina en la que todo o parte de un polipéptido que corresponde a un marcador predictivo de la invención se fusiona a las secuencias derivadas de un elemento de la familia de proteínas de inmunoglobulina. Las proteínas de la fusión de inmunoglobulina de la invención se pueden utilizar como inmunógenos para producir anticuerpos dirigidos contra un polipéptido de la invención en un sujeto, para purificar ligandos y en ensayos detección para identificar moléculas que inhiben la interacción de receptores con los ligandos.

50

55

Un polipéptido aislado que corresponde a un marcador predictivo de la invención, o un fragmento, se puede utilizar como un inmunógeno para generar anticuerpos que utilizan técnicas estándar para preparación de anticuerpos monoclonales y policlonales. Por ejemplo, un inmunógeno se utiliza normalmente para preparar anticuerpos al inmunizar un sujeto adecuado (es decir, inmunocompetente) tal como conejo, cabra, ratón, u otro mamífero o vertebrado. Una preparación inmunogénica apropiada puede contener, por ejemplo, polipéptido sintetizado químicamente o expresado recombinantemente. La preparación puede incluir adicionalmente un adyuvante, tal como adyuvante incompleto o completo de Freund, o un agente inmunostimulador similar.

60

65

De acuerdo con lo anterior, otro aspecto de la invención pertenece a anticuerpos dirigidos contra un polipéptido de la invención. Los términos "anticuerpos" y "sustancia de anticuerpos" como se utiliza intercambiabilmente aquí se refiere a moléculas de inmunoglobulina y porciones inmunológicamente

activas de moléculas de inmunoglobulina, es decir, moléculas que contienen un sitio de unión a antígeno que une específicamente un antígeno, como un polipéptido de la invención, por ejemplo, un epítipo de un polipéptido de la invención. Una molécula que se une específicamente a un polipéptido dado de la invención es una molécula que une el polipéptido, pero no una sustancialmente otras moléculas en una muestra, por ejemplo, una muestra biológica, que contiene naturalmente el polipéptido. Ejemplos de porciones inmunológicamente activas de moléculas de inmunoglobulina incluyen fragmentos F(ab) y F(ab')₂ que se pueden generar al tratar el anticuerpo con una enzima tal como pepsina. La invención proporciona anticuerpos policlonales y monoclonales. Variantes sintéticas y genéticamente diseñadas con ingeniería (véase Patente estadounidense No. 6,331,415) de cualquiera de los anteriores también se contemplan mediante la presente invención. Los anticuerpos policlonales y monoclonales se pueden producir mediante una variedad de técnicas, que incluyen metodología de anticuerpos monoclonales de murino convencionales, por ejemplo, la técnica de hibridación de células somática estándar de Kohler y Milstein, *Nature* 256:495 (1975) la técnica de hibridoma de células B humanas (véase Kozbor et al., 1983, *Immunol. Hoy* 4:72), la técnica de hibridoma de EBV (véase Cole et al., pp. 77-96 In *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc., 1985) o técnicas trioma. Véase en general, Harlow, E. and Lane, D. (1988) *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; and *Current Protocols in Immunology*, Coligan et al. ed., John Wiley & Sons, New York, 1994. Preferiblemente, para aplicaciones de diagnóstico, los anticuerpos son anticuerpos monoclonales. Adicionalmente, para uso en aplicaciones in vivo los anticuerpos de la presente invención son preferiblemente anticuerpos humanos o humanizados. Las células de hibridoma que producen un anticuerpo monoclonal de la invención son mediante selección de los sobrenadantes de cultivo de hibridoma para anticuerpos que unen específicamente polipéptido de interés, por ejemplo, utilizando un ensayo ELISA estándar.

Si se desea, las moléculas de anticuerpo se pueden cosechar o aislar del sujeto (por ejemplo, de la sangre o suero del sujeto) y purificar adicionalmente mediante técnicas bien conocidas, tal como cromatografía de proteína A para obtener la fracción IgG. Alternativamente, los anticuerpos específicos para una proteína o polipéptido de la invención se pueden seleccionar o (por ejemplo, purificar parcialmente) o purificar mediante, por ejemplo, cromatografía de afinidad para obtener anticuerpos purificados y sustancialmente purificados. Mediante una composición de anticuerpos sustancialmente purificado, en este contexto, significa que la muestra de anticuerpo contiene a lo sumo sólo 30% (de peso seco) de anticuerpos contaminantes dirigidos contra epítopos diferentes de aquellos de la proteína deseada o polipéptido de la invención, y preferiblemente a lo sumo 20%, aún más preferiblemente a sumo 10%, y más preferiblemente a lo sumo 5% (por peso seco) de la muestra son anticuerpos contaminantes. Una composición de anticuerpo purificada significa que por lo menos 99% de los anticuerpos en la composición se dirigen contra la proteína deseada o polipéptido de la invención.

Adicionalmente, los anticuerpos recombinantes, tal como anticuerpos monoclonales humanizados o quiméricos, que comprenden porciones tanto humanas como no humanas, que se pueden elaborar utilizando técnicas de ADN recombinante estándar, están dentro del alcance de la invención. Un anticuerpo quimérico es una molécula en la que se derivan diferentes porciones de diferentes especies animales, tal como aquellas que tienen una región variable derivada de un mAb de murino y una región constante de la inmunoglobulina humana. (véase, por ejemplo, Cabilly et al., Patente estadounidense No. 4,816,567; y Boss et al., Patente estadounidense No. 4,816,397). Los anticuerpos humanizados son moléculas de anticuerpo de especies no humanas que tienen una o más regiones de determinación complementaria (CDR) de especies no humanas y una región de estructura de una molécula de inmunoglobulina humana. (véase, por ejemplo, Queen, Patente estadounidense No. 5.585.089). Dichos anticuerpos monoclonales humanizados o quiméricos se pueden producir mediante técnicas de ADN recombinante conocidas en el arte, por ejemplo utilizando los métodos descritos en la publicación PCT No. WO 87/02671; Solicitud de patente Europea 184,187; Solicitud de patente Europea 171,496; Solicitud de patente Europea 173,494; publicación PCT No. WO 86/01533; Patente estadounidense No. 4,816,567; Solicitud de patente Europea 125,023; Better et al. (1988) *Science* 240:1041-1043; Liu et al. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:3439-3443; Liu et al. (1987) *J. Immunol.* 139:3521- 3526; Sun et al. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84:214-218; Nishimura et al. (1987) *CancerRes.* 47:999-1005; Wood et al. (1985) *Nature* 314:446-449; y Shaw et al. (1988) *J. Natl. Cancer Inst.* 80:1553-1559; Morrison (1985) *Science* 229:1202-1207; Oi et al. (1986) *Bio/Techniques* 4:214; Patente estadounidense No. 5,225,539; Jones et al. (1986) *Nature* 321:552-525; Verhoeyan et al. (1988) *Science* 239:1534; y Beidler et al. (1988) *J. Immunol.* 141:4053-4060.

Los métodos para realizar anticuerpos humanos son conocidos en la técnica. Un método para elaborar anticuerpos humanos emplea el uso de animales transgénicos, tal como un ratón transgénico. Estos animales transgénicos contienen una porción sustancial del genoma que produce el anticuerpo humano insertado en su propio genoma y la producción de anticuerpo endógeno propio del animal se hace deficiente en la producción de anticuerpos. Los métodos para la elaborar dichos animales transgénicos se conocen en la técnica. Dichos animales transgénicos se pueden elaborar utilizando tecnología XENOMOUSE™ o al utilizar un método "minilocus". Los métodos para elaborar XENOMICETM se describen en la Patente estadounidense No. 6,162,963, 6,150,584, 6,114,598 y 6,075,181. Los métodos

para elaborar animales transgénicos, utilizando el método "minilocus" se describen las Patentes estadounidense No. 5,545,807, 5,545,806 y 5,625,825; también la publicación internacional No. WO 93/12227.

5 Los fragmentos de anticuerpos se pueden derivar de cualquiera de los anticuerpos descritos anteriormente. Por ejemplo, fragmentos de unión a antígeno, así como polipéptidos monoméricos de longitud completa, diméricos, o triméricos derivados de los anticuerpos descritos anteriormente son en sí mismos útiles. Los anticuerpos homólogos útiles de este tipo incluyen (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste de los dominios VL y VH, CL CH1; (ii) un fragmento de F(ab')₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab ligados a un puente de disulfuro en la región de unión; (iii) un fragmento Fd que consiste de los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento que consiste de los dominios VL y VH de un único brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento de dAb (Ward et al., Nature 341:544-546 (1989)), que consiste en un dominio VH; (vii) un anticuerpo de cadena pesada funcional de dominio sencillo, que consiste de dominio un VHH (conocido como un nanocuerpo) véase, por ejemplo, Cortez-Retamozo, et al., Cancer Res. 64: 2853-2857(2004), y referencias citadas allí; y (vii) una región de determinación de complementariedad aislada (CDR), por ejemplo, uno o más CDR aislados junto con estructura suficiente para proporcionar un fragmento de unión a antígeno. Adicionalmente, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, se codifican mediante genes separados, se pueden unir, utilizando métodos recombinantes, mediante un enlazador sintético que les permite ser hechos como una única cadena de proteína en las que los pares de regiones VL y VH forman moléculas monovalentes (conocidas como cadena Fv sencilla (scFv)); véase, por ejemplo, Bird et al. Science 242:423-426 (1988); and Huston et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883 (1988). Dichos anticuerpos de cadena sencilla también pretenden ser abarcados dentro del término "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo. Estos fragmentos de anticuerpos se obtienen utilizando técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en el arte, y los fragmentos se seleccionan para detectar utilizad en la misma forma que son anticuerpos intactos. Los fragmentos de anticuerpos, tales como Fv, F(ab')₂ y Fab se pueden preparar mediante división de la proteína intacta, por ejemplo, mediante división química o proteasa.

Un anticuerpo dirigido contra un polipéptido que corresponde a un marcador predictivo de la invención (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal) se puede utilizar para detectar el marcador predictivo (por ejemplo, en una muestra celular) con el fin de evaluar el nivel y patrón de expresión del marcador predictivo. Los anticuerpos también se pueden utilizar diagnósticamente para monitorear los niveles de proteína en tejidos o fluidos corporales (por ejemplo, en una muestra de tumor) como parte de un procedimiento de prueba clínica, por ejemplo, para, por ejemplo, determinar la eficacia de un régimen de tratamiento dado. La detección se puede facilitar al acoplar el anticuerpo a una sustancia detectable. Ejemplos de sustancias detectables incluyen diversas enzimas, grupos protésicos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes, materiales bioluminiscentes, y materiales radiactivos. Ejemplos de enzimas adecuadas incluyen peroxidasa de rábano, fosfatasa alcalina, β-galactosidasa o acetilcolinesterasa; ejemplos complejos de grupos protésicos adecuados incluyen estreptavidina/biotina y avidina/biotina; ejemplos de materiales fluorescentes adecuados incluyen umbelliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, fluoresceína diclorotriazinilamina, cloruro dansilo o ficoeritrina; un ejemplo de un material luminiscente incluye luminol; ejemplos de materiales bioluminiscentes incluyen luciferasa, luciferina y aequorina y ejemplos de materiales radiactivos incluyen ¹²⁵I ¹³¹I ³⁵S o ³H.

De acuerdo con lo anterior, en un aspecto, la invención proporciona anticuerpos sustancialmente purificados o fragmentos y anticuerpos no humanos o fragmentos de los mismos, cuyos anticuerpos o fragmentos se unen específicamente a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por un marcador predictivo identificado aquí. Los anticuerpos sustancialmente purificados de la invención, o fragmentos de los mismos, pueden ser anticuerpos humanos, no humanos, quiméricos y/o humanizados.

En otro aspecto, la invención proporciona anticuerpos no humanos, o fragmentos de los mismos cuyos anticuerpos o fragmentos se unen específicamente a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que se codifica mediante una molécula de ácido nucleico de un marcador predictivo de la invención. Dichos anticuerpos no humanos pueden ser anticuerpos de cabra, ratón, oveja, caballo, pollo, conejo o rata. Alternativamente, los anticuerpos no humanos de la invención pueden ser anticuerpos quiméricos y/o humanizados. Adicionalmente, los anticuerpos no humanos de la invención pueden ser anticuerpos policlonales o anticuerpos monoclonales.

En todavía un aspecto adicional, la invención proporciona anticuerpos monoclonales, o fragmentos de los mismo, cuyos anticuerpos o fragmentos se unen específicamente a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de las secuencias de aminoácidos de la presente invención, una secuencia de aminoácidos codificada por el cADN de la presente invención, un fragmento por lo menos 15 residuos de aminoácidos de una secuencia de aminoácidos de la presente invención, una secuencia de aminoácidos que es por lo menos 95% idéntica a una secuencia de aminoácidos de la presente invención (en el que el porcentaje de identidad se determina utilizando el programa ALIGN del paquete de software GCG con una tabla de residuo de peso PAM120, una penalidad

de longitud de espacio de 12, y una penalidad de espacio de 4) y una secuencia de aminoácidos que se codifica mediante una molécula de ácido nucleico que hibrida a una molécula de ácido nucleico, que consiste de las moléculas de ácido nucleico de la presente invención, o un complemento del mismo, bajo condiciones de hibridación de 6X SSC a 45°C y lavado en 0.2 X SSC, 0.1% SDS a 65°C. Los anticuerpos monoclonales pueden ser anticuerpos humanos, humanizados, quiméricos y/o no humanos.

Los anticuerpos substancialmente purificados o fragmentos del mismo pueden unir específicamente a un péptido señal una secuencia secretada, un dominio extracelular, una transmembrana o un dominio citoplásmico o membrana citoplasmática de un polipéptido de la invención. Los anticuerpos substancialmente purificados o fragmentos del mismo, los anticuerpos no humanos o fragmentos del mismo, y/o los anticuerpos monoclonales o fragmentos del mismo, de la invención se unen específicamente a una secuencia secretada o un dominio extracelular de las secuencias de aminoácidos de la presente invención.

La invención también proporciona un kit que contiene un anticuerpo de la invención conjugado con una sustancia detectable ed instrucciones de uso. Todavía otro aspecto de la invención es una composición e diagnóstico que comprende un anticuerpo de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. En determinados aspectos, la composición de diagnóstico contiene un anticuerpo de la invención, un grupo funcional detectable, y un portador farmacéuticamente aceptable.

Ensayos de sensibilidad

Se obtiene una muestra de células cancerosas de un paciente. Se mide un nivel de expresión en la muestra para un marcador que corresponde a por lo menos un grupo de marcadores predictivos establecidos en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y/o Tabla 3. Preferiblemente se utiliza un grupo de marcadores que comprende marcadores identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y/o Tabla 3 y colocar en un grupo marcador que utiliza los métodos descritos aquí. Por ejemplo, los grupos marcadores pueden comprender los grupos marcadores identificados en la Tabla 4, o cualquier grupo marcador preparado mediante métodos similares. Dicho análisis se utiliza para obtener un perfil de expresión del tumor en el paciente. La evaluación del perfil de expresión se utiliza luego para determinar si el paciente es un paciente que responde y se beneficiaría de la terapia de inhibición de proteasoma (por ejemplo, tratamiento con un inhibidor proteasoma (por ejemplo, bortezomib) solo, o en combinación con agentes adicionales) y/o terapia con glucocorticoides (por ejemplo, tratamiento con un glucocorticoide (por ejemplo, dexametasona) sola o en combinación con agentes adicionales). La evaluación puede incluir el uso de un grupo marcador preparado utilizando cualquiera de los métodos u otros métodos de calificación similares conocidos en la técnica (por ejemplo, voto ponderado, CTF). Todavía adicionalmente, la evaluación puede comprender el uso de más de un grupo marcador preparado. Una terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides se identificarán como apropiada para tratar el cáncer cuando el resultado de la evaluación demuestra reducción de respuesta no respuesta o aumento de respuesta en la presencia del agente.

En un aspecto, la invención caracteriza un método para evaluar un paciente, por ejemplo, un paciente con cáncer, por ejemplo, un cáncer hematológico (por ejemplo, mieloma múltiple, leucemias, linfoma, etc.) o cáncer de un tumor sólido (por ejemplo, en pulmón, mama, próstata, ovario, colon, riñón o hígado) para detectar sensibilidad o no sensibilidad al tratamiento con un régimen de terapia de glucocorticoides y/o inhibición de proteasoma. El método incluye proporcionar una evaluación de la expresión de los marcadores en un grupo marcador predictivo de marcadores en el paciente, en el que el grupo marcador predictivo tiene las siguientes propiedades: incluye una pluralidad de genes, cada uno de los cuales se expresa diferencialmente entre pacientes que responden o no responden a tratamiento con un régimen de terapia con glucocorticoides y/o inhibición de proteasoma y sujetos no afligidos y contiene un número suficiente de marcadores expresados diferencialmente de tal manera que la expresión diferencial (por ejemplo, cuando se compara con un nivel en una muestra de referencia no afligida) de cada uno de los marcadores en el grupo de marcadores predictivo en un sujeto es predictivo de la sensibilidad o no sensibilidad con no más de aproximadamente 15%, aproximadamente 10%, aproximadamente 5%, aproximadamente 2.5%, o aproximadamente 1% de falsos positivos (en el que falsos positivos significa predecir que un paciente responde o no responde cuando no se somete); y proporcionar una comparación de la expresión de cada uno de los marcadores en el grupo del paciente con un valor de referencia, evaluando por lo tanto el paciente.

Examinar la expresión de uno o más de los marcadores identificados o grupos de marcadores en una muestra de tumor tomada de un paciente durante el curso de terapia de inhibición de proteasoma y/o tratamiento de glucocorticoides, también es posible determinar si el agente terapéutico continúa funcionando o si el cáncer se ha vuelto no sensible (resistente) al protocolo de tratamiento. Por ejemplo, un paciente que recibe un tratamiento de bortezomib tendría células de tumor retiradas y monitoreadas para la expresión de un marcador o grupo de marcadores. Si el perfil de expresión de uno o más grupos de marcadores identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y/o Tabla 3 demuestra aumento de sensibilidad en la presencia del agente, el tratamiento con inhibidor de proteasoma

continuaría. Sin embargo, si el perfil de expresión de uno o más grupos de marcadores identificados en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3 demuestra aumento de no sensibilidad en la presencia del agente, entonces el cáncer puede haberse vuelto resistente a la terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoide y se debe iniciar otro protocolo de tratamiento para tratar al paciente.

5

De manera importante, se pueden hacer estas determinaciones sobre una base de paciente a paciente o sobre una base de agente a agente (o combinaciones de agentes). De esta manera, uno puede determinar si o no una terapia de inhibición de proteasoma particular y/o terapia de glucocorticoides probablemente beneficie a un paciente particular o grupo/clase de pacientes, o si debe continuar un tratamiento particular.

10

Uso de la información

En un método, la información, por ejemplo, acerca de los niveles de expresión de marcador del paciente (por ejemplo, el resultado de evaluar el marcador predictivo o grupo de marcadores predictivos descritos aquí), o si un paciente responderá o no responderá a la terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides, se proporciona (por ejemplo, comunica, por ejemplo, comunica electrónicamente) a un tercero, por ejemplo, un hospital, clínica, una entidad gubernamental, tercero que reembolsa o compañía de seguros (por ejemplo, una compañía de seguros de vida). Por ejemplo, la elección del procedimiento médico, pago para un procedimiento médico, pago para una parte que reembolsa o costo por un servicio o seguro puede ser función de la información. Por ejemplo, el tercero recibe información, hace una determinación basado en por lo menos en parte en la información, y opcionalmente comunica la información o hace una elección de procedimiento pago, nivel de pago, cobertura, etc. basado en la información. En el método, se determina el nivel de expresión informativo de un marcador predictivo o un grupo de marcadores predictivos seleccionados de o derivados de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3.

15

20

25

En una realización, se evalúa una prima para seguro (por ejemplo, de vida o médico) como una función de información acerca de uno o más niveles de expresión de marcador, por ejemplo, un marcador predictivo o un grupo de marcadores predictivos, por ejemplo, un nivel de expresión asociado con sensibilidad o no sensibilidad a una terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides (por ejemplo, el nivel de expresión informativo). Por ejemplo, se pueden aumentar las primas (por ejemplo, mediante un determinado porcentaje) si los marcadores de un paciente o el grupo de marcadores predictivo del paciente descrito aquí se expresan diferencialmente entre un candidato asegurado (o un candidato que busca cubrimiento de seguro) y un valor de referencia (por ejemplo, una persona no afligida). Como otro ejemplo, se pueden reducir las primas si los niveles de un marcador predictivo o grupo de marcadores predictivos se sostieneN (como se describe a aquí) después de tratamiento con un inhibidor de proteasoma o un glucocorticoide. Las primas también pueden aumentar gradualmente dependiendo de los niveles de expresión de marcador, por ejemplo, el resultado de evaluar un marcador predictivo o grupo de marcadores predictivos descrito aquí. Por ejemplo, se pueden evaluar las primas para distribuir el riesgo, por ejemplo, como una función de los niveles de expresión de marcador, por ejemplo, el resultado de evaluar un marcador predictivo o grupo de marcadores predictivo descrito aquí. En otro ejemplo, se evalúan las primas como una función de los datos actuariales que se obtiene de los pacientes que se mejoran o que no responden mejorados.

30

35

40

45

La información acerca de los niveles de expresión de marcador, por ejemplo, el resultado de evaluar un marcador predictivo o grupo de marcador predictivo descrito aquí (por ejemplo, el nivel de expresión informativo), se puede utilizar, por ejemplo, en un proceso infraescrito para seguro de vida. La información se puede incorporar en un perfil acerca del sujeto. Otra información en el perfil puede incluir, por ejemplo, fecha de nacimiento, género, estado marital, información bancaria, información crediticia, hijos, y así sucesivamente. Una política de seguros se puede recomendar como una función de la información sobre los niveles de expresión de marcador, por ejemplo, el resultado de evaluar un marcador predictivo o grupo de marcadores predictivos descritos aquí, junto con uno o más elementos de información en el perfil. También se puede evaluar una prima de seguros o evaluar el riesgo como una función de la información de marcador predictivo o grupo de marcadores predictivos. En una implementación, los puntos se asignan sobre la base de ser sensible o no sensible a una terapia de inhibición de proteasoma o terapia de glucocorticoide.

50

55

En una realización, la información acerca de los niveles de expresión de marcador, por ejemplo, el resultado de evaluar un marcador predictivo o grupo de marcadores predictivos descritos aquí, se analiza mediante una función que determina si autoriza la transferencia de fondos a pagar por un servicio o tratamiento proporcionado a un sujeto (o tomar una decisión referida aquí). Por ejemplo, los resultados de analizar una expresión de un marcador predictivo o grupo de marcadores predictivos descritos aquí pueden indicar que un sujeto responde o no responde a una terapia de inhibición de proteasoma y/o terapia de glucocorticoides, que sugiere que se necesita un curso de tratamiento, activando por lo tanto un resultado que indica o provoca la autorización para pagar por un servicio o tratamiento proporcionado a un sujeto. En un ejemplo, el nivel de expresión informativo de un marcador

60

65

predictivo o grupo de marcadores predictivos seleccionado de o derivado de la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y Tabla 3 se determina y el pago se autoriza si el nivel de expresión informativo identifica un paciente responde. Por ejemplo, una entidad, por ejemplo, un hospital, proveedor de cuidados, entidad gubernamental, o una compañía de seguros u otra entidad que paga por, o reembolsa gastos médicos, puede utilizar el resultado de un método descrito aquí para determinar si una parte, por ejemplo, una parte diferente al sujeto paciente, pagará por los servicios (por ejemplo, una terapia particular) o tratamiento proporcionado al paciente. Por ejemplo, una primera entidad, por ejemplo, una compañía de seguros, puede utilizar el resultado de un método descrito aquí para determinar si proporcionar el pago financiero a, o a nombre de, un paciente, por ejemplo, si reembolsa a un tercero, por ejemplo, un vendedor de bienes o servicios, un hospital, médico, u otro proveedor de cuidados, por un servicio o tratamiento proporcionado a un paciente. Por ejemplo, una primera entidad, por ejemplo, una compañía de seguros, puede utilizar el resultado de un método descrito aquí para determinar si continuar, descontinuar, incorporar a un individuo en un plan de seguros programa, por ejemplo, un seguro de salud o programa o plan de seguro de vida.

En uno aspecto, la divulgación caracteriza un método para proporcionar datos. El método incluye proporcionar los datos descritos aquí, por ejemplo, generado mediante un método descrito aquí, para proporcionar un registro, por ejemplo, un registro descrito aquí, para determinar si se proporcionará un pago. En algunas realizaciones, se proporcionan los datos mediante ordenador, disco compacto, teléfono, facsimil, correo electrónico, o carta. En algunas realizaciones, se proporcionan datos mediante una primera parte a una segunda parte. En algunas realizaciones, la primera parte se selecciona del sujeto, un proveedor de cuidados de salud, un médico tratante, una organización de cuidado de salud (HMO), un hospital, una entidad gubernamental o una entidad que vende o proporciona el fármaco. En algunas realizaciones, la segunda parte es un tercero que paga, o, una compañía de seguros, empleador, plan de salud patrocinado por empleador, HMO o entidad gubernamental. En algunas realizaciones, la primera parte se selecciona del sujeto, un proveedor de cuidados de la salud, un médico tratante, un HMO, un hospital, una compañía de seguros o una entidad que vende o proporciona el fármaco y la segunda parte es una entidad gubernamental. En algunas realizaciones, la primera parte se selecciona del sujeto, un proveedor de cuidados de la salud, un médico tratante, un HMO, un hospital, una compañía de seguros o una entidad que vende o proporciona el fármaco y la segunda parte es una compañía de seguros.

En otro aspecto la divulgación caracteriza un registro (por ejemplo, un registro legible por ordenador) que incluye una lista y valor de expresión para el marcador predictivo o grupo de marcadores predictivos para un paciente. En algunas encarnaciones, el registro incluye más de un valor para cada marcador.

Ejemplificación

Basado en los hallazgos positivos en múltiples mielomas en ensayos clínicos de fase 1 (Orlowski, J Clin Oncol. 2002 Nov15;20(22):4420-7., Aghajanian, Clin Cancer Res. 2002 Aug;8(8):2505-11,) se realizan estudios de mieloma de fase 2 con el fin de permitir mejor un estimado más preciso de la actividad antitumoral del bortezomib en una población de pacientes más homogénea. La seguridad y eficacia del bortezomib en sujetos con mieloma múltiple se investiga en dos estudios clínicos de fase 2, M34100-024 (sujetos con primera recaída) y M34100-025 (sujetos con segunda o mayor recaída y resistente a su última terapia). En el estudio M34100-025, el índice CR+PR para bortezomib solo fue del 27% (53 de 193 pacientes), y el índice de respuesta general (CR+PR+MR) con bortezomib solo fue del 35% (67 de 193 pacientes). Véase Richardson PG, et al N Engl J Med., 348:2609-17 (2003). En el estudio las tasas CR+PR M34100-024 fueron del 30% y 38% que fueron vistos entre pacientes con recaída de mieloma múltiple tratado con bortezomib 1.0 mg/m² y 1.3 mg/m², respectivamente. Véase Jagannath, Br J Haematol. 127:165-72 (2004). El criterio de respuesta y muestras de pacientes de pacientes que participan en estos estudios, así como de los siguientes estudios adicionales descritos adelante se buscaron para uso en análisis farmacogenómica para identificar marcadores asociados con respuestas de pacientes tratamientos.

Una comparación de estudio de Etiqueta Abierta de Bortezomib versus dexametasona de dosis alta en pacientes con mieloma resistente y recaída.

Se realiza un estudio multicéntrico, de etiqueta abierta, aleatorizado, que comprende 627 pacientes vinculados con mieloma múltiple resistente o recaída (protocolo M34101-039). Véase Richardson et al., N. Engl. J. Med. 352:2487-2498 (2005). Se tratan pacientes con bortezomib (315 pacientes) o dexametasona de dosis alta (312 pacientes).

Administración y dosificación tratamiento

Almacenamiento y suministro de fármaco

El bortezomib para inyección (VELCADE™ Millennium Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA), un polvo liofilizado estéril para reconstitución, se aplicó en frascos que contienen 2.5 mg de bortezomib y 25 mg de

ES 2 624 863 T3

manitol USP. Cada frasco se reconstituyó con 2.5 mL de solución salina normal (0.9%), inyección USP de cloruro de sodio, de tal manera que la solución reconstituida que contiene bortezomib a una concentración de 1 mg/mL. La solución reconstituida fue clara e incoloro con un pH final entre 5 y 6.

5 Comprimidos de dexametasoma (DECADRON® Merck & Co., Inc.).

Tabla B Información de fármacos

Nombre químico	Ácido N-Pirazinecarbonilo-L fenilalanina-L-leucineboronico	
Nombre de la investigación	MLN341 o PS-341	
Nombre genérico	bortezomib	dexametasona
Denominación	VELCADE™	Decadron®
No. de registro de CAS	179324-69-7	312-93-6
Patente Estadounidense No.	5.780.454	
Clasificación	Inhibidor de proteasoma	Esteroides
Fórmula molecular	C ₁₉ H ₂₅ BN ₄ O ₄	C ₂₂ H ₂₉ FO ₅
Peso molecular	384.25	392.47
Estructura	Derivado de ácido borónico de un dipéptido fenilalanina de leucina	Adrenocorticosteroide sintético

- 10 Se asignaron pacientes para recibir bortezomib o dexametasona en altas dosis mediante asignación aleatoria en una relación 1:1. La aleatorización se estratifica, basado en el número de líneas de terapia anterior (uno por línea anterior versus más de una línea anterior de terapia), tiempo de progresión relativa para tratamiento (progresión mientras en su terapia más reciente o dentro de los 6 meses de detención de su terapia más reciente, o recaída >6 meses después de recibir su terapia más reciente) y detectar niveles de β₂-microglobulina niveles (>2.5 mg/L versus ≤2.5 mg/L).

15 Pacientes asignados al grupo bortezomib recibieron tratamiento para un máximo de 273 días. Los pacientes en este grupo de tratamiento recibieron hasta ocho ciclos de tratamiento de 3 semanas seguido por hasta tres ciclos de tratamiento de 5 semanas de bortezomib. Dentro de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas, el paciente recibe bortezomib 1.3 mg/m²/dosis solo como un bolo de inyección (IV) intravenoso dos veces a la semana por dos semanas (en los días 1, 4, 8 y 11) de un ciclo de 21 días. Dentro de cada ciclo de tratamiento de 5 semanas, el paciente recibe bortezomib 1.3 mg/m²/dosis solo como un bolo de inyección IV una vez por semana (en los días 1, 8, 15 y 22) de un ciclo de 35 días.

20 Los pacientes asignados al grupo dexametasona de alta dosis reciben tratamiento por un máximo de 280 días. Los pacientes en este grupo de tratamiento reciben hasta cuatro ciclos de tratamiento de 5 semanas, seguido por hasta cinco ciclos de tratamiento de 4 semanas. Dentro de cada ciclo de tratamiento de 5 semanas, el paciente recibe dexametasona 40 mg/día PO, una vez al día en los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de un ciclo de 35 días. Dentro de cada ciclo de tratamiento de 4 semanas, el paciente recibió dexametasona 40 mg/día PO una vez al día en los días 1 a 4 de un ciclo de 28 días. El protocolo proporcionado para pacientes en el grupo de dexametasona quienes experimentaron enfermedad progresiva confirmada (EP) para recibir bortezomib en un estudio de comparación. Un estudio internacional, no comparativo, de Etiqueta Abierta de PS-341 administrado a pacientes con mieloma múltiple quienes recibieron dexametasona de alta dosis o experimentaron enfermedad progresiva después de recibir por lo menos cuatro terapias anteriores, (Protocolo M34101-040). Un adicional de 240

35 pacientes que no participaron en este estudio, se vincularon en el estudio de compañía y de acuerdo con el protocolo habrían recibido por lo menos cuatro terapias anteriores. También se buscaron muestras farmacogenómicas para estos 240 pacientes.

40 Durante el estudio, se evaluó la respuesta de la enfermedad de acuerdo con el criterio del Grupo Europeo para Sangre y Trasplante de Medula (EBMT) como se presenta en la Tabla C.

Tabla C. Criterio de respuesta de enfermedad

ES 2 624 863 T3

Tabla C. Criterio de respuesta de enfermedad ¹

Respuesta	Criterios de respuesta
Respuesta completa (CR) ²	<p>Requiere lo siguiente: Desaparición de la proteína monoclonal original de la sangre y orina en al menos dos determinaciones para un mínimo de seis semanas por estudios de inmunofijación. <5% células de plasma en la médula ósea³. Ningún aumento en el tamaño o número de lesiones líticas del hueso (desarrollo de una fractura de compresión no excluye la respuesta). Desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos durante al menos seis semanas.</p>
Respuesta parcial (PR)	<p>PR incluye a pacientes en los cuales se satisfacen criterios de algunos, pero no todos, de CR siempre los criterios restantes cumplen los requisitos para PR. Requiere todo lo siguiente: ≥50% de reducción en el nivel de proteína monoclonal sérica de al menos dos determinaciones separadas seis semanas. Si está presente, reducción de la excreción de cadena de luz urinaria 24 horas por ambos ≥90% o a < 200 mg para por lo menos dos determinaciones seis semanas aparte. ≥ 50% reducción en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos (por examen clínico o radiográfico) durante al menos seis semanas. No aumento de tamaño o número de lesiones líticas del hueso (desarrollo de la fractura por compresión no excluye la respuesta).</p>
Respuesta mínima (MR)	<p>MR incluye a pacientes en los cuales se satisfacen de algunos, pero no todos, los criterios PR que proporcionan los criterios restantes que cumplen los requisitos para MR. Requiere todo lo siguiente: ≥25% a ≤ 50% de reducción en el nivel de proteína monoclonal sérica de al menos dos determinaciones separadas seis semanas. Si están presentes, una reducción de 50 a 89% en excreción de cadena de luz de 24 horas, que todavía supera los 200 mg/24 h, para por lo menos dos determinaciones separadas seis semanas. 25-49% de reducción en el tamaño de los plasmocitomas (por examen clínico o radiográfico (p. ej., 2D RMN, TC). No aumento de tamaño o número de lesiones líticas del hueso (desarrollo de la fractura por compresión no excluye la respuesta).</p>
No cambio (NC)	No cumplen los criterios para MR o PD.
Enfermedad progresiva (EP) (para pacientes no en CR)	<p>Requiere uno o más de los siguientes: >25% aumento en el nivel de paraproteína monoclonal del suero, que debe ser también un incremento absoluto de al menos 5 g/L y confirmado en una investigación repetición una a tres semanas más tarde^{4,5}. >25% aumento en la excreción de cadena ligera urinaria de 24 horas, que también debe ser un incremento absoluto de al menos 200 mg/24 h y confirmado en una investigación repetición una a tres semanas más tarde^{4,5}. > aumento de 25% de células plasmáticas en un aspirado de médula ósea o biopsia de trépano, que también debe ser un incremento absoluto de al menos 10%. Claro aumento en el tamaño de las lesiones líticas del hueso existente o plasmocitomas de tejidos blandos. Desarrollo de nuevas lesiones óseas o plasmocitomas de tejidos blandos (no incluye fractura por compresión). Desarrollo de la hipercalcemia (corregida de calcio sérico >11,5 mg/dL o mmol/L 2.8 no atribuible a otra causa)⁴.</p>

Recaída de CR	<p>Requiere al menos uno de los siguientes: Reparición de suero o paraproteína monoclonal deorina en electroforesis de inmunofijación o rutina a un valor absoluto de >5g/L de suero y >200 mg/24 horas por orina y excluyendo a reconstitución inmune oligoclonal. Reparición de paraproteína monoclonal debe confirmarse con al menos un seguimiento. $\geq 5\%$ de células de plasma en el aspirado de médula ósea o biopsia. Desarrollo de nuevas lesiones líticas del hueso o plasmocitomas de tejidos blandos o definido aumento en el tamaño de las lesiones residuales del hueso (no incluyendo fractura por compresión). Desarrollo de la hipercalcemia (corregida de calcio sérico >11,5 mg/dL o 2.8 mmol/L no atribuible a otra causa).</p>
<p>1 Base de los criterios EBMT. Ver, Blade J, et al Br J Haematol; 5:1115-23 (1998).</p> <p>2 Para la adecuada evaluación de CR, la médula ósea debe ser $\geq 20\%$ celular y calcio sérico debe estar dentro de límites normales.</p> <p>3 Una colección de médula ósea y evaluación se requiere para CR de documento. Repetición de recolección y evaluación de médula ósea no es necesaria para confirmar la CR en pacientes con mieloma secretor que tienen una sostenida ausencia de proteína monoclonal en la inmunofijación durante un mínimo de 6 semanas; sin embargo, repetición de la colección y evaluación de médula ósea se requiere en la visita de confirmación de respuesta para los pacientes con mieloma no secretor.</p> <p>4 La necesidad de tratamiento urgente puede requerir repetir estas pruebas anteriores o eliminación de un examen de repetición.</p> <p>5 Para determinación de EP, aumento de paraproteína es relativo al nadir.</p>	

Los pacientes fueron evaluables para la respuesta si habían recibido por lo menos una dosis del fármaco del estudio y tenían enfermedad medible al inicio del estudio (pacientes totales 627: 315 en el grupo de bortezomib y 312 en el grupo de dexametasona). La evaluación de la respuesta confirmada para el tratamiento con bortezomib o dexametasona de acuerdo con los criterios del Grupo Europeo de Sangre y Transplante de Médula Ósea (EBMT) se proporciona en la Tabla D. Se determinó la respuesta y fecha de progresión de la enfermedad por el algoritmo informático que integra los datos de un laboratorio y hace informes de casos centrales de cada sitio clínico, de acuerdo con los criterios de Blade (Tabla C). La tasa de respuesta (respuesta completa más parcial (CR+PR)) en el grupo de bortezomib fue 38 por ciento; y en el grupo de dexametasona fue 18 por ciento ($P < 0.0001$). La respuesta completa se logró en 20 pacientes (6 por ciento) que recibieron bortezomib, y en 2 pacientes (<1 por ciento) que recibieron dexametasona ($P < 0.001$), con respuesta completa más respuesta casi completa en 13 y 2 por ciento ($P < 0.0001$) en pacientes que reciben bortezomib y dexametasona, respectivamente. Estos datos se han presentado para su publicación. Véase Richardson PG, et al. [Presentado NEJM].

Tabla D: Resumen de mejor respuesta a Tratamiento^{1,2} (Población, N= 627)

	n(%) de bortezomib (n = 315)	n(%) dexametasona (n = 312)	Diferencia (IC 95%) ^a	valor de p ^b
Mejor respuesta confirmada				
Tasa global de respuesta (CR+PR)	121 (38)	56 (18)	0.20 (0.14, 0.27)	< 0.0001
Mejor respuesta confirmada				
Respuesta completa	20 (6)	2 (< 1)	0.06 (0.03, 0.09)	0.0001
Respuesta parcial	101 (32)	54 (17)	0.15 (0.08,0.21)	< 0.0001
CR cerca: IF +	21 (7)	3 (<1)	0.06 (0.03, 0,09)	

ES 2 624 863 T3

Remisión de SWOG	46 (15)	17 (5)	0.09 (0.05, 0.14)
Respuesta menor	25 (8)	52 (17)	-0.09 (-0.14,- 0.04)
CR + PR + SR.	146 (46)	108 (35)	0.12 (0.04,0.19)
No se cambia	137 (43)	149 (48)	-0,04 (-0.12,0.04)
Enfermedad progresiva	22 (7)	41 (13)	-0,06 (-0,11,- 0.01)
No Evaluable	10 (3)	14 (4)	-0.01 (-0.04,0.02)

1: Respuesta basada en algoritmos informáticos que utilizan los criterios EBMT especificados por el protocolo.

2: Los porcentajes calculados para la producción estadística en la sección 14 son "redondeados" al número entero más cercano, incluyendo los porcentajes $\geq 0,5\%$ pero $< 1\%$ redondeando al 1%; Estos se informan en las tablas de texto como $< 1\%$.

a intervalo de confianza asintótica para la diferencia en las tasas de respuesta.

b valor P de la prueba Chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada para los factores de estratificación aleatoria real

5 La progresión de la enfermedad se determinó mediante los criterios de Bladé como se describe en la Tabla C y anteriormente. La mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad en el grupo de bortezomib fue 6.2 meses (189 días); y en el grupo de dexametasona fue de 3.5 meses (106 días) (relación de riesgos 0.55, $P < 0.0001$). La fecha de la progresión se determinó mediante algoritmo de ordenador. El valor P de la prueba de rango logarítmico se ajusta por factores de aleatorización reales. Véase, Richardson et al., New Engl J Med., Presentado.

10 La mediana del tiempo hasta respuesta fue de 43 días para los pacientes de ambos grupos. La mediana de duración de la respuesta fue de 8 meses en el grupo de bortezomib y 5.6 meses en el grupo de dexametasona.

15 A los pacientes que se les da bortezomib tuvieron una supervivencia global superior. La supervivencia a un año fue de 80% con bortezomib y 66% con dexametasona ($P < 0.0030$). Esto representa una disminución del 41% en el riesgo de muerte en el grupo de bortezomib durante el primer año después de inscripción. La relación de riesgo para la supervivencia global fue de 0.57 ($P < 0.0013$), favoreciendo el bortezomib. El análisis de la supervivencia global incluye datos de 147 pacientes (44 por ciento) en el grupo de dexametasona que tenían progresión de enfermedad y posteriormente se cruzaron para recibir bortezomib en un estudio complementario.

20 Se puede analizar su valoración de calidad de vida para determinar si la respuesta a la terapia fue acompañada por una mejora apreciable en la calidad de vida. El análisis se realiza en las clasificaciones de resumen, así como artículos individuales, con métodos analíticos específicos descritos en el plan de análisis estadístico formal desarrollado antes de bloqueo de base de datos.

25 Muestras farmacogenómicas recolectadas

30 Se recolectaron muestras tumorales farmacogenómicas (aspirado de médula ósea) de pacientes para evaluación de la expresión de niveles de mRNA globales.

Procedimientos estadísticos

35 Se presentaron tabulaciones de resumen que visualizan el número de observaciones, media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo para las variables continuas, y el número y porcentaje por categoría para los datos categóricos. Las categorías de resumen fueron los dos grupos de tratamiento asignados.

Un plan de análisis estadístico formal se desarrolló y finalizó antes de bloquear la base de datos. Los análisis primarios de eficacia se realizaron en la población mediante intención de tratar (ITT). El análisis de eficacia primario se realizó sobre tasas de respondedores, donde un respondedor se define como un CR, PR, o MR utilizando los criterios establecidos de forma prospectiva en la Tabla C. Se establecieron los límites de confianza del 90% de dos lados sobre la proporción de respondedores en cada grupo de dosis, lo que corresponde a un 95% de límite inferior de un lado.

Para aquellos pacientes que participaron en la porción farmacogenómica del estudio, la correlación entre los niveles de expresión de ARN y la respuesta al tratamiento se evaluaron descriptivamente. Adicionalmente, la duración de la respuesta, el tiempo hasta progresión de la enfermedad, calidad de vida y supervivencia global de pacientes se puede analizar mediante la expresión de ARN como un factor.

Tabla E Resumen de respuesta de paciente farmacogenómico

Estudio	CR	PR	MR	NC	PD	IE	TOTAL con respuesta evaluable
todos	10	69	25	59	61	22	224
024	1	1	0	1	4	0	7
025	2	10	3	10	14	5	39
040	1	20	6	13	8	2	48
039 341	5	25	5	19	13	9	67
039 Dex	1	13	11	16	22	6	62

Se evaluó un total de 224 muestras de pacientes para análisis farmacogenómicos. Estas muestras de los pacientes se recolectaron de ensayos clínicos de bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple Véase Tabla E. La tasa de respuesta global para bortezomib en este grupo de pacientes fue de 46.4% (tasa de CR+PR de 35%). La tasa de respuesta global a la dexametasona fue 39.7% (tasa de CR+PR 22.2%). Todos los análisis de farmacogenómica se basaron en los criterios del Grupo Europeo para Sangre y Transplante de Médula Ósea (EBMT) de categoría de respuesta.

Identificación de marcadores no predictivos y de respuesta

Las biopsias de 224 pacientes con mieloma múltiple resultó en la generación de expresión génica de alta calidad de los datos que se utilizaron para identificar marcadores predictivos. Los marcadores candidatos que se correlacionan con los resultados de pacientes con mieloma múltiple para la terapia de inhibición del proteasoma (por ejemplo, bortezomib) o terapia de glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona) se seleccionaron al utilizar una combinación de algoritmos de clasificación de marcadores. Luego se utilizaron algoritmos de aprendizaje supervisado y selección de características para identificar los marcadores de la presente invención.

Un grupo de datos que comprende 224 muestras de exposición, se utilizó tiempo para datos de progresión y categorización de respuesta a corto plazo para identificar los genes asociados con el resultado del paciente a uno de dos tratamientos (bortezomib o dexametasona). El grupo de datos consistió en muestras de exposición coincidentes con el resultado del paciente, según se mide por la mejor respuesta y el tiempo hasta progresión de la enfermedad. Para la mejor respuesta, cada paciente fue clasificado como respondedor (N_R), enfermedad estable (N_S), o la progresión (N_P). Para la identificación de marcador, las tres clases de respuesta se agruparon adicionalmente en respondedores frente a no respondedores (estable y progresión) (N_{P+S}), respondedores frente a progresión, o progresión versus otros (estables y respondedores) (N_{R+S}). Los análisis separan adicionalmente los pacientes con base en el tratamiento que recibieron. Para análisis de bortezomib $N_R=79$, $N_S=43$, y $N_P= 41$. De este modo, el análisis de respondedor contra no respondedor utiliza 79 contra 84 muestras. El análisis de respondedor contra progresión utiliza 79 contra 41 y el análisis de progresión contra otros utiliza 41 contra 122 muestras. Para el análisis de dexametasona $N_R = 25$, $N_S = 16$, y $N_P = 21$. De acuerdo con lo anterior, el análisis de respondedor contra no respondedor utiliza 25 contra 37 muestras. El análisis de respondedor contra progresión utiliza 25 contra 21 y el análisis de progresión contra otros utiliza 21 contra 41 muestras.

44.928 transcripciones de genes (grupos de sonda Affymetrix) se perfilan para cada muestra en las dos micromatrices de Affymetrix U133 (A y B) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ARN total se aisló de tejido tumoral homogeneizado del paciente mediante TriazolTM (Life Technologies, Inc.) y se almacenó a 80°C, siguiendo las recomendaciones del fabricante. Los métodos detallados para marcar las muestras y posterior hibridación con las matrices están disponibles de Affymetrix (Santa Clara, CA).

ES 2 624 863 T3

- Brevemente, 1.5 µg de ARN total se convirtió en cADN de doble cadena (Superscript; Life Technologies, Inc.) cebando la primera síntesis de cadena con un cebador T7-(dT)₂₄ que contiene un promotor T7 de polimerasa (Affymetrix Inc.). Todo el cADN de doble cadena se utilizó posteriormente como plantilla para generar cARN biotinilado utilizando la secuencia de promotor T7 incorporada en un sistema de transcripción in vitro (kit Megascript; Ambion y Bio-11-CTP y Bio-16-UTP; Enzo). Los oligonucleótidos de referencia y los picos se agregaron a 6-10 µg de cARN, que luego se hibridaron con matrices de oligonucleótidos U133 A y B durante 16 h a 45°C con rotación constante. Luego las matrices se lavaron y se tiñeron en una estación de fluidos Affymetrix utilizando el protocolo EUKGE-WS1 y escanearon en un escáner Affymetrix GeneArray.
- Normalización y transformación logarítmica.
- Los valores de expresión para todos los marcadores en cada micromatriz se normalizaron a una media recortada de 150. Se determinaron valores de expresión utilizando software de procesamiento de datos de análisis de expresión génica MAS5 (Affymetrix, Santa Clara, CA). Estos valores serán mencionados como la "expresión normalizada" en el resto de esta sección. En una etapa de procesamiento adicional, se agregó el número 1 para cada valor de la expresión normalizada. El logaritmo en base 2 fue tomado del número resultante, y este valor se conoce como la "expresión log" en el resto de esta sección.
- Análisis de componentes de varianza.
- Existen hasta seis hibridaciones de réplica para cada paciente: tres hibridaciones de réplica para cada uno de dos marcadores de ARN T7. Para resumir las réplicas en una única estimación de la intensidad para cada paciente, se utilizó un modelo lineal de efectos mixtos. Para cada grupo de sonda, se ajustó un modelo que incluía términos para el efecto aleatorio específico de muestra del paciente que representa la desviación de la intensidad media global, y el efecto aleatorio de hibridación de réplica. Estos efectos aleatorios se conocen como los componentes de varianza del modelo. El ajuste del modelo incluye evaluar la varianza debido a que estos dos efectos aleatorios, resultan en estimaciones de varianza de muestra del paciente y varianza de réplica.
- Expresión de resumen a través de réplicas.
- El valor de expresión de resumen final, para cada muestra en cada grupo de sondas, se obtuvo al estimar el mejor predictor lineal no sesgado (BLUP). El BLUP se puede ver como un promedio ponderado de repeticiones de cada sujeto con pesos inversamente proporcionales a la combinación lineal de los componentes de varianza. Los pesos influyen en cuanto a la cantidad de estimación de cada sujeto de la intensidad se desvía lejos de la media global. Los detalles sobre modelos de efectos mixtos y el cálculo de las estimaciones BLUP se pueden encontrar en la mayoría de los textos que tratan sobre modelos de efectos mixtos lineales y componentes de varianza. Véase, por ejemplo, "Variance Components" by Searle, Casella, and McCulloch. Wiley Series in Probability and Mathematical Statistics, 1992 John Wiley & Sons.
- Eliminación de genes con baja varianza entre pacientes.
- Los grupos de sonda se redujeron en cantidad para incluir sólo aquellos que tienen más de 75% de su varianza debido a la varianza de la muestra del paciente. De 44.928 grupos de sonda, 7.017 pasaron este filtro y se llevaron a análisis adicional.
- Transformación logarítmica inversa opcional.
- Se utilizó el valor de expresión BLUP para análisis de expresión diferencial con la prueba t. Para el cálculo de las clasificaciones de expresión diferencial digitales, el valor de resumen final, x , se transformó de nuevo a la escala original mediante exponenciación, invirtiendo de esta manera la transformación logarítmica: $y = 2^x - 1$
- Selección de único marcador.
- Se pueden identificar transcripciones de genes individuales que aparecen asociados con categorías de respuesta del paciente o con tiempo del paciente para progresión utilizando la clasificación de característica y la metodología de filtrado descrita a continuación. La identificación de único marcador de marcadores predictivos utilizando la metodología descrita aquí se establece en la Tabla 1 (Tabla 1A y Tabla 1B), Tabla 2 (Tabla 2A y Tabla 2B), y Tabla 3.
- Selección del modelo.
- Un grupo de una o más transcripciones de genes que juntos clasifican las muestras en grupos sensibles y resistentes (o que responden y o no responden) o predicen TTP, en el contexto si un algoritmo

clasificador particular, se conoce como un "modelo". Las transcripciones de genes se conocen como "características". La determinación de qué combinación de transcripción de gen clasifica mejor las mejores las muestras en grupos sensibles y resistentes se conoce como "selección del modelo." La siguiente sección describe el proceso de cómo se identificaron los modelos de la presente invención. Un modelo de ejemplo se establece en la Tabla 4. Los métodos proporcionados aquí junto con la identificación de único marcador o marcadores predictivos se pueden utilizar para identificar los modelos adicionales que comprenden los marcadores de la invención.

Clasificación y filtrado de características

La primera etapa en la selección del modelo predictivo es filtrar las 7.017 características hacia abajo para un número más pequeño que muestra una correspondencia con las clasificaciones de muestra. El filtrado implica en primer lugar la clasificación de las características mediante un método de clasificación, y luego tomar sólo las características con más alta clasificación para análisis posterior. Los algoritmos de filtrado utilizados en la presente invención fueron: (1) prueba t, y (2) Cambio Múltiplo Agrupado ("PFC) En ciertos aspectos, se utilizó la prueba t para identificar genes que muestran un cambio pequeño pero constante en los niveles y el PFC se utilizó para identificar los genes que estaban "desactivados" en una clase, pero "activos" en una fracción de la otra clase. Durante el tiempo para datos de progresión, se utilizó modelo de riesgo proporcional Cox para determinar un valor de p para la asociación de una característica con el tiempo para progresión.

La prueba t es un método estadístico estándar para probar la diferencia significativa de medias entre dos grupos de puntos que se presume tienen distribución normal. Se relaciona estrechamente con la medida más ad hoc de expresión diferencial SNR (relación señal a ruido), que es la diferencia de las medias de clase divididas por la suma de las desviaciones estándar de clase, y se ha utilizado para analizar los datos de expresión anteriores; por ejemplo, véase la definición de P(g, c), una medida de correlación entre la expresión del gen g y el vector clase c, en Golub et al, "Molecular Classification of Cancer: Class discovery and class prediction by marker expression monitoring," Science, 286:531-537 (1999).

El método de Cambio de Múltiplo Agrupado ("PFC") es una medida de la expresión diferencial entre dos grupos de muestras, designado arbitrariamente "control" y "probador". El PFC encuentra genes con una mayor expresión en el probador que en las muestras de control. Para las comparaciones de dos clases descritas en esta invención, cada clase se utilizó a su vez como el probador. Para calificar que tiene mayor expresión, las muestras de probador deben estar por encima del percentil $k^{\text{ésimo}}$ de la muestra de control. Los valores de cambio múltiplo de muestras de probador se someten a una transformación no lineal que se eleva a una asíntota especificada por el usuario, con el fin de distinguir niveles moderados de cambio múltiplo, pero no hacen distinciones entre muy grandes cambios de múltiplos. Los valores de cambio múltiplo apretado de las muestras de probador sobreexpresadas se promedian para obtener la clasificación POOF. En particular, el PFC para una muestra de probador dada, s, y gen, g, se calcula como el promedio de muestras de probador del probador comprimido: relación de control R(s,g): $R(s,g) = C(X_{gs}/(k+x_g^Q))$ donde C(x) es la función de compresión $C(z) = A(1-e^{-z/A})$ para $z \geq T$, y $C(z) = 0$ para $z < T$, donde T es un valor de umbral no menor de 1.0. A es una asíntota superior en el valor de cambio múltiplo, k es una constante que refleja el ruido aditivo en los datos, es decir, el componente fijo de la varianza en mediciones repetidas. X_{gs} es el valor de la expresión del gen g en la muestra s, x_g^Q es el percentil $q^{\text{ésimo}}$ del valor de expresión de las muestras de control.

Una fracción mínima f de las muestras de probador debe tener R (s, g) mayor que 0; si esto no es cierto, entonces el valor de R(s, g) se ajusta a 0.

Se utilizaron los siguientes parámetros en nuestra aplicación de este algoritmo:

Parámetro	Q	f	T	A	k	
Valor en serie	1	0.9	0.3	1.2	5	0.25

Se analizaron los marcadores utilizando los 7.017 grupos de sonda para expresión diferencial a través de las 224 muestras de pacientes utilizando los métodos de prueba t y PFC descritos anteriormente. Se encuentra que los grupos de sonda son significativos mediante la prueba t con un valor de p de menos de 0.01, o tienen una clasificación de PFC distinta de 0, se reportan en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y en la Tabla 3. Estos grupos de sondas se pueden utilizar en grupos de marcadores de construcción como se ejemplifica a continuación.

Se realizó el análisis de riesgo proporcional de Cox para determinar los predictores de tiempo hasta la progresión de enfermedad (TTP) en pacientes con mieloma múltiple recurrente o resistente después de tratamiento. Esta metodología se diseña para analizar el tiempo para los datos del evento en los que algunos de los datos se pueden censurar (véase E.T. Lee, Statistical Methods for Survival Data Analysis, 2nd ed. 1992, John Wiley & Sons, Inc.). La mediana del tiempo para la progresión de la enfermedad en el grupo de bortezomib fue 6.2 meses (189 días); y el en el grupo de dexametasona fue de 3.5 meses (106

días) (relación de riesgos 0.55, $P < 0.0001$). La fecha de progresión se determinó mediante algoritmo de ordenador. El paquete estadístico SAS se utilizó para realizar el análisis; qué parámetros se utilizan para evaluar, etc.

5 Se estimaron los modelos de riesgo proporcional Cox para cada una de las 7.017 transcripciones que pasan el filtro de varianza. Es decir, 7.017 modelos fueron estimados donde cada modelo contenía 1 transcripción. A partir de cada modelo, se obtuvieron estimaciones del riesgo relativo, intervalos de confianza del 95% y valores de p para la asociación de cada transcripción a TTP. A partir de los modelos 7.017, encontramos 294 transcripciones que tenían valores de p de menos de 0.01 en el análisis de los 10 162 pacientes tratados con bortezomib. Encontramos 187 transcripciones que tenían valores de p de menos de 0.01 en el análisis de los 63 pacientes tratados con dexametasona. Es decir, estas transcripciones se asociaron significativamente con el TTP. Estos grupos de sondas se enumeran en la Tabla 1A, Tabla 1B, Tabla 2A, Tabla 2B y en la Tabla 3.

15 El rango reportado en las Tablas 1A, 1B, 2A, 2B y 3 se determina mediante la clasificación independiente de las diferentes clasificaciones de los marcadores. Los rangos se generan para TTP, para PD vs R, para PD vs NC+R, para NR vs R. Para las comparaciones de respuesta, tanto la prueba T y las puntuaciones digitales se clasifican. Por lo tanto puede haber hasta 7 rangos diferentes de #1 para los marcadores predictivos específicos a inhibidor de proteasoma del resultado del tratamiento.

20 Resumen de los datos facilitados en las tablas

Se utilizan los siguientes términos en las tablas:

25 “No.” o “Número” corresponde a un número de identificación para los marcadores predictivos.

“ID de grupo de sondas” corresponde al identificador Affymetrix (Santa Clara, CA) del genoma U133A humano, B establece matrices de oligonucleótidos que se utilizaron;

30 “ID Público Rep” se refiere a un Identificador Público Representante para el gen correspondiente al grupo de sondas, y fue tomado de los archivos de anotación HG-U133A y HG-U133B, con fecha de abril 12, 2005 que estaban disponibles y descargados del área de soporte GeneChip del sitio web de Affymetrix (www.affymetrix.com/support/technical/byproduct.affx?producto=hgu133);

35 “Título” corresponde a una descripción común, cuando está disponible, y también fue tomado de los archivos de anotación de Affymetrix;

“Símbolo de genes” corresponde a un símbolo del gen que se conoce comúnmente por, y también fue tomado de los archivos de anotación de Affymetrix;

40 “ID de Gen Entrez” se corresponde con el identificador único gen NCBI Unigene;

45 “Marcador TTP” representa la indicación de marcador predictivo que se regula por aumento de manera significativa en las muestras con una correlación de tiempo a la progresión (+) más larga, o se regula por aumento de manera significativa en las muestras con una correlación de tiempo hasta progresión (-) más corta;

50 “Marcador de respuesta” representa la indicación de marcador predictivo que se regula por aumento de manera significativa en las muestras que son sensibles a la terapia (+), o se regula por aumento de manera significativa en las muestras que no son sensibles a la terapia (-);

“Tipo de especificidad” indica la importancia de TTP y/o el indicador de respuesta como indicador significativo del marcador predictivo;

55 “Rango” corresponde al proceso de determinar qué marcadores individuales se pueden utilizar en combinación para agrupar o clasificar una muestra, por ejemplo, como sensible o no sensible. El Rango está indicado como la clasificación de rango más baja identificada entre todos los métodos para cada uno de los marcadores predictivos. En la Tabla 3 en la que los marcadores predictivos son indicativos de sensible o no sensible a la inhibición del proteasoma o terapia de glucocorticoides, el rango indica el 60 rango más bajo a través de diversos métodos para muestras tratadas con bortezomib o dexametasona. Se utilizaron tres métodos de selección de características diferentes para determinar el mejor clasificador, y la determinación de rango: (1) prueba t, (2) Cambio múltiplo Agrupado (“PFC”), y (3) Prueba de Suma de Rangos de Wilcoxon.

65 Los marcadores predictivos de la invención se proporcionan en las Tablas 1A, 1B, 2A, 2B y 3. La Tabla 1 establece marcadores predictivos identificados que son identificadores específicos de respuesta o no respuesta a la terapia de inhibición de proteasoma (por ejemplo, bortezomib). La Tabla 1A proporciona

5 marcadores predictivos que son indicadores de regulación positiva de no respuesta y/o se correlacionan con el tiempo más corto hasta progresión. Los marcadores No. 1-547 en la Tabla 1A son marcadores predictivos nuevamente asociados, y los marcadores predictivos Nos. 548-657 han sido identificados previamente como marcadores asociados predictivos de no respuesta y/o correlación con tiempo más corto hasta progresión. Véase, Publicación de Patente Internacional No. WO04053066, publicada el 24 de junio de 2004. La Tabla 1B proporciona marcadores predictivos que son indicadores de respuesta regulados por aumento y/o se correlacionan con tiempo de progresión más largo. Los marcadores Nos. 658-876 en la Tabla 1B son marcadores predictivos recién asociados, y los marcadores predictivos Nos. 877-911 se han identificado previamente como marcadores asociados predictivos de respuesta y/o correlación con tiempo más largo hasta progresión. Véase, Publicación de Patente Internacional No. WO04053066, publicado el 24 de junio, 2004. La Tabla 2 establece marcadores predictivos identificados que son identificadores específicos de respuesta o no respuesta a la terapia con glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona). La Tabla 2A proporciona marcadores predictivos que son indicadores regulados por aumento de respuesta y/o se correlacionan con el tiempo más corto hasta progresión. Los marcadores No. 912-1062 en la Tabla 2A son marcadores predictivos recién asociados, y los marcadores predictivos Nos. 1063-1070 se han identificado previamente como marcadores asociados predictivos de no respuesta y/o correlación con tiempo más corto hasta progresión relacionada con respuesta del paciente en estadio avanzado al tratamiento con bortezomib. Véase, Publicación de Patente Internacional N° WO04053066, publicada el 24 de junio de 2004. La Tabla 2B proporciona marcadores predictivos que son indicadores de respuesta por aumento y/o correlacionan con tiempo más largo hasta progresión. Los marcadores No. 1071-1185 en la Tabla 2B son marcadores predictivos recién asociados, y los marcadores predictivos Nos. 1186-1202 se han identificado previamente como marcadores asociados predictivos de respuesta y/o correlación con tiempo más corto hasta la progresión relacionada con la respuesta del paciente en estadio avanzado al tratamiento con bortezomib. Véase, la Publicación de Patente Internacional N° WO04053066, publicada el 24 de junio de 2004. La Tabla 3 establece marcadores predictivos identificados que no son específicos a terapia de inhibición o tratamiento con glucocorticoides, más bien son indicadores de marcadores predictivos de respuesta/tiempo más largo hasta progresión (+) o no respuesta/tiempo más corto hasta progresión (-) con respecto a cualquiera de las terapias, y son indicadores de agresividad de enfermedad general. Los marcadores Nos. 1203-1423 en la Tabla 3 son marcadores predictivos recién asociados, y los marcadores predictivos Nos. 1424-1474 se han identificado previamente como marcadores asociados predictivos de no respuesta/correlación con el tiempo más corto hasta progresión y/o respuesta/correlación con tiempo más largo hasta progresión relacionada con la respuesta del paciente en estadio avanzado al tratamiento con bortezomib. Véase, Publicación de Patente Internacional N° WO04053066, publicada el 24 de junio de 2004.

35 Tabla 1. Identificación del marcador predictivo del inhibidor de proteasoma

40 1A Marcadores Predictivos Sobrerregulados Indicadores de Falta de Respuesta y/o Corto Tiempo para Progresión

No.	ID de grupo de sondas	Chip	Rep Public	Título	Símbolo genético	ID de Gen Entrez	Marcad or TTP	Marcad or de respue	Tipo de especificidad	Rango
1	220960_x_at	HG-U133A	NM_00983	Proteína ribosómica L22	RPL22	6146		-	resp	1
2	213941_x_at	HG-U133A	AI970731	Proteína ribosómica S7	RPS7	6201		-	resp	3
3	208752_x_at	HG-U133A	AI888672	Proteína tipo 1 de montaje de nucleosoma 1	NAP1L1	4673		-	resp	7
4	200017_at	HG-U133A	NM_002954	Proteína ribosómica S27a	RPS27A	6233		-	resp	8
5	21859_at	HG-U133A	NM_005767	Receptor purinérgico P2Y, proteína G acoplada, 5	P2RY5	10161		-	resp	8

ES 2 624 863 T3

6	200971_s_at	HG-U133A	NM_014445	Proteína del retículo endoplásmico 1 asociada a estrés	SERP1	27230		-	resp	9
7	201094_at	HG-U133A	NM_001032	Proteína ribosómica S29	RPS29	6235		-	resp	10
8	201256_at	HG-U133A	NM_004718	Tipo polipéptido de subunidad de citocromo c oxidasa VIIa 2	COX7A2L	9167		-	resp	11
9	233252_s_at	HG-U133B	AK024960	Proteína de unión a ARN perinuclear de espermátida	STRBP	55342		-	resp	13
10	208517_x_at	HG-U133A	NM_001207	Factor de transcripción básico 3	BTF3	689		-	resp	15
11	211939_x_at	HG-U133A	X74070	Factor de transcripción básico	BTF3	689		-	resp	16
12	201592_at	HG-U133A	NM_003756	Factor de iniciación de traducción eucariótica 3, subunidad 3 gamma, 40 kDa	EIF3S3	8667		-	resp	19
13	200018_at	HG-U133A	NM_001017	Proteína ribosómica S13	RPS13	6207		-	resp	20
14	224468_s_at	HG-U133B	BC006151	Proteína relacionada con la resistencia a múltiples fármacos	MGC13170	84798		-	resp	21
15	200074_s_at	HG-U133B	U16738	Proteína ribosómica L14	RPL14	9045		-	resp	22
16	201516_at	HG-U133A	NM_003132	Espermidina sintasa	SRM	6723		-	resp	22
17	213687_s_at	HG-U133A	BE968801	Proteína ribosómica L35a	RPL35A	6165		-	resp	22

18	2000781_s_at	HG-U133A	NM_001019	Proteína ribosómica S15a /// Proteína tipo 6 que	RPS15A /// ARL6IP	23204 /// 6210		-	resp	23
----	--------------	----------	-----------	--------------------------------------------------	-------------------	----------------	--	---	------	----

ES 2 624 863 T3

				interactúa con el factor ribosilación de ADP						
19	225794_s_at	HG-U13 3B	AV751709	Gen Hipotético apoyado por AL449243	LOC91689	91689		-	resp	24
20	200036_s_at	HG-U13 3B	NM_007104	Proteína ribosómica L10a	RPL10A	4736		-	resp	25
21	217491_x_at	HG-U13 3A	AF042165	Subunidad de citocromo c oxidasa VIIc	COX7C	1350		-	resp	25
22	204118_at	HG-U13 3A	NM_001778	antígeno CD48 (proteína de membrana de células B)	CD48	962		-	resp	26
23	221775_x_at	HG-U13 3A	BG152979	Proteína ribosómica L22	RPL22	6146		-	resp	26
24	200091_s_at	HG-U13 3A	AA999388	Proteína ribosómica S25	RPS25	6230		-	resp	27
25	200088_x_at	HG-U13 3B	AK026491	Proteína ribosómica L12	RPL12	6136		-	resp	28
26	208768_x_at	HG-U13 3A	D17652	Proteína ribosómica L22	RPL22	6146		-	resp	28
27	200010	HG-U13 3A	NM_000975	Proteína ribosómica L11	RPL11	6135		-	resp	29
28	213846_at	HG-U13 3A	AA382702	Subunidad de citocromo c oxidasa VIIc	COX7C	1350		-	resp	30
29	225795_at	HG-U13 3B	AV51709	Gen Hipotético apoyado por AL449243	LOC91689	91689		-	resp	30
30	20036_s_at	HG-U13 3A	NM_007104	Proteína ribosómica L10a	RPL10A	4736		-	resp	31
31	200034_s_at	HG-U13 3B	NM_000970	Proteína ribosómica L6	RPL6	6128		-	resp	32
32	211938_at	HG-U13 3A	BF247371	Factor de iniciación de traducción eucariótica 4B	EIF4B	1975		-	resp	32

ES 2 624 863 T3

33	227141_at	HG-U133B	AW205739	Proteína hipotética BC009514	LOC127253	127253		-	resp	34
34	225230_at	HG-U133A	AI735261	Proteína hipotética MGC54289	MGC54289	128338		-	resp	35
35	208697_s_at	HG-U133A	BC000734	Factor de iniciación de traducción eucariótica 3, subunidad 6 48kDa	EIF3S6	3646		-	resp	36
36	200005_at	HG-U133A	NM_003753	Factor de iniciación de traducción eucariótica 3, subunidad 7 zeta 66/67kDa	EIF2S7	8664		-	resp	44
37	209058_at	HG-U133A	AB002282	Factor relacionado con diferenciación endotelial 1	EDF1	8721		-	resp	47
38	201134_x_at	HG-U133A	NM_001867	Subunidad de citocromo c oxidasa VIIc	COX7C	1350		-	resp	48

39	225951_s_at	HG-U133B	AV756026		LOC440309		440309	-	resp	49
40	216342_x_at	HG-U133A	AL121916					-	resp	50
41	221475_s_at	HG-U133A	NM_002948	Proteína ribosómica L15	RPL15	6138		-	resp	50
42	200029_at	HG-U133B	NM_000981	Proteína ribosómica L19	RPL19	6143		-	resp	55
43	201773_at	HG-U133A	NM_015339	Neuroprotector dependiente de actividad	ADNP	23394		-	resp	56
44	200858_s_at	HG-U133A	NM_001012	Proteína ribosómica S8	RPS8	6202		-	resp	57
45	200005_at	HG-U133B	NM_003753	Factor de iniciación de traducción eucariótica 3, subunidad 7 zeta 66/67kDa	EIF3S7	8664		-	resp	58
46	200981_x_at	HG-U133A	NM_016592	Locus complejo GNAS	GNAS	2778		-	resp	59

ES 2 624 863 T3

47	203484_at	HG-U133A	NM_014302	Subunidad gamma Sec61	SEC61G	23480		-	resp	60
48	200047_s_at	HG-U133A	U16738	Proteína ribosómica L14	RPL14	9045		-	resp	61
49	224196_x_at	HG-U133B	AF161492	Proteína CGI-30	CGI-30	51611		-	resp	61
50	228622_s_at	HG-U133B	AW071239	DnaJ (Hsp40) homólogo, subfamilia C, elemento 4	DNAJCA	3338		-	resp	61
51	208635_x_at	HG-U133A	BF976260	Polipéptido alfa complejo asociado al polipéptido naciente	NACA	4666		-	resp	62
52	200705_s_at	HG-U133A	NM_001959	Factor de alargamiento de traducción eucariótica 1 beta 2	EEF1B2	1933		-	resp	66
53	200010_at	HG-U133B	NM_000975	Proteína ribosómica L11	RPL11	6135		-	resp	67
54	200013_at	HG-U133A	NM_000986	Proteína ribosómica L24	RPL24	6152		-	resp	69
55	200099_s_at	HG-U133B	AL356115	Proteína ribosómica S3A	RPS3A	6189		-	resp	71
56	200025_s_at	HG-U133B	NM_000988	Proteína ribosómica L27	RPL27	6155		-	resp	74
57	200091_s_at	HG-U133B	AA888388	Proteína ribosómica S25	RPS25	6230		-	resp	75
58	202231_at	HG-U133A	NM_006360	Proteína de célula dendrítica	GA17	10480		-	resp	76
59	217408_at	HG-U133A	AL050361	Proteína ribosómica mitocondrial S18B	MRPS18B	28973		-	resp	76
60	200626_s_at	HG-U133A	NM_018834	matrin 3	MATR3	9782		-	resp	78
61	213762_x_at	HG-U133A	AI452524	Proteína de motivo de unión de ARN, ligada a X	RBMX	27316		-	resp	80
62	200081_s_at	HG-U133B	BE741754	Proteína ribosómica S6	RPS6	6194		-	resp	81
63	213890_x_at	HG-U133A	AI2000589	Proteína ribosómica S16	RPS16	6217		-	resp	81
64	200099_s_at	HG-U133A	AL356115	Proteína ribosómica S3A	RPS3A	6189		-	resp	83

ES 2 624 863 T3

65	200002_at	HG-U133B	NM_007209	Proteína ribosómica L35	RPL35	11224		-	res p	87
66	200062_s_at	HG-U133A	L05095	Proteína ribosómica L30	RPL30	6156		-	res p	87
67	200018_at	HG-U133B	NM_000986	Proteína ribosómica L24	RPL24	6152		-	res p	88
68	200018_at	HG-U133B	NM_001017	Proteína ribosómica S13	RPS13	6207		-	res p	91
69	201622_at	HG-U133A	NM_014390	Dominio de nucleasa estafilocócica que contiene 1	SND1	27044		-	res p	92
70	200029_at	HG-U133A	NM_000981	Proteína ribosómica L19	RPL19	6143		-	res p	93
71	223015_at	HG-U133B	AF212241	Factor de iniciación de traducción eucariótica (Eif) 2ª	eIF2A	83939		-	res p	94
72	200624_s_at	HG-U133A	AA577695	Matrin 3	MATR3	9782		-	res p	96
73	212600_s_at	HG-U133A	AV727381	Proteína del núcleo ubiquinol-citocromo c reductasa II	UQCRC2	7385		-	res p	97
74	200034_s_at	HG-U133A	NM_000970	Proteína ribosómica L6	RPL6	6128		-	Res p pec tiva me nte	99
75	212042_x_at	HG-U133A	BG389744	Proteína ribosómica L7	RPL7	6129		-	res p	99
76	208319_s_at	HG-U133A	NM_006743	Proteína 3 de motivo de unión de ARN (RNP1, RRM)	RBM3	5935		-	res p	100
77	226296_s_at	HG-U133B	AK021626	Proteína mitocondrial ribosómica S15	MRPS15	64960		-	res p	101
78	223245_at	HG-U133B	AK024285	Proteína de unión a ARN perinuclear de espermátida	STRBP	55342		-	res p	102
79	200735_x_at	HG-U133A	NM_005594	Polipéptido alfa de complejo asociado al polipéptido naciente	NACA	4666		-	res p	103
80	201600_at	HG-U133A	NM_007273	Represor de la actividad del receptor de estrógenos	REA	11331		-	res p	109
81	203857_s_at	HG-U133A	NM_006810	Para proteína de disulfuro isomerasa relacionada	PDIR	10954		-	res p	109

ES 2 624 863 T3

82	212826_s_at	HG-U133A	AI961224	Familia de portadores de soluto 25 (portador mitocondrial, translocador de nucleótidos de adenina), elemento 6	SLC25A6	293		-	resp	111
83	203621_at	HG-U133A	NM_002492	NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 subcomplejo beta, 5, 16kDa	NDUFB5	4711		-	resp	112
84	200963_x_at	HG-U133A	NM_000993	Proteína ribosómica L31	RPL31	6160		-	resp	113
85	200909_s_at	HG-U133A	NM_001004	Proteína ribosómica, P2 extensa	RPLP2	6181		-	resp	114

86	217768_at	HG-U133A	NM_016039	Marco de lectura abierto 166 de Cromosoma 14	C14orf166	51637		-	resp	115
87	200936_at	HG-U133A	NM_000973	Proteína ribosómica L8	RPL8	6132		-	resp	117
88	214800_x_at	HG-U133A	R83000	Factor de transcripción básico 3	BTF3	689		-	resp	119
89	224935_at	HG-U133B	BG165815	Factor de iniciación de traducción eucariótica 2, subunidad 3 gamma, 52 kDa	EIF2S3	1968		-	resp	123
90	200823_x_at	HG-U133A	NM_000992	Proteína ribosómica L29	RPL29	6159		-	resp	125
91	216520_s_at	HG-U133A	AF072098	Proteína tumoral, controlada por traducción 1	TPT1	7178		-	resp	126
92	207040_s_at	HG-U133A	NM_003932	Supresión de la tumorigenicidad 13 (carcinoma de colon) (proteína que interacciona con Hsp70)	ST13	6767		-	resp	127
93	222993_at	HG-U133B	AF325707	Proteína ribosómica mitocondrial L37	MRPL37	51253		-	resp	127
94	200016_x_at	HG-U133B	NM_002136	Ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1	HNRPA1	3178		-	resp	128
95	202233_s_at	HG-U133A	NM_006004	Proteína de articulación de ubiquinol-citocromo c reductasa	UQCRH	7388		-	resp	128
96	217673_x_at	HG-U133A	AA650558	Locus complejo GNAS	GNAS	2778		-	resp	130

ES 2 624 863 T3

97	202515_at	HG-U133 A	BG251175	Discos, homólogo grande 1 (Drosophila)	DLG1	1739		-	res p	13 1
98	212967_x_at	HG-U133 A	AW148801	Proteína tipo 1 de ensamble de nucleosoma	NAP1L1	4673		-	res p	13 1
99	218213_s_at	HG-U133 A	NM_014206	Cromosoma 11 marco de lectura abierto 10	C11orf10	746		-	res p	13 3
100	228095_at	HG-U133 B	AA608749					-	res p	13 3
101	200062_s_at	HG-U133 B	L05095	Proteína ribosómica L30	RPL30	6156		-	res p	13 4
102	212273_x_at	HG-U133 A	AI591100	Locus complejo GNAS	GNAS	2778		-	res p	13 5
103	200055_at	HG-U133 B	NM_006284	TAF10 RNA polimerasa II, factor asociado a proteína de unión a caja TATA (TBP), 30 kDa	TAF10	6881		-	res p	13 6
104	222832_s_at	HG-U133 B	AA746206	Cromosoma 2 marco de lectura abierto 33	C2orf33	56947		-	res p	13 6

105	218147_s_at	HG-U133 A	NM_018446	Glicosiltransferasa 8 que contiene 1	GLT8D1	55830		-	res p	13 7
106	217927_at	HG-U133 A	NM_014041	subunidad 1 del complejo peptidasa de señal (S. cerevisiae)	SPCS1	28972		-	res p	13 9
107	200651_at	HG-U133 A	NM_006098	proteína tipo 1 de unión al nucleótido guanina (proteína G), beta polipéptido 2-	GNB2L1	10399		-	res p	14 0
108	201894_s_at	HG-U133 A	NM_001920	Receptor de secuencia de señal, alfa (proteína alfa asociada a translocon)	SSR1	6745		-	res p	14 0
109	201894_s_at	HG-U133 A	NM_019059	Translocasa de membrana mitocondrial externa 7 homóloga (levadura) /// proteína hipotética LOC201725	TOMM7 /// LOC201725	201725 /// 54543		-	res p	14 1
110	28717_at	HG-U133 A	BC001669	Ensamble tipo de oxidasa (citocromo c) 1-	OXA1L	2018		-	res p	14 4
111	212995_x_at	HG-U133 A	BG255188	Proteína hipotética FLJ14346	FLJ14346	80097		-	res p	14 5

ES 2 624 863 T3

11 2	203113_s_at	HG- U133 A	NM_001960	Factor de alargamiento de traducción eucariótica 1 delta (proteína de intercambio del nucleótido guanina)	EEF1D	1936	-	res p	14 7
11 3	213041_s_at	HG- U133 A	BE798517	Sintasa ATP, transporte H+, complejo F1 mitocondrial, subunidad delta	ATP5D	513	-	res p	14 7
11 4	204944_at	HG- U133 A	NM_002841	Proteína tirosina fosfatasa, tipo receptor, G	PTPRG	5793	-	res p	14 9
11 5	224615_x_at	HG- U133 B	AL110115	Histocompatibilidad (menor) 13	HM13	81502	-	res p	14 9
11 6	225547_at	HG- U133 B	BG169443	U87HG mARN, secuencia completa			-	res p	15 0
11 7	223671_x_at	HG- U133 B	AF248965	Proteína CGI-30	CGI-30	51611	-	res p	15 1
11 8	21402_s_at	HG- U133 A	AW071997	Proteína ribosómica L22	RPL22	6146	-	res p	15 2
11 9	200094_s_at	HG- U133 B	AI004246	Factor de alargamiento de traducción eucariótica 2	EEF2	1938	-	res p	15 3
12 0	200017_at	HG- U133 B	NM_002954	Proteína ribosómica S27a	6233	6233	-	res p	15 4
12 1	200012_x_at	HG- U133 B	NM_000982	Proteína ribosómica L21	6144	6144	-	res p	15 6
12 2	200016_x_at	HG- U133 A	NM_002136	Ribonucleoproteína heterogénea nuclear A1	3178	3178	-	res p	15 7

12 3	224523_s_at	HG- U133 B	BC006475	Proteína hipotética MGC4308	MGC4308	84319	-	res p	15 7
12 4	204102_s_at	HG- U133 A	NM_001961	Factor de alargamiento de traducción eucariótica 2	EEF2	1938	-	res p	16 1
12 5	200025_s_at	HG- U133 A	NM_000988	Proteína ribosómica L27	RPL27	6155	-	res p	16 2
12 6	221263_s_at	HG- U133 A	NM_031287	Factor de corte y empalme 3b, subunidad 5, 10kDa	SF3B5	83443	-	res p	16 3
12 7	210027_s_at	HG- U133 A	M80261	APEX nucleasa (enzima de reparación del ADN multifuncional) 1	APEX1	328	-	res p	16 4
12 8	220994_s_at	HG- U133 A	NM_014178	Proteína de unión a sintaxina 6 (amisina)	STXBP6	29091	-	res p	16 6

ES 2 624 863 T3

129	209397_at	HG-U133A	BC000147	Enzima málica 2, dependiente de ADN (+) -, mitocondrial	ME2	4200	-	resp	167
130	223847_s_at	HG-U133B	AF267855	Retículo endoplásmico-golgi compartimento intermedio proteína de 32 kDa	KIAA1181	57222	-	resp	168
131	223246_s_at	HG-U133B	BC002693	Proteína de unión a ARN perinuclear de espermátida	STRBP	55342	-	resp	169
132	224439_x_at	HG-U133B	BC005966	Proteína anular 7	RNF7	9616	-	resp	169
133	211666_x_at	HG-U133A	L22453	Proteína ribosómica L3	RPL3	6122	-	resp	171
134	218101_s_at	HG-U133A	NM_004549	NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1, subcomplejo desconocido, 2, 14,5 kDa	NDUFC2	4718	-	resp	172
135	207628_s_at	HG-U133A	NM_017528	Región del cromosoma del síndrome de Williams Beuren 22	WBSCR22	1140149	-	resp	173
136	200093_s_at	HG-U133B	N32864	Proteína de unión a nucleótidos de la tríada histidina 1	HINT1	3094	-	resp	174
137	201106_at	HG-U133A	NM_002085	Glutación peroxidasa 4 (fosfolípido hidroperoxidasa)	GPX4	2879	-	resp	174
138	201593_s_at	HG-U133A	AV716798	Ortólogo probable de respuesta inmediata del ratón, eritropoyetina	LEREPO4	55854	-	resp	175
139	211971_s_at	HG-U133A	AI6536008	Rico en leucina, que contiene Motivo PPR	LRPPRC	10128	-	resp	178
140	214173_x_at	HG-U133A	AW514900	Marco de lectura abierto 2 de cromosoma 19	C19orf2	8725	-	resp	178
141	208887_at	HG-U133A	BC000733	Factor de iniciación de traducción eucariótica 3, subunidad 4 delta, 44kDa	EIF3S4	8666	-	resp	180
142	216570_x_at	HG-U133A	AL096829				-	resp	181

ES 2 624 863 T3

143	212085_at	HG-U133A	AA916851	Familia de portadores de soluto 25 (portador mitocondrial, translocador de nucleótidos de adenina), elemento 6	SLC25A6	293	-	resp	182
144	218927_s_at	HG-U133A	NM_018641	Carbohidrato (condroitina 4) sulfotransferasa 12	CHST12	55501	-	resp	183
145	235721_at	HG-U133B	N62126	deltex 3 homólogo (Drosophila)	DTX3	196403	-	resp	184
146	218146_at	HG-U133A	NM_018446	Glicosiltransferasa 8 que contiene 1	GLT8D1	55830	-	resp	185
147	200094_s_at	HG-U133A	AI004246	Factor de alargamiento de traducción eucariótica 2	EEF2	1938	-	resp	186
148	211662_s_at	HG-U133A	L08666	Canal de aniones dependiente de voltaje 2	VDAC2	7417	-	resp	186
149	218774_at	HG-U133A	NM_014026	Enzima de desencapsulación, de eliminador	DCPS	28960	-	resp	188
150	227558_at	HG-U133B	AI570531	Homólogo de chromobox 4 (homólogo de la clase Pc, Drosophila)	CBX4	8535	-	resp	190
151	209059_s_at	HG-U133A	AB002282	Factor 1 relacionado con diferenciación endotelial	EDF1	8721	-	resp	191
152	201784_s_at	HG-U133A	NM_14267	Proteína ácida pequeña	SMAP	10944	-	resp	192
153	218684_at	HG-U133A	NM_004182	Transcripción expresada ubiquitosamente	UXT	8409	-	resp	193
154	218684_at	HG-U133A	NM_018103	Leucina rica que contiene 5	LRR5	55144	-	resp	194
155	200967_at	HG-U133A	NM_000942	Peptidilprolil isomerasa B (ciclofilina B)	PPIB	5479	-	resp	196
156	219293_s_at	HG-U133A	NM_013341	Proteína de unión a GTP PTD004	PTD004	29789	-	resp	200
157	213864_s_at	HG-U133A	AI985751	Proteína tipo 1 de ensamble de nucleosoma 1-	NAP1L1	4673	-	resp	202
158	217926_at	HG-U133A	NM_014047	Proteína HSPC023	HSPC023	28974	-	resp	205
159	208746_x_at	HG-U133A	AF0700655	Sintasa ATP, transporte H ⁺ , complejo F0 mitocondrial, subunidad g	ATP5L	10632	-	resp	207

ES 2 624 863 T3

160	229742_at	HG-U133B	AA420989	LOC145853 Hipotética	LOC145853	145853	-	res p	207
161	207585_s_at	HG-U133A	NM_001001	Proteína tipo ribosómica L36a-	RPL36AL	6166	-	res p	208
162	214271_x_at	HG-U133A	AA281332	Proteína ribosómica L12	RPL12	6136	-	res p	210
163	213080_x_at	HG-U133A	BF214492	Proteína ribosómica L5	RPL5	6125	-	res p	213
164	222229_x_at	HG-U133A	AL121871	Proteína ribosómica /// similar a Proteína ribosómica L26 60S	RPL26 /// LOC400055 /// 441073 /// LOC441073	400055 /// 441073 /// 6154	-	res p	213
165	224932_at	HG-U133B	AI814909	Marco de lectura abierto 16 de cromosoma 22	C22orf16	400916	-	res p	214
166	200055_at	HG-U133A	NM_006284	TAF10 ARN polimerasa II, caja de proteínas de unión TATA (TBP)- factor asociado, 30kDa	TAF10	6881	-	res p	215
167	225220_at	HG-U133B	BF340290	clon de CADN IMAGE: 4184613, cds parcial			-	res p	218
168	221476_s_at	HG-U133A	AF279903	Proteína ribosómica L15	RPL15	6138	-	res p	219
169	223165_s_at	HG-U133B	BC004469	Inositol hexafosfato quinasa 2	IHPK2	51447	-	res p	221
170	229803_s_at	HG-U133B	AI347000	Nudix (motivo ligado al difosfato de nucleósido X) - motivo tipo 3	NUDT3	11165	-	res p	223
171	200048_s_at	HG-U133B	NM_006694	Punto de interrupción de translocación de salto	JTB	10899	-	res p	228
172	209330_s_at	HG-U133A	D55674	ribonucleoproteína nuclear heterogénea D (proteína 1 de unión a ARN de elemento rico en AU, 37 kDa)	HNRPD	3184	-	res p	230
173	213860_x_at	HG-U133A	AW268585	Caseína quinasa 1, alfa 1	CSNK1A1	1452	-	res p	231
174	200006_at	HG-U133A	NM_007262	Enfermedad de Parkinson (autosómica recesiva, inicio temprano) 7	PARK7	11315	-	res p	232
175	213086_s_at	HG-U133A	BF341845	Caseína quinasa 1, alfa 1	CSNK1A1	1452	-	res p	232
176	226331_s_at	HG-U133B	AA583817	Proteína ribosómica S16	RPS16	6217	-	res p	235
177	200038_s_at	HG-U133A	NM_000985	Proteína ribosómica L17	RPL17	6139	-	res p	237
178	208620_at	HG-U133A	U24223	Poli (rC) proteína de unión 1	PCBP1	5093	-	res p	238
179	200811_at	HG-U133A	NM_001280	Proteína de unión al ARN inducible en frío	CIRBP	1153	-	res p	239

ES 2 624 863 T3

180	208669_s_at	HG-U133A	AF109873	Inhibidor CREBBP/EP300 1	CRI1	23741	-	res p	240
181	215227_x_at	HG-U133A	BG035989	Fosfatasa ácida 1, soluble	ACP1	52	-	res p	244
182	202961_s_at	HG-U133A	NM_004889	sintasa ATP, H + transporte complejo mitocondrial F0, subunidad f, isoforma 2	ATP5J2	9551	-	res p	247
183	200048_s_at	HG-U133A	NM_006694	Punto de interrupción de translocación de salto	JTB	10899	-	res p	248
184	200093_s_at	HG-U133A	N32864	Proteína de unión a nucleótidos de la tríada histidina 1	HINT1	3094	-	res p	250
185	209009_at	HG-U133A	BC001169	Esterasa D/formilglutación hidrolasa	ESD	2098	-	res p	252
186	202649_x_at	HG-U133A	NM_001022	Proteína ribosómica S19	RPS19	6223	-	res p	254
187	213801_x_at	HG-U133A	AW304232	Proteína ribosómica SA /// similar a receptor de laminina 1	RPSA /// LOC388524	388521 /// 3921	-	res p	254
188	222580_at	HG-U133B	AK023596	Proteína de dedo de zinc 644	ZNF644	84146	-	res p	256
189	200669_s_at	HG-U133A	NM_003340	Enzima de conjugación de ubiquitina E2D3 (Homólogo de UBC4/5, levadura)	UBE2D3	7323	-	res p	257
190	200038_s_at	HG-U133B	NM_000985	Proteína ribosómica L17	RPL17	6139	-	res p	258
191	222412_s_at	HG-U133B	AW150923	Receptor de secuencia de señal, gamma (proteína gamma asociada a translocon)	SSR3	6747	-	res p	259
192	201001_s_at	HG-U133A	BG164064	Enzima de conjugación de ubiquitina E2 variante 1	UBE2V1 /// Kua-UEV	387522 /// 7335	-	res p	260
193	209150_s_at	HG-U133A	U94831	Elemento 1 de superfamilia transmembrana 9	TM9SF1	10548	-	res p	263
194	216559_x_at	HG-U133A	AL050348	Ribonucleoproteína heterogénea nuclear A1	HNRPA1	3178	-	res p	265
195	225063_at	HG-U133B	BF568780	Célula estromal de médula ósea derivada tipo ubiquitina	BMSC-UbP	84993	-	res p	269
196	217790_s_at	HG-U133A	NM_007107	Receptor de secuencia de señal, gamma (proteína gamma asociada a translocon)	SSR3	6747	-	res p	271

ES 2 624 863 T3

197	211942_x_at	HG-U133A	BF979419	Proteína ribosómica L13a	RPL13A	23521	-	res p	275
198	212716_s_at	HG-U133A	AW083133	Factor de iniciación de traducción eucariótica 3, subunidad 12	EIF3S12	27335	-	res p	275
199	200990_at	HG-U133A	NM_005762	Motivo tripartito que contiene 28	TRIM28	10155	-	res p	276
200	239082_at	HG-U133B	BF437161				-	res p	275
201	224577_at	HG-U133B	AB033007	Retículo endoplásmico-golgi compartimento intermedio proteína de 32 kDa	KIAA1181	57222	-	res p	278
202	202785_at	HG-U133A	NM_005001	NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 subcomplejo alfa, 7, 14.5kDa	NDUFA7	4701	-	res p	279
203	213356_x_at	HG-U133A	AL568186	Nucleonucleoproteína nuclear heterogénea A1 /// similar a la ribonucleoproteína A1 nuclear heterogénea (Proteína desestabilizante de hélice) (proteína de unión de una sola hebra) (proteína de núcleo hnRNP A1) (HDP)	HNRPA1 /// LOC441507	3178 /// 441507	-	res p	279
204	200726_at	HG-U133A	NM_002710	Proteína fosfatasa 1, subunidad catalítica, isoforma gamma	PPP1CC	5501	-	res p	280
205	201781_s_at	HG-U133A	AL558532	Proteína de interacción del receptor de hidrocarburo de arilo	AIP	9049	-	res p	282
206	227711_at	HG-U133B	BG150433	Proteína FLJ32942 hipotética	FLJ32942	121355	-	res p	283
207	201002_s_at	HG-U133A	U39361	Enzima de conjugación de ubiquitina E2 variante 1	UBE2V1 /// Kua-UEV	387522 /// 7335	-	res p	284
208	200032_s_at	HG-U133B	NM_000661	Proteína ribosómica L9	RPL9	6133	-	res p	285
209	227134_at	HG-U133B	AI341537	Sinaptotagmina tipo 1	SYTL1	84958	-	res p	288
210	213129_s_at	HG-U133A	AI970157	Proteína de sistema de división de glicina H (portador	GCSH	2653	-	res p	292

ES 2 624 863 T3

				aminometilo)					
21 1	225706_at	HG- U133B	AI761989	Transcripción 1 inducida por glucocorticoide	GLCCI1	11326 3	-	res p	29 3
21 2	200002_at	HG- U133A	NM_007209	Proteína ribosómica L35	RPL35	11224	-	res p	29 4
21 3	223193_x _at	HG- U133B	AF201944	Proteína dependiente de crecimiento y la transformación	E2IG5	26355	-	res p	29 7
21 4	200022_at	HG- U133B	NM_000979	Proteína ribosómica L18	RPL18	6141	-	res p	29 8
21 5	200088_x _at	HG- U133A	AK026491	Proteína ribosómica L12	RPL12	6136	-	res p	29 9
21 6	225700_at	HG- U133B	AC006042	Transcripción 1 inducida por glucocorticoide	GLCCI1	11326 3	-	res p	30 0
21 7	209787_s _at	HG- U133A	BC001282	Dominio de unión nucleosómica del grupo de alta movilidad 4	HMGNA4	10473	-	res p	30 1
21 8	200081_s _at	HG- U133A	BE741754	Proteína ribosómica S6	RPS6	6194	-	res p	30 3
21 9	224345_x _at	HG- U133B	AF107495	Proteína dependiente de crecimiento y transformación	E2IGS	26355	-	res p	30 4
22 0	209329_x _at	HG- U133A	BC000587	Proteína Hipotética MGC2198	MGC2198	19228 6	-	res p	30 7
22 1	217773_s _at	HG- U133A	NM_002489	NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 subcomplejo alfa, 4.9 kDa	NDUFA4	4697	-	res p	30 8
22 2	201665_x _at	HG- U133A	NM_001021	Proteína ribosómica S17	RPS17	6218	-	res p	30 9
22 3	200674_s _at	HG- U133A	NM_000994	Proteína ribosómica L32	RPL32	6161	-	res p	31 1
22 4	202209_at	HG- U133A	NM_014463	LSM3 homólogo, U6 pequeño ARN nuclear asociado (S. cerevisiae)	LSM3	27258	-	res p	31 1
22 5	229563_s _at	HG- U133B	BG231561	Proteína ribosómica L10a	RPL10A	4736	-	res p	31 2
22 6	200057_s _at	HG- U133B	NM_007363	Dominio no POU que contiene, unión de octámero	NONO	4841	-	res p	31 3
22 7	212352_s _at	HG- U133A	BE780075	Proteína de tráfico de transmembrana	TMP21	10972	-	res p	31 3
22 8	221972_s _at	HG- U133A	AL571362	precursor Cab45 de proteína de unión a calcio	Cab45	51150	-	res p	31 4
22 9	226386_at	HG- U133	BG397444	Marco de lectura abierto 30 de cromosoma 14	C7orf30	11541 6	-	res p	31 5
230	200741_s _at	HG- U133A	NM_0010 30	Proteína ribosómica S27 (Metalopanstimulin a 1)	RPS27	6232	-	res p	317

ES 2 624 863 T3

231	226073_at	HG-U133B	BE857362	Proteína Hipotética LOC219854	LOC219854	219854	-	resp	318
232	238026_at	HG-U133B	AI458020				-	resp	318
233	207871_s_at	HG-U133A	NM_018412	Supresión de tumorigenicidad 7	ST7	7982	-	resp	323
234	213376_at	HG-U133A	AI656706	Dedo de zinc y dominio que contiene BTB 1	ZBTB1	22890	-	resp	323
235	200891_s_at	HG-U133A	NM_003144	Receptor de secuencia de señal, alfa (proteína alfa asociada a translocon)	SSR1	6745	-	resp	324
236	223157_at	HG-U133B	BC004894	Marco de lectura abierto 14 cromosoma 4	C4orf14	84273	-	resp	324
237	225606_at	HG-U133B	AI949179	11 tipo BCL2 (facilitador de apoptosis)	BCL2L11	10018	-	resp	327
238	200968_s_at	HG-U133A	NM_000942	Peptidilprolil isomerasa B (ciclofilin B)	PPIB	5479	-	resp	328
239	213414_s_at	HG-U133A	BE259729	Proteína ribosómica S19	RPS19	6223	-	resp	330
240	226845_s_at	HG-U133B	AL036350	Proteína del complejo helicasa/primasa	LOC150678	150678	-	resp	331
241	212460_at	HG-U133A	BE738425	Marco de lectura abierto 147 del cromosoma 14	C14orf147	171546	-	resp	332
242	231530_s_at	HG-U133B	BG150085	Marco de lectura abierto 1 del cromosoma 11	C11orf1	64776	-	resp	332
243	219762_s_at	HG-U133A	NM_015414	Proteína ribosómica L36	RPL36	25873	-	resp	333
244	213897_s_at	HG-U133A	AI832239	Proteína mitocondrial ribosómica L23	MRPL23	6150	-	resp	335
245	200682_s_at	HG-U133A	BG531983	Enzima conjugadora de ubiquitina E2L3	UBE2L3	7332	-	resp	342
246	203338_at	HG-U133A	NM_006246	Proteína fosfatasa 2, subunidad reguladora B (B56), ypsilon isoforma	PPP2R5E	5529	-	resp	343
247	224936_at	HG-U133B	BE252813	Factor de iniciación de traducción eucariótica 2, subunidad 3 gamma, 52kDa	EIF2S3	1968	-	resp	343
248	228690_s_at	HG-U133B	AI743115	NADH deshidrogenasa (ubiquinona) subcompleto 1 alfa, 11, 14.7 kDa	NDUFA11	126328	-	resp	344
249	208645_s_at	HG-U133A	AF116710	Proteína ribosómica S14	RPS14	6208	-	resp	345
250	202737_s_at	HG-U133A	NM_012321	LSM4 homólogo, U6 pequeño ARN nuclear Asociado (S. cerevisiae)	LSM4	25804	-	resp	346
251	212790_x_at	HG-U133A	BF942308	Proteína ribosómica L13a	RPL13A	23521	-	resp	346
252	227126_at	HG-U133B	AI857788	Lugar transcrito			-	resp	347
253	200707_at	HG-	NM_002743	Proteína Cinasa C	PRKCSH	5589	-	resp	349

ES 2 624 863 T3

		U133A		sustrato 80K-H						
254	226453_at	HG-U133B	BF982002	Proteína AYP1	AYP1	84153	-	resp	350	
255	223191_at	HG-U133B	AF151037	Cromosoma 14 marco de lectura abierto 112	C14orf112	51241	-	resp	352	
256	204246_s_at	HG-U133A	NM_007234	Dinactina 3 (p22)	DCTN3	11258	-	resp	353	
257	208907_s_at	HG-U133A	BC005373	Proteína ribosómica mitocondrial S18B	MRPS18B	28973	-	resp	353	
258	203095_at	HG-U133A	NM_002453	Factor de iniciación de traducción mitocondrial 2	MTIF2	4528	-	resp	356	
259	221700_s_at	HG-U133A	AF348700	Producto de fusión de Proteína ribosómica de ubiquitina A-52 1	UBA52	7311	-	resp	356	
260	200095_x_at	HG-U133B	AA320764	Proteína ribosómica S10	RPS10	6204-	-	resp	358	
261	208826_x_at	HG-U133A	U27143	Proteína de unión a nucleótidos de tríada histidina 1	HINT1	3094	-	resp	358	
262	226236_at	HG-U133B	BF675218	Gen Hipotético apoyado por AF147354	LOC388789	388789	-	resp	358	
263	217774_s_at	HG-U133A	NM_016404	Proteína hipotética HSPC152	HSPC152	51504	-	resp	359	
264	200089_s_at	HG-U133B	AI953886	Proteína ribosómica L4	RPL4	6124	-	resp	361	
265	202300_at	HG-U133A	NM_006402	Proteína de interacción del virus x de la hepatitis B	HBXIP	10542	-	resp	365	
266	210470_x_at	HG-U133A	BC003129	Dominio no POU que contiene, unión de octámero	NONO	4841	-	resp	367	
267	200092_s_at	HG-U133B	BF216701	Proteína ribosómica L37	RPL37	6167	-	resp	368	
268	200716_x_at	HG-U133A	NM_012423	Proteína ribosómica L13a	RPLI3A	23521	-	resp	369	
269	210434_x_at	HG-U133A	AF151056	Interrupción de ruptura de translocación de salto	JTB	10899	-	resp	372	
270	200819_s_at	HG-U133A	NM_001018	Proteína ribosómica S15	RPS15	6209	-	resp	373	
271	201049_s_at	HG-U133A	NM_022551	Proteína ribosómica S18	RPS18	6222	-	resp	373	
272	201922_at	HG-U133A	NM_014886	TGF beta-proteína nuclear inducible 1	TINP1	10412	-	resp	374	
273	201113_at	HG-U133A	NM_003321	factor de alargamiento de traducción Tu, mitocondrial	TUFM	7284	-	resp	375	
274	206174_s_at	HG-U133A	NM_002721	Proteína fosfatasa 6, subunidad catalítica	PPP6C	5537	-	resp	380	
275	203720_s_at	HG-U133A	NM_001983	Reparación de división complementaria de deficiencia de reparación de roedores, grupo de complementación 1 (incluye la secuencia antisentido superpuesta)	ERCC1	2067	-	resp	381	
276	223034_s_at	HG-U133B	BC000152	Marco de lectura abierto 43 de cromosoma 1	C1orf43	25912	-	resp	385	

ES 2 624 863 T3

277	200092_s_at	HG-U133A	BF216701	Proteína ribosómica L37	RPL37	6167	-	resp	387
278	217729_s_at	HG-U133A	NM_001130	Potenciador amino-terminal de la división	AES	166	-	resp	392
279	202467_s_at	HG-U133A	NM_004236	La subunidad 2 homóloga fotomorfogénica constitutiva COP9 (Arabidopsis)	COPS2	9318	-	resp	393
280	208066_s_at	HG-U133A	NM_001514	Factor de transcripción general IIB	GTF2B	2959	-	resp	395
281	207721_x_at	HG-U133A	NM_005340	Proteína de unión a nucleótidos de la tríada histidina 1	HINT1	3094	-	resp	397
282	214687_x_at	HG-U133A	AK026577	Aldolasa A, fructosa-bisfosfato	ALDOA	226	-	resp	398
283	213969_x_at	HG-U133A	BF683426	Proteína ribosómica L29	RPL29	6159	-	resp	400
284	221524_s_at	HG-U133A	AF272036	Relación GPT relacionada con Ras D	RRAGD	58528	-	resp	402
285	223376_s_at	HG-U133B	AB055977	Proteína cerebral I3	BRI3	25798	-	resp	404
286	203107_x_at	HG-U133A	NM_002952	Proteína ribosómica S2	RPS2	6187	-	resp	405
287	202514_at	HG-U133A	AW139131	Discos, homólogo grande 1 (Drosophila)	DLGI	1739	-	resp	406
288	208756_at	HG-U133A	U36764	Factor de iniciación de traducción eucariótica 3, subunidad 2 beta, 36kDa	EIF3S2	8668	-	resp	407
289	227525_at	HG-U133B	AA058770	Transcripción inducida por glucocorticoide 1	GLCCI1	113263	-	resp	411
290	22026Ls_at	HG-U133A	NM_018106	Dedo de zinc, dominio que contiene DHHC 4	ZDHHC4	55146	-	resp	412
291	217990_at	HG-U133A	NM_016576	Guanosina monofosfato reductasa 2	GMPR2	51292	-	resp	413
292	212391_x_at	HG-U133A	AI925635	Proteína ribosómica S3A	RPS3A	6189	-	resp	414
293	219033_at	HG-U133A	NM_024615	Poli (ADP-ribosa) polimerasa, elemento 8	PARP8	79668	-	resp	416
294	203034_s_at	HG-U133A	NM_000990	Proteína ribosómica L27a	RPL27A	6157	-	resp	418
295	208856_x_at	HG-U133A	BC003655	Proteína ribosómica, grande, P0	RPLPO	6175	-	resp	421
296	224767_at	HG-U133B	AL044126	Proteína ribosómica L37	RPL37	6167	-	resp	422
297	202758_s_at	HG-U133A	NM_003721	Proteína que contiene ankirina asociada al factor X regulador	RFXANK	8625	-	resp	424
298	223436_s_at	HG-U133B	BC005133	TARN acoplado 2' fosfotransferasa 1	MGC11134	83707	-	resp	427
299	203190_at	HG-U133A	NM_002496	NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S proteína 8, 23kDa (NADH-coenzima Q reductasa)	NDUFS8	4728	-	resp	428
300	200818_at	HG-U133A	NM_001697	sintasa ATP, transporte H +,	ATP50	539	-	resp	430

ES 2 624 863 T3

				complejo mitocondrial F1, subunidad O (proteína que confiere sensibilidad a oligomicina)					
301	227228_s_at	HG-U133B	AB040942	KIAA1509	KIAA1509	440193	-	resp	430
302	234000_s_at	HG-U133B	AJ271091	Transcripción inducida por butirato 1	HSPC121	51495	-	resp	432
303	205849_s_at	HG-U133A	NM_006294	Proteína de unión a ubiquinol-citocromo e reductasa	UQCRB	7381	-	resp	436
304	226165_at	HG-U133B	BF674436	Gen Hipotético apoyado por BC055092	LOC401466	401466	-	resp	438
305	220942_x_at	HG-U133A	NM_014367	Proteína dependiente de crecimiento y transformación	E2IG5	26355	-	resp	440
306	231870_s_at	HG-U133B	BG291007	Proteína CGI-07	CGI-07	51068	-	resp	440
307	212270_x_at	HG-U133A	BG168283	Proteína ribosómica L17	RPL17	6139	-	resp	443
308	212773_s_at	HG-U133A	BG165094	Translocasa de la membrana mitocondrial externa 20 homólogo (levadura)	TOMM20	9804	-	resp	443
309	222785_x_at	HG-U133	AJ250229	Marco de lectura abierto del cromosoma 11	C11orf1	64776	-	resp	443
310	222497_x_at	HG-U133B	AL520719	NMD3 homólogo (S. cerevisiae)	NMD3	51068	-	resp	444
311	200933_x_at	HG-U133A	NM_001007	Proteína ribosómica S4, ligada a X	RPS4X	6191	-	resp	448
312	226650_at	HG-U133B	AI984061	Proteína hipotética LOC90637	LOC90637	90637	-	resp	453
313	200031_s_at	HG-U133B	NM_001015	Proteína ribosómica S11	RPS11	6205	-	resp	454
314	217747_s_at	HG-U133A	NM_001013	Proteína ribosómica S9	RPS9	6203	-	resp	454
315	211720_x_at	HG-U133A	BC005863	Proteína ribosómica, grandes, P0	RPLPO	6175	-	resp	455
316	203403_s_at	HG-U133A	NM_005977	Proteína anular (tipo C3H2C3) 6	RNF6	6049	-	resp	457
317	215963_x_at	HG-U133	Z98200				-	resp	459
318	218034_at	HG-U133A	NM_016068	Dominio de repetición de tetratricopéptido 11	TTC11	51024	-	resp	460
319	218258_at	HG-U133A	NM_015972	Polimerasa (ARN) I polipéptido D, 16k kDa	POLR1D	51082	-	resp	462
320	201154_x_at	HG-U133A	NM_000968	Proteína ribosómica L4	RPL4	6124	-	resp	463
321	200846_s_at	HG-U133A	NM_002708	Proteína fosfatasa 1, subunidad catalítica, isoforma alfa	PPP1CA	549	-	resp	464
322	217313_at	HG-U133A	AC004692				-	resp	465
323	211061_s_at	HG-U133A	BC006390	Manosil (alfa 1,6) glicoproteína beta 1,2 N acilglucosaminiltransferasa	MGAT2	4247	-	resp	467
324	216383_at	HG-U133A	U52111	Proteína ribosómica L18a	RPL18A	6142	-	resp	470

ES 2 624 863 T3

325	222467_s_at	HG-U133B	AK023950	Marco de lectura 23 del cromosoma 11 abierto	C11orf23	55291	-	resp	471
326	202276_at	HG-U133A	NM_006304	Malformación dividida de maho/pie (ectrodactili) tipo 1	SHFM1	7979	-	resp	480
327	65588_at	HG-U133A	AA827892	LOC388796 Hipotético	LOC388796	388796	-	resp	481
328	234339_s_at	HG-U133B	AF296124	Gen de la región candidata supresora de tumor de glioma 2	GLTSCR2	29997	-	resp	484
329	211487_x_at	HG-U133A	BC004886	Proteína ribosómica S17	RPS17	6218	-	resp	492
330	201406_at	HG-U133A	NM_021029	Proteína ribosómica L36a	RPL36A	6173	-	resp	494
331	212537_x_at	HG-U133A	BE733979	Proteína ribosómica L17	RPL17	6139	-	resp	495
332	220647_s_at	HG-U133A	NM_016565	Proteína E2IG2	E2IG2	51287	-	resp	502
333	200717_x_at	HG-U133A	NM_000971	Proteína ribosómica L7	RPL7	6129	-	resp	504
334	223461_at	HG-U133B	AF151073	Familia de dominio TBCI, elemento 7	TBCID7	51256	-	resp	506
335	207831_x_at	HG-U133A	NM_013407	Desoxihiposina sintasa	DHPS	1725	-	resp	508
336	201119_s_at	HG-U133A	NM_004074	Citocromo e oxidasa subunidad 8A (ubicua)	COX8A	1351	-	resp	509
337	206782_s_at	HG-U133A	NM_005528	DnaJ (Hsp40) homólogo, subfamilia C, elemento 4	DNAJC4	3338	-	resp	509
338	218836_at	HG-U133A	NM_024839	Ribonucleasa P 21kDa subunidad	RPP21	79897	-	resp	510
339	200084_at	HG-U133B	BE748698	Pequeña proteína ácida	SMAP	10944	-	resp	513
340	201033_x_at	HG-U133A	NM_001002	Proteína ribosómica, grandes, P0	RPLPO	6175	-	resp	514
341	222212_s_at	HG-U133A	AK001105	Homólogo de seguro de longevidad LAG1 2 (S. cerevisiae)	LASS2	29956	-	resp	515
342	202029_x_at	HG-U133A	NM_000999	Proteína ribosómica L38	RPL38	6169	-	resp	518
343	208910_s_at	HG-U133A	L04636	Componente de complemento 1, q proteína de unión de subcomponente	C1QBP	708	-	resp	520
344	217816_s_at	HG-U133A	NM_020357	Proteína nuclear que contiene PEST	PCNP	57092	-	resp	521
345	210646_x_at	HG-U133A	BC001675	Proteína ribosómica L13a	RPL13A	23521	-	resp	527
346	223423_at	HG-U133B	BC000181	Receptor acoplado a proteína G 160	GPR160	26996	-	resp	532
347	209091_s_at	HG-U133A	AF263293	Endofilina B1 de tipo SH3-GRB2	SH3GLB1	51100	-	resp	533
348	200809_x_at	HG-U133	NM_000976	Proteína ribosómica L12	RPL12	6136	-	resp	541
349	224068_x_at	HG-U133B	U39402	Proteína del motivo de unión al ARN 22	RBM22	55696	-	resp	541
350	200032_s_at	HG-U133A	NM_000661	Proteína ribosómica L9	RPL9	6133	-	resp	548
351	227990_at	HG-U133B	AA843238	Etapa II factor de corte y empalme SLU7	SLU7	10569	-	resp	548
352	223038_s_at	HG-U133B	BG479856	Marco de lectura abierto 14 de	C12orf14	58516	-	resp	558

ES 2 624 863 T3

				cromosoma 12						
353	224930_x_at	HG-U133B	BE559788	Proteína ribosómica L7a	RPL7A	6130	-	resp	558	
354	218401_s_at	HG-U133A	NM_012482	Proteína de dedo de zinc 281	ZNF281	23528	-	resp	561	
355	213588_x_at	HG-U133A	AA838274	Proteína ribosómica L14	RPL14	9045	-	resp	566	
356	226816_s_at	HG-U133B	AI745170	Proteína KIAA1143	KIAA1143	57456	-	resp	566	
357	212397_at	HG-U133A	AL137751	Radixina	RDX	5962	-	resp	568	
358	200084_at	HG-U133A	BE748698	Pequeña proteína ácida	SMAP	10944	-	resp	570	
359	202983_at	HG-U133A	AI760760	Regulador de cromatina relacionado con SWI/SNF, asociado a matriz, dependiente de actina, subfamilia a, Elemento 3	SMARCA3	6596	-	resp	571	
360	201338_x_at	HG-U133A	NM_002097	Factor de transcripción general IIIA	GTF3A	2971	-	resp	573	
361	214182_at	HG-U133A	AA243143				-	resp	573	
362	200689_x_at	HG-U133A	NM_001404	Factor de alargamiento de traducción eucariótica 1 gamma	EEF1G	1937	-	resp	577	
363	225002_s_at	HG-U133B	BE349022	Factor modificador de sulfatasa 2			-	resp	582	
364	210024_s_at	HG-U133A	AB017644	Enzima de conjugación de ubiquitina E2E3 (homólogo UBC4/5, levadura)	UBE2E3	10477	-	resp	588	
365	200089_s_at	HG-U133A	AI953886	Proteína ribosómica L4	RPL4	6124	-	resp	594	
366	217256_x_at	HG-U133A	Z98950				-	resp	594	
367	200926_at	HG-U133A	NM_001025	Proteína ribosómica S23	RPS23	6228	-	resp	596	
368	225237_s_at	HG-U133B	BF435123	homólogo Musashi 2 (Drosophila)	MSI2	124540	-	resp	598	
369	203517_at	HG-U133A	NM_006554	metaxina 2	MTX2	10651	-	resp	602	
370	200929_at	HG-U133A	NM_006827	Proteína de tráfico de transmembrana,	TMP21	10972	-	resp	614	
371	203897_at	HG-U133A	BE963444	Proteína hipotética A-211C6.1	LOC57149	57149	-	resp	621	
372	224479_s_at	HG-U133B	BC006235	Proteína ribosómica mitocondrial L45	MRPL45	84311	-	resp	623	
373	223244_s_at	HG-U133B	AF217092	Proteína asociada a diferenciación 13kDa	DAP13	55967	-	resp	625	
374	208699_x_at	HG-U133A	BF696840	Tranesquetolasa (síndrome de Wernicke-Korsakoff)	TKT	7086	-	resp	626	
375	200892_s_at	HG-U133A	BC000451	Factor de corte y empalme, rico en arginina/serina 10 (homólogo del transformador 2, Drosophila)	SFRS10	6434	-	resp	636	
376	228089_x_at	HG-	H72927	Similares a RIKEN	LOC37439 5	374395	-	resp	637	

ES 2 624 863 T3

		U133B		cADN 1810059022						
377	202736_s_at	HG-U133A	AA112507	LSM4 homólogo, U6 pequeño ARN nuclear asociado (<i>S. cerevisiae</i>)	LSM4	25804	-	resp	641	
378	217906_at	HG-U133A	NM_014315	Dominio kelch que contiene 2	KLHDC2	23588	-	resp	644	
379	224703_at	HG-U133B	AI814644				-	resp	646	
380	218930_s_at	HG-U133A	NM_018374	Proteína hipotética FLJ 11273	FLJ11273	54664	-	resp	651	
381	200810_s_at	HG-U133A	NM_001280	Proteína de unión al ARN inducible en frío	CIRBP	1153	-	resp	652	
382	225312_at	HG-U133B B	AV704551	Dominio COMM que contiene 6	COMMD6	170622	-	resp	654	
383	210101_x_at	HG-U133A	AF257318	Endofilina B1 de tipo dominio SH3-GRB2	SH3GLB1	51100	-	resp	656	
384	222452_s_at	HG-U133B	AA74171	Proteína hipotética SP192	SP192	60313	-	resp	658	
385	202163_s_at	HG-U133A	AF302110	Aminoácido-semialdehído deshidrogenasa-fosfopanteteinil transferasa	AASDHPPT	60496	-	resp	662	
386	211710_x_at	HG-U133A	BC005817	Proteína ribosómica L4	RPL4	6124	-	resp	663	
387	202343_x_at	HG-U133A	NM_001862	Subunidad citocromo c oxidasa Vb	COX5B	1329	-	resp	667	
388	208097_s_at	HG-U133A	NM_030755	Dominio que contiene tioredoxina	TXNDC	81542	-	resp	680	
389	217339_x_at	HG-U133A	AJ275978	Cáncer/antígeno de testículo 1B	CTAG1B	1485	-	resp	4	
390	202469_s_at	HG-U133A	AU149367	División y factor específico de poliadenilación 6, 68kDa	CPSF6	11052	-	resp	38	
391	214548_x_at	HG-U133A	AF064092	Locus complejo GNAS	GNAS	2778	-	resp	138	
392	200780_x_at	HG-U133A	NM_000516	Locus complejo GNAS	GNAS	2778	-	resp	190	
393	224972_at	HG-U133B	BF381837	Marco de lectura abierto 52 de cromosoma 20	C20orf52	140823	-	resp	198	
394	208833_s_at	HG-U133A	AF119662	Ataxina 10	ATXN10	25814	-	resp	280	
395	202107_s_at	HG-U133A	NM_004526	Deficiencia de mantenimiento MCM2 minicromosoma 2, mitotina (<i>S. cerevisiae</i>)	MCM2	4171	-	TTP	8	
396	210766_s_at	HG-U133A	AF053640	Segregación cromosómica CSE1 1-like (levadura)	CSE1L	1434	-	TTP	9	
397	221601_s_at	HG-U133A	AI084226	Regulador de apoptosis inducida por Fas	TOSO	9214	-	TTP	15	
398	209568_s_at	HG-U133A	AF186779	Estimulador tipo 1 de disociación de nucleótido guanina Ral	RGLI	23179	-	TTP	17	
399	201555_at	HG-U133A	NM_002388	Deficiencia de mantenimiento de minicromosoma 3 MCM3 (<i>S. cerevisiae</i>)	MCM3	4172	-	TTP	21	
400	212563_at	HG-	BG491842	Bloque de	BOP1	23246	-	TTP	23	

ES 2 624 863 T3

		U133A		proliferación 1						
401	221602_s_at	HG-U133A	AF057557	Regulador de apoptosis inducida por Fas	TOSO	9214	-	TTP	25	
402	200608_s_at	HG-U133A	NM_006265	Homólogo RAD21 (S.pombe)	RAD21	5885	-	TTP	26	
403	202589_at	HG-U133A	NM_001071	Timidilato sintetasa	TYMS	7298	-	TTP	33	
404	201930_at	HG-U133A	NM_005915	Deficiencia de mantenimiento del minicromosoma 6 MCM6 (homólogo MIS5, S. pombe) (S. cerevisiae)	MCM6	4175	-	TTP	34	
405	201726_at	HG-U133A	BC003376	ELAV tipo 1 (embrionario letal, visión anormal, Drosophila) (antígeno Hu)	ELAVL1	1994	-	TTP	36	
406	217821_s_at	HG-U133A	AF118023	Proteína de unión al dominio WW 11	WBP11	51729	-	TTP	44	
407	216237_s_at	HG-U133A	AA807529	Deficiencia en mantenimiento de minicromosomas 5 MCM5, ciclo de división celular 46 (S. cerevisiae)	MCM5	4174	-	TTP	45	
408	201589_at	HG-U133A	D80000	SMC1 mantenimiento estructural tipo 1 de los cromosomas 1-(levadura)	SMC1L1	8243	-	TTP	46	
409	213911_s_at	HG-U133A	BF718636	familia de histonas H2A, elemento Z	H2AFZ	3015	-	TTP	47	
410	208766_s_at	HG-U133A	BC001449	Ribonucleoproteína nuclear heterogénea R	HNRPR	10236	-	TTP	54	
411	226547_at	HG-U133B	AI817830	Histona acetiltransferasa MYST (leucemia monocítica) 3	MYST3	7994	-	TTP	56	
412	221952_x_at	HG-U133A	AB037814	KIAA1393	KIAA1393	57570	-	TTP	60	
413	202642_s_at	HG-U133A	NM_003496	proteína asociada al dominio de transformación/transcripción	TRRAP	8295	-	TTP	64	
414	218350_s_at	HG-U133A	NM_015895	Geminin, inhibidor de replicación del ADN	GMNN	51053	-	TTP	69	
415	225827_at	HG-U133B	AI832074	Factor de iniciación de traducción eucariótica 2C, 2	EIF2C2	27161	-	TTP	70	
416	223024_at	HG-U133B	AL562950	Complejo de proteína relacionada con adaptador 1, subunidad mu 1	AP1M1	8907	-	TTP	72	
417	210983_s_at	HG-U133A	AF279900	deficiencia de mantenimiento del minicromosoma 7 MCM7 (S. cerevisiae)	MCM7	4176	-	TTP	75	
418	200045_at	HG-U133B	NM_001090	Casete de unión a ATP, subfamilia F (GCN20), elemento 1	ABCF1	23	-	TTP	77	
419	212316_at	HG-U133A	AA502912	Nucleoporina 210 kDa	NUP210	23225	-	TTP	79	

ES 2 624 863 T3

420	200882_s_at	HG-U133A	NM_002810	Subunidad 26S de proteasoma (prosome, macropaina), no ATPasa, 4	PSMD4	5710	-	TTP	80
421	201639_s_at	HG-U133A	NM_013291	División y factor específico de poliadenilación 1, 160 kDa	CPSF1	29894	-	TTP	83
422	213893_x_at	HG-U133A	AA161026	Segregación postreñiótica en aumento 2-tipo 5	PMS2L5	5383	-	TTP	84
423	226936_at	HG-U133B	BG492359	Clon de CADN IMAGE: 4452583, cds parcial	C6orf173		-	TTP	88
424	228245_s_at	HG-U133B	AW594320	Ovostatina /// similar a ovostatina-2	OVOS/// LOC440080	408186 /// 440080	-	TTP	89
425	225655_at	HG-U133B	AK025578	Tipo Ubiquitina, que contiene PHD y dominios de dedo anular, 1	UHRF1	29128	-	TTP	91
426	223516_s_at	HG-U133B	AF216754	Marco de lectura abierto 49 del cromosoma 6	C6orf49	29964	-	TTP	97
427	201128_s_at	HG-U133A	NM_001096	ATP citrato liasa	ACLY	47	-	TTP	100
428	208821_at	HG-U133A	104564	Pequeños polipéptidos ribonucleoprotéicos nucleares B y B1	SNRPB	6628	-	TTP	102
429	200090_at	HG-U133B	BG168896	Farnesiltransferasa, caja CAAX, alfa	FNTA	2339	-	TTP	105
430	218437_s_at	HG-U133A	NM_020347	Factor de transcripción de cremallera de leucina tipo 1	LZTFL1	54585	-	TTP	106

431	225549_at	HG-U133B	BF129093	DEAD (Asp-Glu-Ala-ASJ>) polipéptido de caja 6	DDX6	1656	-	TTP	107
432	201180_s_at	HG-U133A	J03198	Proteína de unión a nucleótido guanina (proteína G), polipéptido de actividad inhibidora alfa 3	GNAI3	2773	-	TTP	108
433	235242_at	HG-U133B	BE739287	CADN FLJ41375 fis, clon BRCAN2007700			-	TTP	110
434	225834_at	HG-U133B	AL135396	Similar al gen de cADN de RIKEN 2700049P18	MGC57827	389835	-	TTP	112
435	200098_s_at	HG-U133B	T33068	Subunidad compleja de anafase promotora 5	ANAPC5	51433	-	TTP	121
436	210543_s_at	HG-U133A	U34994	Proteína quinasa, ADN-activado, catalítico.	PRKDC	5591	-	TTP	126
437	213378_s_at	HG-U133A	AI983033	DEAD/H (Asp - Glu - Ala - Asp/His) polipéptido 11 (homólogo de helicasa tipo CHL1-, S. cerevisiae)	DDX11	1663	-	TTP	131
438	220448_at	HG-U133A	NM_022055	Canal de potasio, subfamilia K,	KCNK12	56660	-	TTP	136

ES 2 624 863 T3

				elemento 12					
439	228273_at	HG-U133B	BG165011	Proteína hipotética FLJ11029	FLJ11029	55771	-	TTP	140
440	222988_s_at	HG-U133A	AF151020	Proteína transmembrana 9	TMEM9	252839	-	TTP	146
441	209773_s_at	HG-U133A	BC001886	Ribonucleótido reductasa M2 polipéptido	RRM2	6241	-	TTP	148
442	202715_at	HG-U133A	NM_004341	Carbamoilfosfato sintetasa 2, aspartato transcarbamilasa y dihidroorotasa	CAD	790	-	TTP	152
443	202171_at	HG-U133A	AU146275	Proteína de dedo de zinc 161	ZNF161	7716	-	TTP	155
444	203999_at	HG-U133A	AV731490	Sinaptotagmina I	SYT1	6857	-	TTP	159
445	214526_x_at	HG-U133A	NM_005394				-	TTP	160
446	212282_at	HG-U133A	BF038366	Proteína hipotética MAC30	MAC30	27346	-	TTP	164
447	202779_s_at	HG-U133A	NM_014501	Enzima de conjugación de ubiquitina E2S	UBE2S	27338	-	TTP	166

448	A201115_at	HG-U133A	NM_00623	Polimerasa (dirigida por ADN), delta 2, subunidad reguladora 50kDa	POLD2	5425	-	TTP	174
449	214756_x_at	HG-U133A	AB017004				-	TTP	180
450	200853_at	HG-U133A	NM_002106	H2A familia de histonas, elemento Z	H2AFZ	3015	-	TTP	182
451	200098_s_at	HG-U133A	T33068	Anafase promotora de la subunidad 5	ANAPC5	51433	-	TTP	184
452	225244_at	HG-U133B	AA019893	Proteína SVAP1	IMAGE34 51454	116841	-	TTP	187
453	213122_at	HG-U133A	AI096375	TSPY-tipo 5	TSPYL5	85453	-	TTP	193
454	211714_x_at	HG-U133A	BC005838	Tubulina, polipéptido beta	TUBB	203068	-	TTP	197
455	212350_at	HG-U133A	AB029031	TBC1 (tre - 2/USP6, BUB2, cdc16) familia de dominio, elemento 1	TBC1D1	23216	-	TTP	199
456	215714_s_at	HG-U133A	AF254822	Regulador de cromatina relacionado con SWI/SNF, asociado a matriz, dependiente de actina	SMARCA4	6597	-	TTP	203
457	204053_x_at	HG-U133A	U0906180	Homólogo de fosfatasa y tensina (mutado en múltiples cánceres avanzados 1)	PTEN	5728	-	TTP	206
458	212058_at	HG-U133A	AI184562	Proteína SR140 asociada a U2	SR140	23350	-	TTP	208
459	225265_at	HG-U133B	AI580100	Motivo de unión a ARN, proteína de interacción de hebra sencilla 1	RBMS1	5937	-	TTP	212
460	212281_s_at	HG-U133A	BF038366	Proteína hipotética MAC30	MAC30	27346	-	TTP	213
461	228361_at	HG-U133B	AL561296	Factor de transcripción E2F 2	E2F2	1870	-	TTP	215
462	208974_x_at	HG-U133A	BC003572	Kariopherin (importin) beta 1	KPNB1	3837	-	TTP	221

ES 2 624 863 T3

463	201652_at	HG-U133A	NM_006837	Subunidad 5 homóloga fotomorfológica constitutiva COP9 (Arabidopsis)	COPS5	10987	-	TTP	224
464	222398_s_at	HG-U133B	BC002360	proteína específica de U5 snRNP, 116 kD	U5-116KD	9343	-	TTP	228
465	212610_at	HG-U133A	U79291	Proteína tirosina fosfatasa, no receptor tipo 11 (síndrome de Noonan 1)	PTPN11	230	-	TTP	230
466	222987_s_at	HG-U133B	NM_016456	Proteína transmembrana 9	TMEM9	252839	-	TTP	231
467	241224_x_at	HG-U133B	AA770014	Gen de región crítica de síndrome de Down 8	DSCR8	84677	-	TTP	232

468	207057_at	HG-U133A	NM_004731				-	TTP	233
469	209026_x_at	HG-U133A	AF141349	Tubulina, polipéptido beta	TUBB	203068	-	TTP	237
470	200773_x_at	HG-U133A	NM_002823	Protimosina, alfa (secuencia génica 28)	PTMA	5757	-	TTP	241
471	204033_at	HG-U133A	NM_004237	Receptor de hormonas tiroideas interactor 13	TRIP13	9319	-	TTP	242
472	225068_at	HG-U133B	AK024412	kelch-tipo 12 (Drosophila)	KLHL12	59349	-	TTP	245
473	203022_at	HG-U133A	NM_006397	Ribonucleasa H2, subunidad grande	RNASEH2 A	10535	-	TTP	249
474	213720_s_at	HG-U133A	AI831675	Regulador de cromatina relacionado con SWI/SNF, asociado a matriz, dependiente de actina, subfamilia a, elemento 4	SMARCA4	6597	-	TTP	251
475	225081_s_at	HG-U133B	AK022955	Factor de transcripción RAM2	RAM2	55536	-	TTP	255
476	201680_x_at	HG-U133A	NM_015908	Proteína de resistencia de arsano a la ARS2	ARS2	51593	-	TTP	256
477	223065_s_at	HG-U133B	BC003074	Terminal N como STARD3	STARD3N	83930	-	TTP	257
478	205436_s_at	HG-U133A	NM_002105	familia de histonas H2A, elemento X	H2AFX	3014	-	TTP	263
479	213069_at	HG-U133A	AI148659	Homólogo de HEG	HEG	57493	-	TTP	267
480	200073_s_at	HG-U133A	M94630	Ribonucleoproteína nuclear heterogénea D (proteína 1 de unión a ARN de elemento rico en AU, 37 kDa)	HNRPD	3184	-	TTP	269
481	200060_s_at	HG-U133B	BC001659	Proteína de unión a ARN S1, dominio rico en serina	RNPS1	10921	-	TTP	270
482	205124_at	HG-U133A	NM_005919	factor potenciador de la transcripción 2 de caja MADS, polipéptido B (factor potenciador de miocitos 2B)	MEF2B	4207	-	TTP	275
483	206052_s_at	HG-U133A	NM_006527	Proteína de unión del tallo-lazo (histona)	SLBP	7884	-	TTP	276

ES 2 624 863 T3

484	222619_at	HG-U133B	AU150752	Proteína de dedo de Zinc 281	ZNF281	23528	-	TTP	277
485	225684_at	HG-U133B	BG496998				-	TTP	284
486	202362_at	HG-U133A	NM_002884	RAP1A, elemento de familia oncogénica RAS	RAP1A	5906	-	TTP	286

487	221505_at	HG-U133A	AW612574	Fosfoproteína nuclear 32 ácida (rico en leucina) 32 familia, elemento E	ANP32E	81611	-	TTP	291
488	213947_s_at	HG-U133A	AI867102	Nucleoporina 210 kDa	NUP210	23225	-	TTP	18
489	209188_x_at	HG-U133A	BC002809	Bajo regulador de transcripción 1, unión de TBP (cofactor negativo 2)	DR1	1810	-	TTP	98
490	210243_s_at	HG-U133A	AF038661	UDP-Gal: betaGlcNAc beta 1,4-Galactosiltransferasa, polipéptido 3	B4GALT3	8703	-	TTP	162
491	205449_at	HG-U133A	NM_013299	dominio de homología 1 Sac3 (<i>S. cerevisiae</i>)	SHD1	29901	-	TTP	170
492	217988_at	HG-U133A	NM_021178	Ciclina B1 que interactúa con la proteína 1	CCNB1IP1	57820	-	TTP/r esp	4
493	205361_s_at	HG-U133A	AI718295	Prefoldina 4	PFDN4	5203	-	TTP/r esp	7
494	202605_at	HG-U133A	NM_000181	Glucoronidasa beta	GUSB	2990	-	TTP/r esp	9
495	225315_at	HG-U133B	BF344406	Proteína ribosómica mitocondrial L21	MRPL21	219927	-	TTP/r esp	9
496	225261_x_at	HG-U133B	AJ238376	Tpo TH1 (<i>Drosophila</i>)	TH1L	51947	-	TTP/r esp	10
497	223474_at	HG-U133B	AI932310	Marco de lectura 4 de cromosoma 14 abierto	C1orf4	64207	-	TTP/r esp	12
498	216306_x_at	HG-U133A	X62006	Proteína de unión al tracto polipirimínico 1	PTBP1	5725	-	TTP/r esp	14
499	201066_at	HG-U133A	NM_001916	Citocromo c-1	CYC1	1537	-	TTP/r esp	16
500	202189_x_at	HG-U133A	NM_002819	Proteína de unión al tracto polipirimínico 1	PTBP1	5725	-	TTP/r esp	20
501	211470_x_at	HG-U133A	BC002397	Proteína de unión al tracto polipirimínico 1	PTBP1	5725	-	TTP/r esp	22
502	225006_x_at	HG-U133B	AJ238379	Tipo TH1 (<i>Drosophila</i>)	TH1L	51947	-	TTP/r esp	24
503	201754_at	HG-U133A	NM_004374	Subunidad de citocromo c oxidasa Vic	COX6C	1345	-	TTP/r esp	27
504	212015_x_at	HG-U133A	BF690062	Proteína de unión al tracto polipirimínico 1	PTBP1	5725	-	TTP/r esp	29
505	41577_at	HG-U133A	AB020630	Proteína fosfatasa 1, reguladora (inhibidor) subunidad 16B	PPP1R16B	26051	-	TTP/r esp	31
506	225865_x_at	HG-U133B	AJ238374	Tipo TH1 (<i>Drosophila</i>)	TH1L	51947	-	TTP/r esp	40
507	211271_x_at	HG-U133A	BC004383	Proteína de unión al tracto polipirimínico 1	PTBP1	5725	-	TTP/r esp	42

ES 2 624 863 T3

508	200040_at	HG-U133B	NM_006559	Dominio Kh que contiene, unión de ARN, transducción de señal asociada 1	KHDRBS1	10657	-	-	TTP/r esp	43
509	211755_s_at	HG-U133A	BC005960	Sintasa ATP, H + transporte complejo mitocondrial FO, subunidad b isoforma 1	ATP5F1	515	-	-	TTP/r esp	48
510	222445_at	HG-U133B	AK025831	Familia portadora de soluto 39 (transportador de zinc), elemento 9	SLC39A9	55334	-	-	TTP/r esp	48
511	226434_at	HG-U133B	BF000655	Proteína hipotética MGC22793	MGC22793	221908	-	-	TTP/r esp	50
512	202596_at	HG-U133A	BC000436	Endosulfina alfa	ENSA	2029	-	-	TTP/r esp	52
513	203739_at	HG-U133A	NM_006526	Proteína de dedo de zinc 217	ZNF217	7764	-	-	TTP/r esp	53
514	211987_at	HG-U133A	NM_001068	Topoisomerasa (ADN) II beta 180 kDa	TOP2B	7155	-	-	TTP/r esp	59
515	217492_s_at	HG-U133A	AF023139	Homólogo de fosfatasa y tensina (mutado en múltiples cánceres avanzados 1)	PTEN	5728	-	-	TTP/r esp	65
516	223354_x_at	HG-U133B	BC003191	Marco de lectura abierto 33 de cromosoma 2	C2orf33	56947	-	-	TTP/r esp	67
517	210792_x_at	HG-U133A	AF03311	Proteína de unión a CD-27 (Siva)	SIVA	10572	-	-	TTP/r esp	71
518	209187_at	HG-U133A	AW516932	regulador por descenso de transcripción 1, unión de TBP (cofactor negativo 2)	DR1	1810	-	-	TTP/r esp	73
519	226032_at	HG-U133B	AU153405	Caspasa 2, cisteína proteasa relacionada con la apoptosis (célula precursora neural expresada, disminuida en el desarrollo 2)	CASP2	835	-	-	TTP/r esp	74
520	201493_s_at	HG-U133A	BE778078	homólogo de Pumilio 2 (Drosophila)	PUM2	23369	-	-	TTP/r esp	78
521	20431_s_at	HG-U133A	NM_005016	Proteína de unión a poli (Rc) 2	PCBP2	5094	-	-	TTP/r esp	86
522	202720_a	HG-U133A	NM_015641	Transcripción derivada del testículo (dominios 3 LIM)	TES	26136	-	-	TTP/r esp	94
523	212279_at	HG-U133A	BE779865	Proteína hipotética MAC 30	MAC30	27346	-	-	TTP/r esp	103
524	211858_x_at	HG-U133A	AF088184	Locus complejo GNAS	GNAS	2778	-	-	TTP/r esp	115
525	226574_at	HG-U133B	AI872384	Componente paraspeckle 1 /// pseudos gen de fosfatasa de lípido inositol homólogo TPTE y PTEN	PSPC1 /// LOC374991	3744927-781 /// 55269	-	-	TTP/r esp	119
526	201390_s_at	HG-U133A	NM_001320	Cain kinasa 2, polipéptido beta	CSNK2B	1460	-	-	TTP/r esp	123
527	211940_x_a	HG-U133A	BE869922	Histona H3, familia 3A	H3F3A	3020	-	-	TTP/r esp	134

ES 2 624 863 T3

528	223231_at	HG-U133B	AF212250	Dominio TatD DNasa que contiene 1	TATDN1	83940	-	-	TTP/r esp	134
529	225222_at	HG-U133B	AI243268	transcripción 1 abundante en hipocampo	HIAT1	64645	-	-	TTP/r esp	139
530	212315_s_at	HG-U133A	AA502912	Nucleoporina 210 kDa	NUP210	23225	-	-	TTP/r esp	149
531	216515_x_at	HG-U133A	AL121585	Potimosina, Alfa (secuencia de genes 28)	PTMA	5757	-	-	TTP/r esp	153
532	201019_s_at	HG-U133A	NM_001412	Factor de iniciación de traducción eucariótica 1A, ligado a X	EIF1AX	1964	-	-	TTP/r esp	168
533	222230_s_at	HG-U133A	AK022248	Actina relacionada con proteína 10 homóloga (S. cerevisiae)	ACTR10	55860	-	-	TTP/r esp	173
534	222992_s_at	HG-U133B	AF261090	NADH deshidrogenasa (Ubiquinona 1 beta subcomplex, 9, 22 kDa)	NDUFB9	4715	-	-	TTP/r esp	176
535	201901_s_at	HG-U133A	Z14077	Factor de transcripción YY1	YY1	7528	-	-	TTP/r esp	196
536	202487_s_at	HG-U133A	NM_012412	familia de histonas H2A, elemento V	H2AFV	94239	-	-	TTP/r esp	209
537	207614_s_at	HG-U133A	NM_003592	Cullin 1	CUL1	8454	-	-	TTP/r esp	210
538	202495_at	HG-U133A	NM_003192	chaperona específica a tubulina c	TBCC	6903	-	-	TTP/r esp	219
539	210949_s_at	HG-U133A	BC000533	Factor de iniciación de traducción eucariótica 3, subunidad 8, 110 kDa	EIF3S8	5663	-	-	TTP/r esp	234
540	218247_s_at	HG-U133A	NM_016626	Dominio de dedo anular y que contiene KH 2	RKHD2	51320	-	-	TTP/r esp	236
541	211931_s_at	HG-U133A	BG505670	Ribonucleoproteína A3 nuclear heterogénea	HNRPA3	220988	-	-	TTP/r esp	238
542	200647_x_at	HG-U133A	NM_003752	Factor de iniciación de traducción eucariótica 3, subunidad 8, 110 kDa	EIF3S8	8663	-	-	TTP/r esp	244
543	223091_x_at	HG-U133B	AF85660	marco de lectura abierto 33 de cromosoma 2	C2orf33	56947	-	-	TTP/r esp	244
544	215230_x_at	HG-U133A	AA679705	Factor de iniciación de traducción eucariótica 3, subunidad 8, 110 kDa	EIF3S8	8663	-	-	TTP/r esp	272
545	200893_at	HG-U133A	NM_004593	Factor de corte y empalme, rico en arginina/serina 10 (homólogo del transformador 2, Drosophila)	SFRS10	6434	-	-	TTP/r esp	285
546	218736_s_at	HG-U133A	NM_016271	Proteína de dedo anular 138	RNF138	51444	-	-	TTP/r esp	289
547	200844_s_at	HG-U133A	BE869583	Peroxirredoxina 6	PRDX6	9588	-	-	resp	292
548	200082_s_at	HG-U133A	AI805587	Proteína ribosómica S7	RPS7	6201	-	-	resp	1
549	224841_x_at	HG-	BF316352	Detención de	GAS5	60674	-	-	resp	1

ES 2 624 863 T3

		U133B		crecimiento específico 5					
550	200082_s_at	HG-U133B	AI805587	Proteína ribosómica S7	RPS7	6201	-	resp	2
551	206790_s_at	HG-U133A	NM_004545	NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 subcomplejo beta, 1, 7 kDa	NDUFB1	4707	-	resp	2
552	226835_x_at	HG-U133B	BG329175	Detención del crecimiento específico 5	GAS5	60674	-	resp	2
553	226835_s_at	HG-U133B	BG330520	Similar a RPE-espondina		441951	-	resp	3
554	224915_x_at	HG-U133B	AV756131	Similar a RPE-espondina		441951	-	resp	4
555	200937_s_at	HG-U133A	BG329175	Proteína ribosómica L5	RPL5	6125	-	resp	5
556	220755_s_at	HG-U133A	BG330520	Marco de lectura abierto 48 de cromosoma 6	C6orf48	50854	-	resp	11
557	201520_s_at	HG-U133A	AV756131	Factor de unión a la secuencia de ARN G rico en 1	GRSF1	2926	-	resp	14
558	217719_at	HG-U133A	NM_000969	Factor de iniciación de traducción eucariótica 3, proteína de interacción de la subunidad 6	EIF3S6IP	51386	-	resp	15
559	226227_x_at	HG-U133B	NM_016947	Similar a RPE-spondin		441951	-	resp	16
560	202232_s_at	HG-U133A	NM_006360	Proteína celular dendrítica	GA17	10480	-	resp	17
561	208796_s_at	HG-U133A	BC000196	Ciclina G1	CCNG1	900	-	resp	23
562	200023_s_at	HG-U133B	NM_003754	Factor de iniciación de traducción eucariótica 3, subunidad 5 epsilon, 47 kDa	EIF3S5	8665	-	resp	26
563	200834_s_at	HG-U133A	NM_001024	Proteína ribosómica S21	RPS21	6227	-	resp	27
564	201258_at	HG-U133A	NM_001020	Proteína ribosómica S16	RPS16	6217	-	resp	36
565	200023_s_at	HG-U133A	MN_003754	Factor de iniciación de traducción eucariótica 3. Subunidad 5 epsilon, 47 kDa	EIF3S5	8665	-	resp	40
566	225698_at	HG-U133B	BF314746	TIGA1	TIGA1	114915	-	resp	41
567	200024_at	HG-U133B	NM_001009				-	resp	58
568	221434_s_at	HG-U133A	NM_031210	Cromosoma 14 marco de lectura abierto 156	C14orf156	81892	-	resp	63
569	225190_x_at	HG-U133B	AW402660	Proteína ribosómica L35a	RPL35A	6165	-	resp	70
570	200024_at	HG-U133A	NM_001009				-	resp	71
571	20093_s_at	HG-U133A	NM_000687	S-adenosilhomocisteína hidrolasa	AHCY	191	-	resp	76
572	234875_at	HG-U133B	AJ224082				-	resp	84
573	225065_x_at	HG-	AI826279	Proteína hipotética	MGC40157	125144	-	resp	98

ES 2 624 863 T3

		U133B		MGC40157					
574	217969_at	HG-U133A	NM_013265	Marco de lectura abierto 2 de Cromosoma 11	C11orf2	738	-	resp	104
575	201653_at	HG-U133A	NM_005776	Homólogo de Cornichon (Drosophila)	CNIH	10175	-	resp	105
576	200019_s_at	HG-U133B	NM_001997	Virus del sarcoma murino de Finkel-Biskis-Reilly (FBR-MuSV) expresado de manera ubicua (derivado de zorro); Proteína ribosómica S30	FAU	2197	-	resp	107
577	200030_s_at	HG-U133A	NM_002635	Familia portadora de soluto 25 (portador mitocondrial, portador de fosfato), elemento 3	SLC25A3	5250	-	resp	112
578	216380_x_at	HG-U133A	AC005011				-	resp	121
579	2000826_at	HG-U133A	NM_004597	Polipéptido D2 de ribonucleoproteína nuclear pequeña 16,5 kDa	SNRPD2	6633	-	resp	122
580	200030_s_at	HG-U133B	NM_02635	Familia portadora de soluto 25 (portador mitocondrial, portador de fosfatasa), elemento 3	SLC25A3	5250	-	resp	124
581	221691_x_at	HG-U133A	AB042278	Nucleophosmina (nucleola fosfoproteína B23, numatrina)	NPM1	4869	-	resp	127
582	211937_at	HG-U133A	NM_001417	Factor de iniciación de traducción eucariótica 4B	EIFAB	1975	-	resp	132
583	208742_s_at	HG-U133A	U78303	El polipéptido asociado con Sin3, 18kDa	SAP18	10284	-	resp	146
584	222975_s_at	HG-U133B	NM_000980	Proteína ribosómica L18a	RPL18A	6142	-	resp	158
585	219030_at	HG-U133A	AI671747	Cromosoma 14 marco de lectura abierto 32	C14orf32	93487	-	resp	160
586	222975_s_at	HG-U133B	AI423180	NRAS corriente abajo	UNR	7812	-	resp	176
587	219030_at	HG-U133A	NM_016058	Proteína CGI – 121	CGI-121 protein	CGI-121	-	resp	189

588	201682_at	HG-U133A	NM_004279	Peptidasa (procesamiento mitocondrial) beta	PMPCB	9512	-	resp	195
589	207573_x_at	HG-U133A	NM_006476	Sintasa ATP, transporte H +, complejo F0 mitocondrial, subunidad g	ATP5L	10632	-	resp	206
590	209786_at	HG-U133A	BC001282	Dominio de unión nucleosómica del grupo de alta movilidad 4	HMG4	10473	-	resp	219
591	200019_s_at	HG-U133A	NM_001997	Virus del sarcoma murino de Finkel-Biskis-Reilly (FBR-MuSV) expresado de	FAU	2197	-	resp	236

ES 2 624 863 T3

				manera ubicua (derivado del zorro); Proteína ribosómica S30					
592	210453_x_at	HG-U133A	AL050277	Sintasa ATP, transporte H +, complejo F0 mitocondrial, subunidad g	ATP5L	10632	-	resp	248
593	226243_at	HG-U133B	BF590958	Similar a CG14903-PA		391356	-	resp	253
594	222465_at	HG-U133B	AF165521	Cromosoma 15 marco de lectura abierto 15	C15orf15	51187	-	resp	255
595	229050_s_at	HG-U133B	AL533103	Proteína hipotética MGC16037	MGC16307	84973	-	resp	294
596	217915_s_at	HG-U133A	NM_016304	Marco de lectura abierto 15 de cromosoma 15	C15orf15	51187	-	resp	296
597	201532_at	HG-U133A	NM_002788	Subunidad de proteasoma (prosome, macropaina), tipo alfa, 3	PSMA3	5684	-	resp	309
598	239237_at	HG-U133B	AI798822	LOC442534		442534	-	resp	322
599	202026_at	HG-U133A	NM_003002	Complejo de succinato deshidrogenasa, subunidad D, proteína de membrana integral	SDHD	6392	-	resp	325
600	221726_at	HG-U133A	BE250348	Proteína ribosómica L22	RPL22	6146	-	resp	326
601	201177_s_at	HG-U133A	NM_005499	subunidad 2 de la enzima activadora SUMO-1	UBA2	10054	-	resp	357
602	201892_s_at	HG-U133A	NM_000884	IMP (inosina monofosfatasa) deshidrogenasa 2	IMPDH2	3615	-	resp	360
603	200037_s_at	HG-U133B	NM_016587	Homólogo Chromobox 3 (HP1 gamma homólogo, Drosophila)	CBX3	11335	-	resp	368
604	216274_s_at	HG-U133A	N99438	SEC11-Tipo 1 (S. cerevisiae)	SEC11L1	23478	-	resp	376
605	214167_s_at	HG-U133A	AA555113	Proteína ribosómica, grande, P0	RPLP0	6175	-	resp	389
606	213738_s_at	HG-U133A	AI587323	Sintasa ATP, transporte H +, complejo F1 mitocondrial, subunidad alfa, isoforma 1, músculo cardíaco	ATP5A1	498	-	resp	424
607	222410_s_at	HG-U133B	AF121856	Clasificación nexin 6	SNX6	58533	-	resp	495
608	222784_at	HG-U133B	AJ249900				-	resp	496
609	200003_s_at	HG-U133B	NM_000991	Proteína ribosómica L28	RPL28	6158	-	resp	503
610	222427_s_at	HG-U133B	AK021413	Leucil-tARN Sintasa	LARS	51520	-	resp	516
611	2000715_x_at	HG-U133A	BC000514	Proteína ribosómica L13a	RPL13A	23521	-	resp	524
612	201554_x_at	HG-U133A	NM_004130	Glucogenina	GYG	2992	-	resp	526

ES 2 624 863 T3

613	200047_s_at	HG-U133B	NM_003403	Factor de transcripción YY1	YY1	7528	-	-	resp	529
614	215733_x_at	HG-U133A	AJ012833	Cáncer/antígeno testículo 2	CTAG2	30848	-	-	resp	3
615	201491_at	HG-U133A	NM_012111	AHA1, activador de choque térmico de proteína de 90kDa de homología de ATPasa 1 (levadura)	AHSA1	10598	-	-	TTP	266
616	210467_x_at	HG-U133A	BC003408	Familia de antígeno de Melanoma A, 12	MAGEA12	4111	-	-	TTP	283
617	210546_x_at	HG-U133A	U87459	Cáncer/antígeno de testículos1B /// cáncer/antígeno de testículos1 ^a	CTAG1B /// CTAG1A	1485 /// 246100	-	-	TTP/r esp	1
618	211674_x_at	HG-U133A	AF038567	Cáncer/antígeno de testículos1B /// cáncer/antígeno de testículos1 ^a	CTAG1B /// CTAG1A	1485 /// 246100	-	-	TTP/r esp	1
619	224985_at	HG-U133B	BE964484	Neuroblastoma RAS viral (v-ras) homólogo oncogen	NRAS	4893	-	-	TTP/r esp	2
620	200043_at	HG-U133A	NM_004450	Potenciadores de homólogo rudimentario (Drosophila)	ERH	2079	-	-	TTP/r esp	3
621	200043_at	HG-U133B	NM_004450	Potenciadores de homólogo rudimentario (Drosophila)	ERH	2079	-	-	TTP/r esp	13
622	222783_s_at	HG-U133B	BF516292	Unión de calcio modular relacionado con SPARSC 1	SMOC1	64093	-	-	TTP/r esp	21
623	211747_s_at	HG-U133A	BC005938	Homólogo de LSM5, asociado de ARN nuclear pequeña U6 (S. cerevisiae)	LSM5	23658	-	-	TTP/r esp	25
624	223358_s_at	HG-U133B	AW269834	Phosphodiesterase 7A	PDE7A	5150	-	-	TTP/r esp	37

625	2000921_s_at	HG-U133A	NM_001731	Gen de traslocación de célula B1, anti-proliferative	BTG1	694	-	-	TTP/r esp	67
626	200037_s_at	HG-U133A	NM_016587	Homólogo Cromobox 3 (homólogo HP1 gamma, Drosophila)	CBX3	11335	-	-	TTP/r esp	99
627	208743_s_at	HG-U133A	BC001359	Proteína de activación de Tirosina 3-mooxigenasa/triptofano 5-monooxigenasa, polipéptido beta	YWHAB	7529	-	-	TTP/r esp	118
628	201825_s_at	HG-U133A	AL572542	Proteína CGI-49	CGI-49	51097	-	-	TTP/r esp	143
629	200047_s_at	HG-U133A	NM_003403	Factor de transcripción YY1	YY1	7528	-	-	TTP/r esp	240
630	202591_s_at	HG-U133A	NM_003143	Proteína de unión de AND de hebra sencilla 1	SSBP1	6742	-	-	TTP/r esp	248
631	209036_s_at	HG-U133A	BC001917	Malato dehidrogenasa 2, NAD (mitocondrial)	MDH2	4191	-	-	resp	271
632	200949_x_at	HG-U133A	NM_001023	Proteína ribosómica S20	RPS20	6224	-	-	resp	30
633	219939_s_at	HG-U133A	NM_007158	Corriente arriba de NRAS	UNR	7812	-	-	resp	82
634	214003_x_at	HG-U133A	BF184532	Proteína ribosómica S20	RPS20	6224	-	-	resp	118

ES 2 624 863 T3

635	208764_s_at	HG-U133A	D13119	Sintasa ATP, transporte H +, complejo F0 mitocondrial, subunidad c (subunidad 9), isoforma 2	ATP5G2	517	-	resp	170
636	201011_at	HG-U133A	NM_002950	Riboforina I	RPN1	6184	-	resp	179
637	222035_s_at	HG-U133A	AI984479	Poli (A) polimerasa Alfa	PAPOLA	10914	-	resp	187
638	209066_x_at	HG-U133A	M26700	Ubiquinol-citocromo c reductasa proteína de unión	UQCRB	7381	-	resp	298
639	212807_s_at	HG-U133A	BF447105	Sortilin 1	SORT1	6272	-	resp	349
640	212266_s_at	HG-U133A	AW084582	Factor de corte y empalme, rico en arginina/resina 5	SFRS5	6430	-	resp	362
641	217846_at	HG-U133A	NM_005051	Glutaminil-tARN sintetasa	QARS	5859	-	resp	379
642	202579_x_at	HG-U133A	NM_006353	Dominio de unión nucleosómica del grupo de alta movilidad 4	HMGN4	10473	-	resp	451
643	202105_at	HG-U133A	NM_001551	Oroteína de unión a inmunoglobulina (CD79A) 1	IGBP1	3476	-	resp	599
644	203380_x_at	HG-U133A	NM_006925	Factor de corte y empalme, rico en arginina/serina 5	SFRS5	6430	-	resp	683
645	208668_x_at	HG-U133A	BC003689	Dominio de unión nucleosómica del grupo de alta movilidad 2	HMGN2	6151	-	TTP	67
646	212718_at	HG-U133A	BF797555	Poli (A) polimerasa Alfa	PAPOLA	10914	-	TTP	85
647	218233_s_at	HG-U133A	NM_017601	Marco de lectura abierto 49 de cromosoma 6	C6orf49	29964	-	TTP	127
648	218482_at	HG-U133A	NM_020189	Proteína E (y) 2	E(y)2	56943	-	TTP	226
649	218850_s_at	HG-U133A	NM_014240	dominios LIM que contienen 1	LIMD1	8994	-	TTP	264
650	230769_at	HG-U133B	AI916261	Proteína FLJ37099	FLJ37099	163259	-	TTP	1
651	207654_x_at	HG-U133A	NM_001938	Regulador en descenso de transcripción 1, unión TBP (cofactor negativo 2)	DR1	1810	-	TTP	227
652	210532_s_at	HG-U133A	AF116639	marco de lectura abierto 2 de cromosoma 14	C14orf2	9556	-	TTP/r esp	1
653	209899_s_at	HG-U133A	AF217197	Representante interactivo de la proteína de unión a fusibles	SIAHBP1	22827	-	TTP/r esp	4
654	211783_s_at	HG-U133A	BC06177	Metástasis asociada 1	MTA1	9112	-	TTP/r esp	55
655	201840_at	HG-U133A	NM_006156	Célula precursora neuronal expresada, desarrollada en descenso 8	NEDD8	4738	-	TTP/r esp	71
656	200920_s_at	HG-	AL535380	Gen de translocación	BTG1	694	-	TTP/r	87

ES 2 624 863 T3

		U133A		de células B 1, anti-proliferativo				esp	
657	222789_at	HG-U133B	R45958	Proteína básica de espermatita redonda 1	RSBN1	54665	-	-	TTP/r esp 222

ES 2 624 863 T3

1B Marcadores predictivos sobrerregulados indicadores de respuesta y/o largo tiempo a la prolgresión

No.	ID fr grupo de sondas	Chi p	Rep Public	Título	Símbolo genético	ID de Gen Entre z	TTP Marca dor	Marc ador de respu esta	Tipo de especifici dad	Ran go
658	219073_s_at	HG-U133A	NM_017784	Análogo a la proteína ligante de oxisterol 10	OSBPL10	114884	+	+	Resp	116
659	227168_at	HG-U133B	BF475488	Gen Hipotético apoyado por AK098833	LOC440823	4408223		+	Resp	3
660	204122_at	HG-U133A	NM_003332	Proteína de unión a la proteína tirosina quinasa TYRO	TYROBP	7305		+	Resp	6
661	909101_at	HG-U133A	M92934	Factor de crecimiento del tejido conectivo	CTGF	1490		+	Resp	6
662	204208_at	HG-U133A	NM_003800	ARN guaniltransferasa y 5'-fosfatasa	RGTT	8732		+	Resp	8
663	223044_at	HG-U133B	AL136944	Familia de portadores de soluto 40 (transportador regulado por hierro), el elemento 1	SLC40A1	300061		+	Resp	9
664	213915_at	HG-U133A	NM_005601	Secuencia del grupo 7 de células asesinas naturales	NKG7	4818		+	Resp	10
665	224616_at	HG-U133B	BG110975	Dineína, polipéptido intermedio ligero citoplásmico 2	DNCLI2	1783		+	Resp	11
666	214574_x_at	HG-U133A	NM_007161	transcripción específica de leucocito 1	LST1	7940		+	Resp	12
667	204834_at	HG-U133A	NM_006682	Fibrinógeno tipo-2	FGL2	10875		+	Resp	13
668	212646_at	HG-U133A	D42043	Proteína que enlaza raft	RAFTLIN	23180		+	Resp	18
669	231078_at	HG-U133B	H69701	Proteína del portador del soluto mitocondrial	MSCP	51312		+	Resp	20
670	230499_at	HG-U133B	AA805622	repetición Baculoviral de IAP 3	BIRC3	330		+	Resp	21

ES 2 624 863 T3

671	208540_x_at	HG-U133A	NM_021039						+	Resp	24
672	203568s_at	HG-U133A	NM_006355	Motivo tripartito que contiene 38	TRIM38	10475			+	Resp	29
673	200941at	HG-U133A	AK06575	Proteína de unión al factor de choque térmico 1	HSBP1	3281			+	Resp	31
674	222368at	HG-U133A	AW972351						+	Resp	33
675	1729_at	HG-U133A	L41690	Dominio de muerte asociado a TNSFRSF1A través del	TRADD	8717			+	Resp	34
676	212136at	HG-U133A	AW517686	ATPasa, transporte Ca ⁺⁺ , membrana plasmática 4	ATP2B4	493			+	Resp	36
677	203290at	HG-U133A	AL559122	Constante beta 1 del receptor de células T	TRBC1	28639			+	Resp	38
678	203290at	HG-U133A	NM_002122	Complejo mayor de histocompatibilidad, clase II, DQ alfa 1 /// complejo mayor de histocompatibilidad, clase II, DQ alfa 2	HLA-DQA1 /// HLA-DQA2	3117 /// 3118			+	Resp	40
679	229147at	HG-U133B	AW070877						+	Resp	42
680	221495s_at	HG-U133A	AF322111	proteína KIAA1049	KIAA1049	22980			+	Resp	46
681	203221at	HG-U133A	AI758763	Potenciador similar a la transducina de la división 1 (homólogo E (sp1), Drosophila)	TLE1	7088			+	Resp	56
682	203542s_at	HG-U133A	AI690205	Factor similar a Kruppel 9	KLF9	687			+	Resp	57
683	213275x_at	HG-U133A	W47179	Catepsina B	CTSB	1508			+	Resp	64
684	216063at	HG-U133A	N55205						+	Resp	65
685	213311s_at	HG-U133A	BF00251	proteína KIAA1049	KIAA1049	22980			+	Resp	66
686	202436s_at	HG-U133A	AU144855	Citocromo P450, familia 1, subfamilia B, polipéptido 1	CYP1B1	1545			+	Resp	70

ES 2 624 863 T3

687	215051_x_at	HG-U133A	BF213829	Factor inflamatorio 1 del aloinjerto	AIFI	199		+	Resp	73
688	238025_at	HG-U133B	AA706818	Dominio de la quinasa de linaje mixto	MLKL	197259		+	Resp	73
689	200860_s_at	HG-U133A	BC000779	Complejo de transcripción de CCR4-NOT, subunidad 1	GNOT1	23019		+	Resp	74
690	200696_s_at	HG-U133A	NM_000177	Gelsolina (amiloidosis, tipo finlandés)	GSN	2934		+	Resp	79
691	201705_at	HG-U133A	NM_002811	Subunidad 26S de proteasoma (prosome, macropaina), no ATPasa, 7 (homólogo de Mov34)	PSMD7	5713		+	Resp	79
692	220792_at	HG-U133A	NM_018699	Dominio PR que contiene 5	PRDM5	11107		+	Resp	80
693	219910_at	HG-U133A	NM_007076	Proteína Huntingtina interactiva E	HYPE	11153		+	Resp	83
694	211981_at	HG-U133A	NM_001845	Colágeno, tipo IV, alfa 1	COL4A1	1282		+	Resp	85
695	210950_s_at	HG-U133A	BC003573	Farnesil-difosfato farnesiltransferasa 1	FDFT1	2222		+	Resp	86
696	212135_s_at	HG-U133A	AW517686	ATPasa, transporte Ca ⁺⁺ , membrana plasmática 4	ATP2BA	493		+	Resp	86
697	217889_s_at	HG-U133A	NM_024843	Citocromo b reductasa 1	CYBRD1	79901		+	Resp	90
698	204207_s_at	HG-U133A	AB012142	ARN guaniltransferasa y 5'-fosfatasa	RNGTT	8732		+	Resp	91
699	213274_s_at	HG-U133B	AA020826	Catepsina B	CTSB	1508		+	Resp	93
700	243780_at	HG-U133A	AW575863	CADN FLJ46533 fis, clon THYMU3038879				+	Resp	96
701	205051_s_at	HG-U133A	AF141347	Tubulina, alfa 3	TUBA3	7846		+	Resp	98
702	205051_s_at	HG-U133A	NM_000222	Homólogo del oncogén viral del sarcoma felino V-kit Hardy-Zuckerman 4	KIT	3815		+	Resp	101
703	202497_x_at	HG-U133A	AI631159	Familia de portadores de soluto 2	SLC2A3	6515		+	Resp	102

ES 2 624 863 T3

				(transportador de glucosa facilitado), el elemento 3						
704	208791_at	HG-U133A	M25915	Clusterina (inhibidor de lisis del complemento, SP-40,40, glucoproteína 2 sulfatada, mensaje de próstata reprimido con testosterona 2, apolipoproteína J)	CLU	1191		+	Resp	105
705	209607_x_at	HG-U133A	U08032	Sulfotransferasa, citosólica, 1A, preferente al fenol, elemento 3	SIT1A3	6818		+	Resp	108
706	203973_s_at	HG-U133A	NM_005195	Proteína de CCAAT/ unión a potenciador (C/EBP), delta	CEBPD	1052		+	Resp	111
707	209074_at	HG-U133A	AL518391	Acuaporina 1 (proteína integral formadora de canales, 28 kDa)	AQP1	358		+	Resp	117
708	212007_at	HG-U133A	AI9227512	UBX dominio que contiene 2	UBXD2	23190		+	Resp	119
709	224917_at	HG-U133B	BF674052	Probablemente ortólogos de la proteína de membrana vacuola de rata 1	VMP1	81671		+	Resp	124
710	213574_s_at	HG-U133A	AA861608	Carioferinas (importar) beta 1	KPNB1	3837		+	Resp	129
711	206666_at	HG-U133A	NM_002104	Granzima K (Serina proteasa, granzima 3, triptasa II)	GZMK	3003		+	Resp	146
712	210666_at	HG-U133A	AF050145	Iduranato 2-sulfatasa (síndrome de Hunter)	IDS	3423		+	Resp	148
713	212007_x_at	HG-U133A	AF091395	Dominio funcional triple (interacción PTPRD)	TRIO	7204		+	Resp	153
714	213164_at	HG-U133A	AI867198	Familia de portadores de soluto 5 (transportadores de inositol), elemento 3	SLC5A3	6526		+	Resp	153
715	205641_s_at	HG-U133A	NM_003789	Dominio de muerte asociado a	TRADD	8717		+	Resp	155

ES 2 624 863 T3

				TNFRSF1A						
716	226599 at	HG- U133 B	AA527080	Proteína KIAA1727	KIAA1727	85462		+	Resp	155
717	210835 s_at	HG- U133 A	AF222711	Proteína de unión terminal C 2	CTBP2	1488		+	Resp	159
718	226430 at	HG- U133 B	AI394438	Proteína hipotética LOC253981	LOC253981	253981		+	Resp	160
719	313396 s_at	HG- U133 A	AA456929	Una proteína de anclaje de quinasa (PRKA) 10	AKAP10	11216		+	Resp	161
720	209018 s_at	HG- U133 A	BF432478	PTEN indujo quinasa putativa 1	PINK1	65018		+	Resp	164
721	239629 at	HG- U133 B	AI634046					+	Resp	168
722	212724 at	HG- U133 A	BG054844	Familia Rho GTPase 3	RND3	390		+	Resp	172
723	219577 s_at	HG- U133 A	NM_01911 2	Casete de unión a ATP, subfamilia A (ABC1), elemento 7	ABCA7	10347		+	Resp	175
724	206150 at	HG- U133 A	NM_00124 2	Superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, elemento 7	TNFRSF7	939		+	Resp	177
725	238063 at	HG- U133 B	AA806283	proteína hipotética FLJ32028	FLJ32028	201799		+	Resp	188
726	202292 x_at	HG- U133 A	NM_00726 0	Lisofosfolipasa II	LYPLA2	11313		+	Resp	191
727	2120441 at	HG- U133 A	AL566182	ATPasa, transportando H ⁺ , 38kDa lisosomal, isoforma 1 de la subunidad V9	ATP6V0D 1	9114		+	Resp	199
728	205990 s_at	HG- U133 A	NM_00339 2	Familia del sitio de integración MMTV sin alas, elemento 4A	WNT5A	7474		+	Resp	200
729	212944 at	HG- U133 A	AK024896	Proteína ribosómica mitocondrial S6	MRPS6	64968		+	Resp	203
730	224159 x_at	HG- U133 B	AF220023	Motivo tripartito que contiene 4	TRIM4	89122		+	Resp	205
731	235638 at	HG- U133 B	AI167789	Asociación de Ras (RalGDS/AF - 6) familia de dominios 6	RASSF6	166824		+	Resp	206

ES 2 624 863 T3

732	212588_at	HG-U133A	Y00062	Proteína tirosina fosfatasa, tipo de receptor, C	PTPRC	5788		+	Resp	209
733	202283_at	HG-U133A	NM_002615	Inhibidor de serina (o cisteína) proteinasa, clade F (alfa-2 antiplasmina, factor derivado del epitelio pigmentario), elemento 1	SERPINF1	5176		+	Resp	211
734	221804_s_at	HG-U133A	BE565675	Familia con similitud de secuencia 45, elemento B /// familia con similitud de secuencia 45, elemento A	FAM45B /// FAM45A	404636 /// 55855		+	Resp	215
735	203909_at	HG-U133A	NM_006359	Familia de portadores de soluto 9 (intercambiador de sodio/hidrógeno), la isoforma 6	SLC9A6	10479		+	Resp	216
736	200675_at	HG-U133A	NM_004356	CD81 (objetivo del anticuerpo antiproliferativo 1)	CD81	975		+	Resp	217
737	209939_x_at	HG-U133A	AF005775	Regulador de apoptosis de tipo CASP 8 y FADD	CFLAR	8837		+	Resp	218
738	212884_x_at	HG-U133A	AI358867					+	Resp	219
739	206337_at	HG-U133A	NM_001838	Receptor de quimioquina (motivo C - C) 7	CCR7	1236		+	Resp	220
740	208178_x_at	HG-U133A	NM_007118	Dominio funcional triple (interacción PTPRF)	TRIO	7204		+	Resp	220
741	225626_at	HG-U133B	AK000680	Fosfoproteína asociada con microdominios enriquecidos con glucosfingolípidos	PAG	55824		+	Resp	221
742	201024_x_at	HG-U133A	BG261322	Factor de iniciación de traducción eucariótica 5B	EIF5B	9669		+	Resp	223
743	204115_at	HG-U133A	NM_004126	proteína de unión a nucleótido Guanina (proteína G), gamma 11	GNG11	2791		+	Resp	224

ES 2 624 863 T3

744	212240_s_at	HG-U133A	AI679269	Fosfoinositide - 3 - quinasa, subunidad reguladora 1 (p85 alfa)	PIK3R1	5295		+	Resp	224
745	202615_at	HG-U133A	BF222895	proteína de unión a nucleótido guanina (proteína G), Q polipéptido	GNAQ	2776		+	Resp	225
746	210580_x_at	HG-U133A	L25275	Sulfotransferasa, citosólica, 1A, preferente al fenol, elemento 3	SULT1A3	6818		+	Resp	226
747	242121_at	HG-U133B	AW973232	Proteína dedo anular 12	RNF12	51132		+	Resp	226
748	213539_at	HG-U133A	NM_000732	Antígeno CD3D, polipéptido delta (complejo TIT3)	CD3D	915		+	Resp	233
749	218505_at	HG-U133A	NM_024673	proteína FLJ12270	FLJ12270	79726		+	Resp	235
750	212982_at	HG-U133A	AI621223	Dedo de zinc, dominio DHHC que contiene 17	ZDHHC17	23390		+	Resp	249
751	202803_s_at	HG-U133A	NM_000211	Integrina, beta 2 (antígeno CD18 (p96) antígeno 1 asociado a la función de los linfocitos, antígeno macrófago 1 (mac-1) subunidad beta	ITGB2	3689		+	Resp	251
752	236369_at	HG-U133B	BF05992	KIAA0368	KIAA0368	23392		+	Resp	261
753	218223_s_at	HG-U133A	NM_016274	Proteína interaccionante CK2 1; Proteína HQ0024c	CKIP-1	51177		+	Resp	262
754	203186_s_at	HG-U133A	NM_002961	Proteína S100 de enlace de calcio A4 (proteína de calcio, calvasculina, metástasis, homólogo de placenta murina)	S100A4	6275		+	Resp	264
755	219563_at	HG-U133A	NM_024633	marco de lectura abierto 139 de cromosoma 14	C14orf139	79686		+	Resp	266

ES 2 624 863 T3

756	219290_x_at	HG-U133A	NM_014395	Adaptador dual de fosfotirosina y 3-fosfoinositidos	DAPP1	27071		+	Resp	268
757	214085_x_at	HG-U133A	AI912583					+	Resp	270
758	208648_at	HG-U133A	W60953	Proteína que contiene valosina	VCP	7415		+	Resp	272
759	211339_s_at	HG-U133A	D13720	Quinasa de células T inducible por IL2	ITK	3702		+	Resp	274
760	213095_x_at	HG-U133A	AF299327	Factor inflamatorio 1 del aloinjerto	AIF1	199		+	Resp	291
761	221731_x_at	HG-U133A	BF218922	Condroitina sulfato proteoglicano 2 (versican)	CSPG2	1462		+	Resp	302
762	201828_x_at	HG-U133A	NM_003928	Caja CAAX 1	CXX1	8933		+	Resp	305
763	203988_s_at	HG-U133A	NM_004480	Fucosiltransferasa 8 (alfa (1,6)) fucosultransferasa)	FUT8	2530		+	Resp	306
764	225618_at	HG-U133B	AI742940	proteína hipotética LOC146346	LOC146346	146346		+	Resp	311
765	215949_x_at	HG-U133A	BF002689	Inmunoglobulina pesada constante mu	IGHM	3507		+	Resp	312
766	209164_s_at	HG-U133A	BC002976	Citocromo b-561	CYB561	1534		+	Resp	314
767	201998_at	HG-U133A	AI743792	ST6 beta-galactosamida alfa-2-6-sialiltransferasa 1	ST6GAL1	6480		+	Resp	315
768	202484_s_at	HG-U133A	AF072242	proteína 2 de dominio Metil - CpG	MBD2	8932		+	Resp	316
769	215588_x_at	HG-U133A	AK024958	RIO quinasa 3 (levadura)	RIOK3	8780		+	Resp	316
770	235028_at	HG-U133B	BG288330	CADN FLJ42313 fis, clon TRACH2019425				+	Resp	317
771	238701_x_at	HG-U133B	BE176566	proteína FLJ45803	FLJ45803	399948		+	Resp	319
772	202771_at	HG-U133A	NM_014745	Similitud de secuencia familiar 38, elemento A	FAM38A	9780		+	Resp	320
773	235327_x_at	HG-U133B	BG111015	dominio que contiene UBX4	UBXD4	165324		+	Resp	326

ES 2 624 863 T3

774	210357_s_at	HG-U133A	BC000669	Espermina oxidasa	SMOX	54498		+	Resp	328
775	204588_s_at	HG-U133A	NM_003982	Familia de portadores de soluto 7 (transportador de aminoácidos catiónicos, sistema y +), elemento 7	SLC7A7	9056		+	Resp	333
776	32069_at	HG-U133A	AB014515	Proteína Nedd4 de unión 1	N4BP1	9683		+	Resp	334
777	203868s_s_at	HG-U133A	NM_001078	Molécula de adhesión celular vascular 1	VCAM1	7412		+	Resp	336
778	201012_at	HG-U133A	NM_000700	Anexina A1	ANXA1	301		+	Resp	337
779	231093_at	HG-U133B	BF514552	Proteína similar al receptor Fc 3	FCRH3	115352		+	Resp	340
780	213425_at	HG-U133A	AI968085	Familia del sitio de integración MMTV sin alas, elemento 5A	WNT5A	7474		+	Resp	342
781	214494_s_at	HG-U133A	NM_005200	Paraplejía espástica 7, paraplegin (autosómica recesiva pura y complicada)	SPG7	6687		+	Resp	342
782	214902_x_at	HG-U133A	AL080232	proteína FLJ42393	FLJ42393	401105		+	Resp	344
783	202908_at	HG-U133A	NM_006005	Síndrome del volframio 1 (wolframina)	WFS1	7466		+	Resp	348
784	205968_at	HG-U133A	NM_002252	Potenciómetro de voltaje potenciómetro, rectificador retardado, subfamilia S, elemento 3	KCNS3	3790		+	Resp	349
785	202449_s_at	HG-U133A	NM_002957	Receptor de retinoides X, alfa	RXRA	6256		+	Resp	355
786	209539_at	HG-U133A	D25304	Rac/Cdc42 factor de intercambio de nucleótidos de guanina (GEF) 6	ARHGEF6	9459		+	Resp	355
787	241223_x_at	HG-U133B	AI821721					+	Resp	356
788	234675_x_at	HG-U133B	AK027219	CDNA: FLJ23566 fis, clon LNG10880				+	Resp	369

ES 2 624 863 T3

789	212994_at	HG-U133A	BE543527	Complejo THO2	THOC2	57187		+	Resp	375
790	225929_s_at	HG-U133B	AA233374	Marco de lectura abierto 27 de cromosoma 17	C17orf27	57674		+	Resp	377
791	215111_s_at	HG-U133A	AK027071	Factor de crecimiento transformante beta 1 transcripción inducida 4	TGFB14	8848		+	Resp	381
792	204872_at	HG-U133A	NM_007005	Potenciador similar a la transducina de la división 4 (homólogo E (sp1), Drosophila)	TLE4	7091		+	Resp	382
793	208082_x_at	HG-U133A	NM_030757					+	Resp	398
794	227749_at	HG-U133B	AI703496	Lugar transcrito				+	Resp	407
795	213572_s_at	HG-U133A	AI554300	Inhibidor de serina (o cisteína) proteinasa, clado B (ovalbúmina), elemento 1	SERPINB1	1992		+	Resp	408
796	212754_s_at	HG-U133A	AI760249	proteína KIAA1040	KIAA1040	23041		+	Resp	410
797	203123_s_at	HG-U133A	AU154469	Familia de portadores de soluto 11 (transportadores de iones metálicos divalentes acoplados a protones), elemento 2	SLC11A2	4891		+	Resp	412
798	214726_x_at	HG-U133A	AL556041	Aducina 1 (alfa)	ADD1	118		+	Resp	415
799	212810_s_at	HG-U133A	W72527	Familia de portadores de soluto 1 (glutamato/transportador de aminoácidos neutros), el elemento 4	SLC1A4	6509		+	Resp	434
800	207730_x_at	HG-U133A	NM_017932	KIAA1881	KIAA1881	114782		+	Resp	437
801	225361_x_at	HG-U133B	AI348001	Similar a la proteína hipotética MGC17347	LOC159090	159090		+	Resp	439

ES 2 624 863 T3

802	201778_s_at	HG-U133A	NM_014774	Producto genético KIAA0494	KIAA0494	9813		+	Resp	442
803	216858_x_at	HG-U133A	AL080112					+	Resp	445
804	214996_at	HG-U133A	AF070569	proteína hipotética MGC14376	MGC14376	84981		+	Resp	456
805	218066_at	HG-U133A	NM_006598	Familia de portadores de soluto 12 (transportadores de potasio/cloruro), elemento 7	SLC12A7	10723		+	Resp	457
806	210563_x_at	HG-U133A	U97075	Regulador de apoptosis tipo CASP8 y FADD	CFLAR	8837		+	Resp	461
807	201057_s_at	HG-U133A	NM_004487	Autoantígeno de Golgi, subfamilia b, macrogolgina (con señal transmembrana), 1	GOLGB1	2804		+	Resp	465
808	209183_s_at	HG-U133A	AL136653	Cromosoma 10 marco de lectura abierto 10	C10orf10	11067		+	Resp	469
809	226474_at	HG-U133B	AA005023	Dominios de oligomerización de unión a nucleótidos 27	NOD27	84166		+	Resp	472
810	225507_at	HG-U133B	BF591408	Marco de lectura abierto 111 del cromosoma 6	C6orf111	25957		+	Resp	474
811	212177_at	HG-U133A	AW081113	Marco de lectura abierto 111 del cromosoma 6	C6orf111	25957		+	Resp	476
812	216510_x_at	HG-U133A	AB035175	Inmunoglobulina pesada constante gamma 1 (marcador G1m) /// similar a la cadena pesada Ig cadena V-III precursor VH26	IIGHG1 /// LOC390714	3500 /// 390714		+	Resp	478
813	215600_x_at	HG-U133A	AK022174	F-box y la proteína del dominio WD-40 12	FBXW12	285231		+	Resp	493
814	215811_at	HG-U133A	AF238870					+	Resp	484
815	220940_at	HG-U133A	NM_025190	KIAA1641	KIAA1641	57730		+	Resp	497

ES 2 624 863 T3

816	217728_at	HG-U133A	NM_014624	proteína de enlace de calcio A6 S100 (calciclina)	S100A6	6277		+	Resp	499
817	232266_x_at	HG-U133B	AK024379	Ciclo tipo 5 de división celular 2 (controlador de división celular relacionado con la colinesterasa)	CDC2L5	8621		+	Resp	507
818	201674_s_at	HG-U133A	BC000729	Una proteína de anclaje de quinasa (PRKA) 1	AKAP1	8165		+	Resp	511
819	2066846_s_at	HG-U133A	NM_006044	Histona desacetilasa 6	HDAC6	10013		+	Resp	515
820	202587_s_at	HG-U133A	NM_001116	Adenilato quinasa 1	AK1	203		+	Resp	519
821	211034_s_at	HG-U133A	NM_006270	Fosfatasa específica de la proteína AF-1	FLJ30092	196515		+	Resp	523
822	209485_s_at	HG-U133A	W19983	Proteína de unión a oxisterol como 1A	OSBPL1A	114876		+	Resp	524
823	232008_s_at	HG-U133B	AK283775	Bobby sox homólogo (Drosophila)	BBX	56987		+	Resp	528
824	218155_x_at	HG-U133A	AK026565	proteína hipotética FLJ10534	FLJ10534	55720		+	Resp	529
825	207986_x_at	HG-U133A	NM_001915					+	Resp	534
826	234981_x_at	HG-U133B	BE537881	Similar al gen de ratón 2310016A09Rik	LOC134147	134147		+	Resp	537
827	226659_at	HG-U133B	Z97832	Diferencialmente expresado en FDCP 6 homólogo (ratón)	DEF6	50619		+	Resp	540
828	201141_at	HG-U133A	NM_002510	Glicoproteína (transmembrana) nmb	GPNMB	10457		+	Resp	549
829	221973_at	HG-U133A	AI983904	proteína hipotética LOC150759	LOC150759	150759		+	Resp	551
830	206380_s_at	HG-U133A	NM_002621	Properdin factor P, complemento	PFC	5199		+	Resp	552
831	215179_x_at	HG-U133A	AK023843	Factor de crecimiento placentario, proteína relacionada con el factor de crecimiento	PGF	5228		+	Resp	554

ES 2 624 863 T3

				endotelial vascular						
832	211582_x_at	HG-U133A	AF000424	Transcripción específica de leucocitos 1	LST1	7940		+	Resp	556
833	217761_at	HG-U133A	NM_018269	Membrana-tipo 1 matriz metaloproteína sa proteína de unión a la cola citoplasmática -1	MTCBP-1	55256		+	Resp	557
834	210915_x_at	HG-U133A	M15564	Constante beta 1 del receptor de células T	TRBC1	28639		+	Resp	561
835	233702_x_at	HG-U133B	AK024599	CDNA: FLJ20946 fis, clon ADSE01819				+	Resp	562
836	204842_x_at	HG-U133A	BC002763	Proteína cinasa, cAMP-dependiente, reguladora, tipo II, alfa	PRKAR2A	5576		+	Resp	563
837	33323_r_at	HG-U133A	X57348	Stratifina	SFN	2810		+	Resp	565
838	204232_at	HG-U133A	NM_004106	Fragmento Fc de IgE, receptor de alta afinidad I para; Polipéptido gamma	FCER1G	2207		+	Resp	567
839	233056_x_at	HG-U133B	AK024674	Discos, grandes (Drosophila) homólogos asociados a la proteína 4	DLGAP4	22839		+	Resp	569
840	215553_x_at	HG-U133A	AK0243315	Dominio de repetición de WD 45	WDR45	11152		+	Resp	574
841	222380_s_at	HG-U133A	AI907083	Similar al antígeno micronema		391733		+	Resp	578
842	60471_at	HG-U133A	AA625133	Ras y Rab interactor 3	RIN3	79890		+	Resp	586
843	206929_s_at	HG-U133A	NM_005597	Factor nuclear I/C (CCAAT factor de transcripción de unión)	NFIC	4782		+	Resp	591
844	211452_x_at	HG-U133A	AF130054					+	Resp	592
845	239748_x_at	HG-U133B	H09533					+	Resp	596
846	222187_x_at	HG-U133A	X78262	Proteína activadora de Ras-GTPasa Proteína de	G3BP	10146		+	Resp	603

ES 2 624 863 T3

				unión al dominio SH3						
847	208246_x_at	HG-U133A	NM_017618	Timidina quinasa 2, mitocondrial	TK2	7084		+	Resp	605
848	243198_at	HG-U133B	AA020920	Testículo expresó el gen 9	TEX9	374618		+	Resp	609
849	211992_at	HG-U133A	AI445745	WNK proteína quinasa 1 deficiente en lisina	WNK1	65125		+	Resp	612
850	217198_x_at	HG-U133A	U80164	Inmunoglobulina locus pesado /// inmunoglobulina pesada constante gamma 1 (marcador G1m)	IGH@ /// IDHG1	3492 /// 3500		+	Resp	614
851	34210_at	HG-U133A	N90866	Antígeno CD52 (antígeno CAMPATH-1)	CD52	1043		+	Resp	616
852	231828_at	HG-U133B	AL117474	Homo sapiens, clon IMAGEN: 5218355, ARNm				+	Resp	619
853	202040_s_at	HG-U133A	NM_005056	Jumonji, AT dominio interactivo rico 1A (similar a RBBP2)	JARIDI1A	5927		+	Resp	622
854	222357_at	HG-U133A	AW974823	Dedo de zinc y dominio que contiene BTB 20	ZBTB20	26137		+	Resp	631
855	238668_at	HG-U133B	AI130690	Lugar transcrito				+	Resp	633
856	236715_x_at	HG-U133B	BF056139					+	Resp	640
857	241347_at	HG-U133B	AA936632	KIAA1618	KIAA1618	57714		+	Resp	645
858	208459_s_at	HG-U133A	NM_015024	Exportina 7	XPO7	23039		+	Resp	648
859	208238_x_at	HG-U133A	NM_013344					+	Resp	667
860	204661_at	HG-U133A	NM_001803	Antígeno CD52 (antígeno CAMPATH-1)	CD52	1043		+	Resp	668
861	202450_s_at	HG-U133A	NM_000396	Catepsina K (picnodisostosis)	CTSK	1513		+	Resp	675
862	209377_s_at	HG-U133A	AF274949	Dominio de unión nucleosómica del grupo de alta movilidad 3	HMG3	9324		+	Resp	681

ES 2 624 863 T3

863	215577_at	HG-U133A	AU146791	Enzima de conjugación de ubiquitina E2E1 (homólogo de UBC4/5, levadura)	UBE2E1	7324		+	Resp	688
864	221253_s_at	HG-U133A	NM_030810	Dominio de la tiorredoxina que contiene 5	TXNDC5	81567	+		TTP	92
865	215231_s_at	HG-U133A	AU188940	Beta-2-microglobulina	B2M	567	+		TTP	156
866	223577_x_at	HG-U133B	AA827878				+		TTP	194
867	228759_at	HG-U133B	BG236289	Proteína de unión al elemento sensible a cAMP 3 como 2	CREB3L2	64764	+		TTP	204
868	221992_at	HG-U133A	AI925734	proteína hipotética LOC283970	LOC283970	283970	+		TTP	207
869	212739_s_at	HG-U133A	AL523860	Células no metastásicas 4, proteína expresada en	NME4	4833	+		TTP	246
870	201063_at	HG-U133A	NM_002901	Reticulocalbin 1, dominio de unión al calcio EF-hand	RCN1	5954	+		TTP	247
871	227013_at	HG-U133B	AI535735	LATS, mayor supresor de tumores, homólogo 2 (Drosophila)	LATS2	26524	+		TTP	250
872	AFFX-BioC-3_at	HG-U133B	AFFX-BioC-3				+		TTP	254
873	210889_s_at	HG-U133A	M31933	Fragmento Fc de IgG, IIb de baja afinidad, receptor (CD32)	FCGR2B	2213	+		TTP	274
874	213601_at	HG-U133A	AB011537	Homólogo de hendidura 1 (Drosophila)	SLIT1	6585	+	+	TTP/Resp	111
875	210944_s_at	HG-U133A	BC003169	Calpaína, (p94)	CAPN3	825	+	+	TTP/Resp	122
876	32811_at	HG-U133A	X98507	Miosina IC	MYO1C	4641	+	+	TTP/Resp	150
877	213348_at	HG-U133A	N33167	Inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 1C (p57, Kip2)	CDKN1C	1028		+	Resp	132
878	200710_at	HG-U133A	NM_000018	Acil-Coenzima A deshidrogenasa, cadena muy	ACADVL	37		+	Resp	198

ES 2 624 863 T3

				larga						
879	220232 at	HG- U133 A	NM_02490 6	Estearoil-CoA desaturasa 4	SCD4	79966		+	Resp	272
880	209345 s_at	HG- U133 A	AL561930	Fosfatidilinosito l 4-quinasa de tipo II	PI4KII	55361		+	Resp	350
881	231825 x_at	HG- U133 B	AK025060	Activando la proteína que interactúa con el factor de transcripción 7	ATF7IP	55729		+	Resp	374
882	215067 x_at	HG- U133 A	AU147942	Peroxiredoxina 2	PRDX2	7001		+	Resp	447
883	215499 at	HG- U133 A	AA780381	Quinasa quinasa 3 activada por mitógenos	MAP2K3	5606		+	Resp	482
884	206323 x_at	HG- U133 A	NM_00254 7	Oligofrenina 1	OPHN1	4983		+	Resp	505
885	220725 x_at	HG- U133 A	NM_02509 5	Dineína, axonema, polipéptido pesado 3	DNAH3	55567		+	Resp	537
886	237475 x_at	HG- U133 B	AI151104	Homo sapiens, clon IMAGE:482900 3, ARNm				+	Resp	581
887	228919 at	HG- U133 B	AA601031					+	Resp	589
888	215504 x_at	HG- U133 A	AF131777	Homo sapiens, clon IMAGE:482287 5, ARNm				+	Resp	604
889	216524 x_at	HG- U133 A	AL049260					+	Resp	657
890	221569 at	HG- U133 A	AL136797	Abelson sitio de integración de ayuda	AHI1	54806	+	+	TTP/Resp	253
891	228658 at	HG- U133 B	R54042	proteína hipotética LOC150271	LOC15027 1	150271		+	Resp	16
892	210538 s_at	HG- U133 A	U37546	Baculoviral IAP que contiene 3	BIRC3	330		+	Resp	37
893	202439 s_at	HG- U133 A	NM_00020 2	Iduronato 2- sulfatasa (síndrome de Hunter)	IDS	3423		+	Resp	107
894	212221 x_at	HG- U133 A	AV703259	Iduronato 2- sulfatasa (síndrome de Hunter)	IDS	3423		+	Resp	165
895	209136 x_at	HG- U133 A	AF009616	Regulador de la apoptosis tipo CASP8 y FADD	CFLAR	8837		+	Resp	196

ES 2 624 863 T3

896	209136_s_at	HG-U133A	BG390445	Proteasa específica de ubiquitina 10	USP10	9100		+	Resp	318
897	201811_x_at	HG-U133A	NM_004844	Proteína de unión al dominio SH3 5 (5 (asociada a BTK)	SH3BP5	9467		+	Resp	359
898	222391_at	HG-U133B	AL080250	Proteína transmembrana 30A	TMEM30A	55754		+	Resp	421
899	214179_s_at	HG-U133A	H93013	Factor nuclear (derivado de eritroides 2) 1	NFE2L1	4779		+	Resp	439
900	201810_s_at	HG-U133A	AL562152	Proteína de unión al dominio SH3 5 (5 (asociada a BTK)	SH3BP5	9467		+	Resp	474
901	212616_at	HG-U133A	BF668950	Cromodominio helicasa ADN proteína de unión 9	CHD9	80205		+	Resp	475
902	205501_at	HG-U133A	NM_000061	Bruton agammaglobulinemia tirosina quinasa	BTK	695		+	Resp	487
903	200759_x_at	HG-U133A	NM_003204	Factor nuclear (derivado de eritroides 2) 1	NFE2L1	4779		+	Resp	611
904	209276_s_at	HG-U133A	AF162769	Glutaredoxina (tioltransferasa)	GLRX	2745	+		TTP	151
905	202727_s_at	HG-U133A	NM_000416	Interferón gamma receptor 1	IFNGR1	3459	+		TTP	168
906	202011_at	HG-U133A	NM_003257	Proteína de unión estrecha I (zona occludens 1)	TJP1	7082	+	+	TTP	63
907	206662_at	HG-U133A	NM_002064	Glutaredoxina (tioltransferasa)	GLRX	2745	+	+	TTP/Resp	30
908	209475_at	HG-U133A	AF106069	Proteasa específica de ubiquitina 15	USP15	9958	+	+	TTP/Resp	46
909	235661_at	HG-U133B	T99553	Lugar transcrito			+	+	TTP/Resp	201
910	235875_at	HG-U133B	BF510711	Soluble portador de la familia 1 (glutamato/neuro amino ácido transportador), elemento 4	SLC1A4	6509		+	Resp	329
911	225373_at	HG-U133B	BE271644	proteína PP2135	PP2135	64115	+	+	TTP	189

Tabla 2. Identificación de marcador predictivo de glucocorticoide

2A Marcadores Predictivos Sobrerregulados Indicadores de Falta de Respuesta y/o tiempo corto hasta

ES 2 624 863 T3

progresión

No.	Probe Set ID	Chip	Rep Public	Titulo	Simbol o Genetico	ID de Gen Entre z	Marca dor TTP	Marca dor de respue sta	Tipo de especifici dad	Ran go
912	208918_s_at	HG-U133A	AI334128	NAD quinasa	FLJ13052	65220		-	resp	2
913	208235_x_at	HG-U133A	NM_021123	Antígeno G 5 /// Antígeno G 7 /// Antígeno G 7B	GAGE5 /// GAGE7 /// GAGE7 B	2577 /// 2579 /// 26748		-	resp	3
914	221810_at	HG-U133A	AA631242	RAB 15, elemento de la familia oncogén RAS	RAB15	376267		-	resp	5
915	212725_s_at	HG-U133A	N37081	proteína hipotética TI-227H	TI-227H	29793		-	resp	8
916	200964_at	HG-U133A	NM_003334	Enzima activadora de la ubiquitina E1 (A1S9T y sensibilidad a la temperatura BN75 que complementa)	YBE1	7317		-	resp	9
917	226670_s_at	HG-U133B	AL109839	Marco de lectura abierto 119 de cromosoma 20	C20orf119	80336		-	resp	12
918	222753_s_at	HG-U133B	AL136660	Subunidad 3 del complejo peptidasa de señal (S. cerevisiae)	SPCS3	60559		-	resp	13
919	213373_s_at	HG-U133A	BF439983	Caspasa 8, proteasa de cisteína relacionada con apoptosis	CASP8	841		-	resp	19
920	202148_s_at	HG-U133A	NM_006907	Pirrolina - 5 - carboxilasa reductasa 1	PYCR1	5831		-	resp	26
921	212337_at	HG-U133A	AI987738	proteína hipotética TI-227H	TI-227H	29793		-	resp	28

ES 2 624 863 T3

922	21176 1_s_at	HG- U13 3A	BC0059 75	Proteína de unión a la calciclina	CACYB P	2710 1		-	resp	36
923	22536 4_x_at	HG- U13 3A	AF05735 6	Proteína de unión a la calciclina	CACYB P	2710 1		-	resp	38
924	22536 4_at	HG- U13 3B	BE22222 74	Serina/tre onina quinasa 4	SKT4	6789		-	resp	39

925	200665_s _at	HG- U13 3A	NM_0031 18	Proteína secretada, ácida, rica en cisteína (osteonectina)	SPARC	6678		-	resp	48
926	201577_a t	HG- U13 3A	NM_0002 69	Células no metastásicas 1, proteína (NM23A) expresada en	NME1	4830		-	resp	50
927	226914_a t	HG- U13 3B	AU158936	Complejo de la proteína 2/3 relacionada con la actina, tipo 5 de la subunidad	ARPC5L	8187 3		-	resp	51
928	225401_a t	HG- U13 3B	BF977145	Proteína predominante en el riñón NCU-G1	MGC319 63	1127 70		-	resp	52
929	222154_s _at	HG- U13 3A	AK002064	Proteína 6 transactivada con polimerasa de ADN	DNAPTP 6	2601 0		-	resp	57
930	220791_s _at	HG- U13 3A	NM_0038 70	IQ que contiene la proteína GTPasa activante 1	IQGAP1	8826		-	resp	65
931	202555_s _at	HG- U13 3A	NM_0059 65	Miosina, polipéptido quinasa ligera	MYLK	4638		-	resp	66
932	208801_a t	HG- U13 3A	BE856385	Partícula de reconocimiento de señal 72 kDa	SRP72	6731		-	resp	72
933	227556_a t	HG- U13 3B	AI094580	No metastático células 7, proteína expresada en (nucleósido-difosfato quinasa)	NME7	2992 2		-	resp	84
934	213135_a t	HG- U13 3A	U90902	Invasión de linfoma de células T y metástasis 1	TIAM1	7074		-	resp	98
935	206656_s _at	HG- U13 3A	BC000353	Cromosoma 20 marco de lectura abierto 3	C20orf3	5713 6		-	resp	10 4
936	206640_x _at	HG- U13 3A	NM_0014 77	Antígeno G 2 /// Antígeno G 4 /// Antígeno G 5 /// Antígeno G 6 /// Antígeno G 7 /// Antígeno G 7B	GAGE2 /// GAGE4 /// GAGE5 /// GAGE6 /// GAGE7 /// GAGE7B	2574 /// 2576 /// 2577 /// 2578 /// 2579 /// 2674 8		-	resp	1

ES 2 624 863 T3

937	208155_x_at	HG-U13 3A	NM_0014 76	Antígeno G 4 /// Antígeno G 5 /// Antígeno G 6 /// Antígeno G 7B	GAGE4 /// GAGE5 /// GAGE6 /// GAGE7B	2576 /// 2577 /// 2578 /// 2674 8	-	resp	2
938	207086_x_at	HG-U13 3A	NM_0014 74	Antígeno G 2 /// Antígeno G 4 /// Antígeno G 5 /// Antígeno G 6 /// Antígeno G 7 /// Antígeno G 7B /// Antígeno G 8	GAGE2 /// GAGE4 /// GAGE5 /// GAGE6 /// GAGE7 /// GAGE7B /// GAGE8	2574 /// 2576 /// 2577 /// 2578 /// 2579 /// 2674 8 /// 2674 9	-	resp	3
939	207739_s_at	HG-U13 3A	NM_0014 72	Antígeno G 1 /// Antígeno G 2 /// Antígeno G 3 /// Antígeno G 4 /// Antígeno G 5 /// Antígeno G 6 /// Antígeno G 7 /// Antígeno G 7B /// Antígeno G 8	GAGE1 /// GAGE2 /// GAGE3 /// GAGE4 /// GAGE5 /// GAGE6 /// GAGE7 /// GAGE7B /// GAGE8	2543 /// 2574 /// 2575 /// 2576 /// 2577 /// 2578 /// 2579 /// 2674 8 /// 2674 9	-	resp	5
940	207663_x_at	HG-U13 3A	NM_0014 73	Antígeno G 3	GAGE3	2575	-	resp	8
941	205013_s_at	HG-U13 3A	NM_0003 75	Receptor de adenosina A2a	ADORA2 A	135	-	resp	13
942	201506_at	HG-U13 3A	NM_0003 58	Factor de crecimiento transformante, beta-inducida, 68 kDa	TGFBI	7045	-	resp	17
943	241224_s_at	HG-U13 3B	AA770014	Síndrome de Down Región crítica del gen 8	DSCR8	8467 7	-	resp	21
944	204960_at	HG-U13 3A	NM_0056 08	Proteína tirosina fosfatasa, tipo de receptor, proteína C-asociada	PTPRCA P	5790	-	resp	24
945	235863_at	HG-U13 3B	AI805145	Homólogo de la proteína JP-45 del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético del ratón	FLJ3241 6	1263 06	-	resp	28
946	228116_at	HG-U13 3B	AW16729 8	Hipotético LOC283029		2830 29	-	resp	29

ES 2 624 863 T3

947	208890_s_at	HG-U133A	BC004542	Plexina B2	PLXNB2	23654	-	resp	30
948	242881_x_at	HG-U133B	BG285837	Hipotético LOC389048	LOC389048	389048	-	resp	33
949	212311_at	HG-U133A	AA522514	proteína KIAA0746	KIAA0746	23231	-	resp	35
950	224318_s_at	HG-U133B	AF311326	proteína hipotética FLJ10081	FLJ10081	55683	-	resp	37
951	224806_at	HG-U133B	BE563152	LOC440448		440448	-	resp	54
952	208072_s_at	HG-U133A	NM_003648	Diacilglicerol quinasa, delta 130 kDa	DGKD	8527	-	resp	57
953	231887_s_at	HG-U133B	AB033100	KIAA1274	KIAA1274	27143	-	resp	58
954	212443_at	HG-U133A	AB011112	Proteína KIAA0540	KIAA0540	23218	-	resp	60
955	200859_x_at	HG-U133A	NM_001456	Filamina A, alfa (proteína de unión a actina 280)	FLNA	2316	-	resp	63
956	204912_at	HG-U133A	NM_001558	Receptor de interleucina 10, alfa	IL10RA	3587	-	resp	66
957	211373_s_at	HG-U133A	U34349	Presenilina 2 (enfermedad de Alzheimer 4)	PSEN2	5664	-	resp	68
958	213008_at	HG-U133A	BG403615	Proteína hipotética FLJ10719	FLJ10719	55215	-	resp	77
959	218695_at	HG-U133A	NM_019037	Componente de exosoma 4	EXOSC4	54512	-	resp	77
960	43427_at	HG-U133A	AI970898	Proteína hipotética LOC 283445	LOC283445	283445	-	resp	84
961	203523_at	HG-U133A	NM_002339	Proteína específica de linfocitos 1	LSP1	4046	-	resp	87
962	212287_at	HG-U133A	BF382924	Supresor del homólogo zeste 12 (Drosophila)	SUZ12	23512	-	resp	88
963	203020_at	HG-U133A	NM_014857	RAB GTPasa que activa la proteína tipo 1	RABGAP1L	9910	-	resp	99
964	201071_x_at	HG-U133A	NM_012433	Factor de corte y empalme 3b, subunidad 1, 155 kDa	SF3B1	23451	-	resp	105
965	47553_at	HG-U133A	AA813332	Sordera, autosómica recesiva 31	DFNB31	25861	-	resp	106

ES 2 624 863 T3

966	222244_s_at	HG-U133A	AK000749	proteína hipotética FLJ20618	FLJ20618	55000	-	resp	117
967	208794_s_at	HG-U133A	D26156	Regulador de cromatina SWI/SNF relacionado, asociado a la matriz, dependiente de actina, subfamilia a, elemento 4	SMARCA4	6597	-	resp	119
968	239481_at	HG-U133B	AI864183	proteína hipotética FLJ37659	FLJ37659	286499	-	resp	133
969	208858_s_at	HG-U133A	BC004998	Probablemente orólogo de dominio de C2 de membrana de ratón que contiene la proteína	MBC2	23344	-	TTP	3
970	200011_s_at	HG-U133A	NM_001659	Factor ADP-ribosilación 3	ARF3	377	-	TTP	16
971	201003_x_at	HG-U133A	NM_003349				-	TTP	18
972	216194_s_at	HG-U133A	AD001527	Proteína asociada al citoesqueleto 1	CKAP1	1155	-	TTP	19
973	202670_at	HG-U133A	AI571419	Quinasa quinasa activada por mitógeno 1	MAP2K1	5604	-	TTP	25
974	205903_s_at	HG-U133A	NM_002249	Intermedio de potasio / canaleta de conductividad pequeña activada por calcio, subfamilia N, elemento 3	KCNN3	3782	-	TTP	26
975	226760_at	HG-U133B	BF666325	proteína hipotética LOC203411	LOC203411	203411	-	TTP	29
976	204839_at	HG-U133A	NM_015918	Procesamiento del precursor 5, subunidad P/MRP de ribonucleasa (S. cerevisiae)	POP5	51367	-	TTP	30
977	224233_s_at	HG-U133B	BC002535	misato	FLJ10504	55154	-	TTP	36
978	204808_s_at	HG-U133A	NM_014254	Proteína transmembrana 5	TMEM5	10329	-	TTP	42
979	212013_at	HG-U133A	D86983	Gen asociado al melanoma	D2S448	7837	-	TTP	43
980	201012_at	HG-U133A	NM_000700	Anexina A1	ANXA1	301	-	TTP	47
981	225685_at	HG-U133B	AI801777	proteína efectora CDC42 (Rho GTPasa vinculante) 3	CDC42EP3	10602	-	TTP	48

ES 2 624 863 T3

982	202001_s_at	HG-U133A	NM_002490	NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1 subcomplejo alfa, 6, 14 kDa	NDUFA6	4700	-	TTP	51
983	202911_at	HG-U133A	NM_000179	homólogo MutS 6 (E. coli)	MSH6	2956	-	TTP	52
984	221807_s_at	HG-U133A	BG399562	proteína hipotética 992447	PP247	80305	-	TTP	53
985	210978_s_at	HG-U133A	BC002616	Transgelina 2	TAGLN2	8407	-	TTP	54
986	201475_x_at	HG-U133A	NM_004990	Metioma-ARNt sintetasa	MRS	4141	-	TTP	60
987	207918_s_at	HG-U133A	NM_003308	Proteína específica del testículo, proteína ligada a Y 1 /// Proteína específica del testículo, proteína ligada a Y 2	TSPY1 /// TSPY2	64591 /// 7258	-	TTP	65
988	208270_s_at	HG-U133A	NM_020216	Arginil aminopeptidasa (aminopeptidasa B)	RNPEP	6051	-	TTP	66
989	201157_s_at	HG-U133A	AF025000	N - miristoiltransferasa 1	NMT1	4836	-	TTP	67
990	218135_at	HG-U133A	NM_016570	Proteína PTX1	PTX1	51290	-	TTP	76
991	222606_at	HG-U133B	AA824298				-	TTP	83
992	208679_s_at	HG-U133A	AF279893	Proteína relacionada con la actina 2/3, subunidad 2, 34kDa	ARPC2	10109	-	TTP	84
993	215171_s_at	HG-U133A	AK023063	Translocasa de membrana mitocondrial interna 17 homólogo A (levadura)	TIMM17A	10440	-	TTP	86
994	208284_x_at	HG-U133A	NM_013421	Gamma - glutamiltransferasa 1	GGT1	2678	-	TTP	92
995	230172_at	HG-U133B	AL039706	Familia con secuencia similitary 14, elemento B	FAM14B	122509	-	TTP	95
996	217900_at	HG-U133A	NM_018060	Isoleucina mitocondrial ARNt sintetasa	FLJ10326	55699	-	TTP	96
997	201804_x_at	HG-U133A	NM_001281	Proteína asociada al citoesqueleto 1	CKAP1	1155	-	TTP	107
998	231736_x_at	HG-U133B	NM_020300	Glutación S-transferasa 1 microsomal	MGST1	4257	-	TTP	110
999	201966_at	HG-U133A	NM_004550	NADH deshidrogenasa (ubiquinona) Fe-S	NDUFS2	4720	-	TTP	112

ES 2 624 863 T3

				proteína 2, 49kDa (NADH-coenzima Q reductasa)					
100 0	212024_x _at	HG- U13 3A	U80184	Homólogo de I sin alás (Drosophila)	FLII	2314	-	TTP	11 5
100 1	200980_s _at	HG- U13 3A	NM_0002 84	Piruvato deshidrogenasa (lipoamida) alfa 1	PDA1	5160	-	TTP	11 6
100 2	218296_x _at	HG- U13 3A	NM_0181 16	misato	FLJ1050 4	5515 4	-	TTP	11 7
100 3	232520_s _at	HG- U13 3B	AK023585	NSFL1 (p97) cofactor (p47)	NSFL1C	5596 8	-	TTP	12 0
100 4	218556_a t	HG- U13 3A	NM_0141 82	ORM1 como 2 (S. cerevisiae)	ORMDL2	2909 5	-	TTP	12 4
100 5	203371_s _at	HG- U13 3A	NM_0024 91	NADH deshidrogenasa (ubiquinina) 1 subcomplejo beta, 3. 12kDa	NDUFB3	4709	-	TTP	12 6
100 6	229919_x _at	HG- U13 3A	L20490	Gamma - glutamyltransferasa 1	GGTI	2678	-	TTP	12 9
100 7	217966_s _at	HG- U13 3A	NM_0220 83	Cromosoma 1 marco de lectura abierto 24	C1orf24	1164 96	-	TTP	13 6
100 8	218720_x _at	HG- U13 3A	NM_0124 10	Relacionado con la epilepsia 6 ipo 2 homólogo (ratón)	SEZ6L2	2647 0	-	TTP	14 1
100 9	214853_s _at	HG- U13 3A	AI091079	SHC (dominio de la homología Src que contiene 2) proteína transformante I	SHC1	6464	-	TTP	14 4
101 0	212012_a t	HG- U13 3A	BF342851	Gen asociado al melanoma	D2S448	7837	-	TTP	14 5
101 1	214749_s _at	HG- U13 3A	AK000818	Armadillo repetición que contiene, X-linked 6	ARMCX6	5447 0	-	TTP	14 7
101 2	202017_a t	HG- U13 3A	NM_0001 20	Epóxido hidrolasa 1, microsomal (xenobiótico)	EPHX1	2052	-	TTP	14 8
101 3	225313_a t	HG- U13 3B	AI627538	Marco de lectura abierto 177 de cromosoma 20	C20orf17 7	6393 9	-	TTP	15 1
101 4	217967_s _at	HG- U13 3A	AF288391	Marco de lectura abierto 24 de cromosoma 1	C1orf24	1164 96	-	TTP	15 4
101 5	205902_a t	HG- U13 3A	AJ251016	Intermedio de potasio /conductividad pequeña canal activado por el calcio, subfamilia N, elemento 3	KCNN3	3782	-	TTP	16 1
101 6	200616_s _at	HG- U13 3A	BC000371	KIAA0152	KIAA015 2	9761	-	TTP	16 2

ES 2 624 863 T3

1017	201387_s_at	HG-U133A	NM_0004181	Ubiquitina carboxil-terminal esterasa L1 (ubiquitina tioesterasa)	UHCL1	7345	-	-	TTP	171
1018	200916_at	HG-U133A	NM_003564	Transgelina 2	TAGLN2	8407	-	-	TTP	180
1019	224955_at	HG-U133B	AI590088	dominio TEA elemento familiar 1 (SV40 transcripcional factor potenciador)	TEAD1	7003	-	-	TTP	183
1020	244040_at	HG-U133B	N47474	Canal de potasio intermedio/conductividad pequeña canal activado por calcio, subfamilia N, elemento 3	KCNN3	3782	-	-	TTP	185
1021	212371_at	HG-U133A	AL049397	proteína CGI-146	PNAS4	51029	-	-	TTP	186
1022	238761_at	HG-U133B	BE645241	Mediador de la transcripción de ARN polimerasa II, homólogo de la subunidad 28 (levadura)	MED28	80306	-	-	TTP	187
1023	216705_s_at	HG-U133A	X02189	Adenosina desaminase	ADA	100	-	-	resp	6
1024	218058_at	HG-U133A	NM_014593	CXXC dedo 1 (dominio PHD)	CXXC1	30827	-	-	resp	7
1025	201377_at	HG-U133A	NM_014847	Ubiquitina asociada a la proteína tipo 2	UBAP2L	9898	-	-	resp	17
1026	204639_at	HG-U133A	NM_000022	Adenosina desaminase	ADA	100	-	-	resp	21
1027	201307_at	HG-U133A	AL534912	Septin 11	SEPT11	55752	-	-	resp	22
1028	225105_at	HG-U133B	BF969397	proteína hipotética	LOC38788	387882	-	-	resp	41
1029	209836_x_at	HG-U133A	AF060511	proteína LAT1-3TM	LAT1-3TM	81893	-	-	resp	43
1030	201897_s_at	HG-U133A	NM_001826	Subunidad reguladora de la proteína quinasa CDC28 1B	CKS1B	1163	-	-	resp	53
1031	201349_at	HG-U133A	NM_004252	Familia de portadores de soluto 9 (intercambiador de sodio/hidrógeno), el regulador de isoforma 3 1	SLC9A3R1	9368	-	-	resp	66
1032	217836_s_at	HG-U133A	NM_018253	YY1 proteína asociada 1	YY1AP1	55249	-	-	resp	70
1033	208972_s_at	HG-U133A	AL080089	Sintasa ATP, transporte H ⁺ , complejo F0	ATP5G1	516	-	-	resp	71

ES 2 624 863 T3

				mitocondrial, subunidad c (subunidad 9), isoforma 1						
1034	226219_at	HG-U133B	AW575123	proteína hipotética LOC257106	LOC257106	257106	-	-	resp	88
1035	202403_s_at	HG-U133A	AA788711	Colágeno, tipo I, alfa 2	COL1A2	1278	-	-	TTP	1
1036	213513_x_at	HG-U133A	BG034293	Proteína relacionada con la actina 2/3, subunidad 2, 34kDa	ARPC2	10109	-	-	TTP	2
1037	207988_s_at	HG-U133A	NM_005731	Proteína relacionada con la actina 2/3, subunidad 2, 34kDa	ARPC2	10109	-	-	TTP	6
1038	207493_x_at	HG-U133A	NM_003147	Sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2	SSX2	6757	-	-	TTP	13
1039	218151_x_at	HG-U133A	NM_024531	Receptor 172A acoplado a proteína G	GPR172A	79581	-	-	TTP	15
1040	222518_at	HG-U133B	BF525399	ADP-factor de ribosilación factor de intercambio de nucleótidos de guanina 2 (inhibido por brefeldina A)	ARFGEF2	10564	-	-	TTP	47
1041	218041_x_at	HG-U133A	NM_018573	Familia de portadores de soluto 38, elemento 2	SLC38A2	54407	-	-	TTP	53
1042	217871_s_at	HG-U133A	NM_002415	Factor inhibidor de la migración de macrófagos (factor inhibidor de la glicosilación)	MIF	4282	-	-	TTP	108
1043	215603_x_at	HG-U133A	AI344075	Gamma - glutamiltransferasa 1 /// Gamma - glutamiltransferasa 4	GGT1 /// GGTL4	2678 /// 91227	-	-	TTP/re sp	3
1044	202671_s_at	HG-U133A	NM_003681	Piridoxal (piridoxina, vitamina B6) quinasa	PDXK	8566	-	-	TTP/re sp	7
1045	243606_at	HG-U133B	BE883167	Locus transcripto, moderadamente similar a NP_005301.1 proteína del hilo neuronal AD7c-NTP [Homo sapiens]			-	-	TTP/re sp	8
1046	216829_at	HG-U133A	X72475	Constante kappa de inmunoglobulina	IGKC	3514	-	-	TTP/re sp	12
1047	207131_x_at	HG-U133A	NM_013430	Gamma - glutamiltransferasa 1	GGT1	2678	-	-	TTP/re sp	21
1048	212539_at	HG-U133A	AI422099	Proteína de unión al ADN de la helicasa del cromodominio 1	CHD1L	9557	-	-	TTP/re sp	26
1049	221676_s_at	HG-U133A	BC0002342	Coronina, proteína de unión a actina, 1C	CORO1C	23603	-	-	TTP/re sp	31

ES 2 624 863 T3

1050	221970_s_at	HG-U133A	AU128148	proteína DKFZP586L0724	DKFZP586 L0724	25926	-	-	TTP/resp	31
1051	200991_s_at	HG-U133A	NM_014748	Clasificación nexin 17	SNX17	9784	-	-	TTP/resp	34
1052	218591_s_at	HG-U133A	NM_017829	Región del cromosoma del síndrome del ojo de gato, candidato 5	CECR5	27440	-	-	TTP/resp	42
1053	205213_at	HG-U133A	NM_014716	Centaurina beta 1	CENTB1	9744	-	-	TTP/resp	43
1054	229711_s_at	HG-U133B	AA902480	Carboxipeptidasa M	CPM	1368	-	-	TTP/resp	45
1055	211759_x_at	HG-U133A	BC005969	Proteína asociada al citoesqueleto 1	CKAP1	1155	-	-	TTP/resp	46
1056	205788_s_at	HG-U133A	NM_014827				-	-	TTP/resp	49
1057	200793_s_at	HG-U133A	NM_001098	Aconitase 2, mitocondrial	ACO2	50	-	-	TTP/resp	56
1058	211417_x_at	HG-U133A	L20493	Gamma - glutamiltransferasa 1	GGT1	2678	-	-	TTP/resp	61
1059	208095_s_at	HG-U133A	NM_001222	Partícula de reconocimiento de señal 72 kDa	SRP72	6731	-	-	TTP/resp	66
1060	200782_at	HG-U133A	NM_001154	Anexina A5	ANXA5	308	-	-	TTP/resp	72
1061	218014_at	HG-U133A	NM_024844	Pericentrina 1	PCNT1	79902	-	-	TTP/resp	75
1062	223096_at	HG-U133B	AF161469	Proteína nucleolar NOP5/NOP58	NOP5/NOP58	51602	-	-	TTP/resp	112
1063	232010_at	HG-U133B	AA129444	5 de tipo folistatina	FSTL5	56884	-	-	resp	27
1064	227167_s_at	HG-U133B	AW511319	Proteína de células madre mesenquimales DSC96			-	-	TTP	14
1065	224918_x_at	HG-U133B	AI220117	Glutación S-transferasa microsomal	MGST1	4257	-	-	TTP	105
1066	225904_at	HG-U133B	N64686	LOC126731	LOC126731	126731	-	-	resp	13
1067	235353_at	HG-U133B	AI887866	proteína KIAA0746	KIAA0746	23231	-	-	resp	46
1068	203606_at	HG-U133A	NM_004553	NADH deshidrogenasa (ubiquinina) La proteína Fe-S 6,	NDUFS6	4726	-	-	resp	127

ES 2 624 863 T3

				13kDa (NADH-coenzima Q reductasa)						
1069	208683_at	HG-U133A	M23254	Calpaina 2, (m/II) subunidad grande	CAPN2	824	-		TTP	177
1070	200734_s_at	HG-U133A	BG341906	Factor ADP-ribosilación 3	ARF3	377	-	-	TTP/resp	5

Tabla 2B. Marcadores Predictivos Sobrerregulados Indicadores de Respuesta y/o largo tiempo a la progresión

No.	ID de Grupos de sonda	Chip	TD Público Rep	Titulo	Simbolo Genetico	ID de Gen Entrez	Mar cad or TTP	M a r c a d o r d e r e s p u e s t a	Tip o de esp eci fidad	Rang o
1071	229233_at	HG-U133B	H05240	Neuregulina 3	NRG3	10718		+	res p	1
1072	225524_at	HG-U133B	AU152178	Receptor de la toxina del ántrax 2	ANTXR2	118429		+	res p	4
1073	201465_s_at	HG-U133A	BC002646	V-jun sarcoma virus 17 oncogén homólogo (aviar)	JUN	3725		+	res p	6
1074	201464_x_at	HG-U133A	BG491844	V-jun sarcoma virus 17 oncogén homólogo (aviar)	JUN	3725		+	res p	11
1075	217731_s_at	HG-U133A	NM_021999	Proteína de membrana integral 2B	ITM2B	9445		+	res p	12
1076	208961_s_at	HG-U133A	AB017493	Factor similar a Kruppel 6	KLF6	1316		+	res p	14
1077	230493_at	HG-U133B	AW664964	WGAR9166	LOC387914	387914		+	res p	15
1078	221220_s_at	HG-U133A	NM_017988	SCY1-tipo 2 (S. cerevisiae)	SCYL2	55681		+	res p	16
1079	211560_s_at	HG-U133A	AF130113	Aminolevulinato, delta -, sintasa 2 (anemia lateral/hipocrómica)	ALAS2	212		+	res p	19
1080	AFFX-r2-Hs18SrRNA-5_at	HG-U133A	AFFX-r2-Hs18SrRNA-5					+	res p	22
1081	220751_s_at	HG-U133A	NM_0166348	Marco de lectura abierto 4 de cromosoma 5	C5orf4	10826		+	res p	23
1082	201432_at	HG-	NM_0017	Catalasa	CAT	847		+	res	24

ES 2 624 863 T3

82	t	U13 3A	52						p	
10 83	206871_a t	HG- U13 3A	NM_0019 72	Elastasa 2, neutrófilo	ELA2	199 1		+	res p	24
10 84	208781_x _at	HG- U13 3A	AF06248 3	Clasificación nexin 3	SNX3	872 4		+	res p	32
10 85	202687_s _at	HG- U13 3A	U57059	Superfamilia del factor de necrosis tumoral (ligando), elemento 10	TNFSF1 0	874 3		+	res p	33
10 86	212603_a t	HG- U13 3A	NM_0058 30	Proteína ribosómica mitocondrial S31	MRPS3 1	102 40		+	res p	34
10 87	217144_a t	HG- U13 3A	X04801	Ubiquitina B	UBB	731 4		+	res p	34
10 88	AFFX- HUMRGE / M10098_ 5_at	HG- U13 3A	AFFX- HUMRGE / M10098_ 5					+	res p	35
10 89	208960_s _at	HG- U13 3A	BE67543 5	Factor similar a Kruppel 6	KLF6	131 6		+	res p	38
10 90	224688_a t	HG- U13 3B	BE96229 9	Proteína hipotética FLJ10099	FLJ100 99	550 69		+	res p	40
10 91	209930_s _at	HG- U13 3A	L13974	Factor nuclear (derivado de eritroides 2) 45 kDa	NFE2	477 8		+	res p	42
10 92	224688_a t	HG- U13 3B	BG25072 1	Homo sapiens, clon IMAGEN: 4096273, ARNm				+	res p	42
10 93	205225_a t t	HG- U13 3A	NM_0001 25	Receptor de estrógeno 1	ESR1	209 9		+	res p	46
10 94	AFFX-r2- Hs18SrR N A-5_at	HG- U13 3B	AFFX-r2- Hs18SrR NA-5					+	res p	46
10 95	205383_s _at	HG- U13 3A	NM_0156 42	Dedo de zinc y dominio que contiene BTB 20	ZBTB20	261 37		+	res p	47
10 96	207459_x _at	HG- U13 3A	NM_0021 00	Glicoforina B (incluye grupo sanguíneo Ss)	GYPB	299 4		+	res p	50
10 97	221824_s _at	HG- U13 3A	AA77017 0	Dedo anular asociado a la membrana (C3HC4) 8	MARCH 8	220 972		+	res p	56
10 98	210504_a t	HG- U13 3A	U65404	factor 1 tipo Kruppel (eritroide)	KLF1	106 61		+	res p	57
10 99	56256_at	HG- U13 3A	AA15016 5	S1D1 familia transmembrana, elemento 2	SIDT2	510 92		+	res p	57
11 00	214407_x _at	HG- U13 3A	AI240545	Glicoforina B (incluye grupo sanguíneo Ss)	GYPB	299 4		+	res p	58
11 01	213281_a t	HG- U13 3A	BE32717 2					+	res p	61
11 02	228360_a t	HG- U13	BF06074 7	Proteína hipotética LOC130576	LOC130 576	130 576		+	res p	69

ES 2 624 863 T3

		3B								
11 03	205389_s _at	HG- U13 3A	AI659683	Anquirina 1, eritrocítica	ANK1	286		+	res p	74
11 04	209140_x _at	HG- U13 3A	L42024	complejo mayor de histocompatibilidad, clase I, B	HLA-B	310 6		+	res p	76
11 05	205838_a t	HG- U13 3A	NM_0020 99	Glicoforina A (incluye grupo sanguíneo MN)	GYPA	299 3		+	res p	79
11 06	216389_s _at	HG- U13 3A	AF28377 3	Dominio de repetición de WD 23	WDR23	803 44		+	res p	79
11 07	AFFX- HUMRGE / M10098_ 5_at	HG- U13 3B	AFFX- HUMRGE / M10098_ 5					+	res p	80
11 08	202364_a t	HG- U13 3A	NM_0059 62	MAX interacto 1	MXI1	460 1		+	res p	81
11 09	223309_x _at	HG- U13 3B	BG02524 8	Fosfolipasa A2 gamma asociada a membrana intracelular asociada a calcio	IPLA2(GA MMA)	506 40		+	res p	83
11 10	219497_s _at	HG- U13 3A	NM_0228 93	CLL de células B/linfoma 11A (proteína de dedo de zinc)	BCL11A	533 35		+	res p	88
11 11	206834_a t	HG- U13 3A	NM_0005 19	Hemoglobina, delta	HBD	304 5		+	res p	89
11 12	21648_x _at	HG- U13 3A	AB04736 0	Clasificación nexin 3	SNX3	872 4		+	res p	97
11 13	211820_x _at	HG- U13 3A	U00179	Glicoforina A (incluye grupo sanguíneo MN)	GYPA	299 3		+	res p	116
11 14	208621_s _at	HG- U13 3A	BF66314 1	Villin 2 (ezrin)	VIL2	743 0		+	res p	5
11 15	213515_x _at	HG- U13 3A	AI133353	Hemoglobina, gamma G	HBG2	304 8		+	res p	9
11 16	217732_s _at	HG- U13 3A	AF09212 8	Proteína de membrana integral 2B	ITM2B	944 5		+	res p	9
11 17	223952_x _at	HG- U13 3B	AF24069 8	Deshidrogenasa/redu ctasa (familia SDR) elemento 9	DHRS9	101 70		+	res p	10
11 18	204419_x _at	HG- U13 3A	NM_0001 84	Hemoglobina, gamma G	HBG2	304 8		+	res p	11
11 19	204848_x _at	HG- U13 3A	NM_0005 59	Hemoglobina, gamma A /// Hemoglobina, gamma G	HBG1 /// HBG2	304 7 /// 304 8		+	res p	12
11 20	218717_s _at	HG- U13 3A	NM_0181 92	Leprecan-tipo 1	LEPRE L1	552 14		+	res p	13
11 21	221911_a t	HG- U13 3A	BE88159 0	Proteína hipotética LOC221810	LOC221 810	221 810		+	res p	14

ES 2 624 863 T3

112 2	224009_x_at	HG - U1 33B	AF240697	Deshidrogenasa/reductasa (familia SDR) elemento 9	DHRS9	101 70		+	res p	16
112 3	235278_at	HG - U1 33B	BF032500	Homo sapiens, clon IMAGEN: 4513167, ARNm				+	res p	18
112 4	234419_x_at	HG - U1 33B	AJ275401					+	res p	20
112 5	234390_x_at	HG - U1 33B	Z27446	La región V del ARNm de la cadena H reordenada IG				+	res p	21
112 6	216542_x_at	HG - U1 33A	AJ275355	Proteína hipotética MGC27165	MGC27 165	283 650		+	res p	22
112 7	219799_s_at	HG - U1 33A	NM_0057 71	Deshidrogenasa/reductasa (familia SDR) elemento 9	DHRS9	101 70		+	res p	26
112 8	221841_s_at	HG - U1 33A	BF514079	Tipo Kruppel factor 4 (intestino)	KLF4	931 4		+	res p	27
112 9	206181_at	HG - U1 33A	NM_0030 37	Señalización molécula de activación linfocítica elemento familiar 1	SLAMF 1	650 4		+	res p	29
113 0	219377_at	HG - U1 33A	NM_0227 51	Marco de lectura abierto del cromosoma 18	C18orf1 1	647 62		+	res p	30
113 1	228415_at	HG - U1 33B	AA205444	Complejo de proteínas 1 relacionado con el adaptador, la subunidad sigma 2	AP1S2	890 5		+	res p	31
113 2	204466_s_at	HG - U1 33A	BG260394	Sinucleína, alfa (componente no A4 del precursor amiloide)	SNCA	662 2		+	res p	38
113 3	20375_x_at	HG - U1 33A	A1762296	Proto-oncogén jun D	JUND	372 7		+	res p	44
113 4	220059_at	HG - U1 33A	NM_0121 08	BCR señalización en dirección 5' 1	BRDG1	262 28		+	res p	49
113 5	203502_at	HG - U1 33A	NM_0017 24	2, 3 - bisfosfoglicerato mutasa	BPGM	669		+	res p	51
113 6	217865_at	HG - U1 33A	NM_0184 34	Proteína anular 130	RNF130	558 19		+	res p	51
113 7	202206_at	HG - U1 33A	AW45036 3	Factor de ADP-ribosilación 7	ARL7	101 23		+	res p	52

ES 2 624 863 T3

1138	209968_s_at	HG - U1 33A	U63041	Molécula de adhesión celular neural 1	NCAM1	468 4		+	res p	52
1139	208729_x_at	HG - U1 33A	D83043	complejo mayor de histocompatibilidad, clase I, DM B	HLA-B	310 6		+	res p	53
1140	208029_s_at	HG - U1 33A	NM_018407	Proteína asociada al lisosoma transmembrana 4 beta	LAPTM4B	553 53		+	res p	54
1141	217478_s_at	HG - U1 33A	X76775	complejo mayor de histocompatibilidad, clase II, DM alfa	HLA-DMA	310 8		+	res p	55
1142	201849_at	HG - U1 33A	NM_004052	BCL2/adenovirus E1B 19kDa que interactúa con la proteína 3	BNIP3	664		+	res p	58
1143	216833_x_at	HG - U1 33A	U05255	Glicophorina B (incluye grupo sanguíneo Ss) /// glicophorina E	GYPB /// GYPE	299 4 /// 299 6		+	res p	61
1144	37028_at	HG - U1 33A	U83981	Proteína fosfatasa 1, reguladora (inhibidor) subunidad 15A	PPP1R15A	236 45		+	res p	74
1145	209357_at	HG - U1 33A	AF109161	Cbp/p300, con dominio carboxi-terminal rico en Glu/Asp, 2	CITED2	103 70		+	res p	75

1146	209295_at	HG - U1 33A	AF016266	Superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, elemento 10b	TNFRSF10B	879 5		+	res p	82
1147	202511_s_at	HG - U1 33A	AK001899	Tipo APG5 autofagia 5 (S. cerevisiae)	APG5L	947 4		+	res p	86
1148	208812_x_at	HG - U1 33A	BC00489	complejo mayor de histocompatibilidad, clase I, B /// complejo mayor de histocompatibilidad, clase I, C	HLA-B /// HLA-C	310 6 /// 310 7		+	res p	91
1149	204992_s_at	HG - U1 33A	NM_002628	Profilin 2	PFN2	521 7		+	res p	92
1150	203685_at	HG - U1 33A	NM_000633	CLL de células B/linfoma 2	BCL2	596		+	res p	93
1151	224693_at	HG - U1 33B	AI133137	Marco de lectura abierto del cromosoma 20 108	C20orf108	116 151		+	res p	94
1152	211530_x_at	HG - U1 33A	M90686	Antígeno de histocompatibilidad HLA-G, clase I, G	HLA-G	313 5		+	res p	98
1153	204621_s_at	HG - U1	AI935096	Subfamilia de receptores nucleares 4, grupo A, elemento	NR4A2	492 9		+	res p	102

ES 2 624 863 T3

		33A		2						
1154	200633_at	HG - U1 33A	NM_018955	Ubiquitina B	UBB	7314		+	res p	104
1155	221004_s_at	HG - U1 33A	NM_030926	Proteína de membrana integral 2C	ITM2C	81618		+	res p	105
1156	229713_at	HG - U1 33B	AW665227					+	res p	108
1157	203428_s_at	HG - U1 33A	AB028628	ASF1 función anti-silenciamiento 1 homólogo A (S. cerevisiae)	ASF1A	25842		+	res p	110
1158	218858_at	HG - U1 33A	NM_022783	Dominio DEP que contiene 6	DEPDC6	64798		+	res p	116
1159	204622_x_at	HG - U1 33A	NM_006186	Subfamilia de receptores nucleares 4, grupo A, elemento 2	NR4A2	4929		+	res p	117
1160	220628_s_at	HG - U1 33A	M61715	Triptofanil-ARNt sintetasa	WARS	7453		+	res p	124
1161	216248_s_at	HG - U1 33A	S77154	Subfamilia de receptores nucleares 4, grupo A, elemento 2	NR4A2	4929		+	res p	130
1162	235341_at	HG - U1 33B	AL119957	DnaJ (Hsp40) homólogo, subfamilia C, elemento 3	DNAJC3	5611		+	res p	135

1163	200905_x_at	HG - U1 33A	NM_005516	complejo mayor de histocompatibilidad, clase I, E	HLA-E	3133	+		TT P	64
1164	218539_at	HG - U1 33A	NM_017943	Proteína F-box 34	FBXO34	55030	+		TT P	68
1165	200912_s_at	HG - U1 33A	NM_001967	Factor de iniciación de traducción eucariótica 4A, isoforma 2	EIF4A2	1974	+		TT P	69
1166	217456_x_at	HG - U1 33A	M31183	complejo mayor de histocompatibilidad, clase I, E	HLA-E	3133	+		TT P	85
1167	212510_at	HG - U1 33A	AA135522	Glicerol - 3 - fosfato deshidrogenasa 1	GPD1L	23171	+		TT P	98
1168	201334_s_at	HG - U1 33A	AB002380	Factor de intercambio de nucleótidos de Rho guanina (GEF) 12	ARHGEF12	23365	+		TT P	130

ES 2 624 863 T3

1169	202333_s_at	HG - U1 33A	AA877765	Enzima de conjugación de ubiquitina E2B (homólogo de RAD6)	UBE2B	7320	+		TT P	131
1170	214080_x_at	HG - U1 33A	AI815793	Proteína Cinasa C sustrato 80K-H	PRKCSH	5589	+		TT P	138
1171	223356_s_at	HG - U1 33B	BG529919	Factor de iniciación de traducción mitocondrial 3	MTIF3	219402	+		TT P	139
1172	201886_at	HG - U1 33A	NM_025230	Dominio de repetición de WD 23	WDR23	80344	+		TT P	146
1173	228831_s_at	HG - U1 33B	AL039870	Proteína de unión a nucleótidos de guanina (proteína G), gamma 7	GNG7	2788	+		TT P	167
1174	201637_s_at	HG - U1 33A	NM_005087	Retraso mental frágil X, homólogo autosómico 1	FXR1	8087	+		TT P	170
1175	202812_at	HG - U1 33A	NM_000152	Glucosidasa, alfa; Ácido (enfermedad de Pompe, enfermedad de almacenamiento de glucógeno tipo II)	GAA	2548	+		TT P	174
1176	201871_s_at	HG - U1 33A	NM_015853	ORF	LOC51035	51035	+		TT P	182
1177	225582_at	HG - U1 33B	AA425726	KIAA1754	KIAA1754	85450	+	+	resp	1
1178	208855_s_at	HG - U1 33A	AF083420	Serina/treonina quinasa 24 (homólogo de STE20, levadura)	STK24	8428	+	+	TT P	27
1179	212760_at	HG - U1 33A	AB002347	Ubiquitina proteína ligasa E3 componente n-reconocimiento	UBR2	23304	+	+	TT P	30

1180	203836_s_at	HG - U1 33A	D84476	Quinasa quinasa quinasa activada por mitógenos 5	MAP3K5	4217	+	+	TT P	40
1181	221555_x_at	HG - U1 33A	AU145941	CDC14 división celular ciclo 14 homólogo B (S cerevisiae)	CDC14B	8555	+	+	TT P	44
1182	209966_x_at	HG - U1 33A	AF094518	Receptor gamma relacionado con estrógenos	ESRRG	2104	+	+	TT P/r esp	14
1183	210347_s_at	HG - U1 33A	AF080216	CLL de células B/linfoma 11A (proteína de dedo de zinc)	BCL11A	53335	+	+	TT P/r esp	23
1184	201466_s_at	HG - U1	NM_002228	V-jun sarcoma virus 17 oncogén homólogo (aviar)	JUN	3725	+	+	TT P/r esp	34

ES 2 624 863 T3

		33A								
1185	204710_s_at	HG - U1 33A	NM_016003	Proteína similar a WIPI49 2	WIPI-2	26100	+	+	TT P/r esp	80
1186	209054_s_at	HG - U1 33A	AF083389	Wolf-Hirschhorn síndrome candidato 1	WHS C1	7468		+	resp	33
1187	222891_s_at	HG - U1 33B	AI912275	B-cell CLL de células B/linfoma 11A (proteína de dedo de zinc)	BCL1 1A	53335		+	resp	35
1188	219759_at	HG - U1 33A	NM_022350	Arginina aminopeptidasa derivada de leucocitos	LRAP	64167		+	resp	40
1189	202442_at	HG - U1 33A	NM_001284	Complejo 3 de proteína relacionada con el adaptador, subunidad sigma 1	AP3S 1	1176		+	resp	83
1190	218191_s_at	HG - U1 33A	NM_018368	Marco de lectura abierto del cromosoma 6 209	C6orf 209	55788		+	resp	15
1191	202643_s_at	HG - U1 33A	AI738896	Factor de necrosis tumoral, proteína 3 inducida por alfa	TNFAI P3	7128		+	resp	36
1192	221297_at	HG - U1 33A	NM_018654	Receptor acoplado a la proteína G, familia C, grupo 5, elemento D	GPRC 5D	55507		+	resp	43
1193	211529_x_at	HG - U1 33A	M90684	Antígeno de histocompatibilidad HLA-G, clase I, G	HLA-G	3135		+	resp	50
1194	217436_x_at	HG - U1 33A	M80469					+	resp	59
1195	211528_x_at	HG - U1 33A	M90685	Antígeno de histocompatibilidad HLA-G, clase I, G	HLA-G	3135		+	resp	83

1196	211911_x_at	HG-U133A	L07950	complejo mayor de histocompatibilidad, clase I, B /// complejo mayor de histocompatibilidad	HLA-B /// HLA-C	3106 /// 3107		+	resp	93
1197	222146_s_at	HG-U133A	AK026674	Factor de transcripción 4	TCF4	6925		+	resp	107
1198	224566_at	HG-U133B	AI042152	ARN no codificante derivado de trofoblasto	TncRNA	283131		+	resp	113
1199	225282_at	HG-U133B	AL137764	proteína hipotética AL133206	LOC64744	64744		+	resp	118

ES 2 624 863 T3

1200	201951_at	HG-U133A	BF242905	Molécula de adhesión celular leucocitaria activada	ALCAM	214	+	+	resp	28
1201	203845_at	HG-U133A	AV727449	Factor asociado a p300/CBP	PCAF	8850	+	+	TTP	14
1202	221778_at	HG-U133A	BE217882	Proteína KIAA1718	KIAA1718	80853	+	+	TTP/resp	59

Tabla 3. Identificación del marcador predictivo de agresividad

No.	Pro beS et ID	Chi p	Rep Publi c	Título	Símb olo genéti co	ID de Gen Entre z	Marca dor TTP del inhibi dor del proteo soma	Mar cad or de res pues ta del inhi bid or del proteo soma	M ar c a d or gl u c o r ti c oi de T T P	Ma rca dor de res pues ta glu co r ti c oi de	R a n g o
1203	210 386 _s_ at	HG - U1 33 A	BC00 1906	metaxina 1	MTX1	4580			-	-	1
1204	211 639 _x_ at	HG - U1 33 A	L235 18	Inmunoglobulina pesada constante mu	IGHM	3507				-	2
1205	211 637 _x_ at	HG - U1 33 A	L235 16	Similar al precursor H3G de la región V-I de la cadena pesada Ig	LOC3 88078	38807 8				-	3
1206	211 644 _x_ at	HG - U1 33 A	L144 58	HRV Fab 027-VL /// HRV Fab 026-VL /// dominio variable del gen de la cadena luminosa Ig (CLL- L3B) /// HRV Fab N27-VL /// constante kappa inmunoglobulina	IGKC	3514				+	4
1207	219 593 _at	HG - U1 33 A	NM_ 0165 82	La familia de portadores de soluto 15, elemento 3	SLC1 5A3	51296				+	7
1208	208 671 _at	HG - U1 33 A	AF16 4794	Tumor expresado diferencialmente 2	TDE2	57515				+	8
1209	201 438 _at	HG - U1 33 A	NM_ 0043 69	Colágeno, tipo VI, alfa 3	COL6 A3	1293				-	1 1
1210	201 937 _s_ at	HG - U1 33 A	NM_ 0121 00	Aspartilaminopeptidasa	DNPE P	23549				-	1 2
1211	216 576 _x_ at	HG - U1 33	AF10 3529							-	1 2

ES 2 624 863 T3

	at	33A											
1227	212 987 _at	HG - U1 33A	AL03 1178	F-box proteína 9	FBXO 9	26268						+	3 9
1228	211 919 _s_ _at	HG - U1 33A	AF34 8491	Quimioquina (Motivo C-X-C) receptor 4	CXC R4	7852						+	4 0
1229	212 139 _at	HG - U1 33A	D869 73	GCN1 control general de la síntesis de aminoácidos 1-tipo 1 (levadura)	GCN1 L1	10985				-			4 1
1230	213 730 _x_ _at	HG - U1 33A	BE96 2186	Factor de transcripción 3 (E2A factores de unión al potenciador de la inmunoglobulina E12/E47)	TCF3	6929						-	4 2
1231	216 398 _at	HG - U1 33A	U052 55									+	4 3
1232	211 254 _x_ _at	HG - U1 33A	AF03 1549	Glicoproteína asociada al grupo sanguíneo de Rhesus	RHA G	6005						+	4 5
1233	217 028 _at	HG - U1 33A	AJ22 4869	Quimioquina (Motivo C-X-C) receptor 4	CXC R4	7852						+	4 6
1234	212 226 _s_ _at	HG - U1 33A	AA62 8586	Fosfatasa acida fosfatídica tipo 2B	PPAP 2B	8613						+	4 7
1235	213 457 _at	HG - U1 33A	BF73 9959	Secuencia amplificada de histiocitoma fibroso maligno 1	MGH AS1	9258						+	4 7
1236	202 124 _s_ _at	HG - U1 33A	AV70 5253	La esclerosis lateral amiotrófica 2 (juvenil) región del cromosoma, candidato 3	ALS2 CR3	66008						+	4 8
1237	205 859 _at	HG - U1 33A	NM_0 04271	Antígeno de linfocitos 86	LY86	9450						+	4 9
1238	214 157 _at	HG - U1 33A	AA40 1492	GNAS locus complejo	GNA S	2778						-	5 1
1239	212 956 _at	HG - U1 33A	AI348 094	KIAA0882 proteína	KIAA 0882	23158						+	5 2
1240	219 371 _s_ _at	HG - U1 33A	NM_0 16270	Tipo Kruppel factor 2 (pulmón)	KLF2	10365						+	5 2
1241	218 847 _at	HG - U1 33A	NM_0 06548	IGF_II proteína de unión-ARNm 2	IMP-2	10644						+	5 4
1242	222 976 _s_ _at	HG - U1	BC00 0771	Tropomiosina 3	TPM3	7170				-			5 8

ES 2 624 863 T3

	at	33B									
1243	203 837 _at	HG - U1 33A	NM_0 05923	Quinasa quinasa quinasa activada por mitógenos 5	MAP3 K5	4217				+	6 3
1244	201 178 _at	HG - U1 33A	NM_0 12179	Proteína F-box 7	FBXO 7	25793				+	6 4
1245	210 776 _x_ _at	HG - U1 33A	M312 22	Factor de transcripción (E2A factores de unión al potenciador de la inmunoglobulina E12/E47)	TCF3	6926				-	6 4
1246	203 697 _at	HG - U1 33A	U919 03	Proteína relacionada con Frizzled	FRZB	2487				-	6 7
1247	229 721 _x_ _at	HG - U1 33B	AI655 697	Familia de dominios tipo Der1, elemento 3	DERL 3	91319			-		7 2
1248	200 984 _s_ _at	HG - U1 33A	X164 47	Antígeno CD59 p18-20 (antígeno identificado por anticuerpos monoclonales 16.3A5, EJ16, EJ30, EL32 y G344)	CD59	966				+	7 4
1249	223 322 _at	HG - U1 33B	BC00 4270	Asociación Ras (RalGDS/AF-6) familia de dominios 5	RASS F5	83593			-		7 7
1250	201 061 _s_ _at	HG - U1 33A	M816 35	Estómago	STO M	2040				+	7 8
1251	203 132 _at	HG - U1 33A	NM_0 00321	Retinoblastoma 1 (incluyendo osteosarcoma)	RB1	5925				+	7 9
1252	205 328 _at	HG - U1 33A	NM_0 16010	CGI-62 proteína	CGI- 62	51101				+	8 1
1253	221 478 _at	HG - U1 33A	AL13 2665	BCL2/adenovirus E1B 19kDa que interactúa con la proteína 3	BNIP 3L	665				+	8 2
1254	214 170 _x_ _at	HG- U13 3A	AA66 9797	Fumarato hidratase	FH	2271			-		8 7
1255	202 345 _s_ _at	HG- U13 3A	NM_ 0014 44	Proteína de unión a ácidos grasos 5 (asociada a psoriasis)	FABP 5	2171			-		9 1
1256	210 088 _x_ _at	HG- U13 3A	M361 72	Miosina, polipéptido ligero 4, álcali; Auricular embrionario	MYL4	4635				+	9 2
1257	200 044 _at	HG- U13 3A	NM_ 0037 69	Factor de corte y empalme, ricos en arginina/serina 9	SFRS 9	8683			-		9 3
1258	205 390 _s_ _at	HG- U13 3A	NM_ 0000 37	Anquirina 1, eritrocítica	ANK1	286				+	9 5

ES 2 624 863 T3

	at												
1259	209 160 _at	HG- U13 3A	AB01 8580	Aldo-ceto reductasa familia 1, elemento C3 (3-alfa hidroxisteroide deshidrogenasa, tipo 2)	AKR1 C3	8644						+	9 7
1260	201 561 _s_ _at	HG- U13 3A	NM_ 0149 44	Calsintena 1	CLST N1	22883						-	1 0 1
1261	201 803 _at	HG- U13 3A	NM_ 0009 38	Polimerasa (ARN) II (dirigida por ADN) polipéptido B, 140 kda	POLR 2B	5431						-	1 0 1
1262	214 948 _s_ _at	HG- U13 3A	AL05 0136	TATA elemento factor modulador 1 /// Similar a la familia con similitud de secuencia 9, elemento 1	TMF1	44134 7 /// 7110						-	1 0 2
1263	204 158 _s_ _at	HG- U13 3A	NM_ 0060 19	Célula T, regulador inmunológico 1, ATPase, transporte H +, proteína V0 lisosómica a isoforma 3	TCIR G1	10312						-	1 0 3
1264	200 792 _at	HG- U13 3A	NM_ 0014 69	Autoantígeno tiroideo 70 kDa (antígeno Ku)	G22P 1	2547						-	1 0 6
1265	200 593 _s_ _at	HG- U13 3A	BC00 3621	Ribonucleoproteína nuclear heterogénea U (factor A de fijación del andamio)	HNR PU	3192						-	1 1 4
1266	200 872 _at	HG- U13 3A	NM_ 0029 66	S100 proteína A10 de unión al calcio (ligando de anexina II, calpactina 1, polipéptido ligero (p11))	S100 A10	6281						+	1 1 4
1267	225 532 _at	HG- U13 3B	AI88 9160	Cdk5 y sustrato enzimático Abl 1	CABL ES1	91768						-	1 2 1
1268	210 105 _s_ _at	HG- U13 3A	M143 33	FYN oncogén relacionado con SRC, FGR, YES	FYN	2534						-	1 2 2
1269	217 274 _x_ _at	HG- U13 3A	X520 05	Miosina, polipéptido ligero 4, álcali; Auricular embrionario	MYL4	4635						+	1 2 2
1270	200 654 _at	HG- U13 3A	J027 83	Procolágeno-prolina, 2-oxoglutarato 4-dioxigenasa (prolina 4-hidroxilasa), polipéptido beta (proteína disulfuro isomerasa, proteína de unión a la hormona tiroidea p55)	P4HB	5034						-	1 2 3
1271	208 851 _s_ _at	HG- U13 3A	AL16 1958	Thy-1 antígeno de superficie celular /// Thy-1 co-transcrita	THY1 /// LOC9 4105	7070 /// 94105						-	1 3 7
1272	225 716 _at	HG- U13 3B	AI35 7639	Clon de ADNc de longitud completa CS0DK008Y109 de células HeLa Cuna 25 normalizada de Homo sapiens (Humano)								-	1 4 0
1273	200 619 _at	HG- U13 3A	AI35 7639									-	1 4 2
1274	200 634 _at	HG - U1	NM_0 05022	Profilin 1	PFN1	5216						-	1 4 9

ES 2 624 863 T3

		33A									
1275	222 584 _at	HG - U1 33B	AL57 3591	misato	FLJ10 501	55154			-		1 5 6
1276	212 591 _at	HG - U1 33A	AA88 7480	KIAA0117 proteína	KIAA 0117	23029			-		1 5 8
1277	224 855 _at	HG - U1 33B	AL56 1868	Pirrolina - 5 - carboxilato reductasa, elemento 2	PYCR 2	29920			-		1 5 9
1278	202 004 _x_ _at	HG - U1 33A	NM_0 03001	Succinato, complejo de deshidrogenasa, subunidad C, proteína de membrana integral, 15 kDa	SDH C	6391			-		1 6 8
1279	218 585 _s_ _at	HG - U1 33A	NM_0 16448	Proteína RA asociada a la matriz nuclear	RAM P	51514			-		1 7 5
1280	210 131 _x_ _at	HG - U1 33A	D497 37						-		1 7 8
1281	201 275 _at	HG - U1 33A	NM_0 02004	Farnesil difosfato sintasa (farnesil pirofosfato sintetasa dimetil transttransferasa, geranil transttransferasa)	FDPS	2224	-		-	-	4
1282	223 531 _x_ _at	HG - U1 33B	AF15 1035	Receptor acoplado a proteína G 89	GPR8 9	51463	-		-	-	5
1283	208 694 _at	HG - U1 33A	U470 77	Proteína quinasa, polipéptido catalítico activado por ADN	PRKD C	5591	-				6
1284	225 463 _x_ _at	HG - U1 33B	BF94 1168	Receptor acoplado a proteína G 89	GPR8 9	51463	-		-		1 0
1285	200 090 _at	HG - U1 33A	BG16 8896	Farnesiltransferasa, caja CAAX, alfa	FNTA	2339	-		-		1 1
1286	212 165 _at	HG - U1 33A	AF07 00537	Cromosoma 1 marco de lectura abierto 37	Clorf3 7	92703	-			-	1 1
1287	217 978 _s_ _at	HG - U1 33A	NM_0 17582	Enzima conjugadora de ubiquitina E2Q (putativo)	UBE2 Q	55585	-		-	-	1 1
1288	220 642 _x_ _at	HG - U1 33A	NM_0 16334	Receptor acoplado a proteína G 89	GPR8 9	51463	-		-	-	2 2
1289	201 209 _at	HG - U1 33A	NM_0 04964	Histona desacetilasa 1	HDA CI	3065	-			-	2 4
1290	222 140 _s_ _at	HG - U1	AK02 1758	Receptor acoplado a proteína G 89	GPR8 9	51463	-		-	-	2 7

ES 2 624 863 T3

	at	33A									
1291	201764_at	HG-U133A	NM_024056	Proteína hipotética MGC5576	MGC5576	79022	-		-	-	33
1292	201698_s_at	HG-U133A	NM_003769	Factor de corte y empalme, ricos en arginina/serina 9	SFRS9	8683	-		-		40
1293	203362_s_at	HG-U133A	NM_002358	MAD2 detención mitótica deficiente-tipo 1 (levadura)	MAD2L1	4085	-				41

1294	225793_at	HG-U133B	AW500180	Lix1 homólogo (ratón)	LIX1L	128077	-			-	41
1295	201664_at	HG-U133A	AL136877	SMC4 mantenimiento estructural de cromosomas 4-tpo 1 (levadura)	SMC4L1	10051	-		-		44
1296	220607_x_at	HG-U133A	NM_016397	Tipo TH1 (Drosophila)	THIL	51497	-				62
1297	226525_at	HG-U133B	N51102	Serina/treonina quinasa 17b (inductora de apoptosis)	STK17B	9262	-			-	63
1298	222654_at	HG-U133B	AI302253	Myc-inositol monofosfatasa	IMPA3	54928	-				68
1299	205367_at	HG-U133A	NM_020979	Proteína de adaptador con homología de pleckstrina y homología de src 2 dominios	APS	10603	-			-	74
1300	200080_s_at	HG-U133B	AI955655	H3 histona, familia 3A	H3F3A	3020	-				81
1301	208775_at	HG-U133A	D89729	Exportina 1 (homólogo CRM1, levadura)	XPO1	7514	-				93
1302	206102_at	HG-U133A	NM_021067	Producto del gen KIAA0186	KIAA0186	9837	-				103
1303	222998_at	HG-U133B	AL136937	Homólogo de la levadura MAF1	MAF1	84232	-				114
1304	225644_at	HG-U133B	BF060776	Proteína hipotética FLJ33814	FLJ33814	150275	-				125
1305	224815_at	HG-U133B	AA148301	Dominio que contiene COMM 7	COMMD7	149951	-				128
1306	210460_s_at	HG-U133A	AB033605	Subunidad 26S de proteasoma (prosome, macropaina), non-ATPase, 4	PSMD4	5710	-				137
1307	203316_s_at	HG-U133A	NM_003094	Pequeño polipéptido ribonucleoproteico nuclear E	SNRPE	6635	-				141

ES 2 624 863 T3

1308	219010_at	HG-U133A	NM_018265	Proteína hipotética FLJ10901	FLJ10901	55765	-		-		144
1309	211946_s_at	HG-U133A	AL096857	Dominio que contiene BAT2 1	BAT2D1	23215	-				154
1310	200080_s_at	HG-U133A	AI955655	H3 histona, familia 3A	H3F3A	3020	-				157
1311	222443_s_at	HG-U133B	AF182415	Proteína de unión a ARN 8	RBM8A	9939	-		-		157
1312	202282_at	HG-U133A	NM_004493	Hidroxiacil-Coenzima A deshidrogenasa, tipo II	HADH2	3028	-				158
1313	203344_s_at	HG-U133A	NM_002894	Proteína de unión al retinoblastoma 8	RBBP8	5932	-				163
1314	231715_s_at	HG-U133B	NM_013328	Pirrolina - 5 - carboxilato reductasa, elemento 2	PYCR2	29920	-				169
1315	211036_x_at	HG-U133A	BC006301	Anafase promotor de la subunidad 5	ANAPC5	51433	-				186
1316	200044_at	HG-U133B	NM_003769	Factor de corte y empalme, ricos en arginina/serina 9	SFRS9	8683	-				195
1317	208755_x_at	HG-U133A	BF312331	H3 histona, familia 3A	H3F3A	3020	-				205
1318	211609_x_at	HG-U133A	U51007	Subunidad 26S de proteasoma (prosome, macropaina), non-ATPase, 4	PSMD4	5710	-				214
1319	201663_s_at	HG-U133A	NM_005496	SMC4 mantenimiento estructural de cromosomas 4-Tipo 1 (levadura)	SMC4L1	10051	-				216
1320	212766_s_at	HG-U133A	AW294587	Proteína hipotética FLJ12671	FLJ12671	81875	-				225
1321	219816_s_at	HG-U133A	NM_018107	Proteína del motivo de unión al ARN 23	RBM23	55147	-				236
1322	200614_at	HG-U133A	NM_004859	Clatrina, polipéptido pesado (Hc)	CLTC	1213	-				243
1323	200843_s_at	HG-U133A	NM_004446	Glutamil - prolil - ARNt sintetasa	EPRS	2058	-				281
1324	200709_at	HG-U133A	NM_000801	FK506 proteína de unión 1A, 12kDa	FKBPIA	2280	-				288
1325	208758_at	HG-U133A	D89976	5 - aminoimidazol - 4 - carboxamida ribonucleótido formiltransferasa/IMP ciclohidrolasa	ATIC	471	-				293
1326	212345_s_at	HG-U133A	BE675139	Proteína de unión al elemento sensible a cAMP 3-tipo 2	CREB3L2	64764	+				119
1327	212699_at	HG-U133A	BE222801	Proteína de membrana portadora secretora 5	SCAMP5	192683	+				171
1328	206626_x_at	HG-U133A	BC001003	Sarcoma sinovial, punto de ruptura X 1	XXS1	6756	-	-	-		10
1329	211678_s_at	HG-U133A	AF090934	Proteína de dedo de zinc 313	ZNF313	55905	-				12

ES 2 624 863 T3

1330	208854_s_at	HG-U133A	AA586774	Serina/treonina quinasa 24 (homólogo de STE20, levadura)	STK24	8428	-	-	14
1331	218051_s_at	HG-U133A	NM_022908	Proteína hipotética FLJ12442	FLJ12442	64943	-	-	18
1332	206621_s_at	HG-U133A	NM_022170	Síndrome de Williams-Beuren región cromosómica 1	WBSCR1	7458	-		23
1333	216471_x_at	HG-U133A	X79200	Sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2	SSX2	6757	-	-	24
1334	212433_x_at	HG-U133A	AA630314	Proteína ribosómica S2	RPS2	6187	-		26
1335	202929_s_at	HG-U133A	NM_001355	D-dopacromo tautomerasa	DDT	1652	-		33
1336	210006_at	HG-U133A	NM_017812	Dominio que contiene hélice en espiral hélice en espiral 3	CHCHD3	54927	-		41
1337	39835_at	HG-U133A	U93181	SET factor de unión 1	SBF1	6305	-	-	42
1338	213166_x_at	HG-U133A	BG332462				-		63
1339	210006_at	HG-U133A	BC002571	DKFZP564O243 proteína	DKFZP564O243	25864	-		75
1340	232652_x_at	HG-U133B	AF207829	Dominio que contiene SCAN 1	SACND1	51282	-	-	108
1341	201630_x_at	HG-U133A	NM_004300	Fosfatasa ácida 1, soluble	ACP1	52	-		144
1342	200966_x_at	HG-U133A	NM_000034	Aldolasa A, fructosa-bisfosfato	ALDOA	226	-	-	165
1343	218661_s_at	HG-U133A	NM_020408	Cromosoma 6 marco de lectura abierto 149	C6orf149	57128	-		202
1344	200652_at	HG-U133A	NM_003145	Receptor de secuencia de señal, beta (proteína beta asociada a translocón)	SSR2	6746	-		212
1345	225359_at	HG-U133B	BF666961	Homólogo de la levadura TLM14	TIM14	131118	-		225
1346	201486_at	HG-U133A	NM_002902	Reticulocalbin 2, dominio de unión al calcio EF-hand	RCN2	5955	-		242
1347	55093_at	HG-U133A	AA534198	Sulfato de condroitina glucuronil transferasa	CSG1Ca-T	54480	-		253
1348	224890_s_at	HG-U133B	BE727643	Similar a CG14977-PA	LOC389541	389541	-		257
1349	203258_at	HG-U133A	NM_006442	DR1 asociados a la proteína 1 (cofactor negativo 2 alfa)	DRAP1	10589	-		285
1350	202012_s_at	HG-U133A	AA196245	Exostos (múltiples) 2	EXT2	2132	-		351
1351	209669_s_at	HG-U133A	BC003049	PAI-1 proteína de unión a ARNm	PAI-RBP1	26135	-		361
1352	215096_s_at	HG-U133A	AU145746	Esterasa D/formilglutatin hidrolasa	ESD	2098	-		386
1353	215096_s_at	HG-U133B	AK000752	Retículo endoplásmico-golgi compartimento intermedio proteína	KIAA1181	57222	-		415

ES 2 624 863 T3

				de 32 kDa							
1354	224217_s_at	HG-U133B	AF094700	Fas (TNFRSF6) factor asociado 1	FAF1	11124		-			448
1355	225502_at	HG-U133B	AL161725	Dedicado de citocinesis 8	DOCK8	81704		-			467
1356	218802_at	HG-U133A	NM_006442	Proteína hipotética FLJ20647	FLJ20647	55013		-			487
1357	209609_s_at	HG-U133A	BC004517	Proteína ribosómica mitocondrial S21	MRPL9	65005	-	-			19
1358	211060_x_at	HG-U133A	BC006383	GPAA1P ancla adjunto proteína 1 homólogo (levadura)	GPAA1	8733	-	-			28
1359	222997_s_at	HG-U133B	BC004566	Proteína mitocondrial ribosómica L9	MRPS21	54460	-	-	-		57
1360	201144_s_at	HG-U133A	NM_004094	Factor de iniciación de traducción eucariótica 2, subunidad 1 alfa, 35 kDa	EIF2S1	1965	-	-	-	-	59
1361	200910_at	HG-U133A	NM_005998	Chaperonina que contiene TCP1, subunidad 3 (gamma)	CCT3	7203	-	-			61
1362	218336_at	HG-U133A	NM_012394	Prefoldin 2	PFDN2	5202	-	-		-	61
1363	203832_at	HG-U133A	NM_003095	Enolasa I, (alfa) /// pequeño polipéptido ribonucleoproteína nuclear F	ENO1 /// SNRPF	2023 /// 6636	-	-			90
1364	208822_s_at	HG-U133A	U18321	Proteína asociada a la muerte 3	DAP3	7818	-	-			99
1365	200057_s_at	HG-U133A	NM_007363	Dominio no POU que contiene, unión octámero	NONO	4841	-	-			113
1366	202244_at	HG-U133A	NM_002796	Subunidad de proteasoma (prosome, macropaina), tipo beta, 4	PSMB4	5692	-	-	-		129
1367	203594_at	HG-U133A	NM_003729	El dominio 1 de la fosfatasa ciclasa del RNA	RTCD1	8634	-	-			171
1368	215450_at	HG-U133A	W87901				-	-			178
1369	223377_x_at	HG-U133B	AF035947	Proteína que contiene SH2 inducible de citoquina	CISH	1154		+	+	+	2
1370	209813_x_at	HG-U133A	M16768	T célula gamma variable 9 /// TCR gamma proteína de marco de lectura alternativo	TRGV9 /// TARP	445347 /// 6983		+			5

ES 2 624 863 T3

1371	216491_x_at	HG-U133A	U80139	Inmunoglobulina constante pesada mu /// Inmunoglobulina pesada constante gamma 1 (marcador G1m)	IGHM /// IGHG1	3500 /// 3507		+		-	9
1372	204891_s_at	HG-U133A	NM_005356	Proteína tirosina quinasa específica de linfocitos	LCK	3932		+			13
1373	204141_at	HG-U133A	NM_001069	Tubulina, beta 2	TUBB2	7280		+		+	26
1374	203661_s_at	HG-U133A	BC002660	Tropomodulina 1	TMOD1	7111		+		+	31
1375	221558_s_at	HG-U133A	AF288571	Factor de unión al potenciador linfocido 1	LEF1	51176		+		-	39
1376	200660_at	HG-U133A	NM_005620	S100 proteína de enlace de calcio A11 (calcizzarin)	S100A11	6282		+		+	41
1377	206206_at	HG-U133A	NM_005582	Homólogo de antígeno de linfocitos 64, radioprotector de 105 kDa (ratón)	LY64	4064		+			59
1378	211719_x_at	HG-U133A	BC005858	Fibronectina 1	FN1	2335		+			69
1379	212332_at	HG-U133A	BF110947	Retinoblastoma 2 (p130)	RBL2	5934		+			70
1380	214486_x_at	HG-U133A	AF041459	Regulador de la apoptosis tipo CASP8 y FADD	CFLAR	8837		+			93
1381	217202_s_at	HG-U133A	U08626	Glutamato - amoníaco ligasa (glutamina sintetasa)	GLUL	2752		+			11 5
1382	203567_s_at	HG-U133A	AU157590	Tripartito que contiene 38	TRIM38	10475		+			12 1
1383	205590_at	HG-U133A	NM_005739	RAS guanil liberación de la proteína 1 (calcio y DAG-regulado)	RASGRP1	10125		+			14 2
1384	226505_x_at	HG-U133B	AI148567	Proteasa específica de ubiquitina 32	USP32	84669		+			14 3
1385	210972_x_at	HG-U133A	M15565	Locus alfa del receptor de células T	TRA@	6955		+			14 4
1386	209473_at	HG-U133A	AV717590	Ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 1	ENTPD1	953		+			15 8
1387	226085_at	HG-U133B	AA181060	Chromobox homólogo 5 (HP1 alfa homólogo, Drosophila)	CBX5	23468		+			16 7
1388	37831_at	HG-U133A	AB011117	Inducida por señal inducida por la proliferación asociada 1 como 3	SIPA1L3	23094		+			17 0

ES 2 624 863 T3

1389	210426_x_at	HG-U133A	U04897	El receptor huérfano relacionado con RAR A	RORA	6095		+		176
1390	210987_x_at	HG-U133A	M19267	Tropomiosina 1 (alfa)	TPM1	7168		+		182
1391	217878_s_at	HG-U133A	AI203880	Ciclo de división celular 27	CDC27	996		+		192
1392	220169_at	HG-U133A	NM_024943	Proteína hipotética FLJ23235	FLJ23235	80008		+		197
1393	210681_s_at	HG-U133A	AF153604	Proteasa específica de ubiquitina 15	USP15	9958		+		199
1394	213327_s_at	HG-U133A	AI820101					+		199
1395	211994_at	HG-U133A	AI742553	Clon A9A2BRB5 (CAC) n/(GTG) n ARNm que contiene repetición				+		205
1396	216557_x_at	HG-U133A	U92706	Inmunoglobulina pesada constante gamma 1 (marcador G1m)	IGHG1	3500		+		222
1397	202096_s_at	HG-U133A	NM_000714	Receptor de benzodiazapina (periférico)	BZRP	706		+		233
1398	212660_at	HG-U133A	AI735639	PHD proteína de los dedos 15	PHF15	23338		+		246
1399	243699_at	HG-U133B	BG432887	Clon de ADNc de longitud completa CS0DI020Y119 de Placenta Cot 25 - normalizado de Homo sapiens (humano)				+		249
1400	45749_at	HG-U133A	AA400206	Proteína hipotética FLJ 13725	FLJ13725	79567		+		273
1401	207571_x_at	HG-U133A	NM_004848	Cromosoma 1 marco de lectura abierto 38	C1orf38	9473		+		281
1402	211993_at	HG-U133A	AI768512	WNK proteína quinasa 1 deficiente en lisina	WNK1	65125		+		286
1403	226682_at	HG-U133B	AW006185	Proteína hipotética LOC28366	LOC283666	283666		+		299
1404	205464_at	HG-U133A	NM_000336	Canal de sodio, sin tensión 1, beta (síndrome de Liddle)	SCNN1B	6338		+		306
1405	202748_at	HG-U133A	NM_004120	Proteína 2 de unión a guanilato, inducible por interferón	GBP2	2634		+		309
1406	204151_x_at	HG-U133A	NM_001353	Aldo - ceto reductasa familia 1, elemento C1 (dihidrodiol deshidrogenasa 1;	AKR1C1	1645		+		315

ES 2 624 863 T3

				20 - alfa (3 - alfa) - hidroxisteroide deshidrogenasa)							
1407	205442_at	HG-U133A	NM_021647	La proteína 3 asociada a microfibrilares	MFAP3L	9848		+			329
1408	218559_s_at	HG-U133A	NM_005461	V-maf musculoaponeurótico fibrosarcoma oncogén homólogo B (aviar)	MAFB	9935		+			329
1409	210479_s_at	HG-U133A	L14611	El receptor huérfano relacionado con RAR A	RORA	6095		+			333
1410	228159_at	HG-U133B	AI125646	Proteína de dedo de Zinc 207	ZNF207	7756		+			340
1411	216449_x_at	HG-U133A	AK025862	Antígeno de rechazo tumoral (gp96) 1	TRA1	7184		+			357
1412	204416_x_at	HG-U133A	NM_001645	Apolipoproteína C - 1	APOC1	341		+			368
1413	219229_at	HG-U133A	NM_013272	Familia de transportadores de aniones orgánicos portadores de soluto, elemento 3A1	SLCO3A1	28232		+			377
1414	201853_s_at	HG-U133A	NM_021873	Ciclo de división celular 25B	CDC25B	994		+			382
1415	201039_s_at	HG-U133A	BF572938	RAD23 homólogo A (S. cerevisiae)	RAD23A	5886		+			406
1416	212607_at	HG-U133A	N32526	V-akt murino timoma viral oncogén homólogo 3 (proteína quinasa B, gamma)	AKT3	10000		+			433
1417	209901_x_at	HG-U133A	U19713	Factor inflamatorio 1 del aloinjerto	AIF1	199		+			522
1418	205896_at	HG-U133A	NM_003059	Familia de portadores de soluto 22 (transportador de cationes orgánicos), elemento 4	SLC22A4	6583		+			525
1419	213566_at	HG-U133A	NM_005615	Ribonucleasa, familia RNasa A, k6	RNASE6	6039		+			535
1420	211986_at	HG-U133A	BG287862	La nucleoproteína AHNAK (desmoyokin)	AHNAK	195		+			547
1421	201220_x_at	HG-U133A	NM_001329	Proteína de unión terminal C 2	CTBP2	1488		+			627
1422	202201_at	HG-U133A	NM_000713	Biliverdina reductasa B (flavina reductasa (NADPH))	BLVRB	645		+			664
1423	224920_x_at	HG-U133B	AA909044	Marcador de diferenciación asociado con mieloides	MYADM	91663		+			686

ES 2 624 863 T3

1424	209340_at	HG-U133A	S73498	UDP - N - acetilglucosamina pirofosforilasa 1	UAP1	6675				-	-	1
1425	208642_s_at	HG-U133A	AA205834	Reparación de rayos X que complementa la reparación defectuosa en células de hámster chino 5 (reintegración de doble filamento de ruptura, autoantígeno Ku, 80 kDa)	XRCC5	7520				-		38
1426	206632_s_at	HG-U133A	NM_004900	Enzima de edición de ARNm de apolipoproteína B, 3B de tipo polipéptido catalítico	APOBEC3 B	9582				-		59
1427	206218_at	HG-U133A	NM_002364	Antígeno melanoma de la familia B, 2	MAGEB2	4113				-		63
1428	214612_x_at	HG-U133A	U10691	Antígeno melanoma de la familia A, 6	MAGEA6	4105				-		65
1429	232231_at	HG-U133B	AL353944	Factor de transcripción relacionado con Runt 2	RUNX2	860				-		87
1430	220057_at	HG-U133A	NM_020411	Familia del antígeno X, elemento 1	XAGE1	9503	-			-	-	15
1431	220565_at	HG-U133A	NM_016602	Receptor de quimioquina (motivo C - C) 10	CCR10	2826	-					177
1432	224518_s_at	HG-U133B	BC006436	Proteína de dedo de Zinc 559	ZNF559	84527	-					200
1433	200713_s_at	HG-U133A	NM_012325	Proteína asociada a microtúbulos, familia RP/EB, elemento 1	MAPRE1	22919	-					289
1434	210497_x_at	HG-U133A	BC002818	Sarcoma sinovial, punto de ruptura X 2	SSX2	6757				-	-	2
1435	209486_at	HG-U133A	BC004546	Disruptor de silenciar 10	SAS10	57050				-		104
1436	217466_x_at	HG-U133A	L48784	Proteína ribosómica S2	RPS2	6187				-		135
1437	204836_at	HG-U133A	NM_000170	Glicina deshidrogenasa (descarboxilación, glicina descarboxilasa, proteína del sistema de división de glicina P)	GLDC	2731	-	-				14
1438	212750_at	HG-U133A	AB020630	Proteína fosfatasa 1, reguladora (inhibidor) subunidad 16B	PPP1R16 B	26051	-	-				32
1439	225239_at	HG-U133B	AI355441	CDNA FLJ26120 fis, clon SYN0419						+	+	45
1440	211474_s_at	HG-U133A	BC004948	Inhibidor de serina (o cisteína) proteinasa, clado B (ovalbúmina), elemento 6	SERPINB 6	5269				+		343

ES 2 624 863 T3

1441	53987_at	HG-U133A	AL041852	RAN proteína de unión 10	RANBP10	57610			+											364		
1442	203642_s_at	HG-U133A	NM_014900	COBL-tipo 1	COBLL1	22837													+		6	
1443	208928_s_at	HG-U133A	AF327443	Calpastatina	CAST	831													+	+	21	
1444	207467_x_at	HG-U133A	NM_001750	Calpastatina	CAST	831													+	+	32	
1445	213011_s_at	HG-U133A	BF116254	Triosafosfato isomerasa 1	TPL1	7167													-		35	
1446	200953_s_at	HG-U133A	NM_001759	Ciclina D2	CCND2	894														+	36	
1447	216526_x_at	HG-U133A	AK024836	Complejo de histocompatibilidad mayor, clase I, C	HLA_C	3107														+	89	
1448	201952_at	HG-U133A	AA156721																	+	184	
1449	222680_s_at	HG-U133B	AK001261	Proteína RA asociada a la matriz nuclear	RAMP	51514	-													-	5	
1450	201697_s_at	HG-U133A	NM_001379	ADN (citosina - 5 -) - metiltransferasa 1	DNMT1	1786	-														7	
1451	209644_x_at	HG-U133A	U38945	Inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2A (melanoma, p16, inhibe CDK4)	CDKN2A	1029	-													-	25	
1452	215690_x_at	HG-U133A	AI157437	GPAA1P ancla adjunto proteína 1 homólogo (levadura)	GPAA1	8733	-														35	
1453	200822_x_at	HG-U133A	NM_000365	Triosafosfato isomerasa 1	TPI1	7167	-														100	
1454	213828_x_at	HG-U133A	AA477655	H3 histona, familia 3A	H3F3A	3020	-														287	
1455	218603_at	HG-U133A	NM_016217	Homólogo de la funda (Drosophila)	HECA	51696	+													+	43	
1456	218795_at	HG-U133A	NM_016361	Fosfatasa ácida 6, lisofosfatídica	ACP6	51205														-	158	
1457	215823_x_at	HG-U133A	U64661	Poli (A), proteína citoplasmática 3 /// poli (A), proteína citoplasmática 1	PABPC3 /// PABPC1	26986 /// 5042														-	339	
1458	213160_at	HG-U133A	D86964	Dedicador de citocinesis 2	DOCK2	1794														-	460	
1459	213811_x_at	HG-U133A	AW062341	Factor de transcripción 3 (factores de unión a potenciador de inmunoglobulina E2A E12/E47)	TCF3	6929	-														-	12

ES 2 624 863 T3

1460	201618_x_at	HG-U133A	NM_003801	GPAAP ancla adjunto proteína 1 homólogo (levadura)	CPAA1	8733	-	-	-	-	39
1461	203560_at	HG-U133A	NM_003878	Gamma - glutamil - hidrolasa (conjugasa, folipolima - maglutamil - hidrolasa)	GGH	8836	-	-			76
1462	225317_at	HG-U133B	AL574669	Acil - Coenzima A que contiene 6	ACBD6	84320	-	-			95
1463	215001_s_at	HG-U133A	AL161952	Glutamato - amoniaco ligasa (glutamina sintetasa)	GLUL	2752		+		+	52
1464	220547_s_at	HG-U133A	NM_019054	Familia con similitud de secuencia 35, elemento A	FAM35A	54537		+			77
1465	213415_at	HG-U133A	AL768628	Canal intracelular de cloruro 2	CLIC2	1193		+		+	78
1466	203038_at	HG-U133A	NM_002844	Proteína tirosina fosfatasa, tipo de receptor, K	PTPRK	5796		+		+	111
1467	210564_x_at	HG-U133A	AF009619	Regulador de la apoptosis tipo CASP8 y FADD	CFLAR	8837		+			149
1468	209505_x_at	HG-U133A	AF005774	Regulador de la apoptosis tipo CASP8 y FADD	CFLAR	8837		+			234
1469	208485_x_at	HG-U133A	NM_003879	Regulador de la apoptosis tipo CASP8 y FADD	CFLAR	8837		+			254
1470	37986_at	HG-U133A	M60459	Receptor de eritropoyetina	EPOR	2057		+			354
1471	232213_at	HG-U133B	AU147506	Pellino homólogo 1 (Drosophila)	PELI1	57162				+	32
1472	232304_at	HG-U133B	AK0267214	Pellino homólogo 1 (Drosophila)	PELI1	57162				+	37
1473	218319_at	HG-U133A	NM_020651	Pellino homólogo 1 (Drosophila)	PELI1	57162				+	85
1474	204173_at	HG-U133A	NM_002475	Cadena ligera de miosina 1 lento a	MLC1SA	140465	-	-		-	25

Métodos de Clasificación

5 Diversos algoritmos están disponibles actualmente que se pueden utilizar para clasificar muestras de pacientes utilizando un grupo dado de características. Por lo tanto, la combinación de marcadores seleccionados a través del proceso de selección de características se puede utilizar en cualquiera de los algoritmos disponibles con el fin de derivar una ecuación de predicción en cuanto a si la muestra del paciente es sensible o resistente. Los métodos de clasificación utilizados para ilustrar el uso de múltiples marcadores para clasificación de muestra del paciente en la presente invención fueron: 1) Clasificación Predictiva Lineal ("LPS"); y 2) vecinos más cercanos a k.

15 La Clasificación Predictiva Lineal se implementó como se describió por Wright et al., "A gene-expression based method to diagnose clinically distinct groups of diffuse large B cell lymphoma." PNAS 100(17):9991-9996 (2003). Como se describió por Wright et al, la clasificación LPS para un vector X se calcula como:

$$LPS(X) = \sum_j a_j X_j$$

donde X_j representa el valor de la expresión log para la característica $j^{\text{ésima}}$ en el grupo, y a_j es un factor de escala que representa el grado en el que se asocia la característica de $j^{\text{ésima}}$ con el resultado que se predijo. Al igual que en Wright et al., se utilizaron los estadísticos t de las características de los factores de escala. Dada la clasificación LPS, la probabilidad de que una muestra está en la primera de las dos clases se determina utilizando esta fórmula:

$$P(X \in S_1) = \frac{\phi(LPS(X); \hat{\mu}_1, \hat{\sigma}_1^2)}{\phi(LPS(X); \hat{\mu}_1, \hat{\sigma}_1^2) + \phi(LPS(X); \hat{\mu}_2, \hat{\sigma}_2^2)},$$

donde $\phi(x; \mu, \sigma^2)$ representa la función de densidad normal con la media μ y σ^2 varianza, y $\hat{\mu}_1, \hat{\sigma}_1^2, \hat{\mu}_2$ y $\hat{\sigma}_2^2$ son las medias y las varianzas de las clasificaciones de LPS para la categoría 1 y categoría 2. En nuestro caso, por ejemplo, la categoría 1 sería que responden, y la categoría 2 sería que no responden. Luego la predicción para una nueva muestra sería que estaría en la primera clase con probabilidad $P(X \in S_1)$ y en la segunda clase con una probabilidad $P(X \in S_2) = 1 - P(X \in S_1)$.

El método de clasificación vecino más cercano a k calcula la similitud entre un perfil de consulta y cada uno de los perfiles en el grupo de entrenamiento [Introduction to Machine Learning by Ethem ALPAYDIN, The MIT Press, October 2004, ISBN 0-262-01211-1]. Los perfiles más similares a k se seleccionan, y se toma una votación entre sus marcas de clase para determinar la predicción para el perfil de consulta. Aquí, utilizamos $k=1$.

Selección de característica

La selección de características es el proceso de determinar un subgrupo de los miles de características disponibles en el grupo de datos, lo que resulta en una combinación de características que forman un grupo marcador o modelo, para clasificar los pacientes por el resultado del tratamiento. Existen muchos métodos para la selección de características. Aquí mostramos dos métodos para generar grupos de marcadores de ejemplo: (1) subir N características más importantes, y (2) un método de selección de característica estándar, selección de característica de avance secuencial (Véase, Dash and Liu, Feature Selection for Classification," Intelligent Data Analysis 1:131-156, 1997). A continuación se describe cómo se aplica la selección de características en nuestro grupo de datos.

Como una primera etapa, sólo se consideran las características asociadas con la variable de resultado como candidatos para un grupo de características. Para los modelos LPS, todas las características con valores p ajustados con múltiples pruebas se determinaron menores de 0.05. Para los modelos vecinos más cercano k, se determinaron los marcadores de PFC 100 principales. En cualquier caso, la selección secuencial hacia adelante comienza con ningún marcador en el grupo. En cada iteración, un nuevo grupo de características se forma al agregar una característica seleccionada por una función de evaluación. La iteración termina cuando ninguna característica se puede agregar que mejore la función de evaluación. La función de evaluación es el número de muestras predichas correctamente ya sea (1) por el modelo construido en todas las muestras, o (2) en la validación cruzada dejando una fuera (Dash and Liu, 1997). Los lazos se rompen al utilizar la característica que tiene una asociación univariante más alta con la variable de resultado. Se pueden generar grupos de marcadores múltiples mediante repetidas rondas de selección de características, cada vez que se eliminan las características ya seleccionadas.

Aplicación específica de predicción de clase

Calificación de Predictor Lineal (LPS)

Utilizando los 162 pacientes tratados con bortezomib clasificados en grupos que responden o que no responden, la tabla siguiente muestra los marcadores en el primer grupo predictivo LPS que construimos de nuestro grupo de datos. También se indica si el marcador se expresa más altamente en pacientes que responden (R) o en pacientes que no responden (N). Las anotaciones del grupo de sonda son los proporcionados por Affymetrix.

ES 2 624 863 T3

Tabla 4: Grupo de Marcador Predictivo

Subconjunto	Orden	Sistema de sonda	Chip	Símbolo del gene	Descripción	Dirección
1	1	210532_s_at	A	C14orf2	marco abierto de lectura de cromosoma 14 2	N
1	2	206790_s_at	A	NDUFB1	Subcomplejo de 1 beta deshidrogenasa (Ubiquinona) de NADH, 1, 7kDa	N
1	3	200082_s_at	A	RPS7	ribosomal de la proteína S7	N
2	4	217988_at	A	CCNB1IP1	ciclina B1 interacción proteína 1	N
2	5	200937_s_at	A	RPL5	proteína ribosomal L5	N
2	6	213941_x_at	A	RPS7	ribosomal de la proteína S7	N
2	7	224616_at	A	DNCLI2	dineína, polipéptido intermedio citoplásmico, luz 2	R
2	8	224985_at	A	SS18	desplazamiento de sarcoma sinovial, cromosoma 18	N
2	9	233252_s_at	A	STRBP	proteína de unión a RNA de perinuclear spermatid	N
3	10	206621_s_at	A	WBSCR1	Región 1 del cromosoma del síndrome de Williams-Beuren	N
3	11	208540_x_at	B	S100A11P	Pseudogene de S100 calcio Unión proteína A11	R
3	12	202605_at	A	GUSB	glucuronidasa, beta	N
4	13	201637_s_at	A	FXR1	frágil X retraso mental, un autosoma homólogo 1	N
4	14	209475_at	B	USP15	proteasa específica de ubiquitina 15	R
4	15	200626_s_at	B	MATR3	Matrin 3	N
4	16	219939_s_at	A	UNR	aguas arriba de las ANR	N
4	17	219910_at	A	HYPE	Proteína de huntingtina interactuante E	R
5	18	200034_s_at	A	RPL6	proteína ribosomal L6	N
5	19	201784_s_at	A	SMAP	pequeña proteína ácida	N
5	20	211316_x_at	A	CFLAR	Como FADD apoptosis regulador y CASP8	R

ES 2 624 863 T3

Subconjunto	Orden	Sistema de sonda	Chip	Símbolo del gene	Descripción	Dirección
5	21	213080_x_at	A	RPL5	proteína ribosomal L5	N

5 Se apreciará que los grupos de marcadores adicionales se pueden obtener al emplear los métodos descritos aquí, y los métodos estándar en el campo, para identificación de modelos. Existen muchas características altamente correlacionadas que se podrían sustituir unas por otras en los modelos; estos no se enumeran en su totalidad. Los métodos similares se pueden emplear utilizando uno o más marcadores de los grupos de marcadores identificados de la presente invención con el fin de generar Grupos de Marcadores Predictivos.

10 La presente invención no se va a limitar en su alcance por las realizaciones específicas descritas que están destinadas como ilustraciones de aspectos de la invención. Los métodos y componentes funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de la invención, además de aquellas mostradas y descritas aquí y serán evidentes para aquellos expertos en la técnica a partir de la descripción anterior, utilizando no más que experimentación de rutina. Dichos equivalentes están destinados a ser abarcados por las siguientes reivindicaciones.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un método para determinar un régimen de terapia contra el cáncer para tratar un tumor en un paciente que comprende:
- a) determinar el nivel de expresión de un marcador predictivo en una muestra del paciente que comprende células de tumor,
- 10 b) comparar el nivel de expresión del marcador predictivo a un nivel de control de expresión para determinar si el nivel de expresión del marcador predictivo es un nivel de expresión informativo; y
- c) determinar un régimen de terapia contra el cáncer para tratar el tumor con base en la expresión del marcador predictivo, en el que dicho régimen de terapia contra el cáncer es un régimen con base en la inhibición del proteasoma, en el que el marcador predictivo se identifica por un grupo de sondas de número de marcador 660 de la Tabla 1B, y en el que un nivel de expresión informativo es un nivel que cae dentro de un rango de expresión que es predictivo de sensibilidad o no sensibilidad y de esta manera también es indicativo de que el paciente es ya sea un paciente que responde o un paciente que no responde, en el que un paciente que responde se podría beneficiar de dicho régimen de terapia contra el cáncer y un paciente que no responde no se beneficiaría de dicho régimen de terapia contra el cáncer.
- 15 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho marcador predictivo es parte de un grupo de marcadores predictivos, y en el que dicho método comprende adicionalmente:
- 25 a) determinar el nivel de expresión de por lo menos un marcador predictivo adicional del grupo de marcadores predictivos en la muestra del paciente que comprende células de tumor;
- b) comparar el nivel de expresión de por lo menos marcador predictivo adicional a un nivel de control de expresión para determinar si el nivel de expresión de por lo menos marcador predictivo adicional es un nivel de expresión informativo; y
- 30 c) determinar un régimen de terapia contra el cáncer para tratar el tumor con base en la expresión del marcador predictivo y por lo menos un marcador predictivo adicional,
- 35 en el que por lo menos marcador predictivo se identifica por un grupo de sondas selecciona de los identificadores de grupo de sondas para marcadores predictivos identificados en uno de los números de marcador 1-547 de la Tabla 1A, números de marcador 658-876 de la Tabla 1B, y números de marcador 1203-1423 de la Tabla 3.
- 40 3. El método de la reivindicación 2, en el que dicho grupo de marcadores predictivos comprende por lo menos 5, 10, 20, 40, 60, 100, 200 o 300 marcadores seleccionados de los marcadores predictivos identificados en una cualquiera de la Tabla 1A, Tabla 1B, y Tabla 3.
- 45 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones, en el que el nivel de expresión del marcador predictivo se determina por detección de mRNA o en el que el nivel de expresión del marcador predictivo se determina por detección de proteína.
- 50 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones, en el que determinar el nivel de expresión informativo se determina mediante comparación con un marcador control o mediante comparación con un estándar predeterminado.
- 55 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones, en el que el tumor se selecciona de tumores líquidos o sólidos.
7. El método de la reivindicación 6, en el que el tumor líquido se selecciona del grupo que consiste de mielomas, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, linfomas de célula B, síndrome de Waldenstrom, leucemia linfocítica crónica, y otras leucemias.
- 60 8. El método de la reivindicación 6, en el que el tumor sólido se selecciona del grupo seleccionado de tumores de pulmón, mama, próstata, ovario, colon, riñón, e hígado.
9. El método de la reivindicación 1, en el que el régimen con base en la inhibición del proteasoma para tratar el tumor comprende tratamiento con un inhibidor de proteosoma se selecciona del grupo que consiste de un aldehído de peptidilo, un ácido borónico de peptidilo, un éster borónico de peptidilo, una sulfona de vinilo, una epoxicetona, y un análogo de lactacistina.
- 65

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones, en el que la muestra del paciente que comprende células de tumor se obtiene del sujeto en cualquier tiempo seleccionado de antes de la terapia de tumor, concurrentemente con terapia de tumor o después de terapia de tumor.

5 11. Uso de un kit que comprende reactivos para evaluar la expresión de un marcador predictivo identificada por un grupo de sondas de número de marcador 660 de la Tabla 1B y por lo menos un
10 marcador predictivo adicional identificado por un grupo de sondas seleccionado del grupo de identificadores de sondas para marcadores predictivos identificados en uno de los números de marcador 1-547 de la Tabla 1A, números de marcador 658-876 de la Tabla 1B, y números de marcador 1203-1423 de la Tabla 3, en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

12. El uso de la reivindicación 11, en el que los reactivos comprenden una a una pluralidad de sondas de ácido nucleico, en el que la sonda específicamente une por lo menos un marcador predictivo o en el que los reactivos comprenden por lo menos un reactivo de detección seleccionado del grupo que consiste de
15 un anticuerpo, un derivado de anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, y sonda de péptido, en el que el anticuerpo, derivado de anticuerpo, fragmento de anticuerpo o sonda de péptido específicamente une a una proteína que corresponde a por lo menos un marcador predictivo.

13. Un método para identificar un agente candidato útil para tratar cáncer que comprende:

20 a) poner en contacto una composición de ensayo que comprende una célula de tumor con un agente de prueba, en el que el agente de prueba es un inhibidor de proteosoma;

25 b) determinar el nivel de expresión informativo de un marcador predictivo identificado por un grupo de sondas de número de marcador 660 de la Tabla 1B y por lo menos un marcador predictivo adicional identificado por un grupo de sondas seleccionado del grupo de identificadores de sondas para marcadores predictivos identificados por uno cualquiera de los números de marcador 1-547 de la Tabla 1A, números de marcador 658-876 de la Tabla 1B, y números de marcador 1203-1423 de la Tabla 3;

30 c) identificar el agente de prueba como un agente candidato si este induce un nivel de expresión informativo típico de un paciente sensible,

en el que un nivel de expresión informativo es un nivel que cae dentro de un rango de expresión que es predictivo de sensibilidad o no sensibilidad.

35