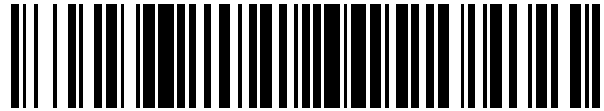


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 890**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2011 E 14150739 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.03.2017 EP 2772550**

54 Título: **miARN como biomarcadores para distinguir entre neoplasias de tiroides benignas y malignas**

30 Prioridad:

17.11.2010 US 414778 P

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

16.08.2017

73 Titular/es:

**INTERPACE DIAGNOSTICS, LLC (100.0%)
300 Interpace Parkway, Morris Corporate Center
1, Building A
Parsippany, NJ 07054, US**

72 Inventor/es:

CHOUDHARY, ASHISH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 629 890 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

miARN como biomarcadores para distinguir entre neoplasias de tiroides benignas y malignas

Antecedentes de la invención

5 La presente solicitud reivindica la prioridad sobre la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos 61/414.778 presentada el 17 de noviembre de 2010.

I. CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención se refiere en general a los campos de la biología molecular y la oncología. Más particularmente, se refiere a métodos y a composiciones que implican moléculas de microARN (miARN) y al diagnóstico y/o pronóstico del cáncer. Determinados aspectos incluyen aplicaciones para miARN en el diagnóstico y pronóstico del cáncer de tiroides.

II. ANTECEDENTES

15 La gran mayoría de los cánceres de tiroides se producen aleatoriamente. Sin embargo, varios informes han demostrado que la incidencia del cáncer de tiroides es mayor en individuos expuestos a radiación, ya proceda la radiación del tratamiento para enfermedades (por ejemplo, para las enfermedades de Hodgkin y de Graves) o de una exposición accidental. La exposición a radiación durante la infancia es el único factor de riesgo bien documentado para el desarrollo de cáncer de tiroides. Asimismo, los cánceres medulares de tiroides, una forma rara de cáncer de tiroides, se han relacionado con una predisposición genética y aproximadamente el 5% de los cánceres no medulares de tiroides son hereditarios. Los pacientes con antecedentes de enfermedad de Graves, tiroiditis, gota o un historial familiar de poliposis adenomatosa familiar (FAP) tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer de tiroides. La mayoría de cánceres de tiroides son indolentes y normalmente tratables cuando se detectan de manera temprana. Sin embargo, un subconjunto de los cánceres de tiroides se comporta de manera agresiva.

20 Los tumores tiroideos abarcan una serie de lesiones que van desde un adenoma benigno hasta tumores malignos. Los cánceres pueden estar bien diferenciados, poco diferenciados o no diferenciados (anaplásicos). Más del 95% de los cánceres de tiroides tienen como origen las células foliculares tiroideas, el 2-3% de los cánceres (carcinomas medulares de tiroides) tienen como origen las células C tiroideas y aproximadamente el 1% de los tumores son anaplásicos. Aproximadamente el 80% de todos los cánceres de tiroides son carcinomas papilares de tiroides (PTC) derivados de células foliculares, que pueden diseminarse a los nódulos linfáticos locales. La variante de células altas (TCV) del PTC representa la forma agresiva más común del PTC. El segundo tipo de tumor más común, aproximadamente el 15% de todos los cánceres, es el carcinoma folicular de tiroides (FTC), que puede ser de tipo celular convencional u oncocítico (Hürthle). El FTC puede desarrollarse *de novo* o a partir de un adenoma folicular benigno preexistente y se caracteriza por una diseminación hemática. Tanto el PTC como el FTC son cánceres bien diferenciados que son normalmente indolentes y tienen un buen pronóstico. Por el contrario, los carcinomas poco diferenciados (PDC) y los cánceres anaplásicos de tiroides (ATC) son tumores altamente agresivos y letales que pueden desarrollarse *de novo* o a partir de la progresión de un PTC o FCT preexistente. Afortunadamente, los ATC son raros, suponiendo ~5% de todos los cánceres de tiroides y se diagnostican fácilmente.

35 Aunque el cáncer de tiroides es relativamente raro, los nódulos tiroideos son muy comunes. Debido a que la gran mayoría de los nódulos de tiroides son benignos, es un reto continuo para los médicos distinguir con precisión entre nódulos benignos y nódulos malignos. La citología de biopsias de aspiración con aguja fina, el estándar actual para evaluar la malignidad de los nódulos de tiroides carece con frecuencia de especificidad y es incapaz de determinar la malignidad en hasta el 40% de los casos. Recientemente, se han aplicado pruebas moleculares para mutaciones o translocaciones en genes tales como BRAF, RAS, RET/PTC y PAX8/PPAR γ al diagnóstico del cáncer de tiroides. Sin embargo, algunos cánceres de tiroides no portan mutaciones en estos genes y algunos de estos marcadores tienen una baja especificidad para la malignidad.

40 Recientemente, se han vinculado los microARN con diversos cánceres, incluyendo el cáncer de tiroides. Los microARN (miARN) son moléculas de ARN cortas (16-29 nucleótidos de longitud) que surgen a partir de precursores más largos, que se transcriben a partir de genes no codificantes de proteínas (Carrington *et al.*, 2003). Los precursores se procesan por proteínas celulares para generar miARN cortos bicatenarios. Una de las hebras del miARN se incorpora en un complejo de proteínas y miARN denominado complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC). El miARN guía al complejo de RISC a un ARNm diana, que posteriormente se escinde o silencia traduccionalmente, dependiendo del grado de complementariedad de secuencia del miARN o su ARNm diana (Bagga *et al.*, 2005; Lim *et al.*, 2005).

45 Existe la necesidad de marcadores de cáncer de tiroides adicionales que sean capaces de distinguir entre nódulos de tiroides malignos y de distinguir entre los diferentes tipos de cánceres de tiroides.

Compendio de la invención

55 Los inventores han reconocido que son una necesidad crítica métodos adicionales para mejorar la evaluación

- preoperatoria de los nódulos de tiroides. Los nuevos métodos de evaluación podrían tener un impacto significativo en el cuidado clínico al reducir el número de cirugías de tiroides innecesarias y los costes financieros y la morbilidad asociados. En determinados aspectos, se proporcionan métodos adicionales para el diagnóstico y pronóstico del cáncer de tiroides, mediante la identificación de miARN que se expresan de manera diferencial o que están mal regulados en diversos tipos de tejidos enfermos, normales, cancerosos y/o anormales, incluyendo, pero sin limitación, tiroides normal, afecciones tiroideas benignas y diversos tipos de cánceres de tiroides. Además, también se describen métodos para diagnosticar el cáncer de tiroides e identificar un tipo de cáncer de tiroides que están basados en la determinación de los niveles (aumentados o reducidos) de miARN seleccionados en muestras obtenidas de pacientes.
- 5
- 10 La presente invención divulga un método para un diagnóstico o pronóstico del cáncer de tiroides o de un tipo de cáncer de tiroides en un sujeto que comprende medir los niveles de expresión de al menos miR-375 en una muestra de tiroides de un sujeto, en donde una expresión diferencial en el nivel de expresión de miR-375 en la muestra en relación a un nivel de referencia es indicativa de cáncer de tiroides o del tipo de cáncer de tiroides.
- 15 En determinadas realizaciones, los métodos se dirigen a la detección de un nódulo de tiroides pre-maligno o maligno en un sujeto y comprenden medir los niveles de expresión de uno o más miARN adicionales seleccionados entre miR-1274a, miR-1274b, miR-720, miR-1260, miR-206, miR-92b*, miR-1202, miR-1300, miR-663, miR-149*, miR-631, miR-936, miR-187*, miR-1182, miR-198, miR-765, miR-648, miR-934, miR-142-5p, miR-146b-3p, miR-146b-5p, miR-181a-2*, miR-7, miR-204, miR-135b*, miR-1322, miR-145, miR-1470, miR-1227, miR-182*, miR-372, miR-491-3p, miR-554, miR-1228, miR-1258, miR-130a, miR-1912, miR-200a*, miR-376a o miR-379 en una muestra de
- 20 tiroides del sujeto, en donde un cambio en el nivel de expresión de miARN en la muestra en relación a un nivel de referencia es indicativa de un nódulo de tiroides pre-maligno o maligno.
- 25 El "nivel de referencia", al referirse a un biomarcador, tal como un miARN, se refiere a un nivel o cantidad de un biomarcador en un individuo sano o en una población de control. El nivel o la cantidad de referencia pueden determinarse obteniendo una muestra biológica y detectando el biomarcador en un individuo sano o puede determinarse tomando el nivel o la cantidad conocida o determinada fácilmente a partir de una población de control.
- 30 En un aspecto adicional, se miden los niveles de miR-1274a, miR-1274b, miR-720, miR-1260, miR-206, miR-92b*, miR-1202, miR-1300, miR-663, miR-149*, miR-631, miR-936, miR-187*, miR-1182, miR-198, miR-765, miR-648 y miR-934.
- 35 En determinados aspectos, el nódulo tiroideo maligno es un carcinoma papilar de tiroides (PTC), carcinoma folicular de tiroides (FTC) o una variante folicular de un carcinoma papilar de tiroides (FVPTC). En un aspecto adicional, un aumento en los niveles de miR-142-5p, miR-146b-3p, miR-146b-5p o miR-181a-2* en la muestra en relación a un nivel de referencia; o una reducción en los niveles de miR-7, miR-204, miR-135b*, miR-1322, miR-145 o miR-1470 en la muestra en relación a un nivel de referencia; o una combinación de los mismos es indicativa de un nódulo de tiroides maligno.
- 40 En un aspecto adicional, los niveles de miR-142-5p y uno o más de miR-146b-3p, miR-146b-5p, miR-181a-2*, miR-7, miR-204, miR-135b*, miR-1322, miR-145 o miR-1470; o miR-146b-3p y uno o más de miR-142-5p, miR-146b-5p, miR-181a-2*, miR-7, miR-204, miR-135b*, miR-1322, miR-145 o miR-1470. La muestra puede ser ARN aislado, tejido o células frescas, tejido o células congeladas, tejido o células fijadas o tejido o células incluidas procedentes de un nódulo de tiroides. En determinados aspectos, la muestra es una biopsia, tal como una resección quirúrgica o un aspirado con aguja fina.
- 45 Las realizaciones pueden comprender además una o más para obtener una muestra del sujeto; el marcaje de miARN de la muestra; y/o la hibridación de un miARN marcado con una o más sondas de miARN. En determinados aspectos, las sondas de miARN están acopladas a un soporte. El soporte puede ser, pero sin limitación, vidrio, plástico, metal o látex. En un aspecto adicional, el soporte es plano o es una perla.
- 50 Los métodos pueden comprender además uno o más de diagnosticar a un sujeto de cáncer de tiroides en caso de que el perfil de nivel de miARN sea indicativo de un nódulo maligno de tiroides; proporcionar un pronóstico; proporcionar un informe de los niveles de miARN; clasificar un nódulo maligno de tiroides basándose en los niveles medidos de miARN; y/o evaluar la sensibilidad de un nódulo de tiroides a la terapia. Tal como se usa en la presente memoria, el término "diagnóstico" se refiere a distinguir entre neoplasias de tiroides malignas y benignas. Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "proporcionar un pronóstico" se refiere a proporcionar una predicción del transcurso y resultado probable del cáncer de tiroides.
- 55 En determinados aspectos, el nivel de expresión de un miARN se determina mediante un ensayo de amplificación o un ensayo de hibridación. El ensayo de amplificación puede ser un ensayo de amplificación cuantitativo, tal como, pero sin limitación, RT-PCR cuantitativa. El ensayo de hibridación puede ser un ensayo de hibridación de matriz o un ensayo de hibridación en solución.
- En algunas realizaciones, se proporcionan métodos para evaluar una muestra de tiroides implicando dichos métodos medir el nivel de expresión de uno o más miARN o de los precursores de miARN o de una o más dianas del miARN. En algunas realizaciones, la muestra de tiroides no ha sido evaluada respecto de cualquier mutación asociada con la

malignidad. En otras realizaciones, la muestra de tiroides se ha ensayado respecto de una mutación V600E de BRAF. En determinados casos, se ha determinado que la muestra de tiroides de un paciente es negativa para una mutación V600E de BRAF. En realizaciones adicionales, la muestra de tiroides se ha ensayado como alternativa o adicionalmente respecto de una mutación puntual en uno o más de los siguientes: N-Ras, H-Ras o K-Ras y/o respecto de las siguientes alteraciones genéticas: RET/PTC 1 (translocación), RET/PTC3 (translocación) y/o proteína de fusión PAX8-PPARg (PPFP) (translocación); estas se citarán colectivamente como mutaciones. En determinadas realizaciones, se ha determinado que una muestra de tiroides es negativa para una mutación V600E de BRAF. En otras realizaciones, se ha determinado que una muestra de tiroides es negativa para las siguientes mutaciones: N-Ras, H-Ras, K-Ras, RET/PTC 1 (translocación), RET/PTC3 (translocación), proteína de fusión PAX8-PPARg (PPFP) (translocación). En realizaciones adicionales, sin embargo, se ha determinado que una muestra de tiroides es positiva para una mutación relacionada con una neoplasia maligna de tiroides, tal como N-Ras, H-Ras, K-Ras, RET/PTC 1 (translocación), RET/PTC3 (translocación), proteína de fusión PAX8-PPARg (PPFP) (translocación). En algunas realizaciones, se pueden practicar pruebas a un paciente para una mutación V600E de BRAF ensayándose una muestra de tiroides respecto de la expresión de miR-146b (Chou *et al.* 2010, que se incorpora a la presente memoria por referencia).

En algunas realizaciones, se implementan los métodos y las etapas descritas más adelante en una muestra de tiroides que se ha determinado que es negativa para una mutación V600E de BRAF, que es positiva para una mutación en N-Ras, H-Ras, K-Ras, RET/PTC 1 (translocación), RET/PTC3 (translocación) y/o proteína de fusión PAX8-PPARg (PPFP) (translocación) o que es negativa para una mutación en V600E de BRAF, N-Ras, H-Ras, K-Ras, RET/PTC 1 (translocación), RET/PTC3 (translocación) y proteína de fusión PAX8-PPARg (PPFP) (translocación) o que tiene un estado de mutación desconocido relacionado con V600E de BRAF, N-Ras, H-Ras, K-Ras, RET/PTC 1 (translocación), RET/PTC3 (translocación) y proteína de fusión PAX8-PPARg (PPFP) (translocación). En algunas realizaciones, los métodos incluyen determinar si una muestra de tiroides tiene una mutación V600E de BRAF. En otras realizaciones adicionales, los métodos incluyen ensayar la muestra respecto de una mutación V600E de BRAF. Este ensayo puede efectuarse antes, después o a la vez que se mide el nivel de expresión de uno o más miARN u otros biomarcadores. Asimismo, este ensayo puede efectuarse antes, después o a la vez que se ensaya una muestra respecto de una mutación en N-Ras, H-Ras y/o K-Ras y/o respecto de RET/PTC 1 (translocación), RET/PTC3 (translocación) y/o proteína de fusión PAX8-PPARg (PPFP) (translocación).

La medición de un microARN o miARN se refiere a medir la cantidad de un microARN o miARN maduro, aunque se contempla que en algunas realizaciones puede determinarse indirectamente un miARN maduro midiendo el nivel de una forma inmadura o no procesada del miARN, tal como la molécula de ARN bicatenario o la estructura en horquilla del ARN. Además, en algunas realizaciones, se determina la cantidad de un miARN maduro midiendo la cantidad de una o más de la diana de miARN o el complemento de la diana. Una diana de miARN se refiere al ARN endógeno en una célula tiroidea que es la diana para el miARN y cuya expresión se ve afectada por el miARN. Por consiguiente, cualquier realización descrita en la presente memoria en el contexto de la determinación de la cantidad de microARN (es decir, la forma madura de un microARN) puede implementarse en su lugar, en algunas realizaciones midiendo un precursor del miARN o una o más de las dianas del miARN (o el complemento de las mismas). A menos que se indique, el término "medir" se refiere a medir directamente. Los miARN maduros pueden determinarse indirectamente midiendo directamente las moléculas precursoras de microARN. Se entenderá que el término "estrella" en el contexto de un miR se refiere a un asterisco (*); por ejemplo, miR-222-estrella es lo mismo que miR-222*.

Los métodos también incluyen evaluar la muestra de tiroides calculando una puntuación basada en los niveles de expresión comparados, en donde la puntuación indica la probabilidad de que la muestra de tiroides sea benigna, pre-maligna o maligna.

También se divulgan métodos para tratar a un paciente con cáncer de tiroides. En algunas realizaciones, dichos métodos comprenden: a) obtener una puntuación diagnóstica basándose en los niveles de expresión de miARN en una muestra de tiroides del paciente, en donde los niveles de expresión difieren entre células malignas de cáncer de tiroides en comparación con células de tiroides no malignas, benignas o normales y en donde se ha demostrado que la muestra de tiroides es negativa para una mutación V600E de BRAF; y b) efectuar una tiroidectomía en un paciente en el que se determina que tiene una puntuación diagnóstica indicativa de cáncer maligno de tiroides. En determinadas realizaciones, la puntuación diagnóstica indica que la muestra es pre-maligna.

En algunas realizaciones de la divulgación, también se administra al paciente yodo radiactivo, radiación y/o quimioterapia como parte de un régimen de tratamiento. En realizaciones adicionales, los métodos pueden implicar determinar que el paciente tiene o que tiene probabilidad de tener una afección benigna de tiroides o determinar que el paciente no tiene o que probablemente no tiene una neoplasia maligna. En dichos casos, el profesional médico puede decidir no someter al paciente a cirugía. En dichos casos, puede efectuarse un seguimiento del paciente. En determinadas realizaciones, los métodos implican obtener imágenes de un crecimiento tiroideo no reseccionado o efectuar una biopsia antes y/o después de haberse medido los niveles de miARN. En realizaciones adicionales, la obtención de imágenes o la biopsia se producen después de 1, 2, 3, 4, 5, 6 meses después de una prueba que implica medir uno o más niveles de expresión de miARN.

En algunas realizaciones, los métodos implicarán determinar o calcular una puntuación diagnóstica basada en datos

referentes al nivel de expresión de uno o más miARN, lo que significa que el nivel de expresión de los uno o más miARN es al menos uno de los factores en los que se basa la puntuación. Una puntuación diagnóstica proporcionará información acerca de la muestra biológica, tal como la probabilidad general de que la muestra de tiroides sea maligna y/o un tumor agresivo o que la muestra de tiroides sea premaligna o de que la muestra de tiroides sea benigna o normal. En algunas realizaciones, la puntuación diagnóstica representa la probabilidad de que la muestra de tiroides sea con mayor probabilidad maligna o no maligna. En determinadas realizaciones, se expresa un valor de probabilidad como un valor numérico entero que representa la probabilidad como de un 0% de probabilidad a un 100% de probabilidad de que el paciente tenga una neoplasia maligna tiroidea o una afección tiroidea no cancerosa. En algunas realizaciones, el valor de probabilidad se expresa como un valor numérico entero que representa una probabilidad del 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de probabilidad (o cualquier intervalo obtenible del mismo) de que un paciente tiene un tipo concreto de afección o crecimiento de tiroides.

En algunas realizaciones de la divulgación, los métodos incluyen evaluar uno o más valores de expresión diferencial de miARN usando un algoritmo de puntuación para generar una puntuación diagnóstica para el crecimiento de tiroides en términos de ser maligno o ser benigno o normal o no canceroso, en donde se identifica que el paciente tiene o no tiene dicho crecimiento basándose en la puntuación. Los expertos en la materia entenderán que la puntuación es un valor predictivo acerca de la clasificación del crecimiento de tiroides. En algunas realizaciones, se genera y/o proporciona un informe que identifica la puntuación diagnóstica o los valores que son factores en dicha puntuación. En algunas realizaciones, se emplea una puntuación de corte para caracterizar una muestra como con probabilidad de tener una neoplasia maligna de tiroides (o como alternativa una afección tiroidea benigna). En algunas realizaciones, se compara la puntuación de riesgo para el paciente con una puntuación de corte para caracterizar la muestra biológica de un paciente respecto de una neoplasia maligna o una afección benigna o normal.

Los métodos de la divulgación pueden implicar obtener del paciente una muestra de tiroides, lo que significa que la muestra se obtiene directamente del paciente. En otras realizaciones, puede obtenerse una muestra de tejido de tiroides de paciente de una entidad que no es el paciente, tal como el doctor, profesional sanitario, hospital o laboratorio. En determinadas realizaciones, los métodos incluyen una muestra de tejido de tiroides o una muestra de quiste o nódulo tiroideo. En realizaciones particulares, la muestra es una muestra de tejido, mientras que en otras realizaciones, la muestra es una muestra de fluido quístico. En algunos casos, los métodos incluyen fijar la muestra de tejido en formalina e incluirla en parafina antes de medir el nivel de expresión de uno o más miARN o diferentes pares de miARN en la muestra. En realizaciones adicionales, la muestra se obtiene mediante aspirado con aguja fina o FNA. En otras realizaciones, la muestra se recoge de una biopsia, tal como una biopsia de aspiración con aguja fina (FNAB) o una biopsia de aspiración con aguja (NAB).

En realizaciones adicionales, los métodos implican determinar un tratamiento para el paciente basándose en los niveles de expresión de uno o más miARN, particularmente la expresión diferencial. En algunas realizaciones, los métodos incluyen determinar un tratamiento para el paciente basándose en una puntuación diagnóstica calculada. En algunas realizaciones, el paciente puede ser sospechoso de padecer una neoplasia maligna de tiroides. En otras realizaciones, el paciente puede haber tenido previamente una afección tiroidea sospechosa de ser maligna que posteriormente se trató. En otras realizaciones, el paciente tiene un crecimiento tiroideo recurrente, que puede ser o no maligno. En otras realizaciones adicionales, el paciente tiene un historial familiar de crecimientos tiroideos, en particular, crecimientos tiroideos malignos. En algunas circunstancias, un paciente también presenta síntomas de un crecimiento de tiroides, tal como fatiga, cambio en el apetito y otros síntomas relacionados con un cambio en los niveles de hormonas tiroideas.

Determinadas realizaciones de la divulgación se refieren a un kit para el análisis de una muestra de tiroides mediante la evaluación del perfil de miARN para una muestra que comprende, en medios contenedores adecuados, dos o más reactivos de hibridación o amplificación de miARN que comprenden uno o más de los miARN descritos en la presente memoria. El reactivo de hibridación de miARN puede comprender sondas de hibridación que se unen a los miARN descritos en la presente memoria. El reactivo de amplificación de miARN puede comprender cebadores de amplificación para los miARN descritos en la presente memoria.

Otras realizaciones se describen a lo largo de la presente divulgación. Cualquier realización descrita respecto de un aspecto de la invención se aplica también a otros aspectos y viceversa. Se entiende que las realizaciones en la sección de Ejemplos son realizaciones de la invención que son aplicables a todos los aspectos de la invención.

Algunas realizaciones implican además aislar ácido ribonucleico o ARN de una muestra biológica. Otras etapas pueden incluir o no amplificar un ácido nucleico en una muestra y/o hibridar una o más sondas a un ácido nucleico amplificado o no amplificado. En determinadas realizaciones, puede usarse una micromatriz para medir o ensayar el nivel de expresión de miARN en una muestra.

El término "miARN" o "miR" se usa acorde con su significado ordinario y sencillo y se refiere a una molécula de microARN hallada en eucariotas que está implicada en la regulación génica basada en ARN. Véase, *por ejemplo*,

Carrington *et al.*, 2003, que se incorpora a la presente memoria por referencia. El término se usará para hacer referencia a la molécula de ARN monocatenario procesado a partir de un precursor. En la presente memoria se proporcionan los nombres de los miARN y sus secuencias en relación a las realizaciones.

5 Se han identificado y secuenciado diferentes miARN en diferentes organismos y a estos se les han otorgado nombres. Los nombres de los miARN que están relacionados con los métodos y las composiciones divulgadas, así como sus secuencias, se proporcionan en la presente memoria. Los nombres de los miARN que se usan en los métodos y las composiciones se refieren a un miARN que es al menos un 90% idéntico al miARN nombrado basándose en su secuencia madura listada en la presente memoria y que puede detectarse en las condiciones
10 descritas en la presente memoria usando el número de pieza ABI designado de la sonda. En la mayoría de realizaciones, la secuencia proporcionada en la presente memoria es la secuencia que se está midiendo en los métodos descritos en la presente memoria. En algunos métodos, una etapa puede implicar el uso de un ácido nucleico con la secuencia que comprende o que consiste en cualquiera de los complementos de cualquiera de las SEQ ID NO o cualquier secuencia hallada en la presente memoria para medir la expresión de un miARN en la muestra. Como alternativa, pueden usarse sondas dirigidas a la forma inmadura de estos miARN, al igual que
15 sondas dirigidas a las dianas de los miARN.

Puede implementarse cualquiera de los métodos de la divulgación descrita en la presente memoria a un medio tangible legible por un ordenador que comprenda un código legible por un ordenador que, cuando se ejecuta por un ordenador, hace que el ordenador efectúe una o más operaciones. En algunas realizaciones, hay un medio tangible legible por ordenador que comprende código legible por ordenador que, cuando se ejecuta por un ordenador, hace
20 que el ordenador efectúe operaciones que comprenden: a) recibir información correspondiente a un nivel de expresión en una muestra de tiroides de un paciente de al menos uno de los siguientes: miR-1274a, miR-1274b, miR-720, miR-1260, miR-206, miR-92b*, miR-1202, miR-1300, miR-663, miR-149*, miR-631, miR-936, miR-187*, miR-1182, miR-198, miR-765, miR-648, miR-934, miR-142-5p, miR-146b-3p, miR-146b-5p, miR-181a-2*, miR-7, miR-204, miR-135b*, miR-1322, miR-145, miR-1470, miR-1227, miR-182*, miR-372, miR-491-3p, miR-554, miR-1228, miR-1258, miR-130a, miR-1912, miR-200a*, miR-376a o miR-379, en donde al menos uno de los miARN es un miARN biomarcador; y b) comparar el nivel de expresión con un nivel de referencia, en donde una diferencia es indicativa de si el nódulo de tiroides es maligno o benigno. En algunas realizaciones de la divulgación, la recepción de información comprende recibir de un dispositivo tangible de almacenamiento de datos información correspondiente a un nivel de expresión en una muestra de tiroides de un paciente de al menos uno de los
30 siguientes miARN: miR-1274a, miR-1274b, miR-720, miR-1260, miR-206, miR-92b*, miR-1202, miR-1300, miR-663, miR-149*, miR-631, miR-936, miR-187*, miR-1182, miR-198, miR-765, miR-648, miR-934, miR-142-5p, miR-146b-3p, miR-146b-5p, miR-181a-2*, miR-7, miR-204, miR-135b*, miR-1322, miR-145, miR-1470, miR-1227, miR-182*, miR-372, miR-491-3p, miR-554, miR-1228, miR-1258, miR-130a, miR-1912, miR-200a*, miR-376a o miR-379, en donde al menos uno de los miARN se expresa de manera diferencial en un nódulo canceroso cuando se compara con un marcador o nivel de referencia. En realizaciones adicionales, el medio comprende además código legible por ordenador que, cuando se ejecuta por un ordenador, hace que el ordenador ejecute una o más operaciones adicionales que comprenden: enviar información correspondiente al valor de par diferencial a un dispositivo tangible de almacenamiento de datos. En realizaciones específicas, comprende además código legible por un ordenador que, cuando se ejecuta por un ordenador, hace que el ordenador ejecute una o más operaciones adicionales que comprenden: enviar información correspondiente al nivel de expresión diferente a un dispositivo tangible de almacenamiento de datos. En determinadas realizaciones de la divulgación, la recepción de información comprende recibir de un dispositivo tangible de almacenamiento de datos información correspondiente a un nivel de expresión en una muestra de tiroides de un paciente de al menos uno de los siguientes miARN: miR-1274a, miR-1274b, miR-720, miR-1260, miR-206, miR-92b*, miR-1202, miR-1300, miR-663, miR-149*, miR-631, miR-936, miR-187*, miR-1182, miR-198, miR-765, miR-648, miR-934, miR-142-5p, miR-146b-3p, miR-146b-5p, miR-181a-2*, miR-7, miR-204, miR-135b*, miR-1322, miR-145, miR-1470, miR-1227, miR-182*, miR-372, miR-491-3p, miR-554, miR-1228, miR-1258, miR-130a, miR-1912, miR-200a*, miR-376a o miR-379, en donde la expresión diferencial comparada con una referencia puede ser indicativa de cáncer. En otras realizaciones adicionales, el medio tangible legible por un ordenador tiene código legible por un ordenador que, cuando se ejecuta por un ordenador, hace que el ordenador ejecute operaciones que comprenden adicionalmente: c) calcular una puntuación diagnóstica para la muestra de tiroides, en donde la puntuación diagnóstica es indicativa de la probabilidad de que la muestra de tiroides sea maligna o cancerosa o normal. Se contempla que cualquiera de los métodos descritos anteriormente puedan implementarse con un medio tangible legible por un ordenador que tenga código legible por un ordenador, que cuando se ejecuta por un ordenador, hace que el ordenador ejecute operaciones relacionadas con la medición, comparación y/o cálculo de una puntuación diagnóstica relacionada con la probabilidad de una neoplasia maligna o una afección benigna de tiroides.
50
55

Puede usarse un procesador o procesadores al efectuar las operaciones dirigidas por el medio tangible legible por ordenador divulgado en la presente memoria. Como alternativa, el procesador o los procesadores pueden efectuar estas operaciones bajo el control del hardware o bajo una combinación de control por hardware y software. Por ejemplo, el procesador puede ser un procesador configurado específicamente para llevar a cabo una o más de estas operaciones, tal como un circuito integrado específico de aplicación (ASIC) o una matriz de puertas programables en campo (FPGA). El uso de un procesador o de procesadores permite el procesamiento de la información (por ejemplo, datos) que no es posible sin la ayuda de un procesador o procesadores o al menos a la velocidad conseguible
60

con un procesador o procesadores. Algunas realizaciones de la ejecución de dichas operaciones pueden lograrse en un espacio de tiempo determinado, tal como un espacio de tiempo menor de lo que podría tardarse en efectuar las operaciones sin el uso de un sistema informático, procesador o procesadores, incluyendo no más de una hora, no más de 30 minutos, no más de 15 minutos, no más de 10 minutos, no más de un minuto, no más de un segundo y no más de cada intervalo de tiempo en segundos entre un segundo y una hora.

Algunas realizaciones de los medios tangibles legibles por un ordenador pueden ser, por ejemplo, un CD-ROM, un DVD-ROM, una unidad flash, un disco duro o cualquier otro dispositivo físico de almacenamiento. Algunas realizaciones de los presentes métodos pueden incluir grabar un medio tangible legible por un ordenador con código legible por un ordenador que, cuando se ejecuta por un ordenador, hace que el ordenador efectúe cualquiera de las operaciones descritas en la presente memoria, incluyendo aquellas asociadas con los presentes medios tangibles legibles por ordenador. La grabación del medio tangible legible por ordenador puede incluir, por ejemplo, grabar datos en un CD-ROM o un DVD-ROM o de otro modo poblar un dispositivo físico de almacenamiento con los datos.

El uso de las palabras "un", "una" o "uno" cuando se usan conjuntamente con el término "comprender" en las reivindicaciones y/o en la memoria descriptiva pueden significar "uno", pero también es coherente con el significado de "uno o más", "al menos uno", y "uno o más de uno".

Se contempla que cualquier realización descrita en la presente memoria pueda implementarse con respecto a cualquier método o composición de la invención y viceversa. Además, las composiciones y los kits de la divulgación pueden usarse para lograr los métodos de la invención.

A lo largo de la presente solicitud, el término "aproximadamente" se usa para indicar que un valor incluye la desviación estándar de error para el dispositivo o método que se esté empleando para determinar el valor.

El uso del término "o" en las reivindicaciones y las realizaciones se usa para indicar "y/o" a menos que se indique explícitamente para referirse solo a alternativas o que las alternativas sean mutuamente excluyentes, aunque la divulgación soporte una definición que se refiera únicamente a alternativas e "y/o". También se contempla que cualquier cosa listada usando el término "o" pueda también excluirse específicamente.

Tal como se usa en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, las palabras "comprender" (y cualquier forma de comprender, tal como "comprenden" y "comprende"), "tener" (y cualquier forma de tener, tal como "tienen" y "tiene"), "incluir" (y cualquier forma de incluir, tal como "incluyen" e "incluye") o "contener" (y cualquier forma de contener, tal como "contienen" y "contiene") son inclusivas o abiertas y no excluyen elementos o etapas metodológicas adicionales no citadas.

Otros objetos, características y ventajas de la presente invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas de la invención, se proporcionan únicamente a modo de ilustración, ya que serán evidentes para un experto en la materia varios cambios y modificaciones dentro del alcance de la invención a partir de esta descripción detallada.

Descripción de los dibujos

Los siguientes dibujos forman parte de la presente memoria descriptiva y se incluyen para demostrar adicionalmente determinados aspectos de la invención. La invención se entenderá mejor por referencia a uno o más de los dibujos en combinación con la descripción detallada de las realizaciones específicas presentadas en la presente memoria.

FIG. 1 Perfiles de expresión de miARN en tejidos de tiroides normales, benignos y malignos. Análisis de componente principal (PCA) en todas las sondas de miARN detectadas entre ocho grupos de muestras de tiroides. NOR, normal, N=4; NOD, nódulos hiperplásicos, N=4; FA, adenoma folicular, N=5; FTC, carcinoma folicular de tiroides, N=5; PTC, carcinoma papilar de tiroides, N=5; FVPTC, variante folicular del carcinoma papilar de tiroides, N=4; ATC, carcinoma anaplásico de tiroides, N=1; MTC, carcinoma medular de tiroides, N=3.

FIG. 2A. Comparación entre datos de matriz y de qRT-PCR para miARN seleccionados expresados de manera diferencial entre nódulos hiperplásicos (NOD) y adenoma folicular (FA), con los valores de p asociados. **FIG. 2B.** Comparación entre datos de matriz y de qRT-PCR para combinaciones seleccionadas de miARN expresados de manera diferencial entre nódulos hiperplásicos (NOD) y adenoma folicular (FA), con los valores de p asociados.

FIG. 3 A, B y C Ejemplos de combinaciones de miARN expresados de manera diferencial que ilustran la correlación entre los datos de matriz y de qRT-PCR. Los miARN expresados diferencialmente se identificaron mediante análisis de la matriz y se confirmaron mediante qRT-PCR. Los miARN expresados de manera diferencial se seleccionaron y combinaron, tal como se muestra en las gráficas de los tres ejemplos anteriores. Los triángulos corresponden a un conjunto adicional e independiente de 11 muestras (1 Nod, 2 FA, 1 FA oncocítico, 4 PTC, 1 FVPTC, 1 FTC oncocítico y 1 tiroiditis de Hashimoto (Hash)) que solo se ensayaron mediante qRT-PCR. Los cuadrados y los triángulos grises corresponden a muestras positivas para cualquiera de las mutaciones o translocaciones génicas más comunes en el cáncer de tiroides.

Descripción detallada de la invención

Las realizaciones de la divulgación se refieren a composiciones y métodos que se refieren a la preparación y caracterización de miARN, así como al uso de los miARN para aplicaciones pronósticas y/o diagnósticas, en particular, aquellos métodos y composiciones relacionados con la evaluación y/o identificación de enfermedades de tiroides. La presente invención introduce un avance en la técnica actual para el diagnóstico del cáncer de tiroides mediante la descripción del uso de nuevos marcadores de miARN para el diagnóstico del cáncer de tiroides y para distinguir entre diferentes tipos de cánceres de tiroides.

I. AFECCIONES DE TIROIDES

El carcinoma tiroideo representa el 1% de todas las enfermedades malignas, pero el 90% de las neoplasias malignas neuroendocrinas. Se estima que el 5-10% de la población desarrollará un nódulo tiroideo clínicamente significativo a lo largo de su vida. La mejor prueba disponible para la evaluación de un paciente con un nódulo de tiroides es la biopsia de aspiración con aguja fina (FNA). De las FNA malignas, la mayoría son de cánceres papilares de tiroides (PTC) o de su variante folicular (FVPTC). Estos pueden diagnosticarse fácilmente si tienen las características citológicas clásicas, incluyendo una celularidad abundante y núcleos alargados que contienen surcos e inclusiones intranucleares. De hecho, en uno de cada tres casos, estos diagnósticos son claros para FNA. La biopsia de aspiración con aguja fina de los nódulos de tiroides ha reducido en gran medida la necesidad de cirugía tiroidea y ha aumentado la detección de tumores malignos entre los nódulos extirpados. Además, el diagnóstico de tumores tiroideos malignos, combinado con una terapia eficaz, ha dado lugar a una reducción destacada en la morbilidad causada por el cáncer de tiroides. Desafortunadamente, muchas FNA de tiroides no son benignas o malignas de manera concluyente, proporcionando un diagnóstico "intermedio" o "sospechoso". La prevalencia de las FNA intermedias varía, pero típicamente oscila entre el 10-25% de las FNA. En general, las FNA de tiroides son intermedias debido a los criterios morfológicos solapantes o indefinidos para las lesiones benignas frente a malignas o a la atipia nuclear focal entre especímenes por lo demás benignos. Cabe destacar que más del doble de los pacientes son remitidos a cirugía para una lesión sospechosa (10%) que para una lesión maligna (5%), una aparición que no se aprecia ampliamente, ya que la mayoría de las FNA son benignas. Por lo tanto, cuando el diagnóstico es poco claro en la FNA, se clasifica a estos pacientes como poseedores únicamente de una lesión sospechosa o indeterminada. Es de sobra conocido que el análisis de secciones congeladas con frecuencia no ofrece información adicional.

El cirujano decide cuándo efectuar una lobectomía de tiroides, que es adecuada para lesiones benignas o una tiroidectomía total, que es adecuada para lesiones malignas cuando el diagnóstico es incierto tanto en el preoperatorio como durante la operación. La lobectomía de tiroides como procedimiento inicial para cada paciente con una FNA sospechosa podría ocasionar que el paciente con cáncer se tuviese que someter a una segunda operación para completar la tiroidectomía. Por el contrario, una tiroidectomía total para todos los pacientes con una FNA sospechosa podría dar como resultado que la mayoría de pacientes se sometiesen a un procedimiento quirúrgico innecesario, que requiere un reemplazo de hormonas tiroideas de por vida y la exposición a los riesgos inherentes de la cirugía.

Varios intentos de formular un consenso acerca de la clasificación y tratamiento del carcinoma de tiroides basándose en análisis histopatológico convencional han dado como resultado guías publicadas para el diagnóstico y gestión inicial de la enfermedad. En las últimas décadas, no se han hecho mejoras en el diagnóstico diferencial de los tumores de tiroides mediante FNA, específicamente de lesiones de tiroides sospechosas o indeterminadas, lo que sugiere que debería explorarse una nueva estrategia para esto. Por tanto, existe una urgente necesidad de desarrollar pruebas diagnósticas iniciales más precisas para evaluar un nódulo de tiroides.

El cáncer de tiroides derivado de las células epiteliales foliculares es el cáncer endocrino más común. El carcinoma papilar de tiroides (PTC) y el carcinoma folicular de tiroides (FTC) suponen la gran mayoría de todas las neoplasias malignas de tiroides. Se estima que el 7% de la población adulta (275.000 en 1999 solo en los Estados Unidos) desarrolla nódulos de tiroides clínicamente significativos a lo largo de su vida. La llegada de la ecografía de tiroides permite en la actualidad el diagnóstico de un mayor número de nódulos de tiroides y en la actualidad se estima que en aproximadamente el 50% de la población general hay presentes nódulos y estos se detectan a nivel subclínico.

II. EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE miARN

Se contempla el uso de una serie de ensayos para analizar los miARN en muestras de tiroides. Dichos ensayos incluyen, pero sin limitación, hibridación de matriz, hibridación en solución, amplificación de ácidos nucleicos, reacción en cadena de la polimerasa, PCR cuantitativa, RT-PCR, hibridación *in situ*, hibridación de Northern, ensayo de protección de hibridación (HPA) (GenProbe), ensayo de ADN ramificado (ADNr) (Chiron), amplificación por círculo rodante (RCA), detección de hibridación de una sola molécula (US Genomics), ensayo Invader (ThirdWave Technologies) y/o ensayo de ligamiento de oligos (OLA), hibridación y análisis de matriz.

A. Preparación de la muestra

Aunque se contempla miARN endógeno en las composiciones y métodos de la divulgación, también pueden manipularse y/o analizarse miARN recombinantes, incluyendo ácidos nucleicos que son complementarios o idénticos

a miARN endógenos o miARN precursores, tal como se describe en la presente memoria. Las muestras pueden ser muestras biológicas, en cuyo caso, pueden ser de un lavado, biopsia, aspirados con aguja fina, exfoliados, sangre, esputo, tejido, órganos, semen, saliva, lágrimas, orina, fluido cefalorraquídeo, fluidos corporales, folículos pilosos, piel o cualquier muestra que contenga o esté constituida por células biológicas de interés. En determinadas realizaciones, las muestras pueden ser, pero sin limitación, muestras de tiroides frescas, congeladas, fijadas, fijadas en formalina, conservadas, preservadas con RNAlater, incluidas en parafina o fijadas en formalina e incluidas en parafina.

B. Análisis de expresión diferencial

Pueden usarse métodos para detectar diferencias en la expresión de miARN o en los niveles entre dos muestras o de una muestra y una referencia (por ejemplo, un tejido u otra referencia biológica o una referencia digital representativa de un estado no canceroso). Las aplicaciones específicamente contempladas incluyen identificar y/o cuantificar diferencias entre miARN de una muestra que es normal y de una muestra que no es normal, entre una afección cancerosa y una afección no cancerosa o entre dos muestras tratadas de manera diferente (por ejemplo, una muestra pretratamiento frente a una postratamiento). Asimismo, el miARN puede compararse entre una muestra que se considera susceptible a una terapia, enfermedad o afección particular y una que se considera que no es susceptible o resistente a esa terapia, enfermedad o afección. Una muestra que no es normal es una que muestra rasgos fenotípicos de una enfermedad o afección o una que se cree que no es normal con respecto a esa enfermedad o afección. Puede compararse con una célula que es normal en relación a esa enfermedad o afección. Los rasgos fenotípicos incluyen síntomas de una enfermedad o afección de la cual un componente es o puede ser o no genético o causados por una célula o células hiperproliferativas o neoplásicas, tales como nódulos o tumores.

Se contempla específicamente que las realizaciones de la divulgación pueden usarse para evaluar diferencias entre estadios de una enfermedad, tal como entre hiperplasia, neoplasia, pre-cáncer y cáncer o entre un tumor primario y un tumor metastatizado.

Los rasgos fenotípicos también incluyen características tales como longevidad, morbilidad, susceptibilidad o receptividad a fármacos o tratamientos terapéuticos concretos (eficacia farmacológica) y el riesgo de toxicidad farmacológica.

En determinadas realizaciones de la divulgación, pueden generarse perfiles de miARN para evaluar y correlacionar estos perfiles con la farmacocinética. Por ejemplo, pueden crearse y evaluarse perfiles de miARN para muestras de tumor y sangre del paciente antes de que se trate al paciente o durante el tratamiento para determinar si hay miARN cuya expresión se correlacione con el resultado del tratamiento. La identificación de miARN diferenciales puede dar lugar a un ensayo diagnóstico que implica que puedan usarse para evaluar muestras de tumor y/o sangre para determinar qué régimen farmacológico debería administrarse al paciente. Además, puede usarse para identificar o seleccionar pacientes adecuados para un ensayo clínico particular. En caso de que se determine que un perfil de miARN está correlacionado con la eficacia farmacológica o la toxicidad farmacológica, esta determinación puede ser relevante para determinar si el paciente es adecuado para recibir el fármaco o una dosis particular del fármaco.

Además del ensayo anterior, pueden evaluarse muestras de sangre de pacientes para identificar una enfermedad o afección basándose en los niveles de miARN, tal como una enfermedad metastásica. Puede crearse un ensayo diagnóstico basándose en los perfiles que pueden usar los médicos para identificar individuos con una enfermedad o que se encuentran en riesgo de desarrollar una enfermedad. Como alternativa, los tratamientos pueden diseñarse basándose en los perfiles de miARN. Los ejemplos de dichos métodos y composiciones se describen en la Solicitud Provisional de Patente de los Estados Unidos titulada "Methods and Compositions Involving miRNA and miRNA Inhibitor Molecules", presentada el 23 de mayo de 2005.

C. Amplificación

Existen muchos métodos para evaluar los niveles de miARN amplificando la totalidad o parte de las secuencias de ácido nucleico de miARN, tales como miARN maduros, miARN precursores y miARN primarios. Las técnicas de polimerización y amplificación de ácidos nucleicos adecuadas incluyen retrotranscripción (RT), reacción en cadena de la polimerasa (PCR), PCR en tiempo real (PCR cuantitativa (q-PCR)), amplificación de bases de secuencias de ácido nucleico (NASBA), reacción en cadena de la ligasa, amplificación de sonda ligable multiplexada, tecnología Invader (Third Wave), amplificación por círculo rodante, transcripción *in vitro* (IVT), amplificación por desplazamiento de hebra, amplificación mediada por transcripción (TMA), amplificación de ARN (Eberwine) y otros métodos que son conocidos por los expertos en la materia. En determinadas realizaciones, puede usarse más de un método de amplificación, tal como retrotranscripción seguida de PCR en tiempo real (Chen *et al.*, 2005)

Una reacción PCR típica incluye múltiples etapas o ciclos de amplificación que amplifican de manera selectiva especies de ácido nucleico diana. Una reacción PCR típica incluye tres etapas: una etapa de desnaturalización en la que se desnaturaliza un ácido nucleico diana; una etapa de hibridación en la que se hibridan un conjunto de cebadores PCR (cebadores directos e inversos) a hebras de ADN complementarias; y una etapa de elongación en la que una ADN polimerasa termoestable elonga a los cebadores. Al repetir estas etapas múltiples veces, se amplifica un fragmento de ADN para producir un amplicón, correspondiente a la secuencia de ADN diana. Las reacciones

5 PCR típicas incluyen 20 o más ciclos de desnaturalización, hibridación y elongación. En muchos casos, las etapas de hibridación y elongación puede efectuarse de manera concurrente, en cuyo caso el ciclo solo contiene dos etapas. Ya que los miARN maduros son monocatenarios, se efectúa una reacción de retrotranscripción (que incluye una secuencia de ADNc complementaria) antes de las reacciones PCR. Las reacciones de retrotranscripción incluyen el uso de, por ejemplo, una ADN polimerasa a base de ARN (retrotranscriptasa) y un cebador.

10 En los métodos de PCR y q-PCR, por ejemplo, se usa un conjunto de cebadores para cada secuencia diana. En determinadas realizaciones, la longitud de los cebadores depende de varios factores, incluyendo, pero sin limitación, la temperatura de hibridación deseada entre los cebadores, la secuencia de ácido nucleico diana y la complejidad de las diferentes secuencias de ácido nucleico diana que se vayan a amplificar. En determinadas realizaciones, un cebador tiene de aproximadamente 15 a aproximadamente 35 nucleótidos de longitud. En otras realizaciones, un cebador tiene una longitud igual o menor de 15, 20, 25, 30 o 35 nucleótidos. En realizaciones adicionales, un cebador tiene al menos 35 nucleótidos de longitud.

15 En un aspecto adicional, un cebador directo puede comprender al menos una secuencia que se hibrida con un miARN diana y como alternativa puede comprender una región 5' no complementaria adicional. En otro aspecto, puede diseñarse un cebador inverso para que se hibride con el complemento de un miARN retrotranscrito. El cebador inverso puede ser independiente de la secuencia de miARN y pueden amplificarse múltiples miARN usando el mismo cebador inverso. Como alternativa, un cebador inverso puede ser específico para un miARN.

20 En algunas realizaciones, se amplifican dos o más miARN o ácidos nucleicos en un solo volumen de reacción o en múltiples volúmenes de reacción. En determinados aspectos, pueden usarse uno o más miARN o ácidos nucleicos como control de normalización o un ácido nucleico de referencia para normalización. La normalización puede efectuarse en los mismos volúmenes de reacción u otros distintos que las demás reacciones de amplificación. Otro aspecto incluye q-PCR multiplexada, tal como qRT-PCR, que posibilita la amplificación y cuantificación simultánea de al menos un miARN de interés y al menos un ácido nucleico de referencia en un volumen de reacción usando más de un par de cebador y/o más de una sonda. Los pares de cebador comprenden al menos un cebador de amplificación que se une de manera única a cada ácido nucleico y las sondas se marcan de tal forma que pueden distinguirse entre sí, permitiendo de este modo la cuantificación simultánea de múltiples miARN. La qRT-PCR multiplexada tiene usos de investigación y diagnósticos, incluyendo, pero sin limitación, la detección de miARN para aplicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas.

30 Una sola reacción q-PCR combinada puede usarse para: (1) reducir el riesgo de error experimental, (2) reducir la variabilidad entre ensayos, (3) reducir el riesgo de contaminación de la diana o producto y (4) aumentar la velocidad del ensayo. La reacción qRT-PCR puede combinarse adicionalmente con reacción de retrotranscripción incluyendo tanto una retrotranscriptasa y una ADN polimerasa termoestable a base de ADN. Cuando se usan dos polimerasas, puede usarse una estrategia de "arranque en caliente" para maximizar el rendimiento del ensayo (Patentes de los Estados Unidos 5.411.876 y 5.985.619). Por ejemplo, pueden secuestrarse los componentes para una reacción de retrotranscriptasa y puede secuestrarse una reacción PCR usando uno o más métodos de termoactivación o alteración química para mejorar la eficacia de polimerización (Patentes de los Estados Unidos 5.550.044, 5.413.924 y 6.403.341).

40 Para evaluar la expresión de microARN, puede usarse detección por RT-PCR en tiempo real para explorar ácidos nucleicos o ARN aislados a partir de muestras de interés y una referencia relacionada tal como, pero sin limitación, muestras de un tejido adyacente normal (NAT).

45 Se selecciona un panel de dianas de amplificación para la cuantificación por RT-PCR en tiempo real. La selección del panel o las dianas puede estar basada en los resultados de análisis de expresión de micromatrices, tal como con la biomatriz de miARN *mirVana™ V1* (Ambion), micromatrices de miARN humano (V3) (Agilent), matrices miRLink™ (Asuragen) o cualquier otra micromatriz. En un aspecto, el panel de dianas incluye uno o más miARN descritos en la presente memoria. Un ejemplo de una diana de normalización es ARNr 5S y otros que pueden incluirse. Los componentes de la reacción de retrotranscripción (RT) se ensamblan típicamente sobre hielo antes de la adición de molde de ARN. Se añade y mezcla el molde de ARN total. Las reacciones de RT se incuban en un sistema PCR adecuado a una temperatura adecuada (15-30 °C, incluyendo todos los valores e intervalos intermedios) durante un tiempo adecuado, 15 a 30 minutos o mayor, después a una temperatura de 35 a 42 a 50°C durante 10 a 30 a 60 minutos y después a 80 a 85 a 95°C durante 5 minutos, y después se coloca sobre hielo húmedo. Los componentes de la reacción de retrotranscripción incluye típicamente agua libre de nucleasas, tampón de retrotranscripción, mezcla de dNTP, cebador de RT, inhibidor de RNasa, retrotranscriptasa y ARN.

55 Los componentes de la reacción PCR se ensamblan típicamente sobre hielo antes de la adición del ADNc de las reacciones de RT. Después del ensamblaje de los componentes de la reacción PCR, se transfiere una porción de la reacción RT a la mezcla de PCR. Después, la reacción PCR se incuba típicamente en un sistema PCR a una temperatura elevada (por ejemplo, 95°C) durante aproximadamente 1 minuto, después durante una serie de ciclos de desnaturalización, hibridación y extensión (por ejemplo, 40 ciclos de 95°C durante 5 segundos y 60°C durante 30 segundos). Los resultados pueden analizarse, por ejemplo, con SDS V2.3 (Applied Biosystems). Los componentes de la PCR en tiempo real incluyen típicamente agua libre de nucleasas, MgCl₂, tampón para la PCR, mezcla de dNTP, uno o más cebadores, ADN polimerasa, ADNc de la reacción RT y uno o más marcadores detectables.

Se usan herramientas informáticas, tales como NormFinder (Andersen *et al.*, 2004) para determinar dianas para la normalización con las dianas de interés y el conjunto de muestras de tejido. Para la normalización de los resultados de la RT-PCR en tiempo real, se resta el valor de ciclo umbral (C_t) (un valor logarítmico) para el microARN de interés de la media geométrica del valor de C_t de dianas de normalización. Puede determinarse el múltiplo de cambio restando la referencia normal de dC_t (N) de la muestra de dC_t correspondiente que se esté evaluando (T), produciendo un valor de ddC_t (T-N) para cada muestra. El valor medio de ddC_t (T-N) entre todas las muestras se convierte a múltiplo de cambio por 2^{ddC_t} . Los valores de p representativos se determinan mediante una prueba de la t de Student apareada de dos colas a partir de los valores de dC_t de la muestra y la referencia normal.

D. Matrices de ácido nucleico

Determinados aspectos se refieren a la preparación y uso de matrices de miARN o matrices de sondas de miARN, que son macromatrices ordenadas de micromatrices de moléculas de ácido nucleico (sondas) que son totalmente o prácticamente complementarias o idénticas a una serie de moléculas de miARN o moléculas precursoras de miARN y se ubican sobre un soporte o material de soporte en una organización espacialmente separada. Las macromatrices son típicamente láminas de nitrocelulosa o nylon sobre la cual se puntean las sondas. Las micromatrices colocan las sondas de ácido nucleico más densamente, de tal forma que pueden caber hasta 10.000 moléculas de ácido nucleico en una región típicamente de 1 a 4 centímetros cuadrados.

Los métodos y aparatos representativos para preparar una micromatriz se han descrito, por ejemplo, en las patentes de los Estados Unidos 5.143.854; 5.202.231; 5.242.974; 5.288.644; 5.324.633; 5.384.261; 5.405.783; 5.412.087; 5.424.186; 5.429.807; 5.432.049; 5.436.327; 5.445.934; 5.468.613; 5.470.710; 5.472.672; 5.492.806; 5.503.980; 5.510.270; 5.525.464; 5.527.681; 5.529.756; 5.532.128; 5.545.531; 5.547.839; 5.554.501; 5.556.752; 5.561.071; 5.571.639; 5.580.726; 5.580.732; 5.593.839; 5.599.695; 5.599.672; 5.610.287; 5.624.711; 5.631.134; 5.639.603; 5.654.413; 5.658.734; 5.661.028; 5.665.547; 5.667.972; 5.695.940; 5.700.637; 5.744.305; 5.800.992; 5.807.522; 5.830.645; 5.837.196; 5.871.928; 5.847.219; 5.876.932; 5.919.626; 6.004.755; 6.087.102; 6.368.799; 6.383.749; 6.617.112; 6.638.717; 6.720.138, así como los documentos WO 93/17126; WO 95/11995; WO 95/21265; WO 95/21944; WO 95/35505; WO 96/31622; WO 97/10365; WO 97/27317; WO 99/35505; WO 09923256; WO 09936760; WO 0138580; WO 0168255; WO 03020898; WO 03040410; WO 03053586; WO 03087297; WO 03091426; WO 03100012; WO 04020085; WO 04027093; EP 373 203; EP 785 280; EP 799 897 y UK 8 803 000. Además, una persona normalmente versada en la materia podría analizar fácilmente datos generados usando una matriz. Dichos protocolos se han divulgado anteriormente e incluyen información hallada en los documentos WO 9743450; WO 03023058; WO 03022421; WO 03029485; WO 03067217; WO 03066906; WO 03076928; WO 03093810; WO 03100448A1.

E. Hibridación

Después de preparar una matriz o un conjunto de sondas de miARN y marcar el miARN en la muestra, se pone en contacto la población de ácidos nucleicos diana con la matriz o sondas en condiciones de hibridación, donde dichas condiciones pueden ajustarse, según se desee, para proporcionar un nivel óptimo de especificidad a la vista del ensayo particular que se esté efectuando. Las condiciones de hibridación adecuadas son bien conocidas para los expertos en la materia y se revisan en Sambrook *et al.* (2001) y el documento WO 95/21944. En muchas realizaciones, es particularmente interesante el uso de condiciones rigurosas durante la hibridación. Las condiciones rigurosas se conocen por los expertos en la materia.

III. ÁCIDOS NUCLEICOS

En determinados aspectos, los ácidos nucleicos, por ejemplo, miARN, incluyen típicamente segmentos de secuencia o secuencias complementarias a moléculas de microARN ("miARN" o "miR"), que generalmente tienen de 21 a 22 nucleótidos de longitud, aunque se han comunicado longitudes de 16 y hasta 35 nucleótidos. Cada uno de los miARN se procesan a partir de una molécula precursora de ARN ("miARN precursor"). Los miARN precursores se transcriben a partir de genes que no codifican proteínas. Los miARN precursores tiene dos regiones de complementariedad que les permiten formar una estructura similar a tallo-bucle o de repliegue, que se escinde en animales por una enzima nucleasa similar a ribonucleasa III denominada Dicer. El miARN procesado es típicamente una porción del tallo.

El miARN procesado (también citado como "miARN maduro") se convierte en parte de un gran complejo para regular negativamente un gen diana particular. Los ejemplos de miARN animales incluyen aquellos que se emparejan por bases de manera imperfecta con la diana, lo que detiene la traducción (Olsen *et al.*, 1999; Seggerson *et al.*, 2002). Las moléculas de ARNpi también se procesan por Dicer, pero forman una larga molécula de ARN bicatenario. Los ARNpi no se encuentran naturalmente en células animales, pero pueden dirigir la escisión específica de secuencia de una diana de ARNm a través de un complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC) (Denli *et al.*, 2003). En determinados aspectos, los ácidos nucleicos en algunas realizaciones son ARN o análogos de ARN.

En algunas realizaciones, hay un miARN sintético o aislado que tiene una longitud de entre 17 y 130 restos. Las realizaciones de la divulgación se refieren a moléculas de miARN sintéticas o no sintéticas que tienen, tienen como mínimo o como máximo 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38,

39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 140, 145, 150, 160, 170, 180, 190, 200 o más nucleótidos de longitud, incluyendo cualquier número entero o cualquier intervalo derivable a partir de estos.

En determinadas realizaciones, los ácidos nucleicos tienen (a) una "región de miARN" cuya secuencia de 5' a 3' es idéntica a la totalidad o un segmento de una secuencia de miARN madura y/o (b) una "región complementaria" cuya secuencia de 5' a 3' tiene una complementariedad entre el 60% y el 100% con la secuencia de miARN. En determinadas realizaciones, estos miARN sintéticos también están aislados, tal como se ha definido anteriormente. La expresión "región de miARN" se refiere a una región sobre el miARN sintético que es al menos un 75, 80, 85, 90, 95 o 100% idéntica, incluyendo todos los números enteros intermedios, a la secuencia completa de una secuencia madura de miARN de origen natural. En determinadas realizaciones, la región de miARN es o es al menos un 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 o 100% idéntica a la secuencia de un miARN de origen natural. Como alternativa, la región de miARN puede comprender 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 o más posiciones de nucleótidos en común con un miARN de origen natural comparada por algoritmos de alineamiento de secuencia y métodos bien conocidos en la técnica.

La expresión "región complementaria" se refiere a una región de un miARN sintético que es o es al menos un 60% complementaria a la secuencia madura de miARN de origen natural a la que es idéntica la región de miARN. La región complementaria es o es al menos un 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,1, 99,2, 99,3, 99,4, 99,5, 99,6, 99,7, 99,8, 99,9 o 100% complementaria, o cualquier intervalo derivable del mismo. Con secuencias de polinucleótidos individuales, puede haber una estructura de bucle de horquilla como resultado de la unión química entre la región de miARN y la región complementaria. En otras realizaciones, la región complementaria se encuentra en una molécula de ácido nucleico diferente a la región de miARN, en cuyo caso la región complementaria se encuentra en la hebra complementaria y la región de miARN se encuentra en la hebra activa.

Se contempla que el miARN sintético pueda tener uno o más de los diseños de reemplazo, de modificación de azúcar o de no complementariedad. En determinados casos, las moléculas de ARN sintético tienen dos de estas, mientras que en otras, estas moléculas tienen los tres diseños en su sitio.

Cuando la molécula de ARN es un polinucleótido individual, existe una región enlazadora entre la región de miARN y la región complementaria. En algunas realizaciones, el polinucleótido individual es capaz de formar una estructura de bucle de horquilla como resultado de la unión entre la región de miARN y la región complementaria. El enlazador constituye el bucle de horquilla. Se contempla que en algunas realizaciones, la región enlazadora es, es de al menos o es como máximo de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39 o 40 restos de longitud o cualquier intervalo derivable del mismo. En determinadas realizaciones, el enlazador tiene entre 3 y 30 restos (inclusive) de longitud.

Además de tener una región de miARN y una región complementaria, también puede haber secuencias flanqueantes en el extremo 5' o 3' de la región. En algunas realizaciones, hay o hay al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 nucleótidos o más o cualquier intervalo derivable del mismo, flanqueando a uno o ambos lados de estas regiones.

En algunas realizaciones de la divulgación, los métodos y las composiciones que implican miARN pueden implicar miARN y/u otros ácidos nucleicos. Los ácidos nucleicos pueden tener, tener al menos o tener como máximo 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 441, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990 o 1000 nucleótidos o cualquier intervalo derivable del mismo, de longitud. Dichas longitudes abarcan las longitudes de miARN procesado, sondas de miARN, miARN precursor, vectores que contienen miARN, ácidos nucleicos de control y otras sondas y cebadores. En muchas realizaciones, los miARN tienen 19-24 nucleótidos de longitud, mientras que las sondas de miARN tienen 5, 10, 15, 19, 20, 25, 30, hasta 35 nucleótidos de longitud, incluyendo todos los valores e intervalos intermedios, dependiendo de la longitud del miARN procesado y de las regiones flanqueantes añadidas. Los precursores de miARN tienen generalmente entre 62 y 110 nucleótidos en seres humanos.

Los ácidos nucleicos usados en las realizaciones de la divulgación pueden tener regiones de identidad o complementariedad con otro ácido nucleico. Se contempla que la región de complementariedad o identidad pueda ser de al menos 5 restos contiguos, aunque se contempla específicamente que la región sea, sea de al menos o sea como máximo de 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94,

95, 96, 97, 98, 99, 100 o 110 nucleótidos contiguos. Además, se entiende que la longitud de complementariedad con un miARN precursor o entre una sonda de miARN y un miARN o un gen de miARN son dichas longitudes. Además, la complementariedad puede expresarse como un porcentaje, lo que significa que la complementariedad entre una sonda y su diana es idéntica al 90% o más sobre la longitud de la sonda. En algunas realizaciones, la complementariedad es o es de al menos el 90%, 95% o 100% idéntica. En particular, dichas longitudes pueden aplicarse a cualquier ácido nucleico que comprenda una secuencia de ácido nucleico identificada en cualquiera de los ácidos nucleicos divulgados en la presente memoria.

Puede usarse el término "recombinante" y este se refiere generalmente a una molécula que se ha manipulado *in vitro* o que es un producto replicado o expresado de dicha molécula.

El término "miARN" se refiere en general a una molécula monocatenaria, pero en realizaciones específicas, las moléculas implementadas en diferentes realizaciones también pueden abarcar una región o una hebra adicional que es parcialmente (entre un 10 y un 50% complementaria a lo largo de la longitud de la hebra), sustancialmente (complementaria en más de un 50% pero menos de un 100% a lo largo de la longitud de la hebra) o completamente complementaria a otra región de la misma molécula monocatenaria o con otro ácido nucleico. Por tanto, los ácidos nucleicos pueden abarcar una molécula que comprende una o más hebras complementarias o auto-complementarias o "complementos" de una secuencia particular comprendida en una molécula. Por ejemplo, el miARN precursor puede tener una región auto-complementaria, que es hasta un 100% complementaria. Las sondas o ácidos nucleicos de miARN pueden incluir, pueden ser o pueden ser al menos un 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% complementarias a su diana.

Los ácidos nucleicos pueden producirse mediante cualquier técnica conocida por una persona normalmente versada en la materia, tal como, por ejemplo, síntesis química, producción enzimática o producción biológica. Se contempla específicamente que en algunas realizaciones, las sondas de miARN se sintetizan químicamente.

En algunas realizaciones de la divulgación, los miARN se recuperan o aíslan a partir de una muestra biológica. El miARN puede ser recombinante o puede ser natural o endógeno para la célula (producido a partir del genoma de la célula). Se contempla que la muestra biológica pueda tratarse de un modo que se potencie la recuperación de moléculas de ARN pequeñas, tales como miARN. En general, los métodos implican lisar las células con una solución que tiene guanidinio y un detergente.

A. Aislamiento de ácidos nucleicos

Los ácidos nucleicos pueden aislarse usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia, aunque en realizaciones particulares, pueden emplearse métodos para aislar moléculas de ácido nucleico pequeñas y/o para aislar moléculas de ARN. La cromatografía es un proceso usado normalmente para separar o aislar ácidos nucleicos a partir de proteínas o a partir de otros ácidos nucleicos. Dichos métodos pueden implicar electroforesis con una matriz de gel, columnas de filtro, precipitación de alcohol y/u otra cromatografía. En caso de que se vaya a usar o evaluar el miARN de células, los métodos implican generalmente lisar las células con un caótrope (por ejemplo, isotiocianato de guanidinio) y/o detergente (por ejemplo, N-lauroil sarcosina) antes de implementar procesos para aislar poblaciones particulares de ARN.

En métodos particulares para separar miARN a partir de otros ácidos nucleicos, se prepara una matriz de gel usando poliacrilamida, aunque también puede usarse agarosa. Los geles pueden graduarse según su concentración o pueden ser uniformes. Pueden usarse placas o tubos para contener la matriz de gel para la electroforesis. Normalmente, se emplea electroforesis unidimensional para la separación de ácidos nucleicos. Las placas se usan para generar una placa de gel, mientras que los tubos (típicamente de vidrio o goma) pueden usarse para preparar un tubo de gel. La expresión "electroforesis en tubo" se refiere al uso de un tubo o sistema de tubos, en lugar de placas, para formar el gel. Los materiales para implementar la electroforesis en tubo pueden prepararse fácilmente por una persona experta o comprarse, tal como de C.B.S. Scientific Co., Inc. o Scie-Plas.

Los métodos pueden implicar el uso de disolventes orgánicos y/o de alcohol para aislar ácidos nucleicos, en particular, el miARN usado en métodos y composiciones de la invención. En general, la divulgación proporciona métodos para aislar de manera eficaz moléculas de ARN pequeño a partir de células que comprenden: añadir una solución alcohólica a un lisado de células y aplicar la mezcla de alcohol/lisado a un soporte sólido antes de eluir las moléculas de ARN del soporte sólido. En algunas realizaciones, la cantidad de alcohol añadida a un lisado celular logra una concentración de alcohol de aproximadamente el 55% al 60%. Aunque pueden emplearse diferentes alcoholes, el etanol funciona bien. Un soporte sólido puede ser cualquier estructura e incluye perlas, filtros y columnas, que pueden incluir un soporte mineral o polimérico con grupos electronegativos. Un filtro o columna de fibra de vidrio ha funcionado particularmente bien para dichos procedimientos de aislamiento.

En realizaciones específicas de la divulgación, los procesos de aislamiento de miARN incluyen: a) lisar células en la muestra con una solución de lisado que comprende guanidinio, en donde se produce un lisado con una concentración de al menos aproximadamente guanidinio 1 M; b) extraer moléculas de miARN a partir del lisado con una solución de extracción que comprende fenol; c) añadir al lisado una solución alcohólica para formar una mezcla de lisado/alcohol, en donde la concentración de alcohol en la mezcla es de entre aproximadamente el 35% a

aproximadamente el 70%; d) aplicar la mezcla de lisado/alcohol a un soporte sólido; e) eluir las moléculas de miARN del soporte sólido con una solución iónica; y f) capturar las moléculas de miARN. Típicamente, la muestra se seca y resuspende en un líquido y un volumen adecuado para su posterior manipulación.

B. Preparación de ácidos nucleicos

5 Como alternativa, la síntesis de ácidos nucleicos se efectúa según métodos estándar. Véase, por ejemplo, Itakura y Riggs (1980). Además, las patentes de los Estados Unidos 4.704.362, 5.221.619 y 5.583.013 describen cada una diversos métodos para preparar ácidos nucleicos sintéticos. Los ejemplos no limitantes de un ácido nucleico sintético (por ejemplo, un oligonucleótido sintético), incluyen un ácido nucleico producido mediante síntesis química *in vitro* usando química de fosfotriéster, fosfito o fosforamidita y técnicas de fase sólida, tales como las descritas en el documento EP 266.032 o mediante intermedios de desoxinucleósido H-fosfonato, tal como se describe por Froehler *et al.*, 1986 y la Patente de los Estados Unidos 5.705.629. En algunos métodos, pueden usarse uno o más oligonucleótidos. Se han divulgado varios mecanismos diferentes para la síntesis de oligonucleótidos en, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos 4.659.774, 4.816.571, 5.141.813, 5.264.566, 4.959.463, 5.428.148, 5.554.744, 5.574.146, 5.602.244.

15 Un ejemplo no limitante de un ácido nucleico producido enzimáticamente incluye uno producido por enzimas en reacciones de amplificación tales como PCR™ (véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos 4.683.202 y 4.682.195) o la síntesis de un oligonucleótido descrito en la Patente de los Estados Unidos 5.645.897. Un ejemplo no limitante de un ácido nucleico producido biológicamente incluye un ácido nucleico recombinante producido (es decir, replicado) en una célula viva, tal como un vector de ADN recombinante replicado en bacterias (véase, por ejemplo, Sambrook *et al.*, 2001).

La síntesis de oligonucleótidos es bien conocida por los expertos en la materia. Se han divulgado varios mecanismos diferentes para la síntesis de oligonucleótidos en, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos 4.659.774, 4.816.571, 5.141.813, 5.264.566, 4.959.463, 5.428.148, 5.554.744, 5.574.146, 5.602.244.

25 Los métodos recombinantes para producir ácidos nucleicos en una célula son bien conocidos por los expertos en la materia. Estos incluyen el uso de vectores (víricos y no víricos), plásmidos, cósmidos y otros vehículos para suministrar un ácido nucleico a una célula, que pueden ser la célula diana (por ejemplo, una célula cancerosa) o simplemente una célula hospedadora (para producir grandes cantidades de la molécula de ARN deseada). Como alternativa, dichas vesículas pueden usarse en el contexto de un sistema libre de células en tanto que estén presentes los reactivos para generar la molécula de ARN. Dichos métodos incluyen aquellos descritos en Sambrook, 2003, Sambrook, 2001 y Sambrook, 1989.

30 En determinadas realizaciones, la presente invención se refiere a moléculas de ácido nucleico que no son sintéticas. En algunas realizaciones, la molécula de ácido nucleico tiene una estructura química de un ácido nucleico de origen natural y una secuencia de un ácido nucleico de origen natural, tal como la secuencia exacta y completa de un miARN primario monocatenario (véase Lee, 2002), un miARN precursor monocatenario o un miARN maduro monocatenario. Aparte del uso de tecnología recombinante, dichos ácidos nucleicos no sintéticos pueden generarse químicamente, tal como empleando tecnología usada para crear oligonucleótidos.

C. Marcadores y técnicas de marcaje

35 En algunas realizaciones, los métodos de la divulgación se refieren a miARN que están marcados directa o indirectamente. Se contempla que el miARN puede aislarse y/o purificarse en primer lugar antes del marcaje. Esto puede proporcionar una reacción que marque el miARN de manera más eficaz, en contraposición a otro ARN en una muestra en la que el miARN no se aísla o purifica antes del marcaje. En muchas realizaciones, el marcaje es no radiactivo. En general, los ácidos nucleicos pueden marcarse añadiendo nucleótidos marcados (proceso en una etapa) o añadiendo nucleótidos y marcando los nucleótidos añadidos (proceso en dos etapas).

45 En algunas realizaciones, los ácidos nucleicos se marcan añadiendo catalíticamente al ácido nucleico un nucleótido o nucleótidos ya marcados. Pueden añadirse uno o más nucleótidos marcados a las moléculas de miARN. Véase la Patente de los Estados Unidos 6.723.509.

50 En otras realizaciones, se añaden catalíticamente un nucleótido o nucleótidos no marcados a un miARN y el nucleótido no marcado se modifica con un resto químico que le permite ser marcado posteriormente. En algunas realizaciones, el resto químico es una amina reactiva, de tal forma que el nucleótido es un nucleótido modificado con amina. Los ejemplos de nucleótidos modificados con amina son bien conocidos por los expertos en la materia, habiendo muchos disponibles comercialmente, tal como de Ambion, Sigma, Jena Bioscience y TriLink.

55 A diferencia del marcaje de ADNc durante su síntesis, el problema para marcar el miARN es cómo marcar la molécula ya existente. En algunos métodos, las realizaciones se refieren al uso de una enzima capaz de usar un ribonucleótido o desoxirribonucleótido di o trifosfato como sustrato para su adición a un miARN. Además, en realizaciones específicas, implica usar un ribonucleótido di o trifosfato modificado, que se añade al extremo 3' de un miARN. La fuente de la enzima no es limitante. Los ejemplos de fuentes para las enzimas incluyen levadura, bacterias gramnegativas, tales como *E. coli*, *Lactococcus lactis* y virus de la viruela ovina.

Las enzimas capaces de añadir dichos nucleótidos incluyen, pero sin limitación, poli(A) polimerasa, transferasa terminal y polinucleótido fosforilasa. En realizaciones específicas, se contempla que una ligasa no sea la enzima usada para añadir el marcador y que en su lugar, se emplee una enzima no ligasa.

La transferasa terminal cataliza la adición de nucleótidos al extremo 3' de un ácido nucleico.

5 La polinucleótido fosforilasa puede polimerizar nucleótido difosfatos sin necesidad de un cebador.

Los marcadores sobre el miARN o las sondas de miARN pueden ser colorimétricos (que incluyen el espectro visible y UV, incluyendo fluorescentes), luminiscentes, enzimáticos o emisores de positrones (incluyendo radiactivos). El marcador puede detectarse directa o indirectamente. Los marcadores radiactivos incluyen ¹²⁵I, ³²P, ³³P y ³⁵S. Los ejemplos de marcadores enzimáticos incluyen fosfatasa alcalina, luciferasa, peroxidasa de rábano picante y β-galactosidasa. Los marcadores también pueden ser proteínas con propiedades luminiscentes, por ejemplo, proteína fluorescente verde y ficoeritrina.

15 Los marcadores colorimétricos y fluorescentes contemplados para su uso como conjugados incluyen, pero sin limitación, colorantes Alexa Fluor, colorantes BODIPY, tales como BODIPY FL; Azul Cascade; Amarillo Cascade; coumarina y sus derivados, tales como 7-amino-4-metilcoumarina, aminocoumarina e hidroxycoumarina; colorantes de cianina, tales como Cy3 y Cy5; eosinas y eritrosinas; fluoresceína y sus derivados, tales como isotiocianato de fluoresceína; quelatos macrocíclicos de iones de lantánidos, tales como Quantum Dye™; Azul Marina; Verde Oregon; colorantes de rodamina, tales como rojo de rodamina, tetrametilrodamina y rodamina 6G; Rojo Texas; colorantes de transferencia de energía fluorescente, tales como heterodímero de naranja de tiazol-etidio; y, TOTAB.

20 Los ejemplos específicos de colorantes incluyen, pero sin limitación, aquellos identificados anteriormente y los siguientes: Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 405, Alexa Fluor 430, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 500, Alexa Fluor 514, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 555, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 610, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 647, Alexa Fluor 660, Alexa Fluor 680, Alexa Fluor 700, y, Alexa Fluor 750; colorantes BODIPY reactivos con amina, tales como BODIPY 493/503, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/655, BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR y, BODIPY-TR; Cy3, Cy5, 6-FAM, isotiocianato de fluoresceína, HEX, 6-JOE, Verde Oregon 488, Verde Oregon 500, Verde Oregon 514, Azul Pacífico, REG, verde rodamina, rojo rodamina, renografina, ROX, SYPRO, TAMRA, 2',4',5',7'-tetrabromosulfonafluoresceína y TET.

25 Los ejemplos específicos de ribonucleótidos marcados fluorescentemente están disponibles de Molecular Probes y estos incluyen, Alexa Fluor 488-5-UTP, fluoresceína-12-UTP, BODIPY FL-14-UTP, BODIPY TMR-14-UTP, tetrametilrodamina-6-UTP, Alexa Fluor 546-14-UTP, rojo Texas-5-UTP y BODIPY TR-14-UTP. Hay disponibles otros ribonucleótidos fluorescentes de Amersham Biosciences, tales como Cy3-UTP y Cy5-UTP.

35 Los ejemplos de desoxirribonucleótidos marcados fluorescentemente incluyen dinitrofenilo (DNP)-11-dUTP, azul Cascade-7-dUTP, Alexa Fluor 488-5-dUTP, fluoresceína-12-dUTP, verde Oregon 488-5-dUTP, BODIPY FL-14-dUTP, verde rodamina-5-dUTP, Alexa Fluor 532-5-dUTP, BODIPY TMR-14-dUTP, tetrametilrodamina-6-dUTP, Alexa Fluor 546-14-dUTP, Alexa Fluor 568-5-dUTP, rojo Texas-12-dUTP, rojo Texas-5-dUTP, BODIPY TR-14-dUTP, Alexa Fluor 594-5-dUTP, BODIPY 630/650-14-dUTP, BODIPY 650/665-14-dUTP; Alexa Fluor 488-7-OBEA-dCTP, Alexa Fluor 546-16-OBEA-dCTP, Alexa Fluor 594-7-OBEA-dCTP, Alexa Fluor 647-12-OBEA-dCTP.

40 Se contempla que los ácidos nucleicos pueden marcarse con dos marcadores diferentes. Además, puede emplearse transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) (por ejemplo, Klostermeier *et al.*, 2002; Emptage, 2001; Didenko, 2001).

Como alternativa, el marcador puede no ser detectable *per se*, pero detectable de manera indirecta o permitiendo el aislamiento o la separación del ácido nucleico diana. Por ejemplo, el marcador puede ser biotina, digoxigenina, cationes polivalentes, grupos quelantes y otros ligandos, incluyendo ligandos para un anticuerpo.

45 Hay fácilmente disponible una serie de técnicas para visualizar o detectar ácidos nucleicos marcados. Dichas técnicas incluyen, microscopía, matrices, fluorimetría, cicladores lumínicos u otras máquinas de PCR en tiempo real, análisis FACS, contadores de centelleo, Phosphoimagers, contadores Geiger, IRM, TAC, métodos de detección a base de anticuerpos (transferencias de Western, inmunofluorescencia, inmunohistoquímica), técnicas histoquímicas, HPLC (Griffey *et al.*, 1997), espectroscopía, electroforesis capilar en gel (Cummins *et al.*, 1996), espectroscopía; espectroscopía de masas; técnicas radiológicas; y técnicas de equilibrio de masas.

50 Cuando se emplean dos o más marcadores coloreados de manera diferencial, pueden emplearse técnicas de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) para caracterizar la asociación de uno o más ácidos nucleicos. Además, un experto habitual en la materia será conocedor de los modos de visualización, identificación y caracterización de ácidos nucleicos y por consiguiente, pueden usarse dichos protocolos como parte de algunas realizaciones. Los ejemplos de herramientas que pueden usarse incluyen también microscopía de fluorescencia, un Bioanalizador, un lector de placas, Storm (Molecular Dynamics), escáner de matriz, FACS (clasificador celular activado por fluorescencia) o cualquier instrumento que tenga la capacidad de excitar y detectar una molécula fluorescente.

IV. KITS

- Cualquiera de las composiciones o componentes de la divulgación descrita en la presente memoria puede estar comprendida en un kit. En un ejemplo no limitante, los reactivos para aislar miARN, marcar miARN y/o evaluar una población de miARN usando una matriz, amplificación y/o hibridación de ácidos nucleicos pueden incluirse en un kit, así como los reactivos para la preparación de muestras de colon. El kit puede incluir además reactivos para crear o sintetizar sondas de miARN. Los kits comprenderán, por lo tanto, en medios contenedores adecuados, una enzima para marcar el miARN incorporando nucleótidos marcados o nucleótidos no marcados que posteriormente se marcan. En determinados aspectos, el kit puede incluir reactivos de amplificación. En otros aspectos, el kit puede incluir diversos soportes, tales como vidrio, nylon, perlas poliméricas, perlas magnéticas y similares y/o reactivos para acoplar cualquier sonda y/o ácidos nucleicos diana. También puede incluir uno o más tampones, tales como tampón de reacción, tampón de marcaje, tampón de lavado o un tampón de hibridación, compuestos para preparar las sondas de miARN y componentes para aislar miARN. Otros kits de la divulgación pueden incluir componentes para producir una matriz de ácido nucleico que comprenda miARN y por lo tanto, pueden incluir, por ejemplo, un soporte sólido.
- Se contemplan específicamente kits para implementar los métodos de la invención descrita en la presente memoria. En algunas realizaciones, hay kits para preparar miARN para su marcaje múltiple y kits para preparar sondas de miARN y/o matrices de miARN. En estas realizaciones, el kit comprende, en medios contenedores adecuados, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 o más de los siguientes: (1) poli(A) polimerasa; (2) nucleótidos no modificados (G, A, T, C y/o U); (3) un nucleótido modificado (marcado o no marcado); (4) tampón de poli(A) polimerasa; y, (5) al menos un microfiltro; (6) marcador que pueda unirse a un nucleótido; (7) al menos una sonda de miARN; (8) tampón de reacción; (9) una matriz de miARN o componentes para producir dicha matriz; (10) ácido acético; (11) alcohol; (12) soluciones para preparar, aislar, enriquecer y purificar miARN o sondas o matrices de miARN. Otros reactivos incluyen aquellos usados generalmente para manipular ARN, tales como formamida, colorante de carga, inhibidores de ribonucleasa y DNasa.
- En realizaciones específicas, los kits de la divulgación incluyen una matriz que contiene sondas de miARN, tal como se describe en la solicitud. Una matriz puede tener sondas correspondientes a todos los miARN conocidos de un organismo o un tejido u órgano particular en condiciones particulares o a un subconjunto de dichas sondas. El subconjunto de sondas sobre las matrices de la invención puede ser o incluir aquellas identificadas como relevantes para una aplicación diagnóstica, terapéutica o pronóstica particular. Por ejemplo, la matriz puede contener una o más sondas que indiquen o sugieran (1) una enfermedad o afección (cáncer de tiroides), (2) susceptibilidad o resistencia a un fármaco o tratamiento particular; (3) susceptibilidad a la toxicidad de un fármaco o sustancia; (4) el estadio de desarrollo o la gravedad de una enfermedad o afección (pronóstico); y (5) predisposición genética a una enfermedad o afección.
- Para cualquier realización de un kit, que incluye una matriz, puede haber moléculas de ácido nucleico que contengan o que puedan usarse para amplificar una secuencia que sea una variante de, idéntica a o complementaria a la totalidad o parte de cualquiera de las secuencias descritas en la presente memoria. Puede implementarse cualquier ácido nucleico descrito en el presente documento como parte de un kit.
- Los componentes de los kits pueden estar envasados en medio acuoso o en forma liofilizada. Los medios contenedores de los kits incluirán generalmente al menos un vial, tubo de ensayo, matraz, botella, jeringuilla u otros medios contenedores, en los que puede colocarse un componente y preferentemente, separarse en alícuotas de manera adecuada. En los casos donde haya más de un componente en el kit (el reactivo de marcaje y el marcador pueden envasarse juntos), el kit también contendrá generalmente un segundo, tercero u otro contenedor adicional en el que pueden colocarse por separado componentes adicionales. Sin embargo, varias combinaciones de componentes pueden estar comprendidas en un vial. Los kits de la presente invención también incluirán típicamente un medio para contener los ácidos nucleicos y otros contenedores de reactivo en confinamiento cerrado para su venta comercial. Dichos contenedores pueden incluir contenedores moldeados por inyección o sopado en los que se retienen los viales deseados.
- Cuando los componentes del kit se proporcionan en una y/o más soluciones líquidas, la solución líquida es una solución acuosa, prefiriéndose particularmente una solución acuosa estéril.
- Sin embargo, los componentes del kit pueden proporcionarse en forma de polvo seco. Cuando los reactivos y/o componentes se proporcionan en forma de polvo seco, el polvo puede reconstituirse mediante la adición de un disolvente adecuado. Se prevé que el disolvente también puede proporcionarse en otros medios contenedores. En algunas realizaciones, se proporcionan los colorantes de marcado en forma de polvo seco. Se contempla que se proporcionen 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 µg o al menos o como máximo aquellas cantidades de colorante seco en los kits de la invención. El colorante puede resuspenderse posteriormente en cualquier disolvente adecuado, tal como DMSO.

Los medios contenedores incluirán generalmente al menos un vial, tubo de ensayo, matraz, botella, jeringuilla y/u otros medios contenedores, en los que se colocan las formulaciones de ácido nucleico, preferentemente, ubicadas de manera adecuada. Los kits también pueden comprender un segundo medio contenedor para contener un tampón

estéril farmacéuticamente aceptable y/u otro diluyente.

Los kits de la presente divulgación también incluirán típicamente un medio para contener los viales en confinamiento cerrado para su venta comercial, tal como, por ejemplo, contenedores moldeados por inyección y/o sopado en los que se retienen los viales deseados.

- 5 Dichos kits también pueden incluir componentes que facilitan el aislamiento del miARN marcado. También puede incluir componentes que preservan o mantienen el miARN o que lo protegen frente a su degradación. Dichos componentes pueden estar libres de RNasa o protegidos frente a RNasas. Dichos kits comprenderán generalmente, en medios adecuados, distintos contenedores para cada reactivo o solución individual.

- 10 Un kit también incluirá instrucciones para emplear los componentes del kit, así como el uso de cualquier otro reactivo no incluido en el kit. Las instrucciones pueden incluir variaciones que pueden implementarse.

Los kits de la divulgación también pueden incluir uno o más de los siguientes: ARN de control; agua libre de nucleasas; contenedores libres de RNasa, tales como tubos de 1,5 ml; tubos de elución libres de RNasa; PEG o dextrano; etanol; ácido acético; acetato de sodio; acetato de amonio; guanidinio; detergente; marcador de tamaño de ácido nucleico; puntas para tubos libres de RNasa; e inhibidores de RNasa o DNasa.

- 15 Se contempla que dichos reactivos sean realizaciones de los kits de la divulgación. Dichos kits, sin embargo, no están limitados a los artículos particulares identificados anteriormente y pueden incluir cualquier reactivo usado para la manipulación o caracterización de miARN.

- 20 **Tabla 1.** Números de referencia de microARN. Los números de referencia corresponden a aquellos listados en la base de datos Sanger miRBase, versión 12.0 de microARN (Griffiths-Jones *et al.*, 2006) y se incorporan a la presente memoria por referencia en su totalidad a efectos del 16 de noviembre de 2010, así como las secuencias representadas en cada entrada de base de datos.

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-let-7a	MIMAT0000062	MI0000062
hsa-let-7a*	MIMAT0004481	MI0000062
hsa-let-7b	MIMAT0000063	MI0000063
hsa-let-7b*	MIMAT0004482	MI0000063
hsa-let-7c	MIMAT0000064	MI0000064
hsa-let-7c*	MIMAT0004483	MI0000064
hsa-let-7d	MIMAT0000065	MI0000065
hsa-let-7d*	MIMAT0004484	MI0000065
hsa-let-7e	MIMAT0000066	MI0000066
hsa-let-7e*	MIMAT0004485	MI0000066
hsa-let-7f	MIMAT0000067	MI0000068
hsa-let-7f-1*	MIMAT0004486	MI0000067
hsa-let-7g	MIMAT0000414	MI0000433
hsa-let-7g*	MIMAT0004584	MI0000433
hsa-let-7i	MIMAT0000415	MI0000434
hsa-let-7i*	MIMAT0004585	MI0000434
hsa-miR-1	MIMAT0000416	MI0000437
hsa-miR-100	MIMAT0000098	MI0000102
hsa-miR-100*	MIMAT0004512	MI0000102
hsa-miR-101	MIMAT0000099	MI0000739

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-101*	MIMAT0004513	MI0000103
hsa-miR-103	MIMAT0000101	MI0000108
hsa-miR-105	MIMAT0000102	MI0000112
hsa-miR-105*	MIMAT0004516	MI0000112
hsa-miR-106b	MIMAT0000680	MI0000734
hsa-miR-107	MIMAT0000104	MI0000114
hsa-miR-10a	MIMAT0000253	MI0000266
hsa-miR-10a*	MIMAT0004555	MI0000266
hsa-miR-10b	MIMAT0000254	MI0000267
hsa-miR-10b*	MIMAT0004556	MI0000267
hsa-miR-1180	MIMAT0005825	MI0006273
hsa-miR-1181	MIMAT0005826	MI0006274
hsa-miR-1182	MIMAT0005827	MI0006275
hsa-miR-1183	MIMAT0005828	MI0006276
hsa-miR-1185	MIMAT0005798	MI0003844
hsa-miR-1201	MIMAT0005864	MI0006333
hsa-miR-1202	MIMAT0005865	MI0006334
hsa-miR-1203	MIMAT0005866	MI0006335
hsa-miR-1207-5p	MIMAT0005871	MI0006340
hsa-miR-1208	MIMAT0005873	MI0006341
hsa-miR-122	MIMAT0000421	MI0000442
hsa-miR-122*	MIMAT0004590	MI0000442
hsa-miR-1224-5p	MIMAT0005458	MI0003764
hsa-miR-1225-3p	MIMAT0005573	MI0006311
hsa-miR-1225-Sp	MIMAT0005572	MI0006311
hsa-miR-1226*	MIMAT0005576	MI0006313
hsa-miR-1227	MIMAT0005580	MI0006316
hsa-miR-1228	MIMAT0005583	MI0006318
hsa-miR-1228*	MIMAT0005582	MI0006318
hsa-miR-1229	MIMAT0005584	MI0006319
hsa-miR-1234	MIMAT0005589	MI0006324
hsa-miR-1237	MIMAT0005592	MI0006327
hsa-miR-1238	MIMAT0005593	MI0006328
hsa-miR-124	MIMAT0000422	MI0000445

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-124*	MIMAT0004591	MI0000445
hsa-miR-1244	MIMAT0005896	MI0006379
hsa-miR-1246	MIMAT0005898	MI0006381
hsa-miR-1249	MIMAT0005901	MI0006384
hsa-miR-1250	MIMAT0005902	MI0006385
hsa-miR-1251	MIMAT0005903	MI0006386
hsa-miR-125a-3p	MIMAT0004602	MI0000469
hsa-miR-125a-5p	MIMAT0000443	MI0000469
hsa-miR-125b	MIMAT0000423	MI0000446
hsa-miR-125b-1*	MIMAT0004592	MI0000446
hsa-miR-125b-2*	MIMAT0004603	MI0000470
hsa-miR-126	MIMAT0000445	MI0000471
hsa-miR-126*	MIMAT0000444	MI0000471
hsa-miR-1260	MIMAT0005911	MI0006394
hsa-miR-1268	MIMAT0005922	MI0006405
hsa-miR-127-3p	MIMAT0000446	MI0000472
hsa-miR-127-5p	MIMAT0004604	MI0000472
hsa-miR-1270	MIMAT0005924	MI0006407
hsa-miR-1271	MIMAT0005796	MI0003814
hsa-miR-1274a	MIMAT0005927	MI0006410
hsa-miR-1274b	MIMAT0005938	MI0006427
hsa-miR-1275	MIMAT0005929	MI0006415
hsa-miR-1276	MIMAT0005930	MI0006416
hsa-miR-128	MIMAT0000424	MI0000727
hsa-miR-1280	MIMAT0005946	MI0006437
hsa-miR-1281	MIMAT0005939	MI0006428
hsa-miR-1285	MIMAT0005876	MI0006347
hsa-miR-1287	MIMAT0005878	MI0006349
hsa-miR-1288	MIMAT0005942	MI0006432
hsa-miR-129*	MIMAT0004548	MI0000252
hsa-miR-129-3p	MIMAT0004605	MI0000473
hsa-miR-129-5p	MIMAT0000242	MI0000473
hsa-miR-1290	MIMAT0005880	MI0006352
hsa-miR-1291	MIMAT0005881	MI0006353

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-1295	MIMAT0005885	MI0006357
hsa-miR-1296	MIMAT0005794	MI0003780
hsa-miR-1299	MIMAT0005887	MI0006359
hsa-miR-1300	MIMAT0005888	MI0006360
hsa-miR-1301	MIMAT0005797	MI0003815
hsa-miR-1303	MIMAT0005891	MI0006370
hsa-miR-1305	MIMAT0005893	MI0006372
hsa-miR-1306	MIMAT0005950	MI0006443
hsa-miR-1307	MIMAT0005951	MI0006444
hsa-miR-1308	MIMAT0005947	MI0006441
hsa-miR-130a	MIMAT0000425	MI0000448
hsa-miR-130b	MIMAT0000691	MI0000748
hsa-miR-130b*	MIMAT0004680	MI0000748
hsa-miR-132	MIMAT0000426	MI0000449
hsa-miR-132*	MIMAT0004594	MI0000449
hsa-miR-1321	MIMAT0005952	MI0006652
hsa-miR-1323	MIMAT0005795	MI0003786
hsa-miR-133a	MIMAT0000427	MI0000451
hsa-miR-133b	MIMAT0000770	MI0000822
hsa-miR-134	MIMAT0000447	MI0000474
hsa-miR-135a	MIMAT0000428	MI0000452
hsa-miR-135a*	MIMAT0004595	MI0000452
hsa-miR-135b	MIMAT0000758	MI0000810
hsa-miR-136	MIMAT0000448	MI0000475
hsa-miR-136*	MIMAT0004606	MI0000475
hsa-miR-137	MIMAT0000429	MI0000454
hsa-miR-138	MIMAT0000430	MI0000455
hsa-miR-138-1*	MIMAT0004607	MI0000476
hsa-miR-138-2*	MIMAT0004596	MI0000455
hsa-miR-139-3p	MIMAT0004552	MI0000261
hsa-miR-139-5p	MIMAT0000250	MI0000261
hsa-miR-140-3p	MIMAT0004597	MI0000456
hsa-miR-140-5p	MIMAT0000431	MI0000456
hsa-miR-141	MIMAT0000432	MI0000457

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-141*	MIMAT0004598	MI0000457
hsa-miR-142-3p	MIMAT0000434	MI0000458
hsa-miR-142-5p	MIMAT0000433	MI0000458
hsa-miR-143	MIMAT0000435	MI0000459
hsa-miR-143*	MIMAT0004599	MI0000459
hsa-miR-144	MIMAT0000436	MI0000460
hsa-miR-144*	MIMAT0004600	MI0000460
hsa-miR-145	MIMAT0000437	MI0000461
hsa-miR-145*	MIMAT0004601	MI0000461
hsa-miR-1469	MIMAT0007347	MI0007074
hsa-miR-146a	MIMAT0000449	MI0000477
hsa-miR-146b-3p	MIMAT0004766	MI0003129
hsa-miR-146b-5p	MIMAT0002809	MI0003129
hsa-miR-1471	MIMAT0007349	MI0007076
hsa-miR-148a	MIMAT0000243	MI0000253
hsa-miR-148a*	MIMAT0004549	MI0000253
hsa-miR-148b	MIMAT0000759	MI0000811
hsa-miR-148b*	MIMAT0004699	MI0000811
hsa-miR-149	MIMAT0000450	MI0000478
hsa-miR-149*	MIMAT0004609	MI0000478
hsa-miR-150	MIMAT0000451	MI0000479
hsa-miR-150*	MIMAT0004610	MI0000479
hsa-miR-151-3p	MIMAT0000757	MI0000809
hsa-miR-151-5p	MIMAT0004697	MI0000809
hsa-miR-152	MIMAT0000438	MI0000462
hsa-miR-153	MIMAT0000439	MI0000463
hsa-miR-1539	MIMAT0007401	MI0007260
hsa-miR-154	MIMAT0000452	MI0000480
hsa-miR-154*	MIMAT0000453	MI0000480
hsa-miR-155	MIMAT0000646	MI0000681
hsa-miR-155*	MIMAT0004658	MI0000681
hsa-miR-15a	MIMAT0000068	MI0000069
hsa-miR-15a*	MIMAT0004488	MI0000069
hsa-miR-15b	MIMAT0000417	MI0000438

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-15b*	MIMAT0004586	MI0000438
hsa-miR-16	MIMAT0000069	MI0000115
hsa-miR-16-2*	MIMAT0004518	MI0000115
hsa-miR-17	MIMAT0000070	MI0000071
hsa-miR-17*	MIMAT0000071	MI0000071
hsa-miR-181a	MIMAT0000256	MI0000289
hsa-miR-181a*	MIMAT0000270	MI0000289
hsa-miR-181a-2*	MIMAT0004558	MI0000269
hsa-miR-181b	MIMAT0000257	MI0000683
hsa-miR-181c	MIMAT0000258	MI0000271
hsa-miR-181c*	MIMAT0004559	MI0000271
hsa-miR-181d	MIMAT0002821	MI0003139
hsa-miR-182	MIMAT0000259	MI0000272
hsa-miR-182*	MIMAT0000260	MI0000272
hsa-miR-1825	MIMAT0006765	MI0008193
hsa-miR-1826	MIMAT0006766	MI0008194
hsa-miR-1827	MIMAT0006767	MI0008195
hsa-miR-183	MIMAT0000261	MI0000273
hsa-miR-183*	MIMAT0004560	MI0000273
hsa-miR-184	MIMAT0000454	MI0000481
hsa-miR-185	MIMAT0000455	MI0000482
hsa-miR-186	MIMAT0000456	MI0000483
hsa-miR-187*	MIMAT0004561	MI0000274
hsa-miR-188-3p	MIMAT0004613	MI0000484
hsa-miR-188-5p	MIMAT0000457	MI0000484
hsa-miR-18a	MIMAT0000072	MI0000072
hsa-miR-18b	MIMAT0001412	MI0001518
hsa-miR-18b*	MIMAT0004751	MI0001518
hsa-miR-190	MIMAT0000458	MI0000486
hsa-miR-1909*	MIMAT0007882	MI0008330
hsa-miR-191	MIMAT0000440	MI0000465
hsa-miR-191*	MIMAT0001618	MI0000465
hsa-miR-1910	MIMAT0007884	MI0008331
hsa-miR-1914	MIMAT0007889	MI0008335

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-1914*	MIMAT0007890	MI0008335
hsa-miR-1915	MIMAT0007892	MI0008336
hsa-miR-1915*	MIMAT0007891	MI0008336
hsa-miR-192	MIMAT0000222	MI0000234
hsa-miR-192*	MIMAT0004543	MI0000234
hsa-miR-193a-3p	MIMAT0000459	MI0000487
hsa-miR-193a-5p	MIMAT0004614	MI0000487
hsa-miR-193b	MIMAT0002819	MI0003137
hsa-miR-193b*	MIMAT0004767	MI0003137
hsa-miR-194	MIMAT0000460	MI0000732
hsa-miR-194*	MIMAT0004671	MI0000732
hsa-miR-195	MIMAT0000461	MI0000489
hsa-miR-195*	MIMAT0004615	MI0000489
hsa-miR-196a	MIMAT0000226	MI0000279
hsa-miR-196b	MIMAT0001080	MI0001150
hsa-miR-197	MIMAT0000227	MI0000239
hsa-miR-198	MIMAT0000228	MI0000240
hsa-miR-199a-3p	MIMAT0000232	MI0000242
hsa-miR-199a-5p	MIMAT0000231	MI0000242
hsa-miR-199b-5p	MIMAT0000263	MI0000282
hsa-miR-19a	MIMAT0000073	MI0000073
hsa-miR-19b	MIMAT0000074	MI0000074
hsa-miR-19b-1*	MIMAT0004491	MI0000074
hsa-miR-200a	MIMAT0000682	MI0000737
hsa-miR-200a*	MIMAT0001620	MI0000737
hsa-miR-200b	MIMAT0000318	MI0000342
hsa-miR-200b*	MIMAT0004571	MI0000342
hsa-miR-200c	MIMAT0000617	MI0000650
hsa-miR-200c*	MIMAT0004657	MI0000650
hsa-miR-202	MIMAT0002811	MI0003130
hsa-miR-203	MIMAT0000264	MI0000283
hsa-miR-204	MIMAT0000265	MI0000284
hsa-miR-205	MIMAT0000266	MI0000285
hsa-miR-206	MIMAT0000462	MI0000490

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-208b	MIMAT0004960	MI0005570
hsa-miR-20a	MIMAT0000075	MI0000076
hsa-miR-20a*	MIMAT0004493	MI0000076
hsa-miR-20b	MIMAT0001413	MI0001519
hsa-miR-21	MIMAT0000076	MI0000077
hsa-miR-21*	MIMAT0004494	MI0000077
hsa-miR-210	MIMAT0000267	MI0000286
hsa-miR-211	MIMAT0000268	MI0000287
hsa-miR-212	MIMAT0000269	MI0000288
hsa-miR-214	MIMAT0000271	MI0000290
hsa-miR-214*	MIMAT0004564	MI0000290
hsa-miR-215	MIMAT0000272	MI0000291
hsa-miR-216a	MIMAT0000273	MI0000292
hsa-miR-216b	MIMAT0004959	MI0005569
hsa-miR-218	MIMAT0000275	MI0000294
hsa-miR-219-5p	MIMAT0000276	MI0000296
hsa-miR-22	MIMAT0000077	MI0000078
hsa-miR-22*	MIMAT0004495	MI0000078
hsa-miR-221	MIMAT0000278	MI0000298
hsa-miR-221*	MIMAT0004568	MI0000298
hsa-miR-222	MIMAT0000279	MI0000299
hsa-miR-222*	MIMAT0004569	MI0000299
hsa-miR-223	MIMAT0000280	MI0000300
hsa-miR-223*	MIMAT0004570	MI0000300
hsa-miR-224	MIMAT0000281	MI0000301
hsa-miR-23a	MIMAT0000078	MI0000079
hsa-miR-23a*	MIMAT0004496	MI0000079
hsa-miR-23b	MIMAT0000418	MI0000439
hsa-miR-23b*	MIMAT0004587	MI0000439
hsa-miR-24	MIMAT0000080	MI0000081
hsa-miR-24-1*	MIMAT0000079	MI0000080
hsa-miR-25	MIMAT0000081	MI0000082
hsa-miR-26a	MIMAT0000082	MI0000083
hsa-miR-26a-1*	MIMAT0004499	MI0000083

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-26b	MIMAT0000083	MI0000084
hsa-miR-26b*	MIMAT0004500	MI0000084
hsa-miR-27a	MIMAT0000084	MI0000085
hsa-miR-27a*	MIMAT0004501	MI0000085
hsa-miR-27b	MIMAT0000419	MI0000440
hsa-miR-28-3p	MIMAT0004502	MI0000086
hsa-miR-28-5p	MIMAT0000085	MI0000086
hsa-miR-296-5p	MIMAT0000690	MI0000747
hsa-miR-298	MIMAT0004901	MI0005523
hsa-miR-299-3p	MIMAT0000687	MI0000744
hsa-miR-299-5p	MIMAT0002890	MI0000744
hsa-miR-29a	MIMAT0000086	MI0000087
hsa-miR-29a*	MIMAT0004503	MI0000087
hsa-miR-29b	MIMAT0000100	MI0000107
hsa-miR-29b-1*	MIMAT0004514	MI0000105
hsa-miR-29b-2*	MIMAT0004515	MI0000107
hsa-miR-29c	MIMAT0000681	MI0000735
hsa-miR-29c*	MIMAT0004673	MI0000735
hsa-miR-300	MIMAT0004903	MI0005525
hsa-miR-301a	MIMAT0000688	MI0000745
hsa-miR-301b	MIMAT0004958	MI0005568
hsa-miR-302c*	MIMAT0000716	MI0000773
hsa-miR-30a	MIMAT0000087	MI0000088
hsa-miR-30a*	MIMAT0000088	MI0000088
hsa-miR-30b	MIMAT0000420	MI0000441
hsa-miR-30b*	MIMAT0004589	MI0000441
hsa-miR-30c	MIMAT0000244	MI0000254
hsa-miR-30c-1*	MIMAT0004674	MI0000736
hsa-miR-30c-2*	MIMAT0004550	MI0000254
hsa-miR-30d	MIMAT0000245	MI0000255
hsa-miR-30d*	MIMAT0004551	MI0000255
hsa-miR-30e	MIMAT0000692	MI0000749
hsa-miR-30e*	MIMAT0000693	MI0000749
hsa-miR-31	MIMAT0000089	MI0000089

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-31 *	MIMAT0004504	MI0000089
hsa-miR-32	MIMAT0000090	MI0000090
hsa-miR-320a	MIMAT0000510	MI0000542
hsa-miR-320b	MIMAT0005792	MI0003839
hsa-miR-320c	MIMAT0005793	MI0003778
hsa-miR-320d	MIMAT0006764	MI0008192
hsa-miR-323-3p	MIMAT0000755	MI0000807
hsa-miR-324-3p	MIMAT0000762	MI0000813
hsa-miR-324-5p	MIMAT0000761	MI0000813
hsa-miR-326	MIMAT0000756	MI0000808
hsa-miR-328	MIMAT0000752	MI0000804
hsa-miR-329	MIMAT0001629	MI0001726
hsa-miR-330-3p	MIMAT0000751	MI0000803
hsa-miR-331-3p	MIMAT0000760	MI0000812
hsa-miR-335	MIMAT0000765	MI0000816
hsa-miR-335*	MIMAT0004703	MI0000816
hsa-miR-337-3p	MIMAT0000754	MI0000806
hsa-miR-337-Sp	MIMAT0004695	MI0000806
hsa-miR-338-3p	MIMAT0000763	MI0000814
hsa-miR-338-Sp	MIMAT0004701	MI0000814
hsa-miR-339-3p	MIMAT0004702	MI0000815
hsa-miR-339-5p	MIMAT0000764	MI0000815
hsa-miR-33a	MIMAT0000091	MI0000091
hsa-miR-33b	MIMAT0003301	MI0003646
hsa-miR-33b*	MIMAT0004811	MI0003646
hsa-miR-340	MIMAT0004692	MI0000802
hsa-miR-340*	MIMAT0000750	MI0000802
hsa-miR-342-3p	MIMAT0000753	MI0000805
hsa-miR-342-5p	MIMAT0004694	MI0000805
hsa-miR-345	MIMAT0000772	MI0000825
hsa-miR-346	MIMAT0000773	MI0000826
hsa-miR-34a	MIMAT0000255	MI0000268
hsa-miR-34a*	MIMAT0004557	MI0000268
hsa-miR-34b	MIMAT0004676	MI0000742

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-34b*	MIMAT0000685	MI0000742
hsa-miR-34c-3p	MIMAT0004677	MI0000743
hsa-miR-34c-5p	MIMAT0000686	MI0000743
hsa-miR-361-3p	MIMAT0004682	MI0000760
hsa-miR-361-5p	MIMAT0000703	MI0000760
hsa-miR-362-3p	MIMAT0004683	MI0000762
hsa-miR-362-5p	MIMAT0000705	MI0000762
hsa-miR-363	MIMAT0000707	MI0000764
hsa-miR-365	MIMAT0000710	MI0000769
hsa-miR-369-3p	MIMAT0000721	MI0000777
hsa-miR-369-5p	MIMAT0001621	MI0000777
hsa-miR-370	MIMAT0000722	MI0000778
hsa-miR-371-5p	MIMAT0004687	MI0000779
hsa-miR-373*	MIMAT0000725	MI0000781
hsa-miR-374a	MIMAT0000727	MI0000782
hsa-miR-374b	MIMAT0004955	MI0005566
hsa-miR-374b*	MIMAT0004956	MI0005566
hsa-miR-375	MIMAT0000728	MI0000783
hsa-miR-376a	MIMAT0000729	MI0000784
hsa-miR-376a*	MIMAT0003386	MI0000784
hsa-miR-376b	MIMAT0002172	MI0002466
hsa-miR-376c	MIMAT0000720	MI0000776
hsa-miR-377	MIMAT0000730	MI0000785
hsa-miR-377*	MIMAT0004689	MI0000785
hsa-miR-378	MIMAT0000732	MI0000786
hsa-miR-378*	MIMAT0000731	MI0000786
hsa-miR-379	MIMAT0000733	MI0000787
hsa-miR-381	MIMAT0000736	MI0000789
hsa-miR-382	MIMAT0000737	MI0000790
hsa-miR-409-3p	MIMAT0001639	MI0001735
hsa-miR-409-5p	MIMAT0001638	MI0001735
hsa-miR-410	MIMAT0002171	MI0002465
hsa-miR-411	MIMAT0003329	MI0003675
hsa-miR-421	MIMAT0003339	MI0003685

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-422a	MIMAT0001339	MI0001444
hsa-miR-423-3p	MIMAT0001340	MI0001445
hsa-miR-423-5p	MIMAT0004748	MI0001445
hsa-miR-424	MIMAT0001341	MI0001446
hsa-miR-424*	MIMAT0004749	MI0001446
hsa-miR-425	MIMAT0003393	MI0001448
hsa-miR-425*	MIMAT0001343	MI0001448
hsa-miR-429	MIMAT0001536	MI0001641
hsa-miR-431	MIMAT0001625	MI0001721
hsa-miR-431*	MIMAT0004757	MI0001721
hsa-miR-432	MIMAT0002814	MI0003133
hsa-miR-433	MIMAT0001627	MI0001723
hsa-miR-449a	MIMAT0001541	MI0001648
hsa-miR-449b	MIMAT0003327	MI0003673
hsa-miR-450a	MIMAT0001545	MI0003187
hsa-miR-450b-5p	MIMAT0004909	MI0005531
hsa-miR-451	MIMAT0001631	MI0001729
hsa-miR-452	MIMAT0001635	MI0001733
hsa-miR-454	MIMAT0003885	MI0003820
hsa-miR-454*	MIMAT0003884	MI0003820
hsa-miR-455-3p	MIMAT0004784	MI0003513
hsa-miR-455-5p	MIMAT0003150	MI0003513
hsa-miR-483-3p	MIMAT0002173	MI0002467
hsa-miR-483-5p	MIMAT0004761	MI0002467
hsa-miR-484	MIMAT0002174	MI0002468
hsa-miR-485-3p	MIMAT0002176	MI0002469
hsa-miR-485-5p	MIMAT0002175	MI0002469
hsa-miR-486-3p	MIMAT0004762	MI0002470
hsa-miR-486-5p	MIMAT0002177	MI0002470
hsa-miR-487a	MIMAT0002178	MI0002471
hsa-miR-487b	MIMAT0003180	MI0003530
hsa-miR-488	MIMAT0004763	MI0003123
hsa-miR-488*	MIMAT0002804	MI0003123
hsa-miR-489	MIMAT0002805	MI0003124

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-490-3p	MIMAT0002806	MI0003125
hsa-miR-490-5p	MIMAT0004764	MI0003125
hsa-miR-491-5p	MIMAT0002807	MI0003126
hsa-miR-493	MIMAT0003161	MI0003132
hsa-miR-493*	MIMAT0002813	MI0003132
hsa-miR-494	MIMAT0002816	MI0003134
hsa-miR-495	MIMAT0002817	MI0003135
hsa-miR-497	MIMAT0002820	MI0003138
hsa-miR-498	MIMAT0002824	MI0003142
hsa-miR-499-5p	MIMAT0002870	MI0003183
hsa-miR-500	MIMAT0004773	MI0003184
hsa-miR-500*	MIMAT0002871	MI0003184
hsa-miR-501-3p	MIMAT0004774	MI0003185
hsa-miR-501-5p	MIMAT0002872	MI0003185
hsa-miR-502-3p	MIMAT0004775	MI0003186
hsa-miR-502-5p	MIMAT0002873	MI0003186
hsa-miR-503	MIMAT0002874	MI0003188
hsa-miR-505	MIMAT0002876	MI0003190
hsa-miR-505*	MIMAT0004776	MI0003190
hsa-miR-506	MIMAT0002878	MI0003193
hsa-miR-508-5p	MIMAT0004778	MI0003195
hsa-miR-509-3-5p	MIMAT0004975	MI0005717
hsa-miR-509-3p	MIMAT0002881	MI0005717
hsa-miR-509-5p	MIMAT0004779	MI0003196
hsa-miR-512-3p	MIMAT0002823	MI0003140
hsa-miR-513a-Sp	MIMAT0002877	MI0003191
hsa-miR-513b	MIMAT0005788	MI0006648
hsa-miR-513c	MIMAT0005789	MI0006649
hsa-miR-514	MIMAT0002883	MI0003200
hsa-miR-516a-5p	MIMAT0004770	MI0003181
hsa-miR-516b	MIMAT0002859	MI0003167
hsa-miR-517a	MIMAT0002852	MI0003161
hsa-miR-517b	MIMAT0002857	MI0003165
hsa-miR-518a-5p	MIMAT0005457	MI0003173

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-518c*	MIMAT0002847	MI0003159
hsa-miR-518e*	MIMAT0005450	MI0003169
hsa-miR-519d	MIMAT0002853	MI0003162
hsa-miR-519e*	MIMAT0002828	MI0003145
hsa-miR-520h	MIMAT0002867	MI0003175
hsa-miR-525-5p	MIMAT0002838	MI0003152
hsa-miR-526b	MIMAT0002835	MI0003150
hsa-miR-532-3p	MIMAT0004780	MI0003205
hsa-miR-532-5p	MIMAT0002888	MI0003205
hsa-miR-539	MIMAT0003163	MI0003514
hsa-miR-542-3p	MIMAT0003389	MI0003686
hsa-miR-542-5p	MIMAT0003340	MI0003686
hsa-miR-543	MIMAT0004954	MI0005565
hsa-miR-545	MIMAT0003165	MI0003516
hsa-miR-548c-5p	MIMAT0004806	MI0003630
hsa-miR-550	MIMAT0004800	MI0003601
hsa-miR-550*	MIMAT0003257	MI0003601
hsa-miR-551b	MIMAT0003233	MI0003575
hsa-miR-551b*	MIMAT0004794	MI0003575
hsa-miR-552	MIMAT0003215	MI0003557
hsa-miR-556-3p	MIMAT0004793	MI0003562
hsa-miR-557	MIMAT0003221	MI0003563
hsa-miR-564	MIMAT0003228	MI0003570
hsa-miR-566	MIMAT0003230	MI0003572
hsa-miR-572	MIMAT0003237	MI0003579
hsa-miR-574-3p	MIMAT0003239	MI0003581
hsa-miR-574-5p	MIMAT0004795	MI0003581
hsa-miR-575	MIMAT0003240	MI0003582
hsa-miR-576-5p	MIMAT0003241	MI0003583
hsa-miR-582-3p	MIMAT0004797	MI0003589
hsa-miR-582-5p	MIMAT0003247	MI0003589
hsa-miR-583	MIMAT0003248	MI0003590
hsa-miR-584	MIMAT0003249	MI0003591
hsa-miR-585	MIMAT0003250	MI0003592

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-590-5p	MIMAT0003258	MI0003602
hsa-miR-592	MIMAT0003260	MI0003604
hsa-miR-595	MIMAT0003263	MI0003607
hsa-miR-598	MIMAT0003266	MI0003610
hsa-miR-601	MIMAT0003269	MI0003614
hsa-miR-602	MIMAT0003270	MI0003615
hsa-miR-605	MIMAT0003273	MI0003618
hsa-miR-610	MIMAT0003278	MI0003623
hsa-miR-612	MIMAT0003280	MI0003625
hsa-miR-614	MIMAT0003282	MI0003627
hsa-miR-615-3p	MIMAT0003283	MI0003628
hsa-miR-616	MIMAT0004805	MI0003629
hsa-miR-617	MIMAT0003286	MI0003631
hsa-miR-622	MIMAT0003291	MI0003636
hsa-miR-623	MIMAT0003292	MI0003637
hsa-miR-624*	MIMAT0003293	MI0003638
hsa-miR-625	MIMAT0003294	MI0003639
hsa-miR-625*	MIMAT0004808	MI0003639
hsa-miR-627	MIMAT0003296	MI0003641
hsa-miR-628-3p	MIMAT0003297	MI0003642
hsa-miR-628-5p	MIMAT0004809	MI0003642
hsa-miR-629	MIMAT0004810	MI0003643
hsa-miR-629*	MIMAT0003298	MI0003643
hsa-miR-630	MIMAT0003299	MI0003644
hsa-miR-631	MIMAT0003300	MI0003645
hsa-miR-633	MIMAT0003303	MI0003648
hsa-miR-634	MIMAT0003304	MI0003649
hsa-miR-636	MIMAT0003306	MI0003651
hsa-miR-638	MIMAT0003308	MI0003653
hsa-miR-639	MIMAT0003309	MI0003654
hsa-miR-640	MIMAT0003310	MI0003655
hsa-miR-641	MIMAT0003311	MI0003656
hsa-miR-642	MIMAT0003312	MI0003657
hsa-miR-648	MIMAT0003318	MI0003663

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-650	MIMAT0003320	MI0003665
hsa-miR-652	MIMAT0003322	MI0003667
hsa-miR-654-3p	MIMAT0004814	MI0003676
hsa-miR-654-5p	MIMAT0003330	MI0003676
hsa-miR-656	MIMAT0003332	MI0003678
hsa-miR-658	MIMAT0003336	MI0003682
hsa-miR-659	MIMAT0003337	MI0003683
hsa-miR-660	MIMAT0003338	MI0003684
hsa-miR-662	MIMAT0003325	MI0003670
hsa-miR-663	MIMAT0003326	MI0003672
hsa-miR-663b	MIMAT0005867	MI0006336
hsa-miR-664	MIMAT0005949	MI0006442
hsa-miR-664*	MIMAT0005948	MI0006442
hsa-miR-665	MIMAT0004952	MI0005563
hsa-miR-668	MIMAT0003881	MI0003761
hsa-miR-671-5p	MIMAT0003880	MI0003760
hsa-miR-7	MIMAT0000252	MI0000263
hsa-miR-7-1*	MIMAT0004553	MI0000263
hsa-miR-7-2*	MIMAT0004554	MI0000264
hsa-miR-708	MIMAT0004926	MI0005543
hsa-miR-720	MIMAT0005954	MI0006654
hsa-miR-744	MIMAT0004945	MI0005559
hsa-miR-744*	MIMAT0004946	MI0005559
hsa-miR-758	MIMAT0003879	MI0003757
hsa-miR-760	MIMAT0004957	MI0005567
hsa-miR-765	MIMAT0003945	MI0005116
hsa-miR-766	MIMAT0003888	MI0003836
hsa-miR-767-5p	MIMAT0003882	MI0003763
hsa-miR-769-3p	MIMAT0003887	MI0003834
hsa-miR-769-5p	MIMAT0003886	MI0003834
hsa-miR-770-5p	MIMAT0003948	MI0005118
hsa-miR-873	MIMAT0004953	MI0005564
hsa-miR-874	MIMAT0004911	MI0005532
hsa-miR-876-3p	MIMAT0004925	MI0005542

ES 2 629 890 T3

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-876-5p	MIMAT0004924	MI0005542
hsa-miR-877	MIMAT0004949	MI0005561
hsa-miR-877*	MIMAT0004950	MI0005561
hsa-miR-885-5p	MIMAT0004947	MI0005560
hsa-miR-886-3p	MIMAT0004906	MI0005527
hsa-miR-886-5p	MIMAT0004905	MI0005527
hsa-miR-887	MIMAT0004951	MI0005562
hsa-miR-888	MIMAT0004916	MI0005537
hsa-miR-889	MIMAT0004921	MI0005540
hsa-miR-890	MIMAT0004912	MI0005533
hsa-miR-891a	MIMAT0004902	MI0005524
hsa-miR-891b	MIMAT0004913	MI0005534
hsa-miR-892a	MIMAT0004907	MI0005528
hsa-miR-892b	MIMAT0004918	MI0005538
hsa-miR-9	MIMAT0000441	MI0000468
hsa-miR-9*	MIMAT0000442	MI0000468
hsa-miR-921	MIMAT0004971	MI0005713
hsa-miR-923	MIMAT0004973	MI0005715
hsa-miR-92a	MIMAT0000092	MI0000094
hsa-miR-92a-1*	MIMAT0004507	MI0000093
hsa-miR-92b	MIMAT0003218	MI0003560
hsa-miR-92b*	MIMAT0004792	MI0003560
hsa-miR-93	MIMAT0000093	MI0000095
hsa-miR-93*	MIMAT0004509	MI0000095
hsa-miR-933	MIMAT0004976	MI0005755
hsa-miR-934	MIMAT0004977	MI0005756
hsa-miR-936	MIMAT0004979	MI0005758
hsa-miR-939	MIMAT0004982	MI0005761
hsa-miR-940	MIMAT0004983	MI0005762
hsa-miR-944	MIMAT0004987	MI0005769
hsa-miR-95	MIMAT0000094	MI0000097
hsa-miR-96	MIMAT0000095	MI0000098
hsa-miR-98	MIMAT0000096	MI0000100
hsa-miR-99a	MIMAT0000097	MI0000101

ID_ de la sonda	Número de referencia de microARN	Número de referencia de precursor
hsa-miR-99a*	MIMAT0004511	MI0000101
hsa-miR-99b	MIMAT0000689	MI0000746
hsa-miR-99b*	MIMAT0004678	MI0000746

V. EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la materia apreciarán que las técnicas divulgadas en los ejemplos siguientes representan técnicas que el inventor ha descubierto que funcionan bien en la práctica de la invención y por lo tanto se puede considerar que constituyen modos preferidos para su puesta en práctica. Sin embargo, los expertos en la materia apreciarán, a la luz de la presente divulgación, que pueden efectuarse muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aún obtener un resultado igual o similar sin apartarse del alcance de la invención.

Ejemplo 1

ANÁLISIS DE MICROMATRIZ DE miARN A PARTIR DE MUESTRAS NORMALES DE TIROIDES Y DE NEOPLASIAS DE TIROIDES

Los miARN potencialmente relevantes para la carcinogénesis con frecuencia muestran expresión en muestras de cáncer frente a normales recogidas del mismo tipo de tejido. Además, los miARN con expresión diferencial en muestras normales y cancerosas pueden usarse en el diagnóstico de lesiones benignas y cancerosas y en el diagnóstico de diferentes tipos de lesiones malignas. Para identificar miARN que puedan ser marcadores útiles para el diagnóstico del cáncer de tiroides, para distinguir las lesiones benignas de las cancerosas y para distinguir entre diferentes tipos de neoplasias malignas de tiroides, los inventores evaluaron la expresión de miARN en varias muestras de tejido de tiroides.

Análisis de expresión de matriz de miARN: La elaboración de perfiles de expresión de miARN se llevó a cabo por Asuragen, Inc. (Austin, TX, EE.UU.) usando las micromatrices de miARN humano (V3) (n.º de cat. G4471A-021827; Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, EE.UU.) según los protocolos recomendados del fabricante. La micromatriz de miARN humano V3 contiene sondas para 866 miARN humanos y 89 miARN víricos humanos de la Sanger miRBase v.12 (Crriffiths-Jones *et al.*, 2006). Se aisló el ARN total de cada muestra, usando el kit de aislamiento de miARN *mirVana*[™] (Ambion; Austin, TX, EE.UU.). El ARN total purificado se cuantificó usando un espectrofotómetro NanoDrop® ND-1000 (NanoDrop Technologies; Wilmington, DE, EE.UU.). El ARN total (200 ng) de cada muestra se desfosforiló y se ligó la molécula de marcaje pCp-Cy3 al extremo 3' de las moléculas de ARN. El ARN marcado se purificó usando una columna Bio-Spin P-6 (Bio-Rad Laboratories Inc.; Hercules, CA, EE.UU.). La hibridación de la matriz, el lavado, la tinción, la obtención de imágenes y la extracción de señales se llevaron a cabo según los procedimientos recomendados por Agilent.

Procesado de la señal de matriz de miARN: El procesamiento de la señal implementado para la matriz de miARN de Agilent es un proceso en múltiples etapas que implica llamadas de detección de señal específicas, corrección de fondo y normalización global. Para cada sonda, se estimó la contribución de la señal debida al fondo y se retiró mediante el programa informático Agilent Feature Extraction como parte del archivo de datos de salida. De manera similar, las llamadas de detección se basaron en el programa informático Agilent Feature Extraction. Las matrices con un experimento de análisis específico se normalizaron conjuntamente según el método VSN descrito por Huber *et al.*, 2002.

Estimación y corrección de fondo y detección de la sonda: Se proporcionan tres tipos de datos para evaluar cada hibridación. La "señal génica total" es la señal total de la sonda multiplicada por el número de sondas por gen y se calcula después de que se hayan tenido en cuenta los efectos de fondo. El "error génico total" es la raíz cuadrada del cuadrado del error de sonda total multiplicado por el número de sondas por gen. El "error de sonda total" es la media robusta para cada sonda replicada multiplicada por el número total de replicados de sonda. La "llamada de detección" es un número binario que indica si el gen se detectó en la matriz de miARN. Se tomaron en consideración para el análisis estadístico las sondas detectadas al menos una vez entre todas las sondas en el experimento.

Normalización global: Los inventores han descubierto que el algoritmo de Normalización de Estabilización de la Varianza (VSN) proporciona un equilibrio ideal entre exactitud y precisión a la vez que se optimiza la sensibilidad y especificidad de la señal. Una ventaja del VSN es que acomoda valores negativos usando la transformación \log_2 generalizada.

Transformación \log_2 generalizada: La escala de datos post-normalizados se comunica como datos \log_2 generalizados. La distribución de datos de micromatriz es típicamente log normal (es decir, tiende a seguir un patrón de distribución normal después de la transformación logarítmica). Los datos con distribución normal son susceptibles a los tratamientos estadísticos clásicos, incluyendo pruebas de t y ANOVA de una vía o dos vías.

Para contrastar la hipótesis estadística, se usó una prueba de t de dos muestras, asumiendo una varianza igual. Esta prueba se usó para definir qué sondas se consideran expresadas significativamente de manera diferencial o "significantes", basándose en la tasa de descubrimiento ajustada a 0,05. Además, también se evaluó la expresión diferencial usando una prueba de t de Student y se consideró estadísticamente significativa cuando el valor de $p \leq 0,05$.

Se adquirieron treinta y una muestras frescas congeladas de tiroides normal y diversas neoplasias de tiroides adquiridas de Asterand (Asterand, plc., Detroit, MI, EE.UU.). Las muestras fueron de cinco tejidos de tiroides normales (NOR), cuatro nódulos hiperplásicos (NOD), cinco adenomas foliculares (FA), cinco carcinomas foliculares de tiroides (FTC), cinco carcinomas papilares de tiroides (PTC), cuatro variantes foliculares de carcinomas papilares de tiroides (FVPTC), un carcinoma anaplásico de tiroides (ATC) y tres carcinomas medulares de tiroides (MTC) (tabla 2).

Tabla 2. Datos histopatológicos e información de pacientes para muestras de tejido tiroideo. Tejidos tiroideos normales (NOR), nódulos hiperplásicos (NOD), adenomas foliculares (FA), carcinomas foliculares de tiroides (FTC), carcinomas papilares de tiroides (PTC), variantes foliculares de carcinomas papilares de tiroides (FVPTC), carcinoma anaplásico de tiroides (ATC), carcinomas medulares de tiroides (MTC).

Muestra	Sexo	Edad al extirpar	Etnia	Tipo de muestra	Diagnóstico histológico	Puntuación de tinción TNM (Name et al., 1900)	Grupo de estadio AJCC/UICC Greene (2002)	% de tumor en la muestra
26	Femenino	53	Caucásica	Tumor	ATC	T3NXM0	III	97
4	Femenino	41	Caucásica	Tumor	FA	T3NXM0	I	100
13	Masculino	47	Caucásica	Tumor	FA	T2NXMX	II	100
15	Femenino	68	Caucásica	Tumor	FA	T3NXM0	III	95
17	Femenino	50	Caucásica	Tumor	FA	T2N0M0	II	100
22	Femenino	52	Caucásica	Tumor	FA	T2NXM0	II	100
18	Masculino	58	Caucásica	Tumor	FTC	T3NXm0	III	100
27	Femenino	52	Caucásica	Tumor	FTC	T4aNXM0	IVA	90
30	Femenino	79	Caucásica	Tumor	FTC	T1N1M0	III	95
31	Femenino	75	Caucásica	Tumor	FTC	T2NXMX	I	100
34	Femenino	57	Caucásica	Tumor	FTC	T1NXMX	I	95
16	Femenino	32	Caucásica	Tumor	FVPTC	T4AN1M0	I	95
25	Femenino	59	Caucásica	Tumor	FVPTC	TXNXM0		80
32	Femenino	24	Caucásica	Tumor	FVPTC	T2NXM0	I	90
33	Masculino	41	Hispana	Tumor	FVPTC	T4aN1bMX	I	70
19	Femenino	48	Caucásica	Tumor	MTC	T2N1M0		90
28	Femenino	54	Caucásica	Tumor	MTC	T2N0MX	II	96
29	Masculino	59	Caucásica	Tumor	MTC	T1N1MX	III	85
6	Masculino	54	Caucásica	Enfermo	NOD			0
7	Masculino	83	Caucásica	Enfermo	NOD			0
12	Femenino	88	Caucásica	Enfermo	NOD			0
21	Masculino	45	Caucásica	Enfermo	NOD			0
1	Femenino	85	Caucásica	Normal	NOR			0
3	Femenino	71	Caucásica	Normal	NOR	T2NXM0	II	0
5	Femenino	52	Caucásica	Normal	NOR	T3N1 aM0	III	0
14	Femenino	38	Caucásica	Normal	NOR	TXN1bM0	I	0
8	Femenino	42	Caucásica	Tumor	PTC	T3NXM0	I	90

Muestra	Sexo	Edad al extirpar	Etnia	Tipo de muestra	Diagnóstico histológico	Puntuación de tinción TNM (Name et al., 1900)	Grupo de estadio AJCC/UICC Greene (2002)	% de tumor en la muestra
10	Femenino	24	Caucásica	Tumor	PTC	T2N0M0	II	90
11	Femenino	41	Caucásica	Tumor	PTC	TXNXM0		95
23	Masculino	24	Caucásica	Tumor	PTC	T3N1MX	I	100
24	Masculino	29	Caucásica	Tumor	PTC	T3N1bM0	I	90

Los niveles de expresión medios de miARN en cada grupo, determinados a partir de análisis de micromatriz, se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Datos de matriz normalizados para la expresión de miARN en grupos de muestra de tejido de tiroides. Med, nivel medio de expresión en el conjunto de muestras; DE, desviación estándar; %, porcentaje de muestras con nivel de expresión por encima del fondo.

5

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-let-7a	14,3	100	14,6	0,5	100	14,6	0,3	100	14,8	0,4	100	14,8	0,1	100	14,6	0,4	1,00	15,2	0,2	100	14,9	0,3	100
hsa-let-7a*	1,6	0	1,4	0,3	20	1,5	0,5	40	1,3	0,2	25	1,1	0,3	0	1,2	0,2	50	1,3	0,4	50	1,3	0,3	20
hsa-let-7b	13,9	100	13,6	0,6	100	13,2	0,6	100	13,9	0,2	100	13,3	0,4	100	14,0	0,4	1,00	14,0	0,2	100	13,8	0,4	100
hsa-let-7b*	2,4	0	2,1	1,1	20	1,7	0,4	0	1,9	0,4	0	1,3	0,1	0	1,6	0,5	0	1,3	0,1	0	1,6	0,4	0
hsa-let-7c	10,7	100	12,1	0,7	100	12,1	0,7	100	12,5	0,3	100	12,8	0,4	100	12,7	0,1	1,00	13,0	0,2	100	12,4	0,4	100
hsa-let-7c*	0,1	0	0,5	0,9	0	0,1	0,6	0	0,0	0,9	0	0,1	0,1	0	1,0	0,2	0	0,6	0,3	0	1,1	1,3	20
hsa-let-7d	11,1	100	11,7	0,6	100	11,7	0,5	100	12,1	0,3	100	11,3	0,7	100	11,8	0,3	1,00	12,3	0,2	100	12,0	0,4	100
hsa-let-7d*	1,3	0	2,2	1,1	100	1,3	0,9	60	1,6	0,5	50	0,6	0,8	33	1,5	0,3	1,00	1,7	0,3	75	1,1	0,3	40
hsa-let-7e	12,2	100	11,4	0,6	100	11,6	0,7	100	12,1	0,5	100	12,8	0,2	100	11,3	0,4	1,00	11,7	0,2	100	12,2	0,2	100
hsa-let-7e*	2,4	100	2,5	1,2	80	2,4	0,6	80	2,7	0,5	75	3,1	0,3	100	1,7	0,5	1,00	2,2	0,3	100	2,2	0,3	100
hsa-let-7f	13,6	100	14,1	0,6	100	14,3	0,4	100	14,2	0,5	100	13,9	0,1	100	14,0	0,6	1,00	14,7	0,2	100	14,4	0,5	100
hsa-let-7f-l*	2,5	0	2,1	0,5	0	1,8	0,4	0	2,1	0,5	0	1,4	0,6	33	1,8	0,5	0	1,4	0,1	0	1,7	0,4	0

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-let-7s	11,8	100	12,7	0,5	100	12,7	0,3	100	13,0	0,3	100	12,3	0,4	100	12,8	0,3	1,00	13,4	0,2	100	13,0	0,3	100
hsa-let-7s*	2,1	0	0,5	1,5	20	1,1	0,5	0	0,2	0,1	0	0,3	1,3	0	0,0	0,6	0	0,1	0,5	0	0,9	0,6	0
hsa-let-7i	12,0	100	13,6	0,6	100	13,5	0,4	100	14,6	0,4	100	12,6	0,9	100	13,5	0,2	1,00	14,0	0,3	100	14,5	0,2	100
hsa-let-7i*	0,1	0	2,8	1,0	80	3,1	0,4	100	3,7	0,7	100	1,9	1,0	33	2,9	1,0	1,00	3,6	0,4	100	3,8	0,4	100
hsa-miR-1	3,1	100	5,9	1,4	100	5,9	1,3	100	7,5	1,2	100	50,2	1,0	100	8,7	34	1,00	9,6	34	100	5,4	1,4	100
hsa-miR-100	9,2	100	11,3	1,4	100	10,6	0,8	100	11,1	0,6	100	10,6	0,7	100	11,7	0,2	1,00	12,1	0,4	100	11,1	0,2	100
hsa-miR-100*	1,3	0	1,9	0,9	20	1,3	0,4	0	1,5	0,2	0	1,3	0,4	0	1,2	0,1	0	1,7	0,4	50	1,3	0,4	20
hsa-miR-101	7,5	100	8,3	1,1	100	8,8	0,3	100	8,8	0,5	100	8,8	0,3	100	8,9	0,6	1,00	9,5	0,2	100	9,1	0,7	100
hsa-miR-101*	1,4	0	1,9	0,8	40	2,2	0,2	60	2,5	0,5	75	20,2	0,2	100	2,4	0,5	75	2,8	0,2	100	2,6	0,4	80
hsa-miR-103	11,6	100	11,4	0,7	100	11,6	0,5	100	11,7	0,2	100	12,02	0,2	100	11,4	0,2	1,00	11,7	0,2	100	11,6	0,3	100
hsa-miR-105	0,7	0	0,8	1,6	0	1,4	0,6	0	1,2	0,9	0	2,0	25	67	1,3	0,4	0	1,0	0,3	0	1,1	0,5	0
hsa-miR-105*	0,2	0	0,7	0,6	0	0,4	0,4	0	0,1	0,8	0	0,0	0,1	0	0,2	0,5	0	0,1	0,3	0	0,1	10	20
hsa-miR-106b	9,9	100	9,4	0,8	100	9,8	0,3	100	9,9	0,3	100	10,3	0,3	100	9,5	0,1	1,00	9,7	0,3	100	10,2	0,1	100
hsa-miR-107	11,1	100	10,9	0,8	100	11,3	0,5	100	10,9	0,3	100	11,5	0,1	100	10,9	0,3	1,00	11,3	0,2	100	11,0	0,3	100
hsa-miR-10a	10,4	100	8,5	1,9	100	6,7	1,0	100	7,6	0,8	100	11,7	0,5	100	7,6	0,1	1,00	8,7	0,4	100	7,4	0,6	100
hsa-miR-10a*	2,4	0	1,4	1,7	20	0,5	0,4	0	0,8	0,5	0	3,8	0,6	100	1,1	0,4	0	1,6	0,1	25	1,5	0,3	0
hsa-miR-10b	7,7	100	8,5	0,5	100	8,2	0,4	100	8,5	0,6	100	8,6	0,2	100	8,6	0,5	1,00	9,1	0,2	100	8,5	0,4	100
hsa-miR-10b*	1,8	0	2,0	0,5	0	2,4	0,2	20	2,8	0,5	50	2,1	1,4	67	3,3	0,6	1,00	3,3	0,6	100	2,3	0,3	60
hsa-miR-1180	0,4	0	1,4	1,7	20	1,7	0,9	20	1,5	0,7	0	3,1	1,0	67	3,5	0,4	1,00	2,4	0,1	50	0,8	1,0	0

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-1181	4,0	100	3,4	0,2	100	4,3	1,1	100	3,7	0,4	100	30,2	0,6	67	4,0	0,5	1,00	3,5	0,4	100	3,3	0,4	100
hsa-miR-1182	2,2	0	0,9	0,9	0	1,6	1,1	20	2,2	1,1	25	2,5	1,5	67	4,8	0,8	1,00	2,9	0,4	75	0,7	0,7	0
hsa-miR-1183	4,0	100	3,0	1,3	60	3,7	0,9	80	3,8	0,9	100	4,3	1,4	100	6,2	0,7	1,00	4,6	0,5	100	2,6	0,6	40
hsa-miR-1185	0,9	0	0,9	0,6	0	1,1	0,4	0	0,4	0,4	0	3,0	0,5	100	0,7	0,3	0	0,9	0,2	0	1,1	0,6	0
hsa-miR-1201	2,5	0	1,6	0,9	20	2,0	0,8	20	1,0	0,3	0	0,7	0,5	0	1,1	0,5	0	1,4	0,2	0	1,0	1,0	0
hsa-miR-1202	11,2	100	9,4	0,7	100	10,5	1,4	100	10,6	1,6	100	10,1	21	100	13,7	0,8	1,00	11,0	0,9	100	9,0	0,9	100
hsa-miR-1203	0,4	0	0,4	1,2	0	0,2	1,1	0	0,0	1,0	0	0,3	1,5	0	2,4	0,5	50	0,4	1,0	0	1,1	0,5	0
hsa-miR-1207-5p	9,5	100	8,7	0,8	100	9,4	0,9	100	9,5	1,0	100	9,3	1,6	100	11,8	1,0	1,00	9,8	0,5	100	8,2	0,7	100
hsa-miR-1208	0,9	0	1,2	0,8	0	2,2	0,6	0	1,8	0,9	25	2,3	1,0	67	3,7	0,3	1,00	2,8	0,4	75	2,0	1,0	20
hsa-miR-122	0,5	0	0,6	0,3	0	0,5	0,6	0	0,7	1,3	0	4,0	31	33	2,2	1,3	50	0,7	0,6	0	0,7	0,2	0
hsa-miR-122*	0,7	0	0,3	1,0	0	0,1	0,7	0	0,1	1,1	0	1,1	1,5	33	0,3	0,5	0	0,2	0,5	0	0,0	0,3	0
hsa-miR-1224-5p	5,6	100	5,0	1,5	100	5,4	0,8	100	5,3	0,7	100	5,7	1,1	100	7,6	0,7	1,00	5,9	0,5	100	4,3	0,5	100
hsa-miR-1225-3p	4,3	100	3,5	0,4	80	3,8	0,3	100	3,7	0,4	100	3,4	0,2	100	4,1	0,3	1,00	3,4	0,2	100	3,6	0,2	100
hsa-miR-1225-5p	9,8	100	8,7	0,6	100	9,2	0,9	100	9,5	1,0	100	90,2	1,5	100	11,8	1,0	1,00	9,8	0,4	100	8,3	0,5	100
hsa-miR-1226*	3,8	100	3,7	0,5	80	4,2	0,6	100	3,9	0,3	100	4,0	0,9	100	5,7	0,5	1,00	4,4	0,4	100	3,8	0,5	100
hsa-miR-1227	1,4	0	1,8	1,1	20	0,5	0,5	0	0,9	0,8	0	0,1	0,4	0	0,1	0,6	0	0,3	0,4	0	0,0	0,7	0
hsa-miR-1228	5,6	100	4,6	0,7	100	5,1	0,3	100	5,0	0,5	100	4,7	0,2	100	5,8	0,6	1,00	4,8	0,2	100	4,8	0,2	100
hsa-miR-1228*	1,2	0	0,7	1,3	0	0,4	1,0	0	0,3	1,2	0	0,0	1,5	0	1,9	0,7	50	0,5	0,9	25	1,4	0,6	0
hsa-miR-1229	1,9	0	2,0	0,6	0	1,8	0,5	0	1,9	0,4	25	1,8	0,1	0	2,3	0,3	75	1,8	0,5	75	1,7	0,2	40

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-1234	5,0	100	3,9	1,0	80	4,6	0,2	100	4,5	0,5	100	3,9	0,5	100	4,7	0,6	1,00	4,1	0,4	100	4,4	0,3	100
hsa-miR-1237	3,8	100	2,7	0,4	20	3,0	0,3	40	2,9	0,6	50	2,7	0,2	33	3,3	0,5	1,00	2,6	0,4	75	2,9	0,3	60
hsa-miR-1238	4,7	100	3,7	0,6	80	4,1	0,2	100	4,1	0,4	100	3,7	0,3	100	4,1	0,4	1,00	3,6	0,2	100	4,0	0,3	100
hsa-miR-124	4,2	100	0,7	0,3	0	0,4	1,1	0	0,1	0,4	0	7,9	31	100	1,5	1,1	2,5	0,6	0,5	0	0,4	0,3	0
hsa-miR-124*	1,9	0	0,7	1,0	0	1,0	1,0	0	1,1	0,4	0	00,2	1,7	33	0,9	0,5	0	1,4	0,4	0	1,5	0,2	0
hsa-miR-1244	1,0	0	0,4	0,8	0	0,9	0,6	0	1,0	0,8	0	0,9	0,7	0	2,1	0,9	2,5	1,3	1,5	50	0,5	0,5	0
hsa-miR-1246	7,4	100	7,1	1,2	100	7,7	1,0	100	7,8	1,0	100	7,9	1,9	100	9,6	1,2	1,00	9,2	0,9	100	6,9	1,4	100
hsa-miR-1249	5,2	100	4,0	0,6	100	4,5	0,5	100	4,5	0,8	100	40,2	0,7	100	5,9	0,7	1,00	4,5	0,5	100	3,9	0,4	100
hsa-miR-1250	1,2	0	0,5	1,3	0	0,2	0,5	0	0,2	0,8	0	0,9	0,3	0	1,9	0,5	2,5	0,1	0,9	0	0,3	0,7	0
hsa-miR-1251	2,3	0	0,5	1,4	0	0,3	1,4	40	0,7	0,9	0	1,5	0,4	33	0,4	1,2	0	1,0	0,3	25	0,1	1,5	20
hsa-miR-125a-3p	6,2	100	5,6	0,8	100	6,1	0,7	100	6,1	0,1	100	60,2	0,7	100	7,3	0,4	1,00	5,9	0,3	100	5,7	0,5	100
hsa-miR-125a-5p	9,3	100	8,8	0,7	100	8,8	0,9	100	9,0	0,3	100	90,2	0,1	100	8,6	0,2	1,00	8,8	0,2	100	9,2	0,2	100
hsa-miR-125b	10,4	100	13,2	1,0	100	13,8	0,6	100	14,1	0,4	100	14,0	0,7	100	13,9	0,2	1,00	14,2	0,2	100	14,4	0,3	100
hsa-miR-125b-l*	2,5	100	0,9	1,7	20	2,2	1,1	60	2,1	0,6	75	2,3	11	67	3,1	1,3	1,00	1,9	0,9	75	0,8	0,8	20
hsa-miR-125b-2*	2,7	0	4,6	0,9	100	4,9	1,1	100	5,3	0,3	100	5,8	0,6	100	5,6	0,2	1,00	5,6	0,2	100	5,3	0,3	100
hsa-miR-126	10,0	100	12,7	0,7	100	12,1	0,5	100	12,0	0,9	100	11,7	0,3	100	12,4	0,3	1,00	12,9	0,2	100	11,9	0,4	100
hsa-miR-126*	3,4	100	6,5	1,0	100	6,2	0,4	100	5,5	1,2	100	5,5	0,2	100	6,2	0,8	1,00	6,9	0,3	100	5,6	0,6	100
hsa-miR-1260	9,8	100	8,6	0,7	100	9,5	0,6	100	8,5	0,6	100	8,9	0,4	100	6,5	0,9	1,00	8,1	0,8	100	8,8	0,5	100
hsa-miR-1268	7,6	100	7,4	0,4	100	7,8	0,5	100	7,5	0,9	100	7,9	0,7	100	10,2	1,3	1,00	8,3	0,7	100	6,6	0,5	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-127-3p	5,4	100	3,4	1,0	80	3,9	1,3	100	4,2	0,8	100	8,9	0,4	100	4,5	1,0	1,00	5,2	0,6	100	4,1	1,4	100
hsa-miR-127-5p	0,2	0	1,3	0,9	0	1,2	0,6	0	0,4	0,4	0	0,1	1,3	0	1,3	0,3	2,5	0,3	1,0	0	0,9	0,6	0
hsa-miR-1270	0,0	0	1,4	0,5	0	1,2	1,2	0	1,4	0,6	0	0,8	0,8	0	2,5	0,5	50	2,1	0,2	25	1,3	0,4	0
hsa-miR-1271	3,3	100	3,6	0,5	100	3,6	0,2	100	3,9	0,2	100	40,2	1,1	100	4,3	0,4	1,00	4,4	0,2	100	4,0	0,2	100
hsa-miR-1274a	9,6	100	7,3	0,8	100	8,2	0,7	100	7,4	0,7	100	7,5	0,9	100	4,7	1,0	1,00	6,6	1,3	100	7,7	0,5	100
hsa-miR-1274b	12,6	100	10,9	0,8	100	11,8	0,7	100	11,1	0,6	100	11,0	0,8	100	8,5	0,9	1,00	10,2	1,2	100	11,3	0,4	100
hsa-miR-1275	6,9	100	6,6	0,9	100	7,0	1,3	100	7,2	0,3	100	7,7	0,3	100	8,1	0,5	1,00	7,4	0,4	100	6,5	0,5	100
hsa-miR-1276	1,0	0	0,2	1,6	0	0,4	0,8	0	0,4	0,8	0	00,2	1,3	0	2,0	0,6	2,5	0,1	0,6	0	0,2	1,3	0
hsa-miR-128	6,8	100	6,5	0,6	100	6,8	0,2	100	6,6	0,4	100	8,3	0,9	100	7,1	0,5	1,00	7,5	0,4	100	6,7	0,3	100
hsa-miR-1280	7,7	100	6,9	1,4	100	7,2	0,7	100	6,4	0,5	100	6,9	0,2	100	7,6	0,9	1,00	7,0	1,3	100	6,7	1,0	100
hsa-miR-1281	4,2	100	3,5	0,5	80	3,6	0,2	100	3,8	0,5	100	3,3	0,4	100	3,9	0,3	1,00	3,3	0,4	100	3,5	0,3	100
hsa-miR-1285	2,3	0	1,9	1,0	20	2,2	0,5	80	1,7	0,7	25	2,9	0,3	100	3,4	0,6	1,00	2,5	0,4	100	1,7	0,4	20
hsa-miR-1287	1,7	0	2,1	0,9	40	2,0	0,8	20	1,5	0,9	0	1,9	0,3	0	1,7	0,9	0	2,3	0,8	75	1,7	0,8	0
hsa-miR-1288	5,9	100	5,4	0,5	100	5,6	0,4	100	5,6	0,3	100	5,1	0,3	100	5,3	0,4	1,00	5,4	0,2	100	6,3	0,7	100
hsa-miR-129*	2,8	100	2,7	0,3	40	2,7	0,9	40	2,2	0,4	0	5,4	34	67	2,1	0,4	50	2,2	0,1	100	2,0	0,2	20
hsa-miR-129-3p	4,1	100	3,1	0,8	60	3,1	1,4	60	2,7	0,5	75	90,2	55	100	3,7	20	75	4,0	1,1	100	3,3	0,6	100
hsa-miR-129-5p	1,8	0	0,7	1,3	0	0,7	1,4	20	0,8	1,0	0	5,9	50	67	2,5	0,8	50	1,5	0,6	0	0,1	0,6	0
hsa-miR-1290	4,9	100	4,0	1,2	100	4,9	0,8	100	4,2	0,7	100	4,7	1,1	100	5,5	1,0	1,00	5,9	1,6	100	4,7	1,4	100
hsa-miR-1291	0,6	0	0,8	1,1	20	1,1	1,4	20	0,9	0,9	0	1,3	1,3	0	3,0	0,7	1,00	1,6	0,7	25	0,2	0,5	0

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-1295	2,0	0	1,9	0,7	20	3,0	0,8	60	1,6	0,9	0	2,4	0,2	33	2,6	0,1	2,5	2,4	0,2	50	2,8	1,1	80
hsa-miR-1296	0,8	0	0,7	1,7	20	0,3	0,5	0	0,2	0,3	0	0,1	0,3	0	0,3	0,4	0	0,5	0,6	0	0,6	0,5	0
hsa-miR-1299	1,7	0	2,3	1,3	20	2,7	0,5	40	3,2	1,2	75	3,3	1,6	67	4,4	0,4	1,00	3,4	1,6	50	2,4	0,9	40
hsa-miR-1300	5,5	100	3,7	1,1	80	4,3	0,8	100	4,6	1,2	100	4,6	1,1	100	7,8	0,8	1,00	5,7	1,4	100	3,5	0,8	100
hsa-miR-1301	0,9	0	0,8	0,4	0	0,8	0,8	20	0,5	0,8	0	3,5	0,6	100	1,6	0,3	0	1,0	0,4	0	0,7	0,4	0
hsa-miR-1303	1,1	0	0,3	1,5	0	0,3	0,6	0	0,3	1,0	0	0,3	0,5	0	1,7	0,6	2,5	0,2	0,6	0	0,7	0,3	0
hsa-miR-1305	7,7	100	7,7	0,7	100	7,5	0,3	100	7,4	0,4	100	7,0	0,3	100	7,1	0,5	1,00	7	0	100	8,3	0,5	100
hsa-miR-1306	1,5	0	1,2	0,8	0	1,7	0,6	0	1,7	0,1	0	1,4	0,7	0	3,0	0,3	75	1,7	0,4	0	0,9	0,5	0
hsa-miR-1307	1,6	0	1,8	1,1	40	2,1	0,5	80	1,8	0,5	25	2,6	0,6	100	3,4	0,4	1,00	2,5	0,4	100	1,7	0,6	40
hsa-miR-1308	9,7	100	8,4	1,7	100	8,0	0,6	100	8,3	1,0	100	9,4	1,2	100	10,0	0,9	1,00	9,0	0,7	100	7,4	0,8	100
hsa-miR-130a	10,2	100	10,3	0,9	100	10,4	1,2	100	11,3	0,2	100	9,8	1,4	100	11,5	0,4	1,00	11,6	0,3	100	11,5	0,5	100
hsa-miR-130b	7,8	100	6,6	1,1	100	7,3	0,4	100	6,6	0,0	100	7,4	0,6	100	7,1	0,4	1,00	7,6	0,4	100	6,5	0,2	100
hsa-miR-130b*	0,1	0	1,0	1,1	0	0,6	1,1	20	0,2	0,5	0	0,3	0,5	0	0,2	0,6	0	0,7	0,3	50	0,1	0,9	0
hsa-miR-132	7,2	100	5,7	0,8	100	6,1	0,4	100	6,3	0,2	100	9,0	1,2	100	6,3	0,3	1,00	6,0	0,1	100	6,6	0,6	100
hsa-miR-132*	3,5	100	3,1	0,5	80	3,5	0,4	100	3,3	0,4	100	5,6	1,1	100	2,7	0,6	75	3,3	0,5	100	3,4	1,0	80
hsa-miR-1321	1,3	0	0,5	0,6	0	1,2	0,5	0	1,3	0,7	0	1,6	1,2	33	3,7	0,8	1,00	2,1	10	50	0,2	0,4	0
hsa-miR-1323	1,6	0	2,0	0,3	0	1,9	0,6	0	1,7	0,5	0	1,8	0,7	0	2,7	0,3	50	1,8	0,4	25	1,2	0,4	0
hsa-miR-133a	2,7	0	3,5	0,6	100	3,3	0,7	80	5,0	1,5	100	2,8	0,6	67	6,1	3,0	1,00	6,4	34	100	3,3	1,1	100
hsa-miR-133b	3,7	100	6,2	1,1	100	5,8	1,3	100	8,2	1,7	100	50,2	1,3	100	9,4	3,0	1,00	9,6	34	100	5,7	1,6	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-134	5,8	100	5,1.	0,9	100	5,8	0,9	100	5,8	1,0.	100	5,8	1,1	100	8,0	0,9	1,00	6,1	0,5	100	4,6	0,6	100
hsa-miR-135a	1,2	0	8,0	1,2	100	9,0	0,3	100	8,3	1,4	100	7,8	0,7	100	8,1	1,0.	1,00	8,8	0,5	100	8,5	0,8	100
hsa-miR-135a*	4,7	100	3,7	0,5	100	4,7	0,9	100	4,8	0,5	100	40,2	1,3	100	5,6	0,8	1,00	5,1	0,4	100	3,6	0,3	100
hsa-miR-135b	2,2	0	9,6	1,2	100	10,0	1,7	100	10,3	0,9	100	9,7	0,7	100	9,0	0,6	1,00	10,0	0,4	100	10,7	0,7	100
hsa-miR-136	3,3	100	2,3.	0,5	40	2,8	1,0.	60	2,5	0,4	50	6,6	0,5	100	2,8	0,7	75	3,6	0,5	100	2,7	0,7	60
hsa-miR-136*	1,8	0	0,9	1,1	0	1,9	1,2	40	1,4	0,4	0	6,4	0,5	100	2,2	0,8	2,5	3,1	0,5	100	1,7	1,2	40
hsa-miR-137	0,9	0	0,1	0,6	0	0,4	0,8	0	0,5	1,4	0	5,0	31.	100	0,5	0,6	0	1,0	0,8	0	1,7	0,9	20
hsa-miR-138	0,1	0	5,4	1,3	100	4,8	1,2	80	4,9	0,8	100	3,4	22	67	6,6	0,7	1,00	6,6	0,5	100	4,6	1,1	100
hsa-miR-138-1*	1,9	0	1,0	0,8	0	1,3.	1,2	0	1,5	0,6	0	0,5	0,7	0	1,3	0,5	0	0,1	1,2	25	1,5	0,6	0
hsa-miR-138-2*	1,0	0	2,2.	0,7	40	2,5	0,6	80	1,3	1,1	25	2,1.	0,4	67	2,4	0,3	50	2,4	0,3	100	2,6	0,9	80
hsa-miR-139-3p	4,0	100	4,4	0,4	100	4,1.	0,7	100	4,9	0,3	100	4,6	0,5	100	5,0	0,4	1,00	5,0	0,3	100	4,9	0,4	100
hsa-miR139-5p	2,8	100	6,3.	0,7	100	5,3.	1,1	100	5,6	0,7	100	50,2	0,9	100	6,9	0,3	1,00	6,8	0,3	100	5,5	0,5	100
hsa-miR-140-3p	8,6	100	8,4	0,5	100	8,2.	0,6	100	8,4	0,4	100	8,4	0,1	100	8,7	0,2	1,00	8,7	0,1	100	8,1	0,2	100
hsa-miR-140-5p	9,0	100	8,6	0,6	100	8,3.	0,5	100	8,5	0,5	100	8,6	0,3	100	8,4	0,3	1,00	8,6	0,1	100	8,5	0,2	100
hsa-miR-141	2,5	100	11,1.	0,8	100	11,9	1,0.	100	11,4	0,7	100	11,7	0,5	100	10,7	0,6	1,00	11,2	0,4	100	11,7	0,3	100
hsa-miR-141*	1,7	0	3,4	0,9	80	4,2.	0,5	100	3,6	0,5	75	3,9	0,4	100	2,7	0,6	1,00	3,6	0,4	100	4,1	0,4	100
hsa-miR-142-3p	10,1	100	8,3.	1,9	100	9,7	1,3	100	9,3	1,2	100	7,8	1,1	100	7,2	1,1	1,00	8,9	1,1	100	10,0	1,4	100
hsa-miR-142-5p	6,6	100	4,8	1,7	80	5,9	1,6	100	6,1	1,3	100	40,2	1,2	100	4,2	1,0.	1,00	5,7	1,1	100	6,3	1,3	100
hsa-miR-143	5,3	100	8,1.	0,6	100	7,8	0,8	100	7,6	0,8	100	8,1.	0,5	100	8,3	0,4	1,00	8,8	0,4	100	7,3	0,3	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-143*	1,4	0	4,1.	0,4	100	3,6	0,6	80	3,3	0,4	75	4,0	0,6	100	4,0	0,5	1,00	4,1	0,4	100	3,3	0,4	100
hsa-miR-144	4,4	100	6,2.	25	100	7,1.	1,0.	100	6,9	0,5	100	60,2	0,8	100	7,2	1,3	1,00	8,2	0,3	100	5,5	1,2	100
hsa-miR-144*	3,0	100	4,4	22	60	5,3.	1,1	100	5,2	1,1	100	5,1.	1,4	100	5,7	1,0.	1,00	6,6	0,3	100	4,1	0,9	100
hsa-miR-145	6,8	100	10,6	0,5	100	9,8	0,9	100	9,8	0,8	100	1,00.2	0,5	100	10,7	0,2	1,00	11,1	0,4	100	9,4	0,3	100
hsa-miR-145*	2,4	0	5,6	0,7	100	5,1.	0,8	100	4,8	1,1	100	5,5	0,5	100	5,4	0,4	1,00	6,2	0,4	100	4,6	0,4	100
hsa-miR-1469	0,8	0	0,7	1,6	20	1,6	0,9	20	1,3	0,7	25	1,4	21.	67	3,4	0,4	1,00	2,2	0,7	75	0,3	1,3	20
hsa-miR-146a	8,7	100	7,7	0,8	100	8,1.	0,7	100	8,6	1,0.	100	7,4	0,3	100	7,0	0,2	1,00	7,9	0,8	100	8,7	1,3	100
hsa-miR-146b-3p	2,1	0	0,5	1,4	0	1,1.	0,6	0	2,5	1,3	75	1,1.	0,2	0	1,1	0,4	0	0,9	0,2	0	3,7	1,1	100
hsa-miR-146b-5p	9,0	100	8,5	20.	100	7,9	1,6	100	13,2	1,1	100	70,2	1,2	100	7,6	0,8	1,00	7,5	0,5	100	14,4	0,9	100
hsa-miR-1471	3,2	100	2,6	1,3	40	3,3.	1,0.	60	3,8	0,9	100	3,6	1,7	67	5,5	0,4	1,00	4,5	0,3	100	2,3	0,5	20
hsa-miR-148a	10,4	100	10,6	1,4	100	11,8	0,7	100	10,0	0,3	100	10,7	1,4	100	10,2	0,5	1,00	11,3	0,3	100	10,1	0,8	100
hsa-miR-148a*	0,6	0	1,8	1,2	40	2,3.	0,7	100	0,5	0,5	0	0,9	0,8	67	0,4	0,6	2,5	1,8	0,4	100	0,2	0,9	20
hsa-miR-148b	6,7	100	8,2.	1,3	100	8,8	0,9	100	7,9	0,9	100	9,6	0,6	100	8,3	0,6	1,00	9,0	0,4	100	7,8	0,7	100
hsa-miR-148b*	1,1	0	1,3.	0,4	20	1,3.	0,6	40	1,2	0,7	50	1,6	0,2	33	1,1	0,5	0	1,4	0,1	75	1,2	0,5	40
hsa-miR-149	5,3	100	4,3.	1,0.	100	4,7	0,8	100	4,0	0,2	100	4,8	0,9	100	3,8	0,4	1,00	4,0	0,2	100	3,9	0,7	100
hsa-miR-149*	1,7	0	0,8	1,6	20	1,5	1,1	20	1,6	1,1	25	1,9	1,7	67	4,7	0,6	1,00	2,8	0,6	100	0,3	0,6	0
hsa-miR-150	9,6	100	8,9	1,7	100	8,9	24	100	9,9	1,5	100	7,7	1,9	100	8,7	0,3	1,00	9,6	1,4	100	10,3	1,2	100
hsa-miR-150*	5,1	100	4,1.	0,6	100	5,0	1,0.	100	5,0	0,8	100	4,9	16	100	7,5	0,7	1,00	5,6	0,6	100	3,9	0,6	100
hsa-miR-151-3p	6,5	100	7,1.	0,6	100	7,1.	0,6	100	7,7	0,5	100	7,7	0,3	100	7,5	0,3	1,00	7,6	0,2	100	7,7	0,3	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-151-5p	9,2	100	10,0	0,6	100	10,2	0,8	100	10,9	0,6	100	11,0	0,2	100	10,5	0,3	1,00	11,1	0,2	100	10,9	0,3	100
hsa-miR-152	6,7	100	7,2.	1,1	100	7,6	0,8	100	6,4	0,2	100	6,6	0,5	100	7,8	0,5	1,00	7,9	0,2	100	6,2	0,5	100
hsa-miR-153	3,9	100	0,6	1,6	40	0,8	1,5	20	1,5	0,9	25	8,1.	1,1	100	1,4	0,8	2,5	2,3	0,3	100	1,6	0,5	20
hsa-miR-1539	2,8	0	2,4	0,7	20	2,1.	0,4	0	2,2	0,3	0	1,8	0,2	0	2,9	0,5	50	1,9	0,4	0	2,1	0,1	0
hsa-miR-154	3,4	100	2,3.	0,9	40	2,5	1,0.	40	2,5	0,4	50	6,9	0,2	100	2,7	1,6	75	3,9	0,4	100	2,3	1,4	80
hsa-miR-154*	2,4	0	1,2.	0,7	0	1,3.	1,6	20	1,5	0,4	0	4,8	0,6	100	1,0	0,8	0	2,5	0,9	25	1,6	1,0.	20
hsa-miR-155	10,2	100	6,8	1,5	100	7,2.	1,5	100	7,5	0,7	100	6,3.	1,2	100	5,9	0,2	1,00	6,6	1,2	100	8,1	0,9	100
hsa-miR-155*	1,9	100	0,7	0,3	0	0,4	1,0.	20	0,5	0,3	0	0,3	0,2	0	0,1	0,1	0	0,2	0,5	0	0,6	0,6	20
hsa-miR-15a	11,1	100	10,9	0,6	100	11,7	0,4	100	11,7	0,6	100	11,6	0,6	100	10,5	0,5	1,00	10,9	0,2	100	12,0	0,3	100
hsa-miR-15a*	1,4	0	1,8	0,6	60	1,9	0,5	80	2,1	0,5	75	1,9	0,7	67	0,9	0,3	0	1,2	0,1	50	2,2	0,4	100
hsa-miR-15b	11,2	100	11,1.	0,8	100	11,7	0,2	100	11,7	0,5	100	11,6	0,2	100	11,4	0,2	1,00	12,0	0,3	100	12,0	0,4	100
hsa-miR-15b*	1,5	0	1,4	0,5	20	1,7	0,5	60	1,1	0,4	0	10,2	0,3	0	1,2	0,2	0	1,5	0,2	50	1,7	0,3	60
hsa-miR-16	12,6	100	12,6	0,6	100	13,1.	0,2	100	13,3	0,4	100	13,0,2	0,5	100	12,7	0,2	1,00	13,1	0,3	100	13,5	0,2	100
hsa-miR-16-2*	2,5	100	2,8	0,5	80	3,1.	0,4	100	2,8	0,4	100	2,8	0,3	100	2,8	0,4	1,00	3,5	0,1	100	3,0	0,6	100
hsa-miR-17	8,4	100	8,6	0,6	100	9,5	0,4	100	9,3	0,2	100	8,6	0,7	100	9,3	0,2	1,00	9,4	0,2	100	9,5	0,1	100
hsa-miR-17*	3,6	100	4,5	0,7	100	5,6	0,4	100	5,0	0,4	100	4,9	0,3	100	5,1	0,5	1,00	5,4	0,4	100	5,4	0,3	100
hsa-miR-181a	8,8	100	10,6	1,6	100	10,5	0,7	100	11,2	0,8	100	10,7	0,9	100	10,1	0,5	1,00	10,1	0,5	100	11,3	0,3	100
hsa-miR-181a*	3,2	100	4,4	1,3	100	4,8	0,7	100	4,2	0,7	100	4,7	0,8	100	3,3	0,4	1,00	3,5	0,5	100	4,4	0,2	100
hsa-miR-181a-2*	3,0	100	4,8	1,8	100	4,3.	0,7	100	5,9	1,1.	100	3,3.	0,7	100	3,9	0,5	1,00	4,5	0,6	100	6,2	0,7	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-181b	7,0	100	8,5	1,5	100	8,3.	0,9	100	9,5	0,8	100	8,3.	0,8	100	8,2	0,4	1,00	8,1	0,6	100	9,6	0,5	100
hsa-miR-181c	6,3	100	6,6	0,6	100	6,4	0,7	100	7,5	0,4	100	8,4	0,3	100	7,1	0,6	1,00	7,1	0,4	100	7,6	0,3	100
hsa-miR-181c*	3,8	100	3,9	0,6	100	3,4	0,8	100	4,5	0,5	100	5,3.	0,2	100	4,0	0,4	1,00	3,9	0,5	100	4,6	0,4	100
hsa-miR-181d	5,3	100	5,7	0,6	100	5,4	0,7	100	6,6	0,6	100	6,9	0,1	100	5,9	0,5	1,00	5,8	0,4	100	6,7	0,3	100
hsa-miR-182	1,3	0	3,8	1,1	100	4,5	1,4	100	3,0	1,6	75	5,9	0,3	100	1,8	0,8	75	2,3	0,6	100	2,6	1,1	100
hsa-miR-182*	0,4	0	1,1.	0,5	20	1,1.	0,7	20	0,6	1,0.	25	2,0	0,2	100	0,3	0,5	0	0,0	0,2	0	0,4	0,9	0
hsa-miR-1825	4,2	100	3,5	0,4	80	3,6	0,1	100	3,7	0,5	100	3,4	0,2	100	3,4	0,3	1,00	3,2	0,2	100	3,4	0,3	80
hsa-miR-1826	4,4	100	5,4	1,0.	100	5,7	0,4	100	5,5	0,7	100	5,5	0,1	100	6,3	0,4	1,00	5,9	0,3	100	5,3	0,7	100
hsa-miR-1827	1,6	0	1,3.	1,0.	0	1,8	0,3	20	2,1	0,6	25	1,3.	0,6	0	1,7	0,7	2,5	2,2	0,7	75	1,9	0,8	60
hsa-miR-183	6,0	100	7,6	1,2	100	7,7	1,2	100	6,8	1,4	100	10,5	0,7	100	6,1	0,4	1,00	6,1	0,5	100	6,3	0,2	100
hsa-miR-183*	0,5	0	1,6	1,1	20	2,1.	1,2	80	1,4	1,2	50	4,4	0,4	100	1,4	0,7	2,5	0,4	0,4	0	0,0	1,0.	20
hsa-miR-184	2,0	0	0,8	0,6	0	1,7	1,2	20	2,1	1,6	25	2,1.	0,7	0	2,8	0,4	75	1,7	0,4	0	1,3	0,5	0
hsa-miR-185	7,8	100	8,1.	1,0.	100	8,3.	0,4	100	8,2	0,3	100	8,1.	0,3	100	8,4	0,4	1,00	8,7	0,3	100	8,2	0,3	100
hsa-miR-186	5,6	100	6,1.	0,9	100	6,4	0,7	100	6,3	0,5	100	6,5	0,4	100	6,9	0,5	1,00	7,2	0,3	100	6,3	0,4	100
hsa-miR-187*	2,6	0	0,8	1,4	0	1,6	1,2	0	1,8	0,7	0	2,0	1,6	67	4,7	0,7	1,00	2,8	0,4	100	0,8	0,9	0
hsa-miR-188-3p	0,6	0	0,2	1,2	20	0,3	1,1	0	0,2	0,4	0	0,4	0,4	0	0,3	0,5	0	0,4	0,2	0	0,4	0,6	0
hsa-miR-188-5p	5,7	100	4,7	0,3	100	5,4	0,9	100	5,5	0,8	100	5,6	0,9	100	7,5	0,6	1,00	5,8	0,4	100	4,7	0,4	100
hsa-miR-18a	4,6	100	4,3.	1,0.	80	5,2.	0,4	100	4,8	0,5	100	4,6	0,5	100	4,5	0,4	1,00	4,9	0,3	100	4,9	0,4	100
hsa-miR-18b	3,6	100	3,1.	1,0.	80	3,8	0,4	100	3,4	0,5	100	30,2	0,5	100	3,3	0,5	1,00	3,7	0,2	100	3,5	0,4	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-18b*	2,4	0	2,1.	0,5	0	1,9	0,2	0	2,1	0,2	0	1,5	0,3	0	1,9	0,4	0	1,7	0,3	25	1,9	0,4	0
hsa-miR-190	2,0	0	1,5	1,2	0	2,4	0,5	20	1,7	0,2	0	1,5	0,3	0	1,8	0,3	0	2,2	0,2	75	1,6	0,3	0
hsa-miR-1909*	0,1	0	0,0	24	20	0,6	1,2	0	0,2	0,4	0	0,0	1,6	0	2,6	0,8	75	0,6	0,3	0	1,2	0,4	0
hsa-miR-191	0,9	0	0,7	1,7	40	1,3.	0,7	0	1,2	0,6	25	1,3.	0,2	33	0,7	0,7	0	1,5	0,4	50	1,7	0,4	60
hsa-miR-191*	4,6	100	3,5	0,9	80	4,0	0,2	100	3,9	0,4	100	3,5	0,3	100	3,9	0,4	1,00	3,4	0,3	100	3,9	0,3	100
hsa-miR-1910	1,5	0	0,2	21.	20	1,7	0,2	0	1,0	0,7	0	1,4	0,4	0	0,7	0,6	0	0,9	0,5	0	1,9	0,2	0
hsa-miR-1914	1,9	0	0,3	20.	20	1,7	0,6	0	1,2	0,7	0	10,2	0,3	0	1,6	0,3	0	1,4	0,2	0	1,5	0,7	0
hsa-miR-1914*	8,0	100	7,2.	0,7	100	7,5	0,3	100	7,7	0,3	100	7,3.	0,4	100	7,8	0,4	1,00	7,4	0,1	100	8,2	0,7	100
hsa-miR-1915	7,9	100	7,4	0,6	100	8,1.	0,6	100	8,0	0,5	100	7,9	1,0.	100	10,1	0,5	1,00	8,4	0,5	100	7,1	0,3	100
hsa-miR-1915*	0,4	0	0,8	1,1	0	0,1	0,9	0	0,9	0,8	0	00,2	1,4	0	2,3	0,5	2,5	0,7	0,4	0	1,4	0,8	0
hsa-miR-192	6,8	100	7,0	1,2	100	7,5	1,0.	100	7,3	0,1	100	7,7	1,7	100	7,4	0,4	1,00	7,9	0,2	100	7,6	0,3	100
hsa-miR-192*	0,6	0	1,4	1,2	20	1,7	0,9	40	1,8	0,3	0	2,0	1,4	33	1,7	0,2	0	2,2	0,3	100	1,9	0,3	20
hsa-miR-193a-3p	7,9	100	7,3.	1,0.	100	7,1.	0,5	100	7,3	0,7	100	6,5	1,1	100	7,3	0,3	1,00	7,9	0,2	100	7,4	0,4	100
hsa-miR-193a-5p	5,4	100	5,7	0,8	100	4,9	0,5	100	5,4	1,0.	100	4,8	1,4	100	6,1	0,5	1,00	6,0	0,2	100	5,1	0,4	100
hsa-miR-193b	7,3	100	6,5	1,0.	100	7,1.	1,5	100	6,8	0,6	100	8,0	0,5	100	7,6	1,0.	1,00	8,3	0,8	100	7,0	0,8	100
hsa-miR-193b*	2,8	100	3,2.	1,1	60	3,5	0,4	100	3,4	0,5	100	3,7	0,7	100	4,7	0,6	1,00	4,4	0,4	100	3,1	0,3	100
hsa-miR-194	5,2	100	5,7	1,2	100	6,3.	0,9	100	6,0	0,4	100	6,5	1,8	100	6,3	0,4	1,00	6,7	0,2	100	6,3	0,3	100
hsa-miR-194*	0,5	0	0,4	1,2	0	0,0	0,6	0	0,3	0,1	0	00,2	1,2	33	1,5	0,6	75	0,5	0,2	0	0,2	0,5	0
hsa-miR-195	11,1	100	11,0	0,8	100	11,4	1,1	100	10,6	0,6	100	10,7	0,7	100	11,2	0,3	1,00	11,6	0,3	100	10,6	0,4	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-195*	1,3	0	1,6	1,4	60	1,1.	0,9	20	1,3	0,5	0	1,3.	0,2	33	2,0	0,3	75	1,7	0,3	100	0,2	0,9	0
hsa-miR-196a	3,6	100	3,4	14	80	1,8	0,3	0	3,3	18	50	2,7	15	33	1,8	0,4	0	2,2	16	25	2,0	0,8	40
hsa-miR-196b	1,5	0	2,6	0,4	20	2,6	1,5	20	2,5	0,6	25	2,0	0,2	0	1,9	0,4	0	1,9	0,7	25	2,1	0,2	40
hsa-miR-197	6,1	100	5,8	0,4	100	5,7	0,3	100	5,7	0,1	100	5,8	0,6	100	5,8	0,2	1,00	5,7	0,2	100	5,6	0,2	100
hsa-miR-198	2,8	100	1,0	0,7	0	1,6	1,4	20	2,4	1,3	50	20,2	21.	67	4,9	0,6	1,00	3,0	0,6	100	0,8	0,8	0
hsa-miR-199a-3p	11,3	100	10,0	0,8	100	10,4	1,3	100	10,8	0,4	100	1.10.2	1,2	100	11,6	0,2	1,00	12,0	0,2	100	11,0	0,7	100
hsa-miR-199a-5p	8,8	100	8,5	0,8	100	9,0	1,3	100	9,3	0,3	100	9,7	1,2	100	9,9	0,6	1,00	10,4	0,3	100	9,3	0,8	100
hsa-miR-199b-5p	8,0	100	5,9	1,7	100	7,2.	1,9	100	7,3	0,6	100	7,9	1,9	100	9,3	0,2	1,00	9,7	0,2	100	7,8	1,3	100
hsa-miR-19a	7,1	100	7,5	0,9	100	8,6	0,4	100	8,2	0,5	100	7,5	0,2	100	7,9	0,5	1,00	8,3	0,1	100	8,5	0,6	100
hsa-miR-19b	9,9	100	10,2	0,7	100	11,2.	0,5	100	10,9	0,5	100	10,3	0,3	100	10,7	0,3	1,00	10,8	0,2	100	11,3	0,3	100
hsa-miR-19b-l*	1,3	100	2,2.	0,6	60	3,0	0,4	100	2,8	0,3	100	2,1.	0,3	100	2,0	0,4	1,00	2,5	0,5	100	2,9	0,3	100
hsa-miR-200a	1,4	0	5,6	31.	100	7,1.	20.	100	10,2	0,6	100	11,3.	0,3	100	8,9	0,3	1,00	9,9	0,1	100	10,2	0,5	100
hsa-miR-200a*	0,5	0	2,1.	1,8	40	2,2.	1,3	60	5,4	0,6	100	5,7	0,3	100	4,3	0,3	1,00	4,6	0,2	100	5,3	0,6	100
hsa-miR-200b	2,9	100	7,2.	32	100	8,3.	1,8	100	11,8	0,7	100	12.0.2	0,1	100	10,2	0,1	1,00	11,1	0,2	100	11,8	0,5	100
hsa-miR-200b*	0,5	0	2,5	22	40	2,6	1,4	60	5,8	0,5	100	6,0	0,1	100	4,9	0,3	1,00	5,2	0,3	100	5,6	0,6	100
hsa-miR-200c	3,0	100	11,4	0,7	100	12,1.	0,7	100	11,7	0,3	100	12.0.2	0,3	100	11,4	0,3	1,00	11,7	0,3	100	11,9	0,2	100
hsa-miR-200c*	0,8	0	2,4	0,9	80	2,6	0,4	100	2,1	0,5	75	2,6	0,3	100	1,0	0,5	0	1,9	0,8	75	2,1	0,3	100
hsa-miR-202	4,7	100	4,4	0,7	100	4,9	0,8	100	4,9	0,8	100	5,1.	0,7	100	7,1	0,6	1,00	5,1	0,8	100	4,3	0,5	100
hsa-miR-203	3,9	100	5,6	0,9	100	6,9	1,5	100	5,4	0,8	100	3,5	20.	67	6,1	0,8	1,00	5,9	0,6	100	6,6	1,1	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-204	8,7	100	7,4	27	100	7,3.	1,6	100	5,4	21.	100	6,0	1,3	100	8,2	0,5	1,00	8,7	0,8	100	5,3	0,8	100
hsa-miR-205	1,9	0	4,8	34	80	3,2.	22	60	4,9	1,6	100	3,9	0,7	100	4,5	0,4	1,00	5,1	0,1	100	5,2	34	80
hsa-miR-206	1,4	0	0,3	1,2	0	0,3	0,6	0	2,4	30.	25	0,8	10.	0	5,3	32	1,00	3,9	37	50	0,1	0,4	0
hsa-miR-208b	0,6	0	0,3	0,9	0	0,6	0,4	0	0,9	1,2	0	00,2	0,2	0	1,5	31.	2,5	1,7	24	25	0,7	0,4	0
hsa-miR-20a	9,7	100	9,9	0,6	100	10,9	0,4	100	10,7	0,2	100	9,8	0,8	100	10,5	0,2	1,00	10,7	0,3	100	11,0	0,1	100
hsa-miR-20a*	2,5	0	3,6	0,6	100	4,7	0,2	100	4,2	0,5	100	4,1.	0,2	100	4,3	0,5	1,00	5,0	0,4	100	4,6	0,6	100
hsa-miR-20b	7,4	100	7,2.	0,8	100	8,2.	0,4	100	7,7	0,4	100	7,0	0,7	100	7,8	0,4	1,00	8,2	0,3	100	8,0	0,4	100
hsa-miR-21	16,0	100	13,9	1,0.	100	14,5	0,6	100	14,9	0,6	100	14,8	1,0.	100	13,3	0,4	1,00	13,5	0,5	100	15,8	0,5	100
hsa-miR-21*	7,1	100	5,3.	0,6	100	5,9	0,7	100	6,7	0,3	100	5,9	0,7	100	4,4	0,2	1,00	5,6	20.	100	6,8	0,6	100
hsa-miR-210	8,7	100	4,6	1,0.	100	5,5	1,7	100	5,3	0,4	100	8,7	29	100	6,4	0,2	1,00	6,3	0,4	100	5,8	0,4	100
hsa-miR-211	1,3	0	1,6	1,2	20	0,5	0,4	0	1,4	0,4	0	0,3	1,0.	0	0,3	0,5	0	0,9	0,6	0	0,4	0,7	0
hsa-miR-212	5,4	100	4,6	0,5	100	4,8	0,5	100	4,6	0,4	100	5,9	0,8	100	5,0	0,5	1,00	4,4	0,2	100	4,9	0,6	100
hsa-miR-214	8,3	100	7,5	0,8	100	7,8	1,3	100	8,5	0,5	100	8,9	1,3	100	9,4	0,4	1,00	9,6	0,2	100	8,2	0,8	100
hsa-miR-214*	3,2	100	2,9	0,8	40	3,1.	1,4	80	3,3	0,3	100	3,8	1,2	100	4,0	0,6	1,00	4,5	0,2	100	3,5	0,9	100
hsa-miR-215	4,6	100	5,1.	1,3	100	5,8	1,0.	100	5,3	0,3	100	5,9	1,6	100	5,5	0,5	1,00	6,2	0,3	100	5,7	0,5	100
hsa-miR-216a	0,8	0	0,7	1,4	20	0,5	1,3	20	0,4	1,6	0	1,9	0,8	67	0,4	0,1	0	0,2	0,4	0	0,7	1,1	0
hsa-miR-216b	2,1	0	1,7	0,7	0	1,9	0,4	0	1,0	0,9	0	0,0	1,4	33	1,0	0,4	0	1,6	0,2	0	1,3	0,6	0
hsa-miR-218	5,0	100	7,2.	1,0.	100	7,8	0,6	100	7,8	0,8	100	8,3.	0,4	100	8,2	0,3	1,00	8,9	0,3	100	7,9	0,7	100
hsa-miR-219-5p	2,1	0	3,3.	1,0.	60	3,4	0,6	60	3,4	0,6	75	3,7	0,6	100	3,3	0,8	75	3,8	0,3	100	3,4	0,5	80

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-22	12,8	100	12,4	0,7	100	12,7	0,8	100	12,1	0,2	100	12,4	0,4	100	12,2	0,3	1,00	12,3	0,2	100	12,1	0,1	100
hsa-miR-22*	4,8	100	5,3	1,0	100	5,8	0,8	100	4,3	0,5	100	4,5	0,3	100	4,9	0,8	1,00	5,6	0,7	100	4,9	0,5	100
hsa-miR-221	6,9	100	8,9	20	100	9,0	21	100	10,2	1,0	100	9,7	0,8	100	6,9	0,4	1,00	6,8	0,3	100	10,6	0,7	100
hsa-miR-221*	4,8	100	6,6	19	100	6,6	19	100	8,1	0,9	100	6,9	0,3	100	5,1	0,2	1,00	5,0	0,4	100	8,7	0,9	100
hsa-miR-222	6,0	100	7,5	1,3	100	7,6	1,7	100	9,7	0,8	100	8,1	0,7	100	6,6	0,8	1,00	5,9	0,1	100	10,2	0,6	100
hsa-miR-222*	2,1	0	0,0	1,0	0	0,0	0,7	0	0,9	0,4	0	0,4	0,8	0	0,8	0,3	0	1,1	0,3	0	0,5	0,7	40
hsa-miR-223	11,3	100	9,3	1,0	100	9,6	0,9	100	10,7	1,3	100	90,2	1,2	100	9,9	0,7	1,00	10,9	0,9	100	10,3	0,7	100
hsa-miR-223*	2,1	0	0,7	0,5	0	0,9	0,6	0	1,4	1,0	50	0,8	0,4	0	0,8	0,3	0	1,4	0,7	50	1,3	0,4	20
hsa-miR-224	2,5	0	5,3	0,9	100	4,7	0,7	100	5,2	0,8	100	6,6	25	100	5,7	0,2	1,00	6,0	0,1	100	5,7	0,5	100
hsa-miR-23a	13,4	100	12,3	0,5	100	12,6	0,6	100	12,5	0,4	100	13,0	0,1	100	12,7	0,3	1,00	13,1	0,2	100	12,6	0,4	100
hsa-miR-23a*	3,1	100	2,7	0,9	80	3,5	0,3	100	3,6	0,4	100	30,2	0,7	100	4,5	0,5	1,00	3,5	0,3	100	3,5	0,6	100
hsa-miR-23b	12,2	100	12,1	1,0	100	11,5	1,0	100	12,6	0,4	100	13,4	0,1	100	12,0	0,1	1,00	12,6	0,2	100	12,3	0,5	100
hsa-miR-23b*	3,5	100	3,6	0,8	100	2,9	0,8	100	4,3	0,2	100	4,6	0,3	100	3,4	0,3	1,00	4,0	0,2	100	4,0	0,6	100
hsa-miR-24	12,5	100	12,2	0,4	100	12,0	0,4	100	12,6	0,4	100	13,0	0,2	100	12,2	0,2	1,00	12,5	0,2	100	12,6	0,3	100
hsa-miR-24-1*	5,6	100	5,3	0,8	100	4,8	0,8	100	5,7	0,4	100	6,6	0,2	100	4,9	0,1	1,00	5,4	0,1	100	5,7	0,5	100
hsa-miR-25	9,4	100	9,4	0,7	100	9,7	0,2	100	9,9	0,2	100	10,1	0,1	100	9,8	0,3	1,00	10,0	0,3	100	9,9	0,2	100
hsa-miR-26a	10,4	100	11,7	1,0	100	11,8	0,4	100	12,3	0,4	100	12,0	0,4	100	12,5	0,3	1,00	12,8	0,2	100	12,2	0,3	100
hsa-miR-26a-l*	0,6	0	1,4	0,3	0	1,3	0,2	0	1,3	0,2	0	1,3	0,2	0	1,1	0,7	0	1,4	0,2	50	1,3	0,3	0
hsa-miR-26b	10,5	100	11,3	0,5	100	11,7	0,6	100	11,8	0,6	100	12,0	0,1	100	12,0	0,4	1,00	12,6	0,3	100	12,0	0,3	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-26b*	1,0	0	2,0	0,4	20	1,7	0,4	40	1,3	0,5	25	1,7	0,2	100	1,3	0,4	0	1,7	0,1	100	1,5	0,3	40
hsa-miR-27a	13,0	100	11,6	0,6	100	12,0	0,6	100	12,0	0,4	100	12,3	0,1	100	11,7	0,3	1,00	12,2	0,2	100	12,2	0,3	100
hsa-miR-27a*	1,5	0	0,8	0,7	0	1,0	0,5	0	1,3	0,9	0	1,3	0,2	0	1,5	0,6	0	0,9	0,6	0	0,0	1,6	20
hsa-miR-27b	11,7	100	11,8	1,0	100	11,3	0,9	100	12,3	0,5	100	12,9	0,3	100	11,8	0,3	1,00	12,3	0,2	100	12,1	0,6	100
hsa-miR-28-3p	1,2	0	0,9	0,6	0	0,7	0,9	0	1,0	0,2	0	1,0	0,3	33	2,1	0,2	1,00	1,4	0,2	100	0,5	0,9	20
hsa-miR-28-5p	7,7	100	7,2	0,5	100	7,4	0,4	100	7,3	0,6	100	7,9	0,4	100	7,6	0,2	1,00	8,0	0,1	100	7,4	0,1	100
hsa-miR-296-5p	3,7	100	3,2	0,3	100	3,4	0,4	100	3,4	0,5	100	30,2	0,2	100	4,5	0,7	1,00	3,4	0,2	100	3,1	0,2	100
hsa-miR-298	1,5	0	0,6	1,2	0	0,1	0,9	0	0,5	0,9	0	0,6	1,1	0	1,9	0,4	50	0,8	0,8	0	0,8	0,7	0
hsa-miR-299-3p	2,0	0	0,3	0,7	0	1,2	0,9	0	1,0	0,7	0	3,1	0,5	100	1,7	0,6	0	1,6	0,3	0	1,0	0,5	0
hsa-miR-299-5p	3,1	100	2,1	1,0	40	2,3	1,3	40	2,3	0,5	25	50,2	0,5	100	2,9	1,5	50	3,8	0,4	100	2,4	0,9	60
hsa-miR-29a	13,6	100	13,3	0,6	100	13,7	0,2	100	14,0	0,3	100	14,0	0,1	100	13,7	0,3	1,00	14,0	0,3	100	14,3	0,4	100
hsa-miR-29a*	1,8	0	2,0	0,4	40	2,2	0,2	100	2,1	0,1	75	2,1	0,3	100	1,7	0,8	75	2,1	0,2	100	2,4	0,6	80
hsa-miR-29b	11,6	100	11,4	0,4	100	12,3	0,6	100	12,2	0,6	100	12,8	0,8	100	11,6	0,7	1,00	12,1	0,3	100	12,6	0,8	100
hsa-miR-29b-l*	5,0	100	4,8	0,5	100	5,0	0,4	100	5,3	0,4	100	5,4	0,5	100	3,4	0,3	1,00	5,3	0,7	100	5,5	0,4	100
hsa-miR-29b-2*	0,2	0	0,9	1,7	60	1,6	0,7	60	1,2	0,3	25	2,7	0,9	100	1,7	0,5	1,00	2,0	0,3	100	1,0	0,4	40
hsa-miR-29c	11,9	100	12,8	0,7	100	13,1	0,9	100	12,9	0,3	100	13,5	0,9	100	13,0	0,4	1,00	13,3	0,2	100	13,1	0,4	100
hsa-miR-29c*	6,2	100	7,4	1,0	100	7,5	1,0	100	6,9	0,3	100	8,3	0,9	100	7,5	0,3	1,00	7,9	0,3	100	7,0	0,4	100
hsa-miR-300	1,2	0	0,4	1,0	0	1,1	1,0	0	0,7	0,8	0	0,3	1,3	0	0,2	0,5	0	0,4	0,8	25	1,1	0,3	0
hsa-miR-301a	5,9	100	5,6	1,1	100	6,3	0,6	100	5,9	0,6	100	7,6	0,3	100	5,6	0,5	1,00	5,8	0,2	100	6,0	0,5	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-301b	2,3	100	1,6	1,2	60	2,5	0,9	60	1,7	0,3	75	3,1.	0,7	100	1,7	0,3	75	2,5	0,5	100	1,6	0,2	60
hsa-miR-302c*	0,8	0	0,3	0,5	0	0,3	0,9	0	0,8	0,4	0	00,2	1,3	0	1,6	0,7	2,5	0,1	0,5	0	0,8	0,6	0
hsa-miR-30a	13,4	100	11,2.	0,5	100	12,3.	1,1	100	11,3	0,3	100	9,8	1,5	100	12,0	0,4	1,00	12,1	0,3	100	11,4	0,7	100
hsa-miR-30a*	10,3	100	8,0	0,5	100	9,0	1,1	100	8,2	0,5	100	6,6	1,6	100	8,6	0,3	1,00	9,0	0,4	100	8,3	0,8	100
hsa-miR-30b	9,7	100	11,1.	0,6	100	11,5	0,6	100	11,7	0,7	100	12,0	0,2	100	11,7	0,5	1,00	12,2	0,3	100	11,9	0,5	100
hsa-miR-30b*	3,1	100	4,0	0,7	100	4,1.	0,5	100	4,4	0,3	100	4,4	0,4	100	4,3	0,3	1,00	4,5	0,1	100	4,3	0,4	100
hsa-miR-30c	11,1	100	10,7	0,8	100	11,4	0,6	100	10,5	0,5	100	1.00.2	0,6	100	11,1	0,4	1,00	11,5	0,2	100	10,4	0,6	100
hsa-miR-30c-l*	2,4	100	3,1.	0,7	100	3,2.	0,5	100	2,8	0,3	100	2,7	0,5	100	3,2	0,3	1,00	3,4	0,1	100	2,8	0,2	100
hsa-miR-30c-2*	6,7	100	5,0	0,5	100	5,9	0,9	100	5,3	0,6	100	3,8	1,7	100	6,0	0,3	1,00	6,1	0,3	100	5,2	0,7	100
hsa-miR-30d	8,9	100	9,9	0,7	100	10,1	0,6	100	10,4	0,8	100	10,6	0,2	100	10,4	0,2	1,00	10,4	0,2	100	10,2	0,4	100
hsa-miR-30d*	1,1	0	2,7	0,5	80	3,0	0,4	100	3,1	0,6	75	3,1.	0,3	100	2,2	0,3	1,00	2,9	0,2	100	2,9	0,5	100
hsa-miR-30e	8,4	100	9,5	0,9	100	10,0	0,5	100	9,4	0,4	100	8,9	0,3	100	9,6	0,4	1,00	9,8	0,3	100	9,5	0,3	100
hsa-miR-30e*	7,0	100	7,4	0,8	100	8,0	0,5	100	7,1	0,5	100	6,7	0,5	100	7,2	0,5	1,00	8,0	0,3	100	7,3	0,5	100
hsa-miR-31	5,6	100	4,9	35	80	6,7	1,7	100	10,1	1,1	100	3,6	27	67	6,8	1,8	1,00	7,7	0,6	100	10,1	0,6	100
hsa-miR-31*	5,0	100	3,7	34	60	5,4	1,6	100	8,5	1,1	100	2,4	22	67	5,2	1,6	1,00	6,0	0,6	100	8,6	0,6	100
hsa-miR-32	2,6	100	3,8	1,0.	80	5,1.	0,5	100	3,8	0,8	100	3,7	0,7	100	3,6	0,9	1,00	4,4	0,3	100	4,5	0,8	100
hsa-miR-320a	8,2	100	7,9	0,7	100	8,4	0,2	100	8,4	0,0.	100	8,9	0,1	100	9,2	0,3	1,00	8,6	0,1	100	8,3	0,3	100
hsa-miR-320b	9,7	100	9,0	0,7	100	9,5	0,2	100	9,6	0,2	100	10,1	0,3	100	10,2	0,4	1,00	9,8	0,1	100	9,4	0,3	100
hsa-miR-320c	9,8	100	9,0	0,7	100	9,5	0,1	100	9,5	0,1	100	10,0	0,4	100	10,2	0,2	1,00	9,9	0,1	100	9,3	0,4	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-320d	10,4	100	9,6	0,7	100	10,0	0,2	100	10,1	0,1	100	10,5	0,4	100	10,7	0,3	1,00	10,4	0,0.	100	9,9	0,4	100
hsa-miR-323-3p	0,3	0	-0,2	1,0	0	-0,2	0,7	0	-0,3	0,5	0	6,9	0,1	100	0,4	0,8	0	1,3	1,5	25	0,0	0,7	0
hsa-miR-324-3p	8,7	100	9,1.	0,7	100	9,3.	0,2	100	9,1	0,4	100	9,1.	0,2	100	9,1	0,3	1,00	9,2	0,2	100	9,3	0,4	100
hsa-miR-324-5p	7,2	100	8,0	0,9	100	8,2.	0,8	100	7,9	0,3	100	90,2	0,0.	100	7,9	0,2	1,00	8,0	0,2	100	8,0	0,4	100
hsa-miR-326	2,4	100	2,3.	0,5	80	1,5	0,2	40	1,6	0,2	25	3,6	0,1	100	1,7	0,1	1,00	1,9	0,2	100	1,7	0,3	80
hsa-miR-328	3,9	100	4,0	0,6	100	2,9	0,9	80	3,7	0,4	100	3,9	0,5	100	3,6	0,3	1,00	3,9	0,2	100	3,2	0,5	100
hsa-miR-329	0,6	0	0,8	11.	0	0,5	0,5	0	0,3	0,3	0	4,1.	0,1	100	0,5	0,5	0	1,5	0,4	0	0,1	0,6	0
hsa-miR-330-3p	5,2	100	3,7	0,4	100	3,8	0,4	100	3,9	0,3	100	6,3.	0,5	100	4,4	0,2	1,00	4,0	0,0.	100	4,0	0,3	100
hsa-miR-331-3p	10,2	100	10,0	0,7	100	10,6	0,8	100	10,2	0,4	100	10,8	0,1	100	10,1	0,2	1,00	10,5	0,2	100	10,3	0,2	100
hsa-miR-335	5,8	100	5,9	1,2	100	6,6	0,7	100	5,5	0,6	100	9,1.	1,6	100	5,8	0,7	1,00	6,5	0,3	100	5,8	0,9	100
hsa-miR-335*	2,6	0	2,5	0,3	20	2,5	0,2	60	1,9	0,4	25	3,8	0,9	100	2,0	0,3	0	2,0	0,2	25	2,0	0,2	40
hsa-miR-337-3p	1,5	0	1,9	0,9	20	1,5	0,3	0	1,4	0,4	0	30,2	0,4	100	1,6	0,6	0	2,0	0,3	50	1,4	0,6	0
hsa-miR-337-5p	3,3	100	1,5	0,8	20	2,0	1,5	40	2,0	0,5	0	5,3.	0,3	100	2,5	0,9	75	3,3	0,4	100	2,2	1,3	40
hsa-miR-338-3p	6,0	100	6,2.	0,6	100	6,7	0,9	100	6,5	0,4	100	9,3.	0,3	100	6,9	0,8	1,00	7,4	0,5	100	7,0	0,6	100
hsa-miR-338-5p	1,0	0	1,9	0,6	80	2,3.	0,3	100	2,0	0,4	50	2,1.	0,4	100	2,5	0,3	1,00	2,1	0,2	100	2,4	0,9	80
hsa-miR-339-3p	3,6	100	3,4	0,8	100	3,6	0,6	100	3,4	0,6	100	4,0	0,2	100	3,6	0,3	1,00	3,7	0,2	100	3,5	0,5	100
hsa-miR-339-5p	1,5	100	1,1.	1,6	40	1,9	1,3	40	0,8	1,1	50	0,9	0,9	0	1,5	0,1	2,5	1,7	0,3	100	1,4	0,8	60
hsa-miR-33a	3,2	100	2,3.	1,2	60	3,0	0,4	100	3,0	0,5	75	30,2	0,7	100	2,3	0,4	75	2,9	0,1	100	3,1	0,6	80
hsa-miR-33b	0,6	0	0,8	0,9	20	0,8	0,6	0	0,4	0,5	0	0,7	0,4	0	0,0	0,4	0	0,3	0,4	0	0,5	0,2	0

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-33b*	2,9	100	2,7	0,5	40	2,7	0,5	60	2,8	0,4	25	2,7	0,6	100	4,3	0,5	1,00	3,0	0,3	100	2,5	0,2	60
hsa-miR-340	5,5	100	5,2	1,1	100	5,8	0,4	100	5,2	0,5	100	60,2	0,6	100	4,7	0,5	1,00	5,3	0,2	100	5,4	0,6	100
hsa-miR-340*	4,4	100	4,2	0,9	100	4,6	0,3	100	3,9	0,7	100	50,2	0,5	100	3,3	0,5	1,00	4,3	0,2	100	4,2	0,4	100
hsa-miR-342-3p	9,7	100	9,4	0,8	100	9,3	0,6	100	9,4	0,5	100	10,1	0,7	100	9,2	0,3	1,00	9,4	0,4	100	9,8	0,2	100
hsa-miR-342-5p	5,9	100	5,0	0,9	100	5,0	0,9	100	5,5	0,6	100	5,8	0,4	100	4,9	0,2	1,00	5,3	0,6	100	5,8	0,2	100
hsa-miR-345	1,6	0	3,9	1,8	100	4,1	1,9	80	3,1	0,7	100	2,9	1,0	100	4,3	0,2	1,00	4,5	0,6	100	2,9	0,5	100
hsa-miR-346	1,4	0	1,4	1,6	40	0,3	0,3	0	1,2	0,2	0	0,1	1,2	0	0,3	1,0	0	1,0	0,2	0	0,5	0,6	0
hsa-miR-34a	11,3	100	11,9	0,5	100	12,0	0,6	100	12,3	0,3	100	10,6	0,7	100	10,9	0,2	1,00	10,9	0,1	100	12,6	0,2	100
hsa-miR-34a*	3,8	100	4,5	0,3	100	4,6	0,4	100	4,8	0,3	100	3,1	0,6	100	3,7	0,1	1,00	3,7	0,2	100	5,1	0,2	100
hsa-miR-34b	4,6	100	1,6	1,1	0	1,4	0,7	20	1,5	0,8	0	10,2	1,6	33	2,1	1,0	2,5	1,9	0,5	50	1,3	0,6	0
hsa-miR-34b*	8,4	100	6,8	0,5	100	7,2	0,4	100	7,3	0,4	100	6,0	0,8	100	6,6	0,4	1,00	6,5	0,1	100	7,6	0,5	100
hsa-miR-34c-3p	2,0	100	1,4	0,8	0	0,7	0,6	0	1,1	0,5	0	00,2	1,6	0	1,7	0,3	75	0,3	0,7	0	1,4	0,2	0
hsa-miR-34c-5p	7,4	100	3,1	0,6	100	3,9	0,7	100	3,3	1,1	100	3,4	1,6	67	4,1	0,8	1,00	3,8	0,4	100	3,4	0,8	100
hsa-miR-361-3p	6,3	100	6,8	0,5	100	6,6	0,3	100	6,8	0,5	100	6,8	0,2	100	6,9	0,4	1,00	7,4	0,1	100	7,3	0,2	100
hsa-miR-361-5p	9,0	100	8,7	0,5	100	8,5	0,4	100	8,7	0,4	100	90,2	0,5	100	8,7	0,2	1,00	8,8	0,1	100	8,7	0,2	100
hsa-miR-362-3p	6,3	100	5,6	0,9	100	6,1	0,4	100	5,2	0,4	100	5,9	0,6	100	5,8	0,5	1,00	6,3	0,3	100	5,8	0,6	100
hsa-miR-362-5p	6,6	100	5,6	1,0	100	6,0	0,7	100	5,3	0,3	100	5,9	0,5	100	5,7	0,3	1,00	5,8	0,2	100	5,6	0,0	100
hsa-miR-363	7,3	100	5,9	0,9	100	5,8	0,6	100	5,9	0,9	100	5,5	0,9	100	6,4	0,5	1,00	6,9	0,3	100	4,7	0,9	100
hsa-miR-365	7,7	100	8,6	1,2	100	8,8	0,5	100	7,9	0,4	100	9,0	0,3	100	8,7	0,6	1,00	9,8	0,5	100	8,2	0,6	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-369-3p	0,8	0	0,7	1,1	0	0,9	0,5	0	0,7	0,2	0	2,9	0,7	67	0,5	0,5	0	0,4	0,4	0	0,9	0,4	0
hsa-miR-369-5p	1,3	0	1,2	1,1	0	1,6	0,7	20	0,9	0,5	0	5,3	0,7	100	1,5	0,6	2,5	2,1	0,3	75	1,5	0,8	20
hsa-miR-370	1,8	0	0,4	1,7	0	1,8	0,7	0	2,1	1,1	25	4,8	0,4	100	3,8	0,5	1,00	2,4	0,5	100	1,1	0,8	0
hsa-miR-371-5p	4,6	100	3,6	0,8	80	4,2	0,7	100	3,8	0,8	100	4,1	0,9	100	6,1	0,5	1,00	4,5	0,5	100	2,8	0,4	60
hsa-miR-373*	2,2	100	0,9	1,7	20	1,9	0,7	60	1,1	0,5	0	1,3	1,6	67	3,2	1,0	75	1,9	0,3	75	0,2	0,7	0
hsa-miR-374a	7,5	100	8,3	0,9	100	8,7	0,5	100	8,6	0,8	100	8,7	0,4	100	8,4	0,6	1,00	9,2	0,2	100	9,1	0,4	100
hsa-miR-374b	7,0	100	7,6	0,7	100	7,8	0,5	100	8,1	0,5	100	8,1	0,5	100	8,0	0,5	1,00	8,5	0,2	100	8,4	0,2	100
hsa-miR-374b*	1,0	0	1,5	0,4	0	1,5	0,4	0	1,0	0,8	25	1,6	0,3	0	1,2	0,5	0	1,8	0,2	75	1,7	0,3	20
hsa-miR-375	1,3	0	2,1	26	60	1,9	21	40	6,3	13	100	13,9	0,4	100	4,0	21	75	4,9	11	100	6,7	1,2	100
hsa-miR-376a	5,1	100	3,2	1,1	60	4,2	1,5	100	4,1	0,4	100	8,5	0,7	100	4,8	0,9	1,00	5,8	0,4	100	4,2	1,3	100
hsa-miR-376a*	1,5	0	0,8	0,7	0	1,5	0,5	0	0,9	0,2	0	4,6	0,4	100	1,2	0,3	0	1,5	0,3	0	1,1	0,4	0
hsa-miR-376b	2,4	0	0,6	0,9	0	0,9	1,2	20	0,6	0,2	0	3,4	1,4	100	0,8	0,7	0	1,5	0,4	25	1,2	0,6	20
hsa-miR-376c	5,9	100	3,9	1,1	100	4,6	1,4	100	4,8	0,5	100	90,2	0,8	100	5,4	0,9	1,00	6,3	0,4	100	4,9	1,1	100
hsa-miR-377	4,0	100	2,5	1,2	40	3,5	1,4	80	3,3	0,3	100	7,5	0,5	100	3,5	0,8	1,00	4,5	0,6	100	3,5	1,4	80
hsa-miR-377*	0,9	0	0,5	0,9	0	0,3	0,4	0	0,0	1,0	0	2,9	0,2	100	0,2	0,4	0	0,2	0,4	0	0,1	0,3	0
hsa-miR-378	5,2	100	4,5	0,8	100	4,6	0,5	100	5,0	0,4	100	4,8	0,7	100	6,2	1,5	1,00	6,0	1,9	100	4,8	0,2	100
hsa-miR-378*	3,7	100	2,9	0,6	60	2,5	0,2	40	3,3	0,3	75	3,0	0,8	67	3,9	1,7	1,00	4,1	20	100	2,9	0,4	80
hsa-miR-379	2,8	100	1,0	0,9	20	1,5	1,7	40	1,7	0,9	25	60,2	0,1	100	2,7	0,9	75	3,1	0,5	100	1,9	1,2	40
hsa-miR-381	3,7	100	2,0	1,1	20	2,4	1,6	60	2,8	0,7	75	7,3	0,3	100	4,1	1,2	1,00	4,3	0,5	100	2,7	1,1	60

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-382	2,3	0	1,2.	1,1	20	1,7	0,9	20	1,8	0,4	0	6,5	0,2	100	2,2	0,4	75	2,6	0,6	100	1,5	1,2	40
hsa-miR-409-3p	4,2	100	2,3.	0,5	20	2,3.	1,3	20	2,8	0,6	50	70,2	0,3	100	2,6	1,0.	75	2,3	1,6	75	2,6	1,1	60
hsa-miR-409-5p	1,2	0	0,6	0,8	0	0,5	0,7	0	0,4	0,6	0	4,9	0,1	100	0,3	1,1	0	0,4	0,5	0	0,4	0,6	0
hsa-miR-410	3,0	0	1,6	0,4	0	1,8	0,7	0	1,7	0,6	0	80,2	0,1	100	2,2	1,0.	50	2,9	1,2	25	1,9	1,0.	0
hsa-miR-411	1,3	0	0,4	1,2	0	1,2.	0,9	0	1,0	0,9	0	4,8	0,2	100	1,3	1,1	2,5	2,2	0,4	75	0,9	0,7	0
hsa-miR-421	2,5	0	2,4	1,3	40	2,8	0,4	80	2,2	0,7	50	3,5	0,5	100	2,3	0,5	75	2,7	0,1	100	2,5	0,5	60
hsa-miR-422a	0,2	0	1,4	1,2	20	2,0	0,8	20	1,3	1,2	25	2,0	1,4	67	3,6	0,4	1,00	2,8	0,3	100	0,8	1,1	0
hsa-miR-423-3p	2,6	100	3,4	0,3	100	3,6	0,2	100	3,5	0,4	100	3,6	0,1	100	3,6	0,1	1,00	3,5	0,1	100	3,4	0,2	100
hsa-miR-423-5p	5,6	100	6,6	0,7	100	6,8	0,2	100	6,9	0,3	100	6,9	0,1	100	7,2	0,3	1,00	7,1	0,1	100	6,8	0,2	100
hsa-miR-424	7,6	100	9,1.	13	100	10,0	14	100	10,8	14	100	8,4	1,2	100	8,8	0,4	1,00	10,0	0,5	100	10,5	0,7	100
hsa-miR-424*	2,2	100	2,9	1,1	60	2,9	1,1	80	3,8	0,9	100	3,1.	1,9	67	5,3	0,7	1,00	3,8	0,3	100	3,0	0,5	100
hsa-miR-425	7,7	100	7,3.	0,9	100	7,5	0,3	100	7,5	0,2	100	7,8	0,1	100	7,0	0,4	1,00	7,4	0,2	100	7,7	0,3	100
hsa-miR-425*	4,1	100	3,2.	0,6	80	3,5	0,2	100	3,4	0,3	75	3,1.	0,2	100	3,3	0,3	1,00	3,1	0,3	100	3,4	0,3	100
hsa-miR-429	0,1	0	4,7	30.	60	5,9	22	80	9,2	0,8	100	10,3	0,3	100	7,6	0,2	1,00	8,6	0,1	100	9,0	0,5	100
hsa-miR-431	2,3	0	1,0	1,2	0	1,2.	0,2	0	1,0	0,8	0	5,0	1,1	100	1,1	0,5	0	1,8	1,5	25	1,0	0,6	0
hsa-miR-431*	2,5	0	2,1.	0,5	0	1,6	1,1	0	1,5	1,4	25	2,9	0,1	100	1,9	0,7	2,5	1,4	0,2	0	1,6	0,8	0
hsa-miR-432	2,8	100	1,8	0,7	0	2,1.	0,6	20	2,0	0,6	0	7,6	0,4	100	3,3	0,6	75	3,0	0,7	100	2,0	0,8	20
hsa-miR-433	1,5	0	0,7	1,3	0	1,5	0,6	0	1,2	0,6	0	4,1.	0,6	100	0,4	0,9	0	0,6	0,6	0	1,2	0,5	0
hsa-miR-449a	4,5	100	2,3.	0,6	40	3,5	1,2	80	4,1	0,8	100	3,4	0,8	100	3,4	1,3	75	3,2	0,2	100	3,4	0,5	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-449b	1,2	0	0,6	0,3	0	1,1.	0,9	20	1,2	0,3	0	0,6	0,6	0	1,2	0,4	0	1,0	0,1	0	1,1	0,3	0
hsa-miR-450a	2,0	0	4,8	1,3	100	5,5	1,6	80	6,0	1,8	100	3,5	0,8	100	4,1	0,7	1,00	5,4	0,4	100	5,5	0,7	100
hsa-miR-450b-5p	0,9	0	1,3.	0,4	0	1,3.	0,5	0	1,6	0,8	25	0,4	0,7	0	0,5	0,3	0	0,8	0,5	0	1,2	0,4	0
hsa-miR-451	12,0	100	13,4	20.	100	14,0	1,1	100	14,4	0,9	100	13,9	1,4	100	14,9	0,6	1,00	15,5	0,2	100	12,9	0,8	100
hsa-miR-452	1,6	0	4,2.	0,8	100	3,9	0,8	100	4,3	0,5	100	5,1.	23	100	4,6	0,4	1,00	5,0	0,3	100	4,5	0,4	100
Has-miR-254	5,5	100	5,5	0,9	100	6,3.	0,2	100	5,8	0,6	100	6,7	0,2	100	6,0	0,5	1,00	6,5	0,3	100	6,1	0,2	100
hsa-miR-454*	1,2	0	1,8	0,7	20	1,5	0,2	0	1,1	0,9	0	1,4	0,5	0	1,0	0,5	0	1,1	0,2	0	1,2	0,3	0
hsa-miR-455-3p	5,7	100	5,7	0,9	100	6,7	1,0.	100	6,1	0,8	100	5,4	1,2	100	6,4	0,4	1,00	6,9	0,1	100	6,4	0,2	100
hsa-miR-455-5p	2,3	0	3,3.	1,1	80	4,0	1,0.	100	3,6	0,6	100	2,7	1,6	67	4,2	0,2	1,00	4,7	0,1	100	3,8	0,4	100
hsa-miR-483-3p	2,6	0	2,0	1,0.	20	0,8	0,6	0	1,7	0,4	0	1,3.	0,8	0	1,4	0,3	0	1,3	0,5	0	0,4	0,3	0
hsa-miR-483-5p	6,2	100	5,0	0,8	100	5,7	1,2	100	6,2	1,2	100	6,4	19	100	8,5	0,8	1,00	6,9	0,2	100	4,5	0,8	100
hsa-miR-484	5,0	100	4,7	0,8	100	5,1.	0,4	100	4,3	0,5	100	5,4	0,6	100	4,5	0,4	1,00	4,9	0,2	100	4,6	0,3	100
hsa-miR-485-3p	1,1	0	0,3	1,9	0	0,1	0,7	0	0,1	0,9	0	4,3.	0,4	100	0,1	0,5	0	0,9	0,9	25	0,2	0,5	0
hsa-miR-485-5p	0,5	0	0,3	1,1	0	0,6	0,4	0	0,1	1,0.	0	4,0	0,4	100	0,0	0,9	0	0,2	0,4	0	0,5	0,5	0
hsa-miR-486-3p	1,8	0	0,1	1,8	40	0,6	0,8	40	1,2	0,9	50	3,4	0,4	100	2,2	1,0.	1,00	2,6	1,1	100	0,1	1,0.	20
hsa-miR-486-5p	5,4	100	7,0	1,9	100	7,2.	1,0.	100	7,8	1,0.	100	7,8	1,2	100	8,6	0,7	1,00	8,8	0,5	100	6,0	0,9	100
hsa-miR-487a	1,1	0	0,5	1,1	0	0,5	0,6	0	0,3	0,9	0	4,8	0,3	100	0,2	0,6	0	0,9	0,9	25	0,8	1,2	0
hsa-miR-487b	4,9	100	4,1.	0,5	100	4,7	0,6	100	4,1	0,4	100	9,7	0,2	100	3,6	1,2	75	4,7	0,6	100	4,6	0,7	100
hsa-miR-488	1,3	0	2,3.	1,8	40	2,0	22	40	1,2	0,2	0	0,4	1,0.	0	0,3	0,8	0	0,2	0,4	0	0,5	0,6	0

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-488*	0,2	0	0,6	1,2	20	0,3	1,1	0	0,1	0,5	0	0,9	0,4	0	0,7	0,4	0	0,4	0,4	0	0,7	0,3	0
hsa-miR-489	2,5	0	2,8	1,6	60	2,9	1,2	60	2,9	0,4	75	2,1.	0,8	33	2,4	0,5	50	2,8	0,6	100	3,1	0,4	100
hsa-miR-490-3p	0,1	0	0,7	0,9	0	0,4	0,9	0	0,4	0,8	0	1,5	1,6	33	1,7	0,4	0	0,2	0,6	0	1,1	0,7	0
hsa-miR-490-5p	0,7	0	1,3.	0,9	0	0,9	0,8	0	1,4	0,7	0	2,0	0,9	67	3,4	0,3	1,00	2,3	0,8	50	1,1	0,5	0
hsa-miR-491-5p	1,3	0	1,6	1,0.	60	0,9	0,7	60	1,7	0,5	75	1,6	0,4	100	1,7	0,4	1,00	1,9	0,2	100	1,5	0,3	100
hsa-miR-493	1,0	0	0,1	1,1	0	0,1	1,3	0	0,2	1,3	0	1,0	1,4	0	2,9	0,7	75	1,2	0,7	0	0,7	0,8	0
hsa-miR-493*	3,2	100	1,7	0,7	20	2,2.	1,2	40	2,0	0,4	25	5,4	0,4	100	1,7	1,3	50	3,0	0,5	100	2,2	0,9	40
hsa-miR-494	8,7	100	7,5	0,8	100	8,1.	0,6	100	8,4	1,0.	100	7,9	0,2	100	8,6	1,1	1,00	7,5	0,3	100	7,9	0,5	100
hsa-miR-495	3,1	100	1,9	0,9	20	2,4	1,2	40	2,5	0,5	25	6,9	0,3	100	2,6	1,0.	75	3,6	0,8	100	2,5	1,0.	60
hsa-miR-497	9,2	100	9,4	1,0.	100	9,6	1,1	100	8,8	0,3	100	8,9	0,7	100	9,6	0,1	1,00	9,8	0,3	100	8,7	0,5	100
hsa-miR-498	2,0	0	1,3.	1,1	0	1,4	0,6	0	1,7	0,6	0	1,9	0,8	33	3,8	0,5	1,00	2,3	0,5	25	1,0	0,6	0
hsa-miR-499-5p	2,1	0	3,6	0,9	60	4,3.	1,1.	80	3,8	0,6	75	4,5	0,6	100	5,3	1,8	1,00	5,8	1,6	100	3,7	0,5	100
hsa-miR-500	5,0	100	4,6	0,7	100	5,0	0,3	100	4,6	0,3	100	4,5	0,3	100	4,9	0,1	1,00	4,8	0,2	100	5,3	0,6	100
hsa-miR-500*	5,9	100	4,9	0,8	100	4,9	0,4	100	4,4	0,2	100	50,2	0,5	100	5,4	0,0.	1,00	5,3	0,3	100	4,5	0,3	100
hsa-miR-501-3p	4,5	100	3,4	0,8	100	3,5	0,5	100	3,0	0,2	100	3,8	0,4	100	4,6	0,2	1,00	3,9	0,7	100	2,8	0,3	100
hsa-miR-501-5p	4,6	100	4,3.	0,5	100	4,4	0,1	100	4,1	0,1	100	4,6	0,3	100	4,6	0,1	1,00	4,5	0,1	100	4,7	0,7	100
hsa-miR-502-3p	6,2	100	5,4	0,8	100	5,3.	0,5	100	4,9	0,2	100	5,5	0,3	100	5,9	0,1	1,00	5,8	0,2	100	4,9	0,2	100
hsa-miR-502-5p	4,6	100	3,9	0,6	100	3,9	0,6	100	3,3	0,3	100	4,0	0,5	100	4,0	0,1	1,00	4,1	0,2	100	3,7	0,2	100
hsa-miR-503	4,0	100	4,6	0,7	100	4,9	1,0.	100	6,1	1,0.	100	3,5	1,6	67	3,7	0,7	1,00	4,5	0,2	100	5,7	0,8	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-505	5,5	100	5,1.	0,7	100	4,9	0,3	100	4,8	0,3	100	6,0	0,7	100	5,1	0,2	1,00	5,4	0,2	100	4,8	0,3	100
hsa-miR-505*	4,7	100	4,1.	0,8	100	3,8	0,2	100	3,9	0,4	100	5,1.	0,9	100	4,1	0,3	1,00	4,2	0,3	100	4,0	0,2	100
hsa-miR-506	0,3	0	0,5	1,7	0	0,4	0,5	0	0,4	1,0.	0	0,5	0,7	0	0,6	0,8	0	0,6	0,5	0	1,0	1,5	20
hsa-miR-508-5p	2,2	0	0,3	0,6	0	1,1.	0,5	0	0,9	0,2	0	0,3	0,8	0	0,2	1,0.	2,5	0,4	0,6	0	0,7	0,5	0
hsa-miR-509-3-5p	0,0	0	0,2	0,9	0	0,8	0,5	0	0,5	0,6	0	00,2	0,4	0	0,6	0,3	0	0,0	0,4	0	0,7	1,3	20
hsa-miR-509-3p	0,1	0	0,3	1,7	0	0,5	0,6	0	0,9	1,2	25	0,1	1,1	0	0,0	0,5	0	0,4	0,5	0	1,2	1,4	20
hsa-miR-509-5p	0,6	0	0,6	1,2	0	0,0	0,9	0	1,0	0,8	0	0,1	0,7	0	1,2	0,4	0	0,7	0,5	0	0,7	0,9	20
hsa-miR-512-3p	0,4	0	3,6	1,7	60	3,1.	1,7	60	4,3	0,5	100	4,5	0,2	100	5,1	0,0.	1,00	4,8	0,5	100	4,0	0,4	100
hsa-miR-513a-5p	3,9	100	3,4	0,5	60	3,7	0,4	100	4,4	0,2	100	4,1.	0,7	100	5,5	0,4	1,00	4,3	0,3	100	3,9	0,7	100
hsa-miR-513b	3,3	100	2,8	0,6	60	3,2.	0,2	100	3,7	0,3	100	30,2	0,4	100	4,1	0,7	1,00	3,2	0,4	100	3,1	0,2	100
hsa-miR-513c	2,3	100	2,2.	0,5	60	2,3.	0,1	60	3,0	0,1	75	2,5	0,3	100	3,2	0,7	75	2,3	0,3	75	2,7	0,6	80
hsa-miR-514	0,9	0	1,7	1,1	20	0,5	0,2	0	1,9	1,2	50	1,0	1,1	33	0,7	0,5	0	0,9	0,3	0	2,9	0,9	80
hsa-miR-516a-5p	2,2	0	2,0	0,5	60	2,4	0,9	80	2,8	0,6	75	20,2	23	67	3,6	10.	75	3,4	11.	75	1,4	0,7	20
hsa-miR-516b	0,7	0	0,1	0,8	0	0,7	0,8	0	0,8	0,7	0	0,8	1,4	0	2,8	0,3	75	1,1	0,8	0	0,0	0,3	0
hsa-miR-517a	1,2	0	0,9	1,2	0	0,0	0,8	0	0,2	0,3	0	1,1.	1,3	33	0,0	0,6	0	0,2	0,6	0	0,5	0,5	0
hsa-miR-517b	1,3	0	1,0	1,3	0	0,7	0,3	0	0,1	0,6	0	1,5	0,9	33	0,7	0,5	0	0,9	0,4	0	0,6	0,6	0
hsa-miR-518a-5p	0,5	0	0,2	0,5	0	0,3	1,0.	0	0,4	0,9	0	00,2	1,2	0	2,1	0,7	2,5	0,9	0,8	0	0,5	0,4	0
hsa-miR-518c*	0,3	0	0,1	0,8	0	0,1	0,5	0	0,5	0,7	0	0,8	0,8	0	2,2	0,5	2,5	0,6	0,7	0	0,5	0,6	0
hsa-miR-518e*	0,5	0	0,3	1,2	0	0,2	0,7	0	0,8	1,0.	0	0,4	0,7	0	2,0	0,3	2,5	1,0	0,4	0	0,7	0,4	0

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-519d	1,7	0	1,1.	1,3	20	0,3	0,6	0	0,4	1,0.	0	1,0	0,5	0	0,8	0,2	0	0,7	0,2	0	0,7	0,4	0
hsa-miR-519e*	1,6	0	1,5	0,8	0	2,1.	0,7	20	1,6	0,5	0	1,6	0,5	0	2,4	0,4	2,5	1,8	0,5	25	1,6	0,4	0
hsa-miR-520h	0,6	0	0,6	1,1	0	0,4	0,5	0	1,9	25	25	0,3	0,4	0	0,2	0,3	0	0,1	0,4	0	0,2	0,5	0
hsa-miR-525-5p	1,2	0	0,5	0,7	0	0,5	0,6	0	0,3	0,6	0	0,9	0,6	0	2,2	0,5	2,5	0,8	0,6	0	0,1	0,4	0
hsa-miR-526b	1,2	0	1,1.	0,5	0	1,2.	1,0.	0	1,3	1,1	25	2,0	0,9	67	3,5	0,5	1,00	1,9	0,4	50	0,3	0,7	0
hsa-miR-532-3p	6,0	100	5,7	0,9	100	5,9	0,6	100	5,1	0,1	100	6,0	0,5	100	5,9	0,2	1,00	6,2	0,2	100	5,3	0,2	100
hsa-miR-532-5p	7,6	100	6,7	0,8	100	6,8	0,7	100	6,3	0,2	100	70,2	0,5	100	7,1	0,2	1,00	7,1	0,2	100	6,5	0,2	100
hsa-miR-539	2,1	0	1,5	0,2	0	1,2.	0,4	0	1,3	0,2	0	6,5	0,3	100	1,7	0,3	2,5	1,7	0,5	25	1,3	0,4	0
hsa-miR-542-3p	3,3	100	5,4	1,5	100	6,0	1,8	100	7,0	1,3	100	40,2	1,1	100	4,9	0,4	1,00	5,8	0,3	100	6,4	0,8	100
hsa-miR-542-5p	3,9	100	5,9	1,4	100	6,3.	1,5	100	7,3	1,1	100	4,6	1,3	100	5,6	0,4	1,00	6,3	0,3	100	6,8	0,9	100
hsa-miR-543	2,0	0	1,1.	0,5	0	1,5	0,8	0	0,9	0,4	0	5,3.	0,1	100	1,2	0,9	0	2,1	0,9	50	1,3	0,6	0
hsa-miR-545	1,6	0	1,7	0,7	40	1,8	0,3	40	2,5	1,0.	50	2,0	0,4	67	1,5	0,3	0	1,7	0,2	50	1,9	0,3	40
hsa-miR-548c-5p	2,4	0	1,9	0,3	20	2,0	0,3	40	2,2	0,0.	50	1,7	0,3	0	1,9	0,2	0	2,3	0,2	100	2,2	0,4	40
hsa-miR-550	2,9	100	2,0	0,6	0	2,4	0,5	40	2,5	0,5	50	2,3.	0,5	67	3,7	0,3	1,00	2,4	0,3	100	2,0	0,3	20
hsa-miR-550*	4,1	100	3,1.	0,2	80	2,9	0,7	60	2,8	0,4	75	3,6	0,6	100	2,8	0,2	1,00	2,8	0,2	100	3,2	0,4	80
hsa-miR-551b	2,6	100	6,0	26	100	4,9	0,7	100	9,0	0,8	100	3,4	1,3	100	5,3	0,1	1,00	5,2	0,5	100	10,0	0,6	100
hsa-miR-551b*	0,3	0	0,6	1,3	0	0,0	0,6	0	0,8	0,7	0	0,1	21.	0	2,7	0,7	1,00	0,9	1,0.	50	0,3	1,3	0
hsa-miR-552	0,2	0	0,0	0,3	0	0,3	0,8	0	0,3	0,8	0	2,1.	1,8	67	0,1	0,5	0	0,2	0,5	0	0,0	0,2	0
hsa-miR-556-3p	1,6	0	1,3.	0,3	0	0,5	0,4	0	0,9	0,4	0	0,6	1,0.	33	0,4	0,3	0	0,6	0,5	0	0,7	0,2	0

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-557	4,5	100	4,7	0,3	100	4,7	0,5	100	4,7	0,6	100	5,6	0,4	100	6,2	0,8	1,00	5,0	0,5	100	4,0	0,6	100
hsa-miR-564	4,5	100	5,2.	0,7	100	5,3.	0,5	100	5,7	0,5	100	5,3.	0,4	100	5,9	0,3	1,00	5,6	0,4	100	5,7	0,4	100
hsa-miR-566	0,9	0	0,4	1,5	0	0,3	1,0.	0	1,1	0,7	0	1,0	1,6	0	3,2	0,9	75	1,3	0,5	0	0,2	0,6	0
hsa-miR-572	4,9	100	5,0	0,6	100	5,2.	0,6	100	5,2	0,8	100	4,9	0,9	100	7,9	1,0.	1,00	5,6	0,9	100	4,1	0,5	100
hsa-miR-574-3p	5,7	100	6,1.	0,7	100	6,0	0,4	100	6,2	0,1	100	6,6	0,0.	100	6,8	0,6	1,00	6,8	0,1	100	6,2	0,4	100
hsa-miR-574-5p	6,1	100	5,8	0,7	100	5,8	0,6	100	6,7	0,2	100	6,3.	0,2	100	7,5	0,6	1,00	6,7	0,3	100	6,4	0,3	100
hsa-miR-575	8,3	100	7,7	0,7	100	8,4	0,8	100	8,3	0,4	100	8,3.	1,4	100	10,2	0,7	1,00	8,5	0,6	100	7,8	0,4	100
hsa-miR-576-5p	0,6	0	1,1.	0,7	0	1,5	1,1	20	0,7	0,5	0	0,1	0,4	0	0,8	0,3	0	0,4	0,5	0	1,0	0,3	0
hsa-miR-582-3p	4,0	100	1,0	1,1	0	0,9	0,7	0	0,8	0,5	0	00,2	0,3	0	1,4	0,3	0	1,2	0,3	0	1,4	0,4	0
hsa-miR-582-5p	8,4	100	3,5	0,4	80	4,0	1,6	80	3,5	0,8	75	6,1.	0,2	100	3,2	0,6	1,00	4,3	0,4	100	3,7	0,5	100
hsa-miR-583	1,2	0	0,5	0,8	0	0,5	1,4	20	0,9	1,0.	0	1,3.	1,1	33	2,6	0,7	75	1,3	0,4	0	0,6	0,5	0
hsa-miR-584	2,4	0	2,8	0,4	60	3,5	1,3	60	2,8	0,9	25	3,1.	0,4	100	4,4	0,5	1,00	3,4	0,3	100	2,0	0,4	40
hsa-miR-585	0,4	0	2,4	1,0.	40	2,1.	1,1	40	2,1	0,4	25	1,4	0,1	0	2,7	0,6	75	2,2	0,6	75	1,5	1,8	40
hsa-miR-590-5p	6,4	100	6,2.	0,9	100	6,9	0,4	100	6,8	0,6	100	6,8	0,4	100	6,0	0,4	1,00	6,3	0,1	100	6,9	0,4	100
hsa-miR-592	4,7	100	2,0	0,7	0	2,4	11.	40	2,4	0,9	50	7,5	1,2	100	1,7	0,3	0	2,5	0,3	100	2,0	0,6	40
hsa-miR-595	0,4	0	1,6	1,1	20	0,2	0,2	0	1,3	0,7	0	1,1.	0,6	0	1,8	0,4	0	1,2	0,4	0	0,5	0,3	0
hsa-miR-598	5,1	100	5,4	1,0.	100	5,7	0,8	100	6,1	0,6	100	8,0	0,3	100	5,6	0,5	1,00	6,2	0,4	100	5,8	0,7	100
hsa-miR-601	3,2	100	2,6	0,5	20	3,6	0,8	100	3,5	0,9	75	3,3.	1,3	67	5,6	0,5	1,00	3,9	0,5	100	2,6	0,7	80
hsa-miR-602	2,8	0	2,4	0,5	20	3,2.	0,7	60	2,3	0,5	25	20,2	0,9	33	3,9	0,5	1,00	2,7	0,4	100	1,9	0,4	0

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-605	3,8	100	2,0	1,2	40	2,3.	1,2	40	1,7	1,1	25	1,5	0,6	0	3,7	1,0.	75	2,2	0,9	50	1,1	0,6	0
hsa-miR-610	3,5	100	1,7	0,7	20	2,3.	0,9	20	2,4	0,9	25	2,6	1,0.	67	4,5	0,6	1,00	2,8	0,7	100	1,8	0,6	0
hsa-miR-612	1,8	0	0,6	0,8	0	0,5	0,5	0	0,8	0,4	0	0,7	0,4	0	0,4	0,9	50	0,7	0,4	0	1,2	0,5	0
hsa-miR-614	0,1	0	0,1	0,9	0	0,0	0,7	0	0,2	0,4	0	0,7	0,8	0	2,1	0,7	2,5	0,9	0,4	0	0,1	0,8	0
hsa-miR-615-3p	1,0	0	0,8	1,6	20	0,1	0,3	0	0,1	1,1	0	00,2	0,7	0	0,3	0,3	0	0,0	0,2	0	0,4	0,4	0
hsa-miR-616	0,4	0	1,1.	1,0.	0	0,2	0,8	0	0,8	1,0.	0	0,0	1,1	0	1,7	0,5	1,00	0,1	0,6	0	1,2	0,6	0
hsa-miR-617	1,3	0	0,8	0,9	0	1,3.	0,7	0	0,9	0,8	0	10,2	0,6	0	3,3	0,3	1,00	1,6	0,7	25	0,5	0,5	0
hsa-miR-622	4,4	100	2,6	0,9	40	2,9	1,0.	40	3,0	0,8	50	3,5	1,4	67	5,2	0,4	1,00	3,9	0,8	100	2,4	0,7	40
hsa-miR-623	3,5	100	2,1.	0,9	40	2,1.	0,7	40	2,2	1,1	25	2,3.	1,6	67	5,0	0,5	1,00	3,1	0,8	100	1,0	1,1	0
hsa-miR-624*	1,3	0	2,0	0,2	40	2,0	0,5	60	1,8	0,4	50	1,9	0,3	100	1,6	0,6	75	2,3	0,2	100	2,0	0,2	80
hsa-miR-625	6,1	100	4,8	0,8	100	5,0	0,9	100	5,7	0,3	100	4,3.	0,6	100	5,0	0,2	1,00	5,5	0,3	100	6,2	0,3	100
hsa-miR-625*	2,6	0	2,2.	0,5	20	2,1.	0,3	0	2,2	0,1	25	1,9	0,5	33	2,4	0,4	2,5	1,9	0,1	25	2,1	0,2	40
hsa-miR-627	2,7	100	2,3.	0,9	60	2,9	0,4	80	3,1	0,5	75	2,7	0,3	100	3,0	0,3	1,00	3,1	0,1	100	3,1	0,4	100
hsa-miR-628-3p	2,3	100	3,1.	1,1	80	3,4	0,4	100	3,6	0,6	75	3,6	0,6	100	3,3	0,4	1,00	3,7	0,2	100	3,8	0,6	100
hsa-miR-628-5p	3,3	100	3,7	0,7	100	3,7	0,5	100	3,6	0,5	100	4,7	0,3	100	3,8	0,3	1,00	4,4	0,1	100	3,8	0,4	100
hsa-miR-629	2,3	100	2,0	0,6	60	2,3.	0,6	80	2,7	0,2	100	2,7	0,3	100	2,4	0,5	1,00	2,5	0,1	100	2,9	0,5	100
hsa-miR-629*	2,4	100	2,4	0,4	100	3,1.	0,8	80	2,3	0,5	50	2,3.	0,7	100	2,7	0,9	1,00	2,3	0,4	100	2,3	0,4	100
hsa-miR-630	5,5	100	4,4	0,9	80	5,4	1,2	100	5,5	1,1	100	5,3.	1,2	100	6,8	0,6	1,00	6,0	0,4	100	4,0	1,1	80
hsa-miR-631	0,2	0	1,2.	1,7	20	0,8	0,9	0	0,3	1,7	0	1,1.	22	33	4,0	0,6	1,00	2,1	0,9	25	0,9	0,8	0

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-633	0,3	0	0,6	0,8	0	0,5	0,9	0	0,4	0,3	0	00,2	0,4	0	0,1	0,5	0	0,2	0,5	0	0,6	1,3	20
hsa-miR-634	2,6	0	2,8	0,6	40	2,5	0,4	40	2,2	0,4	0	1,7	0,1	0	2,1	0,5	2,5	1,9	0,1	25	2,3	0,4	60
hsa-miR-636	2,8	0	2,3.	0,4	0	2,3.	0,3	0	2,2	0,4	0	1,8	0,3	0	2,3	0,3	50	1,9	0,3	50	2,0	0,1	0
hsa-miR-638	8,4	100	8,3.	0,5	100	8,4	0,6	100	8,5	0,7	100	8,1.	1,0.	100	11,0.	1,0.	1,00	8,9	0,6	100	7,3	0,5	100
hsa-miR-639	0,0	0	1,1.	0,7	0	0,6	0,7	0	1,3	0,7	0	00,2	0,6	0	1,0	0,5	50	0,5	1,0.	25	0,5	0,7	0
hsa-miR-640	1,1	0	0,2	1,6	20	0,5	1,0.	0	0,1	0,8	0	0,1	0,6	0	1,5	0,5	0	0,0	0,5	0	1,2	0,1	0
hsa-miR-641	0,1	0	0,4	0,9	20	0,5	0,4	0	0,6	0,2	0	0,9	0,4	0	0,7	0,2	0	0,8	0,5	50	0,3	0,5	0
hsa-miR-642	1,9	0	0,6	1,3	0	0,9	0,4	0	1,3	0,9	0	0,7	0,4	33	0,9	0,5	0	0,9	0,3	0	0,7	0,6	0
hsa-miR-648	1,6	0	0,4	1,4	0	1,1.	1,2	20	1,2	1,3	25	1,8	1,3	33	4,1	0,5	1,00	2,3	1,2	50	0,0	0,7	0
hsa-miR-650	2,2	100	2,1.	0,8	40	2,6	0,8	80	1,6	0,7	50	1,9	0,2	67	2,8	1,0.	75	2,6	0,6	100	2,2	1,2	80
hsa-miR-652	5,3	100	5,9	1,2	100	6,2.	0,8	100	5,4	0,4	100	7,5	0,3	100	6,4	0,3	1,00	6,6	0,2	100	5,2	0,3	100
hsa-miR-654-3p	3,6	100	2,3.	1,1	40	2,3.	1,5	60	2,5	0,4	75	6,3.	0,5	100	3,1	1,0.	75	4,0	0,2	100	2,7	1,1	80
hsa-miR-654-5p	2,7	100	2,0	1,3	60	2,4	0,8	40	2,2	0,4	25	4,3.	0,3	100	4,1	0,4	1,00	3,0	0,4	100	2,0	0,5	60
hsa-miR-656	1,6	0	0,8	0,2	0	0,8	0,4	0	0,5	0,3	0	2,1.	0,6	33	0,4	0,4	0	0,5	0,3	0	0,6	0,3	0
hsa-miR-658	0,1	0	0,1	0,9	0	0,1	0,7	0	0,0	0,3	0	00,2	0,9	0	1,2	0,6	2,5	0,2	0,8	0	0,7	0,3	0
hsa-miR-659	3,7	100	2,4	0,9	40	3,0	1,2	60	3,3	0,9	100	3,5	1,5	67	5,5	0,6	1,00	3,8	0,7	100	1,4	0,9	0
hsa-miR-660	8,2	100	7,4	10.	100	7,7	0,7	100	6,8	0,2	100	7,9	0,6	100	7,6	0,2	1,00	7,8	0,2	100	7,2	0,3	100
hsa-miR-662	1,2	0	1,5	0,7	0	1,6	0,4	0	1,7	0,4	0	1,9	0,8	0	3,6	0,2	1,00	2,3	0,3	25	1,0	0,2	0
hsa-miR-663	6,5	100	4,4	1,1	100	5,6	1,2	100	5,8	1,1	100	5,5	1,9	100	8,6	0,8	1,00	6,2	0,8	100	4,1	0,8	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-663b	0,4	0	1,8	21.	60	1,2.	0,7	0	1,8	1,8	50	3,9	1,0.	100	1,8	1,1	50	2,0	0,5	75	1,0	26	40
hsa-miR-664	5,6	100	6,3.	0,8	100	6,1.	0,9	100	5,8	0,5	100	6,3.	0,4	100	5,8	0,5	1,00	6,2	0,2	100	5,9	0,4	100
hsa-miR-664*	5,0	100	5,1.	1,0.	100	5,0	1,1	100	5,2	0,4	100	5,6	0,2	100	6,4	0,8	1,00	5,5	0,3	100	4,8	0,4	100
hsa-miR-665	1,9	0	3,9	1,5	80	2,8	0,9	60	4,0	1,0.	100	3,9	0,6	100	4,5	0,2	1,00	3,6	0,5	100	3,6	0,4	100
hsa-miR-668	2,1	0	0,5	1,7	20	1,0	0,5	0	0,9	0,8	0	1,3.	0,4	0	0,5	0,3	0	0,6	0,3	0	1,4	0,8	0
hsa-miR-671-5p	5,0	100	4,2.	0,6	100	4,9	1,0.	100	5,1	1,0.	100	5,1.	1,8	100	7,2	0,6	1,00	5,8	0,2	100	3,7	0,7	100
hsa-miR-7	9,4	100	8,7	43	100	8,8	26	100	7,2	26	100	13,9	1,0.	100	11,0	1,8	1,00	11,4	0,5	100	7,3	1,7	100
hsa-miR-7-1*	3,8	100	4,2.	0,9	100	4,8	0,2	100	4,6	0,7	100	6,9	0,4	100	4,1	0,4	1,00	4,9	0,2	100	4,9	0,5	100
hsa-miR-7-2*	1,0	0	3,6	24	80	2,9	1,8	80	1,8	1,6	50	1,6	20.	33	3,8	1,2	1,00	4,7	0,6	100	1,1	1,3	20
hsa-miR-708	0,9	0	2,1.	0,9	20	1,2.	1,0.	0	1,3	1,0.	0	1,1.	20.	33	2,6	0,4	1,00	2,2	0,4	75	1,5	0,4	0
hsa-miR-720	14,5	100	12,8	0,9	100	13,2.	0,6	100	12,8	0,5	100	12,5	0,7	100	10,2	0,8	1,00	11,8	1,0.	100	12,9	0,3	100
hsa-miR-744	2,8	0	4,2.	1,1	100	4,5	0,8	100	5,1	0,3	100	50,2	0,4	100	4,5	0,5	1,00	5,1	0,1	100	4,8	0,4	100
hsa-miR-744*	1,0	0	1,7	1,1	40	1,0	1,1	0	0,8	1,1	0	1,1.	0,2	0	0,6	0,4	0	0,7	0,5	0	0,7	0,4	20
hsa-miR-758	1,7	0	0,5	1,6	0	0,5	0,9	0	0,4	0,9	0	5,0	0,1	100	0,3	1,1	2,5	1,0	0,6	25	0,6	0,6	0
hsa-miR-760	2,9	100	2,5	0,8	60	3,5	0,9	80	2,8	0,3	50	2,6	0,8	67	4,3	0,4	1,00	3,1	0,4	100	2,8	1,0.	80
hsa-miR-765	4,2	100	3,0	1,0.	40	3,7	1,1	100	4,0	1,1	100	4,5	1,7	100	6,6	0,7	1,00	4,9	0,6	100	2,3	0,7	40
hsa-miR-766	4,5	100	4,0	0,3	100	3,8	0,6	100	4,0	0,4	100	40,2	0,3	100	4,4	0,3	1,00	3,9	0,5	100	3,8	0,4	100
hsa-miR-767-5p	1,1	0	0,1	1,2	0	0,6	0,3	0	0,2	11.	0	1,1.	0,6	33	0,2	0,4	0	0,6	0,2	0	0,6	11.	0
hsa-miR-769-3p	3,1	100	1,7	0,6	0	1,7	0,6	20	1,8	0,4	25	2,3.	0,1	100	3,3	0,6	1,00	2,0	0,2	100	1,1	0,5	0

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-769-5p	6,4	100	4,7	0,6	100	4,9	0,3	100	5,0	0,3	100	5,7	0,3	100	4,6	0,2	1,00	4,9	0,2	100	5,0	0,2	100
hsa-miR-770-5p	3,0	100	2,9	0,5	60	3,3	0,6	100	2,6	0,3	50	30,2	0,2	100	3,2	0,4	1,00	2,9	0,6	100	3,0	0,6	100
hsa-miR-873	5,5	100	2,8	1,6	60	1,6	1,4	60	0,9	1,5	0	3,4	31.	67	3,3	0,8	1,00	4,3	0,3	100	0,8	0,8	20
hsa-miR-874	4,8	100	7,1.	1,6	100	7,2.	1,0.	100	6,3	0,6	100	6,4	0,3	100	7,0	0,1	1,00	7,0	0,2	100	6,3	0,3	100
hsa-miR-876-3p	2,4	100	1,8	20.	60	1,3.	0,5	0	0,8	0,9	0	2,6	22	67	1,7	0,5	2,5	2,9	0,4	100	0,4	0,5	0
hsa-miR-876-5p	1,8	0	1,2.	0,4	0	0,9	0,4	0	1,1	0,4	0	1,1.	1,0.	33	0,8	0,4	0	1,3	0,4	25	0,8	0,7	0
hsa-miR-877	2,3	0	1,6	1,1	20	2,7	0,7	80	2,3	0,9	25	3,1.	1,3	100	4,5	0,6	1,00	3,2	0,4	100	1,4	1,2	20
hsa-miR-877*	3,1	100	2,9	0,5	60	3,0	0,6	100	3,0	0,3	75	2,9	0,4	100	4,7	0,4	1,00	3,2	0,7	100	2,7	0,3	60
hsa-miR-885-5p	0,7	0	2,7	25	60	0,9	1,4	0	0,6	0,8	0	1,1.	1,0.	0	0,9	24	2,5	1,5	24	25	0,1	0,2	0
hsa-miR-886-3p	7,3	100	8,7	0,7	100	7,7	1,3	100	9,2	0,5	100	7,5	1,0.	100	8,2	0,5	1,00	8,3	1,0.	100	8,4	0,8	100
hsa-miR-886-5p	2,2	0	1,3.	1,2	0	1,2.	0,5	0	1,1	1,0.	0	0,9	0,5	0	0,2	1,0.	0	0,3	1,1	25	1,7	0,3	0
hsa-miR-887	3,1	100	3,2.	0,7	100	3,3.	0,6	100	3,2	0,3	100	30,2	0,9	100	4,0	0,3	1,00	3,9	0,5	100	2,8	0,5	100
hsa-miR-888	0,2	0	0,2	0,4	0	0,4	1,9	20	0,0	0,9	0	2,3.	34	33	0,2	0,9	0	0,7	0,5	0	0,4	1,0.	0
hsa-miR-889	0,5	0	-0,6	1,0	0	0,0	0,3	0	-0,2	0,8	0	3,8	0,5	100	-0,3	0,1	0	0,0	0,2	0	0,1	0,4	0
hsa-miR-890	0,3	0	1,1.	0,8	0	0,4	1,1	0	0,2	0,6	0	2,6	20.	67	0,1	0,7	0	0,7	0,5	0	0,8	0,7	0
hsa-miR-891a	1,7	0	1,0	20.	0	1,6	0,9	0	1,1	0,4	0	0,0	27	33	0,6	0,4	0	1,6	0,5	0	1,5	0,7	0
hsa-miR-891b	0,2	0	0,6	0,9	0	0,6	1,2	20	0,5	0,3	0	2,5	32	33	0,1	0,8	0	0,0	0,3	0	0,0	1,3	0
hsa-miR-892a	0,7	0	0,9	1,2	0	0,7	0,5	0	0,4	0,3	0	1,5	1,1	33	0,3	0,4	0	0,5	0,9	25	0,4	0,4	0
hsa-miR-892b	5,0	100	4,7	0,5	100	5,0	0,3	100	4,8	0,4	100	4,6	0,1	100	4,7	0,1	1,00	4,7	0,2	100	5,8	0,8	100

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-9	5,1	100	0,6	1,2	0	1,2.	0,3	0	0,4	0,7	0	4,7	1,6	100	1,1	0,4	0	1,9	0,3	50	1,0	0,7	20
hsa-miR-9*	7,1	100	0,9	1,7	20	1,8	1,0.	0	1,0	0,9	0	5,3.	1,8	100	1,6	0,2	0	2,1	0,7	50	2,1	1,1	20
hsa-miR-921	1,3	0	0,9	0,9	0	0,8	1,2	0	0,6	1,2	0	0,1	0,9	0	1,7	0,5	50	0,4	0,9	0	0,6	0,4	0
hsa-miR-923	13,3	100	12,4	0,7	100	12,7	1,1	100	14,3	1,5	100	12,9	0,2	100	14,0	1,8	1,00	13,3	0,9	100	12,6	0,7	100
hsa-miR-92a	7,8	100	8,6	0,7	100	9,3.	0,3	100	9,2	0,1	100	8,8	0,4	100	9,4	0,3	1,00	9,4	0,1	100	9,3	0,2	100
hsa-miR-92a-l*	0,3	0	0,2	0,8	0	0,5	0,5	0	0,9	0,8	0	0,6	0,4	0	0,1	0,3	0	0,9	1,1	25	0,8	0,3	0
hsa-miR-92b	0,8	0	1,4	0,9	0	1,0	0,6	20	0,9	0,8	0	0,5	0,2	0	1,2	0,3	0	0,7	0,1	0	0,9	0,6	20
hsa-miR-92b*	2,1	0	0,9	1,2	0	0,8	0,9	0	1,3	1,3	0	0,9	0,7	0	3,0	0,6	1,00	1,0	22	50	1,9	0,7	0
hsa-miR-93	7,6	100	8,0	0,7	100	8,5	0,3	100	8,7	0,3	100	8,8	0,3	100	8,5	0,3	1,00	8,8	0,2	100	8,7	0,2	100
hsa-miR-93*	0,6	0	1,2.	0,5	60	1,2.	0,2	60	0,8	0,6	75	1,5	0,5	100	0,7	0,5	75	1,1	0,5	75	0,6	0,4	40
hsa-miR-933	3,1	100	2,2.	0,7	60	2,3.	0,4	100	2,4	0,6	50	1,9	0,4	67	2,7	0,5	1,00	2,1	0,4	75	2,4	0,3	80
hsa-miR-934	2,4	0	1,3.	1,5	0	1,1.	1,3	0	1,4	1,1	0	0,4	1,0.	0	2,1	0,7	75	0,5	1,0.	0	1,8	0,7	0
hsa-miR-936	2,1	0	0,9	1,1	20	1,7	1,0.	0	1,3	1,7	25	3,1.	1,6	67	4,5	0,6	1,00	2,6	0,5	50	0,3	0,5	0
hsa-miR-939	7,3	100	6,1.	0,6	100	6,8	0,7	100	6,7	0,5	100	6,6	0,9	100	8,9	0,4	1,00	7,4	0,8	100	5,8	0,4	100
hsa-miR-940	1,0	100	6,0	0,8	100	7,0	0,7	100	6,6	0,4	100	6,5	1,1	100	8,9	0,7	1,00	6,9	0,7	100	6,1	0,1	100
hsa-miR-944	0,7	0	0,6	0,8	0	0,2	0,4	0	0,7	0,2	0	0,0	0,1	0	0,5	0,5	0	0,5	0,3	0	0,8	0,8	20
hsa-miR-95	6,4	100	7,3.	0,7	100	7,8	0,4	100	7,5	0,8	100	9,4	0,7	100	7,9	0,6	1,00	8,4	0,5	100	7,5	0,3	100
hsa-miR-96	7,4	100	8,9	0,9	100	9,5	11.	100	8,4	17	100	11,0	0,5	100	7,1	0,4	1,00	7,5	0,4	100	8,2	0,5	100
hsa-miR-98	7,2	100	8,4	0,9	100	8,7	0,6	100	8,2	0,7	100	8,4	0,2	100	8,2	0,5	1,00	8,9	0,3	100	8,2	0,7	100

miARN	ATC		FA			FTC			FVPTC			MTC			NOD			NOR			PTC		
	Med	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%	Med	DE	%
hsa-miR-99a	8,0	100	10,8	1,0	100	11,0	0,8	100	11,4	0,3	100	11,6	0,6	100	11,5	0,2	1,00	11,9	0,2	100	11,2	0,4	100
hsa-miR-99a*	1,8	0	1,7	0,6	60	1,8	1,3	60	1,0	1,1	50	1,8	0,9	67	1,3	0,7	50	2,0	0,1	100	1,5	0,5	60
hsa-miR-99b	8,8	100	8,6	0,7	100	8,3	0,6	100	8,9	0,5	100	9,5	0,1	100	8,5	0,3	1,00	8,8	0,1	100	8,9	0,7	100
hsa-miR-99b*	1,2	0	2,1	0,7	0	1,7	0,5	20	2,0	0,6	25	2,0	0,4	33	2,9	0,3	1,00	2,2	0,4	50	2,3	0,4	40

EJEMPLO 2

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL TEJIDO TIROIDEO NORMAL Y LOS NÓDULOS TIROIDEOS HIPERPLÁSICOS

5 Se expresó un total de 415 miARN humanos por encima del nivel de fondo en las muestras de tejido tiroideo normal, representando un 48% de los miARN humanos presentes en las matrices. Se expresó un total de 409 miARN por encima del nivel de fondo en las muestras de nódulos tiroideos hiperplásicos, representando un 47% de los miARN presentes en las matrices.

10 Un total de 173 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras de tejido normales y los especímenes de nódulos hiperplásicos ($p < 0,05$) (tabla 4). Entre estos, 89 miARN estaban sobreexpresados (dif. Log2 (NOD frente a NOR) ≥ 1) y 14 estaban subexpresados (dif Log2 (NOD frente a NOR) ≤ 1) en al menos 2 veces en NOD en comparación con NOR. De estos, hsa-miR-1202, -934 y -663 estaban sobreexpresados en más de cinco veces en NOD frente a NOR.

Tabla 4. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de NOD y de NOR. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar.

15

miARN	NOD		NOR		NOD frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1202	13,75	0,81	11,03	0,86	3,65E-03	2,71	6,6
hsa-miR-934	2,09	0,71	-0,51	1,01	5,57E-03	2,60	6,1
hsa-miR-663	8,63	0,75	6,18	0,82	4,50E-03	2,45	5,5
hsa-miR-572	7,90	1,01	5,63	0,90	1,52E-02	2,28	4,9
hsa-miR-1300	7,80	0,79	5,66	1,41	3,82E-02	2,14	4,4
hsa-miR-1207-5p	11,83	1,05	9,76	0,49	1,17E-02	2,07	4,2
hsa-miR-34c-3p	1,72	0,30	-0,35	0,70	1,66E-03	2,07	4,2
hsa-miR-940	8,91	0,72	6,86	0,69	6,45E-03	2,05	4,1
hsa-miR-1203	2,45	0,50	0,42	0,97	9,81E-03	2,03	4,1
hsa-miR-638	10,95	1,00	8,93	0,61	1,35E-02	2,02	4,1
hsa-miR-1909*	2,64	0,78	0,62	0,25	2,69E-03	2,02	4,0
hsa-miR-936	4,55	0,65	2,56	0,47	2,46E-03	1,99	4,0

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		NOR		NOD frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1225-5p	11,79	0,95	9,85	0,45	1,00E-02	1,95	3,9
hsa-miR-149*	4,68	0,59	2,76	0,59	3,67E-03	1,92	3,8
hsa-miR-187*	4,73	0,70	2,81	0,38	3,02E-03	1,92	3,8
hsa-miR-198	4,90	0,65	2,98	0,64	5,61E-03	1,92	3,8
hsa-miR-150*	7,49	0,70	5,58	0,63	6,61E-03	1,92	3,8
hsa-miR-202	7,06	0,56	5,14	0,80	7,72E-03	1,92	3,8
hsa-miR-648	4,14	0,46	2,26	1,24	3,00E-02	1,87	3,7
hsa-miR-134	8,00	0,93	6,13	0,47	1,16E-02	1,86	3,6
hsa-miR-631	3,97	0,56	2,11	0,89	1,20E-02	1,86	3,6
hsa-miR-623	4,95	0,55	3,09	0,84	1,00E-02	1,86	3,6
hsa-miR-1276	2,01	0,65	0,15	0,60	5,63E-03	1,86	3,6
hsa-miR-1268	10,19	1,33	8,34	0,66	4,65E-02	1,86	3,6
hsa-miR-551b*	2,72	0,65	0,88	1,01	2,22E-02	1,84	3,6
hsa-miR-566	3,15	0,92	1,31	0,55	1,40E-02	1,84	3,6
hsa-miR-1182	4,76	0,77	2,94	0,45	6,33E-03	1,82	3,5
hsa-miR-1250	1,91	0,52	0,10	0,88	1,22E-02	1,81	3,5
hsa-miR-616	1,69	0,53	-0,08	0,59	4,27E-03	1,77	3,4
hsa-miR-493	2,93	0,73	1,16	0,73	1,42E-02	1,76	3,4
hsa-miR-659	5,53	0,63	3,79	0,65	8,34E-03	1,74	3,3
hsa-miR-302c*	1,62	0,71	-0,10	0,48	6,98E-03	1,72	3,3
hsa-miR-601	5,60	0,53	3,90	0,46	2,84E-03	1,69	3,2
hsa-miR-371-5p	6,14	0,47	4,45	0,52	2,97E-03	1,69	3,2
hsa-miR-765	6,63	0,70	4,95	0,59	1,01E-02	1,69	3,2
hsa-miR-188-5p	7,46	0,63	5,77	0,44	4,60E-03	1,68	3,2
hsa-miR-575	10,16	0,66	8,50	0,60	9,92E-03	1,66	3,2
hsa-miR-610	4,46	0,57	2,80	0,72	1,13E-02	1,66	3,2
hsa-miR-1224-5p	7,60	0,65	5,95	0,48	6,56E-03	1,65	3,1
hsa-miR-1915	10,06	0,49	8,41	0,52	3,72E-03	1,65	3,1
hsa-miR-516b	2,78	0,32	1,14	0,79	8,69E-03	1,63	3,1
hsa-miR-526b	3,54	0,53	1,91	0,43	3,12E-03	1,63	3,1
hsa-miR-617	3,26	0,35	1,64	0,66	4,92E-03	1,62	3,1
hsa-miR-1321	3,74	0,75	2,13	1,05	4,68E-02	1,61	3,1

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		NOR		NOD frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-518c*	2,24	0,52	0,63	0,75	1,20E-02	1,61	3,1
hsa-miR-483-5p	8,47	0,79	6,87	0,23	8,35E-03	1,60	3,0
hsa-miR-127-5p	8,12	0,52	7,36	0,45	2,53E-02	1,59	3,0
hsa-miR-1183	6,22	0,69	4,64	0,50	9,83E-03	1,58	3,0
hsa-miR-939	8,91	0,42	7,35	0,82	1,50E-02	1,56	3,0
hsa-miR-490-3p	1,74	0,41	0,19	0,61	5,55E-03	1,55	2,9
hsa-miR-877*	4,73	0,40	3,20	0,72	9,85E-03	1,54	2,9
hsa-miR-1303	1,71	0,56	0,18	0,58	8,93E-03	1,53	2,9
hsa-miR-640	1,49	0,46	-0,04	0,54	4,90E-03	1,53	2,9
hsa-miR-424*	5,34	0,66	3,82	0,28	5,36E-03	1,52	2,9
hsa-miR-1915*	2,26	0,54	0,74	0,45	4,94E-03	1,52	2,9
hsa-miR-498	3,77	0,49	2,26	0,47	4,41E-03	1,50	2,8
hsa-miR-671-5p	7,24	0,57	5,77	0,20	2,82E-03	1,47	2,8
hsa-miR-1249	5,93	0,74	4,49	0,51	1,85E-02	1,44	2,7
hsa-miR-1291	2,48	0,82	1,45	0,57	2,45E-02	1,43	2,7
hsa-miR-1228*	1,90	0,73	0,49	0,88	4,82E-02	1,41	2,7
hsa-miR-370	3,80	0,49	2,41	0,50	7,31E-03	1,39	2,6
hsa-miR-525-5p	2,15	0,49	0,77	0,60	1,16E-02	1,39	2,6
hsa-miR-125a-3p	7,33	0,40	5,95	0,29	1,36E-03	1,39	2,6
hsa-miR-622	5,23	0,37	3,86	0,82	2,20E-02	1,38	2,6
hsa-miR-662	3,58	0,21	2,26	0,34	5,85E-04	1,33	2,5
hsa-miR-1226*	5,72	0,46	4,41	0,38	4,72E-03	1,31	2,5
hsa-miR-550	3,70	0,30	2,40	0,27	6,78E-04	1,31	2,5
hsa-miR-769-3p	3,34	0,64	2,04	0,20	8,01E-03	1,30	2,5
hsa-miR-583	2,59	0,74	1,29	0,37	2,02E-02	1,30	2,5
hsa-miR-1306	2,97	0,34	1,68	0,44	3,68E-03	1,29	2,4
hsa-miR-921	1,67	0,51	0,39	0,89	4,67E-02	1,29	2,4
hsa-miR-33b*	4,27	0,51	3,00	0,35	5,89E-03	1,28	2,4
hsa-miR-373*	3,17	0,97	1,91	0,35	4,98E-02	1,26	2,4
hsa-miR-877	4,47	0,65	3,24	0,44	2,00E-02	1,23	2,3
hsa-miR-557	6,23	0,77	5,01	0,53	4,06E-02	1,22	2,3
hsa-miR-760	4,31	0,36	3,09	0,41	4,29E-03	1,21	2,3
hsa-miR-1469	3,39	0,42	2,18	0,70	2,54E-02	1,21	2,3

miARN	NOD		NOR		NOD frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-614	2,05	0,67	0,86	0,38	2,09E-02	1,19	2,3
hsa-miR-602	3,88	0,51	2,69	0,44	1,22E-02	1,19	2,3
hsa-miR-513a-5p	5,52	0,43	4,33	0,26	3,25E-03	1,19	2,3
hsa-miR-184	2,83	0,43	1,66	0,43	7,87E-03	1,18	2,3
hsa-miR-298	1,93	0,38	0,75	0,85	4,40E-02	1,18	2,3
hsa-miR-1180	3,54	0,41	2,38	0,14	1,69E-03	1,16	2,2
hsa-miR-490-5p	3,39	0,29	2,28	0,77	3,62E-02	1,11	2,2
hsa-miR-296-5p	4,51	0,68	3,44	0,22	2,50E-02	1,07	2,1
hsa-miR-518e*	2,03	0,27	0,96	0,41	4,61E-03	1,07	2,1
hsa-miR-654-5p	4,06	0,36	2,99	0,39	6,73E-03	1,06	2,1
hsa-miR-1539	2,93	0,48	1,88	0,41	1,51E-02	1,05	2,1
hsa-miR-194*	1,50	0,63	0,45	0,25	2,09E-02	1,05	2,1
hsa-miR-340*	3,30	0,54	4,31	0,21	1,29E-02	-1,01	2,0
hsa-miR-10a	7,62	0,10	8,66	0,40	2,48E-03	-1,04	2,1
hsa-miR-429	7,59	0,20	8,64	0,10	9,14E-05	-1,05	2,1
hsa-miR-582-5p	3,22	0,58	4,27	0,39	2,28E-02	-1,06	2,1
hsa-miR-365	8,74	0,64	9,80	0,45	3,53E-02	-1,06	2,1
hsa-miR-200a	8,86	0,32	9,93	0,13	7,60E-04	-1,07	2,1
hsa-miR-148a	10,18	0,47	11,27	0,26	6,55E-03	-1,08	2,1
hsa-miR-876-3p	1,74	0,54	2,91	0,40	1,29E-02	-1,18	2,3
hsa-miR-424	8,84	0,42	10,03	0,50	1,09E-02	-1,19	2,3
hsa-miR-450a	4,07	0,66	5,36	0,44	1,73E-02	-1,29	2,4
hsa-miR-148a*	0,37	0,58	1,75	0,37	6,80E-03	-1,39	2,6
hsa-miR-720	10,25	0,79	11,85	0,99	4,50E-02	-1,60	3,0
hsa-miR-1260	6,50	0,87	8,14	0,77	3,13E-02	-1,63	3,1
hsa-miR-29b-1*	3,36	0,34	5,26	0,67	2,23E-03	-1,90	3,7

EJEMPLO 3

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL TEJIDO TIROIDEO NORMAL Y ADENOMA FOLICULAR

- 5 Se expresó un total de 415 miARN humanos por encima del nivel de fondo en las muestras de tejido tiroideo normal, representando un 48% de los miARN humanos presentes en las matrices. Se expresó un total de 334 miARN por encima del nivel de fondo en las muestras de adenoma folicular, representando un 39% de los miARN presentes en las matrices.

Un total de 114 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras

5

normales y los especímenes de FA ($p < 0,05$) (tabla 5). Entre estos, seis miARN estaban sobreexpresados (dif. Log2 (FA frente a NOR) ≥ 1) y 79 estaban subexpresados (dif Log2 (FA frente a NOR) ≤ -1) en al menos dos veces en FA en comparación con NOR. De estos, cinco miARN, (hsa-miR-200a, -206, -200b, -429 y -199b-5p, estaban subexpresados de 10 a 20 veces en FA frente a NOR y seis miARN (hsa-miR-200b*, -486-3p, -376a, -200a*, -376c y -381) estaban subexpresados de 5 a 10 veces en las muestras de FA en comparación con las muestras NOR (tabla 5).

Tabla 5. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FA y de NOR. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar.

miARN	NOR		FA		FA frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-222	5,87	0,13	7,51	1,30	4,27E-02	1,63	3,10
hsa-miR-182	2,28	0,58	3,85	1,11	3,85E-02	1,57	2,97
hsa-miR-96	7,46	0,37	8,94	0,88	1,71E-02	1,48	2,79
hsa-miR-1227	0,32	0,43	1,77	1,08	4,10E-02	1,45	2,73
hsa-miR-182*	0,03	0,20	1,08	0,53	7,55E-03	1,06	2,08
hsa-miR-34a	10,87	0,11	11,88	0,50	5,60E-03	1,01	2,01
hsa-miR-1915	8,41	0,52	7,41	0,57	3,07E-02	-1,00	2,00
hsa-miR-30a*	8,99	0,37	7,99	0,47	1,00E-02	-1,00	2,00
hsa-miR-128	7,50	0,42	6,49	0,63	2,97E-02	-1,01	2,02
hsa-miR-151-5p	11,05	0,25	10,03	0,57	1,31E-02	-1,02	2,03
hsa-miR-20b	8,20	0,29	7,17	0,76	3,85E-02	-1,04	2,05
hsa-miR-188-5p	5,77	0,44	4,71	0,32	3,83E-03	-1,06	2,09
hsa-miR-95	8,36	0,53	7,29	0,74	4,68E-02	-1,07	2,10
hsa-miR-1207-5p	9,76	0,49	8,69	0,76	4,59E-02	-1,07	2,10
hsa-miR-1225-5p	9,85	0,45	8,71	0,57	1,40E-02	-1,14	2,20
hsa-miR-30b	12,22	0,28	11,09	0,62	1,17E-02	-1,14	2,20
hsa-miR-137	1,01	0,78	-0,13	0,61	4,26E-02	-1,14	2,21
hsa-miR-30c-2*	6,15	0,27	5,00	0,53	6,12E-03	-1,15	2,21
hsa-miR-610	2,80	0,72	1,65	0,67	4,30E-02	-1,15	2,22
hsa-miR-455-3p	6,91	0,12	5,74	0,95	4,64E-02	-1,17	2,25
hsa-miR-338-3p	7,41	0,48	6,20	0,59	1,31E-02	-1,21	2,32
hsa-miR-432	2,98	0,71	1,76	0,66	3,21E-02	-1,22	2,34
hsa-miR-10b*	3,27	0,63	2,05	0,49	1,35E-02	-1,23	2,34
hsa-miR-136	3,60	0,47	2,33	0,52	6,55E-03	-1,27	2,41
hsa-miR-26b	12,58	0,26	11,30	0,54	3,67E-03	-1,28	2,42
hsa-miR-516b	1,14	0,79	-0,14	0,79	4,63E-02	-1,28	2,43
hsa-miR-601	3,90	0,46	2,62	0,55	7,22E-03	-1,28	2,43
hsa-miR-130a	11,60	0,31	10,32	0,86	2,59E-02	-1,29	2,44

ES 2 629 890 T3

miARN	NOR		FA		FA frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-939	7,35	0,82	6,06	0,56	2,66E-02	-1,29	2,44
hsa-miR-154*	2,47	0,92	1,17	0,72	4,83E-02	-1,30	2,46
hsa-miR-493*	2,96	0,54	1,66	0,68	1,76E-02	-1,30	2,46
hsa-miR-299-3p	1,65	0,31	0,33	0,73	1,23E-02	-1,32	2,49
hsa-miR-20a*	4,96	0,36	3,60	0,59	5,18E-03	-1,35	2,56
hsa-miR-516a-5p	3,37	1,12	2,00	0,46	3,93E-02	-1,37	2,59
hsa-miR-135a*	5,11	0,38	3,73	0,52	3,00E-03	-1,39	2,61
hsa-miR-455-5p	4,70	0,09	3,31	1,14	4,77E-02	-1,39	2,62
hsa-miR-659	3,79	0,65	2,36	0,93	3,69E-02	-1,42	2,68
hsa-miR-150*	5,58	0,63	4,08	0,64	9,64E-03	-1,50	2,83
hsa-miR-671-5p	5,77	0,20	4,25	0,59	1,75E-03	-1,52	2,87
hsa-miR-1915*	0,74	0,45	-0,82	1,08	3,14E-02	-1,56	2,95
hsa-miR-223	10,86	0,87	9,28	0,97	3,90E-02	-1,58	2,98
hsa-miR-877	3,24	0,44	1,65	1,12	3,34E-02	-1,59	3,01
hsa-miR-154	3,92	0,39	2,33	0,87	1,21E-02	-1,59	3,01
hsa-miR-1208	2,84	0,36	1,22	0,79	7,05E-03	-1,62	3,07
hsa-miR-639	0,53	1,01	-1,10	0,71	2,51E-02	-1,63	3,09
hsa-miR-630	6,04	0,36	4,40	0,94	1,33E-02	-1,64	3,13
hsa-miR-214*	4,54	0,23	2,90	0,79	5,39E-03	-1,64	3,13
hsa-miR-1321	2,13	1,05	0,48	0,58	1,97E-02	-1,65	3,13
hsa-miR-218	8,86	0,27	7,21	0,99	1,52E-02	-1,65	3,15
hsa-miR-1202	11,03	0,86	9,38	0,66	1,30E-02	-1,66	3,16
hsa-miR-299-5p	3,80	0,43	2,13	1,01	1,89E-02	-1,66	3,17
hsa-miR-936	2,56	0,47	0,89	1,06	2,28E-02	-1,67	3,18
hsa-miR-654-3p	3,97	0,25	2,28	1,11	2,18E-02	-1,68	3,21
hsa-miR-210	6,28	0,41	4,60	1,04	1,93E-02	-1,69	3,22
hsa-miR-663	6,18	0,82	4,45	1,10	3,52E-02	-1,73	3,31
hsa-miR-127-3p	5,22	0,57	3,44	1,00	1,62E-02	-1,78	3,43
hsa-miR-495	3,64	0,76	1,86	0,95	1,87E-02	-1,78	3,43
hsa-miR-411	2,19	0,44	0,40	1,22	2,83E-02	-1,79	3,45
hsa-miR-337-5p	3,33	0,35	1,52	0,79	3,90E-03	-1,82	3,52
hsa-miR-483-5p	6,87	0,23	5,02	0,82	3,40E-03	-1,86	3,62
hsa-miR-193b	8,34	0,80	6,47	1,01	2,02E-02	-1,86	3,64

miARN	NOR		FA		FA frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1471	4,55	0,27	2,62	1,29	2,29E-02	-1,93	3,80
hsa-miR-765	4,95	0,59	3,01	1,05	1,37E-02	-1,93	3,82
hsa-miR-198	2,98	0,64	1,05	0,66	3,00E-03	-1,94	3,83
hsa-miR-199a-5p	10,41	0,25	8,46	0,81	2,53E-03	-1,95	3,86
hsa-miR-187*	2,81	0,38	0,84	1,40	3,15E-02	-1,96	3,90
hsa-miR-377	4,48	0,60	2,50	1,15	1,73E-02	-1,98	3,96
hsa-miR-199a-3p	12,04	0,17	10,02	0,83	2,12E-03	-2,01	4,04
hsa-miR-1182	2,94	0,45	0,89	0,88	3,83E-03	-2,06	4,16
hsa-miR-1246	9,20	0,88	7,09	1,23	2,40E-02	-2,11	4,30
hsa-miR-379	3,13	0,51	1,02	0,89	4,16E-03	-2,11	4,31
hsa-miR-214	9,59	0,15	7,46	0,79	1,22E-03	-2,13	4,39
hsa-miR-499-5p	5,78	1,61	3,65	0,86	3,72E-02	-2,13	4,39
hsa-miR-136*	3,09	0,50	0,94	1,05	7,30E-03	-2,16	4,46
hsa-miR-381	4,34	0,54	1,97	1,13	6,47E-03	-2,37	5,18
hsa-miR-376c	6,27	0,41	3,88	1,05	3,81E-03	-2,39	5,24
hsa-miR-200a*	4,59	0,21	2,10	1,76	2,75E-02	-2,49	5,61
hsa-miR-376a	5,80	0,39	3,25	1,14	3,94E-03	-2,55	5,87
hsa-miR-486-3p	2,60	1,12	-0,11	1,75	3,23E-02	-2,70	6,51
hsa-miR-200b*	5,18	0,30	2,47	2,18	4,45E-02	-2,72	6,57
hsa-miR-199b-5p	9,67	0,16	5,87	1,73	3,51E-03	-3,79	13,87
hsa-miR-429	8,64	0,10	4,75	3,02	3,90E-02	-3,89	14,80
hsa-miR-200b	11,06	0,20	7,16	3,18	4,65E-02	-3,89	14,87
hsa-miR-206	3,86	3,71	-0,30	1,16	4,71E-02	-4,17	17,96
hsa-miR-200a	9,93	0,13	5,59	3,11	2,85E-02	-4,34	20,18

EJEMPLO 4

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL TEJIDO TIROIDEO NORMAL Y EL CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES

5 Se expresó un total de 415 miARN humanos por encima del nivel de fondo en las muestras de tejido tiroideo normal, representando un 48% de los miARN humanos presentes en las matrices. Se expresó un total de 353 miARN por encima del nivel de fondo en las muestras de carcinoma folicular de tiroides, representando un 41 % de los miARN presentes en las matrices.

10 Un total de 100 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras normales y los especímenes de carcinoma folicular ($p < 0,05$) (tabla 6). Entre estos, 13 miARN estaban sobreexpresados (dif. Log2 (FTC frente a NOR) ≥ 1) y 36 estaban subexpresados (dif Log2 (FTC frente a NOR) ≤ 1) en al menos 2 veces en FTC en comparación con NOR. De estos, ocho miARN (hsa-miR-375, -200a, -200b, -429, -873, -200b*, -199b-5p y -200a*) estaban subexpresados de 5 a 10 veces en las muestras FTC en comparación con las muestras NOR (tabla 6).

Tabla 6. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FTC y de NOR. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar.

miARN	NOR		FTC		FTC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-182	2,28	0,58	4,50	1,38	2,02E-02	2,23	4,7
hsa-miR-96	7,46	0,37	9,53	1,14	1,06E-02	2,07	4,2
hsa-miR-183*	0,43	0,40	2,14	1,17	2,78E-02	1,71	3,3
hsa-miR-1274a	6,64	1,28	8,23	0,72	4,99E-02	1,59	3,0
hsa-miR-183	6,09	0,54	7,67	1,17	4,18E-02	1,58	3,0
hsa-miR-1274b	10,21	1,23	11,77	0,70	4,80E-02	1,55	2,9
hsa-miR-720	11,85	0,99	13,21	0,64	4,07E-02	1,36	2,6
hsa-miR-1260	8,14	0,77	9,49	0,60	2,05E-02	1,35	2,6
hsa-miR-181a*	3,51	0,54	4,80	0,73	2,23E-02	1,29	2,4
hsa-miR-34a	10,87	0,11	12,03	0,62	8,67E-03	1,15	2,2
hsa-miR-222*	-1,15	0,34	-0,04	0,74	2,86E-02	1,11	2,2
hsa-miR-182*	0,03	0,20	1,12	0,70	1,95E-02	1,10	2,1
hsa-miR-21	13,52	0,47	14,52	0,58	2,74E-02	1,00	2,0
hsa-let-7g*	-0,08	0,50	-1,09	0,50	1,98E-02	-1,01	2,0
hsa-miR-595	1,19	0,38	0,18	0,21	1,35E-03	-1,01	2,0
hsa-miR-1308	8,98	0,67	7,97	0,57	4,49E-02	-1,01	2,0
hsa-miR-452	4,97	0,26	3,94	0,77	3,95E-02	-1,03	2,0
hsa-miR-143	8,85	0,35	7,81	0,76	4,12E-02	-1,04	2,1
hsa-miR-365	9,80	0,45	8,76	0,49	1,34E-02	-1,04	2,1
hsa-miR-363	6,85	0,30	5,78	0,59	1,31E-02	-1,07	2,1
hsa-miR-218	8,86	0,27	7,78	0,57	1,03E-02	-1,08	2,1
hsa-miR-145*	6,15	0,36	5,06	0,76	3,38E-02	-1,09	2,1
hsa-miR-10a*	1,64	0,08	0,55	0,39	9,90E-04	-1,10	2,1
hsa-miR-23b*	3,98	0,18	2,87	0,81	3,37E-02	-1,11	2,2
hsa-miR-193a-5p	6,04	0,25	4,90	0,52	5,20E-03	-1,14	2,2
hsa-miR-224	5,97	0,07	4,74	0,67	8,56E-03	-1,23	2,4
hsa-miR-487a	0,85	0,93	-0,49	0,56	3,13E-02	-1,34	2,5
hsa-miR-145	11,11	0,39	9,75	0,89	2,61E-02	-1,35	2,6
hsa-miR-490-5p	2,28	0,77	0,89	0,77	3,23E-02	-1,38	2,6
hsa-miR-154	3,92	0,39	2,45	1,01	3,00E-02	-1,47	2,8
hsa-miR-451	15,49	0,22	14,03	1,07	3,22E-02	-1,47	2,8
hsa-miR-100	12,09	0,35	10,62	0,75	8,97E-03	-1,48	2,8

miARN	NOR		FTC		FTC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1246	9,20	0,88	7,69	0,96	4,51E-02	-1,51	2,9
hsa-miR-139-5p	6,80	0,26	5,29	1,11	3,35E-02	-1,52	2,9
hsa-miR-199a-3p	12,04	0,17	10,44	1,29	4,63E-02	-1,59	3,0
hsa-miR-486-5p	8,85	0,51	7,25	0,96	2,05E-02	-1,60	3,0
hsa-miR-876-3p	2,91	0,40	1,27	0,55	1,60E-03	-1,64	3,1
hsa-miR-138	6,63	0,55	4,85	1,20	3,00E-02	-1,78	3,4
hsa-miR-214	9,59	0,15	7,78	1,27	2,68E-02	-1,81	3,5
hsa-miR-486-3p	2,60	1,12	0,61	0,84	1,82E-02	-1,99	4,0
hsa-miR-10a	8,66	0,40	6,67	1,02	8,21E-03	-1,99	4,0
hsa-miR-200a*	4,59	0,21	2,23	1,29	9,07E-03	-2,37	5,2
hsa-miR-199b-5p	9,67	0,16	7,23	1,94	4,28E-02	-2,43	5,4
hsa-miR-200b*	5,18	0,30	2,61	1,38	8,66E-03	-2,58	6,0
hsa-miR-873	4,26	0,29	1,64	1,40	8,29E-03	-2,62	6,2
hsa-miR-429	8,64	0,10	5,86	2,18	4,08E-02	-2,77	6,8
hsa-miR-200b	11,06	0,20	8,28	1,82	1,99E-02	-2,78	6,9
hsa-miR-200a	9,93	0,13	7,09	2,00	2,70E-02	-2,84	7,2
hsa-miR-375	4,86	1,12	1,85	2,10	3,74E-02	-3,01	8,0

EJEMPLO 5

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL TEJIDO TIROIDEO NORMAL Y EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

5 Se expresó un total de 415 miARN humanos por encima del nivel de fondo en las muestras de tejido tiroideo normal, representando un 48% de los miARN humanos presentes en las matrices. Se expresó un total de 354 miARN por encima del nivel de fondo en las muestras de carcinoma papilar de tiroides, representando un 41 % de los miARN presentes en las matrices.

10 Un total de 219 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras normales y los especímenes de carcinoma papilar ($p < 0,05$) (tabla 7). Entre estos, 22 miARN estaban sobreexpresados (dif. Log2 (PTC frente a NOR) ≥ 1) y 121 estaban subexpresados (dif Log2 (PTC frente a NOR) ≤ 1) en al menos 2 veces en PTC en comparación con NOR. De estos, hsa-miR-146b-5p estaba sobreexpresado en más de 110 veces en las muestras de PTC; cinco miARN (hsa-miR-551b, -146b-3p, -222, -221 y -221*) estaban sobreexpresados de 10 a 30 veces en las muestras de PTC y tres miARN (hsa-miR-31*, -31 y -21) estaban sobreexpresados de 5 a 10 veces en las muestras de PTC. Entre los miARN que se expresaron a niveles medios menores en las muestras de PTC, seis miARN (hsa-miR-1, -7, -206, -7, -2*, -873 y -204) estaban subexpresados de 10 a 20 veces y trece miARN estaban subexpresados en 5 y 10 veces en las muestras de PTC.

Tabla 7. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de PTC y de NOR. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar.

miARN	NOR		PTC		NOR frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1	9,59	3,43	5,41	1,45	4,14E-02	4,18	18,2

ES 2 629 890 T3

miARN	NOR		PTC		NOR frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-7	11,38	0,51	7,30	1,72	2,70E-03	4,08	16,9
hsa-miR-206	3,86	3,71	-0,07	0,40	4,79E-02	3,93	15,2
hsa-miR-7-2*	4,72	0,59	1,08	1,28	1,21E-03	3,65	12,5
hsa-miR-873	4,26	0,29	0,81	0,78	7,17E-05	3,45	10,9
hsa-miR-204	8,70	0,83	5,26	0,80	4,03E-04	3,45	10,9
hsa-miR-631	2,11	0,89	-0,92	0,83	1,12E-03	3,03	8,2
hsa-miR-92b*	1,01	2,20	-1,87	0,74	2,71E-02	2,88	7,4
hsa-miR-486-5p	8,85	0,51	6,05	0,90	9,11E-04	2,80	7,0
hsa-miR-144	8,24	0,32	5,48	1,15	2,51E-03	2,76	6,8
hsa-miR-765	4,95	0,59	2,28	0,68	4,49E-04	2,67	6,4
hsa-miR-451	15,49	0,22	12,86	0,80	4,10E-04	2,63	6,2
hsa-miR-144*	6,62	0,32	4,08	0,88	9,59E-04	2,54	5,8
hsa-miR-876-3p	2,91	0,40	0,41	0,55	1,24E-04	2,51	5,7
hsa-miR-486-3p	2,60	1,12	0,10	1,00	9,44E-03	2,50	5,7
hsa-miR-149*	2,76	0,59	0,27	0,56	3,42E-04	2,49	5,6
hsa-miR-659	3,79	0,65	1,42	0,91	3,34E-03	2,37	5,2
hsa-miR-483-5p	6,87	0,23	4,52	0,79	7,40E-04	2,35	5,1
hsa-miR-1246	9,20	0,88	6,87	1,37	2,19E-02	2,33	5,0
hsa-miR-648	2,26	1,24	-0,03	0,72	1,00E-02	2,29	4,9
hsa-miR-1182	2,94	0,45	0,68	0,68	7,17E-04	2,26	4,8
hsa-miR-1471	4,55	0,27	2,31	0,52	1,15E-04	2,24	4,7
hsa-miR-936	2,56	0,47	0,34	0,48	2,16E-04	2,22	4,7
hsa-miR-1915*	0,74	0,45	-1,44	0,82	2,19E-03	2,18	4,5
hsa-miR-1300	5,66	1,41	3,48	0,76	2,05E-02	2,18	4,5
hsa-miR-363	6,85	0,30	4,69	0,85	2,01E-03	2,16	4,5
hsa-miR-198	2,98	0,64	0,85	0,77	2,99E-03	2,14	4,4
hsa-miR-663	6,18	0,82	4,09	0,76	5,54E-03	2,08	4,2
hsa-miR-499-5p	5,78	1,61	3,72	0,45	2,79E-02	2,06	4,2
hsa-miR-623	3,09	0,84	1,05	1,06	1,64E-02	2,04	4,1
hsa-miR-630	6,04	0,36	4,01	1,11	1,01E-02	2,03	4,1
hsa-miR-1183	4,64	0,50	2,62	0,61	1,04E-03	2,03	4,1
hsa-miR-671-5p	5,77	0,20	3,74	0,72	1,04E-03	2,03	4,1
hsa-miR-1202	11,03	0,86	9,02	0,95	1,31E-02	2,01	4,0

ES 2 629 890 T3

miARN	NOR		PTC		NOR frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-138	6,63	0,55	4,62	1,08	1,19E-02	2,01	4,0
hsa-miR-187*	2,81	0,38	0,80	0,86	3,72E-03	2,00	4,0
hsa-miR-422a	2,78	0,27	0,82	1,09	1,04E-02	1,96	3,9
hsa-miR-1321	2,13	1,05	0,17	0,39	5,88E-03	1,96	3,9
hsa-miR-516a-5p	3,37	1,12	1,43	0,65	1,34E-02	1,94	3,8
hsa-miR-1228*	0,49	0,88	-1,42	0,60	5,86E-03	1,91	3,8
hsa-miR-1469	2,18	0,70	0,27	1,30	3,42E-02	1,91	3,8
hsa-miR-493	1,16	0,73	-0,73	0,79	7,59E-03	1,90	3,7
hsa-miR-199b-5p	9,67	0,16	7,78	1,31	2,61E-02	1,88	3,7
hsa-miR-1909*	0,62	0,25	-1,25	0,45	1,54E-04	1,87	3,7
hsa-miR-583	1,29	0,37	-0,56	0,48	4,00E-04	1,85	3,6
hsa-miR-1291	1,56	0,68	-0,24	0,49	2,41E-03	1,80	3,5
hsa-miR-877	3,24	0,44	1,45	1,15	2,28E-02	1,79	3,5
hsa-miR-1268	8,34	0,66	6,57	0,52	2,81E-03	1,77	3,4
hsa-miR-145	11,11	0,39	9,37	0,28	1,05E-04	1,73	3,3
hsa-miR-152	7,88	0,23	6,19	0,48	3,69E-04	1,69	3,2
hsa-miR-1224-5p	5,95	0,48	4,26	0,47	1,11E-03	1,69	3,2
hsa-miR-150*	5,58	0,63	3,89	0,62	5,16E-03	1,68	3,2
hsa-miR-373*	1,91	0,35	0,24	0,68	3,14E-03	1,67	3,2
hsa-miR-371-5p	4,45	0,52	2,81	0,43	1,24E-03	1,64	3,1
hsa-miR-365	9,80	0,45	8,16	0,64	3,40E-03	1,64	3,1
hsa-miR-345	4,50	0,63	2,86	0,49	3,03E-03	1,64	3,1
hsa-miR-638	8,93	0,61	7,32	0,50	3,27E-03	1,61	3,1
hsa-miR-1180	2,38	0,14	0,78	0,98	1,52E-02	1,60	3,0
hsa-miR-939	7,35	0,82	5,75	0,45	7,25E-03	1,60	3,0
hsa-miR-381	4,34	0,54	2,75	1,08	3,15E-02	1,59	3,0
hsa-miR-526b	1,91	0,43	0,32	0,75	7,06E-03	1,59	3,0
hsa-miR-145*	6,15	0,36	4,58	0,41	4,99E-04	1,58	3,0
hsa-miR-1225-5p	9,85	0,45	8,28	0,48	1,56E-03	1,57	3,0
hsa-miR-134	6,13	0,47	4,56	0,60	3,81E-03	1,57	3,0
hsa-miR-1207-5p	9,76	0,49	8,19	0,66	5,75E-03	1,57	3,0
hsa-miR-1308	8,98	0,67	7,42	0,76	1,50E-02	1,56	2,9
hsa-miR-148a*	1,75	0,37	0,21	0,94	1,80E-02	1,55	2,9

ES 2 629 890 T3

miARN	NOR		PTC		NOR frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-572	5,63	0,90	4,08	0,45	1,20E-02	1,54	2,9
hsa-miR-298	0,75	0,85	-0,78	0,66	1,81E-02	1,53	2,9
hsa-miR-143	8,85	0,35	7,32	0,28	1,67E-04	1,53	2,9
hsa-miR-566	1,31	0,55	-0,20	0,64	6,95E-03	1,52	2,9
hsa-miR-135a*	5,11	0,38	3,61	0,32	3,36E-04	1,50	2,8
hsa-miR-1203	0,42	0,97	-1,06	0,52	2,10E-02	1,48	2,8
hsa-miR-138-1*	-0,09	1,17	-1,55	0,61	4,52E-02	1,46	2,7
hsa-miR-622	3,86	0,82	2,40	0,69	2,31E-02	1,45	2,7
hsa-miR-195*	1,65	0,33	0,21	0,87	1,73E-02	1,44	2,7
hsa-miR-214	9,59	0,15	8,16	0,85	1,33E-02	1,43	2,7
hsa-miR-652	6,64	0,19	5,22	0,29	6,92E-05	1,43	2,7
hsa-miR-886-5p	-0,28	1,12	-1,68	0,30	2,98E-02	1,40	2,6
hsa-miR-584	3,41	0,30	2,03	0,45	1,15E-03	1,38	2,6
hsa-miR-329	1,45	0,43	0,08	0,64	8,19E-03	1,37	2,6
hsa-miR-299-5p	3,80	0,43	2,45	0,92	3,16E-02	1,35	2,5
hsa-miR-518a-5p	0,89	0,75	-0,45	0,45	1,23E-02	1,34	2,5
hsa-miR-934	-0,51	1,01	-1,85	0,68	4,92E-02	1,34	2,5
hsa-miR-490-3p	0,19	0,61	-1,13	0,67	1,82E-02	1,32	2,5
hsa-miR-1915	8,41	0,52	7,09	0,28	1,76E-03	1,32	2,5
hsa-miR-193b	8,34	0,80	7,03	0,79	4,44E-02	1,31	2,5
hsa-miR-129-5p	1,45	0,57	0,15	0,60	1,27E-02	1,31	2,5
hsa-miR-10a	8,66	0,40	7,36	0,58	6,93E-03	1,30	2,5
hsa-miR-370	2,41	0,50	1,11	0,79	2,49E-02	1,30	2,5
hsa-miR-411	2,19	0,44	0,89	0,65	1,16E-02	1,30	2,5
hsa-miR-193b*	4,44	0,44	3,15	0,31	1,24E-03	1,29	2,5
hsa-miR-139-5p	6,80	0,26	5,51	0,53	3,02E-03	1,29	2,4
hsa-miR-126*	6,87	0,34	5,58	0,62	7,53E-03	1,29	2,4
hsa-miR-601	3,90	0,46	2,62	0,73	1,87E-02	1,28	2,4
hsa-miR-662	2,26	0,34	0,98	0,16	1,47E-04	1,27	2,4
hsa-miR-148b	9,01	0,40	7,77	0,67	1,46E-02	1,24	2,4
hsa-miR-498	2,26	0,47	1,03	0,60	1,18E-02	1,23	2,3
hsa-miR-148a	11,27	0,26	10,07	0,84	2,97E-02	1,20	2,3
hsa-miR-516b	1,14	0,79	-0,04	0,28	1,67E-02	1,18	2,3

ES 2 629 890 T3

miARN	NOR		PTC		NOR frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-617	1,64	0,66	0,47	0,50	1,86E-02	1,17	2,3
hsa-miR-490-5p	2,28	0,77	1,10	0,47	2,58E-02	1,17	2,3
hsa-miR-485-3p	0,94	0,89	-0,23	0,51	4,11E-02	1,17	2,2
hsa-miR-518c*	0,63	0,75	-0,49	0,55	3,58E-02	1,12	2,2
hsa-miR-199a-5p	10,41	0,25	9,29	0,76	2,80E-02	1,11	2,2
hsa-miR-616	-0,08	0,59	-1,19	0,58	2,53E-02	1,11	2,2
hsa-miR-640	-0,04	0,54	-1,15	0,15	2,86E-03	1,11	2,2
hsa-miR-188-5p	5,77	0,44	4,66	0,39	4,83E-03	1,11	2,2
hsa-miR-30c	11,51	0,24	10,41	0,58	1,01E-02	1,10	2,1
hsa-miR-501-3p	3,91	0,68	2,83	0,27	1,34E-02	1,08	2,1
hsa-miR-34c-3p	-0,35	0,70	-1,42	0,20	1,32E-02	1,07	2,1
hsa-miR-887	3,89	0,46	2,82	0,46	1,02E-02	1,07	2,1
hsa-miR-199a-3p	12,04	0,17	10,98	0,71	2,31E-02	1,06	2,1
hsa-miR-557	5,01	0,53	3,95	0,56	2,36E-02	1,06	2,1
hsa-miR-29b-2*	2,05	0,28	0,99	0,44	4,23E-03	1,06	2,1
hsa-miR-497	9,77	0,27	8,74	0,47	6,23E-03	1,03	2,0
hsa-miR-1910	-0,88	0,50	-1,90	0,24	4,81E-03	1,02	2,0
hsa-miR-124	0,64	0,46	-0,38	0,31	5,68E-03	1,02	2,0
hsa-miR-654-5p	2,99	0,39	1,98	0,52	1,46E-02	1,01	2,0
hsa-miR-130b	7,56	0,39	6,55	0,21	1,54E-03	1,01	2,0
hsa-miR-195	11,57	0,26	10,57	0,40	3,44E-03	1,00	2,0
hsa-miR-892b	4,74	0,18	5,77	0,82	4,49E-02	-1,04	2,0
hsa-miR-34b*	6,54	0,12	7,62	0,54	6,35E-03	-1,08	2,1
hsa-miR-1305	7,19	0,23	8,28	0,53	6,82E-03	-1,09	2,1
hsa-miR-15a	10,87	0,25	12,01	0,32	6,19E-04	-1,14	2,2
hsa-miR-181a	10,09	0,53	11,28	0,33	4,32E-03	-1,19	2,3
hsa-miR-503	4,49	0,24	5,74	0,81	2,20E-02	-1,24	2,4
hsa-miR-34a*	3,71	0,15	5,07	0,21	1,22E-05	-1,36	2,6
hsa-miR-181b	8,08	0,58	9,59	0,52	4,57E-03	-1,51	2,8
hsa-miR-222*	-1,15	0,34	0,46	0,73	4,92E-03	-1,61	3,0
hsa-miR-181a-2*	4,53	0,63	6,23	0,66	5,62E-03	-1,70	3,3
hsa-miR-34a	10,87	0,11	12,59	0,24	3,29E-06	-1,72	3,3
hsa-miR-375	4,86	1,12	6,74	1,20	4,70E-02	-1,88	3,7

miARN	NOR		PTC		NOR frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-514	0,86	0,32	2,93	0,86	2,70E-03	-2,07	4,2
hsa-miR-21	13,52	0,47	15,85	0,45	1,36E-04	-2,32	5,0
hsa-miR-31	7,66	0,63	10,14	0,64	6,61E-04	-2,49	5,6
hsa-miR-31*	6,00	0,62	8,58	0,56	3,21E-04	-2,57	6,0
hsa-miR-221*	5,03	0,35	8,71	0,86	9,54E-05	-3,68	12,9
hsa-miR-221	6,75	0,27	10,60	0,73	2,24E-05	-3,85	14,4
hsa-miR-222	5,87	0,13	10,25	0,58	1,75E-06	-4,37	20,7
hsa-miR-146b-3p	-0,93	0,25	3,73	1,12	8,80E-05	-4,65	25,2
hsa-miR-551b	5,24	0,48	9,98	0,58	3,63E-06	-4,74	26,7
hsa-miR-146b-5p	7,54	0,54	14,41	0,92	3,58E-06	-6,87	116,6

EJEMPLO 6**LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL TEJIDO TIROIDEO NORMAL Y LA VARIANTE FOLICULAR DEL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES**

5 Se expresó un total de 415 miARN humanos por encima del nivel de fondo en las muestras de tejido tiroideo normal, representando un 48% de los miARN humanos presentes en las matrices. Se expresó un total de 346 miARN por encima del nivel de fondo en las muestras de variante folicular del carcinoma papilar de tiroides, representando un 40% de los miARN presentes en las matrices.

10 Un total de 126 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras normales y los especímenes de la variante folicular de carcinoma papilar ($p < 0,05$). Entre estos, 14 miARN estaban sobreexpresados (dif. Log2 (FVPTC frente a NOR) ≥ 1) y 50 estaban subexpresados (dif Log2 (FVPTC frente a NOR) ≤ 1) en al menos 2 veces en FVPTC en comparación con NOR (tabla 8). De estos, hsa-miR-146b-5p estaba sobreexpresado en más de 50 veces en las muestras de FVPTC, hsa-miR-222, -551b, -221 y -146b-3p estaban sobreexpresados de 10 a 14 veces en las muestras de FVPTC y hsa-miR-221*, -31* y -31) estaban sobreexpresados de 5 a 10 veces en las muestras de FVPTC. Entre los miARN que se expresaron a niveles medios
15 menores en las muestras de FVPTC, hsa-miR-7 y -873 estaban subexpresados de 10 a 20 veces en las muestras de FVPTC y hsa-miR-204, -7-2* y -199b-5p estaban subexpresados de 5 a 10 veces en las muestras FVPTC.

Tabla 8. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FVPTC y de NOR. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar.

miARN	NOR		FVPTC		FVPTC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-146b-5p	7,54	0,54	13,20	1,09	8,62E-05	5,66	50,5
hsa-miR-222	5,87	0,13	9,66	0,79	7,99E-05	3,79	13,8
hsa-miR-551b	5,24	0,48	8,99	0,76	1,64E-04	3,75	13,4
hsa-miR-221	6,75	0,27	10,19	0,98	5,17E-04	3,44	10,9
hsa-miR-146b-3p	-0,93	0,25	2,46	1,30	2,17E-03	3,39	10,5
hsa-miR-221*	5,03	0,35	8,06	0,85	5,98E-04	3,03	8,2
hsa-miR-31*	6,00	0,62	8,47	1,06	6,94E-03	2,46	5,5
hsa-miR-31	7,66	0,63	10,06	1,12	9,65E-03	2,40	5,3

ES 2 629 890 T3

miARN	NOR		FVPTC		FVPTC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-222*	-1,15	0,34	0,85	0,42	3,21E-04	2,00	4,0
hsa-miR-503	4,49	0,24	6,07	1,04	2,58E-02	1,57	3,0
hsa-miR-34a	10,87	0,11	12,33	0,27	5,15E-05	1,46	2,7
hsa-miR-21	13,52	0,47	14,94	0,64	1,18E-02	1,42	2,7
hsa-miR-181b	8,08	0,58	9,48	0,84	3,36E-02	1,40	2,6
hsa-miR-34a*	3,71	0,15	4,76	0,31	8,68E-04	1,05	2,1
hsa-miR-29c*	7,86	0,25	6,86	0,34	3,09E-03	-1,00	2,0
hsa-miR-30c	11,51	0,24	10,51	0,51	1,21E-02	-1,01	2,0
hsa-miR-210	6,28	0,41	5,26	0,39	1,12E-02	-1,02	2,0
hsa-miR-362-3p	6,25	0,35	5,23	0,41	8,68E-03	-1,03	2,0
hsa-miR-193b*	4,44	0,44	3,41	0,46	1,75E-02	-1,03	2,0
hsa-miR-532-3p	6,16	0,20	5,10	0,09	5,91E-05	-1,06	2,1
hsa-miR-136	3,60	0,47	2,50	0,44	1,41E-02	-1,10	2,1
hsa-miR-199a-5p	10,41	0,25	9,31	0,27	1,03E-03	-1,10	2,1
hsa-miR-455-5p	4,70	0,09	3,57	0,63	1,21E-02	-1,13	2,2
hsa-miR-214	9,59	0,15	8,46	0,48	3,98E-03	-1,14	2,2
hsa-miR-377	4,48	0,60	3,32	0,35	1,54E-02	-1,16	2,2
hsa-miR-329	1,45	0,43	0,28	0,26	3,62E-03	-1,17	2,2
hsa-miR-495	3,64	0,76	2,45	0,45	3,56E-02	-1,19	2,3
hsa-miR-199a-3p	12,04	0,17	10,82	0,41	1,50E-03	-1,21	2,3
hsa-miR-369-5p	2,10	0,30	0,89	0,48	5,32E-03	-1,21	2,3
hsa-miR-652	6,64	0,19	5,43	0,43	2,14E-03	-1,21	2,3
hsa-miR-139-5p	6,80	0,26	5,57	0,68	1,51E-02	-1,23	2,3
hsa-miR-214*	4,54	0,23	3,31	0,30	5,87E-04	-1,23	2,3
hsa-miR-148a	11,27	0,26	10,02	0,33	9,76E-04	-1,24	2,4
hsa-miR-148a*	1,75	0,37	0,48	0,48	5,82E-03	-1,28	2,4
hsa-miR-22*	5,56	0,65	4,29	0,52	2,22E-02	-1,28	2,4
hsa-miR-143	8,85	0,35	7,56	0,83	2,92E-02	-1,28	2,4

ES 2 629 890 T3

miARN	NOR		FVPTC		FVPTC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-337-5p	3,33	0,35	2,04	0,52	6,37E-03	-1,29	2,4
hsa-miR-145	11,11	0,39	9,81	0,83	3,00E-02	-1,29	2,5
hsa-miR-144	8,24	0,32	6,93	0,46	3,39E-03	-1,31	2,5
hsa-miR-144*	6,62	0,32	5,25	1,07	4,89E-02	-1,38	2,6
hsa-miR-154	3,92	0,39	2,54	0,38	2,26E-03	-1,38	2,6
hsa-miR-379	3,13	0,51	1,74	0,86	3,16E-02	-1,39	2,6
hsa-miR-345	4,50	0,63	3,11	0,68	2,39E-02	-1,39	2,6
hsa-miR-376c	6,27	0,41	4,84	0,47	3,70E-03	-1,43	2,7
hsa-miR-654-3p	3,97	0,25	2,50	0,40	7,43E-04	-1,47	2,8
hsa-miR-152	7,88	0,23	6,38	0,23	8,99E-05	-1,50	2,8
hsa-miR-299-5p	3,80	0,43	2,29	0,48	3,53E-03	-1,51	2,8
hsa-miR-9	1,92	0,34	0,41	0,75	1,04E-02	-1,51	2,8
hsa-miR-381	4,34	0,54	2,81	0,74	1,53E-02	-1,54	2,9
hsa-miR-193b	8,34	0,80	6,75	0,59	1,90E-02	-1,58	3,0
hsa-miR-1915*	0,74	0,45	-0,87	0,78	1,17E-02	-1,60	3,0
hsa-miR-551b*	0,88	1,01	-0,79	0,69	3,42E-02	-1,67	3,2
hsa-miR-136*	3,09	0,50	1,39	0,40	1,87E-03	-1,70	3,2
hsa-miR-376a	5,80	0,39	4,10	0,40	9,12E-04	-1,71	3,3
hsa-miR-138	6,63	0,55	4,85	0,81	1,07E-02	-1,78	3,4
hsa-miR-639	0,53	1,01	-1,31	0,68	2,38E-02	-1,83	3,6
hsa-miR-365	9,80	0,45	7,90	0,40	7,41E-04	-1,90	3,7
hsa-miR-876-3p	2,91	0,40	0,79	0,91	5,28E-03	-2,12	4,4
hsa-miR-129-5p	1,45	0,57	-0,79	1,02	8,52E-03	-2,24	4,7
hsa-miR-199b-5p	9,67	0,16	7,31	0,64	3,76E-04	-2,36	5,1
hsa-miR-7-2*	4,72	0,59	1,75	1,62	1,38E-02	-2,97	7,8
hsa-miR-204	8,70	0,83	5,44	2,07	2,63E-02	-3,27	9,6
hsa-miR-873	4,26	0,29	0,89	1,45	3,88E-03	-3,37	10,3
hsa-miR-7	11,38	0,51	7,22	2,56	1,90E-02	-4,16	17,9

EJEMPLO 7

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL TEJIDO TIROIDEO NORMAL Y EL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

5 Se expresó un total de 415 miARN humanos por encima del nivel de fondo en las muestras de tejido tiroideo normal, representando un 48% de los miARN humanos presentes en las matrices. Se expresó un total de 330 miARN por encima del nivel de fondo en la muestra de cáncer anaplásico de tiroides, representando un 38% de los miARN presentes en las matrices.

10 Un total de 178 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras normales y el espécimen de carcinoma anaplásico de tiroides ($p < 0,05$). Entre estos, 32 miARN estaban sobreexpresados (dif. Log2 (ATC frente a NOR) ≥ 1) y 124 estaban subexpresados (dif Log2 (ATC frente a NOR) ≤ 1) en al menos 2 veces en ATC en comparación con NOR. De estos, hsa-miR-582-3p y hsa-miR-9* estaban sobreexpresados de 30 a 40 veces en la muestra de ATC, hsa-miR-582-5p, -34c-5p, 124 estaban sobreexpresados de 10 a 20 veces en la muestra de ATC y hsa-miR-9, -34b, -21 y -210 estaban sobreexpresados de 5 a 10 veces en la muestra de ATC (tabla 9). Entre los miARN que se expresaron a niveles medios menores en la muestra de ATC, ocho (miR-429, -141, -200c, 200a, -200b, -135b, -135a y -205) estaban subexpresados de 100 a 420 veces, hsa-miR-138 y hsa-miR-7-2* estaban subexpresados de 50 a 100 veces y veintidós miARN se expresaron a niveles entre 10 y 40 veces menores en el espécimen de ATC en comparación con las muestras NOR (tabla 9).

Tabla 9. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de ATC y de NOR. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar.

miARN	NOR		ATC	ATC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE		prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-582-3p	-1,21	0,32	3,97	6,88E-04	5,18	36,3
hsa-miR-9*	2,09	0,66	7,14	6,51E-03	5,05	33,2
hsa-miR-582-5p	4,27	0,39	8,42	2,40E-03	4,15	17,7
hsa-miR-34c-5p	3,81	0,36	7,37	3,18E-03	3,55	11,7
hsa-miR-124	0,64	0,46	4,16	6,56E-03	3,52	11,5
hsa-miR-9	1,92	0,34	5,05	3,66E-03	3,13	8,7
hsa-miR-34b	1,95	0,51	4,65	1,81E-02	2,70	6,5
hsa-miR-21	13,52	0,47	16,00	1,84E-02	2,48	5,6
hsa-miR-210	6,28	0,41	8,74	1,25E-02	2,45	5,5
hsa-miR-592	2,46	0,28	4,74	5,25E-03	2,28	4,9
hsa-miR-34b*	6,54	0,12	8,43	7,36E-04	1,89	3,7
hsa-miR-10a	8,66	0,40	10,38	3,16E-02	1,72	3,3
hsa-miR-153	2,34	0,28	3,92	1,50E-02	1,58	3,0
hsa-miR-769-5p	4,90	0,24	6,42	1,08E-02	1,52	2,9
hsa-miR-550*	2,80	0,18	4,14	7,27E-03	1,34	2,5
hsa-miR-30a*	8,99	0,37	10,32	4,79E-02	1,33	2,5
hsa-miR-149	3,96	0,22	5,28	1,25E-02	1,32	2,5
hsa-miR-449a	3,23	0,21	4,52	1,17E-02	1,29	2,4
hsa-miR-30a	12,09	0,31	13,36	3,57E-02	1,27	2,4
hsa-miR-873	4,26	0,29	5,52	3,14E-02	1,26	2,4
hsa-miR-132	6,00	0,15	7,21	5,18E-03	1,21	2,3

miARN	NOR		ATC	ATC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE		prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-191*	3,42	0,27	4,58	3,01E-02	1,16	2,2
hsa-miR-656	0,48	0,26	1,64	2,72E-02	1,16	2,2
hsa-miR-330-3p	4,00	0,04	5,15	1,78E-04	1,15	2,2
hsa-miR-1201	1,35	0,21	2,48	1,69E-02	1,13	2,2
hsa-miR-769-3p	2,04	0,20	3,15	1,57E-02	1,11	2,2
hsa-let-7b*	1,31	0,14	2,41	5,36E-03	1,10	2,1
hsa-miR-431*	1,38	0,23	2,46	2,45E-02	1,09	2,1
hsa-miR-1238	3,64	0,23	4,72	2,45E-02	1,08	2,1
hsa-let-7f-1*	1,41	0,12	2,48	3,84E-03	1,07	2,1
hsa-miR-425*	3,06	0,27	4,08	4,45E-02	1,02	2,0
hsa-miR-519d	0,74	0,21	1,74	2,42E-02	1,00	2,0
hsa-miR-30e*	8,03	0,28	7,03	4,75E-02	-1,00	2,0
hsa-miR-7-1*	4,85	0,15	3,84	9,18E-03	-1,01	2,0
hsa-miR-16-2*	3,48	0,10	2,46	2,96E-03	-1,02	2,0
hsa-miR-361-3p	7,35	0,12	6,33	5,16E-03	-1,03	2,0
hsa-miR-1271	4,37	0,19	3,33	1,60E-02	-1,03	2,0
hsa-miR-338-5p	2,10	0,17	1,05	1,07E-02	-1,06	2,1
hsa-miR-574-3p	6,79	0,11	5,72	3,21E-03	-1,07	2,1
hsa-miR-30c-1*	3,43	0,11	2,37	3,00E-03	-1,07	2,1
hsa-miR-624*	2,34	0,17	1,27	1,05E-02	-1,07	2,1
hsa-miR-151-3p	7,63	0,21	6,52	1,73E-02	-1,10	2,1
hsa-let-7d	12,26	0,22	11,15	1,99E-02	-1,12	2,2
hsa-miR-192	7,92	0,21	6,79	1,62E-02	-1,13	2,2
hsa-let-7f	14,71	0,25	13,56	2,54E-02	-1,15	2,2
hsa-miR-152	7,88	0,23	6,73	2,11E-02	-1,15	2,2
hsa-miR-628-5p	4,41	0,12	3,25	2,99E-03	-1,16	2,2
hsa-miR-146b-3p	-0,93	0,25	-2,10	2,34E-02	-1,18	2,3
hsa-miR-19a	8,30	0,13	7,12	4,24E-03	-1,18	2,3
hsa-miR-455-3p	6,91	0,12	5,69	2,94E-03	-1,22	2,3
hsa-miR-93	8,83	0,24	7,61	1,87E-02	-1,23	2,3
hsa-miR-652	6,64	0,19	5,34	9,13E-03	-1,30	2,5
hsa-miR-1471	4,55	0,27	3,24	2,35E-02	-1,30	2,5
hsa-miR-214	9,59	0,15	8,28	4,62E-03	-1,31	2,5

miARN	NOR		ATC	ATC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE		prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-214*	4,54	0,23	3,23	1,42E-02	-1,31	2,5
hsa-miR-628-3p	3,68	0,24	2,32	1,43E-02	-1,36	2,6
hsa-miR-10b	9,05	0,24	7,70	1,55E-02	-1,36	2,6
hsa-miR-101*	2,81	0,23	1,44	1,32E-02	-1,37	2,6
hsa-miR-130a	11,60	0,31	10,22	2,80E-02	-1,38	2,6
hsa-miR-30b*	4,51	0,11	3,11	1,50E-03	-1,39	2,6
hsa-miR-30e	9,84	0,26	8,44	1,64E-02	-1,40	2,6
hsa-miR-29c	13,27	0,21	11,87	9,34E-03	-1,40	2,6
hsa-miR-138-2*	2,44	0,25	1,03	1,54E-02	-1,42	2,7
hsa-miR-374b	8,47	0,18	7,05	6,07E-03	-1,42	2,7
hsa-miR-30d	10,39	0,18	8,94	5,49E-03	-1,45	2,7
hsa-miR-194	6,65	0,22	5,17	9,14E-03	-1,48	2,8
hsa-miR-668	-0,59	0,34	-2,09	2,96E-02	-1,51	2,8
hsa-miR-192*	2,15	0,28	0,63	1,67E-02	-1,52	2,9
hsa-miR-423-5p	7,13	0,09	5,61	6,53E-04	-1,52	2,9
hsa-miR-1826	5,89	0,33	4,37	2,59E-02	-1,53	2,9
hsa-miR-215	6,16	0,28	4,58	1,47E-02	-1,57	3,0
hsa-miR-186	7,19	0,27	5,62	1,40E-02	-1,58	3,0
hsa-miR-424*	3,82	0,28	2,24	1,49E-02	-1,58	3,0
hsa-let-7g	13,44	0,18	11,83	3,81E-03	-1,60	3,0
hsa-miR-193b*	4,44	0,44	2,81	4,42E-02	-1,63	3,1
hsa-miR-199a-5p	10,41	0,25	8,77	1,02E-02	-1,64	3,1
hsa-miR-92a	9,43	0,12	7,77	1,13E-03	-1,66	3,2
hsa-miR-767-5p	0,57	0,17	-1,10	3,23E-03	-1,67	3,2
hsa-miR-374a	9,21	0,22	7,52	6,08E-03	-1,69	3,2
hsa-miR-199b-5p	9,67	0,16	7,97	2,44E-03	-1,70	3,2
hsa-miR-29c*	7,86	0,25	6,15	8,89E-03	-1,71	3,3
hsa-miR-219-5p	3,84	0,31	2,13	1,67E-02	-1,71	3,3
hsa-miR-665	3,57	0,46	1,87	4,48E-02	-1,71	3,3
hsa-miR-98	8,93	0,29	7,22	1,35E-02	-1,71	3,3
hsa-miR-32	4,42	0,32	2,63	1,60E-02	-1,79	3,5
hsa-miR-29b-2*	2,05	0,28	0,24	1,01E-02	-1,81	3,5
hsa-miR-30d*	2,94	0,23	1,12	5,64E-03	-1,82	3,5

ES 2 629 890 T3

miARN	NOR		ATC	ATC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE		prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-151-5p	11,05	0,25	9,21	6,98E-03	-1,84	3,6
hsa-miR-17*	5,45	0,45	3,60	3,44E-02	-1,84	3,6
hsa-miR-1301	0,99	0,35	-0,92	1,66E-02	-1,92	3,8
hsa-miR-95	8,36	0,53	6,41	4,68E-02	-1,95	3,9
hsa-miR-1208	2,84	0,36	0,87	1,64E-02	-1,96	3,9
hsa-miR-101	9,47	0,24	7,49	4,90E-03	-1,97	3,9
hsa-miR-7	11,38	0,51	9,39	3,99E-02	-1,98	4,0
hsa-miR-1180	2,38	0,14	0,37	9,38E-04	-2,01	4,0
hsa-let-7i	14,01	0,31	11,99	9,81E-03	-2,02	4,1
hsa-miR-1270	2,09	0,22	0,05	3,75E-03	-2,04	4,1
hsa-let-7g*	-0,08	0,50	-2,14	3,50E-02	-2,06	4,2
hsa-miR-26b	12,58	0,26	10,52	5,54E-03	-2,06	4,2
hsa-miR-365	9,80	0,45	7,72	2,56E-02	-2,08	4,2
hsa-miR-203	5,95	0,57	3,85	4,60E-02	-2,09	4,3
hsa-miR-744	5,09	0,12	2,84	4,85E-04	-2,25	4,7
hsa-miR-874	7,04	0,24	4,78	3,53E-03	-2,26	4,8
hsa-miR-148a*	1,75	0,37	-0,55	1,17E-02	-2,31	4,9
hsa-let-7c	12,99	0,19	10,68	1,75E-03	-2,31	5,0
hsa-miR-148b	9,01	0,40	6,69	1,35E-02	-2,32	5,0
hsa-miR-346	0,98	0,17	-1,38	1,06E-03	-2,36	5,1
hsa-miR-542-5p	6,26	0,30	3,91	5,96E-03	-2,36	5,1
hsa-miR-455-5p	4,70	0,09	2,32	1,83E-04	-2,37	5,2
hsa-miR-26a	12,78	0,23	10,36	2,56E-03	-2,42	5,3
hsa-miR-20a*	4,96	0,36	2,51	8,79E-03	-2,44	5,4
hsa-miR-542-3p	5,78	0,29	3,33	4,84E-03	-2,45	5,5
hsa-miR-424	10,03	0,50	7,56	2,18E-02	-2,46	5,5
hsa-miR-30b	12,22	0,28	9,75	4,09E-03	-2,48	5,6
hsa-miR-551b	5,24	0,48	2,61	1,65E-02	-2,63	6,2
hsa-miR-143*	4,15	0,36	1,36	6,18E-03	-2,79	6,9
hsa-miR-345	4,50	0,63	1,63	2,61E-02	-2,88	7,3
hsa-miR-126	12,90	0,21	10,01	1,13E-03	-2,89	7,4
hsa-miR-100	12,09	0,35	9,15	5,03E-03	-2,94	7,7
hsa-miR-125b-2*	5,60	0,17	2,65	5,45E-04	-2,95	7,7

ES 2 629 890 T3

miARN	NOR		ATC	ATC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE		prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1469	2,18	0,70	-0,80	3,20E-02	-2,98	7,9
hsa-miR-422a	2,78	0,27	-0,25	2,09E-03	-3,03	8,1
hsa-miR-491-5p	1,89	0,17	-1,33	4,87E-04	-3,22	9,3
hsa-miR-1251	0,97	0,29	-2,26	2,08E-03	-3,23	9,4
hsa-miR-450a	5,36	0,44	1,98	6,34E-03	-3,38	10,4
hsa-miR-452	4,97	0,26	1,57	1,41E-03	-3,40	10,6
hsa-miR-126*	6,87	0,34	3,44	2,81E-03	-3,43	10,8
hsa-miR-486-5p	8,85	0,51	5,35	8,93E-03	-3,50	11,3
hsa-miR-224	5,97	0,07	2,46	2,48E-05	-3,51	11,4
hsa-let-7i*	3,60	0,44	0,07	5,56E-03	-3,53	11,5
hsa-miR-451	15,49	0,22	11,96	7,29E-04	-3,53	11,6
hsa-miR-143	8,85	0,35	5,31	2,93E-03	-3,54	11,7
hsa-miR-144*	6,62	0,32	3,04	2,06E-03	-3,59	12,0
hsa-miR-99a*	1,97	0,14	-1,76	1,50E-04	-3,72	13,2
hsa-miR-145*	6,15	0,36	2,37	2,53E-03	-3,78	13,8
hsa-miR-125b	14,25	0,19	10,44	3,62E-04	-3,81	14,0
hsa-miR-144	8,24	0,32	4,43	1,80E-03	-3,81	14,0
hsa-miR-218	8,86	0,27	5,04	1,10E-03	-3,82	14,1
hsa-miR-99a	11,86	0,17	8,00	2,39E-04	-3,87	14,6
hsa-miR-139-5p	6,80	0,26	2,79	7,91E-04	-4,01	16,1
hsa-miR-200a*	4,59	0,21	0,46	3,96E-04	-4,13	17,5
hsa-miR-145	11,11	0,39	6,78	2,14E-03	-4,32	20,0
hsa-miR-512-3p	4,77	0,48	0,39	3,76E-03	-4,38	20,8
hsa-miR-486-3p	2,60	1,12	-1,82	3,85E-02	-4,41	21,3
hsa-miR-200b*	5,18	0,30	0,48	7,91E-04	-4,70	26,0
hsa-miR-141*	3,63	0,39	-1,68	1,16E-03	-5,31	39,6
hsa-miR-7-2*	4,72	0,59	-1,00	3,21E-03	-5,72	52,9
hsa-miR-138	6,63	0,55	0,09	1,73E-03	-6,53	92,7
hsa-miR-205	5,13	0,14	-1,95	2,14E-05	-7,08	135,0
hsa-miR-135a	8,83	0,52	1,19	9,30E-04	-7,64	198,8
hsa-miR-135b	10,03	0,43	2,20	5,09E-04	-7,83	227,4
hsa-miR-200b	11,06	0,20	2,93	4,36E-05	-8,13	279,8
hsa-miR-200a	9,93	0,13	1,45	1,16E-05	-8,48	357,2

miARN	NOR		ATC	ATC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE		prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-200c	11,68	0,25	3,00	7,51E-05	-8,67	408,7
hsa-miR-141	11,19	0,42	2,51	3,35E-04	-8,68	411,2
hsa-miR-429	8,64	0,10	-0,05	5,15E-06	-8,69	413,4

EJEMPLO 8

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL TEJIDO TIROIDEO NORMAL Y EL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

5 Se expresó un total de 415 miARN humanos por encima del nivel de fondo en las muestras de tiroides normal, representando un 48% de los miARN humanos presentes en las matrices. Se expresó un total de 418 miARN por encima del nivel de fondo en las muestras de carcinoma medular de tiroides, representando un 48% de los miARN presentes en las matrices.

10 Un total de 165 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras normales y los carcinomas medulares de tiroides ($p < 0,05$) (tabla 10). Entre estos, 91 miARN estaban sobreexpresados (dif. Log2 (MTC frente a NOR) ≥ 1) y 30 estaban subexpresados (dif Log2 (MTC frente a NOR) ≤ 1) en al menos 2 veces en MTC en comparación con NOR. De estos, hsa-miR-375 y hsa-miR-124 estaban sobreexpresados entre 100 y 520 veces en las muestras de MTC, veintidós miARN estaban sobreexpresados de 10 a 54 veces en las muestras de MTC y treinta y un miARN estaban sobreexpresados de 5 a 10 veces en las muestras de MTC en comparación con las muestras NOR. Entre los miARN que se expresaron a niveles medios menores en las muestras de MTC, hsa-miR-31 y hsa-miR-31* estaban subexpresados en más de 10 veces en las muestras de MTC y seis miARN (hsa-miR-138, -7-2*, -204, -30a*, -30c-2* y -30a) estaban subexpresados de 5 a 10 veces en los especímenes de MTC (tabla 10).

Tabla 10. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de MTC y de NOR. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar.

miARN	NOR		MTC		MTC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-375	4,86	1,12	13,86	0,40	4,71E-05	9,01	515,1
hsa-miR-124	0,64	0,46	7,86	3,11	5,21E-03	7,22	149,4
hsa-miR-153	2,34	0,28	8,11	1,07	1,26E-04	5,77	54,5
hsa-miR-323-3p	1,27	1,48	6,93	0,13	1,33E-03	5,66	50,6
hsa-miR-410	2,89	1,19	8,20	0,14	6,54E-04	5,31	39,7
hsa-miR-592	2,46	0,28	7,50	1,19	3,85E-04	5,04	32,9
hsa-miR-487b	4,75	0,63	9,75	0,19	4,62E-05	5,00	32,0
hsa-miR-409-3p	2,35	1,61	7,21	0,31	3,96E-03	4,87	29,2
hsa-miR-539	1,69	0,51	6,53	0,34	3,23E-05	4,83	28,5
hsa-miR-433	-0,64	0,60	4,13	0,61	1,46E-04	4,77	27,3
hsa-miR-432	2,98	0,71	7,61	0,36	1,58E-04	4,63	24,7
hsa-miR-409-5p	0,42	0,53	4,92	0,15	3,23E-05	4,50	22,6
hsa-miR-183	6,09	0,54	10,49	0,69	2,13E-04	4,40	21,2
hsa-miR-758	1,00	0,63	5,04	0,13	1,22E-04	4,03	16,4
hsa-miR-382	2,57	0,59	6,53	0,24	1,16E-04	3,96	15,6

ES 2 629 890 T3

miARN	NOR		MTC		MTC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-487a	0,85	0,93	4,79	0,32	1,00E-03	3,94	15,3
hsa-miR-183*	0,43	0,40	4,36	0,40	5,10E-05	3,93	15,2
hsa-miR-485-5p	0,22	0,44	4,03	0,40	7,66E-05	3,81	14,0
hsa-miR-889	0,00	0,19	3,79	0,54	4,36E-05	3,79	13,9
hsa-miR-127-3p	5,22	0,57	8,88	0,37	2,12E-04	3,66	12,7
hsa-miR-182	2,28	0,58	5,90	0,30	1,93E-04	3,63	12,3
hsa-miR-96	7,46	0,37	11,01	0,48	1,07E-04	3,55	11,7
hsa-miR-485-3p	0,94	0,89	4,27	0,37	1,83E-03	3,33	10,1
hsa-miR-136*	3,09	0,50	6,41	0,51	3,53E-04	3,32	10,0
hsa-miR-890	-0,66	0,49	2,63	1,99	2,22E-02	3,29	9,8
hsa-miR-495	3,64	0,76	6,93	0,28	8,90E-04	3,29	9,8
hsa-miR-543	2,07	0,93	5,30	0,05	2,10E-03	3,23	9,4
hsa-miR-9*	2,09	0,66	5,31	1,78	1,93E-02	3,21	9,3
hsa-miR-431	1,78	1,51	5,00	1,06	2,65E-02	3,21	9,3
hsa-miR-369-5p	2,10	0,30	5,27	0,72	4,65E-04	3,17	9,0
hsa-miR-376a*	1,53	0,33	4,63	0,44	1,18E-04	3,10	8,6
hsa-miR-379	3,13	0,51	6,20	0,14	1,73E-04	3,07	8,4
hsa-miR-377	4,48	0,60	7,51	0,55	1,02E-03	3,03	8,2
hsa-miR-10a	8,66	0,40	11,69	0,52	3,28E-04	3,03	8,2
hsa-miR-136	3,60	0,47	6,61	0,51	4,48E-04	3,01	8,0
hsa-miR-381	4,34	0,54	7,34	0,33	3,96E-04	2,99	8,0
hsa-miR-132	6,00	0,15	8,97	1,15	3,28E-03	2,97	7,8
hsa-miR-376c	6,27	0,41	9,21	0,81	1,39E-03	2,94	7,7
hsa-miR-154	3,92	0,39	6,86	0,17	6,85E-05	2,94	7,7
hsa-miR-221	6,75	0,27	9,68	0,79	8,60E-04	2,93	7,6
hsa-miR-377*	0,16	0,39	2,94	0,16	9,44E-05	2,78	6,9
hsa-miR-9	1,92	0,34	4,69	1,56	1,66E-02	2,77	6,8
hsa-miR-376a	5,80	0,39	8,51	0,67	1,05E-03	2,70	6,5
hsa-miR-329	1,45	0,43	4,13	0,15	1,67E-04	2,68	6,4
hsa-miR-411	2,19	0,44	4,80	0,24	2,66E-04	2,61	6,1
hsa-miR-335	6,48	0,33	9,06	1,56	2,08E-02	2,58	6,0
hsa-miR-7	11,38	0,51	13,88	0,95	6,11E-03	2,50	5,7
hsa-miR-1301	0,99	0,35	3,45	0,62	1,09E-03	2,46	5,5

ES 2 629 890 T3

miARN	NOR		MTC		MTC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-369-3p	0,42	0,36	2,85	0,71	1,82E-03	2,43	5,4
hsa-miR-493*	2,96	0,54	5,39	0,45	1,52E-03	2,43	5,4
hsa-miR-154*	2,47	0,92	4,83	0,62	1,25E-02	2,36	5,1
hsa-miR-370	2,41	0,50	4,77	0,36	1,02E-03	2,35	5,1
hsa-miR-330-3p	4,00	0,04	6,34	0,46	1,34E-04	2,34	5,1
hsa-miR-654-3p	3,97	0,25	6,30	0,51	4,55E-04	2,33	5,0
hsa-miR-132*	3,33	0,54	5,58	1,13	1,61E-02	2,25	4,8
hsa-miR-222	5,87	0,13	8,06	0,71	1,53E-03	2,18	4,5
hsa-miR-10a*	1,64	0,08	3,82	0,57	5,66E-04	2,18	4,5
hsa-miR-1185	0,91	0,24	3,03	0,54	8,66E-04	2,11	4,3
hsa-miR-216a	-0,17	0,41	1,88	0,79	6,21E-03	2,06	4,2
hsa-miR-7-1*	4,85	0,15	6,88	0,44	3,26E-04	2,03	4,1
hsa-miR-337-5p	3,33	0,35	5,33	0,33	6,01E-04	2,00	4,0
hsa-miR-182*	0,03	0,20	2,00	0,20	4,96E-05	1,97	3,9
hsa-miR-376b	1,52	0,42	3,45	1,39	4,32E-02	1,93	3,8
hsa-miR-338-3p	7,41	0,48	9,34	0,35	2,08E-03	1,93	3,8
hsa-miR-221*	5,03	0,35	6,93	0,33	7,96E-04	1,90	3,7
hsa-miR-668	-0,59	0,34	1,30	0,42	1,20E-03	1,89	3,7
hsa-miR-582-5p	4,27	0,39	6,13	0,18	6,29E-04	1,86	3,6
hsa-miR-663b	2,05	0,54	3,88	1,00	2,54E-02	1,83	3,6
hsa-miR-598	6,22	0,44	7,98	0,33	2,27E-03	1,76	3,4
hsa-miR-301a	5,82	0,22	7,56	0,34	4,35E-04	1,74	3,3
hsa-miR-335*	2,05	0,24	3,78	0,88	1,19E-02	1,73	3,3
hsa-miR-326	1,90	0,22	3,61	0,14	7,52E-05	1,71	3,3
hsa-miR-429	8,64	0,10	10,32	0,28	9,10E-05	1,68	3,2
hsa-miR-656	0,48	0,26	2,09	0,62	4,97E-03	1,61	3,0
hsa-miR-642	-0,92	0,34	0,65	0,41	2,47E-03	1,57	3,0
hsa-miR-431*	1,38	0,23	2,93	0,05	9,91E-05	1,55	2,9
hsa-miR-212	4,43	0,21	5,93	0,76	1,18E-02	1,50	2,8
hsa-miR-299-3p	1,65	0,31	3,11	0,45	3,83E-03	1,46	2,7
hsa-miR-299-5p	3,80	0,43	5,22	0,48	9,19E-03	1,42	2,7
hsa-miR-582-3p	-1,21	0,32	0,19	0,32	2,17E-03	1,41	2,7
hsa-miR-181c*	3,92	0,47	5,32	0,15	4,54E-03	1,40	2,6

ES 2 629 890 T3

miARN	NOR		MTC		MTC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-181c	7,07	0,37	8,44	0,26	2,93E-03	1,37	2,6
hsa-miR-200a	9,93	0,13	11,26	0,29	3,98E-04	1,33	2,5
hsa-miR-654-5p	2,99	0,39	4,30	0,31	4,98E-03	1,31	2,5
hsa-miR-324-5p	7,97	0,19	9,24	0,04	9,68E-05	1,27	2,4
hsa-miR-24-1*	5,38	0,10	6,56	0,18	9,92E-05	1,18	2,3
hsa-miR-337-3p	2,03	0,33	3,15	0,43	1,12E-02	1,12	2,2
hsa-miR-200a*	4,59	0,21	5,71	0,26	1,44E-03	1,12	2,2
hsa-miR-200b	11,06	0,20	12,17	0,08	2,78E-04	1,11	2,2
hsa-let-7e	11,75	0,21	12,78	0,21	1,44E-03	1,03	2,0
hsa-miR-181d	5,85	0,44	6,86	0,09	1,19E-02	1,01	2,0
hsa-let-7d*	1,66	0,34	0,59	0,75	4,86E-02	-1,08	2,1
hsa-let-7g	13,44	0,18	12,32	0,43	4,98E-03	-1,12	2,2
hsa-miR-126	12,90	0,21	11,72	0,25	1,04E-03	-1,18	2,3
hsa-miR-20b	8,20	0,29	7,02	0,70	2,62E-02	-1,19	2,3
hsa-miR-205	5,13	0,14	3,92	0,71	1,82E-02	-1,21	2,3
hsa-miR-625	5,52	0,34	4,29	0,64	2,02E-02	-1,23	2,3
hsa-miR-152	7,88	0,23	6,62	0,52	7,12E-03	-1,26	2,4
hsa-miR-1270	2,09	0,22	0,79	0,81	2,61E-02	-1,30	2,5
hsa-miR-30c	11,51	0,24	10,16	0,57	7,44E-03	-1,35	2,6
hsa-miR-30e*	8,03	0,28	6,67	0,55	7,04E-03	-1,36	2,6
hsa-miR-363	6,85	0,30	5,49	0,86	2,99E-02	-1,36	2,6
hsa-let-7i	14,01	0,31	12,62	0,95	3,66E-02	-1,39	2,6
hsa-miR-126*	6,87	0,34	5,45	0,16	1,22E-03	-1,41	2,7
hsa-miR-100	12,09	0,35	10,63	0,66	1,19E-02	-1,46	2,8
hsa-miR-455-3p	6,91	0,12	5,44	1,18	4,95E-02	-1,48	2,8
hsa-miR-542-3p	5,78	0,29	4,19	1,06	3,18E-02	-1,59	3,0
hsa-miR-139-5p	6,80	0,26	5,21	0,90	1,83E-02	-1,59	3,0
hsa-miR-345	4,50	0,63	2,88	0,99	4,31E-02	-1,62	3,1
hsa-let-7i*	3,60	0,44	1,85	0,98	2,29E-02	-1,75	3,4
hsa-miR-450a	5,36	0,44	3,51	0,77	9,42E-03	-1,85	3,6
hsa-miR-551b	5,24	0,48	3,35	1,29	3,99E-02	-1,88	3,7
hsa-miR-144	8,24	0,32	6,21	0,85	6,40E-03	-2,03	4,1
hsa-miR-30a	12,09	0,31	9,76	1,51	2,66E-02	-2,33	5,0

miARN	NOR		MTC		MTC frente a NOR		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-30c-2*	6,15	0,27	3,81	1,75	4,18E-02	-2,33	5,0
hsa-miR-30a*	8,99	0,37	6,59	1,57	2,88E-02	-2,40	5,3
hsa-miR-204	8,70	0,83	6,03	1,35	2,21E-02	-2,68	6,4
hsa-miR-7-2*	4,72	0,59	1,55	2,02	2,83E-02	-3,17	9,0
hsa-miR-138	6,63	0,55	3,44	2,17	3,36E-02	-3,18	9,1
hsa-miR-31*	6,00	0,62	2,44	2,19	2,44E-02	-3,57	11,9
hsa-miR-31	7,66	0,63	3,63	2,73	3,23E-02	-4,03	16,3

EJEMPLO 9

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE LOS NÓDULOS TIROIDEOS HIPERPLÁSICOS Y ADENOMA FOLICULAR

5 Un total de 160 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras de nódulo hiperplásico y los adenomas foliculares ($p < 0,05$) (tabla 11). Entre estos, 11 miARN estaban sobreexpresados (dif. Log2 (FA frente a NOD) ≥ 1) y 128 estaban subexpresados (dif Log2 (FA frente a NOD) ≤ 1) en al menos 2 veces en muestras de FA en comparación con NOD. De estos, hsa-miR-1274a, -720 y -1274b estaban sobreexpresados de 5 a 6 veces en el FA en comparación con las muestras de NOD. Entre los miARN que se expresaron a niveles medios menores en las muestras de FA, hsa-miR-206 y hsa-miR-1202 estaban subexpresados de 20 a 50 veces en las muestras de FA, dieciséis miARN estaban subexpresados de 10 a 20 veces y cuarenta y siete miARN estaban subexpresados de 5 a 10 veces en los especímenes de FA en comparación con las muestras de NOD.

15 **Tabla 11.** MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FA y de NOD. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar.

miARN	NOD		FA		FA frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1274a	4,74	1,03	7,33	0,79	3,72E-03	2,59	6,0
hsa-miR-720	10,25	0,79	12,76	0,87	2,80E-03	2,51	5,7
hsa-miR-1274b	8,53	0,95	10,86	0,82	5,49E-03	2,33	5,0
hsa-miR-1260	6,50	0,87	8,62	0,71	5,13E-03	2,12	4,3
hsa-miR-182	1,79	0,79	3,85	1,11	1,69E-02	2,06	4,2
hsa-miR-96	7,09	0,38	8,94	0,88	6,06E-03	1,85	3,6
hsa-miR-1227	0,13	0,61	1,77	1,08	3,12E-02	1,64	3,1
hsa-miR-183	6,08	0,43	7,62	1,20	4,65E-02	1,54	2,9
hsa-miR-29b-1*	3,36	0,34	4,78	0,51	2,08E-03	1,42	2,7
hsa-miR-200c*	1,03	0,53	2,41	0,94	3,54E-02	1,38	2,6
hsa-miR-182*	-0,26	0,47	1,08	0,53	5,57E-03	1,34	2,5
hsa-miR-30c-2*	6,01	0,27	5,00	0,53	1,13E-02	-1,01	2,0
hsa-miR-513c	3,19	0,70	2,19	0,55	4,58E-02	-1,01	2,0

miARN	NOD		FA		FA frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1270	2,47	0,46	1,35	0,54	1,30E-02	-1,12	2,2
hsa-miR-320d	10,69	0,29	9,56	0,73	2,34E-02	-1,13	2,2
hsa-miR-1228	5,75	0,58	4,59	0,67	3,00E-02	-1,16	2,2
hsa-miR-28-3p	2,09	0,21	0,93	0,64	1,11E-02	-1,16	2,2
hsa-miR-320b	10,20	0,36	9,03	0,72	2,16E-02	-1,17	2,2
hsa-miR-320c	10,20	0,21	9,02	0,68	1,29E-02	-1,19	2,3
hsa-miR-130a	11,54	0,35	10,32	0,86	3,36E-02	-1,22	2,3
hsa-miR-513b	4,08	0,67	2,85	0,56	1,96E-02	-1,23	2,3
hsa-miR-501-3p	4,63	0,23	3,36	0,76	1,50E-02	-1,27	2,4
hsa-miR-10b*	3,33	0,58	2,05	0,49	8,73E-03	-1,28	2,4
hsa-miR-320a	9,16	0,27	7,87	0,70	1,09E-02	-1,29	2,4
hsa-miR-296-5p	4,51	0,68	3,19	0,33	6,47E-03	-1,31	2,5
hsa-miR-299-3p	1,73	0,56	0,33	0,73	1,64E-02	-1,40	2,6
hsa-miR-199a-5p	9,93	0,57	8,46	0,81	1,85E-02	-1,47	2,8
hsa-miR-557	6,23	0,77	4,74	0,33	5,73E-03	-1,49	2,8
hsa-miR-432	3,26	0,58	1,76	0,66	9,17E-03	-1,50	2,8
hsa-miR-1285	3,38	0,58	1,86	0,97	2,91E-02	-1,52	2,9
hsa-miR-602	3,88	0,51	2,36	0,50	2,87E-03	-1,52	2,9
hsa-miR-33b*	4,27	0,51	2,73	0,50	2,53E-03	-1,55	2,9
hsa-miR-1275	8,12	0,52	6,56	0,86	1,53E-02	-1,56	3,0
hsa-miR-199a-3p	11,61	0,24	10,02	0,83	8,00E-03	-1,59	3,0
hsa-miR-1307	3,37	0,39	1,77	1,06	2,50E-02	-1,60	3,0
hsa-miR-584	4,38	0,49	2,76	0,44	1,22E-03	-1,61	3,1
hsa-miR-516a-5p	3,63	0,99	2,00	0,46	1,34E-02	-1,63	3,1
hsa-miR-122	2,20	1,35	0,56	0,32	3,16E-02	-1,64	3,1
hsa-miR-525-5p	2,15	0,49	0,50	0,66	4,32E-03	-1,66	3,2
hsa-miR-769-3p	3,34	0,64	1,68	0,57	4,48E-03	-1,66	3,2
hsa-miR-379	2,70	0,88	1,02	0,89	2,51E-02	-1,68	3,2
hsa-miR-1244	2,06	0,85	0,37	0,82	1,89E-02	-1,69	3,2
hsa-miR-1306	2,97	0,34	1,23	0,76	4,09E-03	-1,74	3,3
hsa-miR-574-5p	7,52	0,63	5,79	0,68	5,47E-03	-1,74	3,3
hsa-miR-550	3,70	0,30	1,95	0,59	1,07E-03	-1,75	3,4
hsa-miR-125a-3p	7,33	0,40	5,56	0,75	3,92E-03	-1,77	3,4

miARN	NOD		FA		FA frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-760	4,31	0,36	2,54	0,81	5,08E-03	-1,77	3,4
hsa-miR-877*	4,73	0,40	2,93	0,51	6,85E-04	-1,81	3,5
hsa-miR-210	6,41	0,24	4,60	1,04	1,19E-02	-1,82	3,5
hsa-miR-23a*	4,50	0,50	2,67	0,90	8,55E-03	-1,82	3,5
hsa-miR-1249	5,93	0,74	4,05	0,56	3,22E-03	-1,88	3,7
hsa-miR-135a*	5,61	0,85	3,73	0,52	4,43E-03	-1,88	3,7
hsa-miR-518a-5p	2,05	0,65	0,15	0,53	1,90E-03	-1,90	3,7
hsa-miR-302c*	1,62	0,71	-0,29	0,50	2,04E-03	-1,91	3,8
hsa-miR-214	9,42	0,44	7,46	0,79	3,20E-03	-1,96	3,9
hsa-miR-614	2,05	0,67	0,08	0,94	9,60E-03	-1,97	3,9
hsa-miR-184	2,83	0,43	0,85	0,59	7,74E-04	-1,99	4,0
hsa-miR-1226*	5,72	0,46	3,70	0,47	3,51E-04	-2,03	4,1
hsa-miR-583	2,59	0,74	0,54	0,77	5,12E-03	-2,04	4,1
hsa-miR-654-5p	4,06	0,36	2,01	1,28	1,81E-02	-2,05	4,1
hsa-miR-1299	4,40	0,44	2,34	1,29	1,96E-02	-2,06	4,2
hsa-miR-639	0,97	0,48	-1,10	0,71	1,64E-03	-2,07	4,2
hsa-miR-513a-5p	5,52	0,43	3,44	0,48	2,74E-04	-2,08	4,2
hsa-miR-490-5p	3,39	0,29	1,30	0,94	3,97E-03	-2,09	4,3
hsa-miR-662	3,58	0,21	1,46	0,73	8,47E-04	-2,13	4,4
hsa-miR-1180	3,54	0,41	1,41	1,66	4,20E-02	-2,13	4,4
hsa-miR-1276	2,01	0,65	-0,15	1,61	4,10E-02	-2,16	4,5
hsa-miR-381	4,14	1,16	1,97	1,13	2,54E-02	-2,17	4,5
hsa-miR-1291	2,99	0,68	0,79	1,08	9,41E-03	-2,21	4,6
hsa-miR-422a	3,64	0,36	1,41	1,24	1,07E-02	-2,23	4,7
hsa-miR-200a*	4,34	0,33	2,10	1,76	4,24E-02	-2,24	4,7
hsa-miR-373*	3,17	0,97	0,91	1,67	4,86E-02	-2,26	4,8
hsa-miR-518e*	2,03	0,27	-0,25	1,15	6,49E-03	-2,28	4,8
hsa-miR-138-1*	1,32	0,49	-0,97	0,85	2,04E-03	-2,29	4,9
hsa-miR-518c*	2,24	0,52	-0,12	0,81	1,55E-03	-2,36	5,1
hsa-miR-1250	1,91	0,52	-0,48	1,27	9,84E-03	-2,39	5,3
hsa-miR-498	3,77	0,49	1,35	1,11	5,11E-03	-2,42	5,3
hsa-miR-526b	3,54	0,53	1,11	0,45	1,53E-04	-2,42	5,4
hsa-miR-424*	5,34	0,66	2,91	1,14	7,17E-03	-2,43	5,4

miARN	NOD		FA		FA frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-630	6,83	0,59	4,40	0,94	2,81E-03	-2,43	5,4
hsa-miR-490-3p	1,74	0,41	-0,70	0,93	1,87E-03	-2,44	5,4
hsa-miR-1208	3,69	0,27	1,22	0,79	5,97E-04	-2,46	5,5
hsa-miR-617	3,26	0,35	0,77	0,94	1,59E-03	-2,49	5,6
hsa-miR-575	10,16	0,66	7,66	0,68	8,67E-04	-2,49	5,6
hsa-miR-1246	9,63	1,16	7,09	1,23	1,63E-02	-2,53	5,8
hsa-miR-1224-5p	7,60	0,65	5,05	1,45	1,45E-02	-2,55	5,9
hsa-miR-298	1,93	0,38	-0,62	1,18	4,51E-03	-2,55	5,9
hsa-miR-371-5p	6,14	0,47	3,57	0,78	6,86E-04	-2,57	5,9
hsa-miR-127-5p	1,28	0,35	-1,31	0,88	9,54E-04	-2,58	6,0
hsa-miR-1228*	1,90	0,73	-0,70	1,35	1,07E-02	-2,60	6,1
hsa-miR-921	1,67	0,51	-0,94	0,88	1,19E-03	-2,61	6,1
hsa-miR-1915	10,06	0,49	7,41	0,57	1,59E-04	-2,65	6,3
hsa-miR-622	5,23	0,37	2,58	0,92	1,06E-03	-2,65	6,3
hsa-miR-202	7,06	0,56	4,38	0,70	4,36E-04	-2,68	6,4
hsa-miR-638	10,95	1,00	8,26	0,52	1,16E-03	-2,70	6,5
hsa-miR-1469	3,39	0,42	0,68	1,64	1,55E-02	-2,71	6,6
hsa-miR-188-5p	7,46	0,63	4,71	0,32	5,89E-05	-2,74	6,7
hsa-miR-631	3,97	0,56	1,22	1,73	1,91E-02	-2,75	6,7
hsa-miR-566	3,15	0,92	0,39	1,49	1,45E-02	-2,77	6,8
hsa-miR-1268	10,19	1,33	7,39	0,37	2,58E-03	-2,80	7,0
hsa-miR-1203	2,45	0,50	-0,36	1,20	3,47E-03	-2,80	7,0
hsa-miR-610	4,46	0,57	1,65	0,67	3,02E-04	-2,80	7,0
hsa-miR-623	4,95	0,55	2,14	0,90	9,42E-04	-2,81	7,0
hsa-miR-877	4,47	0,65	1,65	1,12	3,09E-03	-2,82	7,1
hsa-miR-616	1,69	0,53	-1,14	1,00	1,44E-03	-2,82	7,1
hsa-miR-939	8,91	0,42	6,06	0,56	6,59E-05	-2,85	7,2
hsa-miR-572	7,90	1,01	5,04	0,65	1,29E-03	-2,86	7,3
hsa-miR-940	8,91	0,72	6,05	0,76	7,02E-04	-2,86	7,3
hsa-miR-134	8,00	0,93	5,08	0,86	1,80E-03	-2,91	7,5
hsa-miR-516b	2,78	0,32	-0,14	0,79	2,30E-04	-2,91	7,5
hsa-miR-1471	5,53	0,37	2,62	1,29	3,42E-03	-2,92	7,5
hsa-miR-601	5,60	0,53	2,62	0,55	7,49E-05	-2,97	7,9

miARN	NOD		FA		FA frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-671-5p	7,24	0,57	4,25	0,59	1,16E-04	-2,99	7,9
hsa-miR-493	2,93	0,73	-0,12	1,07	1,91E-03	-3,05	8,3
hsa-miR-1915*	2,26	0,54	-0,82	1,08	1,30E-03	-3,08	8,5
hsa-miR-1225-5p	11,79	0,95	8,71	0,57	5,05E-04	-3,08	8,5
hsa-miR-34c-3p	1,72	0,30	-1,38	0,78	1,53E-04	-3,09	8,5
hsa-miR-1207-5p	11,83	1,05	8,69	0,76	1,20E-03	-3,14	8,8
hsa-miR-659	5,53	0,63	2,36	0,93	6,76E-04	-3,17	9,0
hsa-miR-1183	6,22	0,69	3,04	1,31	3,35E-03	-3,18	9,1
hsa-miR-1321	3,74	0,75	0,48	0,58	1,56E-04	-3,26	9,6
hsa-miR-551b*	2,72	0,65	-0,64	1,29	2,18E-03	-3,36	10,2
hsa-miR-199b-5p	9,26	0,23	5,87	1,73	6,41E-03	-3,38	10,4
hsa-miR-370	3,80	0,49	0,41	1,72	6,93E-03	-3,40	10,5
hsa-miR-934	2,09	0,71	-1,31	1,49	4,19E-03	-3,40	10,5
hsa-miR-150*	7,49	0,70	4,08	0,64	1,19E-04	-3,42	10,7
hsa-miR-483-5p	8,47	0,79	5,02	0,82	3,79E-04	-3,45	11,0
hsa-miR-765	6,63	0,70	3,01	1,05	6,05E-04	-3,62	12,3
hsa-miR-936	4,55	0,65	0,89	1,06	5,29E-04	-3,66	12,6
hsa-miR-648	4,14	0,46	0,45	1,38	1,44E-03	-3,69	12,9
hsa-miR-149*	4,68	0,59	0,84	1,62	2,93E-03	-3,85	14,4
hsa-miR-198	4,90	0,65	1,05	0,66	4,97E-05	-3,85	14,5
hsa-miR-92b*	2,96	0,56	-0,89	1,18	5,65E-04	-3,86	14,5
hsa-miR-1182	4,76	0,77	0,89	0,88	2,20E-04	-3,88	14,7
hsa-miR-187*	4,73	0,70	0,84	1,40	1,56E-03	-3,88	14,8
hsa-miR-1300	7,80	0,79	3,75	1,14	5,35E-04	-4,05	16,6
hsa-miR-663	8,63	0,75	4,45	1,10	3,47E-04	-4,18	18,1
hsa-miR-1202	13,75	0,81	9,38	0,66	4,28E-05	-4,37	20,7
hsa-miR-206	5,33	3,16	-0,30	1,16	7,27E-03	-5,63	49,6

EJEMPLO 10

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE LOS NÓDULOS TIROIDEOS HIPERPLÁSICOS Y EL CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES

5 Un total de 150 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras de nódulo hiperplásico y los especímenes de carcinoma folicular de tiroides ($p < 0,05$). Entre estos, 24 miARN estaban sobreexpresados (dif. Log2 (FTC frente a NOD) ≥ 1) y 126 estaban subexpresados (dif Log2 (FTC frente a NOD) ≤ 1) en al menos 2 veces en muestras de FTC en comparación con NOD (tabla 12). De estos, hsa-miR-1274a estaba sobreexpresado más de 10 veces en las muestras de FTC y seis miARN (hsa-miR-1274b, -1260, -720, -182, -142-3p

y -96) estaban sobreexpresados de 5 a 10 veces.

Tabla 12. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FTC y de NOD. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar.

miARN	NOD		FTC		FTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1274a	4,74	1,03	8,23	0,72	5,48E-04	3,49	11,2
hsa-miR-1274b	8,53	0,95	11,77	0,70	6,03E-04	3,24	9,4
hsa-miR-1260	6,50	0,87	9,49	0,60	4,85E-04	2,99	7,9
hsa-miR-720	10,25	0,79	13,21	0,64	4,31E-04	2,96	7,8
hsa-miR-182	1,79	0,79	4,50	1,38	1,03E-02	2,72	6,6
hsa-miR-142-3p	7,20	1,09	9,73	1,31	1,77E-02	2,53	5,8
hsa-miR-96	7,09	0,38	9,53	1,14	4,75E-03	2,44	5,4
hsa-miR-148a*	0,37	0,58	2,35	0,67	2,32E-03	1,98	3,9
hsa-miR-29b-1*	3,36	0,34	4,98	0,44	5,07E-04	1,62	3,1
hsa-miR-148a	10,18	0,47	11,79	0,72	6,39E-03	1,60	3,0
hsa-miR-183	6,08	0,43	7,67	1,17	3,69E-02	1,60	3,0
hsa-miR-181a*	3,26	0,41	4,80	0,73	7,38E-03	1,54	2,9
hsa-miR-141*	2,70	0,63	4,23	0,52	5,04E-03	1,54	2,9
hsa-miR-200c*	1,03	0,53	2,57	0,40	1,63E-03	1,53	2,9
hsa-miR-32	3,64	0,87	5,08	0,46	1,49E-02	1,44	2,7
hsa-miR-21*	4,43	0,17	5,87	0,74	7,26E-03	1,43	2,7
hsa-miR-182*	-0,26	0,47	1,12	0,70	1,17E-02	1,38	2,6
hsa-miR-340*	3,30	0,54	4,62	0,31	2,36E-03	1,32	2,5
hsa-miR-21	13,28	0,37	14,52	0,58	7,55E-03	1,24	2,4
hsa-miR-15a	10,48	0,47	11,65	0,39	4,37E-03	1,18	2,3
hsa-miR-34a	10,89	0,21	12,03	0,62	1,08E-02	1,13	2,2
hsa-miR-146a	6,97	0,24	8,10	0,68	1,64E-02	1,13	2,2
hsa-miR-340	4,68	0,47	5,80	0,41	6,46E-03	1,12	2,2
hsa-miR-15a*	0,91	0,35	1,93	0,52	1,22E-02	1,02	2,0
hsa-miR-23a*	4,50	0,50	3,50	0,33	8,30E-03	-1,00	2,0
hsa-miR-1910	-0,66	0,59	-1,67	0,19	7,75E-03	-1,01	2,0
hsa-let-7c*	0,97	0,24	-0,07	0,63	1,74E-02	-1,04	2,1
hsa-miR-100	11,66	0,24	10,62	0,75	3,38E-02	-1,04	2,1
hsa-miR-658	1,16	0,56	0,11	0,71	4,59E-02	-1,06	2,1
hsa-let-7g*	-0,02	0,56	-1,09	0,50	1,93E-02	-1,07	2,1

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		FTC		FTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-296-5p	4,51	0,68	3,43	0,39	2,04E-02	-1,08	2,1
hsa-miR-432	3,26	0,58	2,12	0,63	2,78E-02	-1,14	2,2
hsa-miR-1285	3,38	0,58	2,24	0,49	1,46E-02	-1,14	2,2
hsa-miR-501-3p	4,63	0,23	3,45	0,46	2,21E-03	-1,18	2,3
hsa-miR-1244	2,06	0,85	0,87	0,64	4,67E-02	-1,20	2,3
hsa-miR-99b*	2,95	0,29	1,74	0,46	2,55E-03	-1,21	2,3
hsa-miR-193b*	4,70	0,59	3,48	0,44	9,34E-03	-1,22	2,3
hsa-miR-509-5p	1,19	0,42	-0,04	0,93	4,58E-02	-1,23	2,4
hsa-miR-193a-5p	6,14	0,51	4,90	0,52	9,03E-03	-1,24	2,4
hsa-miR-1307	3,37	0,39	2,12	0,51	5,20E-03	-1,25	2,4
hsa-miR-125a-3p	7,33	0,40	6,09	0,69	1,54E-02	-1,25	2,4
hsa-miR-1306	2,97	0,34	1,71	0,64	9,63E-03	-1,26	2,4
hsa-miR-886-5p	0,16	0,98	-1,17	0,54	3,51E-02	-1,33	2,5
hsa-miR-550	3,70	0,30	2,37	0,52	2,71E-03	-1,33	2,5
hsa-miR-508-5p	0,24	1,03	-1,13	0,51	3,41E-02	-1,37	2,6
hsa-miR-708	2,61	0,40	1,22	1,04	4,23E-02	-1,38	2,6
hsa-miR-28-3p	2,09	0,21	0,68	0,93	2,21E-02	-1,41	2,7
hsa-miR-1249	5,93	0,74	4,52	0,53	1,22E-02	-1,42	2,7
hsa-miR-1208	3,69	0,27	2,25	0,60	3,20E-03	-1,44	2,7
hsa-miR-194*	1,50	0,63	-0,04	0,61	7,56E-03	-1,54	2,9
hsa-miR-486-3p	2,16	1,04	0,61	0,84	4,16E-02	-1,55	2,9
hsa-miR-1226*	5,72	0,46	4,16	0,57	3,03E-03	-1,56	3,0
hsa-miR-557	6,23	0,77	4,66	0,55	9,08E-03	-1,57	3,0
hsa-miR-639	0,97	0,48	-0,61	0,73	7,36E-03	-1,59	3,0
hsa-miR-33b*	4,27	0,51	2,68	0,47	1,80E-03	-1,60	3,0
hsa-miR-139-5p	6,89	0,32	5,29	1,11	2,82E-02	-1,60	3,0
hsa-miR-595	1,81	0,36	0,18	0,21	5,53E-05	-1,63	3,1
hsa-miR-422a	3,64	0,36	2,01	0,84	8,83E-03	-1,63	3,1
hsa-miR-769-3p	3,34	0,64	1,71	0,57	4,78E-03	-1,63	3,1
hsa-miR-214	9,42	0,44	7,78	1,27	4,54E-02	-1,63	3,1
hsa-miR-525-5p	2,15	0,49	0,52	0,56	2,60E-03	-1,64	3,1
hsa-miR-665	4,46	0,24	2,81	0,86	7,90E-03	-1,65	3,1
hsa-miR-654-5p	4,06	0,36	2,39	0,76	5,17E-03	-1,67	3,2

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		FTC		FTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1299	4,40	0,44	2,69	0,52	1,25E-03	-1,71	3,3
hsa-miR-122	2,20	1,35	0,49	0,58	3,58E-02	-1,71	3,3
hsa-miR-574-5p	7,52	0,63	5,80	0,57	3,45E-03	-1,73	3,3
hsa-miR-877	4,47	0,65	2,71	0,70	6,47E-03	-1,75	3,4
hsa-miR-877*	4,73	0,40	2,97	0,64	2,12E-03	-1,76	3,4
hsa-miR-138	6,61	0,71	4,85	1,20	3,68E-02	-1,76	3,4
hsa-miR-575	10,16	0,66	8,39	0,84	1,10E-02	-1,76	3,4
hsa-miR-513a-5p	5,52	0,43	3,73	0,42	3,91E-04	-1,80	3,5
hsa-miR-1469	3,39	0,42	1,59	0,92	9,05E-03	-1,80	3,5
hsa-miR-1180	3,54	0,41	1,72	0,88	6,77E-03	-1,82	3,5
hsa-miR-518e*	2,03	0,27	0,19	0,73	2,09E-03	-1,84	3,6
hsa-miR-1291	2,99	0,68	1,11	1,41	4,57E-02	-1,88	3,7
hsa-miR-1915	10,06	0,49	8,15	0,61	1,49E-03	-1,91	3,8
hsa-miR-124	1,52	1,06	-0,40	1,08	3,18E-02	-1,92	3,8
hsa-miR-617	3,26	0,35	1,34	0,73	1,94E-03	-1,92	3,8
hsa-miR-940	8,91	0,72	6,98	0,73	5,62E-03	-1,93	3,8
hsa-miR-616	1,69	0,53	-0,25	0,82	4,91E-03	-1,93	3,8
hsa-miR-662	3,58	0,21	1,65	0,44	9,39E-05	-1,94	3,8
hsa-miR-1246	9,63	1,16	7,69	0,96	2,84E-02	-1,94	3,8
hsa-miR-302c*	1,62	0,71	-0,34	0,94	1,08E-02	-1,95	3,9
hsa-miR-371-5p	6,14	0,47	4,16	0,71	2,00E-03	-1,99	4,0
hsa-miR-298	1,93	0,38	-0,08	0,87	3,78E-03	-2,01	4,0
hsa-miR-614	2,05	0,67	0,04	0,66	2,78E-03	-2,01	4,0
hsa-miR-640	1,49	0,46	-0,53	0,96	6,28E-03	-2,02	4,1
hsa-miR-601	5,60	0,53	3,56	0,85	4,14E-03	-2,04	4,1
hsa-miR-516b	2,78	0,32	0,74	0,84	2,68E-03	-2,04	4,1
hsa-miR-1303	1,71	0,56	-0,33	0,55	9,28E-04	-2,04	4,1
hsa-miR-188-5p	7,46	0,63	5,41	0,89	6,21E-03	-2,04	4,1
hsa-miR-370	3,80	0,49	1,75	0,74	2,09E-03	-2,05	4,1
hsa-miR-1308	10,04	0,87	7,97	0,57	3,51E-03	-2,07	4,2
hsa-miR-583	2,59	0,74	0,52	1,41	3,34E-02	-2,07	4,2
hsa-miR-200a*	4,34	0,33	2,23	1,29	1,61E-02	-2,12	4,3
hsa-miR-202	7,06	0,56	4,93	0,81	3,08E-03	-2,13	4,4

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		FTC		FTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1250	1,91	0,52	-0,21	0,49	3,94E-04	-2,13	4,4
hsa-miR-939	8,91	0,42	6,76	0,73	1,25E-03	-2,15	4,4
hsa-miR-610	4,46	0,57	2,28	0,91	4,36E-03	-2,18	4,5
hsa-miR-490-3p	1,74	0,41	-0,44	0,85	2,29E-03	-2,18	4,5
hsa-miR-1224-5p	7,60	0,65	5,41	0,82	3,46E-03	-2,19	4,6
hsa-miR-134	8,00	0,93	5,80	0,88	8,16E-03	-2,20	4,6
hsa-miR-1471	5,53	0,37	3,32	1,04	5,17E-03	-2,21	4,6
hsa-miR-200b*	4,90	0,29	2,61	1,38	1,47E-02	-2,29	4,9
hsa-miR-671-5p	7,24	0,57	4,95	1,00	4,84E-03	-2,29	4,9
hsa-miR-498	3,77	0,49	1,44	0,61	4,65E-04	-2,33	5,0
hsa-miR-518a-5p	2,05	0,65	-0,28	1,02	5,64E-03	-2,33	5,0
hsa-miR-526b	3,54	0,53	1,20	0,98	3,80E-03	-2,34	5,1
hsa-miR-1228*	1,90	0,73	-0,44	1,02	6,18E-03	-2,34	5,1
hsa-miR-622	5,23	0,37	2,89	0,99	2,95E-03	-2,35	5,1
hsa-miR-518c*	2,24	0,52	-0,12	0,50	2,22E-04	-2,36	5,1
hsa-miR-1268	10,19	1,33	7,82	0,51	7,46E-03	-2,37	5,2
hsa-miR-1915*	2,26	0,54	-0,14	0,90	2,30E-03	-2,40	5,3
hsa-miR-1276	2,01	0,65	-0,39	0,80	1,89E-03	-2,40	5,3
hsa-miR-1207-5p	11,83	1,05	9,42	0,95	8,58E-03	-2,41	5,3
hsa-miR-424*	5,34	0,66	2,93	1,11	6,68E-03	-2,41	5,3
hsa-miR-34c-3p	1,72	0,30	-0,70	0,62	1,92E-04	-2,42	5,4
hsa-miR-127-5p	1,28	0,35	-1,15	0,64	2,55E-04	-2,43	5,4
hsa-miR-921	1,67	0,51	-0,76	1,15	6,04E-03	-2,43	5,4
hsa-miR-150*	7,49	0,70	5,02	0,98	3,87E-03	-2,48	5,6
hsa-miR-1321	3,74	0,75	1,25	0,46	4,63E-04	-2,49	5,6
hsa-miR-1183	6,22	0,69	3,73	0,90	2,57E-03	-2,49	5,6
hsa-miR-490-5p	3,39	0,29	0,89	0,77	5,25E-04	-2,50	5,6
hsa-miR-659	5,53	0,63	3,03	1,18	6,73E-03	-2,50	5,6
hsa-miR-1225-5p	11,79	0,95	9,24	0,94	5,06E-03	-2,55	5,9
hsa-miR-638	10,95	1,00	8,39	0,59	1,91E-03	-2,56	5,9
hsa-miR-138-1*	1,32	0,49	-1,25	1,24	6,14E-03	-2,58	6,0
hsa-miR-1203	2,45	0,50	-0,22	1,05	2,43E-03	-2,67	6,3
hsa-miR-572	7,90	1,01	5,22	0,61	1,64E-03	-2,68	6,4

miARN	NOD		FTC		FTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-551b*	2,72	0,65	0,02	0,64	4,32E-04	-2,70	6,5
hsa-miR-483-5p	8,47	0,79	5,75	1,18	5,68E-03	-2,72	6,6
hsa-miR-566	3,15	0,92	0,32	0,98	3,15E-03	-2,83	7,1
hsa-miR-936	4,55	0,65	1,69	0,95	1,40E-03	-2,86	7,2
hsa-miR-623	4,95	0,55	2,08	0,72	3,08E-04	-2,88	7,3
hsa-miR-765	6,63	0,70	3,72	1,08	2,33E-03	-2,91	7,5
hsa-miR-493	2,93	0,73	-0,08	1,31	4,78E-03	-3,00	8,0
hsa-miR-648	4,14	0,46	1,11	1,21	2,26E-03	-3,02	8,1
hsa-miR-663	8,63	0,75	5,58	1,19	3,01E-03	-3,05	8,3
hsa-miR-187*	4,73	0,70	1,60	1,16	2,23E-03	-3,13	8,7
hsa-miR-631	3,97	0,56	0,83	0,94	6,30E-04	-3,15	8,9
hsa-miR-149*	4,68	0,59	1,51	1,12	1,43E-03	-3,18	9,0
hsa-miR-1202	13,75	0,81	10,55	1,39	4,92E-03	-3,20	9,2
hsa-miR-1182	4,76	0,77	1,56	1,12	1,84E-03	-3,21	9,2
hsa-miR-934	2,09	0,71	-1,12	1,32	3,38E-03	-3,21	9,3
hsa-miR-198	4,90	0,65	1,65	1,36	3,35E-03	-3,25	9,5
hsa-miR-1909*	2,64	0,78	-0,64	1,16	1,93E-03	-3,28	9,7
hsa-miR-1300	7,80	0,79	4,28	0,85	3,76E-04	-3,53	11,5
hsa-miR-133b	9,40	3,03	5,78	1,31	4,51E-02	-3,62	12,3
hsa-miR-92b*	2,96	0,56	-0,83	0,95	2,07E-04	-3,80	13,9
hsa-miR-206	5,33	3,16	0,29	0,60	9,35E-03	-5,04	32,9

EJEMPLO 11

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE LOS NÓDULOS TIROIDEOS HIPERPLÁSICOS Y EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

5 Un total de 262 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre muestras de nódulo hiperplásico y los especímenes de carcinoma papilar de tiroides ($p < 0,05$) (tabla 13). Entre estos, 48 miARN estaban sobreexpresados (dif. Log2 (NOD frente a PTC) ≤ 1) y 152 estaban subexpresados (dif Log2 (NOD frente a PTC) ≥ 1) en al menos 2 veces en muestras de PTC en comparación con NOD. De estos, hsa-miR-146b-5p estaba sobreexpresado en más de 100 veces, siete miARN (hsa-miR-146b-3p, -551b, -221, -222, -221*, -31* y -31) estaban sobreexpresados de 10 a 30 veces y ocho miARN (hsa-miR-1274a, -1274b, -142-3p, -375, -720, -21, -21*, -181a-2*)

10 estaban sobreexpresados de 5 a 10 veces en los especímenes de PTC en comparación con las muestras de NOD. Entre los miARN que se expresaron a niveles medios menores en las muestras de PTC, hsa-miR-206 estaba subexpresado en al menos 40 veces, treinta y cuatro miARN estaban subexpresados de 10 a 20 veces y cuarenta y siete miARN estaban subexpresados de 5 a 10 veces en los especímenes de PCT en comparación con las muestras de NOD.

15

Tabla 13. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de PTC y de NOD. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	NOD		PTC		NOD frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	dif. Log2	
hsa-miR-206	5,33	3,16	-0,07	0,40	6,31E-03	-5,39	42,1
hsa-miR-631	3,97	0,56	-0,92	0,83	2,03E-05	-4,90	29,8
hsa-miR-92b*	2,96	0,56	-1,87	0,74	1,25E-05	-4,84	28,6
hsa-miR-1202	13,75	0,81	9,02	0,95	9,73E-05	-4,73	26,5
hsa-miR-663	8,63	0,75	4,09	0,76	4,46E-05	-4,54	23,2
hsa-miR-149*	4,68	0,59	0,27	0,56	8,50E-06	-4,42	21,3
hsa-miR-765	6,63	0,70	2,28	0,68	3,16E-05	-4,35	20,4
hsa-miR-1300	7,80	0,79	3,48	0,76	7,05E-05	-4,32	20,0
hsa-miR-936	4,55	0,65	0,34	0,48	9,70E-06	-4,21	18,5
hsa-miR-648	4,14	0,46	-0,03	0,72	2,15E-05	-4,17	18,0
hsa-miR-659	5,53	0,63	1,42	0,91	1,22E-04	-4,11	17,3
hsa-miR-1182	4,76	0,77	0,68	0,68	6,26E-05	-4,08	17,0
hsa-miR-198	4,90	0,65	0,85	0,77	6,69E-05	-4,05	16,6
hsa-miR-483-5p	8,47	0,79	4,52	0,79	1,45E-04	-3,95	15,5
hsa-miR-934	2,09	0,71	-1,85	0,68	6,15E-05	-3,94	15,3
hsa-miR-187*	4,73	0,70	0,80	0,86	1,61E-04	-3,93	15,2
hsa-miR-623	4,95	0,55	1,05	1,06	2,88E-04	-3,91	15,0
hsa-miR-1909*	2,64	0,78	-1,25	0,45	3,14E-05	-3,89	14,8
hsa-miR-572	7,90	1,01	4,08	0,45	1,23E-04	-3,82	14,1
hsa-miR-1915*	2,26	0,54	-1,44	0,82	1,18E-04	-3,70	13,0
hsa-miR-7	10,99	1,81	7,30	1,72	1,65E-02	-3,70	13,0
hsa-miR-493	2,93	0,73	-0,73	0,79	1,87E-04	-3,66	12,6
hsa-miR-1207-5p	11,83	1,05	8,19	0,66	3,73E-04	-3,64	12,5
hsa-miR-638	10,95	1,00	7,32	0,50	1,80E-04	-3,63	12,4
hsa-miR-1268	10,19	1,33	6,57	0,52	7,63E-04	-3,62	12,3
hsa-miR-1183	6,22	0,69	2,62	0,61	6,91E-05	-3,60	12,2
hsa-miR-150*	7,49	0,70	3,89	0,62	7,96E-05	-3,60	12,1
hsa-miR-1321	3,74	0,75	0,17	0,39	3,55E-05	-3,57	11,9
hsa-miR-1225-5p	11,79	0,95	8,28	0,48	1,67E-04	-3,52	11,4
hsa-miR-1203	2,45	0,50	-1,06	0,52	1,79E-05	-3,50	11,3
hsa-miR-671-5p	7,24	0,57	3,74	0,72	1,00E-04	-3,50	11,3

miARN	NOD		PTC		NOD frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	dif. Log2	
hsa-miR-134	8,00	0,93	4,56	0,60	2,65E-04	-3,43	10,8
hsa-miR-566	3,15	0,92	-0,20	0,64	3,36E-04	-3,36	10,3
hsa-miR-1224-5p	7,60	0,65	4,26	0,47	4,40E-05	-3,34	10,1
hsa-miR-371-5p	6,14	0,47	2,81	0,43	1,08E-05	-3,34	10,1
hsa-miR-1228*	1,90	0,73	-1,42	0,60	1,33E-04	-3,32	10,0
hsa-miR-1291	2,99	0,68	-0,24	0,49	7,16E-05	-3,23	9,4
hsa-miR-1471	5,53	0,37	2,31	0,52	1,61E-05	-3,22	9,3
hsa-miR-526b	3,54	0,53	0,32	0,75	1,76E-04	-3,22	9,3
hsa-miR-939	8,91	0,42	5,75	0,45	1,28E-05	-3,16	8,9
hsa-miR-583	2,59	0,74	-0,56	0,48	1,13E-04	-3,15	8,9
hsa-miR-34c-3p	1,72	0,30	-1,42	0,20	3,03E-07	-3,14	8,8
hsa-miR-1469	3,39	0,42	0,27	1,30	2,61E-03	-3,12	8,7
hsa-miR-877	4,47	0,65	1,45	1,15	2,38E-03	-3,02	8,1
hsa-miR-551b*	2,72	0,65	-0,28	1,25	3,56E-03	-3,00	8,0
hsa-miR-601	5,60	0,53	2,62	0,73	2,51E-04	-2,98	7,9
hsa-miR-1915	10,06	0,49	7,09	0,28	8,39E-06	-2,97	7,8
hsa-miR-204	8,22	0,45	5,26	0,80	3,17E-04	-2,96	7,8
hsa-miR-373*	3,17	0,97	0,24	0,68	1,08E-03	-2,93	7,6
hsa-miR-616	1,69	0,53	-1,19	0,58	1,22E-04	-2,88	7,4
hsa-miR-490-3p	1,74	0,41	-1,13	0,67	1,37E-04	-2,87	7,3
hsa-miR-138-1*	1,32	0,49	-1,55	0,61	1,22E-04	-2,87	7,3
hsa-miR-940	8,91	0,72	6,07	0,15	5,24E-05	-2,84	7,1
hsa-miR-622	5,23	0,37	2,40	0,69	1,54E-04	-2,83	7,1
hsa-miR-422a	3,64	0,36	0,82	1,09	1,71E-03	-2,82	7,1
hsa-miR-630	6,83	0,59	4,01	1,11	2,59E-03	-2,82	7,1
hsa-miR-516b	2,78	0,32	-0,04	0,28	2,15E-06	-2,81	7,0
hsa-miR-188-5p	7,46	0,63	4,66	0,39	7,57E-05	-2,79	6,9
hsa-miR-617	3,26	0,35	0,47	0,50	3,11E-05	-2,79	6,9
hsa-miR-1180	3,54	0,41	0,78	0,98	1,22E-03	-2,76	6,8
hsa-miR-1246	9,63	1,16	6,87	1,37	1,50E-02	-2,76	6,8
hsa-miR-498	3,77	0,49	1,03	0,60	1,55E-04	-2,73	6,7
hsa-miR-518c*	2,24	0,52	-0,49	0,55	1,29E-04	-2,73	6,6
hsa-miR-202	7,06	0,56	4,34	0,45	8,61E-05	-2,72	6,6

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		PTC		NOD frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	dif. Log2	
hsa-miR-298	1,93	0,38	-0,78	0,66	1,68E-04	-2,71	6,5
hsa-miR-370	3,80	0,49	1,11	0,79	5,86E-04	-2,69	6,5
hsa-miR-7-2*	3,76	1,18	1,08	1,28	1,43E-02	-2,69	6,4
hsa-miR-610	4,46	0,57	1,81	0,58	2,45E-04	-2,65	6,3
hsa-miR-640	1,49	0,46	-1,15	0,15	5,34E-06	-2,64	6,3
hsa-miR-1308	10,04	0,87	7,42	0,76	1,93E-03	-2,62	6,2
hsa-miR-662	3,58	0,21	0,98	0,16	1,37E-07	-2,60	6,1
hsa-miR-605	3,72	1,03	1,15	0,60	2,24E-03	-2,57	5,9
hsa-miR-486-5p	8,61	0,71	6,05	0,90	2,38E-03	-2,56	5,9
hsa-miR-518a-5p	2,05	0,65	-0,45	0,45	2,43E-04	-2,51	5,7
hsa-miR-873	3,30	0,83	0,81	0,78	2,40E-03	-2,49	5,6
hsa-miR-302c*	1,62	0,71	-0,80	0,61	8,95E-04	-2,41	5,3
hsa-miR-575	10,16	0,66	7,75	0,45	3,29E-04	-2,41	5,3
hsa-miR-1303	1,71	0,56	-0,67	0,28	6,79E-05	-2,38	5,2
hsa-miR-584	4,38	0,49	2,03	0,45	1,33E-04	-2,35	5,1
hsa-miR-424*	5,34	0,66	2,99	0,48	4,54E-04	-2,34	5,1
hsa-miR-125b-1*	3,14	1,31	0,81	0,78	1,26E-02	-2,33	5,0
hsa-miR-129-5p	2,48	0,82	0,15	0,60	1,69E-03	-2,33	5,0
hsa-miR-490-5p	3,39	0,29	1,10	0,47	6,65E-05	-2,28	4,9
hsa-miR-557	6,23	0,77	3,95	0,56	1,33E-03	-2,28	4,9
hsa-miR-769-3p	3,34	0,64	1,08	0,49	5,04E-04	-2,27	4,8
hsa-miR-1250	1,91	0,52	-0,34	0,68	9,37E-04	-2,26	4,8
hsa-miR-921	1,67	0,51	-0,58	0,37	1,15E-04	-2,25	4,8
hsa-miR-1276	2,01	0,65	-0,24	1,27	1,55E-02	-2,24	4,7
hsa-miR-127-5p	1,28	0,35	-0,95	0,60	3,29E-04	-2,22	4,7
hsa-miR-516a-5p	3,63	0,99	1,43	0,65	5,13E-03	-2,20	4,6
hsa-miR-614	2,05	0,67	-0,10	0,84	4,18E-03	-2,15	4,4
hsa-miR-451	14,94	0,59	12,86	0,80	3,55E-03	-2,08	4,2
hsa-miR-525-5p	2,15	0,49	0,07	0,40	2,05E-04	-2,08	4,2
hsa-miR-654-5p	4,06	0,36	1,98	0,52	2,61E-04	-2,08	4,2
hsa-miR-1249	5,93	0,74	3,86	0,43	1,14E-03	-2,07	4,2
hsa-miR-486-3p	2,16	1,04	0,10	1,00	1,93E-02	-2,07	4,2
hsa-miR-877*	4,73	0,40	2,68	0,34	7,08E-05	-2,06	4,2

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		PTC		NOD frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	dif. Log2	
hsa-miR-1306	2,97	0,34	0,92	0,46	1,56E-04	-2,05	4,1
hsa-miR-602	3,88	0,51	1,86	0,42	3,32E-04	-2,02	4,0
hsa-miR-135a*	5,61	0,85	3,61	0,32	1,70E-03	-2,00	4,0
hsa-miR-1299	4,40	0,44	2,40	0,90	4,94E-03	-2,00	4,0
hsa-miR-138	6,61	0,71	4,62	1,08	1,57E-02	-1,99	4,0
hsa-miR-124	1,52	1,06	-0,38	0,31	6,07E-03	-1,90	3,7
hsa-miR-1226*	5,72	0,46	3,85	0,48	6,04E-04	-1,87	3,7
hsa-miR-886-5p	0,16	0,98	-1,68	0,30	4,95E-03	-1,84	3,6
hsa-miR-195*	2,04	0,32	0,21	0,87	5,51E-03	-1,83	3,6
hsa-miR-658	1,16	0,56	-0,65	0,32	4,55E-04	-1,82	3,5
hsa-miR-501-3p	4,63	0,23	2,83	0,27	1,35E-05	-1,81	3,5
hsa-miR-33b*	4,27	0,51	2,52	0,25	2,42E-04	-1,75	3,4
hsa-miR-363	6,43	0,54	4,69	0,85	9,80E-03	-1,74	3,3
hsa-miR-194*	1,50	0,63	-0,19	0,55	3,54E-03	-1,69	3,2
hsa-miR-1307	3,37	0,39	1,68	0,58	1,63E-03	-1,69	3,2
hsa-miR-550	3,70	0,30	2,03	0,27	4,86E-05	-1,67	3,2
hsa-miR-1285	3,38	0,58	1,71	0,43	1,58E-03	-1,67	3,2
hsa-miR-1208	3,69	0,27	2,02	1,01	1,56E-02	-1,66	3,2
hsa-miR-125a-3p	7,33	0,40	5,67	0,46	7,04E-04	-1,66	3,2
hsa-miR-144*	5,70	1,02	4,08	0,88	3,79E-02	-1,62	3,1
hsa-miR-612	0,44	0,95	-1,16	0,49	1,29E-02	-1,60	3,0
hsa-miR-664*	6,43	0,81	4,83	0,37	5,40E-03	-1,60	3,0
hsa-miR-513a-5p	5,52	0,43	3,94	0,67	4,62E-03	-1,58	3,0
hsa-miR-1275	8,12	0,52	6,55	0,47	2,04E-03	-1,57	3,0
hsa-miR-184	2,83	0,43	1,27	0,48	1,41E-03	-1,57	3,0
hsa-miR-152	7,76	0,51	6,19	0,48	2,09E-03	-1,57	3,0
hsa-miR-1244	2,06	0,85	0,50	0,47	9,53E-03	-1,57	3,0
hsa-miR-193b*	4,70	0,59	3,15	0,31	1,39E-03	-1,55	2,9
hsa-miR-760	4,31	0,36	2,76	1,00	2,33E-02	-1,54	2,9
hsa-miR-28-3p	2,09	0,21	0,55	0,88	1,16E-02	-1,54	2,9
hsa-miR-639	0,97	0,48	-0,51	0,72	9,83E-03	-1,48	2,8
hsa-miR-345	4,32	0,16	2,86	0,49	7,72E-04	-1,45	2,7
hsa-miR-122	2,20	1,35	0,75	0,22	4,67E-02	-1,45	2,7

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		PTC		NOD frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	dif. Log2	
hsa-miR-1323	2,66	0,34	1,22	0,35	4,51E-04	-1,44	2,7
hsa-miR-183*	1,38	0,66	-0,03	1,02	4,96E-02	-1,40	2,6
hsa-miR-296-5p	4,51	0,68	3,13	0,22	3,49E-03	-1,38	2,6
hsa-miR-139-5p	6,89	0,32	5,51	0,53	2,63E-03	-1,37	2,6
hsa-miR-518e*	2,03	0,27	0,67	0,38	5,35E-04	-1,36	2,6
hsa-miR-145	10,71	0,24	9,37	0,28	1,30E-04	-1,33	2,5
hsa-miR-876-3p	1,74	0,54	0,41	0,55	8,23E-03	-1,33	2,5
hsa-miR-595	1,81	0,36	0,49	0,32	5,96E-04	-1,33	2,5
hsa-miR-300	0,19	0,55	-1,13	0,26	1,86E-03	-1,32	2,5
hsa-miR-214	9,42	0,44	8,16	0,85	3,21E-02	-1,26	2,4
hsa-miR-1910	-0,66	0,59	-1,90	0,24	3,33E-03	-1,25	2,4
hsa-miR-432	3,26	0,58	2,03	0,77	3,41E-02	-1,23	2,3
hsa-miR-1270	2,47	0,46	1,27	0,39	3,85E-03	-1,21	2,3
hsa-miR-887	4,02	0,29	2,82	0,46	2,74E-03	-1,20	2,3
hsa-miR-652	6,41	0,29	5,22	0,29	5,18E-04	-1,19	2,3
hsa-miR-574-5p	7,52	0,63	6,36	0,28	7,18E-03	-1,16	2,2
hsa-miR-708	2,61	0,40	1,48	0,42	4,83E-03	-1,13	2,2
hsa-miR-512-3p	5,11	0,05	4,04	0,37	7,45E-04	-1,07	2,1
hsa-miR-1826	6,34	0,42	5,33	0,70	3,97E-02	-1,01	2,0
hsa-miR-483-3p	1,44	0,33	0,43	0,35	3,11E-03	-1,01	2,0
hsa-miR-23a*	4,50	0,50	3,49	0,59	2,96E-02	-1,01	2,0
hsa-miR-143	8,32	0,44	7,32	0,28	4,28E-03	-1,00	2,0
hsa-let-7i	13,53	0,24	14,53	0,18	1,77E-04	1,00	2,0
hsa-miR-200c*	1,03	0,53	2,06	0,34	9,62E-03	1,02	2,0
hsa-miR-34b*	6,55	0,45	7,62	0,54	1,60E-02	1,07	2,1
hsa-miR-181a*	3,26	0,41	4,36	0,24	1,51E-03	1,10	2,1
hsa-miR-892b	4,67	0,11	5,77	0,82	3,44E-02	1,10	2,1
hsa-miR-625	5,03	0,21	6,17	0,25	1,78E-04	1,14	2,2
hsa-miR-96	7,09	0,38	8,25	0,45	4,71E-03	1,16	2,2
hsa-miR-181a	10,11	0,48	11,28	0,33	3,28E-03	1,17	2,3
hsa-miR-542-5p	5,62	0,41	6,80	0,87	4,20E-02	1,19	2,3
hsa-miR-1305	7,07	0,50	8,28	0,53	1,03E-02	1,20	2,3
hsa-miR-222*	-0,77	0,35	0,46	0,73	1,78E-02	1,23	2,3

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		PTC		NOD frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	dif. Log2	
hsa-miR-15a*	0,91	0,35	2,18	0,39	1,47E-03	1,27	2,4
hsa-miR-200a	8,86	0,32	10,22	0,52	2,60E-03	1,36	2,6
hsa-miR-34a*	3,70	0,12	5,07	0,21	8,59E-06	1,37	2,6
hsa-miR-429	7,59	0,20	8,97	0,55	2,10E-03	1,38	2,6
hsa-miR-141*	2,70	0,63	4,09	0,36	4,16E-03	1,39	2,6
hsa-miR-181b	8,16	0,41	9,59	0,52	2,89E-03	1,43	2,7
hsa-miR-542-3p	4,93	0,37	6,39	0,81	1,27E-02	1,46	2,8
hsa-miR-450a	4,07	0,66	5,54	0,74	1,71E-02	1,47	2,8
hsa-miR-15a	10,48	0,47	12,01	0,32	6,22E-04	1,54	2,9
hsa-miR-200b	10,22	0,06	11,78	0,50	5,00E-04	1,55	2,9
hsa-miR-150	8,70	0,28	10,28	1,21	3,99E-02	1,58	3,0
hsa-miR-135b	9,05	0,63	10,66	0,71	9,24E-03	1,61	3,1
hsa-miR-424	8,84	0,42	10,51	0,68	3,60E-03	1,67	3,2
hsa-miR-34a	10,89	0,21	12,59	0,24	1,02E-05	1,70	3,2
hsa-miR-146a	6,97	0,24	8,74	1,29	3,18E-02	1,77	3,4
hsa-miR-503	3,72	0,73	5,74	0,81	6,05E-03	2,02	4,1
hsa-miR-29b-1*	3,36	0,34	5,53	0,38	4,45E-05	2,17	4,5
hsa-miR-142-5p	4,15	0,97	6,34	1,33	2,84E-02	2,19	4,6
hsa-miR-514	0,68	0,46	2,93	0,86	2,21E-03	2,26	4,8
hsa-miR-155	5,86	0,20	8,15	0,89	1,55E-03	2,29	4,9
hsa-miR-1260	6,50	0,87	8,82	0,47	1,35E-03	2,32	5,0
hsa-miR-181a-2*	3,90	0,52	6,23	0,66	6,88E-04	2,33	5,0
hsa-miR-21*	4,43	0,17	6,77	0,63	1,87E-04	2,34	5,1
hsa-miR-21	13,28	0,37	15,85	0,45	3,80E-05	2,57	5,9
hsa-miR-720	10,25	0,79	12,95	0,34	2,14E-04	2,70	6,5
hsa-miR-375	4,00	2,15	6,74	1,20	4,45E-02	2,74	6,7
hsa-miR-142-3p	7,20	1,09	9,95	1,39	1,45E-02	2,75	6,7
hsa-miR-1274b	8,53	0,95	11,33	0,39	5,04E-04	2,80	7,0
hsa-miR-1274a	4,74	1,03	7,71	0,50	7,32E-04	2,97	7,8
hsa-miR-31	6,80	1,81	10,14	0,64	5,96E-03	3,34	10,1
hsa-miR-31*	5,23	1,63	8,58	0,56	3,42E-03	3,35	10,2
hsa-miR-221*	5,14	0,24	8,71	0,86	9,54E-05	3,57	11,9
hsa-miR-222	6,60	0,81	10,25	0,58	1,01E-04	3,65	12,6

miARN	NOD		PTC		NOD frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	dif. Log2	
hsa-miR-221	6,94	0,35	10,60	0,73	3,82E-05	3,66	12,7
hsa-miR-551b	5,32	0,11	9,98	0,58	1,09E-06	4,65	25,2
hsa-miR-146b-3p	-1,13	0,41	3,73	1,12	8,22E-05	4,85	28,9
hsa-miR-146b-5p	7,65	0,79	14,41	0,92	8,03E-06	6,76	108,5

EJEMPLO 12

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE LOS NÓDULOS TIROIDEOS HIPERPLÁSICOS Y LA VARIANTE FOLICULAR DEL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

- 5 Un total de 195 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre muestras de nódulo hiperplásico y los especímenes de la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides ($p < 0,05$) (tabla 14). Entre estos, 40 miARN estaban sobreexpresados (dif. Log2 (FVPTC frente a NOD) ≥ 1) y 117 estaban subexpresados (dif. Log2 (FVPTC frente a NOD) ≤ -1) en al menos 2 veces en muestras de FVPTC en comparación con NOD. De estos, hsa-miR-146b-5p estaba sobreexpresado en más de 40 veces y once miARN (hsa-miR--51b, -146b-3p, -31, -221, -31*, -222, -221*, -1274a, -1274b, -720 y -503) estaban sobreexpresados de 5 a 10 veces en los especímenes de FVPTC. Entre los miARN que se expresaron a niveles medios menores en las muestras de PTC, cuatro (hsa-miR-92b, -631, -551b* y -934) estaban subexpresados de 10 a 20 veces y treinta y tres miARN estaban subexpresados de 5 a 10 veces en los especímenes de FVPTC en comparación con las muestras de NOD.

- 15 **Tabla 14.** MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FVPTC y de NOD. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	NOD		FVPTC		FVPTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-146b-5p	7,65	0,79	13,20	1,09	1,70E-04	5,56	47,0
hsa-miR-551b	5,32	0,11	8,99	0,76	7,57E-05	3,66	12,7
hsa-miR-146b-3p	-1,13	0,41	2,46	1,30	1,90E-03	3,59	12,0
hsa-miR-31	6,80	1,81	10,06	1,12	2,21E-02	3,26	9,6
hsa-miR-221	6,94	0,35	10,19	0,98	7,90E-04	3,26	9,6
hsa-miR-31*	5,23	1,63	8,47	1,06	1,59E-02	3,23	9,4
hsa-miR-222	6,60	0,81	9,66	0,79	1,66E-03	3,06	8,4
hsa-miR-221*	5,14	0,24	8,06	0,85	5,89E-04	2,92	7,6
hsa-miR-1274a	4,74	1,03	7,40	0,66	5,01E-03	2,65	6,3
hsa-miR-1274b	8,53	0,95	11,10	0,59	3,72E-03	2,57	5,9
hsa-miR-720	10,25	0,79	12,82	0,50	1,49E-03	2,57	5,9
hsa-miR-503	3,72	0,73	6,07	1,04	1,01E-02	2,35	5,1
hsa-miR-21*	4,43	0,17	6,73	0,32	1,49E-05	2,30	4,9
hsa-miR-142-3p	7,20	1,09	9,30	1,25	4,44E-02	2,10	4,3
hsa-miR-542-3p	4,93	0,37	7,01	1,32	2,26E-02	2,08	4,2
hsa-miR-1260	6,50	0,87	8,51	0,59	8,78E-03	2,01	4,0

miARN	NOD		FVPTC		FVPTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-181a-2*	3,90	0,52	5,91	1,15	1,89E-02	2,00	4,0
hsa-miR-29b-1*	3,36	0,34	5,34	0,41	2,89E-04	1,98	3,9
hsa-miR-424	8,84	0,42	10,75	1,38	3,82E-02	1,91	3,8
hsa-miR-542-5p	5,62	0,41	7,34	1,07	2,37E-02	1,72	3,3
hsa-miR-21	13,28	0,37	14,94	0,64	4,05E-03	1,66	3,2
hsa-miR-146a	6,97	0,24	8,61	1,03	2,11E-02	1,64	3,1
hsa-miR-222*	-0,77	0,35	0,85	0,42	1,01E-03	1,62	3,1
hsa-miR-155	5,86	0,20	7,48	0,68	3,79E-03	1,62	3,1
hsa-miR-200b	10,22	0,06	11,82	0,67	3,26E-03	1,60	3,0
hsa-miR-429	7,59	0,20	9,17	0,77	7,30E-03	1,59	3,0
hsa-miR-34a	10,89	0,21	12,33	0,27	1,42E-04	1,44	2,7
hsa-miR-200a	8,86	0,32	10,20	0,62	8,20E-03	1,34	2,5
hsa-miR-181b	8,16	0,41	9,48	0,84	2,97E-02	1,33	2,5
hsa-miR-15a	10,48	0,47	11,73	0,60	1,67E-02	1,25	2,4
hsa-miR-15a*	0,91	0,35	2,07	0,52	1,03E-02	1,16	2,2
hsa-miR-509-3-5p	-0,64	0,34	0,49	0,65	2,10E-02	1,14	2,2
hsa-let-7i	13,53	0,24	14,62	0,43	4,69E-03	1,09	2,1
hsa-miR-450b-5p	0,53	0,33	1,61	0,81	4,99E-02	1,07	2,1
hsa-miR-886-3p	8,15	0,52	9,21	0,51	2,81E-02	1,06	2,1
hsa-miR-34a*	3,70	0,12	4,76	0,31	7,14E-04	1,05	2,1
hsa-miR-211	0,30	0,50	1,36	0,41	1,77E-02	1,05	2,1
hsa-miR-200a*	4,34	0,33	5,38	0,59	2,16E-02	1,04	2,1
hsa-miR-200c*	1,03	0,53	2,07	0,45	2,51E-02	1,03	2,0
hsa-let-7e*	1,65	0,54	2,67	0,53	3,61E-02	1,02	2,0
hsa-miR-1270	2,47	0,46	1,45	0,61	3,66E-02	-1,03	2,0
hsa-miR-1301	1,60	0,30	0,53	0,77	4,02E-02	-1,07	2,1
hsa-miR-28-3p	2,09	0,21	1,00	0,24	5,11E-04	-1,09	2,1
hsa-miR-296-5p	4,51	0,68	3,36	0,54	3,93E-02	-1,15	2,2
hsa-miR-210	6,41	0,24	5,26	0,39	2,47E-03	-1,15	2,2
hsa-miR-513a-5p	5,52	0,43	4,37	0,17	2,54E-03	-1,15	2,2
hsa-miR-658	1,16	0,56	-0,02	0,28	9,21E-03	-1,18	2,3
hsa-miR-194*	1,50	0,63	0,30	0,10	9,44E-03	-1,19	2,3
hsa-miR-345	4,32	0,16	3,11	0,68	1,39E-02	-1,20	2,3

miARN	NOD		FVPTC		FVPTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-550	3,70	0,30	2,49	0,55	8,02E-03	-1,21	2,3
hsa-miR-432	3,26	0,58	2,04	0,63	2,92E-02	-1,22	2,3
hsa-miR-125a-3p	7,33	0,40	6,11	0,06	9,03E-04	-1,22	2,3
hsa-miR-664*	6,43	0,81	5,17	0,37	3,05E-02	-1,25	2,4
hsa-miR-1280	7,64	0,87	6,37	0,55	4,89E-02	-1,27	2,4
hsa-miR-1306	2,97	0,34	1,68	0,13	4,01E-04	-1,28	2,4
hsa-miR-193b*	4,70	0,59	3,41	0,46	1,38E-02	-1,29	2,4
hsa-miR-139-5p	6,89	0,32	5,57	0,68	1,31E-02	-1,31	2,5
hsa-miR-152	7,76	0,51	6,38	0,23	2,53E-03	-1,38	2,6
hsa-miR-298	1,93	0,38	0,52	0,93	3,11E-02	-1,40	2,6
hsa-miR-33b*	4,27	0,51	2,82	0,44	4,91E-03	-1,46	2,7
hsa-miR-1249	5,93	0,74	4,46	0,77	3,28E-02	-1,47	2,8
hsa-miR-424*	5,34	0,66	3,83	0,91	3,61E-02	-1,51	2,9
hsa-miR-760	4,31	0,36	2,76	0,33	7,18E-04	-1,55	2,9
hsa-miR-557	6,23	0,77	4,68	0,65	2,18E-02	-1,55	2,9
hsa-miR-602	3,88	0,51	2,32	0,47	4,09E-03	-1,56	3,0
hsa-miR-640	1,49	0,46	-0,07	0,79	1,41E-02	-1,57	3,0
hsa-miR-769-3p	3,34	0,64	1,76	0,44	6,54E-03	-1,58	3,0
hsa-miR-1307	3,37	0,39	1,77	0,52	2,76E-03	-1,60	3,0
hsa-miR-584	4,38	0,49	2,77	0,95	2,31E-02	-1,61	3,1
hsa-miR-124	1,52	1,06	-0,10	0,41	2,86E-02	-1,62	3,1
hsa-miR-501-3p	4,63	0,23	3,01	0,18	3,06E-05	-1,62	3,1
hsa-miR-518a-5p	2,05	0,65	0,40	0,87	2,26E-02	-1,65	3,1
hsa-miR-1250	1,91	0,52	0,22	0,81	1,27E-02	-1,69	3,2
hsa-miR-1285	3,38	0,58	1,68	0,67	8,49E-03	-1,70	3,3
hsa-miR-1308	10,04	0,87	8,34	0,99	4,15E-02	-1,70	3,3
hsa-miR-877*	4,73	0,40	3,03	0,31	5,35E-04	-1,71	3,3
hsa-miR-1471	5,53	0,37	3,83	0,89	1,22E-02	-1,71	3,3
hsa-miR-583	2,59	0,74	0,88	0,95	2,94E-02	-1,71	3,3
hsa-miR-127-5p	1,28	0,35	-0,44	0,41	6,91E-04	-1,72	3,3
hsa-miR-518c*	2,24	0,52	0,52	0,72	8,11E-03	-1,72	3,3
hsa-miR-370	3,80	0,49	2,08	1,06	2,52E-02	-1,73	3,3
hsa-miR-138	6,61	0,71	4,85	0,81	1,69E-02	-1,76	3,4

miARN	NOD		FVPTC		FVPTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1226*	5,72	0,46	3,94	0,25	5,17E-04	-1,78	3,4
hsa-miR-575	10,16	0,66	8,34	0,42	3,54E-03	-1,82	3,5
hsa-miR-1208	3,69	0,27	1,83	0,93	8,66E-03	-1,86	3,6
hsa-miR-525-5p	2,15	0,49	0,27	0,60	2,85E-03	-1,88	3,7
hsa-miR-662	3,58	0,21	1,69	0,36	9,68E-05	-1,89	3,7
hsa-miR-614	2,05	0,67	0,15	0,41	2,83E-03	-1,90	3,7
hsa-miR-654-5p	4,06	0,36	2,15	0,43	4,75E-04	-1,90	3,7
hsa-miR-188-5p	7,46	0,63	5,53	0,82	9,83E-03	-1,93	3,8
hsa-miR-516b	2,78	0,32	0,84	0,74	3,05E-03	-1,93	3,8
hsa-miR-490-5p	3,39	0,29	1,44	0,66	1,66E-03	-1,95	3,9
hsa-miR-199b-5p	9,26	0,23	7,31	0,64	1,21E-03	-1,95	3,9
hsa-miR-605	3,72	1,03	1,74	1,12	4,08E-02	-1,98	3,9
hsa-miR-1180	3,54	0,41	1,53	0,70	2,58E-03	-2,01	4,0
hsa-miR-566	3,15	0,92	1,14	0,67	1,23E-02	-2,01	4,0
hsa-miR-1303	1,71	0,56	-0,30	1,02	1,36E-02	-2,01	4,0
hsa-miR-498	3,77	0,49	1,75	0,56	1,67E-03	-2,02	4,1
hsa-miR-610	4,46	0,57	2,43	0,93	9,99E-03	-2,03	4,1
hsa-miR-373*	3,17	0,97	1,09	0,50	8,77E-03	-2,09	4,2
hsa-miR-1915	10,06	0,49	7,97	0,48	8,78E-04	-2,09	4,3
hsa-miR-1469	3,39	0,42	1,27	0,67	1,78E-03	-2,12	4,4
hsa-miR-490-3p	1,74	0,41	-0,38	0,84	3,95E-03	-2,12	4,4
hsa-miR-877	4,47	0,65	2,34	0,85	7,32E-03	-2,13	4,4
hsa-miR-601	5,60	0,53	3,46	0,87	5,55E-03	-2,14	4,4
hsa-miR-1291	2,99	0,68	0,85	0,93	9,84E-03	-2,14	4,4
hsa-miR-134	8,00	0,93	5,83	1,03	2,01E-02	-2,17	4,5
hsa-miR-202	7,06	0,56	4,89	0,85	5,26E-03	-2,17	4,5
hsa-miR-939	8,91	0,42	6,74	0,52	6,38E-04	-2,17	4,5
hsa-miR-1228*	1,90	0,73	-0,27	1,16	1,90E-02	-2,18	4,5
hsa-miR-671-5p	7,24	0,57	5,06	0,98	8,44E-03	-2,18	4,5
hsa-miR-526b	3,54	0,53	1,34	1,11	1,18E-02	-2,20	4,6
hsa-miR-622	5,23	0,37	3,01	0,81	2,42E-03	-2,23	4,7
hsa-miR-483-5p	8,47	0,79	6,22	1,20	2,05E-02	-2,25	4,8
hsa-miR-659	5,53	0,63	3,28	0,92	6,76E-03	-2,25	4,8

miARN	NOD		FVPTC		FVPTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-639	0,97	0,48	-1,31	0,68	1,53E-03	-2,28	4,9
hsa-miR-921	1,67	0,51	-0,63	1,15	1,08E-02	-2,30	4,9
hsa-miR-1224-5p	7,60	0,65	5,30	0,72	3,22E-03	-2,30	4,9
hsa-miR-422a	3,64	0,36	1,34	1,23	1,15E-02	-2,30	4,9
hsa-miR-371-5p	6,14	0,47	3,83	0,78	2,29E-03	-2,31	5,0
hsa-miR-940	8,91	0,72	6,58	0,36	1,21E-03	-2,32	5,0
hsa-miR-1225-5p	11,79	0,95	9,47	1,01	1,54E-02	-2,32	5,0
hsa-miR-1276	2,01	0,65	-0,35	0,81	3,85E-03	-2,36	5,1
hsa-miR-1207-5p	11,83	1,05	9,46	1,03	1,79E-02	-2,37	5,2
hsa-miR-617	3,26	0,35	0,87	0,83	1,80E-03	-2,39	5,2
hsa-miR-302c*	1,62	0,71	-0,79	0,40	1,05E-03	-2,41	5,3
hsa-miR-873	3,30	0,83	0,89	1,45	2,81E-02	-2,41	5,3
hsa-miR-1203	2,45	0,50	0,04	0,98	4,72E-03	-2,41	5,3
hsa-miR-1321	3,74	0,75	1,29	0,74	3,54E-03	-2,45	5,5
hsa-miR-1183	6,22	0,69	3,77	0,86	4,36E-03	-2,45	5,5
hsa-miR-198	4,90	0,65	2,44	1,28	1,42E-02	-2,46	5,5
hsa-miR-150*	7,49	0,70	5,00	0,77	2,97E-03	-2,50	5,6
hsa-miR-638	10,95	1,00	8,45	0,73	6,77E-03	-2,50	5,6
hsa-miR-616	1,69	0,53	-0,82	0,98	4,07E-03	-2,50	5,7
hsa-miR-1182	4,76	0,77	2,24	1,06	8,27E-03	-2,53	5,8
hsa-miR-765	6,63	0,70	4,00	1,15	7,77E-03	-2,63	6,2
hsa-miR-572	7,90	1,01	5,22	0,76	5,47E-03	-2,69	6,4
hsa-miR-623	4,95	0,55	2,25	1,11	4,71E-03	-2,71	6,5
hsa-miR-1268	10,19	1,33	7,45	0,90	1,42E-02	-2,74	6,7
hsa-miR-34c-3p	1,72	0,30	-1,06	0,54	1,05E-04	-2,78	6,9
hsa-miR-204	8,22	0,45	5,44	2,07	3,92E-02	-2,78	6,9
hsa-miR-1909*	2,64	0,78	-0,17	0,40	6,76E-04	-2,81	7,0
hsa-miR-138-1*	1,32	0,49	-1,51	0,57	2,83E-04	-2,83	7,1
hsa-miR-663	8,63	0,75	5,77	1,09	4,93E-03	-2,87	7,3
hsa-miR-187*	4,73	0,70	1,85	0,71	1,18E-03	-2,88	7,4
hsa-miR-648	4,14	0,46	1,22	1,33	6,09E-03	-2,92	7,6
hsa-miR-149*	4,68	0,59	1,62	1,06	2,37E-03	-3,06	8,4
hsa-miR-493	2,93	0,73	-0,16	1,28	5,71E-03	-3,09	8,5

miARN	NOD		FVPTC		FVPTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1915*	2,26	0,54	-0,87	0,78	5,83E-04	-3,13	8,7
hsa-miR-1202	13,75	0,81	10,61	1,63	1,36E-02	-3,13	8,8
hsa-miR-1300	7,80	0,79	4,60	1,19	4,21E-03	-3,20	9,2
hsa-miR-936	4,55	0,65	1,33	1,65	1,10E-02	-3,22	9,3
hsa-miR-129-5p	2,48	0,82	-0,79	1,02	2,49E-03	-3,26	9,6
hsa-miR-934	2,09	0,71	-1,42	1,12	1,83E-03	-3,51	11,4
hsa-miR-551b*	2,72	0,65	-0,79	0,69	3,15E-04	-3,51	11,4
hsa-miR-631	3,97	0,56	0,26	1,72	6,31E-03	-3,71	13,1
hsa-miR-92b*	2,96	0,56	-1,31	1,31	9,66E-04	-4,27	19,3

EJEMPLO 13**LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE LOS NÓDULOS TIROIDEOS HIPERPLÁSICOS Y EL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES**

- 5 Un total de 166 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras de nódulo hiperplásico y los carcinomas anaplásicos de tiroides ($p < 0,05$). Entre estos, 29 miARN estaban sobreexpresados (dif. Log2 (ATC frente a NOD) ≥ 1) y 121 estaban subexpresados (dif. Log2 (ATC frente a NOD) ≤ 1) en al menos 2 veces en muestras de ATC en comparación con NOD (tabla 15). De estos, hsa-miR-9*, -582-3p y -582-5p estaban sobreexpresados de 30 a 50 veces, seis miARN (hsa-miR-1274a, -155, -720, -1274b, -9 y -1260) estaban sobreexpresados de 10 a 30 veces y seis miARN (hsa-miR-34c-5p, -592, -10a, -21, -21* y -210) estaban sobreexpresados de 5 a 10 veces en el espécimen de ATC en comparación con las muestras de NOD. Entre los miARN que se expresaron a niveles medios menores en la muestra de ATC, nueve (hsa-miR-200c, -141, -429, -200a, -200b, -135a, -135b, -138 y -205) estaban subexpresados de 80 a 300 veces, seis miARN (hsa-miR-92b, -7-2*, -512-3p, -934, -200b* y -141*) estaban subexpresados de 20 a 35 veces, diez miARN estaban subexpresados de 10 a 20 veces y cuarenta miARN estaban subexpresados de 5 a 10 veces en el espécimen de ATC en comparación con las muestras de NOD.

Tabla 15. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de ATC y de NOD. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	NOD		ATC	ATC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE		prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-9*	1,57	0,18	7,14	1,01E-04	5,57	47,6
hsa-miR-582-3p	-1,38	0,31	3,97	5,78E-04	5,35	40,9
hsa-miR-582-5p	3,22	0,58	8,42	3,98E-03	5,21	36,9
hsa-miR-1274a	4,74	1,03	9,62	2,44E-02	4,88	29,5
hsa-miR-155	5,86	0,20	10,25	2,90E-04	4,39	20,9
hsa-miR-720	10,25	0,79	14,50	1,69E-02	4,25	19,0
hsa-miR-1274b	8,53	0,95	12,63	3,07E-02	4,10	17,1
hsa-miR-9	1,10	0,38	5,05	2,54E-03	3,95	15,5
hsa-miR-1260	6,50	0,87	9,84	4,22E-02	3,33	10,1
hsa-miR-34c-5p	4,07	0,83	7,37	3,76E-02	3,29	9,8

miARN	NOD		ATC	ATC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE		prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-592	1,71	0,29	4,74	2,61E-03	3,03	8,2
hsa-miR-10a	7,62	0,10	10,38	1,63E-04	2,76	6,8
hsa-miR-21	13,28	0,37	16,00	6,96E-03	2,72	6,6
hsa-miR-21*	4,43	0,17	7,10	7,59E-04	2,67	6,4
hsa-miR-210	6,41	0,24	8,74	3,30E-03	2,32	5,0
hsa-miR-155*	-0,06	0,15	1,88	1,28E-03	1,94	3,8
hsa-miR-34b*	6,55	0,45	8,43	3,29E-02	1,88	3,7
hsa-miR-769-5p	4,63	0,21	6,42	4,76E-03	1,80	3,5
hsa-miR-196a	1,79	0,40	3,56	2,87E-02	1,77	3,4
hsa-miR-30a*	8,56	0,34	10,32	1,95E-02	1,77	3,4
hsa-miR-146a	6,97	0,24	8,68	7,38E-03	1,71	3,3
hsa-miR-29b-1*	3,36	0,34	5,05	2,05E-02	1,69	3,2
hsa-miR-550*	2,77	0,24	4,14	1,47E-02	1,36	2,6
hsa-miR-10a*	1,13	0,36	2,44	4,83E-02	1,31	2,5
hsa-miR-223*	0,82	0,32	2,11	3,55E-02	1,29	2,4
hsa-miR-27a	11,74	0,32	12,98	4,06E-02	1,24	2,4
hsa-miR-556-3p	0,36	0,32	1,55	4,38E-02	1,19	2,3
hsa-miR-625	5,03	0,21	6,12	1,88E-02	1,09	2,1
hsa-miR-342-5p	4,85	0,25	5,91	3,13E-02	1,06	2,1
hsa-miR-423-3p	3,59	0,14	2,56	7,23E-03	-1,02	2,0
hsa-miR-30d*	2,17	0,28	1,12	4,46E-02	-1,05	2,1
hsa-miR-192*	1,68	0,23	0,63	2,68E-02	-1,06	2,1
hsa-miR-652	6,41	0,29	5,34	4,82E-02	-1,06	2,1
hsa-miR-30b*	4,30	0,31	3,11	4,21E-02	-1,19	2,3
hsa-miR-216a	0,39	0,07	-0,81	6,49E-04	-1,20	2,3
hsa-miR-199b-5p	9,26	0,23	7,97	1,48E-02	-1,29	2,4
hsa-miR-222*	-0,77	0,35	-2,06	4,47E-02	-1,29	2,4
hsa-miR-130a	11,54	0,35	10,22	4,37E-02	-1,32	2,5
hsa-miR-151-5p	10,54	0,29	9,21	2,62E-02	-1,33	2,5
hsa-miR-615-3p	0,33	0,29	-1,03	2,54E-02	-1,35	2,6
hsa-miR-564	5,89	0,30	4,52	2,60E-02	1,37	2,6
hsa-miR-29c*	7,53	0,34	6,15	3,62E-02	-1,38	2,6
hsa-miR-138-2*	2,41	0,31	1,03	2,79E-02	-1,38	2,6

miARN	NOD		ATC	ATC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE		prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-654-5p	4,06	0,36	2,67	3,99E-02	-1,39	2,6
hsa-miR-595	1,81	0,36	0,42	4,01E-02	-1,39	2,6
hsa-miR-760	4,31	0,36	2,89	3,97E-02	-1,41	2,7
hsa-miR-338-5p	2,47	0,30	1,05	2,31E-02	-1,42	2,7
hsa-miR-1306	2,97	0,34	1,49	3,01E-02	-1,48	2,8
hsa-miR-518e*	2,03	0,27	0,53	1,53E-02	-1,49	2,8
hsa-miR-127-5p	1,28	0,35	-0,22	3,15E-02	-1,50	2,8
hsa-miR-30d	10,43	0,25	8,94	1,24E-02	-1,50	2,8
hsa-let-7i	13,53	0,24	11,99	1,06E-02	-1,54	2,9
hsa-miR-668	-0,54	0,32	-2,09	2,35E-02	-1,55	2,9
hsa-miR-423-5p	7,16	0,31	5,61	2,03E-02	-1,55	2,9
hsa-miR-877*	4,73	0,40	3,14	3,81E-02	-1,59	3,0
hsa-miR-542-3p	4,93	0,37	3,33	3,07E-02	-1,60	3,0
hsa-miR-744*	0,59	0,36	-1,03	2,71E-02	-1,62	3,1
hsa-miR-490-3p	1,74	0,41	0,11	3,76E-02	-1,63	3,1
hsa-miR-92a	9,41	0,35	7,77	2,48E-02	-1,64	3,1
hsa-miR-939	8,91	0,42	7,27	3,95E-02	-1,64	3,1
hsa-miR-513a-5p	5,52	0,43	3,86	4,11E-02	-1,66	3,2
hsa-miR-542-5p	5,62	0,41	3,91	3,43E-02	-1,71	3,3
hsa-miR-708	2,61	0,40	0,87	3,12E-02	-1,73	3,3
hsa-miR-99b*	2,95	0,29	1,20	1,23E-02	-1,75	3,4
hsa-miR-509-5p	1,19	0,42	-0,56	3,45E-02	-1,75	3,4
hsa-miR-498	3,77	0,49	2,00	4,93E-02	-1,76	3,4
hsa-miR-1307	3,37	0,39	1,57	2,63E-02	-1,80	3,5
hsa-miR-455-5p	4,20	0,25	2,32	6,39E-03	-1,88	3,7
hsa-miR-30b	11,67	0,45	9,75	3,16E-02	-1,93	3,8
hsa-miR-518c*	2,24	0,52	0,28	4,27E-02	-1,96	3,9
hsa-miR-370	3,80	0,49	1,84	3,68E-02	-1,96	3,9
hsa-miR-1226*	5,72	0,46	3,75	3,18E-02	-1,97	3,9
hsa-miR-1826	6,34	0,42	4,37	2,44E-02	-1,97	3,9
hsa-miR-617	3,26	0,35	1,28	1,48E-02	-1,98	3,9
hsa-miR-584	4,38	0,49	2,38	3,46E-02	-2,00	4,0
hsa-let-7c	12,72	0,15	10,68	1,18E-03	-2,04	4,1

miARN	NOD		ATC	ATC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE		prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-616	1,69	0,53	-0,36	4,10E-02	-2,05	4,1
hsa-miR-516b	2,78	0,32	0,72	1,01E-02	-2,06	4,2
hsa-let-7g*	-0,02	0,56	-2,14	4,34E-02	-2,12	4,4
hsa-miR-26a	12,50	0,35	10,36	1,18E-02	-2,14	4,4
hsa-miR-1915	10,06	0,49	7,91	2,98E-02	-2,15	4,4
hsa-miR-874	6,97	0,13	4,78	5,77E-04	-2,19	4,6
hsa-miR-671-5p	7,24	0,57	5,05	4,09E-02	-2,19	4,6
hsa-miR-585	2,68	0,61	0,44	4,74E-02	-2,24	4,7
hsa-miR-1471	5,53	0,37	3,24	1,13E-02	-2,29	4,9
hsa-miR-526b	3,54	0,53	1,18	2,90E-02	-2,36	5,1
hsa-miR-202	7,06	0,56	4,70	3,31E-02	-2,36	5,1
hsa-miR-662	3,58	0,21	1,17	1,94E-03	-2,42	5,3
hsa-miR-126	12,43	0,25	10,01	3,28E-03	-2,42	5,3
hsa-miR-1270	2,47	0,46	0,05	1,84E-02	-2,43	5,4
hsa-miR-601	5,60	0,53	3,16	2,57E-02	-2,43	5,4
hsa-miR-648	4,14	0,46	1,64	1,67E-02	-2,49	5,6
hsa-miR-936	4,55	0,65	2,05	4,06E-02	-2,50	5,6
hsa-miR-100	11,66	0,24	9,15	2,54E-03	-2,50	5,7
hsa-miR-1301	1,60	0,30	-0,92	4,69E-03	-2,52	5,7
hsa-miR-640	1,49	0,46	-1,06	1,54E-02	-2,56	5,9
hsa-miR-665	4,46	0,24	1,87	2,25E-03	-2,59	6,0
hsa-miR-1915*	2,26	0,54	-0,36	2,29E-02	-2,62	6,1
hsa-miR-143*	3,99	0,50	1,36	1,84E-02	-2,64	6,2
hsa-miR-345	4,32	0,16	1,63	6,01E-04	-2,69	6,4
hsa-miR-490-5p	3,39	0,29	0,69	3,77E-03	-2,70	6,5
hsa-miR-551b	5,32	0,11	2,61	1,78E-04	-2,71	6,5
hsa-miR-1299	4,40	0,44	1,68	1,17E-02	-2,72	6,6
hsa-miR-1208	3,69	0,27	0,87	2,76E-03	-2,81	7,0
hsa-miR-1203	2,45	0,50	-0,39	1,45E-02	-2,84	7,2
hsa-miR-1303	1,71	0,56	-1,15	1,96E-02	-2,86	7,3
hsa-miR-921	1,67	0,51	-1,27	1,44E-02	-2,94	7,7
hsa-miR-125b-2*	5,61	0,18	2,65	7,20E-04	-2,95	7,7
hsa-miR-1276	2,01	0,65	-0,95	2,64E-02	-2,96	7,8

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		ATC	ATC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE		prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-451	14,94	0,59	11,96	2,05E-02	-2,98	7,9
hsa-miR-149*	4,68	0,59	1,68	1,98E-02	-3,00	8,0
hsa-miR-145*	5,38	0,42	2,37	7,79E-03	-3,01	8,0
hsa-miR-143	8,32	0,44	5,31	8,87E-03	-3,01	8,1
hsa-miR-99a*	1,28	0,70	-1,76	3,01E-02	-3,04	8,2
hsa-miR-491-5p	1,71	0,41	-1,33	6,81E-03	-3,04	8,3
hsa-miR-551b*	2,72	0,65	-0,34	2,47E-02	-3,07	8,4
hsa-miR-452	4,64	0,41	1,57	6,66E-03	-3,07	8,4
hsa-miR-424*	5,34	0,66	2,24	2,46E-02	-3,10	8,6
hsa-miR-1228*	1,90	0,73	-1,22	3,15E-02	-3,12	8,7
hsa-miR-1250	1,91	0,52	-1,24	1,22E-02	-3,16	8,9
hsa-miR-1180	3,54	0,41	0,37	6,15E-03	-3,17	9,0
hsa-miR-138-1*	1,32	0,49	-1,86	1,04E-02	-3,19	9,1
hsa-miR-218	8,23	0,27	5,04	1,89E-03	-3,19	9,1
hsa-miR-224	5,70	0,20	2,46	7,12E-04	-3,24	9,4
hsa-miR-486-5p	8,61	0,71	5,35	2,59E-02	-3,26	9,6
hsa-miR-125b	13,93	0,24	10,44	9,63E-04	-3,48	11,2
hsa-miR-99a	11,53	0,24	8,00	9,00E-04	-3,53	11,6
hsa-miR-631	3,97	0,56	0,20	9,12E-03	-3,78	13,7
hsa-miR-200a*	4,34	0,33	0,46	1,79E-03	-3,88	14,7
hsa-miR-422a	3,64	0,36	-0,25	2,30E-03	-3,89	14,8
hsa-miR-493	2,93	0,73	-0,99	1,73E-02	-3,92	15,1
hsa-miR-145	10,71	0,24	6,78	6,83E-04	-3,93	15,2
hsa-miR-486-3p	2,16	1,04	-1,82	4,19E-02	-3,98	15,8
hsa-miR-139-5p	6,89	0,32	2,79	1,40E-03	-4,09	17,0
hsa-miR-1469	3,39	0,42	-0,80	3,04E-03	-4,19	18,3
hsa-miR-141*	2,70	0,63	-1,68	8,48E-03	-4,38	20,8
hsa-miR-200b*	4,90	0,29	0,48	8,18E-04	-4,42	21,4
hsa-miR-934	2,09	0,71	-2,40	1,07E-02	-4,49	22,5
hsa-miR-512-3p	5,11	0,05	0,39	3,03E-06	-4,72	26,3
hsa-miR-7-2*	3,76	1,18	-1,00	3,65E-02	-4,76	27,2
hsa-miR-92b*	2,96	0,56	-2,10	3,91E-03	-5,06	33,4
hsa-miR-205	4,49	0,38	-1,95	6,21E-04	-6,44	86,5

miARN	NOD		ATC	ATC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE		prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-138	6,61	0,71	0,09	3,77E-03	-6,52	91,7
hsa-miR-135b	9,05	0,63	2,20	2,30E-03	-6,85	115,3
hsa-miR-135a	8,06	0,99	1,19	8,34E-03	-6,87	117,0
hsa-miR-200b	10,22	0,06	2,93	1,68E-06	-7,29	156,7
hsa-miR-200a	8,86	0,32	1,45	2,36E-04	-7,41	169,8
hsa-miR-429	7,59	0,20	-0,05	5,74E-05	-7,64	199,7
hsa-miR-141	10,73	0,55	2,51	9,18E-04	-8,21	297,0
hsa-miR-200c	11,37	0,32	3,00	1,79E-04	-8,36	329,5

EJEMPLO 14**LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE LOS NÓDULOS TIROIDEOS HIPERPLÁSICOS Y EL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES**

5 Un total de 222 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras de nódulo hiperplásico y los carcinomas medulares de tiroides ($p < 0,05$). Entre estos, 108 miARN estaban sobreexpresados (dif. Log2 (MTC frente a NOD) ≥ 1) y 79 estaban subexpresados (dif Log2 (MTC frente a NOD) ≤ 1) en al menos 2 veces en muestras de MTC en comparación con NOD (tabla 16). De estos, hsa-miR-375 estaba sobreexpresado en más de 900 veces, seis miARN (hsa-miR-153, -323-3p, -124, -487b, -410 y -592) estaban sobreexpresados de 50 a 110 veces, treinta y cinco miARN estaban sobreexpresados de 10 a 30 veces y veintitrés miARN estaban sobreexpresados de 5 a 10 veces en los especímenes de MTC en comparación con las muestras de NOD. Entre los miARN que se expresaron a niveles medios menores en las muestras de MTC, hsa-miR-92b* y hsa-miR-1202 estaban subexpresados de 10 a 15 veces y diecinueve miARN estaban subexpresados de 5 a 10 veces en los especímenes de MTC.

15 **Tabla 16.** MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de MTC y de NOD. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	MTC		NOD		MTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-375	13,86	0,40	4,00	2,15	5,95E-04	9,87	933,7
hsa-miR-153	8,11	1,07	1,40	0,85	2,38E-04	6,71	104,7
hsa-miR-323-3p	6,93	0,13	0,37	0,78	3,24E-05	6,56	94,2
hsa-miR-124	7,86	3,11	1,52	1,06	1,15E-02	6,34	80,9
hsa-miR-487b	9,75	0,19	3,63	1,15	3,01E-04	6,11	69,3
hsa-miR-410	8,20	0,14	2,16	1,00	1,61E-04	6,03	65,6
hsa-miR-592	7,50	1,19	1,71	0,29	2,02E-04	5,79	55,4
hsa-miR-539	6,53	0,34	1,75	0,35	9,38E-06	4,78	27,4
hsa-miR-758	5,04	0,13	0,34	1,07	7,33E-04	4,69	25,8
hsa-miR-409-5p	4,92	0,15	0,31	1,08	8,22E-04	4,62	24,5
hsa-miR-487a	4,79	0,32	0,19	0,60	7,31E-05	4,60	24,2
hsa-miR-409-3p	7,21	0,31	2,64	1,02	7,34E-04	4,58	23,9

ES 2 629 890 T3

miARN	MTC		NOD		MTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-137	5,03	3,11	0,46	0,60	3,16E-02	4,57	23,7
hsa-miR-433	4,13	0,61	-0,44	0,89	6,41E-04	4,56	23,7
hsa-miR-127-3p	8,88	0,37	4,47	0,97	7,24E-04	4,42	21,4
hsa-miR-183	10,49	0,69	6,08	0,43	1,33E-04	4,42	21,4
hsa-miR-485-3p	4,27	0,37	-0,10	0,54	7,49E-05	4,37	20,7
hsa-miR-382	6,53	0,24	2,18	0,36	9,57E-06	4,35	20,4
hsa-miR-432	7,61	0,36	3,26	0,58	9,50E-05	4,35	20,4
hsa-miR-495	6,93	0,28	2,62	1,04	1,03E-03	4,31	19,8
hsa-miR-136*	6,41	0,51	2,21	0,78	4,91E-04	4,20	18,4
hsa-miR-154	6,86	0,17	2,66	1,58	6,51E-03	4,20	18,4
hsa-miR-889	3,79	0,54	-0,33	0,12	2,22E-05	4,12	17,4
hsa-miR-182	5,90	0,30	1,79	0,79	3,91E-04	4,12	17,3
hsa-miR-543	5,30	0,05	1,20	0,93	7,04E-04	4,09	17,1
hsa-miR-10a	11,69	0,52	7,62	0,10	1,94E-05	4,06	16,7
hsa-miR-485-5p	4,03	0,40	-0,01	0,88	7,69E-04	4,04	16,5
hsa-miR-377	7,51	0,55	3,54	0,80	7,58E-04	3,98	15,8
hsa-miR-96	11,01	0,48	7,09	0,38	6,96E-05	3,92	15,1
hsa-miR-431	5,00	1,06	1,13	0,48	1,20E-03	3,86	14,6
hsa-miR-376c	9,21	0,81	5,35	0,89	2,00E-03	3,86	14,5
hsa-miR-136	6,61	0,51	2,79	0,73	5,87E-04	3,81	14,1
hsa-miR-154*	4,83	0,62	1,04	0,80	1,06E-03	3,79	13,8
hsa-miR-369-5p	5,27	0,72	1,50	0,64	7,48E-04	3,77	13,6
hsa-miR-9*	5,31	1,78	1,57	0,18	7,66E-03	3,73	13,3
hsa-miR-493*	5,39	0,45	1,70	1,26	5,06E-03	3,69	12,9
hsa-miR-376a	8,51	0,67	4,83	0,87	1,75E-03	3,68	12,8
hsa-miR-329	4,13	0,15	0,51	0,46	5,07E-05	3,61	12,2
hsa-miR-9	4,69	1,56	1,10	0,38	6,08E-03	3,59	12,0
hsa-miR-411	4,80	0,24	1,27	1,11	3,20E-03	3,53	11,6
hsa-miR-379	6,20	0,14	2,70	0,88	1,13E-03	3,49	11,2
hsa-miR-376a*	4,63	0,44	1,19	0,34	7,67E-05	3,44	10,9
hsa-miR-105	2,03	2,55	-1,25	0,39	4,68E-02	3,29	9,7
hsa-miR-335	9,06	1,56	5,79	0,67	1,20E-02	3,27	9,7
hsa-miR-381	7,34	0,33	4,14	1,16	6,18E-03	3,20	9,2

ES 2 629 890 T3

miARN	MTC		NOD		MTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-654-3p	6,30	0,51	3,13	1,00	4,39E-03	3,17	9,0
hsa-miR-377*	2,94	0,16	-0,19	0,38	4,51E-05	3,14	8,8
hsa-miR-183*	4,36	0,40	1,38	0,66	1,03E-03	2,98	7,9
hsa-miR-582-5p	6,13	0,18	3,22	0,58	4,23E-04	2,91	7,5
hsa-miR-132*	5,58	1,13	2,70	0,58	6,60E-03	2,88	7,3
hsa-miR-337-5p	5,33	0,33	2,51	0,94	4,61E-03	2,82	7,0
hsa-miR-7-1*	6,88	0,44	4,08	0,43	3,90E-04	2,80	7,0
hsa-miR-1274a	7,49	0,88	4,74	1,03	1,41E-02	2,75	6,7
hsa-miR-221	9,68	0,79	6,94	0,35	1,46E-03	2,74	6,7
hsa-miR-429	10,32	0,28	7,59	0,20	2,26E-05	2,73	6,6
hsa-miR-10a*	3,82	0,57	1,13	0,36	5,94E-04	2,69	6,4
hsa-miR-132	8,97	1,15	6,28	0,33	6,08E-03	2,68	6,4
hsa-miR-376b	3,45	1,39	0,79	0,67	1,92E-02	2,66	6,3
hsa-miR-1274b	11,05	0,81	8,53	0,95	1,43E-02	2,52	5,7
hsa-miR-338-3p	9,34	0,35	6,85	0,82	4,74E-03	2,49	5,6
hsa-miR-598	7,98	0,33	5,56	0,54	1,04E-03	2,42	5,4
hsa-miR-200a	11,26	0,29	8,86	0,32	1,45E-04	2,40	5,3
hsa-miR-369-3p	2,85	0,71	0,47	0,55	3,93E-03	2,38	5,2
hsa-miR-1260	8,86	0,42	6,50	0,87	8,18E-03	2,35	5,1
hsa-miR-1185	3,03	0,54	0,69	0,26	5,87E-04	2,34	5,1
hsa-miR-182*	2,00	0,20	-0,26	0,47	5,90E-04	2,26	4,8
hsa-miR-720	12,50	0,70	10,25	0,79	1,13E-02	2,26	4,8
hsa-miR-663b	3,88	1,00	1,76	1,12	4,96E-02	2,12	4,3
hsa-miR-29b-1*	5,39	0,51	3,36	0,34	1,36E-03	2,03	4,1
hsa-miR-301a	7,56	0,34	5,60	0,52	2,39E-03	1,97	3,9
hsa-miR-200b	12,17	0,08	10,22	0,06	3,03E-07	1,95	3,9
hsa-miR-330-3p	6,34	0,46	4,40	0,20	5,80E-04	1,94	3,8
hsa-miR-326	3,61	0,14	1,69	0,14	8,38E-06	1,92	3,8
hsa-miR-340*	5,17	0,53	3,30	0,54	6,01E-03	1,87	3,6
hsa-miR-1301	3,45	0,62	1,60	0,30	3,09E-03	1,85	3,6
hsa-miR-668	1,30	0,42	-0,54	0,32	1,18E-03	1,85	3,6
hsa-miR-335*	3,78	0,88	1,95	0,33	1,14E-02	1,83	3,6
hsa-miR-221*	6,93	0,33	5,14	0,24	4,13E-04	1,79	3,4

ES 2 629 890 T3

miARN	MTC		NOD		MTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-656	2,09	0,62	0,40	0,38	6,24E-03	1,69	3,2
hsa-miR-24-1*	6,56	0,18	4,91	0,13	3,15E-05	1,65	3,1
hsa-miR-582-3p	0,19	0,32	-1,38	0,31	1,21E-03	1,58	3,0
hsa-miR-340	6,25	0,61	4,68	0,47	1,15E-02	1,57	3,0
hsa-miR-200c*	2,59	0,25	1,03	0,53	5,74E-03	1,55	2,9
hsa-miR-337-3p	3,15	0,43	1,62	0,62	1,53E-02	1,53	2,9
hsa-miR-642	0,65	0,41	-0,88	0,50	7,49E-03	1,53	2,9
hsa-miR-95	9,43	0,66	7,93	0,64	2,87E-02	1,50	2,8
hsa-miR-21	14,78	0,98	13,28	0,37	3,44E-02	1,50	2,8
hsa-miR-216a	1,88	0,79	0,39	0,07	1,16E-02	1,49	2,8
hsa-miR-21*	5,89	0,75	4,43	0,17	1,14E-02	1,46	2,7
hsa-let-7e	12,78	0,21	11,33	0,40	2,33E-03	1,45	2,7
hsa-miR-301b	3,14	0,72	1,72	0,31	1,51E-02	1,42	2,7
hsa-let-7e*	3,07	0,28	1,65	0,54	9,38E-03	1,42	2,7
hsa-miR-181a*	4,68	0,78	3,26	0,41	2,46E-02	1,42	2,7
hsa-miR-299-3p	3,11	0,45	1,73	0,56	1,82E-02	1,38	2,6
hsa-miR-23b	13,42	0,15	12,04	0,09	2,24E-05	1,37	2,6
hsa-miR-148b	9,64	0,55	8,27	0,62	2,97E-02	1,37	2,6
hsa-miR-200a*	5,71	0,26	4,34	0,33	1,94E-03	1,37	2,6
hsa-miR-181c	8,44	0,26	7,10	0,60	1,67E-02	1,33	2,5
hsa-miR-324-5p	9,24	0,04	7,92	0,20	1,16E-04	1,32	2,5
hsa-miR-181c*	5,32	0,15	4,03	0,39	3,02E-03	1,29	2,5
hsa-miR-23b*	4,61	0,28	3,36	0,32	3,13E-03	1,25	2,4
hsa-miR-141*	3,92	0,38	2,70	0,63	3,17E-02	1,23	2,3
hsa-miR-27b	12,95	0,25	11,75	0,26	1,69E-03	1,19	2,3
hsa-miR-15a	11,64	0,56	10,48	0,47	2,96E-02	1,17	2,2
hsa-miR-421	3,49	0,48	2,35	0,48	2,64E-02	1,15	2,2
hsa-miR-652	7,51	0,29	6,41	0,29	4,23E-03	1,10	2,1
hsa-miR-769-5p	5,73	0,25	4,63	0,21	1,47E-03	1,10	2,1
hsa-miR-200b*	5,99	0,11	4,90	0,29	1,64E-03	1,09	2,1
hsa-miR-100	10,63	0,66	11,66	0,24	3,12E-02	-1,03	2,0
hsa-miR-769-3p	2,27	0,15	3,34	0,64	3,81E-02	-1,08	2,1
hsa-miR-1228	4,67	0,23	5,75	0,58	3,06E-02	-1,08	2,1

ES 2 629 890 T3

miARN	MTC		NOD		MTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1539	1,85	0,22	2,93	0,48	1,56E-02	-1,08	2,1
hsa-miR-28-3p	0,98	0,32	2,09	0,21	2,52E-03	-1,11	2,2
hsa-miR-152	6,62	0,52	7,76	0,51	3,40E-02	-1,13	2,2
hsa-miR-509-5p	0,06	0,66	1,19	0,42	3,77E-02	-1,14	2,2
hsa-miR-125a-3p	6,16	0,72	7,33	0,40	3,89E-02	-1,17	2,2
hsa-miR-639	-0,25	0,59	0,97	0,48	2,99E-02	-1,22	2,3
hsa-miR-585	1,44	0,15	2,68	0,61	2,07E-02	-1,23	2,4
hsa-miR-525-5p	0,91	0,60	2,15	0,49	2,91E-02	-1,25	2,4
hsa-miR-584	3,13	0,35	4,38	0,49	1,33E-02	-1,25	2,4
hsa-miR-574-5p	6,26	0,22	7,52	0,63	2,22E-02	-1,26	2,4
hsa-miR-23a*	3,22	0,65	4,50	0,50	3,13E-02	-1,28	2,4
hsa-miR-296-5p	3,21	0,17	4,51	0,68	2,58E-02	-1,29	2,5
hsa-miR-490-5p	2,00	0,91	3,39	0,29	3,26E-02	-1,38	2,6
hsa-miR-1208	2,29	0,97	3,69	0,27	3,83E-02	-1,39	2,6
hsa-miR-1303	0,31	0,54	1,71	0,56	2,12E-02	-1,40	2,6
hsa-miR-640	0,08	0,59	1,49	0,46	1,53E-02	-1,42	2,7
hsa-miR-345	2,88	0,99	4,32	0,16	3,13E-02	-1,44	2,7
hsa-miR-550	2,26	0,55	3,70	0,30	6,21E-03	-1,44	2,7
hsa-miR-518c*	0,79	0,80	2,24	0,52	3,24E-02	-1,45	2,7
hsa-miR-513a-5p	4,06	0,74	5,52	0,43	2,04E-02	-1,46	2,8
hsa-miR-33b*	2,75	0,62	4,27	0,51	1,55E-02	-1,52	2,9
hsa-miR-526b	2,01	0,89	3,54	0,53	3,54E-02	-1,52	2,9
hsa-miR-1306	1,39	0,66	2,97	0,34	8,44E-03	-1,58	3,0
hsa-miR-518e*	0,42	0,71	2,03	0,27	7,96E-03	-1,60	3,0
hsa-miR-921	0,06	0,95	1,67	0,51	3,29E-02	-1,61	3,0
hsa-miR-139-5p	5,21	0,90	6,89	0,32	1,67E-02	-1,67	3,2
hsa-miR-1226*	4,04	0,87	5,72	0,46	2,03E-02	-1,68	3,2
hsa-miR-1270	0,79	0,81	2,47	0,46	1,71E-02	-1,68	3,2
hsa-miR-760	2,62	0,85	4,31	0,36	1,46E-02	-1,69	3,2
hsa-miR-616	-0,02	1,08	1,69	0,53	3,84E-02	-1,70	3,3
hsa-miR-662	1,87	0,84	3,58	0,21	9,89E-03	-1,71	3,3
hsa-miR-602	2,16	0,86	3,88	0,51	2,02E-02	-1,71	3,3
hsa-miR-1249	4,17	0,68	5,93	0,74	2,34E-02	-1,77	3,4

ES 2 629 890 T3

miARN	MTC		NOD		MTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-138-1*	-0,48	0,71	1,32	0,49	1,04E-02	-1,80	3,5
hsa-miR-518a-5p	0,21	1,23	2,05	0,65	4,81E-02	-1,84	3,6
hsa-miR-188-5p	5,61	0,88	7,46	0,63	2,23E-02	-1,85	3,6
hsa-miR-877*	2,86	0,40	4,73	0,40	1,73E-03	-1,87	3,7
hsa-miR-610	2,56	1,05	4,46	0,57	2,65E-02	-1,89	3,7
hsa-miR-498	1,86	0,85	3,77	0,49	1,28E-02	-1,90	3,7
hsa-miR-516b	0,84	1,36	2,78	0,32	3,64E-02	-1,94	3,8
hsa-miR-202	5,12	0,65	7,06	0,56	8,22E-03	-1,94	3,8
hsa-miR-1224-5p	5,65	1,15	7,60	0,65	3,47E-02	-1,94	3,8
hsa-miR-551b	3,35	1,29	5,32	0,11	2,53E-02	-1,97	3,9
hsa-miR-371-5p	4,11	0,92	6,14	0,47	1,17E-02	-2,03	4,1
hsa-miR-659	3,47	1,46	5,53	0,63	4,91E-02	-2,06	4,2
hsa-miR-617	1,20	0,64	3,26	0,35	2,57E-03	-2,06	4,2
hsa-miR-1203	0,29	1,50	2,45	0,50	3,95E-02	-2,16	4,5
hsa-miR-1321	1,56	1,15	3,74	0,75	2,85E-02	-2,18	4,5
hsa-miR-1915	7,88	1,03	10,06	0,49	1,28E-02	-2,18	4,5
hsa-miR-1276	-0,18	1,32	2,01	0,65	3,22E-02	-2,18	4,5
hsa-miR-204	6,03	1,35	8,22	0,45	2,65E-02	-2,19	4,6
hsa-miR-134	5,80	1,10	8,00	0,93	3,46E-02	-2,19	4,6
hsa-miR-30a	9,76	1,51	11,96	0,40	3,47E-02	-2,20	4,6
hsa-miR-1182	2,54	1,51	4,76	0,77	4,94E-02	-2,22	4,7
hsa-miR-605	1,49	0,55	3,72	1,03	2,05E-02	-2,23	4,7
hsa-miR-1268	7,86	0,70	10,19	1,33	4,16E-02	-2,33	5,0
hsa-miR-601	3,26	1,32	5,60	0,53	2,14E-02	-2,34	5,1
hsa-miR-939	6,56	0,92	8,91	0,42	5,75E-03	-2,36	5,1
hsa-miR-648	1,76	1,29	4,14	0,46	1,75E-02	-2,37	5,2
hsa-miR-940	6,45	1,12	8,91	0,72	1,61E-02	-2,45	5,5
hsa-miR-1915*	-0,22	1,39	2,26	0,54	2,05E-02	-2,48	5,6
hsa-miR-934	-0,44	1,00	2,09	0,71	1,07E-02	-2,53	5,8
hsa-miR-623	2,34	1,63	4,95	0,55	2,77E-02	-2,61	6,1
hsa-miR-150*	4,87	1,63	7,49	0,70	3,22E-02	-2,62	6,2
hsa-miR-1225-5p	9,17	1,49	11,79	0,95	3,52E-02	-2,62	6,2
hsa-miR-1909*	-0,02	1,58	2,64	0,78	3,08E-02	-2,66	6,3

miARN	MTC		NOD		MTC frente a NOD		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-187*	1,99	1,55	4,73	0,70	2,43E-02	-2,74	6,7
hsa-miR-149*	1,87	1,75	4,68	0,59	2,74E-02	-2,82	7,0
hsa-miR-638	8,14	0,98	10,95	1,00	1,36E-02	-2,82	7,0
hsa-miR-631	1,11	2,20	3,97	0,56	4,97E-02	-2,86	7,3
hsa-miR-572	4,86	0,86	7,90	1,01	8,63E-03	-3,05	8,3
hsa-miR-663	5,54	1,91	8,63	0,75	2,96E-02	-3,09	8,5
hsa-miR-138	3,44	2,17	6,61	0,71	3,77E-02	-3,17	9,0
hsa-miR-1300	4,62	1,07	7,80	0,79	6,04E-03	-3,19	9,1
hsa-miR-1202	10,07	2,09	13,75	0,81	2,18E-02	-3,67	12,8
hsa-miR-92b*	-0,87	0,66	2,96	0,56	4,05E-04	-3,83	14,3

EJEMPLO 15

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL ADENOMA FOLICULAR Y EL CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES

5 Un total de 19 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre los adenomas foliculares y los carcinomas foliculares de tiroides ($p < 0,05$) (tabla 17). Entre estos, cuatro (hsa-let-7g* y hsa-miR-196a, -595 y -1227) se expresaron a niveles que eran al menos 2 veces mayores (dif. Log2 (FA frente a FTC) ≥ 1) en FA que en FTC, mientras que siete miARN (hsa-miR-32, -19a, -105*, -20a*, -20b, -17* y -1208) estaban subexpresados (dif. Log2 (FA frente a FTC) ≤ 1) en al menos 2 veces en muestra de FA en comparación con FTC.

10 **Tabla 17.** MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FA y de FTC. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	FA		FTC		FA frente a FTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-let-7g*	0,54	1,49	-1,09	0,50	4,90E-02	1,63	3,1
hsa-miR-196a	3,38	1,42	1,82	0,34	4,34E-02	1,56	3,0
hsa-miR-595	1,61	1,13	0,18	0,21	2,35E-02	1,43	2,7
hsa-miR-1227	1,77	1,08	0,48	0,52	4,21E-02	1,30	2,5
hsa-miR-556-3p	1,32	0,33	0,50	0,43	9,26E-03	0,83	1,8
hsa-miR-326	2,27	0,49	1,53	0,24	1,62E-02	0,75	1,7
hsa-miR-1321	0,48	0,58	1,25	0,46	4,85E-02	-0,77	1,7
hsa-miR-15a	10,87	0,60	11,65	0,39	4,05E-02	-0,78	1,7
hsa-miR-29b	11,43	0,44	12,31	0,59	2,81E-02	-0,88	1,8
hsa-miR-17	8,55	0,59	9,48	0,41	2,00E-02	-0,93	1,9
hsa-miR-20a	9,91	0,59	10,88	0,43	1,76E-02	-0,98	2,0
hsa-miR-19b	10,20	0,69	11,18	0,50	3,20E-02	-0,98	2,0
hsa-miR-1208	1,22	0,79	2,25	0,60	4,98E-02	-1,02	2,0

miARN	FA		FTC		FA frente a FTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-17*	4,52	0,69	5,55	0,41	2,08E-02	-1,03	2,0
hsa-miR-20b	7,17	0,76	8,22	0,43	2,77E-02	-1,05	2,1
hsa-miR-20a*	3,60	0,59	4,73	0,24	4,27E-03	-1,12	2,2
hsa-miR-105*	-0,75	0,57	0,39	0,42	7,15E-03	-1,14	2,2
hsa-miR-19a	7,45	0,87	8,60	0,40	2,84E-02	-1,14	2,2
hsa-miR-32	3,80	1,01	5,08	0,46	3,22E-02	-1,28	2,4

EJEMPLO 16

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL ADENOMA FOLICULAR Y EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

5 Un total de 76 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras de adenoma folicular y los especímenes de carcinoma papilar ($p < 0,05$) (tabla 18). Entre estos, 34 miARN estaban sobreexpresados (dif. Log2 (FA frente a PTC) ≤ 1) y quince miARN estaban subexpresados en al menos 2 veces en muestras de PTC en comparación con muestras de FA (tabla 18). Entre los miARN expresados a un mayor nivel en las muestras de PTC, un miARN (hsa-miR-146b-5p) estaba sobreexpresado en más de 50 veces; cinco miARN (hsa-miR-31, -31*, -375, -200a, -200b) estaban sobreexpresados de 20 a 40 veces; tres miARN (hsa-miR-146b-3p, -429 y -551b) estaban sobreexpresados de 15 a 20 veces, tres miARN (hsa-miR-200a*, -200b* y -222) estaban sobreexpresados de 5 a 10 veces y 22 miARN estaban sobreexpresados de 2 a 5 veces en los especímenes de PTC en comparación con las muestras de FA. Entre los miARN expresados a un menor nivel en PTC en comparación con muestras de FA, hsa-miR-885-5p estaba subexpresado en más de 5 veces y catorce miARN estaban subexpresados de 2 a 5 veces.

Tabla 18. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FA y de PTC. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	FA		PTC		FA frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-885-5p	2,75	2,48	-0,10	0,21	3,39E-02	2,85	7,2
hsa-miR-631	1,22	1,73	-0,92	0,83	3,67E-02	2,14	4,4
hsa-miR-873	2,78	1,55	0,81	0,78	3,47E-02	1,97	3,9
hsa-miR-1227	1,77	1,08	0,03	0,66	1,52E-02	1,74	3,3
hsa-miR-148a*	1,83	1,23	0,21	0,94	4,73E-02	1,62	3,1
hsa-miR-183*	1,57	1,10	-0,03	1,02	4,48E-02	1,60	3,0
hsa-miR-483-3p	1,95	0,98	0,43	0,35	1,14E-02	1,52	2,9
hsa-miR-182*	1,08	0,53	-0,41	0,86	1,12E-02	1,49	2,8
hsa-miR-517a	0,93	1,16	-0,45	0,52	4,12E-02	1,38	2,6
hsa-miR-488*	0,64	1,24	-0,71	0,25	4,39E-02	1,35	2,5
hsa-miR-183	7,62	1,20	6,34	0,19	4,68E-02	1,28	2,4
hsa-miR-145	10,55	0,52	9,37	0,28	2,19E-03	1,18	2,3
hsa-miR-583	0,54	0,77	-0,56	0,48	2,68E-02	1,10	2,1

ES 2 629 890 T3

miARN	FA		PTC		FA frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-124	0,68	0,28	-0,38	0,31	4,83E-04	1,06	2,1
hsa-miR-145*	5,63	0,67	4,58	0,41	1,72E-02	1,05	2,1
hsa-miR-572	5,04	0,65	4,08	0,45	2,63E-02	0,96	1,9
hsa-miR-638	8,26	0,52	7,32	0,50	2,00E-02	0,94	1,9
hsa-miR-1268	7,39	0,37	6,57	0,52	2,03E-02	0,82	1,8
hsa-miR-557	4,74	0,33	3,95	0,56	2,56E-02	0,79	1,7
hsa-miR-143*	4,11	0,42	3,34	0,37	1,42E-02	0,78	1,7
hsa-miR-1323	1,99	0,30	1,22	0,35	6,17E-03	0,76	1,7
hsa-miR-143	8,07	0,61	7,32	0,28	3,91E-02	0,74	1,7
hsa-miR-584	2,76	0,44	2,03	0,45	3,08E-02	0,74	1,7
hsa-miR-129*	2,66	0,32	1,95	0,21	3,11E-03	0,71	1,6
hsa-miR-556-3p	1,32	0,33	0,67	0,22	5,88E-03	0,66	1,6
hsa-miR-326	2,27	0,49	1,66	0,29	4,35E-02	0,61	1,5
hsa-miR-196b	2,63	0,43	2,13	0,22	4,94E-02	0,50	1,4
hsa-miR-335*	2,48	0,31	1,99	0,18	1,44E-02	0,49	1,4
hsa-miR-449b	0,58	0,28	1,08	0,28	2,27E-02	-0,50	1,4
hsa-miR-34a*	4,48	0,35	5,07	0,21	1,18E-02	-0,59	1,5
hsa-miR-26b	11,30	0,54	11,96	0,28	4,45E-02	-0,65	1,6
hsa-miR-34a	11,88	0,50	12,59	0,24	2,06E-02	-0,71	1,6
hsa-let-7e	11,41	0,64	12,15	0,24	3,95E-02	-0,75	1,7
hsa-miR-29b-1*	4,78	0,51	5,53	0,38	2,94E-02	-0,75	1,7
hsa-miR-34b*	6,83	0,48	7,62	0,54	4,04E-02	-0,79	1,7
hsa-miR-374b	7,56	0,69	8,38	0,22	3,56E-02	-0,82	1,8
hsa-miR-151-5p	10,03	0,57	10,90	0,35	1,95E-02	-0,87	1,8
hsa-miR-15b	11,08	0,77	11,96	0,35	4,80E-02	-0,88	1,8
hsa-miR-17*	4,52	0,69	5,43	0,32	2,86E-02	-0,91	1,9
hsa-miR-16	12,60	0,59	13,53	0,18	1,02E-02	-0,92	1,9
hsa-miR-17	8,55	0,59	9,48	0,14	8,75E-03	-0,93	1,9
hsa-let-7i	13,58	0,59	14,53	0,18	8,33E-03	-0,95	1,9
hsa-miR-181c	6,62	0,63	7,59	0,35	1,68E-02	-0,97	2,0
hsa-miR-629	1,96	0,63	2,94	0,51	2,60E-02	-0,98	2,0
hsa-miR-1914*	7,19	0,66	8,19	0,68	4,53E-02	-1,00	2,0
hsa-miR-29a	13,29	0,55	14,31	0,37	9,50E-03	-1,01	2,0

miARN	FA		PTC		FA frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-20a*	3,60	0,59	4,63	0,57	2,37E-02	-1,03	2,0
hsa-miR-208b	-0,31	0,90	0,73	0,41	4,82E-02	-1,03	2,0
hsa-miR-181d	5,70	0,62	6,74	0,28	9,24E-03	-1,04	2,1
hsa-miR-892b	4,73	0,51	5,77	0,82	4,34E-02	-1,04	2,1
hsa-miR-19b	10,20	0,69	11,28	0,31	1,27E-02	-1,08	2,1
hsa-miR-449a	2,32	0,64	3,40	0,45	1,43E-02	-1,09	2,1
hsa-miR-1305	7,17	0,74	8,28	0,53	2,66E-02	-1,11	2,2
hsa-miR-20a	9,91	0,59	11,03	0,12	3,19E-03	-1,12	2,2
hsa-miR-15a	10,87	0,60	12,01	0,32	5,66E-03	-1,14	2,2
hsa-miR-125b	13,22	0,97	14,38	0,32	3,45E-02	-1,17	2,2
hsa-miR-29b	11,43	0,44	12,61	0,75	1,65E-02	-1,18	2,3
hsa-miR-210	4,60	1,04	5,79	0,37	4,28E-02	-1,19	2,3
hsa-miR-130a	10,32	0,86	11,54	0,45	2,29E-02	-1,22	2,3
hsa-miR-625	4,79	0,82	6,17	0,25	7,32E-03	-1,37	2,6
hsa-miR-21*	5,28	0,63	6,77	0,63	5,49E-03	-1,50	2,8
hsa-miR-137	-0,13	0,61	1,65	0,86	5,38E-03	-1,79	3,4
hsa-miR-21	13,93	0,96	15,85	0,45	3,79E-03	-1,92	3,8
hsa-miR-221*	6,55	1,87	8,71	0,86	4,70E-02	-2,16	4,5
hsa-miR-222	7,51	1,30	10,25	0,58	2,61E-03	-2,74	6,7
hsa-miR-200b*	2,47	2,18	5,62	0,59	1,41E-02	-3,15	8,9
hsa-miR-200a*	2,10	1,76	5,30	0,62	5,05E-03	-3,19	9,1
hsa-miR-551b	6,03	2,55	9,98	0,58	9,86E-03	-3,94	15,4
hsa-miR-429	4,75	3,02	8,97	0,55	1,53E-02	-4,22	18,6
hsa-miR-146b-3p	-0,55	1,45	3,73	1,12	7,98E-04	-4,28	19,4
hsa-miR-200b	7,16	3,18	11,78	0,50	1,25E-02	-4,61	24,5
hsa-miR-200a	5,59	3,11	10,22	0,52	1,12E-02	-4,62	24,6
hsa-miR-375	2,08	2,60	6,74	1,20	6,59E-03	-4,66	25,3
hsa-miR-31*	3,69	3,42	8,58	0,56	1,35E-02	-4,89	29,6
hsa-miR-31	4,88	3,49	10,14	0,64	1,06E-02	-5,26	38,3
hsa-miR-146b-5p	8,50	2,02	14,41	0,92	3,45E-04	-5,90	59,8

EJEMPLO 17

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL ADENOMA FOLICULAR Y LA VARIANTE FOLICULAR DEL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

5 Un total de 32 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre muestras de adenoma folicular y los especímenes de la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides ($p < 0,05$) (tabla 19). Entre estos, 17 miARN se expresaron a niveles al menos 2 veces mayores en las muestras de FVPTC en comparación con las muestras de FA (dif. Log2 (FA frente a FVPTC) ≤ 1). De estos, hsa-miR-31 estaba sobreexpresado en 30 veces, cinco miARN (hsa-miR-31*, -146b-5p, -200b, -200a y -429) estaban sobreexpresados de 20 a 30 veces, dos miARN (hsa-miR-375 y -200b*) estaban sobreexpresados de 10 a 20 veces y nueve miARN (hsa-miR-200a*, -146b-3p, -222, -923, -449a, -21*, -503, -135a* y hsa-let-7i) estaban sobreexpresados de 2 a 10 veces en los especímenes de FVPTC en comparación con las muestras de FA.

10 **Tabla 19.** MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FA y de FVPTC. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	FA		FVPTC		FA frente a FVPTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-124	0,68	0,28	-0,10	0,41	0,01	0,78	1,7
hsa-miR-143*	4,11	0,42	3,34	0,45	0,03	0,78	1,7
hsa-miR-26b*	2,01	0,44	1,27	0,48	0,04	0,75	1,7
hsa-miR-326	2,27	0,49	1,60	0,21	0,04	0,67	1,6
hsa-miR-335*	2,48	0,31	1,94	0,38	0,05	0,54	1,5
hsa-miR-548c-5p	1,91	0,25	2,23	0,05	0,04	-0,33	1,3
hsa-miR-449b	0,58	0,28	1,24	0,28	0,01	-0,66	1,6
hsa-miR-10b*	2,05	0,49	2,81	0,46	0,05	-0,77	1,7
hsa-miR-20a	9,91	0,59	10,68	0,25	0,05	-0,78	1,7
hsa-miR-513c	2,19	0,55	2,98	0,11	0,03	-0,79	1,7
hsa-miR-516a-5p	2,00	0,46	2,82	0,56	0,05	-0,82	1,8
hsa-miR-574-5p	5,79	0,68	6,65	0,20	0,04	-0,87	1,8
hsa-miR-513b	2,85	0,56	3,72	0,26	0,02	-0,88	1,8
hsa-miR-181c	6,62	0,63	7,54	0,43	0,04	-0,92	1,9
hsa-miR-513a-5p	3,44	0,48	4,37	0,17	0,01	-0,93	1,9
hsa-let-7i	13,58	0,59	14,62	0,43	0,02	-1,04	2,1
hsa-miR-135a*	3,73	0,52	4,84	0,47	0,01	-1,11	2,2
hsa-miR-503	4,62	0,74	6,07	1,04	0,04	-1,45	2,7
hsa-miR-21*	5,28	0,63	6,73	0,32	0,00	-1,46	2,7
hsa-miR-449a	2,32	0,64	4,13	0,82	0,01	-1,81	3,5
hsa-miR-923	12,37	0,71	14,31	1,49	0,04	-1,94	3,8
hsa-miR-222	7,51	1,30	9,66	0,79	0,02	-2,15	4,4
hsa-miR-146b-3p	-0,55	1,45	2,46	1,30	0,01	-3,01	8,1
hsa-miR-200a*	2,10	1,76	5,38	0,59	0,01	-3,28	9,7

miARN	FA		FVPTC		FA frente a FVPTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-200b*	2,47	2,18	5,82	0,47	0,02	-3,36	10,2
hsa-miR-375	2,08	2,60	6,25	1,32	0,02	-4,18	18,1
hsa-miR-429	4,75	3,02	9,17	0,77	0,03	-4,42	21,5
hsa-miR-200a	5,59	3,11	10,20	0,62	0,02	-4,60	24,3
hsa-miR-200b	7,16	3,18	11,82	0,67	0,02	-4,66	25,2
hsa-miR-146b-5p	8,50	2,02	13,20	1,09	0,00	-4,70	25,9
hsa-miR-31*	3,69	3,42	8,47	1,06	0,03	-4,77	27,4
hsa-miR-31	4,88	3,49	10,06	1,12	0,03	-5,18	36,2

EJEMPLO 18

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL ADENOMA FOLICULAR Y EL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

- 5 Un total de 43 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras de adenoma folicular y los especímenes de carcinoma anaplásico de tiroides ($p < 0,05$) (tabla 20). Entre estos, veintiún miARN se expresaron a niveles al menos 2 veces mayores (dif. Log2 (ATC frente a FA ≥ 1) en la muestra de ATC en comparación con las muestras de FA. De estos, hsa-miR-9* estaba sobreexpresado en 75 veces, tres miARN (hsa-miR-582-3p, -582-5p y -9) estaban sobreexpresados de 20 a 30 veces, cuatro miARN (hsa-miR-34c-5p, -210, -124 y -34c-3p) estaban sobreexpresados de 10 a 20 veces y trece miARN estaban sobreexpresados de 2 a 10 veces en el espécimen de ATC en comparación con las muestras de FA.

Tabla 20. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FA y de ATC. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	ATC	FA		ATC frente a FA		Múltiplo de cambio
		MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-9*	7,14	0,91	1,70	2,85E-02	6,23	75,2
hsa-miR-582-3p	3,97	-1,04	1,10	1,40E-02	5,00	32,1
hsa-miR-582-5p	8,42	3,51	0,40	3,64E-04	4,91	30,1
hsa-miR-9	5,05	0,57	1,18	2,53E-02	4,48	22,4
hsa-miR-34c-5p	7,37	3,10	0,57	2,42E-03	4,27	19,2
hsa-miR-210	8,74	4,60	1,04	2,23E-02	4,14	17,7
hsa-miR-124	4,16	0,68	0,28	3,36E-04	3,48	11,1
hsa-miR-34c-3p	1,95	-1,38	0,78	1,79E-02	3,33	10,1
hsa-miR-592	4,74	1,97	0,74	2,69E-02	2,77	6,8
hsa-miR-30a*	10,32	7,99	0,47	1,05E-02	2,33	5,0
hsa-miR-449a	4,52	2,32	0,64	3,44E-02	2,20	4,6
hsa-miR-30a	13,36	11,17	0,45	1,16E-02	2,19	4,6
hsa-miR-409-3p	4,20	2,34	0,54	3,40E-02	1,86	3,6

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC	FA		ATC frente a FA		Múltiplo de cambio
		MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-769-5p	6,42	4,67	0,57	4,84E-02	1,76	3,4
hsa-miR-30c-2*	6,74	5,00	0,53	4,11E-02	1,74	3,3
hsa-miR-34b*	8,43	6,83	0,48	3,80E-02	1,60	3,0
hsa-miR-330-3p	5,15	3,65	0,39	2,53E-02	1,50	2,8
hsa-miR-410	2,97	1,58	0,41	3,56E-02	1,39	2,6
hsa-miR-155*	1,88	0,72	0,31	2,79E-02	1,16	2,2
hsa-miR-550*	4,14	3,05	0,20	7,64E-03	1,09	2,1
hsa-miR-188-5p	5,69	4,71	0,32	4,88E-02	0,97	2,0
hsa-miR-656	1,64	0,82	0,23	3,12E-02	0,82	1,8
hsa-miR-1181	4,01	3,40	0,20	4,88E-02	0,61	1,5
hsa-miR-30d*	1,12	2,67	0,50	4,55E-02	-1,56	2,9
hsa-miR-1301	-0,92	0,78	0,44	2,40E-02	-1,70	3,3
hsa-miR-93*	-0,59	1,23	0,54	3,74E-02	-1,82	3,5
hsa-miR-508-5p	-2,20	-0,35	0,58	4,27E-02	-1,85	3,6
hsa-miR-452	1,57	4,17	0,76	3,52E-02	-2,60	6,0
hsa-miR-126	10,01	12,69	0,69	2,34E-02	-2,68	6,4
hsa-miR-143*	1,36	4,11	0,42	3,82E-03	-2,76	6,8
hsa-miR-143	5,31	8,07	0,61	1,48E-02	-2,76	6,8
hsa-miR-224	2,46	5,32	0,92	4,74E-02	-2,86	7,3
hsa-miR-200c*	-0,83	2,41	0,94	3,45E-02	-3,25	9,5
hsa-miR-145*	2,37	5,63	0,67	1,16E-02	-3,26	9,6
hsa-miR-99a*	-1,76	1,66	0,58	5,85E-03	-3,42	10,7
hsa-miR-139-5p	2,79	6,34	0,73	1,13E-02	-3,54	11,6
hsa-miR-145	6,78	10,55	0,52	2,77E-03	-3,77	13,6
hsa-miR-141*	-1,68	3,42	0,92	7,06E-03	-5,10	34,3
hsa-miR-138	0,09	5,41	1,34	2,25E-02	-5,32	39,9
hsa-miR-135a	1,19	8,04	1,20	6,42E-03	-6,84	114,8
hsa-miR-135b	2,20	9,59	1,18	4,66E-03	-7,40	168,7
hsa-miR-200c	3,00	11,45	0,68	3,45E-04	-8,44	348,0
hsa-miR-141	2,51	11,09	0,84	7,22E-04	-8,58	383,5

EJEMPLO 19

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES Y EL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

5 Un total de 114 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre la muestra de carcinoma anaplásico de tiroides y los especímenes de carcinoma medular de tiroides ($p < 0,05$) (tabla 21). Entre estos, 4 miARN (hsa-miR-582-3p, -582-5p, -155* y -7b*) se expresaron a niveles entre 2 y 15 veces mayores en la muestra de ATC en comparación con las muestras de MTC (dif. Log2 (ATC frente a MTC) ≥ 1). Además, 99 miARN estaban subexpresados en al menos 2 veces en las muestras de ATC en comparación con las de MTC. Entre estos, 10 hsa-miR-375 estaba subexpresado en más de 6.000 veces, cinco miARN (hsa-miR-429, -200a, -200b, -200c y -141) estaban subexpresados de 500 a 1.000 veces, cuatro miARN (hsa-miR-135b, -135a, -323-3p y -205) estaban subexpresados de 50 a 200 veces, treinta y nueve miARN estaban subexpresados de 10 a 50 veces y cincuenta miARN estaban subexpresados de 2 a 50 veces en la muestra de ATC en comparación con los especímenes de MTC.

15 **Tabla 21.** MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de MTC y de ATC. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	ATC	MTC		ATC frente a MTC		Múltiplo de cambio
		MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-582-3p	3,97	0,19	0,32	9,51E-03	3,78	13,7
hsa-miR-582-5p	8,42	6,13	0,18	8,09E-03	2,29	4,9
hsa-miR-155*	1,88	0,33	0,16	1,34E-02	1,55	2,9
hsa-let-7b*	2,41	1,29	0,08	6,92E-03	1,12	2,2
hsa-miR-634	2,61	1,68	0,13	2,70E-02	0,92	1,9
hsa-miR-769-3p	3,15	2,27	0,15	3,61E-02	0,88	1,8
hsa-miR-944	0,74	-0,02	0,10	2,05E-02	0,76	1,7
hsa-miR-27a	12,98	12,27	0,07	1,16E-02	0,71	1,6
hsa-let-7a	14,35	14,77	0,07	3,12E-02	-0,42	1,3
hsa-miR-431*	2,46	2,93	0,05	1,54E-02	-0,47	1,4
hsa-miR-331-3p	10,17	10,80	0,08	1,89E-02	-0,64	1,6
hsa-miR-99b	8,83	9,49	0,13	4,93E-02	-0,66	1,6
hsa-miR-25	9,41	10,13	0,14	4,41E-02	-0,73	1,7
hsa-miR-320a	8,16	8,92	0,11	2,91E-02	-0,76	1,7
hsa-miR-574-3p	5,72	6,59	0,05	4,14E-03	-0,87	1,8
hsa-miR-24-1*	5,59	6,56	0,18	4,39E-02	-0,97	2,0
hsa-miR-585	0,44	1,44	0,15	2,76E-02	-1,00	2,0
hsa-miR-146b-3p	-2,10	-1,08	0,19	4,53E-02	-1,02	2,0
hsa-miR-423-3p	2,56	3,59	0,10	1,30E-02	-1,02	2,0
hsa-miR-1826	4,37	5,46	0,15	2,37E-02	-1,09	2,1
hsa-miR-326	2,42	3,61	0,14	1,68E-02	-1,20	2,3
hsa-miR-98	7,22	8,44	0,17	2,44E-02	-1,22	2,3
hsa-miR-454	5,50	6,74	0,18	2,69E-02	-1,24	2,4

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC	MTC		ATC frente a MTC		Múltiplo de cambio
		MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-23b	12,17	13,42	0,15	1,84E-02	-1,24	2,4
hsa-miR-27b	11,68	12,95	0,25	4,96E-02	-1,27	2,4
hsa-miR-423-5p	5,61	6,91	0,07	4,07E-03	-1,31	2,5
hsa-miR-181c*	3,75	5,32	0,15	1,26E-02	-1,57	3,0
hsa-miR-182*	0,43	2,00	0,20	2,10E-02	-1,57	3,0
hsa-miR-20a*	2,51	4,10	0,23	2,67E-02	-1,59	3,0
hsa-miR-181d	5,25	6,86	0,09	4,48E-03	-1,61	3,0
hsa-miR-654-5p	2,67	4,30	0,31	4,50E-02	-1,63	3,1
hsa-miR-30d	8,94	10,62	0,25	2,78E-02	-1,68	3,2
hsa-miR-26b	10,52	12,22	0,12	6,91E-03	-1,70	3,3
hsa-miR-126	10,01	11,72	0,25	2,75E-02	-1,71	3,3
hsa-miR-151-5p	9,21	11,02	0,15	9,20E-03	-1,80	3,5
hsa-miR-30d*	1,12	3,11	0,30	2,94E-02	-2,00	4,0
hsa-miR-126*	3,44	5,45	0,16	8,72E-03	-2,02	4,0
hsa-miR-377*	0,92	2,94	0,16	8,50E-03	-2,03	4,1
hsa-miR-324-5p	7,21	9,24	0,04	4,23E-04	-2,03	4,1
hsa-miR-337-5p	3,29	5,33	0,33	3,26E-02	-2,04	4,1
hsa-let-7c	10,68	12,76	0,42	4,99E-02	-2,08	4,2
hsa-miR-181c	6,32	8,44	0,26	1,89E-02	-2,11	4,3
hsa-miR-744*	-1,03	1,10	0,21	1,28E-02	-2,13	4,4
hsa-miR-221*	4,78	6,93	0,33	3,06E-02	-2,15	4,4
hsa-miR-652	5,34	7,51	0,29	2,25E-02	-2,16	4,5
hsa-miR-1250	-1,24	0,92	0,27	1,96E-02	-2,17	4,5
hsa-miR-493*	3,16	5,39	0,45	4,99E-02	-2,23	4,7
hsa-miR-30b	9,75	12,03	0,20	1,00E-02	-2,29	4,9
hsa-miR-744	2,84	5,17	0,35	2,89E-02	-2,33	5,0
hsa-miR-642	-1,95	0,65	0,41	3,11E-02	-2,60	6,1
hsa-miR-654-3p	3,59	6,30	0,51	4,43E-02	-2,71	6,5
hsa-miR-143	5,31	8,13	0,51	4,03E-02	-2,83	7,1
hsa-miR-598	5,11	7,98	0,33	1,71E-02	-2,86	7,3
hsa-miR-370	1,84	4,77	0,36	1,97E-02	-2,93	7,6
hsa-miR-491-5p	-1,33	1,62	0,37	2,02E-02	-2,95	7,7
hsa-miR-148b	6,69	9,64	0,55	4,32E-02	-2,96	7,8

miARN	ATC	MTC		ATC frente a MTC		Múltiplo de cambio
		MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-409-3p	4,20	7,21	0,31	1,42E-02	-3,02	8,1
hsa-miR-7-1*	3,84	6,88	0,44	2,73E-02	-3,05	8,3
hsa-miR-145*	2,37	5,48	0,47	2,88E-02	-3,10	8,6
hsa-miR-376a*	1,52	4,63	0,44	2,55E-02	-3,11	8,6
hsa-miR-125b-2*	2,65	5,76	0,59	4,50E-02	-3,11	8,6
hsa-miR-485-3p	1,15	4,27	0,37	1,83E-02	-3,13	8,7
hsa-miR-543	2,04	5,30	0,05	3,40E-04	-3,25	9,5
hsa-miR-218	5,04	8,29	0,43	2,21E-02	-3,25	9,5
hsa-miR-889	0,51	3,79	0,54	3,45E-02	-3,28	9,7
hsa-miR-136	3,27	6,61	0,51	2,94E-02	-3,34	10,1
hsa-miR-758	1,69	5,04	0,13	1,87E-03	-3,35	10,2
hsa-miR-338-3p	5,98	9,34	0,35	1,40E-02	-3,36	10,3
hsa-miR-668	-2,09	1,30	0,42	1,95E-02	-3,40	10,5
hsa-miR-376a	5,10	8,51	0,67	4,76E-02	-3,40	10,6
hsa-miR-200c*	-0,83	2,59	0,25	7,31E-03	-3,42	10,7
hsa-miR-379	2,77	6,20	0,14	2,26E-03	-3,42	10,7
hsa-miR-145	6,78	10,23	0,51	2,77E-02	-3,45	10,9
hsa-miR-154	3,41	6,86	0,17	3,09E-03	-3,45	10,9
hsa-miR-329	0,64	4,13	0,15	2,44E-03	-3,48	11,2
hsa-miR-411	1,30	4,80	0,24	6,16E-03	-3,50	11,3
hsa-miR-485-5p	0,52	4,03	0,40	1,66E-02	-3,51	11,4
hsa-miR-127-3p	5,36	8,88	0,37	1,42E-02	-3,52	11,5
hsa-miR-377	3,95	7,51	0,55	3,03E-02	-3,56	11,8
hsa-miR-125b	10,44	14,04	0,66	4,22E-02	-3,60	12,1
hsa-miR-99a	8,00	11,61	0,62	3,65E-02	-3,62	12,3
hsa-miR-96	7,36	11,01	0,48	2,26E-02	-3,65	12,5
hsa-miR-381	3,69	7,34	0,33	1,10E-02	-3,65	12,5
hsa-miR-487a	1,13	4,79	0,32	9,89E-03	-3,66	12,6
hsa-miR-409-5p	1,23	4,92	0,15	2,18E-03	-3,69	12,9
hsa-miR-1251	-2,26	1,48	0,36	1,20E-02	-3,74	13,3
hsa-miR-495	3,07	6,93	0,28	6,80E-03	-3,86	14,5
hsa-miR-369-5p	1,32	5,27	0,72	4,19E-02	-3,94	15,4
hsa-miR-512-3p	0,39	4,53	0,17	2,19E-03	-4,14	17,7

miARN	ATC	MTC		ATC frente a MTC		Múltiplo de cambio
		MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-382	2,34	6,53	0,24	4,24E-03	-4,19	18,3
hsa-miR-1301	-0,92	3,45	0,62	2,58E-02	-4,38	20,8
hsa-miR-539	2,09	6,53	0,34	7,81E-03	-4,43	21,6
hsa-miR-183	6,00	10,49	0,69	3,02E-02	-4,49	22,5
hsa-miR-182	1,33	5,90	0,30	5,51E-03	-4,58	23,8
hsa-miR-136*	1,78	6,41	0,51	1,57E-02	-4,63	24,8
hsa-miR-432	2,85	7,61	0,36	7,50E-03	-4,76	27,1
hsa-miR-487b	4,94	9,75	0,19	2,15E-03	-4,81	28,1
hsa-miR-183*	-0,51	4,36	0,40	9,08E-03	-4,87	29,2
hsa-miR-410	2,97	8,20	0,14	9,35E-04	-5,22	37,3
hsa-miR-486-3p	-1,82	3,41	0,41	7,96E-03	-5,23	37,5
hsa-miR-200a*	0,46	5,71	0,26	3,23E-03	-5,25	38,0
hsa-miR-200b*	0,48	5,99	0,11	5,45E-04	-5,51	45,5
hsa-miR-141*	-1,68	3,92	0,38	6,01E-03	-5,60	48,6
hsa-miR-433	-1,51	4,13	0,61	1,54E-02	-5,63	49,6
hsa-miR-205	-1,95	3,92	0,71	1,88E-02	-5,87	58,4
hsa-miR-323-3p	0,30	6,93	0,13	4,76E-04	-6,63	98,9
hsa-miR-135a	1,19	7,85	0,66	1,28E-02	-6,66	100,8
hsa-miR-135b	2,20	9,73	0,72	1,20E-02	-7,53	184,7
hsa-miR-141	2,51	11,67	0,50	3,94E-03	-9,16	570,9
hsa-miR-200c	3,00	12,22	0,28	1,20E-03	-9,22	596,9
hsa-miR-200b	2,93	12,17	0,08	1,11E-04	-9,24	605,5
hsa-miR-200a	1,45	11,26	0,29	1,13E-03	-9,81	898,5
hsa-miR-429	-0,05	10,32	0,28	9,54E-04	-10,37	1323,6
hsa-miR-375	1,27	13,86	0,40	1,35E-03	-12,60	6201,2

EJEMPLO 20

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES Y EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

- 5 Un total de 79 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras de carcinoma folicular de tiroides y los especímenes de carcinoma papilar de tiroides ($p < 0,05$) (tabla 22). Entre estos, 27 miARN estaban subexpresados en al menos 2 veces en las muestras de FTC en comparación con las muestras de PTC (dif. Log2 (FTC frente a PTC) ≤ 1). De estos, hsa-miR-146b-5p se expresó a un nivel más de 80 veces menor en muestras de FTC, cinco miARN (hsa-miR-551b, -375, -146b-3p, -200b y -31) se expresaron a niveles de 10 a 33 veces menores en FTC; siete miARN (hsa-miR-31*, -200a, -429, -200a*, -200b*, -222 y -514) estaban subexpresados a niveles de 5 a 10 veces menores en muestras de FTC y catorce miARN estaban subexpresados de 2 a 5 veces en muestras de FTC en comparación con especímenes de PTC. Además, se expresó un total de 33 miARN a niveles de 2 a 5 veces mayores en muestras de FTC en comparación con PTC.
- 10

Tabla 22. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FTC y de PTC. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	FTC		PTC		FTC frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-183*	2,14	1,17	-0,03	1,02	1,41E-02	2,16	4,5
hsa-miR-148a*	2,35	0,67	0,21	0,94	3,25E-03	2,14	4,4
hsa-miR-204	7,33	1,59	5,26	0,80	3,21E-02	2,07	4,2
hsa-miR-182	4,50	1,38	2,59	1,06	3,92E-02	1,91	3,8
hsa-miR-631	0,83	0,94	-0,92	0,83	1,42E-02	1,75	3,4
hsa-miR-148a	11,79	0,72	10,07	0,84	8,36E-03	1,72	3,3
hsa-miR-144	7,14	0,99	5,48	1,15	4,01E-02	1,66	3,2
hsa-miR-659	3,03	1,18	1,42	0,91	4,15E-02	1,61	3,1
hsa-miR-373*	1,85	0,72	0,24	0,68	6,77E-03	1,61	3,0
hsa-miR-182*	1,12	0,70	-0,41	0,86	1,50E-02	1,53	2,9
hsa-miR-663	5,58	1,19	4,09	0,76	4,64E-02	1,49	2,8
hsa-miR-765	3,72	1,08	2,28	0,68	3,52E-02	1,44	2,7
hsa-miR-584	3,47	1,28	2,03	0,45	4,53E-02	1,44	2,7
hsa-miR-152	7,58	0,80	6,19	0,48	1,04E-02	1,39	2,6
hsa-miR-936	1,69	0,95	0,34	0,48	2,21E-02	1,35	2,5
hsa-miR-371-5p	4,16	0,71	2,81	0,43	6,54E-03	1,35	2,5
hsa-miR-183	7,67	1,17	6,34	0,19	3,55E-02	1,33	2,5
hsa-miR-602	3,17	0,70	1,86	0,42	7,13E-03	1,31	2,5
hsa-miR-1915*	-0,14	0,90	-1,44	0,82	4,48E-02	1,30	2,5
hsa-miR-96	9,53	1,14	8,25	0,45	4,69E-02	1,28	2,4
hsa-miR-1268	7,82	0,51	6,57	0,52	4,97E-03	1,25	2,4
hsa-miR-1207-5p	9,42	0,95	8,19	0,66	4,43E-02	1,23	2,4
hsa-miR-134	5,80	0,88	4,56	0,60	3,21E-02	1,23	2,4
hsa-miR-1224-5p	5,41	0,82	4,26	0,47	2,64E-02	1,15	2,2
hsa-miR-572	5,22	0,61	4,08	0,45	9,89E-03	1,14	2,2
hsa-miR-135a*	4,75	0,88	3,61	0,32	2,63E-02	1,14	2,2
hsa-miR-363	5,78	0,59	4,69	0,85	4,68E-02	1,09	2,1
hsa-miR-1321	1,25	0,46	0,17	0,39	3,84E-03	1,08	2,1
hsa-miR-638	8,39	0,59	7,32	0,50	1,51E-02	1,07	2,1
hsa-miR-1915	8,15	0,61	7,09	0,28	8,14E-03	1,05	2,1
hsa-miR-939	6,76	0,73	5,75	0,45	2,98E-02	1,01	2,0

miARN	FTC		PTC		FTC frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-652	6,19	0,81	5,22	0,29	3,47E-02	0,98	2,0
hsa-miR-30c	11,38	0,57	10,41	0,58	2,89E-02	0,97	2,0
hsa-miR-940	6,98	0,73	6,07	0,15	2,63E-02	0,91	1,9
hsa-miR-876-3p	1,27	0,55	0,41	0,55	3,70E-02	0,87	1,8
hsa-miR-130b	7,34	0,42	6,55	0,21	5,40E-03	0,79	1,7
hsa-miR-30e*	8,01	0,50	7,25	0,46	3,87E-02	0,75	1,7
hsa-miR-190	2,39	0,50	1,64	0,29	2,04E-02	0,75	1,7
hsa-miR-34c-3p	-0,70	0,62	-1,42	0,20	3,90E-02	0,72	1,6
hsa-miR-662	1,65	0,44	0,98	0,16	1,37E-02	0,67	1,6
hsa-miR-501-3p	3,45	0,46	2,83	0,27	2,95E-02	0,63	1,5
hsa-miR-93*	1,18	0,23	0,58	0,36	1,45E-02	0,60	1,5
hsa-miR-335*	2,54	0,25	1,99	0,18	3,97E-03	0,55	1,5
hsa-miR-1271	3,63	0,23	3,98	0,16	2,57E-02	-0,35	1,3
hsa-miR-16	13,11	0,21	13,53	0,18	1,07E-02	-0,41	1,3
hsa-miR-34a*	4,59	0,38	5,07	0,21	3,87E-02	-0,48	1,4
hsa-miR-374b	7,79	0,45	8,38	0,22	3,08E-02	-0,59	1,5
hsa-miR-24	11,99	0,37	12,58	0,31	2,64E-02	-0,59	1,5
hsa-miR-29a	13,71	0,18	14,31	0,37	1,27E-02	-0,60	1,5
hsa-let-7i*	3,09	0,42	3,76	0,40	3,21E-02	-0,67	1,6
hsa-miR-361-3p	6,60	0,33	7,27	0,20	4,77E-03	-0,67	1,6
hsa-miR-1305	7,48	0,33	8,28	0,53	2,12E-02	-0,80	1,7
hsa-miR-10a*	0,55	0,39	1,51	0,31	2,47E-03	-0,97	2,0
hsa-miR-224	4,74	0,67	5,75	0,50	2,76E-02	-1,01	2,0
hsa-let-7i	13,46	0,42	14,53	0,18	7,61E-04	-1,07	2,1
hsa-miR-23b*	2,87	0,81	4,00	0,58	3,59E-02	-1,13	2,2
hsa-miR-625	5,02	0,94	6,17	0,25	2,99E-02	-1,15	2,2
hsa-miR-181c	6,41	0,72	7,59	0,35	1,08E-02	-1,18	2,3
hsa-miR-181c*	3,42	0,81	4,63	0,41	1,77E-02	-1,21	2,3
hsa-miR-137	0,41	0,80	1,65	0,86	4,54E-02	-1,25	2,4
hsa-miR-181b	8,27	0,94	9,59	0,52	2,60E-02	-1,32	2,5
hsa-miR-21	14,52	0,58	15,85	0,45	3,76E-03	-1,32	2,5
hsa-miR-181d	5,41	0,66	6,74	0,28	3,20E-03	-1,33	2,5
hsa-miR-509-3-5p	-0,83	0,51	0,73	1,31	3,84E-02	-1,56	2,9

miARN	FTC		PTC		FTC frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-509-3p	-0,52	0,58	1,16	1,39	3,77E-02	-1,67	3,2
hsa-miR-181a-2*	4,29	0,66	6,23	0,66	1,62E-03	-1,94	3,8
hsa-miR-514	0,50	0,21	2,93	0,86	2,70E-04	-2,43	5,4
hsa-miR-222	7,63	1,65	10,25	0,58	1,03E-02	-2,61	6,1
hsa-miR-200b*	2,61	1,38	5,62	0,59	2,07E-03	-3,01	8,1
hsa-miR-200a*	2,23	1,29	5,30	0,62	1,39E-03	-3,07	8,4
hsa-miR-429	5,86	2,18	8,97	0,55	1,50E-02	-3,10	8,6
hsa-miR-200a	7,09	2,00	10,22	0,52	9,70E-03	-3,13	8,7
hsa-miR-31*	5,39	1,63	8,58	0,56	3,21E-03	-3,19	9,1
hsa-miR-31	6,66	1,68	10,14	0,64	2,51E-03	-3,49	11,2
hsa-miR-200b	8,28	1,82	11,78	0,50	3,22E-03	-3,49	11,3
hsa-miR-146b-3p	-1,06	0,61	3,73	1,12	3,12E-05	-4,79	27,6
hsa-miR-375	1,85	2,10	6,74	1,20	1,95E-03	-4,89	29,6
hsa-miR-551b	4,93	0,73	9,98	0,58	2,03E-06	-5,05	33,0
hsa-miR-146b-5p	7,93	1,61	14,41	0,92	5,20E-05	-6,47	88,9

EJEMPLO 21

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES Y LA VARIANTE FOLICULAR DEL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

- 5 Un total de 47 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre muestras de carcinoma folicular de tiroides y los especímenes de la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides ($p < 0,05$) (tabla 23). Entre estos, siete miARN (hsa-miR-148a*, -148a, -22*, -1295, -32, -152 y -1260) se expresaron a niveles al menos 2 veces mayores en muestras de FTC en comparación con muestras de FVPTC (dif. Log2 (FTC frente a FVPTC) ≥ 1). Entre los miARN expresados a un menor nivel en FTC en comparación con muestras de FVPTC, dos
- 10 miARN (hsa-miR-146b-5p y hsa-miR-375) estaban subexpresados de 20 a 40 veces, cuatro miARN (hsa-miR-551b, -200b, -146b-3p y -31) estaban subexpresados de 10 a 20 veces, seis miARN (hsa-miR-429, -200b*, -200a*, -200a, -31* y -133b) estaban subexpresados de 5 a 10 veces y nueve miARN estaban subexpresados de 2 a 5 veces en
- 15 muestras de FTC en comparación con especímenes de FVPTC.

Tabla 23. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FTC y de FVPTC. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	FTC		FVPTC		FTC frente a FVPTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-148a*	2,35	0,67	0,48	0,48	2,35E-03	1,87	3,6
hsa-miR-148a	11,79	0,72	10,02	0,33	2,78E-03	1,76	3,4
hsa-miR-22*	5,80	0,79	4,29	0,52	1,35E-02	1,52	2,9
hsa-miR-1295	3,03	0,84	1,59	0,89	4,10E-02	1,44	2,7

miARN	FTC		FVPTC		FTC frente a FVPTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-32	5,08	0,46	3,82	0,79	1,94E-02	1,27	2,4
hsa-miR-152	7,58	0,80	6,38	0,23	2,39E-02	1,20	2,3
hsa-miR-1260	9,49	0,60	8,51	0,59	4,33E-02	0,98	2,0
hsa-miR-30e*	8,01	0,50	7,09	0,46	2,51E-02	0,92	1,9
hsa-miR-362-3p	6,13	0,39	5,23	0,41	1,17E-02	0,90	1,9
hsa-miR-30c	11,38	0,57	10,51	0,51	4,79E-02	0,88	1,8
hsa-miR-365	8,76	0,49	7,90	0,40	2,47E-02	0,86	1,8
hsa-miR-660	7,68	0,68	6,82	0,24	4,90E-02	0,86	1,8
hsa-miR-532-3p	5,86	0,60	5,10	0,09	4,13E-02	0,76	1,7
hsa-miR-130b	7,34	0,42	6,61	0,04	1,09E-02	0,73	1,7
hsa-miR-190	2,39	0,50	1,73	0,22	4,49E-02	0,66	1,6
hsa-miR-335*	2,54	0,25	1,94	0,38	2,39E-02	0,60	1,5
hsa-miR-501-5p	4,39	0,12	4,15	0,14	2,92E-02	0,24	1,2
hsa-miR-513b	3,17	0,22	3,72	0,26	1,09E-02	-0,55	1,5
hsa-miR-513a-5p	3,73	0,42	4,37	0,17	2,39E-02	-0,64	1,6
hsa-miR-513c	2,27	0,12	2,98	0,11	3,48E-05	-0,71	1,6
hsa-miR-378*	2,49	0,25	3,32	0,25	1,78E-03	-0,82	1,8
hsa-let-7g*	-1,09	0,50	-0,24	0,12	1,39E-02	-0,84	1,8
hsa-miR-211	0,50	0,36	1,36	0,41	1,30E-02	-0,85	1,8
hsa-miR-574-5p	5,80	0,57	6,65	0,20	2,56E-02	-0,85	1,8
hsa-miR-483-3p	0,84	0,56	1,71	0,42	3,86E-02	-0,86	1,8
hsa-miR-346	0,27	0,31	1,18	0,24	1,75E-03	-0,91	1,9
hsa-miR-181c*	3,42	0,81	4,55	0,48	4,51E-02	-1,13	2,2
hsa-miR-181c	6,41	0,72	7,54	0,43	2,87E-02	-1,13	2,2
hsa-let-7i	13,46	0,42	14,62	0,43	4,79E-03	-1,16	2,2
hsa-miR-595	0,18	0,21	1,35	0,71	9,19E-03	-1,17	2,2
hsa-miR-181d	5,41	0,66	6,61	0,55	2,32E-02	-1,20	2,3
hsa-miR-509-3-5p	-0,83	0,51	0,49	0,65	1,07E-02	-1,32	2,5
hsa-miR-514	0,50	0,21	1,87	1,16	3,47E-02	-1,36	2,6
hsa-miR-23b*	2,87	0,81	4,28	0,15	1,17E-02	-1,41	2,7
hsa-miR-181a-2*	4,29	0,66	5,91	1,15	3,16E-02	-1,62	3,1
hsa-miR-133b	5,78	1,31	8,20	1,72	4,66E-02	-2,42	5,4
hsa-miR-31*	5,39	1,63	8,47	1,06	1,39E-02	-3,08	8,5

miARN	FTC		FVPTC		FTC frente a FVPTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-200a	7,09	2,00	10,20	0,62	2,13E-02	-3,11	8,6
hsa-miR-200a*	2,23	1,29	5,38	0,59	2,88E-03	-3,16	8,9
hsa-miR-200b*	2,61	1,38	5,82	0,47	3,17E-03	-3,22	9,3
hsa-miR-429	5,86	2,18	9,17	0,77	2,44E-02	-3,31	9,9
hsa-miR-31	6,66	1,68	10,06	1,12	1,06E-02	-3,41	10,6
hsa-miR-146b-3p	-1,06	0,61	2,46	1,30	9,87E-04	-3,52	11,5
hsa-miR-200b	8,28	1,82	11,82	0,67	8,09E-03	-3,54	11,6
hsa-miR-551b	4,93	0,73	8,99	0,76	8,21E-05	-4,06	16,6
hsa-miR-375	1,85	2,10	6,25	1,32	8,35E-03	-4,40	21,2
hsa-miR-146b-5p	7,93	1,61	13,20	1,09	8,37E-04	-5,27	38,5

EJEMPLO 22

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES Y EL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

- 5 Un total de 73 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras de carcinoma folicular de tiroides y la muestra de carcinoma anaplásico de tiroides ($p < 0,05$) (tabla 24). Entre estos, 45 miARN se expresaron al menos 2 veces más en muestras de FTC en comparación con la muestra de ATC (dif. Log2 (FTC frente a ATC) ≥ 1). Entre estos, cuatro miARN (hsa-miR-141, -200c, -135b y 135a) estaban regulados positivamente de 200 a 600 veces en FTC, tres miARN (hsa-miR-141*, -138, y -200c*) estaban regulados positivamente de 10 a 60 veces en FTC, doce miARN (hsa-miR-125b, -7i*, -99a, -145, -148*, -126*, -218, -145*, -143, -32, -452 y 551b) estaban regulados positivamente de 5 a 10 veces en FTC y veintiséis miARN estaban regulados positivamente de 2 a 5 veces en especímenes de FTC en comparación con la muestra de ATC. Además, quince miARN estaban expresados a un nivel menor en FTC en comparación con la muestra de ATC. Entre estos, seis miARN (hsa-miR-9*, -582-3p, -124, -9, -10a y 34c-5p) estaban subexpresados de 10 a 40 veces en muestras de FTC y nueve miARN estaban subexpresados de 2 a 10 veces en muestras de FTC en comparación con el espécimen de ATC.

Tabla 24. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FTC y de ATC. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	ATC	FTC		ATC frente a FTC		Múltiplo de cambio
		MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-9*	7,14	1,84	1,04	9,49E-03	5,30	39,4
hsa-miR-582-3p	3,97	-0,87	0,67	2,70E-03	4,84	28,6
hsa-miR-124	4,16	-0,40	1,08	1,83E-02	4,55	23,4
hsa-miR-9	5,05	1,18	0,28	2,13E-04	3,87	14,7
hsa-miR-10a	10,38	6,67	1,02	2,93E-02	3,71	13,1
hsa-miR-34c-5p	7,37	3,90	0,69	1,04E-02	3,47	11,1
hsa-miR-34b	4,65	1,45	0,70	1,41E-02	3,20	9,2
hsa-miR-34c-3p	1,95	-0,70	0,62	1,71E-02	2,66	6,3
hsa-miR-10a*	2,44	0,55	0,39	1,16E-02	1,90	3,7

miARN	ATC	FTC		ATC frente a FTC		Múltiplo de cambio
		MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-483-3p	2,61	0,84	0,56	4,53E-02	1,77	3,4
hsa-miR-196a	3,56	1,82	0,34	9,34E-03	1,74	3,3
hsa-miR-769-5p	6,42	4,87	0,33	1,25E-02	1,55	2,9
hsa-miR-330-3p	5,15	3,76	0,43	4,04E-02	1,39	2,6
hsa-miR-378*	3,68	2,49	0,25	1,22E-02	1,18	2,3
hsa-miR-431	2,26	1,24	0,24	1,78E-02	1,02	2,0
hsa-miR-505*	4,69	3,79	0,17	8,14E-03	0,90	1,9
hsa-miR-326	2,42	1,53	0,24	2,90E-02	0,89	1,9
hsa-miR-1237	3,83	3,00	0,26	4,43E-02	0,83	1,8
hsa-miR-1238	4,72	4,11	0,20	4,79E-02	0,61	1,5
hsa-miR-1825	4,20	3,62	0,15	2,16E-02	0,59	1,5
hsa-miR-425*	4,08	3,49	0,17	3,16E-02	0,59	1,5
hsa-miR-191*	4,58	4,01	0,16	2,86E-02	0,57	1,5
hsa-miR-10b*	1,78	2,42	0,15	1,94E-02	-0,64	1,6
hsa-miR-101*	1,44	2,16	0,23	4,81E-02	-0,72	1,6
hsa-miR-26a-1*	0,60	1,33	0,18	1,93E-02	-0,73	1,7
hsa-miR-454	5,50	6,31	0,22	3,07E-02	-0,81	1,7
hsa-miR-93	7,61	8,50	0,27	3,78E-02	-0,90	1,9
hsa-miR-615-3p	-1,03	-0,12	0,29	4,42E-02	-0,91	1,9
hsa-miR-7-1*	3,84	4,81	0,22	1,62E-02	-0,98	2,0
hsa-miR-423-3p	2,56	3,62	0,17	5,27E-03	-1,06	2,1
hsa-miR-642	-1,95	-0,85	0,35	4,75E-02	-1,10	2,1
hsa-miR-338-5p	1,05	2,26	0,28	1,64E-02	-1,21	2,3
hsa-miR-423-5p	5,61	6,84	0,17	2,93E-03	-1,23	2,3
hsa-miR-101	7,49	8,83	0,34	2,38E-02	-1,33	2,5
hsa-miR-1826	4,37	5,72	0,40	3,53E-02	-1,36	2,6
hsa-miR-95	6,41	7,84	0,35	2,06E-02	-1,42	2,7
hsa-miR-892a	-0,72	0,73	0,47	4,71E-02	-1,45	2,7
hsa-let-7i	11,99	13,46	0,42	3,34E-02	-1,47	2,8
hsa-miR-19a	7,12	8,60	0,40	2,88E-02	-1,48	2,8
hsa-miR-92a	7,77	9,25	0,33	1,51E-02	-1,48	2,8
hsa-miR-26a	10,36	11,85	0,41	2,99E-02	-1,48	2,8
hsa-miR-30e	8,44	9,98	0,49	4,45E-02	-1,54	2,9

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC	FTC		ATC frente a FTC		Múltiplo de cambio
		MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-346	-1,38	0,27	0,31	7,94E-03	-1,65	3,1
hsa-miR-19b-1*	1,32	2,96	0,45	2,83E-02	-1,65	3,1
hsa-miR-767-5p	-1,10	0,56	0,26	4,42E-03	-1,65	3,1
hsa-miR-93*	-0,59	1,18	0,23	2,21E-03	-1,76	3,4
hsa-miR-30b	9,75	11,54	0,57	4,45E-02	-1,80	3,5
hsa-miR-30d*	1,12	3,02	0,36	8,57E-03	-1,91	3,8
hsa-miR-17*	3,60	5,55	0,41	1,18E-02	-1,95	3,9
hsa-miR-126	10,01	12,06	0,55	2,72E-02	-2,05	4,1
hsa-miR-143*	1,36	3,56	0,60	2,91E-02	-2,20	4,6
hsa-miR-20a*	2,51	4,73	0,24	1,07E-03	-2,22	4,6
hsa-miR-491-5p	-1,33	0,93	0,67	3,76E-02	-2,26	4,8
hsa-miR-224	2,46	4,74	0,67	3,62E-02	-2,28	4,9
hsa-miR-551b	2,61	4,93	0,73	4,41E-02	-2,32	5,0
hsa-miR-452	1,57	3,94	0,77	4,84E-02	-2,37	5,2
hsa-miR-32	2,63	5,08	0,46	8,20E-03	-2,46	5,5
hsa-miR-143	5,31	7,81	0,76	3,93E-02	-2,51	5,7
hsa-miR-145*	2,37	5,06	0,76	3,14E-02	-2,69	6,5
hsa-miR-218	5,04	7,78	0,57	1,17E-02	-2,74	6,7
hsa-miR-126*	3,44	6,22	0,37	2,45E-03	-2,78	6,9
hsa-miR-148a*	-0,55	2,35	0,67	1,71E-02	-2,90	7,5
hsa-miR-145	6,78	9,75	0,89	3,79E-02	-2,97	7,8
hsa-miR-99a	8,00	10,99	0,82	2,96E-02	-2,99	8,0
hsa-let-7i*	0,07	3,09	0,42	2,69E-03	-3,02	8,1
hsa-miR-125b	10,44	13,75	0,57	6,10E-03	-3,31	9,9
hsa-miR-200c*	-0,83	2,57	0,40	1,51E-03	-3,40	10,6
hsa-miR-138	0,09	4,85	1,20	2,26E-02	-4,76	27,0
hsa-miR-141*	-1,68	4,23	0,52	4,74E-04	-5,91	60,1
hsa-miR-135a	1,19	8,96	0,34	2,99E-05	-7,76	217,4
hsa-miR-135b	2,20	10,03	1,65	1,24E-02	-7,83	228,3
hsa-miR-200c	3,00	12,10	0,69	2,66E-04	-9,09	546,5
hsa-miR-141	2,51	11,85	0,96	8,85E-04	-9,34	649,3

EJEMPLO 23

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES Y EL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

5 Un total de 136 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras de carcinoma folicular de tiroides y los especímenes de carcinoma medular de tiroides (MTC) ($p < 0,05$) (tabla 25). Entre estos, 17 se expresaron (dif. Log2 (FTC frente a MTC) ≥ 1) de 2 a 10 veces más en muestras de FTC en comparación con las muestras de MTC. Además, se expresaron cien miARN a un nivel menor en FTC en comparación con las muestras de MTC. Entre estos, hsa-miR-375 estaba subexpresado en más de 1000 veces en muestras de FTC, tres miARN estaban subexpresados de 100 a 300 veces en muestras de FTC, cuarenta y cuatro miARN estaban subexpresados de 10 a 100 veces y cincuenta y dos miARN estaban subexpresados entre 2 y 10 veces en las muestras de FTC en comparación con los especímenes de MTC.

Tabla 25. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FTC y de MTC. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	FTC		MTC		FTC frente a MTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-203	6,93	1,47	3,46	2,00	2,95E-02	3,46	11,0
hsa-miR-30a	12,28	1,12	9,76	1,51	3,42E-02	2,52	5,7
hsa-miR-30a*	9,03	1,12	6,59	1,57	4,10E-02	2,44	5,4
hsa-miR-34a*	4,59	0,38	3,09	0,61	4,80E-03	1,50	2,8
hsa-miR-148a*	2,35	0,67	0,88	0,82	3,23E-02	1,47	2,8
hsa-miR-34a	12,03	0,62	10,62	0,71	2,60E-02	1,40	2,6
hsa-miR-32	5,08	0,46	3,71	0,68	1,33E-02	1,38	2,6
hsa-miR-30e*	8,01	0,50	6,67	0,55	1,22E-02	1,34	2,5
hsa-miR-22*	5,80	0,79	4,54	0,31	4,25E-02	1,26	2,4
hsa-let-7i*	3,09	0,42	1,85	0,98	4,20E-02	1,24	2,4
hsa-miR-30c	11,38	0,57	10,16	0,57	2,62E-02	1,22	2,3
hsa-miR-34b*	7,22	0,41	6,00	0,79	2,56E-02	1,22	2,3
hsa-miR-20b	8,22	0,43	7,02	0,70	2,20E-02	1,20	2,3
hsa-miR-20a	10,88	0,43	9,76	0,82	4,07E-02	1,12	2,2
hsa-miR-30e	9,98	0,49	8,87	0,25	1,15E-02	1,11	2,2
hsa-miR-135a	8,96	0,34	7,85	0,66	1,78E-02	1,11	2,2
hsa-miR-19a	8,60	0,40	7,51	0,18	5,06E-03	1,09	2,1
hsa-miR-19b	11,18	0,50	10,25	0,32	2,92E-02	0,93	1,9
hsa-miR-19b-1*	2,96	0,45	2,09	0,30	2,52E-02	0,88	1,8
hsa-miR-190	2,39	0,50	1,53	0,26	3,51E-02	0,86	1,8
hsa-miR-634	2,53	0,36	1,68	0,13	8,89E-03	0,84	1,8
hsa-miR-126*	6,22	0,37	5,45	0,16	1,68E-02	0,77	1,7
hsa-miR-1234	4,56	0,24	3,90	0,47	3,76E-02	0,65	1,6
hsa-miR-20a*	4,73	0,24	4,10	0,23	1,06E-02	0,63	1,5

ES 2 629 890 T3

miARN	FTC		MTC		FTC frente a MTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-191*	4,01	0,16	3,52	0,30	2,13E-02	0,49	1,4
hsa-miR-425*	3,49	0,17	3,11	0,24	3,66E-02	0,38	1,3
hsa-miR-29a	13,71	0,18	14,04	0,15	3,97E-02	-0,33	1,3
hsa-miR-25	9,72	0,22	10,13	0,14	2,84E-02	-0,41	1,3
hsa-miR-454	6,31	0,22	6,74	0,18	3,02E-02	-0,44	1,4
hsa-miR-320c	9,49	0,11	10,00	0,42	3,65E-02	-0,51	1,4
hsa-miR-320d	10,00	0,17	10,53	0,43	4,41E-02	-0,53	1,4
hsa-miR-320a	8,36	0,16	8,92	0,11	1,99E-03	-0,56	1,5
hsa-miR-320b	9,46	0,18	10,06	0,28	9,54E-03	-0,60	1,5
hsa-miR-769-5p	4,87	0,33	5,73	0,25	8,46E-03	-0,86	1,8
hsa-miR-595	0,18	0,21	1,11	0,62	1,78E-02	-0,93	1,9
hsa-miR-557	4,66	0,55	5,61	0,40	4,13E-02	-0,95	1,9
hsa-miR-628-5p	3,69	0,52	4,66	0,34	2,93E-02	-0,96	2,0
hsa-miR-24	11,99	0,37	13,02	0,16	4,47E-03	-1,03	2,0
hsa-miR-582-3p	-0,87	0,67	0,19	0,32	4,49E-02	-1,06	2,1
hsa-miR-505	4,94	0,33	6,04	0,67	1,95E-02	-1,10	2,1
hsa-miR-212	4,82	0,49	5,93	0,76	4,29E-02	-1,11	2,2
hsa-miR-1250	-0,21	0,49	0,92	0,27	1,07E-02	-1,14	2,2
hsa-miR-99b	8,31	0,61	9,49	0,13	1,89E-02	-1,18	2,3
hsa-let-7e	11,56	0,69	12,78	0,21	2,70E-02	-1,22	2,3
hsa-miR-335*	2,54	0,25	3,78	0,88	2,12E-02	-1,24	2,4
hsa-miR-301a	6,31	0,64	7,56	0,34	2,21E-02	-1,25	2,4
hsa-miR-505*	3,79	0,17	5,07	0,90	1,72E-02	-1,28	2,4
hsa-miR-652	6,19	0,81	7,51	0,29	3,87E-02	-1,31	2,5
hsa-miR-656	0,78	0,40	2,09	0,62	1,02E-02	-1,31	2,5
hsa-miR-181d	5,41	0,66	6,86	0,09	1,06E-02	-1,46	2,7
hsa-miR-642	-0,85	0,35	0,65	0,41	1,49E-03	-1,50	2,8
hsa-miR-128	6,78	0,22	8,29	0,89	8,83E-03	-1,51	2,9
hsa-miR-95	7,84	0,35	9,43	0,66	3,65E-03	-1,60	3,0
hsa-miR-337-3p	1,54	0,34	3,15	0,43	9,77E-04	-1,62	3,1
hsa-miR-27b	11,31	0,86	12,95	0,25	2,08E-02	-1,64	3,1
hsa-miR-23b*	2,87	0,81	4,61	0,28	1,31E-02	-1,74	3,3
hsa-miR-24-1*	4,76	0,85	6,56	0,18	1,23E-02	-1,81	3,5

ES 2 629 890 T3

miARN	FTC		MTC		FTC frente a MTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-216b	-1,86	0,39	0,04	1,44	2,70E-02	-1,90	3,7
hsa-miR-181c*	3,42	0,81	5,32	0,15	8,10E-03	-1,90	3,7
hsa-miR-23b	11,51	0,97	13,42	0,15	1,68E-02	-1,91	3,7
hsa-miR-654-5p	2,39	0,76	4,30	0,31	6,80E-03	-1,91	3,8
hsa-miR-299-3p	1,16	0,86	3,11	0,45	1,18E-02	-1,94	3,8
hsa-miR-1185	1,08	0,45	3,03	0,54	1,43E-03	-1,95	3,9
hsa-miR-369-3p	0,89	0,48	2,85	0,71	3,23E-03	-1,96	3,9
hsa-miR-181c	6,41	0,72	8,44	0,26	3,80E-03	-2,03	4,1
hsa-miR-7-1*	4,81	0,22	6,88	0,44	1,06E-04	-2,07	4,2
hsa-miR-326	1,53	0,24	3,61	0,14	1,09E-05	-2,08	4,2
hsa-miR-132*	3,47	0,44	5,58	1,13	8,30E-03	-2,11	4,3
hsa-miR-183*	2,14	1,17	4,36	0,40	2,12E-02	-2,22	4,7
hsa-miR-668	-0,97	0,46	1,30	0,42	4,31E-04	-2,27	4,8
hsa-miR-598	5,66	0,84	7,98	0,33	4,34E-03	-2,32	5,0
hsa-miR-552	-0,34	0,81	2,05	1,77	3,60E-02	-2,40	5,3
hsa-miR-335	6,55	0,74	9,06	1,56	1,92E-02	-2,51	5,7
hsa-miR-376b	0,88	1,24	3,45	1,39	3,45E-02	-2,57	5,9
hsa-miR-330-3p	3,76	0,43	6,34	0,46	1,90E-04	-2,58	6,0
hsa-miR-338-3p	6,72	0,87	9,34	0,35	2,80E-03	-2,62	6,1
hsa-miR-377*	0,32	0,43	2,94	0,16	5,92E-05	-2,62	6,1
hsa-miR-1301	0,82	0,78	3,45	0,62	2,63E-03	-2,63	6,2
hsa-miR-663b	1,24	0,71	3,88	1,00	4,56E-03	-2,64	6,2
hsa-miR-486-3p	0,61	0,84	3,41	0,41	1,81E-03	-2,80	7,0
hsa-miR-183	7,67	1,17	10,49	0,69	9,61E-03	-2,82	7,1
hsa-miR-299-5p	2,33	1,25	5,22	0,48	9,71E-03	-2,89	7,4
hsa-miR-132	6,06	0,44	8,97	1,15	1,89E-03	-2,90	7,5
hsa-miR-370	1,75	0,74	4,77	0,36	6,54E-04	-3,01	8,1
hsa-miR-890	-0,43	1,06	2,63	1,99	2,73E-02	-3,06	8,3
hsa-miR-493*	2,22	1,19	5,39	0,45	4,96E-03	-3,17	9,0
hsa-miR-376a*	1,45	0,46	4,63	0,44	7,49E-05	-3,18	9,1
hsa-miR-10a*	0,55	0,39	3,82	0,57	6,68E-05	-3,28	9,7
hsa-miR-337-5p	2,00	1,50	5,33	0,33	1,03E-02	-3,33	10,1
hsa-miR-200b*	2,61	1,38	5,99	0,11	6,39E-03	-3,39	10,4

miARN	FTC		MTC		FTC frente a MTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-105	-1,37	0,57	2,03	2,55	2,34E-02	-3,40	10,6
hsa-miR-9*	1,84	1,04	5,31	1,78	1,19E-02	-3,46	11,0
hsa-miR-200a*	2,23	1,29	5,71	0,26	4,24E-03	-3,48	11,2
hsa-miR-9	1,18	0,28	4,69	1,56	2,09E-03	-3,51	11,4
hsa-miR-122	0,49	0,58	4,01	3,14	4,24E-02	-3,52	11,5
hsa-miR-154*	1,30	1,62	4,83	0,62	1,23E-02	-3,53	11,6
hsa-miR-329	0,53	0,46	4,13	0,15	1,38E-05	-3,60	12,1
hsa-miR-411	1,20	0,91	4,80	0,24	6,04E-04	-3,60	12,1
hsa-miR-369-5p	1,55	0,73	5,27	0,72	4,19E-04	-3,71	13,1
hsa-miR-431	1,24	0,24	5,00	1,06	2,06E-04	-3,75	13,5
hsa-miR-136	2,84	0,99	6,61	0,51	9,79E-04	-3,77	13,6
hsa-miR-543	1,52	0,78	5,30	0,05	1,92E-04	-3,78	13,7
hsa-miR-889	-0,01	0,31	3,79	0,54	1,30E-05	-3,80	13,9
hsa-miR-200b	8,28	1,82	12,17	0,08	1,15E-02	-3,89	14,8
hsa-miR-654-3p	2,33	1,51	6,30	0,51	5,21E-03	-3,97	15,6
hsa-miR-377	3,50	1,40	7,51	0,55	3,55E-03	-4,01	16,2
hsa-miR-200a	7,09	2,00	11,26	0,29	1,33E-02	-4,17	18,0
hsa-miR-376a	4,21	1,52	8,51	0,67	4,00E-03	-4,30	19,7
hsa-miR-485-3p	-0,08	0,71	4,27	0,37	7,28E-05	-4,35	20,4
hsa-miR-154	2,45	1,01	6,86	0,17	3,48E-04	-4,41	21,2
hsa-miR-409-5p	0,50	0,73	4,92	0,15	5,49E-05	-4,42	21,4
hsa-miR-429	5,86	2,18	10,32	0,28	1,44E-02	-4,45	21,9
hsa-miR-758	0,53	0,92	5,04	0,13	1,82E-04	-4,50	22,7
hsa-miR-495	2,43	1,15	6,93	0,28	6,54E-04	-4,50	22,7
hsa-miR-136*	1,87	1,17	6,41	0,51	8,12E-04	-4,54	23,2
hsa-miR-485-5p	-0,57	0,44	4,03	0,40	6,27E-06	-4,60	24,2
hsa-miR-137	0,41	0,80	5,03	3,11	1,62E-02	-4,62	24,6
hsa-miR-376c	4,56	1,42	9,21	0,81	2,23E-03	-4,65	25,1
hsa-miR-379	1,51	1,69	6,20	0,14	3,58E-03	-4,68	25,7
hsa-miR-382	1,70	0,95	6,53	0,24	1,52E-04	-4,83	28,5
hsa-miR-381	2,42	1,55	7,34	0,33	1,93E-03	-4,92	30,2
hsa-miR-409-3p	2,27	1,27	7,21	0,31	6,57E-04	-4,94	30,7
hsa-miR-127-3p	3,94	1,28	8,88	0,37	7,24E-04	-4,95	30,9

miARN	FTC		MTC		FTC frente a MTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-10a	6,67	1,02	11,69	0,52	2,40E-04	-5,02	32,4
hsa-miR-487b	4,72	0,62	9,75	0,19	1,08E-05	-5,03	32,7
hsa-miR-7	8,81	2,62	13,88	0,95	2,00E-02	-5,06	33,4
hsa-miR-592	2,37	1,05	7,50	1,19	6,87E-04	-5,13	35,1
hsa-miR-487a	-0,49	0,56	4,79	0,32	6,17E-06	-5,27	38,7
hsa-miR-539	1,16	0,38	6,53	0,34	9,86E-07	-5,37	41,4
hsa-miR-432	2,12	0,63	7,61	0,36	1,04E-05	-5,48	44,7
hsa-miR-433	-1,53	0,62	4,13	0,61	1,55E-05	-5,66	50,5
hsa-miR-410	1,83	0,71	8,20	0,14	5,78E-06	-6,36	82,3
hsa-miR-323-3p	-0,16	0,72	6,93	0,13	3,36E-06	-7,09	135,9
hsa-miR-153	0,84	1,52	8,11	1,07	3,66E-04	-7,27	154,0
hsa-miR-124	-0,40	1,08	7,86	3,11	1,32E-03	-8,26	305,6
hsa-miR-375	1,85	2,10	13,86	0,40	7,72E-05	-12,01	4137,9

EJEMPLO 24

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES Y LA VARIANTE FOLICULAR DEL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

5 Un total de 48 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre muestras de carcinoma papilar de tiroides y los especímenes de la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides ($p < 0,05$) (tabla 26). Entre estos, 28 miARN estaban sobreexpresados de 2 a 5 veces (dif. Log2 (FVPTC frente a PTC) ≥ 1) en las muestras de FVPTC en comparación con las muestras de PTC (tabla 26).

10 **Tabla 26.** MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FVPTC y de PTC. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	FVPTC		PTC		FVPTC frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-659	3,28	0,92	1,42	0,91	1,92E-02	1,86	3,6
hsa-miR-486-5p	7,79	0,98	6,05	0,90	2,74E-02	1,74	3,3
hsa-miR-765	4,00	1,15	2,28	0,68	2,58E-02	1,72	3,3
hsa-miR-483-5p	6,22	1,20	4,52	0,79	3,69E-02	1,70	3,3
hsa-miR-663	5,77	1,09	4,09	0,76	2,98E-02	1,67	3,2
hsa-miR-1182	2,24	1,06	0,68	0,68	3,09E-02	1,56	2,9
hsa-miR-451	14,40	0,88	12,86	0,80	2,94E-02	1,53	2,9
hsa-miR-1471	3,83	0,89	2,31	0,52	1,48E-02	1,52	2,9
hsa-miR-583	0,88	0,95	-0,56	0,48	2,10E-02	1,43	2,7
hsa-miR-516a-5p	2,82	0,56	1,43	0,65	1,18E-02	1,39	2,6
hsa-miR-149*	1,62	1,06	0,27	0,56	4,27E-02	1,35	2,6

ES 2 629 890 T3

miARN	FVPTC		PTC		FVPTC frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-566	1,14	0,67	-0,20	0,64	1,76E-02	1,35	2,5
hsa-miR-298	0,52	0,93	-0,78	0,66	4,24E-02	1,31	2,5
hsa-miR-483-3p	1,71	0,42	0,43	0,35	1,55E-03	1,28	2,4
hsa-miR-125b-1*	2,05	0,58	0,81	0,78	3,34E-02	1,24	2,4
hsa-miR-135a*	4,84	0,47	3,61	0,32	2,32E-03	1,23	2,3
hsa-miR-1183	3,77	0,86	2,62	0,61	4,95E-02	1,16	2,2
hsa-miR-638	8,45	0,73	7,32	0,50	2,72E-02	1,14	2,2
hsa-miR-572	5,22	0,76	4,08	0,45	2,70E-02	1,14	2,2
hsa-miR-1321	1,29	0,74	0,17	0,39	2,11E-02	1,12	2,2
hsa-miR-150*	5,00	0,77	3,89	0,62	4,80E-02	1,10	2,1
hsa-miR-640	-0,07	0,79	-1,15	0,15	1,93E-02	1,08	2,1
hsa-miR-1909*	-0,17	0,40	-1,25	0,45	7,16E-03	1,07	2,1
hsa-miR-1224-5p	5,30	0,72	4,26	0,47	3,38E-02	1,04	2,1
hsa-miR-371-5p	3,83	0,78	2,81	0,43	3,89E-02	1,03	2,0
hsa-miR-518c*	0,52	0,72	-0,49	0,55	4,92E-02	1,01	2,0
hsa-miR-939	6,74	0,52	5,75	0,45	1,85E-02	0,99	2,0
hsa-miR-211	1,36	0,41	0,39	0,66	3,87E-02	0,97	2,0
hsa-miR-1910	-0,98	0,72	-1,90	0,24	2,97E-02	0,92	1,9
hsa-miR-1296	0,24	0,31	-0,65	0,51	1,87E-02	0,89	1,9
hsa-miR-516b	0,84	0,74	-0,04	0,28	4,27E-02	0,88	1,8
hsa-miR-1915	7,97	0,48	7,09	0,28	1,03E-02	0,87	1,8
hsa-miR-595	1,35	0,71	0,49	0,32	4,33E-02	0,86	1,8
hsa-miR-1306	1,68	0,13	0,92	0,46	1,60E-02	0,76	1,7
hsa-miR-346	1,18	0,24	0,46	0,56	4,87E-02	0,72	1,6
hsa-miR-662	1,69	0,36	0,98	0,16	5,13E-03	0,71	1,6
hsa-miR-1275	7,19	0,26	6,55	0,47	4,50E-02	0,64	1,6
hsa-miR-658	-0,02	0,28	-0,65	0,32	1,61E-02	0,64	1,6
hsa-miR-488*	-0,09	0,51	-0,71	0,25	4,71E-02	0,62	1,5
hsa-miR-513b	3,72	0,26	3,14	0,24	1,08E-02	0,58	1,5
hsa-miR-940	6,58	0,36	6,07	0,15	2,20E-02	0,51	1,4
hsa-miR-20a	10,68	0,25	11,03	0,12	2,62E-02	-0,35	1,3
hsa-miR-502-5p	3,33	0,25	3,74	0,16	2,07E-02	-0,41	1,3
hsa-miR-625	5,66	0,26	6,17	0,25	2,24E-02	-0,50	1,4

miARN	FVPTC		PTC		FVPTC frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-15b*	1,13	0,41	1,71	0,29	4,44E-02	-0,58	1,5
hsa-miR-10a*	0,79	0,52	1,51	0,31	3,30E-02	-0,73	1,7
hsa-miR-1305	7,43	0,36	8,28	0,53	3,03E-02	-0,85	1,8
hsa-miR-21	14,94	0,64	15,85	0,45	4,13E-02	-0,90	1,9

EJEMPLO 25

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES Y EL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES

- 5 Un total de 154 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras de carcinoma papilar de tiroides y el espécimen de carcinoma anaplásico de tiroides ($p < 0,05$) (tabla 27). De estos, 89 se expresaron al menos 2 veces más en muestras de PTC en comparación con la muestra de ATC (dif. Log2 (PTC frente a ATC) ≥ 1). Entre estos, ocho miARN (hsa-miR-141, -429, -200c, -20, -200a, -135b, -551b y -135a) estaban sobreexpresados de 100 a 500 veces en las muestras de FTC, ocho miARN (hsa-miR-146b-3p, -141*, -375, -146b-5p, -200b*, -200a*, -138, y -31) estaban sobreexpresados entre 20 y 60 veces en las muestras de PTC y setenta y tres miARN estaban sobreexpresados de 2 a 20 veces en muestras de PTC en comparación con el espécimen de ATC. Además, cuarenta y dos miARN estaban subexpresados en los especímenes de PTC frente a la muestra de ATC. Entre estos, dos miARN (hsa-miR-582-3p y -9*) estaban subexpresados de 30 a 50 veces en las muestras de PTC, ocho miARN (hsa-miR-582-5p, -873, -124, -9, -34c-5p, -204, -34c-3p y -34b) estaban subexpresados en las muestras de PTC de 10 a 30 veces y treinta y dos miARN estaban subexpresados de 2 a 10 veces en muestras de PTC en comparación con el espécimen de ATC. El agrupamiento no supervisado, así como el análisis de componente principal (PCA) (FIG. 1) en todas las sondas detectadas demostró una clara segregación entre tiroides normal (Norm) y nódulos hiperplásicos (Nod) y entre muestras de cáncer medular de tiroides (MED) y todas las neoplasias derivadas de células foliculares (FA, FTC, PTC y FVPTC), lo que se correlaciona con los diferentes orígenes de los tumores (células C frente a células foliculares). La comparación por pares entre los diferentes grupos de muestras permitió la identificación de miARN expresados de manera diferencial, tal como se describe en los ejemplos más adelante.

Tabla 27. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de PTC y de ATC. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	ATC	PTC		ATC frente a PTC		Múltiplo de cambio
		MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-582-3p	3,97	-1,38	0,37	1,91E-04	5,35	40,9
hsa-miR-9*	7,14	2,08	1,06	1,22E-02	5,07	33,5
hsa-miR-582-5p	8,42	3,66	0,51	1,02E-03	4,76	27,1
hsa-miR-873	5,52	0,81	0,78	5,26E-03	4,71	26,2
hsa-miR-124	4,16	-0,38	0,31	1,89E-04	4,53	23,2
hsa-miR-9	5,05	0,99	0,68	5,37E-03	4,06	16,7
hsa-miR-34c-5p	7,37	3,41	0,79	1,05E-02	3,96	15,5
hsa-miR-204	8,74	5,26	0,80	1,64E-02	3,49	11,2
hsa-miR-34c-3p	1,95	-1,42	0,20	1,04E-04	3,38	10,4
hsa-miR-34b	4,65	1,29	0,56	5,27E-03	3,36	10,2
hsa-miR-10a	10,38	7,36	0,58	9,14E-03	3,02	8,1
hsa-miR-210	8,74	5,79	0,37	1,97E-03	2,95	7,7

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC	PTC		ATC frente a PTC		Múltiplo de cambio
		MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-592	4,74	2,04	0,61	1,57E-02	2,70	6,5
hsa-miR-605	3,82	1,15	0,60	1,58E-02	2,67	6,4
hsa-miR-363	7,31	4,69	0,85	4,85E-02	2,63	6,2
hsa-miR-663	6,54	4,09	0,76	4,26E-02	2,45	5,5
hsa-miR-153	3,92	1,59	0,51	1,42E-02	2,33	5,0
hsa-miR-298	1,49	-0,78	0,66	3,47E-02	2,27	4,8
hsa-miR-483-3p	2,61	0,43	0,35	4,52E-03	2,19	4,5
hsa-miR-769-3p	3,15	1,08	0,49	1,76E-02	2,07	4,2
hsa-miR-876-3p	2,38	0,41	0,55	3,00E-02	1,98	3,9
hsa-miR-1274a	9,62	7,71	0,50	2,49E-02	1,91	3,8
hsa-miR-371-5p	4,62	2,81	0,43	1,84E-02	1,81	3,5
hsa-miR-583	1,23	-0,56	0,48	2,73E-02	1,79	3,5
hsa-miR-936	2,05	0,34	0,48	3,12E-02	1,71	3,3
hsa-miR-501-3p	4,53	2,83	0,27	4,34E-03	1,71	3,3
hsa-miR-517a	1,20	-0,45	0,52	4,45E-02	1,65	3,1
hsa-miR-720	14,50	12,95	0,34	1,42E-02	1,55	2,9
hsa-miR-939	7,27	5,75	0,45	3,64E-02	1,52	2,9
hsa-miR-1225-5p	9,76	8,28	0,48	4,84E-02	1,48	2,8
hsa-miR-769-5p	6,42	5,00	0,21	3,69E-03	1,42	2,7
hsa-miR-500*	5,90	4,53	0,27	9,30E-03	1,37	2,6
hsa-miR-502-3p	6,19	4,88	0,23	6,23E-03	1,31	2,5
hsa-miR-1274b	12,63	11,33	0,39	3,71E-02	1,30	2,5
hsa-miR-130b	7,77	6,55	0,21	6,44E-03	1,23	2,3
hsa-miR-330-3p	5,15	4,02	0,28	2,01E-02	1,13	2,2
hsa-miR-532-5p	7,58	6,51	0,17	5,08E-03	1,06	2,1
hsa-miR-656	1,64	0,58	0,26	2,08E-02	1,06	2,1
hsa-miR-135a*	4,66	3,61	0,32	3,89E-02	1,05	2,1
hsa-miR-660	8,23	7,17	0,27	2,49E-02	1,05	2,1
hsa-miR-377*	0,92	-0,13	0,26	2,05E-02	1,05	2,1
hsa-miR-362-5p	6,59	5,62	0,05	4,62E-05	0,98	2,0
hsa-miR-10a*	2,44	1,51	0,31	4,97E-02	0,93	1,9
hsa-miR-940	7,00	6,07	0,15	4,43E-03	0,93	1,9
hsa-miR-1237	3,83	2,93	0,28	4,47E-02	0,90	1,9

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC	PTC		ATC frente a PTC		Múltiplo de cambio
		MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-556-3p	1,55	0,67	0,22	2,16E-02	0,89	1,8
hsa-miR-636	2,84	1,98	0,12	2,59E-03	0,85	1,8
hsa-miR-1228	5,64	4,79	0,23	2,98E-02	0,85	1,8
hsa-miR-550	2,88	2,03	0,27	4,55E-02	0,84	1,8
hsa-miR-129*	2,78	1,95	0,21	2,35E-02	0,83	1,8
hsa-miR-502-5p	4,57	3,74	0,16	8,43E-03	0,83	1,8
hsa-miR-885-5p	0,68	-0,10	0,21	2,91E-02	0,78	1,7
hsa-miR-1539	2,79	2,07	0,08	1,04E-03	0,72	1,6
hsa-miR-301b	2,28	1,59	0,20	3,28E-02	0,69	1,6
hsa-miR-22	12,78	12,12	0,11	4,98E-03	0,66	1,6
hsa-miR-335*	2,61	1,99	0,18	3,64E-02	0,62	1,5
hsa-miR-140-5p	9,04	8,48	0,15	2,69E-02	0,56	1,5
hsa-miR-25	9,41	9,92	0,16	4,50E-02	-0,51	1,4
hsa-miR-1271	3,33	3,98	0,16	2,14E-02	-0,64	1,6
hsa-miR-455-3p	5,69	6,39	0,19	2,73E-02	-0,70	1,6
hsa-miR-624*	1,27	1,98	0,17	1,85E-02	-0,71	1,6
hsa-miR-192	6,79	7,63	0,27	4,62E-02	-0,84	1,8
hsa-miR-423-3p	2,56	3,45	0,22	2,03E-02	-0,88	1,8
hsa-miR-361-3p	6,33	7,27	0,20	1,29E-02	-0,94	1,9
hsa-miR-16	12,57	13,53	0,18	7,74E-03	-0,95	1,9
hsa-miR-30e	8,44	9,46	0,25	2,11E-02	-1,02	2,0
hsa-miR-93	7,61	8,67	0,23	1,36E-02	-1,07	2,1
hsa-miR-17	8,41	9,48	0,14	2,19E-03	-1,07	2,1
hsa-miR-194	5,17	6,25	0,34	4,43E-02	-1,08	2,1
hsa-miR-95	6,41	7,54	0,31	2,98E-02	-1,13	2,2
hsa-miR-151-3p	6,52	7,67	0,26	1,57E-02	-1,15	2,2
hsa-miR-93*	-0,59	0,58	0,36	4,34E-02	-1,16	2,2
hsa-miR-181a*	3,19	4,36	0,24	1,17E-02	-1,17	2,2
hsa-let-7g	11,83	13,03	0,30	2,29E-02	-1,20	2,3
hsa-miR-1270	0,05	1,27	0,39	4,66E-02	-1,22	2,3
hsa-miR-192*	0,63	1,86	0,29	1,72E-02	-1,23	2,3
hsa-miR-423-5p	5,61	6,84	0,25	1,03E-02	-1,23	2,3
hsa-miR-29c	11,87	13,10	0,40	4,63E-02	-1,23	2,4

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC	PTC		ATC frente a PTC		Múltiplo de cambio
		MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-30d	8,94	10,20	0,41	4,79E-02	-1,27	2,4
hsa-miR-181c	6,32	7,59	0,35	2,91E-02	-1,27	2,4
hsa-miR-34a*	3,79	5,07	0,21	5,13E-03	-1,28	2,4
hsa-miR-206	-1,36	-0,07	0,40	4,24E-02	-1,29	2,4
hsa-miR-34a	11,30	12,59	0,24	7,79E-03	-1,29	2,5
hsa-miR-20a	9,71	11,03	0,12	6,10E-04	-1,32	2,5
hsa-miR-374b	7,05	8,38	0,22	5,18E-03	-1,33	2,5
hsa-miR-19b	9,89	11,28	0,31	1,54E-02	-1,38	2,6
hsa-miR-26b	10,52	11,96	0,28	9,48E-03	-1,44	2,7
hsa-miR-455-5p	2,32	3,78	0,44	3,86E-02	-1,46	2,8
hsa-miR-874	4,78	6,26	0,25	5,97E-03	-1,48	2,8
hsa-miR-181d	5,25	6,74	0,28	7,95E-03	-1,49	2,8
hsa-miR-19b-1*	1,32	2,85	0,25	4,93E-03	-1,54	2,9
hsa-miR-374a	7,52	9,09	0,41	2,50E-02	-1,57	3,0
hsa-miR-92a	7,77	9,35	0,16	8,31E-04	-1,58	3,0
hsa-miR-499-5p	2,14	3,72	0,45	3,38E-02	-1,58	3,0
hsa-miR-1301	-0,92	0,69	0,39	1,97E-02	-1,61	3,1
hsa-miR-151-5p	9,21	10,90	0,35	1,16E-02	-1,69	3,2
hsa-miR-665	1,87	3,57	0,41	1,89E-02	-1,70	3,3
hsa-let-7c	10,68	12,41	0,38	1,48E-02	-1,73	3,3
hsa-miR-744*	-1,03	0,75	0,36	1,07E-02	-1,78	3,4
hsa-miR-30d*	1,12	2,93	0,50	3,00E-02	-1,82	3,5
hsa-miR-17*	3,60	5,43	0,32	6,44E-03	-1,83	3,6
hsa-miR-26a	10,36	12,20	0,35	8,50E-03	-1,84	3,6
hsa-miR-346	-1,38	0,46	0,56	3,93E-02	-1,84	3,6
hsa-miR-126	10,01	11,92	0,43	1,49E-02	-1,92	3,8
hsa-miR-100	9,15	11,12	0,21	1,03E-03	-1,97	3,9
hsa-miR-143*	1,36	3,34	0,37	8,09E-03	-1,98	3,9
hsa-miR-744	2,84	4,82	0,38	9,21E-03	-1,98	4,0
hsa-miR-143	5,31	7,32	0,28	2,73E-03	-2,02	4,0
hsa-miR-30b	9,75	11,85	0,45	1,29E-02	-2,11	4,3
hsa-miR-20a*	2,51	4,63	0,57	2,81E-02	-2,12	4,3
hsa-miR-126*	3,44	5,58	0,62	3,42E-02	-2,14	4,4

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC	PTC		ATC frente a PTC		Múltiplo de cambio
		MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-145*	2,37	4,58	0,41	7,75E-03	-2,20	4,6
hsa-miR-181a	8,77	11,28	0,33	2,31E-03	-2,51	5,7
hsa-miR-222*	-2,06	0,46	0,73	3,39E-02	-2,52	5,7
hsa-let-7i	11,99	14,53	0,18	1,92E-04	-2,54	5,8
hsa-miR-145	6,78	9,37	0,28	1,07E-03	-2,59	6,0
hsa-miR-181b	6,96	9,59	0,52	1,00E-02	-2,63	6,2
hsa-miR-125b-2*	2,65	5,32	0,29	1,18E-03	-2,66	6,3
hsa-miR-139-5p	2,79	5,51	0,53	9,33E-03	-2,72	6,6
hsa-miR-491-5p	-1,33	1,51	0,34	1,54E-03	-2,84	7,2
hsa-miR-200c*	-0,83	2,06	0,34	1,48E-03	-2,89	7,4
hsa-miR-218	5,04	7,94	0,71	2,00E-02	-2,90	7,4
hsa-miR-542-5p	3,91	6,80	0,87	3,86E-02	-2,90	7,4
hsa-miR-424	7,56	10,51	0,68	1,65E-02	-2,95	7,7
hsa-miR-452	1,57	4,54	0,40	2,51E-03	-2,96	7,8
hsa-miR-542-3p	3,33	6,39	0,81	2,57E-02	-3,06	8,4
hsa-miR-99a	8,00	11,21	0,37	1,38E-03	-3,21	9,3
hsa-miR-181a-2*	3,00	6,23	0,66	1,09E-02	-3,23	9,4
hsa-miR-224	2,46	5,75	0,50	3,98E-03	-3,29	9,8
hsa-miR-99a*	-1,76	1,53	0,53	4,70E-03	-3,29	9,8
hsa-miR-450a	1,98	5,54	0,74	1,16E-02	-3,56	11,8
hsa-miR-31*	4,96	8,58	0,56	4,14E-03	-3,62	12,3
hsa-miR-512-3p	0,39	4,04	0,37	8,13E-04	-3,65	12,6
hsa-let-7i*	0,07	3,76	0,40	1,10E-03	-3,69	12,9
hsa-miR-221	6,87	10,60	0,73	9,46E-03	-3,73	13,3
hsa-miR-221*	4,78	8,71	0,86	1,41E-02	-3,94	15,3
hsa-miR-125b	10,44	14,38	0,32	3,64E-04	-3,94	15,4
hsa-miR-222	6,04	10,25	0,58	2,76E-03	-4,21	18,5
hsa-miR-31	5,65	10,14	0,64	3,07E-03	-4,50	22,6
hsa-miR-138	0,09	4,62	1,08	1,86E-02	-4,52	23,0
hsa-miR-200a*	0,46	5,30	0,62	2,10E-03	-4,84	28,6
hsa-miR-200b*	0,48	5,62	0,59	1,34E-03	-5,13	35,1
hsa-miR-146b-5p	9,04	14,41	0,92	6,08E-03	-5,37	41,3
hsa-miR-375	1,27	6,74	1,20	1,41E-02	-5,47	44,4

miARN	ATC	PTC		ATC frente a PTC		Múltiplo de cambio
		MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-141*	-1,68	4,09	0,36	1,31E-04	-5,77	54,4
hsa-miR-146b-3p	-2,10	3,73	1,12	8,99E-03	-5,83	56,9
hsa-miR-135a	1,19	8,54	0,82	1,23E-03	-7,35	162,8
hsa-miR-551b	2,61	9,98	0,58	3,21E-04	-7,37	164,9
hsa-miR-135b	2,20	10,66	0,71	4,00E-04	-8,46	352,2
hsa-miR-200a	1,45	10,22	0,52	1,05E-04	-8,77	436,0
hsa-miR-200b	2,93	11,78	0,50	8,68E-05	-8,85	460,1
hsa-miR-200c	3,00	11,91	0,17	1,27E-06	-8,91	480,0
hsa-miR-429	-0,05	8,97	0,55	1,14E-04	-9,02	520,5
hsa-miR-141	2,51	11,71	0,34	1,53E-05	-9,19	585,7

EJEMPLO 26

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES Y EL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

- 5 Un total de 188 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras de carcinoma papilar de tiroides y los especímenes de carcinoma medular de tiroides ($p < 0,05$) (tabla 28). De estos, 29 miARN estaban expresados a niveles al menos 2 veces mayores en las muestras de PTC en comparación con las muestras de MTC (dif. Log2 (MTC frente a PTC) ≤ 1). Entre estos, hsa-miR-146b-5p estaba expresado a un nivel más de 100 veces mayor en PTC en comparación con las muestras de MTC, cuatro miARN (hsa-miR-551b, -31, -31* y -146b-3p) estaban sobreexpresados de 25 a 100 veces en las muestras de PTC y veinticuatro miARN estaban sobreexpresados de 2 a 10 veces en muestras de PTC en comparación con los especímenes de MTC. Además, 124 miARN estaban subexpresados en las muestras de PTC en comparación con los especímenes de MTC. Entre estos, hsa-miR-124, -375 y -323-3p estaban subexpresados de 100 a 300 veces en PTC, cinco miARN (hsa-miR-7, -153, -410, -129-3p y -129-5p) estaban subexpresados de 50 a 100 veces en PTC, diecinueve miARN estaban subexpresados de 20 a 50 veces en PTC y noventa y siete miARN estaban subexpresados de 2 a 20 veces en las muestras de PTC en comparación con los especímenes de MTC.

Tabla 28. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de PTC y de MTC. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	MTC		PTC		MTC frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-124	7,86	3,11	-0,38	0,31	8,00E-04	8,24	301,9
hsa-miR-375	13,86	0,40	6,74	1,20	6,89E-05	7,13	139,7
hsa-miR-323-3p	6,93	0,13	0,03	0,72	3,76E-06	6,90	119,2
hsa-miR-7	13,88	0,95	7,30	1,72	9,88E-04	6,58	95,7
hsa-miR-153	8,11	1,07	1,59	0,51	2,04E-05	6,52	91,5
hsa-miR-410	8,20	0,14	1,86	1,02	4,71E-05	6,34	80,9
hsa-miR-129-3p	9,17	5,52	3,31	0,56	4,70E-02	5,86	58,3
hsa-miR-129-5p	5,85	5,05	0,15	0,60	3,84E-02	5,71	52,2
hsa-miR-432	7,61	0,36	2,03	0,77	2,59E-05	5,57	47,6

ES 2 629 890 T3

miARN	MTC		PTC		MTC frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-487a	4,79	0,32	-0,76	1,16	2,23E-04	5,55	46,9
hsa-miR-592	7,50	1,19	2,04	0,61	1,19E-04	5,45	43,9
hsa-miR-433	4,13	0,61	-1,22	0,52	1,14E-05	5,35	40,8
hsa-miR-539	6,53	0,34	1,30	0,37	1,10E-06	5,22	37,4
hsa-miR-487b	9,75	0,19	4,61	0,74	2,57E-05	5,14	35,2
hsa-miR-382	6,53	0,24	1,48	1,24	5,11E-04	5,05	33,0
hsa-miR-127-3p	8,88	0,37	4,10	1,39	1,29E-03	4,79	27,6
hsa-miR-136*	6,41	0,51	1,67	1,19	7,01E-04	4,74	26,7
hsa-miR-381	7,34	0,33	2,75	1,08	4,31E-04	4,59	24,0
hsa-miR-409-3p	7,21	0,31	2,64	1,15	6,04E-04	4,57	23,8
hsa-miR-154	6,86	0,17	2,35	1,36	1,47E-03	4,51	22,8
hsa-miR-485-3p	4,27	0,37	-0,23	0,51	1,21E-05	4,50	22,6
hsa-miR-485-5p	4,03	0,40	-0,47	0,52	1,37E-05	4,50	22,6
hsa-miR-409-5p	4,92	0,15	0,43	0,61	1,81E-05	4,49	22,5
hsa-miR-495	6,93	0,28	2,48	1,01	3,57E-04	4,45	21,9
hsa-miR-758	5,04	0,13	0,65	0,61	2,06E-05	4,39	20,9
hsa-miR-183*	4,36	0,40	-0,03	1,02	4,36E-04	4,39	20,9
hsa-miR-10a	11,69	0,52	7,36	0,58	4,37E-05	4,33	20,1
hsa-miR-376c	9,21	0,81	4,93	1,14	1,36E-03	4,28	19,5
hsa-miR-379	6,20	0,14	1,93	1,19	9,64E-04	4,27	19,2
hsa-miR-376a	8,51	0,67	4,25	1,32	2,23E-03	4,26	19,1
hsa-miR-183	10,49	0,69	6,34	0,19	1,14E-05	4,16	17,8
hsa-miR-329	4,13	0,15	0,08	0,64	4,42E-05	4,05	16,5
hsa-miR-377	7,51	0,55	3,49	1,41	3,61E-03	4,03	16,3
hsa-miR-543	5,30	0,05	1,29	0,60	3,10E-05	4,00	16,0
hsa-miR-431	5,00	1,06	1,01	0,65	5,24E-04	3,98	15,8
hsa-miR-136	6,61	0,51	2,65	0,74	1,95E-04	3,95	15,5
hsa-miR-411	4,80	0,24	0,89	0,65	6,69E-05	3,91	15,1
hsa-miR-369-5p	5,27	0,72	1,47	0,77	4,50E-04	3,80	13,9
hsa-miR-889	3,79	0,54	0,08	0,40	2,99E-05	3,71	13,1
hsa-miR-9	4,69	1,56	0,99	0,68	3,04E-03	3,70	13,0
hsa-miR-370	4,77	0,36	1,11	0,79	3,17E-04	3,65	12,6
hsa-miR-654-3p	6,30	0,51	2,68	1,10	1,92E-03	3,62	12,3

ES 2 629 890 T3

miARN	MTC		PTC		MTC frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-376a*	4,63	0,44	1,13	0,40	2,52E-05	3,50	11,3
hsa-miR-890	2,63	1,99	-0,83	0,68	1,00E-02	3,46	11,0
hsa-miR-182	5,90	0,30	2,59	1,06	2,12E-03	3,31	9,9
hsa-miR-486-3p	3,41	0,41	0,10	1,00	1,77E-03	3,31	9,9
hsa-miR-335	9,06	1,56	5,76	0,92	8,37E-03	3,31	9,9
hsa-miR-122	4,01	3,14	0,75	0,22	4,99E-02	3,26	9,6
hsa-miR-9*	5,31	1,78	2,08	1,06	1,68E-02	3,23	9,4
hsa-miR-154*	4,83	0,62	1,61	0,96	2,20E-03	3,21	9,3
hsa-miR-493*	5,39	0,45	2,22	0,95	1,79E-03	3,17	9,0
hsa-miR-337-5p	5,33	0,33	2,17	1,25	5,85E-03	3,16	9,0
hsa-miR-105	2,03	2,55	-1,09	0,54	3,15E-02	3,13	8,7
hsa-miR-377*	2,94	0,16	-0,13	0,26	1,71E-06	3,07	8,4
hsa-miR-299-5p	5,22	0,48	2,45	0,92	3,20E-03	2,77	6,8
hsa-miR-1301	3,45	0,62	0,69	0,39	2,19E-04	2,77	6,8
hsa-miR-96	11,01	0,48	8,25	0,45	1,82E-04	2,76	6,8
hsa-miR-668	1,30	0,42	-1,42	0,77	1,48E-03	2,73	6,6
hsa-miR-936	3,06	1,62	0,34	0,48	1,04E-02	2,71	6,6
hsa-miR-490-3p	1,48	1,56	-1,13	0,67	1,45E-02	2,61	6,1
hsa-miR-216a	1,88	0,79	-0,69	1,07	1,16E-02	2,58	6,0
hsa-miR-582-5p	6,13	0,18	3,66	0,51	2,17E-04	2,47	5,5
hsa-miR-182*	2,00	0,20	-0,41	0,86	3,64E-03	2,41	5,3
hsa-miR-132	8,97	1,15	6,57	0,65	8,37E-03	2,39	5,3
hsa-miR-1180	3,10	1,01	0,78	0,98	1,84E-02	2,32	5,0
hsa-miR-330-3p	6,34	0,46	4,02	0,28	9,61E-05	2,32	5,0
hsa-miR-654-5p	4,30	0,31	1,98	0,52	4,65E-04	2,32	5,0
hsa-miR-10a*	3,82	0,57	1,51	0,31	2,61E-04	2,31	5,0
hsa-miR-338-3p	9,34	0,35	7,04	0,63	1,26E-03	2,30	4,9
hsa-miR-652	7,51	0,29	5,22	0,29	3,71E-05	2,29	4,9
hsa-miR-598	7,98	0,33	5,76	0,74	3,02E-03	2,22	4,7
hsa-miR-376b	3,45	1,39	1,23	0,61	1,84E-02	2,22	4,7
hsa-miR-765	4,47	1,66	2,28	0,68	3,50E-02	2,19	4,6
hsa-miR-132*	5,58	1,13	3,43	0,97	2,87E-02	2,15	4,4
hsa-miR-552	2,05	1,77	-0,04	0,24	3,30E-02	2,10	4,3

ES 2 629 890 T3

miARN	MTC		PTC		MTC frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-299-3p	3,11	0,45	1,01	0,50	1,06E-03	2,09	4,3
hsa-miR-659	3,47	1,46	1,42	0,91	4,66E-02	2,05	4,1
hsa-miR-7-1*	6,88	0,44	4,87	0,48	1,10E-03	2,01	4,0
hsa-miR-1308	9,41	1,22	7,42	0,76	2,70E-02	1,99	4,0
hsa-miR-1185	3,03	0,54	1,06	0,64	4,44E-03	1,97	3,9
hsa-miR-326	3,61	0,14	1,66	0,29	4,02E-05	1,95	3,9
hsa-miR-369-3p	2,85	0,71	0,91	0,39	2,24E-03	1,94	3,8
hsa-miR-95	9,43	0,66	7,54	0,31	1,27E-03	1,89	3,7
hsa-miR-148b	9,64	0,55	7,77	0,67	6,84E-03	1,87	3,7
hsa-miR-1182	2,54	1,51	0,68	0,68	4,85E-02	1,86	3,6
hsa-miR-583	1,28	1,13	-0,56	0,48	1,60E-02	1,84	3,6
hsa-miR-648	1,76	1,29	-0,03	0,72	4,16E-02	1,79	3,5
hsa-miR-335*	3,78	0,88	1,99	0,18	3,57E-03	1,79	3,5
hsa-miR-337-3p	3,15	0,43	1,41	0,59	4,44E-03	1,74	3,3
hsa-miR-29b-2*	2,70	0,90	0,99	0,44	1,01E-02	1,71	3,3
hsa-miR-526b	2,01	0,89	0,32	0,75	2,70E-02	1,70	3,2
hsa-miR-557	5,61	0,40	3,95	0,56	4,33E-03	1,66	3,2
hsa-miR-128	8,29	0,89	6,69	0,27	7,67E-03	1,61	3,0
hsa-miR-301a	7,56	0,34	5,96	0,52	3,25E-03	1,61	3,0
hsa-miR-582-3p	0,19	0,32	-1,38	0,37	8,97E-04	1,58	3,0
hsa-miR-301b	3,14	0,72	1,59	0,20	3,01E-03	1,55	2,9
hsa-miR-1291	1,29	1,30	-0,24	0,49	4,92E-02	1,53	2,9
hsa-miR-656	2,09	0,62	0,58	0,26	2,59E-03	1,51	2,8
hsa-miR-1224-5p	5,65	1,15	4,26	0,47	4,66E-02	1,40	2,6
hsa-miR-1321	1,56	1,15	0,17	0,39	4,17E-02	1,39	2,6
hsa-miR-431*	2,93	0,05	1,56	0,84	3,39E-02	1,37	2,6
hsa-miR-642	0,65	0,41	-0,71	0,63	1,64E-02	1,36	2,6
hsa-miR-429	10,32	0,28	8,97	0,55	8,14E-03	1,35	2,5
hsa-miR-29c*	8,32	0,89	7,00	0,39	2,47E-02	1,32	2,5
hsa-miR-371-5p	4,11	0,92	2,81	0,43	3,12E-02	1,30	2,5
hsa-miR-1268	7,86	0,70	6,57	0,52	2,35E-02	1,29	2,4
hsa-miR-518c*	0,79	0,80	-0,49	0,55	3,48E-02	1,28	2,4
hsa-miR-1250	0,92	0,27	-0,34	0,68	2,34E-02	1,27	2,4

ES 2 629 890 T3

miARN	MTC		PTC		MTC frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-324-5p	9,24	0,04	7,98	0,41	2,22E-03	1,26	2,4
hsa-miR-640	0,08	0,59	-1,15	0,15	3,43E-03	1,23	2,3
hsa-miR-885-5p	1,10	1,01	-0,10	0,21	3,60E-02	1,20	2,3
hsa-miR-505	6,04	0,67	4,84	0,28	1,10E-02	1,19	2,3
hsa-miR-769-3p	2,27	0,15	1,08	0,49	6,98E-03	1,19	2,3
hsa-miR-1285	2,87	0,34	1,71	0,43	7,47E-03	1,16	2,2
hsa-miR-1275	7,69	0,34	6,55	0,47	1,13E-02	1,14	2,2
hsa-miR-584	3,13	0,35	2,03	0,45	1,15E-02	1,10	2,1
hsa-miR-23b	13,42	0,15	12,34	0,52	1,42E-02	1,08	2,1
hsa-miR-505*	5,07	0,90	4,00	0,23	3,85E-02	1,07	2,1
hsa-miR-200a	11,26	0,29	10,22	0,52	2,03E-02	1,04	2,1
hsa-miR-421	3,49	0,48	2,47	0,49	2,75E-02	1,03	2,0
hsa-miR-501-3p	3,85	0,36	2,83	0,27	3,66E-03	1,02	2,0
hsa-miR-340*	5,17	0,53	4,16	0,42	2,39E-02	1,01	2,0
hsa-miR-1303	0,31	0,54	-0,67	0,28	1,37E-02	0,98	2,0
hsa-miR-93*	1,54	0,46	0,58	0,36	1,61E-02	0,96	2,0
hsa-let-7e*	3,07	0,28	2,15	0,31	6,14E-03	0,92	1,9
hsa-miR-130b	7,45	0,55	6,55	0,21	1,47E-02	0,90	1,9
hsa-miR-145*	5,48	0,47	4,58	0,41	2,80E-02	0,90	1,9
hsa-miR-24-1*	6,56	0,18	5,68	0,52	3,36E-02	0,88	1,8
hsa-miR-145	10,23	0,51	9,37	0,28	1,99E-02	0,85	1,8
hsa-miR-484	5,42	0,61	4,57	0,29	3,43E-02	0,85	1,8
hsa-miR-181c	8,44	0,26	7,59	0,35	1,12E-02	0,84	1,8
hsa-miR-628-5p	4,66	0,34	3,84	0,40	2,63E-02	0,82	1,8
hsa-miR-143	8,13	0,51	7,32	0,28	2,44E-02	0,81	1,8
hsa-miR-664*	5,63	0,23	4,83	0,37	1,62E-02	0,80	1,7
hsa-miR-886-5p	-0,90	0,48	-1,68	0,30	2,88E-02	0,78	1,7
hsa-miR-660	7,94	0,55	7,17	0,27	3,66E-02	0,76	1,7
hsa-miR-769-5p	5,73	0,25	5,00	0,21	4,68E-03	0,72	1,7
hsa-miR-181c*	5,32	0,15	4,63	0,41	3,31E-02	0,69	1,6
hsa-miR-532-5p	7,19	0,46	6,51	0,17	2,10E-02	0,68	1,6
hsa-miR-454	6,74	0,18	6,07	0,19	2,79E-03	0,67	1,6
hsa-miR-500*	5,20	0,47	4,53	0,27	3,91E-02	0,67	1,6

ES 2 629 890 T3

miARN	MTC		PTC		MTC frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-320b	10,06	0,28	9,39	0,34	2,94E-02	0,67	1,6
hsa-miR-532-3p	5,99	0,45	5,33	0,24	3,14E-02	0,67	1,6
hsa-miR-99b	9,49	0,13	8,86	0,20	2,88E-03	0,63	1,5
hsa-let-7e	12,78	0,21	12,15	0,24	9,41E-03	0,63	1,5
hsa-miR-502-3p	5,50	0,33	4,88	0,23	1,78E-02	0,62	1,5
hsa-miR-320a	8,92	0,11	8,30	0,30	1,49E-02	0,62	1,5
hsa-miR-28-5p	7,95	0,37	7,38	0,10	1,41E-02	0,57	1,5
hsa-miR-103	12,16	0,15	11,61	0,32	3,19E-02	0,55	1,5
hsa-miR-107	11,50	0,11	10,98	0,31	3,26E-02	0,52	1,4
hsa-miR-331-3p	10,80	0,08	10,30	0,23	1,10E-02	0,50	1,4
hsa-miR-361-3p	6,76	0,17	7,27	0,20	1,08E-02	-0,51	1,4
hsa-miR-92a	8,81	0,44	9,35	0,16	4,07E-02	-0,54	1,5
hsa-miR-30e	8,87	0,25	9,46	0,25	1,85E-02	-0,59	1,5
hsa-let-7g	12,32	0,43	13,03	0,30	3,28E-02	-0,71	1,6
hsa-miR-19b-1*	2,09	0,30	2,85	0,25	7,79E-03	-0,77	1,7
hsa-miR-576-5p	0,08	0,45	0,95	0,27	1,32E-02	-0,87	1,8
hsa-miR-17	8,57	0,68	9,48	0,14	2,27E-02	-0,91	1,9
hsa-miR-19a	7,51	0,18	8,46	0,55	3,10E-02	-0,95	1,9
hsa-miR-489	2,06	0,80	3,05	0,37	4,84E-02	-0,99	2,0
hsa-miR-19b	10,25	0,32	11,28	0,31	4,33E-03	-1,02	2,0
hsa-miR-1288	5,08	0,30	6,26	0,70	3,53E-02	-1,18	2,3
hsa-miR-181b	8,33	0,79	9,59	0,52	3,24E-02	-1,26	2,4
hsa-miR-20a	9,76	0,82	11,03	0,12	1,15E-02	-1,27	2,4
hsa-miR-1305	6,95	0,26	8,28	0,53	7,51E-03	-1,32	2,5
hsa-miR-34b*	6,00	0,79	7,62	0,54	1,30E-02	-1,62	3,1
hsa-miR-130a	9,83	1,43	11,54	0,45	4,15E-02	-1,70	3,3
hsa-miR-221*	6,93	0,33	8,71	0,86	1,54E-02	-1,79	3,5
hsa-miR-625	4,29	0,64	6,17	0,25	8,95E-04	-1,87	3,7
hsa-miR-155	6,25	1,18	8,15	0,89	3,99E-02	-1,90	3,7
hsa-miR-514	1,03	1,14	2,93	0,86	3,54E-02	-1,90	3,7
hsa-let-7i	12,62	0,95	14,53	0,18	3,56E-03	-1,91	3,8
hsa-let-7i*	1,85	0,98	3,76	0,40	7,11E-03	-1,91	3,8
hsa-miR-34a	10,62	0,71	12,59	0,24	1,02E-03	-1,97	3,9

miARN	MTC		PTC		MTC frente a PTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-34a*	3,09	0,61	5,07	0,21	4,58E-04	-1,98	3,9
hsa-miR-450a	3,51	0,77	5,54	0,74	9,78E-03	-2,03	4,1
hsa-miR-424	8,41	1,24	10,51	0,68	1,91E-02	-2,11	4,3
hsa-miR-222	8,06	0,71	10,25	0,58	3,06E-03	-2,19	4,6
hsa-miR-542-3p	4,19	1,06	6,39	0,81	1,53E-02	-2,20	4,6
hsa-miR-542-5p	4,60	1,34	6,80	0,87	2,82E-02	-2,20	4,6
hsa-miR-503	3,46	1,63	5,74	0,81	3,53E-02	-2,27	4,8
hsa-miR-181a-2*	3,33	0,74	6,23	0,66	1,16E-03	-2,90	7,5
hsa-miR-203	3,46	2,00	6,60	1,11	2,66E-02	-3,14	8,8
hsa-miR-146b-3p	-1,08	0,19	3,73	1,12	3,79E-04	-4,81	28,1
hsa-miR-31*	2,44	2,19	8,58	0,56	7,76E-04	-6,14	70,6
hsa-miR-31	3,63	2,73	10,14	0,64	1,71E-03	-6,51	91,3
hsa-miR-551b	3,35	1,29	9,98	0,58	4,92E-05	-6,62	98,5
hsa-miR-146b-5p	7,19	1,17	14,41	0,92	6,71E-05	-7,21	148,4

EJEMPLO 27

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE EL CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIROIDES Y LA VARIANTE FOLICULAR DEL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES

5 Un total de 93 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre la muestra de carcinoma anaplásico de tiroides (ATC) y los especímenes de la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides ($p < 0,05$) (tabla 29). De estos, veintisiete miARN estaban expresados al menos 2 veces más en la muestra de ATC en comparación con las muestras de FVPTC (dif. Log2 (ATC frente a FVPTC) ≥ 1). Entre estos, un miARN (hsa-miR-9*) estaba expresado en 70 veces en ATC, seis miARN (hsa-miR-582-5p, -582-3p, -9, -124, -34c-3p, y -210) estaban sobreexpresados en ATC de 10 a 30 veces y veinte miARN estaban sobreexpresados en 2 a 10 veces en ATC en comparación con los especímenes de FVPTC. Además, cincuenta y tres miARN estaban subexpresados en al menos dos veces en ATC en comparación con los especímenes de FVPTC. Entre estos, ocho miARN (hsa-miR-429, -200b, -141, -200a, -200c, -135b, -135a y -205) estaban subexpresados en 100 a 600 veces en ATC, ocho miARN (hsa-miR-551b, -200b*, -141*, -375, -200a*, -138, -31 y -1) estaban subexpresados de 20 a 80 veces en ATC, seis miARN (hsa-miR-146b-5p, -512-3p, -125b, -222, -7i* y -99a) estaban subexpresados de 10 a 20 veces en ATC y 31 miARN estaban subexpresados de 2 a 10 veces en la muestra de ATC en comparación con los especímenes de FVPTC.

Tabla 29. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FVPTC y de ATC. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	ATC	FVPTC		ATC frente a FVPTC		Múltiplo de cambio
	ATC	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-9*	7,14	1,01	0,85	7,60E-03	6,14	70,3
hsa-miR-582-5p	8,42	3,55	0,77	1,10E-02	4,87	29,3
hsa-miR-582-3p	3,97	-0,81	0,52	3,81E-03	4,78	27,4
hsa-miR-9	5,05	0,41	0,75	1,16E-02	4,64	24,9

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC	FVPTC		ATC frente a FVPTC		Múltiplo de cambio
	ATC	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-124	4,16	-0,10	0,41	2,60E-03	4,26	19,1
hsa-miR-34c-5p	7,37	3,31	1,06	4,14E-02	4,05	16,6
hsa-miR-210	8,74	5,26	0,39	4,22E-03	3,48	11,1
hsa-miR-34b	4,65	1,52	0,79	3,85E-02	3,13	8,7
hsa-miR-34c-3p	1,95	-1,06	0,54	1,52E-02	3,02	8,1
hsa-miR-155	10,25	7,48	0,68	3,56E-02	2,77	6,8
hsa-miR-30a*	10,32	8,17	0,45	2,34E-02	2,16	4,5
hsa-miR-30a	13,36	11,32	0,28	7,06E-03	2,04	4,1
hsa-miR-376b	2,37	0,60	0,24	7,44E-03	1,77	3,4
hsa-miR-501-3p	4,53	3,01	0,18	4,74E-03	1,52	2,9
hsa-miR-500*	5,90	4,40	0,17	4,10E-03	1,50	2,8
hsa-miR-1201	2,48	1,00	0,35	3,19E-02	1,48	2,8
hsa-miR-769-5p	6,42	4,96	0,33	2,79E-02	1,47	2,8
hsa-miR-660	8,23	6,82	0,24	1,36E-02	1,41	2,7
hsa-miR-155*	1,88	0,50	0,26	1,75E-02	1,38	2,6
hsa-miR-502-3p	6,19	4,88	0,20	9,56E-03	1,31	2,5
hsa-miR-330-3p	5,15	3,87	0,31	3,48E-02	1,28	2,4
hsa-miR-362-5p	6,59	5,32	0,34	4,30E-02	1,28	2,4
hsa-miR-532-5p	7,58	6,30	0,18	7,61E-03	1,28	2,4
hsa-miR-149	5,28	4,01	0,23	1,58E-02	1,26	2,4
hsa-miR-502-5p	4,57	3,33	0,25	2,21E-02	1,23	2,4
hsa-miR-130b	7,77	6,61	0,04	1,16E-04	1,16	2,2
hsa-miR-656	1,64	0,50	0,26	2,93E-02	1,14	2,2
hsa-miR-132	7,21	6,25	0,18	1,71E-02	0,96	1,9
hsa-miR-532-3p	6,00	5,10	0,09	2,51E-03	0,90	1,9
hsa-miR-326	2,42	1,60	0,21	4,27E-02	0,81	1,8
hsa-miR-376a*	1,52	0,94	0,15	4,22E-02	0,58	1,5
hsa-miR-197	6,10	5,66	0,07	8,74E-03	0,45	1,4
hsa-miR-625*	2,59	2,18	0,08	1,69E-02	0,41	1,3
hsa-miR-320a	8,16	8,38	0,03	7,87E-03	-0,22	1,2
hsa-miR-192	6,79	7,32	0,09	1,51E-02	-0,54	1,4
hsa-miR-513c	2,33	2,98	0,11	1,19E-02	-0,65	1,6
hsa-miR-26a-1*	0,60	1,29	0,18	3,93E-02	-0,69	1,6

ES 2 629 890 T3

miARN	ATC	FVPTC		ATC frente a FVPTC		Múltiplo de cambio
	ATC	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-23b*	3,49	4,28	0,15	1,90E-02	-0,79	1,7
hsa-miR-194*	-0,53	0,30	0,10	4,75E-03	-0,84	1,8
hsa-miR-17	8,41	9,27	0,20	2,97E-02	-0,86	1,8
hsa-miR-20a	9,71	10,68	0,25	3,89E-02	-0,97	2,0
hsa-miR-34a	11,30	12,33	0,27	3,98E-02	-1,04	2,0
hsa-miR-93	7,61	8,66	0,25	3,43E-02	-1,05	2,1
hsa-miR-130a	10,22	11,34	0,23	2,17E-02	-1,12	2,2
hsa-miR-892a	-0,72	0,43	0,31	4,69E-02	-1,15	2,2
hsa-miR-192*	0,63	1,80	0,31	4,47E-02	-1,17	2,3
hsa-miR-423-5p	5,61	6,89	0,29	3,01E-02	-1,28	2,4
hsa-miR-30b*	3,11	4,41	0,30	3,01E-02	-1,30	2,5
hsa-miR-508-5p	-2,20	-0,86	0,25	1,68E-02	-1,34	2,5
hsa-miR-17*	3,60	4,99	0,39	4,83E-02	-1,39	2,6
hsa-miR-92a	7,77	9,23	0,13	2,09E-03	-1,46	2,7
hsa-miR-19b-1*	1,32	2,79	0,34	3,16E-02	-1,47	2,8
hsa-miR-585	0,44	2,14	0,40	3,27E-02	-1,70	3,2
hsa-miR-20a*	2,51	4,23	0,45	4,25E-02	-1,71	3,3
hsa-let-7c	10,68	12,54	0,33	1,56E-02	-1,86	3,6
hsa-let-7g*	-2,14	-0,24	0,12	6,89E-04	-1,89	3,7
hsa-miR-886-3p	7,26	9,21	0,51	4,26E-02	-1,95	3,9
hsa-miR-26a	10,36	12,32	0,41	2,36E-02	-1,96	3,9
hsa-miR-143*	1,36	3,34	0,45	2,87E-02	-1,98	3,9
hsa-miR-744	2,84	5,11	0,34	9,14E-03	-2,27	4,8
hsa-miR-144	4,43	6,93	0,46	1,66E-02	-2,50	5,6
hsa-miR-346	-1,38	1,18	0,24	2,31E-03	-2,56	5,9
hsa-miR-125b-2*	2,65	5,28	0,34	5,97E-03	-2,63	6,2
hsa-let-7i	11,99	14,62	0,43	1,24E-02	-2,63	6,2
hsa-miR-452	1,57	4,32	0,51	1,71E-02	-2,75	6,7
hsa-miR-139-5p	2,79	5,57	0,68	3,57E-02	-2,78	6,9
hsa-miR-200c*	-0,83	2,07	0,45	1,06E-02	-2,90	7,5
hsa-miR-222*	-2,06	0,85	0,42	8,46E-03	-2,91	7,5
hsa-miR-491-5p	-1,33	1,65	0,46	1,03E-02	-2,99	7,9
hsa-miR-145	6,78	9,81	0,83	4,68E-02	-3,03	8,2

miARN	ATC	FVPTC		ATC frente a FVPTC		Múltiplo de cambio
	ATC	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-221*	4,78	8,06	0,85	4,13E-02	-3,29	9,8
hsa-miR-99a	8,00	11,35	0,30	2,09E-03	-3,36	10,3
hsa-let-7i*	0,07	3,66	0,74	2,29E-02	-3,58	12,0
hsa-miR-222	6,04	9,66	0,79	2,64E-02	-3,62	12,3
hsa-miR-125b	10,44	14,14	0,44	5,03E-03	-3,69	13,0
hsa-miR-512-3p	0,39	4,27	0,48	5,45E-03	-3,89	14,8
hsa-miR-146b-5p	9,04	13,20	1,09	4,17E-02	-4,16	17,9
hsa-miR-1	3,13	7,49	1,20	4,82E-02	-4,35	20,4
hsa-miR-31	5,65	10,06	1,12	3,87E-02	-4,41	21,3
hsa-miR-138	0,09	4,85	0,81	1,33E-02	-4,76	27,1
hsa-miR-200a*	0,46	5,38	0,59	5,00E-03	-4,92	30,3
hsa-miR-375	1,27	6,25	1,32	4,28E-02	-4,99	31,7
hsa-miR-141*	-1,68	3,56	0,53	3,04E-03	-5,23	37,7
hsa-miR-200b*	0,48	5,82	0,47	2,01E-03	-5,34	40,5
hsa-miR-551b	2,61	8,99	0,76	4,92E-03	-6,37	83,0
hsa-miR-205	-1,95	4,92	1,61	3,15E-02	-6,87	116,9
hsa-miR-135a	1,19	8,34	1,41	2,02E-02	-7,15	142,1
hsa-miR-135b	2,20	10,27	0,91	4,23E-03	-8,08	269,9
hsa-miR-200c	3,00	11,67	0,33	1,72E-04	-8,67	407,2
hsa-miR-200a	1,45	10,20	0,62	1,05E-03	-8,75	430,1
hsa-miR-141	2,51	11,36	0,71	1,58E-03	-8,85	461,2
hsa-miR-200b	2,93	11,82	0,67	1,31E-03	-8,89	474,4
hsa-miR-429	-0,05	9,17	0,77	1,74E-03	-9,23	599,6

EJEMPLO 28

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE LA VARIANTE FOLICULAR DEL CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES Y EL CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

5 Un total de 142 miARN humanos se expresaron significativamente de manera diferencial entre las muestras de la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides y los especímenes de carcinoma medular de tiroides ($p < 0,05$) (tabla 30). De estos, diecinueve miARN se expresaron a niveles al menos 2 veces mayores en las muestras de FVPTC en comparación con los especímenes de MTC (dif. Log2 (FVPTC frente a MTC) ≥ 1). Entre estos, cuatro miARN (hsa-miR-31, -31*, 146b-5p y -55b) estaban expresados de 40 a 90 veces más en FVPTC, hsa-miR-146b-3p
10 estaba expresado al menos 10 veces más en FVPTC y catorce miARN estaban expresados de 2 a 10 veces más en las muestras de FVPTC en comparación con los especímenes de MTC. Además, noventa y seis miARN estaban subexpresados en al menos dos veces en las muestras de FVPTC en comparación con los especímenes de MTC. Entre estos, cuatro miARN (hsa-miR-124, -375, -323-3p t -7) estaban subexpresados de 100 a 250 veces en FVPTC, seis miARN (hsa-miR-129-5p, -153, -410, -487b, -432 y -433) estaban subexpresados de 400 a 100 veces en FVPTC, diecisiete miARN estaban subexpresados de 20 a 40 veces en FVPTC, diecisiete miARN estaban subexpresados de 10 a 20 veces en FVPTC y 52 miARN estaban subexpresados de 2 a 10 veces en muestras de
15

FVPTC en comparación con los especímenes de MTC.

Tabla 30. MicroARN expresados de manera diferencial significativa entre muestras de FVPTC y de MTC. MED, expresión media entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar

miARN	FVPTC		MTC		FVPTC frente a MTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-31	10,06	1,12	3,63	2,73	7,28E-03	6,43	86,3
hsa-miR-31*	8,47	1,06	2,44	2,19	4,45E-03	6,03	65,3
hsa-miR-146b-5p	13,20	1,09	7,19	1,17	9,10E-04	6,01	64,3
hsa-miR-551b	8,99	0,76	3,35	1,29	7,34E-04	5,63	49,6
hsa-miR-146b-3p	2,46	1,30	-1,08	0,19	5,96E-03	3,55	11,7
hsa-miR-542-3p	7,01	1,32	4,19	1,06	2,91E-02	2,82	7,1
hsa-miR-542-5p	7,34	1,07	4,60	1,34	2,90E-02	2,74	6,7
hsa-miR-503	6,07	1,04	3,46	1,63	4,80E-02	2,60	6,1
hsa-miR-181a-2*	5,91	1,15	3,33	0,74	2,01E-02	2,58	6,0
hsa-miR-1	7,49	1,20	5,17	1,04	4,47E-02	2,32	5,0
hsa-let-7i	14,62	0,43	12,62	0,95	1,24E-02	2,00	4,0
hsa-let-7i*	3,66	0,74	1,85	0,98	3,82E-02	1,81	3,5
hsa-miR-886-3p	9,21	0,51	7,47	1,00	2,83E-02	1,74	3,3
hsa-miR-34a	12,33	0,27	10,62	0,71	6,22E-03	1,71	3,3
hsa-miR-34a*	4,76	0,31	3,09	0,61	4,90E-03	1,67	3,2
hsa-miR-222	9,66	0,79	8,06	0,71	3,95E-02	1,60	3,0
hsa-miR-625	5,66	0,26	4,29	0,64	1,07E-02	1,37	2,6
hsa-miR-34b*	7,29	0,41	6,00	0,79	3,54E-02	1,29	2,4
hsa-miR-222*	0,85	0,42	-0,37	0,76	3,93E-02	1,22	2,3
hsa-miR-944	0,72	0,21	-0,02	0,10	2,56E-03	0,74	1,7
hsa-miR-19b-1*	2,79	0,34	2,09	0,30	3,82E-02	0,70	1,6
hsa-miR-585	2,14	0,40	1,44	0,15	3,80E-02	0,70	1,6
hsa-let-7b*	1,95	0,36	1,29	0,08	2,99E-02	0,65	1,6
hsa-let-7b	13,90	0,18	13,28	0,41	4,09E-02	0,62	1,5
hsa-miR-18b*	2,07	0,24	1,52	0,31	4,35E-02	0,55	1,5
hsa-miR-548c-5p	2,23	0,05	1,70	0,27	1,02E-02	0,53	1,4
hsa-miR-513c	2,98	0,11	2,52	0,29	3,00E-02	0,46	1,4
hsa-miR-574-3p	6,16	0,14	6,59	0,05	3,72E-03	-0,44	1,4
hsa-miR-320b	9,63	0,15	10,06	0,28	4,28E-02	-0,44	1,4
hsa-miR-103	11,67	0,18	12,16	0,15	1,30E-02	-0,49	1,4

ES 2 629 890 T3

miARN	FVPTC		MTC		FVPTC frente a MTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-501-5p	4,15	0,14	4,64	0,32	3,84E-02	-0,49	1,4
hsa-miR-320a	8,38	0,03	8,92	0,11	2,46E-04	-0,54	1,5
hsa-miR-107	10,95	0,26	11,50	0,11	1,91E-02	-0,56	1,5
hsa-miR-770-5p	2,61	0,27	3,18	0,21	3,07E-02	-0,57	1,5
hsa-miR-502-3p	4,88	0,20	5,50	0,33	2,47E-02	-0,62	1,5
hsa-miR-769-5p	4,96	0,33	5,73	0,25	1,99E-02	-0,77	1,7
hsa-miR-181c*	4,55	0,48	5,32	0,15	4,59E-02	-0,78	1,7
hsa-miR-500*	4,40	0,17	5,20	0,47	2,44E-02	-0,79	1,7
hsa-miR-23b	12,59	0,41	13,42	0,15	2,31E-02	-0,82	1,8
hsa-miR-501-3p	3,01	0,18	3,85	0,36	9,70E-03	-0,83	1,8
hsa-miR-130b	6,61	0,04	7,45	0,55	2,61E-02	-0,84	1,8
hsa-miR-24-1*	5,70	0,42	6,56	0,18	2,19E-02	-0,86	1,8
hsa-miR-532-5p	6,30	0,18	7,19	0,46	1,49E-02	-0,89	1,9
hsa-miR-532-3p	5,10	0,09	5,99	0,45	1,02E-02	-0,90	1,9
hsa-miR-181c	7,54	0,43	8,44	0,26	2,45E-02	-0,90	1,9
hsa-miR-454	5,79	0,59	6,74	0,18	4,46E-02	-0,96	1,9
hsa-miR-582-3p	-0,81	0,52	0,19	0,32	3,39E-02	-1,00	2,0
hsa-miR-628-5p	3,62	0,46	4,66	0,34	2,19E-02	-1,04	2,1
hsa-miR-365	7,90	0,40	8,96	0,32	1,34E-02	-1,06	2,1
hsa-miR-200a	10,20	0,62	11,26	0,29	4,14E-02	-1,06	2,1
hsa-miR-484	4,30	0,53	5,42	0,61	4,86E-02	-1,12	2,2
hsa-miR-660	6,82	0,24	7,94	0,55	1,40E-02	-1,12	2,2
hsa-miR-1285	1,68	0,67	2,87	0,34	3,89E-02	-1,19	2,3
hsa-miR-340*	3,95	0,67	5,17	0,53	4,94E-02	-1,22	2,3
hsa-miR-193b	6,75	0,59	7,99	0,51	3,39E-02	-1,24	2,4
hsa-miR-505	4,79	0,33	6,04	0,67	2,16E-02	-1,25	2,4
hsa-miR-421	2,20	0,69	3,49	0,48	4,07E-02	-1,29	2,4
hsa-miR-324-5p	7,92	0,33	9,24	0,04	1,12E-03	-1,32	2,5
hsa-miR-212	4,55	0,44	5,93	0,76	2,82E-02	-1,38	2,6
hsa-miR-517b	0,08	0,58	1,50	0,86	4,56E-02	-1,42	2,7
hsa-miR-301b	1,69	0,31	3,14	0,72	1,38E-02	-1,45	2,7
hsa-miR-29c*	6,86	0,34	8,32	0,89	2,77E-02	-1,46	2,8
hsa-miR-29b-2*	1,18	0,35	2,70	0,90	2,53E-02	-1,52	2,9

ES 2 629 890 T3

miARN	FVPTC		MTC		FVPTC frente a MTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-656	0,50	0,26	2,09	0,62	5,28E-03	-1,59	3,0
hsa-miR-301a	5,93	0,56	7,56	0,34	6,97E-03	-1,63	3,1
hsa-miR-128	6,57	0,42	8,29	0,89	1,80E-02	-1,72	3,3
hsa-miR-148b	7,91	0,86	9,64	0,55	2,91E-02	-1,73	3,3
hsa-miR-337-3p	1,37	0,42	3,15	0,43	2,79E-03	-1,78	3,4
hsa-miR-335*	1,94	0,38	3,78	0,88	1,23E-02	-1,84	3,6
hsa-miR-95	7,55	0,84	9,43	0,66	2,40E-02	-1,89	3,7
hsa-miR-598	6,08	0,57	7,98	0,33	3,78E-03	-1,90	3,7
hsa-miR-642	-1,29	0,91	0,65	0,41	1,99E-02	-1,94	3,8
hsa-miR-326	1,60	0,21	3,61	0,14	3,27E-05	-2,01	4,0
hsa-miR-652	5,43	0,43	7,51	0,29	8,23E-04	-2,08	4,2
hsa-miR-369-3p	0,75	0,18	2,85	0,71	2,04E-03	-2,10	4,3
hsa-miR-299-3p	0,98	0,74	3,11	0,45	7,29E-03	-2,13	4,4
hsa-miR-654-5p	2,15	0,43	4,30	0,31	7,49E-04	-2,14	4,4
hsa-miR-486-3p	1,20	0,92	3,41	0,41	1,27E-02	-2,20	4,6
hsa-miR-668	-0,93	0,84	1,30	0,42	8,78E-03	-2,24	4,7
hsa-miR-132*	3,28	0,43	5,58	1,13	1,22E-02	-2,30	4,9
hsa-miR-7-1*	4,57	0,67	6,88	0,44	3,64E-03	-2,31	5,0
hsa-miR-330-3p	3,87	0,31	6,34	0,46	3,55E-04	-2,47	5,5
hsa-miR-582-5p	3,55	0,77	6,13	0,18	2,62E-03	-2,58	6,0
hsa-miR-1185	0,44	0,42	3,03	0,54	8,29E-04	-2,58	6,0
hsa-miR-96	8,40	1,66	11,01	0,48	4,92E-02	-2,61	6,1
hsa-miR-370	2,08	1,06	4,77	0,36	9,02E-03	-2,69	6,5
hsa-miR-132	6,25	0,18	8,97	1,15	4,92E-03	-2,71	6,6
hsa-miR-338-3p	6,51	0,41	9,34	0,35	2,04E-04	-2,83	7,1
hsa-miR-890	-0,21	0,63	2,63	1,99	4,04E-02	-2,84	7,2
hsa-miR-376b	0,60	0,24	3,45	1,39	8,98E-03	-2,85	7,2
hsa-miR-182	2,98	1,64	5,90	0,30	3,06E-02	-2,92	7,6
hsa-miR-1301	0,53	0,77	3,45	0,62	2,99E-03	-2,93	7,6
hsa-miR-299-5p	2,29	0,48	5,22	0,48	5,11E-04	-2,93	7,6
hsa-miR-377*	0,00	1,03	2,94	0,16	4,97E-03	-2,95	7,7
hsa-miR-183*	1,36	1,22	4,36	0,40	1,04E-02	-3,00	8,0
hsa-miR-10a*	0,79	0,52	3,82	0,57	7,18E-04	-3,04	8,2

ES 2 629 890 T3

miARN	FVPTC		MTC		FVPTC frente a MTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-337-5p	2,04	0,52	5,33	0,33	2,22E-04	-3,29	9,8
hsa-miR-154*	1,53	0,45	4,83	0,62	4,22E-04	-3,30	9,8
hsa-miR-493*	1,99	0,43	5,39	0,45	1,61E-04	-3,40	10,6
hsa-miR-335	5,53	0,63	9,06	1,56	8,42E-03	-3,53	11,5
hsa-miR-183	6,84	1,37	10,49	0,69	8,77E-03	-3,65	12,6
hsa-miR-376a*	0,94	0,15	4,63	0,44	1,72E-05	-3,69	12,9
hsa-miR-654-3p	2,50	0,40	6,30	0,51	9,98E-05	-3,80	13,9
hsa-miR-411	0,96	0,91	4,80	0,24	9,12E-04	-3,84	14,3
hsa-miR-329	0,28	0,26	4,13	0,15	3,20E-06	-3,85	14,4
hsa-miR-431	1,04	0,82	5,00	1,06	2,51E-03	-3,96	15,6
hsa-miR-889	-0,20	0,76	3,79	0,54	6,11E-04	-3,99	15,9
hsa-miR-10a	7,60	0,79	11,69	0,52	5,80E-04	-4,09	17,0
hsa-miR-136	2,50	0,44	6,61	0,51	8,87E-05	-4,11	17,2
hsa-miR-485-5p	-0,09	1,02	4,03	0,40	1,25E-03	-4,12	17,4
hsa-miR-485-3p	0,13	0,91	4,27	0,37	7,61E-04	-4,14	17,7
hsa-miR-377	3,32	0,35	7,51	0,55	5,86E-05	-4,19	18,3
hsa-miR-9	0,41	0,75	4,69	1,56	4,56E-03	-4,27	19,3
hsa-miR-9*	1,01	0,85	5,31	1,78	7,67E-03	-4,30	19,6
hsa-miR-154	2,54	0,38	6,86	0,17	9,35E-06	-4,32	19,9
hsa-miR-543	0,93	0,40	5,30	0,05	8,61E-06	-4,37	20,6
hsa-miR-376c	4,84	0,47	9,21	0,81	2,71E-04	-4,37	20,7
hsa-miR-369-5p	0,89	0,48	5,27	0,72	1,96E-04	-4,38	20,8
hsa-miR-409-3p	2,81	0,60	7,21	0,31	8,88E-05	-4,41	21,2
hsa-miR-376a	4,10	0,40	8,51	0,67	1,07E-04	-4,41	21,2
hsa-miR-379	1,74	0,86	6,20	0,14	3,28E-04	-4,46	22,0
hsa-miR-495	2,45	0,45	6,93	0,28	2,42E-05	-4,48	22,3
hsa-miR-409-5p	0,42	0,59	4,92	0,15	5,62E-05	-4,50	22,6
hsa-miR-137	0,50	1,37	5,03	3,11	4,53E-02	-4,52	23,0
hsa-miR-381	2,81	0,74	7,34	0,33	1,97E-04	-4,53	23,1
hsa-miR-758	0,44	0,95	5,04	0,13	4,53E-04	-4,60	24,2
hsa-miR-127-3p	4,25	0,75	8,88	0,37	1,98E-04	-4,64	24,9
hsa-miR-382	1,76	0,44	6,53	0,24	1,39E-05	-4,77	27,3
hsa-miR-136*	1,39	0,40	6,41	0,51	2,62E-05	-5,02	32,3

miARN	FVPTC		MTC		FVPTC frente a MTC		Múltiplo de cambio
	MED	DE	MED	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-592	2,41	0,91	7,50	1,19	1,32E-03	-5,09	34,0
hsa-miR-487a	-0,33	0,87	4,79	0,32	2,17E-04	-5,12	34,7
hsa-miR-539	1,31	0,24	6,53	0,34	2,25E-06	-5,22	37,3
hsa-miR-433	-1,20	0,60	4,13	0,61	8,50E-05	-5,33	40,2
hsa-miR-432	2,04	0,63	7,61	0,36	3,92E-05	-5,57	47,4
hsa-miR-487b	4,12	0,35	9,75	0,19	2,07E-06	-5,63	49,5
hsa-miR-410	1,65	0,58	8,20	0,14	7,92E-06	-6,54	93,2
hsa-miR-153	1,52	0,89	8,11	1,07	2,90E-04	-6,59	96,3
hsa-miR-129-5p	-0,79	1,02	5,85	5,05	4,58E-02	-6,64	99,7
hsa-miR-7	7,22	2,56	13,88	0,95	8,45E-03	-6,66	101,1
hsa-miR-323-3p	-0,32	0,52	6,93	0,13	2,72E-06	-7,24	151,3
hsa-miR-375	6,25	1,32	13,86	0,40	2,20E-04	-7,61	195,5
hsa-miR-124	-0,10	0,41	7,86	3,11	3,39E-03	-7,96	248,9

EJEMPLO 29

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE EXPRESIÓN DISTINGUE NÓDULOS HIPERPLÁSICOS (NOD) Y NEOPLASIAS DERIVADAS DE CÉLULAS FOLICULARES (FA, FTC, PTC, Y FVPTC)

5 Los inventores trataron de determinar si los miARN podrían distinguir entre nódulos hiperplásicos benignos (NOD) y nódulos de tiroides enfermos (FA, FTC, PTC y FVPTC), lo que tiene una utilidad clínica importante para la evaluación preoperatoria y la gestión de pacientes con nódulos de tiroides. Se compararon los perfiles de expresión de miARN de nódulos hiperplásicos (NOD) y aquellos de las neoplasias derivadas de células foliculares más comunes (FA, FTC, PTC y FVPTC). Un total de 201 miARN humanos se expresaron significativamente de manera

10 diferencial entre nódulos hiperplásicos y especímenes de neoplasia derivada de células foliculares ($p < 0,05$). De estos, ciento cuarenta y cuatro miARN estaban expresados a niveles al menos 2 veces mayores (dif. Log2 (NOD frente a FA, FTC, PTC y FVPTC) ≥ 1) y veintidós miARN se expresaron a niveles que eran al menos 2 veces menores en los especímenes de NOD en comparación con los especímenes de neoplasias derivadas de células foliculares (tabla 31). Entre los miARN expresados a niveles medios mayores en NOD, hsa-miR-206 estaba

15 sobreexpresado en 27 veces, trece miARN (hsa-miR-92b*, -1202, -1300, -663, -149*, -631, -936, -187*, -1182, -198, -765, -648 y -934) estaban sobreexpresados de 10 a 20 veces, cuarenta y cinco miARN estaban sobreexpresados de 5 a 10 veces y ochenta y cinco miARN estaban sobreexpresados de 2 a 5 veces. Entre los miARN expresados a niveles medios menores en NOD, cinco (hsa-miR-1274a, -1274b, -221, -720 y -1260) estaban subexpresados en al menos 5 veces y diecisiete miARN estaban subexpresados de 2 a 5 veces (tabla 31).

20 **Tabla 31.** MicroARN expresados de manera diferencial significativamente entre NOD y neoplasias derivadas de células foliculares (FA, FTC, PTC y FVPTC). Med, media de expresión entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar.

miARN	NOD		FA, FTC, PTC, FVPTC		NOD frente a FA, FTC, PTC, FVPTC		Múltiplo de cambio
	Med	DE	Med	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-206	4,98	3,14	0,18	1,69	2,20E-04	4,80	27,9
hsa-miR-92b*	2,62	0,57	-1,40	0,96	8,67E-08	4,01	16,1
hsa-miR-1202	13,40	0,83	9,44	1,31	1,08E-05	3,96	15,5
hsa-miR-1300	7,45	0,80	3,58	1,01	4,73E-07	3,87	14,6

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		FA, FTC, PTC, FVPTC		NOD frente a FA, FTC, PTC, FVPTC		Múltiplo de cambio
	Med	DE	Med	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-663	8,28	0,78	4,52	1,21	7,45E-06	3,76	13,6
hsa-miR-149*	4,33	0,61	0,67	1,15	4,59E-06	3,66	12,6
hsa-miR-631	3,62	0,57	0,05	1,41	7,36E-05	3,57	11,9
hsa-miR-936	4,20	0,65	0,69	1,08	3,83E-06	3,51	11,4
hsa-miR-187*	4,38	0,72	0,88	1,05	3,20E-06	3,50	11,3
hsa-miR-1182	4,41	0,79	0,92	1,03	2,57E-06	3,50	11,3
hsa-miR-198	4,55	0,67	1,07	1,11	6,22E-06	3,48	11,2
hsa-miR-765	6,28	0,71	2,80	1,14	8,81E-06	3,48	11,1
hsa-miR-648	3,78	0,49	0,33	1,13	7,27E-06	3,46	11,0
hsa-miR-934	1,75	0,72	-1,58	1,03	4,80E-06	3,33	10,0
hsa-miR-483-5p	8,12	0,81	4,92	1,14	2,94E-05	3,20	9,2
hsa-miR-623	4,60	0,57	1,47	0,97	4,31E-06	3,13	8,8
hsa-miR-493	2,58	0,75	-0,54	0,97	5,48E-06	3,12	8,7
hsa-miR-659	5,18	0,64	2,08	1,16	4,64E-05	3,09	8,5
hsa-miR-572	7,55	1,04	4,46	0,77	8,07E-07	3,09	8,5
hsa-miR-150*	7,14	0,71	4,05	0,88	1,88E-06	3,09	8,5
hsa-miR-133b	9,04	3,01	5,96	1,65	7,67E-03	3,08	8,5
hsa-miR-1909*	2,29	0,80	-0,76	1,29	1,90E-04	3,06	8,3
hsa-miR-551b*	2,37	0,66	-0,67	0,92	3,52E-06	3,04	8,2
hsa-miR-1183	5,87	0,71	2,85	1,01	1,39E-05	3,02	8,1
hsa-miR-1207-5p	11,48	1,07	8,50	0,96	1,73E-05	2,98	7,9
hsa-miR-1321	3,39	0,78	0,41	0,67	1,02E-07	2,98	7,9
hsa-miR-1225-5p	11,44	0,97	8,48	0,86	4,37E-06	2,96	7,8
hsa-miR-1268	9,84	1,32	6,89	0,74	2,66E-06	2,95	7,7
hsa-miR-1915*	1,92	0,55	-1,03	0,87	2,26E-06	2,95	7,7
hsa-miR-638	10,60	1,02	7,67	0,74	1,06E-06	2,93	7,6
hsa-miR-671-5p	6,89	0,59	4,06	0,94	1,17E-05	2,83	7,1
hsa-miR-134	7,65	0,95	4,88	0,96	3,13E-05	2,77	6,8
hsa-miR-1203	2,10	0,51	-0,67	0,89	6,68E-06	2,77	6,8
hsa-miR-566	2,81	0,94	0,06	0,98	4,67E-05	2,75	6,7

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		FA, FTC, PTC, FVPTC		NOD frente a FA, FTC, PTC, FVPTC		Múltiplo de cambio
	Med	DE	Med	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-34c-3p	1,38	0,29	-1,33	0,54	4,18E-09	2,71	6,5
hsa-miR-1	8,39	3,41	5,69	1,44	1,49E-02	2,70	6,5
hsa-miR-1224-5p	7,25	0,67	4,57	1,00	5,06E-05	2,67	6,4
hsa-miR-939	8,56	0,44	5,89	0,71	4,33E-07	2,67	6,4
hsa-miR-371-5p	5,79	0,48	3,17	0,82	4,67E-06	2,62	6,2
hsa-miR-1471	5,18	0,39	2,57	1,07	1,12E-04	2,61	6,1
hsa-miR-601	5,25	0,55	2,63	0,83	6,37E-06	2,61	6,1
hsa-miR-622	4,88	0,38	2,30	0,83	5,76E-06	2,59	6,0
hsa-miR-526b	3,19	0,55	0,61	0,83	7,32E-06	2,58	6,0
hsa-miR-940	8,55	0,72	6,00	0,67	8,12E-07	2,56	5,9
hsa-miR-370	3,45	0,51	0,93	1,17	4,32E-04	2,53	5,8
hsa-miR-1228*	1,57	0,73	-0,96	0,97	8,07E-05	2,52	5,7
hsa-miR-133a	5,79	2,96	3,29	1,14	7,48E-03	2,50	5,7
hsa-miR-202	6,71	0,59	4,21	0,72	1,98E-06	2,50	5,7
hsa-miR-877	4,11	0,66	1,62	1,03	1,61E-04	2,49	5,6
hsa-miR-610	4,11	0,59	1,62	0,78	6,33E-06	2,49	5,6
hsa-miR-1915	9,71	0,51	7,22	0,64	4,26E-07	2,48	5,6
hsa-miR-188-5p	7,10	0,65	4,64	0,72	3,12E-06	2,46	5,5
hsa-miR-1469	3,04	0,43	0,58	1,16	5,06E-04	2,46	5,5
hsa-miR-516b	2,43	0,32	0,00	0,74	2,69E-06	2,43	5,4
hsa-miR-498	3,42	0,51	0,99	0,73	3,43E-06	2,43	5,4
hsa-miR-616	1,35	0,54	-1,06	0,80	1,11E-05	2,42	5,3
hsa-miR-617	2,91	0,37	0,50	0,73	2,92E-06	2,41	5,3
hsa-miR-1291	2,65	0,69	0,28	1,03	2,95E-04	2,36	5,1
hsa-miR-1246	9,28	1,15	6,93	1,14	1,22E-03	2,35	5,1
hsa-miR-921	1,34	0,52	-0,96	0,77	1,34E-05	2,29	4,9
hsa-miR-199b-5p	8,91	0,21	6,62	1,57	9,61E-03	2,29	4,9
hsa-miR-422a	3,29	0,36	1,02	1,06	4,15E-04	2,27	4,8
hsa-miR-424*	4,99	0,68	2,72	0,93	1,68E-04	2,27	4,8
hsa-miR-518c*	1,90	0,53	-0,37	0,63	1,31E-06	2,27	4,8

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		FA, FTC, PTC, FVPTC		NOD frente a FA, FTC, PTC, FVPTC		Múltiplo de cambio
	Med	DE	Med	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-490-5p	3,04	0,32	0,79	0,69	2,87E-06	2,25	4,7
hsa-miR-583	2,24	0,75	0,01	0,98	3,40E-04	2,24	4,7
hsa-miR-1180	3,19	0,43	0,97	1,05	5,30E-04	2,22	4,7
hsa-miR-1276	1,67	0,65	-0,54	1,02	5,04E-04	2,21	4,6
hsa-miR-575	9,81	0,66	7,61	0,67	6,71E-06	2,20	4,6
hsa-miR-129-5p	2,13	0,81	-0,06	1,14	1,58E-03	2,19	4,6
hsa-miR-662	3,23	0,23	1,04	0,52	6,49E-08	2,19	4,6
hsa-miR-373*	2,82	0,97	0,66	1,06	1,18E-03	2,16	4,5
hsa-miR-298	1,59	0,37	-0,55	0,91	1,64E-04	2,14	4,4
hsa-miR-127-5p	0,95	0,36	-1,19	0,62	1,58E-06	2,14	4,4
hsa-miR-630	6,48	0,60	4,38	1,20	2,91E-03	2,10	4,3
hsa-miR-1308	9,69	0,89	7,61	1,11	2,07E-03	2,08	4,2
hsa-miR-302c*	1,28	0,71	-0,79	0,58	3,09E-06	2,07	4,2
hsa-miR-1250	1,57	0,53	-0,49	0,76	4,29E-05	2,07	4,2
hsa-miR-518a-5p	1,71	0,67	-0,35	0,70	2,40E-05	2,07	4,2
hsa-miR-614	1,71	0,68	-0,27	0,64	1,54E-05	1,98	3,9
hsa-miR-654-5p	3,71	0,37	1,73	0,77	7,02E-05	1,98	3,9
hsa-miR-605	3,37	1,05	1,41	1,05	2,70E-03	1,96	3,9
hsa-miR-1208	3,34	0,27	1,43	0,85	2,63E-04	1,91	3,8
hsa-miR-877*	4,38	0,42	2,48	0,47	2,31E-07	1,90	3,7
hsa-miR-1303	1,37	0,56	-0,52	0,89	5,85E-04	1,89	3,7
hsa-miR-1226*	5,37	0,48	3,50	0,47	4,23E-07	1,87	3,7
hsa-miR-769-3p	2,99	0,65	1,15	0,56	8,24E-06	1,84	3,6
hsa-miR-1299	4,04	0,46	2,23	0,99	1,85E-03	1,82	3,5
hsa-miR-640	1,16	0,46	-0,65	1,02	2,56E-03	1,81	3,5
hsa-miR-525-5p	1,81	0,50	0,01	0,51	1,99E-06	1,80	3,5
hsa-miR-557	5,88	0,79	4,08	0,61	4,50E-05	1,79	3,5
hsa-miR-1249	5,58	0,76	3,80	0,61	4,46E-05	1,79	3,4
hsa-miR-873	2,95	0,83	1,19	1,42	2,74E-02	1,76	3,4

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		FA, FTC, PTC, FVPTC		NOD frente a FA, FTC, PTC, FVPTC		Múltiplo de cambio
	Med	DE	Med	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-513a-5p	5,17	0,43	3,43	0,55	6,89E-06	1,74	3,3
hsa-miR-486-3p	1,82	1,02	0,08	1,13	9,91E-03	1,74	3,3
hsa-miR-138	6,26	0,71	4,52	1,08	6,15E-03	1,74	3,3
hsa-miR-639	0,66	0,47	-1,08	0,66	7,15E-05	1,74	3,3
hsa-miR-381	3,79	1,14	2,07	1,11	1,07E-02	1,72	3,3
hsa-miR-125b-1*	2,79	1,31	1,08	1,20	1,86E-02	1,71	3,3
hsa-miR-486-5p	8,26	0,71	6,56	1,31	2,17E-02	1,70	3,2
hsa-miR-518e*	1,68	0,29	0,00	0,84	7,90E-04	1,69	3,2
hsa-miR-584	4,03	0,50	2,35	0,94	2,51E-03	1,68	3,2
hsa-miR-33b*	3,92	0,53	2,27	0,42	9,85E-07	1,65	3,1
hsa-miR-1306	2,62	0,34	0,99	0,61	4,71E-05	1,64	3,1
hsa-miR-122	1,86	1,30	0,26	0,59	7,55E-04	1,59	3,0
hsa-miR-1307	3,02	0,38	1,44	0,67	2,05E-04	1,58	3,0
hsa-miR-550	3,35	0,32	1,79	0,51	8,72E-06	1,56	3,0
hsa-miR-1285	3,03	0,59	1,48	0,65	2,53E-04	1,55	2,9
hsa-miR-125a-3p	6,98	0,40	5,43	0,59	5,87E-05	1,55	2,9
hsa-miR-516a-5p	3,28	0,99	1,73	0,79	2,51E-03	1,55	2,9
hsa-miR-214	9,06	0,45	7,52	0,91	3,71E-03	1,54	2,9
hsa-miR-499-5p	4,99	1,73	3,45	0,78	9,19E-03	1,54	2,9
hsa-miR-124	1,20	1,01	-0,34	0,66	8,30E-04	1,54	2,9
hsa-miR-501-3p	4,28	0,24	2,76	0,52	1,21E-05	1,53	2,9
hsa-miR-378	5,80	1,51	4,29	0,52	1,40E-03	1,51	2,8
hsa-miR-602	3,53	0,52	2,03	0,70	6,15E-04	1,50	2,8
hsa-miR-135a*	5,26	0,83	3,78	0,79	3,03E-03	1,47	2,8
hsa-miR-664*	6,07	0,84	4,60	0,73	1,78E-03	1,47	2,8
hsa-miR-760	3,96	0,39	2,49	0,85	3,25E-03	1,47	2,8
hsa-miR-574-5p	7,17	0,65	5,71	0,58	1,87E-04	1,46	2,8
hsa-miR-193b*	4,35	0,60	2,90	0,62	3,51E-04	1,45	2,7

miARN	NOD		FA, FTC, PTC, FVPTC		NOD frente a FA, FTC, PTC, FVPTC		Múltiplo de cambio
	Med	DE	Med	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-512-3p	4,75	0,05	3,32	1,22	3,16E-02	1,43	2,7
hsa-miR-184	2,49	0,44	1,05	1,03	1,39E-02	1,43	2,7
hsa-miR-1244	1,73	0,83	0,32	0,66	1,22E-03	1,41	2,7
hsa-miR-194*	1,17	0,64	-0,21	0,67	1,18E-03	1,38	2,6
hsa-miR-1275	7,77	0,53	6,39	0,83	4,85E-03	1,37	2,6
hsa-miR-28-3p	1,74	0,21	0,41	0,66	8,18E-04	1,33	2,5
hsa-miR-432	2,91	0,59	1,58	0,62	8,38E-04	1,33	2,5
hsa-miR-296-5p	4,16	0,70	2,86	0,38	2,91E-05	1,30	2,5
hsa-miR-658	0,84	0,57	-0,45	0,59	6,85E-04	1,29	2,5
hsa-miR-139-5p	6,53	0,30	5,27	0,84	8,04E-03	1,27	2,4
hsa-miR-23a*	4,15	0,52	2,88	0,66	1,85E-03	1,26	2,4
hsa-miR-1270	2,13	0,49	0,92	0,67	2,79E-03	1,21	2,3
hsa-miR-210	6,06	0,22	4,87	1,07	4,08E-02	1,19	2,3
hsa-miR-612	0,15	0,90	-0,98	0,52	2,36E-03	1,13	2,2
hsa-miR-199a-3p	11,25	0,25	10,14	0,89	2,27E-02	1,12	2,2
hsa-miR-708	2,26	0,40	1,16	0,87	2,30E-02	1,10	2,1
hsa-miR-378*	3,57	1,66	2,49	0,48	1,82E-02	1,08	2,1
hsa-miR-10b*	2,98	0,58	1,97	0,42	5,30E-04	1,01	2,0
hsa-miR-320a	8,81	0,27	7,80	0,42	1,76E-04	1,00	2,0
hsa-miR-1323	2,32	0,36	1,31	0,53	1,69E-03	1,00	2,0
hsa-miR-199a-5p	9,58	0,56	8,58	0,89	4,61E-02	0,99	2,0
hsa-miR-152	7,41	0,49	6,44	0,89	4,95E-02	0,97	2,0
hsa-miR-99b*	2,60	0,27	1,64	0,53	2,28E-03	0,96	2,0
hsa-miR-15a*	0,59	0,33	1,57	0,48	8,95E-04	-0,98	2,0
hsa-miR-15a	10,12	0,45	11,14	0,61	4,92E-03	-1,02	2,0
hsa-miR-141*	2,35	0,61	3,42	0,65	6,32E-03	-1,07	2,1
hsa-miR-181a*	2,91	0,38	4,02	0,79	1,30E-02	-1,11	2,2
hsa-miR-200c*	0,71	0,51	1,88	0,58	1,19E-03	-1,17	2,2
hsa-miR-146a	6,62	0,21	7,85	0,98	2,23E-02	-1,23	2,3
hsa-miR-34a	10,54	0,23	11,79	0,50	8,70E-05	-1,24	2,4

miARN	NOD		FA, FTC, PTC, FVPTC		NOD frente a FA, FTC, PTC, FVPTC		Múltiplo de cambio
	Med	DE	Med	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-21	12,93	0,34	14,39	0,95	7,19E-03	-1,46	2,7
hsa-miR-155	5,51	0,19	7,01	1,22	2,54E-02	-1,50	2,8
hsa-miR-503	3,37	0,73	4,88	1,00	9,46E-03	-1,51	2,9
hsa-miR-21*	4,08	0,15	5,72	0,85	1,08E-03	-1,64	3,1
hsa-miR-182	1,45	0,76	3,09	1,41	3,61E-02	-1,64	3,1
hsa-miR-96	6,74	0,37	8,38	1,11	8,80E-03	-1,65	3,1
hsa-miR-29b-1*	3,01	0,32	4,73	0,49	1,48E-06	-1,72	3,3
hsa-miR-222	6,24	0,80	8,30	1,65	2,57E-02	-2,06	4,2
hsa-miR-142-3p	6,85	1,06	8,92	1,49	1,60E-02	-2,07	4,2
hsa-miR-221*	4,79	0,21	7,04	1,66	1,47E-02	-2,25	4,8
hsa-miR-1260	6,15	0,87	8,47	0,65	4,63E-06	-2,31	5,0
hsa-miR-720	9,90	0,79	12,52	0,59	1,58E-07	-2,63	6,2
hsa-miR-221	6,58	0,33	9,22	1,65	5,23E-03	-2,63	6,2
hsa-miR-1274b	8,18	0,94	10,86	0,67	1,05E-06	-2,68	6,4
hsa-miR-1274a	4,39	1,03	7,27	0,70	8,19E-07	-2,87	7,3

EJEMPLO 30**LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE LESIONES BENIGNAS Y PRE-MALIGNAS (NOD Y FA) DE CARCINOMAS DIFERENCIADOS DERIVADOS DE CÉLULAS FOLICULARES (FTC, PTC, FVPTC)**

- 5 Los inventores también trataron de determinar si los niveles de expresión de miARN podrían distinguir afecciones de tiroides benignas y pre-malignas de cánceres malignos de tiroides. Los perfiles de expresión de miARN de muestras de nódulos hiperplásicos benignos (NOD) y adenoma folicular premaligno (FA) se compararon con aquellas de cánceres malignos de tiroides, en particular, cánceres de tiroides diferenciados (FTC, PTC y FVPTC). Un total de 111 miARN humanos estaban expresados significativamente de manera diferencial entre las muestras de NOD+FA y especímenes de carcinoma derivado de células foliculares (FTC, PTC, FVPTC) ($p < 0,05$). De estos, treinta y nueve miARN se expresaron a niveles al menos 2 veces mayores (dif. Log2 (NOD+FA frente a CÁNCER) ≥ 1) y veintinueve miARN se expresaron a niveles al menos 2 veces menores en las muestras de NOD+FA frente a los especímenes de CÁNCER (tabla 32). Entre los miARN expresados a niveles medios mayores en las muestras de NOD+FA, hsa-miR-1308 estaba sobreexpresado en 5 veces y treinta y ocho miARN estaban sobreexpresados de 2 a 5 veces.
- 10
- 15 Entre los miARN expresados a niveles medios menores en las muestras de NOD+FA, hsa-let-7i* estaba subexpresado en al menos 10 veces, tres miARN (hsa-miR-1244 y -1246 y hsa-let-7i) estaban subexpresados de 5 a 10 veces y diecisiete miARN estaban subexpresados de 2 a 5 veces (tabla 32).

20 **Tabla 32.** MicroARN expresados de manera diferencial significativamente entre NOD+FA y carcinomas diferenciados derivados de células foliculares (CÁNCER). Med, media de expresión entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar.

miARN	NOD+FA		CÁNCER		NOD+FA FRENTE A CÁNCER		Múltiplo de cambio
	Med	DE	Med	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1308	8,77	1,60	7,45	1,23	1,71E-03	2,34	5,1
hsa-miR-136	2,16	0,62	2,26	0,94	4,90E-03	2,03	4,1

miARN	NOD+FA		CÁNCER		NOD+FA FRENTE A CÁNCER		Múltiplo de cambio
	Med	DE	Med	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-135a	7,67	1,01	8,21	1,15	1,22E-03	1,88	3,7
hsa-miR-10a*	0,94	1,22	0,58	0,76	8,61E-03	1,81	3,5
hsa-miR-1207-5p	9,71	1,88	8,57	1,72	3,45E-02	1,77	3,4
hsa-miR-1323	1,92	0,49	1,21	1,62	2,62E-02	1,73	3,3
hsa-miR-1306	1,64	1,10	1,03	1,01	7,46E-03	1,65	3,1
hsa-miR-138-2*	1,92	0,58	1,77	0,83	9,06E-03	1,60	3,0
hsa-miR-136*	1,14	1,09	1,27	0,95	2,00E-02	1,56	2,9
hsa-miR-1290	4,31	1,31	4,23	0,81	8,30E-03	1,55	2,9
hsa-miR-127-5p	-0,41	1,43	-1,08	0,99	1,64E-02	1,50	2,8
hsa-miR-130a	10,48	0,92	10,65	0,80	8,23E-03	1,48	2,8
hsa-miR-1	6,78	2,75	5,76	1,05	4,93E-02	1,47	2,8
hsa-miR-137	-0,18	0,63	0,52	1,13	4,82E-02	1,41	2,7
hsa-let-7a	14,23	0,38	14,35	0,82	1,69E-02	1,31	2,5
hsa-miR-130b	6,42	0,86	6,42	0,72	6,38E-03	1,30	2,5
hsa-miR-10b*	2,24	0,85	2,09	0,87	2,76E-02	1,29	2,4
hsa-miR-1285	2,16	1,13	1,48	0,94	1,58E-02	1,26	2,4
hsa-miR-129-5p	1,17	1,38	-0,23	0,85	3,88E-02	1,24	2,4
hsa-let-7b	13,36	0,57	13,16	0,98	1,48E-02	1,22	2,3
hsa-let-7b*	1,52	0,87	1,31	0,77	8,98E-04	1,18	2,3
hsa-miR-1291	1,41	1,45	0,23	1,07	2,68E-02	1,17	2,3
hsa-miR-126	12,20	0,49	11,57	0,87	2,69E-02	1,17	2,3
hsa-miR-127-3p	3,52	1,07	3,66	0,62	1,07E-02	1,12	2,2
hsa-miR-1238	3,54	0,55	3,65	0,61	5,72E-03	1,11	2,2
hsa-miR-128	6,40	0,63	6,26	0,77	1,13E-02	1,09	2,1
hsa-miR-1270	1,49	0,78	0,90	0,61	2,83E-02	1,07	2,1
hsa-miR-1296	-0,02	1,27	-0,53	0,61	1,94E-03	1,07	2,1
hsa-miR-1299	2,88	1,46	2,33	1,04	4,88E-02	1,06	2,1
hsa-miR-1305	6,75	0,60	7,33	0,83	4,77E-02	1,05	2,1
hsa-miR-132*	2,56	0,50	2,98	0,62	1,75E-02	1,05	2,1
hsa-miR-10b	8,17	0,45	7,96	0,48	2,49E-02	1,04	2,1
hsa-miR-129-3p	3,00	1,37	2,66	0,66	5,94E-03	1,04	2,1
hsa-let-7f	13,69	0,55	13,91	0,68	4,81E-04	1,03	2,0
hsa-miR-133a	4,30	2,34	3,36	0,78	5,71E-03	1,01	2,0

miARN	NOD+FA		CÁNCER		NOD+FA FRENTE A CÁNCER		Múltiplo de cambio
	Med	DE	Med	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-132	5,58	0,64	5,88	0,46	1,18E-02	1,01	2,0
hsa-miR-1303	0,60	1,30	-0,70	0,70	3,96E-02	1,00	2,0
hsa-miR-125b-2*	4,68	0,85	4,73	0,47	4,34E-02	0,99	2,0
hsa-miR-1280	6,86	1,16	6,34	0,62	2,79E-02	0,98	2,0
hsa-miR-101	8,21	0,87	8,52	0,42	2,79E-05	-1,06	2,1
hsa-let-7g*	0,00	1,12	-0,98	0,99	9,69E-03	-1,06	2,1
hsa-miR-1237	2,63	0,55	2,53	0,45	4,99E-04	-1,09	2,1
hsa-miR-1260	7,30	1,30	8,55	1,28	3,90E-02	-1,13	2,2
hsa-miR-100*	1,23	0,73	0,96	1,11	2,35E-02	-1,18	2,3
hsa-miR-1288	4,99	0,45	5,42	1,31	3,45E-02	-1,18	2,3
hsa-miR-1275	6,88	1,09	6,48	0,99	4,21E-03	-1,28	2,4
hsa-miR-133b	7,22	2,64	6,03	0,50	6,41E-03	-1,31	2,5
hsa-miR-126*	5,95	0,84	5,36	1,13	5,54E-03	-1,40	2,6
hsa-miR-1225-3p	3,39	0,49	3,29	0,77	3,00E-04	-1,43	2,7
hsa-miR-1225-5p	9,70	1,80	8,54	0,71	4,18E-05	-1,49	2,8
hsa-let-7d*	1,51	0,88	0,95	1,35	1,41E-02	-1,55	2,9
hsa-let-7d	11,39	0,44	11,50	1,24	5,78E-03	-1,80	3,5
hsa-miR-1227	0,71	1,17	0,12	1,53	1,13E-02	-1,81	3,5
hsa-miR-1226*	4,22	1,18	3,57	1,53	1,49E-02	-1,82	3,5
hsa-miR-1228	4,73	0,87	4,53	1,58	3,67E-03	-2,00	4,0
hsa-miR-129*	2,02	0,45	1,86	2,41	3,50E-02	-2,13	4,4
hsa-let-7i	13,18	0,41	13,75	2,24	8,36E-03	-2,33	5,0
hsa-miR-1246	7,84	1,76	7,01	1,89	5,61E-03	-2,97	7,8
hsa-miR-1244	0,78	1,17	0,42	2,05	6,90E-03	-3,08	8,5
hsa-let-7i*	2,50	0,92	3,07	3,20	5,38E-03	-3,58	12,0

EJEMPLO 31

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE NÓDULOS HIPERPLÁSICOS (NOD) DE CARCINOMAS DIFERENCIADOS DERIVADOS DE CÉLULAS FOLICULARES (FTC, PTC, FVPTC)

- 5 Un total de 291 miARN humanos estaban expresados significativamente de manera diferencial entre nódulos hiperplásicos (NOD) y especímenes de carcinoma derivado de células foliculares (FTC, PTC, FVPTC) ($p < 0,05$). De estos, ciento ochenta miARN se expresaron a niveles al menos 2 veces mayores (dif. Log2 (NOD frente a CÁNCER) ≥ 1) y treinta miARN estaban expresados a niveles al menos 2 veces menores en los especímenes de NOD (tabla 33). Entre los miARN expresados a niveles medios mayores en NOD, hsa-miR-206 estaba sobreexpresado en 20 veces, trece miARN (hsa-miR-92b*, -631, -1202, -1300, -149*, -633, -936, -765, -648, -187*, -934, -1182 y -198) estaban sobreexpresados de 10 a 20 veces, cuarenta y cinco miARN estaban sobreexpresados de 5 a 10 veces y
- 10

ciento veintiún miARN estaban sobreexpresados de 2 a 5 veces en las muestras de NOD. Entre los miARN expresados a niveles medios menores en NOD, hsa-miR-146b-5p estaba sobreexpresado en al menos 15 veces, nueve miARN (hsa-miR-1274a, -221, -1274b, -720, -146b-3p, -221*, -222, -142-3p y -1260) estaban subexpresados de 5 a 10 veces y veinte miARN estaban subexpresados de 2 a 5 veces (tabla 33).

- 5 **Tabla 33.** MicroARN expresados de manera diferencial significativamente entre nódulos hiperplásicos (NOD) y carcinomas diferenciados derivados de células foliculares (CÁNCER). Med, media de expresión entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar.

miARN	NOD		CÁNCER		NOD frente a CÁNCER		Múltiplo de cambio
	Med	EST	Med	EST	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-206	4,98	3,14	0,45	1,81	1,72E-03	4,52	23,0
hsa-miR-92b*	2,62	0,57	-1,49	0,94	3,82E-07	4,11	17,3
hsa-miR-631	3,62	0,57	-0,24	1,23	1,81E-05	3,86	14,6
hsa-miR-1202	13,40	0,83	9,60	1,47	1,63E-04	3,80	13,9
hsa-miR-1300	7,45	0,80	3,67	0,99	3,17E-06	3,79	13,8
hsa-miR-149*	4,33	0,61	0,73	1,05	7,50E-06	3,60	12,1
hsa-miR-663	8,28	0,78	4,68	1,24	5,67E-05	3,60	12,1
hsa-miR-936	4,20	0,65	0,74	1,13	2,87E-05	3,45	11,0
hsa-miR-765	6,28	0,71	2,87	1,20	6,43E-05	3,41	10,6
hsa-miR-648	3,78	0,49	0,40	1,11	2,50E-05	3,38	10,4
hsa-miR-187*	4,38	0,72	1,01	0,95	7,35E-06	3,37	10,3
hsa-miR-934	1,75	0,72	-1,61	0,95	7,00E-06	3,36	10,3
hsa-miR-1182	4,41	0,79	1,06	1,08	2,99E-05	3,35	10,2
hsa-miR-198	4,55	0,67	1,21	1,23	9,58E-05	3,34	10,1
hsa-miR-7	10,64	1,81	7,39	2,27	1,89E-02	3,25	9,5
hsa-miR-1909*	2,29	0,80	-0,94	0,76	1,51E-06	3,23	9,4
hsa-miR-623	4,60	0,57	1,37	1,01	1,68E-05	3,23	9,4
hsa-miR-493	2,58	0,75	-0,59	0,99	2,39E-05	3,16	9,0
hsa-miR-572	7,55	1,04	4,39	0,81	7,65E-06	3,16	8,9
hsa-miR-483-5p	8,12	0,81	5,02	1,24	2,69E-04	3,10	8,6
hsa-miR-659	5,18	0,64	2,13	1,26	2,90E-04	3,05	8,3
hsa-miR-133b	9,04	3,01	6,03	1,83	2,24E-02	3,02	8,1
hsa-miR-638	10,60	1,02	7,60	0,80	1,18E-05	3,00	8,0
hsa-miR-1268	9,84	1,32	6,85	0,83	4,08E-05	2,99	8,0
hsa-miR-551b*	2,37	0,66	-0,59	0,85	8,60E-06	2,97	7,8
hsa-miR-150*	7,14	0,71	4,19	0,94	2,89E-05	2,95	7,7
hsa-miR-1183	5,87	0,71	2,93	0,93	2,68E-05	2,94	7,7
hsa-miR-1915*	1,92	0,55	-1,02	0,87	9,74E-06	2,94	7,7

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		CÁNCER		NOD frente a CÁNCER		Múltiplo de cambio
	Med	EST	Med	EST	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-1207-5p	11,48	1,07	8,57	1,04	1,63E-04	2,91	7,5
hsa-miR-1225-5p	11,44	0,97	8,54	0,95	6,63E-05	2,90	7,5
hsa-miR-1321	3,39	0,78	0,51	0,70	2,41E-06	2,87	7,3
hsa-miR-1203	2,10	0,51	-0,69	0,84	1,25E-05	2,79	6,9
hsa-miR-671-5p	6,89	0,59	4,13	1,06	1,49E-04	2,76	6,8
hsa-miR-566	2,81	0,94	0,05	0,85	3,87E-05	2,76	6,8
hsa-miR-134	7,65	0,95	4,94	1,01	2,06E-04	2,70	6,5
hsa-miR-1224-5p	7,25	0,67	4,54	0,85	2,73E-05	2,70	6,5
hsa-miR-1	8,39	3,41	5,76	1,51	3,46E-02	2,63	6,2
hsa-miR-371-5p	5,79	0,48	3,16	0,87	3,03E-05	2,63	6,2
hsa-miR-34c-3p	1,38	0,29	-1,24	0,47	1,37E-08	2,62	6,2
hsa-miR-526b	3,19	0,55	0,57	0,94	7,58E-05	2,62	6,1
hsa-miR-939	8,56	0,44	5,97	0,75	7,64E-06	2,59	6,0
hsa-miR-138-1*	0,99	0,50	-1,57	0,74	8,42E-06	2,57	5,9
hsa-miR-622	4,88	0,38	2,33	0,83	2,42E-05	2,55	5,9
hsa-miR-1228*	1,57	0,73	-0,96	0,91	1,17E-04	2,53	5,8
hsa-miR-1471	5,18	0,39	2,69	1,02	2,40E-04	2,49	5,6
hsa-miR-601	5,25	0,55	2,78	0,88	8,16E-05	2,47	5,5
hsa-miR-133a	5,79	2,96	3,36	1,29	2,46E-02	2,44	5,4
hsa-miR-940	8,55	0,72	6,12	0,62	4,69E-06	2,43	5,4
hsa-miR-498	3,42	0,51	0,99	0,61	1,95E-06	2,42	5,4
hsa-miR-202	6,71	0,59	4,29	0,73	1,74E-05	2,42	5,4
hsa-miR-1291	2,65	0,69	0,23	1,07	6,31E-04	2,42	5,3
hsa-miR-1915	9,71	0,51	7,30	0,67	6,30E-06	2,41	5,3
hsa-miR-617	2,91	0,37	0,53	0,70	7,79E-06	2,38	5,2
hsa-miR-1469	3,04	0,43	0,66	1,06	5,44E-04	2,38	5,2
hsa-miR-877	4,11	0,66	1,75	1,02	5,07E-04	2,37	5,2
hsa-miR-610	4,11	0,59	1,74	0,80	5,52E-05	2,36	5,1
hsa-miR-129-5p	2,13	0,81	-0,23	1,09	1,04E-03	2,36	5,1
hsa-miR-188-5p	7,10	0,65	4,76	0,80	6,57E-05	2,35	5,1
hsa-miR-616	1,35	0,54	-0,96	0,76	3,59E-05	2,31	5,0
hsa-miR-583	2,24	0,75	-0,06	1,07	1,04E-03	2,31	4,9
hsa-miR-490-3p	1,40	0,41	-0,90	0,73	2,16E-05	2,30	4,9

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		CÁNCER		NOD frente a CÁNCER		Múltiplo de cambio
	Med	EST	Med	EST	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-490-5p	3,04	0,32	0,74	0,62	2,64E-06	2,30	4,9
hsa-miR-422a	3,29	0,36	1,01	1,05	7,08E-04	2,28	4,9
hsa-miR-1255b	1,70	0,49	-0,58	0,65	7,47E-06	2,28	4,8
hsa-miR-516b	2,43	0,32	0,15	0,70	1,23E-05	2,28	4,8
hsa-miR-1246	9,28	1,15	7,01	1,15	3,05E-03	2,27	4,8
hsa-miR-518c*	1,90	0,53	-0,36	0,62	6,04E-06	2,25	4,8
hsa-miR-1276	1,67	0,65	-0,58	0,85	1,66E-04	2,25	4,8
hsa-miR-1180	3,19	0,43	0,95	0,88	1,78E-04	2,25	4,7
hsa-miR-204	7,87	0,45	5,63	1,72	2,22E-02	2,24	4,7
hsa-miR-1308	9,69	0,89	7,45	0,82	2,38E-04	2,23	4,7
hsa-miR-370	3,45	0,51	1,23	0,86	1,79E-04	2,23	4,7
hsa-miR-921	1,34	0,52	-0,88	0,78	6,77E-05	2,22	4,7
hsa-miR-662	3,23	0,23	1,03	0,46	9,15E-08	2,21	4,6
hsa-miR-424*	4,99	0,68	2,79	0,89	3,49E-04	2,20	4,6
hsa-miR-873	2,95	0,83	0,76	1,15	2,81E-03	2,19	4,6
hsa-miR-302c*	1,28	0,71	-0,86	0,61	1,94E-05	2,15	4,4
hsa-miR-373*	2,82	0,97	0,69	0,89	7,27E-04	2,13	4,4
hsa-miR-518a-5p	1,71	0,67	-0,42	0,77	1,24E-04	2,13	4,4
hsa-miR-510	1,32	0,19	-0,79	0,93	4,02E-04	2,12	4,3
hsa-miR-575	9,81	0,66	7,73	0,66	4,17E-05	2,08	4,2
hsa-miR-1303	1,37	0,56	-0,70	0,57	7,72E-06	2,07	4,2
hsa-miR-296-3p	0,00	0,65	-2,06	0,51	4,33E-06	2,07	4,2
hsa-miR-605	3,37	1,05	1,33	1,04	3,26E-03	2,04	4,1
hsa-miR-1266	1,41	0,16	-0,62	0,86	2,91E-04	2,03	4,1
hsa-miR-127-5p	0,95	0,36	-1,08	0,53	2,51E-06	2,03	4,1
hsa-miR-298	1,59	0,37	-0,43	0,85	3,14E-04	2,02	4,1
hsa-miR-640	1,16	0,46	-0,84	0,72	8,16E-05	2,01	4,0
hsa-miR-614	1,71	0,68	-0,28	0,58	2,48E-05	1,99	4,0
hsa-miR-1250	1,57	0,53	-0,42	0,58	1,49E-05	1,99	4,0
hsa-miR-630	6,48	0,60	4,52	1,29	1,02E-02	1,96	3,9
hsa-miR-654-5p	3,71	0,37	1,76	0,58	1,05E-05	1,94	3,8
hsa-miR-877*	4,38	0,42	2,47	0,46	1,44E-06	1,92	3,8
hsa-miR-138	6,26	0,71	4,34	0,98	2,39E-03	1,91	3,8

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		CÁNCER		NOD frente a CÁNCER		Múltiplo de cambio
	Med	EST	Med	EST	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-769-3p	2,99	0,65	1,10	0,56	2,87E-05	1,89	3,7
hsa-miR-557	5,88	0,79	3,99	0,66	1,74E-04	1,89	3,7
hsa-miR-199b-5p	8,91	0,21	7,03	1,36	1,60E-02	1,88	3,7
hsa-miR-525-5p	1,81	0,50	-0,04	0,47	4,07E-06	1,86	3,6
hsa-miR-1226*	5,37	0,48	3,57	0,47	4,41E-06	1,80	3,5
hsa-miR-124	1,20	1,01	-0,57	0,59	3,40E-04	1,77	3,4
hsa-miR-1249	5,58	0,76	3,85	0,64	2,89E-04	1,73	3,3
hsa-miR-1299	4,04	0,46	2,33	0,89	2,16E-03	1,72	3,3
hsa-miR-541	0,61	0,40	-1,10	0,61	7,79E-05	1,71	3,3
hsa-miR-486-5p	8,26	0,71	6,55	1,16	1,42E-02	1,71	3,3
hsa-miR-1208	3,34	0,27	1,64	0,80	8,44E-04	1,70	3,2
hsa-miR-671-3p	0,34	0,59	-1,35	0,69	3,88E-04	1,70	3,2
hsa-miR-584	4,03	0,50	2,34	1,08	8,74E-03	1,69	3,2
hsa-miR-33b*	3,92	0,53	2,24	0,40	3,59E-06	1,68	3,2
hsa-miR-639	0,66	0,47	-1,00	0,67	3,30E-04	1,65	3,1
hsa-miR-1254	1,14	0,36	-0,48	0,71	4,63E-04	1,63	3,1
hsa-miR-513a-5p	5,17	0,43	3,57	0,53	4,65E-05	1,61	3,0
hsa-miR-501-3p	4,28	0,24	2,68	0,42	2,29E-06	1,60	3,0
hsa-miR-1306	2,62	0,34	1,03	0,58	8,73E-05	1,59	3,0
hsa-miR-122	1,86	1,30	0,29	0,67	4,08E-03	1,57	3,0
hsa-miR-675b	0,16	0,91	-1,40	0,47	1,99E-04	1,57	3,0
hsa-miR-486-3p	1,82	1,02	0,26	0,91	9,11E-03	1,56	3,0
hsa-miR-1307	3,02	0,38	1,46	0,53	5,61E-05	1,56	3,0
hsa-miR-1285	3,03	0,59	1,48	0,55	1,61E-04	1,55	2,9
hsa-miR-381	3,79	1,14	2,24	1,10	2,59E-02	1,55	2,9
hsa-miR-125b-1*	2,79	1,31	1,27	1,02	2,43E-02	1,53	2,9
hsa-miR-139-5p	6,53	0,30	5,03	0,77	1,68E-03	1,51	2,8
hsa-miR-516a-5p	3,28	0,99	1,77	0,89	9,99E-03	1,51	2,8
hsa-miR-664*	6,07	0,84	4,57	0,67	1,70E-03	1,50	2,8
hsa-miR-220c	0,55	0,18	-0,94	0,53	5,27E-05	1,49	2,8
hsa-miR-518e*	1,68	0,29	0,19	0,67	6,11E-04	1,49	2,8
hsa-miR-602	3,53	0,52	2,05	0,77	2,59E-03	1,48	2,8
hsa-miR-550	3,35	0,32	1,87	0,47	2,57E-05	1,48	2,8

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		CÁNCER		NOD frente a CÁNCER		Múltiplo de cambio
	Med	EST	Med	EST	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-194*	1,17	0,64	-0,30	0,46	8,51E-05	1,47	2,8
hsa-miR-499-5p	4,99	1,73	3,53	0,78	2,26E-02	1,47	2,8
hsa-miR-125a-3p	6,98	0,40	5,52	0,52	9,98E-05	1,46	2,7
hsa-miR-378	5,80	1,51	4,35	0,40	3,42E-03	1,45	2,7
hsa-miR-193b*	4,35	0,60	2,92	0,41	4,05E-05	1,43	2,7
hsa-miR-512-3p	4,75	0,05	3,35	1,10	2,41E-02	1,40	2,6
hsa-miR-135b*	0,11	0,63	-1,28	0,64	1,36E-03	1,40	2,6
hsa-miR-885-3p	0,33	0,38	-1,05	0,65	1,01E-03	1,38	2,6
hsa-miR-28-3p	1,74	0,21	0,37	0,70	1,44E-03	1,38	2,6
hsa-miR-214	9,06	0,45	7,69	0,92	1,19E-02	1,38	2,6
hsa-miR-886-5p	-0,11	0,91	-1,48	0,59	2,23E-03	1,37	2,6
hsa-miR-520a-5p	0,68	0,37	-0,68	0,56	3,30E-04	1,37	2,6
hsa-miR-611	-0,08	0,42	-1,43	0,57	4,58E-04	1,36	2,6
hsa-miR-574-5p	7,17	0,65	5,82	0,52	4,89E-04	1,35	2,6
hsa-miR-331-5p	0,48	0,50	-0,87	0,72	3,18E-03	1,35	2,6
hsa-miR-760	3,96	0,39	2,61	0,87	9,16E-03	1,34	2,5
hsa-miR-1304	0,10	0,85	-1,23	0,57	1,78E-03	1,33	2,5
hsa-miR-658	0,84	0,57	-0,48	0,52	4,12E-04	1,33	2,5
hsa-miR-135a*	5,26	0,83	3,95	0,83	1,32E-02	1,31	2,5
hsa-miR-708	2,26	0,40	0,96	0,78	5,73E-03	1,31	2,5
hsa-miR-1244	1,73	0,83	0,42	0,61	2,85E-03	1,30	2,5
hsa-miR-451	14,59	0,58	13,29	1,10	3,99E-02	1,30	2,5
hsa-miR-1275	7,77	0,53	6,48	0,84	1,06E-02	1,29	2,4
hsa-miR-296-5p	4,16	0,70	2,88	0,40	2,25E-04	1,27	2,4
hsa-miR-219-2-3p	-0,14	0,75	-1,40	0,35	1,56E-04	1,26	2,4
hsa-miR-432	2,91	0,59	1,66	0,63	2,59E-03	1,25	2,4
hsa-miR-1270	2,13	0,49	0,90	0,73	6,53E-03	1,23	2,3
hsa-miR-938	-0,36	0,55	-1,59	0,49	4,82E-04	1,23	2,3
hsa-miR-184	2,49	0,44	1,26	1,10	4,77E-02	1,23	2,3
hsa-miR-1322	0,07	0,89	-1,15	0,46	1,45E-03	1,22	2,3
hsa-miR-195*	1,70	0,31	0,49	0,84	1,39E-02	1,21	2,3
hsa-miR-595	1,47	0,36	0,27	0,61	1,87E-03	1,20	2,3
hsa-miR-612	0,15	0,90	-1,04	0,45	1,85E-03	1,19	2,3

ES 2 629 890 T3

miARN	NOD		CÁNCER		NOD frente a CÁNCER		Múltiplo de cambio
	Med	EST	Med	EST	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-145	10,36	0,25	9,21	0,68	4,88E-03	1,14	2,2
hsa-miR-920	-0,31	0,71	-1,45	0,75	1,57E-02	1,14	2,2
hsa-miR-604	1,03	0,47	-0,09	0,71	9,28E-03	1,13	2,2
hsa-miR-665	4,11	0,23	3,00	0,86	2,37E-02	1,11	2,2
hsa-miR-300	-0,08	0,53	-1,19	0,65	6,59E-03	1,11	2,2
hsa-miR-1323	2,32	0,36	1,21	0,56	1,99E-03	1,10	2,1
hsa-miR-378*	3,57	1,66	2,47	0,45	3,28E-02	1,10	2,1
hsa-miR-193a-5p	5,79	0,54	4,70	0,64	7,04E-03	1,09	2,1
hsa-miR-152	7,41	0,49	6,32	0,84	2,72E-02	1,09	2,1
hsa-miR-1470	0,88	0,44	-0,21	0,75	1,51E-02	1,09	2,1
hsa-miR-363	6,07	0,52	5,01	0,94	4,73E-02	1,07	2,1
hsa-miR-18a*	0,03	0,53	-1,02	0,54	3,38E-03	1,06	2,1
hsa-miR-23a*	4,15	0,52	3,10	0,42	7,25E-04	1,05	2,1
hsa-miR-508-5p	-0,04	0,96	-1,09	0,40	4,24E-03	1,05	2,1
hsa-miR-1247	-0,30	0,85	-1,34	0,79	3,59E-02	1,04	2,1
hsa-miR-596	-0,35	0,80	-1,37	0,83	4,33E-02	1,02	2,0
hsa-miR-887	3,67	0,29	2,67	0,51	1,91E-03	1,00	2,0
hsa-miR-99b*	2,60	0,27	1,61	0,50	1,72E-03	0,99	2,0
hsa-miR-513a-3p	0,56	0,52	-0,43	0,64	1,19E-02	0,99	2,0
hsa-miR-567	0,38	0,82	-0,60	0,49	7,32E-03	0,98	2,0
hsa-miR-222*	-0,97	0,32	0,06	0,65	7,78E-03	-1,03	2,0
hsa-miR-34a*	3,35	0,11	4,39	0,34	2,71E-05	-1,03	2,0
hsa-miR-15a*	0,59	0,33	1,65	0,43	3,58E-04	-1,06	2,1
hsa-miR-200c*	0,71	0,51	1,83	0,44	4,76E-04	-1,12	2,2
hsa-miR-181a*	2,91	0,38	4,04	0,59	2,55E-03	-1,13	2,2
hsa-miR-141*	2,35	0,61	3,56	0,51	9,62E-04	-1,22	2,3
hsa-miR-15a	10,12	0,45	11,38	0,42	8,40E-05	-1,26	2,4
hsa-miR-34a	10,54	0,23	11,89	0,46	4,37E-05	-1,35	2,6
hsa-miR-542-3p	4,58	0,36	6,01	1,31	4,97E-02	-1,43	2,7
hsa-miR-146a	6,62	0,21	8,05	0,99	1,21E-02	-1,43	2,7
hsa-miR-181a-2*	3,55	0,49	5,02	1,17	2,85E-02	-1,47	2,8
hsa-miR-424	8,49	0,39	9,98	1,13	2,10E-02	-1,49	2,8
hsa-miR-450a	3,72	0,63	5,23	1,28	3,88E-02	-1,51	2,9

miARN	NOD		CÁNCER		NOD frente a CÁNCER		Múltiplo de cambio
	Med	EST	Med	EST	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-96	6,74	0,37	8,33	1,20	2,12E-02	-1,59	3,0
hsa-miR-155	5,51	0,19	7,21	1,11	8,65E-03	-1,70	3,2
hsa-miR-503	3,37	0,73	5,12	0,99	4,93E-03	-1,75	3,4
hsa-miR-21	12,93	0,34	14,69	0,77	4,84E-04	-1,76	3,4
hsa-miR-29b-1*	3,01	0,32	4,86	0,45	1,05E-06	-1,85	3,6
hsa-miR-142-5p	3,80	0,94	5,68	1,35	1,99E-02	-1,88	3,7
hsa-miR-21*	4,08	0,15	6,02	0,71	7,31E-05	-1,93	3,8
hsa-miR-1260	6,15	0,87	8,55	0,65	1,60E-05	-2,40	5,3
hsa-miR-142-3p	6,85	1,06	9,26	1,24	2,86E-03	-2,42	5,3
hsa-miR-222	6,24	0,80	8,72	1,58	8,77E-03	-2,48	5,6
hsa-miR-221*	4,79	0,21	7,36	1,53	4,70E-03	-2,57	5,9
hsa-miR-146b-3p	-1,31	0,37	1,33	2,24	3,56E-02	-2,63	6,2
hsa-miR-720	9,90	0,79	12,58	0,50	3,13E-07	-2,68	6,4
hsa-miR-1274b	8,18	0,94	11,00	0,60	1,61E-06	-2,82	7,0
hsa-miR-221	6,58	0,33	9,47	1,53	2,08E-03	-2,89	7,4
hsa-miR-1274a	4,39	1,03	7,38	0,67	2,84E-06	-2,99	7,9
hsa-miR-146b-5p	7,29	0,77	11,33	3,20	2,62E-02	-4,03	16,4

EJEMPLO 32

LA ELABORACIÓN DE PERFILES DE miARN DISTINGUE ADENOMA FOLICULAR (FA) DE CARCINOMAS DIFERENCIADOS DERIVADOS DE CÉLULAS FOLICULARES (FTC, PTC, FVPTC)

- 5 Un total de 94 miARN humanos estaban expresados significativamente de manera diferencial entre adenomas foliculares y especímenes de carcinoma derivado de células foliculares (FTC, PTC, FVPTC) ($p < 0,05$). De estos, diecinueve miARN estaban expresados a niveles de 2 a 5 veces mayores (dif. Log2 (FA frente a CÁNCER) ≥ 1) en las muestras de FA. Además, trece miARN estaban expresados a niveles al menos 2 veces mayores en las muestras de FA (tabla 34). Entre estos, cinco miARN (hsa-miR-31, -31*, -200a, -200b y -429) estaban subexpresados de 8 a 20 veces y ocho miARN estaban subexpresados de 2 a 5 veces en las muestras de FA (tabla 34).

Tabla 34. MicroARN expresados de manera diferencial significativamente entre adenomas foliculares y carcinomas diferenciados derivados de células foliculares (CÁNCER). Med, media de expresión entre muestras en un grupo; DE, desviación estándar.

miARN	CÁNCER		FA		FA frente a CÁNCER		Múltiplo de cambio
	Med	DE	Med	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-885-5p	0,15	0,95	2,39	2,44	8,50E-03	2,24	4,7
hsa-miR-873	0,76	1,15	2,39	1,52	2,22E-02	1,63	3,1
hsa-miR-668	-1,29	0,62	0,18	1,71	1,11E-02	1,47	2,8
hsa-miR-554	-1,86	0,30	-0,48	1,09	3,07E-04	1,38	2,6

miARN	CÁNCER		FA		FA frente a CÁNCER		Múltiplo de cambio
	Med	DE	Med	DE	prueba de t	Dif. Log2	
hsa-miR-10a	6,76	0,85	8,12	1,89	4,06E-02	1,36	2,6
hsa-miR-1227	0,12	0,66	1,40	1,09	5,85E-03	1,28	2,4
hsa-miR-220a	-1,15	0,69	0,11	1,16	9,35E-03	1,26	2,4
hsa-miR-1910	-1,68	0,48	-0,46	2,07	4,53E-02	1,23	2,3
hsa-let-7g*	-0,98	0,49	0,23	1,47	1,22E-02	1,21	2,3
hsa-miR-671-3p	-1,35	0,69	-0,25	1,10	1,72E-02	1,11	2,2
hsa-miR-1247	-1,34	0,79	-0,29	0,97	2,80E-02	1,05	2,1
hsa-miR-637	-1,17	0,39	-0,13	1,32	1,37E-02	1,04	2,1
hsa-miR-1204	-1,05	0,49	-0,02	1,48	2,94E-02	1,03	2,0
hsa-miR-1468	-1,84	0,59	-0,81	1,29	2,64E-02	1,03	2,0
hsa-miR-371-3p	-0,16	0,67	0,85	1,16	2,79E-02	1,02	2,0
hsa-miR-411*	-1,36	0,40	-0,35	1,61	3,71E-02	1,01	2,0
hsa-miR-483-3p	0,57	0,65	1,57	0,99	2,03E-02	0,99	2,0
hsa-miR-517a	-0,40	0,54	0,59	1,11	1,63E-02	0,99	2,0
hsa-miR-595	0,27	0,61	1,24	1,14	2,73E-02	0,96	2,0
hsa-miR-1255b	-0,58	0,65	-1,55	1,06	2,52E-02	-0,98	2,0
hsa-miR-556-5p	0,05	0,34	-0,94	0,91	2,30E-03	-0,99	2,0
hsa-miR-21*	6,02	0,71	4,88	0,62	5,84E-03	-1,14	2,2
hsa-miR-21	14,69	0,77	13,53	0,95	1,47E-02	-1,16	2,2
hsa-miR-449a	3,24	0,86	1,92	0,60	6,16E-03	-1,32	2,5
hsa-miR-424	9,98	1,13	8,66	1,27	4,37E-02	-1,32	2,5
hsa-miR-200a*	3,81	1,75	1,73	1,73	3,45E-02	-2,09	4,2
hsa-miR-200b*	4,18	1,76	2,08	2,15	4,39E-02	-2,11	4,3
hsa-miR-429	7,50	2,05	4,35	3,00	1,82E-02	-3,14	8,8
hsa-miR-200b	10,12	2,06	6,77	3,16	1,45E-02	-3,35	10,2
hsa-miR-200a	8,67	1,95	5,20	3,08	9,08E-03	-3,47	11,1
hsa-miR-31*	6,98	1,89	3,33	3,40	7,99E-03	-3,66	12,6
hsa-miR-31	8,45	2,05	4,50	3,49	6,91E-03	-3,95	15,5

EJEMPLO 33

ANÁLISIS qRT-PCR DE miARN expresados de manera diferencial

5 Se llevaron a cabo reacciones qRT-PCR para 33 de los principales miARN más comúnmente expresados de manera diferencial entre subgrupos de tejidos de tiroides normales y enfermos. Las reacciones qRT-PCR se llevaron a cabo usando ensayos de microARN TaqMan® (Applied Biosystems; Foster City, CA, EE.UU) según las instrucciones del fabricante. Las reacciones incluyeron 5 ng de ARN total por reacción y se incubaron en el sistema para PCR en

tiempo real 7900HT Fast (Applied Biosystems). Las 31 muestras de pacientes que inicialmente se evaluaron mediante análisis de expresión de micromatriz de miARN también se analizaron por qRT-PCR. Además, un conjunto independiente de 11 muestras de tiroides de pacientes (1 NOD, 2 FA, 1 FA oncocítico, 4 PTC, 1 FVPTC, 1 FTC oncocítico y 1 tiroiditis de Hashimoto (Hash)) también se analizó por qRT-PCR.

- 5 Los datos en bruto de qRT-PCR obtenidos para las 42 muestras de tiroides se muestran en la tabla 35. Se efectuaron dos análisis diferentes usando los datos de qRT-PCR. En primer lugar, los inventores compararon el nivel de expresión de cada miARN individual entre diferentes grupos de muestras, tal como se ilustra para miR-206 y miR-1300 en muestras de NOD frente a FA (FIG. 2A). Para estos experimentos, se normalizaron los niveles de expresión de miARN, usando miR-191 como normalizador, ya que su nivel de expresión era muy similar entre los ocho subgrupos de muestras. En segundo lugar, los inventores determinaron la diferencia de expresión entre dos miARN que se expresaron de manera diferencial en direcciones opuestas (es decir, un miARN estaba sobreexpresado y uno estaba subexpresado) entre dos grupos de muestras. Este tipo de evaluación elimina la necesidad de normalización y aumenta la distinción entre dos grupos particulares de muestras. Los ejemplos de diferencia de expresión entre dos miARN se ilustran en la FIG. 2B y en las FIG. 3A-C para miARN que distinguen nódulos de tiroides de neoplasias tiroideas derivadas de células foliculares (FA, FTC, PTC y FVPTC). Ya que las mutaciones y reorganizaciones génicas son importantes para la patogénesis del cáncer de tiroides, las 42 muestras se analizaron respecto de la presencia de la mutación de ADN más común (V600E de BRAF, NRAS, HRAS y KRAS) o translocación (RET/PTC1 y 3 y PAX8/PPAR γ) hallado en el cáncer de tiroides, usando el ensayo de investigación a base de Luminex de Asuragen.
- 10
- 15
- 20 De manera importante, la clasificación precisa de las muestras se obtuvo independientemente del estado mutacional de las muestras (FIG. 3). En general, las variaciones relativas de niveles de expresión de miARN fueron muy similares para datos de matriz y de qRT-PCR, demostrando una muy buena correlación entre las dos plataformas.

Tabla 35. Datos de qRT-PCR para la expresión de 33 miARN en 42 muestras de tiroides.

miR-96	31,6	31,5	31,4	31,5	28,8	28,6	28,7	28,7	28,9
miR-934	39,1	40,0	40,0	36,6	37,3	38,2	33,6	28,7	39,1
miR-92b*	31,4	31,1	30,8	30,7	30,8	32,2	30,4	28,7	30,7
miR-885-5p	31,4	32,1	31,2	26,7	35,3	26,4	32,0	28,7	26,3
miR-720	22,1	23,7	22,5	19,9	21,4	19,1	19,0	28,7	19,5
miR-631	32,9	31,9	31,8	32,5	33,7	33,1	34,4	28,7	33,6
miR-551b	33,4	32,5	32,2	32,7	29,7	40,0	29,6	28,7	34,2
miR-513c	36,0	34,6	36,6	35,8	35,2	38,6	33,7	28,7	34,7
miR-429	25,3	24,4	24,5	24,8	23,7	30,2	32,0	28,7	28,3
miR-375	29,4	27,4	26,2	24,5	27,2	31,5	25,5	28,7	30,0
miR-31*	25,9	25,5	26,3	29,6	31,4	35,2	23,2	28,7	25,7
miR-31	22,2	22,1	23,1	25,9	27,1	29,4	40,0	28,7	40,0
miR-222*	31,3	31,7	31,0	31,3	30,9	27,8	26,3	28,7	27,7
miR-222	20,1	20,2	20,4	20,5	21,9	18,3	17,4	19,8	20,0
miR-221*	30,8	31,1	30,6	31,2	31,8	28,9	27,3	30,3	28,4
miR-221	24,9	25,0	24,6	24,5	25,7	20,5	20,9	23,0	21,8
miR-22	26,4	26,4	26,4	26,2	27,3	26,6	26,1	26,7	26,0
miR-206	28,5	27,7	27,4	20,2	32,8	33,5	32,0	30,3	34,9
miR-200b*	26,6	26,3	26,5	27,2	25,2	33,0	34,1	27,4	31,3
miR-200b	21,8	21,6	21,6	21,8	20,8	24,8	24,4	23,2	25,4
miR-200a*	28,6	28,3	28,4	29,1	27,5	33,8	34,4	30,0	32,8
miR-200a	23,8	23,6	23,7	24,2	23,1	30,7	31,5	25,4	28,3
miR-187*	36,7	36,2	35,3	36,6	36,7	37,3	34,9	39,3	37,3
miR-187	32,3	31,7	32,8	31,4	30,5	32,3	25,8	30,7	32,7
miR-182	26,4	26,9	26,3	26,1	25,1	23,4	24,6	25,8	25,0
miR-146b-5p	23,1	22,5	22,6	22,1	24,0	23,1	18,1	22,1	21,6
miR-146b-3p	31,1	30,2	30,6	30,4	32,9	31,2	26,1	30,2	28,7
miR-133b	27,7	27,0	26,5	21,4	28,8	30,6	26,9	28,2	30,2
miR-1300	26,9	27,3	25,7	25,5	29,6	28,7	27,7	30,4	29,8
miR-1274b	18,1	20,1	18,7	16,4	18,5	16,2	16,1	17,8	16,6
miR-1274a	20,4	22,5	21,0	18,6	20,4	17,4	17,7	19,7	18,3
miR-1202	26,3	26,4	25,7	26,9	28,2	27,9	27,1	28,4	27,4
miR-1182	35,9	34,9	34,8	36,4	37,6	37,6	39,0	36,7	36,5
miR-191	20,6	20,3	20,6	20,7	20,7	20,5	20,7	20,5	21,3
miR-24	19,3	19,2	19,0	19,1	18,5	19,8	18,4	28,7	19,6
miR-16	17,9	18,2	17,9	17,3	18,2	17,5	17,3	18,1	18,0
Estado mutacional*							RET/PTC3		
Diagnóstico histológico	NOD	NOD	NOD	NOD	FA	FA	FA	FA	FA
Muestra	ø	∟	∩	∩∟	∩	∩∩	∩∩∩	∩∟	∩∩

miR-96	30,6	30,7	30,3	30,2	29,8	28,2	31,1	30,2	31,5	26,4
miR-934	34,3	35,6	32,7	35,8	34,4	35,4	33,7	34,6	34,2	38,7
miR-92b*	30,9	30,7	29,7	30,6	30,4	31,4	30,6	31,5	30,6	31,9
miR-885-5p	31,9	31,8	32,4	31,6	31,1	32,2	29,3	33,1	31,1	31,6
miR-720	21,2	19,0	20,6	20,9	20,5	20,1	20,0	18,6	20,2	19,4
miR-631	33,5	33,9	32,9	33,6	33,7	33,6	33,9	33,4	33,4	32,8
miR-551b	29,1	29,1	28,9	27,9	28,2	29,2	28,3	31,0	29,4	34,1
miR-513c	35,2	31,1	34,1	32,9	39,6	32,3	34,2	33,8	34,0	32,6
miR-429	23,3	23,2	23,5	22,6	24,5	22,4	22,3	24,0	23,6	21,3
miR-375	24,5	25,0	23,8	22,9	25,1	25,7	22,4	25,1	24,4	17,1
miR-31*	24,6	22,8	25,0	23,5	23,2	22,9	24,2	23,1	24,2	30,0
miR-31	20,7	19,2	21,0	20,0	19,4	19,3	20,9	19,4	20,7	25,5
miR-222*	27,6	26,8	27,2	26,1	27,2	25,9	27,4	26,5	27,7	29,0
miR-222	17,6	17,2	17,2	15,8	16,5	16,5	17,6	17,2	18,4	18,7
miR-221*	28,6	27,7	28,0	26,4	27,5	27,2	27,4	28,0	29,6	30,5
miR-221	22,3	21,6	22,2	20,2	21,7	20,6	21,2	21,0	22,6	23,2
miR-22	27,6	26,8	27,4	27,1	27,3	27,0	26,7	27,2	27,3	27,4
miR-206	32,9	31,9	32,4	33,8	32,6	33,2	24,2	33,0	28,5	30,8
miR-200b*	25,7	25,2	25,5	24,7	26,4	24,7	24,7	25,8	25,5	24,5
miR-200b	20,8	20,2	20,4	19,8	21,2	20,1	19,7	21,4	21,1	19,6
miR-200a*	27,5	26,7	27,2	26,5	27,6	26,6	26,2	27,9	27,4	26,3
miR-200a	23,1	22,3	22,8	21,7	23,4	22,0	21,5	23,7	23,1	21,3
miR-187*	38,7	34,1	36,3	37,5	37,1	35,6	36,8	35,1	36,7	37,0
miR-187	29,4	26,0	31,9	30,0	31,5	27,3	31,5	27,3	30,4	30,0
miR-182	25,5	25,7	25,9	25,9	24,9	23,4	26,3	25,3	26,6	22,1
miR-146b-5p	16,5	16,7	16,6	15,2	16,3	16,8	15,8	18,2	18,9	21,8
miR-146b-3p	24,8	25,0	24,3	22,8	24,7	25,3	23,7	25,7	26,1	30,4
miR-133b	31,7	29,6	26,9	30,5	30,1	28,3	24,2	28,4	27,6	30,1
miR-1300	29,3	28,9	28,7	29,4	28,9	30,5	28,4	27,9	28,2	29,3
miR-1274b	18,4	16,8	17,6	18,1	17,7	18,1	17,3	15,7	17,0	16,3
miR-1274a	19,7	18,4	19,0	19,6	19,0	19,5	19,2	17,5	18,7	18,0
miR-1202	27,9	28,2	27,7	27,8	28,4	28,1	27,6	28,3	27,2	27,0
miR-1182	37,4	35,7	35,2	37,1	36,5	37,4	37,9	35,4	36,1	35,6
miR-191	20,7	20,3	20,9	20,3	20,0	20,6	20,3	20,8	20,9	20,2
miR-24	19,5	19,0	19,4	18,6	18,5	18,5	18,5	18,7	19,2	18,4
miR-16	17,4	16,9	17,6	17,3	16,8	17,0	17,4	17,6	17,3	17,7
Estado mutacional*	BRAF		BRAF	BRAF	BRAF	RET/PTC3	BRAF		RET/PTC1	
Diagnóstico histológico	PTC	PTC	PTC	PTC	PTC	FVPTC	FVPTC	FVPTC	FVPTC	MTC
Muestra	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞	∞

miR-96	27,4	26,8	29,2	31,1	30,1	28,3	30,1	30,6	31,2	30,8
miR-934	39,6	38,0	35,2	39,7	35,5	39,7	38,6	40,0	38,1	39,5
miR-92b*	30,1	30,6	31,7	32,2	31,2	31,0	32,6	32,0	31,5	30,8
miR-885-5p	28,7	31,1	28,3	34,6	32,1	29,3	32,1	29,7	26,5	30,8
miR-720	19,7	20,2	18,7	21,0	19,6	19,6	19,0	18,2	21,0	21,3
miR-631	33,4	32,3	33,6	34,8	32,7	35,0	34,6	33,2	32,5	33,9
miR-551b	35,3	34,9	34,1	33,5	33,3	34,6	34,2	35,4	33,8	32,9
miR-513c	35,0	39,4	38,5	37,4	40,0	40,0	38,4	35,1	38,7	35,0
miR-429	22,1	21,9	26,2	25,4	28,1	30,6	24,9	32,8	23,9	23,6
miR-375	17,0	17,2	26,2	28,2	29,7	32,3	30,4	29,0	27,5	26,6
miR-31*	32,9	27,1	27,1	28,3	24,7	28,8	28,1	27,6	26,8	26,1
miR-31	29,1	23,8	23,4	24,6	21,3	24,9	24,6	24,5	23,4	22,8
miR-222*	28,4	27,7	28,3	27,2	30,0	27,1	30,8	30,9	31,9	31,0
miR-222	18,7	18,9	19,3	17,7	21,1	18,7	21,8	20,3	21,1	21,4
miR-221*	29,2	28,8	29,5	28,1	31,5	29,1	32,4	32,7	32,5	32,4
miR-221	21,2	21,4	21,9	21,0	25,6	21,3	26,3	25,0	25,6	26,4
miR-22	26,1	26,7	26,1	27,7	28,2	25,8	26,3	27,1	26,7	27,2
miR-206	34,7	30,6	34,6	33,3	31,8	35,4	32,2	33,2	21,6	28,0
miR-200b*	25,3	24,5	28,1	27,9	30,3	32,3	27,8	33,6	26,3	25,5
miR-200b	20,5	19,8	23,1	22,7	24,5	24,6	22,3	29,1	21,4	21,1
miR-200a*	27,2	26,3	30,7	29,9	32,4	34,5	29,4	37,2	28,1	27,9
miR-200a	21,6	21,4	25,7	24,9	28,0	29,9	24,3	31,6	23,6	23,5
miR-187*	33,1	35,4	35,9	38,7	37,9	32,6	37,2	35,4	37,7	38,4
miR-187	25,5	30,5	29,7	31,4	31,8	24,9	30,7	27,2	32,7	30,9
miR-182	23,5	23,0	24,3	26,2	25,3	23,1	26,0	26,6	26,8	26,4
miR-146b-5p	24,3	23,0	23,1	23,0	20,5	24,4	23,4	21,1	23,4	23,1
miR-146b-3p	32,8	30,4	30,7	30,7	28,9	33,0	31,1	29,5	32,1	32,7
miR-133b	31,7	28,1	29,7	30,2	31,0	32,5	28,1	31,8	21,1	27,2
miR-1300	29,6	27,9	28,7	29,7	28,8	30,3	29,2	28,0	26,7	29,5
miR-1274b	16,8	16,0	15,5	17,3	16,7	17,0	16,1	15,5	16,9	17,5
miR-1274a	18,9	17,6	17,0	19,6	17,8	19,1	18,1	16,6	18,3	19,4
miR-1202	28,8	26,1	28,3	29,3	27,5	29,2	27,7	27,1	27,0	27,6
miR-1182	37,9	34,6	37,3	37,0	36,3	39,1	39,2	35,7	35,5	37,2
miR-191	20,9	20,1	20,9	21,6	21,5	21,2	21,0	20,6	20,8	20,5
miR-24	18,9	18,2	19,9	19,4	20,4	19,4	19,9	19,2	19,3	18,9
miR-16	17,6	17,2	17,8	18,3	17,9	17,9	17,4	17,9	17,8	17,6
Estado mutacional [†]										
Diagnóstico histológico	MTC	MTC	FTC	FTC	FTC	FTC	FTC	FTC	ATC	NOR
Muestra	N ∞	N ∞	N ∞	N ∞	N ∞	N ∞	N ∞	N ∞	N ∞	N ∞

miR-96	30,7	32,4	36,2	36,6	33,2	33,4	29,7	33,0	35,1	35,0
miR-934	36,3	39,5	39,7	40,0	40,0	39,7	39,6	40,0	40,0	36,9
miR-92b*	30,2	31,2	33,8	36,3	36,3	34,4	34,6	35,2	35,9	33,5
miR-885-5p	30,7	32,0	32,9	36,6	35,8	35,2	26,7	38,2	33,8	36,3
miR-720	20,6	21,0	25,7	21,5	22,3	23,4	20,6	22,4	21,7	21,4
miR-631	32,6	33,5	32,9	34,7	35,5	33,4	35,4	35,4	35,3	33,6
miR-551b	32,6	33,3	36,3	36,9	31,0	32,9	40,0	38,7	34,1	33,3
miR-513c	38,6	40,0	39,8	40,0	39,9	40,0	40,0	38,7	38,2	40,0
miR-429	23,2	23,9	26,5	27,9	26,2	26,9	33,6	26,9	26,9	25,5
miR-375	24,3	26,8	27,0	33,4	32,6	31,1	33,3	31,8	28,3	26,4
miR-31*	26,7	25,4	28,2	30,1	34,4	30,2	34,8	35,6	27,4	25,5
miR-31	22,9	22,2	24,7	25,7	30,8	26,5	30,1	32,6	23,7	21,4
miR-222*	29,7	29,2	34,3	32,8	31,1	29,8	29,9	33,6	30,1	28,8
miR-222	20,6	21,4	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0	40,0
miR-221*	31,2	31,6	35,5	35,2	33,8	31,7	33,8	40,0	32,1	31,5
miR-221	25,6	25,0	28,9	29,4	27,1	25,4	24,4	30,6	25,7	25,4
miR-22	26,8	27,4	30,1	31,5	31,1	30,5	29,8	30,0	30,6	32,1
miR-206	29,3	31,0	26,7	37,4	35,1	35,5	36,8	37,9	36,2	36,2
miR-200b*	25,3	26,2	29,3	31,8	29,8	30,5	35,2	31,1	29,9	27,7
miR-200b	20,8	21,1	23,2	25,1	23,4	23,9	26,1	26,2	23,6	22,2
miR-200a*	27,5	27,9	31,2	33,7	31,6	32,2	38,7	33,0	31,7	29,8
miR-200a	22,9	23,2	26,2	27,8	26,1	26,6	32,9	26,6	26,6	24,9
miR-187*	39,0	38,5	36,4	38,6	38,8	37,0	38,7	39,1	39,1	37,3
miR-187	29,1	32,5	35,1	35,8	34,7	36,2	32,0	37,5	33,0	34,1
miR-182	26,2	27,5	29,0	28,1	27,0	26,0	23,0	29,7	27,7	28,6
miR-146b-5p	21,5	23,3	24,5	22,4	26,1	23,1	26,5	30,2	19,3	17,5
miR-146b-3p	30,5	31,2	34,4	32,8	35,6	32,8	36,2	37,6	28,9	27,0
miR-133b	27,4	28,1	28,1	33,7	28,0	34,2	34,6	31,4	32,3	33,6
miR-1300	28,5	27,8	30,2	32,8	33,2	32,7	32,5	30,5	31,9	30,9
miR-1274b	17,3	18,6	21,8	18,6	18,6	20,4	17,5	18,8	18,5	18,7
miR-1274a	18,8	21,2	23,9	21,8	21,2	23,5	21,1	21,7	21,0	20,9
miR-1202	27,7	28,5	27,8	29,9	29,6	28,5	30,3	28,5	30,4	28,6
miR-1182	35,0	37,1	36,6	40,0	37,2	37,0	40,0	38,5	40,0	36,2
miR-191	20,1	20,3	22,5	23,4	22,4	23,4	23,4	26,8	23,0	23,0
miR-24	18,8	19,0	21,9	22,1	23,1	22,4	21,9	24,0	21,9	21,8
miR-16	17,1	17,7	21,3	21,3	20,9	20,4	21,2	22,2	20,5	20,1
Estado mutacional*									BRAF	BRAF
Diagnóstico histológico	NOR	NOR	NOD	Hashimoto	FA oncocítico	FA	FA	FVPTC	PTC	PTC
Muestra	u	u	u	u	u	u	u	u	u	u

36,3	35,9	30,5	40,0	37,4
37,6	40,0	39,5	40,0	40,0
34,3	32,7	34,7	39,9	39,5
33,7	34,3	35,0	40,0	40,0
22,9	22,5	20,9	35,7	33,6
34,2	33,6	33,9	40,0	40,0
33,2	32,4	39,1	40,0	40,0
38,0	35,5	34,0	40,0	40,0
26,2	25,7	25,5	40,0	40,0
26,1	25,5	25,4	40,0	40,0
26,8	24,3	32,6	40,0	40,0
22,9	21,0	29,4	40,0	40,0
30,8	28,2	34,3	40,0	40,0
40,0	40,0	40,0	40,0	39,6
32,1	31,4	38,6	40,0	40,0
25,0	24,0	30,6	39,7	40,0
30,8	30,7	30,8	40,0	38,7
30,7	34,4	35,5	39,5	38,2
29,3	29,0	28,3	40,0	40,0
23,4	22,9	22,3	40,0	40,0
31,3	30,3	30,6	40,0	40,0
26,3	25,7	25,1	40,0	34,4
38,8	37,3	38,1	39,3	40,0
33,5	31,5	34,3	40,0	40,0
28,4	28,7	24,7	40,0	40,0
18,5	17,1	23,6	40,0	40,0
28,1	26,1	32,7	40,0	40,0
31,2	31,9	30,8	40,0	40,0
31,9	31,6	35,6	40,0	40,0
19,3	19,1	18,3	34,4	32,7
21,9	21,5	21,1	39,4	34,5
29,7	28,4	29,2	35,3	34,6
36,8	39,5	36,6	40,0	40,0
22,8	22,5	22,0	40,0	39,1
21,6	21,0	23,4	40,0	39,2
20,6	20,5	21,5	40,0	38,4
	BRAP			
PTC	PTC	FTC oncofitico	NTC	NTC
45	9	2	NTC	NTC

REFERENCIAS

Las siguientes referencias se efectúan hasta el punto de que proporcionan detalles de procedimiento u otros ilustrativos complementarios a aquellos descritos en la presente memoria.

- 5 Patente de los Estados Unidos 4.659.774
- Patente de los Estados Unidos 4.682.195
- Patente de los Estados Unidos 4.683.202
- Patente de los Estados Unidos 4.704.362
- Patente de los Estados Unidos 4.816.571
- 10 Patente de los Estados Unidos 4.959.463
- Patente de los Estados Unidos 5.141.813
- Patente de los Estados Unidos 5.143.854
- Patente de los Estados Unidos 5.202.231
- Patente de los Estados Unidos 5.221.619
- 15 Patente de los Estados Unidos 5.223.618
- Patente de los Estados Unidos 5.242.974
- Patente de los Estados Unidos 5.264.566
- Patente de los Estados Unidos 5.288.644
- Patente de los Estados Unidos 5.324.633
- 20 Patente de los Estados Unidos 5.384.261
- Patente de los Estados Unidos 5.405.783
- Patente de los Estados Unidos 5.411.876
- Patente de los Estados Unidos 5.412.087
- Patente de los Estados Unidos 5.413.924
- 25 Patente de los Estados Unidos 5.424.186
- Patente de los Estados Unidos 5.428.148
- Patente de los Estados Unidos 5.429.807
- Patente de los Estados Unidos 5.432.049
- Patente de los Estados Unidos 5.436.327
- 30 Patente de los Estados Unidos 5.445.934
- Patente de los Estados Unidos 5.468.613
- Patente de los Estados Unidos 5.470.710
- Patente de los Estados Unidos 5.470.967
- Patente de los Estados Unidos 5.472.672
- 35 Patente de los Estados Unidos 5.480.980
- Patente de los Estados Unidos 5.492.806
- Patente de los Estados Unidos 5.503.980
- Patente de los Estados Unidos 5.510.270

- Patente de los Estados Unidos 5.525.464
- Patente de los Estados Unidos 5.527.681
- Patente de los Estados Unidos 5.529.756
- Patente de los Estados Unidos 5.532.128
- 5 Patente de los Estados Unidos 5.545.531
- Patente de los Estados Unidos 5.547.839
- Patente de los Estados Unidos 5.550.044
- Patente de los Estados Unidos 5.554.501
- Patente de los Estados Unidos 5.554.744
- 10 Patente de los Estados Unidos 5.556.752
- Patente de los Estados Unidos 5.561.071
- Patente de los Estados Unidos 5.571.639
- Patente de los Estados Unidos 5.574.146
- Patente de los Estados Unidos 5.580.726
- 15 Patente de los Estados Unidos 5.580.732
- Patente de los Estados Unidos 5.583.013
- Patente de los Estados Unidos 5.593.839
- Patente de los Estados Unidos 5.599.672
- Patente de los Estados Unidos 5.599.695
- 20 Patente de los Estados Unidos 5.602.244
- Patente de los Estados Unidos 5.610.287
- Patente de los Estados Unidos 5.624.711
- Patente de los Estados Unidos 5.631.134
- Patente de los Estados Unidos 5.639.603
- 25 Patente de los Estados Unidos 5.645.897
- Patente de los Estados Unidos 5.654.413
- Patente de los Estados Unidos 5.658.734
- Patente de los Estados Unidos 5.661.028
- Patente de los Estados Unidos 5.665.547
- 30 Patente de los Estados Unidos 5.667.972
- Patente de los Estados Unidos 5.695.940
- Patente de los Estados Unidos 5.700.637
- Patente de los Estados Unidos 5.705.629
- Patente de los Estados Unidos 5.744.305
- 35 Patente de los Estados Unidos 5.800.992
- Patente de los Estados Unidos 5.807.522
- Patente de los Estados Unidos 5.830.645

Patente de los Estados Unidos 5.837.196
 Patente de los Estados Unidos 5.847.219
 Patente de los Estados Unidos 5.871.928
 Patente de los Estados Unidos 5.876.932
 5 Patente de los Estados Unidos 5.886.165
 Patente de los Estados Unidos 5.919.626
 Patente de los Estados Unidos 5.985.619
 Patente de los Estados Unidos 6.004.755
 Patente de los Estados Unidos 6.087.102
 10 Patente de los Estados Unidos 6.368.799
 Patente de los Estados Unidos 6.383.749
 Patente de los Estados Unidos 6.403.341
 Patente de los Estados Unidos 6.617.112
 Patente de los Estados Unidos 6.638.717
 15 Patente de los Estados Unidos 6.720.138
 Patente de los Estados Unidos 6.723.509
 Andersen et al., *Cancer Res.*, 64(15):5245-5250, 2004.
 Carrington y Ambros, *Science*, 301(5631):336-338, 2003.
 Chen et al. *Mol. Endocrinol.*, 19:441-458, 2005.
 20 Cummins et al., En: *IRT: Nucleosides and nucleosides*, La Jolla CA, 72, 1996.
 Denli et al., *Trends Biochem. Sci.*, 28:196, 2003.
 Didenko, *Biotechniques*, 31(5):1106-16, 1118, 1120-1, 2001.
 Emptage et al., *Neuron*, 29(1):197-208, 2001.
 documento EP 266.032
 25 documento EP 373 203
 documento EP 785 280
 documento EP 799 897
 Froehler et al., *Nucleic Acids Res.*, 14(13):5399-5407, 1986.
 Griffey et al., *J. Mass Spectrom*, 32(3):305-13, 1997.
 30 Griffiths-Jones et al., *Nucleic Acids Res.*, 34:D140-D144, 2006.
 Huber et al., *Bioinformatics*, 18(S1):S96-S104, 2002.
 Itakura y Riggs, *Science*, 209:1401-1405, 1980.
 Klostermeier y Millar, *Biopolymers*, 61(3):159-79, 2001-2002.
 Lee et al., *Biochim. Biophys. Acta*, 1582:175-177, 2002.
 35 Olsen et al., *Dev. Biol.*, 216:671, 1999.
 Solicitud PCT WO 0138580
 Solicitud PCT WO 0168255

- Solicitud PCT WO 03020898
- Solicitud PCT WO 03022421
- Solicitud PCT WO 03023058
- Solicitud PCT WO 03029485
- 5 Solicitud PCT WO 03040410
- Solicitud PCT WO 03053586
- Solicitud PCT WO 03066906
- Solicitud PCT WO 03067217
- Solicitud PCT WO 03076928
- 10 Solicitud PCT WO 03087297
- Solicitud PCT WO 03091426
- Solicitud PCT WO 03093810
- Solicitud PCT WO 03100012
- Solicitud PCT WO 03100448A1
- 15 Solicitud PCT WO 04020085
- Solicitud PCT WO 04027093
- Solicitud PCT WO 09923256
- Solicitud PCT WO 09936760
- Solicitud PCT WO 93/17126
- 20 Solicitud PCT WO 95/11995
- Solicitud PCT WO 95/21265
- Solicitud PCT WO 95/21944
- Solicitud PCT WO 95/35505
- Solicitud PCT WO 96/31622
- 25 Solicitud PCT WO 97/10365
- Solicitud PCT WO 97/27317
- Solicitud PCT WO 97/43450
- Solicitud PCT WO 99/35505
- 30 Sambrook et al., En: DNA microarrays: a Molecular Cloning Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2003.
- Sambrook et al., En: Molecular cloning: a Laboratory Manual, 2ª Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 1989.
- Sambrook et al., En: Molecular cloning: a Laboratory Manual, 3ª Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 2001.
- 35 Seggerson et al., Dev. Biol., 243:215, 2002.
- Patente del Reino Unido 8 803 000

REIVINDICACIONES

1. Un método para un diagnóstico o pronóstico del cáncer de tiroides o de un tipo de cáncer de tiroides en un sujeto que comprende medir los niveles de expresión de al menos miR-375 en una muestra de tiroides de un sujeto, en donde una expresión diferencial en el nivel de expresión de miR-375 en la muestra en relación a un nivel de referencia es indicativa de cáncer de tiroides o del tipo de cáncer de tiroides.
2. El método de la reivindicación 1, en donde el cáncer de tiroides es un carcinoma papilar de tiroides (PTC), carcinoma folicular de tiroides (FTC), carcinoma medular de tiroides (MTC), carcinoma anaplásico de tiroides (ATC) o una variante folicular de un carcinoma papilar de tiroides (FVPTC).
3. El método de la reivindicación 1, en donde
- (a) una reducción de la expresión de miR-375 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de tejido sano es indicativa de carcinoma folicular de tiroides (FTC) o de carcinoma papilar de tiroides (PTC),
 - (b) un aumento de la expresión de miR-375 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de tejido sano es indicativa de carcinoma medular de tiroides (MTC),
 - (c) un aumento de la expresión de miR-375 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de tejido hiperplásico de nódulo de tiroides es indicativa de PTC o MTC,
 - (d) una reducción de la expresión de miR-375 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de tejido de adenoma folicular (FA) es indicativa de PTC,
 - (e) un aumento de la expresión de miR-375 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de tejido de adenoma folicular es indicativa de la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides (FVPTC),
 - (f) una reducción de la expresión de miR-375 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de tejido de MTC es indicativa de carcinoma anaplásico de tiroides (ATC) o de FCT o de FVPTC,
 - (g) una reducción de la expresión de miR-375 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de tejido de PTC es indicativa de FTC,
 - (h) una reducción de la expresión de miR-375 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de tejido de FVPTC es indicativa de FTC o ATC,
 - (i) una reducción de la expresión de miR-375 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de tejido de ATC es indicativa de PTC o
 - (j) un aumento de la expresión de miR-375 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de tejido de MTC es indicativo de PTC.
4. El método de la reivindicación 1, que además comprende medir los niveles de expresión de al menos miR-146b-5p en la muestra de tiroides, en donde una expresión diferencial en el nivel de expresión de miR-146b-5p en la muestra en relación a un nivel de referencia es indicativa de cáncer de tiroides o del tipo de cáncer de tiroides.
5. El método de la reivindicación 4, en donde
- (a) un aumento de la expresión de miR-146b-5p en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de tejido sano es indicativo de carcinoma papilar de tiroides (PTC) o de la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides (FVPTC);
 - (b) un aumento de la expresión de miR-146b-5p en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de nódulos hiperplásicos (NOD) es indicativo de PTC, carcinoma folicular de tiroides (FTC) o FVPTC;
 - (c) un aumento de la expresión de miR-146b-5p en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de adenoma folicular (FA) o carcinoma medular de tiroides (MTC) es indicativo de FVPTC;
 - (d) un aumento de la expresión de miR-146b-5p en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de FTC es indicativo de PTC o FVPTC;
 - (e) un aumento de la expresión de miR-146b-5p en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de carcinoma anaplásico de tiroides (ATC) o MTC es indicativo de PTC; o,
 - (f) un aumento de la expresión de miR-146b-5p en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de AT es indicativo de FVPTC.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que además comprende medir los niveles de expresión de al menos miR-204 en la muestra de tiroides, en donde una expresión diferencial en el nivel de expresión de miR-204 en la muestra en relación a un nivel de referencia es indicativa de cáncer de tiroides o del tipo de cáncer de tiroides.
7. El método de la reivindicación 6, en donde
- 5 (a) una reducción de la expresión de miR-204 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de nódulos hiperplásicos (NOD) es indicativa de un cáncer de tiroides maligno;
- (b) una reducción de la expresión de miR-204 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de tejido sano es indicativa de carcinoma papilar de tiroides (PTC) o de la variante folicular del carcinoma papilar de tiroides (FVPTC);
- 10 (c) una reducción de la expresión de miR-204 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de normal o NOD es indicativa de MTC o FVPTC; o
- (d) una reducción de la expresión de miR-204 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de PTC es indicativa de ATC.
8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que además comprende medir los niveles de expresión de al menos miR-155 en la muestra de tiroides, en donde una expresión diferencial en el nivel de expresión de miR-155 en la muestra en relación a un nivel de referencia es indicativa de cáncer de tiroides o del tipo de cáncer de tiroides.
- 15 9. El método de la reivindicación 8, en donde
- (a) un aumento de la expresión de miR-155 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de tejido sano es indicativa de carcinoma papilar de tiroides (PTC);
- 20 (b) un aumento de la expresión de miR-155 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de nódulos hiperplásicos (NOD) es indicativo de carcinoma anaplásico de tiroides (ATC) o la variante folicular de un carcinoma papilar de tiroides (FVPTC);
- (c) un aumento de la expresión de miR-155 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de carcinoma medular de tiroides (MTC) es indicativo de ATC o PTC;
- 25 (d) un aumento de la expresión de miR-155 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de ATC es indicativo de FVPTC; o,
- (e) un aumento de la expresión de miR-155 en una muestra de tiroides en relación a un nivel de referencia obtenido de nódulos hiperplásicos (NOD) es indicativo de un cáncer de tiroides maligno.
- 30 10. El método de la reivindicación 1, en donde la muestra es ARN aislado, tejido o células frescas, tejido o células congeladas, tejido o células fijadas o tejido o células incluidas procedentes de un nódulo de tiroides.
11. El método de la reivindicación 1, en donde la muestra es una biopsia.
12. El método de la reivindicación 11, en donde la biopsia es resección quirúrgica o un aspirado con aguja fina.
13. El método de la reivindicación 1, en donde la expresión del miARN se determina mediante un ensayo de amplificación o un ensayo de hibridación.

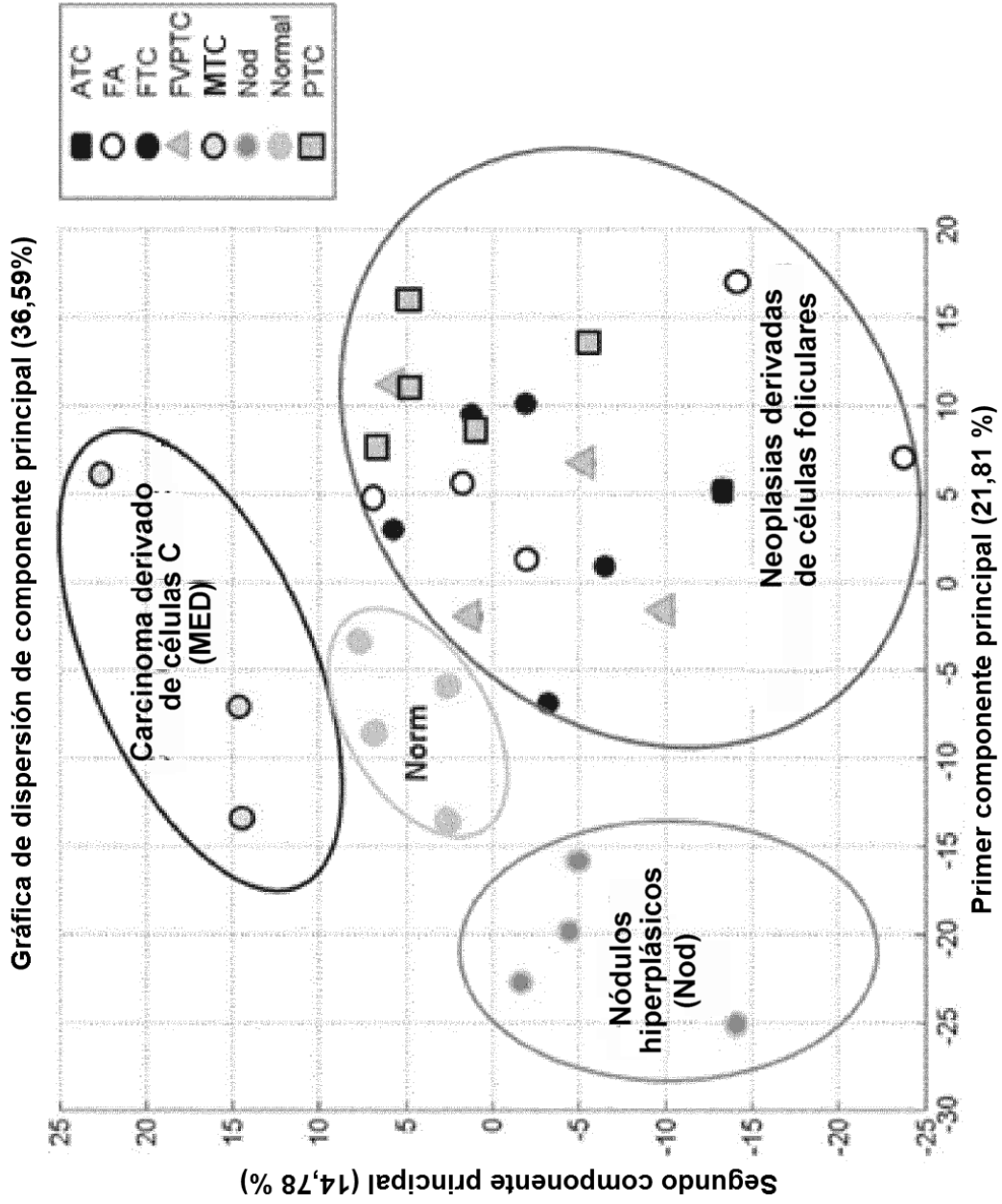


FIG. 1

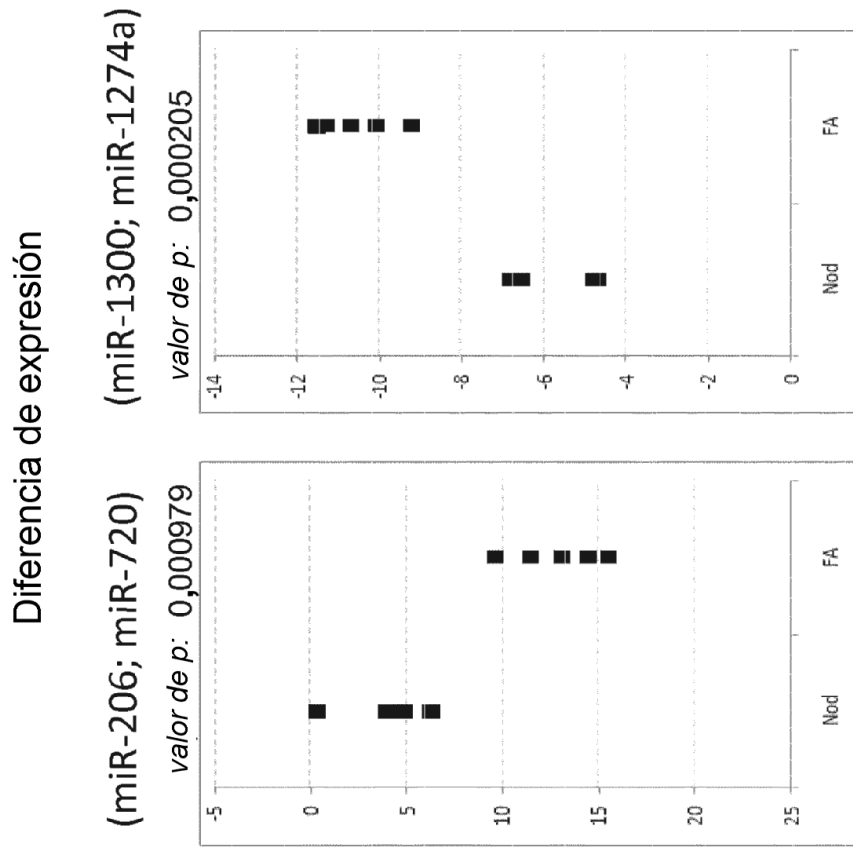
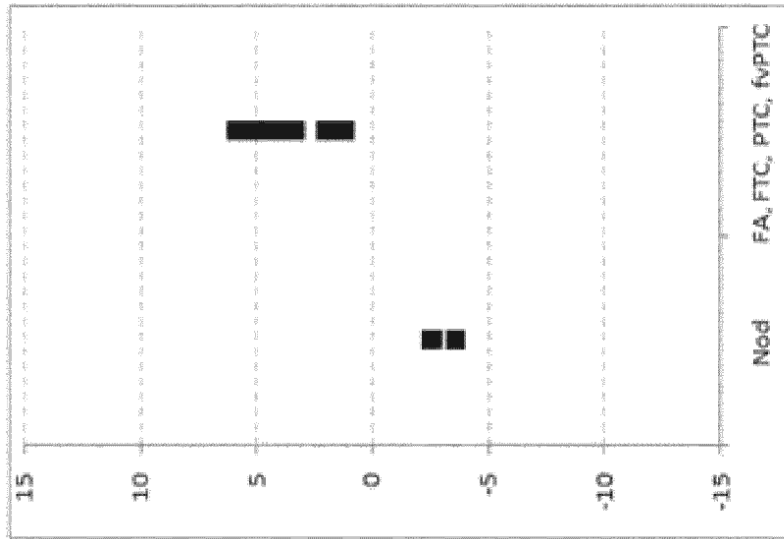


FIG.2 (B)

Diferencia de expresión (miR-1274a-miR-1300)

Datos de la matriz

valor de p : $9,32E-09$



qRT-PCR

valor de p : $4,507E-10$

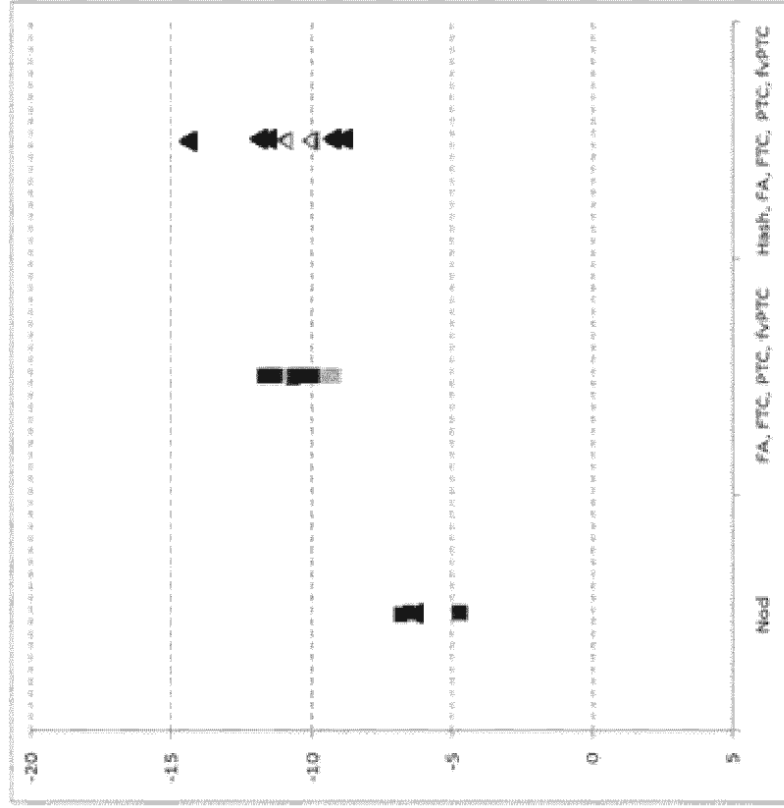
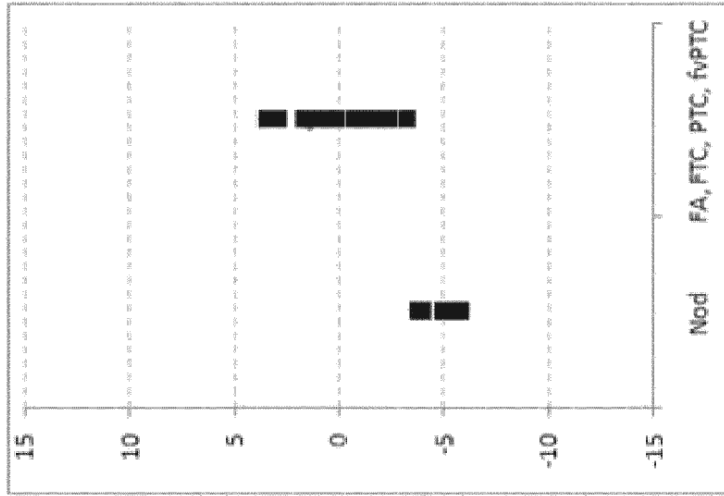


FIG.3A

Diferencia de expresión (miR-1300-miR-720)

Datos de la matriz

valor de p : 1,01E-08



qRT-PCR

valor de p : 2,479E-09

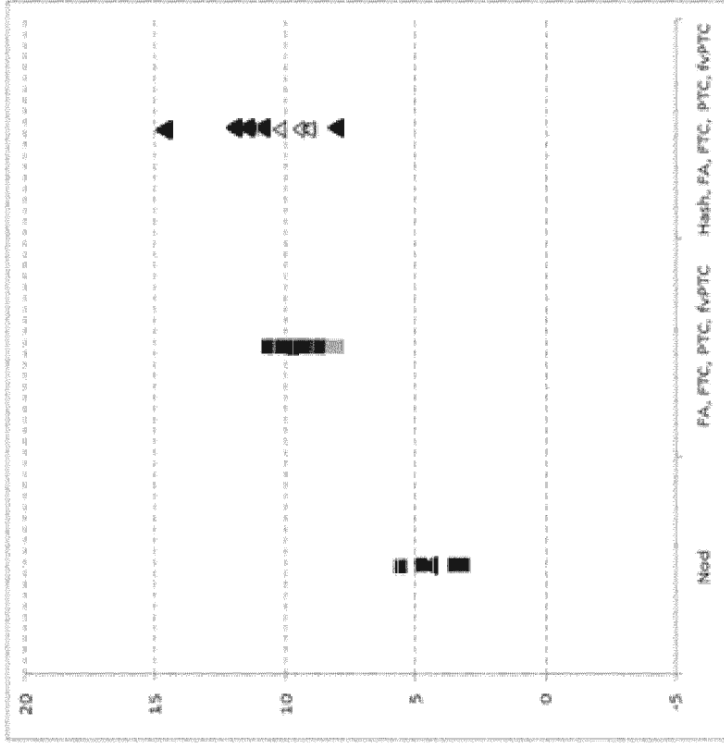
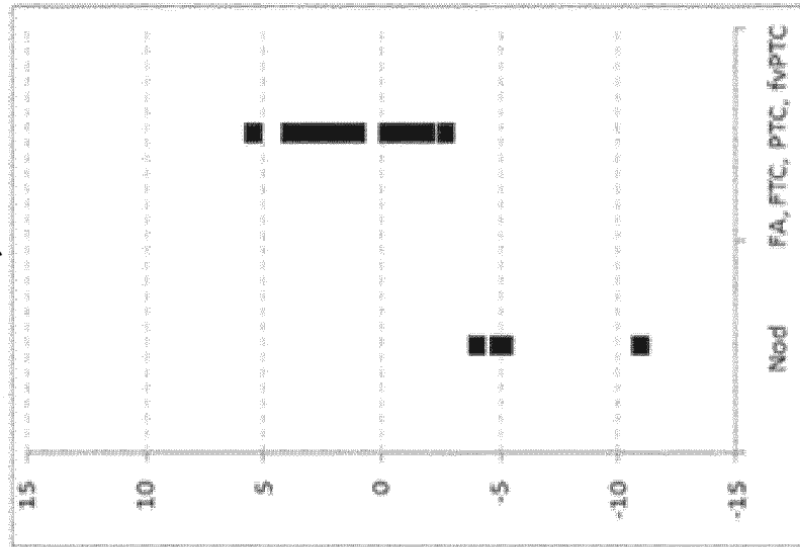


FIG.3B

Diferencia de expresión (miR-146b-3p-miR-206)

Datos de la matriz

valor de p : 9,12E-05



qRT-PCR

valor de p : 1,358E-06

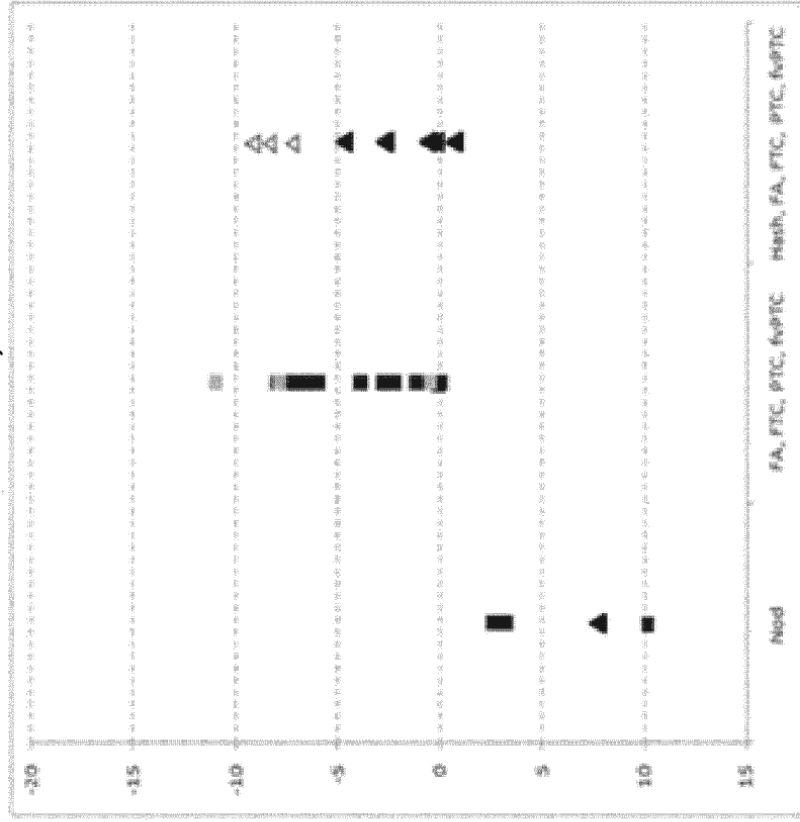


FIG.3C