

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 549**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2015 PCT/EP2015/063263**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.12.2015 WO15193212**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2015 E 15730733 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 3155126**

54 Título: **Método para seleccionar una triterapia personalizada para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

16.06.2014 EP 14305918

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

18.10.2018

73 Titular/es:

**WORLDWIDE INNOVATIVE NETWORK (100.0%)
9 rue Guy Môquet
94800 Villejuif, FR**

72 Inventor/es:

LAZAR, VLADIMIR

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 686 549 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para seleccionar una triterapia personalizada para el tratamiento del cáncer

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere al campo de la oncología, especialmente a la medicina personalizada en la terapia del cáncer. Más en particular, se refiere a un nuevo concepto de enfoque terapéutico, la terapia de triple régimen, y a un método para seleccionar las combinaciones de fármacos más apropiadas para tratar el cáncer en un individuo concreto.

Antecedentes de la invención

10 El cáncer de pulmón es la malignidad más frecuente del mundo, con unos asombrosos 1,8 millones de casos diagnosticados al año. Más de la mitad de los CPNM se diagnostican en la fase metastásica. Incluso utilizando las normas asistenciales del mundo occidental, que consisten principalmente en agentes quimioterapéuticos y terapia con radiación, se ha logrado poco impacto en la mortalidad, con sólo un 30 % de todos los pacientes diagnosticados (sin tener en cuenta la fase) vivos después de un año y unos desalentadoras tasas de supervivencia a los 1 y 5 años de aproximadamente un 8-15 % y un 4 %, respectivamente, para aquellos con enfermedad metastásica. Para los
15 pacientes en los que la terapia de primera línea no ha dado resultado, la mediana de supervivencia es de sólo aproximadamente 7 meses.

Las terapias guiadas tales como el emparejamiento de mutaciones activadoras del EGFR o la translocación de ALK han supuesto un avance y han mostrado tasas de respuesta considerables, demostrando la eficacia de la terapia guiada emparejada de forma molecular, pero las monoterapias como éstas son aplicables sólo a pequeños
20 subconjuntos de pacientes y prácticamente todos los pacientes desarrollan resistencia y sucumben a su enfermedad. Esto quizás no sea inesperado, dado que los pacientes albergan frecuentemente múltiples aberraciones moleculares que requieren prosecución. El poder de la terapia combinada se ha demostrado en enfermedades tales como el linfoma de Hodgkin, donde se ha logrado una cura mediante combinaciones. Además, en la era moderna de la terapia guiada se están ensayando ya y han demostrado eficacia, en algunos casos,
25 combinaciones guiadas a la misma ruta (por ejemplo inhibidor trametanib (MEK) junto con dabrafenib (inhibidor de BRAF) en melanoma con mutación de BRAF, o rutas de resistencia (que combinan inhibidores de PIK3CA y MEK), pero éstas no han proporcionado una cura ni han tenido un impacto significativo en la supervivencia. Sin embargo, hasta la fecha, las combinaciones de terapia guiada en CPNM han tenido un alcance muy limitado.

Craig et al. (2012, *Molecular cancer therapeutics*, vol. 12, nº 1, 104-116) se refieren a un estudio de pacientes que padecían un cáncer de mama triple negativo y los autores identifican rutas desreguladas. Ahn et al. (2014, *Biomed
30 Research International*, vol. 486, 405-410) se refieren a métodos para medir el impacto en el nivel de ruta de mutaciones raras.

La medicina personalizada ofrece hoy día beneficios moderados en las enfermedades metastásicas avanzadas (especialmente el cáncer de pulmón). Las monoterapias han fracasado a la hora de curar enfermedades avanzadas.
35 La mayoría de las quimioterapias combinadas carecen de un fundamento biológico o molecular subyacente.

Por lo tanto, existe una gran necesidad de definir, para cada paciente específico, las mejores combinaciones de fármacos para tratar el cáncer.

Compendio de la invención

40 Los inventores presentan un nuevo concepto de terapia en el cáncer, en particular en el cáncer de pulmón metastásico, basado en una triterapia que asocia tres fármacos guiados. Han creado un sistema de mapeo de intervención simplificado (*simplified interventional mapping system* (SIMS)) que combina el conocimiento de los fármacos y características distintivas del cáncer. Un punto de intervención significa una diana/un gen, o un grupo de dianas/genes, activado y que puede bloquearse mediante un fármaco. Han descrito 24 puntos de intervención basados en un grupo de 183 genes. El método de investigación del estado de activación de los puntos de
45 intervención está basado en una investigación genómica completa de biopsias normales y tumorales dobles emparejadas a partir de estrictamente los mismos puntos y que preferiblemente comprende secuenciación, expresión genética de variación del número de copias y expresión de ARNmi. Se ha desarrollado un algoritmo para crear un sistema de puntuación, por ejemplo de 1 a 10, que permite clasificar los puntos de intervención activados en cada paciente.

50 El alcance de la presente invención está definido por las reivindicaciones y toda información que no pertenezca a las reivindicaciones se proporciona sólo con carácter informativo.

Sobre la base de la puntuación y las tendencias de coactivación de puntos de intervención, la solicitud presenta un nuevo fundamento científico para una combinación asociada de terapias. Por consiguiente, la presente descripción se refiere a un método para determinar, en un paciente que tiene cáncer, una clasificación de puntos de intervención de acuerdo con su estado de activación, en donde
55

ES 2 686 549 T3

- los puntos de intervención comprenden el grupo que consiste en HER, CDK4,6, PLK/AURK/kinesinas, angiogénesis, angiopoyetinas, inmunomoduladores, PI3K, MET, MEK, ERK, antiapoptosis, FGF, mTOR, Ras/Raf, telomerasa, IGF/glucólisis, Wnt, PARP, HDAC, JAK-STAT, hedgehog, ruta NOTCH, reparación de ADN y otros (concretamente RET, ALK, ROS1 y UB1), o cualquier subgrupo de los mismos de al menos 10 puntos de intervención; y los genes de cada punto de intervención se definen de acuerdo con la Tabla 1 o 9;
 - el método comprende
 - caracterizar una muestra tumoral en comparación con una muestra normal emparejada desde el punto de vista histológico procedente del mismo paciente, lo que incluye,
 - para cada ruta del grupo o subgrupo de puntos de intervención, determinar el nivel de expresión de ARNm de los genes del punto de intervención como se indica en la Tabla 1 o 9, determinando así un cambio en la proporción (*fold change*) de la expresión de ARNm tumoral frente a normal (denominado cambio en la proporción de ARNm TvN (tumoral versus normal));
 - secuenciar total o parcialmente genes de la Tabla 1 o 9, identificando así la presencia de mutación activadora en la muestra tumoral;
 - opcionalmente, para cada punto de intervención del grupo o subgrupo de puntos de intervención, determinar el nivel de ARNmi de los genes del punto de intervención como se indica en la Tabla 1 o 9, determinando así un cambio en la proporción del nivel de ARNmi tumoral frente a normal (denominado cambio en la proporción de ARNmi TvN);
 - opcionalmente, para cada punto de intervención del grupo o subgrupo de puntos de intervención, determinar la variación del número de copias de los genes del punto de intervención como se indica en la Tabla 1 o 9, determinando así un cambio en la proporción tumoral frente a normal para los genes amplificados;
 - calcular una puntuación para cada ruta sobre la base de los datos de caracterización, en donde
 - si, en la muestra tumoral, se detecta la presencia de una mutación activadora de un gen de un punto de intervención, se da una puntuación máxima al punto de intervención, en particular una puntuación de 10 si la puntuación va de 1 a 10;
 - se calcula una puntuación, preferiblemente de 1 a 10, sobre la base de la media aritmética de los cambios en la proporción de ARNm TvN de los genes para cada punto de intervención del grupo o subgrupo de puntos de intervención, a condición de que el cambio en la proporción de ARNm TvN de un gen se tenga en cuenta sólo si su valor es de al menos 1,3; y
 - la puntuación de cada punto de intervención del grupo o subgrupo de puntos de intervención es
 - a) bien la suma de la puntuación debida a la presencia de una mutación activadora y la puntuación calculada mediante el promedio de los cambios en la proporción de ARNm TvN; o
 - b) bien la puntuación debida a la presencia de una mutación activadora si existe una mutación o la puntuación calculada sobre la base de la media aritmética de los cambios en la proporción de ARNm TvN en ausencia de una mutación; y
 - clasificar los puntos de intervención de acuerdo con las puntuaciones calculadas.
- Preferiblemente se secuencian los genes de la Tabla 10 para detectar la presencia de mutaciones como se define en la Tabla 10 y se secuencian el gen p53.

Preferiblemente, para cada punto de intervención del grupo o subgrupo de puntos de intervención, el método comprende determinar el nivel de ARNmi de los genes de la ruta como se indica en la Tabla 1 o 9, en particular el nivel de ARNmi de los genes de la ruta como se indica en la Tabla 11. Más preferiblemente, antes de la operación de cálculo de puntuación, se calcula un cambio medio en la proporción de ARNmi para cada gen como el promedio de los cambios en la proporción de ARNmi TvN para el gen, se calcula un cambio en la proporción de ARNm TvN corregido dividiendo el cambio en la proporción de ARNm tumoral frente a normal del gen (cambio en la proporción de ARNm TvN) por el cambio medio en la proporción para los ARNmi del gen (cambio medio en la proporción de ARNmi TvN), y después se utiliza el cambio en la proporción de ARNm TvN corregido del gen para calcular la media

aritmética de los cambios en la proporción de ARNm TvN de los genes para cada punto de intervención. En un aspecto preferido, se determina el nivel de ARNm_i y se utiliza éste para calcular un cambio en la proporción de ARNm TvN corregido para los genes de los siguientes puntos de intervención: mTOR-AKT-PTEN, RAS, ERK, PI3K e inmunomoduladores.

- 5 Preferiblemente, para cada punto de intervención del grupo o subgrupo de puntos de intervención, el método comprende determinar la variación del número de copias de los genes de la ruta como se indica en la Tabla 1 o 9. Más preferiblemente, antes de la operación de cálculo de puntuación, se calcula un cambio en la proporción de ARNm TvN corregido de un gen de un punto de intervención multiplicando el cambio en la proporción de ARNm TvN del gen por el cambio en la proporción de VNC del gen, y después se utiliza el cambio en la proporción de ARNm TvN corregido del gen para calcular la media aritmética de los cambios en la proporción de ARNm TvN de los genes para cada punto de intervención.

Preferiblemente, el subgrupo de puntos de intervención consiste en el grupo siguiente: Her, CDK4,6, PLK/AURK/kinesinas, angiogénesis, inmunomoduladores, PI3K, MET, MEK, ERK, antiapoptosis, FGF, mTOR, Ras/Raf, IGF/glucólisis, Wnt, PARP y reparación de ADN.

- 15 Preferiblemente, comprende además seleccionar un grupo de tres puntos de intervención activados o perturbados en un paciente que tiene cáncer, seleccionándose los tres puntos de intervención entre los puntos de intervención que tengan las mayores puntuaciones, preferiblemente los tres puntos de intervención con las mayores puntuaciones.

- 20 La presente descripción se refiere también a un método para seleccionar una combinación de tres fármacos útiles para tratar a un paciente que tiene cáncer, en donde se selecciona mediante el método de la reivindicación 9 un grupo de tres puntos de intervención activados o perturbados y se selecciona un fármaco para cada punto de intervención o punto de intervención perturbado, proporcionando así una combinación de tres fármacos.

- 25 Además, la presente descripción se refiere al uso de un kit para clasificar rutas de acuerdo con su estado de activación, comprendiendo el kit medios para medir el nivel de expresión de ARNm de los genes de la Tabla 1 o 9 para puntos de intervención que comprenden el grupo que consiste en HER, CDK4,6, PLK/AURK/kinesinas, angiogénesis, angiopoyetinas, inmunomoduladores, PI3K, MET, MEK, ERK, antiapoptosis, FGF, mTOR, Ras/Raf, telomerasa, IGF/glucólisis, Wnt, PARP, HDAC, JAK-STAT, hedgehog, ruta NOTCH, reparación de ADN y otros (concretamente RET, ALK, ROS1 y UB1), o cualquier subgrupo de los mismos de al menos 10 puntos de intervención. Preferiblemente, el kit comprende además medios para detectar las mutaciones de la Tabla 10. Más preferiblemente, el kit comprende además medios para medir el nivel de ARNm_i de ARNm_i de la Tabla 11 para puntos de intervención que comprenden el grupo que consiste en HER, CDK4,6, PLK/AURK/kinesinas, angiogénesis, angiopoyetinas, inmunomoduladores, PI3K, MET, MEK, ERK, antiapoptosis, FGF, mTOR, Ras/Raf, telomerasa, IGF/glucólisis, Wnt, PARP, HDAC, JAK-STAT, hedgehog, NOTCH, reparación de ADN y otros (concretamente RET, ALK, ROS1 y UB1), o cualquier subgrupo de los mismos de al menos 10 puntos de intervención. Opcionalmente, el kit comprende además medios para determinar la variación del número de copias de los genes de la Tabla 1 o 9 para rutas que comprenden el grupo que consiste en HER, CDK4,6, PLK/AURK/kinesinas, angiogénesis, angiopoyetinas, inmunomoduladores, PI3K, MET, MEK, ERK, antiapoptosis, FGF, mTOR, Ras/Raf, telomerasa, IGF/glucólisis, Wnt, PARP, HDAC, JAK-STAT, hedgehog, NOTCH, reparación de ADN y otros (concretamente RET, ALK, ROS1 y UB1), o cualquier subgrupo de los mismos de al menos 10 puntos de intervención.

Finalmente, la presente descripción se refiere a una combinación de fármacos para el uso en el tratamiento del cáncer, estando la combinación de fármacos seleccionada entre las combinaciones descritas en la Tabla 6, la Tabla 7, la Tabla 8 o seleccionada del grupo que consiste en

- anti PD1L + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de MtorPI3K
- 45 anti PD1L + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de angiogénesis
- anti PD1L + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de MET
- anti PD1L + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de CDK4,6
- anti CTLA4 + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de MtorPI3K
- anti CTLA4 + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de angiogénesis
- 50 anti CTLA4 + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de MET
- anti CTLA4 + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de CDK4,6
- anti PD1L + inhibidor de MEK + inhibidor doble de MtorPI3K
- anti PD1L + inhibidor de MEK + inhibidor de angiogénesis

- anti PD1L + inhibidor de MEK + inhibidor de MET
- anti PD1L + inhibidor de MEK + inhibidor de CDK,-6
- anti CTLA4 + inhibidor de MEK + inhibidor doble de MtorPI3K
- anti CTLA4 + inhibidor de MEK + inhibidor de MET
- 5 anti CTLA4 + inhibidor de MEK + inhibidor de angiogénesis y
- anti CTLA4 + inhibidor de MEK + inhibidor de CDK4,6.

Preferiblemente, los fármacos incluidos en la combinación están seleccionados entre los descritos en la Tabla 1.

Más preferiblemente, la combinación de fármacos está seleccionada del grupo que consiste en

- Medi-4736 (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + PF-384 (Pfizer)
- 10 Medi-4736 (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + Axitinib (Pfizer) o Motesanib (Takeda)
- Medi-4736 (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + Crizotinib (Pfizer)
- Medi-4736 (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + Palbociclib (Pfizer)
- Tremelimumab (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + PF-384 (Pfizer)
- Tremelimumab (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + Axitinib (Pfizer) o Motesanib (Takeda)
- 15 Tremelimumab (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + Crizotinib (Pfizer)
- Tremelimumab (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + Palbociclib (Pfizer)
- Medi-4736 (Astra Zeneca) + Selumetinib (Astra Zeneca) + PF-384 (Pfizer)
- Medi-4736 (Astra Zeneca) + Selumetinib (Astra Zeneca) + Axitinib (Pfizer) o Motesanib (Takeda)
- Medi-4736 (Astra Zeneca) + Selumetinib (Astra Zeneca) + Crizotinib (Pfizer)
- 20 Medi-4736 (Astra Zeneca) + Selumetinib (Astra Zeneca) + Palbociclib (Pfizer)
- Tremelimumab (Astra Zeneca) + Selumetinib (Astra Zeneca) + PF-384 (Pfizer)
- Tremelimumab (Astra Zeneca) + Selumetinib (Astra Zeneca) + Crizotinib (Pfizer)
- Tremelimumab (Astra Zeneca) + Selumetinib (Astra Zeneca) + Axitinib (Pfizer) o Motesanib (Takeda), y
- Tremelimumab (Astra Zeneca) + Selumetinib v + Palbociclib (Pfizer).
- 25 Preferiblemente, el cáncer es cáncer de pulmón, más preferiblemente un CPNM.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. La estructura para la cPCM. El problema está dividido en 3 partes:

- A. mapear la eficacia terapéutica con respecto a componentes celulares,
- B. puntuar el estado de nodos específicos en los mapas de intervención definidos en (A) y
- 30 C. predecir la eficacia de la combinación.

Figura 2. Diagrama de flujo del sistema de puntuación

Figura 3. En Y: Cambio medio en la proporción de la expresión genética diferencial entre T y N en cada paciente. En X: Número de pacientes NB: para cada gráfico, el orden de los pacientes es diferente. Esta serie sirve de calibrador para el cálculo de deciles.

- 35 Figura 4. Representación en 3D del sistema de puntuación. El eje Z muestra la puntuación de 1 a 10. El eje X representa un ejemplo de puntos de intervención y el eje Y representa cada paciente.

Descripción detallada de la invención

Concepto general

5 Dado que las monoterapias no dan resultado a la hora de curar enfermedades de cáncer de pulmón metastásicas y que las combinaciones dobles conocidas hoy día para otras enfermedades no tienen un impacto significativo en la supervivencia, los inventores imaginan aplicar una triterapia, después del éxito histórico en el SIDA.

El reto planteado por la invención es elegir combinaciones triples de fármacos que puedan beneficiar a un paciente.

- 10 • Los fármacos simples están dando malos resultados; los pacientes responden pero inevitablemente recaen, frecuentemente en el plazo de unos pocos meses. Sobre la base de la complejidad molecular de la enfermedad metastásica, se necesitan combinaciones. Esta situación puede ser análoga a la que se da con el SIDA, en la que los agentes simples tenían como resultado efectos incrementales, pero la combinación de tres fármacos ha demostrado un beneficio a largo plazo.
- 15 • A diferencia de los virus, que siempre dependen de las mismas proteínas, los tumores son heterogéneos y la biología es demasiado compleja para que una sola combinación de triterapia funcione en todos los tumores.
- Como resultado de ello, se necesita una medicina combinatoria de precisión contra el cáncer (*combinatorial precision cancer medicine* (cPCM)).
- En los tumores metastásicos pueden ser anormales un número limitado de rutas.

El enfoque propuesto

20 Los inventores afirman que, basándose en supuestos razonables, hoy día puede establecerse una estructura realista que permita identificar combinaciones útiles de fármacos de un modo personalizado (es decir emparejando la combinación con el paciente sobre la base de las propiedades del tumor).

La idea principal es “divide y vencerás”, y propone 3 operaciones:

- 25 1. encontrar un conjunto de marcadores que sean indicativos de puntos de intervención específicos de cada clase de fármacos: 24 marcadores que cubran 183 genes,
2. encontrar una puntuación que resuma el comportamiento de estos marcadores en un determinado paciente, que sea tanto comparable con otras clases como proporcional a la probabilidad de que este fármaco vaya a funcionar, y
- 30 3. resolver cómo combinar fármacos de tal manera que la combinación sea suficientemente común para permitir ensayos clínicos, pero conservando la capacidad de emparejar combinaciones con pacientes con suficiente precisión.

Sobre la base de estos supuestos, los inventores proponen la estructura SIMS (*Simplified interventional points mapping system*) para una medicina combinatoria de precisión contra el cáncer (Figura 1).

- 35 • En primer lugar, proponen reducir la enorme complejidad de las rutas biológicas y la comunicación entre rutas ideando un mapa simplificado que se concentre sólo en los genes más indicativos del estado de una diana de fármacos. Proponen definir “puntos de intervención”, que consisten en dianas de fármacos o grupos de dianas, así como genes aguas arriba de las dianas, que reflejan juntos una actividad biológica específica que es accionable a través de intervenciones terapéuticas. Por ejemplo, las terapias pan-HER definen el grupo HER de receptores y sus ligandos como un solo punto de intervención (Figura 1a).
- 40 • Como segunda parte del trabajo, los inventores proponen un enfoque muy sencillo para priorizar puntos de intervención para un paciente específico. La premisa básica detrás de la puntuación es que, cuando los genes asociados con un punto de intervención están más perturbados (en términos de secuencia y/o nivel de expresión), es más probable que el punto de intervención sea crucial para el tumor. De esto se deriva que cuanto más perturbados estén los genes de un punto de intervención, tanto más probable es que la terapéutica guiada a este punto beneficie al paciente. Los inventores están en vías de desarrollar una familia de puntuaciones sencillas que combina el nivel de expresión genética en el tumor (en relación con el control normal emparejado), las aberraciones halladas en los genes de los puntos de intervención, las VNC y los niveles de expresión de ARNm. La normalización de la clasificación (en el ejemplo, utilizando deciles) se utiliza para hacer comparables las puntuaciones de diferentes puntos de intervención.
- 45 • Finalmente, dado un sistema fiable para determinar qué fármacos tienen más probabilidades de
- 50

beneficiar al paciente, se necesita un método para elegir combinaciones que tengan probabilidades de beneficiar a los pacientes. Aquí, los inventores proponen un enfoque estadístico, utilizando una serie de 123 pacientes de cáncer de pulmón como ejemplo. Utilizando los métodos anteriormente descritos, describen el estado de 24 puntos de intervención en los 123 pacientes. A partir de esto, aplican un enfoque basado en los conocimientos para buscar combinaciones de fármacos que tengan probabilidades de beneficiar al paciente de una manera sinérgica. Recurriendo a una serie de expertos, identificaron las rutas que se dan simultáneamente con frecuencia en los pacientes y que son independientes de manera mecanicista. Para mejorar aún más la eficacia de las combinaciones propuestas, los inventores proponen ampliar con terapias inmunomoduladoras (es decir anti-CD1L y anti-CTLA) las terapias guiadas combinadas. El fundamento subyacente a esta combinación es reducir la posibilidad de efectos secundarios intolerables, manteniendo al mismo tiempo la eficacia prevista de un régimen de terapia triple.

La Tabla 1 resume los puntos de intervención que presentan genes implicados y las principales clases de fármacos

Nodo de intervención	Componentes de los puntos de intervención	Fármacos que actúan sobre los puntos de intervención
HER	EGF, TGFA, AREG, EREG, HBEGF, BTC, NRG1, NRG2, NRG4, EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4	Dacomitinib inhibidor de Panher Pfizer
CDK4, 6	CDK4, CDK6, CCND1, CCND2, CCND3, CDKN2A, CDKN2B, CCNE1, CCNE2, CCNE3, RB1	Palbociclib inhibidor de CDK4, 6 Pfizer
PLK/AURK/kine.	PLK1, AURKA, BORA, ILK, KIF11	MLN8237 (inhib. cin. Aurora A) Takeda
ANGIOGÉNESIS	VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFA, PDGFB, PDGFRA, PDGFRB, Kit	Axitinib antiVEGFR Pfizer Motesanib anti VEGFR/PDGFR/kit Takeda
Angiopoyetinas	THBS1, TGFB1, ANGPT1, ANGPT2, ANGPTL1, ANGPT4, TIE1, TEK	-
Inmunomod.	PD1L, PDCD1LG2, PDCD1, CTLA4, LAG3	Medi-4736 (PDL1) AZ (Astra Zeneca) AMP514 (PD1) AZ Tremelimumab (CTLA4) AZ PF-05082566 (4-1 BB)
PI3K	PIK3CA, PIK3CB, PIK3CD, PIK3CG, PIK3C2B, PRKCB, PRKCA, PRKCB, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3	PF-384 inhibidor de PI3K/mTOR Pfizer AZD8186 (PI3Kb) AZ MLN1117 (inhibidor de PI3Kalfa) Takeda
MET	HGF, MET, AXL, MST1R	Crizotinib Pfizer Volitinib (cMet) AZ MLN1117, MLN0128 Takeda
MEK	MAP2K1, MAP2K2, MAP2K3, MAP2K4, MAP3K1, MAP3K2, MAP3K3, MAP3K4	Selumetinib (MEK) AZ
ERK	MAPK3, MAPK1, KSR1, MAPK11	-
Antiapoptosis	BCL2, BCLXL, BIRC5, XIAP, BAK1, TP53	-

FGF	FGF1 a FGF18, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4	AZD4547 (FGFR1, 2, 3) AZ
mTOR	mTor, AKT1, AKT2, PTEN, TSC1, TSC2, STK11, PIM1, PIM2, PIM3	PF-384 inhibidor de PI3K/mTOR Pfizer AZD2014 (TOR cinasa) AZ AZD5363 (AKT1, 2 ,3) AZ AZD1208 (PIM1, 2) AZ MLN0128 (TORC1/TORC2) Takeda
Ras/Raf	KRAS, NRAS, HRAS, RAF1, BRAF, CRAF	MLN2480 (inhibidor de Pan-RAF) Takeda
Telomerasa	TERT, TERC, TEP1, HSP90AA1, DKC1, PTGES3	-
IGF / glucólisis	IGF1, IGF2, IGF1R, IGF2R, INSR, IRS1, PKM	Medi-573 (IGF) AZ
Wnt	CDH1, CTNNA1, CTNNB1, WNT 1, FZD1, WNT5A, B, FZD5, WIF1, DKK1	-
PARP	PARP1, BRCA1, XRCC1, RAD54L, RAD54B, ATM, ATR, CHEK1, CHEK2, WEE1	Olaparib (PARP) AZ AZD1775 (Wee1) AZ AZD6738 (ATR) AZ
HDAC	HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC4, HDAC5	
JAK-STAT	JAK1, JAK2, STAT1, STAT2, STAT3, SOCS1	
Hedgehog	SHH, PTCH1, SMO, STK36, PRKACA, SUFU, GLI1	
NOTCH	NOTCH1, Adam17, PSEN1, NCSTN, JAG1, SRRT, APH1A	
Reparación de ADN	ERCC1, RAD52, XRCC4, RAD51, BRCA1, NEDD8, NAE1	MLN 4924 (NEDD8 AE) Takeda
Otros	RET, ALK, ROS1, UB1	

Conclusión

5 Los inventores proponen un nuevo enfoque terapéutico de terapias de triple régimen dirigidas a bloquear simultáneamente tres anomalías biológicas diferentes y reducir la posibilidad de desarrollar la resistencia secundaria. Además, para definir una combinación de fármacos, los inventores identificaron puntos de intervención específicos de fármacos sobre la base de las rutas reguladas a más específicamente en un paciente concreto con cáncer. Definieron un sistema de mapeo de intervención simplificado dentro de las características distintivas del

10 cáncer, incluyendo sólo rutas de señalización y de regulación a las que se pueden guiar agentes terapéuticos. El principio de simplificación está basado en la señal activadora que puede bloquearse mediante una clase de fármacos.

De hecho, los inventores reducen la enorme complejidad de las rutas biológicas y la comunicación entre rutas ideando un mapa simplificado que se concentra sólo en los genes más indicativos del estado de una diana de fármacos definido como "puntos de intervención". Estos puntos de intervención consisten en dianas de fármacos o grupos de dianas de fármacos y algunos genes aguas arriba de las dianas de fármacos, que reflejan juntos una

15 actividad biológica específica que es accionable a través de intervenciones terapéuticas. "Aguas arriba" se refiere a genes que codifican una proteína con una actividad extracelular. Por ejemplo, las terapias pan-HER definen el grupo HER de receptores y sus ligandos como un solo punto de intervención.

Los inventores proponen un enfoque muy sencillo para priorizar puntos de intervención para un paciente específico.

La premisa básica es que, cuando los genes asociados con un punto de intervención están más perturbados (en términos de secuencia y/o nivel de expresión), es más probable que el punto de intervención sea crucial o crítico para el tumor. De esto se deriva que cuanto más perturbados estén los genes de un punto de intervención, tanto más probable es que la terapéutica guiada a este punto beneficie al paciente. Por consiguiente, los inventores han desarrollado una familia de puntuaciones sencillas que combina el nivel de expresión genética en el tumor (en relación con el control normal emparejado), las aberraciones halladas en los genes de los puntos de intervención, las VNC y los niveles de expresión de ARNm.

Por lo tanto, los inventores proponen un método que permite caracterizar un tumor de un individuo concreto considerando su propio estado tumoral frente a normal en la manera más eficaz para identificar los puntos de intervención perturbados o activados y clasificarlos. Los inventores desarrollaron un nuevo sistema de modelización matemática y puntuación para dar una puntuación (por ejemplo de 1 a 10) sobre la base de una integración de datos ómicos, en particular expresión genética, secuenciación, análisis de ARNm y determinación de variación del número de copias.

Después, una vez clasificados los puntos de intervención, es posible definir una o varias combinaciones de fármacos guiadas a una combinación de puntos de intervención perturbados o activados, para obtener la terapia optimizada contra el cáncer para este paciente concreto. Preferiblemente, la terapia combinada comprende o consiste en tres fármacos guiados a los puntos de intervención más perturbados o activados. El método puede comprender además la administración de la combinación optimizada de fármacos a dicho paciente. Por consiguiente, el método lleva a terapias combinatorias racionales que son científicamente fiables y clínicamente viables.

Caracterización de tumor

El método comprende la operación de caracterizar el tumor en un paciente de interés. En particular, el paciente padece un cáncer para el que no hay ninguna terapia eficaz establecida o admitida por los médicos. Las razones de esta situación podrían ser un estadio avanzado del cáncer, por ejemplo un estadio con metástasis, un cáncer recidivante después de una o varias líneas de tratamiento, o incluso un cáncer que no tenga asociado un tratamiento establecido y eficaz. En particular, los cánceres o tumores considerados más en particular en la presente invención son cáncer de pulmón, especialmente CPNM (cáncer de pulmón no microcelular), cáncer de mama (en particular el cáncer de mama triple negativo), cánceres colorrectales, cáncer renal, melanomas, cánceres cerebrales, cánceres de hígado, cánceres de cabeza y de cuello, cánceres gástricos y cánceres de ovario.

Por lo tanto, el método comprende una operación inicial de proporcionar muestras del paciente. Son necesarias dos muestras, concretamente una muestra tumoral y una muestra normal del mismo paciente. Preferiblemente, la muestra tumoral y la muestra normal provienen del mismo tipo de tejido. Más en particular, las muestras tumoral y normal son tejidos emparejados desde el punto de vista histológico. Típicamente, las muestras pueden proporcionarse mediante biopsias. De manera no exhaustiva, pueden mencionarse como ejemplos de parejas de tumor con el correspondiente tejido de referencia normal desde el punto de vista histológico los siguientes:

1. adenocarcinomas de cáncer de pulmón o metástasis derivadas - mucosa bronquial normal
2. tumores de cáncer de mama o metástasis derivadas - células mamarias epiteliales normales
3. adenocarcinomas de cánceres de colon o metástasis derivadas - mucosa de colon normal
4. cánceres renales o metástasis derivadas - células renales normales
5. melanomas o metástasis derivadas - nevos sincrónicos
6. rabdomiosarcomas o metástasis derivadas - tejido muscular normal
7. carcinomas de hígado o metástasis derivadas - células hepáticas normales
8. tumores orofaríngeos (ORL) - mucosa bucal normal
9. carcinomas gástricos o metástasis derivadas - mucosa gástrica normal
10. cáncer de ovario - mucosa de trompa de Falopio normal
11. cánceres de páncreas - tejido parenquimatoso normal del páncreas

Con el fin de optimizar la caracterización de tumores, los inventores seleccionaron parámetros que han de analizarse para establecer el estado de los puntos de intervención a los que puede guiarse una clase de fármacos.

Los inventores definieron los principales puntos de intervención de interés, concretamente HER (receptor del factor de crecimiento epitelial humano), CDK4,6 (cinasa dependiente de ciclina), PLK/AURK/kinesinas (cinasa de tipo polo/cinasa Aurora/kinesinas), angiogénesis, angiopoyetinas, inmunomoduladores, PI3K (fosfoinositido-3 cinasa), MET (cMET), MEK, ERK, antiapoptosis, FGF (factor de crecimiento fibroblástico), mTOR (diana de rapamicina en

células de mamífero), Ras/Raf, telomerasa, IGF/glucólisis (factor de crecimiento análogo a la insulina), Wnt, PARP (poli ADP ribosa polimerasa), HDAC (histona deacetilasa), JAK-STAT (janus tirosina cinasa - transductor de señal y activador de la transcripción), hedgehog, NOTCH, reparación de ADN y otros (concretamente RET, ALK, ROS1 y UB1). Estos puntos de intervención se han seleccionado porque pueden estar asociados con una activación en un

5 cáncer. La regla que guía la elección en esta selección es seleccionar las señales de activación que pueden bloquearse.

Opcionalmente, en un método alternativo, puede seleccionarse un subgrupo de puntos de intervención entre la lista de puntos de intervención anteriormente mencionada (es decir un subgrupo de 10, 12, 14, 16 o 18 puntos de intervención). Por ejemplo, en un aspecto concreto, un subgrupo de puntos de intervención de interés incluye los

10 puntos de intervención para los que hay fármacos disponibles. Por ejemplo, tal subgrupo puede incluir o consistir en el grupo siguiente: Her, CDK4,6, PLK/AURK/kinesinas, angiogénesis, inmunomoduladores PD1L y CTL14, PI3K, MET, MEK, ERK, antiapoptosis, FGF, mTOR, Ras/Raf, IGF/glucólisis, Wnt, PARP y reparación de ADN.

Además, para cada punto de intervención, los inventores llevaron a cabo una selección de genes útiles para caracterizar este punto de intervención. La lista de genes se indica en la Tabla 1 o 9.

15 Con el fin de definir el estado de estos puntos de intervención en el tumor, deben definirse varios parámetros sobre la base de la lista limitada de genes que han de investigarse para cada paciente.

En un primer aspecto, se determinan los niveles de expresión de los genes de la Tabla 1 o 9 en las muestras tumorales y normales. Los niveles de expresión se determinan midiendo el nivel de ARNm. La determinación de la

20 variación del nivel de expresión para estos ARNm se lleva a cabo comparando los niveles de expresión en un tejido tumoral y en el tejido normal correspondiente. El análisis de la expresión genética permite el estudio de desregulaciones independientes o desregulaciones debidas a aberraciones cromosómicas. De hecho, la regulación de la actividad de transformación de genes es compleja e implica muchos niveles de regulación: factores de transcripción trans/cis, promotores, regulación de cromatina y similares. En general, todas las desregulaciones (sobreexpresión) se consideran con una razón tumoral/normal de al menos 1,3. Para cada gen desregulado (es decir

25 un gen con una expresión de ARNm diferente cuando se comparan muestras tumorales y normales), se determina un cambio en la proporción y/o una intensidad de señal (proporcional al nivel de expresión de ARNm). Entre las tecnologías que pueden utilizarse se incluyen análisis Northern, micromatrices (*microarrays*) de ARNm o ADNc, RT-PCT (en particular RT-PCR cuantitativa) y similares. Como alternativa, el nivel de expresión puede determinarse con un transporte que comprenda un conjunto de cebadores o sondas específico para la lista de genes de la Tabla 1 o 9

30 o un conjunto específico de genes de un subgrupo de 10, 12, 14, 16, o 18 puntos de intervención como se indica en la Tabla 1 o 9. Los niveles de expresión obtenidos de muestras de cáncer y normales pueden normalizarse utilizando niveles de expresión de proteínas de las que se sepa que tienen una expresión estable, tales como RPLPO (fosfoproteína ribosómica ácida PO), TBP (proteína de unión a caja TATA), GAPDH (gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa) o β -actina.

35 Es importante señalar que el método según la presente descripción es claramente distinto de un método de análisis global o total de la expresión genética. Aunque puedan añadirse algunos genes a la lista de genes de la Tabla 1 o 9, la expresión genética se determina para menos de 200, 250 o 300 genes.

En un segundo aspecto, algunos genes de la lista de genes de la Tabla 1 y 9 se analizan mediante secuenciación (secuenciación parcial o total) o mediante hibridación para detectar la presencia o la ausencia de mutaciones. Por

40 ejemplo pueden secuenciarse exones de los genes de la Tabla 1 o 9 mediante cualquier método disponible, preferiblemente mediante un método de secuenciación de alto rendimiento, tal como un método Illumina o Ion Torrent o equivalente. Como alternativa, pueden analizarse sólo genes con una o varias mutaciones activadoras conocidas. Tal lista de genes y mutaciones puede cambiar dependiendo del cáncer considerado. En un aspecto concreto, pueden analizarse los genes de la Tabla 10 en cuanto a la presencia de mutaciones. Más preferiblemente,

45 el método incluye la secuenciación de p53, el gen mutado más frecuente en los tumores sólidos. Por ejemplo, el método puede incluir la determinación de la presencia/ausencia de mutaciones en los genes p53, KRAS o NRAS (preferiblemente KRAS), EGFR, EBBR2, PIK3CA y BRAF. De hecho, la presencia de una mutación que lleve a una ganancia o pérdida funcional tiene un efecto importante en la biología del tumor, sin estar siempre asociada a variaciones de la expresión genética o del número de copias de genes. Se conocen muchas mutaciones que tienen

50 un efecto directo en la actividad de un tratamiento por la inducción de sensibilidades o resistencias aumentadas. Por ejemplo, las mutaciones en el dominio de la tirosina cinasa del EGFR están asociadas frecuentemente a una sensibilidad a las moléculas pequeñas que inhiben el EGFR, las mutaciones en el gen KRAS están asociadas a una resistencia al tratamiento mediante anticuerpos monoclonales guiados al EGFR. El estado de mutación puede determinarse mediante cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo mediante secuenciación,

55 microsecuenciación o hibridación. Además, las mutaciones génicas se enumeran en www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/.

En un tercer aspecto, se define la variación del número de copias de genes para la muestra tumoral del individuo. Este análisis puede llevarse a cabo mediante CGH (hibridación genómica comparativa), lo que hace posible

60 comparar el ADN tumoral con el ADN normal del mismo individuo para detectar aberraciones cromosómicas, es decir una variación en el número de copias tal como pérdidas o ganancias cromosómicas. Esta tecnología es muy

- conocida por el experto en la técnica. Como ilustración de este conocimiento pueden mencionarse las siguientes revistas o libros de referencia: Davies et al. (2005, *Chromosome Research*, 13, 237-248). Esta tecnología resulta útil para identificar translocaciones. Puede llevarse a cabo fácilmente con biopsias congeladas o material tumoral incluido en parafina. Los resultados de la CGH se expresan como las razones de números de copias en el material tumoral y en tejido normal. Se admite que un umbral de 0,5 describe una ganancia o una pérdida. Cuanto mayor es esta razón, tanto más importante es la amplitud de la anomalía. Así, una anomalía importante es probable que tenga un impacto real a nivel biológico. En un aspecto preferido, se determina un cambio en la proporción de la variación del número de copias.
- En un cuarto aspecto, se determinan los niveles de ARNm o microARN para los genes de la Tabla 1 o 9 en las muestras tumorales y normales. Más preferiblemente, se determinan los niveles de 5 ARNm para cada gen. En un aspecto preferido, se analizan los ARNm de la Tabla 11. El método para medir ARNm es muy conocido en la técnica.
- Después, se determina un cambio en la proporción tumoral frente a normal para los 5 ARNm y se calcula un cambio medio en la proporción para cada gen como el promedio de los cambios en la proporción de los 5 ARNm.
- Entonces, después de la operación de caracterización, se han determinado los siguientes parámetros para el tumor de cada paciente específico:
- Una lista genes entre la lista de la Tabla 1 o 9 con una expresión desregulada con un cambio definido en la proporción.
 - Una lista de genes mutados.
 - Opcionalmente, una lista de genes con una variación del número de copias y un valor (cambio en la proporción) para esta VNC. En un aspecto preferido, sólo se toman en consideración los genes que presentan una amplificación.
 - Opcionalmente, una lista de ARNm desregulados, en particular con un cambio promediado en la proporción sobre la base del cambio en la proporción de los 5 ARNm.
- En un primer aspecto, el método de caracterización incluye el análisis de la expresión genética, y los genes mutados. En un segundo aspecto, el método de caracterización incluye el análisis de la expresión genética, los genes mutados y la variación del número de copias. En un tercer aspecto, el método de caracterización incluye el análisis de la expresión genética, los genes mutados y el análisis del ARNm. En un cuarto aspecto, el método de caracterización incluye el análisis de la expresión genética, los genes mutados, la variación del número de copias y el análisis del ARNm. La elección de la combinación de criterios puede ser diferente para cada punto de intervención.
- Por ejemplo, para algunos puntos de intervención el impacto del ARNm tiene una influencia de enorme importancia, mientras que para otros puntos de intervención el ARNm tiene una influencia de poca importancia. Como se muestra en la sección de ejemplos, para los pacientes que tienen CPNM los ARNm tienen un impacto de enorme importancia en los puntos de intervención mTOR-AKT-PTEN, RAS, ERK, PI3K e inmunomoduladores, mientras que el impacto es de poca importancia para los puntos de intervención Her, CDK4,6, angiogénesis, MET, MEK, FGFR, RAF, IGF-Warburg, y PARP. Además, se ha determinado que para los pacientes que tienen CPNM el impacto de la VNC es bastante pequeño.
- A partir de estos parámetros, el método comprende esa determinación de los puntos de intervención perturbados o activados en el tumor del paciente y la clasificación de los mismos calculando una puntuación para cada punto de intervención.
- Modelización matemática/algorithm
- Los principios del algoritmo para calcular una puntuación para cada punto de intervención son los siguientes:
- 1- La puntuación está diseñada para tener correlación con la probabilidad de que un punto de intervención esté (anormalmente) activado o perturbado en el tumor, en particular en comparación con el tejido normal emparejado del mismo paciente. Va de 1 a 20 y cuanto mayor es la puntuación, tanto más activada o perturbada está la ruta. En un aspecto preferido, la puntuación va de 1 a 10. Sin embargo, la escala de la puntuación no influye en los resultados.
 - 2- La puntuación puede combinar indicios de 4 fuentes de datos:
 - mutaciones;
 - cambio medio en la proporción en genes expresados de manera diferente en tumoral frente a normal;

- opcionalmente, cambio medio en la proporción en la expresión de ARNm de tumoral frente a normal; y
- opcionalmente, variación del número de copias.

Mutación activadora y cálculo de puntuación

5 Las diferentes fuentes de datos pueden tener diferentes pesos en la puntuación. De hecho, una mutación activadora (por ejemplo K-RAS en la ruta RAS) puede tener un peso decisivo.

Entonces, en un primer enfoque del método, se da la máxima puntuación a cada punto de intervención que comprenda un gen con una mutación activadora. En un aspecto preferido, las mutaciones asociadas con una puntuación máxima aparecen en la Tabla 10. Puede incluir además las mutaciones de p53. Por ejemplo, si la puntuación va de 0 a 10, se da la puntuación máxima de 10 a todo punto de intervención que comprenda un gen con una mutación activadora. En ausencia de una mutación, la puntuación está basada en un promedio de los cambios medios en la proporción de ARNm, opcionalmente ponderados con el nivel de expresión de ARNm y en menor grado anomalías de la VNC.

15 En un segundo enfoque, se cumplen las reglas del primer enfoque, pero la puntuación es la suma de dos puntuaciones, una primera basada en la mutación y una segunda basada en la media aritmética de los cambios medios en la proporción de ARNm. Preferiblemente, el intervalo/la escala de las dos puntuaciones es el mismo/la misma. Por ejemplo, las dos puntuaciones van cada una de 0 a 10.

20 En un tercer enfoque, la puntuación es la suma de dos puntuaciones, una primera basada en la mutación y una segunda basada en el cambio medio en la proporción de ARNm. Sin embargo, puede darse a las mutaciones un peso/una puntuación diferente. En particular, en lugar de dar una puntuación de 10 en cuanto se detecte una mutación activadora, puede darse una puntuación menor a la mutación activadora, por ejemplo una puntuación de 3. Por consiguiente, una mutación en un gen de un punto de intervención da una puntuación de 3, dos mutaciones una puntuación de 6, tres mutaciones una puntuación de 9, y más mutaciones la puntuación máxima de 10. Además, puede darse un peso diferente dependiendo del impacto de las mutaciones activadoras. Por ejemplo, una mutación activadora de KRAS da una puntuación de 10, mientras que una mutación con menos impacto funcional contará como 3. Por consiguiente, las mutaciones que aparecen en la Tabla 10 pueden tener un peso mayor, por ejemplo pueden contar como 10.

Calcular el cambio medio en la proporción de genes expresados de manera diferencial:

30 Se utiliza el patrón de expresión global para calcular un cambio en la proporción (f) de la expresión de un gen i en el tumor y en el tejido normal emparejado. Este cambio en la proporción puede denominarse cambio en la proporción de ARNm T vs. N. Se calcula como la razón entre la expresión de un gen en el tumor y la expresión del gen en un tejido normal.

35 Para calcular el cambio medio/promedio de cambio en la proporción del punto de intervención k , indicado como E_k , se utilizan los cambios en la proporción de genes expresados de manera diferencial con un cambio en la proporción de al menos 1,3. En otras palabras, para cada punto de intervención se calcula un promedio de cambio en la proporción de los genes i del punto de intervención k , recortando los valores con un umbral $\leq 1,3$.

Formalmente, calculamos E_k como sigue: supongamos que M_k indica el conjunto de genes que pertenecen al punto de intervención k y que m_k indica el subconjunto de M_k que incluye sólo genes expresados de manera diferencial con un cambio absoluto en la proporción $\geq 1,3$. E_k es el promedio del cambio en la proporción de los genes m_k .

40
$$m_k = \{i | i \in M_k \text{ y } |F_i| > 1.3\}$$

Después calculamos el nivel medio de expresión para todos los genes en m_k :

$$E_k = \bar{F}_i \text{ donde } i \in m_k$$

45 En otras palabras, el cambio en la proporción para un punto de intervención concreto es el promedio o la media aritmética de los cambios en la proporción de genes que pertenecen al punto de intervención como se define en la Tabla 1 o 9 y que tienen un cambio en la proporción T vs. N de 1,3 o más.

En particular, para comparar los cambios en la proporción de diferentes puntos de intervención, se genera una puntuación relativa, por ejemplo de 1 a 10, sobre la base del cálculo del percentil.

Combinar mediciones de ARNm y ARNm

50 Con el fin de efectuar un ajuste para una posible intervención del ARNm en la traducción, los inventores proponen penalizar la discordancia entre el ARNm y su ARNm diana. Para cada uno de los genes de la Tabla 1 o 9 que pertenecen a los puntos de intervención o a un conjunto de los mismos, los inventores determinaron los ARNm con

más probabilidades de estar implicados en su regulación utilizando Target scan {<http://www.targetscan.org/>}, seleccionando los 5 ARNm superiores para cada gen. La Tabla 11 proporciona una lista de los 5 ARNm superiores para los genes de la Tabla 1 o 9.

5 Para cada gen i puede calcularse un cambio medio en la proporción de ARNm, que se indica como A_i , promediando los cambios en la proporción de los 5 ARNm (o menos, si se identifican menos de 5 ARNm) que tienen más probabilidades de tener el gen i como diana. Entonces, para cada gen, se determina un cambio medio en la proporción de ARNm TvN.

10 Después se calcula un cambio en la proporción corregido de un gen de un punto de intervención dividiendo el cambio en la proporción de ARNm tumoral frente a normal del gen (cambio en la proporción de ARNm TvN) por el cambio medio en la proporción para los ARNm del gen (cambio medio en la proporción de ARNm TvN). Luego se utiliza el cambio en la proporción corregido de un gen para calcular el cambio en la proporción para una ruta concreta utilizándolo en el cálculo del promedio de cambios en la proporción de los genes que pertenecen a la ruta como se define en la Tabla 1 o 9 y que tienen un cambio en la proporción T vs. N de 1,3 o más. Sobre la base del cambio en la proporción corregido de rutas, se genera una puntuación corregida, por ejemplo una puntuación de 1 a 15 10, basada en percentiles.

Combinar mediciones de ARNm y VNC

Sólo se tienen en cuenta genes con amplificación. Preferiblemente, se consideran amplificados los genes con una amplificación por un factor de 2 o más. Después, se calcula un cambio en la proporción corregido de un gen de un punto de intervención multiplicando el cambio en la proporción de ARNm tumoral frente a normal del gen (cambio en la proporción de ARNm TvN) por el cambio en la proporción de VNC del gen. Después se utiliza el cambio en la proporción corregido de un gen para calcular el cambio en la proporción para un punto de intervención concreto utilizándolo en el cálculo del promedio de cambios en la proporción de los genes que pertenecen al punto de intervención como se define en la Tabla 1 o 9 y que tienen un cambio en la proporción T vs. N de 1,3 o más. Sobre la base del cambio en la proporción corregido de rutas, se genera una puntuación corregida, por ejemplo una puntuación de 1 a 10, basada en percentiles.

Cálculo de la puntuación

Para comparar puntos de intervención, se da una puntuación a cada punto de intervención, teniendo en cuenta la expresión de ARNm y la mutación activadora. Opcionalmente, pueden considerarse 3 o 4 variables: mutaciones activadoras, el cambio en la proporción de ARNm en tumoral frente a normal, el cambio en la proporción de ARNm en tumoral frente a normal y la variación del número de copias (amplificaciones, deleciones). En un aspecto preferido, la puntuación se da a cada punto de intervención teniendo en cuenta las mutaciones activadoras, la expresión de ARNm y la expresión de ARNm. En un aspecto concreto, el ARNm se considera a la hora de calcular la puntuación al menos para los siguientes puntos de intervención: mTOR-AKT-PTEN, RAS, ERK, PI3K e inmunomoduladores.

35 Resumiendo, en un primer aspecto, la puntuación para cada ruta se calcula como sigue:

- 1- Si se detecta una mutación activadora en un gen del punto de intervención, entonces la puntuación del punto de intervención es la puntuación máxima, por ejemplo 10 cuando la puntuación va de 1 a 10.
- 40 2- De lo contrario, la puntuación se calcula sobre la base del promedio de los cambios en la proporción tumoral frente a normal de los genes que tienen un cambio absoluto en la proporción de al menos 1,3 y que pertenecen a la lista de genes de la Tabla 1 o 9 para el punto de intervención considerado.
- 45 3- Opcionalmente, si se mide el nivel de ARNm de los genes de la Tabla 1 o 9, en particular los de la Tabla 11, se calcula un cambio medio en la proporción de ARNm para cada gen como la media aritmética del cambio en la proporción de 5 ARNm de este gen. Después, se calcula un cambio en la proporción de ARNm corregido para el gen dividiendo el cambio en la proporción de ARNm tumoral frente a normal del gen (cambio en la proporción de ARNm TvN) por el cambio medio en la proporción para los ARNm del gen (cambio medio en la proporción de ARNm TvN). Para calcular la media de los cambios en la proporción de ARNm tumoral frente a normal de los genes de un punto de intervención se utiliza el cambio en la proporción de ARNm TvN corregido para el gen.
- 50 4- Opcionalmente, si se mide con una amplificación por un factor de 2 o más la VNC de los genes de la Tabla 1 o 9 (o de algunos genes de la misma), entonces se calcula un cambio en la proporción de ARNm corregido para el gen multiplicando el cambio en la proporción de ARNm tumoral frente a normal del gen (cambio en la proporción de ARNm TvN) por el cambio en la proporción de VNC para el gen. Para calcular la media de los cambios en la proporción de ARNm tumoral frente a normal de los genes de un punto de intervención se utiliza el cambio en la proporción de ARNm TvN corregido para el gen.
- 55

5 Como alternativa, también puede elegirse atribuir menos peso a mutaciones, en particular cuando se considera la secuenciación de todos los genes de la Tabla 1 o 9. Por consiguiente, en una primera alternativa, la puntuación es la suma de la puntuación debida al estado de mutación y la puntuación debida a la expresión diferencial de ARNm TvN. En una segunda alternativa, para graduar el impacto de las mutaciones, una mutación activadora da una puntuación de 3. Entonces, por ejemplo, la puntuación de una ruta es una puntuación basada en mutaciones activadoras con una puntuación máxima de 10 sumada a una puntuación basada en la expresión de ARNm es calculada anteriormente con una puntuación máxima de 10. Por consiguiente, para cada punto de intervención, la puntuación estará comprendida entre 0 y 20.

10 Los puntos de intervención se clasifican sobre la base de las puntuaciones de los puntos de intervención. La clasificación de ruta puede permitir a un experto en la técnica seleccionar una o varias combinaciones de tres puntos de intervención activados o perturbados, especialmente la combinación de los tres puntos de intervención más activados o perturbados de acuerdo con las puntuaciones.

15 Las rutas se han seleccionado porque ya hay fármacos disponibles, o que lo estarán pronto, específicos para cada punto de intervención para tratar a un paciente (véase la Tabla 1). Por consiguiente, sobre la base de la combinación de puntos de intervención seleccionados es posible seleccionar y proponer para tratar al paciente una combinación de fármacos guiados a estos puntos de intervención.

20 Por lo tanto, la presente descripción se refiere a un método para seleccionar una combinación de tres fármacos útiles para tratar a un paciente que tiene cáncer, en donde se selecciona, mediante el método de la presente descripción, un grupo de tres puntos de intervención activados o perturbados y se selecciona un fármaco para cada punto de intervención activado o perturbado, proporcionando así una combinación de tres fármacos.

25 Antes de cualquier administración a un paciente, puede ensayarse *ex vivo* la eficacia de la combinación de fármacos. Por ejemplo, la combinación puede ensayarse en un modelo basado en una biopsia del tumor del paciente. Puede ensayarse en un modelo animal en el que se hayan injertado células tumorales del tumor. Como alternativa, puede ensayarse en un modelo preclínico denominado ensayo metastásico *ex vivo* (*Metastatic Ex Vivo Assay* (MEVA)). Éste es un cultivo tisular en 3D *in vitro* a través de un sistema independiente de anclaje.

Además, la presente descripción se refiere a un método de tratamiento de un paciente que tiene cáncer o a un método para seleccionar una combinación de fármacos para tratar a un paciente que tiene cáncer, que comprende:

- proporcionar una muestra tumoral y un tejido normal, emparejado desde el punto de vista histológico, del paciente;
- 30 - caracterizar la muestra tumoral en comparación con la muestra normal como se ha detallado anteriormente;
- calcular una puntuación para cada punto de intervención como se ha detallado anteriormente;
- seleccionar tres puntos de intervención activados o perturbados, preferiblemente los tres puntos de intervención más activados o perturbados;
- 35 - seleccionar una combinación de fármacos guiados a los tres puntos de intervención activados o perturbados seleccionados;
- opcionalmente, administrar al paciente la combinación de fármacos seleccionada.

40 Opcionalmente, el método de la presente descripción puede proporcionar varias combinaciones de tres fármacos. De hecho, con el fin de prevenir toda resistencia a fármacos, las combinaciones pueden utilizarse de forma secuencial.

45 Además, la presente descripción se refiere a un kit y al uso de tal kit para clasificar puntos de intervención de acuerdo con su estado y para seleccionar una combinación de tres fármacos elegidos por tener como diana los puntos de intervención más activados o perturbados, comprendiendo el kit medios para medir el nivel de expresión de ARNm de los genes de la Tabla 1 o 9. En particular, tales medios pueden ser cebadores y/o sondas específicos para cada gen de la Tabla 1 o 9.

Opcionalmente, el kit puede comprender además medios para detectar las mutaciones en genes de la Tabla 1 o 9. Estos medios podrían ser adecuados para la secuenciación total de los genes de la Tabla 1 o 9. Más preferiblemente, el kit comprende medios para detectar las mutaciones de la Tabla 10. Los medios pueden ser sondas específicas de la secuencia de ácidos nucleicos que codifica un fragmento que incluye la mutación. También pueden ser cebadores que permitan la amplificación y secuenciación de los genes.

Opcionalmente, el kit puede comprender además medios para determinar el nivel de ARNm de genes de la Tabla 1 o 9, en particular de los de la Tabla 11. Finalmente, el kit puede comprender además medios para determinar la variación del número de copias de los genes de la Tabla 1 o 9.

Finalmente, la presente descripción se refiere a combinaciones de fármacos de interés identificados mediante el método de la presente descripción. En un aspecto concreto, la presente descripción se refiere a una combinación de fármacos que incluye un fármaco guiado a PD1L o CTLA4 y dos fármacos seleccionados del grupo que consiste en un inhibidor de RAF, un inhibidor de angiogénesis, un inhibidor de MEK, un inhibidor de MET y un inhibidor de CDK 4,6.

La razón principal para definir terapias de triple régimen como una combinación de un inmunomodulador (anti PD1L o anti CTLA4) y dos terapias guiadas es contener la toxicidad de las asociaciones. De hecho, el principal problema de combinar terapias guiadas podría ser la toxicidad aditiva. Aunque ya se había demostrado el contenido de toxicidad de una combinación doble, añadir un tercer fármaco tal como un anti PD1L puede contribuir a una terapia tolerada eficaz, en particular para el CPNM metastásico.

Por consiguiente, la presente descripción se refiere a una combinación de fármacos para el uso en el tratamiento del cáncer, estando la combinación de fármacos seleccionada entre las combinaciones indicadas en la Tabla 6, Tabla 7 y Tabla 8.

Preferiblemente, la combinación de fármacos es la combinación de tres fármacos. Opcionalmente, puede incluir fármacos adicionales.

En un aspecto más específico, la presente descripción se refiere a una combinación de fármacos que incluye un fármaco guiado a PDL1, un inhibidor de RAF y un tercer fármaco guiado tal como un inhibidor de MEK6, un inhibidor de MET, un inhibidor de CDK4,6 o un inhibidor de angiogénesis.

Sobre la base de análisis de la frecuencia de existencia de puntos de intervención activados y sobre la base de análisis de tendencias de coactivación, las combinaciones más importantes son las siguientes:

1. anti PD1L (por ejemplo AZ) + inhibidor de Pan RAF (por ejemplo Takeda)* + inhibidor de MtorPI3K (por ejemplo Pfizer)
2. anti PD1L (por ejemplo AZ) + inhibidor de Pan RAF (por ejemplo Takeda)* + inhibidor de angio (por ejemplo Pfizer)
3. anti PD1L (por ejemplo AZ) + inhibidor de Pan RAF (por ejemplo Takeda)* + inhibidor de met (por ejemplo Pfizer)
4. anti PD1L (por ejemplo AZ) + inhibidor de Pan RAF (por ejemplo Takeda)* + inhibidor de CDK4,6 (por ejemplo Pfizer)

Estas cuatro combinaciones cubren el 51 % de los pacientes con CPNM según se ha determinado en el análisis del grupo retrospectivo de 123 pacientes.

Además de estas 4 combinaciones, los inventores determinaron que sustituir PD1L por CTLA4 cumple los criterios de combinar un inmunomodulador con otros dos fármacos guiados. Es posible imaginar cuatro combinaciones adicionales, que aumentan la cobertura de pacientes a un 72 %:

5. anti CTLA4 (por ejemplo AZ) + inhibidor de Pan RAF (por ejemplo Takeda)* + inhibidor de MtorPI3K (por ejemplo Pfizer)
6. anti CTLA4 (por ejemplo AZ) + inhibidor de Pan RAF (por ejemplo Takeda)* + inhibidor de angio (por ejemplo Pfizer)
7. anti CTLA4 (por ejemplo AZ) + inhibidor de Pan RAF (por ejemplo Takeda)* + inhibidor de met (por ejemplo Pfizer)
8. anti CTLA4 (por ejemplo AZ) + inhibidor de Pan RAF (por ejemplo Takeda)* + inhibidor de CDK4,6 (por ejemplo Pfizer)

Merece la pena mencionar que el inhibidor de Pan RAF podría sustituirse por un inhibidor de MEK en la mayoría de los pacientes. Esta sustitución genera 8 combinaciones:

9. anti PD1L (por ejemplo AZ) + inhibidor de MEK + inhibidor doble de MtorPI3K (por ejemplo Pfizer)
10. anti PD1L (por ejemplo AZ) + inhibidor de MEK + inhibidor de angio (por ejemplo Pfizer o Takeda)
11. anti PD1L (por ejemplo AZ) + inhibidor de MEK + inhibidor de met (por ejemplo Pfizer)
12. anti PD1L (por ejemplo AZ) + inhibidor de MEK + inhibidor de CDK,-6 (por ejemplo Pfizer)
13. anti CTLA4 (por ejemplo AZ) + inhibidor de MEK + inhibidor doble de MtorPI3K (por ejemplo Pfizer)

14. anti CTLA4 (por ejemplo AZ) + inhibidor de MEK + inhibidor de met (por ejemplo Pfizer)
15. anti CTLA4 (por ejemplo AZ) + inhibidor de MEK + inhibidor de angio (por ejemplo Pfizer o Takeda)
16. anti CTLA4 (por ejemplo AZ) + inhibidor de MEK + inhibidor de CDK4,6 (por ejemplo Pfizer)

En un aspecto preferido, los fármacos antes mencionados pueden seleccionarse entre los indicados en la Tabla 1.

- 5 Más preferiblemente, la combinación de fármacos se selecciona del grupo que consiste en
 - Medi-4736 (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + PF-384 (Pfizer)
 - Medi-4736 (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + Axitinib (Pfizer) o Motesanib (Takeda)
 - Medi-4736 (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + Crizotinib (Pfizer)
 - Medi-4736 (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + Palbociclib (Pfizer)
 - 10 Tremelimumab (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + PF-384 (Pfizer)
 - Tremelimumab (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + Axitinib (Pfizer) o Motesanib (Takeda)
 - Tremelimumab (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + Crizotinib (Pfizer)
 - Tremelimumab (Astra Zeneca) + MLN2480 (Takeda) + Palbociclib (Pfizer)
 - Medi-4736 (Astra Zeneca) + Selumetinib (Astra Zeneca) + PF-384 (Pfizer)
 - 15 Medi-4736 (Astra Zeneca) + Selumetinib (Astra Zeneca) + Axitinib (Pfizer) o Motesanib (Takeda)
 - Medi-4736 (Astra Zeneca) + Selumetinib (Astra Zeneca) + Crizotinib (Pfizer)
 - Medi-4736 (Astra Zeneca) + Selumetinib (Astra Zeneca) + Palbociclib (Pfizer)
 - Tremelimumab (Astra Zeneca) + Selumetinib (Astra Zeneca) + PF-384 (Pfizer)
 - Tremelimumab (Astra Zeneca) + Selumetinib (Astra Zeneca) + Crizotinib (Pfizer)
 - 20 Tremelimumab (Astra Zeneca) + Selumetinib (Astra Zeneca) + Axitinib (Pfizer) o Motesanib (Takeda), y
 - Tremelimumab (Astra Zeneca) + Selumetinib v + Palbociclib (Pfizer).
- “Combinación de fármacos” se refiere a una composición farmacéutica que comprende los fármacos de la combinación o a un kit o producto que comprende los fármacos de la combinación como una preparación combinada para un uso simultáneo, separado o secuencial.
- 25 La presente descripción se refiere a
 - una composición farmacéutica que comprende los fármacos de la combinación y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en particular para el uso en el tratamiento del cáncer; y/o
 - 30
 - un producto o kit que contiene los fármacos de la combinación, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial, en particular en el tratamiento del cáncer; y/o
 - una preparación combinada que comprende los fármacos de la combinación, para un uso simultáneo, separado o secuencial, en particular en el tratamiento del cáncer; y/o
 - una composición farmacéutica que comprende los fármacos de la combinación para el uso en el tratamiento del cáncer en combinación con radioterapia y/o un agente antitumoral adicional; y/o
 - 35
 - el uso de una composición farmacéutica que comprende los fármacos de la combinación para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer; y/o
 - el uso de una composición farmacéutica que comprende los fármacos de la combinación para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer en combinación con radioterapia y/o un agente antitumoral adicional; y/o
 - 40
 - un método para tratar un cáncer en un individuo que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende los fármacos de la combinación y un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico; y/o

- un método para tratar un cáncer en un individuo que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de los fármacos de la combinación; y/o
- un método para tratar un cáncer en un individuo que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende los fármacos de la combinación en combinación con radioterapia.

5

En un aspecto preferido, el cáncer es cáncer de pulmón y más preferiblemente un CPNM.

El capítulo siguiente describe material, métodos y resultados que presentan la plena investigación de posibilidades de combinaciones, sobre la base de la magnitud y frecuencia de existencia de puntos de intervención de activación según se determine mediante el sistema de puntuación. Además, la selección de combinaciones tiene en cuenta las tendencias de coactivación.

10

Ejemplos

Métodos

Pacientes y muestras de tejido

15

El presente estudio fue organizado por la iniciativa CHEMORES (Chemotherapy resistance consortium), que es un proyecto integrado financiado por la UE (FP6) que implica 19 centros académicos, organizaciones de investigación del cáncer y compañías de biotecnología orientadas a la investigación en 8 países europeos.

20

Se analizaron muestras de tejido de una cohorte de 123 pacientes que fueron sometidos a una resección quirúrgica completa en el Institut Mutualiste Montsouris (París, Francia) entre el 30 de enero de 2002 y el 26 de junio de 2006. Las características clínicas se indican posteriormente en la Tabla 4. La mediana de edad de los pacientes era de 63 años (intervalo 41-85), 34 (28 %) eran mujeres y 89 (72 %) eran hombres. La histopatología de todos los tumores fue revisada por el mismo patólogo (JvdO): 50 pacientes tenían SCC, 57 AC, 13 LCC y 3 sin clasificar. Utilizando la nueva 7ª edición de estadificación TNM, 56 estaban en estadio I, 25 en estadio II, 28 en estadio III y 4 en estadio IV. Se administró a 61 pacientes quimioterapia basada en platino coadyuvante. Cincuenta y nueve pacientes sufrieron una recaída. La supervivencia sin recaídas durante dos años fue de un 64 % y la mediana de tiempo hasta la recurrencia para la cohorte fue de 5,2 años. Después de una mediana de seguimiento de 40 meses (intervalo 0-92), 36 pacientes habían muerto y 23 pacientes estaban vivos con recurrencia.

25

30

Este estudio se realizó utilizando tejido tumoral congelado rápidamente y tejido pulmonar normal adyacente. Las muestras se manipularon de acuerdo con el Tumor Analysis Best Practices Working Group (*Nat Rev Genet* 2004; 5:229-237). Unas secciones congeladas teñidas con hematoxilina y eosina, recogidas antes y después del corte de láminas para análisis, revelaron una mediana de contenido celular del 85 % (un intervalo intercuartil de un 65 % a un 95 %). Todos los tejidos fueron depositados en el banco después del consentimiento informado por escrito del paciente y el estudio fue aprobado por el Ethics Committee of Institut Gustave Roussy (IGR). Las investigaciones genómicas se realizaron en el IGR, líder del paquete de trabajo genómico del consorcio Chemores, en las instalaciones centrales del centro genómico con certificado ISO9001, calificado como centro de formación y referencia europeo para Agilent technologies. Los análisis se realizaron en el IGR y el Karolinska Institute, el líder del paquete de trabajo de análisis integrados.

35

Tabla 2 - Características de los pacientes en la población del estudio

	n=123 (100 %)
Mediana de edad (intervalo)	63 (40,9-84,6)
Hombres n (%)	89 (72 %)
Fumadores actualmente	64 (52 %)
Antiguamente	51 (42 %)
Nunca	7 (6 %)
Histología AC	57 (46 %)
SCC	50 (41 %)
LCC	13 (11 %)
Otros	3 (3 %)

Estadio 1	56 (50 %)
2	25 (22 %)
3	28 (25 %)
4	4 (4 %)
Quimio coadyuvante (%)	61 (50 %)

Disponibilidad de datos

5 Los datos de micromatriz relacionados con este estudio se han presentado al repositorio de datos Array Express en el European Bioinformatics Institute (<http://www.ebi.ac.uk/arrayexpress/>) bajo los números de acceso E-MTAB-1132 (GE), E-MTAB-1133 (CGH) y E-MTAB-1134 (MIR).

Oligonucleótido aCGH

10 Se extrajeron muestras de ADN de tejidos utilizando el Qiagen QIAamp DNA Mini kit (Qiagen, Hilden, Alemania). En cada caso, la muestra de tejido normal se utilizó como referencia para su muestra tumoral correspondiente. El ADN se digirió con enzimas de restricción y se controló mediante un Agilent Bioanalyzer en chips DNA 7500 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, EE.UU.). Los ADN fragmentados de referencia y de ensayo se etiquetaron con Cy3-dUTP o Cy5-dUTP, respectivamente, utilizando un Agilent Genomic DNA Labelling Kit PLUS. Las muestras se purificaron utilizando filtros Microcon YM-30 (Millipore, Billerica, MA). La hibridación se llevó a cabo en matrices Agilent 244K durante 24 horas a 65 °C en un horno rotatorio (Robbins Scientific, Mountain View, CA) a 20 r.p.m., seguida de las operaciones de lavado apropiadas. El barrido se llevó a cabo con un escáner de micromatrices de ADN Agilent G2505C utilizando los parámetros por defecto. La cuantificación de las señales Cy5 y Cy3 de los exámenes se llevó a cabo con Feature Extraction v10.5.1.1 (Agilent Technologies) utilizando los parámetros por defecto.

Análisis y procesamiento de datos CGH

20 Las señales en bruto y los perfiles log₂ (razón) resultantes se normalizaron y se centraron de acuerdo con su composición de colorantes (Cy5/Cy3) y su contenido local de GC. Estos perfiles se segmentaron con el algoritmo Circular Binary Segmentation (Olshen et al. *Biostatistics* 2004 oct:5(4):557-72) a través de su implementación en el paquete DNACopy para R v2.8.1 utilizando los parámetros por defecto. Se detectaron desequilibrios en el número de copias de ADN considerando un mínimo de 3 sondas consecutivas y un umbral de amplitud absoluta mínimo que era específico para cada perfil, de acuerdo con su ruido interno. Este ruido interno específico se calculó como un cuarto de la mediana de las distancias log₂ (razón) absolutas a través de las sondas consecutivas en el genoma. De las 25 128 hibridaciones aCGH realizadas, 17 fueron desechadas: 7 debido a sus anotaciones clínicas, 2 debido a anomalías en su referencia normal y 8 debido a la mala calidad de su perfil, lo que tuvo como resultado 111 perfiles utilizables. Todas las coordenadas aCGH en este estudio están mapeadas contra el genoma humano como define UCSC build hg18.

30 Para evaluar el descubrimiento de las regiones genómicas con anomalías diferenciales entre las poblaciones AC, LCC y SCC, se llevaron a cabo análisis ANOVA en el conjunto de datos aCGH segmentado. Para representar el análisis múltiple, se transformaron los valores p en tasa de descubrimientos falsos (*false discovery rate* (FDR)) (Benjamini et al. *J Royal Statist Soc B* 1995; 57:289-300).

Expresión genética y ensayo de micromatriz de microARN

35 La lisis de 40 a 50 secciones congeladas de 10 micrones de espesor, cortadas de cada muestra de tejido de CPNM, se realizó utilizando un homogeneizador Polytron (Ultraturrax, IMLAB, Lille, Francia). La extracción de ARN se realizó con el protocolo TRIzol[®] Reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA, EE.UU.). El ARN total se cuantificó y se cualificó con un espectrómetro Nanodrop ND-1000 y un Bioanalyzer-2100 (Agilent Technologies).

40 Para el etiquetado doble con color Cy3 (muestras normales) y Cy5 (muestras tumorales), se utilizó un kit Agilent Fluorescent Low Input Linear Amplification adaptado para pequeñas cantidades de ARN total (500 ng de ARN total por reacción), a lo que siguió una purificación de sondas etiquetadas mediante un kit Qiagen RNeasy Mini y mediante un protocolo proporcionado por Agilent. El perfilado de la expresión genética se realizó con permutación de colorantes (*dye-swap*), utilizando una matriz de exones 244K Human de doble color de Agilent (diseño personalizado con el contenido del genoma 44K Human más 195.000 sondas, una para cada exón como se define en la lista refGene de UCSC build hg18 (<http://genome.ucsc.edu/>)). Se llevó a cabo una hibridación durante 17 horas a 65 °C a

10 r.p.m., seguida de operaciones de lavado. Las imágenes de micromatriz escaneadas se analizaron utilizando *software* Feature Extraction versión 10.5.1.1 (Agilent).

5 Para el análisis de microARN se hibridaron muestras normales y tumorales en matrices separadas. Para el etiquetado con Cy3 se utilizó un Agilent miRNA Microarray System con un kit de hibridación y etiquetado completo de ARNmi. En pocas palabras, los ARN totales aislados se desfosforilaron, se etiquetaron con pCp-Cy3 y se hibridaron en matrices Agilent 8x15K durante 20 h a 55 °C en un horno rotatorio (Robbins Scientific) a 20 r.p.m. Las láminas se lavaron y se barrieron en cuanto a la expresión genética usando un escáner de micromatrices de ADN Agilent G2565C, utilizando los parámetros por defecto.

Análisis de mutaciones génicas

10 La secuenciación se realizó en el IGR y el Royal Institute of Technology (Estocolmo, Suecia). Se extrajo ADN con QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Alemania). Después de la amplificación por PCR de exones diana, se llevaron a cabo reacciones de secuenciación utilizando el BidDye® Terminator Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, Foster City, CA). Las secuencias de cebadores están disponibles a petición. Las reacciones de
15 secuenciación se realizaron en un 48-capillary 3730 DNA Analyzer®. El alineamiento y análisis de secuencias se realizó con *software* SeqScape® (Applied Biosystems). Todas las mutaciones detectadas se confirmaron en al menos una reacción PCR independiente. En las 123 muestras, se analizaron secuencias codificadoras completas de exones que incluían puntos calientes de mutaciones oncogénicas, correspondientes a: TP53 (NM_000546.4) exones 5-8; KRAS (NM_004448.2) exones 2 y 3; EGFR (NM_005228.3) exones 18-21; PIK3CA (NM_006218.2) exones 10 y 21; BRAF (NM_004333.4) exón 15; ERBB2 (NM_004448.2) exones 18, 20-24; KDR (NM_002253.1) exones 2, 26,
20 27 y 30; y AKT1 (NM_005163.2) exón 4.

Procesamiento de datos de expresión genética y normalización

25 Todos los métodos de procesamiento utilizados para el análisis de la expresión genética se realizaron sobre la mediana de señales de archivos de datos sin procesar de Agilent Feature Extraction, utilizando funciones y paquetes reunidos en el proyecto R Bioconductor (Gentleman et al. *Genome Biology*, 5: R80), así como rutinas escritas a medida.

30 Para los datos de expresión genética, se combinaron en primer lugar matrices de permutación de colorantes (tomando el promedio de intensidades) para obtener sólo una matriz por estado. Esta combinación tiene el resultado de centrar los valores M (razones log2) en cero. Después de eliminar los puntos marcados y el punto de control. Luego se realizó una normalización utilizando la función *normalizeWithinArrays* del paquete R LIMMA (Smyth GK *Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology* 2004, vol3: n° 1, artículo3).

Para los datos de ARNmi, se eliminaron sistemáticamente los puntos de control y se consideraron los puntos marcados (glsFeatNonUnifOL y glsSaturated columns de los archivos sin procesar) como valores faltantes ("NA"). La normalización de matriz se realizó utilizando el método "menor variante ajustada" (Suo et al. *RNA* 2010 Dec; 16(12): 2293-303).

35 Análisis de expresión diferencial de expresión de ARNmi

Para evaluar ARNmi expresado de manera diferencial, los inventores estimaron en primer lugar los cambios en la proporción y los errores estándar entre dos grupos de muestras ajustando un modelo lineal para cada sonda con la función lmFit de paquete LIMMA en R. Después, aplicaron un alisado empírico de Bayes a los errores estándar a partir del modelo lineal previamente calculado con una función eBayes.

40 Puntuación/clasificación de puntos de intervención activados

El algoritmo

45 El sistema de modelización matemática y puntuación tiene el objetivo de dar una puntuación (1 a 10) sobre la base de una integración de datos ómicos, secuenciación, expresión genética, ARNmi y variaciones del número de copias determinadas como diferencias entre tumoral y normal, individualmente para cada paciente. La puntuación SPRING permite identificar y clasificar rutas activadas, y el concepto global es tal que tales rutas activadas deberían bloquearse con terapias guiadas combinadas.

50 El primer modelo matemático se estableció sobre la base de un conjunto de datos retrospectivo de 123 pacientes con CPNM para los que estaban disponibles la secuenciación, la variación del número de copias y la expresión genética tumoral frente a normal. Utilizando estos datos se ha establecido un algoritmo que proporciona una puntuación de activación para cada una de las rutas simplificadas para el paciente y que incluye como factor a tener en cuenta todos los resultados estructurales y funcionales anteriormente mencionados. El principio del algoritmo se muestra en la Figura 2.

La puntuación está basada en un algoritmo intuitivo que integra 4 tipos de investigaciones genómicas de biopsias tumorales y normales.

1. Mutaciones: En V.1, los inventores utilizaron un conjunto muy limitado de datos de secuenciación, incluyendo sólo los genes/mutaciones utilizados actualmente en la atención clínica de CPNM: EGFr, KRAS, BRAF, PI3KCA y HER2. Adicionalmente, secuenciaron p53, el gen mutado más frecuente en el pulmón (y en todos los tumores sólidos).
 - 5 a. Cuando se detecta una mutación, el algoritmo asigna la puntuación máxima 10 en la ruta simplificada correspondiente.
 2. Expresión genética: Para cada ruta simplificada se utiliza el nivel de estado estable de ARNm en tumoral frente a normal para calcular un cambio medio en la proporción de la ruta.
 - 10 a. Los valores del cambio individual en la proporción se recortan en el umbral 1,3.
 - b. Los valores de los cambios medios individuales en la proporción para cada ruta simplificada se clasifican en el conjunto retrospectivo de datos de 123 CPNM, utilizado como calibrador.
 - 15 c. Como se muestra posteriormente en 3 ejemplos, el intervalo de cambios en la proporción es diferente entre una ruta y otra. Para compararlos, los inventores generaron una puntuación relativa de 1 a 10 sobre la base del cálculo del percentil.
 3. Expresión de ARNm_i: Para cada gen, los inventores seleccionaron los 5 ARNm_i emparejados superiores a partir de la base de datos TargetScan.
 - 20 a. Se utilizó el nivel de estado estable de cambios en la proporción T vs. N para cada ARNm_i para generar un cambio medio en la proporción.
 - b. Se dividió el cambio en la proporción T vs. N para cada gen por el cambio medio en la proporción T/N de los 5 ARNm_i correspondientes.
 - c. Después, generaron un cambio medio en la proporción corregido para cada ruta simplificada.
 - 25 d. Generaron una puntuación corregida de 1 a 10 sobre la base de percentiles.
 4. Variación del número de copias Cuando se detectó amplificación, los inventores multiplicaron el valor del cambio en la proporción de expresión de ARNm para cada gen por el valor de la amplificación del cambio en la proporción. Después, generaron el cambio medio en la proporción corregido de las rutas y la puntuación de percentiles.
- 30 La Tabla 3 resume las puntuaciones obtenidas para todos los pacientes de los 123 CPNM, para una selección de puntos de intervención.

ES 2 686 549 T3

paciente	Histo	Her	CDK4_6	ANGIO	PI3K	ME T	ME K	ER K	FG F	mTOR	RAS	RAF	PARP	JAK_STAT	PDL1	CTLA4
AGG600716	AC	1	3	5	2	4	9	3	5	5	6	3	8	6	9	9
ANO420520	AC	5	6	7	7	10	2	1	3	2	7	4	5	8	10	9
ARC270517	SCC	9	4	1	1	1	3	1	8	2	3	2	8	2	1	4
AVI260916	AC	2	2	5	7	2	8	9	9	7	10	10	5	8	9	2
AZE450213	AC	8	10	9	4	7	7	5	2	3	2	9	3	9	2	10
BAR331123	SCC	8	7	10	10	6	4	7	9	8	8	8	7	7	7	10
BAS260512	AC	10	1	3	1	3	5	2	1	4	4	5	6	5	5	3
BAS260724	AC	5	10	8	3	9	6	5	2	1	6	5	4	5	10	8
BEM291129	SCC	5	1	1	6	5	4	6	6	2	5	4	1	8	5	7
BEN480707	SCC	1	1	2	4	5	8	4	2	3	9	6	2	7	10	5
BEN410529	LCC	7	3	9	5	5	7	3	6	2	10	10	5	6	8	8
BER520430	AC	7	2	4	2	3	3	4	6	7	7	3	2	1	4	2
BIE410219	SCC	10	9	7	7	5	7	6	9	7	10	4	9	8	3	8
BOU480910	AC	9	3	6	2	5	8	2	7	5	6	4	3	6	3	6
BOU291129	SCC	2	9	1	10	9	3	2	5	7	1	1	10	3	4	1
BOU520111	AC	6	5	5	5	6	2	9	8	7	1	6	5	4	6	10
BRO521127	AC	4	8	8	2	7	9	7	1	2	2	5	6	10	6	10
BRZ470326	AC	10	9	9	8	10	10	5	6	10	2	1	8	7	10	8
CAM520101	otro SCLC	10	9	6	8	10	9	6	7	4	2	1	1	10	3	7
CAP460215	LCC	1	4	1	3	10	2	4	2	5	3	10	9	2	2	4
CHA280524	AC	8	5	2	8	9	4	10	1	3	4	5	3	5	1	4
CHA571008	LCC	8	5	5	1	6	2	6	2	1	3	2	5	3	5	6
CHA470718	LCC	4	6	10	3	9	7	10	6	10	3	7	2	5	7	9
CHE511225	AC	6	9	1	2	8	6	8	3	9	3	9	10	9	6	7
COU420201	AC	2	10	1	10	4	5	10	7	8	6	10	10	1	1	5
CRE420423	SCC	6	10	10	6	8	6	1	10	10	9	5	4	7	9	9
DAM20041	SCC	2	10	9	7	2	10	3	3	6	10	9	4	9	9	10

ES 2 686 549 T3

3																
DAV320407	SCC	1	5	10	2	7	3	5	10	4	2	7	6	2	7	7
DEL330821	AC	7	8	7	10	10	9	4	3	9	10	7	4	10	9	10
DEP351121	SCC	5	9	6	8	6	6	10	8	10	2	6	9	2	4	3
DES580418	AC	10	6	3	7	9	7	8	6	8	5	8	10	10	8	7
DEW440406	AC	5	4	6	4	7	3	4	3	3	6	6	2	2	5	5
	otro															
DHE321214	ADE C	9	6	3	6	10	4	1	9	5	9	10	6	6	5	5
DOM590729	SCC	3	10	3	9	7	4	10	8	5	8	4	10	4	10	5
DUV330713	SCC	6	5	10	4	4	8	9	7	9	2	8	10	6	10	4
ECU520713	AC	3	10	8	1	8	2	7	9	10	8	8	3	3	5	1
EDO300812	SCC	7	5	2	9	8	7	4	3	9	7	5	9	5	4	7
ELA540809	LCC	4	8	4	1	1	3	2	10	5	9	10	4	3	5	2
ELB330728	AC	10	3	6	7	7	5	3	2	1	7	6	10	7	6	9
FER471031	AC	4	2	8	2	4	3	4	3	8	4	6	7	2	7	5
FER461230	SCC	3	5	7	6	5	7	2	6	6	5	5	1	4	3	3
FIL381013	AC	10	10	9	6	7	10	3	1	4	3	10	3	10	10	8
FLA490711	AC	5	5	8	1	2	2	5	5	8	1	1	10	1	3	2
FOR440321	AC	7	6	9	6	10	5	7	4	4	1	8	1	7	4	6
FOR410727	SCC	6	7	4	10	3	10	6	3	7	6	4	6	8	10	6
FRO440806	AC	2	2	3	5	6	9	8	1	3	6	8	2	3	5	7
GAN350811	SCC	10	8	4	10	9	6	5	6	6	1	7	8	1	1	3
GAR410813	SCC	6	7	6	9	6	1	10	5	4	4	1	10	6	8	6
GAR450819	SCC	10	7	3	8	4	4	4	2	4	2	4	10	7	8	8
GEF541216	AC	10	7	8	10	3	9	4	8	10	9	4	4	5	9	10
GEO270114	SCC	3	6	2	5	10	5	10	4	1	10	6	7	8	4	7
GID490224	AC	7	7	10	3	8	10	1	3	6	10	9	5	5	3	4
GIL230901	SCC	3	1	2	6	6	6	3	9	7	7	3	6	6	6	6
GIR220606	AC	9	1	3	4	7	4	10	4	4	8	9	2	2	1	3
GOE191205	AC	10	4	7	4	8	1	5	4	2	7	3	3	4	4	2
GOM450227	SCC	9	4	6	9	7	1	2	10	4	6	3	8	1	1	1

ES 2 686 549 T3

GRO250108	AC	10	9	7	10	6	8	8	4	8	10	10	8	10	8	9
GRY470526	AC	9	6	4	10	9	2	3	2	1	6	7	1	9	2	7
GUI390806	AC	10	7	3	7	3	6	3	10	6	10	10	1	8	2	4
GUI200304	AC	9	2	3	9	9	10	5	10	8	8	10	2	6	2	6
HAM640729	SCC	3	2	10	5	1	10	10	9	1	9	1	5	8	3	1
HAR331217	SCC	10	6	6	10	3	8	1	6	10	1	2	9	2	3	2
HOU501106	AC	8	3	10	6	8	9	10	8	10	5	9	5	10	4	6
IGL380217	AC	1	7	9	5	4	3	6	10	9	3	8	7	3	4	1
ISA300917	SCC	3	4	2	4	2	1	6	5	5	8	4	6	9	3	4
IVA360731	SCC	1	2	5	7	1	7	7	1	2	8	7	1	9	6	5
JAY440311	AC	7	1	8	4	2	1	2	1	5	9	3	1	4	8	6
JEA320618	LCC	10	1	3	10	9	8	6	8	8	6	10	5	9	10	5
KEI431016	SCC	4	4	9	8	9	8	4	7	10	6	4	2	4	9	9
KON381027	AC	9	8	10	1	1	2	2	1	9	1	4	3	1	2	1
KRA420928	AC	10	1	8	7	9	7	10	8	8	4	8	1	10	4	9
LAM380228	AC	6	7	10	5	4	5	5	4	4	9	7	5	3	3	4
LAN041130	LCC	10	8	1	4	10	9	1	8	9	5	10	10	4	8	10
LAN510426	SCC	10	9	1	9	3	8	3	9	3	9	7	7	10	10	10
LEF320516	SCC	8	5	10	3	8	1	9	8	8	1	2	5	3	5	1
LEF341111	SCC	7	9	8	1	2	3	9	10	10	1	2	9	2	2	3
LEJ501115	SCC	1	2	5	3	5	2	7	1	1	3	2	4	8	7	4
LEL450721	AC	1	10	1	2	10	2	8	5	9	1	1	6	7	2	9
LEM351012	LCC	9	8	4	6	3	2	6	1	10	1	2	10	1	1	1
LEN371015	SCC	3	3	1	3	6	1	10	10	9	6	1	7	5	1	3
LEP560531	AC	8	2	10	8	7	3	1	3	2	5	6	3	1	2	6
LER460716	SCC	2	1	10	5	3	3	2	5	3	9	7	4	6	6	8
MAC460101	AC	7	1	8	1	1	5	8	2	2	4	5	7	7	6	4
MAC381220	SCC	4	4	4	2	7	10	8	5	7	5	9	3	2	7	1
MAR240911	SCC	5	2	5	2	1	6	7	10	5	5	7	4	2	3	4
MAR491126	SCC	7	9	4	3	4	2	10	9	8	7	9	7	7	4	8
MAR430726	AC	9	4	8	6	3	5	6	5	3	2	7	7	5	6	7
MAR350507	SCC	7	6	5	10	6	6	9	7	8	1	9	8	9	6	5
MAR470322	LCC	3	5	7	2	5	8	7	5	7	5	5	10	9	9	9
MAT230414	SCC	4	10	2	10	4	5	7	7	10	5	4	1	7	4	8
MER490318	AC	10	2	6	8	8	8	2	3	3	10	6	3	4	9	4
NEG410311	AC	10	8	2	8	8	10	2	2	9	7	10	6	10	5	6
NIN270409	AC	10	8	7	3	10	9	5	4	3	4	10	2	8	7	7
PAN390607	AC	6	1	9	3	2	1	9	4	1	3	1	1	1	1	1
PAQ470203	LCC	1	9	5	7	1	10	3	1	9	2	3	7	3	1	2
PEC481113	AC	10	2	5	6	4	1	5	4	2	3	9	2	4	2	2
PER401217	otro ADE C	1	4	2	1	2	1	7	9	1	4	6	4	8	8	3
PER510713	AC	2	3	7	4	6	8	1	4	5	7	8	2	6	7	8

ES 2 686 549 T3

PIQ340906	SCC	5	1	9	1	1	7	7	2	6	4	2	4	1	5	2
RAB330621	SCC	6	8	5	10	2	4	6	9	2	8	5	8	2	2	2
RAM530325	AC	9	8	7	3	5	9	1	7	6	4	5	4	3	8	3
REC590707	LCC	4	9	6	8	3	10	9	6	10	3	3	9	1	8	5
REJ471005	SCC	10	6	4	9	5	7	9	9	6	2	2	8	10	6	10
RIT431108	AC	10	10	4	9	9	4	9	6	1	10	8	6	10	10	10
RIT490630	SCC	2	6	7	7	3	9	7	5	4	7	7	9	6	5	9
SAI380426	AC	5	8	10	9	8	4	5	10	7	8	1	1	6	8	3
SAU450710	SCC	3	5	2	2	1	5	9	10	1	8	5	7	1	1	1
SER300810	LCC	2	4	10	1	5	7	9	4	2	5	9	2	5	7	2
SIK471101	AC	8	3	8	5	10	5	8	2	4	10	6	3	5	6	7
SUT470608	SCC	4	3	9	7	4	6	2	5	7	4	3	9	5	7	5
TAI320613	AC	10	5	5	3	2	4	8	1	3	8	1	9	3	7	1
TAR290829	SCC	3	7	3	4	1	1	8	8	1	2	3	8	3	2	3
TAT400901	AC	9	6	10	5	10	3	1	7	6	10	2	5	4	3	6
THU220630	SCC	2	3	7	4	5	4	1	7	5	8	3	6	4	8	3
TIL420228	SCC	10	4	4	6	7	6	8	7	5	4	6	7	9	10	8
UST500306	SCC	1	10	1	10	1	5	4	4	6	3	1	9	4	1	9
VAL271009	SCC	5	3	6	5	2	6	6	8	6	5	9	8	8	9	5
VIL310309	SCC	6	10	9	8	8	1	4	6	9	9	2	8	7	9	10
WIS320823	SCC	2	3	1	8	2	9	3	7	3	9	3	9	10	10	8
YOT471216	AC	2	7	4	9	4	10	3	3	6	7	8	6	9	7	10
ZIT420630	AC	8	7	10	9	6	10	8	10	7	7	8	3	9	9	2

En la siguiente etapa, los inventores realizaron la selección de todos los puntos de intervención activados. Se consideró que las puntuaciones 8, 9 y 10 indicaban una activación importante/alta, mientras las puntuaciones 6 y 7 indicaban una activación mediana. Se consideró que las puntuaciones <6 indicaban puntos de intervención no activados.

5

La Tabla 4 muestra la complejidad de la coactivación de puntos de intervención. Cada tumor de paciente muestra múltiples activaciones, lo que sugiere múltiples posibilidades de combinaciones. Se analizaron los 24 puntos de intervención.

ID	Puntuación de activación alta: 8, 9 y 10										Puntuación de activación mediana: 6 y 7					
AGG600716	Ant iap	MEK	IGF	PDL1	CTLA4	PARP	AURKA	RAS	JAK_STAT	REP_ADN						
ANO420520	Ant iap	IGF_War	PDL1	CTLA4	CDK4_6	SCDK4_6	RCDK4_6	ANGIO	PI3K	RAS	WNT	REPA_DN	NOTCH			
COU420201	Ant iap	CDK4_6	AURKA	PI3K	ERK	mTKPT	TELOME	IGF_War	WNT	PARP	HADC	HEDG_EHOG	REPA_DN	NOTCH		
ECU520713	Ant iap	CDK4_6	SCDK4_6	RCDK4_6	ANGIO	MET	FGF	mTKPT	ModM_TKT	RAS	RAF	TELOME	IGF	HEDG_EHG		
FER471031	Ant iap	ANGIO	mTKPT	RAF	TELOME	PARP	PDL1									
FIL381013	Ant iap	Her	CDK4_6	ANGIO	MEK	RAF	JAK_STAT	NOTCH	PDL1	CTLA4	PLA_URKi	RAS	JAK_STAT	REP_ADN		
GEF541216	Ant iap	Her	AURKA	ANGIO	AGPT	PI3K	MEK	FGF	mTKPT	ModM_TKT	RAS	TELOME	PDL1	CTLA4		
KON381027	Ant iap	Her	CDK4_6	ANGIO	mTKPT	PLA_URKi	TELOME	HADC								

ES 2 686 549 T3

LAM 3802 28	Antiap	ANGIO	AGPT	RAS	IGF_War	Her	CDK 4_6	SCDK 4_6	RCD K 4_6	RAF				
MER 4903 18	Antiap	Her	RAS	HDA C	PDL1	ANGIO	RAF	IGF_War						
ZIT4 2063 0	Antiapo	Her	ANGIO	PI3K	MEK	ERK	FGF	RAF	IGF_War	WNT	HDA C	JAK_STAT	PDL1	CDK 4_6
AVI2 6091 6	AGPT	MEK	ERK	FGF	RAS	RAF	JAK_STAT	NOTCH	PDL1	PI3K	mTKPT	WNT	HDAC	
AZE 4502 13	Her	CDK 4_6	ANGIO	AGPT	RAF	TELO M	JAK_STAT	CTLA 4	MET	MEK	WNT			
BAS 2605 12	Her	PARP	HDAC	HEDGEHOG										
BAS 2607 24	CDK 4_6	AURKA	ANGIO	MET	Antiap	TELO M	PDL1	CTLA 4	MEK	RAS	HDA C			
BER 5204 30	Her	FGF	mTKPT	RAS	IGF	HEDGEHOG								
BOU 4809 10	Her	AGPT	MEK	WNT	ANGIO	FGF	RAS	IGF_War	JAK_STAT	NOTCH	CTLA 4			
BOU 5201 11	AGPT	FGF	CTLA 4	Her	AURKA	MET	Antiap	RAF	HDA C	REP_ADN	PDL1			
BRO 5211 27	CDK 4_6	ANGIO	MEK	JAK_STAT	CTLA 4									
BRZ 4703 26	Her	CDK 4_6	AURKA	ANGIO	PI3K	MET	MEK	Antiap	mTKPT	PARP	REP_ADN	PDL1	CTLA4	FGF
CHA 2805 24	Her	PI3K	MET	ERK	AGPT	WNT								
CHE 5112 25	CDK 4_6	AURKA	MET	ERK	mTKPT	RAF	TELO M	IGF_War	PARP	REP_ADN	NOTCH	Her	MEK	Antiap
DEL 3308 21	CDK 4_6	PI3K	MET	MEK	Antiap	mTKPT	M_M TKPT	RAS	TELO M	WNT	JAK_STAT	PDL1	CTLA4	Her
DES 5804 18	Her	AGPT	MET	ERK	mTKPT	RAF	TELO M	PARP	HDA C	JAK_STAT	REP_ADN	PDL1	PI3K	MEK
DE W44 0406	ANGIO	MET	RAS	RAF	IGF_War	PDL1	CTLA 4							
ELB 3307 28	Antiap	IGF_War	PARP	HDA C	DNA REP	CTLA 4	Her	AURKA	ANGIO	PI3K	MET	RAS	RAF	JAK_STAT
FLA 4907 11	ANGIO	AGPT	mTKPT	TELO M	IGF_War	WNT	PARP	HDA C	REP_ADN	PLAURKi				
FOR	ANGIO	MET	RA	Her	CDK	PI3K	ERK	WNT	JAK_	REP_	CTLA			

ES 2 686 549 T3

4403 21			F		4_6				STAT	ADN	4			
FRO 4408 06	MET	Antiap	RAS	REP_ADN	CTLA4	RAF								
GID 4902 24	ANGIO	MEK	RAS	RAF	WNT	Her	CDK4_6	mTKPT	REP_ADN	NOTCH				
GIR 2206 06	Her	ERK	RAS	RAF	AGPT	MET	HEDGEHOG							
GOE 1912 05	Her	AGPT	ANGIO	RAS	HDAC	HEDGEHOG								
GR 025 0108	Her	CDK4_6	AURKA	PI3K	MEK	ERK	mTKPT	RAS	RAF	PARP	HDAC	JAK_STAT	PDL1	CTLA4
GRY 4705 26	Her	PI3K	MET	JAK_STAT	CDK4_6	RAS	RAF	TELOM	CTLA4					
GUI 3908 06	Her	FGF	RAS	RAF	IGF_War	WNT	JAK_STAT	NOTCH	CDK4_6	AGPT	PI3K	MEK	mTKPT	HDAC
GUI 2003 04	Her	PI3K	MET	MEK	FGF	mTKPT	RAS	RAF	WNT	AGPT	HDAC	JAK_STAT	CTLA4	
HOU 5011 06	Her	ANGIO	MET	MEK	ERK	FGF	mTKPT	RAF	IGF_War	HDAC	JAK_STAT	HEDGEHOG	AGPT	PI3K
IGL3 8021 7	ANGIO	AGPT	FGF	mTKPT	RAF	IGF_War	HEDGEHOG	CDK4_6	AURKA	ERK	Antiap	PARP	REP_ADN	NOTCH
JAY 4403 11	ANGIO	RAS	PDL1	Her	AGPT	AGPT								
KRA 4209 28	Her	ANGIO	AGPT	MET	ERK	FGF	mTKPT	RAF	IGF_War	JAK_STAT	REP_ADN	CTLA4	PI3K	MEK
LEL 4507 21	CDK4_6	MET	ERK	Antiap	mTKPT	DNA_REP	CTLA4	AURKA	IGF_War	WNT	PARP			
LEP 5605 31	Her	ANGIO	AGPT	PI3K	MET	RAF	CTLA4							
MAC 4601 01	ANGIO	ERK	IGF_War	WNT	Her	AURKA	TELOM	PARP	JAK_STAT	REP_ADN	PDL1			
MAR 4307 26	Her	ANGIO	AGPT	PI3K	ERK	RAF	IGF_War	PARP	HEDGEHOG	PDL1				
NEG 4103 11	Her	CDK4_6	AGPT	PI3K	MET	MEK	mTKPT	RAF	WNT	JAK_STAT	NOTCH	RAS	IGF_War	PARP
NIN 2704 09	Her	CDK4_6	MET	MEK	RAF	JAK_STAT	ANGIO	PDL1	CTLA4					
PAN 3906 07	ANGIO	AGPT	ERK	HDAC	Her									

ES 2 686 549 T3

PEC 4811 13	Her	RAF	PI3K	NOTCH	ERK												
PER 5107 13	AGPT	MEK	RAF	CTLA4	ANGIO	MET	RAS	JAK_STAT	PDL1								
RAM 5303 25	Her	CDK4_6	MEK	PDL1	ANGIO	AGPT	FGF	mTKPT	IGF_War	WNT							
RIT4 3110 8	Her	CDK4_6	AURKA	PI3K	MET	ERK	Antiap	RAS	RAF	HEDGEHOG	REP_ADN	NOTCH	PDL1	CTLA4			
SAI3 8042 6	CDK4_6	ANGIO	AGPT	PI3K	MET	FGF	RAS	NOTCH	PDL1	AURKA	mTKPT	TELOM	IGF_War	JAK_STAT			
SIK4 7110 1	Her	ANGIO	AGPT	MET	ERK	RAS	IGF_War	WNT	RAF	PDL1	CTLA4						
TAI3 2061 3	Her	ERK	RAS	WNT	PARP	HDAC	HEDGEHOG	Antiap	TELOM	IGF_War	REP_ADN	PDL1					
TAT 4009 01	Her	AURKA	ANGIO	Antiap	RAS	CDK4_6	FGF	mTKPT	TELOM	WNT	REP_ADN	CTLA4	CDK4_6	FGF			
YOT 4712 16	AGPT	PI3K	MEK	RAF	JAK_STAT	CTLA4	CDK4_6	Antiap	mTKPT	RAS	PARP	REP_ADN	PDL1				
ARC 2705 17	Antiap	Her	AURKA	FGF	TELOM	IGF_War	PARP	REP_ADN	HDAC	HEDGEHOG							
BOU 2911 29	Antiap	CDK4_6	AURKA	PI3K	MET	WNT	PARP	HEDGEHOG	REP_ADN	NOTCH	mTKPT	TELOM	HDAC				
DEP 3511 21	Antiap	CDK4_6	AURKA	AGPT	PI3K	ERK	FGF	mTKPT	WNT	PARP	HDAC	HEDGEHOG	NOTCH	ANGIO			
DHE 3212 14	Antiap	Her	MET	FGF	RAS	RAF	WNT	CDK4_6	PI3K	PARP	HDAC	JAK_STAT					
DO M59 0729	Antiap	CDK4_6	AURKA	PI3K	ERK	FGF	RAS	TELOM	IGF_War	WNT	PARP	HDAC	HEDGEHOG	REP_ADN			
GAN 3508 11	Antiap	Her	CDK4_6	AURKA	PI3K	MET	TELOM	WNT	PARP	HEDGEHOG	REP_ADN	NOTCH	MEK	FGF			
GEO 2701 14	Antiap	AURKA	MET	ERK	RAS	HDAC	JAK_STAT	HEDGEHOG	REP_ADN	NOTCH	CDK4_6	RAF	IGF_War	WNT			
HAM 6407 29	Antiap	AURKA	ANGIO	AGPT	MEK	ERK	FGF	RAS	TELOM	IGF_War	JAK_STAT	HEDGEHOG	NOTCH				
JEA 3206 18	Antiap	Her	PI3K	MET	MEK	FGF	mTKPT	RAF	TELOM	JAK_STAT	PDL1	AURKA	ERK	RAS			
LEF 3205 16	Antiap	Her	ANGIO	MET	ERK	FGF	mTKPT	TELOM	IGF_War	HDAC	NOTCH	AURKA	HEDGEHOG	REP_ADN			
LEF 3411	Antiap	CDK4_6	AURKA	ANGIO	FGF	mTKPT	PARP	HDAC	REP_ADN	NOTCH	Her						

ES 2 686 549 T3

11			A											
LEN 3710 15	Antiap	AURKA i	ER K	FGF	mTKP T	TELO M	HED GEH OG	REP_ ADN	NOT CH	MET	RAS	WNT	PARP	
MAC 3812 20	Antiap	MEK	ER K	RAF	IGF_ War	HDA C	NOT CH	PDL1						
MAR 3505 07	Antiap	AURKA	PI3 K	ERK	mTKP T	RAF	PARP	HDA C	JAK_ STAT	REP_ ADN				
REC 5907 07	Antiap	CDK 4_6	CD K 4_6	AGP T	PI3K	MEK	ERK	mTKP T	TELO M	PARP	HDA C	REP_ ADN	PDL1	ANGI O
SAU 4507 10	Antiap	AGPT	ER K	FGF	RAS	TELO M	HDA C	HED GEH OG	NOT CH	PARP				
SER 3008 10	Antiap	ANGIO	ER K	RAF	IGF_ War	MEK	TELO M	NOT CH	PDL1					
VIL3 1030 9	Antiap	AURKA	AN GI O	PI3K	MET	mTKP T	RAS	HED GEH OG	PDL1	CTLA 4	Her	AGPT	FGF	WNT
BAR 3311 23	Her	AURKA	AN GI O	AGP T	PI3K	Antia p	FGF	mTKP T	RAS	RAF	TELO M	WNT	HDAC	HED GEH OG
BEM 2911 29	JAK_ S TAT	PI3K	ER K	Antia p	FGF	NOT CH	CTLA 4							
BEN 4807 07	PDL1	MEK	RA S	JAK_ STA T										
BEN 4105 29	ANGIO	AGPT	Ant iap	RAS	RAF	IGF_ War	WNT	NOT CH	PDL1	CTLA 4	Her	AURK A	MEK	HDA C
BIE4 1021 9	Her	CDK 4_6	AU RK A	Antia p	FGF	RAS	JAK_ STAT	HED GEH OG	REP ADN	CTLA 4	ANGI O	MEK	ERK	mTKP T
CAM 5201 01	Her	CDK 4_6	PI3 K	MET	MEK	TELO M	IGF_ War	HDA C	JAK_ STAT	AURK A	ANGI O	AGPT	ERK	FGF
CAP 4602 15	AURKA	MET	Ant iap	PAR P	HED GEH OG	AGPT								
CHA 5710 08	Her	MET	ER K	IGF_ War	CTLA 4									
CHA 4707 18	ANGIO	AGPT	ME T	ERK	mTKP T	CTLA 4	CDK 4_6	MEK	FGF	RAF	IGF_ War	REPA DN	PDL1	
CRE 4204 23	CDK 4_6	ANGIO	AG PT	MET	FGF	mTKP T	TELO M	IGF_ War	WNT	HEDG EHO G	NOT CH	PDL1	CTLA4	Her
DAM 2004 13	CDK 4_6	ANGIO	AG PT	RAS	RAF	JAK_ STAT	NOT CH	PDL1	CTLA 4	PI3K	mTK PT			
DAV 3204 07	AURKA	ANGIO	Ant iap	FGF	IGF_ War	WNT	HED GEH OG	REP ADN	NOT CH	MET	RAF	PARP	PDL1	CTLA 4
DUV	ANGIO	AGPT	ER	Antia	mTKP	RAF	IGF_	PARP	REP	NOTC	PDL1	Her	AURKA	FGF

ES 2 686 549 T3

330713			K	p	T		War		ADN	H					
EDO300812	PI3K	mTKPT	WNT	PARP	Her	AGPT	MEK	RAS	TELOM	HDAC	NOTCH	CTLA4			
ELA540809	CDK4_6	FGF	RAS	RAF	IGF_War	WNT	HEDGEHOG	HDA	NOTCH	PDL1					
FER461230	AGPT	HEDGEHOG	ANGIO	PI3K	PI3K	MEK	FGF	mTKPT	WNT	HDAC					
FOR410727	AURKA	PI3K	WNT	JAK_STAT	HEDGEHOG	NOTCH	PDL1	Her	CDK4_6	ERK	mTKPT	RAS	TELOM	PARP	
GAR410813	AURKA	PI3K	TELOM	WNT	PARP	HEDGEHOG	HEDGEHOG	REPADN	NOTCH	PDL1	Her	CDK4_6	ANGIO	AGPT	
GAR450819	Her	PI3K	Antiapopt	TELOM	WNT	PARP	HEDGEHOG	REPADN	NOTCH	PDL1	CTLA4	CDK4_6	AGPT	HDA	C
GIL230901	FGF	IGF_War	HDAC	PI3K	MET	MEK	mTKPT	RAS	TELOM	PARP	JAK_STAT	HEDGEHOG	REPADN	PDL1	
GOM450227	Her	AURKA	AGPT	PI3K	Antiap	FGF	TELOM	IGF_War	PARP	HDA	HEDGEHOG	NOTCH	ANGIO	MET	
HAR331217	Her	AURKA	PI3K	MEK	mTKPT	TELOM	WNT	PARP	HDA	HEDGEHOG	REPADN	NOTCH	CDK4_6	ANGIO	
ISA300917	ERK	Antiap	RAS	JAK_STAT	HEDGEHOG	ERK	TELOM	PARP	REPADN						
IVA360731	RAS	JAK_STAT	AGPT	PI3K	MEK	ERK	RAF	PDL1							
KEI431016	ANGIO	AGPT	PI3K	MET	MEK	mTKPT	PDL1	CTLA4	FGF	RAS	NOTCH				
LAN041130	Her	CDK4_6	AURKA	AGPT	MET	MEK	Antiap	FGF	mTKPT	RAF	TELOM	IGF_War	PARP	HDAC	
LAN510426	Her	CDK4_6	AURKA	PI3K	MEK	Antiap	FGF	RAS	JAK_STAT	HEDGEHOG	REPADN	PDL1	CTLA4	RAF	
LEJ501115	JAK_STAT	AGPT	ERK	Antiap	PDL1										
LEM351012	Her	CDK4_6	AURKA	mTKPT	TELOM	IGF_War	PARP	HDA	HEDGEHOG	REPADN	PI3K	ERK			
LER460716	ANGIO	RAS	CTLA4	RAF	JAK_STAT	HEDGEHOG	PDL1								
MAR240911	FGF	MEK	ERK	RAF	TELOM	IGF_War	WNT	HEDGEHOG	REPADN	NOTCH					
MAR491126	CDK4_6	AURKA	AGPT	ERK	Antiap	FGF	mTKPT	WNT	HEDGEHOG	REPADN	CTLA4	Her	RAS	TELOM	
MAR470322	MEK	IGF_War	PARP	HDA	JAK_STAT	REPADN	PDL1	CTLA4	AURKA	ANGIO	ERK	Antiapopt	mTKPT	TELOM	

MAT230414	CDK4_6	AURKA	PI3K	Antiap	mTKPT	TELOM	HDA C	JAK_STAT	REP ADN	PDL1	CTLA4			
PAQ470203	CDK4_6	AURKA	PI3K	MEK	Antiap	mTKPT	TELOM	WNT	HDA C	REP ADN	NOTCH	PI3K	PARP	
PER401217	FGF	IGF_War	JAK_STAT	PDL1	ERK	RAF	TELOM	HEDGEHOG						
PIQ340906	ANGIO	TELOM	HDAC	NOTCH	MEK	ERK	mTKPT	IGF_War	HEDGEHOG	PDL1				
RAB330621	CDK4_6	PI3K	Antiap	FGF	RAS	TELOM	IGF_War	WNT	PARP	HDA C	HEDGEHOG	REP ADN	NOTCH	Her
REJ471005	Her	AURKA	PI3K	ERK	Antiap	FGF	TELOM	PARP	HDA C	JAK_STAT	REP ADN	NOTCH	CTLA4	CDK4_6
RIT490630	MEK	WNT	PARP	NOTCH	CTLA4	CDK4_6	AURKA	ANGIO	PI3K	ERK	RAS	RAF	TELOM	IGF_War
SUT470608	ANGIO	AGPT	Antiap	WNT	PARP	HEDGEHOG	REP ADN	NOTCH	MEK	mTKPT	HDA C	PDL1		
TAR290829	ERK	Antiap	FGF	WNT	PARP	HDA C	HEDGEHOG	NOTCH	CDK4_6					
THU220630	AGPT	RAS	IGF_War	PDL1	ANGIO	FGF	TELOM	WNT	PARP	HEDGEHOG	NOTCH			
TIL420228	Her	ERK	JAK_STAT	PDL1	CTLA4	AGPT	PI3K	MET	MEK	FGF	RAF	IGF_War	PARP	HDAC
UST500306	CDK4_6	PI3K	Antiap	PARP	HDA C	HEDGEHOG	REP ADN	CTLA4	mTKPT	TELOM	WNT			
VAL271009	FGF	RAF	TELOM	WNT	PARP	JAK_STAT	PDL1	MEK	ERK	Antiapopt	mTKPT	IGF_War	NOTCH	
WIS320823	AURKA	PI3K	MEK	Antiapopt	RAS	TELOM	WNT	PARP	HDA C	JAK_STAT	HEDGEHOG	REP ADN	NOTCH	PDL1

En un aspecto preferido, la frecuencia de activación de puntos de intervención (puntuación >5) que permite la determinación de las combinaciones más racionales es la siguiente.

Tabla 5. Tendencias de coactivación de puntos de intervención

CTL A4	PD 1L	me k	mT or	pi3 k	ER K	m et	Aur kA	cdk4 ,6	HE R	Ang io	FG F	PA RP	Ras/R AF	IG F	REPA DN	mtor/PI 3K	ID	Histo
61	63	54	59	55	57	51	55	60	68	56	47	47	88	44	56	83	Nº pacient es	123
50	51	44	48	45	46	41	45	49	55	46	38	38	72	36	46	67	%	100

5

Tabla 6. Selección de las combinaciones más frecuentes teniendo en cuenta tendencias de coactivación. Para cada primer y segundo fármaco se muestran el número de pacientes (celda superior) y el % (celda inferior). Para cada tercer fármaco se muestran el número de pacientes de los 123 y el %.

ES 2 686 549 T3

Primer fárm.	NB/%	Segundo fár.	NB/%	Tercer fárm.	Nb	%
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	PD1L	34	28
				CTLA4	33	27
				CDK4,6	32	26
				AURKA	29	24
				Repar. ADN	28	23
	72		ANGIO	27	22	
			MET	27	22	
			FGF	26	21	
			PARP	24	20	
			IGF	23	19	
RAS/RAF	88	MET	40	CTLA4	32	26
				mTor/PI3K	27	22
				PD1L	22	18
				ANGIO	20	16
				CDK4,6	21	17
	72		33	AURKA	17	14
			FGF	17	14	
			Repar. ADN	15	12	
			IGF	13	11	
			PARP	12	10	
RAS/RAF	88	CDK4,6	40	mTor/PI3K	32	26
				CTLA4	27	22
				AURKA	23	19
				MET	21	17
				PD1L	20	16
	72		33	Repar. ADN	20	16
			ANGIO	17	14	
			FGF	17	14	
			PARP	17	14	
			IGF	12	10	
mTor/PI3K	83	RAS/RAF	60	PD1L	34	28
				CTLA4	33	27
				CDK4,6	32	26
				AURKA	29	24
				Repar. ADN	28	23
	67		49	MET	27	22
			ANGIO	27	22	
			FGF	26	21	
			PARP	24	20	
			IGF	23	19	
CDK4,6	63	RAS/RAF	51	mTor/PI3K	34	28
				CTLA4	27	22
				ANGIO	24	20
				IGF	23	19
	51		41	MET	22	18
			AURKA	22	18	
			CDK4,6	20	16	

				PD1L	20	16
				FGF	19	15
				PARP	16	13
PD1L	63	mTor/PI3K	42	RAS/RAF	34	28
				CTLA4	25	20
				Repar. ADN	23	19
				CDK4,6	21	17
				ANGIO	21	17
				AURKA	20	16
	51		34	IGF	19	15
				FGF	18	15
				MET	16	13
				PARP	15	12
MEK	54	RAS/RAF	42	CTLA4	29	24
				PD1L	28	23
				mTor/PI3K	28	23
				CDK4,6	19	15
				ANGIO	19	15
	44		34	IGF	19	15
				AURKA	16	13
				FGF	16	13
				Repar. ADN	15	12
				parp	11	9
CDK4,6	60	mTor/PI3K	48	RAS/RAF	32	26
				AURKA	32	26
				Repar. ADN	32	26
				CTLA4	29	24
				parp	26	21
	49		39	FGF	23	19
				MET	22	18
				PD1L	21	17
				ANGIO	20	16
				IGF	15	12
MET	51	RAS/RAF	40	CTLA4	32	26
				mTor/PI3K	27	22
				PD1L	22	18
				ANGIO	21	17
				MEK	19	15
	41		33	AURKA	17	14
				FGF	17	14
				Repar. ADN	15	12
				IGF	13	11
				PARP	12	10
ANGIO	56	RAS/RAF	41	mTor/PI3K	27	22
				PD1L	24	20
				MET	20	16
				MEK	19	15
				AURKA	19	15
	46		33	IGF	17	14
				CDK4,6	16	13
				FGF	15	12
				Repar. ADN	14	11
				PARP	7	6

Tabla 7 Resumen de las combinaciones triples más frecuentes

Primer fárm.	NB	Segundo fárm.	NB	Tercer fárm.	Nb	%
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	PD1L	34	28
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	CTLA4	33	27
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	CDK4,6	32	26
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	AURKA	29	24
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	Reparac. ADN	28	23
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	ANGIO	27	22
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	MET	27	22
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	FGF	26	21
RAS/RAF	88	MET	40	CTLA4	32	26
RAS/RAF	88	CDK4,6	40	CTLA4	27	22
CDK4,6	63	RAS/RAF	51	ANGIO	24	20
CDK4,6	60	mTor/PI3K	48	AURKA	32	26
CDK4,6	60	mTor/PI3K	48	Reparac. ADN	32	26
CDK4,6	60	mTor/PI3K	48	CTLA4	29	24
CDK4,6	60	mTor/PI3K	48	PARP	26	21
MEK	54	RAS/RAF	42	CTLA4	29	24
MEK	54	RAS/RAF	42	PD1L	28	23
MEK	54	RAS/RAF	42	mTor/PI3K	28	23

Tabla 8 Resumen de las combinaciones más frecuentes que implican un inmunomodulador

Primer fárm.	NB	Segundo fárm.	NB	Tercer fárm.	Nb	%
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	PD1L	34	28
RAS/RAF	88	MET	40	PD1L	22	18
RAS/RAF	88	CDK4,6	40	PD1L	20	16
PD1L	63	mTor/PI3K	42	Reparac. ADN	23	19
PD1L	63	mTor/PI3K	42	CDK4,6	21	17
PD1L	63	mTor/PI3K	42	ANGIO	21	17
PD1L	63	mTor/PI3K	42	AURKA	20	16
PD1L	63	mTor/PI3K	42	IGF	19	15
PD1L	63	mTor/PI3K	42	FGF	18	15
PD1L	63	mTor/PI3K	42	MET	16	13
ANGIO	56	RAS/RAF	41	PD1L	24	20

Primer fárm.	NB	Segundo fárm.	NB	Tercer fárm.	Nb	%
RAS/RAF	88	mTor/PI3K	60	CTLA4	33	27
RAS/RAF	88	MET	40	CTLA4	32	26
RAS/RAF	88	CDK4,6	40	CTLA4	27	22
CDK4,6	63	RAS/RAF	51	CTLA4	27	22
PD1L	63	mTor/PI3K	42	CTLA4	25	20
MEK	54	RAS/RAF	42	CTLA4	29	24
CDK4,6	60	mTor/PI3K	48	CTLA4	29	24
MET	51	RAS/RAF	40	CTLA4	32	26

TABLA 9: Lista detallada de genes

Ruta	Símbolo	Id de gen	Nombre	Refseq
HER	EGF	1950	factor de crecimiento epidérmico	NM_001963
	TGFA	7039	factor de transformación del crecimiento, alfa	NM_003236
	AREG	374	anfiregulina	NM_001657
	EREG	2069	epiregulina	NM_001432
	HBEGF	1839	factor de crecimiento análogo a EGF de unión a heparina	NM_001945
	BTC	685	betacelulina	NM_001729
	NRG1	3084	neuregulina 1	AF176921; NM_004495
	NRG2	9542	neuregulina 2	ENST000005447 29; NM_013982
	NRG4	145957	neuregulina 4	NM_138573
	EGFR	1956	receptor del factor de crecimiento epidérmico	NM_201283; NM_201282; NM_005228
	ERBB2	2064	homólogo 2 de oncogén viral de leucemia eritroblástica aviar v-erb-b2	NM_001005862; AB025286
	ERBB3	2065	homólogo 3 de oncogén viral de leucemia eritroblástica aviar v-erb-b2	NM_001982; NM_001005915
ERBB4	2066	homólogo 4 de oncogén viral de leucemia eritroblástica aviar v-erb-b2	NM_005235	
CDK4,6	CDK4	1019	cinasa 4 dependiente de ciclina	NM_000075
	CDK6	1021	cinasa 6 dependiente de ciclina	NM_001259
	CCND1	595	ciclina D1	NM_053056

ES 2 686 549 T3

	CCND2	894	ciclina D2	NM_001759
	CCND3	896	ciclina D3	NM_001760
	CDKN2A	1029	inhibidor 2A de cinasa dependiente de ciclina	NM_058197; NM_000077
	CDKN2B	1030	inhibidor 2B de cinasa dependiente de ciclina	NM_004936
	CCNE1	898	ciclina E1	NM_001238
	CCNE2	9134	ciclina E2	NM_057749
	RB1	5925	retinoblastoma 1	NM_000321
PLK/AURK/kinesinas	PLK1	5347	cinasa de tipo polo 1	NM_005030
	AURKA	6790	cinasa aurora A	NM_198433
	BORA	79866	bora, activador de cinasa aurora A	NM_024808
	ILK	3611	cinasa ligada a integrina	NM_001014795
	KIF11	3832	miembro 11 de la familia de las kinesinas	NM_004523
ANGIOGENESIS	VEGFA	7422	factor de crecimiento endotelial vascular A	NM_001025370; NM_001025366
	VEGFB	7423	factor de crecimiento endotelial vascular B	NM_003377
	VEGFC	7424	factor de crecimiento endotelial vascular C	NM_005429
	VEGFD	2277	factor de crecimiento inducido por c-fos (factor de crecimiento endotelial vascular D)	NM_004469
	FLT1	2321	tirosina cinasa 1 afín a fms	NM_001160031; NM_002019
	KDR	3791	receptor con dominio inserto-cinasa (una tirosina cinasa de receptor de tipo III)	NM_002253
	FLT4	2324	tirosina cinasa 4 afín a fms	ENST000003768 68; NM_002020
	PDGFA	5154	polipéptido alfa de factor de crecimiento derivado de plaquetas	NM_002607; NM_033023
	PDGFB	5155	polipéptido beta de factor de crecimiento derivado de plaquetas	NM_002608
	PDGFRA	5156	receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, polipéptido alfa	NM_006206
	PDGFRB	5159	receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, polipéptido beta	NM_002609
Kit	3815	homólogo de oncogén viral de sarcoma felino v-kit Hardy-Zuckerman 4	NM_000222; NM_001093772	

ES 2 686 549 T3

ANGIOPOYETINAS	THBS1	7057	trombospondina 1	NM_003246
	TGFB1	7040	factor de transformación del crecimiento, beta 1	NM_000660
	ANGPT1	284	angiopoyetina 1	NM_001146
	ANGPT2	285	angiopoyetina 2	NM_001147
	ANGPTL1	9068	análogo 1 a angiopoyetina	NM_004673
	ANGPT4	51378	angiopoyetina 4	NM_015985
	TIE1	7075	tirosina cinasa con dominios 1 análogos a inmunoglobulina y análogos a EGF	NM_005424
	TEK	7010	TEK tirosina cinasa, endotelial	NM_000459
INMUNO-MODULADOR	CD274 o PDL1	29126	molécula CD274 ligando 1 de muerte celular programada	NM_014143
	PDCD1LG2	80380	ligando 2 de muerte celular programada 1	NM_025239
	PDCD1	5133	muerte celular programada 1	NM_005018
	CTLA4	1493	proteína 4 asociada a linfocito T citotóxico	NM_005214
	LAG3	3902	gen 3 de activación de linfocito	NM_002286
PI3K	PIK3CA	5290	fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-cinasa, subunidad catalítica alfa	NM_006218
	PIK3CB	5291	fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-cinasa, subunidad catalítica beta	NM_006219
	PIK3CD	5293	fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-cinasa, catalítica, subunidad catalítica delta	NM_005026
	PIK3CG	5294	fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-cinasa, subunidad catalítica gamma	NM_002649
	PIK3C2B	5287	fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-cinasa, subunidad catalítica tipo 2 beta	NM_002646; ENST00000367184
	PRKCB	5579	proteincinasa C, beta	NM_002738
	PRKCA	5578	proteincinasa C, alfa	NM_002737
	PIK3R1	5295	fosfoinositido-3-cinasa, subunidad reguladora 1 (alfa)	NM_181523
	PIK3R2	5296	fosfoinositido-3-cinasa, subunidad reguladora 2 (beta)	NM_005027
	PIK3R3	8503	fosfoinositido-3-cinasa, subunidad reguladora 3 (gamma)	NM_003629
MET	HGF	3082	factor de crecimiento de hepatocitos (hepapoyetina A; factor de difusión)	NM_001010934; NM_001010931
	MET	4233	protooncogén met	NM_000245

ES 2 686 549 T3

	AXL	558	tirosina cinasa de receptor AXL	NM_021913
	MST1R	4486	receptor estimulante de macrófagos 1 (tirosina cinasa afín a c-met)	NM_002447
MEK	MAP2K1	5604	proteincinasa cinasa 1 activada por mitógenos, E3 ubiquitina proteinligasa	NM_002755
	MAP2K2	5605	proteincinasa cinasa 2 activada por mitógenos	NM_030662
	MAP2K3	5606	proteincinasa cinasa 3 activada por mitógenos	NM_145109; ENST00000534743
	MAP2K4	6416	proteincinasa cinasa 4 activada por mitógenos	NM_003010
	MAP3K1	4214	proteincinasa cinasa cinasa 1 activada por mitógenos	NM_005921
	MAP3K2	10746	proteincinasa cinasa cinasa 2 activada por mitógenos	NM_006609
	MAP3K3	4215	proteincinasa cinasa cinasa 3 activada por mitógenos	NM_203351
	MAP3K4	4216	proteincinasa cinasa cinasa 4 activada por mitógenos	NM_005922; NM_006724
ERK	MAPK3	5595	proteincinasa 3 activada por mitógenos	NM_002746
	MAPK1	5594	proteincinasa 1 activada por mitógenos	NM_138957
	KSR1	8844	supresor de cinasa de ras 1	NM_014238
	MAPK11	5600	proteincinasa 11 activada por mitógenos	NM_002751
ANTI-APOPTOSIS	BCL2	596	célula B CLL/linfoma 2	NM_000633; NM_000657
	BCL2L1	598	análogo 1 a BCL2	NM_138578
	BIRC5	332	repetición IAP de baculovirus con contenido de 5	NM_001012271
	XIAP	331	inhibidor de apoptosis ligado al cromosoma X	NM_001167
	BAK1	578	antagonista/asesino 1 de BCL2	NM_001188
FGF	FGF1	2246	factor de crecimiento fibroblástico 1 (ácido)	NM_000800; NM_026696
	FGF2	2247	factor de crecimiento fibroblástico 2 (básico)	NM_002006
	FGF3	2248	factor de crecimiento fibroblástico 3	NM_005247
	FGF4	2249	factor de crecimiento fibroblástico 4	NM_002007
	FGF5	2250	factor de crecimiento fibroblástico 5	NM_004464; NM_033143
	FGF6	2251	factor de crecimiento fibroblástico 6	NM_020996

ES 2 686 549 T3

	FGF7	2252	factor de crecimiento fibroblástico 7	NM_002009
	FGF8	2253	factor de crecimiento fibroblástico 8 (inducido por andrógenos)	NM_033163
	FGF9	2254	factor de crecimiento fibroblástico 9	NM_002010
	FGF10	2255	factor de crecimiento fibroblástico 10	NM_004465
	FGF11	2256	factor de crecimiento fibroblástico 11	NM_004112
	FGF12	2257	factor de crecimiento fibroblástico 12	NM_004113
	FGF13	2258	factor de crecimiento fibroblástico 13	NM_004114
	FGF14	2259	factor de crecimiento fibroblástico 14	NM_175929
	FGFR1	2260	receptor 1 del factor de crecimiento fibroblástico	ENST00000496296; NM_023110; NM_001174066
	FGFR2	2263	receptor 2 del factor de crecimiento fibroblástico	ENST00000359354; NM_022970
	FGFR3	2261	receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico	NM_000142
	FGFR4	2264	receptor 4 del factor de crecimiento fibroblástico	NM_213647
mTOR- AKT- PTEN-	mTor	2475	diana mecanicista de rapamicina (serina/treonina cinasa)	NM_004958
	AKT1	207	homólogo 1 de oncogén viral de timoma múrido v-akt	NM_005163
	AKT2	208	homólogo 2 de oncogén viral de timoma múrido v-akt	NM_001626
	PTEN	5728	homólogo de fosfatasa y tensina	NM_000314
Moduladores MTKPT	TSC1	7248	esclerosis tuberosa 1	NM_00368; ENST00000403810
	TSC2	7249	esclerosis tuberosa 2	NM_000548; NM_001077183
	STK11	6794	serina/treonina cinasa 11	NM_000455
	PIM1	5292	oncogén pim-1	NM_002648
	PIM2	11040	oncogén pim-2	NM_006875
	PIM3	415116	oncogén pim-3	NM_001001852
RAS	KRAS	3845	homólogo de oncogén viral de sarcoma de rata Kirsten	NM_033360; NM_004985
	NRAS	4893	homólogo de oncogén viral RAS (v-ras) de neuroblastoma	NM_002524
	HRAS	3265	homólogo de oncogén viral de sarcoma de rata Harvey	NM_005343

ES 2 686 549 T3

RAF	RAF1	5894	homólogo 1 de oncogén viral de leucemia mûrida v-raf-1	NM_002880
	BRAF	673	homólogo B de oncogén viral de sarcoma mûrido v-raf	NM_04333
TELOMERASA	TERT	7015	telomerasa transcriptasa inversa	NM_198253
	TERC	7012	componente de ARN de telomerasa	NM_001566
	TEP1	7011	proteína 1 asociada a telomerasa	NM_007110
	HSP90AA1	3320	proteína de choque térmico 90kDa alfa, clase A miembro 1	NM_001017963; NM_005348
	DKC1	1736	disqueratosis congénita 1, disquerina	NM_001363
	PTGES3	10728	prostaglandina E sintasa 3	NM_006601
IGF & Warburg	IGF1	3479	factor de crecimiento análogo a la insulina 1 (sometomedina C)	NM_000618
	IGF2	3481	factor de crecimiento análogo a la insulina 2 (sometomedina A)	NM_000612
	IGF1R	3480	receptor del factor de crecimiento análogo a la insulina 1	NM_000875
	IGF2R	3482	receptor del factor de crecimiento análogo a la insulina 2	NM_000876
	INSR	3643	receptor de insulina	NM_000208
	IRS1	3667	sustrato 1 de receptor de insulina	NM_005544
	PKM	5315	piruvatocinasa, músculo	NM_001206796.1
WNT	CDH1	999	cadherina 1, tipo 1, E-cadherina (epitelial)	NM_004360
	CTNNA1	1495	catenina (proteína asociada a cadherina), alfa 1, 102 kDa	NM_001903
	CTNNB1	1499	catenina (proteína asociada a cadherina), beta 1, 88 kDa	NM_001904; NM_001098210
	WNT 1	7471	familia de sitio de integración de MMTV de tipo wingless, miembro 1	NM_005430
	FZD1	8321	receptor 1 de clase frizzled	NM_003505
	WNT5A	7474	familia de sitio de integración de MMTV de tipo wingless, miembro 5A	NM_003392
	WNT5B	81029	familia de sitio de integración de MMTV de tipo wingless, miembro 5B	NM_030775
	FZD5	7855	receptor 5 de clase frizzled	NM_003468
	WIF1	11197	factor inhibidor 1 de WNT	NM_007191
DKK1	22943	inhibidor 1 de ruta de señalización de WNT dickkopf	NM_012242	
PARP	PARP1	142	poli (ADP ribosa) polimerasa 1	NM_001618; ENST00000366790

ES 2 686 549 T3

	BRCA1	672	cáncer de mama 1, prematuro	NM_007300
	XRCC1	7515	reparación rayos X que complementa reparación defectuosa en células 1 de hámster chino	NM_006297
	RAD54L	8438	análogo a RAD54 (<i>S. cerevisiae</i>)	NM_003579
	RAD54B	25788	homólogo B de RAD54 (<i>S. cerevisiae</i>)	NM_012415; NM_001205262
	ATM	472	ataxia-telangiectasia mutada	NM_000051; ENST00000389511
	ATR	545	ataxia-telangiectasia y Rad3 afín	NM_001184
	CHEK1	1111	punto de control cinasa 1	NM_001114121
	CHEK2	11200	punto de control cinasa 2	NM_145862; NM_001005735
	WEE1	7465	WEE1 G2 punto de control cinasa	NM_003390
HDAC	HDAC1	3065	histona deacetilasa 1	NM_004964
	HDAC2	3066	histona deacetilasa 2	NM_001527
	HDAC3	8841	histona deacetilasa 3	NM_003883
	HDAC4	9759	histona deacetilasa 4	NM_006037
	HDAC5	10014	histona deacetilasa 5	NM_001015053
JAK-STAT	JAK1	3716	Janus cinasa 1	NM_002227
	JAK2	3717	Janus cinasa 2	NM_004972
	STAT1	6772	transductor de señal y activador de la transcripción 1, 91 kDa	NM_139266
	STAT2	6773	transductor de señal y activador de la transcripción 2, 113 kDa	NM_005419
	STAT3	6774	transductor de señal y activador de la transcripción 3 (factor de respuesta de fase aguda)	NM_213662
	SOCS1	8651	supresor de citosina señalización 1	NM_003745
HEDGEHOG	SHH	6469	sonic hedgehog	NM_000193
	PTCH1	5727	patched 1	NM_001083602; ENST00000375290
	SMO	6608	smoothened, receptor de clase frizzled	NM_005631
	STK36	27148	serina/treonina cinasa 36	NM_015690
	PRKACA	5566	proteincinasa, dependiente de cAMP, catalítica, alfa	NM_002730

ES 2 686 549 T3

	SUFU	51684	supresor de homólogo fusionado (Drosophila)	NM_016169; NM_001178133
	GLI1	2735	dedo de cinc 1 de familia GLI	NM_005269
REPARACIÓN DE ADN	ERCC1	2067	reparación por escisión grupo 1 de complementación cruzada	NM_202001
	RAD52	5893	homólogo de RAD52 (S. cerevisiae)	NM_134424; ENST00000545967
	XRCC4	7518	reparación rayos X que complementa reparación defectuosa en células 4 de hámster chino	NM_022550
	RAD51	5888	recombinasa RAD51	NM_002875
	BRCA1	672	cáncer de mama 1, prematuro	NM_007300
	NEDD8	4738	expresada en células neurales precursoras, con regulación negativa de desarrollo 8	NM_006156
	NAE1	8883	subunidad 1 enzima E1 activadora de NEDD8	NM_001018159
NOTCH	NOTCH1	4851	notch 1	NM_017617
	Adam17	6868	dominio 17 de ADAM metalopeptidasa	NM_003183
	PSEN1	5663	presenilina 1	NM_000021; ENST00000394157
	NCSTN	23385	nicastrina	NM_015331
	JAG1	182	jagged 1	NM_000214
	SRRT	51593	homólogo de molécula efectora de ARN de serrate (Arabidopsis)	NM_001128853; NM_015908; NM_001128854
	APH1A	51107	subunidad de gamma secretasa APH1A	NM_016022; NM_001077628
Otros	ROS1	6098	oncogén 1 c-ros, tirosina cinasa de receptor	ENST00000403284; NM_002944
	ALK	238	linfoma anaplásico tirosina cinasa de receptor	NM_004304
	RET	5979	protooncogén ret	NM_020630 NM_020975
	UBA1	7317	enzima activadora 1 de modificador análogo a la ubiquitina	NM_003334

TABLA 10: Lista de mutaciones génicas

BRAF

Nucleótido	Proteína	
c.1799 T>W	p.Val600Glu	V600E
c.1798 G>R c.1799 T>W	p.Val600Lys	V600K
c.1799 T>W c.1800G>R	p.Val600Glu	V600E
c.1780 G>R	p.Asp594Asn	D594N

EGFR

Nucleótido	Proteína		Efecto en inhibidores de EGFR
c.2156G>C	p.Gly719Ala	G719A	Sensibilidad
c.2155 G>K	p.Gly719Cys	G719C	Sensibilidad
c.2117 T>Y	p.Ile706Thr	I706T	Sensibilidad
c.2125 G>R	p.Glu709Lys	E709K	Sensibilidad
c.2126 A>M	p.Glu709Ala	E709A	Sensibilidad
c.2174 C>Y	p.Thr725Met	T725M	Sensibilidad
c.2165C>M	p.Ala722Glu	A722E	Sensibilidad
c.2235_2249 del	p.Glu746_Ala750del	Delección E746-A750	Sensibilidad
c.2236_2250 del	p.Glu746_Ala750del	Delección E746-A750	Sensibilidad
c.2240_2254del	p.Leu747_Thr751del	Delección L747-T751	Sensibilidad
c.2240_2257 del	p.Leu747_Pro753delinsSer	Delección L747-P753 Inserción S	Sensibilidad
c.2237_2251del	p.Glu746_Thr751delinsAla	Delección E746-T751 Inserción A	Sensibilidad
c.2239_2248delinsC	p.Leu747_Ala750delinsPro	Delección L747-A750 Inserción P	Sensibilidad
c.2239_2251delinsC	p.Leu747_Thr751delinsPro	Delección L747-T751	Sensibilidad

ES 2 686 549 T3

		Inserción P	
c.2237_2255 delinsT	p.Glu746_Ser752delinsVal	Delección E746-S752 Inserción V	Sensibilidad
c.2214_2231dup	p.Ile740_Lys745dup	Duplicación 1740-K745	Sensibilidad
c.2254_2277 del	p.Ser752_Ile759del	Delección S752-I759	Sensibilidad
c.2219_2236dup	p.Lys745_Glu746insValProValAlalleLys	K745-E746 Inserción VPVAIK	Sensibilidad
c.2277 C>S	p.Ile759Met	I759M	Sensibilidad
c.2239_2256delinsCAA	p.Leu747_Ser752delinsGln	Delección L747-S752 Inserción Q	Sensibilidad
c.2369C>Y	p.Thr790Met	T790M	Resistencia
c.2317_2318insACC	p.His773dup	Duplicación H773	Resistencia
c.2317_2318ins12	p.Pro772_His773insLeuGlyAsnPro	P772-H773 Inserción LGNP	Resistencia
c.2315_2326dup	p.Pro772_Cys775dup	Duplicación P772-C775	Resistencia
c.2300_2308 dup	p.Ala767_Val769dup	Duplicación A767-V769	Resistencia
c.2303_2311 dup	p.Ser768_Asp770dup	Duplicación S768-D770	Resistencia
c.2303_2311dup	p.Ser768_Asp770dup	Duplicación S768-D770	Resistencia
c.2335G>T	p.Gly779Cys	G779C	Resistencia
c.2573 T>K	p.Leu858Arg	L858R	Sensibilidad
c.2582 T>W	p.Leu861Gln	L861Q	Sensibilidad

KRAS-NRAS

Nucleótido	Proteína	
c.34 G>K	p.Gly12Cys	G12C
c.35 G>R	p.Gly12Asp	G12D
c.35 G>K	p.Gly12Val	G12V
c.35 G>S	p.Gly12Ala	G12A
c.34 G>R	p.Gly12Ser	G12S
c.34 G>S	p.Gly12Arg	G12R
c.38 G>R	p.Gly13Asp	G13D
c.37 G>K	p.Gly13Cys	G13C
c.182 A>W	p.Gln61Leu	Q61L
c.182 A>R	p.Gln61Arg	Q61R
c.183 A>M	p.Gln61His	Q61H
c.176 C>S	p.Ala59Gly	A59G
c.175 G>R	p.Ala59Thr	A59T
c.176 C>M	p.Ala59Glu	A59E

ERBB2

Nucleótido	Proteína	
c.2313_2324dup	p.Tyr772_Ala775dup	Duplicación Y772-A775
c.2318_2319insGATGGCATACT	p.Tyr772_Ala775dup	Duplicación Y772-A775
c.2326_2327insTGT	p.Gly776delinsValCys	Deleción G776 Inserción VC
c.2331_2339dup	p.Gly778_Pro780dup	Duplicación G778-P780

5 *PIK3CA*

Nucleótido	Proteína	
c.1624 G>R	p.Glu542Lys	E542K
c.1633G>R	p.Glu545Lys	E545K
c.3140A>R	p.His1047Arg	H1047R
c.3140A>W	p.His1047Leu	H1047L
c.2959 G>R	p.Ala987Thr	A987T
c.3052G>A	p.Asp1018Asn	D1018N
c.3080 C>Y	p.Ala1027Val	A1027V
c.3131A>R	p.Asn1044Ser	N1044S

TABLA 11: Lista de ARNmi

Ruta	Símbolo	ID gen	ARNmi
HER	EGF	1950	hsa-miR-4673; hsa-miR-485-5p; hsa-miR-647 ; hsa-miR-4742-5p ; hsa-miR-4797-5p
	TGFA	7039	hsa-miR-3147; hsa-miR-1178; hsa-miR-626; hsa-miR-148a; hsa-miR-1182
	AREG	374	hsa-miR-517a ; hsa-miR-34c-5p ; hsa-miR-4724-3p ; hsa-miR-556-5p ; hsa-miR-517b
	EREG	2069	hsa-miR-4713-5p ; hsa-miR-4645-5p ; hsa-miR-130a ; hsa-miR-3661 ; hsa-miR-192
	HBEGF	1839	hsa-miR-4736; hsa-miR-1207-5p; hsa-miR-4710; hsa-miR-3160-5p; hsa-miR-1271
	BTC	685	hsa-miR-4715-3p; hsa-miR-1200; hsa-miR-4661-5p; hsa-miR-934; hsa-miR-488
	NRG1	3084	hsa-miR-4632; hsa-miR-1203; hsa-miR-552; hsa-miR-4736; hsa-miR-183
	NRG2	9542	hsa-miR-3196; hsa-miR-3934; hsa-miR-4746-5p; hsa-miR-296-5p; hsa-miR-4665-5p
	NRG4	145957	hsa-miR-608; hsa-miR-1301; hsa-miR-4704-3p; hsa-miR-516b; hsa-miR-3681;
	EGFR	1956	hsa-miR-4417; hsa-miR-608; hsa-miR-885-3p; hsa-miR-4474-3p; hsa-miR-7;
	ERBB2	2064	hsa-miR-331-3p; hsa-miR-4650-5p; hsa-miR-1972; hsa-miR-4533; hsa-miR-1296;
	ERBB3	2065	hsa-miR-3199; hsa-miR-4505; hsa-miR-1287; hsa-miR-3153; hsa-miR-4290;
ERBB4	2066	hsa-miR-4469; hsa-miR-193a-3p; hsa-miR-642a; hsa-miR-3907; hsa-miR-3187-3p;	
CDK4,6	CDK4	1019	hsa-miR-4747-5p; hsa-miR-198; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-765; hsa-miR-4280;
	CDK6	1021	hsa-miR-3680; hsa-miR-3158-3p; hsa-miR-621; hsa-miR-644; hsa-miR-4252;
	CCND1	595	hsa-miR-4707-3p; hsa-miR-3170; hsa-miR-1193; hsa-miR-4740-3p; hsa-miR-4632;
	CCND2	894	hsa-miR-1468; hsa-miR-103b; hsa-miR-1205; hsa-miR-3065-3p; hsa-miR-4718;
	CCND3	896	hsa-miR-4701-5p; hsa-miR-4739; hsa-miR-138; hsa-miR-4749-5p; hsa-miR-3154;
	CDKN2A,	1029	hsa-miR-663b; hsa-miR-675; hsa-miR-663; hsa-miR-1291; hsa-miR-621;
	CDKN2B	1030	hsa-miR-4308; hsa-miR-718; hsa-miR-1914; hsa-miR-451; hsa-miR-346;
	CCNE1	898	hsa-miR-16; hsa-miR-874; hsa-miR-146b-3p; hsa-miR-4524; hsa-miR-3190;
	CCNE2	9134	hsa-miR-449a; hsa-miR-370; hsa-miR-4460; hsa-miR-30b; hsa-miR-485-5p;
PLK / AUR K / Kline	RB1	5925	hsa-miR-4703-5p; hsa-miR-4801; hsa-miR-4432; hsa-miR-7; hsa-miR-525-5p;
	PLK1	5347	hsa-miR-296-5p; hsa-miR-4660; hsa-miR-3665; hsa-miR-3166; hsa-miR-4778-5p;
	AURKA	6790	hsa-miR-3941; hsa-miR-4655-5p; hsa-miR-4756-5p; hsa-miR-3616-3p; hsa-miR-

			4757-5p;
	BORA	79866	hsa-miR-532-3p; hsa-miR-3162-3p; hsa-miR-4713-5p; hsa-miR-4758-3p; hsa-miR-3189-5p;
	ILK	3611	hsa-miR-1908; hsa-miR-4505; hsa-miR-744; hsa-miR-4425; hsa-miR-3150a-3p;
	KIF11	3832	
ANGIOGÈNESIS	VEGFA	7422	hsa-miR-3668; hsa-miR-939; hsa-miR-29a; hsa-miR-339-5p; hsa-miR-16;
	VEGFB	7423	hsa-miR-2467-3p; hsa-miR-4649-3p; hsa-miR-4687-3p; hsa-miR-193a-5p; hsa-miR-1275;
	VEGFC	7424	hsa-miR-711; hsa-miR-3688-5p; hsa-miR-4687-3p; hsa-miR-128; hsa-miR-4318;
	VEGFD	2277	hsa-miR-320e; hsa-miR-135a; hsa-miR-7; hsa-miR-1184; hsa-miR-513b;
	FLT1	2321	hsa-miR-148a; hsa-miR-5095; hsa-miR-335; hsa-miR-615-3p; hsa-miR-149;
	KDR	3791	hsa-miR-4435; hsa-miR-665; hsa-miR-370; hsa-miR-136; hsa-miR-138;
	FLT4	2324	hsa-miR-4707-3p; hsa-miR-2861; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-2467-3p; hsa-miR-4783-5p;
	PDGFA	5154	hsa-miR-4690-5p; hsa-miR-3917; hsa-miR-4706; hsa-miR-4768-5p; hsa-miR-412;
	PDGFB	5155	hsa-miR-3202; hsa-miR-1909; hsa-miR-3689d; hsa-miR-4271; hsa-miR-625;
	PDGFRA	5156	hsa-miR-3691-3p; hsa-miR-4471; hsa-miR-34a; hsa-miR-663b; hsa-miR-3117-3p;
	PDGFRB	5159	hsa-miR-1915; hsa-miR-4292; hsa-miR-4731-5p; hsa-miR-637; hsa-miR-486-3p;
	Kit	3815	hsa-miR-4254; hsa-miR-671-5p; hsa-miR-1193; hsa-miR-222; hsa-miR-4485;
ANGIOPOYETINAS	THBS1	7057	hsa-miR-3074-5p; hsa-miR-4786-3p; hsa-miR-3177-5p; hsa-miR-634; hsa-miR-4443;
	TGFB1	7040	hsa-miR-3196; hsa-miR-663; hsa-miR-296-5p; hsa-miR-3943; hsa-miR-3183;
	ANGPT1	284	hsa-miR-153; hsa-miR-4643; hsa-miR-4755-5p; hsa-miR-4789-3p; hsa-miR-3682-3p;
	ANGPT2	285	hsa-miR-135a; hsa-miR-1182; hsa-miR-513c; hsa-miR-597; hsa-miR-4251;
	ANGPTL1	9068	hsa-miR-3688-5p; hsa-miR-586; hsa-miR-4480; hsa-miR-544; hsa-miR-194;
	ANGPT4	51378	hsa-miR-296-5p; hsa-miR-4690-3p; hsa-miR-422a; hsa-miR-431; hsa-miR-665;
	TIE1	7075	hsa-miR-3151; hsa-miR-4447; hsa-miR-4723-5p; hsa-miR-486-3p; hsa-miR-4287;
	TEK	7010	hsa-miR-4713-5p; hsa-miR-300; hsa-miR-4690-3p; hsa-miR-150; hsa-miR-148a;
INMUNO-MODULADOR	CD274 or PDL1	29126	hsa-miR-4443; hsa-miR-3117-3p; hsa-miR-138; hsa-miR-339-5p; hsa-miR-1273;
	PDCD1LG2	80380	hsa-miR-20a; hsa-miR-548an; hsa-miR-4661-5p; hsa-miR-3133; hsa-miR-3910;
	PDCD1	5133	hsa-miR-4290; hsa-miR-1291; hsa-miR-4763-5p; hsa-miR-2861; hsa-miR-661;
	CTLA4	1493	hsa-miR-324-5p; hsa-miR-502-5p; hsa-miR-4254; hsa-miR-3121-5p; hsa-miR-1587;
	LAG3	3902	hsa-miR-4515; hsa-miR-1269; hsa-miR-4529-3p; hsa-miR-4270; hsa-miR-628-5p;
PI3K	PIK3CA	5290	hsa-miR-4450; hsa-miR-4529-3p; hsa-miR-302d; hsa-miR-3910; hsa-miR-490-5p;
	PIK3CB	5291	
	PIK3CD	5293	hsa-miR-4537; hsa-miR-2355-5p; hsa-miR-523; hsa-miR-7; hsa-miR-484;
	PIK3CG	5294	hsa-miR-370; hsa-miR-3135b; hsa-miR-1976; hsa-miR-1276; hsa-miR-3672;
	PIK3C2B	5287	hsa-miR-361-3p; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-4740-3p; hsa-miR-3612; hsa-miR-4314;
	PRKCB	5579	hsa-miR-4691-5p; hsa-miR-448; hsa-miR-7; hsa-miR-668; hsa-miR-27a;
	PRKCA	5578	hsa-miR-4757-5p; hsa-miR-4685-5p; hsa-miR-4706; hsa-miR-1275; hsa-miR-4525;
	PIK3R1	5295	hsa-miR-4789-3p; hsa-miR-4789-5p; hsa-miR-4646-3p; hsa-miR-1184; hsa-miR-4660;
	PIK3R2	5296	hsa-miR-4723-5p; hsa-miR-3180; hsa-miR-4447; hsa-miR-3960; hsa-miR-3151;
PIK3R3	8503	hsa-miR-4725-3p; hsa-miR-4435; hsa-miR-4715-5p; hsa-miR-2115; hsa-miR-4313;	
MET	HGF	3082	hsa-miR-4520a-3p; hsa-miR-764; hsa-miR-4716-3p; hsa-miR-1288; hsa-miR-4710;
	MET	4233	hsa-miR-3074-5p; hsa-miR-2682; hsa-miR-34c-5p; hsa-miR-182; hsa-miR-1269b;
	AXL	558	hsa-miR-3142; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-924; hsa-miR-3689c; hsa-miR-432;
	MST1R	4486	hsa-miR-296-5p; hsa-miR-218; hsa-miR-1286; hsa-miR-3126-5p; hsa-miR-4284;

ES 2 686 549 T3

MEK	MAP2K1	5604	hsa-miR-4323; hsa-miR-4423-3p; hsa-miR-758; hsa-miR-34a; hsa-miR-15b;
	MAP2K2	5605	hsa-miR-1181; hsa-miR-1207-3p; hsa-miR-744; hsa-miR-663; hsa-miR-4786-5p;
	MAP2K3	5606	hsa-miR-4313; hsa-miR-3151; hsa-miR-4283; hsa-miR-4540; hsa-miR-4270;
	MAP2K4	6416	hsa-miR-4663; hsa-miR-25; hsa-miR-3065-3p; hsa-miR-4649-5p; hsa-miR-627;
	MAP3K1	4214	hsa-miR-4286; hsa-miR-1225-3p; hsa-miR-4703-3p; hsa-miR-544; hsa-miR-887;
	MAP3K2	10746	hsa-miR-519d; hsa-miR-651; hsa-miR-587; hsa-miR-34c-3p; hsa-miR-2909;
	MAP3K3	4215	hsa-miR-661; hsa-miR-1225-3p; hsa-miR-544b; hsa-miR-3922-3p; hsa-miR-4505;
	MAP3K4	4216	hsa-miR-1204; hsa-miR-3129-5p; hsa-miR-5047; hsa-miR-3691-3p; hsa-miR-3064-3p;
ERK	MAPK3	5595	hsa-miR-4270; hsa-miR-486-3p; hsa-miR-483-5p; hsa-miR-608; hsa-miR-1291;
	MAPK1	5594	hsa-miR-4667-5p; hsa-miR-4459; hsa-miR-4271; hsa-miR-4799-5p; hsa-miR-2110;
	KSR1	8844	hsa-miR-331-3p; hsa-miR-4440; hsa-miR-4291; hsa-miR-4660; hsa-miR-876-3p;
	MAPK11	5600	hsa-miR-4640-3p; hsa-miR-296-5p; hsa-miR-4292; hsa-miR-4532; hsa-miR-4685-5p;
ANTI- APOPTOSIS	BCL2	596	hsa-miR-448; hsa-miR-4691-3p; hsa-miR-3199; hsa-miR-3943; hsa-miR-342-3p;
	BCL2L1	598	hsa-miR-4447; hsa-miR-608; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-4649-3p; hsa-miR-4700-5p;
	BIRC5	332	hsa-miR-542-3p; hsa-miR-3940-3p; hsa-miR-4660; hsa-miR-1225-3p; hsa-miR-1273;
	XIAP	331	hsa-miR-377; hsa-miR-3150a-3p; hsa-miR-3175; hsa-miR-5095; hsa-miR-3664-5p;
	BAK1	578	hsa-miR-4419a; hsa-miR-125b; hsa-miR-4667-5p; hsa-miR-1909; hsa-miR-4739;
FGF	FGF1	2246	hsa-miR-4297; hsa-miR-3155; hsa-miR-1909; hsa-miR-566; hsa-miR-2355-5p;
	FGF2	2247	hsa-miR-195; hsa-miR-4524; hsa-miR-503; hsa-miR-646; hsa-miR-3607-5p;
	FGF3	2248	hsa-miR-3173-5p; hsa-miR-4487; hsa-miR-760; hsa-miR-4722-3p; hsa-miR-4758-3p;
	FGF4	2249	hsa-miR-4671-5p; hsa-miR-3679-3p; hsa-miR-4290; hsa-miR-361-3p; hsa-miR-767-5p;
	FGF5	2250	hsa-miR-4435; hsa-miR-4655-5p; hsa-miR-4288; hsa-miR-4463; hsa-miR-4704-3p;
	FGF6	2251	hsa-miR-4677-3p; hsa-miR-548q; hsa-miR-138; hsa-miR-639; hsa-miR-1322;
	FGF7	2252	hsa-miR-4762-5p; hsa-miR-486-5p; hsa-miR-195; hsa-miR-3920; hsa-miR-1253;
	FGF8	2253	hsa-miR-3120-3p; hsa-miR-545; hsa-miR-491-5p; hsa-miR-361-3p; hsa-miR-4720-5p;
	FGF9	2254	hsa-miR-1273c; hsa-miR-140-5p; hsa-miR-423-3p; hsa-miR-3157-5p; hsa-miR-3683;
	FGF10	2255	
	FGF11	2256	hsa-miR-4667-3p; hsa-miR-4469; hsa-miR-3192; hsa-miR-3661; hsa-miR-3649;
	FGF12	2257	hsa-miR-4747-5p; hsa-miR-3202; hsa-miR-4533; hsa-miR-4633-3p; hsa-miR-197;
	FGF13	2258	hsa-miR-1262; hsa-miR-3675-5p; hsa-miR-1185; hsa-miR-512-3p; hsa-miR-4421;
	FGF14	2259	hsa-miR-4663; hsa-miR-188-3p; hsa-miR-4299; hsa-miR-4690-5p; hsa-miR-4691-3p;
	FGFR1	2260	hsa-miR-4530; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-515-3p; hsa-miR-1208; hsa-miR-4667-5p;
	FGFR2	2263	hsa-miR-515-5p; hsa-miR-3177-3p; hsa-miR-423-3p; hsa-miR-4789-3p; hsa-miR-3675-5p;
	FGFR3	2261	hsa-miR-296-5p; hsa-miR-4793-3p; hsa-miR-4746-3p; hsa-miR-3918; hsa-miR-1291;
FGFR4	2264	hsa-miR-3177-3p; hsa-miR-4726-5p; hsa-miR-1225-3p; hsa-miR-378g; hsa-miR-564;	
mTOR -AKT- PTEN-	mTor	2475	hsa-miR-767-3p; hsa-miR-4762-3p; hsa-miR-496; hsa-miR-1233; hsa-miR-1229;
	AKT1	207	hsa-miR-1915; hsa-miR-4721; hsa-miR-3162-3p; hsa-miR-4738-5p; hsa-miR-4723-5p;
	AKT2	208	hsa-miR-4716-3p; hsa-miR-29b; hsa-miR-4278; hsa-miR-3943; hsa-miR-3065-3p;
	PTEN	5728	hsa-miR-642b; hsa-miR-486-5p; hsa-miR-148a; hsa-miR-3944-5p; hsa-miR-3691-5p;
Modulador es MTKpT	TSC1	7248	hsa-miR-130a; hsa-miR-1537; hsa-miR-637; hsa-miR-3141; hsa-miR-3684;
	TSC2	7249	hsa-miR-4420; hsa-miR-654-3p; hsa-miR-4722-5p; hsa-miR-615-5p; hsa-miR-3922-5p;
	STK11	6794	hsa-miR-663; hsa-miR-744; hsa-miR-4723-5p; hsa-miR-3960; hsa-miR-615-5p;

ES 2 686 549 T3

	PIM1	5292	hsa-miR-4749-3p; hsa-miR-761; hsa-miR-3689a-3p; hsa-miR-331-3p; hsa-miR-4436b-3p;
	PIM2	11040	hsa-miR-361-3p; hsa-miR-4532; hsa-miR-3654; hsa-miR-4645-5p; hsa-miR-4768-3p;
	PIM3	415116	hsa-miR-3195; hsa-miR-4697-5p; hsa-miR-654-5p; hsa-miR-4467; hsa-miR-637;
RAS	KRAS	3845	hsa-miR-3923; hsa-miR-4323; hsa-miR-4447; hsa-miR-513a-5p; hsa-miR-548ag;
	NRAS	4893	hsa-miR-502-5p; hsa-miR-1296; hsa-miR-1324; hsa-miR-3120-3p; hsa-miR-4271;
	HRAS	3265	hsa-miR-3667-3p; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-4292; hsa-miR-4532; hsa-miR-663;
RAF	RAF1	5894	hsa-miR-1291; hsa-miR-7; hsa-miR-3126-5p; hsa-miR-296-5p; hsa-miR-764;
	BRAF	673	hsa-miR-617; hsa-miR-2110; hsa-miR-3977; hsa-miR-1182; hsa-miR-1289;
TELOMERASA	TERT	7015	hsa-miR-4650-5p; hsa-miR-491-5p; hsa-miR-4651; hsa-miR-3687; hsa-miR-4292;
	TERC	7012	
	TEP1	7011	hsa-miR-1911; hsa-miR-3132; hsa-miR-136; hsa-miR-2861; hsa-miR-31;
	HSP90AA1	3320	hsa-miR-4753-5p; hsa-miR-632; hsa-miR-519e; hsa-miR-3679-3p; hsa-miR-134;
	DKC1	1736	hsa-miR-3194-3p; hsa-miR-621; hsa-miR-3620; hsa-miR-646; hsa-miR-4279;
	PTGES3	10728	hsa-miR-3189-5p; hsa-miR-3135; hsa-miR-4266; hsa-miR-3678-3p; hsa-miR-4286;
IGF & Warburg	IGF1	3479	hsa-miR-483-3p; hsa-miR-1275; hsa-miR-4435; hsa-miR-488; hsa-miR-625;
	IGF2	3481	hsa-miR-4447; hsa-miR-491-5p; hsa-miR-210; hsa-miR-3191; hsa-miR-3144-5p;
	IGF1R	3480	hsa-miR-4746-3p; hsa-miR-4784; hsa-miR-4763-3p; hsa-miR-4327; hsa-miR-3157-5p;
	IGF2R	3482	hsa-miR-4667-3p; hsa-miR-653; hsa-miR-4707-3p; hsa-miR-4736; hsa-miR-548an;
	INSR	3643	hsa-miR-2467-5p; hsa-miR-3975; hsa-miR-3188; hsa-miR-4707-3p; hsa-miR-4290;
	IRS1	3667	hsa-miR-660; hsa-miR-541; hsa-miR-4462; hsa-miR-544b; hsa-miR-183;
	PKM2	5315	hsa-miR-762; hsa-miR-625; hsa-miR-612; hsa-miR-4675; hsa-miR-4665-5p;
WNT	CDH1	999	hsa-miR-4640-3p; hsa-miR-4711-5p; hsa-miR-3689c; hsa-miR-2355-5p; hsa-miR-1296;
	CTNNA1	1495	hsa-miR-1288; hsa-miR-4440; hsa-miR-4515; hsa-miR-4705; hsa-miR-9;
	CTNNB1	1499	hsa-miR-3688-5p; hsa-miR-3162-3p; hsa-miR-4776-5p; hsa-miR-4496; hsa-miR-3619-3p;
	WNT 1	7471	hsa-miR-4488; hsa-miR-4784; hsa-miR-4695-5p; hsa-miR-4644; hsa-miR-4689;
	FZD1	8321	hsa-miR-4269; hsa-miR-4769-5p; hsa-miR-1275; hsa-miR-1324; hsa-miR-4279;
	WNT5A	7474	hsa-miR-2110; hsa-miR-4691-5p; hsa-miR-876-5p; hsa-miR-3127-3p; hsa-miR-4656;
	WNT5B	81029	hsa-miR-4316; hsa-miR-4258; hsa-miR-2909; hsa-miR-1296; hsa-miR-486-3p;
	FZD5	7855	hsa-miR-296-5p; hsa-miR-3943; hsa-miR-188-3p; hsa-miR-3661; hsa-miR-3672;
	WIF1	11197	hsa-miR-1972; hsa-miR-3938; hsa-miR-548v; hsa-miR-140-3p; hsa-miR-3977;
DKK1	22943	hsa-miR-493; hsa-miR-4639-3p; hsa-miR-4727-5p; hsa-miR-4678; hsa-miR-934;	
PARP	PARP1	142	hsa-miR-891b; hsa-miR-4536; hsa-miR-4451; hsa-miR-555; hsa-miR-7;
	BRCA1	672	hsa-miR-615-5p; hsa-miR-3667-3p; hsa-miR-4446-3p; hsa-miR-760; hsa-miR-4656;
	XRCC1	7515	hsa-miR-589; hsa-miR-4477a;
	RAD54L	8438	hsa-miR-4713-5p; hsa-miR-1225-3p; hsa-miR-3918; hsa-miR-3667-3p; hsa-miR-1291;
	RAD54B	25788	hsa-miR-587; hsa-miR-4268; hsa-miR-548s; hsa-miR-3926; hsa-miR-1;
	ATM	472	hsa-miR-892b; hsa-miR-193a-3p; hsa-miR-4735-3p; hsa-miR-4736; hsa-miR-4262;
	ATR	545	hsa-miR-3613-5p; hsa-miR-383; hsa-miR-4760-5p; hsa-miR-140-3p; hsa-miR-586;
	CHEK1	1111	hsa-miR-2355-5p; hsa-miR-541; hsa-miR-1286; hsa-miR-4733-3p; hsa-miR-16;
	CHEK2	11200	hsa-miR-3118; hsa-miR-759; hsa-miR-4276; hsa-miR-3938; hsa-miR-943;
WEE1	7465	hsa-miR-4716-3p; hsa-miR-4723-5p; hsa-miR-424; hsa-miR-3120-3p; hsa-miR-4278;	
HDAC	HDAC1	3065	hsa-miR-4284; hsa-miR-4292; hsa-miR-4271; hsa-miR-3126-5p; hsa-miR-584;

ES 2 686 549 T3

	HDAC2	3066	hsa-miR-362-5p; hsa-miR-3977; hsa-miR-3194-3p; hsa-miR-4662a-5p; hsa-miR-4720-5p;
	HDAC3	8841	hsa-miR-3189-3p; hsa-miR-1261; hsa-miR-326; hsa-miR-1302; hsa-miR-4308;
	HDAC4	9759	hsa-miR-4292; hsa-miR-4313; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-1225-3p; hsa-miR-4316;
	HDAC5	10014	hsa-miR-331-3p; hsa-miR-671-5p; hsa-miR-4498; hsa-miR-296-5p; hsa-miR-4505;
JAK-STAT	JAK1	3716	hsa-miR-4252; hsa-miR-4437; hsa-miR-4520a-3p; hsa-miR-323b-5p; hsa-miR-4674;
	JAK2	3717	hsa-miR-4720-5p; hsa-miR-4468; hsa-miR-3120-3p; hsa-miR-4777-3p; hsa-miR-568;
	STAT1	6772	hsa-miR-4682; hsa-miR-1252; hsa-miR-3119; hsa-miR-4697-3p; hsa-miR-2682;
	STAT2	6773	hsa-miR-665; hsa-miR-3202; hsa-miR-4292; hsa-miR-4313; hsa-miR-1289;
	STAT3	6774	hsa-miR-1299; hsa-miR-4753-5p; hsa-miR-1184; hsa-miR-874; hsa-miR-5047;
	SOCS1	8651	hsa-miR-4645-5p; hsa-miR-556-3p; hsa-miR-331-3p; hsa-miR-4716-3p; hsa-miR-324-5p;
HEDGEHOG	SHH	6469	hsa-miR-1471; hsa-miR-4749-3p; hsa-miR-4313;
	PTCH1	5727	hsa-miR-4757-5p; hsa-miR-564; hsa-miR-1262; hsa-miR-767-3p; hsa-miR-125a-3p;
	SMO	6608	hsa-miR-370; hsa-miR-4690-3p; hsa-miR-4758-3p; hsa-miR-423-3p; hsa-miR-1915;
	STK36	27148	hsa-miR-571; hsa-miR-3192; hsa-miR-581; hsa-miR-920; hsa-miR-4715-5p;
	PRKACA	5566	hsa-miR-4723-5p; hsa-miR-4665-5p; hsa-miR-608; hsa-miR-423-5p; hsa-miR-625;
	SUFU	51684	hsa-miR-3184; hsa-miR-4487; hsa-miR-4688; hsa-miR-4728-5p; hsa-miR-4741;
	GLI1	2735	hsa-miR-3943; hsa-miR-4279; hsa-miR-4292; hsa-miR-361-3p; hsa-miR-4533;
REPARACIÓN ADN	ERCC1	2067	hsa-miR-661; hsa-miR-1913; hsa-miR-323-5p; hsa-miR-1972; hsa-miR-1268;
	RAD52	5893	hsa-miR-3922-3p; hsa-miR-4725-3p; hsa-miR-342-3p; hsa-miR-542-3p; hsa-miR-4303;
	XRCC4	7518	hsa-miR-361-5p; hsa-miR-380; hsa-miR-4520a-3p; hsa-miR-3121-5p; hsa-miR-2355-3p;
	RAD51	5888	hsa-miR-198; hsa-miR-532-3p; hsa-miR-606; hsa-miR-4430; hsa-miR-4432;
	BRCA1	672	hsa-miR-615-5p; hsa-miR-3667-3p; hsa-miR-4446-3p; hsa-miR-760; hsa-miR-4656;
	NEDD8	4738	hsa-miR-4713-3p; hsa-miR-4726-5p; hsa-miR-665; hsa-miR-1285; hsa-miR-1322;
	NAE1	8883	hsa-miR-4524; hsa-miR-646; hsa-miR-4660; hsa-miR-582-5p; hsa-miR-603;
NOTCH	NOTCH1	4851	hsa-miR-4313; hsa-miR-4268; hsa-miR-449a; hsa-miR-139-5p; hsa-miR-4727-5p;
	Adam17	6868	hsa-miR-507; hsa-miR-3918; hsa-miR-4687-5p; hsa-miR-3651; hsa-miR-1827;
	PSEN1	5663	hsa-miR-3065-3p; hsa-miR-4697-3p; hsa-miR-3120-5p; hsa-miR-4303; hsa-miR-488;
	NCSTN	23385	hsa-miR-339-5p; hsa-miR-4654; hsa-miR-1321; hsa-miR-4648; hsa-miR-3657;
	JAG1	182	hsa-miR-4692; hsa-miR-1273g; hsa-miR-920; hsa-miR-4661-5p; hsa-miR-4283;
	SRRT	51593	hsa-miR-4700-3p; hsa-miR-3190; hsa-miR-487b; hsa-miR-520f; hsa-miR-3929;
	APH1A	51107	hsa-miR-3679-3p; hsa-miR-198; hsa-miR-3173-3p; hsa-miR-4685-5p; hsa-miR-3131;
Otros	ROS1	6098	hsa-miR-4693-3p; hsa-miR-4653-3p; hsa-miR-33a; hsa-miR-606; hsa-miR-3659;
	ALK	238	hsa-miR-642a; hsa-miR-646; hsa-miR-4764-3p; hsa-miR-1271; hsa-miR-4713-3p;
	RET	5979	hsa-miR-544; hsa-miR-4652-5p; hsa-miR-510; hsa-miR-31; hsa-miR-3622b-5p;
	UBA1	7317	hsa-miR-4716-3p; hsa-miR-762; hsa-miR-4640-5p; hsa-miR-3202; hsa-miR-31;

Tabla 12: Estado de mutación

	KRAS	EFGR	PIK3CA	BRAF	ERBB2	P53
1	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	80_SNP_A>G_R-Arg_exón6, 102_delección_C_exón8
2	c.35G>K p.Gly12Val	WT	WT	WT	WT	39_G>A_Met>Ile_exón7, 75_G>C_exón7

ES 2 686 549 T3

	(G12V)					
3	WT	WT	WT	WT	WT	47_G>T_Ser>Ile_exón7, 51_C>A_Ser>Ser_exón7
7	WT	WT	WT	WT	c.2883T>G p.Ile961Met (I961M) AGVGD: Clase C0_exón 24	WT
8	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	WT
12	c.35G>R p.Gly12Asp (G12D)	WT	WT	WT	WT	WT
15	WT	WT	WT	WT	WT	63_C>T_Gly>Gly_exón7
20	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	WT
23	c.35G>K p.Gly12Val (G12V)	WT	WT	WT	WT	WT
25	WT	WT	c.3075C>T p. = rs17849079	WT	WT	139_A>G_Glu>Gly_exón5
29	c.35G>K p.Gly12Val (G12V)	WT	WT	WT	WT	WT
30	WT	WT	WT	WT	WT	17_G>T_exón10
32	c.35G>R p.Gly12Asp (G12D)	WT	WT	WT	WT	WT
33	WT	WT	WT	WT	WT	177_G>T_Asp>Tyr_exón5
34	WT	WT	WT	WT	WT	96_G>C_Val>Leu_exón5
36		WT	WT	nd	WT	62_G>A_Gly>Asp_exón7, y 88_inserción_G_exón7
39	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	WT
40	c.34G>K p.Gly12Cys	WT	WT	WT	WT	94_G>A_Arg>His_exón5

ES 2 686 549 T3

	(G12C)					
42	WT	WT	WT	WT	WT	55_G>C_Gly>Ala_exón8
46	c.35G>K p.Gly12Val (G12V)	WT	WT	WT	WT	WT
47	WT	c.2184+19G>R No codificante rs17337107	WT	WT	WT	57_A>T_Arg>Stop_exón8
49	WT	c.2184+19G>R No codificante rs17337107	WT	WT	WT	WT
50	WT	WT	WT	WT	WT	58_inserción_G, 75_SNP_G>A_Arg>Arg_exón7
51	WT	WT	WT	WT	WT	42_A>G_Lys>Glu_exón5
57	WT	c.2184+19G>R No codificante rs17337107	WT	WT	WT	WT
58	WT	WT	c.2937-96A>C No codificante	WT	WT	WT
59	WT	WT	WT	c.1799T>W p.Val600Glu (V600E)	wt	WT
61	WT	WT	WT	WT	WT	58_G>A_Gly>Ser_exón6, 65_T>A_Met>Lys_exón7, 70_G>A?_Gly?>Arg?_exón7, 129_C>T_exón7
62	WT	c.2184+19G>A No codificante rs17337107	WT	WT	WT	WT
68	WT	WT	wt	wt	wt	47_G>T_Ser>Ile_exón7, 51_C>A_Ser>Ser_exón7, 83_C>A?_Pro?>His?_exón7
70	WT	WT	WT	WT	WT	119_G>T_Lys>Asn_exón5
71	WT	c.2320_2321ins3bp (CAC) p.Val774delinsAlaLeu exón 20	WT	WT	WT	WT
72	c.35G>S p.Gly12Ala (G12A)	WT	WT	WT	WT	152_inserción_T_exón5
74	WT	c.2184+19G>R No codificante rs17337107	WT	WT	WT	WT

ES 2 686 549 T3

75	WT	WT	WT	WT	WT	83_T>C_exón7
76	WT	WT	WT	WT	WT	55_A>G_Tyr>Cys_exón6
78	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	WT
80	WT	WT	WT	WT	WT	163_A>T_His>Leu_exón5
83	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	WT
84	WT	WT	WT	WT	WT	96_G>T_Val>Phe_exón5
88	WT	WT	WT	WT	WT	158_C>G_exón7
91	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	c.2184+19G>R No codificante rs17337107	WT	WT	WT	80_SNP_A>G_R-Arg_exón6, 101_A>G_Glu>Gly_exón7, 106_T>A_Ser>Thr_exón7, 142_C>G_exón7
92	WT	c.2215_2229del15bp p.Lys739_Ala743de exón 20	WT	WT	WT	WT
93	WT	c.2156G>C p.Gly719Ala (G719A) VAR_026086 exón 18 c.2303G>T p.Ser768Ile (S768I) AGVGD:Clase C65 exón 20	WT	WT	WT	WT
94	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	WT
96	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	c.2184+19G>R No codificante rs17337107	WT	WT	WT	WT
102	WT	WT	WT	WT	WT	54_T>C_Tyr>His_exón6
103	WT	c.2184+19G>R No codificante rs17337107	WT	WT	WT	WT
104	c.35G>K p.Gly12Val (G12V)	WT	WT	WT	WT	WT
107	WT	WT	WT	WT	WT	70_C>T_Arg>Trp_exón7, 71_SNP_G>A_exón7
108	WT	WT	WT	WT	WT	26delección_T_exón9
111	WT	c.2313_2314ins9bp (CCCCAGGCG)	WT	WT	WT	WT

		p.Pro772_His773insGlnAla Pro_expn 20				
113	c.34G>K p.Gly12Cys (G12C)	WT	WT	WT	WT	WT
114	WT	WT	WT	WT	WT	WT
115	WT	c.2184+19G>R No codificante rs17337107	WT	WT	WT	WT
118	WT	WT	WT	WT	WT	99_C>G_Arg>Gly_exón5
121	c.183A>W p.Gln61His (Q61H) rs17851045 exón 3	WT	WT	WT	WT	92_C>T_exón5, 104_C<T- exón5, 128_C>G_Ser>Arg_ exón8,

Tabla 13: Puntuaciones calculadas

5 Donde P significa Paciente, (1) se refiere a una puntuación calculada sobre la base de la expresión de ARNm, (2) se refiere a una puntuación calculada sobre la base de la mutación y la expresión de ARNm, (3) se refiere a una puntuación calculada sobre la base de la mutación, la expresión de ARNm y la expresión de ARNm i y (4) se refiere a una puntuación calculada sobre la base de la mutación, la expresión de ARNm, la expresión de ARNm i y la variación del número de copias.

	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
P	Her				CDK 4-6				PLK_AURKA_Kinesinas				ANGIOGÉNESIS				ANGIOPOYETINAS			
1	2	2	1	1	4	4	3	3	7	7	7	7	5	5	6	5	2	2	2	2
2	2	2	5	5	6	6	6	6	5	5	5	5	8	8	7	7	6	6	5	5
3	3	3	9	9	6	6	4	4	7	7	8	8	3	3	1	1	1	1	1	1
4	1	1	2	2	4	4	2	2	5	5	5	5	5	5	5	5	8	8	8	8
5	9	9	7	8	10	10	10	10	3	3	3	3	8	8	9	9	8	8	8	8
6	7	7	8	8	8	8	7	7	8	8	8	8	10	10	10	10	9	9	9	9
7	7	10	10	10	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	7	7	5	5
8	8	8	5	5	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	8	8	4	4	2	2
9	4	4	5	5	1	1	1	1	3	3	3	3	1	1	1	1	2	2	1	1
10	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	4	4	3	2	5	5	3	3
11	9	9	7	7	4	4	3	3	6	6	6	6	9	9	9	9	10	10	10	10
12	4	4	7	7	3	3	2	2	1	1	1	1	6	6	4	4	6	6	5	5
13	10	10	10	10	9	9	9	9	9	9	9	9	6	6	6	7	1	1	1	1
14	8	8	9	9	2	2	3	3	1	1	1	1	3	3	5	6	9	9	10	10
15	4	4	2	2	10	10	9	9	10	10	10	10	1	1	1	1	2	2	1	4
16	6	6	7	6	3	3	5	5	5	5	6	6	5	5	6	5	9	9	10	10
17	7	7	4	4	7	7	8	8	7	7	7	7	8	8	8	8	6	6	6	6
18	10	10	10	10	8	8	10	9	8	8	9	9	8	8	9	9	5	5	7	7
19	10	10	10	10	8	8	9	9	6	6	7	7	5	5	6	6	5	5	6	6
20	1	1	1	1	4	4	4	4	9	9	9	9	3	3	1	1	8	8	7	7
21	7	7	8	8	5	5	5	5	2	2	2	2	2	2	2	2	8	8	6	6
22	9	9	9	8	5	5	5	5	6	6	5	5	6	6	5	5	5	5	5	5
23	7	7	4	4	5	5	6	6	5	5	5	5	10	10	10	10	10	10	10	10
24	7	7	6	6	8	8	9	9	8	8	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1
25	1	1	2	2	10	10	10	10	10	10	10	10	1	1	1	1	1	1	2	1

ES 2 686 549 T3

26	4	4	4	6	8	8	7	10	8	8	7	7	10	10	10	10	10	10	10	10
27	1	1	2	2	10	10	10	10	3	3	4	4	8	8	9	9	9	9	9	9
28	2	2	1	1	6	6	5	5	10	10	10	10	4	10	10	10	4	4	3	3
29	6	6	7	7	6	6	8	8	6	6	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7
30	7	7	5	5	9	9	9	9	10	10	10	10	6	6	6	6	8	8	8	8
31	10	10	10	10	4	4	6	6	4	4	5	5	3	3	3	3	10	10	10	10
32	5	5	5	5	3	3	4	4	1	1	1	1	5	5	6	6	5	5	5	5
33	8	8	9	9	3	3	6	6	4	4	4	4	2	2	3	3	1	1	1	1
34	2	2	2	3	10	10	10	10	10	10	10	10	1	1	2	3	4	4	6	6
35	8	8	6	6	8	8	5	5	7	7	7	7	10	10	10	10	10	10	9	8
36	3	3	2	3	10	10	10	10	3	3	3	3	9	9	8	8	4	4	2	3
37	6	6	7	7	4	4	5	5	3	3	3	3	2	2	2	2	6	6	7	7
38	4	4	4	4	7	7	8	8	4	4	4	4	4	4	4	4	2	2	1	1
39	10	10	10	10	5	5	3	3	7	7	6	6	7	7	6	6	9	9	8	8
40	4	4	4	4	2	2	2	2	1	1	1	1	8	8	8	8	2	2	4	4
41	5	5	3	3	5	5	5	5	3	3	3	3	8	8	7	7	9	9	9	9
42	10	10	10	10	10	10	10	10	5	5	6	6	9	9	9	9	6	6	4	4
43	3	3	5	5	4	4	5	5	9	9	7	7	8	8	8	8	10	10	10	10
44	8	8	7	7	5	5	6	6	4	4	5	5	8	8	9	9	3	3	4	4
45	6	6	6	6	7	7	7	7	7	7	8	8	4	4	4	4	3	3	3	3
46	5	5	3	2	1	1	2	2	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	5	5
47	10	10	10	10	9	9	8	8	8	8	8	8	5	5	4	4	1	1	3	2
48	4	4	6	6	6	6	7	7	9	9	8	8	5	5	6	6	5	5	6	6
49	5	10	10	10	8	8	7	7	5	5	5	5	4	4	3	3	8	8	7	7
50	1	1	10	10	7	7	7	7	9	9	9	10	9	9	8	8	8	8	9	9
51	3	3	3	3	4	4	6	6	9	9	9	9	2	2	2	2	2	2	3	3
52	8	8	7	7	4	4	7	7	1	1	1	1	1	10	10	10	2	2	4	4
53	3	3	3	3	2	2	1	1	3	3	4	4	2	2	2	2	3	3	5	5
54	9	9	9	9	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	6	6	6	6
55	7	7	8	10	5	5	4	4	4	4	4	4	7	7	7	7	9	9	9	8
56	9	9	8	9	3	3	4	4	7	7	8	8	5	5	6	6	7	7	8	8
57	4	10	10	10	9	9	9	9	8	8	8	8	7	7	7	7	6	6	5	5
58	10	10	9	9	3	3	6	6	2	2	2	2	4	4	4	4	6	6	4	4
59	9	10	10	10	7	7	7	7	2	2	2	2	2	2	3	3	8	8	7	7
60	9	9	9	9	1	1	2	2	1	1	1	1	2	2	3	3	3	3	6	6
61	4	4	3	3	4	4	2	2	9	9	8	8	10	10	10	10	9	9	8	9
62	8	10	10	10	8	8	6	6	9	9	8	8	5	5	5	6	1	1	2	2
63	6	6	8	8	3	3	3	3	3	3	4	4	2	10	10	10	7	7	7	7
64	2	2	1	1	9	9	7	7	5	5	6	6	10	10	9	9	9	9	8	8
65	3	3	3	3	6	6	4	4	5	5	4	4	3	3	2	2	3	3	2	2
66	1	1	1	1	2	2	2	2	1	1	1	1	5	5	5	5	7	7	6	6
67	7	7	7	7	1	1	1	1	2	2	2	2	9	9	8	8	4	4	6	6
68	6	10	10	10	1	1	1	1	6	6	7	7	3	3	3	3	2	2	2	2
69	1	1	4	4	1	1	4	4	2	2	2	2	8	8	9	9	6	6	8	8
70	10	10	10	9	8	8	8	8	6	6	6	6	10	10	10	10	4	4	3	3
71	6	10	10	10	1	1	1	1	4	4	3	3	7	7	8	8	8	8	8	9
72	5	5	6	6	5	5	7	7	2	2	3	3	10	10	10	10	9	9	9	9
73	10	10	10	10	8	8	8	8	10	10	10	10	1	1	1	1	10	10	10	10
74	2	10	10	10	9	9	9	9	10	10	10	10	1	1	1	1	4	4	4	3
75	10	10	8	8	7	7	5	5	7	7	7	7	10	10	10	10	7	7	4	4
76	3	3	8	7	10	10	10	9	8	8	9	9	7	7	8	8	4	4	4	4
77	1	1	1	1	3	3	2	2	2	2	2	2	6	6	5	5	7	7	6	6
78	8	8	1	1	10	10	10	10	6	6	7	7	1	1	1	1	4	4	3	3

ES 2 686 549 T3

79	9	9	8	9	9	9	8	8	8	8	9	9	4	4	4	4	6	6	7	7
80	2	2	3	3	6	6	3	3	10	10	8	8	1	1	1	1	1	1	1	3
81	9	9	8	8	3	3	2	2	2	2	2	2	7	10	10	10	10	10	10	10
82	1	1	2	2	1	1	1	1	3	3	3	3	10	10	10	10	5	5	5	5
83	10	10	7	7	1	1	1	1	9	9	7	7	9	9	8	8	4	4	2	1
84	5	5	5	4	4	4	4	4	6	6	7	7	3	3	4	4	3	3	2	2
85	4	4	5	5	3	3	2	2	4	4	5	5	6	6	5	5	3	3	2	2
86	5	5	4	7	9	9	9	9	8	8	9	8	4	4	4	4	9	9	9	8
87	6	6	9	9	2	2	4	4	3	3	2	2	8	8	8	8	8	8	9	9
88	6	6	7	7	7	7	6	6	9	9	10	10	4	4	5	5	3	3	5	5
89	3	3	3	3	2	2	5	5	6	6	6	6	6	6	7	7	3	3	5	5
90	4	4	5	4	10	10	10	10	7	7	9	9	1	1	2	2	2	2	4	4
91	2	10	10	10	2	2	2	2	1	1	1	1	5	5	6	6	2	2	5	5
92	8	10	10	10	7	7	8	8	4	4	4	4	2	2	2	2	10	10	9	9
93	9	10	10	10	7	7	8	8	2	2	3	3	6	6	7	7	3	3	2	2
94	5	5	6	6	1	1	1	1	1	1	1	1	10	10	9	9	10	10	10	10
95	3	3	1	1	9	9	9	9	9	9	10	10	4	4	4	5	1	1	3	3
96	7	10	10	10	2	2	2	2	2	2	1	1	6	6	5	5	4	4	3	3
97	2	2	1	1	6	6	4	4	5	5	4	4	3	3	2	2	5	5	2	2
98	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	2	2	7	7	7	7	7	7	8	8
99	3	3	6	5	3	3	1	1	4	4	3	3	9	9	9	9	6	6	3	2
100	8	8	6	6	9	9	8	8	7	7	6	6	6	6	5	5	1	1	1	1
101	8	8	9	9	7	7	9	8	2	2	2	2	7	7	7	7	7	7	7	7
102	4	4	4	4	10	10	9	9	9	9	9	9	7	7	6	6	7	7	9	9
103	5	10	10	10	5	5	6	6	8	8	9	9	5	5	4	4	2	2	1	1
104	8	8	10	10	9	9	10	10	10	10	10	10	3	3	5	4	5	5	7	7
105	1	1	2	2	5	5	6	6	5	5	6	6	7	7	7	7	2	2	4	4
106	6	6	5	5	8	8	8	8	6	6	6	6	10	10	10	10	10	10	10	10
107	6	6	3	3	7	7	5	5	7	7	5	5	4	4	2	2	9	9	8	8
108	2	2	2	2	6	6	4	4	5	5	4	4	10	10	10	10	5	5	1	1
109	9	9	8	8	2	2	3	3	3	3	3	3	8	8	8	8	8	8	9	9
110	5	5	4	4	3	3	3	3	8	8	7	7	9	9	9	9	7	7	8	9
111	7	10	10	10	6	6	5	5	6	6	5	5	7	7	5	5	1	1	1	1
112	6	6	3	3	8	8	7	7	4	4	3	3	4	4	3	3	5	5	4	4
113	10	10	9	9	6	6	6	6	10	10	10	10	9	9	10	10	6	6	3	3
114	3	3	3	2	4	4	3	3	4	4	4	4	6	6	7	7	10	10	10	10
115	5	10	10	10	6	6	4	4	4	4	4	4	3	3	4	4	7	7	7	7
116	5	5	1	1	10	10	9	10	10	10	10	10	2	2	1	1	3	3	4	4
117	3	3	5	5	5	5	3	3	7	7	6	6	7	7	6	6	8	8	7	7
118	7	7	6	6	9	9	10	10	8	8	8	8	9	9	9	9	4	4	6	6
119	2	2	2	2	2	2	3	3	10	10	10	9	1	1	1	1	1	1	3	2
120	1	1	2	2	7	7	8	7	6	6	5	5	3	3	4	4	10	10	10	10
121	9	9	9	8	5	5	7	7	5	5	5	5	9	9	10	10	5	5	6	6

	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
P	INMUNOMODULADOR				PI3K				MET				MEK				ERK			
1	7	7	8	8	4	4	3	2	4	4	4	4	9	9	9	9	1	1	3	3
2	10	10	10	10	4	4	7	7	10	10	10	10	4	4	2	2	1	1	1	1
3	6	6	3	3	3	3	1	1	2	2	1	1	5	5	3	3	7	7	1	1
4	8	8	8	8	9	9	8	7	3	3	2	2	9	9	8	8	10	10	9	9
5	7	7	8	8	2	2	5	4	8	8	7	7	7	7	7	7	6	6	5	5
6	5	5	6	9	8	8	9	10	5	5	6	6	4	4	4	4	5	5	7	7
7	5	5	4	3	3	3	2	1	4	4	3	3	6	6	5	5	4	4	2	2

ES 2 686 549 T3

8	9	9	8	8	4	4	3	3	9	9	9	9	8	8	7	6	4	4	5	5
9	6	6	6	6	6	6	6	6	5	5	5	5	3	3	4	4	4	4	2	6
10	8	8	7	7	9	9	4	4	6	6	5	5	9	9	8	8	2	2	4	4
11	8	8	8	8	5	5	2	5	5	5	6	5	7	7	4	7	2	2	3	3
12	6	6	4	4	4	4	2	2	4	4	3	3	5	5	3	3	5	5	4	4
13	8	8	7	6	6	6	3	7	5	5	5	5	9	9	7	7	2	2	7	6
14	4	4	6	5	1	1	2	2	3	3	5	5	5	5	8	8	2	2	2	2
15	3	3	2	2	10	10	8	10	8	8	7	9	5	5	3	3	6	6	2	2
16	8	8	9	9	2	2	6	5	5	5	6	6	1	1	2	2	1	1	9	9
17	9	9	9	9	2	2	2	2	8	8	7	7	8	8	9	9	4	4	8	7
18	10	10	10	10	2	2	9	8	10	10	10	10	8	8	10	10	5	5	5	5
19	7	7	8	7	8	8	9	8	10	10	10	10	9	9	9	9	3	3	7	6
20	4	4	2	2	6	6	3	3	10	10	10	10	2	2	2	2	8	8	5	4
21	5	5	3	3	6	6	9	8	9	9	9	9	7	7	5	4	1	1	10	10
22	6	6	5	5	1	1	1	1	8	8	6	6	2	2	2	2	4	4	6	6
23	10	10	10	10	2	2	4	3	9	9	9	9	5	5	7	7	4	4	10	10
24	4	4	5	7	1	1	2	2	7	7	8	8	5	5	6	6	8	8	6	8
25	1	1	1	1	10	10	10	10	2	2	4	4	4	4	5	5	9	9	9	10
26	8	8	9	8	4	4	6	6	2	2	5	8	4	4	6	6	3	3	1	1
27	10	10	10	10	6	6	8	7	1	1	2	2	8	8	10	10	4	4	3	3
28	3	3	5	4	5	5	3	2	4	4	4	7	2	2	3	3	8	8	5	5
29	10	10	10	10	9	9	10	10	10	10	10	10	5	5	8	9	4	4	4	4
30	4	4	3	3	8	8	6	8	7	7	6	6	7	7	6	6	10	10	10	10
31	6	6	7	7	8	8	8	7	9	9	9	9	6	6	7	7	6	6	9	8
32	4	4	5	5	5	5	4	4	7	7	7	7	2	2	3	3	5	5	4	4
33	4	4	4	4	6	6	7	6	10	10	10	10	3	3	4	4	2	2	1	1
34	5	5	6	9	7	7	8	9	6	6	7	7	1	1	4	4	10	10	10	10
35	4	4	5	5	7	7	5	4	6	6	5	4	10	10	8	8	10	10	10	9
36	3	3	2	2	3	3	1	1	9	9	9	8	3	3	2	2	4	4	7	7
37	6	6	6	6	9	9	10	9	7	7	8	8	5	5	7	7	6	6	4	4
38	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	3	3	2	2
39	10	10	9	9	8	8	7	7	8	8	7	7	6	6	5	5	6	6	3	3
40	2	2	3	3	1	1	2	2	4	4	4	4	2	2	3	3	1	1	4	4
41	3	3	3	3	7	7	7	6	6	6	6	5	8	8	7	7	5	5	2	2
42	10	10	10	10	8	8	7	6	8	8	7	7	10	10	10	10	7	7	3	3
43	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2	2	2	2	2	2	6	6	5	5
44	7	7	7	6	2	2	6	6	10	10	10	10	5	5	5	5	4	4	7	7
45	10	10	10	10	10	10	9	10	1	1	3	3	10	10	10	10	8	8	6	6
46	6	6	6	6	4	4	5	5	5	5	6	6	8	8	9	9	2	2	8	8
47	4	4	4	4	10	10	10	10	9	9	9	9	6	6	6	6	8	8	5	5
48	9	9	9	9	6	6	6	9	5	5	6	6	1	1	1	1	8	8	10	10
49	10	10	9	9	10	10	8	8	6	6	4	4	6	6	4	4	6	6	4	4
50	9	9	9	9	10	10	10	10	1	1	3	3	9	9	9	9	7	7	5	4
51	9	9	10	10	4	4	6	5	8	8	9	10	3	3	6	5	3	3	10	10
52	2	2	4	4	3	3	4	3	8	8	8	8	10	10	10	10	1	1	1	1
53	7	7	6	6	7	7	7	6	5	5	7	6	7	7	6	6	7	7	3	3
54	5	5	3	3	7	7	5	4	7	7	7	7	4	4	4	4	6	6	10	10
55	5	5	3	3	5	5	5	4	8	8	8	8	1	1	1	1	7	7	5	5
56	1	1	1	1	6	6	7	9	6	6	5	7	1	1	1	1	3	3	2	2
57	10	10	9	9	10	10	10	10	5	5	6	6	8	8	8	8	9	9	8	8
58	9	9	8	8	5	10	10	10	9	9	9	9	3	3	2	2	5	5	3	3
59	4	4	4	4	9	9	7	7	4	4	3	3	6	6	6	6	3	3	3	3
60	2	2	3	3	9	9	10	9	9	9	9	9	9	9	10	10	1	1	5	5

ES 2 686 549 T3

61	1	1	1	1	5	5	1	5	3	3	1	1	10	10	8	10	10	10	9	10
62	3	3	2	2	10	10	10	10	4	4	3	3	8	8	8	8	6	6	1	1
63	8	8	8	7	3	3	7	6	7	7	8	8	9	9	9	9	1	1	10	10
64	1	1	1	1	5	5	3	5	5	5	4	4	3	3	3	3	6	6	6	6
65	7	7	5	5	7	7	5	4	2	2	2	2	1	1	1	1	9	9	6	6
66	9	9	9	9	10	10	7	7	3	3	1	1	9	9	7	7	7	7	7	7
67	5	5	5	5	2	2	4	4	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2	2
68	8	8	8	8	7	10	10	10	10	10	9	9	9	9	8	8	6	6	6	6
69	6	6	8	8	3	3	8	8	9	9	10	9	4	4	9	8	3	3	4	4
70	1	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	3	3	2	2	1	1	2	2
71	7	7	7	7	6	6	8	7	9	9	9	9	7	7	7	7	10	10	10	10
72	2	2	3	3	3	3	6	5	3	3	4	4	3	3	5	5	2	2	6	5
73	8	8	10	10	1	1	2	4	10	10	10	10	6	6	9	9	9	9	1	1
74	10	10	10	10	10	10	9	9	3	3	3	3	8	8	9	8	8	8	3	3
75	3	3	2	2	7	7	3	3	9	9	8	8	3	3	1	1	10	10	7	9
76	1	1	2	2	2	2	1	1	3	3	2	2	2	2	3	3	8	8	9	9
77	9	9	9	8	8	8	3	3	6	6	5	5	4	4	2	2	9	9	8	7
78	8	8	8	8	1	1	3	2	10	10	10	10	2	2	2	2	10	10	9	8
79	1	1	1	1	4	4	4	6	3	3	3	3	2	2	2	2	4	4	6	6
80	3	3	2	2	3	3	1	3	7	7	7	6	2	2	1	1	10	10	10	10
81	5	5	4	4	4	4	9	8	8	8	8	7	4	4	3	3	1	1	1	1
82	5	5	6	5	5	5	6	5	2	2	3	3	3	3	3	3	4	4	2	2
83	8	8	7	7	3	3	1	1	1	1	1	1	7	7	5	5	7	7	6	8
84	2	2	2	2	2	2	2	2	7	7	8	7	10	10	10	10	5	5	4	8
85	2	2	2	2	5	5	2	2	2	2	1	1	8	8	6	6	10	10	8	7
86	6	6	6	6	2	2	4	3	2	2	4	4	3	3	2	2	10	10	9	10
87	6	6	6	6	8	8	6	6	1	1	3	3	4	4	5	5	7	7	6	6
88	4	4	4	4	10	10	10	10	7	7	7	6	6	6	6	6	7	7	10	9
89	3	3	7	7	1	1	3	2	4	4	5	5	6	6	8	8	8	8	7	7
90	7	7	7	6	8	8	9	10	3	3	4	4	2	2	5	5	9	9	7	7
91	2	2	5	5	6	6	9	8	7	7	8	8	6	6	8	8	2	2	3	2
92	5	5	5	5	9	9	8	8	8	8	8	8	10	10	10	10	3	3	2	2
93	7	7	7	7	4	4	4	3	10	10	10	10	9	9	9	9	2	2	6	5
94	1	1	1	1	5	5	4	3	4	4	2	2	1	1	1	1	8	8	8	9
95	1	1	1	1	8	8	7	7	1	1	1	1	10	10	10	10	5	5	3	3
96	3	3	2	2	5	5	5	6	6	6	4	4	4	4	1	1	3	3	5	5
97	9	9	7	7	7	7	1	1	4	4	2	2	1	1	1	1	5	5	7	7
98	9	9	9	9	6	6	5	4	5	5	6	6	6	6	8	8	3	3	1	1
99	3	3	2	2	3	3	1	1	2	2	1	1	9	9	7	7	9	9	7	7
100	2	2	1	1	9	9	9	10	4	4	2	2	5	5	4	4	10	10	6	6
101	2	2	3	3	1	1	4	3	6	6	5	5	10	10	10	9	2	2	1	1
102	1	1	3	3	1	1	4	8	2	2	3	3	10	10	10	10	8	8	9	9
103	2	2	3	6	9	9	8	9	5	5	5	5	7	7	7	7	8	8	10	9
104	9	9	10	10	9	9	9	9	8	8	9	9	1	1	4	4	2	2	9	9
105	5	5	6	6	3	3	5	7	2	2	3	3	7	7	9	9	9	9	8	7
106	3	3	4	4	9	9	10	9	9	9	8	8	4	4	4	4	7	7	5	5
107	2	2	1	1	7	7	3	2	3	3	1	1	7	7	5	5	5	5	9	9
108	4	4	4	4	2	2	1	1	6	6	5	5	10	10	7	7	9	9	9	9
109	6	6	6	6	6	6	5	5	10	10	10	10	5	5	5	5	9	9	8	8
110	7	7	7	7	3	3	4	7	3	3	4	4	7	7	6	6	6	6	2	2
111	1	1	1	1	1	1	3	3	2	2	2	2	5	5	4	4	2	2	8	8
112	7	7	5	5	5	5	2	4	1	1	1	1	1	1	1	1	10	10	8	8
113	4	4	4	4	4	4	6	5	10	10	10	10	4	4	3	3	1	1	1	1

ES 2 686 549 T3

114	5	5	5	5	4	4	5	4	6	6	6	5	3	3	4	4	3	3	1	1
115	8	8	8	8	7	7	7	6	7	7	7	7	7	6	6	9	9	8	8	
116	6	6	5	5	10	10	10	10	1	1	1	1	6	6	5	5	5	5	4	4
117	7	7	7	7	8	8	6	5	3	3	2	2	8	8	6	6	9	9	7	6
118	9	9	9	9	7	7	8	8	7	7	8	8	1	1	1	1	5	5	4	4
119	10	10	10	10	8	8	8	8	1	1	2	2	8	8	9	9	3	3	4	3
120	10	10	10	10	10	10	10	9	4	4	4	4	10	10	10	10	7	7	3	3
121	3	3	4	4	9	9	10	9	6	6	6	6	10	10	10	10	7	7	8	8

P	3	4	1	3	1	2	4	1	3	1	2	3	2	3	4	1	4
	Antiapoptosis		FGF		mTOR AKT PTEN			Moduladores MTKPT		RAS			RAF			Telomerasa	
1	10	10	5	5	4	4	5	6	6	7	10	6	3	3	3	2	1
2	10	10	3	3	4	4	2	8	7	4	10	7	4	4	4	5	5
3	10	10	8	8	4	4	2	5	3	8	8	3	2	2	2	9	8
4	4	4	9	9	6	6	7	10	10	8	8	10	10	10	10	5	5
5	2	2	3	2	7	7	3	2	2	6	6	2	9	9	9	10	9
6	9	10	9	9	8	8	8	4	8	8	8	8	8	8	8	10	9
7	2	2	1	1	7	7	4	4	4	2	2	4	5	5	5	1	2
8	9	9	3	2	2	2	1	7	6	4	10	6	7	5	5	9	9
9	6	6	6	6	4	4	2	5	5	5	5	5	3	4	4	4	4
10	1	1	6	2	8	8	3	10	9	1	1	9	7	6	6	1	2
11	6	8	7	6	4	4	2	10	10	2	2	10	10	10	10	2	1
12	1	1	7	6	1	1	7	8	7	1	10	7	4	3	3	1	3
13	8	8	9	9	6	6	7	10	10	6	6	10	4	4	4	8	7
14	2	2	5	6	3	3	5	5	6	4	4	6	3	4	4	3	2
15	10	10	7	5	5	5	7	1	1	7	7	1	1	1	1	7	7
16	6	6	7	7	5	5	7	1	1	10	10	1	5	6	6	4	4
17	7	7	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	5	5	6	4
18	10	10	4	6	9	9	10	1	2	5	5	2	1	1	1	6	7
19	1	1	8	7	3	3	4	2	2	7	7	2	1	1	1	9	10
20	8	8	4	2	9	9	5	5	3	10	10	3	10	10	10	9	8
21	2	2	1	1	2	2	3	6	4	1	1	4	7	5	5	5	5
22	4	4	2	2	3	3	1	3	3	8	8	3	3	2	2	6	5
23	5	5	7	6	6	6	10	3	3	4	10	3	6	7	7	3	1
24	8	7	2	4	4	4	9	2	3	9	9	3	9	9	9	8	10
25	10	10	6	6	6	6	8	5	6	10	10	6	10	10	10	10	9
26	4	4	10	10	7	7	10	8	9	7	7	9	5	5	5	9	9
27	5	5	1	3	5	5	6	9	10	3	3	10	8	9	9	3	2
28	9	9	10	10	5	5	4	2	2	4	4	2	8	7	7	9	9
29	9	10	1	3	8	8	9	9	10	7	10	10	6	7	7	7	9
30	10	10	8	8	9	9	10	3	2	9	9	2	6	6	6	9	8
31	4	4	5	6	10	10	8	4	5	10	10	5	8	8	8	9	9
32	1	1	1	3	3	3	3	6	6	2	10	6	4	6	6	2	1
33	10	10	9	9	7	7	5	9	9	2	2	9	9	10	10	2	1
34	10	10	8	8	3	3	5	7	8	9	9	8	3	4	4	10	10
35	9	9	7	7	10	10	9	3	2	7	7	2	7	8	8	3	2
36	10	10	9	9	9	9	10	9	8	3	3	8	9	8	8	9	8
37	2	2	3	3	7	7	9	6	7	4	4	7	7	5	5	8	7
38	1	1	10	10	4	4	5	10	9	1	1	9	9	10	10	6	4
39	8	8	4	2	4	4	1	8	7	6	10	7	8	6	6	4	4
40	10	10	2	3	8	8	8	5	4	6	10	4	5	6	6	5	6
41	3	3	7	7	6	6	6	5	5	3	3	5	5	5	5	3	2

ES 2 686 549 T3

42	10	10	3	1	7	7	4	4	3	5	5	3	10	10	10	6	3
43	5	5	4	5	6	6	8	1	1	8	8	1	2	1	1	7	8
44	5	5	3	4	3	3	4	2	1	6	6	1	8	8	8	4	4
45	4	4	3	3	5	5	7	7	6	3	3	6	4	4	4	8	7
46	7	7	1	1	2	2	3	5	6	2	10	6	8	8	8	3	2
47	10	10	8	6	1	1	6	2	1	10	10	1	6	7	7	10	10
48	7	7	5	5	1	1	4	3	4	7	7	4	1	1	1	8	8
49	8	8	5	3	4	4	4	2	2	6	6	2	6	4	4	7	8
50	10	10	6	7	2	2	10	8	9	6	6	9	5	4	4	7	8
51	10	10	5	4	1	1	1	10	10	5	5	10	5	6	6	7	3
52	1	1	1	3	7	7	6	10	10	3	3	10	7	9	9	5	3
53	4	4	7	9	7	7	7	8	7	1	1	7	4	3	3	4	7
54	2	2	5	4	8	8	4	8	8	1	1	8	7	9	9	1	1
55	4	4	7	5	6	6	2	7	7	1	1	7	3	3	3	2	2
56	6	9	10	10	3	3	4	5	6	9	9	6	1	3	3	10	10
57	7	7	3	5	9	9	8	10	10	3	3	10	10	10	10	5	6
58	3	3	2	2	3	3	1	7	6	1	1	6	9	7	7	4	6
59	1	1	10	10	8	8	6	10	10	1	1	10	10	10	10	1	1
60	1	1	10	10	8	8	8	6	8	1	1	8	9	10	10	5	4
61	10	10	9	9	3	3	1	10	9	7	7	9	1	1	1	8	10
62	8	8	6	7	4	4	10	1	1	10	10	1	3	2	2	10	10
63	2	2	5	8	8	8	10	3	5	8	8	5	9	9	9	2	5
64	6	6	10	10	10	10	9	4	3	3	3	3	10	8	8	4	5
65	7	7	6	5	9	9	5	9	8	8	8	8	5	4	4	5	6
66	1	1	2	1	5	5	2	9	8	3	3	8	8	7	7	1	1
67	4	4	1	1	3	3	5	9	9	5	5	9	4	3	3	5	5
68	10	10	9	8	10	10	8	6	6	6	6	6	10	10	10	5	8
69	3	3	5	8	3	3	10	3	6	2	2	6	3	4	4	1	3
70	10	10	1	1	9	9	9	1	1	7	7	1	5	4	4	8	7
71	6	6	7	8	7	7	8	2	4	6	6	4	9	8	8	1	3
72	10	10	2	4	3	3	4	8	9	5	10	9	5	7	7	2	2
73	10	10	8	8	9	9	9	2	5	10	10	5	10	10	10	10	10
74	8	8	9	9	2	2	3	8	9	8	8	9	6	7	7	7	5
75	10	10	9	8	10	10	8	1	1	8	8	1	3	2	2	7	10
76	10	10	10	10	10	10	10	1	1	10	10	1	1	2	2	4	3
77	6	6	4	1	2	2	1	4	3	5	5	3	2	2	2	3	5
78	10	9	2	6	9	9	9	1	1	10	10	1	1	1	1	2	3
79	4	4	2	1	10	10	10	1	1	9	9	1	2	2	2	9	9
80	10	10	9	10	1	1	9	6	6	7	7	6	1	1	1	10	10
81	2	2	4	3	1	1	2	6	5	4	4	5	6	6	6	2	2
82	4	4	6	5	6	6	3	10	9	3	3	9	6	7	7	1	2
83	5	5	3	2	1	1	2	6	4	10	10	4	5	5	5	7	6
84	10	10	4	5	9	9	7	6	5	4	4	5	8	9	9	5	4
85	5	5	10	10	5	5	5	7	5	6	6	5	8	7	7	6	6
86	9	9	8	8	4	4	8	7	8	9	9	8	9	9	9	3	6
87	4	4	4	5	2	2	3	1	2	2	2	2	6	7	7	1	1
88	10	10	6	7	8	8	8	1	1	9	9	1	9	9	9	6	3
89	6	6	3	5	7	7	7	3	5	5	5	5	3	5	5	9	7
90	10	10	7	7	10	10	10	4	5	2	2	5	2	4	4	10	10
91	10	10	1	3	1	1	3	9	10	4	10	10	6	6	6	3	5
92	2	2	2	2	10	10	9	8	7	2	2	7	9	10	10	4	4
93	3	3	4	4	6	6	3	3	4	7	7	4	10	10	10	7	6
94	1	1	6	4	1	1	1	3	3	9	10	3	2	1	1	1	1

ES 2 686 549 T3

95	10	10	1	1	9	9	9	2	2	4	4	2	2	3	3	10	9
96	2	2	3	4	2	2	2	5	3	3	10	3	10	9	9	2	3
97	3	3	10	9	6	6	1	5	4	3	3	4	7	6	6	7	
98	2	2	5	4	5	5	5	6	7	2	2	7	7	8	8	2	1
99	4	4	4	2	10	10	6	6	4	10	10	4	3	2	2	6	8
100	9	9	9	9	2	2	2	9	8	5	5	8	4	5	5	8	8
101	1	1	7	7	8	8	6	4	4	2	2	4	4	5	5	4	4
102	10	10	2	2	10	10	10	4	3	10	10	3	7	3	3	10	10
103	9	8	8	9	7	7	6	2	2	9	9	2	2	2	2	9	9
104	10	10	4	6	10	10	1	3	7	5	10	7	5	8	8	1	1
105	3	3	3	4	4	4	4	7	7	6	6	7	6	7	7	6	7
106	5	5	10	10	10	10	7	7	9	10	10	9	1	1	1	8	6
107	10	10	10	10	1	1	1	9	8	8	8	8	6	5	5	8	10
108	10	10	5	4	8	8	2	7	5	9	9	5	10	9	9	3	6
109	3	3	2	2	5	5	4	9	10	1	1	10	7	6	6	3	2
110	9	9	6	5	5	5	7	4	4	9	9	4	4	3	3	6	5
111	6	6	2	1	2	2	3	8	8	3	3	8	1	1	1	7	6
112	8	8	8	8	1	1	1	3	2	8	8	2	2	3	3	4	3
113	9	9	8	7	8	8	6	10	10	5	10	10	2	2	2	8	7
114	5	5	8	8	6	6	5	8	8	5	5	8	4	3	3	4	6
115	5	5	6	7	7	7	5	4	4	4	4	4	8	6	6	3	5
116	10	10	6	4	2	2	6	4	3	6	6	3	1	1	1	8	7
117	7	7	9	9	6	6	6	7	5	7	7	5	10	9	9	7	8
118	10	10	5	6	5	5	9	9	9	1	1	9	2	2	2	2	4
119	9	9	8	7	2	2	3	10	10	4	4	10	2	3	3	10	9
120	6	6	4	3	9	9	6	7	7	9	9	7	7	8	8	5	3
121	10	10	10	10	5	5	7	5	7	8	10	7	8	8	8	6	4

	1	3	4	2	3	1	3	4	2	3	4	1	3	4	1	2	4
P	IGF_Warburg			WNT		PARP			HDAC			JAK_STAT			HEDGEHOG		
1	9	9	9	3	2	5	8	8	5	4	4	5	6	6	4	4	4
2	9	9	9	6	7	5	5	5	2	1	1	8	9	8	5	5	5
3	10	10	10	1	1	9	8	8	9	6	6	3	2	2	8	8	7
4	7	4	4	6	6	7	5	5	6	6	6	7	8	8	2	2	1
5	4	3	3	7	6	2	3	3	4	4	3	7	8	9	4	4	4
6	2	3	3	9	10	8	7	7	10	10	10	5	5	7	9	9	9
7	3	2	2	4	3	1	6	6	6	7	7	5	5	5	6	6	6
8	4	5	5	3	2	6	4	4	6	7	7	6	5	5	2	2	1
9	3	3	3	3	3	3	1	1	4	4	4	7	8	8	4	4	3
10	4	3	3	1	1	1	2	2	2	1	1	8	7	7	5	5	5
11	8	8	8	9	8	6	5	5	8	7	7	8	7	6	7	7	6
12	8	7	7	5	5	1	2	2	3	1	1	2	1	1	8	8	7
13	1	1	1	6	6	10	9	9	8	6	6	9	8	8	8	8	9
14	4	6	6	9	9	1	3	3	2	2	2	7	6	6	4	4	5
15	1	1	1	8	8	10	9	10	7	6	6	3	3	3	9	9	10
16	3	4	4	4	5	4	5	5	4	7	7	4	4	4	3	3	5
17	4	4	4	4	4	7	6	6	3	3	2	10	10	10	1	1	1
18	1	3	3	5	6	9	8	8	1	5	4	6	7	7	1	1	2
19	8	8	8	4	4	8	1	1	9	10	10	10	10	10	5	5	4
20	9	8	8	1	1	10	9	9	7	5	5	3	2	2	10	10	10
21	6	5	5	8	7	5	4	3	1	1	1	8	6	5	2	2	2
22	8	7	7	7	6	6	5	5	1	1	1	4	3	3	5	5	4
23	6	7	7	1	1	3	2	2	1	1	1	6	5	5	5	5	5

ES 2 686 549 T3

24	8	9	9	1	2	9	10	10	5	3	6	7	9	9	6	6	7
25	10	10	10	5	6	10	9	10	10	10	10	1	1	1	9	9	9
26	9	10	10	9	10	3	4	4	10	9	9	8	7	7	9	9	9
27	1	2	2	3	3	1	4	4	2	4	3	9	9	9	2	2	3
28	10	10	10	10	10	8	6	6	5	5	5	2	2	2	8	8	8
29	3	5	5	7	8	5	5	4	1	2	2	10	10	10	2	2	3
30	10	10	10	8	8	10	9	9	10	10	10	4	2	2	8	8	8
31	3	3	3	8	7	9	10	10	10	9	10	10	10	10	6	6	7
32	6	6	6	4	4	1	2	2	3	3	3	3	3	2	5	5	5
33	1	1	1	8	8	6	6	6	6	7	7	5	6	6	2	2	2
34	4	5	8	8	9	9	10	10	10	9	9	2	2	4	9	9	9
35	10	10	9	5	4	4	10	10	8	6	6	7	7	6	5	5	4
36	10	10	10	9	7	4	3	3	6	5	4	4	3	3	9	9	9
37	3	4	4	10	10	4	9	9	6	6	6	4	5	5	1	1	1
38	10	10	10	10	10	5	4	4	7	7	7	3	3	3	9	9	9
39	9	9	8	3	2	5	10	10	4	8	8	9	8	7	3	3	1
40	1	1	1	4	4	2	8	7	1	2	2	1	2	2	3	3	3
41	6	5	5	7	8	4	1	1	5	6	6	4	4	4	9	9	8
42	6	7	6	6	5	3	3	3	4	3	3	10	10	10	5	5	6
43	9	9	9	9	9	10	10	10	9	10	9	2	1	1	3	3	3
44	4	5	4	5	6	4	1	1	2	4	4	7	7	7	4	4	4
45	1	2	2	10	10	6	6	6	2	2	2	7	8	8	8	8	8
46	2	2	2	5	5	2	2	2	1	1	1	3	3	3	1	1	2
47	5	5	5	10	10	10	8	8	8	6	6	1	1	1	10	10	9
48	2	2	2	10	10	8	10	10	3	3	3	6	6	6	10	10	10
49	3	1	1	8	9	7	10	10	7	6	6	8	7	7	8	8	8
50	7	6	5	2	2	5	4	4	4	4	4	4	4	5	6	6	6
51	5	7	7	4	5	7	7	7	9	8	8	9	9	8	7	7	8
52	5	6	5	6	7	4	3	5	5	5	5	4	5	5	1	1	2
53	10	10	10	3	3	6	6	6	8	9	9	5	6	6	7	7	7
54	5	5	5	6	5	2	2	2	4	2	2	3	2	2	6	6	6
55	6	5	5	5	4	4	3	3	6	6	6	5	4	4	7	7	7
56	8	9	9	4	5	9	7	8	9	8	8	1	1	1	8	8	8
57	6	7	7	3	4	8	8	8	7	8	8	10	10	10	4	4	5
58	4	3	3	2	2	2	1	1	2	2	2	9	9	9	3	3	3
59	9	9	9	9	8	1	1	1	9	7	7	9	8	8	2	2	2
60	1	1	1	10	10	1	2	2	6	7	7	6	6	6	1	1	2
61	10	9	9	3	3	7	5	5	7	3	3	6	5	8	10	10	10
62	5	4	4	8	8	10	10	9	10	10	10	2	2	2	10	10	9
63	10	10	10	5	6	2	5	5	6	9	8	10	10	10	7	7	8
64	9	9	9	6	5	5	7	7	5	4	4	3	3	3	10	10	10
65	6	4	4	2	2	5	6	6	5	1	1	9	9	9	9	9	9
66	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	1	9	9	9	4	4	2
67	2	2	2	3	2	2	1	1	1	4	4	3	4	4	4	4	3
68	7	6	6	1	1	8	5	5	2	5	5	8	9	9	2	2	1
69	2	4	4	2	4	1	2	2	1	4	4	2	4	4	3	3	5
70	3	1	1	7	4	3	3	3	7	7	7	1	1	1	1	1	1
71	5	8	8	2	3	7	1	1	4	6	6	10	10	10	6	6	7
72	8	8	10	3	4	3	5	5	1	2	2	3	3	3	3	3	3
73	9	10	10	5	6	10	10	10	9	10	10	3	4	4	10	10	10
74	2	2	2	6	7	9	7	7	5	5	5	10	10	10	9	9	9
75	10	10	10	6	3	6	5	5	8	7	9	4	4	3	8	8	7
76	2	2	2	1	1	9	9	9	8	9	9	1	2	2	3	3	3

ES 2 686 549 T3

77	5	3	3	1	1	6	4	4	1	1	1	9	8	8	6	6	5
78	5	7	6	8	7	8	6	6	1	2	2	7	7	7	2	2	2
79	10	10	10	2	2	10	10	10	10	10	10	1	1	1	10	10	10
80	1	1	1	4	6	9	8	7	6	2	2	8	5	5	9	9	9
81	5	5	5	7	6	3	3	3	2	3	3	1	1	1	4	4	4
82	6	4	4	2	3	1	4	4	3	3	3	6	6	6	6	6	6
83	9	8	8	9	8	7	7	7	2	1	1	8	7	7	3	3	2
84	8	8	8	3	3	3	3	3	9	10	10	2	2	2	5	5	5
85	7	6	6	8	7	4	4	4	6	3	3	2	2	2	7	7	7
86	5	6	6	7	9	4	7	7	8	8	7	8	7	7	9	9	10
87	7	8	7	3	3	7	7	7	3	4	4	5	5	5	5	5	6
88	2	1	1	2	2	8	8	8	10	9	9	10	9	9	1	1	2
89	6	8	8	4	5	7	10	10	7	8	8	9	9	9	6	6	6
90	1	1	1	7	9	10	1	1	5	8	8	6	7	7	1	1	2
91	4	6	6	4	5	2	3	3	4	9	9	2	4	4	3	3	4
92	7	6	6	10	10	3	6	6	7	6	5	10	10	10	6	6	6
93	2	2	2	6	5	3	2	2	3	2	2	7	8	8	1	1	1
94	7	5	5	5	4	1	1	1	8	8	8	1	1	1	2	2	1
95	3	3	3	7	7	9	7	7	10	9	9	3	3	3	1	1	1
96	4	3	3	4	3	2	2	2	3	1	1	4	4	4	2	2	1
97	10	9	9	2	1	4	4	4	7	3	3	8	8	8	7	7	7
98	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	6	6	6	4	4	4
99	7	7	7	2	1	4	4	4	8	10	10	2	1	1	7	7	6
100	8	8	8	10	9	8	9	8	8	8	8	1	2	2	10	10	10
101	7	7	7	7	6	2	4	4	3	3	3	2	3	3	1	1	1
102	5	4	7	1	1	10	9	9	10	10	10	1	1	1	7	7	6
103	3	4	4	8	7	8	8	8	10	10	10	7	8	10	6	6	4
104	2	6	6	1	2	6	6	6	5	5	5	10	10	10	7	7	8
105	6	7	7	7	8	5	9	9	4	3	3	5	6	6	7	7	7
106	7	7	7	10	10	6	1	1	9	8	8	6	6	6	5	5	6
107	6	4	4	5	4	9	7	7	9	10	10	1	1	1	10	10	10
108	8	8	8	6	5	3	2	2	7	4	4	5	5	5	6	6	5
109	9	9	9	10	9	2	3	3	5	5	5	6	5	5	2	2	3
110	3	2	2	8	9	7	8	9	7	7	7	5	6	5	10	10	10
111	7	6	6	9	9	8	9	9	6	9	9	2	3	3	8	8	8
112	5	4	4	10	10	6	7	8	9	8	8	5	3	3	10	10	10
113	4	3	3	9	8	7	5	5	5	4	4	4	4	4	3	3	3
114	9	9	9	7	8	5	6	6	3	5	5	5	5	4	7	7	7
115	7	7	7	2	3	5	7	7	4	7	7	8	9	9	5	5	4
116	1	1	1	6	7	10	10	9	10	9	9	4	4	4	10	10	10
117	8	6	6	9	9	9	8	8	4	5	5	7	8	8	4	4	4
118	4	5	5	5	7	6	8	8	3	5	5	6	7	7	8	8	8
119	3	3	3	10	10	8	9	9	8	8	8	10	10	10	8	8	8
120	2	2	2	2	2	7	6	6	3	2	5	9	10	9	3	3	3
121	8	8	8	9	9	3	3	3	9	9	9	9	9	9	4	4	5

	1	2	4	1	2	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
	REPARAC. ADN			NOTCH			OTROS				PDL1				CTLA4			
1	6	6	6	1	1	1	8	8	7	7	3	3	9	9	9	9	9	9
2	7	7	7	8	8	7	3	3	2	2	9	9	10	10	10	10	9	9
3	10	10	10	6	6	4	6	6	4	4	7	7	1	1	6	6	4	4
4	4	4	4	8	8	8	5	5	4	4	10	10	9	9	4	4	2	2
5	2	2	2	7	7	5	9	9	8	8	7	7	2	2	10	10	10	10

ES 2 686 549 T3

6	8	8	8	10	10	10	8	8	9	9	9	9	7	7	2	2	6	10
7	1	1	1	2	2	1	7	7	6	6	4	4	5	5	6	6	3	3
8	6	6	5	6	6	4	9	9	9	9	8	8	10	10	9	9	8	8
9	4	4	3	7	7	6	1	1	1	1	6	6	6	5	7	7	7	7
10	1	1	1	2	2	1	4	4	4	4	5	5	10	10	9	9	5	5
11	5	5	4	6	6	8	10	10	10	10	4	4	8	8	9	9	8	8
12	1	1	1	2	2	1	5	5	4	4	1	1	4	4	3	3	2	2
13	9	9	8	7	7	7	5	5	5	5	7	7	3	3	8	8	8	8
14	1	1	1	4	4	6	1	1	2	2	5	5	3	3	5	5	7	6
15	10	10	9	8	8	8	1	1	1	1	6	6	4	4	2	2	1	1
16	6	6	7	1	1	3	4	4	5	5	3	3	7	6	10	10	10	10
17	5	5	4	4	4	5	9	9	9	9	6	6	6	6	10	10	10	10
18	7	7	8	1	1	6	8	8	9	9	10	10	10	10	6	6	9	8
19	5	5	4	5	5	4	10	10	10	10	9	9	3	3	5	5	7	7
20	6	6	5	1	1	1	9	9	9	9	3	3	2	2	4	4	4	4
21	3	3	4	3	3	2	3	3	2	2	4	4	1	1	6	6	4	4
22	6	6	4	3	3	2	2	2	1	1	7	7	5	5	7	7	6	6
23	4	4	7	2	2	4	3	3	6	6	10	10	7	7	9	9	9	9
24	8	8	9	6	6	8	6	6	8	8	2	2	6	6	5	5	7	7
25	9	9	10	8	8	10	10	10	10	10	2	2	1	1	1	1	5	5
26	7	7	7	10	10	9	7	7	7	7	8	8	9	9	8	8	10	9
27	3	3	4	6	6	8	7	7	9	9	9	9	9	9	8	8	10	10
28	10	10	10	9	9	9	1	1	1	1	2	2	7	7	8	8	7	7
29	4	4	6	3	3	5	3	3	6	6	10	10	9	9	9	9	10	10
30	6	6	5	10	10	10	8	8	8	8	6	6	5	4	4	4	3	3
31	7	7	8	3	3	4	6	6	6	6	8	8	8	8	6	6	7	7
32	1	1	1	1	1	2	7	7	8	8	5	5	5	5	5	5	5	5
33	4	4	3	5	5	3	7	7	6	6	6	6	5	5	4	4	5	5
34	10	10	10	10	10	10	1	1	2	2	8	8	3	10	3	3	5	5
35	8	8	8	10	10	10	10	10	10	10	2	2	10	10	5	5	4	4
36	4	4	5	1	1	1	4	4	3	3	1	1	5	5	3	3	1	1
37	2	2	2	4	4	6	4	4	4	4	8	8	4	4	6	6	7	7
38	3	3	3	7	7	6	10	10	10	10	4	4	5	5	2	2	2	2
39	8	8	8	7	7	6	3	3	3	3	7	7	6	6	10	10	9	9
40	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	7	7	3	3	5	5
41	4	4	4	5	5	3	7	7	7	7	5	5	3	3	3	3	3	3
42	3	3	2	9	9	8	10	10	9	9	9	9	10	10	9	9	8	8
43	9	9	9	4	4	3	8	8	8	8	2	2	3	3	1	1	2	2
44	5	5	6	3	3	4	2	2	3	3	7	7	4	4	5	5	6	6
45	8	8	7	8	8	9	6	6	5	5	10	10	10	10	6	6	6	6
46	3	3	6	4	4	4	7	7	7	7	6	6	5	5	7	7	7	7
47	9	9	9	10	10	10	2	2	3	3	9	9	1	1	2	2	3	3
48	9	9	9	9	9	10	1	1	1	1	10	10	8	8	5	5	6	6
49	9	9	8	9	9	8	9	9	8	8	10	10	8	8	10	10	9	8
50	5	5	6	1	1	1	4	4	4	4	1	1	9	9	10	10	10	10
51	8	8	9	8	8	8	4	4	7	7	10	10	4	4	7	7	7	7
52	3	3	6	4	4	6	10	10	10	10	6	6	3	3	2	2	4	4
53	6	6	7	3	3	3	1	1	1	1	6	6	6	6	7	7	6	6
54	2	2	2	3	3	3	5	5	5	5	2	2	1	1	3	3	3	3
55	4	4	3	3	3	2	7	7	6	6	6	6	4	4	2	2	2	2
56	6	6	5	9	9	9	5	5	6	6	1	1	1	1	1	1	1	1
57	6	6	7	4	4	3	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8	9	9
58	2	2	2	2	2	2	4	4	3	3	8	8	2	2	9	9	8	7

ES 2 686 549 T3

59	2	2	2	9	9	9	8	8	9	9	6	6	2	2	4	4	4	4
60	1	1	2	4	4	5	8	8	8	8	3	3	2	2	2	2	6	6
61	8	8	5	10	10	10	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	1	1
62	10	10	10	10	10	10	5	5	4	4	7	7	3	3	1	1	2	2
63	3	3	3	6	6	7	10	10	10	10	7	7	4	4	4	4	7	6
64	6	6	6	4	4	7	10	10	10	10	3	3	4	4	1	1	1	1
65	7	7	6	7	7	5	2	2	1	1	7	7	3	3	6	6	4	4
66	1	1	1	5	5	2	3	3	3	3	10	10	6	6	7	7	5	5
67	1	1	1	3	3	2	1	1	1	1	3	3	9	8	6	6	6	6
68	6	6	7	5	5	3	3	3	3	3	8	8	10	10	9	9	5	5
69	2	2	5	2	2	6	1	1	2	2	8	8	9	9	5	5	9	9
70	4	4	3	7	7	5	9	9	8	8	2	2	2	2	2	2	1	1
71	7	7	8	5	5	5	6	6	6	6	7	7	4	4	8	8	10	9
72	1	1	1	2	2	1	3	3	5	5	3	3	3	3	3	3	4	4
73	10	10	10	1	1	5	10	10	10	10	3	3	8	8	10	10	10	10
74	8	8	8	6	6	5	1	1	1	1	10	10	10	10	10	10	10	10
75	5	5	7	10	10	9	6	6	5	5	4	4	5	5	2	2	1	1
76	9	9	9	8	8	9	2	2	2	2	3	3	2	2	1	1	3	3
77	7	7	7	2	2	1	3	3	3	3	10	10	7	7	8	8	4	4
78	9	9	9	1	1	1	5	5	5	5	9	9	2	2	10	10	9	9
79	9	9	9	3	3	5	6	6	7	7	1	1	1	1	1	1	1	1
80	10	10	10	10	10	10	2	2	2	2	5	5	1	1	4	4	3	3
81	2	2	2	1	1	1	4	4	3	3	5	5	2	2	5	5	6	6
82	2	2	3	5	5	5	2	2	2	2	5	5	6	6	7	7	8	8
83	8	8	6	6	6	4	2	2	2	2	10	10	6	6	5	5	4	4
84	4	4	4	6	6	6	9	9	9	9	1	1	7	7	1	1	1	1
85	8	8	7	8	8	6	4	4	3	3	1	1	3	3	6	6	4	4
86	8	8	8	7	7	7	9	9	10	10	2	2	4	4	6	6	8	8
87	5	5	5	1	1	2	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	7	7
88	9	9	9	6	6	7	9	9	8	8	5	5	6	6	4	4	5	5
89	8	8	8	4	4	7	10	10	10	10	4	4	9	9	7	7	9	9
90	10	10	10	5	5	7	6	6	6	6	7	7	4	4	9	9	8	8
91	1	1	2	6	6	6	4	4	4	4	4	4	9	9	1	1	4	4
92	5	5	5	9	9	8	10	10	10	10	4	4	5	5	7	7	6	6
93	3	3	3	5	5	4	6	6	6	6	7	7	8	7	8	8	8	7
94	2	2	1	6	6	4	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
95	10	10	10	9	9	9	4	4	4	4	2	2	1	1	2	2	2	2
96	1	1	1	4	4	6	5	5	4	4	4	4	2	2	3	3	2	2
97	3	3	1	7	7	5	6	6	5	5	5	5	8	8	7	7	3	3
98	2	2	3	2	2	2	6	6	7	7	9	9	7	7	8	8	8	8
99	5	5	4	9	9	8	5	5	4	4	3	3	5	5	4	4	2	2
100	10	10	10	10	10	10	6	6	5	5	5	5	2	2	2	2	2	2
101	1	1	2	5	5	4	9	9	9	9	1	1	8	8	2	2	3	3
102	9	9	9	2	2	4	7	7	7	7	1	1	8	8	4	4	6	5
103	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8	2	2	6	6	5	5	5	10
104	5	5	8	7	7	8	8	8	9	9	9	9	10	10	9	9	10	10
105	4	4	5	8	8	9	3	3	7	7	3	3	5	5	8	8	9	9
106	4	4	5	9	9	9	1	1	1	1	6	6	8	8	1	1	3	3
107	7	7	2	10	10	10	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	1	1
108	5	5	5	8	8	7	8	8	8	8	8	8	7	7	3	3	2	2
109	2	2	1	5	5	3	9	9	8	8	9	9	6	6	8	8	7	7
110	10	10	10	10	10	10	5	5	6	6	8	8	7	7	5	5	5	5
111	7	7	6	3	3	2	7	7	7	7	1	1	7	7	3	3	1	1

ES 2 686 549 T3

112	6	6	4	8	8	8	2	2	1	1	8	8	2	2	4	4	3	3
113	7	7	6	1	1	1	8	8	7	7	4	4	4	3	8	8	6	6
114	3	3	3	7	7	7	2	2	3	3	4	4	8	8	4	4	3	3
115	3	3	3	5	5	3	7	7	5	5	4	4	10	10	9	9	8	8
116	10	10	10	4	4	3	8	8	6	6	2	2	1	1	10	10	9	9
117	5	5	4	8	8	7	2	2	2	2	9	9	9	9	7	7	5	5
118	7	7	6	2	2	3	7	7	7	7	5	5	10	9	10	10	10	10
119	10	10	10	9	9	9	5	5	5	5	10	10	10	10	7	7	8	8
120	7	7	7	3	3	2	4	4	4	4	8	8	7	7	10	10	10	10
121	3	3	3	7	7	7	10	10	10	10	5	5	9	9	1	1	2	2

REIVINDICACIONES

- 1- Un método para determinar en un paciente que tiene cáncer una clasificación de puntos de intervención de acuerdo con su estado de activación, consistiendo el punto de intervención en dianas de fármacos o grupos de dianas de fármacos y algunos genes aguas arriba de las dianas de fármacos, que reflejan juntos una actividad biológica específica que es accionable a través de intervenciones terapéuticas, en donde
- 5
- los puntos de intervención comprenden el grupo de rutas que consiste en HER, CDK4,6, PLK/AURK/kinesinas, angiogénesis, angiopoyetinas, inmunomoduladores, PI3K, MET, MEK, ERK, antiapoptosis, FGF, mTOR, Ras/Raf, telomerasa, IGF/glucólisis, Wnt, PARP, HDAC, JAK-STAT, hedgehog, ruta NOTCH, reparación de ADN y RET, ALK, ROS1 y UB1, o cualquier subgrupo de los mismos de al menos 10 puntos de intervención; y los genes de cada punto de intervención se definen de acuerdo con la Tabla 1 o 9;
 - el método comprende
 - caracterizar una muestra tumoral en comparación con una muestra normal emparejada desde el punto de vista histológico procedente del mismo paciente, lo que incluye,
 - 15 - para cada ruta del grupo o subgrupo de puntos de intervención, determinar el nivel de expresión de ARNm de los genes del punto de intervención como se indica en la Tabla 1 o 9, determinando así un cambio en la proporción (*fold change*) de la expresión de ARNm tumoral frente a normal (denominado cambio en la proporción de ARNm TvN (tumoral versus normal));
 - 20 - secuenciar total o parcialmente genes de la Tabla 1 o 9, identificando así la presencia de mutación activadora en la muestra tumoral;
 - para cada punto de intervención del grupo o subgrupo de puntos de intervención, determinar el nivel de ARNmi de los genes del punto de intervención como se indica en la Tabla 11, determinando así un cambio en la proporción del nivel de ARNmi tumoral frente a normal (denominado cambio en la proporción de ARNmi TvN);
 - 25 - opcionalmente, para cada punto de intervención del grupo o subgrupo de puntos de intervención, determinar la variación del número de copias de los genes del punto de intervención como se indica en la Tabla 1 o 9, determinando así un cambio en la proporción tumoral frente a normal para los genes amplificados;
 - 30 - calcular un cambio medio en la proporción de ARNmi para cada gen como el promedio de los cambios en la proporción de ARNmi TvN para el gen y calcular un cambio en la proporción de ARNm TvN corregido dividiendo el cambio en la proporción de ARNm tumoral frente a normal del gen (cambio en la proporción de ARNm TvN) por el cambio medio en la proporción para los ARNmi del gen (cambio medio en la proporción de ARNmi TvN), utilizándose el cambio en la proporción de ARNm TvN corregido del gen para calcular la media aritmética de los cambios en la proporción de ARNm TvN de los genes para cada punto de intervención;
 - 35 - calcular una puntuación para cada ruta sobre la base de los datos de caracterización, en donde
 - 40 - si, en la muestra tumoral, se detecta la presencia de una mutación activadora de un gen de un punto de intervención, se da una puntuación máxima al punto de intervención, en particular una puntuación de 10 si la puntuación va de 1 a 10;
 - se calcula una puntuación, preferiblemente de 1 a 10, sobre la base de la media aritmética de los cambios en la proporción de ARNm TvN de los genes para cada punto de intervención del grupo o subgrupo de puntos de intervención, a condición de que el cambio en la proporción de ARNm TvN de un gen se tenga en cuenta sólo si su valor es de al menos 1,3; y
 - 45 - la puntuación de cada punto de intervención del grupo o subgrupo de puntos de intervención es
 - 50 a) bien la suma de la puntuación debida a la presencia de una mutación activadora y la puntuación calculada mediante el promedio de los cambios en la proporción de ARNm TvN; o
 - b) bien la puntuación debida a la presencia de una mutación activadora si existe una mutación o la puntuación calculada sobre la base de la media aritmética de los cambios en la proporción de ARNm TvN en ausencia de una mutación; y

- clasificar los puntos de intervención de acuerdo con las puntuaciones calculadas.
- 2- El método según la reivindicación 1, en donde se secuencian los genes de la Tabla 10 para detectar la presencia de mutaciones como se define en la Tabla 10 y se secuencia el gen p53.
- 5 3- El método según la reivindicación 1, en donde se determina el nivel de ARNm y se utiliza éste para calcular un cambio en la proporción de ARNm TvN corregido para los genes de los siguientes puntos de intervención: mTOR-AKT-PTEN, RAS, ERK, PI3K e inmunomoduladores.
- 4- El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, comprendiendo el método, para cada punto de intervención del grupo o subgrupo de puntos de intervención, determinar la variación del número de copias de los genes de la ruta como se indica en la Tabla 1 o 9.
- 10 5- El método según la reivindicación 4, en donde, antes de la operación de cálculo de puntuación, se calcula un cambio en la proporción de ARNm TvN corregido de un gen de un punto de intervención multiplicando el cambio en la proporción de ARNm TvN del gen por el cambio en la proporción de VNC del gen, y después se utiliza el cambio en la proporción de ARNm TvN corregido del gen para calcular la media aritmética de los cambios en la proporción de ARNm TvN de los genes para cada punto de intervención.
- 15 6- El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el subgrupo de puntos de intervención consiste en el grupo siguiente: Her, CDK4,6, PLK/AURK/kinesinas, angiogénesis, inmunomoduladores, PI3K, MET, MEK, ERK, antiapoptosis, FGF, mTOR, Ras/Raf, IGF/glucólisis, Wnt, PARP y reparación de ADN.
- 20 7- El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que comprende además seleccionar un grupo de tres puntos de intervención activados o perturbados en un paciente que tiene cáncer, seleccionándose los tres puntos de intervención entre los puntos de intervención que tengan las mayores puntuaciones, preferiblemente los tres puntos de intervención con las mayores puntuaciones.
- 25 8- Un método para seleccionar una combinación de tres fármacos útiles para tratar a un paciente que tiene cáncer, en donde se selecciona mediante el método de la reivindicación 7 un grupo de tres puntos de intervención activados o perturbados y se selecciona un fármaco para cada punto de intervención o punto de intervención perturbado, proporcionando así una combinación de tres fármacos.
- 30 9- Uso de un kit para clasificar rutas de acuerdo con su estado de activación, comprendiendo el kit medios para medir el nivel de expresión de ARNm de los genes de la Tabla 1 o 9 para puntos de intervención que comprenden el grupo que consiste en HER, CDK4,6, PLK/AURK/kinesinas, angiogénesis, angiopoyetinas, inmunomoduladores, PI3K, MET, MEK, ERK, antiapoptosis, FGF, mTOR, Ras/Raf, telomerasa, IGF/glucólisis, Wnt, PARP, HDAC, JAK-STAT, hedgehog, ruta NOTCH, reparación de ADN y RET, ALK, ROS1 y UB1, o cualquier subgrupo de los mismos de al menos 10 puntos de intervención y comprendiendo el kit además medios para medir el nivel de ARNm de ARNm de la Tabla 11 para puntos de intervención que comprenden el grupo que consiste en HER, CDK4,6, PLK/AURK/kinesinas, angiogénesis, angiopoyetinas, inmunomoduladores, PI3K, MET, MEK, ERK, antiapoptosis, FGF, mTOR, Ras/Raf, telomerasa, IGF/glucólisis, Wnt, PARP, HDAC, JAK-STAT, hedgehog, NOTCH, reparación de ADN y RET, ALK, ROS1 y UB1, o cualquier subgrupo de los mismos de al menos 10 puntos de intervención.
- 35 10- El uso según la reivindicación 9, en donde el kit comprende además medios para detectar las mutaciones de la Tabla 10.
- 40 11- El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 9-10, en donde el kit comprende además medios para determinar la variación del número de copias de los genes de la Tabla 1 o 9 para rutas que comprenden el grupo que consiste en HER, CDK4,6, PLK/AURK/kinesinas, angiogénesis, angiopoyetinas, inmunomoduladores, PI3K, MET, MEK, ERK, antiapoptosis, FGF, mTOR, Ras/Raf, telomerasa, IGF/glucólisis, Wnt, PARP, HDAC, JAK-STAT, hedgehog, NOTCH, reparación de ADN y RET, ALK, ROS1 y UB1, o cualquier subgrupo de los mismos de al menos 10 puntos de intervención.
- 45 12- Una combinación de fármacos para el uso en el tratamiento del cáncer, estando la combinación de fármacos seleccionada del grupo que consiste en
 - anti PD1L + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de MtorPI3K
 - anti PD1L + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de angiogénesis
 - anti PD1L + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de MET
 - 50 anti PD1L + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de CDK4,6
 - anti CTLA4 + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de MtorPI3K
 - anti CTLA4 + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de angiogénesis

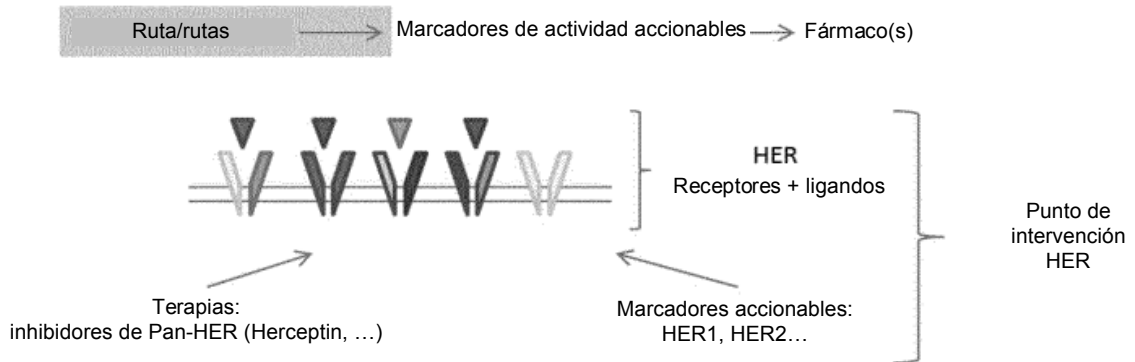
- anti CTLA4 + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de MET
- anti CTLA4 + inhibidor de Pan RAF + inhibidor de CDK4,6
- anti PD1L + inhibidor de MEK + inhibidor doble de MtorPI3K
- anti PD1L + inhibidor de MEK + inhibidor de angiogénesis
- 5 anti PD1L + inhibidor de MEK + inhibidor de MET
- anti PD1L + inhibidor de MEK + inhibidor de CDK,-6
- anti CTLA4 + inhibidor de MEK + inhibidor doble de MtorPI3K
- anti CTLA4 + inhibidor de MEK + inhibidor de MET
- anti CTLA4 + inhibidor de MEK + inhibidor de angiogénesis y
- 10 anti CTLA4 + inhibidor de MEK + inhibidor de CDK4,6;

y estando la combinación de fármacos seleccionada mediante el método según la reivindicación 8.

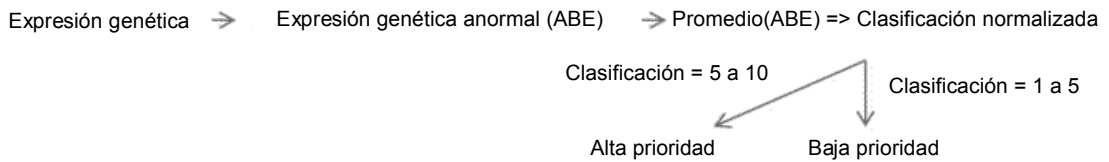
13- Una combinación de fármacos para el uso según la reivindicación 12, estando la combinación de fármacos seleccionada del grupo que consiste en

- Medi-4736 + MLN2480 + PF-384
- 15 Medi-4736 + MLN2480 + Axitinib o Motesanib
- Medi-4736 + MLN2480 + Crizotinib
- Medi-4736 + MLN2480 + Palbociclib
- Tremelimumab + MLN2480 + PF-384
- Tremelimumab + MLN2480 + Axitinib o Motesanib
- 20 Tremelimumab + MLN2480 + Crizotinib
- Tremelimumab + MLN2480 + Palbociclib
- Medi-4736 + Selumetinib + PF-384
- Medi-4736 + Selumetinib + Axitinib o Motesanib
- Medi-4736 + Selumetinib + Crizotinib
- 25 Medi-4736 + Selumetinib + Palbociclib
- Tremelimumab + Selumetinib + PF-384
- Tremelimumab + Selumetinib + Crizotinib
- Tremelimumab + Selumetinib + Axitinib o Motesanib, y
- Tremelimumab + Selumetinib + Palbociclib.

A. El sistema de mapeo de intervención simplificado (SIMS)



B. Priorizar puntos de intervención (puntuación de intervención)



C. Proponer combinaciones útiles

Puntos de intervención de alta prioridad de frecuente aparición conjunta → Expertos campo → Ensayo

FIGURA 1

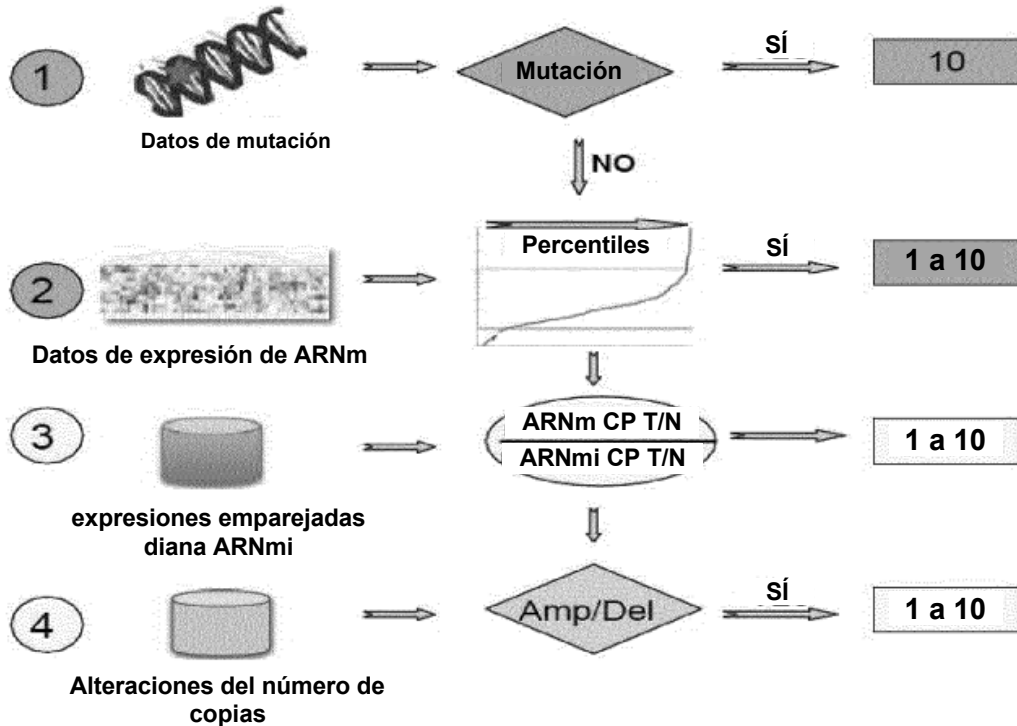


FIGURA 2

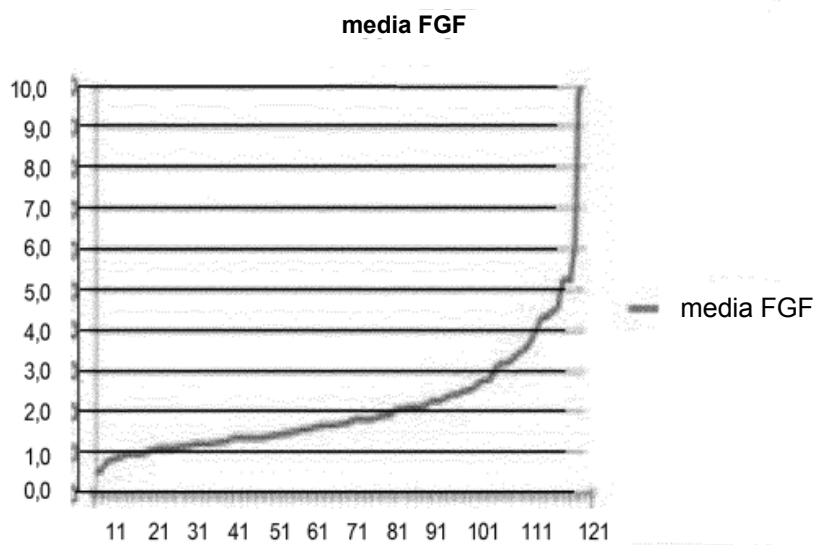
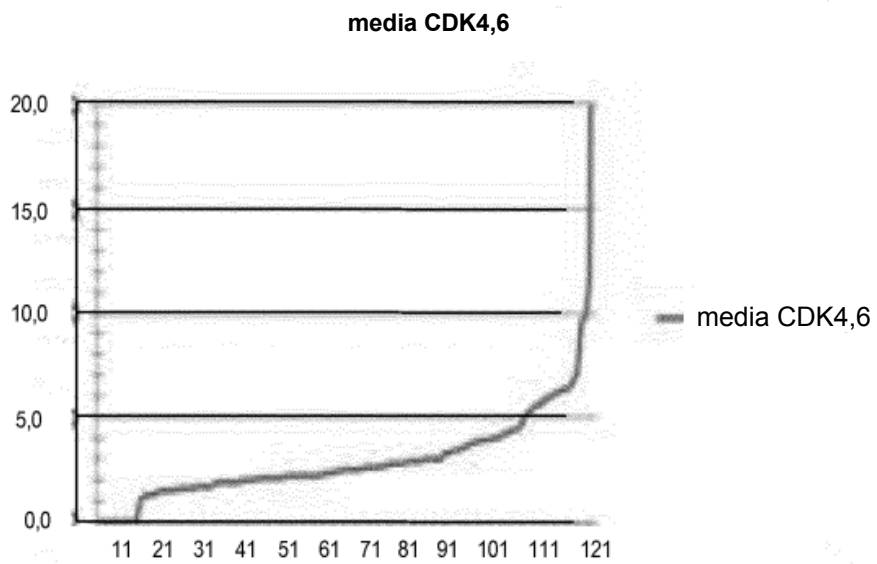
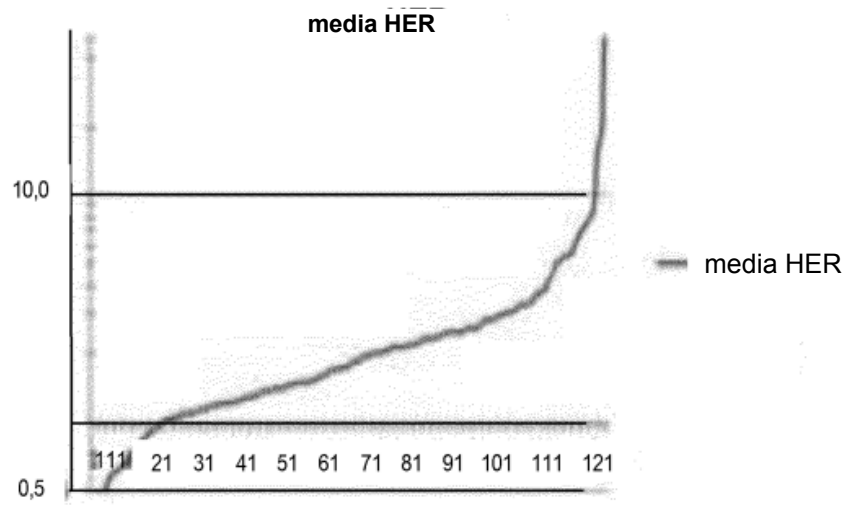


FIGURA 3

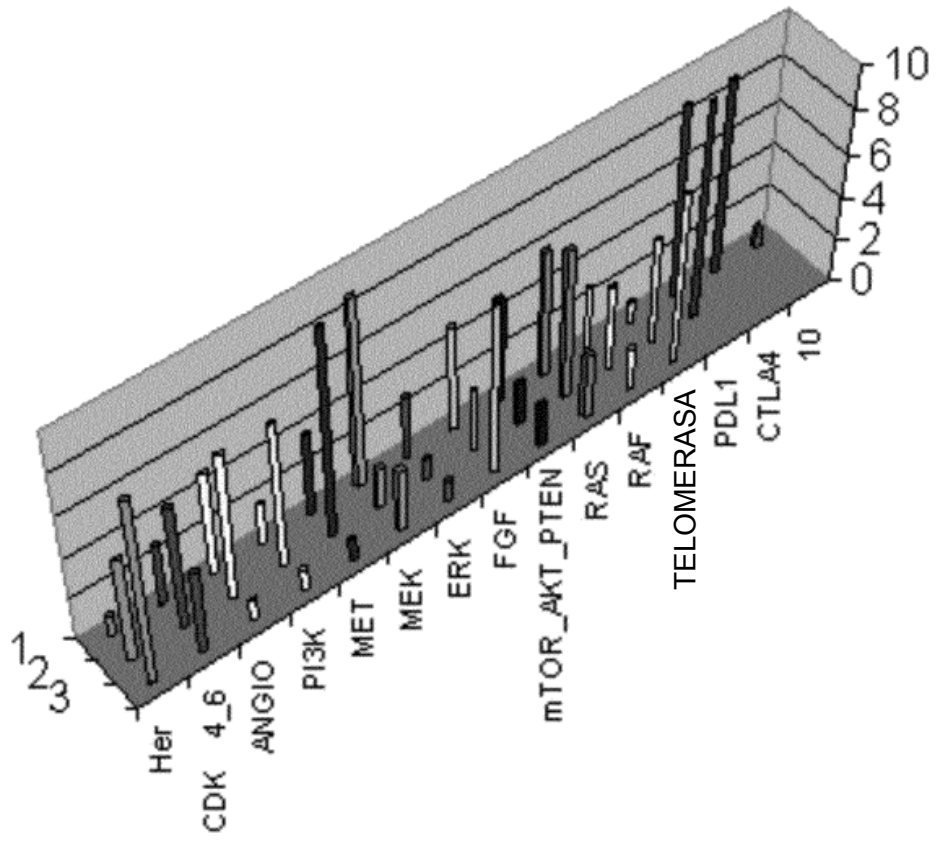


FIGURA 4