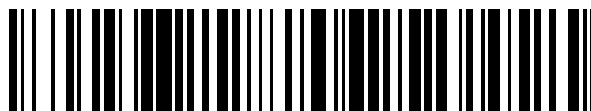


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 854**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/48** (2006.01)

**C12Q 1/68** (2008.01)

**G01N 33/574** (2006.01)

**G06F 19/00** (2008.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.07.2013 PCT/EP2013/064523**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015 WO15003744**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.2013 E 13736883 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3019626**

54 Título: **Sistema de análisis médico para evaluar el riesgo de cáncer colorrectal**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**20.03.2019**

73 Titular/es:  
**GOTTHARDT, DANIEL (100.0%)**  
**Landfriedstrasse 16**  
**69117 Heidelberg, DE**

72 Inventor/es:  
**WANNHOFF, ANDREAS y**  
**GOTTHARDT, DANIEL, PROF., DR.**

74 Agente/Representante:  
**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 704 854 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**

Sistema de análisis médico para evaluar el riesgo de cáncer colorrectal

La invención se refiere a un sistema de análisis médico y a un procedimiento para realizar un análisis médico mediante un sistema de análisis médico.

5 Los sistemas de análisis médicos proporcionan a los médicos y al material médico información valiosa que les ayuda a tomar decisiones médicas. Por ejemplo, para el diagnóstico de cáncer colorrectal, se emplean pruebas de detección muy conocidas mediante colonoscopia usando una cámara CCD o una cámara de fibra óptica en un tubo flexible. Aunque este tipo de aparato puede, al mismo tiempo, brindar la oportunidad de realizar una biopsia o de eliminar las lesiones sospechosas de cáncer colorrectal, se trata de un procedimiento bastante incómodo para diagnosticar el cáncer.

10 El cáncer colorrectal es un cáncer de crecimiento incontrolado de células en el colon, en el recto o en el apéndice. El examen de detección es un medio eficaz para disminuir la probabilidad de morir a causa del cáncer colorrectal y se recomienda a partir de los 50 años. Sin embargo, la sensibilidad del examen de detección debe ser alta para garantizar la aceptación del examen en la sociedad. Esto requiere minimizar el número de resultados falsos positivos de cáncer colorrectal. Además, con el fin de aumentar las posibilidades de detección del cáncer colorrectal, el examen respectivo debe estar fácilmente disponible en muchas prácticas médicas. Esto requiere la disponibilidad de un instrumento médico para respaldar el análisis del cáncer colorrectal que indique datos que sean simples y fáciles de manejar por un médico.

15 “Lewis and Secretor Gene Dosages Affect CA 19-9 and DU-PAN-2 serum levels in normal individuals and colorectal cancer patients”, Cancer Research, vol. 58, n.º 3, 1. Feb. 1998, páginas 512-518 analiza el efecto de las dosis de los genes secretores y Lewis en los niveles séricos de CA 19-9 y DU-PAN-2. Se demostró que la dosis del gen secretor afectó negativamente tanto al valor de CA 19-9 como al de DU-PAN-2, mientras que la dosis del gen Lewis afectó positivamente al valor de CA 19-9 y negativamente al valor de DU-PAN-2. Los autores recomendaron que se aplicaran valores de corte positivos/negativos dependientes de los genotipos Lewis y secretor, para CA 19-9 y DU-PAN-2 revisados para obtener diagnósticos de cáncer más precisos.

20 Clinical Chemistry, 19990101 P.B. Hoerber- ISSN 0009-9147, Vol.: 45, n.º: 1, Página (s): 54 - 61 (Vestergaard; Hein; Meyer; Grunnet; Jörgensen; Wolf; Orntoft) se refiere a los valores de referencia y la variación biológica para el marcador tumoral CA 19-9 en suero para diferentes genotipos Lewis y secretor y la evaluación del genotipado de secretor y de Lewis en una población caucásica.

25 Journal of Biological Chemistry, 19961213 American Society for Biochemistry and Molecular Biology - ISSN 0021 - 9258, Vol:271, n.º :50, Página(s):32260 - 32268 (Vestergaard E M) analiza la influencia de las mutaciones del gen alfa 1-3/4-L-fucosiltransferasa de Lewis en la actividad enzimática, el fenotipado de eritrocitos y los niveles del marcador de tumores circulantes Sialyl-Lewis a.

30 Meian He y col. analizan en GUT, ISSN: 0017-5749, DOI: 10.1136/gutjnl-2012- 303434 un estudio de asociación genómica amplia de loci genéticos que influyen en los biomarcadores tumorales de antígeno de cáncer 19-9, antígeno carcinoembrionario y  $\alpha$  fetoproteína y sus asociaciones con el riesgo de cáncer.

Es un objeto de la invención proporcionar un sistema de análisis médico. La invención se describe mediante la reivindicación independiente. En las reivindicaciones dependientes se describen realizaciones preferidas.

Se describe un sistema de análisis médico que comprende

- 40 - una primera interfaz dispuesta para para recibir un nivel de antígeno, en donde el nivel de antígeno es un nivel de antígeno CA 19-9 y/o un nivel de antígeno ACE,
- una segunda interfaz dispuesta para recibir un genotipo FUT2 y un genotipo FUT3,
- un primer módulo de asignación dispuesto para asignar la combinación del genotipo FUT2 y del genotipo FUT3 a un tipo de grupo de genotipos de un conjunto de tipos de grupos de genotipos predefinido, resultando tal asignación en un tipo de grupo de genotipos asignado,
- 45 - un módulo de selección que comprende una asociación de un nivel de umbral de antígeno a cada tipo de grupo de genotipos del conjunto de tipos de grupos de genotipos predefinido, en donde el nivel de umbral de antígeno es un nivel de umbral de antígeno CA 19-9 y/o un nivel de umbral de antígeno ACE, en donde el módulo de selección está dispuesto para seleccionar, de la asociación, el nivel de umbral de antígeno asociado con el tipo de grupo de genotipos asignado y para determinar si el nivel de antígeno está por encima del nivel de umbral de antígeno seleccionado,
- 50 - una tercera interfaz tal como, por ejemplo, un dispositivo de visualización, dispuesta para proporcionar una indicación del riesgo de cáncer colorrectal en caso de que el nivel de antígeno esté por encima del nivel de umbral de antígeno seleccionado.

Las realizaciones de la invención se basan en la sorprendente percepción de que, al determinar los niveles de umbral de antígenos específicos del genotipo, la sensibilidad de la detección del cáncer colorrectal aumenta significativamente en comparación con los “enfoques clásicos”, que tienen en cuenta únicamente marcadores tumorales por sí mismos. Un ejemplo de un enfoque clásico es dado por Locker y col. en ASCO 2006, Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in the Gastrointestinal Cancer, Journal of Clinical Oncology, Vol. 24, n.º 33, 20 de noviembre de 2006.

Por lo tanto, las realizaciones de la invención pueden tener la ventaja de que se puede proporcionar un sistema médico que hace uso de esta sorprendente visión y que podría reducir significativamente el número de resultados falsos positivos de cáncer colorrectal. A través de la primera y la segunda interfaz, el sistema médico recibe los datos relevantes que especifican el genotipo de un paciente y el nivel de antígeno CA 19-9 y/o el nivel de antígeno ACE. El CA 19-9 (antígeno del cáncer 19-9) es un antígeno carbohidrato asociado a tumor que puede no estar regulado en el cáncer colorrectal. El ACE (antígeno carcinoembrionario) es un antígeno asociado a tumor. FUT2 y FUT3 son las abreviaturas de fucosiltransferasa 2 o 3, respectivamente, que permiten el genotipado molecular del sistema de grupos sanguíneos Lewis humano.

Al clasificar cierta combinación de genotipos FUT2 y genotipos de FUT3 en grupos de genotipos, se puede tener en cuenta el estado de FUT genético de los pacientes al analizar el nivel de antígeno CA 19-9 y/o el nivel de antígeno ACE del paciente. Esto se puede hacer asignando a cada grupo de genotipos un nivel de umbral de antígeno CA 19-9 y/o un nivel de umbral de antígeno ACE específicos que tenga en cuenta, por ejemplo, que los individuos que carecen de actividad FUT3 no pueden expresar el epítipo para CA 19-9, con independencia de la actividad FUT2 y con independencia de la presencia de cáncer colorrectal. Por el contrario, la inactividad FUT2 puede aumentar los niveles séricos de CA19-9. Por lo tanto, los niveles de umbral de antígeno mencionados anteriormente pueden tener en cuenta estas particularidades, aumentando las posibilidades de identificar correctamente el cáncer colorrectal y, al mismo tiempo, minimizando el número de diagnósticos falsos positivos.

La indicación del riesgo de cáncer colorrectal se puede proporcionar de varias maneras. Por ejemplo, puede proporcionarse solo el nivel de umbral de antígeno seleccionado junto con el nivel de antígenos. Además, se pueden proporcionar valores de sensibilidad y especificidad respectivos. De forma alternativa o adicional, se puede proporcionar un mensaje que indique “riesgo de cáncer colorrectal”.

Según la invención, el primer grupo de genotipos comprende genotipos con estado de gen FUT2 arbitrario y FUT3:

- i. homocigoto mutado T202C o G508A o T1067A
- ii. heterocigoto compuesto:
  1. C314T/T202C y T59G/G508A
  2. C314T/T202C y T59G/T1067A
  3. heterocigoto para los 5 SNP
- iii. homocigoto mutado para T59G y heterocigoto mutado para C314T o T202C o G508A o T1067A.

Además, el segundo grupo de genotipos comprende genotipos con

- iv. FUT3 de tipo salvaje y
  1. homocigoto FUT2 de tipo salvaje o
  2. heterocigoto mutado FUT2
- v. homocigoto FUT2 de tipo salvaje o heterocigoto mutado y FUT3:
  1. heterocigoto mutado T202C (incluso si es homocigoto para C314T) o G508A o T1067A
  2. heterocigoto mutado C314T/T202C o T59G/G508A o T59G/T1067 A o T59G/T202C/T1067 A
  3. homocigoto o heterocigoto mutado C314T o T59G.

Además, el tercer grupo de genotipos comprende genotipos con un estado de genotipo FUT2 homocigoto mutado y

- vi. estado FUT3 de tipo salvaje o
- vii. FUT3:
  1. heterocigoto mutado T202C (incluso si es homocigoto para C314T) o G508A o T1067A
  2. heterocigoto mutado C314T/T202C o T59G/G508A o T59G/T1067 A o T59G/T202C/T1067 A

3. homocigoto o heterocigoto mutado C314T o T59G,

en donde se da el estado FUT2 de tipo salvaje para los genotipos FUT2 que tienen actividad FUT2 completa y se da el estado FUT3 de tipo salvaje para los genotipos de FUT3 que tienen actividad FUT3 completa, en donde el estado mutante FUT2 se da para los genotipos FUT2 que carecen de actividad FUT2 y el estado mutante FUT3 se da para los genotipos FUT3 que carecen de actividad FUT3.

Con este conjunto de grupos predefinidos, se optimiza la precisión operativa del sistema descrito anteriormente. La complejidad del módulo de asignación y del módulo de selección se mantiene en un tamaño manejable, lo que permite a un usuario del sistema de análisis médico especificar o ajustar los niveles de umbral de antígeno individuales de acuerdo con los conocimientos reales de la investigación sobre el cáncer colorrectal.

Según la invención, el nivel de umbral de antígeno aumenta desde el primer grupo de genotipos hasta el segundo grupo de genotipos hasta el tercer grupo de genotipos. Además, por ejemplo, el nivel de umbral de antígeno del primer grupo de genotipos es al menos 10 veces inferior al nivel de umbral del segundo grupo de genotipo.

Según una realización, el nivel de antígeno es un nivel de antígeno CA 19-9 y un nivel de antígeno ACE, en donde el sistema comprende además un segundo módulo de asignación para asignar la combinación del nivel de antígeno CA 19-9 y del nivel de antígeno ACE a un tipo de grupo de antígenos de un conjunto de tipos de grupos de antígenos predefinido, tal asignación resultando en un tipo de grupo de antígenos asignado, en donde la asociación del nivel de umbral de antígeno a cada tipo de grupos de genotipos es más específica para cada uno de los tipos de grupo de antígenos, en donde el módulo de selección está dispuesto para seleccionar, de la asociación, el nivel de umbral de antígeno asociado con el tipo de grupo de genotipos asignado que es específico para el tipo de grupo de antígenos asignado.

Esto significa que el nivel de antígeno comprende dos informaciones al mismo tiempo, a saber, el nivel de antígeno CA 19-9 y el nivel de antígeno ACE. Esta información puede depender la una de la otra y, en combinación, deben ser muy específicos para el cáncer colorrectal con respecto a un determinado genotipo. Por lo tanto, esto puede tener la ventaja de que se puede proporcionar una operación específica para el cáncer colorrectal del sistema de análisis médico con una alta fiabilidad.

Esta información puede depender la una de la otra y en combinación ser muy específica para el cáncer colorrectal con respecto a un cierto genotipo. Por lo tanto, esto puede tener la ventaja de que una operación específica para el cáncer colorrectal del sistema de análisis médico se puede proporcionar con una alta confiabilidad.

Por ejemplo, la asociación del nivel de umbral de antígeno a cada tipo de grupo de genotipo se especifica para cada uno de los tipos de grupos de antígenos a través de una tabla multidimensional, comprendiendo dicha tabla para todas las combinaciones de los tipos de grupos de antígenos y los tipos de grupos de genotipos los respectivos niveles de umbral de antígenos. Por lo tanto, mediante una búsqueda en dicha tabla, se pueden obtener los niveles de umbral de antígeno respectivos.

En una realización alternativa, se especifica la asociación del nivel de umbral de antígeno a cada tipo de grupo de genotipo para cada uno de los tipos de grupos de antígenos a través de un factor de ponderación especificado en una tabla multidimensional, comprendiendo dicha tabla para todas las combinaciones de los tipos de grupos de antígenos y los tipos de grupo de genotipos el factor de ponderación respectivo, en donde, para determinar si el nivel de antígeno está por encima del nivel de umbral del antígeno seleccionado, el módulo de selección está dispuesto para ponderar el nivel de umbral del antígeno seleccionado con el factor de ponderación asociado en la tabla multidimensional con el tipo de grupo de antígeno asignado y con el tipo de grupo genotipo asignado.

Según una realización de la invención, el sistema comprende además un primer analizador para recibir una primera muestra de sangre, en donde el primer analizador está dispuesto para medir el nivel de antígeno en la primera muestra de sangre y para proporcionar el nivel de antígeno medido a la primera interfaz. Por lo tanto, el sistema de análisis médico puede respaldar directamente al usuario, por ejemplo, a un médico, proporcionando una cámara de muestra de sangre para recibir la muestra de sangre de un paciente. Luego, el analizador puede medir directamente el nivel de antígeno, lo que reduce el tiempo hasta recibir la indicación sobre el riesgo de cáncer colorrectal. Debe tenerse en cuenta que el analizador no se considera una herramienta de diagnóstico médico, sino una herramienta para respaldar la decisión de un usuario de si se puede diagnosticar o no el cáncer colorrectal.

Según una realización de la invención, el sistema comprende además un segundo analizador para recibir una segunda muestra de sangre, en donde el segundo analizador está dispuesto para determinar el genotipo FUT2 y el genotipo FUT3 y para proporcionar los genotipos medidos a la segunda interfaz.

Por ejemplo, el primer analizador y el segundo analizador están integrados en una sola unidad. De este modo, se puede proporcionar un instrumento médico compacto que permita a un usuario realizar de forma fácil y rápida el análisis de las muestras de sangre de un paciente. Esto puede acelerar el proceso de diagnóstico de cáncer por parte del usuario o del médico. Sin embargo, el sistema de análisis puede ayudar a garantizar que el número de diagnósticos de falsos positivos se minimice por parte del operador.

- Un “visualizador” o “dispositivo de visualización”, tal como se usa en el presente documento, comprende un dispositivo de salida o una interfaz de usuario adaptada para la visualización de imágenes o datos. Una pantalla puede mostrar datos visuales, de audio o táctiles. Ejemplos de una pantalla incluyen, pero no se limitan a, un monitor de ordenador, una pantalla de televisión, una pantalla táctil, una pantalla electrónica táctil, una pantalla Braille, un tubo de rayos catódicos (CRT), un tubo de almacenamiento, una pantalla biestable, un papel electrónico, una pantalla vectorial, una pantalla de panel plana, una pantalla fluorescente de vacío (VF), una pantalla de diodos emisores de luz (LED), una pantalla electroluminiscente (ELD), paneles de pantallas de plasma (PDP), una pantalla de cristal líquido (LCD), pantallas de diodos orgánicos emisores de luz (OLED) , un proyector, y una pantalla montada en un cabezal.
- Una “interfaz de hardware” o una “interfaz”, tal como se usa en el presente documento, comprende una interfaz que permite al procesador de un sistema informático interactuar con y/o controlar un dispositivo y/o aparato informático externo. Una interfaz de hardware puede permitir que un procesador envíe señales de control o instrucciones a un dispositivo y/o aparato informático externo. Una interfaz de hardware también puede permitir a un procesador intercambiar datos con un dispositivo y/o aparato informático externo. Ejemplos de una interfaz de hardware incluyen, pero no se limitan a, un bus serie universal, un puerto IEEE 1394, un puerto paralelo, un puerto IEEE 1284, un puerto serie, un puerto RS-232, un puerto IEEE-488, una conexión Bluetooth, una conexión de red de área local inalámbrica, una conexión TCP/IP, una conexión Ethernet, una interfaz de voltaje de control, una interfaz MIDI, una interfaz de entrada analógica y una interfaz de entrada digital.
- Como apreciará un experto en la técnica, los aspectos de la presente invención pueden tomar la forma de una realización completamente de hardware, una realización completamente de software (que incluye firmware, software residente, microcódigo, etc.) o una realización que combina aspectos de software y de hardware a los que generalmente se hace referencia en el presente documento como un “circuito”, un “módulo” o un “sistema”. Además, los aspectos de la presente invención pueden tomar la forma de un producto de programa informático incorporado en uno o más medios legibles por ordenador que tiene un código ejecutable por ordenador incorporado en el mismo.
- Se puede utilizar cualquier combinación de uno o más medios legibles por ordenador. El medio legible por ordenador puede ser un medio de señal legible por ordenador o un medio de almacenamiento legible por ordenador. Un “medio de almacenamiento legible por ordenador”, tal como se usa en el presente documento, comprende cualquier medio de almacenamiento tangible que pueda almacenar instrucciones ejecutables por un procesador de un dispositivo informático. El medio de almacenamiento legible por ordenador puede denominarse medio de almacenamiento no transitorio legible por ordenador. El medio de almacenamiento legible por ordenador también puede denominarse medio tangible legible por ordenador. En algunas realizaciones, un medio de almacenamiento legible por ordenador también puede almacenar datos a los que puede acceder el procesador del dispositivo informático. Ejemplos de medios de almacenamiento legibles por ordenador incluyen, pero no se limitan a: un disquete, un disco duro magnético, un disco duro de estado sólido, una memoria flash, una unidad USB, una memoria de acceso aleatorio (RAM), una memoria de solo lectura (ROM), un disco óptico, un disco óptico magnético y el archivo de registro del procesador. Ejemplos de discos ópticos incluyen discos compactos (CD) y discos versátiles digitales (DVD), por ejemplo, discos de CD-ROM, CD-RW, CD-R, DVD-ROM, DVD-RW o DVD-R. El término medio de almacenamiento legible por ordenador también se refiere a varios tipos de medios de grabación a los que el dispositivo informático puede acceder a través de una red o enlace de comunicación. Por ejemplo, se puede recuperar datos a través de un módem, de Internet o de una red de área local. El código ejecutable por ordenador incorporado en un medio legible por ordenador puede transmitirse usando cualquier medio apropiado, incluyendo, pero sin limitarse a, cables inalámbricos, cables de fibra óptica, RF, etc., o cualquier combinación adecuada de los anteriores.
- Un medio de señal legible por ordenador puede incluir una señal de datos propagada con un código ejecutable por ordenador incorporado en ella, por ejemplo, en banda base o como parte de una onda portadora. Dicha señal propagada puede tomar una variedad de formas, incluyendo, pero sin limitarse a, electromagnéticas, ópticas o cualquier combinación adecuada de las mismas. Un medio de señal legible por ordenador puede ser cualquier medio legible por ordenador que no sea un medio de almacenamiento legible por ordenador y que pueda comunicar, propagar o transportar un programa para su uso por o en conexión con un sistema, aparato o dispositivo de ejecución de instrucciones.
- “Memoria de ordenador” o “memoria” es un ejemplo de un medio de almacenamiento legible por ordenador. La memoria de ordenador es cualquier memoria a la que pueda acceder directamente un procesador. “Almacenamiento en ordenador” o “almacenamiento” es otro ejemplo de un medio de almacenamiento legible por ordenador. El almacenamiento informático es cualquier medio de almacenamiento legible por ordenador no volátil. En algunas realizaciones, el almacenamiento informático también puede ser memoria de ordenador o viceversa.
- Un “procesador”, tal como se usa en el presente documento, comprende un componente electrónico que puede ejecutar un programa o una instrucción ejecutable por máquina o un código ejecutable por ordenador. Las referencias al dispositivo informático que comprende “un procesador” deben interpretarse como si contuviera más de un procesador o núcleo de procesamiento. El procesador puede ser, por ejemplo, un procesador de múltiples núcleos. Un procesador también puede referirse a una colección de procesadores dentro de un solo sistema informático o distribuidos entre múltiples sistemas informáticos. El término dispositivo informático también debe interpretarse como una referencia a una colección o red de dispositivos informáticos que comprenden un procesador

o procesadores. El código ejecutable por ordenador puede ser ejecutado por múltiples procesadores que pueden estar dentro del mismo dispositivo informático o que incluso pueden estar distribuidos en múltiples dispositivos informáticos.

5 El código ejecutable por ordenador puede comprender instrucciones ejecutables por máquina o un programa que hace que un procesador realice un aspecto de la presente invención. El código ejecutable por ordenador para llevar a cabo operaciones para aspectos de la presente invención se puede escribir en cualquier combinación de uno o más lenguajes de programación, incluyendo un lenguaje de programación orientado a objetos como Java, Smalltalk, C++ o similares y lenguajes de programación de procedimientos convencionales, tales como como el lenguaje de programación "C" o lenguajes de programación similares y compilados en instrucciones ejecutables por máquina. En algunos casos, el código ejecutable por ordenador puede adoptar la forma de un lenguaje de alto nivel o en un formulario precompilado y se puede utilizar junto con un intérprete que genera las instrucciones ejecutables de la máquina sobre la marcha.

15 El código ejecutable por ordenador puede ejecutarse completamente en el ordenador del usuario, en parte en el ordenador del usuario, como un paquete de software independiente, en parte en el ordenador del usuario y en parte en un ordenador remoto o completamente en el ordenador o el servidor remotos. En este último escenario, el ordenador remoto se puede conectar al ordenador del usuario a través de cualquier tipo de red, incluyendo una red de área local (LAN) o una red de área extensa (WAN), o la conexión se puede hacer a un ordenador externo (por ejemplo, a través de Internet utilizando un proveedor de servicios de Internet).

20 El término "analizador" se refiere a un dispositivo que está dispuesto para ejecutar uno o múltiples análisis de muestras biológicas como sangre, orina, saliva u otros tipos de muestras. Un analizador puede utilizarse para determinar, a través de diversos procedimientos químicos, biológicos, físicos, ópticos u otros, un parámetro de la muestra o de un componente de la misma, denominado en lo sucesivo "valor de medición". Se dispone un analizador para medir tal parámetro de la muestra o de al menos un analito y devolver el valor de medición obtenido. La lista de posibles resultados de análisis devueltos por el analizador comprende, sin limitarse a, concentraciones del analito en la muestra, un resultado digital (sí o no) que indica la existencia del analito en la muestra (correspondiente a una concentración por encima del nivel de detección), parámetros ópticos, secuencias de ADN o ARN, datos obtenidos de la espectroscopia de masas de proteínas o metabolitos y parámetros físicos o químicos de diversos tipos. Además, la invención puede variarse para sustituir el cáncer colorrectal por el cáncer pancreático.

30 Los aspectos de la presente invención se describen con referencia a ilustraciones de diagramas de flujo y/o diagramas de bloques de procedimientos, aparatos (sistemas) y productos de programas informáticos según realizaciones de la invención. Se entenderá que cada bloque o una parte de los bloques del diagrama de flujo, las ilustraciones y/o los diagramas de bloques pueden implementarse mediante instrucciones de programa informático en forma de código ejecutable por ordenador cuando corresponda. Se entiende, además, que cuando no se excluyen mutuamente, pueden combinarse combinaciones de bloques en diferentes diagramas de flujo, ilustraciones y/o diagramas de bloques. Estas instrucciones del programa informático pueden proporcionarse a un procesador de un ordenador de propósito general, un ordenador de propósito especial u otro aparato de procesamiento de datos programable para producir una máquina, de manera que las instrucciones, que se ejecutan a través del procesador del ordenador u otro aparato de procesamiento de datos programable, crean medios para implementar las funciones/actos especificados en el diagrama de flujo y/o en el bloque o bloques del diagrama de bloques.

40 Estas instrucciones del programa informático también pueden almacenarse en un medio legible por ordenador que puede dirigir a un ordenador, a otro aparato de procesamiento de datos programable o a otros dispositivos para que funcionen de una manera determinada, de manera que las instrucciones almacenadas en el medio legible por ordenador produzcan un artículo de fabricación que incluya instrucciones que implementen la función/acto especificado en el diagrama de flujo y/o en el bloque o bloques del diagrama de bloques.

45 Las instrucciones del programa de ordenador también pueden cargarse en un ordenador, otro aparato de procesamiento de datos programable u otros dispositivos para hacer que se realicen una serie de pasos operativos en el ordenador, en otros aparatos programables o en otros dispositivos para producir un proceso implementado por ordenador, de tal manera que las instrucciones que se ejecutan en el ordenador o en otro aparato programable proporcionen procesos para implementar las funciones/actos especificados en el diagrama de flujo y/o en el bloque o bloques del diagrama de bloques.

50 A continuación, se describen con mayor detalle realizaciones preferidas de la invención, en las que:

la figura 1 muestra un diagrama de bloques de un sistema de análisis médico,

la figura 2 muestra una tabla de decisiones de un módulo de asignación,

la figura 3 muestra una tabla de un módulo de selección con niveles de umbral de antígeno,

55 la figura 4 muestra un esquema de un sistema de análisis médico.

A continuación, los elementos similares se denotan con los mismos números de referencia.

La figura 1 muestra un diagrama de bloques de un sistema de análisis médico 100. El sistema de análisis médico 100 comprende un primer analizador 106 adaptado para recibir una muestra de sangre 108. Además, el sistema de análisis médico 100 comprende un segundo analizador 102 adaptado para recibir una muestra de sangre 104. El segundo analizador 102 está dispuesto para determinar un genotipo FUT2 y un genotipo FUT3 de la muestra de sangre 104. El primer analizador 106 está dispuesto para medir un nivel de antígeno de la muestra de sangre 108, como por ejemplo un nivel de antígeno CA 19-9 y/o un nivel de antígeno ACE.

El nivel de antígeno es un indicador de la presencia de cáncer. Los valores bajos del nivel de antígeno sugieren que un paciente está libre de cáncer, mientras que los valores altos del nivel de antígeno sugieren que un paciente tiene cáncer.

Sin embargo, sobre la base de una visión sorprendente, se sugiere considerar el genotipo de un paciente al tratar de evaluar los niveles de antígeno para un paciente determinado. En otras palabras, se sugiere que los niveles de antígeno, por ejemplo, los valores de CA19-9 dependen de los genotipos FUT2 y FUT3. Por lo tanto, clasificar a los pacientes como pertenecientes a un determinado genotipo o grupo de genotipos puede mejorar la sensibilidad y especificidad de CA19-9 y ACE como herramientas de detección del cáncer colorrectal. Los bajos niveles de biosíntesis pueden ser el resultado de una ausencia de actividad de FUT3, independientemente de la actividad de FUT2. La biosíntesis alta es el resultado de la ausencia de actividad de FUT2, pero sin pérdida de actividad de FUT3. Finalmente, la biosíntesis intermedia es el resultado de todas las demás combinaciones de FUT2/3. Por lo tanto, la diferenciación solo entre estos tres grupos puede mejorar la viabilidad clínica de los valores de corte basados en genes.

La combinación de genotipos del paciente, determinada a través del segundo analizador 102, y los niveles de antígeno determinados a través del primer analizador 102 son recibidos por la interfaz 110 y la interfaz 112, respectivamente. Un primer módulo de asignación 114 está dispuesto para asignar la combinación de genotipos FUT2 y de genotipos FUT3 recibida a un tipo de grupo de genotipos de un conjunto de tipos de grupos de genotipos predefinido. En la figura 2 se muestra un ejemplo de una tabla de decisión respectiva del módulo de asignación 114:

Se predefinen un total de tres grupos de genotipos diferentes que se pueden resumir de la siguiente manera:

El grupo A es un primer grupo de genotipos que comprende genotipos con una mutación FUT3 homocigótica y un estado de gen FUT2 arbitrario. El grupo B es un segundo grupo de genotipos que comprende genotipos con un estado salvaje o heterocigoto para todas las variantes alélicas de FUT2 y FUT3. El Grupo C es un tercer grupo de genotipos que comprende genotipos con una mutación FUT2 homocigótica y un estado de gen FUT3 arbitrario.

El módulo de asignación 114 utiliza esta tabla de decisión para asignar los genotipos recibidos a través de la interfaz 110 al grupo A, B o C.

El resultado se proporciona luego a un módulo de selección 116 que comprende o utiliza una tabla con los niveles de umbral de antígeno asignados a cada grupo A, B o C. Tal tabla se ilustra a modo de ejemplo en la figura 3 para los niveles de antígeno CA 19-9 (U/ml de corte). Como se puede observar, para cada grupo hay disponible un nivel de umbral de antígeno individual. El módulo de selección 116 está dispuesto para seleccionar de la tabla de la figura 3 el nivel de umbral de antígeno asociado con el tipo de grupo de genotipo asignado y para determinar si el nivel de antígeno está por encima del nivel de umbral de antígeno seleccionado.

Por ejemplo, si un paciente pertenece al grupo B y el nivel de antígeno CA 19-9 medido es de 50 U/ml, esto indica que el riesgo de cáncer colorrectal es bajo. La razón es que, naturalmente, las personas del grupo B portan en la sangre un nivel elevado de antígeno CA 19-9.

Por el contrario, en caso de que el mismo paciente pertenezca al grupo A y el nivel de antígeno CA 19-9 medido sea de 50 U/ml, esto indica que el riesgo de cáncer colorrectal es bastante alto. La razón es que, naturalmente, las personas del grupo A tienen un nivel bastante bajo de antígeno CA 19-9 en sangre. En este último caso, el módulo de selección 116 determina que el nivel de antígeno está por encima del umbral respectivo indicado en la figura 3. Como consecuencia, el mayor riesgo de cáncer colorrectal se indica a través de la interfaz 118 a un operador del sistema 100. La interfaz 118 puede ser, por ejemplo, una pantalla de ordenador.

El sistema de análisis médico 100 puede comprender además un procesador 120 y una memoria 122. Partes o todos los módulos descritos anteriormente pueden incorporarse como instrucciones de funcionamiento en el software y, por lo tanto, almacenarse en la memoria 122 para ser ejecutados por el procesador 120.

Como puede verse en la figura 3, la tabla que asigna los niveles de umbral de antígeno a los grupos de genotipos individuales comprende además indicaciones sobre la sensibilidad y especificidad de una cierta indicación de riesgo. En caso de que se proporcione una indicación sobre el riesgo de cáncer colorrectal a través de la tercera interfaz, también se pueden mostrar o proporcionar la sensibilidad y especificidad asociadas de una determinada indicación de riesgo. Esto puede ayudar al operador del sistema 100 a evaluar un riesgo indicado de cáncer colorrectal.

No se muestra en las figuras 2 y 3 la posibilidad de usar combinaciones de niveles de antígeno CA 19-9 y de antígeno ACE medidos para realizar más específicamente la evaluación del riesgo de cáncer colorrectal. Esto puede

5 hacerse mediante un segundo módulo de asignación opcional 124 que puede usar una tabla especial para realizar una agrupación con respecto a los niveles de antígeno CA 19-9 y de antígeno ACE medidos. Una vez más, se pueden definir grupos múltiples en función, por ejemplo, de la relación entre los niveles de antígeno CA 19-9 y los niveles de antígeno ACE. Un cierto intervalo de proporción puede ser más específico para el cáncer colorrectal, mientras que otro intervalo de proporción puede ser más específico para un tipo diferente de cáncer como el cáncer pancreático.

10 El grupo de antígenos determinado por el segundo módulo de asignación 124 puede ser utilizado por el módulo de selección 116 para seleccionar el nivel de umbral de antígenos asociado con el tipo de grupo de genotipos determinado a través del primer módulo de asignación 114 y que es específico para el tipo de grupo de antígenos determinado por el segundo módulo de asignación 124. Por ejemplo, el módulo de selección 116 puede acceder a una tabla multidimensional que asigna valores de umbral según el tipo de grupo de genotipo y el tipo de grupo de antígeno. De manera alternativa, el módulo de selección 116 puede recuperar un factor de ponderación asociado con un determinado tipo de grupo de antígenos de una tabla respectiva y puede pesar los valores de umbral que se muestran en la figura 3 con dicho factor.

15 La figura 4 ilustra un esquema del sistema de análisis médico 100. Aquí, el primer analizador 106 y el segundo analizador 102 están integrados en una sola unidad. Así, con un único sistema médico, que en el ejemplo de la figura 4 es un único dispositivo, se puede proporcionar un instrumento médico fácil de manejar para respaldar el análisis del cáncer colorrectal que es simple y fácil de manejar por un médico.

**Números de referencia**

100	sistema médico
102	analizador
106	muestra de sangre
106	analizador
108	muestra de sangre
110	interfaz
112	interfaz
114	módulo de asignación
116	módulo de selección
118	interfaz
120	procesador
122	memoria
124	módulo de asignación



**REIVINDICACIONES**

1. Sistema de análisis médico (100) que comprende
  - una primera interfaz (112) dispuesta para recibir un nivel de antígeno, en donde el nivel de antígeno es un nivel de antígeno CA 19-9 y/o un nivel de antígeno ACE,
- 5 - una segunda interfaz (110) dispuesta para recibir un genotipo FUT2 y un genotipo FUT3,
  - un primer módulo de asignación (114) dispuesto para asignar la combinación del genotipo FUT2 y del genotipo FUT3 a un tipo de grupo de genotipos de un conjunto de tipos de grupo de genotipos predefinido, resultando tal asignación en un tipo de grupo de genotipos asignado,
- 10 - un módulo de selección (116) que comprende una asociación de un nivel de umbral de antígeno a cada tipo de grupo de genotipos del conjunto de tipos de grupos de genotipos predefinidos, en donde el nivel de umbral de antígeno es un nivel de umbral de antígeno CA 19-9 y/o un nivel de umbral de antígeno ACE, en donde el módulo de selección (116) está dispuesto para seleccionar, de la asociación, el nivel de umbral de antígeno asociado con el tipo de grupo de genotipos asignado y para determinar si el nivel de antígeno está por encima del nivel de umbral de antígeno seleccionado,
- 15 - una tercera interfaz (118) dispuesta para proporcionar una indicación del riesgo de cáncer colorrectal en caso de que el nivel de antígeno esté por encima del nivel de umbral del antígeno seleccionado,
 

en donde el nivel de umbral de antígeno aumenta desde el primer grupo de genotipos al segundo grupo de genotipos al tercer grupo de genotipos,

  - el primer grupo de genotipos que comprende genotipos con estado de gen FUT2 arbitrario y FUT3:
    - 20 i. homocigoto mutado T202C o G508A o T1067A
    - ii. heterocigoto compuesto:
      1. C314T/T202C y T59G/G508A
      2. C314T/T202C y T59G/T1067A
      3. heterocigoto para los 5 SNP
    - 25 iii. homocigoto mutado para T59G y heterocigoto mutado para C314T o T202C o G508A o T1067A
  - el segundo grupo de genotipos que comprende genotipos con
    - i. FUT3 de tipo salvaje y
      1. homocigoto FUT2 de tipo salvaje o
      2. heterocigoto mutado FUT2
    - 30 ii. homocigoto FUT2 de tipo salvaje o heterocigoto mutado y FUT3:
      1. heterocigoto mutado T202C (incluso si es homocigoto para C314T) o G508A o T1067A
      2. heterocigoto mutado C314T/T202C o T59G/G508A o T59G/T1067 A o T59G/T202C/T1067A
      3. homocigoto o heterocigoto mutado C314T o T59G
  - el tercer grupo de genotipos que comprende genotipos con un estado de genotipo FUT2 homocigoto mutado y
    - 35 i. FUT3 de tipo salvaje o
    - ii. FUT3:
      1. heterocigoto mutado T202C (incluso si es homocigoto para C314T) o G508A o T1067A
      2. heterocigoto mutado C314T/T202C o T59G/G508A o T59G/T1067 A o T59G/T202C/T1067A
      3. homocigoto o heterocigoto mutado C314T o T59G
- 40 en donde se da el estado FUT2 de tipo salvaje para los genotipos FUT2 que tienen actividad FUT2 completa y se da el estado FUT3 de tipo salvaje para los genotipos FUT3 que tienen actividad FUT3 completa, en donde el estado mutante FUT2 se da para los genotipos FUT2 que carecen de actividad FUT2 y el estado mutante FUT3 se dan para

los genotipos de FUT3 que carecen de actividad FUT3,

2. El sistema (100) de la reivindicación 1, en donde el nivel de umbral de antígeno del primer grupo de genotipos es al menos 10 veces inferior al nivel de umbral del segundo grupo de genotipos.

5 3. El sistema (100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el nivel de antígeno es un nivel de antígeno CA 19-9 y un nivel de antígeno ACE, en donde el sistema (100) comprende además un segundo módulo de asignación (124) para asignar la combinación del nivel de antígeno CA 19-9 y del nivel de antígeno ACE a un tipo de grupo de antígenos de un conjunto de tipos de grupos de antígenos predefinido, tal asignación resultando en un tipo de grupo de antígenos asignado, en donde la asociación del nivel de umbral de antígeno a cada tipo de grupos de genotipos es más específica para cada uno de los tipos de grupos de antígenos, en donde el módulo de selección (116) está dispuesto para seleccionar, de la asociación, el nivel de umbral de antígeno asociado con el tipo de grupo de genotipos asignado que es específico para el tipo de grupo de antígenos asignado.

10 4. El sistema (100) de la reivindicación 1, en donde la asociación del nivel de umbral de antígeno a cada tipo de grupo de genotipos se especifica para cada uno de los tipos de grupos de antígenos a través de una tabla multidimensional, comprendiendo tal tabla todas las combinaciones de los tipos de grupos de antígenos y los tipos de grupos de genotipos de los niveles de umbral de antígeno respectivos.

15 5. El sistema (100) de la reivindicación 1, en donde la asociación del nivel de umbral de antígeno a cada tipo de grupo de genotipos se especifica para cada uno de los tipos de grupos de antígenos mediante un factor de ponderación especificado en una tabla multidimensional, comprendiendo dicha tabla para todas las combinaciones de los tipos de grupos de antígenos y de los tipos de grupos de genotipos, el factor de ponderación respectivo, en donde, para determinar si el nivel de antígeno está por encima del nivel de umbral de antígeno seleccionado, pudiendo el módulo de selección (116) estar dispuesto para ponderar el nivel de umbral de antígeno seleccionado con el factor de ponderación asociado en la tabla multidimensional con el tipo de grupo de antígenos asignado y el tipo de grupo de genotipos asignado.

20 6. El sistema (100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un primer analizador (106) para recibir una primera muestra de sangre (108), en donde el primer analizador (106) está dispuesto para medir el nivel de antígenos en la primera muestra de sangre (108) y para proporcionar el nivel de antígeno medido a la primera interfaz (112).

25 7. El sistema (100) de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además un segundo analizador (102) para recibir una segunda muestra de sangre (104), en donde el segundo analizador (102) está dispuesto para determinar el genotipo FUT2 y el genotipo FUT3 y para proporcionar los genotipos medidos a la segunda interfaz (110).

30 8. El sistema (100) de la reivindicación 6, en donde el primer analizador (106) y el segundo analizador (102) están integrados juntos en una sola unidad.

35 9. Procedimiento de realización de un análisis médico mediante un sistema de análisis médico (100), que comprende:

- la recepción, por parte de una primera interfaz (112) del sistema de análisis médico (100) de un nivel de antígeno, en donde el nivel de antígeno es un nivel de antígeno CA 19-9 y/o un nivel de antígeno ACE,
- la recepción, por parte de una segunda interfaz (110) del sistema de análisis médico (100) de un genotipo FUT2 y un genotipo FUT3,
- 40 - la asignación, por parte de un primer módulo de asignación (114) del sistema de análisis médico (100) de la combinación del genotipo FUT2 y el genotipo FUT3 a un tipo de grupo de genotipos de un conjunto de tipos de grupos de genotipos predefinidos, tal asignación dando como resultado un tipo de grupo de genotipos asignado,
- la determinación, por parte de un módulo de selección (116) del sistema de análisis médico (100) a partir de la asociación del nivel de umbral de antígeno asociado con el tipo de grupo de genotipos asignado y para determinar si el nivel de antígeno está por encima del nivel de umbral de antígeno determinado, en donde el módulo de selección (116) comprende una asociación de un nivel de umbral de antígeno a cada tipo de grupo de genotipos del conjunto de tipos de grupos de genotipos predefinido, en donde el nivel de umbral de antígeno es un nivel de umbral de antígeno CA 19-9 y/o un nivel de umbral de antígeno ACE,
- 45 - el suministro de una señal de control a través de una tercera interfaz (118) del sistema de análisis médico (100) en caso de que el nivel de antígeno esté por encima del nivel de umbral de antígeno determinado,

50 en donde el nivel de umbral de antígeno aumenta desde el primer grupo de genotipos al segundo grupo de genotipos al tercer grupo de genotipos, en donde

- el primer grupo de genotipos comprende los genotipos con estado de gen FUT2 arbitrario y FUT3:

- i. homocigoto mutado T202C o G508A o T1067A
  - ii. heterocigoto compuesto:
    - 1. C314T/T202C y T59G/G508A
    - 2. C314T/T202C y T59G/T1067A
- 5
- 3. heterocigoto para los 5 SNP
- iii. homocigoto mutado para T59G y heterocigoto mutado para C314T o T202C o G508A o T1067A
    - el segundo grupo de genotipos comprende genotipos con
      - i. FUT3 de tipo salvaje y
        - 1. homocigoto FUT2 de tipo salvaje o
        - 2. heterocigoto mutado FUT2
      - ii. Un homocigoto FUT2 de tipo salvaje o heterocigoto mutado y FUT3:
        - 1. heterocigoto mutado T202C (incluso si es homocigoto para C314T) o G508A o T1067A
        - 2. heterocigoto mutado C314T/T202C o T59G/G508A o T59G/T1067 A o T59G/T202C/T1067 A
        - 3. homocigoto o heterocigoto mutado C314T o T59G
- 10
- el tercer grupo de genotipos comprende genotipos con un estado de genotipo FUT2 homocigoto mutado
    - i. FUT3 de tipo salvaje o
    - ii. FUT3:
      - 1. heterocigoto mutado T202C (incluso si es homocigoto para C314T) o G508A o T1067A
      - 2. heterocigoto mutado C314T/T202C o T59G/G508A o T59G/T1067 A o T59G/T202C/T1067 A
      - 3. homocigoto o heterocigoto mutado C314T o T59G,
- 15
- 20

en donde se da el estado FUT2 de tipo salvaje para genotipos FUT2 que tienen actividad FUT2 completa y se da el estado FUT3 de tipo salvaje para genotipos FUT3 que tienen actividad FUT3 completa, en donde el estado mutante de FUT2 se da para los genotipos FUT2 que carecen de actividad FUT2 y el estado mutante de FUT3 se da para los genotipos FUT3 que carecen de actividad FUT3.

25

Fig. 1

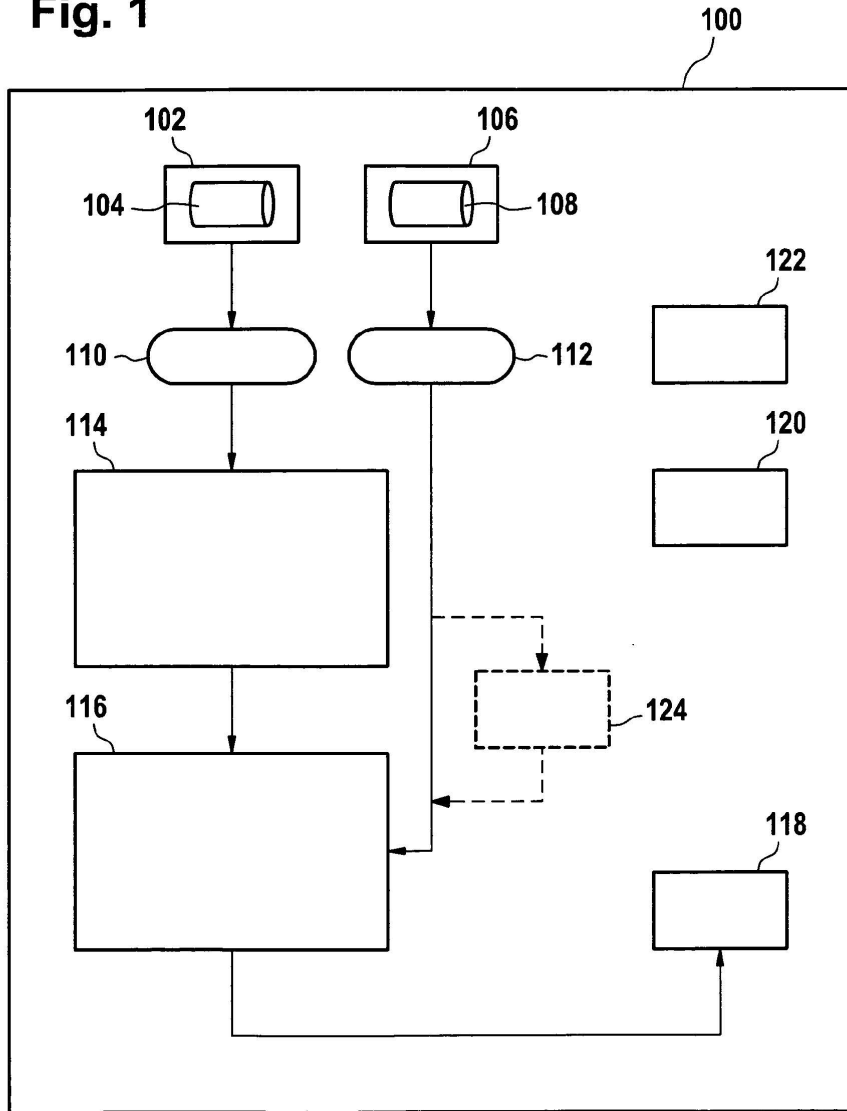
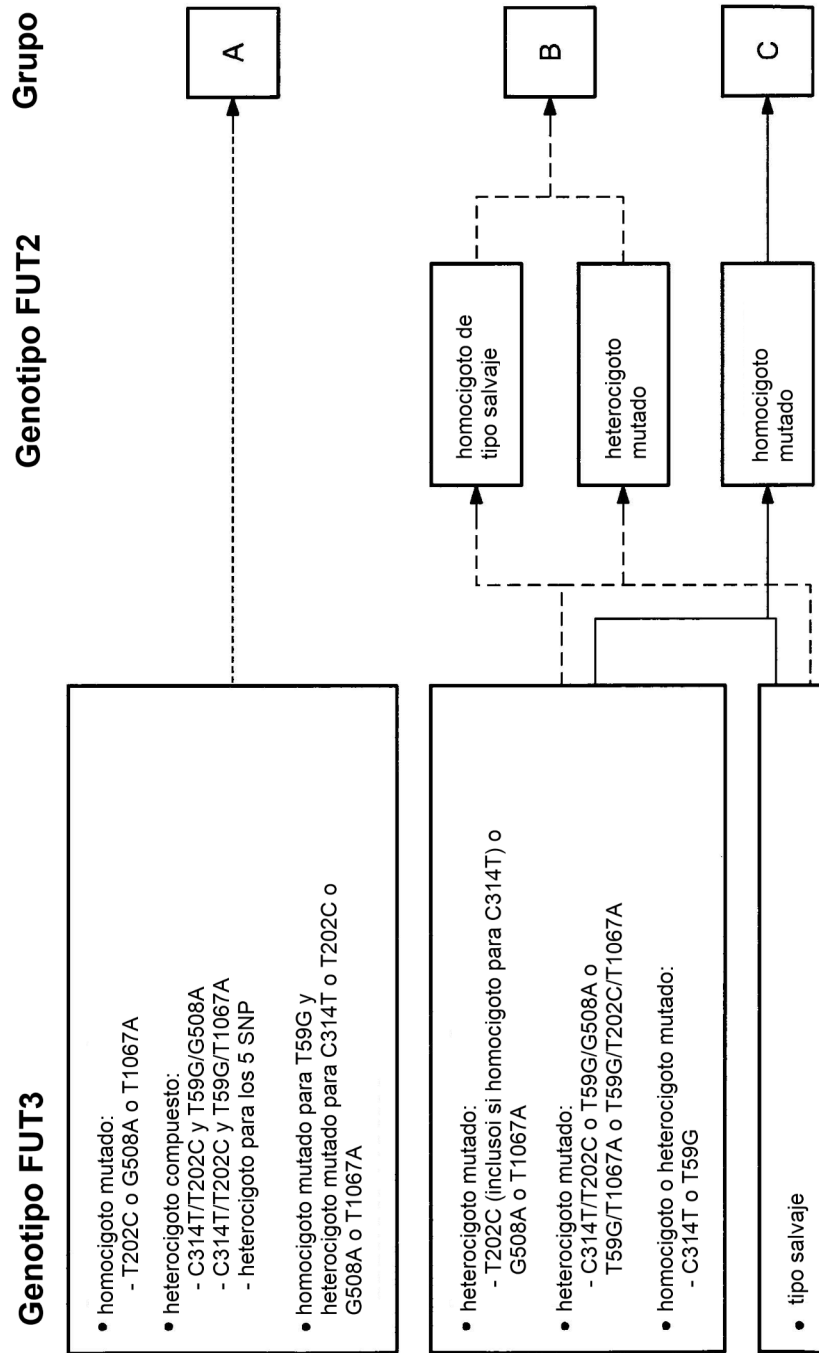


Fig. 2



**Fig. 3**

	<b>corte (U/ml)</b>	<b>sensibilidad</b>	<b>especificidad</b>
<b>global</b>	88,5	78,0 %	90,3 %
<b>grupo A</b>	4,0	66,7 %	67,9 %
<b>grupo B</b>	74,5	82,4 %	89,9 %
<b>grupo C</b>	106,8	100,0 %	87,6 %

**Fig. 4**

