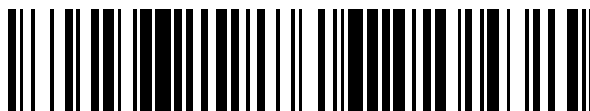


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 745**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/6886 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2011** **E 16195347 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019** **EP 3147373**

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

30 Prioridad:

27.07.2010 US 368217 P

16.11.2010 US 414310 P

12.05.2011 US 201161485536 P

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

12.02.2020

73 Titular/es:

GENOMIC HEALTH, INC. (100.0%)

301 Penobscot Drive

Redwood City, CA 94063, US

72 Inventor/es:

SHAK, STEVEN;

BAEHNER, FREDERICK L.;

MADDALA, TARA;

LEE, MARK;

PELHAM, ROBERT;

COWENS, WAYNE;

CHERBAVAZ, DIANA;

KIEFER, MICHAEL C.;

CRAGER, MICHAEL;

GODDARD, AUDREY y

BAKER, JOFFRE B.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 741 745 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

5 **Campo técnico**

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

Introducción

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

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

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

El documento WO 2010/056993 se refiere a biomarcadores para el pronóstico de cáncer de próstata.

El documento WO 2008/067065 se refiere a proteínas para el pronóstico de cáncer.

45 **Sumario**

La invención se define en las reivindicaciones.

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

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

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

En realizaciones ejemplares, se usan el nivel o los niveles de expresión de uno o más genes y/o microARN que están asociados, positiva o negativamente, a un resultado clínico particular en cáncer de próstata para determinar el pronóstico y la terapia apropiada. Los genes desvelados en el presente documento pueden usarse en solitario o dispuestos en subconjuntos de genes funcionales, tales como de adhesión/migración celular, respuesta al estrés inmediata-inicial y asociados a la matriz extracelular. Cada subconjunto de genes comprende los genes desvelados en el presente documento, así como genes que se coexpresan con uno o más de los genes desvelados. El cálculo puede realizarse en un ordenador, programado para ejecutar el análisis de expresión génica. Los microARN desvelados en el presente documento también pueden usarse en solitario o en combinación con uno cualquiera o más de los microARN y/o genes desvelados.

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

Breve descripción de los dibujos

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

Definiciones

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

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

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

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

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

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

El sistema de graduación de Gleason se usa para ayudar a evaluar el pronóstico de hombres con cáncer de próstata. Junto con otros parámetros, se incorpora en una estrategia de estadificación del cáncer de próstata, que predice el

pronóstico y ayuda a guiar la terapia. Se da una "puntuación" o "grado" de Gleason al cáncer de próstata basándose en su aspecto microscópico. Los tumores con una puntuación de Gleason baja normalmente crecen lo suficientemente lento como para que no representen una amenaza significativa para los pacientes durante toda su vida. Estos pacientes se monitorizan ("espera en observación" o "vigilancia activa") a lo largo del tiempo. Los cánceres con una puntuación de Gleason superior son más agresivos y tienen un peor pronóstico, y estos pacientes se tratan generalmente con cirugía (por ejemplo, prostatectomía radical) y, en algunos casos, con terapia (por ejemplo, radiación, hormonas, ultrasonidos, quimioterapia). Las puntuaciones (o sumas) de Gleason comprenden grados de los dos patrones tumorales más comunes. Estos patrones se denominan patrones de Gleason 1-5, siendo el patrón 1 el mejor diferenciado. La mayoría tienen una mezcla de patrones. Para obtener un grado o puntuación de Gleason, se añade el patrón dominante al segundo patrón más prevalente para obtener un número entre 2 y 10. Los grados de Gleason incluyen: G1: bien diferenciado (anaplasia ligera) (Gleason 2-4); G2: moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6); G3-4: escasamente diferenciado/no diferenciado (anaplasia marcada) (Gleason 7-10).

Agrupaciones de estadios: Estadio I: T1a N0 M0 G1; estadio II: (T1a N0 M0 G2-4) o (T1b, c, T1, T2, N0 M0 cualquier G); estadio III: T3 N0 M0 cualquier G; estadio IV: (T4 N0 M0 cualquier G) o (cualquier T N1 M0 cualquier G) o (cualquier T cualquier N M1 cualquier G).

Como se usa en el presente documento, la expresión "tejido tumoral" se refiere a una muestra biológica que contiene una o más células cancerosas, o una fracción de una o más células cancerosas. Los expertos en la técnica reconocerán que tal muestra biológica puede comprender adicionalmente otros componentes biológicos, tales como células de aspecto histológicamente normal (por ejemplo, adyacentes al tumor), dependiendo del método usado para obtener el tejido tumoral, tal como resección quirúrgica, biopsia o fluidos corporales.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo de riesgo de AUA" se refiere a las directrices de la American Urological Association (AUA) actualizadas en 2007 para la gestión del cáncer de próstata localizado clínicamente, que usan los médicos para determinar si un paciente está en riesgo bajo, intermedio o alto de recaída bioquímica (PSA) tras terapia local.

Como se usa en el presente documento, la expresión "tejido adyacente (AT)" se refiere a células histológicamente "normales" que son adyacentes a un tumor. Por ejemplo, el perfil de expresión de AT puede estar asociado a la supervivencia y recidiva de la enfermedad.

Como se usa en el presente documento "tejido prostático no tumoral" se refiere a tejido de aspecto histológicamente normal adyacente a un tumor de próstata.

Los factores pronósticos son las variables relacionadas con la historia natural del cáncer, que influyen en las tasas de recidiva y el desenlace de pacientes una vez que han desarrollado cáncer. Los parámetros clínicos que se han asociado a un peor pronóstico incluyen, por ejemplo, aumento del estadio tumoral, nivel de PSA en la presentación y grado o patrón de Gleason. Los factores pronósticos se usan frecuentemente para clasificar pacientes en subgrupos con diferentes riesgos de recaída iniciales.

El término "pronóstico" se usa en el presente documento para referirse a la probabilidad de que un paciente con cáncer tenga un avance o muerte atribuible al cáncer, incluyendo recidiva, diseminación metastásica y resistencia farmacológica, de una enfermedad neoplásica, tal como cáncer de próstata. Por ejemplo, un "buen pronóstico" incluirá supervivencia a largo plazo sin recidiva y un "mal pronóstico" incluirá recidiva del cáncer.

Como se usa en el presente documento, la expresión "nivel de expresión" como se aplica a un gen, se refiere al nivel normalizado de un producto génico, por ejemplo, el valor normalizado determinado para el nivel de expresión de ARN de un gen o para el nivel de expresión de polipéptido de un gen.

La expresión "producto génico" o "producto de expresión" se usan en el presente documento para referirse a los productos de transcripción (transcritos) de ARN (ácido ribonucleico) del gen, incluyendo ARNm, y los productos de traducción de polipéptido de tales transcritos de ARN. Un producto génico puede ser, por ejemplo, un ARN no sometido a corte y empalme, un ARNm, un ARNm variante de corte y empalme, un microARN, un ARN fragmentado, un polipéptido, un polipéptido modificado postraduccionalmente, un polipéptido variante de corte y empalme, etc.

La expresión "transcrito de ARN" como se usa en el presente documento, se refiere a los productos de transcripción de ARN de un gen, incluyendo, por ejemplo, ARNm, un ARN no sometido a corte y empalme, un ARNm variante de corte y empalme, un microARN y un ARN fragmentado.

El término "microARN" se usa en el presente documento para referirse a un ARN pequeño, no codificante, monocatenario de ~18-25 nucleótidos que puede regular la expresión génica. Por ejemplo, cuando está asociado con el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), el complejo se une a dianas de ARNm específicas y provoca la represión de la traducción o la escisión de estas secuencias de ARNm.

A menos que se indique otra cosa, cada nombre de gen usado en el presente documento corresponde al símbolo

oficial asignado al gen y proporcionado por Entrez Gene (URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) en la fecha de presentación de esta solicitud.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La "rigurosidad" de las reacciones de hibridación puede determinarse fácilmente por un experto habitual en la técnica, y generalmente es un cálculo empírico dependiente de la longitud de la sonda, la temperatura de lavado y la concentración de sal. En general, sondas más largas requieren temperaturas superiores para lograr un apareamiento apropiado, mientras que sondas más cortas necesitan temperaturas inferiores. La hibridación depende generalmente de la capacidad del ADN desnaturalizado para volver a aparearse cuando están presentes hebras complementarias en un entorno por debajo de su temperatura de fusión. Cuanto mayor es el grado de homología deseada entre la sonda y la secuencia hibridable, mayor es la temperatura relativa que puede usarse. Como resultado, se deduce que temperaturas relativas superiores tenderán a hacer que las condiciones de reacción sean más rigurosas, mientras que temperaturas inferiores las harán menos rigurosas. Para detalles adicionales y una explicación de la rigurosidad de reacciones de hibridación, véase Ausubel y col., Current Protocols in Molecular Biology (Wiley Interscience Publishers, 1995).

"Condiciones rigurosas" o "condiciones de rigurosidad alta", como se define en el presente documento, normalmente: (1) emplean una baja fuerza iónica y una alta temperatura para el lavado, por ejemplo cloruro sódico 0,015 M/citrato sódico 0,0015 M/dodecilsulfato sódico al 0,1 % a 50 °C; (2) emplean durante la hibridación un agente desnaturalizante,

tal como formamida, por ejemplo, formamida al 50 % (v/v) con albúmina sérica bovina al 0,1 %/Ficoll al 0,1 %/polivinilpirrolidona al 0,1 %/tampón fosfato sódico 50 mM a pH 6,5 con cloruro sódico 750 mM, citrato sódico 75 mM a 42 °C; o (3) emplean formamida al 50 %, 5 x SSC (NaCl 0,75 M, citrato sódico 0,075 M), fosfato sódico 50 mM (pH 6,8), pirofosfato sódico al 0,1 %, solución de Denhardt 5 x, ADN de esperma de salmón sonicado (50 µg/ml), SDS al 0,1 % y sulfato de dextrano al 10 % a 42 °C, con lavados a 42 °C en SSC 0,2 x (cloruro sódico/citrato sódico) y formamida al 50 %, seguido de un lavado de alta rigurosidad que consiste en SSC 0,1 x que contiene EDTA a 55 °C.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

UTILIDAD CLÍNICA

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

En la actualidad, la toma de decisiones clínicas en cáncer de próstata en estadio inicial viene determinada por determinados factores clínicos e histopatológicos. Estos incluyen: (1) factores tumorales, tales como estadio clínico (por ejemplo T1, T2), nivel de PSA en la presentación y grado de Gleason, que son factores pronósticos muy fuertes en la determinación del desenlace; y (2) factores del huésped, tales como la edad en el diagnóstico y la comorbilidad. Debido a estos factores, los medios más útiles clínicamente de estratificación de pacientes con enfermedad localizada según el pronóstico han sido a través de estadificación multifactorial, usando el estadio clínico, el nivel de PSA en

suero y el grado tumoral (grado de Gleason) conjuntamente. En las directrices de la American Urological Association (AUA) actualizadas en 2007 para la gestión del cáncer de próstata clínicamente localizado, estos parámetros se han agrupado para determinar si un paciente corre un riesgo bajo, intermedio o alto de recaída bioquímica (PSA) tras terapia local. I. Thompson, y col., Guideline for the management of clinically localized prostate cancer, J Urol. 177 (6): 2106-31 (2007).

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

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

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

La determinación precisa de las puntuaciones de Gleason a partir de biopsias con aguja presenta varios retos técnicos. En primer lugar, la interpretación de la histología que es "límite" entre patrones de Gleason es altamente subjetiva, incluso para patólogos de urología. En segundo lugar, una toma de muestras de biopsia incompleta es aún otro motivo por el que la puntuación de Gleason "predicha" en biopsia no siempre se correlaciona con la puntuación de Gleason "observada" real del cáncer de próstata en la propia glándula. Por lo tanto, la exactitud de la puntuación de Gleason depende no sólo de la experiencia del patólogo que observa los portaobjetos, sino también de la completitud y adecuación de la estrategia de muestreo de biopsia de próstata. T. Stamey, Urology 45: 2-12 (1995). El ensayo de expresión de genes/microARN y la información asociada proporcionada por la práctica de los métodos desvelados en el presente documento proporcionan un método de ensayo molecular para facilitar la toma de decisiones de tratamiento óptimas en el cáncer de próstata en estadio inicial. Una realización ejemplar proporciona genes y microARN, cuyos niveles de expresión están asociados (positiva o negativamente) a recidiva de cáncer de próstata. Por ejemplo, una herramienta clínica de este tipo permitiría a los médicos identificar pacientes T2/T3 que es probable que experimenten recidiva tras la terapia definitiva y necesiten tratamiento adyuvante.

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

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

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

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

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

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

PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR)

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

Se conocen bien en la técnica métodos generales para la extracción de ARNm y microARN y se dan a conocer en libros de texto convencionales de biología molecular, incluyendo Ausubel y col., Current Protocols of Molecular Biology, John Wiley and Sons (1997). Se dan a conocer métodos para la extracción de ARN de tejidos incluidos en parafina, por ejemplo, en Rupp y Locker, Lab Invest. 56: A67 (1987), y De Andrés y col., BioTechniques 18: 420-44 (1995). En particular, el aislamiento de ARN puede realizarse usando un kit de purificación, conjunto de tampones y proteasa de fabricantes comerciales, tales como Qiagen, según las instrucciones del fabricante. Por ejemplo, puede aislarse el ARN total de células en cultivo usando minicolumnas RNeasy de Qiagen. Otros kits de aislamiento de ARN disponibles en el mercado incluyen el kit de purificación de ADN y ARN completo MasterPure™ (EPICENTRE®, Madison, WI) y el kit de aislamiento de ARN de bloque de parafina (Ambion, Inc.). Puede aislarse el ARN total de muestras de tejido usando RNA Stat-60 (Tel-Test). El ARN preparado a partir del tumor puede aislarse, por ejemplo, mediante centrifugación en gradiente de densidad de cloruro de cesio.

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

Los métodos basados en PCR usan una ADN polimerasa dependiente de ADN termoestable, tal como una Taq ADN

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

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

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

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

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

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

Diseño de cebadores y sondas de PCR basados en intrones

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

Cuando sea necesario o se desee, pueden enmascarse secuencias repetitivas de la secuencia diana para mitigar señales no específicas. Las herramientas ejemplares para lograr esto incluyen el programa Repeat Masker disponible

en línea a través del Baylor College of Medicine, que examina secuencias de ADN frente a una biblioteca de elementos repetitivos y devuelve una secuencia de consulta en la que los elementos repetitivos están enmascarados. Entonces pueden usarse las secuencias con intrones enmascarados para diseñar secuencias de cebadores y sondas usando cualquier paquete de diseño de cebadores/sondas disponible en el mercado o públicamente de otra forma, tales como Primer Express (Applied Biosystems); MGB assay-by-design (Applied Biosystems); Primer3 (Steve Rozen y Helen J. Skaletsky (2000) Primer3 en Internet para usuarios generales y para programadores biólogos. Véase S. Rrawetz, S. Misener, Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology, págs. 365-386 (Humana Press).

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

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

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

Sistema MassARRAY®

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

Otros métodos basados en PCR

Las técnicas basadas en PCR adicionales que pueden encontrar uso en los métodos desvelados en el presente documento incluyen, por ejemplo, la tecnología BeadArray® (Illumina, San Diego, CA; Oliphant y col., Discovery of Markers for Disease (suplemento a Biotechniques), junio de 2002; Ferguson y col., Analytical Chemistry 72: 5618 (2000)); BeadsArray for Detection of Gene Expression® (BADGE), usando el sistema Luminex 100 LabMAP® disponible comercialmente y microesferas codificadas con múltiples colores (Luminex Corp., Austin, TX) en un ensayo rápido para la expresión génica (Yang y col., Genome Res. 11: 1888-1898 (2001)); y análisis de obtención del perfil de expresión de alta cobertura (HiCEP) (Fukumura y col., Nucl. Acids. Res. 31 (16) e94 (2003).

Microalineamientos

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

Por ejemplo, se aplican insertos amplificados por PCR de clones de ADNc de un gen que va a someterse a ensayo a un sustrato en un alineamiento denso. Habitualmente se aplican al menos 10.000 secuencias de nucleótidos al sustrato. Por ejemplo, los genes microalineados, inmovilizados sobre el microchip a 10.000 elementos cada uno, son adecuados para la hibridación en condiciones rigurosas. Pueden generarse sondas de ADNc marcadas fluorescentemente a través de la incorporación de nucleótidos fluorescentes mediante transcripción inversa de ARN extraído de tejidos de interés. Las sondas de ADNc marcadas aplicadas al chip se hibridan con especificidad con cada punto de ADN en el alineamiento. Tras lavar en condiciones rigurosas para eliminar sondas no unidas específicamente,

se explora el chip mediante microscopio láser confocal o mediante otro método de detección, tal como una cámara CCD. La cuantificación de la hibridación de cada elemento alineado permite la evaluación de la abundancia de ARN correspondiente.

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

Análisis en serie de la expresión génica (SAGE)

El análisis en serie de la expresión génica (SAGE) es un método que permite el análisis simultáneo y cuantitativo de un gran número de transcritos génicos, sin necesidad de proporcionar una sonda de hibridación individual para cada transcrito. En primer lugar, se genera una etiqueta de secuencia corta (aproximadamente 10-14 pb) que contiene información suficiente como para identificar de manera única un transcrito, siempre que la etiqueta se obtenga a partir de una única posición dentro de cada transcrito. Entonces, se unen entre sí muchos transcritos para formar moléculas en serie largas, que pueden secuenciarse, revelando la identidad de las múltiples etiquetas simultáneamente. El patrón de expresión de cualquier población de transcritos puede evaluarse cuantitativamente determinando la abundancia de etiquetas individuales e identificando el gen correspondiente a cada etiqueta. Para más detalles véase, por ejemplo, Velculescu y col., Science 270: 484-487 (1995); y Velculescu y col., Cell 88: 243-51 (1997).

Análisis de la expresión génica mediante secuenciación de ácidos nucleicos

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

Aislamiento de ARN de fluidos corporales

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

Inmunohistoquímica

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

Proteómica

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

datos usando bioinformática.

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

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

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

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

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

ANÁLISIS DE COEXPRESIÓN

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

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

NORMALIZACIÓN DE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN

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

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

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

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

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

ESTANDARIZACIÓN DE LOS NIVELES DE EXPRESIÓN

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

Kits

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

Informes

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

Programa informático

Los valores de los ensayos que se han descrito anteriormente, tales como datos de expresión, pueden calcularse y almacenarse manualmente. Como alternativa, las etapas que se han descrito anteriormente pueden realizarse completa o parcialmente por un producto de programa informático. El producto de programa informático incluye un medio de almacenamiento legible por ordenador que tiene un programa informático almacenado en el mismo. El programa, cuando se lee por un ordenador, puede ejecutar cálculos relevantes basándose en los valores obtenidos

del análisis de una o más muestras biológicas de un individuo (por ejemplo, niveles de expresión génica, normalización, estandarización, umbralización y conversión de valores de ensayos a una puntuación y/o texto o representación gráfica del estadio tumoral e información relacionada). El producto de programa informático tiene almacenado en el mismo un programa informático para realizar el cálculo.

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

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

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

Ejemplos

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

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

Pacientes y muestras

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

Tabla 1: Distribución de casos

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

Métodos de ensayo

Se incluyeron en el estudio catorce (14) secciones no teñidas de 5 μ m en serie de cada bloque de tejido FPE. Las secciones primera y última para cada caso se tiñeron con H-E y se revisaron histológicamente para confirmar la presencia de tumor y para el enriquecimiento de tumor mediante microdissección manual.

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

Métodos estadísticos

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

Resultados

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

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

Pacientes y muestras

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

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

Tabla 2: Métodos de muestreo

Método de muestreo A	Método de muestreo B
Para pacientes cuyo patrón de Gleason primario de prostatectomía es también el patrón de Gleason máximo	Para pacientes cuyo patrón de Gleason primario de prostatectomía no es el patrón de Gleason máximo
Especimen 1 (A1) = patrón de Gleason primario	Especimen 1 (B1) = patrón de Gleason máximo
Seleccionar y marcar el foco más grande (la mayor área de sección transversal) de tejido con patrón de Gleason primario. Área de cáncer invasivo $\geq 5,0$ mm.	Seleccionar el tejido con patrón de Gleason máximo de área espacialmente distinta de la muestra B2, si es posible. Área de cáncer invasivo de al menos 5,0 mm si se selecciona el patrón secundario, de al menos 2,2 mm si se selecciona el patrón de Gleason 5.
Especimen 2 (A2) = patrón de Gleason secundario	Especimen 2 (B2) = patrón de Gleason primario
Seleccionar y marcar tejido con patrón de Gleason secundario de área espacialmente distinta de la muestra A1. Área de cáncer invasivo $\geq 5,0$ mm.	Seleccionar el foco más grande (la mayor área de sección transversal) de tejido con patrón de Gleason primario. Área de cáncer invasivo $\geq 5,0$ mm.

También se evaluó el tejido de aspecto histológicamente normal (NAT) adyacente al espécimen de tumor (también denominado en estos Ejemplos "tejido no tumoral"). Se recogió tejido adyacente de 3 mm del tumor a 3 mm del borde

del bloque de FPET. Se muestreó preferiblemente NAT adyacente al patrón de Gleason primario. En los casos en que había insuficiente NAT adyacente al patrón de Gleason primario, entonces se muestreó NAT adyacente al patrón de Gleason secundario o máximo (A2 o B1) según el método expuesto en la Tabla 2. Se prepararon seis (6) secciones de 10 µm con un portaobjetos comenzando con H&E en 5 µm y terminando sin tinción en 5 µm a partir de cada bloque de tumor fijado incluido en parafina (FPET) incluido en el estudio. Todos los casos se revisaron histológicamente y se microdisecionaron manualmente para dar dos muestras de tumor enriquecido y, cuando fue posible, una muestra de tejido normal adyacente al espécimen de tumor.

Método de ensayo

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

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

Análisis estadístico y resultados

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

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

El análisis de la expresión génica y el patrón de Gleason (3, 4, 5) se basó en modelos de regresión logística ordinal de una variable usando estimadores de probabilidad ponderada máxima para cada gen en la lista de genes (727 genes de prueba y 5 genes de referencia). Se generaron valores de P usando una prueba de Wald de la hipótesis nula de que la relación de probabilidades (OR) es uno. Se indicaron tanto los valores de q como los valores de p no ajustados (la menor FDR a la que se rechaza la prueba de hipótesis en cuestión). Los valores de p no ajustados <0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Puesto que se seleccionaron dos especímenes de tumor para cada paciente, este análisis se realizó usando los 2 especímenes de cada paciente como se indica a continuación: (1) análisis usando el espécimen de patrón de Gleason primario de cada paciente (Especímenes A1 y B2 como se describe en la Tabla 2); (2) análisis usando el espécimen de patrón de Gleason máximo de cada paciente (Especímenes A1 y B1 como se describe en la Tabla 2).

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

Se determinó si había una relación significativa entre cada uno de los genes relacionados con cáncer individuales e

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

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

Tabla 3A

Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) a un patrón de Gleason para todos los especímenes en la relación de probabilidades (OR) $> 1,0$ del patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo (la expresión aumentada está asociada positivamente a la puntuación de Gleason superior)				
Tabla 3A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	OR	Valor de p	OR	Valor de p
ALCAM	1,73	<,001	1,36	0,009
ANLN	1,35	0,027		
APOC1	1,47	0,005	1,61	<,001
APOE	1,87	<,001	2,15	<,001
ASAP2	1,53	0,005		
ASPN	2,62	<,001	2,13	<,001
ATP5E	1,35	0,035		
AURKA	1,44	0,010		
AURKB	1,59	<,001	1,56	<,001
BAX	1,43	0,006		
BGN	2,58	<,001	2,82	<,001
BIRC5	1,45	0,003	1,79	<,001
BMP6	2,37	<,001	1,68	<,001
BMPR1B	1,58	0,002		
BRCA2			1,45	0,013
BUB1	1,73	<,001	1,57	<,001
CACNA1D	1,31	0,045	1,31	0,033
CADPS			1,30	0,023
CCNB1	1,43	0,023		
CCNE2	1,52	0,003	1,32	0,035
CD276	2,20	<,001	1,83	<,001
CD68			1,36	0,022

(continuación)

Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) a un patrón de Gleason para todos los especímenes en la relación de probabilidades (OR) $> 1,0$ del patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo (la expresión aumentada está asociada positivamente a la puntuación de Gleason superior)				
Tabla 3A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	OR	Valor de p	OR	Valor de p
CDC20	1,69	<,001	1,95	<,001
CDC6	1,38	0,024	1,46	<,001
CDH11			1,30	0,029
CDKN2B	1,55	0,001	1,33	0,023
CDKN2C	1,62	<,001	1,52	<,001
CDKN3	1,39	0,010	1,50	0,002
CENPF	1,96	<,001	1,71	<,001
CHRA1			1,34	0,022
CLDN3			1,37	0,029
COL1A1	2,23	<,001	2,22	<,001
COL1A2			1,42	0,005
COL3A1	1,90	<,001	2,13	<,001
COL8A1	1,88	<,001	2,35	<,001
CRISP3	1,33	0,040	1,26	0,050
CTHRC1	2,01	<,001	1,61	<,001
CTNND2	1,48	0,007	1,37	0,011
DAPK1	1,44	0,014		
DIAPH1	1,34	0,032	1,79	<,001
DIO2			1,56	0,001
DLL4	1,38	0,026	1,53	<,001
ECE1	1,54	0,012	1,40	0,012
ENY2	1,35	0,046	1,35	0,012
EZH2	1,39	0,040		
F2R	2,37	<,001	2,60	<,001
FAM49B	1,57	0,002	1,33	0,025
FAP	2,36	<,001	1,89	<,001
FCGR3A	2,10	<,001	1,83	<,001
GNPTAB	1,78	<,001	1,54	<,001
GSK3B			1,39	0,018
HRAS	1,62	0,003		
HSD17B4	2,91	<,001	1,57	<,001
HSPA8	1,48	0,012	1,34	0,023
IFI30	1,64	<,001	1,45	0,013
IGFBP3			1,29	0,037
IL11	1,52	0,001	1,31	0,036
INHBA	2,55	<,001	2,30	<,001
ITGA4			1,35	0,028
JAG1	1,68	<,001	1,40	0,005
KCNN2	1,50	0,004		
KCTD12			1,38	0,012
KHDRBS3	1,85	<,001	1,72	<,001
KIF4A	1,50	0,010	1,50	<,001
KLK14	1,49	0,001	1,35	<,001
KPNA2	1,68	0,004	1,65	0,001
KRT2			1,33	0,022
KRT75			1,27	0,028
LAMC1	1,44	0,029		
LAPTM5	1,36	0,025	1,31	0,042
LTBP2	1,42	0,023	1,66	<,001
MANF			1,34	0,019
MAOA	1,55	0,003	1,50	<,001
MAP3K5	1,55	0,006	1,44	0,001
MDK	1,47	0,013	1,29	0,041
MDM2			1,31	0,026
MELK	1,64	<,001	1,64	<,001
MMP11	2,33	<,001	1,66	<,001
MYBL2	1,41	0,007	1,54	<,001

(continuación)

Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) a un patrón de Gleason para todos los especímenes en la relación de probabilidades (OR) $> 1,0$ del patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo (la expresión aumentada está asociada positivamente a la puntuación de Gleason superior)				
Tabla 3A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	OR	Valor de p	OR	Valor de p
MYO6			1,32	0,017
NETO2			1,36	0,018
NOX4	1,84	$< 0,001$	1,73	$< 0,001$
NPM1	1,68	0,001		
NRIP3			1,36	0,009
NRP1	1,80	0,001	1,36	0,019
OSM	1,33	0,046		
PATE1	1,38	0,032		
PECAM1	1,38	0,021	1,31	0,035
PGD	1,56	0,010		
PLK1	1,51	0,004	1,49	0,002
PLOD2			1,29	0,027
POSTN	1,70	0,047	1,55	0,006
PPP3CA	1,38	0,037	1,37	0,006
PTK6	1,45	0,007	1,53	$< 0,001$
PTTG1			1,51	$< 0,001$
RAB31			1,31	0,030
RAD21	2,05	$< 0,001$	1,38	0,020
RAD51	1,46	0,002	1,26	0,035
RAF1	1,46	0,017		
RALBP1	1,37	0,043		
RHOC			1,33	0,021
ROBO2	1,52	0,003	1,41	0,006
RRM2	1,77	$< 0,001$	1,50	$< 0,001$
SAT1	1,67	0,002	1,61	$< 0,001$
SDC1	1,66	0,001	1,46	0,014
SEC14L1	1,53	0,003	1,62	$< 0,001$
SESN3	1,76	$< 0,001$	1,45	$< 0,001$
SFRP4	2,69	$< 0,001$	2,03	$< 0,001$
SHMT2	1,69	0,007	1,45	0,003
SKIL			1,46	0,005
SOX4	1,42	0,016	1,27	0,031
SPARC	1,40	0,024	1,55	$< 0,001$
SPINK1			1,29	0,002
SPP1	1,51	0,002	1,80	$< 0,001$
TFDP1	1,48	0,014		
THBS2	1,87	$< 0,001$	1,65	$< 0,001$
THY1	1,58	0,003	1,64	$< 0,001$
TK1	1,79	$< 0,001$	1,42	0,001
TOP2A	2,30	$< 0,001$	2,01	$< 0,001$
TPD52	1,95	$< 0,001$	1,30	0,037
TPX2	2,12	$< 0,001$	1,86	$< 0,001$
TYMP	1,36	0,020		
TYMS	1,39	0,012	1,31	0,036
UBE2C	1,66	$< 0,001$	1,65	$< 0,001$
UBE2T	1,59	$< 0,001$	1,33	0,017
UGDH			1,28	0,049
UGT2B15	1,46	0,001	1,25	0,045
UHRF1	1,95	$< 0,001$	1,62	$< 0,001$
VDR	1,43	0,010	1,39	0,018
WNT5A	1,54	0,001	1,44	0,013

Tabla 3B

Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) a un patrón de Gleason para todas los especímenes en la relación de probabilidades (OR) $< 1,0$ del patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo (la expresión aumentada está asociada negativamente a la puntuación de Gleason superior)				
Tabla 3B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	OR	Valor de p	OR	Valor de p
ABCA5	0,78	0,041		
ABCG2	0,65	0,001	0,72	0,012
ACOX2	0,44	$< 0,001$	0,53	$< 0,001$
ADH5	0,45	$< 0,001$	0,42	$< 0,001$
AFAP1			0,79	0,038
AIG1			0,77	0,024
AKAP1	0,63	0,002		
AKR1C1	0,66	0,003	0,63	$< 0,001$
AKT3	0,68	0,006	0,77	0,010
ALDH1A2	0,28	$< 0,001$	0,33	$< 0,001$
ALKBH3	0,77	0,040	0,77	0,029
AMPD3	0,67	0,007		
ANPEP	0,68	0,008	0,59	$< 0,001$
ANXA2	0,72	0,018		
APC			0,69	0,002
AXIN2	0,46	$< 0,001$	0,54	$< 0,001$
AZGP1	0,52	$< 0,001$	0,53	$< 0,001$
BIK	0,69	0,006	0,73	0,003
BIN1	0,43	$< 0,001$	0,61	$< 0,001$
BTG3			0,79	0,030
BTRC	0,48	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
C7	0,37	$< 0,001$	0,55	$< 0,001$
CADM1	0,56	$< 0,001$	0,69	0,001
CAV1	0,58	0,002	0,70	0,009
CAV2	0,65	0,029		
CCNH	0,67	0,006	0,77	0,048
CD164	0,59	0,003	0,57	$< 0,001$
CDC25B	0,77	0,035		
CDH1			0,66	$< 0,001$
CDK2			0,71	0,003
CDKN1C	0,58	$< 0,001$	0,57	$< 0,001$
CDS2			0,69	0,002
CHN1	0,66	0,002		
COL6A1	0,44	$< 0,001$	0,66	$< 0,001$
COL6A3	0,66	0,006		
CSRP1	0,42	0,006		
CTGF	0,74	0,043		
CTNNA1	0,70	$< 0,001$	0,83	0,018
CTNNB1	0,70	0,019		
CTNND1			0,75	0,028
CUL1			0,74	0,011
CXCL12	0,54	$< 0,001$	0,74	0,006
CYP3A5	0,52	$< 0,001$	0,66	0,003
CYR61	0,64	0,004	0,68	0,005
DDR2	0,57	0,002	0,73	0,004
DES	0,34	$< 0,001$	0,58	$< 0,001$
DLGAP1	0,54	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
DNM3	0,67	0,004		
DPP4	0,41	$< 0,001$	0,53	$< 0,001$
DPT	0,28	$< 0,001$	0,48	$< 0,001$
DUSP1	0,59	$< 0,001$	0,63	$< 0,001$
EDNRA	0,64	0,004	0,74	0,008
EGF			0,71	0,012
EGR1	0,59	$< 0,001$	0,67	0,009
EGR3	0,72	0,026	0,71	0,025
EIF5			0,76	0,025
ELK4	0,58	0,001	0,70	0,008

(continuación)

Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) a un patrón de Gleason para todos los especímenes en la relación de probabilidades (OR) $< 1,0$ del patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo (la expresión aumentada está asociada negativamente a la puntuación de Gleason superior)				
Tabla 3B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	OR	Valor de p	OR	Valor de p
ENPP2	0,66	0,002	0,70	0,005
EPHA3	0,65	0,006		
EPHB2	0,60	$< 0,001$	0,78	0,023
EPHB4	0,75	0,046	0,73	0,006
ERBB3	0,76	0,040	0,75	0,013
ERBB4			0,74	0,023
ERCC1	0,63	$< 0,001$	0,77	0,016
FAAH	0,67	0,003	0,71	0,010
FAM107A	0,35	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
FAM13C	0,37	$< 0,001$	0,48	$< 0,001$
FAS	0,73	0,019	0,72	0,008
FGF10	0,53	$< 0,001$	0,58	$< 0,001$
FGF7	0,52	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
FGFR2	0,60	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
FKBP5	0,70	0,039	0,68	0,003
FLNA	0,39	$< 0,001$	0,56	$< 0,001$
FLNC	0,33	$< 0,001$	0,52	$< 0,001$
FOS	0,58	$< 0,001$	0,66	0,005
FOXO1	0,57	$< 0,001$	0,67	$< 0,001$
FOXQ1			0,74	0,023
GADD45B	0,62	0,002	0,71	0,010
GHR	0,62	0,002	0,72	0,009
GNRH1	0,74	0,049	0,75	0,026
GPM6B	0,48	$< 0,001$	0,68	$< 0,001$
GPS1			0,68	0,003
GSN	0,46	$< 0,001$	0,77	0,027
GSTM1	0,44	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
GSTM2	0,29	$< 0,001$	0,49	$< 0,001$
HGD			0,77	0,020
HIRIP3	0,75	0,034		
HK1	0,48	$< 0,001$	0,66	0,001
HLF	0,42	$< 0,001$	0,55	$< 0,001$
HNF1B	0,67	0,006	0,74	0,010
HPS1	0,66	0,001	0,65	$< 0,001$
HSP90AB1	0,75	0,042		
HSPA5	0,70	0,011		
HSPB2	0,52	$< 0,001$	0,70	0,004
IGF1	0,35	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
IGF2	0,48	$< 0,001$	0,70	0,005
IGFBP2	0,61	$< 0,001$	0,77	0,044
IGFBP5	0,63	$< 0,001$		
IGFBP6	0,45	$< 0,001$	0,64	$< 0,001$
IL6ST	0,55	0,004	0,63	$< 0,001$
ILK	0,40	$< 0,001$	0,57	$< 0,001$
ING5	0,56	$< 0,001$	0,78	0,033
ITGAD1	0,56	0,004	0,61	$< 0,001$
ITGA3			0,78	0,035
ITGA5	0,71	0,019	0,75	0,017
ITGA7	0,37	$< 0,001$	0,52	$< 0,001$
ITGB3	0,63	0,003	0,70	0,005
ITPR1	0,46	$< 0,001$	0,64	$< 0,001$
ITPR3	0,70	0,013		
ITSN1	0,62	0,001		
JUN	0,48	$< 0,001$	0,60	$< 0,001$
JUNB	0,72	0,025		
KIT	0,51	$< 0,001$	0,68	0,007
KLC1	0,58	$< 0,001$		

(continuación)

Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) a un patrón de Gleason para todas los especímenes en la relación de probabilidades (OR) $< 1,0$ del patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo (la expresión aumentada está asociada negativamente a la puntuación de Gleason superior)				
Tabla 3B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	OR	Valor de p	OR	Valor de p
KLK1	0,69	0,028	0,66	0,003
KLK2	0,60	$< 0,001$		
KLK3	0,63	$< 0,001$	0,69	0,012
KRT15	0,56	$< 0,001$	0,60	$< 0,001$
KRT18	0,74	0,034		
KRT5	0,64	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
LAMA4	0,47	$< 0,001$	0,73	0,010
LAMB3	0,73	0,018	0,69	0,003
LGALS3	0,59	0,003	0,54	$< 0,001$
LIG3	0,75	0,044		
MAP3K7	0,66	0,003	0,79	0,031
MCM3	0,73	0,013	0,80	0,034
MGMT	0,61	0,001	0,71	0,007
MGST1			0,75	0,017
MLXIP	0,70	0,013		
MMP2	0,57	$< 0,001$	0,72	0,010
MMP7	0,69	0,009		
MPPED2	0,70	0,009	0,59	$< 0,001$
MSH6	0,78	0,046		
MTA1	0,69	0,007		
MTSS1	0,55	$< 0,001$	0,54	$< 0,001$
MYBPC1	0,45	$< 0,001$	0,45	$< 0,001$
NCAM1	0,51	$< 0,001$	0,65	$< 0,001$
NCAPD3	0,42	$< 0,001$	0,53	$< 0,001$
NCOR2	0,68	0,002		
NDUFS5	0,66	0,001	0,70	0,013
NEXN	0,48	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
NFAT5	0,55	$< 0,001$	0,67	0,001
NFKBIA			0,79	0,048
NRG1	0,58	0,001	0,62	0,001
OLFML3	0,42	$< 0,001$	0,58	$< 0,001$
OMD	0,67	0,004	0,71	0,004
OR51E2	0,65	$< 0,001$	0,76	0,007
PAGE4	0,27	$< 0,001$	0,46	$< 0,001$
PCA3	0,68	0,004		
PCDHGB7	0,70	0,025	0,65	$< 0,001$
PGF	0,62	0,001		
PGR	0,63	0,028		
PHTF2	0,69	0,033		
PLP2	0,54	$< 0,001$	0,71	0,003
PPAP2B	0,41	$< 0,001$	0,54	$< 0,001$
PPP1R12A	0,48	$< 0,001$	0,60	$< 0,001$
PRIMA1	0,62	0,003	0,65	$< 0,001$
PRKAR1B	0,70	0,009		
PRKAR2B			0,79	0,038
PRKCA	0,37	$< 0,001$	0,55	$< 0,001$
PRKCB	0,47	$< 0,001$	0,56	$< 0,001$
PTCH1	0,70	0,021		
PTEN	0,66	0,010	0,64	$< 0,001$
PTGER3			0,76	0,015
PTGS2	0,70	0,013	0,68	0,005
PTH1R	0,48	$< 0,001$		
PTK2B	0,67	0,014	0,69	0,002
PYCARD	0,72	0,023		
RAB27A			0,76	0,017
RAGE	0,77	0,040	0,57	$< 0,001$
RARB	0,66	0,002	0,69	0,002

(continuación)

Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) a un patrón de Gleason para todas los especímenes en la relación de probabilidades (OR) $< 1,0$ del patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo (la expresión aumentada está asociada negativamente a la puntuación de Gleason superior)				
Tabla 3B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	OR	Valor de p	OR	Valor de p
RECK	0,65	$< 0,001$		
RHOA	0,73	0,043		
RHOB	0,61	0,005	0,62	$< 0,001$
RND3	0,63	0,006	0,66	$< 0,001$
SDHC			0,69	0,002
SEC23A	0,61	$< 0,001$	0,74	0,010
SEMA3A	0,49	$< 0,001$	0,55	$< 0,001$
SERPINA3	0,70	0,034	0,75	0,020
SH3RF2	0,33	$< 0,001$	0,42	$< 0,001$
SLC22A3	0,23	$< 0,001$	0,37	$< 0,001$
SMAD4	0,33	$< 0,001$	0,39	$< 0,001$
SMARCC2	0,62	0,003	0,74	0,008
SMO	0,53	$< 0,001$	0,73	0,009
SORBS 1	0,40	$< 0,001$	0,55	$< 0,001$
SPARCL1	0,42	$< 0,001$	0,63	$< 0,001$
SRD5A2	0,28	$< 0,001$	0,37	$< 0,001$
ST5	0,52	$< 0,001$	0,63	$< 0,001$
STAT5A	0,60	$< 0,001$	0,75	0,020
STAT5B	0,54	$< 0,001$	0,65	$< 0,001$
STS			0,78	0,035
SUMO1	0,75	0,017	0,71	0,002
SVIL	0,45	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
TARP	0,72	0,017		
TGFB111	0,37	$< 0,001$	0,53	$< 0,001$
TGFB2	0,61	0,025	0,59	$< 0,001$
TGFB3	0,46	$< 0,001$	0,60	$< 0,001$
TIMP2	0,62	0,001		
TIMP3	0,55	$< 0,001$	0,76	0,019
TMPRSS2	0,71	0,014		
TNF	0,65	0,010		
TNFRSF10A	0,71	0,014	0,74	0,010
TNFRSF10B	0,74	0,030	0,73	0,016
TNFSF10			0,69	0,004
TP53			0,73	0,011
TP63	0,62	$< 0,001$	0,68	0,003
TPM1	0,43	$< 0,001$	0,47	$< 0,001$
TPM2	0,30	$< 0,001$	0,47	$< 0,001$
TPP2	0,58	$< 0,001$	0,69	0,001
TRA2A	0,71	0,006		
TRAF3IP2	0,50	$< 0,001$	0,63	$< 0,001$
TRO	0,40	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
TRPC6	0,73	0,030		
TRPV6			0,80	0,047
VCL	0,44	$< 0,001$	0,55	$< 0,001$
VEGFB	0,73	0,029		
VIM	0,72	0,013		
VTI1B	0,78	0,046		
WDR19	0,65	$< 0,001$		
WFDC1	0,50	$< 0,001$	0,72	0,010
YY1	0,75	0,045		
ZFH3	0,52	$< 0,001$	0,54	$< 0,001$
ZFP36	0,65	0,004	0,69	0,012
ZNF827	0,59	$< 0,001$	0,69	0,004

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

de Gleason primario y/o máximo. La expresión aumentada de genes en la Tabla 4A está asociada negativamente a un buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de genes en la Tabla 4B está asociada positivamente a un buen pronóstico.

5

Tabla 4A

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)								
Tabla 4A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AKR1C3	1,304	0,022	1,312	0,013				
ANLN	1,379	0,002	1,579	$< 0,001$	1,465	$< 0,001$	1,623	$< 0,001$
AQP2	1,184	0,027	1,276	$< 0,001$				
ASAP2			1,442	0,006				
ASPN	2,272	$< 0,001$	2,106	$< 0,001$	1,861	$< 0,001$	1,895	$< 0,001$
ATP5E	1,414	0,013	1,538	$< 0,001$				
BAG5			1,263	0,044				
BAX			1,332	0,026	1,327	0,012	1,438	0,002
BGN	1,947	$< 0,001$	2,061	$< 0,001$	1,339	0,017		
BIRC5	1,497	$< 0,001$	1,567	$< 0,001$	1,478	$< 0,001$	1,575	$< 0,001$
BMP6	1,705	$< 0,001$	2,016	$< 0,001$	1,418	0,004	1,541	$< 0,001$
BMPR1B	1,401	0,013			1,325	0,016		
BRCA2							1,259	0,007
BUB1	1,411	$< 0,001$	1,435	$< 0,001$	1,352	$< 0,001$	1,242	0,002
CADPS					1,387	0,009	1,294	0,027
CCNB1					1,296	0,016	1,376	0,002
CCNE2	1,468	$< 0,001$	1,649	$< 0,001$	1,729	$< 0,001$	1,563	$< 0,001$
CD276	1,678	$< 0,001$	1,832	$< 0,001$	1,581	$< 0,001$	1,385	0,002
CDC20	1,547	$< 0,001$	1,671	$< 0,001$	1,446	$< 0,001$	1,540	$< 0,001$
CDC6	1,400	0,003	1,290	0,030	1,403	0,002	1,276	0,019
CDH7	1,403	0,003	1,413	0,002				
CDKN2B	1,569	$< 0,001$	1,752	$< 0,001$	1,333	0,017	1,347	0,006
CDKN2C	1,612	$< 0,001$	1,780	$< 0,001$	1,323	0,005	1,335	0,004
CDKN3	1,384	$< 0,001$	1,255	0,024	1,285	0,003	1,216	0,028
CENPF	1,578	$< 0,001$	1,692	$< 0,001$	1,740	$< 0,001$	1,705	$< 0,001$
CKS2	1,390	0,007	1,418	0,005	1,291	0,018		
CLTC			1,368	0,045				
COL1A1	1,873	$< 0,001$	2,103	$< 0,001$	1,491	$< 0,001$	1,472	$< 0,001$
COL1A2			1,462	0,001				
COL3A1	1,827	$< 0,001$	2,005	$< 0,001$	1,302	0,012	1,298	0,018
COL4A1	1,490	0,002	1,613	$< 0,001$				
COL8A1	1,692	$< 0,001$	1,926	$< 0,001$	1,307	0,013	1,317	0,010
CRISP3	1,425	0,001	1,467	$< 0,001$	1,242	0,045		
CTHRC1	1,505	0,002	2,025	$< 0,001$	1,425	0,003	1,369	0,005
CTNND2					1,412	0,003		
CXCR4	1,312	0,023	1,355	0,008				
DDIT4	1,543	$< 0,001$	1,763	$< 0,001$				
DYNLL1	1,290	0,039					1,201	0,004
EIF3H					1,428	0,012		
ENY2	1,361	0,014			1,392	0,008	1,371	0,001
EZH2			1,311	0,010				
F2R	1,773	$< 0,001$	1,695	$< 0,001$	1,495	$< 0,001$	1,277	0,018
FADD			1,292	0,018				
FAM171B			1,285	0,036				
FAP	1,455	0,004	1,560	0,001	1,298	0,022	1,274	0,038
FASN	1,263	0,035						
FCGR3A			1,654	$< 0,001$	1,253	0,033	1,350	0,007
FGF5	1,219	0,030						
GNPTAB	1,388	0,007	1,503	0,003	1,355	0,005	1,434	0,002
GPR68			1,361	0,008				
GREM1	1,470	0,003	1,716	$< 0,001$	1,421	0,003	1,316	0,017
HDAC1					1,290	0,025		

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)								
Tabla 4A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
HDAC9			1,395	0,012				
HRAS	1,424	0,006	1,447	0,020				
HSD17B4	1,342	0,019	1,282	0,026	1,569	$< 0,001$	1,390	0,002
HSPA8	1,290	0,034						
IGFBP3	1,333	0,022	1,442	0,003	1,253	0,040	1,323	0,005
INHBA	2,368	$< 0,001$	2,765	$< 0,001$	1,466	0,002	1,671	$< 0,001$
JAG1	1,359	0,006	1,367	0,005	1,259	0,024		
KCNN2	1,361	0,011	1,413	0,005	1,312	0,017	1,281	0,030
KHDRBS3	1,387	0,006	1,601	$< 0,001$	1,573	$< 0,001$	1,353	0,006
KIAA0196							1,249	0,037
KIF4A	1,212	0,016			1,149	0,040	1,278	0,003
KLK14	1,167	0,023					1,180	0,007
KPNA2			1,425	0,009	1,353	0,005	1,305	0,019
KRT75							1,164	0,028
LAMA3					1,327	0,011		
LAMB1			1,347	0,019				
LAMC1	1,555	0,001	1,310	0,030			1,349	0,014
LIMS1							1,275	0,022
LOX					1,358	0,003	1,410	$< 0,001$
LTBP2	1,396	0,009	1,656	$< 0,001$	1,278	0,022		
LUM			1,315	0,021				
MANF					1,660	$< 0,001$	1,323	0,011
MCM2					1,345	0,011	1,387	0,014
MCM6	1,307	0,023	1,352	0,008			1,244	0,039
MELK	1,293	0,014	1,401	$< 0,001$	1,501	$< 0,001$	1,256	0,012
MMP11	1,680	$< 0,001$	1,474	$< 0,001$	1,489	$< 0,001$	1,257	0,030
MRPL13							1,260	0,025
MSH2			1,295	0,027				
MYBL2	1,664	$< 0,001$	1,670	$< 0,001$	1,399	$< 0,001$	1,431	$< 0,001$
MYO6			1,301	0,033				
NETO2	1,412	0,004	1,302	0,027	1,298	0,009		
NFKB1					1,236	0,050		
NOX4	1,492	$< 0,001$	1,507	0,001	1,555	$< 0,001$	1,262	0,019
NPM1					1,287	0,036		
NRIP3			1,219	0,031			1,218	0,018
NRP1			1,482	0,002			1,245	0,041
OLFML2B			1,362	0,015				
OR51E1					1,531	$< 0,001$	1,488	0,003
PAK6			1,269	0,033				
PATE1	1,308	$< 0,001$	1,332	$< 0,001$	1,164	0,044		
PCNA							1,278	0,020
PEX10	1,436	0,005	1,393	0,009				
PGD	1,298	0,048			1,579	$< 0,001$		
PGK1			1,274	0,023			1,262	0,009
PLA2G7					1,315	0,011	1,346	0,005
PLAU					1,319	0,010		
PLK1	1,309	0,021	1,563	$< 0,001$	1,410	0,002	1,372	0,003
PLOD2			1,284	0,019	1,272	0,014	1,332	0,005
POSTN	1,599	$< 0,001$	1,514	0,002	1,391	0,005		
PPP3CA					1,402	0,007	1,316	0,018
PSMD13	1,278	0,040	1,297	0,033	1,279	0,017	1,373	0,004
PTK6	1,640	$< 0,001$	1,932	$< 0,001$	1,369	0,001	1,406	$< 0,001$
PTTG1	1,409	$< 0,001$	1,510	$< 0,001$	1,347	0,001	1,558	$< 0,001$
RAD21	1,315	0,035	1,402	0,004	1,589	$< 0,001$	1,439	$< 0,001$
RAF1					1,503	0,002		
RALA	1,521	0,004	1,403	0,007	1,563	$< 0,001$	1,229	0,040

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)								
Tabla 4A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
RALBP1					1,277	0,033		
RGS7	1,154	0,015	1,266	0,010				
RRM1	1,570	0,001	1,602	$< 0,001$				
RRM2	1,368	$< 0,001$	1,289	0,004	1,396	$< 0,001$	1,230	0,015
SAT1	1,482	0,016	1,403	0,030				
SDC1					1,340	0,018	1,396	0,018
SEC14L1			1,260	0,048			1,360	0,002
SESN3	1,485	$< 0,001$	1,631	$< 0,001$	1,232	0,047	1,292	0,014
SFRP4	1,800	$< 0,001$	1,814	$< 0,001$	1,496	$< 0,001$	1,289	0,027
SHMT2	1,807	$< 0,001$	1,658	$< 0,001$	1,673	$< 0,001$	1,548	$< 0,001$
SKIL					1,327	0,008		
SLC25A21					1,398	0,001	1,285	0,018
SOX4					1,286	0,020	1,280	0,030
SPARC	1,539	$< 0,001$	1,842	$< 0,001$			1,269	0,026
SPP1			1,322	0,022				
SQLE			1,359	0,020	1,270	0,036		
STMN1	1,402	0,007	1,446	0,005	1,279	0,031		
SULF1			1,587	$< 0,001$				
TAF2							1,273	0,027
TFDP1			1,328	0,021	1,400	0,005	1,416	0,001
THBS2	1,812	$< 0,001$	1,960	$< 0,001$	1,320	0,012	1,256	0,038
THY1	1,362	0,020	1,662	$< 0,001$				
TK1			1,251	0,011	1,377	$< 0,001$	1,401	$< 0,001$
TOP2A	1,670	$< 0,001$	1,920	$< 0,001$	1,869	$< 0,001$	1,927	$< 0,001$
TPD52	1,324	0,011			1,366	0,002	1,351	0,005
TPX2	1,884	$< 0,001$	2,154	$< 0,001$	1,874	$< 0,001$	1,794	$< 0,001$
UAP1					1,244	0,044		
UBE2C	1,403	$< 0,001$	1,541	$< 0,001$	1,306	0,002	1,323	$< 0,001$
UBE2T	1,667	$< 0,001$	1,282	0,023	1,502	$< 0,001$	1,298	0,005
UGT2B15			1,295	0,001			1,275	0,002
UGT2B 17							1,294	0,025
UHRF1	1,454	$< 0,001$	1,531	$< 0,001$	1,257	0,029		
VCPIP1	1,390	0,009	1,414	0,004	1,294	0,021	1,283	0,021
WNT5A			1,274	0,038	1,298	0,020		
XIAP					1,464	0,006		
ZMYND8			1,277	0,048				
ZWINT	1,259	0,047						

Tabla 4B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 4B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AAMP	0,564	$< 0,001$	0,571	$< 0,001$	0,764	0,037	0,786	0,034
ABCA5	0,755	$< 0,001$	0,695	$< 0,001$			0,800	0,006
ABCB1	0,777	0,026						
ABCG2	0,788	0,033	0,784	0,040	0,803	0,018	0,750	0,004
ABHD2			0,734	0,011				
ACE			0,782	0,048				
ACOX2	0,639	$< 0,001$	0,631	$< 0,001$	0,713	$< 0,001$	0,716	0,002
ADH5	0,625	$< 0,001$	0,637	$< 0,001$	0,753	0,026		
AKAP1	0,764	0,006	0,800	0,005	0,837	0,046		
AKR1C1	0,773	0,033			0,802	0,032		
AKT1			0,714	0,005				

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 4B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AKT3	0,811	0,015	0,809	0,021				
ALDH1A2	0,606	$< 0,001$	0,498	$< 0,001$	0,613	$< 0,001$	0,624	$< 0,001$
AMPD3					0,793	0,024		
ANPEP	0,584	$< 0,001$	0,493	$< 0,001$				
ANXA2	0,753	0,013	0,781	0,036	0,762	0,008	0,795	0,032
APRT			0,758	0,026	0,780	0,044	0,746	0,008
ATXN1	0,673	0,001	0,776	0,029	0,809	0,031	0,812	0,043
AXIN2	0,674	$< 0,001$	0,571	$< 0,001$	0,776	0,005	0,757	0,005
AZGP1	0,585	$< 0,001$	0,652	$< 0,001$	0,664	$< 0,001$	0,746	$< 0,001$
BAD			0,765	0,023				
BCL2	0,788	0,033	0,778	0,036				
BDKRB1	0,728	0,039						
BIK			0,712	0,005				
BIN1	0,607	$< 0,001$	0,724	0,002	0,726	$< 0,001$	0,834	0,034
BTG3					0,847	0,034		
BTRC	0,688	0,001	0,713	0,003				
C7	0,589	$< 0,001$	0,639	$< 0,001$	0,629	$< 0,001$	0,691	$< 0,001$
CADM1	0,546	$< 0,001$	0,529	$< 0,001$	0,743	0,008	0,769	0,015
CASP1	0,769	0,014	0,799	0,028	0,799	0,010	0,815	0,018
CAV1	0,736	0,011	0,711	0,005	0,675	$< 0,001$	0,743	0,006
CAV2			0,636	0,010	0,648	0,012	0,685	0,012
CCL2	0,759	0,029	0,764	0,024				
CCNH	0,689	$< 0,001$	0,700	$< 0,001$				
CD164	0,664	$< 0,001$	0,651	$< 0,001$				
CD1A					0,687	0,004		
CD44	0,545	$< 0,001$	0,600	$< 0,001$	0,788	0,018	0,799	0,023
CD82	0,771	0,009	0,748	0,004				
CDC25B	0,755	0,006			0,817	0,025		
CDK14	0,845	0,043						
CDK2							0,819	0,032
CDK3	0,733	0,005			0,772	0,006	0,838	0,017
CDKN1A			0,766	0,041				
CDKN1C	0,662	$< 0,001$	0,712	0,002	0,693	$< 0,001$	0,761	0,009
CHN1	0,788	0,036						
COL6A1	0,608	$< 0,001$	0,767	0,013	0,706	$< 0,001$	0,775	0,007
CSF1	0,626	$< 0,001$	0,709	0,003				
CSK					0,837	0,029		
CSRP1	0,793	0,024	0,782	0,019				
CTNNB1	0,898	0,042			0,885	$< 0,001$		
CTSB	0,701	0,004	0,713	0,007	0,715	0,002	0,803	0,038
CTSK					0,815	0,042		
CXCL12	0,652	$< 0,001$	0,802	0,044	0,711	0,001		
CYP3A5	0,463	$< 0,001$	0,436	$< 0,001$	0,727	0,003		
CYR61	0,652	0,002	0,676	0,002				
DAP			0,761	0,026	0,775	0,025	0,802	0,048
DARC					0,725	0,005	0,792	0,032
DDR2					0,719	0,001	0,763	0,008
DES	0,619	$< 0,001$	0,737	0,005	0,638	$< 0,001$	0,793	0,017
DHRS9	0,642	0,003						
DHX9	0,888	$< 0,001$						
DLC1	0,710	0,007	0,715	0,009				
DLGAP1	0,613	$< 0,001$	0,551	$< 0,001$			0,779	0,049
DNM3	0,679	$< 0,001$			0,812	0,037		
DPP4	0,591	$< 0,001$	0,613	$< 0,001$	0,761	0,003		
DPT	0,613	$< 0,001$	0,576	$< 0,001$	0,647	$< 0,001$	0,677	$< 0,001$
DUSP1	0,662	0,001	0,665	0,001			0,785	0,024

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 4B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
DUSP6	0,713	0,005	0,668	0,002				
EDNRA	0,702	0,002	0,779	0,036				
EGF			0,738	0,028				
EGR1	0,569	$< 0,001$	0,577	$< 0,001$			0,782	0,022
EGR3	0,601	$< 0,001$	0,619	$< 0,001$			0,800	0,038
EIF2S3							0,756	0,015
EIF5	0,776	0,023	0,787	0,028				
ELK4	0,628	$< 0,001$	0,658	$< 0,001$				
EPHA2	0,720	0,011	0,663	0,004				
EPHA3	0,727	0,003			0,772	0,005		
ERBB2	0,786	0,019	0,738	0,003	0,815	0,041		
ERBB3	0,728	0,002	0,711	0,002	0,828	0,043	0,813	0,023
ERCC1	0,771	0,023	0,725	0,007	0,806	0,049	0,704	0,002
EREG					0,754	0,016	0,777	0,034
ESR2			0,731	0,026				
FAAH	0,708	0,004	0,758	0,012	0,784	0,031	0,774	0,007
FAM107A	0,517	$< 0,001$	0,576	$< 0,001$	0,642	$< 0,001$	0,656	$< 0,001$
FAM13C	0,568	$< 0,001$	0,526	$< 0,001$	0,739	0,002	0,639	$< 0,001$
FAS	0,755	0,014						
FASLG			0,706	0,021				
FGF10	0,653	$< 0,001$			0,685	$< 0,001$	0,766	0,022
FGF17			0,746	0,023	0,781	0,015	0,805	0,028
FGF7	0,794	0,030			0,820	0,037	0,811	0,04
FGFR2	0,683	$< 0,001$	0,686	$< 0,001$	0,674	$< 0,001$	0,703	$< 0,001$
FKBP5			0,676	0,001				
FLNA	0,653	$< 0,001$	0,741	0,010	0,682	$< 0,001$	0,771	0,016
FLNC	0,751	0,029	0,779	0,047	0,663	$< 0,001$	0,725	$< 0,001$
FLT1			0,799	0,044				
FOS	0,566	$< 0,001$	0,543	$< 0,001$			0,757	0,006
FOXO1					0,816	0,039	0,798	0,023
FOXQ1	0,753	0,017	0,757	0,024	0,804	0,018		
FYN	0,779	0,031						
GADD45B	0,590	$< 0,001$	0,619	$< 0,001$				
GDF15	0,759	0,019	0,794	0,048				
GHR	0,702	0,005	0,630	$< 0,001$	0,673	$< 0,001$	0,590	$< 0,001$
GNRH1					0,742	0,014		
GPM6B	0,653	$< 0,001$	0,633	$< 0,001$	0,696	$< 0,001$	0,768	0,007
GSN	0,570	$< 0,001$	0,697	0,001	0,697	$< 0,001$	0,758	0,005
GSTM1	0,612	$< 0,001$	0,588	$< 0,001$	0,718	$< 0,001$	0,801	0,020
GSTM2	0,540	$< 0,001$	0,630	$< 0,001$	0,602	$< 0,001$	0,706	$< 0,001$
HGD	0,796	0,020	0,736	0,002				
HIRIP3	0,753	0,011			0,824	0,050		
HK1	0,684	$< 0,001$	0,683	$< 0,001$	0,799	0,011	0,804	0,014
HLA-G			0,726	0,022				
HLF	0,555	$< 0,001$	0,582	$< 0,001$	0,703	$< 0,001$	0,702	$< 0,001$
HNF1B	0,690	$< 0,001$	0,585	$< 0,001$				
HPS1	0,744	0,003	0,784	0,020	0,836	0,047		
HSD3B2							0,733	0,016
HSP90AB1	0,801	0,036						
HSPA5			0,776	0,034				
HSPB1	0,813	0,020						
HSPB2	0,762	0,037			0,699	0,002	0,783	0,034
HSPG2					0,794	0,044		
ICAM1	0,743	0,024	0,768	0,040				
IER3	0,686	0,002	0,663	$< 0,001$				
IFIT1	0,649	$< 0,001$	0,761	0,026				

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 4B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
IGF1	0,634	<,001	0,537	<,001	0,696	<,001	0,688	<,001
IGF2					0,732	0,004		
IGFBP2	0,548	<,001	0,620	<,001				
IGFBP5	0,681	<,001						
IGFBP6	0,577	<,001			0,675	<,001		
IL1B	0,712	0,005	0,742	0,009				
IL6	0,763	0,028						
IL6R			0,791	0,039				
IL6ST	0,585	<,001	0,639	<,001	0,730	0,002	0,768	0,006
IL8	0,624	<,001	0,662	0,001				
ILK	0,712	0,009	0,728	0,012	0,790	0,047	0,790	0,042
ING5	0,625	<,001	0,658	<,001	0,728	0,002		
ITGA5	0,728	0,006	0,803	0,039				
ITGA6	0,779	0,007	0,775	0,006				
ITGA7	0,584	<,001	0,700	0,001	0,656	<,001	0,786	0,014
ITGAD			0,657	0,020				
ITGB4	0,718	0,007	0,689	<,001	0,818	0,041		
ITGB5			0,801	0,050				
ITPR1	0,707	0,001						
JUN	0,556	<,001	0,574	<,001			0,754	0,008
JUNB	0,730	0,017	0,715	0,010				
KIT	0,644	0,004	0,705	0,019	0,605	<,001	0,659	0,001
KLC1	0,692	0,003	0,774	0,024	0,747	0,008		
KLF6	0,770	0,032	0,776	0,039				
KLK1	0,646	<,001	0,652	0,001	0,784	0,037		
KLK10			0,716	0,006				
KLK2	0,647	<,001	0,628	<,001			0,786	0,009
KLK3	0,706	<,001	0,748	<,001			0,845	0,018
KRT1							0,734	0,024
KRT15	0,627	<,001	0,526	<,001	0,704	<,001	0,782	0,029
KRT18	0,624	<,001	0,617	<,001	0,738	0,005	0,760	0,005
KRT5	0,640	<,001	0,550	<,001	0,740	<,001	0,798	0,023
KRT8	0,716	0,006	0,744	0,008				
L1CAM	0,738	0,021	0,692	0,009			0,761	0,036
LAG3	0,741	0,013	0,729	0,011				
LAMA4	0,686	0,011			0,592	0,003		
LAMA5							0,786	0,025
LAMB3	0,661	<,001	0,617	<,001	0,734	<,001		
LGALS3	0,618	<,001	0,702	0,001	0,734	0,001	0,793	0,012
LIG3	0,705	0,008	0,615	<,001				
LRP1	0,786	0,050			0,795	0,023	0,770	0,009
MAP3K7					0,789	0,003		
MGMT	0,632	<,001	0,693	<,001				
MICA	0,781	0,014	0,653	<,001			0,833	0,043
MPPED2	0,655	<,001	0,597	<,001	0,719	<,001	0,759	0,006
MSH6					0,793	0,015		
MTSS1	0,613	<,001			0,746	0,008		
MVP	0,792	0,028	0,795	0,045	0,819	0,023		
MYBPC1	0,648	<,001	0,496	<,001	0,701	<,001	0,629	<,001
NCAM1					0,773	0,015		
NCAPD3	0,574	<,001	0,463	<,001	0,679	<,001	0,640	<,001
NEXN	0,701	0,002	0,791	0,035	0,725	0,002	0,781	0,016
NFAT5	0,515	<,001	0,586	<,001	0,785	0,017		
NFATC2	0,753	0,023						
NFKBIA	0,778	0,037						
NRG1	0,644	0,004	0,696	0,017	0,698	0,012		

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 4B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
OAZ1	0,777	0,034	0,775	0,022				
OLFML3	0,621	$< 0,001$	0,720	0,001	0,600	$< 0,001$	0,626	$< 0,001$
OMD	0,706	0,003						
OR51E2	0,820	0,037	0,798	0,027				
PAGE4	0,549	$< 0,001$	0,613	$< 0,001$	0,542	$< 0,001$	0,628	$< 0,001$
PCA3	0,684	$< 0,001$	0,635	$< 0,001$				
PCDHGB7	0,790	0,045			0,725	0,002	0,664	$< 0,001$
PGF	0,753	0,017						
PGR	0,740	0,021	0,728	0,018				
PIK3CG	0,803	0,024						
PLAUR	0,778	0,035						
PLG							0,728	0,028
PPAP2B	0,575	$< 0,001$	0,629	$< 0,001$	0,643	$< 0,001$	0,699	$< 0,001$
PPP1R12A	0,647	$< 0,001$	0,683	0,002	0,782	0,023	0,784	0,030
PRIMA1	0,626	$< 0,001$	0,658	$< 0,001$	0,703	0,002	0,724	0,003
PRKCA	0,642	$< 0,001$	0,799	0,029	0,677	0,001	0,776	0,006
PRKCB	0,675	0,001			0,648	$< 0,001$	0,747	0,006
PROM1	0,603	0,018			0,659	0,014	0,493	0,008
PTCH1	0,680	0,001			0,753	0,010	0,789	0,018
PTEN	0,732	0,002	0,747	0,005	0,744	$< 0,001$	0,765	0,002
PTGS2	0,596	$< 0,001$	0,610	$< 0,001$				
PTH1R	0,767	0,042			0,775	0,028	0,788	0,047
PTHLH	0,617	0,002	0,726	0,025	0,668	0,002	0,718	0,007
PTK2B	0,744	0,003	0,679	$< 0,001$	0,766	0,002	0,726	$< 0,001$
PTPN1	0,760	0,020	0,780	0,042				
PYCARD			0,748	0,012				
RAB27A			0,708	0,004				
RAB30	0,755	0,008						
RAGE			0,817	0,048				
RAP1B					0,818	0,050		
RARB	0,757	0,007	0,677	$< 0,001$	0,789	0,007	0,746	0,003
RASSF1	0,816	0,035						
RHOB	0,725	0,009	0,676	0,001			0,793	0,039
RLN1			0,742	0,033			0,762	0,040
RND3	0,636	$< 0,001$	0,647	$< 0,001$				
RNF114			0,749	0,011				
SDC2					0,721	0,004		
SDHC	0,725	0,003	0,727	0,006				
SEMA3A	0,757	0,024	0,721	0,010				
SERPINA3	0,716	0,008	0,660	0,001				
SERPINB5	0,747	0,031	0,616	0,002				
SH3RF2	0,577	$< 0,001$	0,458	$< 0,001$	0,702	$< 0,001$	0,640	$< 0,001$
SLC22A3	0,565	$< 0,001$	0,540	$< 0,001$	0,747	0,004	0,756	0,007
SMAD4	0,546	$< 0,001$	0,573	$< 0,001$	0,636	$< 0,001$	0,627	$< 0,001$
SMARCD1	0,718	$< 0,001$	0,775	0,017				
SMO	0,793	0,029	0,754	0,021			0,718	0,003
SOD1	0,757	0,049	0,707	0,006				
SORBS 1	0,645	$< 0,001$	0,716	0,003	0,693	$< 0,001$	0,784	0,025
SPARCL1	0,821	0,028			0,829	0,014	0,781	0,030
SPDEF	0,778	$< 0,001$						
SPINT1	0,732	0,009	0,842	0,026				
SRC	0,647	$< 0,001$	0,632	$< 0,001$				
SRD5A1					0,813	0,040		
SRD5A2	0,489	$< 0,001$	0,533	$< 0,001$	0,544	$< 0,001$	0,611	$< 0,001$
ST5	0,713	0,002	0,783	0,011	0,725	$< 0,001$	0,827	0,025
STAT3	0,773	0,037	0,759	0,035				

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 4B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
STAT5A	0,695	$< 0,001$	0,719	0,002	0,806	0,020	0,783	0,008
STAT5B	0,633	$< 0,001$	0,655	$< 0,001$			0,814	0,028
SUMO1	0,790	0,015						
SVIL	0,659	$< 0,001$	0,713	0,002	0,711	0,002	0,779	0,010
TARP							0,800	0,040
TBP	0,761	0,010						
TFF3	0,734	0,010	0,659	$< 0,001$				
TGFB11	0,618	$< 0,001$	0,693	0,002	0,637	$< 0,001$	0,719	0,004
TGFB2	0,679	$< 0,001$	0,747	0,005	0,805	0,030		
TGFB3					0,791	0,037		
TGFB2					0,778	0,035		
TIMP3					0,751	0,011		
TMPRSS2	0,745	0,003	0,708	$< 0,001$				
TNF			0,670	0,013			0,697	0,015
TNFRSF10A	0,780	0,018	0,752	0,006	0,817	0,032		
TNFRSF10B	0,576	$< 0,001$	0,655	$< 0,001$	0,766	0,004	0,778	0,002
TNFRSF18	0,648	0,016			0,759	0,034		
TNFSF10	0,653	$< 0,001$	0,667	0,004				
TP53			0,729	0,003				
TP63	0,759	0,016	0,636	$< 0,001$	0,698	$< 0,001$	0,712	0,001
TPM1	0,778	0,048	0,743	0,012	0,783	0,032	0,811	0,046
TPM2	0,578	$< 0,001$	0,634	$< 0,001$	0,611	$< 0,001$	0,710	0,001
TPP2			0,775	0,037				
TRAF3IP2	0,722	0,002	0,690	$< 0,001$	0,792	0,021	0,823	0,049
TRO	0,744	0,003	0,725	0,003	0,765	0,002	0,821	0,041
TUBB2A	0,639	$< 0,001$	0,625	$< 0,001$				
TYMP	0,786	0,039						
VCL	0,594	$< 0,001$	0,657	0,001	0,682	$< 0,001$		
VEGFA			0,762	0,024				
VEGFB	0,795	0,037						
VIM	0,739	0,009			0,791	0,021		
WDR19							0,776	0,015
WFDC1					0,746	$< 0,001$		
YY1	0,683	0,001			0,728	0,002		
ZFH3	0,684	$< 0,001$	0,661	$< 0,001$	0,801	0,010	0,762	0,001
ZFP36	0,605	$< 0,001$	0,579	$< 0,001$			0,815	0,043
ZNF827	0,624	$< 0,001$	0,730	0,007	0,738	0,004		

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

5

Tabla 5A

Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb tras ajuste del grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)								
Tabla 5A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AKR1C3	1,315	0,018	1,283	0,024				
ALOX12							1,198	0,024
ANLN	1,406	$< 0,001$	1,519	$< 0,001$	1,485	$< 0,001$	1,632	$< 0,001$
AQP2	1,209	$< 0,001$	1,302	$< 0,001$				
ASAP2			1,582	$< 0,001$	1,333	0,011	1,307	0,019
ASPN	1,872	$< 0,001$	1,741	$< 0,001$	1,638	$< 0,001$	1,691	$< 0,001$

(continuación)

Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb tras ajuste del grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)								
Tabla 5A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ATP5E	1,309	0,042	1,369	0,012				
BAG5			1,291	0,044				
BAX					1,298	0,025	1,420	0,004
BGN	1,746	$< 0,001$	1,755	$< 0,001$				
BIRC5	1,480	$< 0,001$	1,470	$< 0,001$	1,419	$< 0,001$	1,503	$< 0,001$
BMP6	1,536	$< 0,001$	1,815	$< 0,001$	1,294	0,033	1,429	0,001
BRCA2							1,184	0,037
BUB1	1,288	0,001	1,391	$< 0,001$	1,254	$< 0,001$	1,189	0,018
CACNA1D			1,313	0,029				
CADPS					1,358	0,007	1,267	0,022
CASP3					1,251	0,037		
CCNB1					1,261	0,033	1,318	0,005
CCNE2	1,345	0,005	1,438	$< 0,001$	1,606	$< 0,001$	1,426	$< 0,001$
CD276	1,482	0,002	1,668	$< 0,001$	1,451	$< 0,001$	1,302	0,011
CDC20	1,417	$< 0,001$	1,547	$< 0,001$	1,355	$< 0,001$	1,446	$< 0,001$
CDC6	1,340	0,011	1,265	0,046	1,367	0,002	1,272	0,025
CDH7	1,402	0,003	1,409	0,002				
CDKN2B	1,553	$< 0,001$	1,746	$< 0,001$	1,340	0,014	1,369	0,006
CDKN2C	1,411	$< 0,001$	1,604	$< 0,001$	1,220	0,033		
CDKN3	1,296	0,004			1,226	0,015		
CENPF	1,434	0,002	1,570	$< 0,001$	1,633	$< 0,001$	1,610	$< 0,001$
CKS2	1,419	0,008	1,374	0,022	1,380	0,004		
COL1A1	1,677	$< 0,001$	1,809	$< 0,001$	1,401	$< 0,001$	1,352	0,003
COL1A2			1,373	0,010				
COL3A1	1,669	$< 0,001$	1,781	$< 0,001$	1,249	0,024	1,234	0,047
COL4A1	1,475	0,002	1,513	0,002				
COL8A1	1,506	0,001	1,691	$< 0,001$				
CRISP3	1,406	0,004	1,471	$< 0,001$				
CTHRC1	1,426	0,009	1,793	$< 0,001$	1,311	0,019		
CTNND2					1,462	$< 0,001$		
DDIT4	1,478	0,003	1,783	$< 0,001$			1,236	0,039
DYNLL1	1,431	0,002					1,193	0,004
EIF3H					1,372	0,027		
ENY2					1,325	0,023	1,270	0,017
ERG	1,303	0,041						
EZH2			1,254	0,049				
F2R	1,540	0,002	1,448	0,006	1,286	0,023		
FADD	1,235	0,041	1,404	$< 0,001$				
FAP	1,386	0,015	1,440	0,008	1,253	0,048		
FASN	1,303	0,028						
FCGR3A			1,439	0,011			1,262	0,045
FGF5	1,289	0,006						
GNPTAB	1,290	0,033	1,369	0,022	1,285	0,018	1,355	0,008
GPR68			1,396	0,005				
GREM1	1,341	0,022	1,502	0,003	1,366	0,006		
HDAC1					1,329	0,016		
HDAC9			1,378	0,012				
HRAS	1,465	0,006						
HSD17B4					1,442	$< 0,001$	1,245	0,028
IGFBP3			1,366	0,019			1,302	0,011
INHBA	2,000	$< 0,001$	2,336	$< 0,001$			1,486	0,002
JAG1	1,251	0,039						
KCNN2	1,347	0,020	1,524	$< 0,001$	1,312	0,023	1,346	0,011
KHDRBS3			1,500	0,001	1,426	0,001	1,267	0,032
KIAA0196							1,272	0,028
KIF4A	1,199	0,022					1,262	0,004

(continuación)

Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb tras ajuste del grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)								
Tabla 5A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
KPNA2					1,252	0,016		
LAMA3					1,332	0,004	1,356	0,010
LAMB1			1,317	0,028				
LAMC1	1,516	0,003	1,302	0,040			1,397	0,007
LIMS1							1,261	0,027
LOX					1,265	0,016	1,372	0,001
LTBP2			1,477	0,002				
LUM			1,321	0,020				
MANF					1,647	$< 0,001$	1,284	0,027
MCM2					1,372	0,003	1,302	0,032
MCM3			1,269	0,047				
MCM6			1,276	0,033			1,245	0,037
MELK			1,294	0,005	1,394	$< 0,001$		
MKI67	1,253	0,028	1,246	0,029				
MMP11	1,557	$< 0,001$	1,290	0,035	1,357	0,005		
MRPL13							1,275	0,003
MSH2			1,355	0,009				
MYBL2	1,497	$< 0,001$	1,509	$< 0,001$	1,304	0,003	1,292	0,007
MYO6			1,367	0,010				
NDRG1	1,270	0,042					1,314	0,025
NEK2			1,338	0,020			1,269	0,026
NETO2	1,434	0,004	1,303	0,033	1,283	0,012		
NOX4	1,413	0,006	1,308	0,037	1,444	$< 0,001$		
NRIP3							1,171	0,026
NRP1			1,372	0,020				
ODC1					1,450	$< 0,001$		
OR51E1					1,559	$< 0,001$	1,413	0,008
PAK6							1,233	0,047
PATE1	1,262	$< 0,001$	1,375	$< 0,001$	1,143	0,034	1,191	0,036
PCNA					1,227	0,033	1,318	0,003
PEX10	1,517	$< 0,001$	1,500	0,001				
PGD	1,363	0,028	1,316	0,039	1,652	$< 0,001$		
PGK1			1,224	0,034			1,206	0,024
PIM1					1,205	0,042		
PLA2G7					1,298	0,018	1,358	0,005
PLAU					1,242	0,032		
PLK1			1,464	0,001	1,299	0,018	1,275	0,031
PLOD2					1,206	0,039	1,261	0,025
POSTN	1,558	0,001	1,356	0,022	1,363	0,009		
PPP3CA					1,445	0,002		
PSMD13					1,301	0,017	1,411	0,003
PTK2			1,318	0,031				
PTK6	1,582	$< 0,001$	1,894	$< 0,001$	1,290	0,011	1,354	0,003
PTTG1	1,319	0,004	1,430	$< 0,001$	1,271	0,006	1,492	$< 0,001$
RAD21			1,278	0,028	1,435	0,004	1,326	0,008
RAF1					1,504	$< 0,001$		
RALA	1,374	0,028			1,459	0,001		
RGS7			1,203	0,031				
RRM1	1,535	0,001	1,525	$< 0,001$				
RRM2	1,302	0,003	1,197	0,047	1,342	$< 0,001$		
SAT1	1,374	0,043						
SDC1					1,344	0,011	1,473	0,008
SEC14L1							1,297	0,006
SESN3	1,337	0,002	1,495	$< 0,001$			1,223	0,038
SFRP4	1,610	$< 0,001$	1,542	0,002	1,370	0,009		
SHMT2	1,567	0,001	1,522	$< 0,001$	1,485	0,001	1,370	$< 0,001$

(continuación)

Gen asociado significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb tras ajuste del grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)								
Tabla 5A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
SKIL					1,303	0,008		
SLC25A21					1,287	0,020	1,306	0,017
SLC44A1			1,308	0,045				
SNRPB2	1,304	0,018						
SOX4					1,252	0,031		
SPARC	1,445	0,004	1,706	$< 0,001$			1,269	0,026
SPP1			1,376	0,016				
SQLE			1,417	0,007	1,262	0,035		
STAT1							1,209	0,029
STMN1	1,315	0,029						
SIJLF1			1,504	0,001				
TAF2					1,252	0,048	1,301	0,019
TFDP1					1,395	0,010	1,424	0,002
THBS2	1,716	$< 0,001$	1,719	$< 0,001$				
THY1	1,343	0,035	1,575	0,001				
TK1					1,320	$< 0,001$	1,304	$< 0,001$
TOP2A	1,464	0,001	1,688	$< 0,001$	1,715	$< 0,001$	1,761	$< 0,001$
TPD52					1,286	0,006	1,258	0,023
TPX2	1,644	$< 0,001$	1,964	$< 0,001$	1,699	$< 0,001$	1,754	$< 0,001$
TYMS							1,315	0,014
UBE2C	1,270	0,019	1,558	$< 0,001$	1,205	0,027	1,333	$< 0,001$
UBE2G1	1,302	0,041						
UBE2T	1,451	$< 0,001$			1,309	0,003		
UGT2B15			1,222	0,025				
UHRF1	1,370	0,003	1,520	$< 0,001$	1,247	0,020		
VCPIP1			1,332	0,015				
VTI1B					1,237	0,036		
XIAP					1,486	0,008		
ZMYND8			1,408	0,007				
ZNF3							1,284	0,018
ZWINT	1,289	0,028						

Tabla 5B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb tras ajuste del grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 5B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AAMP	0,535	$< 0,001$	0,581	$< 0,001$	0,700	0,002	0,759	0,006
ABCA5	0,798	0,007	0,745	0,002			0,841	0,037
ABCC1			0,800	0,044				
ABCC4			0,787	0,022				
ABHD2			0,768	0,023				
ACOX2	0,678	0,002	0,749	0,027	0,759	0,004		
ADH5	0,645	$< 0,001$	0,672	0,001				
AGTR1	0,780	0,030						
AKAP1	0,815	0,045	0,758	$< 0,001$				
AKT1			0,732	0,010				
ALDH1A2	0,646	$< 0,001$	0,548	$< 0,001$	0,671	$< 0,001$	0,713	0,001
ANPEP	0,641	$< 0,001$	0,535	$< 0,001$				
ANXA2	0,772	0,035			0,804	0,046		
ATXN1	0,654	$< 0,001$	0,754	0,020	0,797	0,017		
AURKA			0,788	0,030				
AXIN2	0,744	0,005	0,655	$< 0,001$				
AZGP1	0,656	$< 0,001$	0,676	$< 0,001$	0,754	0,001	0,791	0,004

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb tras ajuste del grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 5B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
BAD			0,700	0,004				
BIN1	0,650	$< 0,001$	0,764	0,013	0,803	0,015		
BTG3					0,836	0,025		
BTRC	0,730	0,005						
C7	0,617	$< 0,001$	0,680	$< 0,001$	0,667	$< 0,001$	0,755	0,005
CADM1	0,559	$< 0,001$	0,566	$< 0,001$	0,772	0,020	0,802	0,046
CASP1	0,781	0,030	0,779	0,021	0,818	0,027	0,828	0,036
CAV1					0,775	0,034		
CAV2			0,677	0,019				
CCL2			0,752	0,023				
CCNH	0,679	$< 0,001$	0,682	$< 0,001$				
CD164	0,721	0,002	0,724	0,005				
CD1A					0,710	0,014		
CD44	0,591	$< 0,001$	0,642	$< 0,001$				
CD82	0,779	0,021	0,771	0,024				
CDC25B	0,778	0,035			0,818	0,023		
CDK14	0,788	0,011						
CDK3	0,752	0,012			0,779	0,005	0,841	0,020
CDKN1A	0,770	0,049	0,712	0,014				
CDKN1C	0,684	$< 0,001$			0,697	$< 0,001$		
CHN1	0,772	0,031						
COL6A1	0,648	$< 0,001$	0,807	0,046	0,768	0,004		
CSF1	0,621	$< 0,001$	0,671	0,001				
CTNNB1					0,905	0,008		
CTSB	0,754	0,030	0,716	0,011	0,756	0,014		
CXCL12	0,641	$< 0,001$	0,796	0,038	0,708	$< 0,001$		
CYP3A5	0,503	$< 0,001$	0,528	$< 0,001$	0,791	0,028		
CYR61	0,639	0,001	0,659	0,001			0,797	0,048
DARC					0,707	0,004		
DDR2					0,750	0,011		
DES	0,657	$< 0,001$	0,758	0,022	0,699	$< 0,001$		
DHRS9	0,625	0,002						
DHX9	0,846	$< 0,001$						
DIAPH1	0,682	0,007	0,723	0,008	0,780	0,026		
DLC1	0,703	0,005	0,702	0,008				
DLGAP1	0,703	0,008	0,636	$< 0,001$				
DNM3	0,701	0,001			0,817	0,042		
DPP4	0,686	$< 0,001$	0,716	0,001				
DPT	0,636	$< 0,001$	0,633	$< 0,001$	0,709	0,006	0,773	0,024
DUSP1	0,683	0,006	0,679	0,003				
DUSP6	0,694	0,003	0,605	$< 0,001$				
EDN1					0,773	0,031		
EDNRA	0,716	0,007						
EGR1	0,575	$< 0,001$	0,575	$< 0,001$			0,771	0,014
EGR3	0,633	0,002	0,643	$< 0,001$			0,792	0,025
EIF4E	0,722	0,002						
ELK4	0,710	0,009	0,759	0,027				
ENPP2	0,786	0,039						
EPHA2			0,593	0,001				
EPHA3	0,739	0,006			0,802	0,020		
ERBB2			0,753	0,007				
ERBB3	0,753	0,009	0,753	0,015				
ERCC1							0,727	0,001
EREG					0,722	0,012	0,769	0,040
ESR1			0,742	0,015				
FABP5	0,756	0,032						

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb tras ajuste del grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 5B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
FAM107A	0,524	<,001	0,579	<,001	0,688	<,001	0,699	0,001
FAM13C	0,639	<,001	0,601	<,001	0,810	0,019	0,709	<,001
FAS	0,770	0,033						
FASLG	0,716	0,028	0,683	0,017				
FGF10					0,798	0,045		
FGF17			0,718	0,018	0,793	0,024	0,790	0,024
FGFR2	0,739	0,007	0,783	0,038	0,740	0,004		
FGFR4			0,746	0,050				
FKBP5			0,689	0,003				
FLNA	0,701	0,006	0,766	0,029	0,768	0,037		
FLNC					0,755	<,001	0,820	0,022
FLT1			0,729	0,008				
FOS	0,572	<,001	0,536	<,001			0,750	0,005
FOXQ1	0,778	0,033			0,820	0,018		
FYN	0,708	0,006						
GADD45B	0,577	<,001	0,589	<,001				
GDF15	0,757	0,013	0,743	0,006				
GHR			0,712	0,004			0,679	0,001
GNRH1					0,791	0,048		
GPM6B	0,675	<,001	0,660	<,001	0,735	<,001	0,823	0,049
GSK3B	0,783	0,042						
GSN	0,587	<,001	0,705	0,002	0,745	0,004	0,796	0,021
GSTM1	0,686	0,001	0,631	<,001	0,807	0,018		
GSTM2	0,607	<,001	0,683	<,001	0,679	<,001	0,800	0,027
HIRIP3	0,692	<,001			0,782	0,007		
HK1	0,724	0,002	0,718	0,002				
HLF	0,580	<,001	0,571	<,001	0,759	0,008	0,750	0,004
HNF1B			0,669	<,001				
HPS1	0,764	0,008						
HSD17B10	0,802	0,045						
HSD17B2					0,723	0,048		
HSD3B2							0,709	0,010
HSP90AB1	0,780	0,034			0,809	0,041		
HSPA5			0,738	0,017				
HSPB1	0,770	0,006	0,801	0,032				
HSPB2					0,788	0,035		
ICAM1	0,728	0,015	0,716	0,010				
IER3	0,735	0,016	0,637	<,001			0,802	0,035
IFIT1	0,647	<,001	0,755	0,029				
IGF1	0,675	<,001	0,603	<,001	0,762	0,006	0,770	0,030
IGF2					0,761	0,011		
IGFBP2	0,601	<,001	0,605	<,001				
IGFBP5	0,702	<,001						
IGFBP6	0,628	<,001			0,726	0,003		
IL1B	0,676	0,002	0,716	0,004				
IL6	0,688	0,005	0,766	0,044				
IL6R			0,786	0,036				
IL6ST	0,618	<,001	0,639	<,001	0,785	0,027	0,813	0,042
IL8	0,635	<,001	0,628	<,001				
ILK	0,734	0,018	0,753	0,026				
ING5	0,684	<,001	0,681	<,001	0,756	0,006		
ITGA4	0,778	0,040						
ITGA5	0,762	0,026						
ITGA6			0,811	0,038				
ITGA7	0,592	<,001	0,715	0,006	0,710	0,002		
ITGAD			0,576	0,006				

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb tras ajuste del grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 5B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ITGB4			0,693	0,003				
ITPR1	0,789	0,029						
JUN	0,572	$< 0,001$	0,581	$< 0,001$			0,777	0,019
JUNB	0,732	0,030	0,707	0,016				
KCTD12	0,758	0,036						
KIT					0,691	0,009	0,738	0,028
KLC1	0,741	0,024			0,781	0,024		
KLF6	0,733	0,018	0,727	0,014				
KLK1			0,744	0,028				
KLK2	0,697	0,002	0,679	$< 0,001$				
KLK3	0,725	$< 0,001$	0,715	$< 0,001$			0,841	0,023
KRT15	0,660	$< 0,001$	0,577	$< 0,001$	0,750	0,002		
KRT18	0,623	$< 0,001$	0,642	$< 0,001$	0,702	$< 0,001$	0,760	0,006
KRT2					0,740	0,044		
KRT5	0,674	$< 0,001$	0,588	$< 0,001$	0,769	0,005		
KRT8	0,768	0,034						
LICAM	0,737	0,036						
LAG3	0,711	0,013	0,748	0,029				
LAMA4					0,649	0,009		
LAMB3	0,709	0,002	0,684	0,006	0,768	0,006		
LGALS3	0,652	$< 0,001$	0,752	0,015	0,805	0,028		
LIG3	0,728	0,016	0,667	$< 0,001$				
LRP1							0,811	0,043
MDM2			0,788	0,033				
MGMT	0,645	$< 0,001$	0,766	0,015				
MICA	0,796	0,043	0,676	$< 0,001$				
MPPED2	0,675	$< 0,001$	0,616	$< 0,001$	0,750	0,006		
MRC1							0,788	0,028
MTSS1	0,654	$< 0,001$			0,793	0,036		
MYBPC1	0,706	$< 0,001$	0,534	$< 0,001$	0,773	0,004	0,692	$< 0,001$
NCAPD3	0,658	$< 0,001$	0,566	$< 0,001$	0,753	0,011	0,733	0,009
NCOR1			0,838	0,045				
NEXN	0,748	0,025			0,785	0,020		
NFAT5	0,531	$< 0,001$	0,626	$< 0,001$				
NFATC2			0,759	0,024				
OAZ1			0,766	0,024				
OLFML3	0,648	$< 0,001$	0,748	0,005	0,639	$< 0,001$	0,675	$< 0,001$
OR51E2	0,823	0,034						
PAGE4	0,599	$< 0,001$	0,698	0,002	0,606	$< 0,001$	0,726	$< 0,001$
PCA3	0,705	$< 0,001$	0,647	$< 0,001$				
PCDHGB7							0,712	$< 0,001$
PGF	0,790	0,039						
PLG							0,764	0,048
PLP2			0,766	0,037				
PPAP2B	0,589	$< 0,001$	0,647	$< 0,001$	0,691	$< 0,001$	0,765	0,013
PPPIR12A	0,673	0,001	0,677	0,001			0,807	0,045
PRIMA1	0,622	$< 0,001$	0,712	0,008	0,740	0,013		
PRKCA	0,637	$< 0,001$			0,694	$< 0,001$		
PRKCB	0,741	0,020			0,664	$< 0,001$		
PROM1	0,599	0,017	0,527	0,042	0,610	0,006	0,420	0,002
PTCH1	0,752	0,027			0,762	0,011		
PTEN	0,779	0,011	0,802	0,030	0,788	0,009		
PTGS2	0,639	$< 0,001$	0,606	$< 0,001$				
PTHLH	0,632	0,007	0,739	0,043	0,654	0,002	0,740	0,015
PTK2B			0,775	0,019	0,831	0,028	0,810	0,017
PTPN1	0,721	0,012	0,737	0,024				

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb tras ajuste del grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 5B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
PYCARD			0,702	0,005				
RAB27A			0,736	0,008				
RAB30	0,761	0,011						
RARB			0,746	0,010				
RASSF1	0,805	0,043						
RHOB	0,755	0,029	0,672	0,001				
RLN1	0,742	0,036	0,740	0,036				
RND3	0,607	$< 0,001$	0,633	$< 0,001$				
RNF114	0,782	0,041	0,747	0,013				
SDC2					0,714	0,002		
SDHC	0,698	$< 0,001$	0,762	0,029				
SERPINA3			0,752	0,030				
SERPINB5			0,669	0,014				
SH3RF2	0,705	0,012	0,568	$< 0,001$			0,755	0,016
SLC22A3	0,650	$< 0,001$	0,582	$< 0,001$				
SMAD4	0,636	$< 0,001$	0,684	0,002	0,741	0,007	0,738	0,007
SMARCD1	0,757	0,001						
SMO	0,790	0,049					0,766	0,013
SOD1	0,741	0,037	0,713	0,007				
SORBS1	0,684	0,003	0,732	0,008	0,788	0,049		
SPDEF	0,840	0,012						
SPINT1			0,837	0,048				
SRC	0,674	$< 0,001$	0,671	$< 0,001$				
SRD5A2	0,553	$< 0,001$	0,588	$< 0,001$	0,618	$< 0,001$	0,701	$< 0,001$
ST5	0,747	0,012	0,761	0,010	0,780	0,016	0,832	0,041
STAT3			0,735	0,020				
STAT5A	0,731	0,005	0,743	0,009			0,817	0,027
STAT5B	0,708	$< 0,001$	0,696	0,001				
SUMO1	0,815	0,037						
SVIL	0,689	0,003	0,739	0,008	0,761	0,011		
TBP	0,792	0,037						
TFF3	0,719	0,007	0,664	0,001				
TGFB11	0,676	0,003	0,707	0,007	0,709	0,005	0,777	0,035
TGFB2	0,741	0,010	0,785	0,017				
TGFB2					0,759	0,022		
TIMP3					0,785	0,037		
TMPRSS2	0,780	0,012	0,742	$< 0,001$				
TNF			0,654	0,007			0,682	0,006
TNFRSF10B	0,623	$< 0,001$	0,681	$< 0,001$	0,801	0,018	0,815	0,019
TNFSF10	0,721	0,004						
TP53			0,759	0,011				
TP63			0,737	0,020	0,754	0,007		
TPM2	0,609	$< 0,001$	0,671	$< 0,001$	0,673	$< 0,001$	0,789	0,031
TRAF3IP2	0,795	0,041	0,727	0,005				
TRO	0,793	0,033	0,768	0,027	0,814	0,023		
TUBB2A	0,626	$< 0,001$	0,590	$< 0,001$				
VCL	0,613	$< 0,001$	0,701	0,011				
VIM	0,716	0,005			0,792	0,025		
WFDC1					0,824	0,029		
YY1	0,668	$< 0,001$	0,787	0,014	0,716	0,001	0,819	0,011
ZFH3	0,732	$< 0,001$	0,709	$< 0,001$				
ZFP36	0,656	0,001	0,609	$< 0,001$			0,818	0,045
ZNF827	0,750	0,022						

Las Tablas 6A y 6B proporcionan genes que estaban asociados significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, a recidiva (ILRc, ILRb) después de ajustar el patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario y/o máximo. La

expresión aumentada de genes en la Tabla 6A está asociada negativamente a un buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de genes en la Tabla 6B está asociada positivamente a un buen pronóstico.

Tabla 6A

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb después del ajuste del patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)								
Tabla 6A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AKR1C3	1,258	0,039						
ANLN	1,292	0,023			1,449	$< 0,001$	1,420	0,001
AQP2	1,178	0,008	1,287	$< 0,001$				
ASAP2			1,396	0,015				
ASPN	1,809	$< 0,001$	1,508	0,009	1,506	0,002	1,438	0,002
BAG5			1,367	0,012				
BAX							1,234	0,044
BGN	1,465	0,009	1,342	0,046				
BIRC5	1,338	0,008			1,364	0,004	1,279	0,006
BMP6	1,369	0,015	1,518	0,002				
BUB1	1,239	0,024	1,227	0,001	1,236	0,004		
CACNA1D			1,337	0,025				
CADPS					1,280	0,029		
CCNE2			1,256	0,043	1,577	$< 0,001$	1,324	0,001
CD276	1,320	0,029	1,396	0,007	1,279	0,033		
CDC20	1,298	0,016	1,334	0,002	1,257	0,032	1,279	0,003
CDH7	1,258	0,047	1,338	0,013				
CDKN2B	1,342	0,032	1,488	0,009				
CDKN2C	1,344	0,010	1,450	$< 0,001$				
CDKN3	1,284	0,012						
CENPF	1,289	0,048			1,498	0,001	1,344	0,010
COL1A1	1,481	0,003	1,506	0,002				
COL3A1	1,459	0,004	1,430	0,013				
COL4A1	1,396	0,015						
COL8A1	1,413	0,008						
CRISP3	1,346	0,012	1,310	0,025				
CTHRC1			1,588	0,002				
DDIT4	1,363	0,020	1,379	0,028				
DICER1							1,294	0,008
ENY2					1,269	0,024		
FADD			1,307	0,010				
FAS							1,243	0,025
FGF5	1,328	0,002						
GNPTAB							1,246	0,037
GREM1	1,332	0,024	1,377	0,013	1,373	0,011		
HDAC1					1,301	0,018	1,237	0,021
HSD17B4							1,277	0,011
IFN- γ					1,219	0,048		
IMMT					1,230	0,049		
INHBA	1,866	$< 0,001$	1,944	$< 0,001$				
JAG1			1,298	0,030				
KCNN2			1,378	0,020			1,282	0,017
KHDRBS3			1,353	0,029	1,305	0,014		
LAMA3					1,344	$< 0,001$	1,232	0,048
LAMC1	1,396	0,015						
LIMS1							1,337	0,004
LOX					1,355	0,001	1,341	0,002
LTBP2			1,304	0,045				
MAGEA4	1,215	0,024						
MANF					1,460	$< 0,001$		
MCM6			1,287	0,042			1,214	0,046
MELK					1,329	0,002		

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb después del ajuste del patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)								
Tabla 6A	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
MMP11	1,281	0,050						
MRPL13							1,266	0,021
MYBL2	1,453	$< 0,001$			1,274	0,019		
MYC					1,265	0,037		
MYO6			1,278	0,047				
NETO2	1,322	0,022						
NFKB1							1,255	0,032
NOX4					1,266	0,041		
OR51E1					1,566	$< 0,001$	1,428	0,003
PATE1	1,242	$< 0,001$	1,347	$< 0,001$			1,177	0,011
PCNA							1,251	0,025
PEX10			1,302	0,028				
PGD			1,335	0,045	1,379	0,014	1,274	0,025
PIM1					1,254	0,019		
PLA2G7					1,289	0,025	1,250	0,031
PLAU					1,267	0,031		
PSMD13							1,333	0,005
PTK6	1,432	$< 0,001$	1,577	$< 0,001$	1,223	0,040		
PTTG1					1,279	0,013	1,308	0,006
RAGE							1,329	0,011
RALA	1,363	0,044			1,471	0,003		
RGS7	1,120	0,040	1,173	0,031				
RRM1	1,490	0,004	1,527	$< 0,001$				
SESN3			1,353	0,017				
SFRP4	1,370	0,025						
SHMT2	1,460	0,008	1,410	0,006	1,407	0,008	1,345	$< 0,001$
SKIL					1,307	0,025		
SLC25A21					1,414	0,002	1,330	0,004
SMARCC2					1,219	0,049		
SPARC			1,431	0,005				
TFDP1					1,283	0,046	1,345	0,003
THBS2	1,456	0,005	1,431	0,012				
TK1					1,214	0,015	1,222	0,006
TOP2A			1,367	0,018	1,518	0,001	1,480	$< 0,001$
TPX2	1,513	0,001	1,607	$< 0,001$	1,588	$< 0,001$	1,481	$< 0,001$
UBE2T	1,409	0,002			1,285	0,018		
UGT2B15			1,216	0,009			1,182	0,021
XIAP					1,336	0,037	1,194	0,043

Tabla 6B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb después del ajuste del patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 6B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AAMP	0,660	0,001	0,675	$< 0,001$			0,836	0,045
ABCA5	0,807	0,014	0,737	$< 0,001$			0,845	0,030
ABCC1	0,780	0,038	0,794	0,015				
ABCG2							0,807	0,035
ABHD2			0,720	0,002				
ADH5	0,750	0,034						
AKAP1			0,721	$< 0,001$				
ALDH1A2	0,735	0,009	0,592	$< 0,001$	0,756	0,007	0,781	0,021
ANGPT2					0,741	0,036		

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb después del ajuste del patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 6B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ANPEP	0,637	<,001	0,536	<,001				
ANXA2			0,762	0,044				
APOE			0,707	0,013				
APRT			0,727	0,004			0,771	0,006
ATXN1	0,725	0,013						
AURKA	0,784	0,037	0,735	0,003				
AXIN2	0,744	0,004	0,630	<,001				
AZGP1	0,672	<,001	0,720	<,001	0,764	0,001		
BAD			0,687	<,001				
BAK1			0,783	0,014				
BCL2	0,777	0,033	0,772	0,036				
BIK			0,768	0,040				
BIN1	0,691	<,001						
BTRC			0,776	0,029				
C7	0,707	0,004			0,791	0,024		
CADM1	0,587	<,001	0,593	<,001				
CASP1	0,773	0,023			0,820	0,025		
CAV1					0,753	0,014		
CAV2			0,627	0,009			0,682	0,003
CCL2			0,740	0,019				
CCNH	0,736	0,003						
CCR1			0,755	0,022				
CD1A					0,740	0,025		
CD44	0,590	<,001	0,637	<,001				
CD68	0,757	0,026						
CD82	0,778	0,012	0,759	0,016				
CDC25B	0,760	0,021						
CDK3	0,762	0,024			0,774	0,007		
CDKN1A			0,714	0,015				
CDKN1C	0,738	0,014			0,768	0,021		
COL6A1	0,690	<,001	0,805	0,048				
CSF1	0,675	0,002	0,779	0,036				
CSK					0,825	0,004		
CTNNA1	0,884	0,045			0,888	0,027		
CTSB	0,740	0,017	0,676	0,003	0,755	0,010		
CTSD	0,673	0,031	0,722	0,009				
CTSK					0,804	0,034		
CTSL2			0,748	0,019				
CXCL12	0,731	0,017						
CYP3A5	0,523	<,001	0,518	<,001				
CYR61	0,744	0,041						
DAP					0,755	0,011		
DARC					0,763	0,029		
DDR2							0,813	0,041
DES	0,743	0,020						
DHRS9	0,606	0,001						
DHX9	0,916	0,021						
DIAPH1	0,749	0,036	0,688	0,003				
DLGAP1	0,758	0,042	0,676	0,002				
DLL4							0,779	0,010
DNM3	0,732	0,007						
DPP4	0,732	0,004	0,750	0,014				
DPT			0,704	0,014				
DUSP6	0,662	<,001	0,665	0,001				
EBNA1BP2							0,828	0,019
EDNRA	0,782	0,048						

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb después del ajuste del patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 6B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
EGF			0,712	0,023				
EGR1	0,678	0,004	0,725	0,028				
EGR3	0,680	0,006	0,738	0,027				
EIF2C2			0,789	0,032				
EIF2S3							0,759	0,012
ELK4	0,745	0,024						
EPHA2			0,661	0,007				
EPHA3	0,781	0,026					0,828	0,037
ERBB2	0,791	0,022	0,760	0,014	0,789	0,006		
ERBB3			0,757	0,009				
ERCC1							0,760	0,008
ESR1			0,742	0,014				
ESR2			0,711	0,038				
ETV4			0,714	0,035				
FAM107A	0,619	$< 0,001$	0,710	0,011			0,781	0,019
FAM13C	0,664	$< 0,001$	0,686	$< 0,001$			0,813	0,014
FAM49B	0,670	$< 0,001$	0,793	0,014	0,815	0,044	0,843	0,047
FASLG			0,616	0,004			0,813	0,038
FGF10	0,751	0,028			0,766	0,019		
FGF17			0,718	0,031	0,765	0,019		
FGFR2	0,740	0,009			0,738	0,002		
FKBP5			0,749	0,031				
FLNC					0,826	0,029		
FLT1	0,779	0,045	0,729	0,006				
FLT4							0,815	0,024
FOS	0,657	0,003	0,656	0,004				
FSD1							0,763	0,017
FYN	0,716	0,004			0,792	0,024		
GADD45B	0,692	0,009	0,697	0,010				
GDF15			0,767	0,016				
GHR			0,701	0,002	0,704	0,002	0,640	$< 0,001$
GNRH1					0,778	0,039		
GPM6B	0,749	0,010	0,750	0,010	0,827	0,037		
GRB7			0,696	0,005				
GSK3B	0,726	0,005						
GSN	0,660	$< 0,001$	0,752	0,019				
GSTM1	0,710	0,004	0,676	$< 0,001$				
GSTM2	0,643	$< 0,001$			0,767	0,015		
HK1	0,798	0,035						
HLA-G			0,660	0,013				
HLF	0,644	$< 0,001$	0,727	0,011				
HNF1B			0,755	0,013				
HPS1	0,756	0,006	0,791	0,043				
HSD17B10	0,737	0,006						
HSD3B2							0,674	0,003
HSP90AB1			0,763	0,015				
HSPB1	0,787	0,020	0,778	0,015				
HSPE1			0,794	0,039				
ICAM1			0,664	0,003				
IER3	0,699	0,003	0,693	0,010				
IFIT1	0,621	$< 0,001$	0,733	0,027				
IGF1	0,751	0,017	0,655	$< 0,001$				
IGFBP2	0,599	$< 0,001$	0,605	$< 0,001$				
IGFBP5	0,745	0,007	0,775	0,035				
IGFBP6	0,671	0,005						
IL1B	0,732	0,016	0,717	0,005				

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb después del ajuste del patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 6B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
IL6	0,763	0,040						
IL6R			0,764	0,022				
IL6ST	0,647	$< 0,001$	0,739	0,012				
IL8	0,711	0,015	0,694	0,006				
ING5	0,729	0,007	0,727	0,003				
ITGA4			0,755	0,009				
ITGA5	0,743	0,018	0,770	0,034				
ITGA6	0,816	0,044	0,772	0,006				
ITGA7	0,680	0,004						
ITGAD			0,590	0,009				
ITGB4	0,663	$< 0,001$	0,658	$< 0,001$	0,759	0,004		
JUN	0,656	0,004	0,639	0,003				
KIAA0196	0,737	0,011						
KIT					0,730	0,021	0,724	0,008
KLC1	0,755	0,035						
KLK1	0,706	0,008						
KLK2	0,740	0,016	0,723	0,001				
KLK3	0,765	0,006	0,740	0,002				
KRT1							0,774	0,042
KRT15	0,658	$< 0,001$	0,632	$< 0,001$	0,764	0,008		
KRT18	0,703	0,004	0,672	$< 0,001$	0,779	0,015	0,811	0,032
KRT5	0,686	$< 0,001$	0,629	$< 0,001$	0,802	0,023		
KRT8	0,763	0,034	0,771	0,022				
L1CAM	0,748	0,041						
LAG3	0,693	0,008	0,724	0,020				
LAMA4					0,689	0,039		
LAMB3	0,667	$< 0,001$	0,645	$< 0,001$	0,773	0,006		
LGALS3	0,666	$< 0,001$			0,822	0,047		
LIG3			0,723	0,008				
LRP1	0,777	0,041					0,769	0,007
MDM2			0,688	$< 0,001$				
MET	0,709	0,010	0,736	0,028	0,715	0,003		
MGMT	0,751	0,031						
MICA			0,705	0,002				
MPPED2	0,690	0,001	0,657	$< 0,001$	0,708	$< 0,001$		
MRC1							0,812	0,049
MSH6							0,860	0,049
MTSS1	0,686	0,001						
MVP	0,798	0,034	0,761	0,033				
MYBPC1	0,754	0,009	0,615	$< 0,001$				
NCAPD3	0,739	0,021	0,664	0,005				
NEXN			0,798	0,037				
NFAT5	0,596	$< 0,001$	0,732	0,005				
NFATC2	0,743	0,016	0,792	0,047				
NOS3	0,730	0,012	0,757	0,032				
OAZ1	0,732	0,020	0,705	0,002				
OCLN					0,746	0,043	0,784	0,025
OLFML3	0,711	0,002			0,709	$< 0,001$	0,720	0,001
OMD	0,729	0,011	0,762	0,033				
OSM							0,813	0,028
PAGE4	0,668	0,003	0,725	0,004	0,688	$< 0,001$	0,766	0,005
PCA3	0,736	0,001	0,691	$< 0,001$				
PCDHGB7					0,769	0,019	0,789	0,022
PIK3CA			0,768	0,010				
PIK3CG	0,792	0,019	0,758	0,009				
PLG							0,682	0,009

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb después del ajuste del patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 6B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
PPAP2B	0,688	0,005			0,815	0,046		
PPP1R12A	0,731	0,026	0,775	0,042				
PRIMA1	0,697	0,004	0,757	0,032				
PRKCA	0,743	0,019						
PRKCB	0,756	0,036			0,767	0,029		
PROM1	0,640	0,027			0,699	0,034	0,503	0,013
PTCH1	0,730	0,018						
PTEN	0,779	0,015			0,789	0,007		
PTGS2	0,644	$< 0,001$	0,703	0,007				
PTHLH	0,655	0,012	0,706	0,038	0,634	0,001	0,665	0,003
PTK2B	0,779	0,023	0,702	0,002	0,806	0,015	0,806	0,024
PYCARD			0,659	0,001				
RAB30	0,779	0,033	0,754	0,014				
RARB	0,787	0,043	0,742	0,009				
RASSF1	0,754	0,005						
RHOA			0,796	0,041			0,819	0,048
RND3	0,721	0,011	0,743	0,028				
SDC1			0,707	0,011				
SDC2					0,745	0,002		
SDHC	0,750	0,013						
SERPINA3			0,730	0,016				
SERPINB5			0,715	0,041				
SH3RF2			0,698	0,025				
SIPA1L1			0,796	0,014			0,820	0,004
SLC22A3	0,724	0,014	0,700	0,008				
SMAD4	0,668	0,002			0,771	0,016		
SMARCD1	0,726	$< 0,001$	0,700	0,001			0,812	0,028
SMO							0,785	0,027
SOD1			0,735	0,012				
SORBS 1			0,785	0,039				
SPDEF	0,818	0,002						
SPINT1	0,761	0,024	0,773	0,006				
SRC	0,709	$< 0,001$	0,690	$< 0,001$				
SRD5A1	0,746	0,010	0,767	0,024	0,745	0,003		
SRD5A2	0,575	$< 0,001$	0,669	0,001	0,674	$< 0,001$	0,781	0,018
ST5	0,774	0,027						
STAT1	0,694	0,004						
STAT5A	0,719	0,004	0,765	0,006			0,834	0,049
STAT5B	0,704	0,001	0,744	0,012				
SUMO1	0,777	0,014						
SVIL			0,771	0,026				
TBP	0,774	0,031						
TFF3	0,742	0,015	0,719	0,024				
TGFB111	0,763	0,048						
TGFB2	0,729	0,011	0,758	0,002				
TMPRSS2	0,810	0,034	0,692	$< 0,001$				
TNF							0,727	0,022
TNFRSF10A			0,805	0,025				
TNFRSF10B	0,581	$< 0,001$	0,738	0,014	0,809	0,034		
TNFSF10	0,751	0,015	0,700	$< 0,001$				
TP63			0,723	0,018	0,736	0,003		
TPM2	0,708	0,010	0,734	0,014				
TRAF3IP2			0,718	0,004				
TRO			0,742	0,012				
TSTA3			0,774	0,028				
TUBB2A	0,659	$< 0,001$	0,650	$< 0,001$				

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb después del ajuste del patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)								
Tabla 6B	ILRc		ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón primario		Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
TYMP	0,695	0,002						
VCL	0,683	0,008						
VIM	0,778	0,040						
WDR19							0,775	0,014
XRCC5	0,793	0,042						
YY1	0,751	0,025					0,810	0,008
ZFH3	0,760	0,005	0,726	0,001				
ZFP36	0,707	0,008	0,672	0,003				
ZNF827	0,667	0,002			0,792	0,039		

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

Tabla 7A

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes negativos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)				
Tabla 7A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ANLN	1,42	0,012	1,36	0,004
AQP2	1,25	0,033		
ASPN	2,48	$< 0,001$	1,65	$< 0,001$
BGN	2,04	$< 0,001$	1,45	0,007
BIRC5	1,59	$< 0,001$	1,37	0,005
BMP6	1,95	$< 0,001$	1,43	0,012
BMPR1B	1,93	0,002		
BUB1	1,51	$< 0,001$	1,35	$< 0,001$
CCNE2	1,48	0,007		
CD276	1,93	$< 0,001$	1,79	$< 0,001$
CDC20	1,49	0,004	1,47	$< 0,001$
CDC6	1,52	0,009	1,34	0,022
CDKN2B	1,54	0,008	1,55	0,003
CDKN2C	1,55	0,003	1,57	$< 0,001$
CDKN3	1,34	0,026		
CENPF	1,63	0,002	1,33	0,018
CKS2	1,50	0,026	1,43	0,009
CLTC			1,46	0,014
COL1A1	1,98	$< 0,001$	1,50	0,002
COL3A1	2,03	$< 0,001$	1,42	0,007
COL4A1	1,81	0,002		
COL8A1	1,63	0,004	1,60	0,001
CRISP3			1,31	0,016
CTHRC1	1,67	0,006	1,48	0,005
DDIT4	1,49	0,037		
ENY2			1,29	0,039
EZH2			1,35	0,016
F2R	1,46	0,034	1,46	0,007
FAP	1,66	0,006	1,38	0,012
FGF5			1,46	0,001
GNPTAB	1,49	0,013		
HSD17B4	1,34	0,039	1,44	0,002
INHBA	2,92	$< 0,001$	2,19	$< 0,001$
JAG1	1,38	0,042		

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes negativos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)				
Tabla 7A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
KCNN2	1,71	0,002	1,73	<,001
KHDRBS3			1,46	0,015
KLK14	1,28	0,034		
KPNA2	1,63	0,016		
LAMC1	1,41	0,044		
LOX			1,29	0,036
LTBP2	1,57	0,017		
MELK	1,38	0,029		
MMP11	1,69	0,002	1,42	0,004
MYBL2	1,78	<,001	1,49	<,001
NETO2	2,01	<,001	1,43	0,007
NME1			1,38	0,017
PATE1	1,43	<,001	1,24	0,005
PEX10	1,46	0,030		
PGD	1,77	0,002		
POSTN	1,49	0,037	1,34	0,026
PPFIA3	1,51	0,012		
PPP3CA	1,46	0,033	1,34	0,020
PTK6	1,69	<,001	1,56	<,001
PTTG1	1,35	0,028		
RAD51	1,32	0,048		
RALBP1			1,29	0,042
RGS7	1,18	0,012	1,32	0,009
RRM1	1,57	0,016	1,32	0,041
RRM2	1,30	0,039		
SAT1	1,61	0,007		
SESN3	1,76	<,001	1,36	0,020
SFRP4	1,55	0,016	1,48	0,002
SHMT2	2,23	<,001	1,59	<,001
SPARC	1,54	0,014		
SQLE	1,86	0,003		
STMN1	2,14	<,001		
THBS2	1,79	<,001	1,43	0,009
TK1	1,30	0,026		
TOP2A	2,03	<,001	1,47	0,003
TPD52	1,63	0,003		
TPX2	2,11	<,001	1,63	<,001
TRAP1	1,46	0,023		
UBE2C	1,57	<,001	1,58	<,001
UBE2G1	1,56	0,008		
UBE2T	1,75	<,001		
UGT2B15	1,31	0,036	1,33	0,004
UHRF1	1,46	0,007		
UTP23	1,52	0,017		

Tabla 7B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes negativos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)				
Tabla 7B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AAMP	0,56	<,001	0,65	0,001
ABCA5	0,64	<,001	0,71	<,001
ABCB1	0,62	0,004		
ABCC3			0,74	0,031
ABCG2			0,78	0,050
ABHD2	0,71	0,035		

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes negativos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)				
Tabla 7B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ACOX2	0,54	$< 0,001$	0,71	0,007
ADH5	0,49	$< 0,001$	0,61	$< 0,001$
AKAP1	0,77	0,031	0,76	0,013
AKR1C1	0,65	0,006	0,78	0,044
AKT1			0,72	0,020
AKT3	0,75	$< 0,001$		
ALDH1A2	0,53	$< 0,001$	0,60	$< 0,001$
AMPD3	0,62	$< 0,001$	0,78	0,028
ANPEP	0,54	$< 0,001$	0,61	$< 0,001$
ANXA2	0,63	0,008	0,74	0,016
ARHGAP29	0,67	0,005	0,77	0,016
ARHGDIB	0,64	0,013		
ATP5J	0,57	0,050		
ATXN1	0,61	0,004	0,77	0,043
AXIN2	0,51	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
AZGP1	0,61	$< 0,001$	0,64	$< 0,001$
BCL2	0,64	0,004	0,75	0,029
BIN1	0,52	$< 0,001$	0,74	0,010
BTG3	0,75	0,032	0,75	0,010
BTRC	0,69	0,011		
C7	0,51	$< 0,001$	0,67	$< 0,001$
CADM1	0,49	$< 0,001$	0,76	0,034
CASP1	0,71	0,010	0,74	0,007
CAV1			0,73	0,015
CCL5	0,67	0,018	0,67	0,003
CCNH	0,63	$< 0,001$	0,75	0,004
CCR1			0,77	0,032
CD164	0,52	$< 0,001$	0,63	$< 0,001$
CD44	0,53	$< 0,001$	0,74	0,014
CDH10	0,69	0,040		
CDH18	0,40	0,011		
CDK14	0,75	0,013		
CDK2			0,81	0,031
CDK3	0,73	0,022		
CDKN1A	0,68	0,038		
CDKN1C	0,62	0,003	0,72	0,005
COL6A1	0,54	$< 0,001$	0,70	0,004
COL6A3	0,64	0,004		
CSF1	0,56	$< 0,001$	0,78	0,047
CSRP1	0,40	$< 0,001$	0,66	0,002
CTGF	0,66	0,015	0,74	0,027
CTNNB1	0,69	0,043		
CTSB	0,60	0,002	0,71	0,011
CTSS	0,67	0,013		
CXCL12	0,56	$< 0,001$	0,77	0,026
CYP3A5	4	$< 0,001$	0,63	$< 0,001$
CYR61	0,43	$< 0,001$	0,58	$< 0,001$
DAG1			0,72	0,012
DARC	0,66	0,016		
DDR2	0,65	0,007		
DES	0,52	$< 0,001$	0,74	0,018
DHRS9	0,54	0,007		
DICER1	0,70	0,044		
DLC1			0,75	0,021
DLGAP1	0,55	$< 0,001$	0,72	0,005
DNM3	0,61	0,001		
DPP4	0,55	$< 0,001$	0,77	0,024

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes negativos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)				
Tabla 7B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
DPT	0,48	$< 0,001$	0,61	$< 0,001$
DUSP1	0,47	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
DUSP6	0,65	0,009	0,65	0,002
DYNLL1			0,74	0,045
EDNRA	0,61	0,002	0,75	0,038
EFNB2	0,71	0,043		
EGR1	0,43	$< 0,001$	0,58	$< 0,001$
EGR3	0,47	$< 0,001$	0,66	$< 0,001$
EIF5			0,77	0,028
ELK4	0,49	$< 0,001$	0,72	0,012
EPHA2			0,70	0,007
EPHA3	0,62	$< 0,001$	0,72	0,009
EPHB2	0,68	0,009		
ERBB2	0,64	$< 0,001$	0,63	$< 0,001$
ERBB3	0,69	0,018		
ERCC1	0,69	0,019	0,77	0,021
ESR2	0,61	0,020		
FAAH	0,57	$< 0,001$	0,77	0,035
FABP5	0,67	0,035		
FAM107A	0,42	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
FAM13C	0,53	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
FAS	0,71	0,035		
FASLG	0,56	0,017	0,67	0,014
FGF10	0,57	0,002		
FGF17	0,70	0,039	0,70	0,010
FGF7	0,63	0,005	0,70	0,004
FGFR2	0,63	0,003	0,71	0,003
FKBP5			0,72	0,020
FLNA	0,48	$< 0,001$	0,74	0,022
FOS	0,45	$< 0,001$	0,56	$< 0,001$
FOXO1	0,59	$< 0,001$		
FOXQ1	0,57	$< 0,001$	0,69	0,008
FYN	0,62	0,001	0,74	0,013
G6PD			0,77	0,014
GADD45A	0,73	0,045		
GADD45B	0,45	$< 0,001$	0,64	0,001
GDF15	0,58	$< 0,001$		
GHR	0,62	0,008	0,68	0,002
GPM6B	0,60	$< 0,001$	0,70	0,003
GSK3B	0,71	0,016	0,71	0,006
GSN	0,46	$< 0,001$	0,66	$< 0,001$
GSTM1	0,56	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
GSTM2	0,47	$< 0,001$	0,67	$< 0,001$
HGD			0,72	0,002
HIRIP3	0,69	0,021	0,69	0,002
HK1	0,68	0,005	0,73	0,005
HLA-G	0,54	0,024	0,65	0,013
HLF	0,41	$< 0,001$	0,68	0,001
HNF1B	0,55	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
HPS1	0,74	0,015	0,76	0,025
HSD17B3	0,65	0,031		
HSPB2	0,62	0,004	0,76	0,027
ICAM1	0,61	0,010		
IER3	0,55	$< 0,001$	0,67	0,003
IFIT1	0,57	$< 0,001$	0,70	0,008
IFNG			0,69	0,040
IGF1	0,63	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes negativos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)				
Tabla 7B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
IGF2	0,67	0,019	0,70	0,005
IGFBP2	0,53	$< 0,001$	0,63	$< 0,001$
IGFBP5	0,57	$< 0,001$	0,71	0,006
IGFBP6	0,41	$< 0,001$	0,71	0,012
IL10	0,59	0,020		
IL1B	0,53	$< 0,001$	0,70	0,005
IL6	0,55	0,001		
IL6ST	0,45	$< 0,001$	0,68	$< 0,001$
IL8	0,60	0,005	0,70	0,008
ILK	0,68	0,029	0,76	0,036
ING5	0,54	$< 0,001$	0,82	0,033
ITGA1	0,66	0,017		
ITGA3	0,70	0,020		
ITGA5	0,64	0,011		
ITGA6	0,66	0,003	0,74	0,006
ITGA7	0,50	$< 0,001$	0,71	0,010
ITGB4	0,63	0,014	0,73	0,010
ITPR1	0,55	$< 0,001$		
ITPR3			0,76	0,007
JUN	0,37	$< 0,001$	0,54	$< 0,001$
JUNB	0,58	0,002	0,71	0,016
KCTD12	0,68	0,017		
KIT	0,49	0,002	0,76	0,043
KLC1	0,61	0,005	0,77	0,045
KLF6	0,65	0,009		
KLK1	0,68	0,036		
KLK10			0,76	0,037
KLK2	0,64	$< 0,001$	0,73	0,006
KLK3	0,65	$< 0,001$	0,76	0,021
KLRK1	0,63	0,005		
KRT15	0,52	$< 0,001$	0,58	$< 0,001$
KRT18	0,46	$< 0,001$		
KRT5	0,51	$< 0,001$	0,58	$< 0,001$
KRT8	0,53	$< 0,001$		
L1CAM	0,65	0,031		
LAG3	0,58	0,002	0,76	0,033
LAMA4	0,52	0,018		
LAMB3	0,60	0,002	0,65	0,003
LGALS3	0,52	$< 0,001$	0,71	0,002
LIG3	0,65	0,011		
LRP1	0,61	0,001	0,75	0,040
MGMT	0,66	0,003		
MICA	0,59	0,001	0,68	0,001
MLXIP	0,70	0,020		
MMP2	0,68	0,022		
MMP9	0,67	0,036		
MPPED2	0,57	$< 0,001$	0,66	$< 0,001$
MRC1	0,69	0,028		
MTSS1	0,63	0,005	0,79	0,037
MVP	0,62	$< 0,001$		
MYBPC1	0,53	$< 0,001$	0,70	0,011
NCAM1	0,70	0,039	0,77	0,042
NCAPD3	0,52	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
NDRG1			0,69	0,008
NEXN	0,62	0,002		
NFAT5	0,45	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
NFATC2	0,68	0,035	0,75	0,036

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes negativos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)				
Tabla 7B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
NFKBIA	0,70	0,030		
NRG1	0,59	0,022	0,71	0,018
OAZ1	0,69	0,018	0,62	$< 0,001$
OLFML3	0,59	$< 0,001$	0,72	0,003
OR51E2	0,73	0,013		
PAGE4	0,42	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
PCA3	0,53	$< 0,001$		
PCDHGB7	0,70	0,032		
PGF	0,68	0,027	0,71	0,013
PGR			0,76	0,041
PIK3C2A			0,80	$< 0,001$
PIK3CA	0,61	$< 0,001$	0,80	0,036
PIK3CG	0,67	0,001	0,76	0,018
PLP2	0,65	0,015	0,72	0,010
PPAP2B	0,45	$< 0,001$	0,69	0,003
PPP1R12A	0,61	0,007	0,73	0,017
PRIMA1	0,51	$< 0,001$	0,68	0,004
PRKCA	0,55	$< 0,001$	0,74	0,009
PRKCB	0,55	$< 0,001$		
PROM1			0,67	0,042
PROS1	0,73	0,036		
PTCH1	0,69	0,024	0,72	0,010
PTEN	0,54	$< 0,001$	0,64	$< 0,001$
PTGS2	0,48	$< 0,001$	0,55	$< 0,001$
PTH1R	0,57	0,003	0,77	0,050
PTHLH	0,55	0,010		
PTK2B	0,56	$< 0,001$	0,70	0,001
PYCARD			0,73	0,009
RAB27A	0,65	0,009	0,71	0,014
RAB30	0,59	0,003	0,72	0,010
RAGE			0,76	0,011
RARB	0,59	$< 0,001$	0,63	$< 0,001$
RASSF1	0,67	0,003		
RB1	0,67	0,006		
RFX1	0,71	0,040	0,70	0,003
RHOA	0,71	0,038	0,65	$< 0,001$
RHOB	0,58	0,001	0,71	0,006
RND3	0,54	$< 0,001$	0,69	0,003
RNF114	0,59	0,004	0,68	0,003
SCUBE2			0,77	0,046
SDHC	0,72	0,028	0,76	0,025
SEC23A			0,75	0,029
SEMA3A	0,61	0,004	0,72	0,011
SEPT9	0,66	0,013	0,76	0,036
SERPINB5			0,75	0,039
SH3RF2	0,44	$< 0,001$	0,48	$< 0,001$
SHH			0,74	0,049
SLC22A3	0,42	$< 0,001$	0,61	$< 0,001$
SMAD4	0,45	$< 0,001$	0,66	$< 0,001$
SMARCD1	0,69	0,016		
SOD1	0,68	0,042		
SORBS 1	0,51	$< 0,001$	0,73	0,012
SPARCL1	0,58	$< 0,001$	0,77	0,040
SPDEF	0,77	$< 0,001$		
SPINT1	0,65	0,004	0,79	0,038
SRC	0,61	$< 0,001$	0,69	0,001
SRD5A2	0,39	$< 0,001$	0,55	$< 0,001$

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes negativos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)				
Tabla 7B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ST5	0,61	$< 0,001$	0,73	0,012
STAT1	0,64	0,006		
STAT3	0,63	0,010		
STAT5A	0,62	0,001	0,70	0,003
STAT5B	0,58	$< 0,001$	0,73	0,009
SUMO1	0,66	$< 0,001$		
SVIL	0,57	0,001	0,74	0,022
TBP	0,65	0,002		
TFF1	0,65	0,021		
TFF3	0,58	$< 0,001$		
TGFB111	0,51	$< 0,001$	0,75	0,026
TGFB2	0,48	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
TGFBR2	0,61	0,003		
TIAM1	0,68	0,019		
TIMP2	0,69	0,020		
TIMP3	0,58	0,002		
TNFRSF10A	0,73	0,047		
TNFRSF10B	0,47	$< 0,001$	0,70	0,003
TNFSF10	0,56	0,001		
TP63			0,67	0,001
TPM1	0,58	0,004	0,73	0,017
TPM2	0,46	$< 0,001$	0,70	0,005
TRA2A	0,68	0,013		
TRAF3IP2	0,73	0,041	0,71	0,004
TRO	0,72	0,016	0,71	0,004
TUBB2A	0,53	$< 0,001$	0,73	0,021
TYMP	0,70	0,011		
VCAM1	0,69	0,041		
VCL	0,46	$< 0,001$		
VEGFA			0,77	0,039
VEGFB	0,71	0,035		
VIM	0,60	0,001		
XRCC5			0,75	0,026
YY1	0,62	0,008	0,77	0,039
ZFH3	0,53	$< 0,001$	0,58	$< 0,001$
ZFP36	0,43	$< 0,001$	0,54	$< 0,001$
ZNF827	0,55	0,001		

Las Tablas 8A y 8B proporcionan genes que estaban asociados significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, a recidiva clínica (ILRc) en especímenes positivos para fusión de TMPRSS2 en el espécimen de patrón de Gleason primario o máximo. La expresión aumentada de genes en la Tabla 8A está asociada negativamente a un buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de genes en la Tabla 8B está asociada positivamente a un buen pronóstico.

5

Tabla 8A

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes positivos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)				
Tabla 8A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ACTR2	1,78	0,017		
AKR1C3	1,44	0,013		
ALCAM			1,44	0,022
ANLN	1,37	0,046	1,81	$< 0,001$
APOE	1,49	0,023	1,66	0,005
AQP2			1,30	0,013
ARHGDIB	1,55	0,021		

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes positivos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)				
Tabla 8A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ASPN	2,13	<,001	2,43	<,001
ATP5E	1,69	0,013	1,58	0,014
BGN	1,92	<,001	2,55	<,001
BIRC5	1,48	0,006	1,89	<,001
BMP6	1,51	0,010	1,96	<,001
BRCA2			1,41	0,007
BUB1	1,36	0,007	1,52	<,001
CCNE2	1,55	0,004	1,59	<,001
CD276			1,65	<,001
CDC20	1,68	<,001	1,74	<,001
CDH11			1,50	0,017
CDH18	1,36	<,001		
CDH7	1,54	0,009	1,46	0,026
CDKN2B	1,68	0,008	1,93	0,001
CDKN2C	2,01	<,001	1,77	<,001
CDKN3	1,51	0,002	1,33	0,049
CENPF	1,51	0,007	2,04	<,001
CKS2	1,43	0,034	1,56	0,007
COL1A1	2,23	<,001	3,04	<,001
COL1A2	1,79	0,001	2,22	<,001
COL3A1	1,96	<,001	2,81	<,001
COL4A1			1,52	0,020
COL5A1			1,50	0,020
COL5A2	1,64	0,017	1,55	0,010
COL8A1	1,96	<,001	2,38	<,001
CRISP3	1,68	0,002	1,67	0,002
CTHRC1			2,06	<,001
CTNND2	1,42	0,046	1,50	0,025
CTSK			1,43	0,049
CXCR4	1,82	0,001	1,64	0,007
DDIT4	1,54	0,016	1,58	0,009
DLL4			1,51	0,007
DYNLL1	1,50	0,021	1,22	0,002
F2R	2,27	<,001	2,02	<,001
FAP			2,12	<,001
FCGR3A			1,94	0,002
FGF5	1,23	0,047		
FOXP3	1,52	0,006	1,48	0,018
GNPTAB			1,44	0,042
GPR68			1,51	0,011
GREM1	1,91	<,001	2,38	<,001
HDAC1			1,43	0,048
HDAC9	1,65	<,001	1,67	0,004
HRAS	1,65	0,005	1,58	0,021
IGFBP3	1,94	<,001	1,85	<,001
INHBA	2,03	<,001	2,64	<,001
JAG1	1,41	0,027	1,50	0,008
KCTD12			1,51	0,017
KHDRBS3	1,48	0,029	1,54	0,014
KPNA2			1,46	0,050
LAMA3	1,35	0,040		
LAMC1	1,77	0,012		
LTBP2			1,82	<,001
LUM	1,51	0,021	1,53	0,009
MELK	1,38	0,020	1,49	0,001
MKI67			1,37	0,014
MMP11	1,73	<,001	1,69	<,001

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes positivos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)				
Tabla 8A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
MRPL13			1,30	0,046
MYBL2	1,56	$< ,001$	1,72	$< ,001$
MYLK3			1,17	0,007
NOX4	1,58	0,005	1,96	$< ,001$
NRIP3			1,30	0,040
NRP1			1,53	0,021
OLFML2B			1,54	0,024
OSM	1,43	0,018		
PATE1	1,20	$< ,001$	1,33	$< ,001$
PCNA			1,64	0,003
PEX10	1,41	0,041	1,64	0,003
PIK3CA	1,38	0,037		
PLK1	1,52	0,009	1,67	0,002
PLOD2			1,65	0,002
POSTN	1,79	$< ,001$	2,06	$< ,001$
PTK6	1,67	0,002	2,38	$< ,001$
PTTG1	1,56	0,002	1,54	0,003
RAD21	1,61	0,036	1,53	0,005
RAD51			1,33	0,009
RALA	1,95	0,004	1,60	0,007
REG4			1,43	0,042
ROBO2	1,46	0,024		
RRM1			1,44	0,033
RRM2	1,50	0,003	1,48	$< ,001$
SAT1	1,42	0,009	1,43	0,012
SEC14L1			1,64	0,002
SFRP4	2,07	$< ,001$	2,40	$< ,001$
SHMT2	1,52	0,030	1,60	0,001
SLC44A1			1,42	0,039
SPARC	1,93	$< ,001$	2,21	$< ,001$
SULF1	1,63	0,006	2,04	$< ,001$
THBS2	1,95	$< ,001$	2,26	$< ,001$
THY1	1,69	0,016	1,95	0,002
TK1			1,43	0,003
TOP2A	1,57	0,002	2,11	$< ,001$
TPX2	1,84	$< ,001$	2,27	$< ,001$
UBE2C	1,41	0,011	1,44	0,006
UBE2T	1,63	0,001		
UHRF1	1,51	0,007	1,69	$< ,001$
WISP1	1,47	0,045		
WNT5A	1,35	0,027	1,63	0,001
ZWINT	1,36	0,045		

Tabla 8B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes positivos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un buen pronóstico)				
Tabla 8B	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
AAMP	0,57	0,007	0,58	$< ,001$
ABCA5			0,80	0,044
ACE	0,65	0,023	0,55	$< ,001$
ACOX2			0,55	$< ,001$
ADH5			0,68	0,022
AKAP1			0,81	0,043
ALDH1A2	0,72	0,036	0,43	$< ,001$
ANPEP	0,66	0,022	0,46	$< ,001$

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes positivos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)				
Tabla 8A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
APRT			0,73	0,040
AXIN2			0,60	<,001
AZGP1	0,57	<,001	0,65	<,001
BCL2			0,69	0,035
BIK	0,71	0,045		
BIN1	0,71	0,004	0,71	0,009
BTRC	0,66	0,003	0,58	<,001
C7			0,64	0,006
CADM1	0,61	<,001	0,47	<,001
CCL2			0,73	0,042
CCNH	0,69	0,022		
CD44	0,56	<,001	0,58	<,001
CD82			0,72	0,033
CDC25B	0,74	0,028		
CDH1	0,75	0,030	0,72	0,010
CDH19			0,56	0,015
CDK3			0,78	0,045
CDKN1C	0,74	0,045	0,70	0,014
CSF1			0,72	0,037
CTSB			0,69	0,048
CTSL2			0,58	0,005
CYP3A5	0,51	<,001	0,30	<,001
DHX9	0,89	0,006	0,87	0,012
DLC1			0,64	0,023
DLGAP1	0,69	0,010	0,49	<,001
DPP4	0,64	<,001	0,56	<,001
DPT			0,63	0,003
EGR1			0,69	0,035
EGR3			0,68	0,025
EIF2S3			0,70	0,021
EIF5	0,71	0,030		
ELK4	0,71	0,041	0,60	0,003
EPHA2	0,72	0,036	0,66	0,011
EPHB4			0,65	0,007
ERCC1			0,68	0,023
ESR2			0,64	0,027
FAM107A	0,64	0,003	0,61	0,003
FAM13C	0,68	0,006	0,55	<,001
FGFR2	0,73	0,033	0,59	<,001
FKBP5			0,60	0,006
FLNC	0,68	0,024	0,65	0,012
FLT1			0,71	0,027
FOS			0,62	0,006
FOXO1			0,75	0,010
GADD45B			0,68	0,020
GHR			0,62	0,006
GPM6B			0,57	<,001
GSTM1	0,68	0,015	0,58	<,001
GSTM2	0,65	0,005	0,47	<,001
HGD	0,63	0,001	0,71	0,020
HK1	0,67	0,003	0,62	0,002
HLF			0,59	<,001
HNF1B	0,66	0,004	0,61	0,001
IER3			0,70	0,026
IGF1	0,63	0,005	0,55	<,001
IGF1R			0,76	0,049
IGFBP2	0,59	0,007	0,64	0,003

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes positivos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)				
Tabla 8A	Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
IL6ST			0,65	0,005
IL8	0,61	0,005	0,66	0,019
ILK			0,64	0,015
ING5	0,73	0,033	0,70	0,009
ITGA7	0,72	0,045	0,69	0,019
ITGB4			0,63	0,002
KLC1			0,74	0,045
KLK1	0,56	0,002	0,49	$< 0,001$
KLK10			0,68	0,013
KLK11			0,66	0,003
KLK2	0,66	0,045	0,65	0,011
KLK3	0,75	0,048	0,77	0,014
KRT15	0,71	0,017	0,50	$< 0,001$
KRT5	0,73	0,031	0,54	$< 0,001$
LAMA5			0,70	0,044
LAMB3	0,70	0,005	0,58	$< 0,001$
LGALS3			0,69	0,025
LIG3			0,68	0,022
MDK	0,69	0,035		
MGMT	0,59	0,017	0,60	$< 0,001$
MGST1			0,73	0,042
MICA			0,70	0,009
MPPED2	0,72	0,031	0,54	$< 0,001$
MTSS1	0,62	0,003		
MYBPC1			0,50	$< 0,001$
NCAPD3	0,62	0,007	0,38	$< 0,001$
NCOR1			0,82	0,048
NFAT5	0,60	0,001	0,62	$< 0,001$
NRG1	0,66	0,040	0,61	0,029
NUP62	0,75	0,037		
OMD	0,54	$< 0,001$		
PAGE4			0,64	0,005
PCA3			0,66	0,012
PCDHGB7			0,68	0,018
PGR			0,60	0,012
PPAP2B			0,62	0,010
PPP1R12A	0,73	0,031	0,58	0,003
PRIMA1			0,65	0,013
PROM1	0,41	0,013		
PTCH1	0,64	0,006		
PTEN			0,75	0,047
PTGS2			0,67	0,011
PTK2B			0,66	0,005
PTPN1			0,71	0,026
RAGE	0,70	0,012		
RARB			0,68	0,016
RGS10			0,84	0,034
RHOB			0,66	0,016
RND3			0,63	0,004
SDHC	0,73	0,044	0,69	0,016
SERPINA3	0,67	0,011	0,51	$< 0,001$
SERPINB5			0,42	$< 0,001$
SH3RF2	0,66	0,012	0,51	$< 0,001$
SLC22A3	0,59	0,003	0,48	$< 0,001$
SMAD4	0,64	0,004	0,49	$< 0,001$
SMARCC2			0,73	0,042
SMARCD1	0,73	$< 0,001$	0,76	0,035

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc para especímenes positivos para fusión TMPRSS2-ERG en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)				
Tabla 8A		Patrón primario		Patrón máximo
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
SMO			0,64	0,006
SNAI1			0,53	0,008
SOD1			0,60	0,003
SRC	0,64	$< 0,001$	0,61	$< 0,001$
SRD5A2	0,63	0,004	0,59	$< 0,001$
STAT3			0,64	0,014
STAT5A			0,70	0,032
STAT5B	0,74	0,034	0,63	0,003
SVIL			0,71	0,028
TGFB111			0,68	0,036
TMPRSS2	0,72	0,015	0,67	$< 0,001$
TNFRSF10A			0,69	0,010
TNFRSF10B	0,67	0,007	0,64	0,001
TNFRSF18	0,38	0,003		
TNFSF10			0,71	0,025
TP53	0,68	0,004	0,57	$< 0,001$
TP63	0,75	0,049	0,52	$< 0,001$
TPM2			0,62	0,007
TRAF3IP2	0,71	0,017	0,68	0,005
TRO			0,72	0,033
TUBB2A			0,69	0,038
VCL			0,62	$< 0,001$
VEGFA			0,71	0,037
WWOX			0,65	0,004
ZFH3	0,77	0,011	0,73	0,012
ZFP36			0,69	0,018
ZNF827	0,68	0,013	0,49	$< 0,001$

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

5

Tabla 9A

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a un estado de fusión de TMPRSS en el patrón de Gleason primario con una relación de probabilidades (OR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a la positividad para fusión de TMPRSS)					
Tabla 9A					
Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades	Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades
ABCC8	$< 0,001$	1,86	MAP3K5	$< 0,001$	2,06
ALDH18A1	0,005	1,49	MAP7	$< 0,001$	2,74
ALKBH3	0,043	1,30	MSH2	0,005	1,59
ALOX5	$< 0,001$	1,66	MSH3	0,006	1,45
AMPD3	$< 0,001$	3,92	MUC1	0,012	1,42
APEX1	$< 0,001$	2,00	MYO6	$< 0,001$	3,79
ARHGDIB	$< 0,001$	1,87	NCOR2	0,001	1,62
ASAP2	0,019	1,48	NDRG1	$< 0,001$	6,77
ATXN1	0,013	1,41	NETO2	$< 0,001$	2,63
BMPR1B	$< 0,001$	2,37	ODC1	$< 0,001$	1,98
CACNA1D	$< 0,001$	9,01	OR51E1	$< 0,001$	2,24
CADPS	0,015	1,39	PDE9A	$< 0,001$	2,21
CD276	0,003	2,25	PEX10	$< 0,001$	3,41
CDH1	0,016	1,37	PGK1	0,022	1,33
CDH7	$< 0,001$	2,22	PLA2G7	$< 0,001$	5,51
CDK7	0,025	1,43	PPP3CA	0,047	1,38
COL9A2	$< 0,001$	2,58	PSCA	0,013	1,43

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a un estado de fusión de TMPRSS en el patrón de Gleason primario con una relación de probabilidades (OR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a la positividad para fusión de TMPRSS)					
Tabla 9A					
Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades	Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades
CRISP3	<,001	2,60	PSMD13	0,004	1,51
CTNND1	0,033	1,48	PTCH1	0,022	1,38
ECE1	<,001	2,22	PTK2	0,014	1,38
EIF5	0,023	1,34	PTK6	<,001	2,29
EPHB4	0,005	1,51	PTK7	<,001	2,45
ERG	<,001	14,5	PTPRK	<,001	1,80
FAM171B	0,047	1,32	RAB30	0,001	1,60
FAM73A	0,008	1,45	REG4	0,018	1,58
FASN	0,004	1,50	RELA	0,001	1,62
GNPTAB	<,001	1,60	RFX1	0,020	1,43
GPS1	0,006	1,45	RGS10	<,001	1,71
GRB7	0,023	1,38	SCUBE2	0,009	1,48
HDAC1	<,001	4,95	SEPT9	<,001	3,91
HGD	<,001	1,64	SH3RF2	0,004	1,48
HIP1	<,001	1,90	SH3YL1	<,001	1,87
HNF1B	<,001	3,55	SHH	<,001	2,45
HSPA8	0,041	1,32	SIM2	<,001	1,74
IGF1R	0,001	1,73	SIPA1L1	0,021	1,35
ILF3	<,001	1,91	SLC22A3	<,001	1,63
IMMT	0,025	1,36	SLC44A1	<,001	1,65
ITPR1	<,001	2,72	SPINT1	0,017	1,39
ITPR3	<,001	5,91	TFDP1	0,005	1,75
JAG1	0,007	1,42	TMPRSS2ERGA	0,002	14E5
KCNN2	<,001	2,80	TMPRSS2ERGB	<,001	1,97
KHDRBS3	<,001	2,63	TRIM14	<,001	1,65
KIAA0247	0,019	1,38	TSTA3	0,018	1,38
KLK11	<,001	1,98	UAP1	0,046	1,39
LAMC1	0,008	1,56	UBE2G1	0,001	1,66
LAMC2	<,001	3,30	UGDH	<,001	2,22
LOX	0,009	1,41	XRCC5	<,001	1,66
LRP1	0,044	1,30	ZMYND8	<,001	2,19

Tabla 9B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a un estado de fusión de TMPRSS en el patrón de Gleason primario con una relación de probabilidades (OR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a positividad para fusión de TMPRSS)		
Tabla 9B		
Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades
ABCC4	0,045	0,77
ABHD2	<,001	0,38
ACTR2	0,027	0,73
ADAMTS1	0,024	0,58
ADH5	<,001	0,58
AGTR2	0,016	0,64
AKAP1	0,013	0,70
AKT2	0,015	0,71
ALCAM	<,001	0,45
ALDH1A2	0,004	0,70
ANPEP	<,001	0,43
ANXA2	0,010	0,71
APC	0,036	0,73
APOC1	0,002	0,56
APOE	<,001	0,44
ARF1	0,041	0,77
ATM	0,036	0,74
AURKB	<,001	0,62

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a un estado de fusión de TMPRSS en el patrón de Gleason primario con una relación de probabilidades (OR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a positividad para fusión de TMPRSS)		
Tabla 9B		
Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades
AZGP1	<,001	0,54
BBC3	0,030	0,74
BCL2	0,012	0,70
BIN1	0,021	0,74
BTG1	0,004	0,67
BTG3	0,003	0,63
C7	0,023	0,74
CADM1	0,007	0,69
CASP1	0,011	0,70
CAV1	0,011	0,71
CCND1	0,019	0,72
CCR1	0,022	0,73
CD44	<,001	0,57
CD68	<,001	0,54
CD82	0,002	0,66
CDH5	0,007	0,66
CDKN1A	<,001	0,60
CDKN2B	<,001	0,54
CDKN2C	0,012	0,72
CDKN3	0,037	0,77
CHN1	0,038	0,75
CKS2	<,001	0,48
COL11A1	0,017	0,72
COL1A1	<,001	0,59
COL1A2	0,001	0,62
COL3A1	0,027	0,73
COL4A1	0,043	0,76
COL5A1	0,039	0,74
COL5A2	0,026	0,73
COL6A1	0,008	0,66
COL6A3	<,001	0,59
COL8A1	0,022	0,74
CSF1	0,011	0,70
CTNNB1	0,021	0,69
CTSB	<,001	0,62
CTSD	0,036	0,68
CTSK	0,007	0,70
CTSS	0,002	0,64
CXCL12	<,001	0,48
CXCR4	0,005	0,68
CXCR7	0,046	0,76
CYR61	0,004	0,65
DAP	0,002	0,64
DARC	0,021	0,73
DDR2	0,021	0,73
DHRS9	<,001	0,52
DIAPH1	<,001	0,56
DICER1	0,029	0,75
DLC1	0,013	0,72
DLGAP1	<,001	0,60
DLL4	<,001	0,57
DPT	0,006	0,68
DUSP1	0,012	0,68
DUSP6	0,001	0,62
DVL1	0,037	0,75
EFNB2	<,001	0,32
EGR1	0,003	0,65

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a un estado de fusión de TMPRSS en el patrón de Gleason primario con una relación de probabilidades (OR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a positividad para fusión de TMPRSS)		
Tabla 9B		
Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades
ELK4	<,001	0,60
ERBB2	<,001	0,61
ERBB3	0,045	0,76
ESR2	0,010	0,70
ETV1	0,042	0,74
FABP5	<,001	0,21
FAM13C	0,006	0,67
FCGR3A	0,018	0,72
FGF17	0,009	0,71
FGF6	0,011	0,70
FGF7	0,003	0,63
FN1	0,006	0,69
FOS	0,035	0,74
FOXP3	0,010	0,71
GABRG2	0,029	0,74
GADD45B	0,003	0,63
GDF15	<,001	0,54
GPM6B	0,004	0,67
GPNMB	0,001	0,62
GSN	0,009	0,69
HLA-G	0,050	0,74
HLF	0,018	0,74
HPS1	<,001	0,48
HSD17B3	0,003	0,60
HSD17B4	<,001	0,56
HSPB1	<,001	0,38
HSPB2	0,002	0,62
IFI30	0,049	0,75
IFNG	0,006	0,64
IGF1	0,016	0,73
IGF2	0,001	0,57
IGFBP2	<,001	0,51
IGFBP3	<,001	0,59
IGFBP6	<,001	0,57
IL10	<,001	0,62
IL17A	0,012	0,63
IL1A	0,011	0,59
IL2	0,001	0,63
IL6ST	<,001	0,52
INSL4	0,014	0,71
ITGA1	0,009	0,69
ITGA4	0,007	0,68
JUN	<,001	0,59
KIT	<,001	0,64
KRT76	0,016	0,70
LAG3	0,002	0,63
LAPTM5	<,001	0,58
LGALS3	<,001	0,53
LTBP2	0,011	0,71
LUM	0,012	0,70
MAOA	0,020	0,73
MAP4K4	0,007	0,68
MGST1	<,001	0,54
MMP2	<,001	0,61
MPPED2	<,001	0,45
MRC1	0,005	0,67
MTPN	0,002	0,56

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a un estado de fusión de TMPRSS en el patrón de Gleason primario con una relación de probabilidades (OR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a positividad para fusión de TMPRSS)		
Tabla 9B		
Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades
MTSS1	<,001	0,53
MVP	0,009	0,72
MYBPC1	<,001	0,51
MYLK3	0,001	0,58
NCAM1	<,001	0,59
NCAPD3	<,001	0,40
NCOR1	0,004	0,69
NFKBIA	<,001	0,63
NNMT	0,006	0,66
NPBWR1	0,027	0,67
OAZ1	0,049	0,64
OLFML3	<,001	0,56
OSM	<,001	0,64
PAGE1	0,012	0,52
PDGFRB	0,016	0,73
PECAM1	<,001	0,55
PGR	0,048	0,77
PIK3CA	<,001	0,55
PIK3CG	0,008	0,71
PLAU	0,044	0,76
PLK1	0,006	0,68
PLOD2	0,013	0,71
PLP2	0,024	0,73
PNLIPRP2	0,009	0,70
PPAP2B	<,001	0,62
PRKAR2B	<,001	0,61
PRKCB	0,044	0,76
PROS1	0,005	0,67
PTEN	<,001	0,47
PTGER3	0,007	0,69
PTH1R	0,011	0,70
PTK2B	<,001	0,61
PTPN1	0,028	0,73
RAB27A	<,001	0,21
RAD51	<,001	0,51
RAD9A	0,030	0,75
RARB	<,001	0,62
RASSF1	0,038	0,76
RECK	0,009	0,62
RHOB	0,004	0,64
RHOC	<,001	0,56
RLN1	<,001	0,30
RND3	0,014	0,72
S100P	0,002	0,66
SDC2	<,001	0,61
SEMA3A	0,001	0,64
SMAD4	<,001	0,64
SPARC	<,001	0,59
SPARCL1	<,001	0,56
SPINK1	<,001	0,26
SRD5A1	0,039	0,76
STAT1	0,026	0,74
STS	0,006	0,64
SULF1	<,001	0,53
TFF3	<,001	0,19
TGFA	0,002	0,65
TGFB111	0,040	0,77

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a un estado de fusión de TMPRSS en el patrón de Gleason primario con una relación de probabilidades (OR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a positividad para fusión de TMPRSS)		
Tabla 9B		
Símbolo oficial	Valor de p	Relación de probabilidades
TGFB2	0,003	0,66
TGFB3	$< 0,001$	0,54
TGFBR2	$< 0,001$	0,61
THY1	$< 0,001$	0,63
TIMP2	0,004	0,66
TIMP3	$< 0,001$	0,60
TMPRSS2	$< 0,001$	0,40
TNFSF11	0,026	0,63
TPD52	0,002	0,64
TRAM1	$< 0,001$	0,45
TRPC6	0,002	0,64
TUBB2A	$< 0,001$	0,49
VCL	$< 0,001$	0,57
VEGFB	0,033	0,73
VEGFC	$< 0,001$	0,61
VIM	0,012	0,69
WISP1	0,030	0,75
WNT5A	$< 0,001$	0,50

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

Tabla 10A

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb en muestras no tumorales con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)				
Tabla 10A	ILRc		ILRb	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ALCAM			1,278	0,036
ASPN	1,309	0,032		
BAG5	1,458	0,004		
BRCA2	1,385	$< 0,001$		
CACNA1D			1,329	0,035
CD164			1,339	0,020
CDKN2B	1,398	0,014		
COL3A1	1,300	0,035		
COL4A1	1,358	0,019		
CTNND2			1,370	0,001
DARC	1,451	0,003		
DICER1			1,345	$< 0,001$
DPP4			1,358	0,008
EFNB2			1,323	0,007
FASN			1,327	0,035
GHR			1,332	0,048
HSPA5			1,260	0,048
INHBA	1,558	$< 0,001$		
KCNN2			1,264	0,045
KRT76			1,115	$< 0,001$
LAMC1	1,390	0,014		
LAMC2			1,216	0,042
LIG3			1,313	0,030
MAOA			1,405	0,013
MCM6	1,307	0,036		
MKI67	1,271	0,008		
NEK2			1,312	0,016

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb en muestras no tumorales con una relación de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)				
Tabla 10A	ILRc		ILRb	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
NPBWR1	1,278	0,035		
ODC1			1,320	0,010
PEX10			1,361	0,014
PGK1	1,488	0,004		
PLA2G7			1,337	0,025
POSTN	1,306	0,043		
PTK6			1,344	0,005
REG4			1,348	0,009
RGS7			1,144	0,047
SFRP4	1,394	0,009		
TARP			1,412	0,011
TFF1			1,346	0,010
TGFBR2	1,310	0,035		
THY1	1,300	0,038		
TMPRSS2ERGA			1,333	$< ,001$
TPD52			1,374	0,015
TRPC6	1,272	0,046		
UBE2C	1,323	0,007		
UHRF1	1,325	0,021		

Tabla 10B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb en muestras no tumorales con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)				
Tabla 10B	ILRc		ILRb	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
ABCA5	0,807	0,028		
ABCC3	0,760	0,019	0,750	0,003
ABHD2	0,781	0,028		
ADAM15	0,718	0,005		
AKAP1	0,740	0,009		
AMPD3			0,793	0,013
ANGPT2			0,752	0,027
ANXA2			0,776	0,035
APC	0,755	0,014		
APRT	0,762	0,025		
AR	0,752	0,015		
ARHGDIB			0,753	$< ,001$
BIN1	0,738	0,016		
CADM1	0,711	0,004		
CCNH	0,820	0,041		
CCR1			0,749	0,007
CDK14			0,772	0,014
CDK3	0,819	0,044		
CDKN1C	0,808	0,038		
CHAF1A	0,634	0,002	0,779	0,045
CHN1			0,803	0,034
CHRA1	0,751	0,014	0,779	0,021
COL5A1			0,736	0,012
COL5A2			0,762	0,013
COL6A1			0,757	0,032
COL6A3			0,757	0,019
CSK	0,663	$< ,001$	0,698	$< ,001$
CTSK			0,782	0,029
CXCL12			0,771	0,037
CXCR7			0,753	0,008
CYP3A5	0,790	0,035		
DDIT4			0,725	0,017
DIAPH1			0,771	0,015

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb en muestras no tumorales con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)				
Tabla 10B	ILRc		ILRb	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
DLC1	0,744	0,004	0,807	0,015
DLGAP1	0,708	0,004		
DUSP1	0,740	0,034		
EDN1			0,742	0,010
EGR1	0,731	0,028		
EIF3H	0,761	0,024		
EIF4E	0,786	0,041		
ERBB2	0,664	0,001		
ERBB4	0,764	0,036		
ERCC1	0,804	0,041		
ESR2			0,757	0,025
EZH2			0,798	0,048
FAAH	0,798	0,042		
FAM13C	0,764	0,012		
FAM171B			0,755	0,005
FAM49B			0,811	0,043
FAM73A	0,778	0,015		
FASLG			0,757	0,041
FGFR2	0,735	0,016		
FOS	0,690	0,008		
FYN	0,788	0,035	0,777	0,011
GPNMB			0,762	0,011
GSK3B	0,792	0,038		
HGD	0,774	0,017		
HIRIP3	0,802	0,033		
HSP90AB1	0,753	0,013		
HSPB1	0,764	0,021		
HSPE1	0,668	0,001		
IFI30			0,732	0,002
IGF2			0,747	0,006
IGFBP5			0,691	0,006
IL6ST			0,748	0,010
IL8			0,785	0,028
IMMT			0,708	$< 0,001$
ITGA6	0,747	0,008		
ITGAV			0,792	0,016
ITGB3			0,814	0,034
ITPR3	0,769	0,009		
JUN	0,655	0,005		
KHDRBS3			0,764	0,012
KLF6	0,714	$< 0,001$		
KLK2	0,813	0,048		
LAMA4			0,702	0,009
LAMA5	0,744	0,011		
LAPTM5			0,740	0,009
LGALS3	0,773	0,036	0,788	0,024
LIMS1			0,807	0,012
MAP3K5			0,815	0,034
MAP3K7			0,809	0,032
MAP4K4	0,735	0,018	0,761	0,010
MAPKAPK3	0,754	0,014		
MICA	0,785	0,019		
MTA1			0,808	0,043
MVP			0,691	0,001
MYLK3			0,730	0,039
MYO6	0,780	0,037		
NCOA1			0,787	0,040
NCOR1			0,876	0,020

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb en muestras no tumorales con una relación de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)				
Tabla 10B	ILRc		ILRb	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p
NDRG1	0,761	$< ,001$		
NFAT5	0,770	0,032		
NFKBIA			0,799	0,018
NME2			0,753	0,005
NUP62			0,842	0,032
OAZ1			0,803	0,043
OLFML2B			0,745	0,023
OLFML3			0,743	0,009
OSM			0,726	0,018
PCA3	0,714	0,019		
PECAM1			0,774	0,023
PIK3C2A			0,768	0,001
PIM1	0,725	0,011		
PLOD2			0,713	0,008
PPP3CA	0,768	0,040		
PROM1			0,482	$< ,001$
PTEN			0,807	0,012
PTGS2	0,726	0,011		
PTTG1			0,729	0,006
PYCARD			0,783	0,012
RAB30			0,730	0,002
RAGE	0,792	0,012		
RFX1	0,789	0,016	0,792	0,010
RGS10	0,781	0,017		
RUNX1			0,747	0,007
SDHC			0,827	0,036
SEC23A			0,752	0,010
SEPT9			0,889	0,006
SERPINA3			0,738	0,013
SLC25A21			0,788	0,045
SMARCD1	0,788	0,010	0,733	0,007
SMO	0,813	0,035		
SRC	0,758	0,026		
SRD5A2			0,738	0,005
ST5			0,767	0,022
STAT5A			0,784	0,039
TGFB2	0,771	0,027		
TGFB3			0,752	0,036
THBS2			0,751	0,015
TNFRSF10B	0,739	0,010		
TPX2			0,754	0,023
TRAF3IP2			0,774	0,015
TRAM1	0,868	$< ,001$	0,880	$< ,001$
TRIM 14	0,785	0,047		
TUBB2A	0,705	0,010		
TYMP			0,778	0,024
UAP1	0,721	0,013		
UTP23	0,763	0,007	0,826	0,018
VCL			0,837	0,040
VEGFA	0,755	0,009		
WDR19	0,724	0,005		
YBX1			0,786	0,027
ZFP36	0,744	0,032		
ZNF827	0,770	0,043		

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

Tabla 11

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a ILRc o ILRb después del ajuste del patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o patrón de Gleason máximo, algunos con HR $\leq 1,0$ y algunos con HR $> 1,0$						
Tabla 11	ILRc		ILRb		ILRb	
	Patrón máximo		Patrón primario		Patrón máximo	
Símbolo oficial	HR	Valor de p	HR	Valor de p	HR	Valor de p
HSPA5	0,710	0,009	1,288	0,030		
ODC1	0,741	0,026	1,343	0,004	1,261	0,046

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

Tabla 12A

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a una supervivencia específica a cáncer de próstata (SECP) en el patrón de Gleason primario, HR $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada negativamente a un buen pronóstico)					
Tabla 12A					
Símbolo oficial	HR	Valor de p	Símbolo oficial	HR	Valor de p
AKR1C3	1,476	0,016	GREM1	1,942	<,001
ANLN	1,517	0,006	IFI30	1,482	0,048
APOC1	1,285	0,016	IGFBP3	1,513	0,027
APOE	1,490	0,024	INHBA	3,060	<,001
ASPN	3,055	<,001	KIF4A	1,355	0,001
ATP5E	1,788	0,012	KLK14	1,187	0,004
AURKB	1,439	0,008	LAPTM5	1,613	0,006
BGN	2,640	<,001	LTBP2	2,018	<,001
BIRC5	1,611	<,001	MMP11	1,869	<,001
BMP6	1,490	0,021	MYBL2	1,737	0,013
BRCA1	1,418	0,036	NEK2	1,445	0,028
CCNB1	1,497	0,021	NOX4	2,049	<,001
CD276	1,668	0,005	OLFML2B	1,497	0,023
CDC20	1,730	<,001	PLK1	1,603	0,006
CDH11	1,565	0,017	POSTN	2,585	<,001
CDH7	1,553	0,007	PPFIA3	1,502	0,012
CDKN2B	1,751	0,003	PTK6	1,527	0,009
CDKN2C	1,993	0,013	PTTG1	1,382	0,029
CDKN3	1,404	0,008	RAD51	1,304	0,031
CENPF	2,031	<,001	RGS7	1,251	<,001
CHAF1A	1,376	0,011	RRM2	1,515	<,001
CKS2	1,499	0,031	SAT1	1,607	0,004
COL1A1	2,574	<,001	SDC1	1,710	0,007
COL1A2	1,607	0,011	SESN3	1,399	0,045
COL3A1	2,382	<,001	SFRP4	2,384	<,001
COL4A1	1,970	<,001	SHMT2	1,949	0,003
COL5A2	1,938	0,002	SPARC	2,249	<,001
COL8A1	2,245	<,001	STMN1	1,748	0,021
CTHRC1	2,085	<,001	SULF1	1,803	0,004
CXCR4	1,783	0,007	THBS2	2,576	<,001
DDIT4	1,535	0,030	THY1	1,908	0,001
DYNLL1	1,719	0,001	TK1	1,394	0,004
F2R	2,169	<,001	TOP2A	2,119	<,001
FAM171B	1,430	0,044	TPX2	2,074	0,042
FAP	1,993	0,002	UBE2C	1,598	<,001
FCGR3A	2,099	<,001	UGT2B15	1,363	0,016
FN1	1,537	0,024	UHRF1	1,642	0,001
GPR68	1,520	0,018	ZWINT	1,570	0,010

Tabla 12B

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

Tabla 12B					
Símbolo oficial	HR	Valor de p	Símbolo oficial	HR	Valor de p
AAMP	0,649	0,040	IGFBP6	0,578	0,003
ABCA5	0,777	0,015	IL2	0,528	0,010
ABCG2	0,715	0,037	IL6ST	0,574	$< 0,001$
ACOX2	0,673	0,016	IL8	0,540	0,001
ADH5	0,522	$< 0,001$	ING5	0,688	0,015
ALDH1A2	0,561	$< 0,001$	ITGA6	0,710	0,005
AMACR	0,693	0,029	ITGA7	0,676	0,033
AMPD3	0,750	0,049	JUN	0,506	0,001
ANPEP	0,531	$< 0,001$	KIT	0,628	0,047
ATXN1	0,640	0,011	KLK1	0,523	0,002
AXIN2	0,657	0,002	KLK2	0,581	$< 0,001$
AZGP1	0,617	$< 0,001$	KLK3	0,676	$< 0,001$
BDKRB1	0,553	0,032	KRT15	0,684	0,005
BIN1	0,658	$< 0,001$	KRT18	0,536	$< 0,001$
BTRC	0,716	0,011	KRT5	0,673	0,004
C7	0,531	$< 0,001$	KRT8	0,613	0,006
CADM1	0,646	0,015	LAMB3	0,740	0,027
CASP7	0,538	0,029	LGALS3	0,678	0,007
CCNH	0,674	0,001	MGST1	0,640	0,002
CD164	0,606	$< 0,001$	MPPED2	0,629	$< 0,001$
CD44	0,687	0,016	MTSS1	0,705	0,041
CDK3	0,733	0,039	MYBPC1	0,534	$< 0,001$
CHN1	0,653	0,014	NCAPD3	0,519	$< 0,001$
COL6A1	0,681	0,015	NFAT5	0,536	$< 0,001$
CSF1	0,675	0,019	NRG1	0,467	0,007
CSRP1	0,711	0,007	OLFML3	0,646	0,001
CXCL12	0,650	0,015	OMD	0,630	0,006
CYP3A5	0,507	$< 0,001$	OR51E2	0,762	0,017
CYR61	0,569	0,007	PAGE4	0,518	$< 0,001$
DLGAP1	0,654	0,004	PCA3	0,581	$< 0,001$
DNM3	0,692	0,010	PGF	0,705	0,038
DPP4	0,544	$< 0,001$	PPAP2B	0,568	$< 0,001$
DPT	0,543	$< 0,001$	PPP1R12A	0,694	0,017
DUSP1	0,660	0,050	PRIMA1	0,678	0,014
DUSP6	0,699	0,033	PRKCA	0,632	0,001
EGR1	0,490	$< 0,001$	PRKCB	0,692	0,028
EGR3	0,561	$< 0,001$	PROM1	0,393	0,017
EIF5	0,720	0,035	PTEN	0,689	0,002
ERBB3	0,739	0,042	PTGS2	0,611	0,004
FAAH	0,636	0,010	PTH1R	0,629	0,031
FAM107A	0,541	$< 0,001$	RAB27A	0,721	0,046
FAM13C	0,526	$< 0,001$	RND3	0,678	0,029
FAS	0,689	0,030	RNF114	0,714	0,035
FGF10	0,657	0,024	SDHC	0,590	$< 0,001$
FKBP5	0,699	0,040	SERPINA3	0,710	0,050
FLNC	0,742	0,036	SH3RF2	0,570	0,005
FOS	0,556	0,005	SLC22A3	0,517	$< 0,001$
FOXQ1	0,666	0,007	SMAD4	0,528	$< 0,001$
GADD45B	0,554	0,002	SMO	0,751	0,026
GDF15	0,659	0,009	SRC	0,667	0,004
GHR	0,683	0,027	SRD5A2	0,488	$< 0,001$
GPM6B	0,666	0,005	STAT5B	0,700	0,040
GSN	0,646	0,006	SVIL	0,694	0,024
GSTM1	0,672	0,006	TFF3	0,701	0,045
GSTM2	0,514	$< 0,001$	TGFB111	0,670	0,029
HGD	0,771	0,039	TGFB2	0,646	0,010
HIRIP3	0,730	0,013	TNFRSF10B	0,685	0,014

(continuación)

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

Tabla 12B					
Símbolo oficial	HR	Valor de p	Símbolo oficial	HR	Valor de p
HK1	0,778	0,048	TNFSF10	0,532	$<,001$
HLF	0,581	$<,001$	TPM2	0,623	0,005
HNF1B	0,643	0,013	TRO	0,767	0,049
HSD17B10	0,742	0,029	TUBB2A	0,613	0,003
IER3	0,717	0,049	VEGFB	0,780	0,034
IGF1	0,612	$<,001$	ZFP36	0,576	0,001
			ZNF827	0,644	0,014

El análisis de la expresión génica y el aumento del grado/aumento del estadio se basó en modelos de regresión logística ordinal de una variable usando estimadores de probabilidad ponderada máxima para cada gen en la lista de genes (727 genes de ensayo y 5 genes de referencia). Se generaron valores de p usando una prueba de Wald de la hipótesis nula de que la relación de probabilidades (OR) es uno. Se notificaron tanto los valores de q como los valores de p no ajustados (la menor FDR a la que se rechaza la prueba de hipótesis en cuestión). Los valores de p no ajustados $<0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Puesto que se seleccionaron dos muestras de tumor para cada paciente, este análisis se realizó usando las 2 especímenes de cada paciente como se indica a continuación: (1) análisis usando el espécimen de patrón de Gleason primario de cada paciente (Especímenes A1 y B2 como se describe en la Tabla 2); y (2) análisis usando el espécimen de patrón de Gleason máximo de cada paciente (Especímenes A1 y B1 como se describe en la Tabla 2). Se descubrió que 200 genes estaban asociados significativamente ($p<0,05$) a un aumento del grado/aumento del estadio en la muestra de patrón de Gleason primario (PGP) y que 203 genes estaban asociados significativamente ($p<0,05$) a un aumento del grado/aumento del estadio en la muestra de patrón de Gleason máximo (HGP).

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

TABLA 13A

Genes asociados significativamente ($p<0,05$) a aumento del grado/aumento del estadio en el patrón de Gleason primario (PGP) y el patrón de Gleason máximo (HGP), OR $>1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un riesgo superior de aumento del grado/aumento del estadio (mal pronóstico))				
Tabla 13A		PGP		HGP
Gen	OR	Valor de p	OR	Valor de p
ALCAM	1,52	0,0179	1,50	0,0184
ANLN	1,36	0,0451	.	.
APOE	1,42	0,0278	1,50	0,0140
ASPN	1,60	0,0027	2,06	0,0001
AURKA	1,47	0,0108	.	.
AURKB	.	.	1,52	0,0070
BAX	.	.	1,48	0,0095
BGN	1,58	0,0095	1,73	0,0034
BIRC5	1,38	0,0415	.	.
BMP6	1,51	0,0091	1,59	0,0071
BUB1	1,38	0,0471	1,59	0,0068
CACNA1D	1,36	0,0474	1,52	0,0078
CASP7	.	.	1,32	0,0450
CCNE2	1,54	0,0042	.	.
CD276	.	.	1,44	0,0265
CDC20	1,35	0,0445	1,39	0,0225
CDKN2B	.	.	1,36	0,0415
CENPF	1,43	0,0172	1,48	0,0102
CLTC	1,59	0,0031	1,57	0,0038
COL1A1	1,58	0,0045	1,75	0,0008
COL3A1	1,45	0,0143	1,47	0,0131
COL8A1	1,40	0,0292	1,43	0,0258
CRISP3	.	.	1,40	0,0256
CTHRC1	.	.	1,56	0,0092
DBN1	1,43	0,0323	1,45	0,0163

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a aumento del grado/aumento del estadio en el patrón de Gleason primario (PGP) y el patrón de Gleason máximo (HGP), OR $> 1,0$ (la expresión aumentada está asociada positivamente a un riesgo superior de aumento del grado/aumento del estadio (mal pronóstico))				
Tabla 13A	PGP		HGP	
Gen	OR	Valor de p	OR	Valor de p
DIAPH1	1,51	0,0088	1,58	0,0025
DICER1	.	.	1,40	0,0293
DIO2	.	.	1,49	0,0097
DVL1	.	.	1,53	0,0160
F2R	1,46	0,0346	1,63	0,0024
FAP	1,47	0,0136	1,74	0,0005
FCGR3A	.	.	1,42	0,0221
HPN	.	.	1,36	0,0468
HSD17B4	.	.	1,47	0,0151
HSPA8	1,65	0,0060	1,58	0,0074
IL11	1,50	0,0100	1,48	0,0113
IL1B	1,41	0,0359	.	.
INHBA	1,56	0,0064	1,71	0,0042
KHDRBS3	1,43	0,0219	1,59	0,0045
KIF4A	.	.	1,50	0,0209
KPNA2	1,40	0,0366	.	.
KRT2	.	.	1,37	0,0456
KRT75	.	.	1,44	0,0389
MANF	.	.	1,39	0,0429
MELK	1,74	0,0016	.	.
MKI67	1,35	0,0408	.	.
MMP11	.	.	1,56	0,0057
NOX4	1,49	0,0105	1,49	0,0138
PLAUR	1,44	0,0185	.	.
PLK1	.	.	1,41	0,0246
PTK6	.	.	1,36	0,0391
RAD51	.	.	1,39	0,0300
RAF1	.	.	1,58	0,0036
RRM2	1,57	0,0080	.	.
SESN3	1,33	0,0465	.	.
SFRP4	2,33	$< 0,0001$	2,51	0,0015
SKIL	1,44	0,0288	1,40	0,0368
SOX4	1,50	0,0087	1,59	0,0022
SPINK1	1,52	0,0058	.	.
SPP1	.	.	1,42	0,0224
THBS2	.	.	1,36	0,0461
TK1	.	.	1,38	0,0283
TOP2A	1,85	0,0001	1,66	0,0011
TPD52	1,78	0,0003	1,64	0,0041
TPX2	1,70	0,0010	.	.
UBE2G1	1,38	0,0491	.	.
UBE2T	1,37	0,0425	1,46	0,0162
UHRF1	.	.	1,43	0,0164
VCPIP1	.	.	1,37	0,0458

TABLA 13B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a un aumento del grado/aumento del estadio en el patrón de Gleason primario (PGP) y el patrón de Gleason máximo (HGP), OR $< 1,0$ (La expresión aumentada está asociada negativamente a un riesgo superior de aumento del grado/aumento del estadio (mal pronóstico))				
Tabla 13B	PGP		HGP	
Gen	OR	Valor de p	OR	Valor de p
ABCC3	.	.	0,70	0,0216
ABCC8	0,66	0,0121	.	.
ABCG2	0,67	0,0208	0,61	0,0071
ACE	.	.	0,73	0,0442
ACOX2	0,46	0,0000	0,49	0,0001
ADH5	0,69	0,0284	0,59	0,0047

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a un aumento del grado/aumento del estadio en el patrón de Gleason primario (PGP) y el patrón de Gleason máximo (HGP), OR $< 1,0$ (La expresión aumentada está asociada negativamente a un riesgo superior de aumento del grado/aumento del estadio (mal pronóstico))				
Tabla 13B	PGP		HGP	
Gen	OR	Valor de p	OR	Valor de p
AIG1	.	.	0,60	0,0045
AKR1C1	.	.	0,66	0,0095
ALDH1A2	0,36	$< 0,0001$	0,36	$< 0,0001$
ALKBH3	0,70	0,0281	0,61	0,0056
ANPEP	.	.	0,68	0,0109
ANXA2	0,73	0,0411	0,66	0,0080
APC	.	.	0,68	0,0223
ATXN1	.	.	0,70	0,0188
AXIN2	0,60	0,0072	0,68	0,0204
AZGP1	0,66	0,0089	0,57	0,0028
BCL2	.	.	0,71	0,0182
BIN1	0,55	0,0005	.	.
BTRC	0,69	0,0397	0,70	0,0251
C7	0,53	0,0002	0,51	$< 0,0001$
CADM1	0,57	0,0012	0,60	0,0032
CASP1	0,64	0,0035	0,72	0,0210
CAV1	0,64	0,0097	0,59	0,0032
CAV2	.	.	0,58	0,0107
CD164	.	.	0,69	0,0260
CD82	0,67	0,0157	0,69	0,0167
CDH1	0,61	0,0012	0,70	0,0210
CDK14	0,70	0,0354	.	.
CDK3	.	.	0,72	0,0267
CDKN1C	0,61	0,0036	0,56	0,0003
CHN1	0,71	0,0214	.	.
COL6A1	0,62	0,0125	0,60	0,0050
COL6A3	0,65	0,0080	0,68	0,0181
CSRP1	0,43	0,0001	0,40	0,0002
CTSB	0,66	0,0042	0,67	0,0051
CTSD	0,64	0,0355	.	.
CTSK	0,69	0,0171	.	.
CTSL1	0,72	0,0402	.	.
CUL1	0,61	0,0024	0,70	0,0120
CXCL12	0,69	0,0287	0,63	0,0053
CYP3A5	0,68	0,0099	0,62	0,0026
DDR2	0,68	0,0324	0,62	0,0050
DES	0,54	0,0013	0,46	0,0002
DHX9	0,67	0,0164	.	.
DLGAP1	.	.	0,66	0,0086
DPP4	0,69	0,0438	0,69	0,0132
DPT	0,59	0,0034	0,51	0,0005
DUSP1	.	.	0,67	0,0214
EDN1	.	.	0,66	0,0073
EDNRA	0,66	0,0148	0,54	0,0005
EIF2C2	.	.	0,65	0,0087
ELK4	0,55	0,0003	0,58	0,0013
ENPP2	0,65	0,0128	0,59	0,0007
EPHA3	0,71	0,0397	0,73	0,0455
EPHB2	0,60	0,0014	.	.
EPHB4	0,73	0,0418	.	.
EPHX3	.	.	0,71	0,0419
ERCC1	0,71	0,0325	.	.
FAM107A	0,56	0,0008	0,55	0,0011
FAM13C	0,68	0,0276	0,55	0,0001
FAS	0,72	0,0404	.	.
FBN1	0,72	0,0395	.	.
FBXW7	0,69	0,0417	.	.

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a un aumento del grado/aumento del estadio en el patrón de Gleason primario (PGP) y el patrón de Gleason máximo (HGP), OR $< 1,0$ (La expresión aumentada está asociada negativamente a un riesgo superior de aumento del grado/aumento del estadio (mal pronóstico))				
Tabla 13B	PGP		HGP	
Gen	OR	Valor de p	OR	Valor de p
FGF10	0,59	0,0024	0,51	0,0001
FGF7	0,51	0,0002	0,56	0,0007
FGFR2	0,54	0,0004	0,47	$< 0,0001$
FLNA	0,58	0,0036	0,50	0,0002
FLNC	0,45	0,0001	0,40	$< 0,0001$
FLT4	0,61	0,0045	.	.
FOXO1	0,55	0,0005	0,53	0,0005
FOXP3	0,71	0,0275	0,72	0,0354
GHR	0,59	0,0074	0,53	0,0001
GNRH1	0,72	0,0386	.	.
GPM6B	0,59	0,0024	0,52	0,0002
GSN	0,65	0,0107	0,65	0,0098
GSTM1	0,44	$< 0,0001$	0,43	$< 0,0001$
GSTM2	0,42	$< 0,0001$	0,39	$< 0,0001$
HLF	0,46	$< 0,0001$	0,47	0,0001
HPS1	0,64	0,0069	0,69	0,0134
HSPA5	0,68	0,0113	.	.
HSPB2	0,61	0,0061	0,55	0,0004
HSPG2	0,70	0,0359	.	.
ID3	.	.	0,70	0,0245
IGF1	0,45	$< 0,0001$	0,50	0,0005
IGF2	0,67	0,0200	0,68	0,0152
IGFBP2	0,59	0,0017	0,69	0,0250
IGFBP6	0,49	$< 0,0001$	0,64	0,0092
IL6ST	0,56	0,0009	0,60	0,0012
ILK	0,51	0,0010	0,49	0,0004
ITGAD1	0,58	0,0020	0,58	0,0016
ITGA3	0,71	0,0286	0,70	0,0221
ITGA5	.	.	0,69	0,0183
ITGA7	0,56	0,0035	0,42	$< 0,0001$
ITGB1	0,63	0,0095	0,68	0,0267
ITGB3	0,62	0,0043	0,62	0,0040
ITPR1	0,62	0,0032	.	.
JUN	0,73	0,0490	0,68	0,0152
KIT	0,55	0,0003	0,57	0,0005
KLC1	.	.	0,70	0,0248
KLK1	.	.	0,60	0,0059
KRT15	0,58	0,0009	0,45	$< 0,0001$
KRT5	0,70	0,0262	0,59	0,0008
LAMA4	0,56	0,0359	0,68	0,0498
LAMB3	.	.	0,60	0,0017
LGALS3	0,58	0,0007	0,56	0,0012
LRP1	0,69	0,0176	.	.
MAP3K7	0,70	0,0233	0,73	0,0392
MCM3	0,72	0,0320	.	.
MMP2	0,66	0,0045	0,60	0,0009
MMP7	0,61	0,0015	0,65	0,0032
MMP9	0,64	0,0057	0,72	0,0399
MPPED2	0,72	0,0392	0,63	0,0042
MTA1	.	.	0,68	0,0095
MTSS1	0,58	0,0007	0,71	0,0442
MVP	0,57	0,0003	0,70	0,0152
MYBPC1	.	.	0,70	0,0359
NCAM1	0,63	0,0104	0,64	0,0080
NCAPD3	0,67	0,0145	0,64	0,0128
NEXN	0,54	0,0004	0,55	0,0003
NFAT5	0,72	0,0320	0,70	0,0177

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a un aumento del grado/aumento del estadio en el patrón de Gleason primario (PGP) y el patrón de Gleason máximo (HGP), OR $< 1,0$ (La expresión aumentada está asociada negativamente a un riesgo superior de aumento del grado/aumento del estadio (mal pronóstico))				
Tabla 13B	PGP		HGP	
Gen	OR	Valor de p	OR	Valor de p
NUDT6	0,66	0,0102	.	.
OLFML3	0,56	0,0035	0,51	0,0011
OMD	0,61	0,0011	0,73	0,0357
PAGE4	0,42	$< 0,0001$	0,36	$< 0,0001$
PAK6	0,72	0,0335	.	.
PCDHGB7	0,70	0,0262	0,55	0,0004
PGF	0,72	0,0358	0,71	0,0270
PLP2	0,66	0,0088	0,63	0,0041
PPAP2B	0,44	$< 0,0001$	0,50	0,0001
PPP1R12A	0,45	0,0001	0,40	$< 0,0001$
PRIMA1	.	.	0,63	0,0102
PRKAR2B	0,71	0,0226	.	.
PRKCA	0,34	$< 0,0001$	0,42	$< 0,0001$
PRKCB	0,66	0,0120	0,49	$< 0,0001$
PROM1	0,61	0,0030	.	.
PTEN	0,59	0,0008	0,55	0,0001
PTGER3	0,67	0,0293	.	.
PTH1R	0,69	0,0259	0,71	0,0327
PTK2	0,75	0,0461	.	.
PTK2B	0,70	0,0244	0,74	0,0388
PYCARD	0,73	0,0339	0,67	0,0100
RAD9A	0,64	0,0124	.	.
RARB	0,67	0,0088	0,65	0,0116
RGS10	0,70	0,0219	.	.
RHOB	.	.	0,72	0,0475
RND3	.	.	0,67	0,0231
SDHC	0,72	0,0443	.	.
SEC23A	0,66	0,0101	0,53	0,0003
SEMA3A	0,51	0,0001	0,69	0,0222
SH3RF2	0,55	0,0002	0,54	0,0002
SLC22A3	0,48	0,0001	0,50	0,0058
SMAD4	0,49	0,0001	0,50	0,0003
SMARCC2	0,59	0,0028	0,65	0,0052
SMO	0,60	0,0048	0,52	$< 0,0001$
SORBS 1	0,56	0,0024	0,48	0,0002
SPARCL1	0,43	0,0001	0,50	0,0001
SRD5A2	0,26	$< 0,0001$	0,31	$< 0,0001$
ST5	0,63	0,0103	0,52	0,0006
STAT5A	0,60	0,0015	0,61	0,0037
STAT5B	0,54	0,0005	0,57	0,0008
SUMO1	0,65	0,0066	0,66	0,0320
SVIL	0,52	0,0067	0,46	0,0003
TGFB111	0,44	0,0001	0,43	0,0000
TGFB2	0,55	0,0007	0,58	0,0016
TGFB3	0,57	0,0010	0,53	0,0005
TIMP1	0,72	0,0224	.	.
TIMP2	0,68	0,0198	0,69	0,0206
TIMP3	0,67	0,0105	0,64	0,0065
TMPRSS2	.	.	0,72	0,0366
TNFRSF10A	0,71	0,0181	.	.
TNFSF10	0,71	0,0284	.	.
TOP2B	0,73	0,0432	.	.
TP63	0,62	0,0014	0,50	$< 0,0001$
TPM1	0,54	0,0007	0,52	0,0002
TPM2	0,41	$< 0,0001$	0,40	$< 0,0001$
TPP2	0,65	0,0122	.	.
TRA2A	0,72	0,0318	.	.

(continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) a un aumento del grado/aumento del estadio en el patrón de Gleason primario (PGP) y el patrón de Gleason máximo (HGP), OR $< 1,0$ (La expresión aumentada está asociada negativamente a un riesgo superior de aumento del grado/aumento del estadio (mal pronóstico))				
Tabla 13B	PGP		HGP	
Gen	OR	Valor de p	OR	Valor de p
TRAF3IP2	0,62	0,0064	0,59	0,0053
TRO	0,57	0,0003	0,51	0,0001
VCL	0,52	0,0005	0,52	0,0004
VIM	0,65	0,0072	0,65	0,0045
WDR19	0,66	0,0097	.	.
WFDC1	0,58	0,0023	0,60	0,0026
ZFHX3	0,69	0,0144	0,62	0,0046
ZNF827	0,62	0,0030	0,53	0,0001

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

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

Pacientes y muestras

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

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

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

Método de ensayo

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

Análisis estadístico

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

Este análisis incluyó las siguientes clases de factores pronósticos:

1. MicroARN solos

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

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

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

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

Resultados

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

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

MicroARN	Valor de p	Valor de q^a (FDR)	Dirección de asociación ^b	Relación de riesgo normalizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza del 95 %	Cota inferior máxima a FDR al 10 %	Estimación corregida por RM ^c
hsa-miR-93	<0,0001	0,0 %	(+)	1,79	(1,38, 2,32)	1,19	1,51
hsa-miR-106b	<0,0001	0,1 %	(+)	1,80	(1,38, 2,34)	1,19	1,51
hsa-miR-30e-5p	<0,0001	0,1 %	(-)	1,63	(1,30, 2,04)	1,18	1,46
hsa-miR-21	<0,0001	0,1 %	(+)	1,66	(1,31, 2,09)	1,18	1,46
hsa-miR-133a	<0,0001	0,1 %	(-)	1,72	(1,33, 2,21)	1,18	1,48
hsa-miR-449a	<0,0001	0,1 %	(+)	1,56	(1,26, 1,92)	1,17	1,42
hsa-miR-30a	0,0001	0,1 %	(-)	1,56	(1,25, 1,94)	1,16	1,41
hsa-miR-182	0,0001	0,2 %	(+)	1,74	(1,31, 2,31)	1,17	1,45
hsa-miR-27a	0,0002	0,2 %	(+)	1,65	(1,27, 2,14)	1,16	1,43
hsa-miR-222	0,0006	0,5 %	(-)	1,47	(1,18, 1,84)	1,12	1,35
hsa-miR-103	0,0036	2,1 %	(+)	1,77	(1,21, 2,61)	1,12	1,36
hsa-miR-1	0,0037	2,2 %	(-)	1,32	(1,10, 1,60)	1,07	1,26
hsa-miR-145	0,0053	2,9 %	(-)	1,34	(1,09, 1,65)	1,07	1,27

(continuación)

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

MicroARN	Valor de p	Valor de q^a (FDR)	Dirección de asociación ^b	Relación de riesgo normalizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza del 95 %	Cota inferior máxima a FDR al 10 %	Estimación corregida por RM ^c
hsa-miR-141	0,0060	3,2 %	(+)	1,43	(1,11, 1,84)	1,07	1,29
hsa-miR-92a	0,0104	4,8 %	(+)	1,32	(1,07, 1,64)	1,05	1,25
hsa-miR-22	0,0204	7,7 %	(+)	1,31	(1,03, 1,64)	1,03	1,23
hsa-miR-29b	0,0212	7,9 %	(+)	1,36	(1,03, 1,76)	1,03	1,24
hsa-miR-210	0,0223	8,2 %	(+)	1,33	(1,03, 1,70)	1,00	1,23
hsa-miR-486-5p	0,0267	9,4 %	(-)	1,25	(1,00, 1,53)	1,00	1,20
hsa-miR-19b	0,0280	9,7 %	(-)	1,24	(1,00, 1,50)	1,00	1,19
hsa-miR-205	0,0289	10,0 %	(-)	1,25	(1,00, 1,53)	1,00	1,20

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

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

^cRM: regresión hacia la media.

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

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

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

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

^cRM: regresión hacia la media.

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

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

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

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

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

^cRM: regresión hacia la media.

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

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

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

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

^cRM: regresión hacia la media.

La Tabla 19 y la Tabla 20 muestran los microARN que pueden identificarse como asociados al riesgo de recidiva clínica mientras se ajusta para las covariables clínicas y patológicas de puntuación de Gleason de biopsia, nivel de PSA inicial y estadio T clínico. En la figura 1 se muestran las distribuciones de estas covariables. Quince (15) de los microARN identificados en la Tabla 15 también están presentes en la Tabla 19, lo que indica que estos microARN tienen un valor de predicción para recidiva clínica que es independiente de la puntuación de Gleason, PSA inicial y estadio T clínico.

Se descubrió que dos microARN sometidos a ensayo a partir de tejido tumoral con patrón de Gleason primario tenían un valor de predicción para muerte debida a cáncer de próstata independientemente de la puntuación de Gleason, PSA inicial y estadio T clínico (Tabla 21).

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

MicroARN	Valor de p	Valor de q^a (FDR)	Dirección de asociación ^b	Relación de riesgo normalizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza del 95 %	Cota inferior máxima a FDR al 10 %	Estimación corregida por RM ^c
hsa-miR-30e-5p	<0,0001	0,0 %	(-)	1,80	(1,42, 2,27)	1,23	1,53
hsa-miR-30a	<0,0001	0,0 %	(-)	1,75	(1,40, 2,19)	1,22	1,51
hsa-miR-93	<0,0001	0,1 %	(+)	1,70	(1,32, 2,20)	1,19	1,44

(continuación)

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

MicroARN	Valor de p	Valor de q^a (FDR)	Dirección de asociación ^b	Relación de riesgo normalizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza del 95 %	Cota inferior máxima a FDR al 10 %	Estimación corregida por RM ^c
hsa-miR-449a	0,0001	0,1 %	(+)	1,54	(1,25, 1,91)	1,17	1,39
hsa-miR-133a	0,0001	0,1 %	(-)	1,58	(1,25, 2,00)	1,17	1,39
hsa-miR-27a	0,0002	0,1 %	(+)	1,66	(1,28, 2,16)	1,17	1,41
hsa-miR-21	0,0003	0,2 %	(+)	1,58	(1,23, 2,02)	1,16	1,38
hsa-miR-182	0,0005	0,3 %	(+)	1,56	(1,22, 1,99)	1,15	1,37
hsa-miR-106b	0,0008	0,5 %	(+)	1,57	(1,21, 2,05)	1,15	1,36
hsa-miR-222	0,0028	1,1 %	(-)	1,39	(1,12, 1,73)	1,11	1,28
hsa-miR-103	0,0048	1,7 %	(+)	1,69	(1,17, 2,43)	1,13	1,32
hsa-miR-486-5p	0,0059	2,0 %	(-)	1,34	(1,09, 1,65)	1,09	1,25
hsa-miR-1	0,0083	2,7 %	(-)	1,29	(1,07, 1,57)	1,07	1,23
hsa-miR-141	0,0088	2,8 %	(+)	1,43	(1,09, 1,87)	1,09	1,27
hsa-miR-200c	0,0116	3,4 %	(+)	1,39	(1,07, 1,79)	1,07	1,25
hsa-miR-145	0,0201	5,1 %	(-)	1,27	(1,03, 1,55)	1,05	1,20
hsa-miR-206	0,0329	7,2 %	(-)	1,40	(1,00, 1,91)	1,05	1,23
hsa-miR-29b	0,0476	9,4 %	(+)	1,30	(1,00, 1,69)	1,00	1,20

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

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

^cRM: regresión hacia la media.

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

MicroARN	Valor de p	Valor de q^a (FDR)	Dirección de asociación ^b	Relación de riesgo normalizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza del 95 %	Cota inferior máxima a FDR al 10 %	Estimación corregida por RM ^c
hsa-miR-30a	<0,0001	0,0 %	(-)	1,62	(1,32, 1,99)	1,20	1,43
hsa-miR-30e-5p	<0,0001	0,0 %	(-)	1,53	(1,27, 1,85)	1,19	1,39
hsa-miR-93	<0,0001	0,0 %	(+)	1,76	(1,37, 2,26)	1,20	1,45
hsa-miR-205	<0,0001	0,0 %	(-)	1,47	(1,23, 1,74)	1,18	1,36
hsa-miR-449a	0,0001	0,1 %	(+)	1,62	(1,27, 2,07)	1,18	1,38
hsa-miR-106b	0,0003	0,2 %	(+)	1,65	(1,26, 2,16)	1,17	1,36
hsa-miR-133a	0,0005	0,2 %	(-)	1,51	(1,20, 1,90)	1,16	1,33
hsa-miR-1	0,0007	0,3 %	(-)	1,38	(1,15, 1,67)	1,13	1,28
hsa-miR-210	0,0045	1,2 %	(+)	1,35	(1,10, 1,67)	1,11	1,25
hsa-miR-182	0,0052	1,3 %	(+)	1,40	(1,10, 1,77)	1,11	1,26
hsa-miR-425	0,0066	1,6 %	(+)	1,48	(1,12, 1,96)	1,12	1,26
hsa-miR-155	0,0073	1,8 %	(-)	1,36	(1,09, 1,70)	1,10	1,24
hsa-miR-21	0,0091	2,1 %	(+)	1,42	(1,09, 1,84)	1,10	1,25
hsa-miR-222	0,0125	2,7 %	(-)	1,34	(1,06, 1,69)	1,09	1,23
hsa-miR-27a	0,0132	2,8 %	(+)	1,40	(1,07, 1,84)	1,09	1,23
hsa-miR-191*	0,0150	3,0 %	(+)	1,37	(1,06, 1,76)	1,09	1,23
hsa-miR-103	0,0180	3,4 %	(+)	1,45	(1,06, 1,98)	1,09	1,23
hsa-miR-31	0,0252	4,3 %	(-)	1,27	(1,00, 1,57)	1,07	1,19
hsa-miR-19b	0,0266	4,5 %	(-)	1,29	(1,00, 1,63)	1,07	1,20
hsa-miR-99a	0,0310	5,0 %	(-)	1,26	(1,00, 1,56)	1,06	1,18
hsa-miR-92a	0,0348	5,4 %	(+)	1,31	(1,00, 1,69)	1,06	1,19
hsa-miR-146b-5p	0,0386	5,8 %	(-)	1,29	(1,00, 1,65)	1,06	1,19
hsa-miR-145	0,0787	9,7 %	(-)	1,23	(1,00, 1,55)	1,00	1,15

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

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

^cRM: regresión hacia la media

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

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

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

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

^cRM: regresión hacia la media.

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

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

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

Tabla 22

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

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de subador directo	SEQ ID NO	Secuencia de subador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificador
AAMP	NM_001087	1	GTGTGGCAGGTGG	2	CTCCATCCACTCCAG	3	CGCTTCAAGGAGCCAGACCT	4	GTGTGGCAGGTGGACACTAAGGAGGAGGTCTGGTCC
ABCA5	NM_172232	5	ACACTAA	6	GGTATGGATCCCA	7	CAGCCCGCTTCTCTGT	8	TTTGAACGGGAGAGCTGGAGTGGATCGAG
ABCB1	NM_000927	9	AAGCCA	10	AAACCA	11	TTTA	12	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ABCC1	NM_004996	13	GAACCTG	14	GAACCTG	15	TAGCC	16	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ABCC3	NM_003786	17	CAATCTGCGGAT	18	CAATCTGCGGAT	19	CAATCTGCGGAT	20	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ABCC4	NM_005845	21	AGCGCTTGAATC	22	AGCGCTTGAATC	23	AGCGCTTGAATC	24	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ABCC8	NM_000352	25	CGTCTGTCTACTGT	26	GGAGTGG	27	GGC	28	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ABCG2	NM_004827	29	GGTCTCAACGCA	30	GGTCTCAACGCA	31	GGTCTCAACGCA	32	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ABHD2	NM_007011	33	GTAGTGGGTCTGC	34	GTAGTGGGTCTGC	35	GTAGTGGGTCTGC	36	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ACE	NM_000789	37	ATGGATGT	38	ATGGATGT	39	ATGGATGT	40	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ACOX2	NM_003500	41	ATGGAGTGGCCA	42	ATGGAGTGGCCA	43	ATGGAGTGGCCA	44	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ACTR2	NM_005722	45	ATCCGATTTGAAG	46	ATCCGATTTGAAG	47	ATCCGATTTGAAG	48	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ADAM15	NM_003815	49	GGCGGATGTGGT	50	GGCGGATGTGGT	51	GGCGGATGTGGT	52	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ADAMT S1	NM_006988	53	CTCATCTG	54	CTCATCTG	55	CTCATCTG	56	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ADH5	NM_000671	57	ATGCTGTCTCATCT	58	ATGCTGTCTCATCT	59	ATGCTGTCTCATCT	60	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
AFAP1	NM_198595	61	GATGTCATCTCT	62	GATGTCATCTCT	63	GATGTCATCTCT	64	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
AGTR1	NM_000685	65	AGCATCTGATCTGAT	66	AGCATCTGATCTGAT	67	AGCATCTGATCTGAT	68	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
AGTR2	NM_000686	69	ACTGGCATAGGA	70	ACTGGCATAGGA	71	ACTGGCATAGGA	72	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
AIH1	NM_016108	73	CGACGGTCTGCG	74	CGACGGTCTGCG	75	CGACGGTCTGCG	76	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
AKAP1	NM_003488	77	GTGTGTGAGAGAT	78	GTGTGTGAGAGAT	79	GTGTGTGAGAGAT	80	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
AKRIC1	BC040210	81	GTGTGTGAGAGAT	82	GTGTGTGAGAGAT	83	GTGTGTGAGAGAT	84	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
AKRIC3	NM_003739	85	ICTACAGAA	86	ICTACAGAA	87	ICTACAGAA	88	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
AKT1	NM_005163	89	CGCTTCTATGGCG	90	CGCTTCTATGGCG	91	CGCTTCTATGGCG	92	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
AKT2	NM_001626	93	TCCTGCGACCTCTC	94	TCCTGCGACCTCTC	95	TCCTGCGACCTCTC	96	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
AKT3	NM_005465	97	TTGTCTGCGCTCTG	98	TTGTCTGCGCTCTG	99	TTGTCTGCGCTCTG	100	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ALCAM	NM_001627	101	GAGCAATATGGA	102	GAGCAATATGGA	103	GAGCAATATGGA	104	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ALDH18	NM_002860	105	GATGAGTGGAA	106	GATGAGTGGAA	107	GATGAGTGGAA	108	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
AL	NM_170696	109	CAGCTGTCTCTCT	110	CAGCTGTCTCTCT	111	CAGCTGTCTCTCT	112	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ALDH1A	NM_139178	113	TCGCTTAGTCTG	114	TCGCTTAGTCTG	115	TCGCTTAGTCTG	116	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ALKBH3	NM_000977	117	AGTCTCTAAATG	118	AGTCTCTAAATG	119	AGTCTCTAAATG	120	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
ALOX5	NM_000698	121	GAGCTGACGAGT	122	GAGCTGACGAGT	123	GAGCTGACGAGT	124	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT
MACR	NM_203382	125	CTCCTTTT	126	CTCCTTTT	127	CTCCTTTT	128	GCATTTGAATCCAAAGCAACACAGCAATGAGGCGCT

(continuación)

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cebador directo	SEQ ID NO	Secuencia de cebador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
AMPD3	NM_000480	129	TGGTTCATCCAGC ACAAGG	130	CATAAAATCCGGGCA CC	131	TACTCTCCCAACATGCGCTG GATC	132	TGGTTCATCCAGCACAAGGTCTACTCTCCCAACATGCG GCTGGAATCAATCAGGTCGCTCCGATTTAAG
ANGPT2	NM_001147	133	CCGTGAAAGCTGC	134	TTGCAGTGGGAAGAA	135	AAGCTGACACAGCCCTCCCA	136	CGGTGAAAGCTGCTGTGTAAGAACTGACACAGCCCT TGAAGATCCAAACACAGGAAATTCAAAGAACTCG
ANLN	NM_018685	137	TGAAGTCCAAAA	138	CAGAACAAGGCTAT	139	CCAAAGAACTCGTGCTCC	140	CGGTGAAAGCTGCTGTGTAAGAACTGACACAGCCCT CCACCTTTGGACCAAGTAAAGGTGGAATGTTACC
ANPEP	NM_001150	141	CAAGTAAAGC	142	TCTCAGGCTACCTG GTAGA	143	CTCCCAACACGCTGAACAC CG	144	CGCTCCCAACACGCTGAACACCGATCTCTACCGGG CCACACTAAGGGGACTACCAAGAAAGCGTCTG
ANXA2	NM_004039	145	CAAGACTAAGG GCGACTACCA	146	CGTCTGGGCTTCAG TCAT	147	CCACCAACAGGTACAGCAG CGCT	148	TACTGTGTGTGGAGTGAAGTGAAGCCGACACG GGACAGCAAGAAATGTTCTCTCATACAGGTCACGG
APC	NM_000038	149	GGACAGCAGGAAT	150	ACCCACTGATTTGTT	151	CAITGGCTCCCGTGACCTG	152	GATGAAGCTTTTCAAGTCTGTAAGGCTTGGCTT CCAGCTGATTAAGGTCTGCTGGGCAAGCAAGAAC
APEX1	NM_001641	153	GATGAAGCTTTT	154	AGGTCTCCACACAGC	155	CTTTCGGGAGCCAGGCCCT	156	CCAGCTGATTAAGGTCTGCTGGGCAAGCAAGAAC GCCCTCAAGATGTTCTGAGGCCCTGTTGGAAGACA
APOC1	NM_001645	157	CCAGCTGATAAA	158	CACCTGAAATCTTGC	159	AGGACAGGACTCCCAACCA	160	TGCAGGCCAGTGGGCCGGCTGTTGGAAGAGTGC GGCTCAAGATGTTCTGAGGCCCTGTTGGAAGACA
APOE	NM_000041	161	GGTTCAGAGCTG	162	CTTCACCTTCTTCA CA	163	ACTGGCTGCTCATGCTTTC AC	164	TGCAGGCCAGTGGGCCGGCTGTTGGAAGAGTGC CCCTAAGCGAGGTACGCTCC
APRT	NM_000485	165	GAGGTCTGGAGT	166	AGGTCCAGCTTCTC	167	CCCTAAGCGAGGTACGCTCC	168	GATGGGTGCCAGTCTCTCAGGAGAGGGGAAAG GTCTCTCCCTTCCCTCTCTCC
AQP2	NM_000486	169	GTGTGGGTGCCAG	170	CCCTTCCGCTCTCA	171	CTCTCTCCCTTCCCTCTCTCC	172	GTGTGGGTGCCAGTCTCTCAGGAGAGGGGAAAG CGACTTCACCGCA
AR	NM_000044	173	CGACTTCACCGCA	174	TGACACAAGTGGGAC	175	ACCAATGCCCGCAGGGTACCA	176	CGACTTCACCGCACTGATGTGTGTTACCTTGGCGG CAGTAGAGATCCCGCACTCGCTGCTTGGGTCA
ARF1	NM_001658	177	CAGTAGAGATCC	178	ACAAGCACATGGCTA	179	CTTGCTCTTGGGTCACTCCG	180	CAGTAGAGATCCCGCACTCGCTGCTTGGGTCA CACGGTCTGTTGGTGAATCAATGTCACATGCAATGTC
ARHGAP29	NM_004815	181	CACGGTCTGTTGG TGAAGT	182	CAGTGTCTGGCCAG GAC	183	ATGCCAGACCCAGACAAG CATCA	184	CACGGTCTGTTGGTGAATCAATGTCACATGCAATGTC AAAGATCATGCTTGTCTTGGCAAGCAACTG
ARHGD1	NM_001175	185	TGGTCCCTAGAAC	186	TGATGGAGGATCAGA	187	FAAACCAGGGCTTTCACCA	188	TGGTCCCTAGAACAGAGGCTTAAACCGGGCTTTC CGGCCATCAGCTTCTACAGCTGGCTCCCAACCA
ASAP2	NM_003887	189	CGGCCATCAGCT	190	CTCTGGCCAAAGATA	191	CTGGGTCCCAACAGCTTCA	192	CGGCCATCAGCTTCTACAGCTGGCTCCCAACCA TGGATTAATCTGTGGGAGCAGTATTATTCAGTATCAC
ASPN	NM_017680	193	TGGACTAATCTGT	194	AAACACCTCTCAACA	195	AGTATCACCCAGGGGTGACG	196	TGGATTAATCTGTGGGAGCAGTATTATTCAGTATCAC TGTCTTCTACAAATGTTCAAGGATTTTTCACAGCTG
AIM	NM_000051	197	TGCTTCTACACAT	198	GTGTGGATTCGGCTC	199	CCAGCTGCTCTCAGACTTC	200	TGTCTTCTACAAATGTTCAAGGATTTTTCACAGCTG CCGCTTCTGCTACAGCATGTTGGCTTCTGAGAGACA
ATP5E	NM_006886	201	CCGCTTCTGCTAC	202	TGGGAGTATCGGATG	203	TCAGCTGCTCTCAGTAGG	204	CCGCTTCTGCTACAGCATGTTGGCTTCTGAGAGACA GTACGCCGATTAACAGCGCGGCCATAATGCAATGTC
ATP5J	NM_0010037 03	205	GTCCACCAGACTGA AAGCG	206	CTTACTTCCGGCCCT GG	207	TTACCCGCCATTCGCAATGCA TATAT	208	GTACGCCGATTAACAGCGCGGCCATAATGCAATGTC GATGCGGGGTGGCTGTGGGGGCGAGCAAGGCTC
ATXN1	NM_000332	209	GATCGACTCCAGC	210	GAATGTATCACGGC	211	CGGGTATGGGTGCTCTCAA	212	GATCGACTCCAGCACCGCTGAGAGAGGATTAAGAGACAG CATCTCCAGGAGGACACTCTCTGTGGCACTCTGGA
AURKA	NM_003600	213	CATCTCCAGGAG	214	TCGGACCTTCAATCAT	215	CTCTGTGGCACTCTGAGACTA	216	CATCTCCAGGAGGACACTCTCTGTGGCACTCTGGA AGCTGAGAGAGCTGACATTTGACGAGCAGCGGAA
AURKB	NM_004217	217	AGCTGAGAGAG	218	GCATCTGCCAATCTC	219	TGACGAGAGCGGAAACAGC	220	AGCTGAGAGAGCTGACATTTGACGAGCAGCGGAA GGCTATGCTTTTGACACACAGCCACAGCGCAAG
AXIN2	NM_004655	221	GGCTATGCTTTG	222	AICCGTACAGCTCAIC	223	ACCAAGCTCAACGACAGTG	224	GGCTATGCTTTTGACACACAGCCACAGCGCAAG GAGGCACTAGGAGAGCAAGGGTGGAGGCAATGTG
AZGP1	NM_001185	225	GAGGCCAGCTAGG	226	CAGGAAGGGAGCTA	227	TCGAGATCCACATTTGGCT	228	GAGGCACTAGGAGAGCAAGGGTGGAGGCAATGTG GGGTCAAGGGGCTCGAGATCGGGCTTGGGCCAGAG
BAD	NM_032989	229	GGGTCAAGGGGCT	230	CTGCTCACTGGCTC	231	TGGGCCAGAGAGCATGTCCA	232	GGGTCAAGGGGCTCGAGATCGGGCTTGGGCCAGAG ACTCTGCAATGAACCTTGTGACACCGGATTTAGCT
BAG5	NM_0010150 49	233	ACTCTGCAATGA ACCCCTGT	234	ACAAACAGCTCCCA CGA	235	ACACCGGATTTAGCTCTGT CCGC	236	ACTCTGCAATGAACCTTGTGACACCGGATTTAGCT CTTGTCCGGCTCTGTGGGGAGCTTTGT
BAK1	NM_001188	237	CCATTCCACCAAT	238	GGGAACATAGACCA	239	ACACCCAGAGCTCTCTGGCC	240	CCATTCCACCAATCTACTGAGGCCAGGACGCTGG CCGCCGTGGACACAGACTCCCCCGAGAGGCTTTT
BAX	NM_004324	241	CCGCCGTGGACAC	242	TTGCCGTGAGAAAC	243	TGCCACTCGGAAAGAGACCT	244	CCGCCGTGGACACAGACTCCCCCGAGAGGCTTTT CTTGGAGGCTTGTACATCTCATGAGACATCT
BBC3	NM_014417	245	CTTGGAGGGTCT GTACAA	246	CTAATTTGGGCTCAT CTCG	247	CATCATGGAGCTCTGCCCT TACC	248	CTTGGAGGCTTGTACATCTCATGAGACATCT GCCCTTACCAGGGGCCACAGAGCCCGGAGATGGA
BCL2	NM_000633	249	CAGATGGACCTAG TACCCACTGAGA	250	CCATGATTTAAGGG CATTTTTC	251	TTCCACGCCGAGGACAGCG AT	252	CAGATGGACCTAGTACCACCTGAGATTTCCACGCCG AAGGACAGCTATGGGAAAATGCTTAAATCATAG
BDKRB1	NM_000710	253	GTGGCAAGAAAT	254	GAAGGCAAGCCCA	255	ACTTGGCAGCTCTGATCTG	256	AAGGACAGCTATGGGAAAATGCTTAAATCATAG GTGGCAAGAAATCTACTGGCCAACTGGCAGCTCT
BGN	NM_001711	257	GAGCTCCGCAAGG	258	CTTGTGTTCACAGG	259	CAAGGGTCTCCAGCCTCT	260	GAGCTCCGCAAGGATGACTTCAAGGGTCTCCAGCAC ATTCTATGGCTCTGCAATTTGTCACGGTGTAACTGTG
BIK	NM_001197	261	ATTCTATGGCTCT GCAATTGTC	262	GGCAGAGTGAATGG CTCTTC	263	CCGGTTAACTGTGGCTTGT CCC	264	ATTCTATGGCTCTGCAATTTGTCACGGTGTAACTGTG GCCCTGGCCAGGAAGAGCTTACTCTCTG
BIN1	NM_004305	265	CTTGCANAAGGGA ACAAGAG	266	CTGTGTGACTCTGA TCTCG	267	CTTGGCTCCAGATGGCTCC C	268	CTTGCANAAGGGAACAGAGCCCTTGGCTCCAGAT GGCTCCCTTGGCCACCCCGAGATCAAGTCAAC
BIRC5	NM_0010122 71	269	TTCAAGGTGATGA GGAGACA	270	CACACAGCAGTGGCA AAAG	271	TCGTGCCAGACGCTTCTATC ACCTATTC	272	TTCAAGGTGATGAGAGACAGATATAGAGTATAGGA AGCTCTGCTGAGATATCTTGTGCTTGTGCTG
BMP6	NM_001718	273	GTGCAGACCTTGG	274	CTTAGTGTGGCGACA	275	TGAACCCCGAGATGTGCC ATTCACAT	276	GTGCAGACCTTGGTGTACCTTATGAAACCCCGAGTATG ACCTTTTGGCCATCTCTGCAATTTGGGGCCCTATGG
BMPRII	NM_001203	277	ACCCTTTGGCCA	278	GGGGTGTGTGTACCC	279	ATTCACATACCATAGCGGC	280	ACCCTTTGGCCATCTCTGCAATTTGGGGCCCTATGG

(continuación)

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cebador directo	SEQ ID NO	Secuencia de cebador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
BRCA1	NM_007294	281	TCAGGGGGCTAGAGA	282	CCATTCACGTTGATCT	283	CTATGGGCTTCACCAACA	284	TCAGGGGGCTAGAAAATGTGTGTCTATGGGGCTTCAC
BRCA2	NM_000059	285	AGTCTGTGCTTTG	286	AAGTAAGCTGGGTC	287	CATCTTCAGCTCTTATAA	288	AGTCTGTGCTTTGCACGATGTGACGAGCTTATGAA
BTG1	NM_001731	289	GAGGTCGGAGCGGA	290	AGTTATTTGAGAGAC	291	GGCTGTCTCTCTCTCTC	292	GAGGTCGAGCGATGTGACACGAGCCGCCATCGCTCG
BTG3	NM_000606	293	CCATATCGCCCAA	294	CCAGTGAATTCGGGTC	295	CCAGGTACTCTCTCTGGA	296	CCATATCGCCCAATTCAGTGTGACATGGGTACCTCTC
BTG3	NM_033637	297	GTTGAGGACACAGT	298	TGAACGAGTCAGTTG	299	CAGTCGACACAGAGCTCT	300	GTTGAGGACACAGTTGGCTGTGACATGTGACACGAGG
BTB1	NM_004136	301	CCGAGGTTAATCT	302	AAGCAATGGGCTCT	303	TGCTGGGAGCTACACATTGG	304	CCGAGGTTAATCCAGCACGTGATGGGGCCAAAGTGTAG
C7	NM_000587	305	ATGTCGTAGTGTG	306	AGGCCATTAGCTGGT	307	ATGCTCTGCCCTCTGCATCT	308	ATGTCGTAGTGTGAGGGGGGCGCTCTGAGATGACAGA
CACNA1D	NM_000720	309	AGGACCCAGCTCC	310	CTACATTCCTGTGCC	311	CGTACACTGGCGTCCATTCC	312	AGGACCCAGCTCCATGTGGGCTCTCTCGGGAATGGAC
CADMI	NM_014333	313	CCACACACCATCT	314	GATCCACTGCCCTGA	315	TCCTACCTGCTGGGGAATC	316	CCACACACATCTTACCATATCATACAGATTCCTCCGAGC
CADPS	NM_003716	317	CAGCAAGGAGACT	318	GGTCTCTTCTCCACG	319	CTCTGTGATGGCCAAATTTG	320	CAGCAAGGAGACTGTGTGAGCTCTCTGTGATGGCCAA
CASP1	NM_001223	321	ATCGGAGCTGAG	322	CATCTACGCTGTACC	323	TCACAGGCAATGACATGCTG	324	ACTGAGCTGAGGTTGATCATCATACAGGCAATGACAAAT
CASP3	NM_032991	325	TGAGCTGAGCAG	326	CTCTCTGCTGCTGTC	327	TCAGCTGTTCATGTAAGGC	328	TGAGCTGAGCAGAGATGATCATGCTGCTGTTCAT
CASP7	NM_033338	329	GCAGCGCCGAGAC	330	AGTCTCTCTCGTGC	331	CTTTGCTTAAAGGGGCCCA	332	GCAGCGCGAGACTTTAGTTTCTGCTTCTGCTTAAAGG
CAV1	NM_001753	333	TGGCTCAACAT	334	CAATGGCTTCCATT	335	ATTTCAGCTGATAGTGGGC	336	TGGCTCAACATGTGTGTCTCCATTTACAGTCAATCAGT
CAV2	NM_198212	337	GTTCCTGGGACG	338	CCCTGCTGACCTCTC	339	CGCTACTGTGACTCTCAG	340	GTTCCTGGGACGACTGGCCAGCTCTGAGGCAATGAC
CCCL2	NM_002982	341	CGCTCAGCCAGAT	342	GCACAGAGATCTTCC	343	TGCCCCAGTCACTGTGTTT	344	CGCTCAGCCAGATCAATCAATGCTCCAGTCACTCTG
CCCL5	NM_002985	345	AGGTTCTGAGCTC	346	ATGCTGACTTCTTCTC	347	ACAGAGCCCTGGCAAGGCC	348	AGGTTCTGAGCTCTGGGCTTGGCTTGGCTTGGCCAGG
CCNB1	NM_031966	349	ITCAGATTTGTG	350	CATCTTCTTGGGCAC	351	TGCTCCATTAATTGATCGGT	352	TTCAGGTTGTGACGAGGACATGTATCATAGCTGTCT
CCND1	NM_001758	353	GCATGTTCTGGC	354	CGGTGTAGATGACACA	355	AAGGAGCCATCCCTCTGAC	356	GCATGTTCTGGGCTCTTAAAGTAAAGGAGACCATCC
CCNE2	NM_057749	357	ITCTCTAAT	358	ACCCAAATGTGATA	359	FACCAAGCAACCTACATGTG	360	ATGCTTGGCTCTCTCTCAACTGGGGCTTCTTGACA
CCNH	NM_001239	361	GAGATCTTCTGGTG	362	CTGACAGCAGAGAAC	363	CATCAGCTGCTGGGATAA	364	GAGATCTTCTGGTGGGGGTACGGGTGTTTATGCCAG
CCR1	NM_001295	365	CTCAAGACCCCAAT	366	TCGTAGGCTTTCGTG	367	ACTCACCAACCTCGAGCTC	368	TCACAGCACTCAATGGGAATCTACTTACCAACACCTGC
CD164	NM_006016	369	CAACCTGTGCGAA	370	ACACCCAAAGCAAGG	371	CTCTCAATGAACATGGCTGC	372	TCACCTGTGCGAAAGTACTCTTGTGATGCGACAGGTT
CD1A	NM_001763	373	GGAGTGGGAGGAA	374	TCATGGGCGTATCTA	375	CGCACATTCGGGTCAATTGA	376	GGAGTGGGAGGAACTTGGAAACAATATTCCTGATACG
CD276	NM_001024736	377	CTCAAGGATGCGA	378	GGATGACTTGGGAAT	379	CCACTGTGAGGCTTATTTTC	380	CCAAAGGATGCGATACACAGACCACTGTGACAGCCTT
CD44	NM_000610	381	GGCACCACTGCTT	382	GATGCTCATGGTGAA	383	ACTGGAAACCAGAGGCACA	384	GGCACCACTGCTTATGAAGGAAACTGGAAACCCAGAA
CD68	NM_001251	385	TGGTTCACAGCCC	386	CTCTCTCACCTGGGT	387	CTCAAGCCAGATTCAGAT	388	TGGTTCACAGCCCTGTGTCCACTCCAAAGCCAGAT
CD82	NM_002231	389	GTGCAAGGCTCAG	390	GACCTCAGGCGGATT	391	TCAGCTTCTACAACTGGACA	392	GTGCAAGGCTCAGGTGAAAGTGTGTGGGCTTGGGTGAGT
CD820	NM_001255	393	TGGATTTGAGTTG	394	GCTTGCACCTCCACAG	395	ACTGGCGTGGCCTGGACA	396	TGGATTTGAGTTGTGGGAATGTACTGGCGCTGGCAC
CD25B	NM_021873	397	GCTACAGGACCCAG	398	TAGGGCAGCTGGCTT	399	CTGCTACCTCTCTTGGCTT	400	CTGACAGGACCAGTGAAGGGGCTTGGCGCTGCTCTGC
CDX2	NM_001254	401	GGCAACCTCCCA	402	TGAGGCGGACCACTC	403	TGTCTTCCCAACCAAGCAAG	404	GGCAACCTCCCAATCTTACCTTGTCTTCTGCTCCAAA
CDH1	NM_004360	405	TGAGTGTCTCCCG	406	CAGCCGCTTTCAGAT	407	TGCAATCCCGGATGAAATTTG	408	TGAGTGTCTCCCGGATCTCTCCCGCTTGCACATCC
CDH10	NM_006727	409	TGTGTGTGCAAGTIC	410	TTTTCAT	411	ATGCTGATGACCTTTCATAT	412	TGTGTGTGCAAGTICACAGCTACAGATGAGTATGATGATC
CDH11	NM_001797	413	GTGCGCAAGAGCA	414	CTACTCTATGGCGGG	415	CTCTTGCCCATAGTATCA	416	GTGCGCAAGAGCAGGACTGTACTTGTACCTTCTGCCCCATG
CDH19	NM_021153	417	AGTACCATAATGC	418	AGACTGCTGTATAG	419	ACTCGGAAACCACAGCG	420	AGTACCATAATCGCGGACACGACAGACTCGGAAACCC
CDH5	NM_001795	421	ACAGGAGACGTGTG	422	CAGCAGTATGGGTGGT	423	TATCTCCCGGTCCAGCTC	424	ACAGGAGACGTGTGCTCCATTTGAGAGGCTTGGACCGG
CDH7	NM_033646	425	GTTTGACATGGCT	426	AGTCAGATCTCTCCG	427	ACCTCAAGCTCATCGAGAC	428	GTTTGACATGGCTGCATCTGAGAAACCTCAACGCTATC
CDK14	NM_012395	429	GCAAGGTAATATGG	430	GATAGCTGTGAAAGG	431	CTCTCTGACGCTGATACC	432	GCAAGGTAATATGGGAAGTGTGTAGCTCTGAAAGGTGA
CDK2	NM_001798	433	AAATGCTGCATAC	434	TTGGTTCATCTCTG	435	CTCTTGCCGCAATTCGGCTG	436	AAATGCTGCATACCTCCACCAAGCGGATTTCTTACGATG
CDK3	NM_001258	437	CCAGGAAGGGGACT	438	GTTTGCATGAGCAGGTT	439	CTCTGGCTCCAGATTGGGCA	440	CCAGGAAGGGGACTGTGAAGGATTTGTCTCCCAATTCG
CDK7	NM_001799	441	GTCTCGGCGAAG	442	CTCTGGCCTTGTAAA	443	CTCTCCCAAGGAAGTCCAGC	444	GTCTCGGCGCAAGGCTATGAGAAGCTTGGACTTCTCT

(continuación)

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cebador directo	SEQ ID NO	Secuencia de cebador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
CDKN1A	NM_000789	445	TGGAGACTCTCAG	446	GGCGTTTGGAGTGGT	447	CGCGGCAGACACAGCATGA	448	TGGAGACTCTCAGGTCGAAACACGGCGGCAGACACG
CDKN1C	NM_000076	449	CGCGGATCAAGAA	450	CAGCGCTCTGATCTCT	451	CGGCGCTCTGATCTCCGATT	452	CGCGGATCAAGAAAGCTGTCGGGCTCTGATCTCCG
CDKN2B	NM_004936	453	GACGCTGCAGAGGC	454	GCGGGAATCTCTCT	455	CACAGGATGCTGGCTTTTGG	456	GACGCTGCAGAGCACCTTTTGCACAGGATGCTGGCTCT
CDKN2C	NM_001262	457	GAGCATCTGGGCA	458	CAAGGCGCAACGGGA	459	CTGTAACTTGAGGCGCAC	460	GAGTACTCTGGCAATCTTACGACTCTTAACTTGAGG
CDKN3	NM_005192	461	TGGATCTCTACCA	462	ATGTCAGGAGTCCCT	463	ATCAACCATCATCATCCAC	464	TGGATCTCTACCAAGCAATGTGGGAATATACCCATCA
CDSE	NM_003818	465	GGGCTCTTTTGTG	466	CAGGGCAGACAAG	467	CCGGACATACATAGGACA	468	GGGCTCTTTTGTGACTGTGGTGTGGGCTCTCTGCTG
CENPE	NM_016343	469	CTCCCTCAACAG	470	GGGTGAGTCTGGCT	471	ACACTGGACACAGGAGTGCAT	472	CTCCCTCAACAGCGTCTCTTCCAAACACTGGACACAG
CHAF1A	NM_005483	473	GAACTCAGTGAT	474	GCTCTGATACCTTG	475	TGCACGTACACAGACATCC	476	GAACTCAGTGATGAAAGACAGGGCTGACTACAGGAT
CHN1	NM_001822	477	TTACGACGCTGT	478	TTCTCTTGATGCACAT	479	CCACCATGCGCGCTTAGTG	480	TTACGACGCTGTGAAAGACATACACACTAAGCGGC
CHRA1	NM_017444	481	TTCTGCTGGCTCTA	482	CTGGTTGATGCTGG	483	ATCCGGGTCATCATGAAGAG	484	TTCTGCTGGCTCTATCCCGCATCCGGGTCATCATGA
CKS2	NM_001827	485	GGCTGGACGTGGT	486	CGCTCGCAAGAAATGA	487	CTGCGCCGCTCTCGCG	488	GGCTGGACGTGGTTTGTCGCTGCGCCGCTCTCG
CLDN3	NM_001306	489	ACCAACTCGGTGC	490	GGCGAAGAAGAACAC	491	CAAGGCAAGATCATCAATGC	492	ACCAACTCGGTGCAGGACAGACACGGCAAGGCAAG
CLTC	NM_004859	493	ACCGTATGGACAG	494	GCTACTACAGATACAG	495	TCCTACATGCTGTACCCAAA	496	ACCGTATGGACAGCACAGACATGCTTTGGTATGGA
COL11A	NM_001854	497	GCCCAAGAGGGGGA	498	GGACCTGGGTCTCCA	499	CTGCTGACCTTTGGGTCT	500	GCCCAAGAGGGGAAGATGGCTTGAAGGACCCAAAG
COL1A1	NM_000088	501	GTGGCCATCCAGC	502	CAGTGGTAGGTGATG	503	TCCTGGCTGATGTGCCAC	504	GTGGCCATCCAGCTGACCTCTCTGGCTGATGTCCA
COL1A2	NM_000089	505	CAGCCAAAGAACTG	506	AAACTGGCTGCCAGC	507	TCCTCTAGCCAGACGTGTT	508	CAGCCAAAGAACTGATATAGGAGCTCCAAAGACAGA
COL3A1	NM_000090	509	GGAGGTCTCGGAC	510	ACCAGGACTGCCACG	511	CTCTGTGTCCTCCAAAGTGTC	512	GGAGGTCTCGGACCTGCTGCTCTCTGCTCCGTC
COL4A1	NM_001845	513	CAAAAGGCTCTCC	514	GAGTCCCAAGGAAGC	515	CTCTTTTGACACCAAGGATG	516	CAAAAGGCTCTCCAGGATTTGGATGGCATCTCTGGTG
COL4A1	NM_000093	517	CTCCCTGGGAAG	518	CTGGACACAGGAAGC	519	CCAGCAACCAACGATATCC	520	CTCCCTGGGAAGGATGGCTCTCCAGGATACCTGGT
COL5A2	NM_000393	521	GGTCGAGGAACCTC	522	GCTGGAGGTCTAAC	523	CCAGGAATCTGTAGCAC	524	GGTCGAGGAACCAAGGTCCTGGCTGGTGTACAGGA
COL6A1	NM_001848	525	GGAGACCTCTGGTG	526	TTCTCCAGGACACCA	527	CTCTCTTCTCTGATCACCC	528	GGAGACCTCTGGTGAAGCTGGCTCCGAGGCTGATCAG
COL6A3	NM_004369	529	GAGAGCAAGCGAG	530	AACAGGGAACCTGGAC	531	CTCTTTGACGGCTCAGCA	532	GAGAGCAAGCGAGACATCTGCTCTCTTTGACGGCT
COL6A3	NM_001850	533	TGGTGTTCAGGG	534	CCCTGTAAACCTGTA	535	CCTAAGGAGAGCCAGGAA	536	TGGTGTTCAGGGCTCTCGGACATCAAGGAGAGGCT
COL9A2	NM_001852	537	GGGAACCATCCAG	538	ATTCCGGGTGGACAG	539	ACACAGGAATCTCGACTGC	540	GGGAACCATCCAGGCTCTGGAAGGCGAGTGGGATTT
CRISP3	NM_006061	541	TCCTTTATGAACA	542	AACCATTTGGTGATA	543	TCGACGTGGCCAGATAAC	544	TCCTTTATGAACAAGAGGACCTTTGGCCAGTTGGCC
CSF1	NM_000757	545	TGACAC	546	CAACTGTCTCTGGTCT	547	TCAGATGGAGACCTCTGTGCC	548	TCGACGTGGCTGATGACAGTCAAGATGGAGACCTCTG
CSK	NM_004383	549	CTCTGAACATGAAG	550	CATCACGTCTCCGAA	551	CCCGATGGCTGACAGGACG	552	GCCAAATACATTTGATGTTGTAGACAGGAAACAGTT
CSRPI	NM_004078	553	ACCCAGAACCCCTG	554	GCAGGGGTGGAGTGA	555	CCACCCTCTCCAGGGACCC	556	ACCCAGAACCTCTGCTCTCTCCACTCCACCTCTCTCCA
CTGF	NM_001901	557	GAGTTCAAAGTGCC	558	AGTTGTAAATGGCAGG	559	AACCTATGTTCTCTTCTAT	560	GAGTTCAAAGTGCCCTGACCGGAGCTCTTGAAGAAG
CTHRC1	NM_138455	561	CTGACG	562	CACAG	563	GACCTGCG	564	AACATGATGTTTCATCAAGCAACCTGTGCTGCCATTACA
CTNNA1	NM_001903	565	TGTCGATCTTCGG	566	AGGCTCTGTGGCC	567	CACGCTGACAGCACTGCAT	568	TGTCGATCTTCGGCTAAATGCAAAATGCAATGCTGCTG
CTNNB1	NM_001904	569	GGCTCTGTGGGT	570	TCAGATGACGAAAG	571	AGGCTCAGTGATGCTCTGCC	572	GGCTCTGTGGGTACTGCTCTTGGGCTGGTGACAGGG
CTNND1	NM_001331	573	CGGAACCTTCGG	574	CACAGATG	575	TGTATGCCCTATTTTCAT	576	CGGAACCTTCGGGAATGCTGATGTTGTATGTTGCC
CTNND2	NM_001332	577	GCCCGTCCCTACA	578	CTCACACCAGGAGT	579	CTATGAACAGAGCCACTAC	580	GCCCGTCCCTACAGTGAATGAATATGAATAACAGGAC
CTSB	NM_001908	581	GGCTCGAGATCTAC	582	GCAGGAAGTCCGAAT	583	CCCGTGGAGGGAGCTTCT	584	GGCTCGAGATCTCAAAAACCGCCCGCTGGAGGGAGCG
CTSD	NM_001909	585	GTACATGATCCCT	586	GGGACAGCTTGTAGC	587	ACCTTGCCTCCGATCACACT	588	GTACATGATCCCTCTGTGAGAAGGTGTCTCACCTGCCGCTA
CTSK	NM_000396	589	AGGCTCTCTCTGG	590	CCACTCTCTCACTGGT	591	CCCCAGGTGGTTCATAGCCA	592	AGGCTCTCTCTGGTGTCATACATATGAACCTGGCTAT
CTSL2	NM_001333	593	TGTCTCACTGAGC	594	ACCATGTGAGCCCTG	595	CTTAGGACGCGCAACAGTCC	596	TGTCTCACTGAGCGAGCAATCTTGGTGGACTGTCT
CTSS	NM_004079	597	GACACACGGCTTT	598	TCGATGGCTTTGAG	599	TGATGAACAGGGCATCAGAC	600	TGACAAACGCTTTCTCAGTACATCATATGATTAACAAAG
CTU1	NM_003592	601	ATGCCCTGGTAA	602	GCGACCAAGGACGCTCA	603	CAGCCACAAAGCAGCTGTC	604	ATGCCCTGGTAAATGCTGCTATTCACAACTACGCTGG
CXCL12	NM_000609	605	GAGCTACAGATGC	606	TTTGTAGATGCTTAC	607	TTCTCGAAAGCCATGTTCG	608	GAGCTACAGATGCCCATGCCGATCTCTCGAAAGCCA
CXCR4	NM_003467	609	TGACCTGCTTCTAC	610	AGGATTAAGGCTCAACC	611	CTGAACACTGGAACACAAACA	612	TGACCTGCTTCTACCTCCCAATGACTTTGGGTGGTGTG
CXCR7	NM_020311	613	TGGAT	614	GTTGCAATGGCCAGCT	615	CTCAGAGCCAGGGAACCTTCT	616	CGCCTCAGAGATGGATCTGCACTCTCTCCGACTACT
					GAT	CGGA			CAGAGCCAGGGAACAACTCGGACATACAGCTGGCCAT

(continuación)

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cebador directo	SEQ ID NO	Secuencia de cebador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
CYP3A5	NM_000777	617	TCATTCGCCAGTGA	618	GACAGGCTTCGCTT	619	TCGCCCTCAAGTTCTTCAC	620	TCATTCGCCAGTATGGAGATGATATGGTGAGAGAACTT
CYP6B1	NM_001554	621	TGCTCATCTTGTAG	622	GTGGCTGCAATTAGTG	623	CAGCACCTTGGCAGTTTGC	624	TGCTCATCTTGTAGGAGCATTAAGGATATTTCGAAACT
DAG1	NM_004393	625	GTGACTGGGGCTCA	626	ATCCCACTTGTGCTCC	627	CAAGTCAGAGTTTCCCTGGT	628	GTGACTGGGGCTCATGCTCCCAAGTCAGAGTTTCCCTGG
DAP	NM_004394	629	CGAGGCTTCTGG	630	GACCAAGTCTGGCTC	631	GACCAAGTCTGGCTC	632	CGAGGCTTCTGGTGTGTCTCCAGTCTGCTGCTG
DAPK1	NM_004398	633	CGCTGACATCACTG	634	TCCTCTTACAGCAAGCA	635	TCATATCAAACTCGCTTC	636	CGCTGACATCACTGAGTGTCTTCTGACCTGCTGCTG
DARC	NM_002036	637	GGCCTCATTAAGTC	638	CAGACAGAAGGGCTG	639	TCAGCGCTGTGCTTCCAA	640	GGCCTCATTAAGTCTTGGCTCTTATCTTGGAAAGCACA
DDBT4	NM_0019058	641	CTCTGGGCTGTGTC	642	CGAAGAGAGGTGGGA	643	CTAGCCTTTTGGGACCGCTTC	644	CTATTCGCGGATTCAGGGCGGGCGAGTGTCTCCCTATTC
DDB2	NM_0010147	645	CTATTACCGGATC	646	CCCAACAAGATATCTC	647	AGTGTCTCTATCTCGCTGGA	648	CTATTACCGGATTCGGGAGAGTATCTTGTCTGGG
DES	NM_001927	649	ACTTCTCACTGGC	650	GCTTCCACCTTCTCGTT	651	TGAACCAAGGAGTTTCTGACC	652	ACTTCTCACTGGCGCAGCGCGGTGGAACCAAGGAGTTTCT
DHR89	NM_005771	653	GTGAAAGAGTCTC	654	CAGTTCAGTGGAGAGC	655	ATCAATAATGCTGGTGTTC	656	GTGAAAGAGTCTCTCGGGTCTTGATCAATAATATGTGTG
DHX9	NM_001557	657	GTGGAACCATCTC	658	TCCAGTTTGGATGTG	659	CCAAAGGACCAACCACTT	660	GTTCGAACCATCTAGCGACAAAAACAAGTGGGTGT
DIAPH1	NM_005219	661	CAAGCAGTCAAGG	662	AGTTTGTCTGCCCTCA	663	TTCTCTGTCTCCCGGCT	664	CAAGCAGTCAAGGAGAACAAGCGGCGGGAGAG
DICTK1	NM_177438	665	TCCTAATTCAGCA	666	GGCAGTGAAGCGTAT	667	AGAAAGCTGTGTGCTTCC	668	TCCTAATTCAGCATCCTGTGAGAAAGCTGTGTGT
DHO2	NM_013989	669	CTCTTCTACAGGAG	670	AGGAAGTACGCCACT	671	ACTCTTCCACAGTTTGGG	672	CTCTTCTACGAGCAGCTTGCCTGCTTCCGCAAACT
DLC1	NM_006094	673	GATTCAGACAGG	674	CACCTCTTCTGTCTCC	675	AAAGTCCATTGTGCCACTGAT	676	GATTCAGACAGGAGTGAATGCTTGTGCCCACTAGTGCC
DLGAP1	NM_004746	677	CTGTGTAGCTCCAG	678	AGCCTGGGAAGAGTT	679	CGCAGACCACTCATACTACA	680	CTGTGTAGCTCCAGTGGAGACCACTCCCGAGACTAC
DLL4	NM_019074	681	CACGGAGGTATAA	682	AGAAGGAAGTTCACG	683	CTACTTGGACATCTCTGCTC	684	CACGGAGGTATAAGCGAGGAGCTACTCTTGAGCATCC
DNM3	NM_015569	685	CTTCTCCACCCCG	686	AAGGACCTCTTGGCAG	687	CATATCGCTGACCGAATGGG	688	CTTCTCCACCCCGCTTACAGACATATCTGCTGACCGAA
DPB4	NM_001935	689	GTCTCTGGGATCG	690	GATCTCCACCCGGGA	691	CGGCTATTCTACACTTGAAC	692	GTCTGGGATCGGGAAGTGGCGTGTCAAGTGTGGA
DPI1	NM_001937	693	CACCTAGAGAGCT	694	CAGTAGAGTCTCCACAG	695	TTCTTAGGAAGGATCTGACAGA	696	CACCTAGGAAGCTCTGCTTCCAGATCTTACGGAAGGCTG
DUSP1	NM_004417	697	AGACATCAAGCTCC	698	GACCAACACCTCTTCC	699	CGAGGCTATTGACCTTGA	700	AGACATCAAGCTCTTGTGTCTACGAGGGCTATTGACTTC
DUSP6	NM_001946	701	CATGCAAGGAGCTG	702	TGCTTCACTCACTACA	703	ICTACCTTATGCGCTTGA	704	CATGCAAGGAGTGGATCTGAGGAGCTTCAAGGCGCA
DVL1	NM_004421	705	TCGTGTCCCACTG	706	TCAGACTGTGTGCGG	707	CTTGGAGCAGCTGACACTT	708	TCGTGTCCCACTGCTGCTGCCCTTTGGAGCAGCTGCTG
DYNLL1	NM_0010374	709	CGCCGCTTACCTCA	710	GCTTGACTCAGCTC	711	ACCCACGTCAGTGAAGTCTC	712	GCCGCTACCTCACTACAGTGTGAGCACTCACTGAC
EBNA1B	NM_006824	713	TCGGGCGAGATGG	714	GTGCAAGGGGATTC	715	ACCA	716	TCGGGCGAGATGGACACTCCCGCTCTCGGATTCG
P2	NM_001397	717	ACACT	718	TCGGGAT	719	CG	720	GAGTGGGAATCGAATGAAATCCCTGTGAC
ECB1	NM_001397	717	TCGCTTGGGATCTG	718	GGACAGGAGCTTCA	719	TCACCTCTGATACCTTGC	720	ACCTTGGGATCTGCTCACTGAGCTGTGCGAGGATATC
EDN1	NM_001955	721	TGCCACTGGACA	722	TGGACTATGGGCTTC	723	CACCTCCGAGACCTTGTGCT	724	TGCCACTGGACATCATTTTGGGTGACACACTCCGAGC
EDNRA	NM_001957	725	TTTCTTCAAAATTTG	726	TTACACAATCCAACTA	727	CTTTTGGCTCAGGGCACTC	728	TTTCTTCAAAATTTGCTTCAAGATGGAAACCTTTGGC
EFNB2	NM_004093	729	TGACATTATCATC	730	GTAGTCCCGCTGAC	731	CGGACAGGCTTCTTCCGCT	732	TGACATTATCATCCCGCTAAGGACTTGGGACAGCT
EGF	NM_001963	733	CTTGCTTGTGCTCT	734	CTTCTC	735	CAC	736	CTTGCTTGTGCTCTGACAGAGGCTGCGGGGACTA
EGF1	NM_001964	737	GTACAGAT	738	TTATGACAAAT	739	AGGTTTAACTGTGAAATTTGTCAATAAGGGTGTG	740	AGGCTGTAAACTGTGTGAAATTTGTCAATAAGGGTGTG
EGF2C2	NM_0012154	745	GCATCTGTGGGCAAG	746	ATGTTTGGTGTGACTGG	747	CGGGTTCACATTGCGACACAG	748	GCATCTGTGGGCAAGATGAAGGAAGTACGTACCGGCTGTG
EGF2S3	NM_001415	749	CTGCTTCCCTGATT	750	GGTGGCAAGTGCCTG	751	TCGTGTGCTCAGCTTCCCA	752	CTGCTTCCCTGATTCAGTGAATCTGTGCTGTTCAGCC
EGF3H	NM_003756	753	CTCATTTCCAGGCC	754	GCCATTGAAGAGCTTG	755	CAGAAACATCAAGGAGTTTAC	756	CTCATTTCCAGGCCAGATAAACACTTACTGCCAGAAC
EGF4E	NM_001968	757	GATCTAAGATGGC	758	TTAGATTCCTGTTTCT	759	ACCAACCTTACTTCTTAATTC	760	GATCTAAGATGGCGACTGTGCGAAACCTGGAAACCACTCC
EGF5	NM_001969	761	GAATGGTGTCTCA	762	TCCAGGTATATGGCT	763	CCACTTGGACCCCGAATCTTG	764	GAATGGTGTCTCAGCTGCTTGTGATCAAGATATCGGGT
ELK4	NM_001973	765	GAITGGAGCAATG	766	AGTCATTTGGCGCTAG	767	ATAAACCACTTCAAGCTTGGT	768	GATGTGGAGAAATGGAGGGAAGATTAACCACTTCAAG
ENY2	NM_006209	769	CTTCTTCCAGCACTA	770	TCCCTGGAATAATTTGG	771	TAACCTTCTTGGGCAAGT	772	CTTCTTCCAGCACTAATCTTCAAGGCACTCACTGAGCAG
ENY2	NM_020189	773	CTCTTACAGAGTTG	774	CTCTTACAGAGTTG	775	CTGATCTTCCAGCCACT	776	CTCTAAGAGTTGCTGAGAGCTAAATTAATTTGAATGT
EPHA2	NM_004431	777	CGCTGTGTACCA	778	GTGGCGTGGCTGAA	779	TGGCGCGGATGAGATCACCG	780	CGCTGTGTACCAAGATGTGACCACTTGTGGCGCCCGATG

(continuación)

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cabecero directo	SEQ ID NO	Secuencia de cabecero inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de ampliación
EPH1A3	NM_005233	781	CAGTACGCTCAAG	782	TTCTGCTCCATATCCAG	783	TATTCACAAATCCAGCCCGA	784	CAGTACGCTCAAGCTGACACTATATACGTATATCCAA
EPH1B2	NM_004442	785	CAACACGACGAGCT	786	GTAAATGCTGTCCACG	787	CACCTGATGATGATGGACA	788	CAACACGACGCTCATCGGACGTGTCATCATGCA
EPH1B4	NM_004444	789	TGAACGGGGGTATC	790	AGTACCTCTCGGTG	791	CGTCCCATTTGAGCTGTGCA	792	CATTGAGCGCTGTCATGTCACCTGACGACGAGGT
ERBB2	NM_004448	793	CGGTGTGGAAGT	794	CCCTCTCGCAAGTGTCT	795	CAGACACATAGCACACTCGG	796	CGGTGTGGAAGTGCAGCAGGCTTGTGCCCGAAGT
ERBB3	NM_001982	797	CGGTATGTCATG	798	GAACGTAGACCCACT	799	CTCAAGGTGACTCCCTCT	800	CGGTATGTCATGCTGACATACACCTCAAGGTACT
ERBB4	NM_005235	801	CGGTCTTAATCA	802	CAAGGACATCGATC	803	GGCTCCAG	804	CGGTATGTCATGCTGAGGACCTCTTCTAGTGGGTC
ERCC1	NM_001983	805	GTCCAGGTGTGATG	806	CTCATAAAGT	807	AAITCTCCAG	808	TTTACGCTATATGCTGGGACAAAATTTATGAGGAT
EREG	NM_001452	809	TGCTAGGTAAAC	810	TGGAGCAAGTCTCT	811	CAGCAGGCTCTCAAGGAGCT	812	GTCCAGGTGATGTGAAAGATCTCCAGCAGGCTCTC
ERH	NM_004449	813	CCACACTAGGCT	814	CTCTCCGCAAGGTCTT	815	AGCCTATGCTCTTCTCATCT	816	CCAACTAGGCTCTCCACCAAGCCTATGCTCTTCA
ESR1	NM_000125	817	CGTGGTCCCTCT	818	GGCTAGTGGGCGCAT	819	CTGGAGATGCTGGAGCGCC	820	CGTGGTCCCTCTATGACCTGCTGCTGGAGATGCTG
ESR2	NM_001437	821	TGGTCCATCGCCA	822	TGTTCTAGCGATCTTG	823	ATCTGATGCGGAACCTCAA	824	TGCTTCCATCGCTAGTATCATCTGTATGCGGAACCT
ETV1	NM_004956	825	TCAAACAGAGGCC	826	AACTGCCAGAGCTGA	827	ATCGGGAAGGACCCACATAC	828	TCAAACAGAGGCCAGGAATGTATCGGGAAGGACCCA
ETV4	NM_001986	829	TCCAGTGTCTATG	830	ACTGTCCAAGGGCAC	831	CAGACAAATGCCATCAAGT	832	TCCAGTGTCTATGACCTCCCTCCAGCAAAATCCGATCA
EZH2	NM_004456	833	GGATACA	834	CACCGCAACACTCTCT	835	TCCTGACTTCTGTGTAGCTCA	836	TGGAACAGCGGAAGGATACAGCTCTGTGACATCTCTG
F2R	NM_001992	837	AAGGAGCAAAACCA	838	GCAGGGTCTTCAATGA	839	CCCGGGTCAACATCACTAC	840	AAGGAGCAAAACCACTCCAGGTGCCCGGGCTCAACATC
FAAH	NM_001441	841	GACAGCGTAGTGG	842	AGCTGAACATGGACT	843	TGCCCTTGTGTGACACCAAT	844	GACAGCGTAGTGGTGTGATGTGCTGAAGCTGCGAGGT
FABP5	NM_001444	845	GCATGATGCGAGAA	846	CTTTCCTTCCCAATCC	847	CCCTGATGCTGAACCAATGCA	848	GCCTGTGCTCTTGTGACACCAATGTCTTCCACAGTCCA
FADD	NM_003824	849	GTTCCTCGGAGAT	850	CTCCGGTCCCTGATGCT	851	AACGGCTCTGTGTGATGCT	852	ACAGATGTGCTATGTTGCTGACATCAGGAGTGGGAT
FAM107	NM_007177	853	AAGTCAGGGAAGAA	854	GTCTGGATCTACAGCT	855	AAITGCCACATGACACGCT	856	AAGTCAGGGAAGAACTTGGCGAGAAATTCCTCACTGA
FAM13C	NM_198215	857	ATCTCAAGGCGG	858	CTCTGGATACCAATG	859	TCCTGACTTCTCTGCTGCT	860	AATCTCAAGGCGGAGAGCGGGAGAGGCCACGGAAGA
FAM171	NM_177454	861	CCAGGAAGGAAGAA	862	GTGGTCTGCCCTCTCT	863	TGAAGATTTGAAGCTAATA	864	CCAGGAAGGAAGAAAGCAGTGTGGAAGATTTGAAGCT
FAM49B	NM_016623	865	AGATGCGAAGGCG	866	GTGGATTTGCTCTCT	867	TGGCAGCTCTCTCTGTATGA	868	AATACATCTCCCACTAAAGGAAGGCGACAGCCAC
FAM73A	NM_198549	869	TATTCAA	870	AGTGC	871	AAGACCTCATGCAAGTACTC	872	AGATGCGAAGGCGATCTTGGAGGACTTGCAGTATA
FAP	NM_004460	873	GTGGGCTCAGTGT	874	GACAGGACCGAAACA	875	AGCCACTGCAAACTACTCTG	876	TGAGAAAGGTCGCTATTCAGTACAGAGACTTATGC
FAS	NM_000043	877	GGATTGCTCAACA	878	GCATTAACACTTTTGT	879	TCGGACCTCTTACTCTCTG	880	TGAAGACCTCATGCGAGTACTACTTCCGCCACTGAG
FASLG	NM_000639	881	GCATTTGGGATT	882	GCATGTAAAGAGAAC	883	ACAACATCTGGTGGCTGT	884	GTGGGCTCAGTGGGTTACTGATGAACGAGTATGTT
FASN	NM_004104	885	GCCTCTCTGTTTC	886	CTCAGTGA	887	AACAAGAA	888	GCATTTGGGATTTTCTTCCATATGATTTCTTGTAC
FCGR3A	NM_000569	889	GTCTCAGTGGAA	890	AGGAATGACAGTACT	891	CCATGATCTTCAAGCAGG	892	AGGCACAGAGAATGTGTGTTTCTAGTGAAGGGTCTCT
FGF10	NM_004465	893	TCCTCCGTCCTGT	894	AGAGTTGGTGGCTC	895	ACACCATGCTCTGACCAAGG	896	GCCTCTCTGTTCTGACGGCTCCGCCCTTGTGATGCT
FGF17	NM_003867	897	GGTGGCTGTCTCT	898	TCTAGCAGGAGGAG	899	TCCTGGATCTCTCTCACTG	900	GGTGGCTGTCTCTCAAAATCTGCTCTCTGGAATCTCTCT
FGF5	NM_004464	901	GCATCGGTTTCCA	902	AACATATGCTCTCTG	903	CCATCGACTTGGCTATCTCG	904	GCATCGGTTTCTCTATCTGCAATCTCTCTGGAATGCA
FGF6	NM_020996	905	GGGCAATTAATTC	906	CCGGGACATAGTGA	907	CATCCACTTGGCTCTCAGG	908	GGGCAATTAATCTTGACCACTGCTGCTGAGAGGCAAG
FGF7	NM_002009	909	CCAGAGCAAAATGG	910	TCCCTCTCTTCCATGT	911	CAC	912	TGGATGTGGGCTGCAAGAACTGTTCACTAT
FGFR2	NM_000141	913	GAGGAGCTGTGG	914	GAGTGAAGATTCGAT	915	GAAG	916	CCAGAGCAAAATGGCTACAAATGTGAAGCTTGTTCAGC
FGFR4	NM_002011	917	CTGGCTTAAGGAT	918	ACGAGACTCCAGTGC	919	GCAGTTC	920	CCAGAGCAAAATGGCTACAAAGAGATTTATGATGGA
			GGACAGG		TGATG		ATT		CCGCAATTGAGGCAATTCGGGCTGCGGCCATCAGCAGT

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cebador directo	SEQ ID NO	Secuencia de cebador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
TKBP5	NM_004117	921	CCCACAGTAGAGG	922	GGTCTTGCGTTTCACG	923	ICTCCCGCAGTTCACAGCAG	924	CCACAGTAGAGGGGTCTCATGTCTCCCAAGTTCAC
FLNA	NM_001456	925	GAACTTCGCGTGG	926	GATGACACCCTTGCC	927	TACCAGGCCCATAGCATGG	928	GAACTTCGGTGGACACTCCGGGTGCAGTGTCTAT
FLNC	NM_001458	929	CAGGACAATGGTG	930	TGATGGTGTACTCG	931	ATGTGCTGTCAAGTACCTGC	932	CAGGACAATGGTGAATGGCTCATGTGGTGTCAAGTAC
FLT1	NM_002019	933	GGCTCTGTAATCT	934	TCCACAGCAATAAGT	935	CTACAGCAACAAGAGGAC	936	GGCTCTGTAATCTATCTTTGACAAAATCTACAGCAC
FLT4	NM_002020	937	ACCAAGAAGCTGA	938	CTTGAAGCTGTAGT	939	AGCCUCGTGACCATGGAGA	940	GAAAGAAGCTTAGAGAACCTTGKCTGAGCCGCTGA
FNI	NM_002026	941	GGAAGTAGCAGAC	942	ACACGGTAGCCGGT	943	ACTCTAGGCGGTGTCCACA	944	GGAAGTAGCAGACAGCAAGGTGACCATCATGTGGAC
FOX	NM_005252	945	CGAGCCCTTTGAT	946	GGAGCGGGCTGTCTC	947	ITCCAGCATCATCCAGGCC	948	CGAGCCCTTTGATGACTTCTGTGTCTCCAGCATATCC
			GATCTCT		AGA		AG		AGGCCAGCTGGCTCTGAGACAGCCCGCTCC
FOXO1	NM_002015	949	GTAAGCACCATGC	950	GGGGCAGAGGCACCT	951	TATGAACCGCTTGACCCAAG	952	GTAAAGCTAGCCCTCCACACTTCGGGTATGAACCCG
FOXP3	NM_014069	953	CTGTTTGTCTGTCCG	954	GTGGAGGAATCTTGG	955	TGTTTCCATGGCTACCCAC	956	CTGTTTGTCTGTCCGGAGGACCTGTGGGTAGGCAT
FOXQ1	NM_033260	957	TGTTTTGTGTCAA	958	TGGAAGAGTTCTCTTC	959	TGATTATGTCTCTCTCTC	960	TGTTTTGTGTCAACTTCCATTGATTATGTCTCTCTC
FSB1	NM_024333	961	AGGCTCTCTGTTC	962	TGTGTGAACCTGGTIC	963	CGCACAAACAAGTGTGCA	964	AGGCTCTCTGTCTCTACAAATGTCGCGCCGACCAACA
FYN	NM_020337	965	GAAAGCAGATAC	966	CTCTCAGACACCAC	967	CTGAAGCAGACAGCTTGGT	968	GAAAGCAGATATGAAAGTGAAGTGAAGCAGACAAAG
GAPD	NM_000402	969	AATCTGCTGTGG	970	CGAGATGTGTCTGGT	971	CCAGCTCAGTGCACATTGA	972	AATCTGCTGTGGCTTGTCCGCGACCTCATGTGCCA
GABRG2	NM_198904	973	CCACTGTCTCTGAC	974	GAGATCTCATCTGCTGT	975	CTCAGCACCAATTGCCCGGAA	976	CCACTGTCTGACAAATGAACACCCTCAGCACATTCG
			AATGACC		GACAT		AT		CCGGAATGCTCTCCCAAGGCTCTCTATGTACAGC
GADD45	NM_001924	977	ATGTGCTGTGACGA	978	CGGCGCAAAAAACA	979	ITCATCTCAATGGGAAGGATC	980	GTGCTGTGTGACGAATCCACATCTATCTCTAATGGAA
GAD45	NM_015675	981	ACCTCTGACAA	982	IGKGAGTCAATGGT	983	IGKGAGTCAATGGTLAGAGA	984	ACCTCTGACAAAGCACACTTGGAGTATGGAGCT
GDF15	NM_001864	985	CGCTCCAGACCTA	986	ACAGTGGGAAGGCTCA	987	IGTATGCCAAAGACTGCCAC	988	CGCTCCAGACCTATGATGATCTGTTTATGACCAAGACTG
GHR	NM_000163	989	CCACCTCCAGACAG	990	GTGCTGTGCTGTAG	991	CGTGCTCAAGCTCTCTGAGT	992	CCACTCCACAGCTATGAGGCTATCCGCTGCTCAG
GNTFAB	NM_024312	993	GGATTCACATGC	994	GTCTTGACATAACAAT	995	CCCTGCTCAGATGCTCACA	996	GGATTCACATGCGGGAAAGTCCCTGTCTACATGCTCTC
GNRH1	NM_000825	997	AAGGGCTAAATCC	998	CTGGATCTCTGTGGCT	999	TCCTGTCTCTACTGTCTCT	1000	AAGGGCTAAATCCAGGTGTGAGCGGTATCTAATGATG
			AGGTGTG		GGT		GCCA		TGCTGTCTCTACTGTCTCTGCTGCTGTGTGTGTGT
GPM6B	NM_0010019	1001	ATGTGCTTGTGAGT	1002	TGTAGAACATAAACA	1003	CGCTAGAAACCAACAACAC	1004	ATGTGCTTGTGAGTGGCTGTGCTGTGCTGTGTGTGT
	94		GGCCT		CGGGCA		CCAG		CTCAGCGGTGCCGCTGTATGTCTACA
GPNMB	NM_0010053	1005	CAGGCTCGCCTTT	1006	TGACAAATATGGCCA	1007	CAAACAGTGCCCTGATCTCC	1008	CAGCTCTGCTTGAAGGATGGCAACAGAGTGCCTCGA
	40		AAGGAT		AGAC		GTGG		TCCTCGTGGCTGTGGCATAATGTGCA
GPR68	NM_003485	1009	CAAGGACCAAGATC	1010	GGTAGGGCAGGAAGC	1011	CTCAGCACCTGGTGGTCACTT	1012	CAAGGACCAAGATCCAGCGGTCTGGTGTCTCAGCACCTG
GPST1	NM_004127	1013	AGTACAGCAGGC	1014	CGAGCTCAGGGAAGT	1015	CTCTGCTGGCTTCTCTTG	1016	AGTACAGCAGGCTGTGCTAAGTGCCTCTGCTGGCTT
GRB7	NM_005310	1017	CATCTGCATCCA	1018	GGCCACACAGGATATT	1019	CTCCCAACCTCTTGAGAAGTGT	1020	CATCTGCATCTATCTTGTGGGCTCTCCACCTCTTG
GREM1	NM_013372	1021	GTGTGGGCAAGGA	1022	GACCTGATTTGGCT	1023	ITCCACCTCTCTTCTCAT	1024	GTGTGGGCAAGGACAGCAGGATAGTGGTGGAGAA
GSK3B	NM_002093	1025	GACAAAGGACGGCA	1026	TTGTGGCTGTCTCTGG	1027	CCAGGAGTTGCAACACTGT	1028	GACAAAGGACGGCAGCAGGTGTGACACAGTGGTGGCA
			CTTCTGTCTAAGCG		GGCTCAAGGCCCTTGC		ACCCAGCCAATCGGGATCGG		CTTCTGTCTAAGCGTACATCGAGCAGGACCCAGCA
GSN	NM_000177	1029	ATGACTATGAG	1030	ITTCAC	1031	CTCAGCCTGCTCTTCTCTCT	1032	CTTCTGTCTAAGCGTACATCGAGTGGTGAAGC
			GGACTATGAGAA		GGCCAGCTTGAATT		TCAGCCTGCTCTCTGTCA		AAGCTATGAGAAAGAGTACACATCGGGGAGCC
GSTM1	NM_000561	1033	AAGAAGTACACGA	1034	ITTTCA	1035	FAATCAGGAG	1036	TCCTGATTATGACAGAGCCAGTGGCTGAATGAAAA
GSTM2	NM_000848	1037	CTGAGGCACATCC	1038	CGAAGAACCATGGC	1039	CTGAAGCTCTACTGACAGT	1040	CTGAGGCACCTCTGAAATGTGAAGTCTCTACAC
HDAC1	NM_004964	1041	CAAGTACACAGT	1042	GCATTGCTGTACTCG	1043	ITCTTGGCTCTCATCCGTC	1044	CAAGTACACAGTACATCTAAATCTTGTGCG
			GAAGACTACATTA		ACATGTT		AGA		TCCTATCGTCCAGATAACATGTCTGGATACAGCAAG
			AACAGGCAGTCA		CTCTGCTTCTGTCAT		CCCCCTGAAGCTCTTCTCT		AACAGGCAGTCACTCTGAGGAAGCAGAGGAAGGC
HDAC9	NM_178423	1045	CCTTGAG	1046	CTCTGCTTCTGTCAT	1047	CCCCCTGAAGCTCTTCTCT	1048	CTCAGGGGACACAGGCTGTCAGGAGACAGAG
			CTTAGG		CGC		GCTT		PTCAGGTTGCCCTCAACTCTATGTCTGAGCAGCT
HGD	NM_000187	1049	CTTAGGCTGCC	1050	TTATTTGGTCTCCGTTG	1051	CTGAGCAGCTCTCAGCATG	1052	CTCAGGTTGCCCTCAACTCTATGTCTGAGCAGCT
HIP1	NM_005338	1053	CTCAGAGCCCCAC	1054	GGGTTTCCCTGCCAT	1055	CGACTCAGTACCGAGGCC	1056	CTCAGAGCCCCACCTGAGCTTGGCAGCTCACTAGACC
HIP1P3	NM_003609	1057	GGATGAGGAAGAAG	1058	TCCCTAGCTGACTTTC	1059	CCATTGCTCTGGTCTGTGG	1060	GGATGAGGAAGAAGGGGATTTGGAAACCCAGAAATCAG
HLK1	NM_000188	1061	TACGCACAGAGGC	1062	GAGAGAAGTGTGGA	1063	TAAGAGTCCGGGATCCCGAG	1064	TACGCACAGAGGCAAGCAGCTAAGATCTCGGATCC
HLA-G	NM_002127	1065	CTATCCCATCAT	1066	CGCGAGCTCCAGTGA	1067	CTGCAAGGACAACAGGCC	1068	CTCGCGGCTCTACACAAAGTGAAGTGAATCTGACCTC
HILF	NM_002126	1069	CACCTCTCAGGTG	1070	GGTACTCTAGGAGCAG	1071	TAAGTGAATCTGCTCTCAGG	1072	CACCTCTCAGGTGTCTTGAGATTAAGTGAATCTGACCTC
HNF1B	NM_000458	1073	TCGGAAGCATCTCA	1074	CGTACCAAGACCCAGAAG	1075	CCCTTATGAAGACCCAGAAG	1076	TCGGAAGCATCTCAACAAAGGCCACCTCTTGAAGACC
HPST1	NM_000195	1077	ITTCGATAAGATGAT	1078	ITTCGATAAGATGAT	1079	CAGTACCAAGCCCAAGTGC	1080	CGGGAAGTGTATGTGTCTCAAGTCACTGTGTGAAGT
HRAS	NM_005343	1081	GGACGAATACGAC	1082	GCACGTCTCCCCATC	1083	ACCACCTGCTTCCGGTAGGA	1084	GGACGAATACGAGCACTATAGAGGATTTCTACCG

[illegible]

(continuación)

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cebador directo	SEQ ID NO	Secuencia de cebador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
ILK	NM_0010147	1225	CTCAGCATTTTCTCTC GACATCC	1226	AGGAGCGAGGTGGGAGA CTGG	1227	ATGTGCTCCAGTGCTAGGT GCCT	1228	CTCAGGATTTTCTGCATCCAAATGTGCTCCAGTGCG TAGTGCTCTGCCAGCTTCCACCTGCTCTCT
IMMT	NM_006839	1229	CTGGCTATGRCAG CCTACAGCAAGCTAT	1230	GCCTTTCTGGCTTCTCT CATCTCTGAGTGTCTTG	1231	CAACTGCATGCTCTGAAACA CCAGCTGCACTTTGTGTCTCA	1232	CTGCTATGCGAGACTCAGAGGAAATCGAACAGGCTGT CCTACAGCAAGTGTACAGGAATACAGTGTACGACAAAG
INBIA	NM_002192	1233	GTGGCCGAGGCAAT CTGTCAATATGGCC	1234	GTGGAGTGTGTGATGT CAGATTTCCAGCAGCC	1235	AGTCTCGGAGCTCTCAGCTGT TGAGAAGACATTCACACCA	1236	GTGCTCGAGGCCATATAGCGAGGCCAGCTCGGGTGTCTC CTGTCAATGTGCCCATGCTGTGAGAGACATTCACCA
ITGAI	NM_002195	1241	GCCTTCTCTGGAG CCATGATCTTCAC	1242	CCCTGAGATAAATGAC GAAGCTTTGTAGCCG	1243	TTGCTGGACAGCCCTGGGTAC CAGCTCAGACCTCGCTTAGC	1244	GCCTTCTGGAGATGTGCTCTATATGCTGGACAGC CCATGATCTCACTCTGCTGGTGGACTATACATCTCA
ITGA3	NM_002204	1245	CAAGCCTTCAGTG AACGCTTCAGCT	1246	GTCTCCCGGGATTC GTCTTCCACAGTTC	1247	CGATCTGCTATGTTAAATC TCGTAGCCCTTGCTCTATC	1248	CAACGCTTCAGTGATCAATCCGGGGGCTATTCACG AGGCGAGCCCTACATATACAGACAAGAGCCGGATA
ITGA5	NM_002205	1253	GAGCCAGCCCTAC CAGTGACAACACAG	1254	GTCTCCCGGGATTC GTCTTCCACAGTTC	1255	CGATCTGCTATGTTAAATC TCGTAGCCCTTGCTCTATC	1256	AGGCGAGCCCTACATATACAGACAAGAGCCGGATA CAGTGACAACAGCCCTTCCAAACCCAAAGAAATCCCA
ITGA6	NM_002210	1261	CAGTGACAACACAG GATATGATTTGGTTC	1262	GTCTCCCGGGATTC GTCTTCCACAGTTC	1263	CGATCTGCTATGTTAAATC TCGTAGCCCTTGCTCTATC	1264	GATATGATTTGGTGTCTTGTGTGCTAGCCAGGACCC TGCCCATCTCGGATGATGTGGATGTGGGAAATGGA
ITGA7	NM_002206	1265	GTGCTCTTG GATGCTTTGGAT	1266	AGCAATTCATTTCCC ACCAT	1267	CAGCCAGGACCTGGCCATCC CAACTGAAAGCCCTGACGTT	1268	TGCCCATCTCGGATGATGTGGATGTGGGAAATGGA GAGCTGTGGTATCCCATCTCACTCAACTGAAAGGCTT
ITGAD	NM_005353	1269	ACGGGAGCCCTTA CATGAC	1270	ACTGTCAGGATGCC CTTAAAGCTCTTTAC	1271	CAACTGAAAGCCCTGACGTT GCGGTGAC	1272	ACGGGAGCCCTACATGACGAAATACCTGCAACC GTATGCTGCTGACAGATATGAGTCAGTGAAGAGGCTT
ITGB3	NM_000212	1273	CAAGGTGRCCTCA CTGGTAAAGATGA	1274	GGCGACACCTTCATC GGTGAACATCATGAC	1275	CACCAACCTGTACCCGTAT TGTATGTTTCTACAAAC	1276	CAAGGTGRCCTCAGTGGAGCTCACCACCTGTACCC TGTGAAAGATGACAGGAGGCTGTGCTATGTTCTTA
ITGB4	NM_000213	1277	CAAGGTGRCCTCA CTGGTAAAGATGA	1278	GGCGACACCTTCATC GGTGAACATCATGAC	1279	CACCAACCTGTACCCGTAT TGTATGTTTCTACAAAC	1280	CAAGGTGRCCTCAGTGGAGCTCACCACCTGTACCC TGTGAAAGATGACAGGAGGCTGTGCTATGTTCTTA
ITGB5	NM_002213	1281	CAAGGTGRCCTCA CTGGTAAAGATGA	1282	GGCGACACCTTCATC GGTGAACATCATGAC	1283	CACCAACCTGTACCCGTAT TGTATGTTTCTACAAAC	1284	CAAGGTGRCCTCAGTGGAGCTCACCACCTGTACCC TGTGAAAGATGACAGGAGGCTGTGCTATGTTCTTA
ITPR1	NM_002222	1285	GAGGAGGTGTGGG TGGCAATGCTGTC	1286	GTATCCCATGTTCCG ATGGAGCTTGGGCTCA	1287	CCATCTACGGAACGAGCT TCCAGGCTCTGGAATCTCA	1288	GAGGAGGTGTGGGTTGCTCCGCTTCCATCTCAACGGA TTCCTATCTGHTGAGTCCGCTGCTGAGATCTGAGA
ITPR3	NM_002224	1289	TAACATGAGATGA CTGATGAGATGA	1290	ATGGAGCTTGGGCTCA CTGATGAGATGA	1291	ATGGAGCTTGGGCTCA CTGATGAGATGA	1292	TAACATGAGATGAATGGAGCCAGCCAGCTCTCAC TTCCTATCTGHTGAGTCCGCTGCTGAGATCTGAGA
ITSN1	NM_003024	1293	TAACATGAGATGA CTGATGAGATGA	1294	ATGGAGCTTGGGCTCA CTGATGAGATGA	1295	ATGGAGCTTGGGCTCA CTGATGAGATGA	1296	TAACATGAGATGAATGGAGCCAGCCAGCTCTCAC TTCCTATCTGHTGAGTCCGCTGCTGAGATCTGAGA
JAG1	NM_000214	1297	TGGCTTACACTGC GACTGCAAGAATG	1298	CTATAGCTGTGAGAT TAGCCATAAGGTCG	1299	ACTGATTTCCAGCCAAC CTATGACGATGCCCTCAACG	1300	TGGCTTACACTGCATGGCAATGATGTTCTGTGGTTGGCT CCCTAACGCTCTGTTCTCCCTCCAGGAGAGGAGCTT
JUN	NM_002228	1301	GAAACGA CTGTGAGCTGCTG	1302	TAGCCATAAGGTCG ATGGGCTGCTGTA	1303	CTATGACGATGCCCTCAACG CCTC	1304	GACTGCAAGAATGGAACAGCACTTCTATGACGATGC CTCTAACGCTCTGTTCTCCCTCCAGGAGAGGAGCTT
JUNB	NM_002229	1305	CTGTGAGCTGCTG TGTGCTATTCATCC	1306	ATGGGCTGCTGTA GGGCAATGAGGAGG	1307	CAAGGAGACAGGCTTCTGAA TTATACATTCACATGAGACG	1308	CTCTGAGCTGCTGCTTGGGCTCAAGGAGACAGGCTT TGTGCTATTCATCCCTACCTCTGGGAAATATACATCTCA
KCN2	NM_021614	1309	AGCAGTTACTGCG CGGCAAGAAGAGAG	1310	TGGAGACTGTGAGCAG CTGTAGAGCCGCTTCA	1311	CAAGGAGACAGGCTTCTGAA TTATACATTCACATGAGACG	1312	TGTGCTATTCATCCCTACCTCTGGGAAATATACATCTCA AGCAGTTACTGCGAAGAGGAGAAAGGAGCCCTGGCC
KCTD12	NM_138444	1313	AGCAGTTACTGCG CGGCAAGAAGAGAG	1314	TGGAGACTGTGAGCAG CTGTAGAGCCGCTTCA	1315	CAAGGAGACAGGCTTCTGAA TTATACATTCACATGAGACG	1316	TGTGCTATTCATCCCTACCTCTGGGAAATATACATCTCA AGCAGTTACTGCGAAGAGGAGAAAGGAGCCCTGGCC
KHPRBS	NM_006558	1317	CGGCAAGAAGAGAG CAGACACACAGCTC	1318	CTGTAGAGCCGCTTCA AACATTTGAGCCGCTT	1319	CAAGGAGACAGGCTTCTGAA TTATACATTCACATGAGACG	1320	CGGCAAGAAGAGTGGAGCTAACTAACAGACACAGGCG CAGACACACAGCTCTGAGGCCAGTTAATCATCCCCAG
KIAA019	NM_014846	1321	CAGACACACAGCTC CCGTGGGACATGG	1322	AACATTTGAGCCGCTT GAAGCAAGTCCGCTCT	1323	CAAGGAGACAGGCTTCTGAA TTATACATTCACATGAGACG	1324	CAGACACACAGCTCTGAGGCCAGTTAATCATCCCCAG CCGTGGGACATGGAGTGTGCTTCCGCTAGTGAATCTT
KIAA024	NM_014734	1325	CCGTGGGACATGG						
KH4A	NM_012310	1329	AGAGCTGTGCTCC GAGGCAACTGCTT	1330	GCTGTGCTTGTGCTGTT GATGGCTTAATTA	1331	CAGGTGACGAAACTTGAAG TTACAGGCGACAGTCAATGGCC	1332	AGAGCTGTGCTCTCTCCAAAATACAGAGTTCAGCAAACT GAGGCAACTGCTTATGGCTTAATTAAGTTCAGATGCGTGC GCCATGACTGCTGCTTCAACATGAGCTTCCAGCCGATGT
KIT	NM_000222	1333	GATGGCTTAATTA						
KLC1	NM_182923	1337	AGTGGCTACGGGA CAGCAGACCCGCTC	1338	TGAGCCACAGACTGC GCCTTAGGCAGGTCT	1339	CAACACGCGACGAGAAACTG AGTACTCTCTCCAGAGACGCG	1340	AGTGGCTACGGGATGAACTGGGCCAACACGCGAGCAGA CAGCAGACCCGCTACTCTCTGGGCTGCTGCTCTCTGG
KLF6	NM_001300	1341	CACGAGACCCGCTC AACACAGCCCAAT	1342	GCCTTAGGCAGGTCT TGAAG	1343	AGTACTCTCTCCAGAGACGCG CTTG	1344	CACGAGACCCGCTACTCTCTGGGCTGCTGCTCTCTGG CACACCCCTGGCTTCAACATGAGCTTCTCTGG
KLK1	NM_002257	1345	TTGTGTA						
KI K10	NM_002776	1349	GCCCAGAGGGCTCC CACCCCGGCTTCA	1350	CAGAGGTTTGAACAG CATCTTCAACAGCAT	1351	GCCTTCTCTCTCCAGTGGC CTCTCCCAACAAAGACCACTC	1352	GCCCAGAGGGCTCCATGGTCTATCTCTCTCTCTCCAG CACCCCGGCTTCAACAAAGCCCTCCCAACAAAGAC
KI K11	NM_006853	1353	CACCCCGGCTTCA CCCTCTAAATGTT	1354	CATCTTCAACAGCAT CTCATCTCTTGGCTC	1355	GCCTTCTCTCTCCAGTGGC CTCTCCCAACAAAGACCACTC	1356	CACCCCGGCTTCAACAAAGCCCTCCCAACAAAGAC CCCTCTAAATGTTGCT

(continuación)

(continuación)

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cebador directo	SEQ ID NO	Secuencia de cebador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
MIK67	NM_002417	1549	GATTCG ACCAGGG	1550	TCCAAGTGGCTCTG	1551	CCACCTCTCTTGGAACACC	1552	GATTGCAC CAGGAGAGACACGAGGGAGGGTGTTC AAG
MLX1P	NM_014938	1553	TGCTTAGCTGGCA	1554	CAGGCTACTCTCCAT	1555	CATGAGATGCGCAGGAGACC	1556	TGCTTAGCTGGCATGTGGCCGCATGAGATGCGCAGGA
MNP11	NM_005940	1557	CTGGAGGCTGCA	1558	TACAAATGGCTTTGGA	1559	ATCTCTCTGGAAGGCCCTTTTC	1560	CTTGGAGGCTGCAACATACCTCAATCTCTGTCCCAGG
MM2P	NM_004530	1561	CAGCCAGAAGCGG	1562	AGACACCATCACCTG	1563	AAGTCCGAATCTCTGCTCC	1564	CCGATCTCTCTGAAGGCCCTTTTGGCAGCATGCTAT
MM7P	NM_002423	1565	GGATGGTAGCAGT	1566	GGAAATGCCATACAC	1567	AACTTGGC	1568	GGATGGTAGCAGTAGGATTAACCTTCTGTATGCT
MM9P	NM_004994	1569	GAGAACCAATCTC	1570	CACCCGATGTGTAACT	1571	ACAGATATCTCTGCGCAGC	1572	GCACCTCATGAAACTTGGC CATTTCTTTGGGATATGGGAC
MPPH2	NM_001584	1573	CTGACCAACCCCTC	1574	AGGCAATATGAGGCT	1575	ATAATGACCTTGAACCCAC	1576	CCGACCAACCTCTCAATATATATATGACCTTCTCAACAC
MRC1	NM_002438	1577	CTTGACCTACAGGA	1578	GGACTGGGTCACCTC	1579	CCAACCGCTTGTGAAGATCA	1580	CTTGACCTACAGCACTGGATATGAGCTTATACAGTCTG
MRP1.13	NM_014078	1581	TCCGGTTCCTCTCG	1582	GTGGAAAACTGCGG	1583	GGCTGGAAATATGTCTCTC	1584	TCCGGTTCCTCTGTTTAGGTCGGCTGGGAAATATGAT
MSH2	NM_000251	1585	GATTCAGAAATGA	1586	TCCTTGGCAAGTCGGT	1587	CAGAAGATTTACTCTGTCG	1588	TGATCAGAAATGAGCGCAGATTTTACAGAAGATTAT
MSH3	NM_002439	1589	TGATTAACCATAT	1590	CTTGTGAAATGCCA	1591	TCCAAATGTGCGCTCTCTCT	1592	GATTACCAATCATGGCTCAGATTTGGCTCTCTATGTCTC
MSH6	NM_000179	1593	TCTATTTGGGGAT	1594	CAAAATGGGAGTGGT	1595	CCGTTACCAAGCTGGGAAATTC	1596	TCTATTTGGGGATTTGGTAGGAAACCGTTTACCAGCTGG
MTA1	NM_004689	1597	CCGCCCTCACCTG	1598	GGATAAAGTTAGCCG	1599	CCCAGTGTCCGCCAAGGAGC	1600	CCGCCCTCACCTGCGAGAAACCGCGCTCTTGGCGG
MTFN	NM_145808	1601	AAGAGA	1602	CAGCAGAGAAATTC	1603	AGGCTGCCACAAATCTGCTG	1604	ACACTGGGGAGGAGAGGAAAGACCGCGGCTAACTT
MTSS1	NM_014751	1605	ITCGACAAGTCT	1606	CTTGGAAACATCCGTC	1607	CCAAGAAACAGCGACATCA	1608	ITTCACAAGTCTCTCCACCATCTTCCAAGAAACAGCGAC
MUC1	NM_002456	1609	GGCCAGGATCTGT	1610	CTCCACGTCTGGAC	1611	CTCTGGCCTTCCGAGAAGGT	1612	GGCCAGGATCTGTGTGGTACAAATGACTCTGGCTTT
MVP	NM_017458	1613	ACGAGAACGAGGG	1614	CGATGTAGGTGCTTC	1615	CGCACTTTCCGGGCTTTGAC	1616	CCGAGAAGGTACCATAATGTGTCACGACGCTGGAG
MYBL2	NM_002466	1617	CATCTATGT	1618	CAATCAC	1619	CAGCAATGTCTGTCTCTCCCT	1620	CCGGAAGGTGGCGCTGTGATTGGAGAGCACTACA
MYBP1	NM_002465	1621	AGATG	1622	ITTCAGTGATTC	1623	AAATTTGCAAGCTCAGCTCC	1624	GATTCCTGAGGAATCTGTACTCTTGGAAATTTGTCAA
MYC	NM_002467	1625	TCCCTCCACTCGG	1626	CGGTTGTGTGATGCT	1627	ITCGACACTGTCCAATTGA	1628	TCCCTCCACTCGGAAGGACTATCTCTGCTGCCAAGAG
MYLK3	NM_182493	1629	CACCTGACTGAGC	1630	GTGTAGTGTGGTG	1631	CACACCTCACAGATCTGKC	1632	CACTTGACTGAGCTGTGGTGCTGTCTGTCTACACAGGC
MYO6	NM_004999	1633	AAGCAGTCTGGA	1634	GATGAGCTCGGCTC	1635	CAATCTCAGGGCCAGCTCC	1636	AGATCTGTGAGGGTGTGCATTACTCTGCACCAAGCAT
NCAM1	NM_000615	1637	TAGTTCCTCAGCTG	1638	CAGCCTGTGCTCTGACG	1639	CTCAGCCTCGTGCATCTTAT	1640	AAGCAGTCTCTGAGCAGGAGCGCAGGACCGCGGAGC
NCAM3	NM_015261	1641	TCGTGTCTTAGAC	1642	CTCCAGCAGTGTGTC	1643	CTACTGTCCGATGCAAGGCA	1644	TAGTTGCTTAGCAAGGCGCTCATCTCTGCCGACGAA
NCOR1	NM_006311	1645	AACCGTTACAGCC	1646	TCGGAGAGAGACCTT	1647	CCAGGCTCAGTCTGTGTCATC	1648	AACCGTTACAGCCAGAAATCCAGGCTCAGTCTGTCC
NCOR2	NM_006312	1649	CGTCACTACGAA	1650	GAGCAGCTGGGTACA	1651	CTTCATAGGACAAAGACGTGG	1652	CGTCACTACGAGGCAAGAAGGGCCACCTCTTGTC
NDRG1	NM_006096	1653	AGGGCAACATCTC	1654	CAGTGTCTCTACTCT	1655	CTGCAAGGACACTATCATCA	1656	AGGGCAACATCTCACAGCTGCTCTGGCTGTGTGATG
NDUF5	NM_004552	1657	AGAAGAGTCAAGG	1658	AGGCCGAACCTTTTC	1659	TGTCCAAGAAAGGCAATGGCT	1660	AGAAGAGTCAAGGGCCACGACATCGGTAGCTCATGC
NEK2	NM_002497	1661	GTGAGGCAGCGCG	1662	TGCCAATGGTGTACA	1663	TGCTTCCCGGGCTGAGGAC	1664	GTGAGGCAGCGGACTCTGGCGACTTGGCCGGCCATG
NETO2	NM_018092	1665	CCAGGCGACCATTA	1666	AACGTTAAATCAAGG	1667	AGCCAAACCTTTTCTCCCAT	1668	CCAGGCGCATATACTGTTTCCGACAGCAACCTCTTT
NEXN	NM_144573	1669	AGGAGGAGGAGGA	1670	GAGCTCTGATCTG	1671	TCATCTTCAGCAGTGGAGCC	1672	AGGAGGAGGAAAGTGGTAGCATCATGAATGCTCTCA
NFAT5	NM_006599	1673	CTGAACCCCTCTC	1674	AGGAACAGATGGCGA	1675	CGAATCAGTCCCGGTGGA	1676	CTGAACCCCTCTCTTGCTTACCGAGAAATCAGTCCCG
NFATC2	NM_173091	1677	CAGTCAAGGTACAG	1678	CTTTGGCTCTGGGCAT	1679	CGGTTCTTACCCTCACAGTCT	1680	CTGCAAGGTCAAGAGGCTGAGGCCCGGGTGTCTACCC
NFKB1	NM_002998	1681	CAGACCAAGGAGA	1682	AGCTGCCAGTGTCTAT	1683	AAGCTGTAAACATGAGCCGC	1684	CAGACCAAGGAGATGGACATCAGCTGGTGTGGCGCTC
NFKBIA	NM_020519	1685	CTACTGGACGAGC	1686	CGTGTCTTCTATGGAGTCCA	1687	CTGCTTCTTATGGAGTCCG	1688	CTACTGGACCGCCACGACAGCACTGGCTGGACCTC
NMF1	NM_000769	1689	CCAACCTTGCAGA	1690	ATGATAAATGTTCTCG	1691	CTTGGGACCAATCCGTGGAGA	1692	CCAACCTTGCAGCTTCAAGCTTGGGACCATCTCGTG

(continuación)

[illegible]

(continuación)

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cebador directo	SEQ ID NO	Secuencia de cebador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
PLA2G7	NM_005084	1845	CTTGGCTGTGGCTT	1846	TGACCATATGCTGATG	1847	TGGCAATACATAAATCTCTGT	1848	CTTGGCTGTGGTTTATATCTTTTGTACTGGCAATACATA
PLA2U	NM_002658	1849	GTTGATGTGCTT	1850	CTCGGATCTCAGGGT	1851	AAGCCAGGCGTCTACACGAG	1852	GTTGATGTGCCCTGGAAGCAAGCCAGGCGTCTACA
PLA1R	NM_002659	1853	CCCATGGATGCTC	1854	CCGGTGGCTACCAGA	1855	CATTAGACTGCGGAGGCCCA	1856	CCCATGGATGCTCTCTGAAGAGACTTTCTCATTTGA
PLG	NM_000301	1857	GGCAAAATTTCCA	1858	ATGTATCCAATGAGCG	1859	TGCACGGCTTGGGACTCTCA	1860	GGCAAAATTTCCAAGACCATGCTTGGACTGGAATGC
PLK1	NM_005030	1861	AATGAATACAGTA	1862	TGTCTGAAGCATCTTC	1863	AACCCGTGGGCGGCTCC	1864	AATGAATACAGTATTTCCCAAGCAATCAACCCGTG
			TTCCCAAGCAGCAT		TGGATGA				GCCGCTCTCTCATCCCAAGCATGCTTTCAGACA
PLOD2	NM_000935	1865	CAGGGAGGTGGTT	1866	TCCTCCAGGATGCAT	1867	TCAGGCTTTTCGTGGTGAC	1868	CAGGGAGGTGGTTGCGTCAAAATTTCTAAGGTACAAATTC
PLP2	NM_002668	1869	GCATGATCTGCTTCA	1870	GCAGCAAGGATCAATC	1871	ACACAGGCTACTCTCTCT	1872	TCATTTAGTCTACCAAGCAAAAGGCTGGAGGCTTACTATG
PNL1PRP	NM_005396	1873	TGGAGAAGGTGAA	1874	CACGGCTTGGGTGTA	1875	ACCCGTGGCTCTCAGTCCACA	1876	TGGAGAAGGTGAAACTGCATCTCTGTGGGACTGGAGGC
POSTN	NM_006475	1877	TGGGCCCAATTAG	1878	TCACGATGCCACAGA	1879	ITCTCCATCTGGCTCTAGAC	1880	TGGGCCCAATTAGCTTTGGCATCTGCTCTGAGGCCA
PPAP2B	NM_003713	1881	ACAAGCACCATTCC	1882	CACGAAGAANAAGTAT	1883	ACAAGGCTCTTTTGAGCAAA	1884	ACAAGCACCATTCTAGTATGTTCTTGGCAGGATTTCG
PPFAS3	NM_003660	1885	CTTGGAGCTCCGT	1886	AGCCACATAGGAGAT	1887	CACCCACTTACCTCTTGCT	1888	CTTGGAGCTCCGTACTCTCAGCACCCACTTACCT
PPP1R12	NM_002480	1889	CGGCAAGGGGTG	1890	TGCTTGGCATCTCTA	1891	CCGTCTCTTCTCTTTTCGAG	1892	CGGCAAGGGGTGATATAGAAGCAGCTCGAAAGGAA
			ATATAGA		AGCA		CTGC		GAAGAACGGATATGCTTTAGAGATGCCAGBCA
PPP2CA	NM_000944	1893	ATACTCCGAGGCC	1894	GGAAGCTGTGTGTT	1895	FACATGCGGTACCTTGCAIC	1896	ATACTCCGAGCAACGAAGGCCCAAGAATGAGGGTAC
PRIMA1	NM_178013	1897	ATCTCTTCCCTGA	1898	CCAGCTGAGAGGGA	1899	TGACGATCTAGGGCTCTAG	1900	ATCTCTTCCCTGAGGCCGTGACGATCTCAGGGCTCT
PRKAR1	NM_002735	1901	GAATAAATCATGAC	1902	GTGATCATCAGGTGAG	1903	AAGGCCATCTCAAGAAGCGT	1904	ACAATAAATCATGACTGCTGCTGGCAAGGCCATCTCCA
PRKAR2	NM_002736	1905	TGATAACTGTGGG	1906	GCACAGGAGAGGTA	1907	CGAATCGGCTTAAATGTACA	1908	TGATAACTGTGGGAGTTTGGCGAACTGGCCTTAAT
			AGTTTCG		GCAGT		ATACACCA		GTACAATACACCCAGAGTCTCAAAATCATCTCTAC
PRKCA	NM_002737	1909	CAAGCAATGGCTC	1910	GTAAATCCGCCCTCT	1911	CAGCTCTGGGGAATGGATG	1912	CAAGCAATGGCTCATCAATGTGCCCAAGCTCTCTGGG
PRKCB	NM_002738	1913	GACCCAGCTCCAC	1914	CCCATTACAGTACTCC	1915	CCAGCACTGGAGCCCTGT	1916	GATCCAGCTCCACTCTGCTCTCAGACCAAGCCACCG
PROM1	NM_006017	1917	CTATGACAGGCAAT	1918	CTCAACCAATGAGAG	1919	ACCCGAGGCTGTGTGTCTCAA	1920	CTATGACAGCAATGCACTCCCTGACCACTGAGGCTGTG
PROS1	NM_000313	1921	GCAGCAGAGGAAAT	1922	CCCACCTATCCAACT	1923	CTCATCTGACAGACTGACAG	1924	GCAGCAGAGGAAATCTCTCTTGGCAGCTGCAAGTGTG
PSCA	NM_005672	1925	ACCGTCAATCAGCA	1926	CGTAGTGTCTTCTTG	1927	CCTGTGAGTCAATCCAGCGAG	1928	ACCGTCAATCAGCAAGGCTGACAGCTTGAAGTGGGTG
			AAGGCT		CCC		PTCA		GATGACTCACTAGGACTACTAGTGGGCAAGAGAAGAC
PSMD13	NM_002817	1929	GGAGGAGCTCTAC	1930	CGGATCCTGCAACAA	1931	CCTGAAGTGTGAGCTGATGC	1932	GGAGGAGCTCTACACGAGAAGTGTGTGGCATCAGCT
PTCHI	NM_000264	1933	ACGGAAGAAG	1934	TACTCTGATGGGCTCT	1935	CACA	1936	GACATCTCAGGCTCTTGAATTTGTGAGGATCTCG
PTEN	NM_000314	1937	TGGCTAAGTGAAAG	1938	TGCACATATCATTAC	1939	CTTTCCAGCTTTACAGTGA	1940	TGGCTAAGTGAAAGTACAAATCATGTGTGACAGAAAT
PTGER3	NM_000957	1941	TAACTGGGGCAAC	1942	TTGCAGGAAAAGGTG	1943	CCTTGGCTCTCTGGGGCTC	1944	TAACTGGGGCAACTTTTCTTCTGGCTCTGCTCTTGCC
PTGS2	NM_000963	1945	GAATCATTCACCA	1946	CTGTACTGGCGGTG	1947	CCTACACACGAGCAACCTGTC	1948	GAATCATTCACACGCAAAATGTGTGACAGGGTGTCT
			GGCAAAATG		AACAAT		CA		GGTGTGTGAAGAATGTCTCACTCCAGAGTACAG
PTH1R	NM_000316	1949	CGAGGTGCAAGCT	1950	CGTGCTCTTCCGCTTG	1951	CCAGTGCCAGTGTCCAGCGG	1952	CGAGGTGCAAGCTGAGATCAAGAAATCTTTGGAGCGCG
			GAGATCAAGAA		AA		CT		CTGGACACTGGCACTGGACTTCAAGCAAGGACACG
PTH1H	NM_002820	1953	AGTCACTGGGAGT	1954	AAGCCTGTACCCTG	1955	TGACACCTCCACAAAGTCCG	1956	TGACACTGGGAGTGGCTGAGAGGGGACCACTGTCT
			GGGCTAGAA		AATCGA		TGGA		TGACACCTCCACAAAGTCTCTGGAGT

(continuación)

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cabador directo	SEQ ID NO	Secuencia de cabador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de ampliación
RAB31	NM_006868	1997	CTGAAGGACCTTA	1998	ATGCAGAGCAGGTG	1999	CTTCTCAAGGTGAGGTGCA	2000	CTGAAGGACCTTAAGCTCTGGCTGGCACCCTAC
RAD21	NM_006265	2001	TAGGGATGGTATC	2002	TCGGTACACCTCTG	2003	CACCTTAAACCAATCTCAAG	2004	TAGGGATGGTATCTGAACAACAATGGTACCCTCTT
RAD51	NM_002875	2005	AGACTACTCGGGT	2006	AGCATCCGACAGAAC	2007	CTTTCAGCAGGACAGATGCA	2008	AGACTACTCGGGTGGAGGTGAGCTTTCAGCCAGGCA
RAD9A	NM_004584	2009	GCATCTTTCACCA	2010	CGGTGTCGTAGAGGTG	2011	CTTTGCTGGAGGRCACATT	2012	GGCACTCTTTCACCAATCAAGGACTCTTTTGTGGACGGCC
RAF1	NM_002880	2013	CGTCGATGCGAG	2014	TGAAGGCGTGAGGTG	2015	ICCAGGATGCTGTTTAGTTC	2016	CGTCGATGCGAGAGTCTGTTTCAGAGTCCCTGTTA
RAGE	NM_014226	2017	ATTAGGGGACTTT	2018	GGGTGGAGATGATTT	2019	CCGGAGTGTCTATGCAAGC	2020	ATTAGGGGACTTTGGCTCTGCGGGAGTGTCTATCC
RALA	NM_005402	2021	TGGTCTTGATGT	2022	CCCATCTATCACTCTT	2023	TCGGTCTTGCTGGCAGTCT	2024	TGGTCTTGATGTAGCGGTGAGCTTGTGCTGTCTTGG
RALBP1	NM_006788	2025	GGTGTACAGATATA	2026	TTGATATTTGCCAGC	2027	TGCTGTCTGTGGTCTCAG	2028	GGTGTACAGATATAAATGTGCAAAATGCTTCTGTCTGT
RAP1B	NM_0010109 42	2029	TGACAGCGTGAGA	2030	AGCTATAAA	2031	CACGCATGATGCAAGCTTGT	2032	TGACAGCGTGAGAGTACTAGGTTTTGACAAAGCTTG
RARB	NM_000965	2033	ATGAACCTTGAC	2034	GAGTGGGTGAGATG	2035	TGTGCTGTGCTGTGTTCCA	2036	ATGAACCTTGACCCCAAGTTCAAGTGGGAAACACAG
RASSF1	NM_007182	2037	AGGGCAGGTGAAG	2038	AAAGAGTGCACACTT	2039	CACCACCAAGAACTTTTGCA	2040	AGGGCAGGTGAAGTCAATGAGGCCCTGCTGCGAAAG
RB1	NM_000321	2041	CGAAGCCTTACA	2042	GGACTCTTACGGGGT	2043	CCCTTACGGATCTCTGGAGG	2044	CGAAGCCTTACAAGTTTCTAGTTTACCCTTACGGA
RECK	NM_021111	2045	GTGCGCGAGGTG	2046	GTGGATGATGGGT	2047	TCAAGTGTCTTCTGCTCTTG	2048	GTGCGCGAGGTGCTTCTGCTCAAGTGTCTTCTGCTCT
REH4	NM_032044	2049	TGCTAACTCTTGC	2050	TGCTAGGTCTTCTCTC	2051	TCTCTTCTTCTGCTAGCC	2052	TGCTAACTCTTGCACAGCCCTCTCTCTCTCTCTCTG
REL1	NM_021975	2053	CTGCGGGATGGC	2054	CCAGTCTTGGAAAC	2055	CTGAGCTTGCCTGGACCCG	2056	CTAGCTTGGCTAAATCTGCTCATTAATTTACAGAGGGA
REX1	NM_002918	2057	TCCTCTCAAGTTC	2058	CAGGCGCTTGTACAG	2059	TCCAATGGATCAAGCACTGT	2060	TCCTCTCAAGTTCGAGCCCTGCTCTCAATGGACCAA
RGS10	NM_0010053 39	2061	AGCATTCACGAC	2062	CCATTTGGCTGTGCTC	2063	AGTTCAGCAGCAGCCACCA	2064	AGCATTCACAGCAGGATGGCATTCACGACAGAG
ROS7	NM_002924	2065	AGCGAT	2066	TTTGTCTGTGCTTCTG	2067	TGAAATGAACCTCCACTTC	2068	CAGGCTGACAGAGCATTTTGGCCGGAAGTGGGAGTT
RHOA	NM_001664	2069	TGGCATATGATC	2070	CTGACACAGCTTGCATG	2071	AAATGGRTCAACCAAAA	2072	TGGCATATGATCTGGRTGGRTGAGTTTGAAGAAIG
RHOB	NM_004040	2073	AAGCATGAACAGG	2074	CTCTCCCAAGTCACT	2075	CTTTCACCCCTTGGGGAAG	2076	AAGCATGAACAGGACTTGAACATCTTTCACCCCTG
RHOC	NM_175744	2077	CCGTTCTGGTCTG	2078	GAGCACTCAAGGTAG	2079	TCGGTGTGCTCATGTCCTG	2080	CCGTTCTGGTCTGAGGAAGGCGGCAATGGGCAAC
RLN1	NM_006911	2081	AGCTGAAGGCAGC	2082	TTGGAATCTTTAATG	2083	TGAGAGCCACCAATCATAC	2084	AGCTGAAGGCAGCTTATCTGAGAGCCAACTCAT
RND3	NM_005168	2085	TCGGAATGGACT	2086	CTGGTACTCTCCCTCC	2087	TTTAAAGCCTTGACTCTCTAC	2088	TACCAAGCTACAGCATGATGACCTGCAATTAAGG
RNF114	NM_018683	2089	TGACAGGGGAAGT	2090	GGAGACAGCTTTTGG	2091	CCAGGTACAGCTTCTCTCTC	2092	TGACAGGGGAAGTGGGTCTCCAGGTCAAGCTCTTCTC
ROBO2	NM_002942	2093	CTACAAAGCCXAG	2094	CACAGTGGCTTAC	2095	CTGEMCACTCCATGTCAGC	2096	CTACAAAGCCXAGCCAAACCAAGCTTGGRTGGAT
RRM1	NM_001033	2097	GGGTACTGGCAG	2098	CTCTCAGCATCGTA	2099	CATTGGAATTTGCCATTAGTC	2100	GGGTACTGGCAGCTACATGCTGGGACTAATGGCA
RRM2	NM_001034	2101	CAGCGGATTAATA	2102	ATCTGCTGTGAAGCA	2103	CCAGCACAGCCAGTTAAAG	2104	CAGCGGATTAATAAGCTCTTTAAACAGCACAGCCA
S100P	NM_005980	2105	AGACAAGGATGCC	2106	GAAGTCCACTGGGC	2107	TGCTCAAGGACTTGAGCC	2108	AGACAAGGATGCCGTGGATTAATTTGCTCAAGGACT
SAT1	NM_002970	2109	CTTTTACCCTGCTG	2110	ACAATGCTGTGCTCT	2111	TCAGTGTCTTCTGCGCAT	2112	CTTTTACCCTGCTGCTGAGAGTGGCCGCAAGA
SCUBE2	NM_020974	2113	TGACAATCAGCAC	2114	TGTGACTACAGCCGT	2115	CAGGCCCTCTTCCGAGGGT	2116	TGACAATCAGCACACCTGATATCACCTCCGGAAGA
SIX1	NM_002997	2117	AACTGAT	2118	AGATCTAACGGAGA	2119	CTCTGAGCTCTTCCCACTCAA	2120	AAATTTGACGAGGRTGGTCTTGGRTAGAGGCTTCTC
SIX2	NM_002998	2121	GGATTGAAGTGGC	2122	ACCAGCCACAGTACC	2123	AACTCCATCTCTTCTCCCGAG	2124	GGATTGAAGTGGCTGGAAAGAGAGTATGCTTGGGAA
SDHC	NM_003001	2125	CTTCCCTCGGGTCT	2126	TTCCCTCTCGGTAAA	2127	TTACATCTCTCTCTCCCGG	2128	CTTCCCTCGGGTCTAGGCAATTTACATCTCTCTCTCTC
SEC14L1	NM_0010395 73	2129	AGGGTTCCCATGT	2130	GCAGGCATGCTGTGG	2131	CGGGCTTCTACATCTCTGCGAG	2132	AGGGTTCCCATGTGACCAAGTGGCTGGCTCTCTACA
SEC23A	NM_006364	2133	CGGTGCTATTAGA	2134	CCCATACCATTGATATC	2135	TCCTGGAGATGAAATGCTGT	2136	CGGTGCTATTAGATCAGACAGGCTCTCTGGAGATGA
SEMA3A	NM_006080	2137	TTGGAAATGAGTGC	2138	CTTCTGATTTTGCCTC	2139	TTGCCAATAGACAGCGCTC	2140	TTGGAAATGAGTGCAGAGTGCAGAGAGCGCTGTGTC
SEPT9	NM_006640	2141	CAGTGACCAAGAG	2142	CTTCTGATGATGCC	2143	TTGCCAATAGACAGCGCTC	2144	CAGTGACCAAGAGTACAGGCTCAACGGCAAGAGAT
SERPINA	NM_001085	2145	GTGTGGCCCTGTC	2146	CCCTGTGCTATGTGAG	2147	AGGGATCGCTGCTCACCTTC	2148	GTGTGGCCCTGTCCTTATCTCTTGGAAAGTGACAGC
3			TGCTTA		AGCTAC		CAAG		GATTCCTGTGTAGCTCTCACATGACAGGG

(continuación)

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cebador directo	SEQ ID NO	Secuencia de cebador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
STMN1	NM_005563	2297	AATATCCCAACGCA	2298	GGAGCAATGCAAA	2299	CACGTCTCTGCCCCGTTTC	2300	AATACCAAGCGACAATAAGACCGACGTTCTCTGCCC
STS	NM_000351	2301	GAAGATCCCACTCTTC	2302	GGATGATGTTTCGGCC	2303	GGATGATGTTTCGGCC	2304	GAAGATCCCTTCTCTCTACTGTTCTTCTTGCGGAA
SULF1	NM_015170	2305	CTCTCACTGTC		TTGAT		CA		GCCGAGAGCCACGACAGCATCAAGGCGAACAATCATC
SUMO1	NM_003352	2309	TGCAGTTGTAGGG	2306	TTCTCAAGAAATTCGG	2307	TACCGTGCCAGCAGAAGCCA	2308	TGCAGTTGTAGGGAGTTGTTTACCGTGCACGACA
SVIL	NM_003174	2313	AGTCGTGG		TTGAC		AAG		AGCCAAAGAAAGAGTCAACGGCAATCTCTTGAGA
TA2F	NM_003184	2317	AGTCCTTT		CTTCC				GTGAAGCCACCTGATCATATGTTCTGACAGGAGGCAA
TARP	NM_00100379	2321	GAGCAACACGAT	2322	GGCACCGTTAACCAAG	2323	TCCTCATGCTGTTTCCCTCC	2324	GAGCAACACGATTTCTGGGATCCAGGAGGGGAAACAC
TBP	NM_003194	2325	CTGKGA		CTAAAT		IKG		CAITGAAGACTAAGACACACATCAATGAATATGACG
TDFP1	NM_007111	2329	GGCCGAACGGCG	2326	CTGGCTCTCTTATCC	2327	TACCGCAGCAACCCGCTTGG	2328	GCCCGAAAGCCGCAATAATAATCCCAAGCGGTTTGCT
TFP1	NM_003225	2333	TGTTTGT	2330	GGCTTCCAGACAGTC	2331	CGCACAGCATGGCAATAAG	2332	TGCGAAGTGCTTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTGTTTAA
TFP3	NM_003226	2337	AGGCACGTGTTTCAT	2338	CATCAGGCTCCAGAT	2339	CGCTTTCGACGACATG	2340	AGCTTATTGCTATGCTGTGTGCTGTATGGAAGACTGTC
TGFA	NM_003236	2341	GGTGGCCACAGA	2342	ACGAGTTCTTGACA	2343	ATGAAGCTTC	2344	GGCTTCCAGTGTGCAATAAGGGTCTGTTCTGAC
TGFB1H	NM_00104245	2345	CTCTCT	2346	GGTCACCACTTTGTGT	2347	GAGCCCT	2348	GGTGGCCACAGACTTCTTCTTGGCTCTGTAAGAC
TGFB2	NM_003238	2349	ACAGGTCTCCCGAG	2350	CTGGTGCTGTGTGA	2351	CGG		GGTGGCCACAGACTTCTTCCCAAGATGTGGGCTTCTG
TGFB3	NM_003239	2353	GGATCGAGCTCT	2354	GCCACCGATATAGCG	2355	CGCCAGATGAGCACAATGG	2356	ACAGGTCCTCCGAGAGACTATCTTGAGCCCGAGGAA
TGFB2	NM_003242	2357	AACACCAATGGGT	2358	CTCTTCATCAGGCC	2359	TTCTGGGCTCTGATGTGCT	2360	GGATCGAGCTCTTCCGATGCTCTGCGCCAGATGAGC
THI82	NM_003247	2361	CAAGACTGGCTAC	2362	CAGCTAGGTTTGTGT	2363	TTGATCTGCCATGACCTGTT	2364	AACACCAATGGGTTCCATCTTCTTGGGGCTCTGATGTG
THY1	NM_006288	2365	GGACAGAGCTTC	2366	TTGGAGGCTGTGGGT	2367	TTCTTCA		CAGAGCTGGCTACATCAGAGTCTTAGTGCATGAGGG
TIAM1	NM_003253	2369	GTCCCTGGCTGAA	2370	GGGCTCCGGAAGTCT	2371	CAAGTCCCAAGAGCTTCCA	2368	AAAACAGGTCTATGGCAGACTACGACCATCTATGA
TIAM2	NM_003255	2373	TCACCTCTGTGGA	2374	TTGGTCTCAGGCTGAT	2375	TTGGAGCCCTTCCCAAGAT	2372	GGACAGAGCCCTCTCAGGCTGTCCCAAGCTCCCAAG
TIME3	NM_000362	2377	CTACCTGCTTGCT	2378	ACCGAAATTTGGAGAG	2379	CAATGAGCCCTTCCCAAGAT	2376	GTCCCTGGCTGAAATGTGCTTGAGGCCCTTCTCCCAA
TK1	NM_003258	2381	TAATGT	2382	CAGCGCACCAAGGTT	2383	CAATGGCTCTCTCTGGAG	2384	TCACCTGCTTGTCTTGATGCTCTCAAGAACGAGTGT
TMPRSS	NM_005056	2385	GGACAGATGTGAC	2386	CTCCCAAGAGAAAGG	2387	AAAGCTGTGATCATCACTTG	2388	GCCGGGAAGACCGTAATTGGGCTGCACTGGATGGG
TMPRSS	DQ204772	2389	AG	2390	ACTGTCTCTACTCA	2391	TAAGGCTTCTTGGCCGCTC	2392	ACCTTCCAGAGGAAGCCATTTGGGGCTACCTCGAAC
2ERGIA			AG		CAACT		CA		GGACAGTGTGACACTTCAAGACTAAGAAAGACACTGT
TMPRSS	DQ204773	2393	GAGGCGGAGGGCG	2394	TTCTCTGGGTCTTCCAA	2395	CCTGGAAATAACCTTCCCGCTC	2396	GAGCGCGAGGTTATTCAGGATCTTGGAGACCCG
2ERGB			AG		AGAT				GGAGAAGGTTGACCGACTCAGGCTAGGCTGAGATCAATCG
TNF	NM_000594	2397	GGAGAAGGGTGTAC	2398	TGCCAGACTCGGCA	2399	CGCTGAGATCAATCGGCCG	2400	TGCNAGAGGGTGTGGGTATACACCAATGTCTCCAA
TNFRSF1	NM_003844	2401	TGCACAGAGGGGTG	2402	TTCTCATCTGATTTAC	2403	CAATGCTTCCAAACAATTGT	2404	AAATTGTTGCTTGGCTTCCATGTACAGCTGTGTAAT
0A			TGGGTAC		AGCTGTACATG		TTGCTTCC		CTCTGAGACAGTGTCTTGATGACTTTGACAGACTTGTGT
TNFRSF1	NM_003842	2405	CTCTGATGACT	2406	CCATGAGGCCCAACT	2407	CAGACTTGGTGGCCCTTTGAC	2408	GGCTTTGACTCTCTGGAGCCGCTCATGAGAAAGTT
0B			CTTCTGATGACT		TCTT		TC		CAGAAAGTCCCAAGTTCCTCCGAGAGAGCGGGGCA
TNFRSF1	NM_148901	2409	CAGAAGCTGCGAG	2410	CACCCACAGGTCTCC	2411	CTTCTCTCTGCTCCGATCG	2412	GGCATCGCAGAGGAAAGGGGCGGCTGGAGACCT
8			ITTCC		CAG		TC		CTTCAAGTGGCTCTGACGTCTCTCTGTGTGGCTGTA
TNFRSF10	NM_003810	2413	CTTCAAGTGTCT	2414	CATCTGCTTCAAGCTCG	2415	AAGTACACGTAAAGTTACAGC	2416	AACTGCATGTGGCTATGGGAGGGCTTGTGTCTCTGG
TNFRSF11	NM_003701	2417	AACTGCATGTGG	2418	TGACACCTCTCCACT	2419	ACATGACCAAGGACCAACCT	2420	AATTCGAAGGGGAGTGAATGATCTTCAATCTTGGACT
TOP2A	NM_001067	2421	CAATCAAGGGGGA	2422	GLACAGATTTGAGCC	2423	CATATGGACTTTGATCTGAC	2424	CTTCGAAGGGGAGTGAATGATCTTCAATCTTGGACT
TFP3	NM_000546	2425	TTCTGAACCCCTTGC	2426	CCGGGCAATAAGCAA	2427	AAGTCTGGTGTCTTGAC	2428	CTTCGAACCTTGTCTGCAATAGGTGTGCTGATCAGAG
TF63	NM_003722	2429	CCCCAAGCAGTGC	2430	CAATCGCACAGCATC	2431	CCCGGCTCTCATGAGGACCT	2432	CCCCAAGCAGTGGGCTCTTCAAGTCAAGTGTGGGCTCCA

(continuación)

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cabeceras directa	SEQ ID NO	Secuencia de cabeceras inversa	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de ampliación
TPD52	NM_005079	2433	GCTGTGAGATTC	2434	ATGTCCTGGACCTC	2435	TCGTACCCACTGCCAGAT	2436	GCTGTGAGATTCCTACCTTTGTTCTGTACCCACTG
TPM1	NM_0010180	2437	CAATTGTC	2438	GGCTCAAGGACGGA	2439	TTCTCAGCTGACCTGGTT	2440	TCCTGAGCTCTGCAATTTGCTATCTCCAGCTGACC
TPM2	NM_213674	2441	AGGAGATGACGCT	2442	CCACCTTCTCATATTT	2443	CCAGACATCGCTGAGGAT	2444	AGGAGATGACGCTGAGGAGGACCAAGCATCGCTG
TPP2	NM_003291	2445	TAACCGTGGCATC	2446	ATGCCAACGCGATGA	2447	ATCTGTTCAGGTGGCTGCA	2448	TAACCGTGGCATCTACCTCCGAGATCTTGTTCAGGTG
TPX2	NM_012112	2449	TCAGCTGTGAGCT	2450	ACGGTCTTAGGTTTG	2451	CAGGTCCATTGCCGGCG	2452	TCAGCTGTGAGCTGCGGATACCCGCCGCAATGGGA
IR2A	NM_013293	2453	GCAAATCCAGATC	2454	AGGTAAAGA	2455	AACGTAGGACCAACACCTCCA	2456	GCAAATCCAGATCCCAACACTTCCTTGTGAGGTGTG
TRAF3IP	NM_147200	2457	CCCTACAGGAACCC	2458	CTGGGGCTGGGAATC	2459	TGGATCTTGGCAACCATAGAG	2460	CCCTACAGGAACCCGAGCAAGGCTCTGGATCTTGCACACCC
TRAM1	NM_014294	2461	CAAGAAAGCACCC	2462	ATGCTCGGTGATCT	2463	AGTGTCTGAGCCACGAATTCG	2464	CAAGAAAGCACCAAGAGGCCCTCCAGTCTGAGCCA
TRAP1	NM_016292	2465	TTACACAGTGGCTT	2466	TGTCCTGGTTCTAACT	2467	TTCCGGCATTTCAAAACATCT	2468	TTACACAGTGGCTTTCAGATGCTGTGGAGTGTGTGAA
TRIM14	NM_033220	2469	CAITCGCCTTAAG	2470	CAAGGTACCTGCTCT	2471	AACGTCCAGCTCTCAGACCC	2472	CAITCGCCTTAAGGAAGATCAAACTGCCAGCTCTCA
TRO	NM_177556	2473	GCAACTGCCACCC	2474	TGGTGTGGATACCTG	2475	CCACCAAGGCAAAATATAC	2476	GCAACTGCCACCCATACAGCTACACCCAAAGGCCAA
TRPC6	NM_004621	2477	TATCTGC	2478	TAGCCGTAGCAAGGC	2479	CTTCTCCAGCTCCGAGTCC	2480	GGGAGAAGACGGCTGCCGCCGCAAGCCCGCTGCCCTTG
TRPV6	NM_018646	2481	CCGTAGTCCCTGC	2482	TCCTCACTGTTACAC	2483	ACTTTGGGGAGCACCCCTTTG	2484	CCGTAGTCCCTGCCTCACTCTACTTTGGGGAGCAC
TSTA3	NM_003313	2485	CAATTGGACTTCT	2486	ACCCTCAAGGCCGA	2487	ACTGTGCACATGAACGACAA	2488	CAATTGGACTTCTGGAGGAAGAACGCTGCACATGAA
TUBB2A	NM_001069	2489	CGAGGACGAGGCT	2490	CACATGCTTGGAGAC	2491	TCACAGATCAATCGTGCATC	2492	CGAGGACGAGGCTTAAAACTTCTCAGATCAATGCT
TYMP	NM_001953	2493	CTATATGCAAGCCA	2494	CCACGAGTTTCTTACT	2495	ACAGCTGCCACTCATCACA	2496	CTATATGCAAGCAGAGATGTGACAGCCACCGTGGAC
TYMS	NM_001071	2497	GCTCGGTGTGCC	2498	CGTATGTGGCGCAAT	2499	CATGCCAGCTACGCCCTTGC	2500	GCTCGGTGTGCTTTCACATGCGCCAGCTACGCCCT
UAP1	NM_003115	2501	TAGCTG	2502	GCCAGCTTGTGAGA	2503	TACCTGTAACCTTTCTCGG	2504	CTTGAGAGCGTGTAGCTGCGGTGCGCGCAGAGAA
UBF2C	NM_007019	2505	TGCTGRCGATAA	2506	ATGTCTCTCCCTGAAATCAGA	2507	CTTGTCTCTCTGAAATCAGA	2508	GTTTACAGGTACATACATACACCCCTATTTCTACAA
UBF2G1	NM_003342	2509	TGACACTGAACGA	2510	AGACAGAGAGGAATCT	2511	TGTGCTCACAGAGTGCCTCAT	2512	TGACACTGAACAGAGTGTGCTTTTGTGCTCACAGAGTGC
UBF2T	NM_014176	2513	TGTTCTCAAAATGCT	2514	AGAGCTTCAACACACT	2515	AGTGTCTTGGAGACTCATCC	2516	TGTTCTCAAAATGCCACCAAAAGTGTCTTGGAGTGC
UGDH	NM_003359	2517	GAAACTCCAGAGG	2518	CTCTGGGAACCCAGT	2519	TATACAGCACACAGGCCCTG	2520	GAAACTCCAGAGGCCAGAGACCTGTGTGAGGCCCTG
UGT2B1	NM_001076	2521	AGCTCTGAAGTGG	2522	CTCTCAATTTAAACCC	2523	AAAGATGGAGCTCTCTCTTT	2524	AAGCTCTGAAGTGAATGATCTGAAAGATGGAGCTCT
UGT2B1	NM_001077	2525	TTGAGTTTGTGATG	2526	TCCAGGTGAGGTGTG	2527	ACCCGAAGGTGCTTGGCTCT	2528	TTGAGTTTGTGATGGGCATAAAGGAGGCCAAGCACCC
UHRF1	NM_013282	2529	CTACAGGGGCAAA	2530	GGTGTGCTATCCCTCTGAGT	2531	CGGCCATACCTCTCTGAGT	2532	CTACAGGGCAAAACAGATGGAGGAGGCCATACCTCT
UTP23	NM_032334	2533	GATTGCACAAAA	2534	GGAAAGCAGACATTC	2535	TCGAAATGTCTCTCATTTCA	2536	GATTGCACAAAAATGCAAGTTCGAAATGTCTCTCAT
VCAM1	NM_001078	2537	TGGCTTCAGGAGC	2538	TGCTGTGCTGATGAG	2539	CAGGCACACACAGGTGGGA	2540	TGGCTTCAGGAGCTGAATACCTTCCAGGCACACAC
VCIL	NM_003373	2541	CCATCAAGCT	2542	TCCTGTGTAGCGGCA	2543	AGTGGCAGCCACGGCGCC	2544	GATACACAACTCCCATCAAGCTGTGGCAGTGGCA
VCPI1	NM_025054	2545	TTTCTCCAGTACC	2546	TGAATAGGGAGCTT	2547	TGGTCCATCTCTGACCTG	2548	GCCACGGCGCTCTGATGGCCTAACAGGGA
VDR	NM_000376	2549	CCCTCTCTCCAGC	2550	TCATTCGCAACACACT	2551	CAGCATGAAGCTAACGCCCC	2552	CCCTCTCTCCAGCTTGTGATGGTGTGCTCATCTCTGC
VEGFA	NM_003376	2553	CTGCTGTCTTGGG	2554	GCAGCCCTGGGACAC	2555	TTGCTTGTCTGTCTTACCTC	2556	CTGCTGTCTTGGGTGCAATGGAGGCCCTTGTCTGTGC
VEGFB	NM_003377	2557	TGACGATGGCCTG	2558	GGTACCGATCATGA	2559	CTGGCGAGCACCAAGTCCCG	2560	TGACGATGGCCTGGAGTGTGTGCCCACTGGCGAGCA
VEGTC	NM_005429	2561	CTCAGGCAAGACG	2562	AAGTGTGATTTGGCAA	2563	CTCTCTCTCAAGGCCCCAA	2564	CTCAGGCAAGAGCTTATTGTGAAATACAGTGGCTCTC
VIM	NM_003380	2565	TGCCCTTAAAGGA	2566	GCCTCAAGGCAAG	2567	ATTTCAGCATCTTGGGCTC	2568	TGCCCTTAAAGGAACCAATGATGCTTCCGGAACGCCA
VTHIB	NM_006370	2569	ACGTTATGCACCC	2570	CCGATGGAGTTTAGC	2571	CGAAACCCCATGATGTCTAA	2572	ACGTTATGCACCCCTGTCTTCCGAAACCCCATGATG
WDR19	NM_025132	2573	GAGTGGCCAGAT	2574	GATGCTTGAAGGCTT	2575	CCCTCTGACATATGCTCTCC	2576	TCATAGCTTGAAGCTACCCGGAAGGACCTTGTCTAAA
WHD1	NM_021197	2577	ACCCCTGCTCTGT	2578	ATACCTTCCGCAAG	2579	CTATGAGTGCACATCTCTGA	2580	ACCCCTGCTCTGTCTCTCTGAGTATGAGTGTGCACATC
WSP1	NM_003882	2581	AGAGCATCTCCATG	2582	CAAACTCCACAGTAC	2583	CGGGCTGCTATCACACACGC	2584	AGAGCATCTCCATCTCACACTTCCGCGCTGCAT
									CAGCACACGCTCTCTATATCAACCCCAAGTACTGTGGAGT

(continuación)

Símbolo Oficial	Número de Acceso	SEQ ID NO	Secuencia de cebador directo	SEQ ID NO	Secuencia de cebador inverso	SEQ ID NO	Secuencia de sonda	SEQ ID NO	Secuencia de amplificación
WNT5A	NM_003392	2585	GTATCAGGACAC	2586	TGTCGGAATTGATAC	2587	TTGATGCCCTGTCTTCGCGC	2588	GTATCAGGACAC/ATGCAGTACATCGAGAGAGCGC
WWOX	NM_016373	2589	ATCGCAGCTGGTG	2590	AGCTCCCTGTGTCAT	2591	TTCT	2592	GAAGACAGGC/ATCAAGAAATGCCAGTATCAATTCCG
XIAP	NM_001167	2593	GCAGTTGGAAGAC	2594	TGCGTGGCCTATTTT	2595	TCCCAAAATGACAGATTAT	2596	ATCGCAGCTGGTGGGTGACACACTGCTGTTTACCTT
XRC5	NM_021141	2597	ACAGGAAAGT		C'AAGA		CAACGGC		GCAGTTGGAAGACACAGGAAAGTATCCCAATTGC
YY1	NM_003403	2601	AGCCCACTTCAGC	2598	AGCAGGATTCACACT	2599	TCTGGCTGAAGGCAGTGTCA	2600	AGATTATATCAACGGCTTTTATCTTTGAAAATAGTGC/CA
ZFX3	NM_006885	2605	ACCCGGGCAACAA	2602	GACCGAGAACTCGCC	2603	TTGATCTGC/ACCTGCTTCTG	2604	AGCCCACTTCAGCGTCTCCAGTCTGGCTGAAGGCAG
ZFP36	NM_003407	2609	CTGTGGAGCTCT	2606	GGAGCAGGTTGGAT	2607	ACCTGGCCCAACTCTACCAAG	2608	ACCCGGGCAACAAAGAAAGTGGGAGC/AGAAGC/AGGTGC
ZMYND8	NM_183047	2613	CATTAAACC/ACTC	2610	CCCCCACCACATATGA	2611	CAGGTCCCCCAAGTGTGCAAG	2612	CTGTGGAGCTCTGGCTGCGGACCTGGGCCAACTCTA
ZNF3	NM_017715	2617	GGTCTGGGCCAAA	2614	TGCCCGTCTTATCC	2615	CTTTTGCAGGCCAGAAATGGA	2616	CATTAAACCCACTCCCTGACCTCACGCTGGGGCAGGT
ZNF827	NM_178835	2621	CGAAGGGACTCTG	2618	GC/AGGAGGTCTCTAG	2619	AGGAGGTTCACACTCGCCA	2620	GGTCTGGGCCAAACTGAAGGGGTTTCCATTCTGGCCT
ZWINT	NM_007057	2625	TGCTTGAGGACCC	2622	GAGGTGGCGGAGTGA	2623	CCCGCTTTCAGAGAAGAAG	2624	CGAAGGGACTCTGCTCCAGTGAACCTGGCGAGTGTGG
							ACCAAGGCCCTGACTCAGAT	2628	TGCTTGAGGACCCCTCTACCGCCCTTCAGAGA
									TAGAGGCC/ATCAAAAATTGGGCTTCA/CCAAGGCCCTGA

TABLA B

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

REIVINDICACIONES

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

FIGURA 1

