

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 771 127**

51 Int. Cl.:

G01N 33/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.10.2013 E 17167637 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3217179**

54 Título: **Métodos para predecir y monitorizar la cicatrización de la mucosa**

30 Prioridad:

05.10.2012 US 201261710491 P
17.05.2013 US 201361824959 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2020

73 Titular/es:

PROMETHEUS BIOSCIENCES, INC. (100.0%)
9410 Carroll Park Drive
San Diego, CA 92121, US

72 Inventor/es:

SINGH, SHARAT;
LIU, XINJUN;
HAUENSTEIN, SCOTT;
KIRKLAND, RICHARD y
DRAKE, KATHERINE

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 771 127 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para predecir y monitorizar la cicatrización de la mucosa

5 **Antecedentes de la invención**

La enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), que incluye enfermedad de Crohn (CD) y colitis ulcerosa (UC) es un trastorno inflamatorio idiopático crónico que afecta el tracto gastrointestinal. La progresión de enfermedad de CD y UC incluye episodios repetidos de inflamación y ulceración del intestino, llevando a complicaciones que requieren hospitalización, cirugía y escalación de terapia (Peyrin-Biroulet *et al.*, *Am. J. Gastroenterol.*, 105:289-297 (2010); Langholz E., *Dan. Med. Bull.*, 46: 400-415 (1999)). Los tratamientos actuales tales como fármacos biológicos anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (por ejemplo, infliximab (IFX), etanercept, adalimumab (ADL) y certolizumab pegol), fármacos de tiopurina (por ejemplo, azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP)), fármacos antiinflamatorios (por ejemplo, mesalazina) y esteroides (por ejemplo, corticosteroides) han demostrado reducir la actividad de la enfermedad. En algunas pruebas clínicas de CD, la cicatrización de la mucosa (MH) que se describe como la ausencia de úlceras intestinales, fue inducida en pacientes que recibían terapia en combinación de corticosteroides e IFX o ADL. Además, MH se mantuvo en pacientes que recibían IFX.

Otros estudios han demostrado que la cicatrización de la mucosa puede ser una característica de la supresión de inflamación intestinal y puede predecir remisión de enfermedad a largo plazo (Froslic *et al.*, *Gastroenterology*, 133:412-422 (2007); Baert *et al.*, *Gastroenterology*, (2010)). La cicatrización de la mucosa a largo plazo ha estado asociada con un riesgo reducido de colectomía y cáncer colorrectal en pacientes de UC, una necesidad reducida por tratamiento con corticosteroides en pacientes de CD y posiblemente una necesidad reducida de hospitalización (Dave *et al.*, *Gastroenterology & Hepatology*, 8(1): 29-38 (2012)).

El proceso de cicatrización de la mucosa puede dividirse en tres fases, iniciando con sangrado (por ejemplo, degradación de las capas endoteliales de los vasos sanguíneos) e inflamación, luego progresión a proliferación celular y tisular y finalmente remodelación tisular. En la etapa de inflamación, citocinas, quimiocinas y otras moléculas de señalización inflamatorias son secretadas por células inmunes en la mucosa (IM) intestinal. Durante la proliferación, reparación y remodelación tisular los factores de crecimiento activan células epiteliales intestinales para proliferar, migran a los sitios de lesión y reparan el tejido dañado. En la fase de remodelación, se presentan mejoras estructurales y funcionales en la barrera mucosa intestinal. La presente invención se basa en la identificación de novedosos marcadores de cicatrización de la mucosa que son predictivos de las fases del proceso.

Existe una necesidad no satisfecha en la técnica de métodos no invasivos para predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa y/o monitorizar la progresión de cicatrización de la mucosa en pacientes con IBD u otras enfermedades inflamatorias. Esta información hace posible el manejo terapéutico personalizado de la enfermedad, tal como permitir la selección adecuada y/o administración de terapia. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona también ventajas relacionadas.

40

Breve resumen de la invención

En el presente documento se proporciona un método *in vitro* para predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa en un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), comprendiendo el método:

45

(a) medir el nivel de un primer conjunto de marcadores para formar una primera puntuación de marcadores, en el que el primer conjunto de marcadores comprende SAA y VCAM, y opcionalmente comprende además uno o más de TWEAK, CRP, ICAM, IL-2, IL-8, IL-12p70, IL-1 β , GM-CSF, IFN γ , IL-6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC y un anticuerpo antifármaco (ADA), en el que niveles más bajos de SAA y VCAM en relación con el nivel del mismo marcador en pacientes con IBD pero sin cicatrización de la mucosa son predictivos de cicatrización de la mucosa;

50

(b) medir el nivel de un segundo conjunto de marcadores para formar una segunda puntuación de marcadores, en el que el segundo conjunto de marcadores comprende TGFA, y opcionalmente comprende además uno o más de AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, IGFB1, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; y en el que un nivel más bajo de TGFA en relación con el nivel del mismo marcador en pacientes con IBD pero sin cicatrización de la mucosa es predictivo de cicatrización de la mucosa;

60

(c) comparar la primera puntuación de marcadores con la segunda puntuación de marcadores; y

(d) predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa con base en la comparación de la etapa (c).

En algunas realizaciones, el sujeto tiene una enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). En algunos casos, la enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

65

- 5 En algunas realizaciones, el primer conjunto de marcadores comprende uno o más de TWEAK, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL-2, IL-8, IL-12p70, IL-1 β , GMCSF, IFN γ , IL-6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, un anticuerpo anti-fármaco (ADA) y combinaciones de los mismos. En algunos casos, el primer conjunto de marcadores comprende uno o más de GMCSF, IL-2 y VCAM.
- 10 En algunas realizaciones, el segundo conjunto de marcadores comprende uno o más de AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α . En algunos casos, el segundo conjunto de marcadores comprende HGF.
- 15 En algunas realizaciones, a cada marcador se le asigna un valor de 0 a 6 con base en la concentración o nivel del marcador.
- 20 En algunas realizaciones, la concentración o nivel del marcador es relativa al nivel del mismo marcador en una población de pacientes sin cicatrización de la mucosa.
- 25 En algunas realizaciones, el valor para cada marcador en el primer conjunto de marcadores se suma para formar la puntuación de marcadores de fase inflamatoria. En algunas realizaciones, el valor para cada marcador en el segundo conjunto de marcadores se suma para formar la puntuación de marcadores en fase de proliferación.
- 30 En algunas realizaciones, la comparación de la etapa (c) comprende aplicar un algoritmo que incorpora la puntuación de marcadores en fase inflamatoria y la puntuación de marcadores de fase de proliferación.
- 35 En algunas realizaciones, el algoritmo comprende restar la puntuación de marcadores de fase inflamatoria de la puntuación de marcadores de fase de proliferación para formar una puntuación de biomarcadores del sujeto.
- 40 En algunas realizaciones, el sujeto tiene una probabilidad aumentada de tener mejora completa de cicatrización de la mucosa sin recaída cuando la puntuación de biomarcadores del sujeto es más alta que la puntuación de biomarcadores de una población de pacientes sin cicatrización de la mucosa.
- 45 En algunas realizaciones, el algoritmo predice la probabilidad de cicatrización de la mucosa independientemente de los factores de confusión clínicos. En algunos casos, los factores de confusión clínicos comprenden uno o más seleccionados del grupo que consiste en edad de diagnóstico, edad de la última muestra, ubicación de la enfermedad, implicación anal, tabaquismo y cirugía.
- 50 En algunas realizaciones, el algoritmo predice la probabilidad de cicatrización de la mucosa al excluir marcadores de serología. En otras palabras, el algoritmo puede predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa sin el uso de marcadores de serología. En realizaciones particulares, los marcadores de serología excluidos comprenden uno o más seleccionados del grupo que consiste en ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX y OmpC.
- 55 En algunas realizaciones, el sujeto está recibiendo un anticuerpo anti-TNF α . En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TNF α comprende uno o más de REMICADE™ (infliximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab) y CIMZIA® (certolizumab pegol).
- 60 En algunas realizaciones, el marcador se mide en una muestra seleccionada del grupo que consiste en suero, plasma, sangre entera, heces, células mononucleares de sangre periférica (PBMC), células polimorfonucleares (PMN), una biopsia de tejido y combinaciones de las mismas.
- 65 En el presente documento también se proporciona un método para monitorizar la progresión de la cicatrización de la mucosa en un sujeto. El método comprende las etapas de: (a) medir el nivel de un primer conjunto de marcadores en una pluralidad de puntos de tiempo para formar una pluralidad de primeras puntuaciones de marcadores, en el que el primer conjunto de marcadores comprende SAA y VCAM, y opcionalmente comprende además uno o más de TWEAK, CRP, ICAM, IL-2, IL-8, IL-12p70, IL-1 β , GMCSF, IFN γ , IL-6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, y un anticuerpo anti-fármaco (ADA), en el que niveles más bajos de SAA y VCAM en relación con el nivel del mismo marcador en pacientes con IBD pero sin cicatrización de la mucosa son predictivos de cicatrización de la mucosa; (b) medir el nivel de un segundo conjunto de marcadores en una pluralidad de puntos de tiempo para formar una pluralidad de segundas puntuaciones de marcadores, en el que el segundo conjunto de marcadores comprende TGFA, y opcionalmente comprende además uno o más de AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α , en el que un nivel más bajo de TGFA en relación con el nivel del mismo marcador en pacientes con IBD pero sin cicatrización de la mucosa es predictivo de la cicatrización de la mucosa; (c) comparar la puntuación de los primeros marcadores con la puntuación de los segundos marcadores en cada punto de tiempo y entre la pluralidad de puntos de tiempo y (d) monitorizar la progresión de la cicatrización de la mucosa con base en la comparación de la etapa (c).
- En algunas realizaciones, el sujeto tiene una enfermedad inflamatoria intestinal (IBD). En algunos casos, la

enfermedad inflamatoria intestinal es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

5 En algunas realizaciones, el primer conjunto de marcadores comprende uno o más de TWEAK, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL-2, IL-8, IL-12p70, IL-1 β , GMCSF, IFN γ , IL-6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC y un anticuerpo anti-fármaco (ADA). En algunos casos, el primer conjunto de marcadores comprende uno o más de GMCSF, IL-2 y VCAM.

10 En algunas realizaciones, el segundo conjunto de marcadores comprende uno o más de AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α . En algunos casos, el segundo conjunto de marcadores comprende HGF.

15 En algunas realizaciones, a cada marcador se le asigna un valor de 0 a 6 con base en la concentración o nivel del marcador.

En algunas realizaciones, la concentración o nivel del marcador es en relación con el nivel del mismo marcador en una población de pacientes sin cicatrización de la mucosa.

20 En algunas realizaciones, el valor para cada marcador en el primer conjunto de marcadores se suma para formar la puntuación de marcadores de fase inflamatoria. En algunas realizaciones, el valor para cada marcador en el segundo conjunto de marcadores se suma para formar la puntuación de marcadores de fase de proliferación.

25 En algunas realizaciones, la comparación de la etapa (c) comprende aplicar un algoritmo que incorpora la puntuación de marcadores de la fase inflamatoria y la puntuación de marcadores de fase de proliferación.

En algunas realizaciones, el algoritmo comprende restar la puntuación de marcadores de fase inflamatoria de la puntuación de marcadores de fase de proliferación para formar una puntuación de biomarcadores del sujeto en cada punto de tiempo.

30 En algunas realizaciones, el sujeto está progresando a través de las fases de cicatrización de la mucosa cuando la puntuación de biomarcadores del sujeto aumenta en cada punto de tiempo sobre la pluralidad de puntos de tiempo. En algunos casos, el sujeto está progresando de una fase de cicatrización de la mucosa seleccionada de una fase inflamatoria y una fase de proliferación hacia la siguiente fase de cicatrización de la mucosa.

35 En algunas realizaciones, el algoritmo monitoriza la progresión de la cicatrización de la mucosa independientemente de factores de confusión clínicos. En algunos casos, los factores de confusión clínicos comprenden uno o más seleccionados del grupo que consiste en edad de diagnóstico, edad de la última muestra, ubicación de la enfermedad, implicación anal, tabaquismo, cirugía y combinaciones de los mismos.

40 En algunas realizaciones, el algoritmo monitoriza la progresión de la cicatrización de la mucosa al excluir marcadores de serología. En otras palabras, el algoritmo puede predecir la progresión de la cicatrización de la mucosa sin el uso de marcadores de serología. En ciertas realizaciones, los marcadores de serología excluidos comprenden uno o más seleccionados del grupo que consiste en ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX y OmpC.

45 En algunas realizaciones, el sujeto está recibiendo un anticuerpo anti-TNF α . En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TNF α comprende uno o más de REMICADE™ (infliximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab) y CIMZIA® (certolizumab pegol).

50 En algunas realizaciones, el marcador en cada punto de tiempo se mide en una muestra seleccionada del grupo que consiste en suero, plasma, sangre entera, heces, células mononucleares de sangre periférica (PBMC), células polimorfonucleares (PMN) y una biopsia de tejido.

55 En algunas realizaciones, el método comprende además optimizar la eficacia terapéutica de una terapia con anticuerpos anti-TNF α con base en la progresión de la cicatrización de la mucosa en el sujeto.

60 En otras realizaciones más, la presente invención se refiere a un anticuerpo anti-TNF α para el uso en el tratamiento de la IBD, en el que la cantidad de anticuerpo anti-TNF α es con base en la progresión de la cicatrización de la mucosa en el sujeto según lo determinado por el método in vitro que comprende: a) medir el nivel de un primer conjunto de marcadores en una pluralidad de puntos de tiempo para formar una pluralidad de primeras puntuaciones de marcadores, en el que el primer conjunto de marcadores comprende SAA y VCAM, y opcionalmente comprende además uno o más de TWEAK, CRP, ICAM, IL-2, IL-8, IL-12p70, IL-1 β , GMCSF, IFN γ , IL-6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC y un anticuerpo anti-fármaco (ADA); (b) medir el nivel de un segundo conjunto de marcadores en una pluralidad de puntos de tiempo para formar una pluralidad de segundas puntuaciones de marcadores, en el que el segundo conjunto de marcadores comprende TGFA, y opcionalmente comprende además uno o más de AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α , en el que un

nivel más bajo de TGFA en relación con el nivel del mismo marcador en pacientes con IBD pero sin cicatrización de la mucosa es predictivo de la cicatrización de la mucosa; (c) comparar el primer marcador con el segundo marcador en cada punto de tiempo y en la pluralidad de puntos de tiempo y (d) monitorizar la progresión de la cicatrización de la mucosa con base en la comparación en la etapa (c).

5 Otros objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes para un experto en la materia a partir de la siguiente descripción detallada y las figuras.

Breve descripción de los dibujos

10 La Figura 1 ilustra las tres fases de cicatrización de la mucosa - fase inflamatoria, fase de proliferación y fase de remodelación.

15 La Figura 2 muestra datos representativos del resultado clínico para un individuo que exhibió mejora de mucosas (Figura 2A) y un individuo que experimentó recaída después de exhibir mejoría completa (Figura 2B).

La Figura 3 ilustra el estado clínico de individuos quienes han cicatrizado (Figura 3A) e individuos quienes nunca han cicatrizado (Figura 3B).

20 La Figura 4 muestra las distribuciones de marcadores entre dos extremos en el continuo de cicatrización de la mucosa - individuos quienes nunca han cicatrizado e individuos quienes han cicatrizado completamente.

25 La Figura 5 ilustra una tabla de marcadores inflamatorios (MI) que están asociados a la cicatrización de la mucosa. Para GM-CSF, IL2, VCAM y HGF, valores de marcadores inferiores son predictivos de cicatrización de la mucosa.

30 Las Figuras 6A-B muestran un esquema de la estrategia de análisis de pacientes individuales que compara la expresión de varios marcadores en individuos cicatrizados "verdaderos" (Figura 6A) con individuos no cicatrizados (Figura 6B).

Las Figuras 7A-F muestran datos de marcadores inflamatorios usados para identificar individuos cicatrizados (verdaderos). Los individuos que exhiben baja inflamación fueron seleccionados para el estudio de análisis de pacientes individuales.

35 Las Figuras 8A-D muestran datos clínicos (por ejemplo, ATI y/o IFX) y los niveles (por ejemplo, concentración) de marcadores de factor de reparación en muestras de Paciente n.º 1, un individuo cicatrizado "verdadero".

40 Las Figuras 9A-D muestran datos de marcadores inflamatorios, antiinflamatorios y de serología para el Paciente n.º 1.

Las Figuras 10A-D muestran datos clínicos y los niveles de marcadores de factores de reparación en muestras de Paciente n.º 2, un individuo cicatrizado "verdadero".

45 Las Figuras 11A-D muestran datos de marcadores inflamatorios, antiinflamatorios y de serología para el Paciente n.º 2.

Las Figuras 12A-D muestran datos clínicos y los niveles de marcadores de factores de reparación en muestras de Paciente n.º 3, un individuo cicatrizado "verdadero".

50 Las Figuras 13A-D muestran datos de marcadores inflamatorios, antiinflamatorios y de serología para el Paciente n.º 3.

Las Figuras 14A-D muestran datos clínicos y los niveles de marcadores de factores de reparación en muestras de Paciente n.º 4, un individuo cicatrizado "verdadero".

55 Las Figuras 15A-D muestran datos de marcadores inflamatorios, antiinflamatorios y de serología para el Paciente n.º 4.

60 Las Figuras 16A-D muestran datos clínicos y los niveles de marcadores de factores de reparación en muestras de Paciente n.º 5, un individuo no cicatrizado.

Las Figuras 17A-D muestran datos de marcadores inflamatorios, antiinflamatorios y de serología para el Paciente n.º 5.

65 Las Figuras 18A-D muestran datos clínicos y los niveles de marcadores de factores de reparación en muestras de Paciente n.º 6, un individuo no cicatrizado.

- Las Figuras 19A-D muestran datos de marcadores inflamatorios, antiinflamatorios y de serología para el Paciente n.º 6.
- 5 Las Figuras 20A-D muestran datos clínicos y los niveles de marcadores de factores de reparación en muestras de Paciente n.º 7, un individuo no cicatrizado.
- Las Figuras 21A-D muestran datos de marcadores inflamatorios, antiinflamatorios y de serología para el Paciente n.º 7.
- 10 Las Figuras 22A-D muestran datos clínicos y los niveles de marcadores de factores de reparación en muestras de Paciente n.º 8, un individuo no cicatrizado.
- 15 Las Figuras 23A-D muestran datos de marcadores inflamatorios, antiinflamatorios y de serología para el Paciente n.º 8.
- Las Figuras 24A-D muestran datos ilustrativos de marcadores de factor de reparación (por ejemplo, ligandos HER, FGFs, PDGFs y VEGFs) y resultado clínico de un paciente teórico que progresa de la fase inflamatoria (año 1), fase de proliferación (año 2) y fase de remodelación (año 3).
- 20 Las Figuras 25A-C muestran datos ilustrativos de marcadores inflamatorios y antiinflamatorios (por ejemplo, marcadores detectados por CEER y marcadores inflamatorios) y resultado clínico de un paciente teórico que progresa de la fase inflamatoria (año 1), fase de proliferación (año 2) y fase de remodelación (año 3).
- 25 La Figura 26 muestra el número de individuos en el estudio que carecen de un marcador particular.
- La Figura 27 es una gráfica de la distribución de puntuaciones de biomarcadores de la población de pacientes del estudio.
- 30 La Figura 28 muestra que la puntuación de biomarcadores fue predictiva de tener mejoría completa sin recaída.
- La Figura 29 muestra que después de controlar potenciales factores de confusión clínicos, la puntuación de biomarcadores fue predictiva de tener mejoría completa sin recaída.
- 35 La Figura 30 muestra la distribución de las puntuaciones de biomarcadores para las dos poblaciones analizadas: individuos con mejoría completa sin recaída e individuos que nunca sanaron.
- La Figura 31 muestra que la puntuación de biomarcadores, determinadas sin datos de marcadores de serología fue predictiva de tener mejoría completa sin recaída.
- 40 La Figura 32 muestra que después de controlar potenciales factores de confusión clínicos, la puntuación de biomarcadores de la Figura 31 fue predictiva de tener mejoría completa sin recaída.
- 45 La Figura 33 muestra la distribución de las puntuaciones de biomarcadores de la Figura 32 para las dos poblaciones analizadas.
- Las Figuras 34A-C muestran datos estadísticos del análisis de marcadores combinados en el que se probó la remoción de un solo marcador del conjunto de marcadores.

50 Descripción detallada de la invención

I. Introducción

- 55 Los fármacos anti-TNF α tales como infliximab (IFX) y adalimumab (ADA), promueven la cicatrización de la mucosa en pacientes de enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). De hecho, en pruebas clínicas, la cicatrización de la mucosa endoscópicas es un marcador de la acción antiinflamatoria de fármacos anti-TNF α biológicos.
- 60 Un principio subyacente de la presente invención es que IBD tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa se entienden mejor cuando se ven como una herida de la mucosa intestinal. Al igual que otras heridas de tejido epitelial, ocurren tres fases de cicatrización. Como se muestra en la figura 1, un sujeto que tiene IBD y que está siendo tratado con un fármaco anti-TNF α , progresará a través de una fase inflamatoria, una fase de proliferación y finalmente una fase de remodelación. Este mecanismo de cicatrización de la mucosa ocurre con el tiempo y es facilitado por fármacos anti-TNF α mientras es tratado.
- 65 La fase inflamatoria ocurre primero y durante esta fase, bacterias y restos extraños son retirados de la herida. Los marcadores inflamatorios están presentes a sus niveles de concentración más altos durante esta fase. Después, la

fase proliferativa se caracteriza por formación de tejido, epitelización y contracción de la herida. En esta fase, células epiteliales que son activadas por factores de crecimiento y factores de reparación proliferan y proporcionan cobertura para el nuevo tejido. Durante la fase de remodelación, la herida se contrae y se hace más pequeña por la acción de miofibroblastos, los cuales establecen una sujeción en los bordes de la herida y se contraen a su vez, sanando de esta manera la herida. Una persona que apenas esté iniciando terapia estará más probablemente en la fase de inflamación y progresará con un régimen terapéutico adecuado a la fase de remodelación. Y finalmente, la mucosa intestinal será restablecida.

Usando la invención proporcionada en el presente documento, es posible identificar y determinar la "fase" en la que un sujeto particular está en cualquier tiempo en particular y predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa (por ejemplo, progresión a través de las fases de cicatrización de la mucosa hacia una mejoría completa de las mismas). Además, la presente invención se puede usar para monitorizar la progresión de un sujeto a través de las fases de cicatrización de la mucosa sobre una pluralidad de puntos de tiempo. La presente invención se puede usar también para determinar si un paciente tiene una probabilidad aumentada de tener mejoría completa de cicatrización de la mucosa sin recaída. Además, la presente invención proporciona método para optimizar la eficiencia terapéutica para una terapia con anticuerpo anti-TNF α y para seleccionar un régimen terapéutico adecuado con base en la progresión de cicatrización de la mucosa en el sujeto.

II. Definiciones

Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados adscritos a ellos a menos que se especifique lo contrario.

La frase "cicatrización de la mucosa" se refiere al restablecimiento de la apariencia normal de las mucosas de una región previamente inflamada, y a la ausencia completa de ulceración e inflamación a los niveles endoscópicos y microscópicos. La cicatrización de la mucosa incluye reparación y restablecimiento de la mucosa, sub-mucosa y capas musculares. También puede incluir elementos neuronales y linfangiogénicos de la pared intestinal.

La frase "progresión de cicatrización de la mucosa" se refiere a una transición a través de las fases (por ejemplo, etapas) de cicatrización de la mucosa a partir de la fase inflamatoria, fase de proliferación y fase de remodelación hacia una mejoría completa (por ejemplo, reparación completa) de la mucosa intestinal.

La frase "mejoría completa de cicatrización de la mucosa sin recaída" se refiere a un estado de enfermedad en el que un paciente que tiene una enfermedad tal como IBD está sufriendo o ha sufrido reparación completa de la mucosa de tal forma que esté libre de inflamación y/o una ulceración.

Los términos "marcador" y "biomarcador" incluyen cualesquiera marcadores bioquímicos, marcadores serológicos, marcadores de proteínas, marcadores genéticos y/u otras características clínicas o ecográficas que pueden ser medidas en una muestra. En ciertas realizaciones, un marcador de la invención puede usarse para detectar cicatrización de la mucosa en una muestra de un individuo con una enfermedad tal como IBD incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

La frase "puntuación de marcadores" o "puntuación de biomarcadores" incluye una puntuación derivada empíricamente que se basa en un análisis de una pluralidad de marcadores tales como, por ejemplo, marcadores inflamatorios, marcadores antiinflamatorios, marcadores de factores de reparación, marcadores de serología, nivel de anticuerpo anti-TNF α y nivel de anticuerpo anti-fármaco. En un aspecto, un primer conjunto de marcadores tales como la concentración de los marcadores o sus valores de concentración medidos se transforman en una puntuación de marcadores de fase inflamatoria por un algoritmo residente en una computadora. En otro aspecto, un segundo conjunto de marcadores tales como la concentración de los marcadores o sus valores de concentración medidos se transforman en una puntuación de marcadores de fase de proliferación por un algoritmo residente en una computadora. Una puntuación de marcadores puede determinarse varias veces durante el curso de diferentes puntos de tiempo. En ciertos aspectos, la puntuación de marcadores comprende o corresponde a una salida, valor o valores límite sintético o derivado de humano que expresa los datos biológicos en términos numéricos.

El término "TNF α " intenta incluir una citocina humana que existe como una forma secretada de 17 kDa y una forma asociada a membrana de 26 kDa, cuya forma biológicamente activa está compuesta de un trímero de moléculas de 17 kDa unidas no covalentemente. La estructura de TNF α se describe más en, por ejemplo, Jones *et al.*, Nature, 338:225-228 (1989). El término TNF α intenta incluir TNF α humano, un TNF α humano recombinante (rhTNF- α), o TNF α que tiene al menos aproximadamente 80 % de identidad con la proteína TNF α humana. TNF α Humano consiste en un dominio citoplásmico e 35 aminoácidos (aa), un segmento de transmembrana de 21 aa y un dominio extracelular de 177 aa (ECD) (Pennica, D. *et al.* (1984) Nature 312:724). Dentro de la ECD, TNF α humano comparte 97 % de identidad de secuencia de aa con TNF α de rhesus, y 71 % a 92 % de identidad de secuencia de aa con TNF α de bobino, canino, rata algodón, equino, felino, ratón, porcino y rata. TNF α Puede prepararse por métodos de expresión recombinante convencionales o comprarse comercialmente (R & D Systems, N.º de catálogo 210-TA, Minneapolis, Minn.).

En ciertas realizaciones, "TNF α " es un "antígeno", que incluye una molécula o una porción de la molécula capaz de ser unida por un fármaco anti-TNF α . TNF α Puede tener uno o más de un epítipo. En ciertos casos, TNF α reaccionará, de una manera altamente selectiva, con un anticuerpo anti-TNF α . Los antígenos preferidos que se unen a anticuerpos, fragmentos y regiones de anticuerpos anti-TNF α incluyen al menos cinco aminoácidos de TNF α humano. En ciertos casos, TNF α es una longitud suficiente que tiene un epítipo de TNF α que es capaz de unirse a anticuerpos anti-TNF α , fragmentos y regiones de los mismos.

Los términos "inhibidor de TNF", "inhibidor de TNF- α ", "inhibidor de TNF α " y "fármaco anti-TNF α " intentan abarcar agentes que incluyen proteínas, anticuerpos, fragmentos de anticuerpo, proteínas de fusión (por ejemplo, proteínas de fusión a Ig o proteínas de fusión a Fc), proteínas de unión multivalente (por ejemplo, DVD Ig), antagonistas de TNF -a de molécula pequeña y moléculas de origen natural o de origen no natural y similares, y/o formas recombinantes y/o manipuladas de los mismos, que, directa o indirectamente, inhiben la actividad de TNF α , tal como al inhibir la interacción de TNF- α con un receptor de superficie celular para TNF- α , inhibir la producción de proteínas de TNF -a, inhibir la expresión de genes de TNF- α , inhibir la secreción de TNF α de células, inhibir la señalización del receptor de TNF- α o cualquier otro medio que resulte en actividad TNF- α reducida en un sujeto. El término "inhibidor de TNF α " incluye de preferencia agentes que interfieren con la actividad de TNF- α . Ejemplos de inhibidores de TNF- α (fármaco anti-TNF α) incluyen etanercept (ENBREL™, Amgen), infliximab (REMICADE™, Johnson and Johnson), anticuerpo monoclonal anti-TNF humano adalimumab (D2E7/HUMIRA™, Abbott Laboratories), CDP 571 (Celltech) y CDP 870 (Celltech), así como otros compuestos que inhiben la actividad de TNF- α , de tal forma que cuando sean administrados a un sujeto que sufra de o esté en riesgo de sufrir de un trastorno en el cual la actividad de TNF- α sea dañina (por ejemplo, IBD), el trastorno sea tratado.

Las frases "anticuerpo anti-fármaco" y "ADA" intentan abarcar un anticuerpo anti-quimérico humano (HACA), un anticuerpo anti-humanizado humano (HAAH), un anticuerpo anti-ratón humano (HAMA). Los términos "anticuerpos contra infliximab" y "ATI" se refieren a anticuerpos contra el fármaco de anticuerpo anti-TNF α infliximab.

El término "sujeto", "paciente" o "individuo" se refiere típicamente a humanos, pero también a otros animales incluyendo, por ejemplo, otros primates, roedores, caninos, felinos, equinos, ovinos, porcinos y similares.

La frase "población de pacientes sin cicatrización de la mucosa" incluye un grupo de pacientes en que el paciente tiene IBD e inflamación y/o una ulceración en la mucosa intestinal. En algunos casos, la mucosa intestinal de este paciente no ha cicatrizado o nunca ha cicatrizado. Por ejemplo, el paciente puede estar en la fase inflamatoria de cicatrización de la mucosa.

La frase "factor de confusión clínico" se refiere a una variable extraña con base en observaciones clínicas que se puede relacionar estadísticamente o correlacionar con una variable independiente, por ejemplo, la concentración a un nivel de un marcador. Los factores de confusión clínicos para predecir cicatrización de la mucosa en pacientes de enfermedad inflamatoria del intestino pueden incluir uno o más de edad de diagnóstico, edad de última muestra, ubicación de la enfermedad, implicación anal, tabaquismo, cirugía, estado socioeconómico, género, dieta, etc.

El término "muestra" según se usa en el presente documento incluye cualquier espécimen biológico obtenido de un paciente. Las muestras incluyen, sin limitación, sangre entera, plasma, suero, glóbulos rojos, glóbulos blancos (por ejemplo, células mononucleares de sangre periférica (BMC), células polimorfonucleares (PMN)), fluido de lavado ductal, aspirado de pezón, linfa (por ejemplo, células tumorales diseminadas del nódulo linfático), aspirado de médula ósea, saliva, orina, heces (es decir, deposiciones), esputo, fluido de lavado bronquial, lágrimas, aspirado de aguja fina (por ejemplo, cosechado por aspiración con aguja fina periareolar aleatoria), cualquier otro fluido corporal, una muestra de tejido tal como una biopsia de un sitio de inflamación (por ejemplo, biopsia con aguja) y extractos celulares de los mismos. En algunas realizaciones, la muestra es sangre entera o un componente fraccional de la misma tal como plasma, suero o un sedimento celular. En otras realizaciones, la muestra se obtiene al aislar PBMC y/o células PMN usando cualquier técnica conocida en la técnica. En otras realizaciones, la muestra es una biopsia de tejido, por ejemplo, tejido obtenido de un sitio de inflamación tal como una porción del tracto gastrointestinal o tejido sinovial.

III. Descripción de las realizaciones

Los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa en un sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una enfermedad inflamatoria del intestino. En algunos casos, la enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

En un aspecto de la invención proporcionada en el presente documento, el método incluye (a) medir un primer conjunto de marcadores para formar una puntuación de marcadores de fase inflamatoria; (b) medir un segundo conjunto de marcadores para formar una puntuación de marcadores de fase de proliferación; (c) comparar la puntuación de marcadores de fase inflamatoria con la puntuación de marcadores de fase de proliferación; y (d) predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa con base en la comparación en la etapa (c).

En algunas realizaciones, el primer conjunto de marcadores incluye uno o más de TWEAK, CRP, ICAM, SAA,

VCAM, IL-2, IL-8, IL-12p70, IL-1 β , GMCSF, IFN γ , IL-6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, un anticuerpo anti-fármaco (ADA) y combinaciones de los mismos. En una realización, el primer conjunto de marcadores incluye uno o más de GMCSF, IL-2, VCAM y combinaciones de los mismos.

5 En algunas realizaciones, el segundo conjunto de marcadores incluye uno o más de AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10, un anticuerpo anti-TNF α y combinaciones de los mismos. En una realización, el segundo conjunto de marcadores incluye HGF.

10 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-fármaco (ADA) es un miembro seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo anti-quimérico humano (HACA), un anticuerpo anti-humanizado humano (HAHA), un anticuerpo anti-ratón humano (HAMA), y combinaciones de los mismos.

15 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TNF α es un miembro seleccionado del grupo que consiste en REMICADE™ (infliximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab), CIMZIA® (certolizumab pegol) y combinaciones de los mismos.

20 A cada marcador del primer conjunto y/o el segundo conjunto se le puede asignar un valor con base en la concentración o nivel del marcador. En realizaciones particulares, a cada marcador del primer conjunto y/o el segundo conjunto se le asigna un valor de 0 a 6 con base en la concentración o nivel del marcador.

25 En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en EGF, AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1 y TWEAK se mide usando un ensayo CEER. En ciertas realizaciones, el valor del marcador se basa en 6 muestras patrones para cada marcador.

30 En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en un anticuerpo anti-TNF α y ADA se mide usando un ensayo de desplazamiento por movilidad homogénea (HMSA). En ciertas realizaciones, el valor del marcador se basa en un nivel de cuantiles para cada marcador.

35 En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en IL10, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL2, IL8, IL12p70, IL1B, GMCSF, IFN γ , IL6, TNF α , ASCAA, ASCAG, CBir1, Fla2, FlaX, y OmpC se mide usando un inmunoensayo. En algunos casos, el valor del marcador se basa en un nivel cuantil para cada marcador.

40 En algunas realizaciones, la concentración o nivel del marcador es relativa al nivel del mismo marcador en una población de pacientes sin cicatrización de la mucosa (por ejemplo, una población de pacientes de IBD sin cicatrización de la mucosa). El valor para cada marcador en el primer conjunto de marcadores puede sumarse para formar la puntuación de marcadores de fase inflamatoria. El valor para cada marcador es el segundo conjunto de marcadores que puede ser sumado para formar la puntuación de marcadores de fase de proliferación.

45 En algunas realizaciones, la comparación en la etapa (c) incluye aplicar un algoritmo que incorpora la puntuación de marcadores de fase inflamatoria y la puntuación de marcadores de fase de proliferación. En algunos casos, el algoritmo incluye restar la puntuación de marcadores de fase inflamatoria de la puntuación de marcadores de fase de proliferación para formar una puntuación de biomarcadores del sujeto.

50 En algunas realizaciones, si la puntuación de biomarcadores del sujeto es más alta que la puntuación de biomarcadores de una población de pacientes sin cicatrización de la mucosa, el sujeto tiene una probabilidad aumentada de tener mejoría completa de cicatrización de la mucosa sin recaída.

55 En algunas realizaciones, el algoritmo predice la probabilidad de cicatrización de la mucosa independientemente de factores de confusión clínicos. En algunos casos, los factores de confusión clínicos incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en edad de diagnóstico, edad de última muestra, ubicación de la enfermedad, implicación anal, tabaquismo, cirugía y combinaciones de los mismos.

60 En otras realizaciones, el algoritmo predice la probabilidad de cicatrización de la mucosa al excluir marcadores de serología. En algunas realizaciones, los marcadores de serología excluidos incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el algoritmo usado para predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa no incluye (por ejemplo, excluye, está fuera de, o es independiente de) valores (por ejemplo, puntuaciones o mediciones, tales como, concentraciones, cantidades o niveles) de marcadores de serología, tales como ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, o combinaciones de los mismos.

65 En algunas realizaciones, el sujeto está recibiendo un anticuerpo anti-TNF α . En algunos casos, el anticuerpo anti-TNF α incluye uno o más de REMICADE™ (infliximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab), CIMZIA® (certolizumab pegol) y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, el marcador se mide en una muestra del sujeto seleccionado del grupo que consiste en suero, plasma, sangre entera, heces, células mononucleares de sangre periférica (PBMC), células polimorfonucleares (PMN), una biopsia de tejido y combinaciones de los mismos.

5 Asimismo, los métodos proporcionados en el presente documento pueden usarse para monitorizar la progresión de cicatrización de la mucosa en un sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una enfermedad inflamatoria del intestino. En algunos casos, la enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

10 En un aspecto de la invención proporcionada en el presente documento, el método incluye las etapas de: (a) medir un primer conjunto de marcadores en una pluralidad de puntos de tiempo para formar una pluralidad de puntuaciones de marcadores de fase inflamatoria; (b) medir un segundo conjunto de marcadores en una pluralidad de puntos de tiempo para formar una pluralidad de puntuaciones de marcadores de fase de proliferación; (c) comparar la puntuación de marcadores de fase inflamatoria con la puntuación de marcadores de fase de proliferación en cada punto de tiempo y a través de la pluralidad de puntos de tiempo; y (d) monitorizar la progresión de cicatrización de la mucosa con base en la comparación en la etapa (c).

15 En algunas realizaciones, el primer conjunto de marcadores incluye uno o más de TWEAK, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL-2, IL-8, IL-12p70, IL-1 β , GMCSF, IFN γ , IL-6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, un anticuerpo anti-fármaco (ADA) y combinaciones de los mismos. En algunos casos, el primer conjunto de marcadores incluye uno o más de GMCSF, IL-2, VCAM y combinaciones de los mismos.

20 En algunas realizaciones, el segundo conjunto de marcadores incluye uno o más de AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10, un anticuerpo anti-TNF α y combinaciones de los mismos. En algunos casos, el segundo conjunto de marcadores incluye HGF.

25 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-fármaco (ADA) es un miembro seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo anti-químérico humano (HACA), un anticuerpo anti-humanizado humano (HAHA), un anticuerpo anti-ratón humano (HAMA), y combinaciones de los mismos.

30 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TNF α es un miembro seleccionado del grupo que consiste en REMICADE™ (infliximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab), CIMZIA® (certolizumab pegol), y combinaciones de los mismos.

35 A cada marcador del primer conjunto y/o el segundo conjunto se le puede asignar un valor con base en la concentración o nivel del marcador. En realizaciones particulares, a cada marcador del primer conjunto y/o el segundo conjunto se le asigna un valor de 0 a 6 con base en la concentración o nivel del marcador.

40 En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en EGF, AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, y TWEAK se mide usando un ensayo CEER. En ciertas realizaciones, el valor del marcador se basa en 6 muestras patrones para cada marcador.

45 En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en un anticuerpo anti-TNF α y ADA se mide usando un ensayo de desplazamiento por movilidad homogénea (HMSA). En ciertas realizaciones, el valor del marcador se basa en un nivel cuantil para cada marcador.

50 En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en IL10, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL2, IL8, IL12p70, IL1B, GMCSF, IFN γ , IL6, TNF α , ASCAA, ASCAG, CBir1, Fla2, FlaX y OmpC se mide usando un inmunoensayo. En algunos casos, el valor del marcador se basa en un nivel cuantil para cada marcador.

55 En algunas realizaciones, la concentración o nivel del marcador es relativa al nivel del mismo marcador en una población de pacientes sin cicatrización de la mucosa (por ejemplo, una población de pacientes de IBD sin cicatrización de la mucosa). El valor para cada marcador en el primer conjunto de marcadores puede sumarse para formar la puntuación de marcadores de fase inflamatoria. El valor para cada marcador en el segundo conjunto de marcadores puede sumarse para formar la puntuación de marcadores de fase de proliferación.

60 En algunas realizaciones, la comparación en la etapa (c) incluye aplicar un algoritmo que incorpore la puntuación de marcadores de fase inflamatoria y la puntuación de marcadores de fase de proliferación. En algunos casos, el algoritmo incluye restar la puntuación de marcadores de fase inflamatoria de la puntuación de marcadores de fase de proliferación para formar una puntuación de biomarcadores del sujeto en cada punto de tiempo.

65 En algunas realizaciones, el sujeto está progresando a través de las fases de cicatrización de la mucosa cuando la puntuación de biomarcadores del sujeto se aumenta en cada punto de tiempo sobre la pluralidad de puntos de tiempo. En algunos casos, el sujeto está progresando de una fase de cicatrización de la mucosa seleccionada de una fase inflamatoria y una fase de proliferación a la siguiente fase de cicatrización de la mucosa.

El algoritmo del método proporcionado en el presente documento puede monitorizar la progresión de cicatrización de la mucosa independientemente de factores de confusión clínicos. En algunos casos, los factores de confusión clínicos incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en edad de diagnóstico, edad de última muestra, ubicación de la enfermedad, implicación anal, tabaquismo, cirugía y combinaciones de los mismos.

5 En otras realizaciones, el algoritmo monitoriza la progresión de cicatrización de la mucosa al excluir marcadores de serología. En algunas realizaciones, los marcadores de serología excluidos incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en algunos casos, el algoritmo usado para monitorizar la progresión de cicatrización de la mucosa no incluye (por ejemplo, excluye), está fuera de, o es independiente de) valores (por ejemplo, puntuaciones o mediciones, tales como, concentraciones, cantidades o niveles) de marcadores de serología, tales como ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, o combinaciones de los mismos.

15 El sujeto de los métodos proporcionados en el presente documento puede estar recibiendo un anticuerpo anti-TNF α . En algunos casos, el anticuerpo anti-TNF α incluye uno o más de REMICADE™ (infliximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab), CIMZIA® (certolizumab pegol) y combinaciones de los mismos.

20 En algunas realizaciones, el marcador en cada punto de tiempo se mide en una muestra seleccionada del grupo que consiste en suero, plasma, sangre entera, heces, células mononucleares de sangre periférica (PBMC), células polimorfonucleares (PMN), una biopsia de tejido y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, la pluralidad de puntos de tiempo comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, o más puntos de tiempo.

25 En algunas realizaciones, el método incluye además optimizar la eficacia terapéutica de una terapia con anticuerpos anti-TNF α con base en la progresión de cicatrización de la mucosa en el sujeto.

30 En otras realizaciones más, el método incluye además seleccionar un régimen terapéutico adecuado con base en la progresión de cicatrización de la mucosa en un sujeto.

A. Realizaciones adicionales de la invención

35 Los métodos descritos en el presente documento también son útiles para identificar la fase de cicatrización de la mucosa, tal como una fase inflamatoria, una fase de proliferación o una fase de remodelación, en un sujeto (por ejemplo, un individuo que tenga IBD y que reciba terapia anti-TNF α). De esta manera, en una realización, el método se puede usar además para seleccionar o administrar una terapia adecuada.

40 En algunas realizaciones, el método incluye las etapas de: (a) medir un primer conjunto de marcadores para formar una puntuación de marcadores de fase inflamatoria; (b) medir un segundo conjunto de marcadores para formar una puntuación de marcadores de fase de proliferación; (c) identificar la fase de cicatrización de la mucosa del sujeto usando un algoritmo que incorpore la puntuación de marcadores de fase inflamatoria y la puntuación de marcadores de fase de proliferación; y (d) seleccionar una terapia adecuada con base en la fase de cicatrización de la mucosa del sujeto.

45 En algunas realizaciones, el sujeto tiene enfermedad inflamatoria del intestino. En algunos aspectos, la enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

50 En algunas realizaciones, el primer conjunto de marcadores comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en TWEAK, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL2, IL8, IL12p70, IL10, GMCSF, IFN γ , IL6, TNF α , ASCAA, ASCAG, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, un anticuerpo anti-fármaco (ADA) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el segundo conjunto de marcadores comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10, un anticuerpo anti-TNF α y combinaciones de los mismos.

55 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-fármaco (ADA) es un miembro seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo anti-quimérico humano (HACA), un anticuerpo anti-humanizado humano (HAHA), un anticuerpo anti-ratón humano (HAMA), y combinaciones de los mismos.

60 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TNF α es un miembro seleccionado del grupo que consiste en REMICADE™ (infliximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab), CIMZIA® (certolizumab pegol) y combinaciones de los mismos.

65 A cada marcador del primer conjunto y/o el segundo conjunto se le puede asignar un valor con base en la concentración o nivel del marcador. En realizaciones particulares, a cada marcador del primer conjunto y/o el segundo conjunto se le asigna un valor de 0 a 6 con base en la concentración o nivel del marcador.

En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en EGF, AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1 y TWEAEK se mide usando un ensayo CEER. En algunos casos, el valor del marcador descrito en el presente documento se basa en 6 muestras patrones para cada marcador.

5 En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en un anticuerpo anti-TNF α y ADA se mide usando un ensayo de desplazamiento por movilidad homogénea (HMSA). En algunos casos, el valor del marcador se basa en un nivel cuantil para cada marcador.

10 En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en IL10, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL2, IL8, IL12p70, IL1B, GMCSF, IFN γ , IL6, TNF α , ASCAA, ASCAG, CBir1, Fla2, FlaX, y OmpC se mide usando un inmunoensayo. En algunos casos, el valor del marcador se basa en un nivel cuantil para cada marcador.

15 En algunas realizaciones, cada marcador se mide en una muestra seleccionada del grupo que consiste en suero, plasma, sangre entera, heces, células mononucleares de sangre periférica (PBMC), células polimorfonucleares (PMN), una biopsia de tejido y combinaciones de los mismos.

20 En algunas realizaciones, la concentración o nivel del marcador es en relación con el nivel del mismo marcador en una población de pacientes sin cicatrización de la mucosa (por ejemplo, una población de pacientes de IBD sin cicatrización de la mucosa). El valor para cada marcador en el primer conjunto de marcadores puede sumarse para formar la puntuación de marcadores de fase inflamatoria. El valor para cada marcador en el segundo conjunto de marcadores puede sumarse para formar la puntuación de marcadores de fase de proliferación. En algunas realizaciones, el algoritmo es la suma de los valores de marcadores de base de proliferación menos la suma de los valores de marcadores de fase inflamatoria.

25 El algoritmo del método proporcionado en el presente documento puede identificar la fase de cicatrización de la mucosa independientemente de factores de confusión clínicos. En algunos casos, los factores de confusión clínicos incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en edad de diagnóstico, edad de última muestra, ubicación de la enfermedad, implicación anal, tabaquismo, cirugía y combinaciones de los mismos.

30 En otras realizaciones, el algoritmo identifica la fase de cicatrización de la mucosa al excluir marcadores de serología. En algunas realizaciones, los marcadores de serología excluidos incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en algunos casos, el algoritmo usado para identificar la fase de cicatrización de la mucosa no incluye (por ejemplo, excluye, está fuera de, o es independiente de) valores (por ejemplo, puntuaciones o mediciones, tales como, concentraciones, cantidades o niveles) de marcadores de serología, tales como ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, o combinaciones de los mismos.

40 En ciertas realizaciones, el método para identificar la fase de cicatrización de la mucosa en un sujeto puede usarse para seleccionar o administrar un anticuerpo anti-TNF α . En algunos casos, el anticuerpo anti-TNF α incluye uno o más de REMICADE™ (infliximab), ENbReL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab), CIMZIA® (certolizumab pegol), y combinaciones de los mismos.

45 Además, los métodos proporcionados en el presente documento se pueden usar para monitorizar la cicatrización de la mucosa en un sujeto para optimizar así la eficacia terapéutica. En algunas realizaciones, el método incluye (a) medir un primer conjunto de marcadores para formar una puntuación de marcadores de fase inflamatoria; (b) medir un segundo conjunto de marcadores para formar una puntuación de marcadores de fase de proliferación; (c) monitorizar la cicatrización de la mucosa en el sujeto usando un algoritmo que incorpore la puntuación de marcadores de fase inflamatoria y la puntuación de marcadores de fase de proliferación; y (d) optimizar la eficacia terapéutica de una terapia con anticuerpos anti-TNF α con base en la cicatrización de la mucosa en el sujeto.

50 En algunas realizaciones, el sujeto tiene enfermedad inflamatoria del intestino. En algunos aspectos, la enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

55 En algunas realizaciones, el primer conjunto de marcadores comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en TWEAK, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL2, IL8, IL12p70, IL1 β , GMCSF, IFN γ , IL6, TNF α , ASCAA, ASCAG, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, un anticuerpo anti-fármaco (ADA) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el segundo conjunto de marcadores comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10, un anticuerpo anti-TNF α y combinaciones de los mismos.

60 En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-fármaco (ADA) es un miembro seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo anti-químico humano (HACA), un anticuerpo anti-humanizado humano (HAHA), un anticuerpo anti-ratón humano (HAMA), y combinaciones de los mismos.

65

En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TNF α es un miembro seleccionado del grupo que consiste en REMICADE™ (infliximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab), CIMZIA® (certolizumab pegol) y combinaciones de los mismos.

5 A cada marcador del primer conjunto y/o el segundo conjunto se le puede asignar un valor con base en la concentración o nivel del marcador. En realizaciones particulares, a cada marcador del primer conjunto y/o el segundo conjunto se le asigna un valor de 0 a 6, por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6, con base en la concentración o nivel del marcador.

10 En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en EGF, AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1 y TWEAEC se mide usando un ensayo CEER. En algunos casos, el valor del marcador descrito en el presente documento se basa en 6 muestras patrones para cada marcador.

15 En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en un anticuerpo anti-TNF α y ADA se mide usando un ensayo de desplazamiento por movilidad homogénea (HMSA). En algunos casos, el valor del marcador se basa en un nivel cuantil para cada marcador.

20 En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en IL-10, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL2, IL8, IL12p70, IL1B, GMCSF, IFN γ , IL6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, y OmpC se mide usando un inmunoensayo. En algunos casos, el valor del marcador se basa en un nivel cuantil para cada marcador.

25 En algunas realizaciones, cada marcador se mide en una muestra seleccionada del grupo que consiste en suero, plasma, sangre entera, heces, células mononucleares de sangre periférica (PBMC), células polimorfonucleares (PMN) y una biopsia de tejido.

30 En algunas realizaciones, la concentración o nivel del marcador es en relación con el nivel del mismo marcador en una población de pacientes sin cicatrización de la mucosa (por ejemplo, una población de pacientes de IBD sin cicatrización de la mucosa). El valor para cada marcador en el primer conjunto de marcadores puede sumarse para formar la puntuación de marcadores de fase inflamatoria. El valor para cada marcador en el segundo conjunto de marcadores puede sumarse para formar la puntuación de marcadores de fase de proliferación. En algunas realizaciones, el algoritmo es la suma de los valores de marcadores de base de proliferación menos la suma de los valores de marcadores de fase inflamatoria.

35 El algoritmo del método proporcionado en el presente documento puede monitorizar la cicatrización de la mucosa independientemente de factores de confusión clínicos. En algunos casos, los factores de confusión clínicos incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en edad de diagnóstico, edad de última muestra, ubicación de la enfermedad, implicación anal, tabaquismo, cirugía y combinaciones de los mismos.

40 En otras realizaciones, el algoritmo monitoriza la cicatrización de la mucosa al excluir marcadores de serología. En algunas realizaciones, los marcadores de serología excluidos incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en algunos casos, el algoritmo usado para monitorizar cicatrización de la mucosa no incluye (por ejemplo, excluye, está fuera de, o es independiente de) valores (por ejemplo, puntuaciones o mediciones, tales como, concentraciones, cantidades o niveles) de marcadores de serología, tales como ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, o combinaciones de los mismos.

50 En ciertas realizaciones, el método para monitorizar cicatrización de la mucosa en un sujeto puede usarse para optimizar la eficacia terapéutica seleccionando o administrando un anticuerpo anti-TNF α adecuado. En algunos casos, el anticuerpo anti-TNF α es un miembro seleccionado del grupo que consiste en REMICADE™ (infliximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab), CIMZIA® (certolizumab pegol) y combinaciones de los mismos.

55 Asimismo, los métodos proporcionados en el presente documento son útiles para seleccionar un régimen terapéutico para un sujeto al monitorizar cicatrización de la mucosa. En algunas realizaciones, el método incluye las etapas de: (a) medir un primer conjunto de marcadores para formar una puntuación de marcadores de fase inflamatoria, en donde la puntuación de marcadores de fase inflamatoria se mide en una pluralidad de puntos de tiempo durante el curso de la terapia; (b) medir un segundo conjunto de marcadores para formar una puntuación de marcadores de fase de proliferación, en donde la puntuación de marcadores de fase de proliferación se mide en una pluralidad de puntos de tiempo durante el curso de la terapia; (c) monitorizar la cicatrización de la mucosa en el sujeto usando un algoritmo que incorpore la puntuación de marcadores de fase inflamatoria y la puntuación de marcadores de fase de proliferación y (d) seleccionar un régimen terapéutico adecuado para el individuo, en donde el régimen terapéutico promueve la cicatrización de la mucosa y está basado en el algoritmo.

65 En algunas realizaciones, el sujeto tiene enfermedad inflamatoria del intestino. En algunos aspectos, la enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

- En algunas realizaciones, el primer conjunto de marcadores es uno o más seleccionados del grupo que consiste en TWEAK, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL-2, IL-8, IL12p70, IL1 β , GMCSF, IFN γ , IL6, TNF α , ASCAA, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, un anticuerpo anti-fármaco (ADA) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el segundo conjunto de marcadores es uno o más seleccionado del grupo que consiste en AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10, un anticuerpo anti-TNF α y combinaciones de los mismos.
- En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-fármaco (ADA) es un miembro seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo anti-quimérico humano (HACA), un anticuerpo anti-humanizado humano (HAAH), un anticuerpo anti-ratón humano (HAMA), y combinaciones de los mismos.
- En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TNF α es un miembro seleccionado del grupo que consiste en REMICADE™ (infliximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab), CIMZIA® (certolizumab pegol) y combinaciones de los mismos.
- A cada marcador del primer conjunto y/o el segundo conjunto se le puede asignar un valor con base en la concentración o el nivel del marcador. En realizaciones particulares, a cada marcador del primer conjunto y/o el segundo conjunto se le asigna un valor de 0 a 6, con base en la concentración o nivel del marcador.
- En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en EGF, AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1 y TWEAEK se mide usando un ensayo CEER. En algunos casos, el valor del marcador descrito en el presente documento se basa en 6 muestras patrones para cada marcador.
- En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en un anticuerpo anti-TNF α y ADA se miden usando un ensayo de desplazamiento por movilidad homogénea (HMSA). En algunos casos, el valor del marcador se basa en un nivel cuantil para cada marcador.
- En algunas realizaciones, en donde uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en IL10, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL2, IL8, IL12p70, IL-1 β , GMCSF, IFN γ , IL-6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, y OmpC se miden usando un inmunoensayo. En algunos casos, el valor del marcador se basa en un nivel cuantil para cada marcador.
- En algunas realizaciones, cada marcador se mide en una muestra seleccionada del grupo que consiste en suero, plasma, sangre entera, heces, células mononucleares de sangre periférica (PBMC), células polimorfonucleares (PMN) y una biopsia de tejido.
- En algunas realizaciones, la concentración o nivel del marcador es en relación con el nivel del mismo marcador en una población de pacientes sin cicatrización de la mucosa (por ejemplo, una población de pacientes de IBD sin cicatrización de la mucosa). El valor para cada marcador en el primer conjunto de marcadores puede sumarse para formar la puntuación de marcadores de fase inflamatoria. El valor para cada marcador en el segundo conjunto de marcadores puede sumarse para formar la puntuación de marcadores de fase de proliferación. En algunas realizaciones, el algoritmo es la suma de los valores de marcadores de fase de proliferación menos la suma de los valores de marcadores de fase inflamatoria.
- El algoritmo del método proporcionado en el presente documento puede monitorizar la cicatrización de la mucosa independientemente de factores de confusión clínicos. En algunos casos, los factores de confusión clínicos incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en edad de diagnóstico, edad de la última muestra, ubicación de la enfermedad, implicación anal, tabaquismo, cirugía y combinaciones de los mismos.
- En otras realizaciones, el algoritmo monitoriza la cicatrización de la mucosa al excluir marcadores de serología. En algunas realizaciones, los marcadores de serología excluidos incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en algunos casos, el algoritmo usado para monitorizar cicatrización de la mucosa no incluye (por ejemplo, excluye, está fuera de, o es independiente de) valores (por ejemplo, puntuaciones o mediciones, tales como, concentraciones, cantidades o niveles) de marcadores de serología, tales como ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC o combinaciones de los mismos.
- En ciertas realizaciones, el método para monitorizar cicatrización de la mucosa en un sujeto puede usarse para seleccionar un anticuerpo anti-TNF α adecuado para el sujeto. En algunos casos, el anticuerpo anti-TNF α incluye uno o más de REMICADE™ (infliximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab), CIMZIA® (certolizumab pegol) y combinaciones de los mismos.
- En algunas realizaciones, la pluralidad de puntos de tiempo comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, o más puntos de tiempo.

- Además, los métodos proporcionados en el presente documento son útiles para predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa en un sujeto. En algunas realizaciones, el método incluye las etapas de: (a) medir un primer conjunto de marcadores para formar una puntuación de marcadores de fase inflamatoria; (b) medir un segundo conjunto de marcadores para formar una puntuación de marcadores de fase de proliferación; (c) monitorizar la cicatrización de la mucosa en el sujeto al usar un algoritmo que incorpore la puntuación de marcadores de fase inflamatoria y la puntuación de marcadores de fase de proliferación; y (d) predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa con base en el algoritmo.
- En algunas realizaciones, el sujeto tiene enfermedad inflamatoria del intestino. En algunos aspectos, la enfermedad inflamatoria del intestino es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- En algunas realizaciones, el primer conjunto de marcadores comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en TWEAK, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL-2, IL-8, IL12p70, IL1-β, GMCSF, IFN γ , IL6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, un anticuerpo anti-fármaco (ADA) y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el segundo conjunto de marcadores comprende uno o más seleccionados del grupo que consiste en AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10, un anticuerpo anti-TNF α y combinaciones de los mismos.
- En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-fármaco (ADA) es un miembro seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo anti-quimérico humano (HACA), un anticuerpo anti-humanizado humano (HAHA), un anticuerpo anti-ratón humano (HAMA), y combinaciones de los mismos.
- En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-TNF α es un miembro seleccionado del grupo que consiste en REMICADE™ (infliximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab), CIMZIA® (certolizumab pegol) y combinaciones de los mismos.
- A cada marcador del primer conjunto y/o el segundo conjunto se le puede asignar un valor con base en la concentración o nivel del marcador. En realizaciones particulares, a cada marcador del primer conjunto y/o el segundo conjunto se le asigna un valor de 0 a 6, por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, con base en la concentración o nivel del marcador.
- En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en EGF, AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1 y TWEAEK se mide usando un ensayo CEER. En algunos casos, el valor del marcador descrito en el presente documento se basa en 6 muestras patrones para cada marcador.
- En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en un anticuerpo anti-TNF α y ADA se mide usando un ensayo de desplazamiento por movilidad homogénea (HMSA). En algunos casos, el valor del marcador se basa en un nivel cuantil para cada marcador.
- En algunas realizaciones, uno o más marcadores seleccionados del grupo que consiste en IL10, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL2, IL8, IL12p70, IL1B, GMCSF, IFN γ , IL6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, y OmpC se mide usando un inmunoensayo. En algunos casos, el valor del marcador se basa en un nivel cuantil para cada marcador.
- En algunas realizaciones, cada marcador se mide en una muestra seleccionada del grupo que consiste en suero, plasma, sangre entera, heces, células mononucleares de sangre periférica (PBMC), células polimorfonucleares (PMN) y una biopsia de tejido.
- En algunas realizaciones, la concentración o nivel del marcador es en relación con el nivel del mismo marcador en una población de pacientes sin cicatrización de la mucosa (por ejemplo, una población de pacientes de IBD sin cicatrización de la mucosa). El valor para cada marcador en el primer conjunto de marcadores puede sumarse para formar la puntuación de marcadores de fase inflamatoria. El valor para cada marcador en el segundo conjunto de marcadores puede sumarse para formar la puntuación de marcadores de fase de proliferación. En algunas realizaciones, el algoritmo es la suma de los valores de marcadores de base de proliferación menos la suma de los valores de marcadores de fase inflamatoria.
- El algoritmo del método proporcionado en el presente documento puede predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa independientemente de factores de confusión clínicos. En algunos casos, los factores de confusión clínicos incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en edad de diagnóstico, edad de última muestra, ubicación de la enfermedad, implicación anal, tabaquismo, cirugía y combinaciones de los mismos.
- En otras realizaciones, el algoritmo predice la probabilidad de cicatrización de la mucosa al excluir marcadores de serología. En algunas realizaciones, los marcadores de serología excluidos incluyen uno o más seleccionados del grupo que consiste en ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en algunos casos, el algoritmo usado para predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa no incluye (por

ejemplo, excluye, está fuera de, o es independiente de) valores (por ejemplo, puntuaciones o mediciones, tales como, concentraciones, cantidades o niveles) de marcadores de serología, tales como ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, o combinaciones de los mismos.

5 En ciertas realizaciones, el método para predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa en un sujeto se puede usar para seleccionar un régimen terapéutico adecuado tal como un anticuerpo anti-TNF α . En algunos casos, el anticuerpo anti-TNF α incluye uno o más de REMICADE™ (infliximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab), CIMZIA® (certolizumab pegol) y combinaciones de los mismos.

10 En algunas realizaciones, el algoritmo se usa para predecir la recaída de una enfermedad.

Los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para evaluar la fase de cicatrización de la mucosa, tal como una fase inflamatoria, una fase de proliferación o una fase de remodelación, en un individuo con IBD que reciba terapia anti-TNF α . En ciertos aspectos, en ambos pacientes de UC y CD, como se muestra en el presente documento, la cicatrización de la mucosa puede cambiar el curso natural de la enfermedad al producir tasas de recaída y/o la necesidad de cirugía. Más aún, la cicatrización de la mucosa puede reducir el desarrollo de complicaciones de enfermedad a largo plazo, tales como daño intestinal en CD y cáncer colorrectal en UC. Así, es importante monitorizar continuamente a un sujeto mientras esté en terapias para asegurar el progreso de cicatrización de la mucosa.

20

B. Marcadores de medición

Como se describe en el presente documento, los métodos para evaluar la curación de la mucosa en un sujeto incluyen medir la concentración o nivel de un primer conjunto de marcadores usados para formar la puntuación marcadores de fase inflamatoria, en donde al menos uno o una pluralidad (por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20) de los marcadores se seleccionan del grupo que consiste en TWEAK, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL-2, IL-8, IL-12p70, IL-1 β , GMCSF, IFN γ , IL-6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, un anticuerpo anti-fármaco (ADA), y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos incluyen la medición de una combinación de al menos dos marcadores seleccionados del grupo que consiste en TWEAK, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL-2, IL-8, IL-12p70, IL-1 β , GMCSF, IFN γ , IL-6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC y un ADA, por ejemplo, TWEAK y CRP, TWEAK y ICAM, TWEAK y SAA, TWEAK y VCAM, TWEAK e IL-2, TWEAK e IL-8, TWEAK e IL-12p70, TWEAK e IL-1 β , TWEAK y GMCSF, TWEAK y IFN γ , TWEAK e IL-6, TWEAK y TNF α , TWEAK y ASCA-A, TWEAK y ASCA-G, TWEAK y CBir1, TWEAK y Fla2, TWEAK y FlaX, TWEAK y OmpC, TWEAK y ADA, CRP y ICAM, CRP y SAA, CRP y VCAM, CRP e IL-2, CRP e IL-8, CRP e IL-12p70, CRP e IL-1 β , CRP y GMCSF, CRP y IFN γ , CRP e IL-6, CRP y TNF α , CRP y ASCA-A, CRP y ASCA-G, CRP y CBir1, CRP y Fla2, CRP y FlaX, CRP y OmpC, CRP y ADA, ICAM y SAA, ICAM y VCAM, ICAM e IL-2, ICAM e IL-8, ICAM e IL-12p70, ICAM e IL-1 β , ICAM y GMCSF, ICAM y IFN γ , ICAM e IL-6, ICAM y TNF α , ICAM y ASCA-A, ICAM y ASCA-G, ICAM y CBir1, ICAM y Fla2, ICAM y FlaX, ICAM y OmpC, ICAM y ADA, SAA y VCAM, SAA e IL-2, IL-8, SAA e IL-12p70, SAA e IL-1 β , SAA y GMCSF, SAA y IFN γ , SAA e IL-6, SAA y TNF α , SAA y ASCA-A, SAA y ASCA-G, SAA y CBir1, SAA y Fla2, SAA y FlaX, SAA y OmpC, SAA y ADA, VCAM e IL-2, VCAM e IL-8, VCAM e IL-12p70, VCAM e IL-1 β , VCAM y GMCSF, VCAM y IFN γ , VCAM e IL-6, VCAM y TNF α , VCAM y ASCA-A, VCAM y ASCA-G, VCAM y CBir1, VCAM y Fla2, VCAM y FlaX, VCAM y OmpC, VCAM y ADA, IL-2 e IL-8, IL-2 e IL-12p70, IL-2 e IL-1 β , IL-2 y GMCSF, IL-2 y IFN γ , IL-2 e IL-6, IL-2 y TNF α , IL-2 y ASCA-A, IL-2 y ASCA-G, IL-2 y CBir1, IL-2 y Fla2, IL-2 y FlaX, IL-2 y OmpC, IL-2 y ADA, IL-8 e IL-12p70, IL-8 e IL-1 β , IL-8 y GMCSF, IL-8 y IFN γ , IL-8 e IL-6, IL-8 y TNF α , IL-8 y ASCA-A, IL-8 y ASCA-G, IL-8 y CBir1, IL-8 y Fla2, IL-8 y FlaX, IL-8 y OmpC, IL-8 y ADA, IL-12p70 e IL-1 β , IL-12p70 y GMCSF, IL-12p70 y IFN γ , IL-12p70 e IL-6, IL-12p70 y TNF α , IL-12p70 y ASCA-A, IL-12p70 y ASCA-G, IL-12p70 y CBir1, IL-12p70 y Fla2, IL-12p70 y FlaX, IL-12p70 y OmpC, IL-12p70 y ADA, IL-1 β y GMCSF, IL-1 β y IFN γ , IL-1 β e IL-6, IL-1 β y TNF α , IL-1 β y ASCA-A, IL-1 β y ASCA-G, IL-1 β y CBir1, IL-1 β y Fla2, IL-1 β y FlaX, IL-1 β y OmpC, IL-1 β y ADA, GMCSF y IFN γ , GMCSF e IL-6, GMCSF y TNF α , GMCSF y ASCA-A, GMCSF y ASCA-G, GMCSF y CBir1, GMCSF y Fla2, GMCSF y FlaX, GMCSF y OmpC, GMCSF y ADA, IFN γ e IL-6, IFN γ y TNF α , IFN γ y ASCA-A, IFN γ y ASCA-G, IFN γ y CBir1, IFN γ y Fla2, IFN γ y FlaX, IFN γ y OmpC, IFN γ y ADA, IL-6 y TNF α , IL-6 y ASCA-A, IL-6 y ASCA-G, IL-6 y CBir1, IL-6 y Fla2, IL-6 y FlaX, IL-6 y OmpC, IL-6 y ADA, TNF α y ASCA-A, TNF α y ASCA-G, TNF α y CBir1, TNF α y Fla2, TNF α y FlaX, TNF α y OmpC, TNF α y ADA, ASCA-A y ASCA-G, ASCA-A y CBir1, ASCA-A y Fla2, ASCA-A y FlaX, ASCA-A y OmpC, ASCA-A y ADA, ASCA-G y CBir1, ASCA-G y Fla2, ASCA-G y FlaX, ASCA-G y OmpC, ASCA-G y ADA, CBir1 y Fla2, CBir1 y FlaX, CBir1 y OmpC, CBir1 y ADA, Fla2 y FlaX, Fla2 y OmpC, Fla2 y ADA, FlaX y OmpC, FlaX y ADA, OmpC y ADA, y similares. En algunos casos, la combinación de al menos dos marcadores puede incluir además al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 de los otros marcadores seleccionados del primer conjunto de marcadores para formar una puntuación de marcadores de fase inflamatoria.

60

En algunas realizaciones, los métodos incluyen la medición de una combinación de al menos tres marcadores seleccionados del grupo que consiste en TWEAK, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL-2, IL-8, IL-12p70, IL-1 β , GMCSF, IFN γ , IL-6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC y un ADA, por ejemplo, TWEAK, CRP y ICAM; TWEAK, CRP y SAA; TWEAK, CRP y VCAM; TWEAK, CRP y IL-2; TWEAK, CRP y IL-8; TWEAK, CRP y IL-12p70; TWEAK, CRP y IL-1 β ; TWEAK, CRP y GMCSF; TWEAK, CRP y IFN γ ; TWEAK, CRP y IL-6; TWEAK, CRP y TNF α ; TWEAK, CRP y ASCA-A; TWEAK, CRP y ASCA-G; TWEAK, CRP y CBir1; TWEAK, CRP y Fla2; TWEAK, CRP y

65

FlaX; TWEAK, CRP y OmpC; TWEAK, CRP y ADA; TWEAK, ICAM y SAA; TWEAK, ICAM y VCAM; TWEAK, ICAM y IL-2; TWEAK, ICAM y IL-8; TWEAK, ICAM y IL-12p70; TWEAK, ICAM y IL-1 β ; TWEAK, ICAM y GMCSF; TWEAK, ICAM y IFN γ ; TWEAK, ICAM y IL-6; TWEAK, ICAM y TNF α ; TWEAK, ICAM y ASCA-A; TWEAK, ICAM y ASCA-G; TWEAK, ICAM y CBir1; TWEAK, ICAM y Fla2; TWEAK, ICAM y FlaX; TWEAK, ICAM y OmpC; TWEAK, ICAM y ADA; TWEAK, SAA y VCAM; TWEAK, SAA y IL-2; TWEAK, SAA y IL-8; TWEAK, SAA y IL-12p70; TWEAK, SAA y IL-1 β ; TWEAK, SAA y GMCSF; TWEAK, SAA y IFN γ ; TWEAK, SAA y IL-6; TWEAK, SAA y TNF α ; TWEAK, SAA y ASCA-A; TWEAK, SAA y ASCA-G; TWEAK, SAA y CBir1; TWEAK, SAA y Fla2; TWEAK, SAA y FlaX; TWEAK, SAA y OmpC; TWEAK, SAA y ADA; TWEAK, VCAM y IL-2; TWEAK, VCAM y IL-8; TWEAK, VCAM y IL-12p70; TWEAK, VCAM y IL-1 β ; TWEAK, VCAM y GMCSF; TWEAK, VCAM y IFN γ ; TWEAK, VCAM y IL-6; TWEAK, VCAM y TNF α ; TWEAK, VCAM y ASCA-A; TWEAK, VCAM y ASCA-G; TWEAK, VCAM y CBir1; TWEAK, VCAM y Fla2; TWEAK, VCAM y FlaX; TWEAK, VCAM y OmpC; TWEAK, VCAM y ADA; TWEAK, IL-2 y IL-8; TWEAK, IL-2 y IL-12p70; TWEAK, IL-2 y IL-1 β ; TWEAK, IL-2 y GMCSF; TWEAK, IL-2 y IFN γ ; TWEAK, IL-2 y IL-6; TWEAK, IL-2 y TNF α ; TWEAK, IL-2 y ASCA-A; TWEAK, IL-2 y ASCA-G; TWEAK, IL-2 y CBir1; TWEAK, IL-2 y Fla2; TWEAK, IL-2 y FlaX; TWEAK, IL-2 y OmpC; TWEAK, IL-2 y ADA; TWEAK, IL-8 y IL-12p70; TWEAK, IL-8 y IL-1 β ; TWEAK, IL-8 y GMCSF; TWEAK, IL-8 y IFN γ ; TWEAK, IL-8 y TNF α ; TWEAK, IL-8 y ASCA-A; TWEAK, IL-8 y ASCA-G; TWEAK, IL-8 y CBir1; TWEAK, IL-8 y Fla2; TWEAK, IL-8 y FlaX; TWEAK, IL-8 y OmpC; TWEAK, IL-8 y ADA; TWEAK, IL-12p70 y IL-1 β ; TWEAK, IL-12p70 y GMCSF; TWEAK, IL-12p70 y IFN γ ; TWEAK, IL-12p70 y IL-6; TWEAK, IL-12p70 y TNF α ; TWEAK, IL-12p70 y ASCA-A; TWEAK, IL-12p70 y ASCA-G; TWEAK, IL-12p70 y CBir1; TWEAK, IL-12p70 y Fla2; TWEAK, IL-12p70 y FlaX; TWEAK, IL-12p70 y OmpC; TWEAK, IL-12p70 y ADA; TWEAK, IL-1 β y GMCSF; TWEAK, IL-1 β y IFN γ ; TWEAK, IL-1 β y IL-6; TWEAK, IL-1 β y TNF α ; TWEAK, IL-1 β y ASCA-A; TWEAK, IL-1 β y ASCA-G; TWEAK, IL-1 β y CBir1; TWEAK, IL-1 β y Fla2; TWEAK, IL-1 β y FlaX; TWEAK, IL-1 β y OmpC; TWEAK, IL-1 β y ADA; TWEAK, GMCSF y IFN γ ; TWEAK, GMCSF y IL-6; TWEAK, GMCSF y TNF α ; TWEAK, GMCSF y ASCA-A; TWEAK, GMCSF y ASCA-G; TWEAK, GMCSF y CBir1; TWEAK, GMCSF y Fla2; TWEAK, GMCSF y FlaX; TWEAK, GMCSF y OmpC; TWEAK, GMCSF y ADA; TWEAK, IFN γ y IL-6; TWEAK, IFN γ y TNF α ; TWEAK, IFN γ y ASCA-A; TWEAK, IFN γ y ASCA-G; TWEAK, IFN γ y CBir1; TWEAK, IFN γ y Fla2; TWEAK, IFN γ y FlaX; TWEAK, IFN γ y OmpC; TWEAK, IFN γ y ADA; TWEAK, IL-6 y TNF α ; TWEAK, IL-6 y ASCA-A; TWEAK, IL-6 y ASCA-G; TWEAK, IL-6 y CBir1; TWEAK, IL-6 y Fla2; TWEAK, IL-6 y FlaX; TWEAK, IL-6 y OmpC; TWEAK, IL-6 y ADA; TWEAK, TWEAK, TNF α y ASCA-A; TWEAK, TNF α y ASCA-G; TWEAK, TNF α y CBir1; TWEAK, TNF α y Fla2; TWEAK, TNF α y FlaX; TWEAK, TNF α y OmpC; TWEAK, TNF α y ADA; TWEAK, ASCA-A y ASCA-G; TWEAK, ASCA-A y CBir1; TWEAK, ASCA-A y Fla2; TWEAK, ASCA-A y FlaX; TWEAK, ASCA-A y OmpC; TWEAK, ASCA-A y ADA; TWEAK, ASCA-G y CBir1; TWEAK, ASCA-G y Fla2; TWEAK, ASCA-G y FlaX; TWEAK, ASCA-G y OmpC; TWEAK, ASCA-G y ADA; TWEAK, CBir1 y Fla2; TWEAK, CBir1 y FlaX; TWEAK, CBir1 y OmpC; TWEAK, CBir1 y ADA; TWEAK, F1a2 y FlaX; TWEAK, F1a2 y OmpC; TWEAK, F1a2 y ADA; TWEAK, FlaX y OmpC; TWEAK, FlaX y ADA; TWEAK, OmpC y ADA; CRP, TWEAK y ICAM; CRP, TWEAK y SAA; CRP, TWEAK y VCAM; CRP, TWEAK y IL-2; CRP, TWEAK y IL-8; CRP, TWEAK y IL-12p70; CRP, TWEAK y IL-1 β ; CRP, TWEAK y GMCSF; CRP, TWEAK y IFN γ ; CRP, TWEAK y IL-6; CRP, TWEAK y TNF α ; CRP, TWEAK y ASCA-A; CRP, TWEAK y ASCA-G; CRP, TWEAK y CBir1; CRP, TWEAK y Fla2; CRP, TWEAK y FlaX; CRP, TWEAK y OmpC; CRP, TWEAK y ADA; CRP, ICAM y SAA; CRP, ICAM y VCAM; CRP, ICAM y IL-2; CRP, ICAM y IL-8; CRP, ICAM y IL-12p70; CRP, ICAM y IL-1 β ; CRP, ICAM y GMCSF; CRP, ICAM y IFN γ ; CRP, ICAM y IL-6; CRP, ICAM y TNF α ; CRP, ICAM y ASCA-A; CRP, ICAM y ASCA-G; CRP, ICAM y CBir1; CRP, ICAM y Fla2; CRP, ICAM y FlaX; CRP, ICAM y OmpC; CRP, ICAM y ADA; CRP, SAA y VCAM; CRP, SAA y IL-2; CRP, SAA y IL-8; CRP, SAA y IL-12p70; CRP, SAA y IL-1 β ; CRP, SAA y GMCSF; CRP, SAA y IFN γ ; CRP, SAA y IL-6; CRP, SAA y TNF α ; CRP, SAA y ASCA-A; CRP, SAA y ASCA-G; CRP, SAA y CBir1; CRP, SAA y Fla2; CRP, SAA y FlaX; CRP, SAA y OmpC; CRP, SAA y ADA; CRP, VCAM y IL-2; CRP, VCAM y IL-8; CRP, VCAM y IL-12p70; CRP, VCAM y IL-1 β ; CRP, VCAM y GMCSF; CRP, VCAM y IFN γ ; CRP, VCAM y IL-6; CRP, VCAM y TNF α ; CRP, VCAM y ASCA-A; CRP, VCAM y ASCA-G; CRP, VCAM y CBir1; CRP, VCAM y Fla2; CRP, VCAM y FlaX; CRP, VCAM y OmpC; CRP, VCAM y ADA; CRP, IL-2 y IL-8; CRP, IL-2 y IL-12p70; CRP, IL-2 y IL-1 β ; CRP, IL-2 y GMCSF; CRP, IL-2 y IFN γ ; CRP, IL-2 y IL-6; CRP, IL-2 y TNF α ; CRP, IL-2 y ASCA-A; CRP, IL-2 y ASCA-G; CRP, IL-2 y CBir1; CRP, IL-2 y Fla2; CRP, IL-2 y FlaX; CRP, IL-2 y OmpC; CRP, IL-2 y ADA; CRP, IL-8 y IL-12p70; CRP, IL-8 y IL-1 β ; CRP, IL-8 y GMCSF; CRP, IL-8 y IFN γ ; CRP, IL-8 y IL-6; CRP, IL-8 y TNF α ; CRP, IL-8 y ASCA-A; CRP, IL-8 y ASCA-G; CRP, IL-8 y CBir1; CRP, IL-8 y Fla2; CRP, IL-8 y FlaX; CRP, IL-8 y OmpC; CRP, IL-8 y ADA; CRP, IL-12p70 y IL-1 β ; CRP, IL-12p70 y GMCSF; CRP, IL-12p70 y IFN γ ; CRP, IL-12p70 y IL-6; CRP, IL-12p70 y TNF α ; CRP, IL-12p70 y ASCA-A; CRP, IL-12p70 y ASCA-G; CRP, IL-12p70 y CBir1; CRP, IL-12p70 y Fla2; CRP, IL-12p70 y FlaX; CRP, IL-12p70 y OmpC; CRP, IL-12p70 y ADA; CRP, IL-1 β y GMCSF; CRP, IL-1 β y IFN γ ; CRP, IL-1 β y IL-6; CRP, IL-1 β y TNF α ; CRP, IL-1 β y ASCA-A; CRP, IL-1 β y ASCA-G; CRP, IL-1 β y CBir1; CRP, IL-1 β y Fla2; CRP, IL-1 β y FlaX; CRP, IL-1 β y OmpC; CRP, IL-1 β y ADA; CRP, GMCSF y IFN γ ; CRP, GMCSF y IL-6; CRP, GMCSF y TNF α ; CRP, GMCSF y ASCA-A; CRP, GMCSF y ASCA-G; CRP, GMCSF y CBir1; CRP, GMCSF y Fla2; CRP, GMCSF y FlaX; CRP, GMCSF y OmpC; CRP, GMCSF y ADA; CRP, IFN γ y IL-6; CRP, IFN γ y TNF α ; CRP, IFN γ y ASCA-A; CRP, IFN γ y ASCA-G; CRP, IFN γ y CBir1; CRP, IFN γ y Fla2; CRP, IFN γ y FlaX; CRP, IFN γ y OmpC; CRP, IFN γ y ADA; CRP, IL-6 y TNF α ; CRP, IL-6 y ASCA-A; CRP, IL-6 y ASCA-G; CRP, IL-6 y CBir1; CRP, IL-6 y Fla2; CRP, IL-6 y FlaX; CRP, IL-6 y OmpC; CRP, IL-6 y ADA; CRP, TNF α y ASCA-A; CRP, TNF α y ASCA-G; CRP, TNF α y CBir1; CRP, TNF α y Fla2; CRP, TNF α y FlaX; CRP, TNF α y OmpC; CRP, TNF α y ADA; CRP, ASCA-A y ASCA-G; CRP, ASCA-A y CBir1; CRP, ASCA-A y Fla2; CRP, ASCA-A y FlaX; CRP, ASCA-A y OmpC; CRP, ASCA-A y ADA; CRP, ASCA-G y CBir1; CRP, ASCA-G y Fla2; CRP, ASCA-G y FlaX; CRP, ASCA-G y OmpC; CRP, ASCA-G y ADA; CRP, F1a2 y FlaX; CRP, F1a2 y OmpC; CRP, Fla2 y ADA; CRP, FlaX y OmpC; CRP, FlaX y ADA; CRP, OmpC y ADA; ICAM, TWEAK y CRP; ICAM, TWEAK y SAA; ICAM, TWEAK y VCAM; ICAM, TWEAK y

IL-2; ICAM, TWEAK y IL-8; ICAM, TWEAK y IL-12p70; ICAM, TWEAK y I L-1 β ; ICAM, TWEAK y GMCSF; ICAM, TWEAK y IFN γ ; ICAM, TWEAK y IL-6; ICAM, TWEAK y TNF α ; ICAM, TWEAK y ASCA-A; ICAM, TWEAK y ASCA-G; ICAM, TWEAK y CBir1; ICAM, TWEAK y Fla2; ICAM, TWEAK y FlaX; ICAM, TWEAK y OmpC; ICAM, TWEAK y ADA; ICAM, CRP y SAA; ICAM, CRP y VCAM; ICAM, CRP y IL-2; ICAM, CRP y IL-8; ICAM, CRP y IL-12p70; ICAM, CRP y I L-1 β ; ICAM, CRP y GMCSF; ICAM, CRP y IFN γ ; ICAM, CRP y IL-6; ICAM, CRP y TNF α ; ICAM, CRP y ASCA-A; ICAM, CRP y ASCA-G; ICAM, CRP y CBir1; ICAM, CRP y Fla2; ICAM, CRP y FlaX; ICAM, CRP y OmpC; ICAM, CRP y ADA; ICAM, SAA y VCAM; ICAM, SAA y IL-2; ICAM, SAA y IL-8; ICAM, SAA y IL-12p70; ICAM, SAA y I L-1 β ; ICAM, SAA y GMCSF; ICAM, SAA y IFN γ ; ICAM, SAA y IL-6; ICAM, SAA y TNF α ; ICAM, SAA y ASCA-A; ICAM, SAA y ASCA-G; ICAM, SAA y CBir1; ICAM, SAA y Fla2; ICAM, SAA y FlaX; ICAM, SAA y OmpC; ICAM, SAA y ADA; ICAM, VCAM y IL-2; ICAM, VCAM y IL-8; ICAM, VCAM y IL- 12p70; ICAM, VCAM y IL-1 β ; ICAM, VCAM y GMCSF; ICAM, VCAM y IFN γ ; ICAM, VCAM y IL- 6; ICAM, VCAM y TNF α ; ICAM, VCAM y ASCA-A; ICAM, VCAM y ASCA-G; ICAM, VCAM y CBir1; ICAM, VCAM y Fla2; ICAM, VCAM y FlaX; ICAM, VCAM y OmpC; ICAM, VCAM y ADA; ICAM, IL-2 y IL-8; ICAM, IL-2 y IL-12p70; ICAM, IL-2 y IL- 1 β ; ICAM, IL-2 y GMCSF; ICAM, IL-2 y IFN γ ; ICAM, IL-2 y IL-6; ICAM, IL-2 y TNF α ; ICAM, IL-2 y AS- CA-A; ICAM, IL-2 y ASCA-G; ICAM, IL-2 y CBir1; ICAM, IL-2 y Fla2; ICAM, IL-2 y FlaX; ICAM, IL-2 y OmpC; ICAM, IL-2 y ADA; ICAM, IL-8 y IL- 12p70; ICAM, IL-8 y IL-1 β ; ICAM, IL-8 y GMCSF; ICAM, IL-8 y IFN γ ; ICAM, IL-8 y IL-6; ICAM, IL-8 y TNF α ; ICAM, IL-8 y ASCA-A; ICAM, IL-8 y AS- CA-G; ICAM, IL-8 y CBir1; ICAM, IL-8 y Fla2; ICAM, IL-8 y FlaX; ICAM, IL-8 y OmpC; ICAM, IL-8 y ADA; ICAM, IL-12p70 y I L-1 β ; ICAM, IL-12p70 y GMCSF; ICAM, IL-12p70 y IFN γ ; ICAM, IL-12p70 y IL-6; ICAM, IL-12p70 y TNF α ; ICAM, IL-12p70 y ASCA-A; ICAM, IL-12p70 y ASCA-G; ICAM, IL-12p70 y CBir1; ICAM, IL-12p70 y Fla2; ICAM, IL-12p70 y FlaX; ICAM, IL-12p70 y OmpC; ICAM, IL-12p70 y ADA; ICAM, IL-1 β y GMCSF; ICAM, IL-1 β y IFN γ ; ICAM, I L-1 β y IL-6; ICAM, IL-1 β y TNF α ; ICAM, IL-1 β y ASCA-A; ICAM, IL-1 β y ASCA-G; ICAM, IL-1 β y CBir1; ICAM, IL-1 β y Fla2; ICAM, IL-1 β y FlaX; ICAM, IL-1 β y OmpC; ICAM, IL-1 β y ADA; ICAM, GMCSF y IFN γ ; ICAM, GMCSF y IL-6; ICAM, GMCSF y TNF α ; ICAM, GMCSF y ASCA-A; ICAM, GMCSF y ASCA-G; ICAM, GMCSF y CBir1; ICAM, GMCSF y Fla2; ICAM, GMCSF y FlaX; ICAM, GMCSF y OmpC; ICAM, GMCSF y ADA; ICAM, IFN γ y IL-6; ICAM, IFN γ y TNF α ; ICAM, IFN γ y ASCA-A; ICAM, IFN γ y ASCA-G; ICAM, IFN γ y CBir1; ICAM, IFN γ y Fla2; ICAM, IFN γ y FlaX; ICAM, IFN γ y OmpC; ICAM, IFN γ y ADA; ICAM, IL-6 y TNF α ; ICAM, IL-6 y ASCA-A; ICAM, IL-6 y ASCA- G; ICAM, IL-6 y CBir1; ICAM, IL-6 y Fla2; ICAM, IL- 6 y FlaX; ICAM, IL-6 y OmpC; ICAM, IL-6 y ADA; ICAM, TNF α y ASCA-A; ICAM, TNF α y ASCA-G; ICAM, TNF α y CBir1; ICAM, TNF α y Fla2; ICAM, TNF α y FlaX; ICAM, TNF α y OmpC; ICAM, TNF α y ADA; ICAM, ASCA-A y ASCA-G; ICAM, ASCA-A y CBir1; ICAM, ASCA-A y Fla2; ICAM, ASCA-A y FlaX; ICAM, ASCA-A y OmpC; ICAM, ASCA-A y ADA; ICAM, ASCA-G y CBir1; ICAM, ASCA-G y Fla2; ICAM, ASCA-G y FlaX; ICAM, ASCA-G y OmpC; ICAM, ASCA-G y ADA; ICAM, CBir1 y Fla2; ICAM, CBir1 y FlaX; ICAM, CBir1 y OmpC; ICAM, CBir1 y ADA; ICAM, F1a2 y FlaX; ICAM, F1a2 y OmpC; ICAM, F1a2 y ADA; ICAM, FlaX y OmpC; ICAM, FlaX y ADA; ICAM, OmpC y ADA; SAA, TWEAK y CRP; SAA, TWEAK y ICAM; SAA, TWEAK y SAA; SAA, TWEAK y VCAM; SAA, TWEAK y IL-2; SAA, TWEAK y IL-8; SAA, TWEAK y IL-12p70; SAA, TWEAK y IL-1 β ; SAA, TWEAK y GMCSF; SAA, TWEAK y I FN γ ; SAA, TWEAK y IL-6; SAA, TWEAK y TNF α ; SAA, TWEAK y ASCA- A; SAA, TWEAK y ASCA-G; SAA, TWEAK y CBir1; SAA, TWEAK y Fla2; SAA, TWEAK y FlaX; SAA, TWEAK y OmpC; SAA, TWEAK y ADA; SAA, CRP y ICAM; SAA, CRP y VCAM; SAA, CRP y IL-2; SAA, CRP y IL-8; SAA, CRP y IL-12p70; SAA, CRP y I L-1 β ; SAA, CRP y GMCSF; SAA, CRP y IFN γ ; SAA, CRP y IL-6; SAA, CRP y TNF α ; SAA, CRP y ASCA-A; SAA, CRP y ASCA-G; SAA, CRP y CBir1; SAA, CRP y Fla2; SAA, CRP y FlaX; SAA, CRP y OmpC; SAA, CRP y ADA; SAA, ICAM y VCAM; SAA, ICAM y IL-2; SAA, ICAM y IL-8; SAA, ICAM y IL-12p70; SAA, ICAM y IL-1 β ; SAA, ICAM y GMCSF; SAA, ICAM y IFN γ ; SAA, ICAM y IL- 6; SAA, ICAM y TNF α ; SAA, ICAM y ASCA-A; SAA, ICAM y ASCA-G; SAA, ICAM y CBir1; SAA, ICAM y Fla2; SAA, ICAM y FlaX; SAA, ICAM y OmpC; SAA, ICAM y ADA; SAA, VCAM y IL-2; SAA, VCAM y IL-8; SAA, VCAM y IL-12p70; SAA, VCAM y IL-1 β ; SAA, VCAM y GMCSF; SAA, VCAM y IFN γ ; SAA, VCAM y IL-6; SAA, VCAM y TNF α ; SAA, VCAM y ASCA-A; SAA, VCAM y ASCA-G; SAA, VCAM y CBir1; SAA, VCAM y Fla2; SAA, VCAM y FlaX; SAA, VCAM y OmpC; SAA, VCAM y ADA; SAA, IL-2 y IL-8; SAA, IL-2 y IL-12p70; SAA, IL-2 y I L-1 β ; SAA, IL-2 y GMCSF; SAA, IL-2 y IFN γ ; SAA, IL-2 y IL-6; SAA, IL-2 y TNF α ; SAA, IL-2 y ASCA-A; SAA, IL-2 y ASCA-G; SAA, IL-2 y CBir1; SAA, IL-2 y Fla2; SAA, IL-2 y FlaX; SAA, IL-2 y OmpC; SAA, IL-2 y ADA; SAA, IL-8 y IL-12p70; SAA, IL-8 y I L-1 β ; SAA, IL-8 y GMCSF; SAA, IL-8 y IFN γ ; SAA, IL-8 y IL-6; SAA, IL-8 y TNF α ; SAA, IL-8 y ASCA-A; SAA, IL-8 y ASCA-G; SAA, IL-8 y CBir1; SAA, IL-8 y Fla2; SAA, IL-8 y FlaX; SAA, IL-8 y OmpC; SAA, IL- 8 y ADA; SAA, IL-12p70 y IL-1 β ; SAA, IL-12p70 y GMCSF; SAA, IL-12p70 y IFN γ ; SAA, IL-12p70 y IL-6; SAA, IL-12p70 y TNF α ; SAA, IL-12p70 y ASCA-A; SAA, IL-12p70 y ASCA- G; SAA, IL-12p70 y CBir1; SAA, IL-12p70 y Fla2; SAA, IL-12p70 y FlaX; SAA, IL-12p70 y OmpC; SAA, IL-12p70 y ADA; SAA, IL-1 β y GMCSF; SAA, IL-1 β y IFN γ ; SAA, IL-1 β y IL-6; SAA, I L-1 β y TNF α ; SAA, IL-1 β y ASCA-A; SAA, I L-1 β y ASCA-G; SAA, I L-1 β y CBir1; SAA, IL-1 β y Fla2; SAA, IL-1 β y FlaX; SAA, IL-1 β y OmpC; SAA, I L-1 β y ADA; SAA, GMCSF y IFN γ ; SAA, GMCSF y IL-6; SAA, GMCSF y TNF α ; SAA, GMCSF y ASCA-A; SAA, GMCSF y ASCA-G; SAA, GMCSF y CBir1; SAA, GMCSF y Fla2; SAA, GMCSF y FlaX; SAA, GMCSF y OmpC; SAA, GMCSF y ADA; SAA, IFN γ y IL- 6; SAA, IFN γ y TNF α ; SAA, IFN γ y ASCA-A; SAA, IFN γ y ASCA-G; SAA, IFN γ y CBir1; SAA, IFN γ y Fla2; SAA, IFN γ y FlaX; SAA, IFN γ y OmpC; SAA, IFN γ y ADA; SAA, IL-6 y TNF α ; SAA, IL-6 y AS- CA-A; SAA, IL-6 y ASCA-G; SAA, IL-6 y CBir1; SAA, IL-6 y Fla2; SAA, IL-6 y FlaX; SAA, IL-6 y OmpC; SAA, IL-6 y ADA; SAA, TNF α y ASCA-A; SAA, TNF α y ASCA-G; SAA, TNF α y CBir1; SAA, TNF α y Fla2; SAA, TNF α y FlaX; SAA, TNF α y OmpC; SAA, TNF α y ADA; SAA, ASCA-A y ASCA-G; SAA, AS- CA-A y CBir1; SAA, ASCA-A y Fla2; SAA, ASCA- A y FlaX; SAA, ASCA-A y OmpC; SAA, ASCA-A y ADA; SAA, ASCA-G y CBir1; SAA, ASCA-G y Fla2; SAA, ASCA-G y FlaX; SAA, ASCA-G y OmpC; SAA, ASCA-G y ADA; SAA, CBir1 y Fla2; SAA, CBir1 y FlaX; SAA, CBir1 y OmpC; SAA, CBir1 y ADA; SAA, Fla2 y FlaX; SAA, Fla2 y OmpC; SAA, Fla2 y ADA; SAA, FlaX y OmpC; SAA, FlaX y ADA; SAA, OmpC y ADA; VCAM, TWEAK y CRP; VCAM, TWEAK y ICAM; VCAM, TWEAK y SAA; VCAM, TWEAK y IL-2; VCAM, TWEAK y IL-8; VCAM, TWEAK y IL-12p70; VCAM, TWEAK y IL-1 β ; VCAM, TWEAK y

GMCSF; VCAM, TWEAK y IFN γ ; VCAM, TWEAK y IL-6; VCAM, TWEAK y TNF α ; VCAM, TWEAK y ASCA-A; VCAM, TWEAK y AS- CA-G; VCAM, TWEAK y CBir1; VCAM, TWEAK y Fla2; VCAM, TWEAK y FlaX; VCAM, TWEAK y OmpC; VCAM, TWEAK y ADA; VCAM, CRP y ICAM; VCAM, CRP y SAA; VCAM, CRP y IL-2; VCAM, CRP y IL-8; VCAM, CRP y IL-12p70; VCAM, CRP y IL-1 β ; VCAM, CRP y GMCSF; VCAM, CRP y IFN γ ; VCAM, CRP y IL-6;

5 VCAM, CRP y TNF α ; VCAM, CRP y ASCA-A; VCAM, CRP y ASCA-G; VCAM, CRP y CBir1; VCAM, CRP y Fla2; VCAM, CRP y FlaX; VCAM, CRP y OmpC; VCAM, CRP y ADA; VCAM, ICAM y SAA; VCAM, ICAM y IL- 2; VCAM, ICAM y IL-8; VCAM, ICAM y IL-12p70; VCAM, ICAM y IL-1 β ; VCAM, ICAM y GMCSF; VCAM, ICAM y IFN γ ; VCAM, ICAM y IL-6; VCAM, ICAM y TNF α ; VCAM, ICAM y ASCA-A; VCAM, ICAM y ASCA-G; VCAM, ICAM y CBir1; VCAM, ICAM y Fla2; VCAM, ICAM y FlaX; VCAM, ICAM y OmpC; VCAM, ICAM y ADA; VCAM, SAA y IL- 2; VCAM, SAA y IL-8; VCAM, SAA y IL-12p70; VCAM, SAA y I L-1 β ; VCAM, SAA y GMCSF; VCAM, SAA y IFN γ ; VCAM, SAA y IL-6;

10 VCAM, SAA y TNF α ; VCAM, SAA y ASCA-A; VCAM, SAA y AS- CA-G; VCAM, SAA y CBir1; VCAM, SAA y Fla2; VCAM, SAA y FlaX; VCAM, SAA y OmpC; VCAM, SAA y ADA; VCAM, IL-2 y IL-8; VCAM, IL-2 y IL- 12p70; VCAM, IL-2 y I L-1 β ; VCAM, IL-2 y GMCSF; VCAM, IL-2 y IFN γ ; VCAM, IL-2 y IL-6; VCAM, IL- 2 y TNF α ; VCAM, IL-2 y ASCA-A; VCAM, IL-2 y ADA; VCAM, IL-2 y CBir1; VCAM, IL-2 y Fla2; VCAM, IL-2 y OmpC; VCAM, IL-2 y ADA; VCAM, IL-8 y IL-12p70; VCAM, IL-8 y IL-1 β ; VCAM, IL-8 y GMCSF; VCAM, IL-8 y IFN γ ; VCAM, IL-8 y IL-6; VCAM, IL-8 y TNF α ; VCAM, IL-8 y ASCA-A; VCAM, IL-8 y ASCA-G; VCAM, IL-8 y CBir1; VCAM, IL-8 y Fla2; VCAM, IL- 8 y FlaX; VCAM, IL-8 y OmpC; VCAM, IL-8 y ADA; VCAM, IL-12p70 y IL-1 β ; VCAM, IL-12p70 y GMCSF; VCAM, IL-12p70 y IFN γ ; VCAM, IL-12p70 y IL-6; VCAM, IL-12p70 y TNF α ; VCAM, IL-12p70 y ASCA-A; VCAM, IL-12p70 y ASCA-G; VCAM, IL- 12p70 y CBir1; VCAM, IL-12p70 y Fla2; VCAM, IL- 12p70 y FlaX; VCAM, IL- 12p70 y OmpC; VCAM, IL-12p70 y ADA; VCAM, I L-1 β y GMCSF; VCAM, IL-1 β y IFN γ ; VCAM, I L-1 β y IL-6; VCAM, IL-1 β y TNF α ; VCAM, IL-1 β y ASCA-A; VCAM, IL-1 β y AS- CA-G; VCAM, IL-1 β y CBir1; VCAM, IL-1 β y Fla2; VCAM, IL-1 β y FlaX; VCAM, IL-1 β y OmpC; VCAM, IL-1 β y ADA; VCAM, GMCSF y IFN γ ; VCAM, GMCSF y IL-6; VCAM, GMCSF y TNF α ; VCAM, GMCSF y ASCA-A; VCAM, GMCSF y ASCA-G; VCAM, GMCSF y CBir1; VCAM, GMCSF y Fla2; VCAM, GMCSF y FlaX; VCAM, GMCSF y OmpC; VCAM, GMCSF y ADA; VCAM, IFN γ y IL-6;

25 VCAM, IFN γ y TNF α ; VCAM, IFN γ y ASCA-A; VCAM, IFN γ y ASCA-G; VCAM, IFN γ y CBir1; VCAM, IFN γ y Fla2; VCAM, IFN γ y FlaX; VCAM, IFN γ y OmpC; VCAM, IFN γ y ADA; VCAM, IL-6 y TNF α ; VCAM, IL-6 y ASCA-A; VCAM, IL-6 y ASCA-G; VCAM, IL- 6 y CBir1; VCAM, IL-6 y Fla2; VCAM, IL-6 y FlaX; VCAM, IL-6 y OmpC; VCAM, IL-6 y ADA; VCAM, TNF α y ASCA-A; VCAM, TNF α y ASCA-G; VCAM, TNF α y CBir1; VCAM, TNF α y Fla2; VCAM, TNF α y FlaX; VCAM, TNF α y OmpC; VCAM, TNF α y ADA; VCAM, ASCA-A y ASCA-G; VCAM, ASCA-A y CBir1; VCAM, ASCA-A y Fla2; VCAM, ASCA-A y FlaX; VCAM, ASCA-A y OmpC; VCAM, ASCA-A y ADA; VCAM, ASCA-G y CBir1; VCAM, ASCA-G y Fla2; VCAM, ASCA-G y FlaX; VCAM, ASCA-G y OmpC; VCAM, ASCA-G y ADA; VCAM, CBir1 y Fla2; VCAM, CBir1 y FlaX; VCAM, CBir1 y OmpC; VCAM, CBir1 y ADA; VCAM, F1a2 y FlaX; VCAM, F1a2 y OmpC; VCAM, F1a2 y ADA; VCAM, FlaX y OmpC; VCAM, FlaX y ADA; VCAM, OmpC y ADA; IL-2, TWEAK y CRP; IL-2, TWEAK y ICAM; IL-2, TWEAK y SAA; IL-2, TWEAK y VCAM; IL-2, TWEAK y IL-8; IL-2, TWEAK y IL-12p70; IL-2, TWEAK y IL-1 β ; IL-2, TWEAK y GMCSF; IL-2, TWEAK y IFN γ ; IL-2, TWEAK y IL-6; IL-2, TWEAK y TNF α ; IL-2, TWEAK y ASCA-A; IL-2, TWEAK y ASCA-G; IL-2, TWEAK y CBir1; IL-2, TWEAK y Fla2; IL-2, TWEAK y FlaX; IL-2, TWEAK y OmpC; IL-2, TWEAK y ADA; IL-2, CRP y ICAM; IL-2, CRP y SAA; IL-2, CRP y VCAM; IL-2, CRP y IL-8; IL-2, CRP y IL-12p70; IL-2, CRP y I L-1 β ; IL-2, CRP y GMCSF; IL-2, CRP y IFN γ ; IL-2, CRP y IL-6; IL-2, CRP y TNF α ; IL-2, CRP y ASCA-A; IL-2, CRP y ASCA-G; IL-2, CRP y CBir1; IL-2, CRP y Fla2; IL-2, CRP y FlaX; IL-2, CRP y OmpC; IL-2, CRP y ADA; IL-2, ICAM y SAA; IL-2, ICAM y VCAM; IL-2, ICAM y IL-8; IL-2, ICAM y IL-12p70; IL-2, ICAM y IL-1 β ; IL-2, ICAM y GMCSF; IL-2, ICAM y IFN γ ; IL-2, ICAM y IL-6; IL-2, ICAM y TNF α ; IL-2, ICAM y ASCA-A; IL-2, ICAM y ASCA-G; IL-2, ICAM y CBir1; IL-2, ICAM y Fla2; IL-2, ICAM y FlaX; IL-2, ICAM y OmpC; IL-2, ICAM y ADA; VCAM, SAA y VCAM; IL-2, SAA y IL-8; IL-2, SAA y IL-12p70; IL- 2, SAA y I L-1 β ; IL-2, SAA y GMCSF; IL-2, SAA y IFN γ ; IL-2, SAA y IL-6; IL-2, SAA y TNF α ; IL-2, SAA y ASCA-A; IL-2, SAA y ASCA-G; IL-2, SAA y CBir1; IL-2, SAA y Fla2; IL-2, SAA y FlaX; IL-2, SAA y OmpC; IL-2, SAA y ADA; IL-2, VCAM y IL-8; IL-2, VCAM y IL-12p70; IL-2, VCAM y IL-1 β ; IL-2, VCAM y GMCSF; IL-2, VCAM y IFN γ ; IL-2, VCAM y IL-6; IL-2, VCAM y TNF α ; IL-2, VCAM y ASCA- A; IL-2, VCAM y ASCA-G; IL-2, VCAM y CBir1; IL- 2, VCAM y Fla2; IL-2, VCAM y FlaX; IL-2, VCAM y OmpC; IL-2, VCAM y ADA; IL-2, IL-8 y IL- 12p70; IL-2, IL-8 y IL-1 β ; IL-2, IL-8 y GMCSF; IL-2, IL-8 y IFN γ ; IL-2, IL-8 y IL-6; IL-2, IL-8 y TNF α ; IL-2, IL-8 y ASCA-A; IL-2, IL-8 y ASCA-G; IL-2, IL- 8 y CBir1; IL-2, IL-8 y Fla2; IL-2, IL-8 y FlaX; IL- 2, IL-8 y OmpC; IL-2, IL-8 y ADA; IL-2, IL-12p70 y IL-1 β ; IL-2, IL-12p70 y GMCSF; IL-2, IL-12p70 y IFN γ ; IL-2, IL- 12p70 y IL-6; IL-2, IL-12p70 y TNF α ; IL-2, IL-12p70 y ASCA-A; IL-2, IL-12p70 y ASCA-G; IL-2, IL-12p70 y CBir1; IL-2, IL-12p70 y Fla2; IL-2, IL-12p70 y FlaX; IL-2, IL-12p70 y OmpC; IL-2, IL-12p70 y ADA; IL-2, IL-1 β y GMCSF; IL-2, IL- 1 β y IFN γ ; IL-2, IL-1 β y IL-6; IL-2, IL-1 β y TNF α ; IL-2, I L-1 β y ASCA-A; IL-2, IL-1 β y ASCA-G; IL-2, IL-1 β y CBir1; IL-2, IL-1 β y Fla2; IL-2, IL-1 β y FlaX; IL-2, IL-1 β y OmpC; IL-2, IL-1 β y ADA; IL-2, GMCSF y IFN γ ; IL-2, GMCSF y IL-6; IL-2, GMCSF y TNF α ; IL-2, GMCSF y ASCA-A; IL-2, GMCSF y ASCA-G; IL-2, GMCSF y CBir1; IL-2, GMCSF y Fla2; IL-2, GMCSF y FlaX; IL-2, GMCSF y OmpC; IL-2, GMCSF y ADA; IL-2, IFN γ y IL-6; IL-2, IFN γ y TNF α ; IL-2, IFN γ y ASCA- G; IL-2, IFN γ y CBir1; IL-2, IFN γ y Fla2; IL-2, IFN γ y FlaX; IL-2, IFN γ y OmpC; IL-2, IFN γ y ADA; IL- 2, IL-6 y TNF α ; IL-2, IL-6 y ASCA-A; IL-2, IL-6 y ASCA-G; IL-2, IL-6 y CBir1; IL-2, IL-6 y Fla2; IL-2, IL-6 y FlaX; IL-2, IL-6 y OmpC; IL-2, IL-6 y ADA; IL-2, TNF α y ASCA-A; IL-2, TNF α y ASCA-G; IL-2, TNF α y CBir1; IL-2, TNF α y Fla2; IL-2, TNF α y FlaX; IL-2, TNF α y OmpC; IL-2, TNF α y ADA; IL-2, ASCA-A y ASCA-G; IL-2, ASCA-A y CBir1; IL-2, ASCA-A y Fla2; IL-2, ASCA-A y FlaX; IL-2, ASCA- A y OmpC; IL-2, ASCA-A y ADA; IL-2, ASCA-G y CBir1; IL-2, ASCA-G y Fla2; IL-2, ASCA-G y FlaX; IL-2, ASCA-G y OmpC; IL-2, ASCA-G y ADA; IL-2, CBir1 y Fla2; IL-2, CBir1 y FlaX; IL-2, CBir1 y OmpC; IL-2, CBir1 y ADA; IL-2, Fla2 y FlaX; IL-2, Fla2 y OmpC; IL-2, Fla2 y ADA; IL-2, FlaX y OmpC; IL-2, FlaX y ADA; IL-2, OmpC y ADA; IL-8, TWEAK y CRP; IL-8, TWEAK y ICAM; IL-8, TWEAK y SAA; IL-8, TWEAK y VCAM; IL-8, TWEAK y IL-2; IL-8, TWEAK y IL-12p70; IL-8, TWEAK y IL-1 β ; IL- 8, TWEAK y GMCSF; IL-8, TWEAK y IFN γ ; IL-8, TWEAK y IL-6; IL-8, TWEAK y TNF α ; IL-8, TWEAK y ASCA-A; IL-8,

65 TWEAK y GMCSF; IL-8, TWEAK y IFN γ ; IL-8, TWEAK y IL-6; IL-8, TWEAK y TNF α ; IL-8, TWEAK y ASCA-A; IL-8,

TWEAK y ASCA-G; IL-8, TWEAK y CBir1; IL-8, TWEAK y Fla2; IL-8, TWEAK y FlaX; IL-8, TWEAK y OmpC; IL-8, TWEAK y ADA; IL-8, CRP y ICAM; IL-8, CRP y SAA; IL-8, CRP y VCAM; IL-8, CRP y IL-2; IL-8, CRP y IL-12p70; IL-8, CRP y I L-1 β ; IL-8, CRP y GMCSF; IL-8, CRP y IFN γ ; IL-8, CRP y IL-6; IL-8, CRP y TNF α ; IL-8, CRP y ASCA-A; IL-8, CRP y ASCA-G; IL-8, CRP y CBir1; IL-8, CRP y Fla2; IL-8, CRP y FlaX; IL-8, CRP y OmpC; IL-8, CRP y ADA;

5 IL-8, ICAM y SAA; IL-8, ICAM y VCAM; IL-8, ICAM y IL-2; IL-8, ICAM y IL-12p70; IL-8, ICAM y IL-1 β ; IL-8, ICAM y GMCSF; IL-8, ICAM y IFN γ ; IL-8, ICAM y IL-6; IL-8, ICAM y TNF α ; IL-8, ICAM y ASCA-A; IL-8, ICAM y ASCA-G; IL-8, ICAM y CBir1; IL-8, ICAM y Fla2; IL-8, ICAM y FlaX; IL-8, ICAM y OmpC; IL-8, ICAM y ADA; IL-8, SAA y VCAM; IL-8, SAA y IL-2; IL-8, SAA y IL-12p70; IL-8, SAA y I L-1 β ; IL-8, SAA y GMCSF; IL-8, SAA y IFN γ ; IL-8, SAA y IL-6; IL-8, SAA y TNF α ; IL-8, SAA y ASCA-A; IL-8, SAA y ASCA-G; IL-8, SAA y CBir1; IL-8, SAA y Fla2; IL-8, SAA y FlaX;

10 IL-8, SAA y OmpC; IL-8, SAA y ADA; IL-8, VCAM y IL-2; IL-8, VCAM y IL-12p70; IL-8, VCAM y IL-1 β ; IL-8, VCAM y GMCSF; IL-8, VCAM y IFN γ ; IL-8, VCAM y IL-6; IL-8, VCAM y TNF α ; IL-8, VCAM y ASCA-A; IL-8, VCAM y ASCA-G; IL-8, VCAM y CBir1; IL-8, VCAM y Fla2; IL-8, VCAM y FlaX; IL-8, VCAM y OmpC; IL-8, VCAM y ADA; IL-8, IL-2 y IL-12p70; IL-8, IL-2 y IL-1 β ; IL-8, IL-2 y GMCSF; IL-8, IL-2 y IFN γ ; IL-8, IL-2 y IL-6; IL-8, IL-2 y TNF α ; IL-8, IL-2 y ASCA-A; IL-8, IL-2 y ASCA-G; IL-8, IL-2 y CBir1; IL-8, IL-2 y Fla2; IL-8, IL-2 y FlaX; IL-8, IL-2 y OmpC; IL-8, IL-2 y ADA;

15 IL-8, IL-12p70 y IL-1 β ; IL-8, IL-12p70 y GMCSF; IL-8, IL-12p70 y IFN γ ; IL-8, IL-12p70 y IL-6; IL-8, IL-12p70 y TNF α ; IL-8, IL-12p70 y ASCA-A; IL-8, IL-12p70 y ASCA-G; IL-8, IL-12p70 y CBir1; IL-8, IL-12p70 y Fla2; IL-8, IL-12p70 y FlaX; IL-8, I L-12p70 y OmpC; IL-8, I L-12p70 y ADA; IL-8, IL-1 β y GMCSF; IL-8, IL-1 β y IFN γ ; IL-8, IL-1 β y IL-6; IL-8, IL-1 β y TNF α ; IL-8, IL-1 β y ASCA-A; IL-8, IL-1 β y ASCA-G; IL-8, IL-1 β y CBir1; IL-8, IL-1 β y Fla2; IL-8, IL-1 β and FlaX; IL-8, IL-1 β y OmpC; IL-8, IL-1 β y ADA; IL-8, GMCSF y IFN γ ; IL-8, GMCSF y IL-6; IL-8, GMCSF y TNF α ; IL-8, GMCSF y AS-CA-A; IL-8, GMCSF y ASCA-G; IL-8, GMCSF y CBir1; IL-8, GMCSF y Fla2; IL-8, GMCSF y FlaX; IL-8, GMCSF y OmpC; IL-8, GMCSF y ADA; IL-8, IFN γ y IL-6; IL-8, IFN γ y TNF α ; IL-8, IFN γ y ASCA-A; IL-8, IFN γ y ASCA-G; IL-8, IFN γ y CBir1; IL-8, IFN γ y Fla2; IL-8, IFN γ y FlaX; IL-8, IFN γ y OmpC; IL-8, IFN γ y ADA; IL-8, IL-6 y TNF α ; IL-8, IL-6 y ASCA-A; IL-8, IL-6 y ASCA-G; IL-8, IL-6 y CBir1; IL-8, IL-6 y Fla2; IL-8, IL-6 y FlaX; IL-8, IL-6 y OmpC; IL-8, IL-6 y ADA; IL-8, TNF α y ASCA-A; IL-8, TNF α y ASCA-G; IL-8, TNF α y CBir1; IL-8, TNF α y Fla2; IL-8, TNF α y FlaX; IL-8, TNF α y OmpC; IL-8, TNF α y ADA; IL-8, ASCA-A y ASCA-G; IL-8, ASCA-A y CBir1; IL-8, ASCA-A y Fla2; IL-8, ASCA-A y FlaX; IL-8, ASCA-A y OmpC; IL-8, ASCA-A y ADA; IL-8, ASCA-G y CBir1; IL-8, ASCA-G y Fla2; IL-8, ASCA-G y FlaX; IL-8, ASCA-G y OmpC; IL-8, ASCA-G y ADA; IL-8, CBir1 y Fla2; IL-8, CBir1 y FlaX; IL-8, CBir1 y OmpC; IL-8, CBir1 y ADA; IL-8, Fla2 y FlaX; IL-8, Fla2 y OmpC; IL-8, Fla2 y ADA; IL-8, FlaX y OmpC; IL-8, FlaX y ADA; IL-8, OmpC y ADA; IL-12p70, TWEAK y CRP; IL-12p70, TWEAK y ICAM; IL-12p70, TWEAK y SAA; IL-12p70, TWEAK y VCAM; IL-12p70, TWEAK y IL-2; IL-12p70, TWEAK y IL-8; IL-12p70, TWEAK y IL-1 β ; IL-12p70, TWEAK y GMCSF; IL-12p70, TWEAK y IFN γ ; IL-12p70, TWEAK y IL-6; IL-12p70, TWEAK y TNF α ; IL-12p70, TWEAK y ASCA-A; IL-12p70, TWEAK y ASCA-G; IL-12p70, TWEAK y CBir1; IL-12p70, TWEAK y Fla2; IL-12p70, TWEAK y FlaX; IL-12p70, TWEAK y OmpC; IL-12p70, TWEAK y ADA; IL-12p70, CRP y ICAM; IL-12p70, CRP y SAA; IL-12p70, CRP y VCAM; IL-12p70, CRP y IL-2; IL-12p70, CRP y IL-8; IL-12p70, CRP y IL-1 β ; IL-12p70, CRP y GMCSF; IL-12p70, CRP y IFN γ ; IL-12p70, CRP y IL-6; IL-12p70, CRP y TNF α ; IL-12p70, CRP y ASCA-A; IL-12p70, CRP y ASCA-G; IL-12p70, CRP y CBir1; IL-12p70, CRP y Fla2; IL-12p70, CRP y FlaX; IL-12p70, CRP y OmpC; IL-12p70, CRP y ADA; IL-12p70, ICAM y SAA; IL-12p70, ICAM y VCAM; IL-12p70, ICAM y IL-2; IL-12p70, ICAM y IL-8; IL-12p70, ICAM y IL-1 β ; IL-12p70, ICAM y GMCSF; IL-12p70, ICAM y IFN γ ; IL-12p70, ICAM y IL-6; IL-12p70, ICAM y TNF α ; IL-12p70, ICAM y ASCA-A; IL-12p70, ICAM y ASCA-G; IL-12p70, ICAM y CBir1; IL-12p70, ICAM y Fla2; IL-12p70, ICAM y FlaX; IL-12p70, ICAM y OmpC; IL-12p70, ICAM y ADA; IL-12p70, SAA y VCAM; IL-12p70, SAA y IL-2; IL-12p70, SAA y IL-8; IL-12p70, SAA y IL-1 β ; IL-12p70, SAA y GMCSF; IL-12p70, SAA y IFN γ ; IL-12p70, SAA y IL-6; IL-12p70, SAA y TNF α ; IL-12p70, SAA y ASCA-A; IL-12p70, SAA y ASCA-G; IL-12p70, SAA y CBir1; IL-12p70, SAA y Fla2; IL-12p70, SAA y FlaX; IL-12p70, SAA y OmpC; IL-12p70, SAA y ADA; IL-12p70, VCAM y IL-8; IL-12p70, VCAM y IL-1 β ; IL-12p70, VCAM y GMCSF; IL-12p70, VCAM y IFN γ ; IL-12p70, VCAM y IL-6; IL-12p70, VCAM y TNF α ; IL-12p70, VCAM y ASCA-A; IL-12p70, VCAM y ASCA-G; IL-12p70, VCAM y CBir1; IL-12p70, VCAM y Fla2; IL-12p70, VCAM y FlaX; IL-12p70, VCAM y OmpC; IL-12p70, VCAM y ADA; IL-12p70, IL-2 y IL-8; IL-12p70, IL-2 y IL-1 β ; IL-12p70, IL-2 y GMCSF; IL-12p70, IL-2 y IFN γ ; IL-12p70, IL-2 y IL-6; IL-12p70, IL-2 y TNF α ; IL-12p70, IL-2 y ASCA-A; I L-12p70, IL-2 y ASCA-G; I L-12p70, IL-2 y CBir1; IL-12p70, IL-2 y Fla2; IL-12p70, IL-2 y FlaX; IL-12p70, IL-2 y OmpC; IL-12p70, IL-2 y ADA; IL-12p70, IL-8 y I L-1 β ; IL-12p70, IL-8 y GMCSF; IL-12p70, IL-8 y IFN γ ; IL-12p70, IL-8 y IL-6; IL-12p70, IL-8 y TNF α ; IL-12p70, IL-8 y ASCA-A; IL-12p70, IL-8 y ASCA-G; IL-12p70, IL-8 y CBir1; IL-12p70, IL-8 y Fla2; IL-12p70, IL-8 y FlaX; IL-12p70, IL-8 y OmpC; IL-12p70, IL-8 y ADA; IL-12p70, IL-1 β y GMCSF; IL-12p70, IL-1 β y IFN γ ; IL-12p70, IL-1 β y IL-6; IL-12p70, IL-1 β y TNF α ; IL-12p70, I L-1 β y ASCA-A; IL-12p70, IL-1 β y ASCA-G; IL-12p70, IL-1 β y CBir1; IL-12p70, I L-1 β y Fla2; IL-12p70, I L-1 β y FlaX; IL-12p70, I L-1 β y OmpC; IL-12p70, IL-1 β y ADA; IL-12p70, GMCSF y IFN γ ; IL-12p70, GMCSF y IL-6; IL-12p70, GMCSF y TNF α ; IL-12p70, GMCSF y ASCA-A; IL-12p70, GMCSF y ASCA-G; IL-12p70, GMCSF y CBir1; IL-12p70, GMCSF y Fla2; IL-12p70, GMCSF y FlaX; IL-12p70, GMCSF y OmpC; IL-12p70, GMCSF y ADA; IL-12p70, IFN γ y IL-6; IL-12p70, IFN γ y TNF α ; IL-12p70, IFN γ y ASCA-A; IL-12p70, IFN γ y ASCA-G; IL-12p70, IFN γ y CBir1; IL-12p70, IFN γ y Fla2; IL-12p70, IFN γ y FlaX; IL-12p70, IFN γ y OmpC; IL-12p70, IFN γ y ADA; IL-12p70, IL-6 y TNF α ; IL-12p70, IL-6 y ASCA-A; IL-12p70, IL-6 y ASCA-G; IL-12p70, IL-6 y CBir1; IL-12p70, IL-6 y Fla2; IL-12p70, IL-6 y FlaX; IL-12p70, IL-6 y OmpC; IL-12p70, IL-6 y ADA; IL-12p70, TNF α y ASCA-A; IL-12p70, TNF α y ASCA-G; IL-12p70, TNF α y CBir1; IL-12p70, TNF α y Fla2; IL-12p70, TNF α y FlaX; IL-12p70, TNF α y OmpC; IL-12p70, TNF α y ADA; IL-12p70, ASCA-A y ASCA-G; IL-12p70, ASCA-A y CBir1; IL-12p70, ASCA-A y Fla2; IL-12p70, ASCA-A y FlaX; IL-12p70, ASCA-A y OmpC; IL-12p70, ASCA-G y ADA; IL-12p70, ASCA-G y CBir1; IL-12p70, ASCA-G y Fla2; IL-12p70, ASCA-G y FlaX; IL-12p70, ASCA-G y OmpC; IL-12p70, ASCA-G y ADA; IL-12p70, CBir1 y Fla2; IL-12p70, CBir1 y FlaX; IL-12p70, CBir1 y OmpC; IL-12p70, CBir1 y ADA; IL-12p70, Fla2 y FlaX; IL-12p70, Fla2 y OmpC; IL-12p70, Fla2 y ADA; IL-12p70, FlaX y OmpC; IL-12p70, FlaX y ADA; IL-12p70, OmpC y ADA; I L-1 β ,

65

TWEAK y CRP; I L-1 β , TWEAK y ICAM; I L-1 β , TWEAK y SAA; IL-1 β , TWEAK y VCAM; I L-1 β , TWEAK y IL-2; IL-1 β , TWEAK y IL-8; IL-1 β , TWEAK y IL-12p70; IL-11 β , TWEAK y GMCSF; I L-1 β , TWEAK y IFN γ ; IL-1 β , TWEAK y IL-6; I L-1 β , TWEAK y TNF α ; IL-1 β , TWEAK y ASCA-A; I L-1 β , TWEAK y ASCA-G; I L-1 β , TWEAK y CBir1; I L-1 β , TWEAK y Fla2; IL-1 β , TWEAK y FlaX; I L-1 β , TWEAK y OmpC; I L-1 β , TWEAK y ADA; I L-1 β , CRP y ICAM; IL-1 β , CRP y SAA; IL-1 β , CRP y VCAM; IL-1 β , CRP y IL-2; I L-1 β , CRP y IL-8; I L-1 β , CRP y IL-12p70; IL-1 β , CRP y GMCSF; IL-1 β , CRP y IFN γ ; IL-1 β , CRP y IL-6; IL-1 β , CRP y TNF α ; IL-1 β , CRP y ASCA-A; IL-1 β , CRP y ASCA-G; I L-1 β , CRP y CBir1; I L-1 β , CRP y Fla2; IL-1 β , CRP y FlaX; IL-1 β , CRP y OmpC; IL-1 β , CRP y ADA; I L-1 β , ICAM y SAA; IL-1 β , ICAM y VCAM; I L-1 β , ICAM y IL-2; IL-1 β , ICAM y IL-8; IL-1 β , ICAM y IL-12p70; I L-1 β , ICAM y GMCSF; IL-1 β , ICAM y IFN γ ; IL-1 β , ICAM y IL-6; IL-1 β , ICAM y TNF α ; I L-1 β , ICAM y ASCA-A; IL-1 β , ICAM y ASCA-G; I L-1 β , ICAM y CBir1; IL-1 β , ICAM y Fla2; IL-1 β , ICAM y FlaX; I L-1 β , ICAM y OmpC; IL-1 β , ICAM y ADA; IL-1 β , SAA y VCAM; I L-1 β , SAA y IL-2; IL-1 β , SAA y IL-8; IL-1 β , SAA y IL-12p70; IL-1 β , SAA y GMCSF; I L-1 β , SAA y IFN γ ; I L-1 β , SAA y IL-6; IL-1 β , SAA y TNF α ; IL-1 β , SAA y ASCA-A; I L-1 β , SAA y ASCA-G; I L-1 β , SAA y CBir1; IL-1 β , SAA y Fla2; IL-1 β , SAA y FlaX; IL-1 β , SAA y OmpC; IL-1 β , SAA y ADA; IL-1 β , VCAM y IL-2; IL-1 β , VCAM y IL-8; IL-1 β , VCAM y IL-12p70; IL-1 β , VCAM y GMCSF; IL-1 β , VCAM y IFN γ ; IL-1 β , VCAM y TNF α ; IL-1 β , VCAM y ASCA-A; IL-1 β , VCAM y CBir1; I L-1 β , VCAM y Fla2; IL-1 β , VCAM y FlaX; I L-1 β , VCAM y OmpC; IL-1 β , VCAM y ADA; IL-1 β , IL-2 y IL-8; IL-1 β , IL-2 y IL-12p70; IL-1 β , IL-2 y GMCSF; IL-1 β , IL-2 y IFN γ ; IL-1 β , IL-2 y IL-6; IL-1 β , IL-2 y TNF α ; IL-1 β , IL-2 y ASCA-A; IL-1 β , IL-2 y ASCA-G; IL-1 β , IL-2 y CBir1; IL-1 β , IL-2 y Fla2; IL-1 β , IL-2 y FlaX; IL-1 β , IL-2 y OmpC; IL-1 β , IL-2 y ADA; IL-1 β , IL-8 y IL-12p70; IL-1 β , IL-8 y GMCSF; IL-1 β , IL-8 y IFN γ ; IL-1 β , IL-8 y IL-6; IL-1 β , IL-8 y TNF α ; IL-1 β , IL-8 y ASCA-A; IL-1 β , IL-8 y ASCA-G; IL-1 β , IL-8 y CBir1; I L-1 β , IL-8 y Fla2; IL-1 β , IL-8 y FlaX; IL-1 β , IL-8 y OmpC; I L-1 β , IL-8 y ADA; IL-1 β , IL-12p70 y GMCSF; IL-1 β , IL-12p70 y IFN γ ; IL-1 β , IL-12p70 y IL-6; I L-1 β , IL-12p70 y TNF α ; IL-1 β , IL-12p70 y ASCA-A; I L-1 β , IL-12p70 y ASCA-G; IL-1 β , IL-12p70 y CBir1; IL-1 β , IL-12p70 y Fla2; I L-1 β , IL-12p70 y FlaX; I L-1 β , IL-12p70 y OmpC; IL-1 β , IL-12p70 y ADA; IL-1 β , GMCSF y IFN γ ; IL-1 β , GMCSF y IL-6; IL-1 β , GMCSF y TNF α ; I L-1 β , GMCSF y ASCA-A; IL-1 β , GMCSF y ASCA-G; IL-1 β , GMCSF y CBir1; IL-1 β , GMCSF y Fla2; IL-1 β , GMCSF y FlaX; IL-1 β , GMCSF y OmpC; IL-1 β , GMCSF y ADA; I L-1 β , IFN γ y IL-6; I L-1 β , IFN γ y TNF α ; IL-1 β , IFN γ y ASCA-A; IL-1 β , IFN γ y ASCA-G; IL-1 β , IFN γ y CBir1; IL-1 β , IFN γ y Fla2; I L-1 β , IFN γ y FlaX; I L-1 β , IFN γ y OmpC; IL-1 β , IFN γ y ADA; IL-1 β , IL-6 y TNF α ; IL-1 β , IL-6 y ASCA-A; I L-1 β , IL-6 y ASCA-G; I L-1 β , IL-6 y CBir1; I L-1 β , IL-6 y Fla2; IL-1 β , IL-6 y FlaX; IL-1 β , IL-6 y OmpC; I L-1 β , IL-6 y ADA; I L-1 β , TNF α y ASCA-A; IL-1 β , TNF α y ASCA-G; IL-1 β , TNF α y CBir1; IL-1 β , TNF α y Fla2; I L-1 β , TNF α y FlaX; IL-1 β , TNF α y OmpC; IL-1 β , TNF α y ADA; IL-1 β , ASCA-A y ASCA-G; IL-1 β , ASCA-A y CBir1; IL-1 β , ASCA-A y Fla2; IL-1 β , ASCA-A y FlaX; IL-1 β , ASCA-A y OmpC; I L-1 β , ASCA-A y ADA; I L-1 β , ASCA-A y CBir1; IL-1 β , ASCA-G y Fla2; IL-1 β , ASCA-G y FlaX; I L-1 β , ASCA-G y OmpC; I L-1 β , ASCA-G y ADA; IL-1 β , CBir1 y Fla2; IL-1 β , CBir1 y FlaX; IL-1 β , CBir1 y OmpC; IL-1 β , CBir1 y ADA; I L-1 β , Fla2 y FlaX; IL-1 β , Fla2 y OmpC; IL-1 β , Fla2 y ADA; IL-1 β , FlaX y OmpC; I L-1 β , FlaX y ADA; I L-1 β , OmpC y ADA; GMCSF, TWEAK y CRP; GMCSF, TWEAK y ICAM; GMCSF, TWEAK y SAA; GMCSF, TWEAK y VCAM; GMCSF, TWEAK y IL-2; GMCSF, TWEAK y IL-8; GMCSF, TWEAK y IL-12p70; GMCSF, TWEAK y I L-1 β ; GMCSF, TWEAK y IFN γ ; GMCSF, TWEAK y IL-6; GMCSF, TWEAK y TNF α ; GMCSF, TWEAK y ASCA-A; GMCSF, TWEAK y ASCA-G; GMCSF, TWEAK y CBir1; GMCSF, TWEAK y Fla2; GMCSF, TWEAK y FlaX; GMCSF, TWEAK y OmpC; GMCSF, TWEAK y ADA; GMCSF, CRP y ICAM; GMCSF, CRP y SAA; GMCSF, CRP y VCAM; GMCSF, CRP y IL-2; GMCSF, CRP y IL-8; GMCSF, CRP y IL-12p70; GMCSF, CRP y IL-1 β ; GMCSF, CRP y IFN γ ; GMCSF, CRP y IL-6; GMCSF, CRP y TNF α ; GMCSF, CRP y ASCA-A; GMCSF, CRP y ASCA-G; GMCSF, CRP y CBir1; GMCSF, CRP y Fla2; GMCSF, CRP y FlaX; GMCSF, CRP y OmpC; GMCSF, CRP y ADA; GMCSF, ICAM y SAA; GMCSF, ICAM y VCAM; GMCSF, ICAM y IL-2; GMCSF, ICAM y IL-8; GMCSF, ICAM y IL-12p70; GMCSF, ICAM y IL-1 β ; GMCSF, ICAM y IFN γ ; GMCSF, ICAM y IL-6; GMCSF, ICAM y TNF α ; GMCSF, ICAM y ASCA-A; GMCSF, ICAM y ASCA-G; GMCSF, ICAM y CBir1; GMCSF, ICAM y Fla2; GMCSF, ICAM y FlaX; GMCSF, ICAM y OmpC; GMCSF, ICAM y ADA; GMCSF, SAA y VCAM; GMCSF, SAA y IL-2; GMCSF, SAA y IL-8; GMCSF, SAA y IL-12p70; GMCSF, SAA y I L-1 β ; GMCSF, SAA y IFN γ ; GMCSF, SAA y IL-6; GMCSF, SAA y TNF α ; GMCSF, SAA y ASCA-A; GMCSF, SAA y ASCA-G; GMCSF, SAA y CBir1; GMCSF, SAA y Fla2; GMCSF, SAA y FlaX; GMCSF, SAA y OmpC; GMCSF, SAA y ADA; GMCSF, VCAM y IL-2; GMCSF, VCAM y IL-8; GMCSF, VCAM y IL-12p70; GMCSF, VCAM y I L-1 β ; GMCSF, VCAM y IFN γ ; GMCSF, VCAM y IL-6; GMCSF, VCAM y TNF α ; GMCSF, VCAM y ASCA-A; GMCSF, VCAM y ASCA-G; GMCSF, VCAM y CBir1; GMCSF, VCAM y Fla2; GMCSF, VCAM y FlaX; GMCSF, VCAM y OmpC; GMCSF, VCAM y ADA; GMCSF, IL-2 y IL-8; GMCSF, IL-2 y IL-12p70; GMCSF, IL-2 y I L-1 β ; GMCSF, IL-2 y IFN γ ; GMCSF, IL-2 y IL-6; GMCSF, IL-2 y TNF α ; GMCSF, IL-2 y ASCA-A; GMCSF, IL-2 y ASCA-G; GMCSF, IL-2 y CBir1; GMCSF, IL-2 y Fla2; GMCSF, IL-2 y FlaX; GMCSF, IL-2 y OmpC; GMCSF, IL-2 y ADA; GMCSF, IL-8 y IL-12p70; GMCSF, IL-8 y I L-1 β ; GMCSF, IL-8 y IFN γ ; GMCSF, IL-8 y IL-6; GMCSF, IL-8 y TNF α ; GMCSF, IL-8 y ASCA-A; GMCSF, IL-8 y ASCA-G; GMCSF, IL-8 y CBir1; GMCSF, IL-8 y Fla2; GMCSF, IL-8 y FlaX; GMCSF, IL-8 y OmpC; GMCSF, IL-8 y ADA; GMCSF, IL-12p70 y I L-1 β ; GMCSF, IL-12p70 y IFN γ ; GMCSF, IL-12p70 y IL-6; GMCSF, IL-12p70 y TNF α ; GMCSF, IL-12p70 y ASCA-A; GMCSF, IL-12p70 y ASCA-G; GMCSF, IL-12p70 y CBir1; GMCSF, IL-12p70 y Fla2; GMCSF, IL-12p70 y FlaX; GMCSF, IL-12p70 y OmpC; GMCSF, IL-12p70 y ADA; GMCSF, IL-1 β y IFN γ ; GMCSF, IL-1 β y IL-6; GMCSF, IL-1 β y TNF α ; GMCSF, IL-1 β y ASCA-A; GMCSF, IL-1 β y ASCA-G; GMCSF, IL-1 β y CBir1; GMCSF, IL-1 β y Fla2; GMCSF, I L-1 β y FlaX; GMCSF, IL-1 β y OmpC; GMCSF, IL-1 β y ADA; GMCSF, IFN γ y IL-6; GMCSF, IFN γ y TNF α ; GMCSF, IFN γ y ASCA-A; GMCSF, IFN γ y ASCA-G; GMCSF, IFN γ y CBir1; GMCSF, IFN γ y Fla2; GMCSF, IFN γ y FlaX; GMCSF, IFN γ y OmpC; GMCSF, IFN γ y ADA; GMCSF, IL-6 y TNF α ; GMCSF, IL-6 y ASCA-A; GMCSF, IL-6 y ASCA-G; GMCSF, IL-6 y CBir1; GMCSF, IL-6 y Fla2; GMCSF, IL-6 y FlaX; GMCSF, IL-6 y OmpC; GMCSF, IL-6 y ADA; GMCSF, TNF α y ASCA-A; GMCSF, TNF α y ASCA-G; GMCSF, TNF α y CBir1; GMCSF, TNF α y Fla2; GMCSF, TNF α y FlaX; GMCSF, TNF α y OmpC; GMCSF, TNF α y ADA; GMCSF, ASCA-A y ASCA-G; GMCSF, ASCA-A y CBir1;

GMCSF, ASCA-A y Fla2; GMCSF, ASCA-A y FlaX; GMCSF, ASCA-A y OmpC; GMCSF, ASCA- A y ADA; GMCSF, ASCA-G y CBir1; GMCSF, AS-CA-G y Fla2; GMCSF, ASCA-G y FlaX; GMCSF, ASCA-G y OmpC; GMCSF, ASCA-G y ADA; GMCSF, CBirl y Fla2; GMCSF, CBirl y FlaX; GMCSF, CBirl y OmpC; GMCSF, CBirl y ADA; GMCSF, Fla2 y FlaX; GMCSF, Fla2 y OmpC; GMCSF, Fla2 y ADA; GMCSF, FlaX y OmpC; GMCSF, FlaX y ADA; GMCSF, OmpC y ADA; IFN γ , TWEAK y CRP; IFN γ , TWEAK y ICAM; IFN γ , TWEAK y SAA; IFN γ , TWEAK y VCAM; IFN γ , TWEAK y IL-2; IFN γ , TWEAK y IL-8; IFN γ , TWEAK y IL-12p70; IFN γ , TWEAK y IL-1 β ; IFN γ , TWEAK y GMCSF; IFN γ , TWEAK y IL-6; IFN γ , TWEAK y TNF α ; IFN γ , TWEAK y ASCA-A; IFN γ , TWEAK y ASCA-G; IFN γ , TWEAK y CBir1; IFN γ , TWEAK y Fla2; IFN γ , TWEAK y FlaX; IFN γ , TWEAK y OmpC; IFN γ , TWEAK y ADA; IFN γ , CRP y ICAM; IFN γ , CRP y SAA; IFN γ , CRP y VCAM; IFN γ , CRP y IL-2; IFN γ , CRP y IL-8; IFN γ , CRP y IL-12p70; IFN γ , CRP y IL-1 β ; IFN γ , CRP y GMCSF; IFN γ , CRP y IL-6; IFN γ , CRP y TNF α ; IFN γ , CRP y ASCA-A; IFN γ , CRP y ASCA-G; IFN γ , CRP y CBir1; IFN γ , CRP y Fla2; IFN γ , CRP y FlaX; IFN γ , CRP y OmpC; IFN γ , CRP y ADA; IFN γ , ICAM y SAA; IFN γ , ICAM y VCAM; IFN γ , ICAM y IL-2; IFN γ , ICAM y IL-8; IFN γ , ICAM y IL-12p70; IFN γ , ICAM y IL-1 β ; IFN γ , ICAM y GMCSF; IFN γ , ICAM y IL-6; IFN γ , ICAM y TNF α ; IFN γ , ICAM y ASCA-A; IFN γ , ICAM y ASCA-G; IFN γ , ICAM y CBir1; IFN γ , ICAM y Fla2; IFN γ , ICAM y FlaX; IFN γ , ICAM y OmpC; IFN γ , ICAM y ADA; IFN γ , SAA y VCAM; IFN γ , SAA y IL-2; IFN γ , SAA y IL-8; IFN γ , SAA y IL-12p70; IFN γ , SAA y IL-1 β ; IFN γ , SAA y GMCSF; IFN γ , SAA y TNF α ; IFN γ , SAA y ASCA-A; IFN γ , SAA y ASCA-G; IFN γ , SAA y CBir1; IFN γ , SAA y Fla2; IFN γ , SAA y FlaX; IFN γ , SAA y OmpC; IFN γ , SAA y ADA; IFN γ , VCAM y IL-2; IFN γ , VCAM y IL-8; IFN γ , VCAM y IL-12p70; IFN γ , VCAM y IL-1 β ; IFN γ , VCAM y GMCSF; IFN γ , VCAM y IL-6; IFN γ , VCAM y TNF α ; IFN γ , VCAM y ASCA-A; IFN γ , VCAM y ASCA-G; IFN γ , VCAM y CBir1; IFN γ , VCAM y Fla2; IFN γ , VCAM y FlaX; IFN γ , VCAM y OmpC; IFN γ , VCAM y ADA; IFN γ , IL-2 y IL-8; IFN γ , IL-2 y IL-12p70; IFN γ , IL-2 y IL-1 β ; IFN γ , IL-2 y GMCSF; IFN γ , IL-2 y IL-6; IFN γ , IL-2 y TNF α ; IFN γ , IL-2 y ASCA-A; IFN γ , IL-2 y ASCA-G; IFN γ , IL-2 y CBir1; IFN γ , IL-2 y Fla2; IFN γ , IL-2 y FlaX; IFN γ , IL-2 y OmpC; IFN γ , IL-2 y ADA; IFN γ , IL-8 y IL-12p70; IFN γ , IL-8 y IL-1 β ; IFN γ , IL-8 y GMCSF; IFN γ , IL-8 y IL-6; IFN γ , IL-8 y TNF α ; IFN γ , IL-8 y ASCA-A; IFN γ , IL-8 y ASCA-G; IFN γ , IL-8 y CBir1; IFN γ , IL-8 y Fla2; IFN γ , IL-8 y FlaX; IFN γ , IL-8 y OmpC; IFN γ , IL-8 y ADA; IFN γ , IL-12p70 y IL-1 β ; IFN γ , IL-12p70 y GMCSF; IFN γ , IL-12p70 y IL-6; IFN γ , IL-12p70 y TNF α ; IFN γ , IL-12p70 y ASCA-A; IFN γ , IL-12p70 y ASCA-G; IFN γ , IL-12p70 y CBir1; IFN γ , IL-12p70 y Fla2; IFN γ , IL-12p70 y FlaX; IFN γ , IL-12p70 y OmpC; IFN γ , IL-12p70 y ADA; IFN γ , IL-1 β y GMCSF; IFN γ , IL-1 β y IL-6; IFN γ , IL-1 β y TNF α ; IFN γ , IL-1 β y ASCA-A; IFN γ , IL-1 β y ASCA-G; IFN γ , IL-1 β y CBir1; IFN γ , IL-1 β y Fla2; IFN γ , IL-1 β y FlaX; IFN γ , IL-1 β y OmpC; IFN γ , IL-1 β y ADA; IFN γ , GMCSF y IL-6; IFN γ , GMCSF y TNF α ; IFN γ , GMCSF y ASCA-A; IFN γ , GMCSF y ASCA-G; IFN γ , GMCSF y CBir1; IFN γ , GMCSF y Fla2; IFN γ , GMCSF y FlaX; IFN γ , GMCSF y OmpC; IFN γ , GMCSF y ADA; IFN γ , IL-6 y TNF α ; IFN γ , IL-6 y ASCA-A; IFN γ , IL-6 y ASCA-G; IFN γ , IL-6 y CBir1; IFN γ , IL-6 y Fla2; IFN γ , IL-6 y FlaX; IFN γ , IL-6 y OmpC; IFN γ , IL-6 y ADA; IFN γ , TNF α y ASCA-A; IFN γ , TNF α y ASCA-G; IFN γ , TNF α y CBir1; IFN γ , TNF α y Fla2; IFN γ , TNF α y FlaX; IFN γ , TNF α y OmpC; IFN γ , TNF α y ADA; IFN γ , ASCA-A y ASCA-G; IFN γ , ASCA-A y CBir1; IFN γ , ASCA-A y Fla2; IFN γ , ASCA-A y FlaX; IFN γ , ASCA-A y OmpC; IFN γ , ASCA-A y ADA; IFN γ , ASCA-G y CBir1; IFN γ , ASCA-G y Fla2; IFN γ , ASCA-G y FlaX; IFN γ , ASCA-G y OmpC; IFN γ , Fla2 y OmpC; IFN γ , Fla2 y ADA; IFN γ , FlaX y OmpC; IFN γ , FlaX y ADA; IFN γ , OmpC y ADA; IL-6, TWEAK y CRP; IL-6, TWEAK y ICAM; IL-6, TWEAK y SAA; IL-6, TWEAK y VCAM; IL-6, TWEAK y IL-2; IL-6, TWEAK y IL-8; IL-6, TWEAK y IL-12p70; IL-6, TWEAK y IL-1 β ; IL-6, TWEAK y GMCSF; IL-6, TWEAK y IFN γ ; IL-6, TWEAK y TNF α ; IL-6, TWEAK y ASCA-A; IL-6, TWEAK y ASCA-G; IL-6, TWEAK y CBir1; IL-6, TWEAK y Fla2; IL-6, TWEAK y FlaX; IL-6, TWEAK y OmpC; IL-6, TWEAK y ADA; IL-6, CRP y ICAM; IL-6, CRP y SAA; IL-6, CRP y VCAM; IL-6, CRP y IL-2; IL-6, CRP y IL-8; IL-6, CRP y IL-12p70; IL-6, CRP y IL-1 β ; IL-6, CRP y GMCSF; IL-6, CRP y IFN γ ; IL-6, CRP y TNF α ; IL-6, CRP y ASCA-A; IL-6, CRP y ASCA-G; IL-6, CRP y CBir1; IL-6, CRP y Fla2; IL-6, CRP y FlaX; IL-6, CRP y OmpC; IL-6, CRP y ADA; IL-6, ICAM y SAA; IL-6, ICAM y VCAM; IL-6, ICAM y IL-2; IL-6, ICAM y IL-8; IL-6, ICAM y IL-12p70; IL-6, ICAM y IL-1 β ; IL-6, ICAM y GMCSF; IL-6, ICAM y IFN γ ; IL-6, ICAM y TNF α ; IL-6, ICAM y ASCA-A; IL-6, ICAM y ASCA-G; IL-6, ICAM y CBir1; IL-6, ICAM y Fla2; IL-6, ICAM y FlaX; IL-6, ICAM y OmpC; IL-6, ICAM y ADA; IL-6, SAA y VCAM; IL-6, SAA y IL-2; IL-6, IL-8; IL-6, SAA y IL-12p70; IL-6, SAA y IL-1 β ; IL-6, SAA y GMCSF; IL-6, SAA y IFN γ ; IL-6, SAA y TNF α ; IL-6, SAA y ASCA-A; IL-6, SAA y ASCA-G; IL-6, SAA y CBir1; IL-6, SAA y Fla2; IL-6, SAA y FlaX; IL-6, SAA y OmpC; IL-6, SAA y ADA; IL-6, VCAM y IL-2; IL-6, VCAM y IL-8; IL-6, VCAM y IL-12p70; IL-6, VCAM y IL-1 β ; IL-6, VCAM y GMCSF; IL-6, VCAM y IFN γ ; IL-6, VCAM y TNF α ; IL-6, VCAM y ASCA-A; IL-6, VCAM y ASCA-G; IL-6, VCAM y CBir1; IL-6, VCAM y Fla2; IL-6, VCAM y FlaX; IL-6, VCAM y OmpC; IL-6, VCAM y ADA; IL-6, IL-2 y IL-8; IL-6, IL-2 y IL-12p70; IL-6, IL-2 y IL-1 β ; IL-6, IL-2 y GMCSF; IL-6, IL-2 y IFN γ ; IL-6, IL-2 y TNF α ; IL-6, IL-2 y ASCA-A; IL-6, IL-2 y ASCA-G; IL-6, IL-2 y CBir1; IL-6, IL-2 y Fla2; IL-6, IL-2 y FlaX; IL-6, IL-2 y OmpC; IL-6, IL-2 y ADA; IL-6, IL-8 y IL-12p70; IL-6, IL-8 y IL-1 β ; IL-6, IL-8 y GMCSF; IL-6, IL-8 y IFN γ ; IL-6, IL-8 y TNF α ; IL-6, IL-8 y ASCA-A; IL-6, IL-8 y ASCA-G; IL-6, IL-8 y CBir1; IL-6, IL-8 y Fla2; IL-6, IL-8 y FlaX; IL-6, IL-8 y OmpC; IL-6, IL-8 y ADA; IL-6, IL-12p70 y IL-1 β ; IL-6, IL-12p70 y GMCSF; IL-6, IL-12p70 y IFN γ ; IL-6, IL-12p70 y TNF α ; IL-6, IL-12p70 y ASCA-A; IL-6, IL-12p70 y ASCA-G; IL-6, IL-12p70 y AS-CA-G; IL-6, IL-12p70 y CBir1; IL-6, IL-12p70 y Fla2; IL-6, IL-12p70 y FlaX; IL-6, IL-12p70 y OmpC; IL-6, IL-12p70 y ADA; IL-6, IL-1 β y GMCSF; IL-6, IL-1 β y IFN γ ; IL-6, IL-1 β y TNF α ; IL-6, IL-1 β y ASCA-A; IL-6, IL-1 β y ASCA-G; IL-6, IL-1 β y CBir1; IL-6, IL-1 β y Fla2; IL-6, IL-1 β y FlaX; IL-6, IL-1 β y OmpC; IL-6, IL-1 β y ADA; IL-6, GMCSF y IFN γ ; IL-6, GMCSF y TNF α ; IL-6, GMCSF y ASCA-A; IL-6, GMCSF y ASCA-G; IL-6, GMCSF y CBir1; IL-6, GMCSF y Fla2; IL-6, GMCSF y FlaX; IL-6, GMCSF y OmpC; IL-6, GMCSF y ADA; IL-6, IFN γ y TNF α ; IL-6, IFN γ y ASCA-A; IL-6, IFN γ y ASCA-G; IL-6, IFN γ y CBir1; IL-6, IFN γ y Fla2; IL-6, IFN γ y FlaX; IL-6, IFN γ y OmpC; IL-6, IFN γ y ADA; IL-6, TNF α y ASCA-A; IL-6, TNF α y ASCA-G; IL-6, TNF α y CBir1; IL-6, TNF α y Fla2; IL-6, TNF α y FlaX; IL-6, TNF α y OmpC; IL-6, TNF α y ADA; IL-6, ASCA-A y ASCA-G; IL-6, ASCA-A y CBir1; IL-6, ASCA-A y Fla2; IL-6, ASCA-A y FlaX; IL-6, ASCA-A y OmpC; IL-6, ASCA-A y ADA; IL-6, ASCA-G y CBir1; IL-6, ASCA-G y Fla2; IL-6, ASCA-G y FlaX; IL-6, ASCA-G y OmpC; IL-6, ASCA-G y ADA; IL-6, CBirl y Fla2; IL-6, CBirl y FlaX; IL-6, CBirl y OmpC; IL-6, CBirl y ADA; IL-6, Fla2 y FlaX; IL-6,

Fla2 y OmpC; IL-6, Fla2 y ADA; IL-6, FlaX y OmpC; IL-6, FlaX y ADA; IL-6, OmpC y ADA; TNF α , TWEAK y CRP; TNF α , TWEAK y ICAM; TNF α , TWEAK y SAA; TNF α , TWEAK y VCAM; TNF α , TWEAK y IL- 2; TNF α , TWEAK y IL- 8; TNF α , TWEAK y IL-12p70; TNF α , TWEAK y I L-1 β ; TNF α , TWEAK y GMCSF; TNF α , TWEAK y I FNy; TNF α , TWEAK y I L-6; TN Fa, TWEAK y ASCA-A; TNF α , TWEAK y ASCA-G; TNF α , TWEAK y CBir1; TNF α , TWEAK y

5 Fla2; TNF α , TWEAK y FlaX; TNF α , TWEAK y OmpC; TNF α , TWEAK y ADA; TNF α , CRP y ICAM; TNF α , CRP y SAA; TNF α , CRP y VCAM; TNF α , CRP y IL- 2; TNF α , CRP y IL-8; TNF α , CRP y IL-12p70; TNF α , CRP y I L-1 β ; TNF α , CRP y GMCSF; TNF α , CRP y IFNy; TNF α , CRP y IL-6; TNF α , CRP y TNF α ; TNF α , CRP y ASCA-A; TNF α , CRP y ASCA-G; TNF α , CRP y CBir1; TNF α , CRP y Fla2; TNF α , CRP y FlaX; TNF α , CRP y OmpC; TNF α , CRP y

10 ADA; TNF α , ICAM y SAA; TNF α , ICAM y VCAM; TNF α , ICAM y IL-2; TNF α , ICAM y IL-8; TNF α , ICAM y IL-12p70; TNF α , ICAM y IL-1 β ; TNF α , ICAM y GMCSF; TNF α , ICAM y IFNy; TNF α , ICAM y IL-6; TNF α , ICAM y ASCA-A; TNF α , ICAM y ASCA-G; TNF α , ICAM y CBir1; TNF α , ICAM y Fla2; TNF α , ICAM y FlaX; TNF α , ICAM y OmpC; TNF α , ICAM y ADA; TNF α , SAA y VCAM; TNF α , SAA y IL-2; TNF α , SAA y IL-8; TNF α , SAA y IL-12p70; TNF α , SAA y IL-1 β ; TNF α , SAA y GMCSF; TNF α , SAA y IFNy; TNF α , SAA y IL-6; TNF α , SAA y ASCA- A; TNF α , SAA y ASCA-G; TNF α , SAA y CBir1; TNF α , SAA y Fla2; TNF α , SAA y FlaX; TNF α , SAA y OmpC; TNF α , SAA y ADA; TNF α , VCAM y

15 IL- 2; TNF α , VCAM y IL-8; TNF α , VCAM y IL-12p70; TNF α , VCAM y I L-1 β ; TNF α , VCAM y GMCSF; TNF α , VCAM y IFNy; TNF α , VCAM y IL-6; TNF α , VCAM y ASCA-A; TNF α , VCAM y ASCA-G; TNF α , VCAM y CBir1; TNF α , VCAM y Fla2; TNF α , VCAM y FlaX; TNF α , VCAM y OmpC; TNF α , VCAM y ADA; TNF α , IL-2 y IL-8; TNF α , IL-2 y IL-12p70; TNF α , IL-2 y IL-1 β ; TNF α , IL-2 y GMCSF; TNF α , IL-2 y IFNy; TNF α , IL-2 y IL-6; TNF α , IL-2 y ASCA- A; TNF α , IL-2 y ASCA-G; TNF α , IL-2 y CBir1; TNF α , IL-2 y Fla2; TNF α , IL-2 y FlaX; TNF α , IL-2 y OmpC; TNF α , IL-2 y ADA; TNF α , IL-8 y IL-12p70; TNF α , IL-8 y IL-1 β ; TNF α , IL-8 y GMCSF; TNF α , IL-8 y IFNy; TNF α , IL-8 y IL-6; TNF α , IL-8 y ASCA- A; TNF α , IL-8 y ASCA-G; TNF α , IL-8 y CBir1; TNF α , IL-8 y Fla2; TNF α , IL-8 y FlaX; TNF α , IL-8 y OmpC; TNF α , IL-8 y ADA; TNF α , IL-12p70 y I L-1 β ; TNF α , IL-12p70 y GMCSF; TNF α , IL-12p70 y IFNy; TNF α , IL-12p70 y IL-6; TNF α , IL-12p70 y ASCA-A; TNF α , IL-12p70 y ASCA-G; TNF α , IL-12p70 y CBir1; TNF α , IL-12p70 y Fla2; TNF α , IL-12p70 y FlaX; TNF α , IL-12p70 y OmpC; TNF α , IL-12p70 y ADA; TNF α , IL-1 β y GMCSF; TNF α , IL-1 β y IFNy; TNF α , IL-1 β y

20 IL-6; TNF α , IL-1 β y ASCA-A; TNF α , IL-1 β y ASCA-G; TNF α , IL-1 β y CBir1; TNF α , IL-1 β y Fla2; TNF α , IL-1 β y FlaX; TNF α , IL-1 β y OmpC; TNF α , IL-1 β y ADA; TNF α , GMCSF y IFNy; TNF α , GMCSF y IL-6; TNF α , GMCSF y TNF α ; TNF α , GMCSF y ASCA-A; TNF α , GMCSF y ASCA-G; TNF α , GMCSF y CBir1; TNF α , GMCSF y Fla2; TNF α , GMCSF y FlaX; TNF α , GMCSF y OmpC; TNF α , GMCSF y ADA; TNF α , IFNy y IL-6; TNF α , IFNy y ASCA-A; TNF α , IFNy y ASCA-G; TNF α , IFNy y CBir1; TNF α , IFNy y Fla2; TNF α , IFNy y FlaX; TNF α , IFNy y OmpC; TNF α , IFNy y

25 ADA; TNF α , IL-6 y ASCA-A; TNF α , IL-6 y ASCA-G; TNF α , IL-6 y CBir1; TNF α , IL-6 y Fla2; TNF α , IL-6 y FlaX; TNF α , IL-6 y OmpC; TNF α , IL-6 y ADA; TNF α , ASCA-A y ASCA-G; TNF α , ASCA-A y CBir1; TNF α , ASCA- A y Fla2; TNF α , ASCA-A y FlaX; TNF α , ASCA-A y OmpC; TNF α , ASCA-A y ADA; TNF α , ASCA-G y CBir1; TNF α , ASCA-G y Fla2; TNF α , ASCA-G y FlaX; TNF α , ASCA-G y OmpC; TNF α , ASCA-G y ADA; TNF α , CBir1 y Fla2; TNF α , CBir1 y FlaX; TNF α , CBir1 y OmpC; TNF α , CBir1 y ADA; TNF α , Fla2 y FlaX; TNF α , Fla2 y OmpC; TNF α , Fla2 y ADA; TNF α , FlaX y OmpC; TNF α , FlaX y ADA; TNF α , OmpC y ADA; ASCA-A, TWEAK y CRP; ASCA- A, TWEAK y ICAM; ASCA-A, TWEAK y SAA; AS- CA-A, TWEAK y VCAM; ASCA-A, TWEAK y IL-2; ASCA-A, TWEAK y IL-8; ASCA-A, TWEAK y IL- 12p70; ASCA-A, TWEAK y IL-1 β ; ASCA-A, TWEAK y GMCSF; ASCA-A, TWEAK y IFNy; ASCA-A, TWEAK y IL- 6; ASCA-A, TWEAK y TNF α ; ASCA- A, TWEAK y ASCA-G; ASCA-A, TWEAK y CBir1; ASCA-A, TWEAK y Fla2; ASCA-A, TWEAK y FlaX; ASCA-A, TWEAK y OmpC; ASCA-A, TWEAK y ADA; ASCA-A, CRP y ICAM; ASCA-A, CRP y SAA; ASCA-A, CRP y VCAM; ASCA-A, CRP y IL-2; AS- CA-A, CRP y IL-8; ASCA-A, CRP y IL-12p70; AS- CA-A, CRP y IL-1 β ; ASCA-A, CRP y GMCSF; AS- CA-A, CRP y IFNy; ASCA-A, CRP y IL-6; ASCA-A, CRP y TNF α ; ASCA-A, CRP y ASCA-G; ASCA-A, CRP y CBir1; ASCA-A, CRP y Fla2; ASCA-A, CRP y FlaX; ASCA-A, CRP y OmpC; ASCA-A, CRP y ADA; ASCA-A, ICAM y SAA; ASCA-A, ICAM y VCAM; ASCA-A, ICAM y IL-2; ASCA-A, ICAM y IL- 8; ASCA-A, ICAM y IL-12p70; ASCA-A, ICAM y IL- 1 β ; ASCA-A, ICAM y GMCSF; ASCA-A, ICAM y IFNy; ASCA-A, ICAM y IL-6; ASCA-A, ICAM y TNF α ; ASCA-A, ICAM y ASCA-G; ASCA-A, ICAM y CBir1; ASCA-A, ICAM y Fla2; ASCA-A, ICAM y FlaX; ASCA-A, ICAM y OmpC; ASCA-A, ICAM y ADA; ASCA-A, SAA y VCAM; ASCA-A, SAA y IL- 2; ASCA-A, SAA y IL-8; ASCA-A, SAA y IL-12p70; ASCA-A, SAA y IL-1 β ; ASCA-A, SAA y GMCSF; ASCA-A, SAA y IFNy; ASCA-A, SAA y IL-6; ASCA- A, SAA y TNF α ; ASCA-A, SAA y ASCA-G; ASCA- A, SAA y CBir1; ASCA- A, SAA y Fla2; ASCA-A, SAA y FlaX; ASCA-A, SAA y OmpC; ASCA-A, SAA y ADA; ASCA-A, VCAM y IL-2; ASCA-A, VCAM y IL-8; ASCA-A, VCAM y IL-12p70; ASCA-A, VCAM y IL-1 β ; ASCA-A, VCAM y GMCSF; ASCA-A, VCAM y IFNy; ASCA-A, VCAM y IL-6; ASCA-A, VCAM y TNF α ; ASCA-A, VCAM y ASCA-A; ASCA-A, VCAM y CBir1; ASCA- A, VCAM y Fla2; ASCA-A, VCAM y FlaX; ASCA-A, VCAM y OmpC; ASCA-A, VCAM y ADA; ASCA-A, IL-2 y IL-8; ASCA-A, IL-2 y IL- 12p70; ASCA-A, IL-2 y IL-1 β ; ASCA-A, IL-2 y GMCSF; ASCA-A, IL-2 y IFNy; ASCA-A, IL-2 y IL- 6; ASCA-A, IL-2 y TNF α ; ASCA-A, IL-2 y ASCA-G; ASCA-A, IL-2 y CBir1; ASCA-A, IL-2 y Fla2; ASCA- A, IL-2 y FlaX; ASCA-A, IL-2 y OmpC; ASCA-A, IL- 2 y ADA; ASCA-A, IL-8 y IL-12p70; ASCA-A, IL-8 y IL-1 β ; ASCA-A, IL-8 y GMCSF; ASCA-A, IL-8 y IFNy; ASCA-A, IL-8 y IL-6; ASCA-A, IL-8 y TNF α ; ASCA-A, IL-8 y ASCA-G; ASCA-A, IL-8 y CBir1; ASCA-A, IL-8 y Fla2; ASCA- A, IL-8 y FlaX; ASCA- A, IL-8 y OmpC; ASCA-A, IL-8 y ADA; ASCA-A, IL-12p70 y IL-6; ASCA-A, IL-12p70 y GMCSF; AS- CA-A, IL-12p70 y IFNy; ASCA-A, IL-12p70 y IL-6; ASCA-A, IL-12p70 y TNF α ; ASCA-A, IL-12p70 y ASCA-G; ASCA-A, IL-12p70 y CBir1; ASCA-A, IL- 12p70 y Fla2; ASCA-A, IL-12p70 y FlaX; ASCA-A, IL-12p70 y OmpC; ASCA-A, IL-12p70 y ADA; AS- CA-A, IL-1 β y GMCSF; ASCA-A, IL-1 β y IFNy; AS- CA-A, IL-1 β y IL-6; ASCA-A, IL-1 β y TNF α ; ASCA- A, I L-1 β y ASCA-G; ASCA-A, IL-1 β y CBir1; ASCA-A, IL-1 β y Fla2; ASCA-A, IL-1 β y FlaX; ASCA-A, IL- 1 β y OmpC; ASCA-A, I L-1 β y ADA; ASCA-A, GMCSF y IFNy; ASCA- A, GMCSF y IL-6; ASCA-A, GMCSF y TNF α ; ASCA-A, GMCSF y ASCA-G; AS- CA-A, GMCSF y CBir1; ASCA-A, GMCSF y Fla2; ASCA-A, GMCSF y FlaX; ASCA-A, GMCSF y OmpC; ASCA-A, GMCSF y ADA; ASCA-A, IFNy y IL- 6; ASCA-A, IFNy y TNF α ; ASCA-A, IFNy y ASCA- G; ASCA-A, IFNy y CBir1; ASCA-A, IFNy y Fla2; ASCA-A, IFNy y FlaX; ASCA-A, IFNy y OmpC; AS- CA-A, IFNy y ADA; ASCA-A, IL-6 y TNF α ; ASCA- A, IL-6 y ASCA-G; ASCA-A, IL-

6 y CBir1; ASCA-A, IL-6 y Fla2; ASCA-A, IL-6 y FlaX; ASCA-A, IL-6 y OmpC; ASCA-A, IL-6 y ADA; ASCA-A, ASCA-G y CBir1; ASCA-A, ASCA-G y Fla2; ASCA-A, ASCA-G y FlaX; ASCA-A, ASCA-G y OmpC; ASCA-A, ASCA-G y ADA; ASCA-A, CBir1 y Fla2; ASCA-A, CBir1 y FlaX; ASCA-A, CBir1 y OmpC; ASCA-A, CBir1 y ADA; ASCA-A, Fla2 y FlaX; ASCA-A, Fla2 y OmpC; ASCA-A, Fla2 y ADA; ASCA-A, FlaX y OmpC; ASCA-A, FlaX y ADA; ASCA-A, OmpC y ADA; ASCA-G, TWEAK y CRP; ASCA-G, TWEAK y ICAM; ASCA-G, TWEAK y SAA; ASCA-G, TWEAK y VCAM; ASCA-G, TWEAK y IL-2; ASCA-G, TWEAK y IL-8; ASCA-G, TWEAK y IL-12p70; ASCA-G, TWEAK y IL-1 β ; ASCA-G, TWEAK y GMCSF; ASCA-G, TWEAK y IFN γ ; ASCA-G, TWEAK y IL-6; ASCA-G, TWEAK y TNF α ; ASCA-G, TWEAK y ASCA-A; ASCA-G, TWEAK y CBir1; ASCA-G, TWEAK y Fla2; ASCA-G, TWEAK y FlaX; ASCA-G, TWEAK y OmpC; ASCA-G, TWEAK y ADA; ASCA-G, CRP y ICAM; ASCA-G, CRP y SAA; ASCA-G, CRP y VCAM; ASCA-G, CRP y IL-2; ASCA-G, CRP y IL-8; ASCA-G, CRP y IL-12p70; ASCA-G, CRP y IL-1 β ; ASCA-G, CRP y GMCSF; ASCA-G, CRP y IFN γ ; ASCA-G, CRP y IL-6; ASCA-G, CRP y TNF α ; ASCA-G, CRP y ASCA-A; ASCA-G, CRP y CBir1; ASCA-G, CRP y Fla2; ASCA-G, CRP y FlaX; ASCA-G, CRP y OmpC; ASCA-G, CRP y ADA; ASCA-G, ICAM y SAA; ASCA-G, ICAM y VCAM; ASCA-G, ICAM y IL-2; ASCA-G, ICAM y IL-8; ASCA-G, ICAM y IL-12p70; ASCA-G, ICAM y IL-1 β ; ASCA-G, ICAM y GMCSF; ASCA-G, ICAM y IFN γ ; ASCA-G, ICAM y IL-6; ASCA-G, ICAM y TNF α ; ASCA-G, ICAM y ASCA-A; ASCA-G, ICAM y CBir1; ASCA-G, ICAM y Fla2; ASCA-G, ICAM y FlaX; ASCA-G, ICAM y OmpC; ASCA-G, ICAM y ADA; ASCA-G, SAA y VCAM; ASCA-G, SAA y IL-2; ASCA-G, SAA y IL-8; ASCA-G, SAA y IL-12p70; ASCA-G, SAA y IL-1 β ; ASCA-G, SAA y GMCSF; ASCA-G, SAA y IFN γ ; ASCA-G, SAA y IL-6; ASCA-G, SAA y TNF α ; ASCA-G, SAA y ASCA-A; ASCA-G, SAA y CBir1; ASCA-G, SAA y Fla2; ASCA-G, SAA y FlaX; ASCA-G, SAA y OmpC; ASCA-G, SAA y ADA; ASCA-G, VCAM y IL-2; ASCA-G, VCAM y IL-8; ASCA-G, VCAM y IL-12p70; ASCA-G, VCAM y IL-1 β ; ASCA-G, VCAM y GMCSF; ASCA-G, VCAM y IFN γ ; ASCA-G, VCAM y TNF α ; ASCA-G, VCAM y ASCA-A; ASCA-G, VCAM y CBir1; ASCA-G, VCAM y Fla2; ASCA-G, VCAM y IL-2 y IL-8; ASCA-G, IL-2 y IL-12p70; ASCA-G, IL-2 y IL-1 β ; ASCA-G, IL-2 y GMCSF; ASCA-G, IL-2 y IFN γ ; ASCA-G, IL-2 y IL-6; ASCA-G, IL-2 y TNF α ; ASCA-G, IL-2 y ASCA-A; ASCA-G, IL-2 y CBir1; ASCA-G, IL-2 y Fla2; ASCA-G, IL-2 y FlaX; ASCA-G, IL-2 y OmpC; ASCA-G, IL-2 y ADA; ASCA-G, IL-8 y IL-12p70; ASCA-G, IL-8 y IL-1 β ; ASCA-G, IL-8 y GMCSF; ASCA-G, IL-8 y IFN γ ; ASCA-G, IL-8 y IL-6; ASCA-G, IL-8 y TNF α ; ASCA-G, IL-8 y ASCA-A; ASCA-G, IL-8 y CBir1; ASCA-G, IL-8 y Fla2; ASCA-G, IL-8 y FlaX; ASCA-G, IL-8 y OmpC; ASCA-G, IL-8 y ADA; ASCA-G, IL-12p70 y IL-1 β ; ASCA-G, IL-12p70 y GMCSF; ASCA-G, IL-12p70 y IFN γ ; ASCA-G, IL-12p70 y IL-6; ASCA-G, IL-12p70 y TNF α ; ASCA-G, IL-12p70 y ASCA-A; ASCA-G, IL-12p70 y CBir1; ASCA-G, IL-12p70 y Fla2; ASCA-G, IL-12p70 y FlaX; ASCA-G, IL-12p70 y OmpC; ASCA-G, IL-12p70 y ADA; ASCA-G, IL-1 β y GMCSF; ASCA-G, IL-1 β y IFN γ ; ASCA-G, IL-1 β y IL-6; ASCA-G, IL-1 β y TNF α ; ASCA-G, IL-1 β y ASCA-A; ASCA-G, IL-1 β y ASCA-G; ASCA-G, IL-1 β y CBir1; ASCA-G, IL-1 β y Fla2; ASCA-G, IL-1 β y FlaX; ASCA-G, IL-1 β y OmpC; ASCA-G, IL-1 β y ADA; ASCA-G, GMCSF y IFN γ ; ASCA-G, GMCSF y IL-6; ASCA-G, GMCSF y TNF α ; ASCA-G, GMCSF y ASCA-A; ASCA-G, GMCSF y ASCA-G; ASCA-G, GMCSF y CBir1; ASCA-G, GMCSF y Fla2; ASCA-G, GMCSF y FlaX; ASCA-G, GMCSF y OmpC; ASCA-G, GMCSF y ADA; ASCA-G, IFN γ y IL-6; ASCA-G, IFN γ y TNF α ; ASCA-G, IFN γ y ASCA-A; ASCA-G, IFN γ y CBir1; ASCA-G, IFN γ y Fla2; ASCA-G, IFN γ y FlaX; ASCA-G, IFN γ y OmpC; ASCA-G, IFN γ y ADA; ASCA-G, IL-6 y TNF α ; ASCA-G, IL-6 y ASCA-A; ASCA-G, IL-6 y CBir1; ASCA-G, IL-6 y Fla2; ASCA-G, IL-6 y FlaX; ASCA-G, IL-6 y OmpC; ASCA-G, IL-6 y ADA; ASCA-G, TNF α y ASCA-A; ASCA-G, TNF α y CBir1; ASCA-G, TNF α y Fla2; ASCA-G, TNF α y FlaX; ASCA-G, TNF α y OmpC; ASCA-G, TNF α y ADA; ASCA-G, ASCA-A y CBir1; ASCA-G, ASCA-A y Fla2; ASCA-G, ASCA-A y FlaX; ASCA-G, ASCA-A y OmpC; ASCA-G, ASCA-A y ADA; ASCA-G, CBir1 y Fla2; ASCA-G, CBir1 y FlaX; ASCA-G, CBir1 y OmpC; ASCA-G, CBir1 y ADA; ASCA-G, Fla2 y FlaX; ASCA-G, Fla2 y OmpC; ASCA-G, Fla2 y ADA; ASCA-G, FlaX y OmpC; ASCA-G, OmpC y ADA; ASCA-G, OmpC y CBir1, TWEAK y CRP; CBir1, TWEAK y ICAM; CBir1, TWEAK y SAA; CBir1, TWEAK y VCAM; CBir1, TWEAK y IL-2; CBir1, TWEAK y IL-8; CBir1, TWEAK y IL-12p70; CBir1, TWEAK y IL-1 β ; CBir1, TWEAK y GMCSF; CBir1, TWEAK y IFN γ ; CBir1, TWEAK y IL-6; CBir1, TWEAK y TNF α ; CBir1, TWEAK y ASCA-A; CBir1, TWEAK y ASCA-G; CBir1, TWEAK y Fla2; CBir1, TWEAK y FlaX; CBir1, TWEAK y OmpC; CBir1, TWEAK y ADA; CBir1, CRP y ICAM; CBir1, CRP y SAA; CBir1, CRP y VCAM; CBir1, CRP y IL-2; CBir1, CRP y IL-8; CBir1, CRP y IL-12p70; CBir1, CRP y IL-1 β ; CBir1, CRP y GMCSF; CBir1, CRP y IFN γ ; CBir1, CRP y IL-6; CBir1, CRP y TNF α ; CBir1, CRP y ASCA-A; CBir1, CRP y ASCA-G; CBir1, CRP y Fla2; CBir1, CRP y FlaX; CBir1, CRP y OmpC; CBir1, CRP y ADA; CBir1, ICAM y SAA; CBir1, ICAM y VCAM; CBir1, ICAM y IL-2; CBir1, ICAM y IL-8; CBir1, ICAM y IL-12p70; CBir1, ICAM y IL-1 β ; CBir1, ICAM y GMCSF; CBir1, ICAM y IFN γ ; CBir1, ICAM y IL-6; CBir1, ICAM y TNF α ; CBir1, ICAM y ASCA-A; CBir1, ICAM y ASCA-G; CBir1, ICAM y Fla2; CBir1, ICAM y FlaX; CBir1, ICAM y OmpC; CBir1, ICAM y ADA; CBir1, SAA y VCAM; CBir1, SAA y IL-2; CBir1, IL-8; CBir1, SAA y IL-12p70; CBir1, SAA y IL-1 β ; CBir1, SAA y GMCSF; CBir1, SAA y IFN γ ; CBir1, SAA y IL-6; CBir1, SAA y TNF α ; CBir1, SAA y ASCA-A; CBir1, SAA y ASCA-G; CBir1, SAA y Fla2; CBir1, SAA y FlaX; CBir1, SAA y OmpC; CBir1, SAA y ADA; CBir1, VCAM y IL-2; CBir1, VCAM y IL-8; CBir1, VCAM y IL-12p70; CBir1, VCAM y IL-1 β ; CBir1, VCAM y GMCSF; CBir1, VCAM y IFN γ ; CBir1, VCAM y IL-6; CBir1, VCAM y TNF α ; CBir1, VCAM y ASCA-A; CBir1, VCAM y ASCA-G; CBir1, VCAM y Fla2; CBir1, VCAM y FlaX; CBir1, VCAM y OmpC; CBir1, VCAM y ADA; CBir1, IL-2 y IL-8; CBir1, IL-2 y IL-12p70; CBir1, IL-2 y IL-1 β ; CBir1, IL-2 y GMCSF; CBir1, IL-2 y IFN γ ; CBir1, IL-2 y IL-6; CBir1, IL-2 y TNF α ; CBir1, IL-2 y ASCA-A; CBir1, IL-2 y ASCA-G; CBir1, IL-2 y Fla2; CBir1, IL-2 y FlaX; CBir1, IL-2 y OmpC; CBir1, IL-2 y ADA; CBir1, IL-8 y IL-12p70; CBir1, IL-8 y IL-1 β ; CBir1, IL-8 y GMCSF; CBir1, IL-8 y IFN γ ; CBir1, IL-8 y IL-6; CBir1, IL-8 y TNF α ; CBir1, IL-8 y ASCA-A; CBir1, IL-8 y ASCA-G; CBir1, IL-8 y Fla2; CBir1, IL-8 y FlaX; CBir1, IL-8 y OmpC; CBir1, IL-8 y ADA; CBir1, IL-12p70 y IL-1 β ; CBir1, IL-12p70 y GMCSF; CBir1, IL-12p70 y IFN γ ; CBir1, IL-12p70 y IL-6; CBir1, IL-12p70 y TNF α ; CBir1, IL-12p70 y ASCA-A; CBir1, IL-12p70 y ASCA-G; CBir1, IL-12p70 y Fla2; CBir1, IL-12p70 y FlaX; CBir1, IL-12p70 y OmpC; CBir1, IL-12p70 y ADA; CBir1, IL-1 β y GMCSF; CBir1, IL-1 β y IFN γ ; CBir1, IL-1 β y IL-6; CBir1, IL-1 β y TNF α ; CBir1, IL-1 β y ASCA-A; CBir1, IL-1 β y ASCA-G; CBir1, IL-1 β y Fla2; CBir1, IL-1 β y FlaX; CBir1, IL-1 β y OmpC;

CBir1, I L-1 β y ADA; CBir1, GMCSF y IFN γ ; CBir1, GMCSF y IL-6; CBir1, GMCSF y TNF α ; CBir1, GMCSF y ASCA-A; CBir1, GMCSF y ASCA-G; CBir1, GMCSF y Fla2; CBir1, GMCSF y FlaX; CBir1, GMCSF y OmpC; CBir1, GMCSF y ADA; CBir1, IFN γ y IL-6; CBir1, IFN γ y TNF α ; CBir1, IFN γ y ASCA-A; CBir1, IFN γ y ASCA-G; CBir1, IFN γ y Fla2; CBir1, IFN γ y FlaX; CBir1, IFN γ y OmpC; CBir1, IFN γ y ADA; CBir1, IL-6 y TNF α ; CBir1, IL-6 y ASCA-A; CBir1, IL-6 y ASCA-G; CBir1, IL-6 y Fla2; CBir1, IL-6 y FlaX; CBir1, IL-6 y OmpC; CBir1, IL-6 y ADA; CBirl, TNF α y ASCA-A; CBirl, TNF α y ASCA-G; CBirl, TNF α y CBirl; CBirl, TNF α y Fla2; CBirl, TNF α y FlaX; CBirl, TNF α y OmpC; CBirl, TNF α y ADA; CBirl, ASCA-A y ASCA-G; CBirl, ASCA-A y Fla2; CBirl, ASCA-A y FlaX; CBirl, ASCA-A y OmpC; CBirl, ASCA-A y ADA; CBirl, ASCA-G y Fla2; CBirl, ASCA-G y FlaX; CBirl, ASCA-G y OmpC; CBirl, ASCA-G y ADA; CBirl, Fla2 y FlaX; CBirl, Fla2 y OmpC; CBirl, Fla2 y ADA; CBirl, FlaX y OmpC; CBirl, FlaX y ADA; CBirl, OmpC y ADA; Fla2, TWEAK y CRP; Fla2, TWEAK y ICAM; Fla2, TWEAK y SAA; Fla2, TWEAK y VCAM; Fla2, TWEAK y IL-2; Fla2, TWEAK y IL-8; Fla2, TWEAK y IL-12p70; Fla2, TWEAK y IL-1 β ; Fla2, TWEAK y GMCSF; Fla2, TWEAK y IFN γ ; Fla2, TWEAK y IL-6; Fla2, TWEAK y TNF α ; Fla2, TWEAK y ASCA-A; Fla2, TWEAK y ASCA-G; Fla2, TWEAK y CBir1; Fla2, TWEAK y FlaX; Fla2, TWEAK y OmpC; Fla2, TWEAK y ADA; Fla2, CRP y ICAM; Fla2, CRP y SAA; Fla2, CRP y VCAM; Fla2, CRP y IL-2; Fla2, CRP y IL-8; Fla2, CRP y IL-12p70; Fla2, CRP y IL-1 β ; Fla2, CRP y GMCSF; Fla2, CRP y IFN γ ; Fla2, CRP y IL-6; Fla2, CRP y TNF α ; Fla2, CRP y ASCA-A; Fla2, CRP y ASCA-G; Fla2, CRP y CBir1; Fla2, CRP y FlaX; Fla2, CRP y OmpC; Fla2, CRP y ADA; Fla2, ICAM y SAA; Fla2, ICAM y VCAM; Fla2, ICAM y IL-2; Fla2, ICAM y IL-8; Fla2, ICAM y IL-12p70; Fla2, ICAM y IL-1 β ; Fla2, ICAM y GMCSF; Fla2, ICAM y IFN γ ; Fla2, ICAM y IL-6; Fla2, ICAM y TNF α ; Fla2, ICAM y ASCA-A; Fla2, ICAM y ASCA-G; Fla2, ICAM y CBir1; Fla2, ICAM y FlaX; Fla2, ICAM y OmpC; Fla2, ICAM y ADA; Fla2, SAA y VCAM; Fla2, SAA y IL-2; Fla2, SAA y IL-8; Fla2, SAA y IL-12p70; Fla2, SAA y IL-1 β ; Fla2, SAA y GMCSF; Fla2, SAA y IFN γ ; Fla2, SAA y IL-6; Fla2, SAA y TNF α ; Fla2, SAA y ASCA-A; Fla2, SAA y ASCA-G; Fla2, SAA y CBir1; Fla2, SAA y FlaX; Fla2, SAA y OmpC; Fla2, SAA y ADA; Fla2, VCAM y IL-2; Fla2, VCAM y IL-8; Fla2, VCAM y IL-12p70; Fla2, VCAM y I L-1 β ; Fla2, VCAM y GMCSF; Fla2, VCAM y IFN γ ; Fla2, VCAM y IL-6; Fla2, VCAM y TNF α ; Fla2, VCAM y ASCA-A; Fla2, VCAM y ASCA-G; Fla2, VCAM y CBir1; Fla2, VCAM y FlaX; Fla2, VCAM y OmpC; Fla2, VCAM y ADA; Fla2, IL-2 y IL-8; Fla2, IL-2 y IL-12p70; Fla2, IL-2 y IL-1 β ; Fla2, IL-2 y GMCSF; Fla2, IL-2 y IFN γ ; Fla2, IL-2 y IL-6; Fla2, IL-2 y TNF α ; Fla2, IL-2 y ASCA-A; Fla2, IL-2 y ASCA-G; Fla2, IL-2 y CBir1; Fla2, IL-2 y FlaX; Fla2, IL-2 y OmpC; Fla2, IL-2 y ADA; Fla2, IL-8 y IL-12p70; Fla2, IL-8 y I L-1 β ; Fla2, IL-8 y GMCSF; Fla2, IL-8 y IFN γ ; Fla2, IL-8 y IL-6; Fla2, IL-8 y TNF α ; Fla2, IL-8 y ASCA-A; Fla2, IL-8 y ASCA-G; Fla2, IL-8 y CBir1; Fla2, IL-8 y FlaX; Fla2, IL-8 y OmpC; Fla2, IL-8 y ADA; Fla2, IL-12p70 y IL-1 β ; Fla2, IL-12p70 y GMCSF; Fla2, IL-12p70 y IFN γ ; Fla2, IL-12p70 y IL-6; Fla2, IL-12p70 y TNF α ; Fla2, IL-12p70 y ASCA-A; Fla2, IL-12p70 y ASCA-G; Fla2, IL-12p70 y CBir1; Fla2, IL-12p70 y FlaX; Fla2, IL-12p70 y OmpC; Fla2, IL-12p70 y ADA; Fla2, IL-1 β y GMCSF; Fla2, IL-1 β y IFN γ ; Fla2, IL-1 β y IL-6; Fla2, IL-1 β y TNF α ; Fla2, IL-1 β y ASCA-A; Fla2, I L-1 β y ASCA-G; Fla2, I L-1 β y CBir1; Fla2, I L-1 β y FlaX; Fla2, I L-1 β y OmpC; Fla2, I L-1 β y ADA; Fla2, GMCSF y IFN γ ; Fla2, GMCSF y IL-6; Fla2, GMCSF y TNF α ; Fla2, GMCSF y ASCA-A; Fla2, GMCSF y ASCA-G; Fla2, GMCSF y CBir1; Fla2, GMCSF y FlaX; Fla2, GMCSF y OmpC; Fla2, GMCSF y ADA; Fla2, IFN γ y IL-6; Fla2, IFN γ y TNF α ; Fla2, IFN γ y ASCA-A; Fla2, IFN γ y ASCA-G; Fla2, IFN γ y CBir1; Fla2, IFN γ y FlaX; Fla2, IFN γ y OmpC; Fla2, IFN γ y ADA; Fla2, IL-6 y TNF α ; Fla2, IL-6 y ASCA-A; Fla2, IL-6 y ASCA-G; Fla2, IL-6 y CBir1; Fla2, IL-6 y FlaX; Fla2, IL-6 y OmpC; Fla2, IL-6 y ADA; Fla2, TNF α y ASCA-A; Fla2, TNF α y ASCA-G; Fla2, TNF α y CBir1; Fla2, TNF α y FlaX; Fla2, TNF α y OmpC; Fla2, TNF α y ADA; Fla2, ASCA-A y ASCA-G; Fla2, ASCA-A y CBir1; Fla2, ASCA-A y FlaX; Fla2, ASCA-A y OmpC; Fla2, ASCA-A y ADA; Fla2, ASCA-G y CBir1; Fla2, ASCA-G y FlaX; Fla2, ASCA-G y OmpC; Fla2, ASCA-G y ADA; Fla2, CBirl y FlaX; Fla2, CBirl y OmpC; Fla2, CBirl y ADA; Fla2, FlaX y OmpC; Fla2, FlaX y ADA; Fla2, OmpC y ADA; FlaX, TWEAK y CRP; FlaX, TWEAK y ICAM; FlaX, TWEAK y SAA; FlaX, TWEAK y VCAM; FlaX, TWEAK y IL-2; FlaX, TWEAK y IL-8; FlaX, TWEAK y IL-12p70; FlaX, TWEAK y IL-1 β ; FlaX, TWEAK y GMCSF; FlaX, TWEAK y IFN γ ; FlaX, TWEAK y IL-6; FlaX, TWEAK y TNF α ; FlaX, TWEAK y ASCA-A; FlaX, TWEAK y ASCA-G; FlaX, TWEAK y CBir1; FlaX, TWEAK y Fla2; FlaX, TWEAK y OmpC; FlaX, TWEAK y ADA; FlaX, CRP y ICAM; FlaX, CRP y SAA; FlaX, CRP y VCAM; FlaX, CRP y IL-2; FlaX, CRP y IL-8; FlaX, CRP y IL-12p70; FlaX, CRP y IL-1 β ; FlaX, CRP y GMCSF; FlaX, CRP y IFN γ ; FlaX, CRP y IL-6; FlaX, CRP y TNF α ; FlaX, CRP y ASCA-A; FlaX, CRP y ASCA-G; FlaX, CRP y CBir1; FlaX, CRP y Fla2; FlaX, CRP y OmpC; FlaX, CRP y ADA; FlaX, ICAM y SAA; FlaX, ICAM y VCAM; FlaX, ICAM y IL-2; FlaX, ICAM y IL-8; FlaX, ICAM y IL-12p70; FlaX, ICAM y IL-1 β ; FlaX, ICAM y GMCSF; FlaX, ICAM y IFN γ ; FlaX, ICAM y IL-6; FlaX, ICAM y TNF α ; FlaX, ICAM y ASCA-A; FlaX, ICAM y ASCA-G; FlaX, ICAM y CBir1; FlaX, ICAM y Fla2; FlaX, ICAM y OmpC; FlaX, ICAM y ADA; FlaX, SAA y VCAM; FlaX, SAA y IL-2; FlaX, SAA y IL-8; FlaX, SAA y IL-12p70; FlaX, SAA y I L-1 β ; FlaX, SAA y GMCSF; FlaX, SAA y IFN γ ; FlaX, SAA y IL-6; FlaX, SAA y TNF α ; FlaX, SAA y ASCA-A; FlaX, SAA y ASCA-G; FlaX, SAA y CBir1; FlaX, SAA y Fla2; FlaX, SAA y OmpC; FlaX, SAA y ADA; FlaX, VCAM y IL-2; FlaX, VCAM y IL-8; FlaX, VCAM y IL-12p70; FlaX, VCAM y I L-1 β ; FlaX, VCAM y GMCSF; FlaX, VCAM y IFN γ ; FlaX, VCAM y IL-6; FlaX, VCAM y TNF α ; FlaX, VCAM y ASCA-A; FlaX, VCAM y ASCA-G; FlaX, VCAM y CBirl; FlaX, VCAM y Fla2; FlaX, IL-2 y IL-8; FlaX, IL-2 y IL-12p70; FlaX, IL-2 y IL-1 β ; FlaX, IL-2 y GMCSF; FlaX, IL-2 y IFN γ ; FlaX, IL-2 y TNF α ; FlaX, IL-2 y ASCA-A; FlaX, IL-2 y ASCA-G; FlaX, IL-2 y CBirl; FlaX, IL-2 y Fla2; FlaX, IL-2 y OmpC; FlaX, IL-2 y ADA; FlaX, IL-8 y IL-12p70; FlaX, IL-8 y IL-1 β ; FlaX, IL-8 y GMCSF; FlaX, IL-8 y IFN γ ; FlaX, IL-8 y IL-6; FlaX, IL-8 y TNF α ; FlaX, IL-8 y ASCA-A; FlaX, IL-8 y ASCA-G; FlaX, IL-8 y CBir1; FlaX, IL-8 y Fla2; FlaX, IL-8 y OmpC; FlaX, IL-8 y ADA; FlaX, IL-12p70 y IL-1 β ; FlaX, IL-12p70 y GMCSF; FlaX, IL-12p70 y IFN γ ; FlaX, IL-12p70 y IL-6; FlaX, IL-12p70 y TNF α ; FlaX, IL-12p70 y ASCA-A; FlaX, IL-12p70 y ASCA-G; FlaX, IL-12p70 y CBir1; FlaX, IL-12p70 y Fla2; FlaX, IL-12p70 y OmpC; FlaX, IL-12p70 y ADA; FlaX, IL-1 β y GMCSF; FlaX, IL-1 β y IFN γ ; FlaX, IL-1 β y IL-6; FlaX, IL-1 β y TNF α ; FlaX, IL-1 β y ASCA-A; FlaX, IL-1 β y ASCA-G; FlaX, IL-1 β y CBir1; FlaX, IL-1 β y Fla2; FlaX, IL-1 β y OmpC; FlaX, I L-1 β y ADA; FlaX, GMCSF y IFN γ ; FlaX, GMCSF y IL-6; FlaX, GMCSF y TNF α ; FlaX, GMCSF y ASCA-A; FlaX, GMCSF y ASCA-G; FlaX, GMCSF y CBir1; FlaX, GMCSF y Fla2; FlaX, GMCSF y OmpC; FlaX, GMCSF y ADA; FlaX, IFN γ y IL-6; FlaX, IFN γ

TNF α ; FlaX, IFN γ y ASCA-A; FlaX, IFN γ y ASCA- G; FlaX, IFN γ y CBir1; FlaX, IFN γ y Fla2; FlaX, IFN γ y FlaX; FlaX, IFN γ y OmpC; FlaX, IFN γ y ADA; FlaX, IL-6 y TNF α ; FlaX, IL-6 y ASCA-A; FlaX, IL- 6 y ASCA-G; FlaX, IL-6 y CBir1; FlaX, IL-6 y Fla2; FlaX, IL-6 y OmpC; FlaX, IL-6 y ADA; FlaX, TNF α y ASCA-A; FlaX, TNF α y ASCA-G; FlaX, TNF α y CBir1; FlaX, TNF α y Fla2; FlaX, TNF α y OmpC; FlaX, TNF α y ADA; FlaX, ASCA-A y ASCA-G; FlaX, ASCA-A y CBir1; FlaX, ASCA-A y Fla2; FlaX, AS- CA-A y OmpC; FlaX, ASCA-A y ADA; FlaX, ASCA- G y CBir1; FlaX, ASCA-G y Fla2; FlaX, ASCA-G y OmpC; FlaX, ASCA-G y ADA; FlaX, CBir1 y Fla2; FlaX, CBir1 y FlaX; FlaX, CBir1 y OmpC; FlaX, CBir1 y ADA; FlaX, Fla2 y OmpC; FlaX, Fla2 y ADA; FlaX, OmpC y ADA; OmpC, TWEAK y CRP; OmpC, TWEAK y ICAM; OmpC, TWEAK y SAA; OmpC, TWEAK y VCAM; OmpC, TWEAK y IL-2; OmpC, TWEAK y IL-8; OmpC, TWEAK y IL-12p70; OmpC, TWEAK y IL-1 β ; OmpC, TWEAK y GMCSF; OmpC, TWEAK y IFN γ ; OmpC, TWEAK y IL-6; OmpC, TWEAK y TNF α ; OmpC, TWEAK y ASCA-A; OmpC, TWEAK y ASCA-G; OmpC, TWEAK y CBir1; OmpC, TWEAK y Fla2; OmpC, TWEAK y FlaX; OmpC, TWEAK y ADA; OmpC, CRP y ICAM; OmpC, CRP y SAA; OmpC, CRP y VCAM; OmpC, CRP y IL-2; OmpC, CRP y IL-8; OmpC, CRP y IL-12p70; OmpC, CRP y I L-1 β ; OmpC, CRP y GMCSF; OmpC, CRP y IFN γ ; OmpC, CRP y IL-6; OmpC, CRP y TNF α ; OmpC, CRP y ASCA-A; OmpC, CRP y ASCA-G; OmpC, CRP y CBir1; OmpC, CRP y Fla2; OmpC, CRP y FlaX; OmpC, CRP y ADA; OmpC, ICAM y SAA; OmpC, ICAM y VCAM; OmpC, ICAM y IL-2; OmpC, ICAM y IL-8; OmpC, ICAM y IL-12p70; OmpC, ICAM y IL-1 β ; OmpC, ICAM y GMCSF; OmpC, ICAM y IFN γ ; OmpC, ICAM y IL-6; OmpC, ICAM y TNF α ; OmpC, ICAM y ASCA-A; OmpC, ICAM y ASCA-G; OmpC, ICAM y CBir1; OmpC, ICAM y Fla2; OmpC, ICAM y FlaX; OmpC, ICAM y ADA; OmpC, SAA y VCAM; OmpC, SAA y IL-2; OmpC, SAA y IL-8; OmpC, SAA y IL-12p70; OmpC, SAA y IL-1 β ; OmpC, SAA y GMCSF; OmpC, SAA y IFN γ ; OmpC, SAA y IL-6; OmpC, SAA y TNF α ; OmpC, SAA y ASCA-A; OmpC, SAA y ASCA-G; OmpC, SAA y CBir1; OmpC, SAA y Fla2; OmpC, SAA y FlaX; OmpC, SAA y ADA; OmpC, VCAM y IL-2; OmpC, VCAM y IL-8; OmpC, VCAM y IL-12p70; OmpC, VCAM y GMCSF; OmpC, VCAM y IFN γ ; OmpC, VCAM y IL-6; OmpC, VCAM y TNF α ; OmpC, VCAM y ASCA-A; OmpC, VCAM y ASCA-G; OmpC, VCAM y CBir1; OmpC, VCAM y Fla2; OmpC, VCAM y FlaX; OmpC, VCAM y ADA; OmpC, IL-2 y IL-8; OmpC, IL-2 y IL-12p70; OmpC, IL-2 y IL-1 β ; OmpC, IL-2 y GMCSF; OmpC, IL-2 y IFN γ ; OmpC, IL-2 y IL-6; OmpC, IL-2 y TNF α ; OmpC, IL- 2 y ASCA-A; OmpC, IL-2 y ASCA-G; OmpC, IL-2 y CBir1; OmpC, IL-2 y Fla2; OmpC, IL-2 y FlaX; OmpC, IL-2 y ADA; OmpC, IL-8 y IL-12p70; OmpC, IL-8 y I L-1 β ; OmpC, IL-8 y GMCSF; OmpC, IL-8 y IFN γ ; OmpC, IL-8 y IL-6; OmpC, IL-8 y TNF α ; OmpC, IL-8 y ASCA-A; OmpC, IL-8 y ASCA-G; OmpC, IL-8 y CBir1; OmpC, IL-8 y Fla2; OmpC, IL-8 y FlaX; OmpC, IL-8 y ADA; OmpC, IL-12p70 y IL-1 β ; OmpC, IL-12p70 y GMCSF; OmpC, IL-12p70 y IFN γ ; OmpC, IL-12p70 y IL-6; OmpC, IL-12p70 y TNF α ; OmpC, IL-12p70 y ASCA-A; OmpC, IL- 12p70 y ASCA-G; OmpC, IL-12p70 y CBir1; OmpC, IL-12p70 y Fla2; OmpC, IL-12p70 y FlaX; OmpC, IL-12p70 y ADA; OmpC, IL-1 β y GMCSF; OmpC, IL-1 β y IFN γ ; OmpC, IL-1 β y IL-6; OmpC, I L-1 β y TNF α ; OmpC, IL-1 β y ASCA-A; OmpC, IL-1 β y AS- CA-G; OmpC, I L-1 β y CBir1; OmpC, I L-1 β y Fla2; OmpC, I L-1 β y FlaX; OmpC, IL-1 β y ADA; OmpC, GMCSF y IFN γ ; OmpC, GMCSF y IL-6; OmpC, GMCSF y TNF α ; OmpC, GMCSF y ASCA-A; OmpC, GMCSF y ASCA-G; OmpC, GMCSF y CBir1; OmpC, GMCSF y Fla2; OmpC, GMCSF y FlaX; OmpC, GMCSF y ADA; OmpC, IFN γ y IL-6; OmpC, IFN γ y TNF α ; OmpC, IFN γ y ASCA-A; OmpC, IFN γ y ASCA-G; OmpC, IFN γ y CBir1; OmpC, IFN γ y Fla2; OmpC, IFN γ y FlaX; OmpC, IFN γ y ADA; OmpC, IL-6 y TNF α ; OmpC, IL-6 y ASCA-A; OmpC, IL-6 y ASCA-G; OmpC, IL-6 y CBir1; OmpC, IL-6 y Fla2; OmpC, IL-6 y FlaX; OmpC, IL-6 y ADA; OmpC, TNF α y ASCA-A; OmpC, TNF α y ASCA-G; OmpC, TNF α y CBir1; OmpC, TNF α y Fla2; OmpC, TNF α y FlaX; OmpC, TNF α y ADA; OmpC, ASCA-A y ASCA-G; OmpC, ASCA-A y CBir1; OmpC, AS- CA-A y Fla2; OmpC, ASCA-A y FlaX; OmpC, AS- CA-A y ADA; OmpC, ASCA-G y CBir1; OmpC, AS- CA-G y Fla2; OmpC, ASCA-G y FlaX; OmpC, AS- CA-G y ADA; OmpC, CBir1 y Fla2; OmpC, CBir1 y FlaX; OmpC, CBir1 y ADA; OmpC, Fla2 y FlaX; OmpC, Fla2 y ADA; OmpC, FlaX y ADA; ADA, TWEAK y CRP; ADA, TWEAK y ICAM; ADA, TWEAK y SAA; ADA, TWEAK y VCAM; ADA, TWEAK y IL-2; ADA, TWEAK y IL-8; ADA, TWEAK y IL-12p70; ADA, TWEAK y IL-1 β ; ADA, TWEAK y GMCSF; ADA, TWEAK y IFN γ ; ADA, TWEAK y IL-6; ADA, TWEAK y TNF α ; ADA, TWEAK y ASCA-A; ADA, TWEAK y ASCA-G; ADA, TWEAK y CBir1; ADA, TWEAK y Fla2; ADA, TWEAK y FlaX; ADA, TWEAK y OmpC; ADA, CRP y ICAM; ADA, CRP y SAA; ADA, CRP y VCAM; ADA, CRP y IL-2; ADA, CRP y IL-8; ADA, CRP y IL-12p70; ADA, CRP y IL- 1 β ; ADA, CRP y GMCSF; ADA, CRP y IPN γ ; ADA, CRP y IL-6; ADA, CRP y TNF α ; ADA, CRP y ASCA-A; ADA, CRP y ASCA-G; ADA, CRP y CBir1; ADA, CRP y Fla2; ADA, CRP y FlaX; ADA, CRP y OmpC; ADA, ICAM y SAA; ADA, ICAM y VCAM; ADA, ICAM y IL-2; ADA, ICAM y IL-8; ADA, ICAM y IL-12p70; ADA, ICAM y IL-1 β ; ADA, ICAM y GMCSF; ADA, ICAM y IFN γ ; ADA, ICAM y IL- 6; ADA, ICAM y TNF α ; ADA, ICAM y ASCA-A; ADA, ICAM y ASCA-G; ADA, ICAM y CBir1; ADA, ICAM y Fla2; ADA, ICAM y FlaX; ADA, ICAM y OmpC; ADA, SAA y VCAM; ADA, SAA y IL-2; ADA, SAA y IL-8; ADA, SAA y IL-12p70; ADA, SAA y IL-1 β ; ADA, SAA y GMCSF; ADA, SAA y IFN γ ; ADA, SAA y IL-6; ADA, SAA y TNF α ; ADA, SAA y ASCA- A; ADA, SAA y ASCA-G; ADA, SAA y CBir1; ADA, SAA y Fla2; ADA, SAA y FlaX; ADA, SAA y OmpC; ADA, VCAM y IL-2; ADA, VCAM y IL-8; ADA, VCAM y IL-12p70; ADA, VCAM y IL-1 β ; ADA, VCAM y GMCSF; ADA, VCAM y IFN γ ; ADA, VCAM y IL-6; ADA, VCAM y TNF α ; ADA, VCAM y AS- CA-A; ADA, VCAM y ASCA-G; ADA, VCAM y CBir1; ADA, VCAM y Fla2; ADA, VCAM y FlaX; ADA, VCAM y OmpC; ADA, IL-1 β y GMCSF; ADA, IL-1 β y IFN γ ; ADA, IL-1 β y IL-6; ADA, IL-1 β y TNF α ; ADA, IL-1 β y ASCA-A; ADA, IL-1 β y ASCA-G; ADA, IL-2 y CBir1; ADA, IL-2 y Fla2; ADA, IL-2 y FlaX; ADA, IL-2 y OmpC; ADA, IL-8 y IL- 12p70; ADA, IL-8 y I L-1 β ; ADA, IL-8 y GMCSF; ADA, IL-8 y IFN γ ; ADA, IL-8 y IL-6; ADA, IL-8 y TNF α ; ADA, IL-8 y ASCA-A; ADA, IL-8 y ASCA-G; ADA, IL-8 y CBir1; ADA, IL-8 y Fla2; ADA, IL-8 y FlaX; ADA, IL-8 y OmpC; ADA, IL-12p70 y IL-1 β ; ADA, IL-12p70 y GMCSF; ADA, IL-12p70 y IFN γ ; ADA, IL-12p70 y IL-6; ADA, IL-12p70 y TNF α ; ADA, IL-12p70 y ASCA-A; ADA, IL-12p70 y ASCA-G; ADA, I L-12p70 y CBir1; ADA, I L-12p70 y Fla2; ADA, IL-12p70 y FlaX; ADA, IL-12p70 y OmpC; ADA, IL-1 β y GMCSF; ADA, IL-1 β y IFN γ ; ADA, IL-1 β y IL-6; ADA, IL-1 β y TNF α ; ADA, IL-1 β y ASCA-A; ADA, IL-1 β y ASCA-G; ADA, IL-1 β y CBir1; ADA, IL-1 β y Fla2; ADA, IL-1 β y FlaX; ADA, IL-1 β y OmpC; ADA, GMCSF y I FN γ ; ADA, GMCSF y IL-6; ADA, GMCSF y TNF α ; ADA, GMCSF y ASCA-A; ADA, GMCSF y ASCA-G; ADA, GMCSF

y CBir1; ADA, GMCSF y Fla2; ADA, GMCSF y FlaX; ADA, GMCSF y OmpC; ADA, IFN γ y IL-6; ADA, IFN γ y TNF α ; ADA, IFN γ y ASCA-A; ADA, IFN γ y ASCA-G; ADA, IFN γ y CBir1; ADA, IFN γ y Fla2; ADA, IFN γ y FlaX; ADA, IFN γ y OmpC; ADA, IFN γ y ADA; ADA, IL-6 y TNF α ; ADA, IL-6 y ASCA-A; ADA, IL-6 y ASCA-G; ADA, IL-6 y CBir1; ADA, IL-6 y Fla2; ADA, IL-6 y FlaX; ADA, IL-6 y OmpC; ADA, TNF α y ASCA-A; ADA, TNF α y ASCA-G; ADA, TNF α y CBir1; ADA, TNF α y Fla2; ADA, TNF α y FlaX; ADA, TNF α y OmpC; ADA, ASCA-A y ASCA-G; ADA, ASCA-A y CBir1; ADA, ASCA-A y Fla2; ADA, ASCA-A y FlaX; ADA, ASCA-A y OmpC; ADA, ASCA-G y CBir1; ADA, ASCA-G y Fla2; ADA, ASCA-G y FlaX; ADA, ASCA-G y OmpC; ADA, CBir1 y Fla2; ADA, CBir1 y FlaX; ADA, CBir1 y OmpC; ADA, Fla2 y FlaX; ADA, Fla2 y OmpC; ADA, FlaX y OmpC, y similares. En algunos casos, la combinación de al menos tres marcadores puede incluir al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 o 17 de los demás marcadores seleccionados del primer conjunto de marcadores para formar una puntuación de marcadores de fase inflamatoria.

Como se describe en el presente documento, los métodos para evaluar la cicatrización de la mucosa en un sujeto incluyen medir la concentración o nivel de un segundo conjunto de marcadores usados para formar la puntuación de marcadores fase de proliferación, en donde al menos uno o una pluralidad (por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25) de los marcadores se seleccionan del grupo que consiste en AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10, un anticuerpo anti-TNF α , y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los métodos incluyen medir una combinación de al menos dos marcadores seleccionados del grupo que consiste en AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10, y un anticuerpo anti-TNF α , por ejemplo, AREG y EREG, AREG y HBEGF, AREG y HGF, AREG y HRGB, AREG y BTC, AREG y EGF, AREG y TGFA, AREG y FGF1, AREG y FGF2, AREG y FGF4, AREG y FGF7, AREG y FGF9, AREG y FGF19, AREG y SCF, AREG y PDGFA, AREG y PDGFB, AREG y PDGFC, AREG y VEGFA, AREG y VEGFB, AREG y VEGFC, AREG y VEGFD, AREG y TGFB1, AREG y IL-10, AREG y un anticuerpo anti-TNF α , EREG y HBEGF, EREG y HGF, EREG y HRGB, EREG y BTC, EREG y EGF, EREG y TGFA, EREG y FGF1, EREG y FGF2, EREG y FGF4, EREG y FGF7, EREG y FGF9, EREG y FGF19, EREG y SCF, EREG y PDGFA, EREG y PDGFB, EREG y PDGFC, EREG y VEGFA, EREG y VEGFB, EREG y VEGFC, EREG y VEGFD, EREG y TGFB1, EREG y IL-10, EREG y un anticuerpo anti-TNF, HBEGF y HGF, HBEGF y HRGB, HBEGF y BTC, HBEGF y EGF, HBEGF y TGFA, HBEGF y FGF1, HBEGF y FGF2, HBEGF y FGF4, HBEGF y FGF7, HBEGF y FGF9, HBEGF y FGF19, HBEGF y SCF, HBEGF y PDGFA, HBEGF y PDGFB, HBEGF y PDGFC, HBEGF y VEGFA, HBEGF y VEGFB, HBEGF y VEGFC, HBEGF y VEGFD, HBEGF y TGFB1, HBEGF y IL-10, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α , HGF y HRGB, HGF y BTC, HGF y EGF, HGF y TGFA, HGF y FGF1, HGF y FGF2, HGF y FGF4, HGF y FGF7, HGF y FGF9, HGF y FGF19, HGF y SCF, HGF y PDGFA, HGF y PDGFB, HGF y PDGFC, HGF y VEGFA, HGF y VEGFB, HGF y VEGFC, HGF y VEGFD, HGF y TGFB1, HGF y IL-10, HGF y un anticuerpo anti-TNF α , HRGB y BTC, HRGB y EGF, HRGB y TGFA, HRGB y FGF1, HRGB y FGF2, HRGB y FGF4, HRGB y FGF7, HRGB y FGF9, HRGB y FGF19, HRGB y SCF, HRGB y PDGFA, HRGB y PDGFB, HRGB y PDGFC, HRGB y VEGFA, HRGB y VEGFB, HRGB y VEGFC, HRGB y VEGFD, HRGB y TGFB1, HRGB y IL-10, HRGB y un anticuerpo anti-TNF, BTC y EGF, BTC y TGFA, BTC y FGF1, BTC y FGF2, BTC y FGF4, BTC y FGF7, BTC y FGF9, BTC y FGF19, BTC y SCF, BTC y PDGFA, BTC y PDGFB, BTC y PDGFC, BTC y VEGFA, BTC y VEGFB, BTC y VEGFC, BTC y VEGFD, BTC y TGFB1, BTC y IL-10, BTC y un anticuerpo anti-TNF α , EGF y TGFA, EGF y FGF1, EGF y FGF2, EGF y FGF4, EGF y FGF7, EGF y FGF9, EGF y FGF19, EGF y SCF, EGF y PDGFA, EGF y PDGFB, EGF y PDGFC, EGF y VEGFA, EGF y VEGFB, EGF y VEGFC, EGF y VEGFD, EGF y TGFB1, EGF y IL-10, EGF y un anticuerpo anti-TNF α , TGFA y FGF1, TGFA y FGF2, TGFA y FGF4, TGFA y FGF7, TGFA y FGF9, TGFA y FGF19, TGFA y SCF, TGFA y PDGFA, TGFA y PDGFB, TGFA y PDGFC, TGFA y VEGFA, TGFA y VEGFB, TGFA y VEGFC, TGFA y VEGFD, TGFA y TGFB1, TGFA y IL-10, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α , FGF1 y FGF2, FGF1 y FGF4, FGF1 y FGF7, FGF1 y FGF9, FGF1 y FGF19, FGF1 y SCF, FGF1 y PDGFA, FGF1 y PDGFB, FGF1 y PDGFC, FGF1 y VEGFA, FGF1 y VEGFB, FGF1 y VEGFC, FGF1 y VEGFD, FGF1 y TGFB1, FGF1 y IL-10, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α , FGF2 y FGF4, FGF2 y FGF7, FGF2 y FGF9, FGF2 y FGF19, FGF2 y SCF, FGF2 y PDGFA, FGF2 y PDGFB, FGF2 y PDGFC, FGF2 y VEGFA, FGF2 y VEGFB, FGF2 y VEGFC, FGF2 y VEGFD, FGF2 y TGFB1, FGF2 y IL-10, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α , FGF4 y FGF7, FGF4 y FGF9, FGF4 y FGF19, FGF4 y SCF, FGF4 y PDGFA, FGF4 y PDGFB, FGF4 y PDGFC, FGF4 y VEGFA, FGF4 y VEGFB, FGF4 y VEGFC, FGF4 y VEGFD, FGF4 y TGFB1, FGF4 y IL-10, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α , FGF7 y FGF9, FGF7 y FGF19, FGF7 y SCF, FGF7 y PDGFA, FGF7 y PDGFB, FGF7 y PDGFC, FGF7 y VEGFA, FGF7 y VEGFB, FGF7 y VEGFC, FGF7 y VEGFD, FGF7 y TGFB1, FGF7 y IL-10, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α , FGF9 y FGF19, FGF9 y SCF, FGF9 y PDGFA, FGF9 y PDGFB, FGF9 y PDGFC, FGF9 y VEGFA, FGF9 y VEGFB, FGF9 y VEGFC, FGF9 y VEGFD, FGF9 y TGFB1, FGF9 y IL-10, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α , FGF19 y SCF, FGF19 y PDGFA, FGF19 y PDGFB, FGF19 y PDGFC, FGF19 y VEGFA, FGF19 y VEGFB, FGF19 y VEGFC, FGF19 y VEGFD, FGF19 y TGFB1, FGF19 y IL-10, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α , SCF y PDGFA, SCF y PDGFB, SCF y PDGFC, SCF y VEGFA, SCF y VEGFB, SCF y VEGFC, SCF y VEGFD, SCF y TGFB1, SCF y IL-10, SCF y un anticuerpo anti-TNF α , PDGFA y PDGFB, PDGFA y PDGFC, PDGFA y VEGFA, PDGFA y VEGFB, PDGFA y VEGFC, PDGFA y VEGFD, PDGFA y TGFB1, PDGFA y IL-10, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α , PDGFB y PDGFC, PDGFB y VEGFA, PDGFB y VEGFB, PDGFB y VEGFC, PDGFB y VEGFD, PDGFB y TGFB1, PDGFB y IL-10, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α , PDGFC y VEGFA, PDGFC y VEGFB, PDGFC y VEGFC, PDGFC y VEGFD, PDGFC y TGFB1, PDGFC y IL-10, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α , VEGFA y VEGFB, VEGFA y VEGFC, VEGFA y VEGFD, VEGFA y TGFB1, VEGFA y IL-10, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α , VEGFB y VEGFC, VEGFB y VEGFD, VEGFB y TGFB1, VEGFB y IL-10, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α , VEGFC y VEGFD, VEGFC y TGFB1, VEGFC y IL-10, VEGFC y un

anticuerpo anti-TNF α , VEGFD y TGFB1, VEGFD y IL-10, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α , TGFB1 y IL-10, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α , IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α , y similares. En algunos casos, la combinación de al menos dos marcadores puede incluir al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23 de los demás marcadores seleccionados del segundo conjunto de marcadores para formar una puntuación de marcadores de proliferación.

5

En algunas realizaciones, los métodos incluyen medir una combinación de al menos tres marcadores seleccionados del grupo que consiste en AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10, y un anticuerpo anti-TNF α , por ejemplo, AREG, EREG y HBEGF; AREG, EREG y HGF; AREG, EREG y HRGB; AREG, EREG y BTC; AREG, EREG y EGF; AREG, EREG y TGFA; AREG, EREG y FGF1; AREG, EREG y FGF2; AREG, EREG y FGF4; AREG, EREG y FGF7; AREG, EREG y FGF9; AREG, EREG y FGF19; AREG, EREG y SCF; AREG, EREG y PDGFA; AREG, EREG y PDGFB; AREG, EREG y PDGFC; AREG, EREG y VEGFA; AREG, EREG y VEGFB; AREG, EREG y VEGFC; AREG, EREG y VEGFD; AREG, EREG y TGFB1; AREG, EREG y IL-10; y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, HBEGF y HGF; AREG, HBEGF y HRGB; AREG, HBEGF y BTC; AREG, HBEGF y EGF; AREG, HBEGF y TGFA; AREG, HBEGF y FGF1; AREG, HBEGF y FGF2; AREG, HBEGF y FGF4; AREG, HBEGF y FGF7; AREG, HBEGF y FGF9; AREG, HBEGF y FGF19; AREG, HBEGF y SCF; AREG, HBEGF y PDGFA; AREG, HBEGF y PDGFB; AREG, HBEGF y PDGFC; AREG, HBEGF y VEGFA; AREG, HBEGF y VEGFB; AREG, HBEGF y VEGFC; AREG, HBEGF y VEGFD; AREG, HBEGF y TGFB1; AREG, HBEGF y IL-10; AREG, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, HGF y HRGB; AREG, HGF y BTC; AREG, HGF y EGF; AREG, HGF y TGFA; AREG, HGF y FGF1; AREG, HGF y FGF2; AREG, HGF y FGF4; AREG, HGF y FGF7; AREG, HGF y FGF9; AREG, HGF y FGF19; AREG, HGF y SCF; AREG, HGF y PDGFA; AREG, HGF y PDGFB; AREG, HGF y PDGFC; AREG, HGF y VEGFA; AREG, HGF y VEGFB; AREG, HGF y VEGFC; AREG, HGF y VEGFD; AREG, HGF y TGFB1; AREG, HGF y IL-10; AREG, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, HRGB y BTC; AREG, HRGB y EGF; AREG, HRGB y TGFA; AREG, HRGB y FGF1; AREG, HRGB y FGF2; AREG, HRGB y FGF4; AREG, HRGB y FGF7; AREG, HRGB y FGF9; AREG, HRGB y FGF19; AREG, HRGB y SCF; AREG, HRGB y PDGFA; AREG, HRGB y PDGFB; AREG, HRGB y PDGFC; AREG, HRGB y VEGFA; AREG, HRGB y VEGFB; AREG, HRGB y VEGFC; AREG, HRGB y VEGFD; AREG, HRGB y TGFB1; AREG, HRGB y IL-10; AREG, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, BTC y EGF; AREG, BTC y TGFA; AREG, BTC y FGF1; AREG, BTC y FGF2; AREG, BTC y FGF4; AREG, BTC y FGF7; AREG, BTC y FGF9; AREG, BTC y FGF19; AREG, BTC y SCF; AREG, BTC y PDGFA; AREG, BTC y PDGFB; AREG, BTC y PDGFC; AREG, BTC y VEGFA; AREG, BTC y VEGFB; AREG, BTC y VEGFC; AREG, BTC y VEGFD; AREG, BTC y TGFB1; AREG, BTC y IL-10; AREG, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, EGF y TGFA; AREG, EGF y FGF1; AREG, EGF y FGF2; AREG, EGF y FGF4; AREG, EGF y FGF7; AREG, EGF y FGF9; AREG, EGF y FGF19; AREG, EGF y SCF; AREG, EGF y PDGFA; AREG, EGF y PDGFB; AREG, EGF y PDGFC; AREG, EGF y VEGFA; AREG, EGF y VEGFB; AREG, EGF y VEGFC; AREG, EGF y VEGFD; AREG, EGF y TGFB1; AREG, EGF y IL-10; AREG, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, TGFA y FGF1; AREG, TGFA y FGF2; AREG, TGFA y FGF4; AREG, TGFA y FGF7; AREG, TGFA y FGF9; AREG, TGFA y FGF19; AREG, TGFA y SCF; AREG, TGFA y PDGFA; AREG, TGFA y PDGFB; AREG, TGFA y PDGFC; AREG, TGFA y VEGFA; AREG, TGFA y VEGFB; AREG, TGFA y VEGFC; AREG, TGFA y VEGFD; AREG, TGFA y TGFB1; AREG, TGFA y IL-10; AREG, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, FGF1 y FGF2; AREG, FGF1 y FGF4; AREG, FGF1 y FGF7; AREG, FGF1 y FGF9; AREG, FGF1 y FGF19; AREG, FGF1 y SCF; AREG, FGF1 y PDGFA; AREG, FGF1 y PDGFB; AREG, FGF1 y PDGFC; AREG, FGF1 y VEGFA; AREG, FGF1 y VEGFB; AREG, FGF1 y VEGFC; AREG, FGF1 y VEGFD; AREG, FGF1 y TGFB1; AREG, FGF1 y IL-10; AREG, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, FGF2 y FGF7; AREG, FGF2 y FGF9; AREG, FGF2 y FGF19; AREG, FGF2 y SCF; AREG, FGF2 y PDGFA; AREG, FGF2 y PDGFB; AREG, FGF2 y PDGFC; AREG, FGF2 y VEGFA; AREG, FGF2 y VEGFB; AREG, FGF2 y VEGFC; AREG, FGF2 y VEGFD; AREG, FGF2 y TGFB1; AREG, FGF2 y IL-10; AREG, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, FGF4 y FGF7; AREG, FGF4 y FGF9; AREG, FGF4 y FGF19; AREG, FGF4 y SCF; AREG, FGF4 y PDGFA; AREG, FGF4 y PDGFB; AREG, FGF4 y PDGFC; AREG, FGF4 y VEGFA; AREG, FGF4 y VEGFB; AREG, FGF4 y VEGFC; AREG, FGF4 y VEGFD; AREG, FGF4 y TGFB1; AREG, FGF4 y IL-10; AREG, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, FGF7 y FGF9; AREG, FGF7 y FGF19; AREG, FGF7 y SCF; AREG, FGF7 y PDGFA; AREG, FGF7 y PDGFB; AREG, FGF7 y PDGFC; AREG, FGF7 y VEGFA; AREG, FGF7 y VEGFB; AREG, FGF7 y VEGFC; AREG, FGF7 y VEGFD; AREG, FGF7 y TGFB1; AREG, FGF7 y IL-10; AREG, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, FGF9 y FGF19; AREG, FGF9 y SCF; AREG, FGF9 y PDGFA; AREG, FGF9 y PDGFB; AREG, FGF9 y PDGFC; AREG, FGF9 y VEGFA; AREG, FGF9 y VEGFB; AREG, FGF9 y VEGFC; AREG, FGF9 y VEGFD; AREG, FGF9 y TGFB1; AREG, FGF9 y IL-10; AREG, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, FGF19 y SCF; AREG, FGF19 y PDGFA; AREG, FGF19 y PDGFB; AREG, FGF19 y PDGFC; AREG, FGF19 y VEGFA; AREG, FGF19 y VEGFB; AREG, FGF19 y VEGFC; AREG, FGF19 y VEGFD; AREG, FGF19 y TGFB1; AREG, FGF19 y IL-10; AREG, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, SCF y PDGFA; AREG, SCF y PDGFB; AREG, SCF y PDGFC; AREG, SCF y VEGFA; AREG, SCF y VEGFB; AREG, SCF y VEGFC; AREG, SCF y VEGFD; AREG, SCF y TGFB1; AREG, SCF y IL-10; AREG, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, PDGFA y PDGFB; AREG, PDGFA y PDGFC; AREG, PDGFA y VEGFA; AREG, PDGFA y VEGFB; AREG, PDGFA y VEGFC; AREG, PDGFA y VEGFD; AREG, PDGFA y TGFB1; AREG, PDGFA y IL-10; AREG, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, PDGFB y PDGFC; AREG, PDGFB y VEGFA; AREG, PDGFB y VEGFB; AREG, PDGFB y VEGFC; AREG, PDGFB y VEGFD; AREG, PDGFB y TGFB1; AREG, PDGFB y IL-10; AREG, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, PDGFC y VEGFA; AREG, PDGFC y VEGFB; AREG, PDGFC y VEGFC; AREG, PDGFC y VEGFD; AREG, PDGFC y TGFB1; AREG, PDGFC y IL-10; AREG, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, VEGFA y VEGFB; AREG, VEGFA y VEGFC; AREG,

65

VEGFA y VEGFD; AREG, VEGFA y TGFB1; AREG, VEGFA y IL-10; AREG, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, VEGFB y VEGFC; AREG, VEGFB y VEGFD; AREG, VEGFB y TGFB1; AREG, VEGFB y IL-10; AREG, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, VEGFC y VEGFD; AREG, VEGFC y TGFB1; AREG, VEGFC y IL-10; AREG, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, VEGFD y TGFB1; AREG, VEGFD y IL-10; AREG, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, TGFB1 y IL-10; AREG, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; AREG, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, AREG y HBEGF; EREG, AREG y HGF; EREG, AREG y HRGB; EREG, AREG y BTC; EREG, AREG y EGF; EREG, AREG y TGFA; EREG, AREG y FGF1; EREG, AREG y FGF2; EREG, AREG y FGF4; EREG, AREG y FGF7; EREG, AREG y FGF9; EREG, AREG y FGF19; EREG, AREG y SCF; EREG, AREG y PDGFA; EREG, AREG y PDGFB; EREG, AREG y PDGFC; EREG, AREG y VEGFA; EREG, AREG y VEGFB; EREG, AREG y VEGFC; EREG, AREG y VEGFD; EREG, AREG y TGFB1; EREG, AREG y IL-10; EREG, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, HBEGF y HGF; EREG, HBEGF y HRGB; EREG, HBEGF y BTC; EREG, HBEGF y EGF; EREG, HBEGF y TGFA; EREG, HBEGF y FGF1; EREG, HBEGF y FGF2; EREG, HBEGF y FGF4; EREG, HBEGF y FGF7; EREG, HBEGF y FGF9; EREG, HBEGF y FGF19; EREG, HBEGF y SCF; EREG, HBEGF y PDGFA; EREG, HBEGF y PDGFB; EREG, HBEGF y PDGFC; EREG, HBEGF y VEG-FA; EREG, HBEGF y VEGFB; EREG, HBEGF y VEGFC; EREG, HBEGF y VEGFD; EREG, HBEGF y TGFB1; EREG, HBEGF y IL-10; EREG, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, HGF y HRGB; EREG, HGF y BTC; EREG, HGF y EGF; EREG, HGF y TGFA; EREG, HGF y FGF1; EREG, HGF y FGF2; EREG, HGF y FGF4; EREG, HGF y FGF7; EREG, HGF y FGF9; EREG, HGF y FGF19; EREG, HGF y SCF; EREG, HGF y PDGFA; EREG, HGF y PDGFB; EREG, HGF y PDGFC; EREG, HGF y VEGFA; EREG, HGF y VEGFB; EREG, HGF y VEGFC; EREG, HGF y VEGFD; EREG, HGF y TGFB1; EREG, HGF y IL-10; EREG, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, HRGB y BTC; EREG, HRGB y EGF; EREG, HRGB y TGFA; EREG, HRGB y FGF1; EREG, HRGB y FGF2; EREG, HRGB y FGF4; EREG, HRGB y FGF7; EREG, HRGB y FGF9; EREG, HRGB y FGF19; EREG, HRGB y SCF; EREG, HRGB y PDGFA; EREG, HRGB y PDGFB; EREG, HRGB y PDGFC; EREG, HRGB y VEGFA; EREG, HRGB y VEGFB; EREG, HRGB y VEGFC; EREG, HRGB y VEGFD; EREG, HRGB y TGFB1; EREG, HRGB y IL-10; EREG, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, BTC y EGF; EREG, BTC y TGFA; EREG, BTC y FGF1; EREG, BTC y FGF2; EREG, BTC y FGF4; EREG, BTC y FGF7; EREG, BTC y FGF9; EREG, BTC y FGF19; EREG, BTC y SCF; EREG, BTC y PDGFA; EREG, BTC y PDGFB; EREG, BTC y PDGFC; EREG, BTC y VEGFA; EREG, BTC y VEGFB; EREG, BTC y VEGFC; EREG, BTC y VEGFD; EREG, BTC y TGFB1; EREG, BTC y IL-10; EREG, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, EGF y TGFA; EREG, EGF y FGF1; EREG, EGF y FGF2; EREG, EGF y FGF4; EREG, EGF y FGF7; EREG, EGF y FGF9; EREG, EGF y FGF19; EREG, EGF y SCF; EREG, EGF y PDGFA; EREG, EGF y PDGFB; EREG, EGF y PDGFC; EREG, EGF y VEGFA; EREG, EGF y VEGFB; EREG, EGF y VEGFC; EREG, EGF y VEGFD; EREG, EGF y TGFB1; EREG, EGF y IL-10; EREG, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, TGFA y FGF1; EREG, TGFA y FGF2; EREG, TGFA y FGF4; EREG, TGFA y FGF7; EREG, TGFA y FGF9; EREG, TGFA y FGF19; EREG, TGFA y SCF; EREG, TGFA y PDGFA; EREG, TGFA y PDGFB; EREG, TGFA y PDGFC; EREG, TGFA y VEGFA; EREG, TGFA y VEGFB; EREG, TGFA y VEGFC; EREG, TGFA y VEGFD; EREG, TGFA y TGFB1; EREG, TGFA y IL-10; EREG, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, FGF1 y FGF2; EREG, FGF1 y FGF4; EREG, FGF1 y FGF7; EREG, FGF1 y FGF9; EREG, FGF1 y SCF; EREG, FGF1 y PDGFA; EREG, FGF1 y PDGFB; EREG, FGF1 y PDGFC; EREG, FGF1 y VEGFA; EREG, FGF1 y VEGFB; EREG, FGF1 y VEGFC; EREG, FGF1 y VEGFD; EREG, FGF1 y TGFB1; EREG, FGF1 y IL-10; EREG, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, FGF2 y FGF4; EREG, FGF2 y FGF7; EREG, FGF2 y FGF9; EREG, FGF2 y FGF19; EREG, FGF2 y SCF; EREG, FGF2 y PDGFA; EREG, FGF2 y PDGFB; EREG, FGF2 y PDGFC; EREG, FGF2 y VEGFA; EREG, FGF2 y VEGFB; EREG, FGF2 y VEGFC; EREG, FGF2 y VEGFD; EREG, FGF2 y TGFB1; EREG, FGF2 y IL-10; EREG, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, FGF4 y FGF7; EREG, FGF4 y FGF9; EREG, FGF4 y FGF19; EREG, FGF4 y SCF; EREG, FGF4 y PDGFA; EREG, FGF4 y PDGFB; EREG, FGF4 y PDGFC; EREG, FGF4 y VEGFA; EREG, FGF4 y VEGFB; EREG, FGF4 y VEGFC; EREG, FGF4 y VEGFD; EREG, FGF4 y TGFB1; EREG, FGF4 y IL-10; EREG, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, FGF7 y FGF9; EREG, FGF7 y FGF19; EREG, FGF7 y SCF; EREG, FGF7 y PDGFA; EREG, FGF7 y PDGFB; EREG, FGF7 y PDGFC; EREG, FGF7 y VEGFA; EREG, FGF7 y VEGFB; EREG, FGF7 y VEGFC; EREG, FGF7 y VEGFD; EREG, FGF7 y TGFB1; EREG, FGF7 y IL-10; EREG, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, FGF9 y FGF19; EREG, FGF9 y SCF; EREG, FGF9 y PDGFA; EREG, FGF9 y PDGFB; EREG, FGF9 y PDGFC; EREG, FGF9 y VEGFA; EREG, FGF9 y VEGFB; EREG, FGF9 y VEGFC; EREG, FGF9 y VEGFD; EREG, FGF9 y TGFB1; EREG, FGF9 y IL-10; EREG, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, FGF19 y SCF; EREG, FGF19 y PDGFA; EREG, FGF19 y PDGFB; EREG, FGF19 y PDGFC; EREG, FGF19 y VEGFA; EREG, FGF19 y VEGFB; EREG, FGF19 y VEGFC; EREG, FGF19 y VEGFD; EREG, FGF19 y TGFB1; EREG, FGF19 y IL-10; EREG, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, SCF y PDGFA; EREG, SCF y PDGFB; EREG, SCF y PDGFC; EREG, SCF y VEGFA; EREG, SCF y VEGFB; EREG, SCF y VEGFC; EREG, SCF y VEGFD; EREG, SCF y TGFB1; EREG, SCF y IL-10; EREG, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, PDGFA y PDGFB; EREG, PDGFA y PDGFC; EREG, PDGFA y VEGFA; EREG, PDGFA y VEGFB; EREG, PDGFA y VEGFC; EREG, PDGFA y VEGFD; EREG, PDGFA y TGFB1; EREG, PDGFA y IL-10; EREG, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, PDGFB y PDGFC; EREG, PDGFB y VEGFA; EREG, PDGFB y VEGFB; EREG, PDGFB y VEGFC; EREG, PDGFB y VEGFD; EREG, PDGFB y TGFB1; EREG, PDGFB y IL-10; EREG, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, PDGFC y VEGFA; EREG, PDGFC y VEGFB; EREG, PDGFC y VEGFC; EREG, PDGFC y VEGFD; EREG, PDGFC y TGFB1; EREG, PDGFC y IL-10; EREG, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, VEGFA y VEGFB; EREG, VEGFA y VEGFC; EREG, VEGFA y VEGFD; EREG, VEGFA y TGFB1; EREG, VEGFA y IL-10; EREG, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, VEGFB y VEGFC; EREG, VEGFB y VEGFD; EREG, VEGFB y TGFB1; EREG, VEGFB y IL-10; EREG, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, VEGFC y VEGFD; EREG, VEGFC y TGFB1; EREG, VEGFC y IL-10; EREG, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; EREG, VEGFD y TGFB1; EREG, VEGFD y IL-10; EREG, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ;

un anticuerpo anti-TNFα; EREG, TGFB1 y IL-10; EREG, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNFα; EREG, IL-10 y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, AREG y EREG; HBEGF, AREG y HGF; HBEGF, AREG y HRGB; HBEGF, AREG y BTC; HBEGF, AREG y EGF; HBEGF, AREG y TGFA; HBEGF, AREG y FGF1; HBEGF, AREG y FGF2; HBEGF, AREG y FGF4; HBEGF, AREG y FGF7; HBEGF, AREG y FGF9; HBEGF, AREG y FGF19; HBEGF, AREG y SCF; 5 HBEGF, AREG y PDGFA; HBEGF, AREG y PDGFB; HBEGF, AREG y PDGFC; HBEGF, AREG y VEGFA; HBEGF, AREG y VEGFB; HBEGF, AR- EG y VEGFC; HBEGF, AREG y VEGFD; HBEGF, AREG y TGFB1; HBEGF, AREG y IL-10; HBEGF, AREG y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, EREG y HBEGF; HBEGF, EREG y HGF; HBEGF, EREG y HRGB; HBEGF, EREG y BTC; HBEGF, EREG y EGF; HBEGF, EREG y TGFA; HBEGF, EREG y FGF1; HBEGF, EREG y FGF2; HBEGF, EREG y FGF4; HBEGF, EREG y FGF7; HBEGF, EREG y FGF9; HBEGF, EREG y FGF19; 10 HBEGF, EREG y SCF; HBEGF, EREG y PDGFA; HBEGF, EREG y PDGFB; HBEGF, EREG y PDGFC; HBEGF, EREG y VEGFA; HBEGF, EREG y VEGFB; HBEGF, EREG y VEGFC; HBEGF, EREG y VEGFD; HBEGF, EREG y TGFB1; HBEGF, EREG y IL-10; HBEGF, EREG y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, HGF y HRGB; HBEGF, HGF y BTC; HBEGF, HGF y EGF; HBEGF, HGF y TGFA; HBEGF, HGF y FGF1; HBEGF, HGF y FGF2; HBEGF, HGF y FGF4; HBEGF, HGF y FGF7; HBEGF, HGF y FGF9; HBEGF, HGF y FGF19; HBEGF, HGF y SCF; HBEGF, HGF y PDGFA; HBEGF, HGF y PDGFB; HBEGF, HGF y PDGFC; HBEGF, HGF y VEGFA; HBEGF, HGF y VEGFB; 15 HBEGF, HGF y VEGFC; HBEGF, HGF y VEGFD; HBEGF, HGF y TGFB1; HBEGF, HGF y IL-10; HBEGF, HGF y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, HRGB y BTC; HBEGF, HRGB y EGF; HBEGF, HRGB y TGFA; HBEGF, HRGB y FGF1; HBEGF, HRGB y FGF2; HBEGF, HRGB y FGF4; HBEGF, HRGB y FGF7; HBEGF, HRGB y FGF9; HBEGF, HRGB y FGF19; HBEGF, HRGB y SCF; HBEGF, HRGB y PDGFA; HBEGF, HRGB y PDGFB; HBEGF, HRGB y PDGFC; HBEGF, HRGB y VEGFA; HBEGF, HRGB y VEGFB; HBEGF, HRGB y VEGFC; HBEGF, HRGB y VEGFD; HBEGF, HRGB y TGFB1; HBEGF, HRGB y IL-10; HBEGF, HRGB y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, BTC y EGF; HBEGF, BTC y TGFA; HBEGF, BTC y FGF1; HBEGF, BTC y FGF2; HBEGF, BTC y FGF4; HBEGF, BTC y FGF7; HBEGF, BTC y FGF9; HBEGF, BTC y FGF19; HBEGF, BTC y SCF; HBEGF, BTC y PDGFA; HBEGF, BTC y PDGFB; HBEGF, BTC y PDGFC; HBEGF, BTC y VEGFA; HBEGF, BTC y VEGFB; HBEGF, BTC y VEGFC; HBEGF, 25 BTC y VEGFD; HBEGF, BTC y TGFB1; HBEGF, BTC y IL-10; HBEGF, BTC y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, EGF y TGFA; HBEGF, EGF y FGF1; HBEGF, EGF y FGF2; HBEGF, EGF y FGF4; HBEGF, EGF y FGF7; HBEGF, EGF y FGF9; HBEGF, EGF y FGF19; HBEGF, EGF y SCF; HBEGF, EGF y PDGFA; HBEGF, EGF y PDGFB; HBEGF, EGF y PDGFC; HBEGF, EGF y VEGFA; HBEGF, EGF y VEGFB; HBEGF, EGF y VEGFC; HBEGF, EGF y VEGFD; HBEGF, EGF y TGFB1; HBEGF, EGF y IL-10; HBEGF, EGF y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, TGFA y FGF1; HBEGF, TGFA y FGF2; HBEGF, TGFA y FGF4; HBEGF, TGFA y FGF7; HBEGF, TGFA y FGF9; HBEGF, TGFA y FGF19; HBEGF, TGFA y SCF; HBEGF, TGFA y PDGFA; HBEGF, TGFA y PDGFB; HBEGF, TGFA y PDGFC; HBEGF, TGFA y VEGFA; HBEGF, TGFA y VEGFB; HBEGF, TGFA y VEGFC; HBEGF, TGFA y VEGFD; HBEGF, TGFA y TGFB1; HBEGF, TGFA y IL-10; HBEGF, TGFA y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, FGF1 y FGF2; HBEGF, FGF1 y FGF4; HBEGF, FGF1 y FGF7; HBEGF, FGF1 y FGF9; HBEGF, FGF1 y FGF19; HBEGF, FGF1 y SCF; HBEGF, FGF1 y PDGFA; HBEGF, FGF1 y PDGFB; HBEGF, FGF1 y PDGFC; HBEGF, FGF1 y VEGFA; HBEGF, FGF1 y VEGFB; HBEGF, FGF1 y VEGFC; HBEGF, FGF1 y VEGFD; HBEGF, FGF1 y TGFB1; HBEGF, FGF1 y IL-10; HBEGF, FGF1 y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, FGF2 y FGF4; HBEGF, FGF2 y FGF7; HBEGF, FGF2 y FGF9; HBEGF, FGF2 y FGF19; HBEGF, FGF2 y SCF; HBEGF, FGF2 y PDGFA; HBEGF, FGF2 y PDGFB; HBEGF, FGF2 y PDGFC; HBEGF, FGF2 y VEGFA; HBEGF, FGF2 y VEGFB; HBEGF, FGF2 y VEGFC; HBEGF, FGF2 y VEGFD; HBEGF, FGF2 y TGFB1; HBEGF, FGF2 y IL-10; HBEGF, FGF2 y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, FGF4 y FGF7; HBEGF, FGF4 y FGF9; HBEGF, FGF4 y FGF19; HBEGF, FGF4 y SCF; HBEGF, FGF4 y PDGFA; HBEGF, FGF4 y PDGFB; HBEGF, FGF4 y PDGFC; HBEGF, FGF4 y VEGFA; HBEGF, FGF4 y VEGFB; HBEGF, FGF4 y VEGFC; HBEGF, FGF4 y VEGFD; HBEGF, FGF4 y TGFB1; HBEGF, FGF4 y IL-10; HBEGF, FGF4 y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, FGF7 y FGF9; HBEGF, FGF7 y FGF19; HBEGF, FGF7 y SCF; HBEGF, FGF7 y PDGFA; HBEGF, FGF7 y PDGFB; HBEGF, FGF7 y PDGFC; HBEGF, FGF7 y VEGFA; HBEGF, FGF7 y VEGFB; HBEGF, FGF7 y VEGFC; HBEGF, FGF7 y VEGFD; HBEGF, FGF7 y TGFB1; HBEGF, FGF7 y IL-10; HBEGF, FGF7 y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, FGF9 y FGF19; HBEGF, FGF9 y SCF; HBEGF, FGF9 y PDGFA; HBEGF, FGF9 y PDGFB; HBEGF, FGF9 y PDGFC; HBEGF, FGF9 y VEGFA; HBEGF, FGF9 y VEGFB; HBEGF, FGF9 y VEGFC; HBEGF, FGF9 y VEGFD; HBEGF, FGF9 y TGFB1; HBEGF, FGF9 y IL-10; HBEGF, FGF9 y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, FGF19 y PDGFA; HBEGF, FGF19 y PDGFB; HBEGF, FGF19 y PDGFC; HBEGF, FGF19 y VEGFA; HBEGF, FGF19 y VEGFB; HBEGF, FGF19 y VEGFC; HBEGF, FGF19 y VEGFD; HBEGF, FGF19 y TGFB1; HBEGF, FGF19 y IL-10; HBEGF, FGF19 y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, SCF y PDGFA; HBEGF, SCF y PDGFB; HBEGF, SCF y PDGFC; HBEGF, SCF y VEGFA; HBEGF, SCF y VEGFB; HBEGF, SCF y VEGFC; HBEGF, SCF y VEGFD; HBEGF, SCF y TGFB1; HBEGF, SCF y IL-10; HBEGF, SCF y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, PDGFA y PDGFB; HBEGF, PDGFA y PDGFC; HBEGF, PDGFA y VEGFA; HBEGF, PDGFA y VEGFB; HBEGF, PDGFA y VEGFC; HBEGF, PDGFA y VEGFD; HBEGF, PDGFA y TGFB1; HBEGF, PDGFA y IL-10; HBEGF, PDGFA y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, PDGFB y PDGFC; HBEGF, PDGFB y VEGFA; HBEGF, PDGFB y VEGFB; HBEGF, PDGFB y VEGFC; HBEGF, PDGFB y VEGFD; HBEGF, PDGFB y TGFB1; HBEGF, PDGFB y IL-10; HBEGF, PDGFB y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, PDGFC y VEGFA; HBEGF, PDGFC y VEGFB; HBEGF, PDGFC y VEGFC; HBEGF, PDGFC y VEGFD; HBEGF, PDGFC y TGFB1; HBEGF, PDGFC y IL-10; HBEGF, PDGFC y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, VEGFA y VEGFB; HBEGF, VEGFA y VEGFC; HBEGF, VEGFA y VEGFD; HBEGF, VEGFA y TGFB1; HBEGF, VEGFA y IL-10; HBEGF, VEGFA y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, VEGFB y VEGFC; HBEGF, VEGFB y VEGFD; HBEGF, VEGFB y TGFB1; HBEGF, VEGFB y IL-10; HBEGF, VEGFB y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, VEGFC y VEGFD; HBEGF, VEGFC y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, VEGFD y TGFB1; HBEGF, VEGFD y IL-10; HBEGF, VEGFD y un anticuerpo anti-TNFα; HBEGF, TGFB1 y IL-10; HBEGF, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNFα;

y SCF; HRGB, EREG y PDGFA; HRGB, EREG y PDGFB; HRGB, EREG y PDGFC; HRGB, EREG y VEGFA; HRGB, EREG y VEGFB; HRGB, EREG y VEGFC; HRGB, EREG y VEGFD; HRGB, EREG y TGFB1; HRGB, EREG y IL-10; HRGB, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, HBEGF y HGF; HRGB, HBEGF y BTC; HRGB, HBEGF y EGF; HRGB, HBEGF y TGFA; HRGB, HBEGF y FGF1; HRGB, HBEGF y FGF2; HRGB, HBEGF y FGF4; HRGB, HBEGF y FGF7; HRGB, HBEGF y FGF9; HRGB, HBEGF y FGF19; HRGB, HBEGF y SCF; HRGB, HBEGF y PDGFA; HRGB, HBEGF y PDGFB; HRGB, HBEGF y PDGFC; HRGB, HBEGF y VEGFA; HRGB, HBEGF y VEGFB; HRGB, HBEGF y VEGFC; HRGB, HBEGF y VEGFD; HRGB, HBEGF y TGFB1; HRGB, HBEGF y IL-10; HRGB, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, HGF y BTC; HRGB, HGF y EGF; HRGB, HGF y TGFA; HRGB, HGF y FGF1; HRGB, HGF y FGF2; HRGB, HGF y FGF4; HRGB, HGF y FGF7; HRGB, HGF y FGF9; HRGB, HGF y FGF19; HRGB, HGF y SCF; HRGB, HGF y PDGFA; HRGB, HGF y PDGFB; HRGB, HGF y PDGFC; HRGB, HGF y VEGFA; HRGB, HGF y VEGFB; HRGB, HGF y VEGFC; HRGB, HGF y VEGFD; HRGB, HGF y TGFB1; HRGB, HGF y IL-10; HRGB, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, BTC y EGF; HRGB, BTC y TGFA; HRGB, BTC y FGF1; HRGB, BTC y FGF2; HRGB, BTC y FGF4; HRGB, BTC y FGF7; HRGB, BTC y FGF9; HRGB, BTC y VEGFA; HRGB, BTC y VEGFB; HRGB, BTC y VEGFC; HRGB, BTC y VEGFD; HRGB, BTC y TGFB1; HRGB, BTC y IL-10; HRGB, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, EGF y TGFA; HRGB, EGF y FGF1; HRGB, EGF y FGF2; HRGB, EGF y FGF4; HRGB, EGF y FGF7; HRGB, EGF y FGF9; HRGB, EGF y FGF19; HRGB, EGF y SCF; HRGB, EGF y PDGFA; HRGB, EGF y PDGFB; HRGB, EGF y PDGFC; HRGB, EGF y VEGFA; HRGB, EGF y VEGFB; HRGB, EGF y VEGFC; HRGB, EGF y VEGFD; HRGB, EGF y TGFB1; HRGB, EGF y IL-10; HRGB, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, TGFA y FGF1; HRGB, TGFA y FGF2; HRGB, TGFA y FGF4; HRGB, TGFA y FGF7; HRGB, TGFA y FGF9; HRGB, TGFA y FGF19; HRGB, TGFA y SCF; HRGB, TGFA y PDGFA; HRGB, TGFA y PDGFB; HRGB, TGFA y PDGFC; HRGB, TGFA y VEGFA; HRGB, TGFA y VEGFB; HRGB, TGFA y VEGFC; HRGB, TGFA y VEGFD; HRGB, TGFA y TGFB1; HRGB, TGFA y IL-10; HRGB, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, FGF1 y FGF2; HRGB, FGF1 y FGF4; HRGB, FGF1 y FGF7; HRGB, FGF1 y FGF9; HRGB, FGF1 y FGF19; HRGB, FGF1 y SCF; HRGB, FGF1 y PDGFA; HRGB, FGF1 y PDGFB; HRGB, FGF1 y PDGFC; HRGB, FGF1 y VEGFA; HRGB, FGF1 y VEGFB; HRGB, FGF1 y VEGFC; HRGB, FGF1 y VEGFD; HRGB, FGF1 y TGFB1; HRGB, FGF1 y IL-10; HRGB, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, FGF2 y FGF4; HRGB, FGF2 y FGF7; HRGB, FGF2 y FGF9; HRGB, FGF2 y FGF19; HRGB, FGF2 y SCF; HRGB, FGF2 y PDGFA; HRGB, FGF2 y PDGFB; HRGB, FGF2 y PDGFC; HRGB, FGF2 y VEGFA; HRGB, FGF2 y VEGFB; HRGB, FGF2 y VEGFC; HRGB, FGF2 y VEGFD; HRGB, FGF2 y TGFB1; HRGB, FGF2 y IL-10; HRGB, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, FGF4 y FGF7; HRGB, FGF4 y FGF9; HRGB, FGF4 y FGF19; HRGB, FGF4 y SCF; HRGB, FGF4 y PDGFA; HRGB, FGF4 y PDGFB; HRGB, FGF4 y PDGFC; HRGB, FGF4 y VEGFA; HRGB, FGF4 y VEGFB; HRGB, FGF4 y VEGFC; HRGB, FGF4 y VEGFD; HRGB, FGF4 y TGFB1; HRGB, FGF4 y IL-10; HRGB, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, FGF7 y FGF9; HRGB, FGF7 y FGF19; HRGB, FGF7 y SCF; HRGB, FGF7 y PDGFA; HRGB, FGF7 y PDGFB; HRGB, FGF7 y PDGFC; HRGB, FGF7 y VEGFA; HRGB, FGF7 y VEGFB; HRGB, FGF7 y VEGFC; HRGB, FGF7 y VEGFD; HRGB, FGF7 y TGFB1; HRGB, FGF7 y IL-10; HRGB, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, FGF9 y FGF19; HRGB, FGF9 y SCF; HRGB, FGF9 y PDGFA; HRGB, FGF9 y PDGFB; HRGB, FGF9 y PDGFC; HRGB, FGF9 y VEGFA; HRGB, FGF9 y VEGFB; HRGB, FGF9 y VEGFC; HRGB, FGF9 y VEGFD; HRGB, FGF9 y TGFB1; HRGB, FGF9 y IL-10; HRGB, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, FGF19 y SCF; HRGB, FGF19 y PDGFA; HRGB, FGF19 y PDGFB; HRGB, FGF19 y PDGFC; HRGB, FGF19 y VEGFA; HRGB, FGF19 y VEGFB; HRGB, FGF19 y VEGFC; HRGB, FGF19 y VEGFD; HRGB, FGF19 y TGFB1; HRGB, FGF19 y IL-10; HRGB, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, SCF y PDGFA; HRGB, SCF y PDGFB; HRGB, SCF y PDGFC; HRGB, SCF y VEGFA; HRGB, SCF y VEGFB; HRGB, SCF y VEGFC; HRGB, SCF y VEGFD; HRGB, SCF y TGFB1; HRGB, SCF y IL-10; HRGB, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, PDGFA y PDGFB; HRGB, PDGFA y PDGFC; HRGB, PDGFA y VEGFA; HRGB, PDGFA y VEGFB; HRGB, PDGFA y VEGFC; HRGB, PDGFA y VEGFD; HRGB, PDGFA y TGFB1; HRGB, PDGFA y IL-10; HRGB, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, PDGFB y PDGFC; HRGB, PDGFB y VEGFA; HRGB, PDGFB y VEGFB; HRGB, PDGFB y VEGFC; HRGB, PDGFB y VEGFD; HRGB, PDGFB y TGFB1; HRGB, PDGFB y IL-10; HRGB, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, PDGFC y VEGFA; HRGB, PDGFC y VEGFB; HRGB, PDGFC y VEGFC; HRGB, PDGFC y VEGFD; HRGB, PDGFC y TGFB1; HRGB, PDGFC y IL-10; HRGB, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, VEGFA y VEGFB; HRGB, VEGFA y VEGFC; HRGB, VEGFA y VEGFD; HRGB, VEGFA y TGFB1; HRGB, VEGFA y IL-10; HRGB, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, VEGFB y VEGFC; HRGB, VEGFB y VEGFD; HRGB, VEGFB y TGFB1; HRGB, VEGFB y IL-10; HRGB, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, VEGFC y VEGFD; HRGB, VEGFC y TGFB1; HRGB, VEGFC y IL-10; HRGB, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, VEGFD y TGFB1; HRGB, VEGFD y IL-10; HRGB, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, TGFB1 y IL-10; HRGB, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; HRGB, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, AREG y EREG; BTC, AREG y HBEGF; BTC, AREG y HGF; BTC, AREG y HRGB; BTC, AREG y EGF; BTC, AREG y TGFA; BTC, AREG y FGF1; BTC, AREG y FGF2; BTC, AREG y FGF4; BTC, AREG y FGF7; BTC, AREG y FGF9; BTC, AREG y FGF19; BTC, AREG y SCF; BTC, AREG y PDGFA; BTC, AREG y PDGFB; BTC, AREG y PDGFC; BTC, AREG y VEGFA; BTC, AREG y VEGFB; BTC, AREG y VEGFC; BTC, AREG y VEGFD; BTC, AREG y TGFB1; BTC, AREG y IL-10; BTC, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, EREG y HBEGF; BTC, EREG y HGF; BTC, EREG y HRGB; BTC, EREG y EGF; BTC, EREG y TGFA; BTC, EREG y FGF1; BTC, EREG y FGF2; BTC, EREG y FGF4; BTC, EREG y FGF7; BTC, EREG y FGF9; BTC, EREG y FGF19; BTC, EREG y SCF; BTC, EREG y PDGFA; BTC, EREG y PDGFB; BTC, EREG y PDGFC; BTC, EREG y VEGFA; BTC, EREG y VEGFB; BTC, EREG y VEGFC; BTC, EREG y VEGFD; BTC, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, HBEGF y HGF; BTC, HBEGF y HRGB; BTC, HBEGF y EGF; BTC, HBEGF y TGFA; BTC, HBEGF y FGF1; BTC, HBEGF y FGF2; BTC, HBEGF y FGF4; BTC, HBEGF y FGF7; BTC, HBEGF y FGF9; BTC, HBEGF y FGF19;

BTC, HBEGF y SCF; BTC, HBEGF y PDGFA; BTC, HBEGF y PDGFB; BTC, HBEGF y PDGFC; BTC, HBEGF y VEGFA; BTC, HBEGF y VEGFB; BTC, HBEGF y VEGFC; BTC, HBEGF y VEGFD; BTC, HBEGF y TGFB1; BTC, HBEGF y IL-10; BTC, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, HGF y HRGB; BTC, HGF y EGF; BTC, HGF y TGFA; BTC, HGF y FGF1; BTC, HGF y FGF2; BTC, HGF y FGF4; BTC, HGF y FGF7; BTC, HGF y FGF9; BTC, HGF y FGF19; BTC, HGF y SCF; BTC, HGF y PDGFA; BTC, HGF y PDGFB; BTC, HGF y PDGFC; BTC, HGF y VEGFA; BTC, HGF y VEGFB; BTC, HGF y VEGFC; BTC, HGF y VEGFD; BTC, HGF y TGFB1; BTC, HGF y IL- 10; BTC, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, HRGB y EGF; BTC, HRGB y TGFA; BTC, HRGB y FGF1; BTC, HRGB y FGF2; BTC, HRGB y FGF4; BTC, HRGB y FGF7; BTC, HRGB y FGF9; BTC, HRGB y FGF19; BTC, HRGB y SCF; BTC, HRGB y PDGFA; BTC, HRGB y PDGFB; BTC, HRGB y PDGFC; BTC, HRGB y VEGFA; BTC, HRGB y VEGFB; BTC, HRGB y VEGFC; BTC, HRGB y VEGFD; BTC, HRGB y TGFB1; BTC, HRGB y IL- 10; BTC, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, EGF y TGFA; BTC, EGF y FGF1; BTC, EGF y FGF2; BTC, EGF y FGF4; BTC, EGF y FGF7; BTC, EGF y FGF9; BTC, EGF y FGF19; BTC, EGF y SCF; BTC, EGF y PDGFA; BTC, EGF y PDGFB; BTC, EGF y PDGFC; BTC, EGF y VEGFA; BTC, EGF y VEGFB; BTC, EGF y VEGFC; BTC, EGF y VEGFD; BTC, EGF y TGFB1; BTC, EGF y IL-10; BTC, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, TGFA y FGF1; BTC, TGFA y FGF2; BTC, TGFA y FGF4; BTC, TGFA y FGF7; BTC, TGFA y FGF9; BTC, TGFA y FGF19; BTC, TGFA y SCF; BTC, TGFA y PDGFA; BTC, TGFA y PDGFB; BTC, TGFA y PDGFC; BTC, TGFA y VEGFA; BTC, TGFA y VEGFB; BTC, TGFA y VEGFC; BTC, TGFA y VEGFD; BTC, TGFA y TGFB1; BTC, TGFA y IL- 10; BTC, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, FGF1 y FGF2; BTC, FGF1 y FGF4; BTC, FGF1 y FGF7; BTC, FGF1 y FGF9; BTC, FGF1 y FGF19; BTC, FGF1 y SCF; BTC, FGF1 y PDGFA; BTC, FGF1 y PDGFB; BTC, FGF1 y PDGFC; BTC, FGF1 y VEGFA; BTC, FGF1 y VEGFB; BTC, FGF1 y VEGFC; BTC, FGF1 y VEGFD; BTC, FGF1 y TGFB1; BTC, FGF1 y IL-10; BTC, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, FGF2 y FGF4; BTC, FGF2 y FGF7; BTC, FGF2 y FGF9; BTC, FGF2 y FGF19; BTC, FGF2 y SCF; BTC, FGF2 y PDGFA; BTC, FGF2 y PDGFB; BTC, FGF2 y PDGFC; BTC, FGF2 y VEGFA; BTC, FGF2 y VEGFB; BTC, FGF2 y VEGFC; BTC, FGF2 y VEGFD; BTC, FGF2 y TGFB1; BTC, FGF2 y IL-10; BTC, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, FGF4 y FGF7; BTC, FGF4 y FGF9; BTC, FGF4 y FGF19; BTC, FGF4 y SCF; BTC, FGF4 y PDGFA; BTC, FGF4 y PDGFB; BTC, FGF4 y PDGFC; BTC, FGF4 y VEGFA; BTC, FGF4 y VEGFB; BTC, FGF4 y VEGFC; BTC, FGF4 y VEGFD; BTC, FGF4 y TGFB1; BTC, FGF4 y IL-10; BTC, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, FGF7 y FGF9; BTC, FGF7 y FGF19; BTC, FGF7 y SCF; BTC, FGF7 y PDGFA; BTC, FGF7 y PDGFB; BTC, FGF7 y PDGFC; BTC, FGF7 y VEGFA; BTC, FGF7 y VEGFB; BTC, FGF7 y VEGFC; BTC, FGF7 y VEGFD; BTC, FGF7 y TGFB1; BTC, FGF7 y IL-10; BTC, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, FGF9 y FGF19; BTC, FGF9 y SCF; BTC, FGF9 y PDGFA; BTC, FGF9 y PDGFB; BTC, FGF9 y PDGFC; BTC, FGF9 y VEGFA; BTC, FGF9 y VEGFB; BTC, FGF9 y VEGFC; BTC, FGF9 y VEGFD; BTC, FGF9 y TGFB1; BTC, FGF9 y IL-10; BTC, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, FGF19 y SCF; BTC, FGF19 y PDGFA; BTC, FGF19 y PDGFB; BTC, FGF19 y PDGFC; BTC, FGF19 y VEGFA; BTC, FGF19 y VEGFB; BTC, FGF19 y VEGFC; BTC, FGF19 y VEGFD; BTC, FGF19 y TGFB1; BTC, FGF19 y IL- 10; BTC, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, SCF y PDGFA; BTC, SCF y PDGFB; BTC, SCF y PDGFC; BTC, SCF y VEGFA; BTC, SCF y VEGFB; BTC, SCF y VEGFC; BTC, SCF y VEGFD; BTC, SCF y TGFB1; BTC, SCF y IL-10; BTC, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, PDGFA y PDGFB; BTC, PDGFA y PDGFC; BTC, PDGFA y VEGFA; BTC, PDGFA y VEGFB; BTC, PDGFA y VEGFC; BTC, PDGFA y VEGFD; BTC, PDGFA y TGFB1; BTC, PDGFA y IL-10; BTC, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, PDGFB y PDGFC; BTC, PDGFB y VEGFA; BTC, PDGFB y VEGFB; BTC, PDGFB y VEGFC; BTC, PDGFB y VEGFD; BTC, PDGFB y TGFB1; BTC, PDGFB y IL-10; BTC, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, PDGFC y VEGFA; BTC, PDGFC y VEGFB; BTC, PDGFC y VEGFC; BTC, PDGFC y VEGFD; BTC, PDGFC y TGFB1; BTC, PDGFC y IL-10; BTC, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, VEGFA y VEGFB; BTC, VEGFA y VEGFC; BTC, VEGFA y VEGFD; BTC, VEGFA y TGFB1; BTC, VEGFA y IL-10; BTC, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, VEGFB y VEGFC; BTC, VEGFB y VEGFD; BTC, VEGFB y TGFB1; BTC, VEGFB y IL-10; BTC, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, VEGFC y VEGFD; BTC, VEGFC y TGFB1; BTC, VEGFC y IL-10; BTC, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, VEGFD y TGFB1; BTC, VEGFD y IL-10; BTC, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, TGFB1 y IL-10; BTC, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; BTC, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, AREG y EREG; EGF, AREG y HBEGF; EGF, AREG y HGF; EGF, AREG y HRGB; EGF, AREG y BTC; EGF, AREG y TGFA; EGF, AREG y FGF1; EGF, AREG y FGF2; EGF, AREG y FGF4; EGF, AREG y FGF7; EGF, AREG y FGF9; EGF, AREG y FGF19; EGF, AREG y SCF; EGF, AREG y PDGFA; EGF, AREG y PDGFB; EGF, AREG y VEGFA; EGF, AREG y VEGFB; EGF, AREG y VEGFC; EGF, AREG y VEGFD; EGF, AREG y TGFB1; EGF, AREG y IL- 10; EGF, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, EREG y HBEGF; EGF, EREG y HGF; EGF, EREG y HRGB; EGF, EREG y BTC; EGF, EREG y TGFA; EGF, EREG y FGF1; EGF, EREG y FGF2; EGF, EREG y FGF4; EGF, EREG y FGF7; EGF, EREG y FGF9; EGF, EREG y FGF19; EGF, EREG y SCF; EGF, EREG y PDGFA; EGF, EREG y PDGFB; EGF, EREG y PDGFC; EGF, EREG y VEGFA; EGF, EREG y VEGFB; EGF, EREG y VEGFC; EGF, EREG y VEGFD; EGF, EREG y TGFB1; EGF, EREG y IL-10; EGF, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, HBEGF y HGF; EGF, HBEGF y HRGB; EGF, HBEGF y BTC; EGF, HBEGF y TGFA; EGF, HBEGF y FGF1; EGF, HBEGF y FGF2; EGF, HBEGF y FGF4; EGF, HBEGF y FGF7; EGF, HBEGF y FGF9; EGF, HBEGF y FGF19; EGF, HBEGF y SCF; EGF, HBEGF y PDGFA; EGF, HBEGF y PDGFB; EGF, HBEGF y PDGFC; EGF, HBEGF y VEGFA; EGF, HBEGF y VEGFB; EGF, HBEGF y VEGFC; EGF, HBEGF y VEGFD; EGF, HBEGF y TGFB1; EGF, HBEGF y IL-10; EGF, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, HGF y HRGB; EGF, HGF y BTC; EGF, HGF y TGFA; EGF, HGF y FGF1; EGF, HGF y FGF2; EGF, HGF y FGF4; EGF, HGF y FGF7; EGF, HGF y FGF9; EGF, HGF y FGF19; EGF, HGF y SCF; EGF, HGF y PDGFA; EGF, HGF y PDGFB; EGF, HGF y PDGFC; EGF, HGF y VEGFA; EGF, HGF y VEGFB; EGF, HGF y VEGFC; EGF, HGF y VEGFD; EGF, HGF y TGFB1; EGF, HGF y IL-10; EGF, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, HRGB y BTC; EGF, HRGB y TGFA; EGF, HRGB y FGF1; EGF, HRGB y FGF2; EGF, HRGB y FGF4; EGF, HRGB y FGF7; EGF, HRGB y FGF9; EGF, HRGB y FGF19; EGF, HRGB y SCF; EGF, HRGB y PDGFA; EGF,

HRGB y PDGFB; EGF, HRGB y PDGFC; EGF, HRGB y VEGFA; EGF, HRGB y VEGFB; EGF, HRGB y VEGFC; EGF, HRGB y VEGFD; EGF, HRGB y TGFB1; EGF, HRGB y IL- 10; EGF, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, BTC y TGFA; EGF, BTC y FGF1; EGF, BTC y FGF2; EGF, BTC y FGF4; EGF, BTC y FGF7; EGF, BTC y FGF9; EGF, BTC y FGF19; EGF, BTC y SCF; EGF, BTC y PDGFA; EGF, BTC y PDGFB; EGF, BTC y PDGFC; EGF, BTC y VEGFA; EGF, BTC y VEGFB; EGF, BTC y VEGFC; EGF, BTC y VEGFD; EGF, BTC y TGFB1; EGF, BTC y IL-10; EGF, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, TGFA y FGF1; EGF, TGFA y FGF2; EGF, TGFA y FGF4; EGF, TGFA y FGF7; EGF, TGFA y FGF9; EGF, TGFA y SCF; EGF, TGFA y PDGFA; EGF, TGFA y PDGFB; EGF, TGFA y PDGFC; EGF, TGFA y VEGFA; EGF, TGFA y VEGFB; EGF, TGFA y VEGFC; EGF, TGFA y VEGFD; EGF, TGFA y TGFB1; EGF, TGFA y IL- 10; EGF, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, FGF1 y FGF2; EGF, FGF1 and FGF4; EGF, FGF1 y FGF7; EGF, FGF1 y FGF9; EGF, FGF1 y FGF19; EGF, FGF1 y SCF; EGF, FGF1 y PDGFA; EGF, FGF1 y PDGFB; EGF, FGF1 y PDGFC; EGF, FGF1 y VEGFA; EGF, FGF1 y VEGFB; EGF, FGF1 y VEGFC; EGF, FGF1 y VEGFD; EGF, FGF1 y TGFB1; EGF, FGF1 y IL-10; EGF, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, FGF2 y FGF4; EGF, FGF2 y FGF7; EGF, FGF2 y FGF9; EGF, FGF2 y FGF19; EGF, FGF2 y SCF; EGF, FGF2 y PDGFA; EGF, FGF2 y PDGFB; EGF, FGF2 y PDGFC; EGF, FGF2 y VEGFA; EGF, FGF2 y VEGFB; EGF, FGF2 y VEGFC; EGF, FGF2 y VEGFD; EGF, FGF2 y TGFB1; EGF, FGF2 y IL-10; EGF, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, FGF4 y FGF7; EGF, FGF4 y FGF9; EGF, FGF4 y FGF19; EGF, FGF4 y SCF; EGF, FGF4 y PDGFA; EGF, FGF4 y PDGFB; EGF, FGF4 y PDGFC; EGF, FGF4 y VEGFA; EGF, FGF4 y VEGFB; EGF, FGF4 y VEGFC; EGF, FGF4 y VEGFD; EGF, FGF4 y TGFB1; EGF, FGF4 y IL-10; EGF, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, FGF7 y FGF9; EGF, FGF7 y FGF19; EGF, FGF7 y SCF; EGF, FGF7 y PDGFA; EGF, FGF7 y PDGFB; EGF, FGF7 y PDGFC; EGF, FGF7 y VEGFA; EGF, FGF7 y VEGFB; EGF, FGF7 y VEGFC; EGF, FGF7 y VEGFD; EGF, FGF7 y TGFB1; EGF, FGF7 y IL-10; EGF, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, FGF9 y FGF19; EGF, FGF9 y SCF; EGF, FGF9 y PDGFA; EGF, FGF9 y PDGFB; EGF, FGF9 y PDGFC; EGF, FGF9 y VEGFA; EGF, FGF9 y VEGFB; EGF, FGF9 y VEGFC; EGF, FGF9 y VEGFD; EGF, FGF9 y TGFB1; EGF, FGF9 y IL-10; EGF, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, FGF19 y SCF; EGF, FGF19 y PDGFA; EGF, FGF19 y PDGFB; EGF, FGF19 y PDGFC; EGF, FGF19 y VEGFA; EGF, FGF19 y VEGFB; EGF, FGF19 y VEGFC; EGF, FGF19 y VEGFD; EGF, FGF19 y TGFB1; EGF, FGF19 y IL- 10; EGF, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, SCF y PDGFA; EGF, SCF y PDGFB; EGF, SCF y PDGFC; EGF, SCF y VEGFA; EGF, SCF y VEGFB; EGF, SCF y VEGFC; EGF, SCF y VEGFD; EGF, SCF y TGFB1; EGF, SCF y IL-10; EGF, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, PDGFA y PDGFB; EGF, PDGFA y PDGFC; EGF, PDGFA y VEGFA; EGF, PDGFA y VEGFB; EGF, PDGFA y VEGFC; EGF, PDGFA y VEGFD; EGF, PDGFA y TGFB1; EGF, PDGFA y IL-10; EGF, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, PDGFB y PDGFC; EGF, PDGFB y VEGFA; EGF, PDGFB y VEGFB; EGF, PDGFB y VEGFC; EGF, PDGFB y VEGFD; EGF, PDGFB y TGFB1; EGF, PDGFB y IL-10; EGF, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, PDGFC y VEGFA; EGF, PDGFC y VEGFB; EGF, PDGFC y VEGFC; EGF, PDGFC y VEGFD; EGF, PDGFC y TGFB1; EGF, PDGFC y IL-10; EGF, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, VEGFA y VEGFB; EGF, VEGFA y VEGFC; EGF, VEGFA y VEGFD; EGF, VEGFA y TGFB1; EGF, VEGFA y IL-10; EGF, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, VEGFB y VEGFC; EGF, VEGFB y VEGFD; EGF, VEGFB y TGFB1; EGF, VEGFB y IL-10; EGF, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, VEGFC y VEGFD; EGF, VEGFC y TGFB1; EGF, VEGFC y IL-10; EGF, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, VEGFD y TGFB1; EGF, VEGFD y IL-10; EGF, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, TGFB1 y IL-10; EGF, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; EGF, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, AREG y EREG; TGFA, AREG y HBEGF; TGFA, AREG y HGF; TGFA, AREG y HRGB; TGFA, AREG y BTC; TGFA, AREG y EGF; TGFA, AREG y FGF1; TGFA, AREG y FGF2; TGFA, AREG y FGF4; TGFA, AREG y FGF7; TGFA, AREG y FGF9; TGFA, AREG y FGF19; TGFA, AREG y SCF; TGFA, AREG y PDGFA; TGFA, AREG y PDGFB; TGFA, AREG y PDGFC; TGFA, AREG y VEGFA; TGFA, AREG y VEGFB; TGFA, AREG y VEGFC; TGFA, AREG y VEGFD; TGFA, AREG y TGFB1; TGFA, AREG y IL-10; TGFA, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, EREG y HBEGF; TGFA, EREG y HGF; TGFA, EREG y HRGB; TGFA, EREG y BTC; TGFA, EREG y EGF; TGFA, EREG y FGF1; TGFA, EREG y FGF2; TGFA, EREG y FGF4; TGFA, EREG y FGF7; TGFA, EREG y FGF9; TGFA, EREG y FGF19; TGFA, EREG y SCF; TGFA, EREG y PDGFA; TGFA, EREG y PDGFB; TGFA, EREG y PDGFC; TGFA, EREG y VEGFA; TGFA, EREG y VEGFB; TGFA, EREG y VEGFC; TGFA, EREG y VEGFD; TGFA, EREG y TGFB1; TGFA, EREG y IL-10; TGFA, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, HGF y HRGB; TGFA, HGF y BTC; TGFA, HGF y EGF; TGFA, HGF y FGF1; TGFA, HGF y FGF2; TGFA, HGF y FGF4; TGFA, HGF y FGF7; TGFA, HGF y FGF9; TGFA, HGF y FGF19; TGFA, HGF y SCF; TGFA, HGF y PDGFA; TGFA, HGF y PDGFB; TGFA, HGF y PDGFC; TGFA, HGF y VEGFA; TGFA, HGF y VEGFB; TGFA, HGF y VEGFC; TGFA, HGF y VEGFD; TGFA, HGF y TGFB1; TGFA, HGF y IL- 10; TGFA, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, HRGB y BTC; TGFA, HRGB y EGF; TGFA, HRGB y FGF1; TGFA, HRGB y FGF2; TGFA, HRGB y FGF4; TGFA, HRGB y FGF7; TGFA, HRGB y FGF9; TGFA, HRGB y FGF19; TGFA, HRGB y SCF; TGFA, HRGB y PDGFA; TGFA, HRGB y PDGFB; TGFA, HRGB y PDGFC; TGFA, HRGB y VEGFA; TGFA, HRGB y VEGFB; TGFA, HRGB y VEGFC; TGFA, HRGB y VEGFD; TGFA, HRGB y TGFB1; TGFA, HRGB y IL-10; TGFA, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, BTC y EGF; TGFA, BTC y FGF1; TGFA, BTC y FGF2; TGFA, BTC y FGF4; TGFA, BTC y FGF7; TGFA, BTC y FGF9; TGFA, BTC y FGF19; TGFA, BTC y SCF; TGFA, BTC y PDGFA; TGFA, BTC y PDGFB; TGFA, BTC y PDGFC; TGFA, BTC y VEGFA; TGFA, BTC y VEGFB; TGFA, BTC y VEGFC; TGFA, BTC y VEGFD; TGFA, BTC y IL- 10; TGFA, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, EGF y FGF1; TGFA, EGF y FGF2; TGFA, EGF y FGF4; TGFA, EGF y FGF7; TGFA, EGF y FGF9; TGFA, EGF y FGF19; TGFA, EGF y SCF; TGFA,

EGF y PDGFA; TGFA, EGF y PDGFB; TGFA, EGF y PDGFC; TGFA, EGF y VEGFA; TGFA, EGF y VEGFB; TGFA, EGF y VEGFC; TGFA, EGF y VEGFD; TGFA, EGF y TGFB1; TGFA, EGF y IL- 10; TGFA, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, FGF1 y FGF2; TGFA, FGF1 y FGF4; TGFA, FGF1 y FGF7; TGFA, FGF1 y FGF9; TGFA, FGF1 y FGF19; TGFA, FGF1 y SCF; TGFA, FGF1 y PDGFA; TGFA, FGF1 y PDGFB; TGFA, FGF1 y PDGFC; TGFA, FGF1 y VEGFA; TGFA, FGF1 y VEGFB; TGFA, FGF1 y VEGFC; TGFA, FGF1 y VEGFD; TGFA, FGF1 y TGFB1; TGFA, FGF1 y IL- 10; TGFA, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, FGF2 y FGF4; TGFA, FGF2 y FGF7; TGFA, FGF2 y FGF9; TGFA, FGF2 y FGF19; TGFA, FGF2 y SCF; TGFA, FGF2 y PDGFA; TGFA, FGF2 y PDGFB; TGFA, FGF2 y PDGFC; TGFA, FGF2 y VEGFA; TGFA, FGF2 y VEGFB; TGFA, FGF2 y VEGFC; TGFA, FGF2 y VEGFD; TGFA, FGF2 y TGFB1; TGFA, FGF2 y IL-10; TGFA, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, FGF4 y FGF7; TGFA, FGF4 y FGF9; TGFA, FGF4 y FGF19; TGFA, FGF4 y SCF; TGFA, FGF4 y PDGFA; TGFA, FGF4 y PDGFB; TGFA, FGF4 y PDGFC; TGFA, FGF4 y VEGFA; TGFA, FGF4 y VEGFB; TGFA, FGF4 y VEGFC; TGFA, FGF4 y VEGFD; TGFA, FGF4 y TGFB1; TGFA, FGF4 y IL-10; TGFA, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, FGF7 y FGF9; TGFA, FGF7 y FGF19; TGFA, FGF7 y SCF; TGFA, FGF7 y PDGFA; TGFA, FGF7 y PDGFB; TGFA, FGF7 y PDGFC; TGFA, FGF7 y VEGFA; TGFA, FGF7 y VEGFB; TGFA, FGF7 y VEGFC; TGFA, FGF7 y VEGFD; TGFA, FGF7 y TGFB1; TGFA, FGF7 y IL-10; TGFA, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, FGF9 y FGF19; TGFA, FGF9 y SCF; TGFA, FGF9 y PDGFA; TGFA, FGF9 y PDGFB; TGFA, FGF9 y PDGFC; TGFA, FGF9 y VEGFA; TGFA, FGF9 y VEGFB; TGFA, FGF9 y VEGFC; TGFA, FGF9 y VEGFD; TGFA, FGF9 y TGFB1; TGFA, FGF9 y IL-10; TGFA, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, FGF19 y SCF; TGFA, FGF19 y PDGFA; TGFA, FGF19 y PDGFB; TGFA, FGF19 y PDGFC; TGFA, FGF19 y VEGFA; TGFA, FGF19 y VEGFB; TGFA, FGF19 y VEGFC; TGFA, FGF19 y VEGFD; TGFA, FGF19 y TGFB1; TGFA, FGF19 y IL-10; TGFA, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, SCF y PDGFA; TGFA, SCF y PDGFB; TGFA, SCF y VEGFA; TGFA, SCF y VEGFB; TGFA, SCF y VEGFC; TGFA, SCF y VEGFD; TGFA, SCF y TGFB1; TGFA, SCF y IL- 10; TGFA, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, PDGFA y PDGFB; TGFA, PDGFA y PDGFC; TGFA, PDGFA y VEGFA; TGFA, PDGFA y VEGFB; TGFA, PDGFA y VEGFC; TGFA, PDGFA y VEGFD; TGFA, PDGFA y TGFB1; TGFA, PDGFA y IL-10; TGFA, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, PDGFB y PDGFC; TGFA, PDGFB y VEGFA; TGFA, PDGFB y VEGFB; TGFA, PDGFB y VEGFC; TGFA, PDGFB y VEGFD; TGFA, PDGFB y TGFB1; TGFA, PDGFB y IL-10; TGFA, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, PDGFC y VEGFA; TGFA, PDGFC y VEGFB; TGFA, PDGFC y VEGFC; TGFA, PDGFC y VEGFD; TGFA, PDGFC y TGFB1; TGFA, PDGFC y IL-10; TGFA, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, VEGFA y VEGFB; TGFA, VEGFA y VEGFC; TGFA, VEGFA y VEGFD; TGFA, VEGFA y TGFB1; TGFA, VEGFA y IL-10; TGFA, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, VEGFB y VEGFC; TGFA, VEGFB y VEGFD; TGFA, VEGFB y TGFB1; TGFA, VEGFB y IL-10; TGFA, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, VEGFC y VEGFD; TGFA, VEGFC y TGFB1; TGFA, VEGFC y IL-10; TGFA, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, VEGFD y TGFB1; TGFA, VEGFD y IL-10; TGFA, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, TGFB1 y IL-10; TGFA, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFA, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, AREG y EREG; FGF1, AREG y HBEGF; FGF1, AREG y HGF; FGF1, AREG y HRGB; FGF1, AREG y BTC; FGF1, AREG y EGF; FGF1, AREG y TGFA; FGF1, AREG y FGF1; FGF1, AREG y FGF2; FGF1, AREG y FGF4; FGF1, AREG y FGF7; FGF1, AREG y FGF9; FGF1, AREG y FGF19; FGF1, AREG y SCF; FGF1, AREG y PDGFA; FGF1, AREG y PDGFB; FGF1, AREG y PDGFC; FGF1, AREG y VEGFA; FGF1, AREG y VEGFB; FGF1, AREG y VEGFC; FGF1, AREG y VEGFD; FGF1, AREG y TGFB1; FGF1, AREG y IL-10; FGF1, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, EREG y HBEGF; FGF1, EREG y HGF; FGF1, EREG y HRGB; FGF1, EREG y BTC; FGF1, EREG y EGF; FGF1, EREG y TGFA; FGF1, EREG y FGF1; FGF1, EREG y FGF2; FGF1, EREG y FGF4; FGF1, EREG y FGF7; FGF1, EREG y FGF9; FGF1, EREG y FGF19; FGF1, EREG y SCF; FGF1, EREG y PDGFA; FGF1, EREG y PDGFB; FGF1, EREG y PDGFC; FGF1, EREG y VEGFA; FGF1, EREG y VEGFB; FGF1, EREG y VEGFC; FGF1, EREG y VEGFD; FGF1, EREG y TGFB1; FGF1, EREG y IL-10; FGF1, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, HBEGF y HGF; FGF1, HBEGF y HRGB; FGF1, HBEGF y BTC; FGF1, HBEGF y EGF; FGF1, HBEGF y TGFA; FGF1, HBEGF y FGF1; FGF1, HBEGF y FGF2; FGF1, HBEGF y FGF4; FGF1, HBEGF y FGF7; FGF1, HBEGF y FGF9; FGF1, HBEGF y FGF19; FGF1, HBEGF y SCF; FGF1, HBEGF y PDGFA; FGF1, HBEGF y PDGFB; FGF1, HBEGF y PDGFC; FGF1, HBEGF y VEGFA; FGF1, HBEGF y VEGFB; FGF1, HBEGF y VEGFC; FGF1, HBEGF y VEGFD; FGF1, HBEGF y TGFB1; FGF1, HBEGF y IL-10; FGF1, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, HGF y HRGB; FGF1, HGF y BTC; FGF1, HGF y EGF; FGF1, HGF y TGFA; FGF1, HGF y FGF2; FGF1, HGF y FGF4; FGF1, HGF y FGF7; FGF1, HGF y FGF9; FGF1, HGF y FGF19; FGF1, HGF y SCF; FGF1, HGF y PDGFA; FGF 1, HGF y PDGFB; FGF 1, HGF y PDGFC; FGF 1, HGF y VEGFA; FGF 1, HGF y VEGFB; FGF1, HGF y VEGFC; FGF1, HGF y VEGFD; FGF1, HGF y TGFB1; FGF1, HGF y IL- 10; FGF1, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, HRGB y BTC; FGF1, HRGB y EGF; FGF1, HRGB y TGFA; FGF1, HRGB y FGF2; FGF1, HRGB y FGF4; FGF1, HRGB y FGF7; FGF1, HRGB y FGF9; FGF1, HRGB y FGF19; FGF1, HRGB y SCF; FGF1, HRGB y PDGFA; FGF1, HRGB y PDGFB; FGF1, HRGB y PDGFC; FGF1, HRGB y VEGFA; FGF1, HRGB y VEGFB; FGF1, HRGB y VEGFC; FGF1, HRGB y VEGFD; FGF1, HRGB y TGFB1; FGF1, HRGB y IL-10; FGF1, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, BTC y EGF; FGF1, BTC y TGFA; FGF1, BTC y FGF2; FGF1, BTC y FGF4; FGF1, BTC y FGF7; FGF1, BTC y FGF9; FGF1, BTC y FGF19; FGF1, BTC y SCF; FGF1, BTC y PDGFA; FGF1, BTC y PDGFB; FGF1, BTC y PDGFC; FGF1, BTC y VEGFA; FGF1, BTC y VEGFB; FGF1, BTC y VEGFC; FGF1, BTC y VEGFD; FGF1, BTC y TGFB1; FGF1, BTC y IL-10; FGF1, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, EGF y TGFA; FGF1, EGF y FGF2; FGF1, EGF y FGF4; FGF1, EGF y FGF7; FGF1, EGF y FGF9; FGF1, EGF y FGF19; FGF1, EGF y SCF; FGF1, EGF y PDGFA; FGF1, EGF y PDGFB; FGF1, EGF y PDGFC; FGF1, EGF y VEGFA; FGF1, EGF y VEGFB; FGF1, EGF y VEGFC; FGF1, EGF y VEGFD; FGF1, EGF y TGFB1; FGF1, EGF y IL-10; FGF1, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, TGFA y FGF2; FGF1, TGFA y FGF4; FGF1, TGFA y FGF7; FGF1, TGFA y FGF9; FGF1, TGFA y FGF19; FGF1, TGFA y SCF; FGF1, TGFA y PDGFA; FGF1, TGFA y PDGFB; FGF1, TGFA y PDGFC; FGF1, TGFA y VEGFA; FGF1, TGFA y VEGFB; FGF1, TGFA y VEGFC; FGF1, TGFA y VEGFD;

FGF1, TGFA y TGFB1; FGF1, TGFA y IL-10; FGF1, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, FGF2 y FGF4; FGF1, FGF2 y FGF7; FGF1, FGF2 y FGF9; FGF1, FGF2 y FGF19; FGF1, FGF2 y SCF; FGF1, FGF2 y PDGFA; FGF1, FGF2 y PDGFB; FGF1, FGF2 y PDGFC; FGF1, FGF2 y VEGFA; FGF1, FGF2 y VEGFB; FGF1, FGF2 y VEGFC; FGF1, FGF2 y VEGFD; FGF1, FGF2 y TGFB1; FGF1, FGF2 y IL-10; FGF1, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, FGF4 y FGF7; FGF1, FGF4 y FGF9; FGF1, FGF4 y FGF19; FGF1, FGF4 y SCF; FGF1, FGF4 y PDGFA; FGF1, FGF4 y PDGFB; FGF1, FGF4 y PDGFC; FGF1, FGF4 y VEGFA; FGF1, FGF4 y VEGFB; FGF1, FGF4 y VEGFC; FGF1, FGF4 y VEGFD; FGF1, FGF4 y TGFB1; FGF1, FGF4 y IL-10; FGF1, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, FGF7 y FGF9; FGF1, FGF7 y FGF19; FGF1, FGF7 y SCF; FGF1, FGF7 y PDGFA; FGF1, FGF7 y PDGFB; FGF1, FGF7 y PDGFC; FGF1, FGF7 y VEGFA; FGF1, FGF7 y VEGFB; FGF1, FGF7 y VEGFC; FGF1, FGF7 y VEGFD; FGF1, FGF7 y TGFB1; FGF1, FGF7 y IL-10; FGF1, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, FGF9 y FGF19; FGF1, FGF9 y SCF; FGF1, FGF9 y PDGFA; FGF1, FGF9 y PDGFB; FGF1, FGF9 y PDGFC; FGF1, FGF9 y VEGFA; FGF1, FGF9 y VEGFB; FGF1, FGF9 y VEGFC; FGF1, FGF9 y VEGFD; FGF1, FGF9 y TGFB1; FGF1, FGF9 y IL-10; FGF1, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, FGF19 y SCF; FGF1, FGF19 y PDGFA; FGF1, FGF19 y PDGFB; FGF1, FGF19 y PDGFC; FGF1, FGF19 y VEGFA; FGF1, FGF19 y VEGFB; FGF1, FGF19 y VEGFC; FGF1, FGF19 y VEGFD; FGF1, FGF19 y TGFB1; FGF1, FGF19 y IL-10; FGF1, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, SCF y PDGFA; FGF1, SCF y PDGFB; FGF1, SCF y PDGFC; FGF1, SCF y VEGFA; FGF1, SCF y VEGFB; FGF1, SCF y VEGFC; FGF1, SCF y VEGFD; FGF1, SCF y TGFB1; FGF1, SCF y IL-10; FGF1, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, PDGFA y PDGFB; FGF1, PDGFA y PDGFC; FGF1, PDGFA y VEGFA; FGF1, PDGFA y VEGFB; FGF1, PDGFA y VEGFC; FGF1, PDGFA y VEGFD; FGF1, PDGFA y TGFB1; FGF1, PDGFA y IL-10; FGF1, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, PDGFB y PDGFC; FGF1, PDGFB y VEGFA; FGF1, PDGFB y VEGFB; FGF1, PDGFB y VEGFC; FGF1, PDGFB y VEGFD; FGF1, PDGFB y TGFB1; FGF1, PDGFB y IL-10; FGF1, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, PDGFC y VEGFA; FGF1, PDGFC y VEGFB; FGF1, PDGFC y VEGFC; FGF1, PDGFC y VEGFD; FGF1, PDGFC y TGFB1; FGF1, PDGFC y IL-10; FGF1, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, VEGFA y VEGFB; FGF1, VEGFA y VEGFC; FGF1, VEGFA y VEGFD; FGF1, VEGFA y TGFB1; FGF1, VEGFA y IL-10; FGF1, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, VEGFB y VEGFC; FGF1, VEGFB y VEGFD; FGF1, VEGFB y TGFB1; FGF1, VEGFB y IL-10; FGF1, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, VEGFC y VEGFD; FGF1, VEGFC y TGFB1; FGF1, VEGFC y IL-10; FGF1, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, VEGFD y TGFB1; FGF1, VEGFD y IL-10; FGF1, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, TGFB1 y IL-10; FGF1, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF1, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, AREG y EREG; FGF2, AREG y HBEGF; FGF2, AREG y HGF; FGF2, AREG y HRGB; FGF2, AREG y BTC; FGF2, AREG y EGF; FGF2, AREG y TGFA; FGF2, AREG y FGF1; FGF2, AREG y FGF4; FGF2, AREG y FGF7; FGF2, AREG y FGF9; FGF2, AREG y FGF19; FGF2, AREG y SCF; FGF2, AREG y PDGFA; FGF2, AREG y PDGFB; FGF2, AREG y PDGFC; FGF2, AREG y VEGFA; FGF2, AREG y VEGFB; FGF2, AREG y VEGFC; FGF2, AREG y VEGFD; FGF2, AREG y TGFB1; FGF2, AREG y IL-10; FGF2, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, EREG y HBEGF; FGF2, EREG y HGF; FGF2, EREG y HRGB; FGF2, EREG y BTC; FGF2, EREG y EGF; FGF2, EREG y TGFA; FGF2, EREG y FGF1; FGF2, EREG y FGF4; FGF2, EREG y FGF7; FGF2, EREG y FGF9; FGF2, EREG y FGF19; FGF2, EREG y SCF; FGF2, EREG y PDGFA; FGF2, EREG y PDGFB; FGF2, EREG y PDGFC; FGF2, EREG y VEGFA; FGF2, EREG y VEGFB; FGF2, EREG y VEGFC; FGF2, EREG y VEGFD; FGF2, EREG y TGFB1; FGF2, EREG y IL-10; FGF2, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, HBEGF y HGF; FGF2, HBEGF y HRGB; FGF2, HBEGF y BTC; FGF2, HBEGF y EGF; FGF2, HBEGF y TGFA; FGF2, HBEGF y FGF1; FGF2, HBEGF y FGF4; FGF2, HBEGF y FGF7; FGF2, HBEGF y FGF9; FGF2, HBEGF y FGF19; FGF2, HBEGF y SCF; FGF2, HBEGF y PDGFA; FGF2, HBEGF y PDGFB; FGF2, HBEGF y PDGFC; FGF2, HBEGF y VEGFA; FGF2, HBEGF y VEGFB; FGF2, HBEGF y VEGFC; FGF2, HBEGF y VEGFD; FGF2, HBEGF y TGFB1; FGF2, HBEGF y IL-10; FGF2, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, HGF y HRGB; FGF2, HGF y BTC; FGF2, HGF y EGF; FGF2, HGF y TGFA; FGF2, HGF y FGF1; FGF2, HGF y FGF4; FGF2, HGF y FGF7; FGF2, HGF y FGF9; FGF2, HGF y FGF19; FGF2, HGF y SCF; FGF2, HGF y PDGFA; FGF2, HGF y PDGFB; FGF2, HGF y PDGFC; FGF2, HGF y VEGFA; FGF2, HGF y VEGFB; FGF2, HGF y VEGFC; FGF2, HGF y VEGFD; FGF2, HGF y TGFB1; FGF2, HGF y IL-10; FGF2, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, HRGB y BTC; FGF2, HRGB y EGF; FGF2, HRGB y TGFA; FGF2, HRGB y FGF1; FGF2, HRGB y FGF4; FGF2, HRGB y FGF7; FGF2, HRGB y FGF9; FGF2, HRGB y FGF19; FGF2, HRGB y SCF; FGF2, HRGB y PDGFA; FGF2, HRGB y PDGFB; FGF2, HRGB y VEGFA; FGF2, HRGB y VEGFB; FGF2, HRGB y VEGFC; FGF2, HRGB y VEGFD; FGF2, HRGB y TGFB1; FGF2, HRGB y IL-10; FGF2, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, BTC y EGF; FGF2, BTC y TGFA; FGF2, BTC y FGF1; FGF2, BTC y FGF4; FGF2, BTC y FGF7; FGF2, BTC y FGF9; FGF2, BTC y FGF19; FGF2, BTC y SCF; FGF2, BTC y PDGFA; FGF2, BTC y PDGFB; FGF2, BTC y PDGFC; FGF2, BTC y VEGFA; FGF2, BTC y VEGFB; FGF2, BTC y VEGFC; FGF2, BTC y VEGFD; FGF2, BTC y TGFB1; FGF2, BTC y IL-10; FGF2, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, EGF y TGFA; FGF2, EGF y FGF1; FGF2, EGF y FGF4; FGF2, EGF y FGF7; FGF2, EGF y FGF9; FGF2, EGF y FGF19; FGF2, EGF y SCF; FGF2, EGF y PDGFA; FGF2, EGF y PDGFB; FGF2, EGF y PDGFC; FGF2, EGF y VEGFA; FGF2, EGF y VEGFB; FGF2, EGF y VEGFC; FGF2, EGF y VEGFD; FGF2, EGF y TGFB1; FGF2, EGF y IL-10; FGF2, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, TGFA y FGF1; FGF2, TGFA y FGF4; FGF2, TGFA y FGF7; FGF2, TGFA y FGF9; FGF2, TGFA y FGF19; FGF2, TGFA y SCF; FGF2, TGFA y PDGFA; FGF2, TGFA y PDGFB; FGF2, TGFA y PDGFC; FGF2, TGFA y VEGFA; FGF2, TGFA y VEGFB; FGF2, TGFA y VEGFC; FGF2, TGFA y VEGFD; FGF2, TGFA y TGFB1; FGF2, TGFA y IL-10; FGF2, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, FGF1 y FGF4; FGF2, FGF1 y FGF7; FGF2, FGF1 y FGF9; FGF2, FGF1 y FGF19; FGF2, FGF1 y SCF; FGF2, FGF1 y PDGFA; FGF2, FGF1 y PDGFB; FGF2, FGF1 y PDGFC; FGF2, FGF1 y VEGFA; FGF2, FGF1 y VEGFB; FGF2, FGF1 y VEGFC; FGF2, FGF1 y VEGFD; FGF2, FGF1 y TGFB1; FGF2, FGF1 y IL-10; FGF2, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, FGF4 y FGF7; FGF2, FGF4 y FGF9; FGF2, FGF4 y FGF19; FGF2, FGF4 y SCF; FGF2, FGF4 y PDGFA; FGF2, FGF4 y PDGFB; FGF2, FGF4 y PDGFC; FGF2, FGF4 y

VEGFA; FGF2, FGF4 y VEGFB; FGF2, FGF4 y VEGFC; FGF2, FGF4 y VEGFD; FGF2, FGF4 y TGFB1; FGF2, FGF4 y IL-10; FGF2, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, FGF7 y FGF9; FGF2, FGF7 y FGF19; FGF2, FGF7 y SCF; FGF2, FGF7 y PDGFA; FGF2, FGF7 y PDGFB; FGF2, FGF7 y PDGFC; FGF2, FGF7 y VEGFA; FGF2, FGF7 y VEGFB; FGF2, FGF7 y VEGFC; FGF2, FGF7 y VEGFD; FGF2, FGF7 y TGFB1; FGF2, FGF7 y IL- 10; FGF2, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, FGF9 y FGF19; FGF2, FGF9 y SCF; FGF2, FGF9 y PDGFA; FGF2, FGF9 y PDGFB; FGF2, FGF9 y VEGFD; FGF2, FGF9 y TGFB1; FGF2, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, FGF9 y VEGFA; FGF2, FGF9 y VEGFB; FGF2, FGF9 y VEGFC; FGF2, FGF9 y VEGFD; FGF2, FGF9 y TGFB1; FGF2, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, FGF19 y SCF; FGF2, FGF19 y PDGFA; FGF2, FGF19 y PDGFB; FGF2, FGF19 y PDGFC; FGF2, FGF19 y VEGFA; FGF2, FGF19 y VEGFB; FGF2, FGF19 y VEGFC; FGF2, FGF19 y VEGFD; FGF2, FGF19 y TGFB1; FGF2, FGF19 y IL-10; FGF2, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, SCF y PDGFA; FGF2, SCF y PDGFB; FGF2, SCF y PDGFC; FGF2, SCF y VEGFA; FGF2, SCF y VEGFB; FGF2, SCF y VEGFC; FGF2, SCF y VEGFD; FGF2, SCF y TGFB1; FGF2, SCF y IL-10; FGF2, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, PDGFA y PDGFB; FGF2, PDGFA y PDGFC; FGF2, PDGFA y VEGFA; FGF2, PDGFA y VEGFB; FGF2, PDGFA y VEGFC; FGF2, PDGFA y VEGFD; FGF2, PDGFA y TGFB1; FGF2, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, PDGFB y VEGFA; FGF2, PDGFB y VEGFB; FGF2, PDGFB y VEGFC; FGF2, PDGFB y VEGFD; FGF2, PDGFB y TGFB1; FGF2, PDGFB y IL-10; FGF2, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, PDGFC y VEGFA; FGF2, PDGFC y VEGFB; FGF2, PDGFC y VEGFC; FGF2, PDGFC y VEGFD; FGF2, PDGFC y TGFB1; FGF2, PDGFC y IL-10; FGF2, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, VEGFA y VEGFB; FGF2, VEGFA y VEGFC; FGF2, VEGFA y VEGFD; FGF2, VEGFA y TGFB1; FGF2, VEGFA y IL-10; FGF2, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, VEGFB y VEGFC; FGF2, VEGFB y VEGFD; FGF2, VEGFB y TGFB1; FGF2, VEGFB y IL-10; FGF2, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, VEGFC y VEGFD; FGF2, VEGFC y TGFB1; FGF2, VEGFC y IL-10; FGF2, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, VEGFD y TGFB1; FGF2, VEGFD y IL-10; FGF2, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, TGFB1 y IL-10; FGF2, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF2, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, AREG y EREG; FGF4, AREG y HBEGF; FGF4, AREG y HGF; FGF4, AREG y HRGB; FGF4, AREG y BTC; FGF4, AREG y EGF; FGF4, AREG y TGFA; FGF4, AREG y FGF1; FGF4, AREG y FGF2; FGF4, AREG y FGF4; FGF4, AREG y FGF7; FGF4, AREG y FGF9; FGF4, AREG y FGF19; FGF4, AREG y SCF; FGF4, AREG y PDGFA; FGF4, AREG y PDGFB; FGF4, AREG y PDGFC; FGF4, AREG y VEGFA; FGF4, AREG y VEGFB; FGF4, AREG y VEGFC; FGF4, AREG y VEGFD; FGF4, AREG y TGFB1; FGF4, AREG y IL-10; FGF4, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, EREG y HBEGF; FGF4, EREG y HGF; FGF4, EREG y HRGB; FGF4, EREG y BTC; FGF4, EREG y EGF; FGF4, EREG y TGFA; FGF4, EREG y FGF1; FGF4, EREG y FGF2; FGF4, EREG y FGF7; FGF4, EREG y FGF9; FGF4, EREG y FGF19; FGF4, EREG y SCF; FGF4, EREG y PDGFA; FGF4, EREG y PDGFB; FGF4, EREG y PDGFC; FGF4, EREG y VEGFA; FGF4, EREG y VEGFB; FGF4, EREG y VEGFC; FGF4, EREG y VEGFD; FGF4, EREG y TGFB1; FGF4, EREG y IL-10; FGF4, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, HBEGF y HGF; FGF4, HBEGF y HRGB; FGF4, HBEGF y BTC; FGF4, HBEGF y EGF; FGF4, HBEGF y TGFA; FGF4, HBEGF y FGF1; FGF4, HBEGF y FGF2; FGF4, HBEGF y FGF7; FGF4, HBEGF y FGF9; FGF4, HBEGF y FGF19; FGF4, HBEGF y SCF; FGF4, HBEGF y PDGFA; FGF4, HBEGF y PDGFB; FGF4, HBEGF y PDGFC; FGF4, HBEGF y VEGFA; FGF4, HBEGF y VEGFB; FGF4, HBEGF y VEGFC; FGF4, HBEGF y VEGFD; FGF4, HBEGF y TGFB1; FGF4, HBEGF y IL-10; FGF4, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, HGF y HRGB; FGF4, HGF y BTC; FGF4, HGF y EGF; FGF4, HGF y TGFA; FGF4, HGF y FGF1; FGF4, HGF y FGF2; FGF4, HGF y FGF7; FGF4, HGF y FGF9; FGF4, HGF y FGF19; FGF4, HGF y SCF; FGF4, HGF y PDGFA; FGF4, HGF y PDGFB; FGF4, HGF y PDGFC; FGF4, HGF y VEGFA; FGF4, HGF y VEGFB; FGF4, HGF y VEGFC; FGF4, HGF y VEGFD; FGF4, HGF y TGFB1; FGF4, HGF y IL-10; FGF4, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, HRGB y BTC; FGF4, HRGB y EGF; FGF4, HRGB y TGFA; FGF4, HRGB y FGF1; FGF4, HRGB y FGF2; FGF4, HRGB y FGF7; FGF4, HRGB y FGF9; FGF4, HRGB y FGF19; FGF4, HRGB y SCF; FGF4, HRGB y PDGFA; FGF4, HRGB y PDGFB; FGF4, HRGB y PDGFC; FGF4, HRGB y VEGFA; FGF4, HRGB y VEGFB; FGF4, HRGB y VEGFC; FGF4, HRGB y VEGFD; FGF4, HRGB y TGFB1; FGF4, HRGB y IL-10; FGF4, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, BTC y EGF; FGF4, BTC y TGFA; FGF4, BTC y FGF1; FGF4, BTC y FGF2; FGF4, BTC y FGF7; FGF4, BTC y FGF9; FGF4, BTC y FGF19; FGF4, BTC y SCF; FGF4, BTC y PDGFA; FGF4, BTC y PDGFB; FGF4, BTC y PDGFC; FGF4, BTC y VEGFA; FGF4, BTC y VEGFB; FGF4, BTC y VEGFC; FGF4, BTC y VEGFD; FGF4, BTC y TGFB1; FGF4, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, EGF y TGFA; FGF4, EGF y FGF1; FGF4, EGF y FGF2; FGF4, EGF y FGF7; FGF4, EGF y FGF9; FGF4, EGF y FGF19; FGF4, EGF y SCF; FGF4, EGF y PDGFA; FGF4, EGF y PDGFB; FGF4, EGF y PDGFC; FGF4, EGF y VEGFA; FGF4, EGF y VEGFB; FGF4, EGF y VEGFC; FGF4, EGF y VEGFD; FGF4, EGF y TGFB1; FGF4, EGF y IL-10; FGF4, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, TGFA y FGF1; FGF4, TGFA y FGF2; FGF4, TGFA y FGF7; FGF4, TGFA y FGF9; FGF4, TGFA and FGF19; FGF4, TGFA y SCF; FGF4, TGFA y PDGFA; FGF4, TGFA y PDGFB; FGF4, TGFA y PDGFC; FGF4, TGFA y VEGFA; FGF4, TGFA y VEGFB; FGF4, TGFA y VEGFC; FGF4, TGFA y VEGFD; FGF4, TGFA y TGFB1; FGF4, TGFA y IL-10; FGF4, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, FGF1 y FGF2; FGF4, FGF1 y FGF7; FGF4, FGF1 y FGF9; FGF4, FGF1 y FGF19; FGF4, FGF1 y SCF; FGF4, FGF1 y PDGFA; FGF4, FGF1 y PDGFB; FGF4, FGF1 y PDGFC; FGF4, FGF1 y VEGFA; FGF4, FGF1 y VEGFB; FGF4, FGF1 y VEGFC; FGF4, FGF1 y VEGFD; FGF4, FGF1 y TGFB1; FGF4, FGF1 y IL- 10; FGF4, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, FGF2 y FGF7; FGF4, FGF2 y FGF9; FGF4, FGF2 y FGF19; FGF4, FGF2 y SCF; FGF4, FGF2 y PDGFA; FGF4, FGF2 y PDGFB; FGF4, FGF2 y PDGFC; FGF4, FGF2 y VEGFA; FGF4, FGF2 y VEGFB; FGF4, FGF2 y VEGFC; FGF4, FGF2 y VEGFD; FGF4, FGF2 y TGFB1; FGF4, FGF2 y IL- 10; FGF4, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, FGF7 y FGF9; FGF4, FGF7 y FGF19; FGF4, FGF7 y SCF; FGF4, FGF7 y PDGFA; FGF4, FGF7 y PDGFB; FGF4, FGF7 y PDGFC; FGF4, FGF7 y VEGFA; FGF4, FGF7 y VEGFB; FGF4, FGF7 y VEGFC; FGF4, FGF7 y VEGFD; FGF4, FGF7 y TGFB1; FGF4, FGF7 y IL-10; FGF4, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, FGF9 y FGF19; FGF4, FGF9 y SCF; FGF4, FGF9 y PDGFA; FGF4, FGF9 y PDGFB; FGF4, FGF9

y PDGFC; FGF4, FGF9 y VEGFA; FGF4, FGF9 y VEGFB; FGF4, FGF9 y VEGFC; FGF4, FGF9 y VEGFD; FGF4, FGF9 y TGFB1; FGF4, FGF9 y IL-10; FGF4, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, FGF19 y SCF; FGF4, FGF19 y PDGFA; FGF4, FGF19 y PDGFB; FGF4, FGF19 y PDGFC; FGF4, FGF19 y VEGFA; FGF4, FGF19 y VEGFB; FGF4, FGF19 y VEGFC; FGF4, FGF19 y VEGFD; FGF4, FGF19 y TGFB1; FGF4, FGF19 y IL-10; FGF4, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, SCF y PDGFA; FGF4, SCF y PDGFB; FGF4, SCF y PDGFC; FGF4, SCF y VEGFA; FGF4, SCF y VEGFB; FGF4, SCF y VEGFC; FGF4, SCF y VEGFD; FGF4, SCF y TGFB1; FGF4, SCF y IL-10; FGF4, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, PDGFA y PDGFB; FGF4, PDGFA y PDGFC; FGF4, PDGFA y VEGFA; FGF4, PDGFA y VEGFB; FGF4, PDGFA y VEGFC; FGF4, PDGFA y VEGFD; FGF4, PDGFA y TGFB1; FGF4, PDGFA y IL-10; FGF4, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, PDGFB y PDGFC; FGF4, PDGFB y VEGFA; FGF4, PDGFB y VEGFB; FGF4, PDGFB y VEGFC; FGF4, PDGFB y VEGFD; FGF4, PDGFB y TGFB1; FGF4, PDGFB y IL-10; FGF4, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, PDGFC y VEGFA; FGF4, PDGFC y VEGFB; FGF4, PDGFC y VEGFC; FGF4, PDGFC y VEGFD; FGF4, PDGFC y TGFB1; FGF4, PDGFC y IL-10; FGF4, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, VEGFA y VEGFB; FGF4, VEGFA y VEGFC; FGF4, VEGFA y VEGFD; FGF4, VEGFA y TGFB1; FGF4, VEGFA y IL-10; FGF4, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, VEGFB y VEGFC; FGF4, VEGFB y VEGFD; FGF4, VEGFB y TGFB1; FGF4, VEGFB y IL-10; FGF4, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, VEGFC y VEGFD; FGF4, VEGFC y TGFB1; FGF4, VEGFC y IL-10; FGF4, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, VEGFD y TGFB1; FGF4, VEGFD y IL-10; FGF4, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, TGFB1 y IL-10; FGF4, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF4, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, AREG y EREG; FGF7, AREG y HBEGF; FGF7, AREG y HGF; FGF7, AREG y HRGB; FGF7, AREG y BTC; FGF7, AREG y EGF; FGF7, AREG y TGFA; FGF7, AREG y FGF1; FGF7, AREG y FGF2; FGF7, AREG y FGF9; FGF7, AREG y FGF19; FGF7, AREG y SCF; FGF7, AREG y PDGFA; FGF7, AREG y PDGFB; FGF7, AREG y PDGFC; FGF7, AREG y VEGFA; FGF7, AREG y VEGFB; FGF7, AREG y VEGFC; FGF7, AREG y VEGFD; FGF7, AREG y TGFB1; FGF7, AREG y IL-10; FGF7, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, EREG y HBEGF; FGF7, EREG y HGF; FGF7, EREG y HRGB; FGF7, EREG y BTC; FGF7, EREG y EGF; FGF7, EREG y TGFA; FGF7, EREG y FGF1; FGF7, EREG y FGF2; FGF7, EREG y FGF4; FGF7, EREG y FGF9; FGF7, EREG y FGF19; FGF7, EREG y SCF; FGF7, EREG y PDGFA; FGF7, EREG y PDGFB; FGF7, EREG y PDGFC; FGF7, EREG y VEGFA; FGF7, EREG y VEGFB; FGF7, EREG y VEGFC; FGF7, EREG y VEGFD; FGF7, EREG y TGFB1; FGF7, EREG y IL-10; FGF7, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, HBEGF y HGF; FGF7, HBEGF y HRGB; FGF7, HBEGF y BTC; FGF7, HBEGF y EGF; FGF7, HBEGF y TGFA; FGF7, HBEGF y FGF1; FGF7, HBEGF y FGF2; FGF7, HBEGF y FGF4; FGF7, HBEGF y FGF9; FGF7, HBEGF y FGF19; FGF7, HBEGF y SCF; FGF7, HBEGF y PDGFA; FGF7, HBEGF y PDGFB; FGF7, HBEGF y PDGFC; FGF7, HBEGF y VEGFA; FGF7, HBEGF y VEGFB; FGF7, HBEGF y VEGFC; FGF7, HBEGF y VEGFD; FGF7, HBEGF y TGFB1; FGF7, HBEGF y IL-10; FGF7, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, HGF y HRGB; FGF7, HGF y BTC; FGF7, HGF y EGF; FGF7, HGF y TGFA; FGF7, HGF y FGF1; FGF7, HGF y FGF2; FGF7, HGF y FGF4; FGF7, HGF y FGF9; FGF7, HGF y FGF19; FGF7, HGF y SCF; FGF7, HGF y PDGFA; FGF7, HGF y PDGFB; FGF7, HGF y PDGFC; FGF7, HGF y VEGFA; FGF7, HGF y VEGFB; FGF7, HGF y VEGFC; FGF7, HGF y VEGFD; FGF7, HGF y TGFB1; FGF7, HGF y IL-10; FGF7, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, HRGB y BTC; FGF7, HRGB y EGF; FGF7, HRGB y TGFA; FGF7, HRGB y FGF1; FGF7, HRGB y FGF2; FGF7, HRGB y FGF4; FGF7, HRGB y FGF9; FGF7, HRGB y FGF19; FGF7, HRGB y SCF; FGF7, HRGB y PDGFA; FGF7, HRGB y PDGFB; FGF7, HRGB y PDGFC; FGF7, HRGB y VEGFA; FGF7, HRGB y VEGFB; FGF7, HRGB y VEGFC; FGF7, HRGB y VEGFD; FGF7, HRGB y TGFB1; FGF7, HRGB y IL-10; FGF7, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, BTC y EGF; FGF7, BTC y TGFA; FGF7, BTC y FGF1; FGF7, BTC y FGF2; FGF7, BTC y FGF4; FGF7, BTC y FGF9; FGF7, BTC y FGF19; FGF7, BTC y SCF; FGF7, BTC y PDGFA; FGF7, BTC y PDGFB; FGF7, BTC y PDGFC; FGF7, BTC y VEGFA; FGF7, BTC y VEGFB; FGF7, BTC y VEGFC; FGF7, BTC y VEGFD; FGF7, BTC y TGFB1; FGF7, BTC y IL-10; FGF7, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, EGF y TGFA; FGF7, EGF y FGF1; FGF7, EGF y FGF2; FGF7, EGF y FGF4; FGF7, EGF y FGF9; FGF7, EGF y FGF19; FGF7, EGF y SCF; FGF7, EGF y PDGFA; FGF7, EGF y PDGFB; FGF7, EGF y PDGFC; FGF7, EGF y VEGFA; FGF7, EGF y VEGFB; FGF7, EGF y VEGFC; FGF7, EGF y VEGFD; FGF7, EGF y TGFB1; FGF7, EGF y IL-10; FGF7, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, TGFA y FGF1; FGF7, TGFA y FGF2; FGF7, TGFA y FGF4; FGF7, TGFA y FGF9; FGF7, TGFA y FGF19; FGF7, TGFA y SCF; FGF7, TGFA y PDGFA; FGF7, TGFA y PDGFB; FGF7, TGFA y PDGFC; FGF7, TGFA y VEGFA; FGF7, TGFA y VEGFB; FGF7, TGFA y VEGFC; FGF7, TGFA y VEGFD; FGF7, TGFA y TGFB1; FGF7, TGFA y IL-10; FGF7, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, FGF1 y FGF2; FGF7, FGF1 y FGF4; FGF7, FGF1 y FGF9; FGF7, FGF1 y FGF19; FGF7, FGF1 y SCF; FGF7, FGF1 y PDGFA; FGF7, FGF1 y PDGFB; FGF7, FGF1 y PDGFC; FGF7, FGF1 y VEGFA; FGF7, FGF1 y VEGFB; FGF7, FGF1 y VEGFC; FGF7, FGF1 y VEGFD; FGF7, FGF1 y TGFB1; FGF7, FGF1 y IL-10; FGF7, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, FGF2 y FGF4; FGF7, FGF2 y FGF9; FGF7, FGF2 y FGF19; FGF7, FGF2 y SCF; FGF7, FGF2 y PDGFA; FGF7, FGF2 y PDGFB; FGF7, FGF2 y PDGFC; FGF7, FGF2 y VEGFA; FGF7, FGF2 y VEGFB; FGF7, FGF2 y VEGFC; FGF7, FGF2 y VEGFD; FGF7, FGF2 y TGFB1; FGF7, FGF2 y IL-10; FGF7, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, FGF4 y FGF9; FGF7, FGF4 y FGF19; FGF7, FGF4 y SCF; FGF7, FGF4 y PDGFA; FGF7, FGF4 y PDGFB; FGF7, FGF4 y PDGFC; FGF7, FGF4 y VEGFA; FGF7, FGF4 y VEGFB; FGF7, FGF4 y VEGFC; FGF7, FGF4 y VEGFD; FGF7, FGF4 y TGFB1; FGF7, FGF4 y IL-10; FGF7, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, FGF9 y FGF19; FGF7, FGF9 y SCF; FGF7, FGF9 y PDGFA; FGF7, FGF9 y PDGFB; FGF7, FGF9 y PDGFC; FGF7, FGF9 y VEGFA; FGF7, FGF9 y VEGFB; FGF7, FGF9 y VEGFC; FGF7, FGF9 y VEGFD; FGF7, FGF9 y TGFB1; FGF7, FGF9 y IL-10; FGF7, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, FGF19 y SCF; FGF7, FGF19 y PDGFA; FGF7, FGF19 y PDGFB; FGF7, FGF19 y PDGFC; FGF7, FGF19 y VEGFA; FGF7, FGF19 y VEGFB; FGF7, FGF19 y VEGFC; FGF7, FGF19 y VEGFD; FGF7, FGF19 y TGFB1; FGF7, FGF19 y IL-10; FGF7, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, SCF y PDGFA; FGF7, SCF y PDGFB; FGF7, SCF y PDGFC; FGF7, SCF y VEGFA; FGF7, SCF y VEGFB; FGF7, SCF y

VEGFC; FGF7, SCF y VEGFD; FGF7, SCF y TGFB1; FGF7, SCF y IL-10; FGF7, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, PDGFA y PDGFB; FGF7, PDGFA y PDGFC; FGF7, PDGFA y VEGFA; FGF7, PDGFA y VEGFB; FGF7, PDGFA y VEGFC; FGF7, PDGFA y VEGFD; FGF7, PDGFA y TGFB1; FGF7, PDGFA y IL-10; FGF7, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, PDGFB y PDGFC; FGF7, PDGFB y VEGFA; FGF7, PDGFB y VEGFB; FGF7, PDGFB y VEGFC; FGF7, PDGFB y VEGFD; FGF7, PDGFB y TGFB1; FGF7, PDGFB y IL-10; FGF7, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, PDGFC y VEGFA; FGF7, PDGFC y VEGFB; FGF7, PDGFC y VEGFC; FGF7, PDGFC y VEGFD; FGF7, PDGFC y TGFB1; FGF7, PDGFC y IL-10; FGF7, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, VEGFA y VEGFC; FGF7, VEGFA y VEGFD; FGF7, VEGFA y TGFB1; FGF7, VEGFA y IL-10; FGF7, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, VEGFB y VEGFC; FGF7, VEGFB y VEGFD; FGF7, VEGFB y TGFB1; FGF7, VEGFB y IL-10; FGF7, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, VEGFC y VEGFD; FGF7, VEGFC y TGFB1; FGF7, VEGFC y IL-10; FGF7, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, VEGFD y TGFB1; FGF7, VEGFD y IL-10; FGF7, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, TGFB1 y IL-10; FGF7, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF7, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, AREG y EREG; FGF9, AREG y HBEGF; FGF9, AREG y HGF; FGF9, AREG y HRGB; FGF9, AREG y BTC; FGF9, AREG y EGF; FGF9, AREG y TGFA; FGF9, AREG y FGF1; FGF9, AREG y FGF2; FGF9, AREG y FGF4; FGF9, AREG y FGF7; FGF9, AREG y FGF19; FGF9, AREG y SCF; FGF9, AREG y PDGFA; FGF9, AREG y PDGFB; FGF9, AREG y PDGFC; FGF9, AREG y VEGFA; FGF9, AREG y VEGFB; FGF9, AREG y VEGFC; FGF9, AREG y VEGFD; FGF9, AREG y TGFB1; FGF9, AREG y IL-10; FGF9, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, EREG y HBEGF; FGF9, EREG y HGF; FGF9, EREG y HRGB; FGF9, EREG y BTC; FGF9, EREG y EGF; FGF9, EREG y TGFA; FGF9, EREG y FGF1; FGF9, EREG y FGF2; FGF9, EREG y FGF4; FGF9, EREG y FGF7; FGF9, EREG y FGF19; FGF9, EREG y SCF; FGF9, EREG y PDGFA; FGF9, EREG y PDGFB; FGF9, EREG y PDGFC; FGF9, EREG y VEGFA; FGF9, EREG y VEGFB; FGF9, EREG y VEGFC; FGF9, EREG y VEGFD; FGF9, EREG y TGFB1; FGF9, EREG y IL-10; FGF9, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, HBEGF y HGF; FGF9, HBEGF y HRGB; FGF9, HBEGF y BTC; FGF9, HBEGF y EGF; FGF9, HBEGF y TGFA; FGF9, HBEGF y FGF1; FGF9, HBEGF y FGF2; FGF9, HBEGF y FGF4; FGF9, HBEGF y FGF7; FGF9, HBEGF y FGF19; FGF9, HBEGF y SCF; FGF9, HBEGF y PDGFA; FGF9, HBEGF y PDGFB; FGF9, HBEGF y PDGFC; FGF9, HBEGF y VEGFA; FGF9, HBEGF y VEGFB; FGF9, HBEGF y VEGFC; FGF9, HBEGF y VEGFD; FGF9, HBEGF y TGFB1; FGF9, HBEGF y IL-10; FGF9, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, HGF y HRGB; FGF9, HGF y BTC; FGF9, HGF y EGF; FGF9, HGF y TGFA; FGF9, HGF y FGF1; FGF9, HGF y FGF2; FGF9, HGF y FGF4; FGF9, HGF y FGF7; FGF9, HGF y FGF19; FGF9, HGF y SCF; FGF9, HGF y PDGFA; FGF9, HGF y PDGFB; FGF9, HGF y PDGFC; FGF9, HGF y VEGFA; FGF9, HGF y VEGFB; FGF9, HGF y VEGFC; FGF9, HGF y VEGFD; FGF9, HGF y TGFB1; FGF9, HGF y IL-10; FGF9, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, HRGB y BTC; FGF9, HRGB y EGF; FGF9, HRGB y TGFA; FGF9, HRGB y FGF1; FGF9, HRGB y FGF2; FGF9, HRGB y FGF4; FGF9, HRGB y FGF7; FGF9, HRGB y FGF19; FGF9, HRGB y SCF; FGF9, HRGB y PDGFA; FGF9, HRGB y PDGFB; FGF9, HRGB y PDGFC; FGF9, HRGB y VEGFA; FGF9, HRGB y VEGFB; FGF9, HRGB y VEGFC; FGF9, HRGB y VEGFD; FGF9, HRGB y TGFB1; FGF9, HRGB y IL-10; FGF9, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, BTC y EGF; FGF9, BTC y TGFA; FGF9, BTC y FGF1; FGF9, BTC y FGF2; FGF9, BTC y FGF4; FGF9, BTC y FGF7; FGF9, BTC y FGF19; FGF9, BTC y SCF; FGF9, BTC y PDGFA; FGF9, BTC y PDGFB; FGF9, BTC y PDGFC; FGF9, BTC y VEGFA; FGF9, BTC y VEGFB; FGF9, BTC y VEGFC; FGF9, BTC y VEGFD; FGF9, BTC y TGFB1; FGF9, BTC y IL-10; FGF9, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, EGF y TGFA; FGF9, EGF y FGF1; FGF9, EGF y FGF2; FGF9, EGF y FGF4; FGF9, EGF y FGF7; FGF9, EGF y FGF19; FGF9, EGF y SCF; FGF9, EGF y PDGFA; FGF9, EGF y PDGFB; FGF9, EGF y PDGFC; FGF9, EGF y VEGFA; FGF9, EGF y VEGFB; FGF9, EGF y VEGFC; FGF9, EGF y VEGFD; FGF9, EGF y TGFB1; FGF9, EGF y IL-10; FGF9, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, TGFA y FGF1; FGF9, TGFA y FGF2; FGF9, TGFA y FGF4; FGF9, TGFA y FGF7; FGF9, TGFA y FGF19; FGF9, TGFA y SCF; FGF9, TGFA y PDGFA; FGF9, TGFA y PDGFB; FGF9, TGFA y PDGFC; FGF9, TGFA y VEGFA; FGF9, TGFA y VEGFB; FGF9, TGFA y VEGFC; FGF9, TGFA y VEGFD; FGF9, TGFA y TGFB1; FGF9, TGFA y IL-10; FGF9, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, FGF1 y FGF2; FGF9, FGF1 y FGF4; FGF9, FGF1 y FGF7; FGF9, FGF1 y FGF19; FGF9, FGF1 y SCF; FGF9, FGF1 y PDGFA; FGF9, FGF1 y PDGFB; FGF9, FGF1 y PDGFC; FGF9, FGF1 y VEGFA; FGF9, FGF1 y VEGFB; FGF9, FGF1 y VEGFC; FGF9, FGF1 y VEGFD; FGF9, FGF1 y TGFB1; FGF9, FGF1 y IL-10; FGF9, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, FGF2 y FGF4; FGF9, FGF2 y FGF7; FGF9, FGF2 y FGF19; FGF9, FGF2 y VEGFA; FGF9, FGF2 y VEGFB; FGF9, FGF2 y VEGFC; FGF9, FGF2 y VEGFD; FGF9, FGF2 y TGFB1; FGF9, FGF2 y IL-10; FGF9, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, FGF4 y FGF7; FGF9, FGF4 y FGF19; FGF9, FGF4 y SCF; FGF9, FGF4 y PDGFA; FGF9, FGF4 y PDGFB; FGF9, FGF4 y PDGFC; FGF9, FGF4 y VEGFA; FGF9, FGF4 y VEGFB; FGF9, FGF4 y VEGFC; FGF9, FGF4 y VEGFD; FGF9, FGF4 y TGFB1; FGF9, FGF4 y IL-10; FGF9, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, FGF7 y FGF19; FGF9, FGF7 y SCF; FGF9, FGF7 y PDGFA; FGF9, FGF7 y PDGFB; FGF9, FGF7 y PDGFC; FGF9, FGF7 y VEGFA; FGF9, FGF7 y VEGFB; FGF9, FGF7 y VEGFC; FGF9, FGF7 y VEGFD; FGF9, FGF7 y TGFB1; FGF9, FGF7 y IL-10; FGF9, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, FGF19 y SCF; FGF9, FGF19 y PDGFA; FGF9, FGF19 y PDGFB; FGF9, FGF19 y PDGFC; FGF9, FGF19 y VEGFA; FGF9, FGF19 y VEGFB; FGF9, FGF19 y VEGFC; FGF9, FGF19 y VEGFD; FGF9, FGF19 y TGFB1; FGF9, FGF19 y IL-10; FGF9, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, SCF y PDGFA; FGF9, SCF y PDGFB; FGF9, SCF y PDGFC; FGF9, SCF y VEGFA; FGF9, SCF y VEGFB; FGF9, SCF y VEGFC; FGF9, SCF y VEGFD; FGF9, SCF y TGFB1; FGF9, SCF y IL-10; FGF9, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, PDGFA y PDGFB; FGF9, PDGFA y PDGFC; FGF9, PDGFA y VEGFA; FGF9, PDGFA y VEGFB; FGF9, PDGFA y VEGFC; FGF9, PDGFA y VEGFD; FGF9, PDGFA y TGFB1; FGF9, PDGFA y IL-10; FGF9, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, PDGFB y PDGFC; FGF9, PDGFB y VEGFA; FGF9, PDGFB y VEGFB; FGF9, PDGFB y VEGFC; FGF9, PDGFB y VEGFD; FGF9, PDGFB y TGFB1; FGF9, PDGFB y IL-10; FGF9, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, PDGFC y VEGFA;

FGF9, PDGFC y VEGFB; FGF9, PDGFC y VEGFC; FGF9, PDGFC y VEGFD; FGF9, PDGFC y TGFB1; FGF9, PDGFC y IL-10; FGF9, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, VEGFA y VEGFB; FGF9, VEGFA y VEGFC; FGF9, VEGFA y VEGFD; FGF9, VEGFA y TGFB1; FGF9, VEGFA y IL-10; FGF9, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, VEGFB y VEGFC; FGF9, VEGFB y VEGFD; FGF9, VEGFB y TGFB1; FGF9, VEGFB y IL-10; FGF9, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, VEGFC y VEGFD; FGF9, VEGFC y TGFB1; FGF9, VEGFC y IL-10; FGF9, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, VEGFD y TGFB1; FGF9, VEGFD y IL-10; FGF9, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, TGFB1 y IL-10; FGF9, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF9, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, AREG y EREG; FGF19, AREG y HBEGF; FGF19, AREG y HGF; FGF19, AREG y HRGB; FGF19, AREG y BTC; FGF19, AREG y EGF; FGF19, AREG y TGFA; FGF19, AREG y FGF1; FGF19, AREG y FGF2; FGF19, AREG y FGF4; FGF19, AREG y FGF7; FGF19, AREG y FGF9; FGF19, AREG y SCF; FGF19, AREG y PDGFA; FGF19, AREG y PDGFB; FGF19, AREG y PDGFC; FGF19, AREG y VEGFA; FGF19, AREG y VEGFB; FGF19, AREG y VEGFC; FGF19, AREG y VEGFD; FGF19, AREG y TGFB1; FGF19, AREG y IL-10; FGF19, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, EREG y HBEGF; FGF19, EREG y HGF; FGF19, EREG y HRGB; FGF19, EREG y BTC; FGF19, EREG y EGF; FGF19, EREG y TGFA; FGF19, EREG y FGF1; FGF19, EREG y FGF2; FGF19, EREG y FGF4; FGF19, EREG y FGF7; FGF19, EREG y FGF9; FGF19, EREG y SCF; FGF19, EREG y PDGFA; FGF19, EREG y PDGFB; FGF19, EREG y PDGFC; FGF19, EREG y VEGFA; FGF19, EREG y VEGFB; FGF19, EREG y VEGFC; FGF19, EREG y VEGFD; FGF19, EREG y TGFB1; FGF19, EREG y IL-10; FGF19, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, HBEGF y HGF; FGF19, HBEGF y HRGB; FGF19, HBEGF y BTC; FGF19, HBEGF y EGF; FGF19, HBEGF y TGFA; FGF19, HBEGF y FGF1; FGF19, HBEGF y FGF2; FGF19, HBEGF y FGF4; FGF19, HBEGF y FGF7; FGF19, HBEGF y FGF9; FGF19, HBEGF y SCF; FGF19, HBEGF y PDGFA; FGF19, HBEGF y PDGFB; FGF19, HBEGF y PDGFC; FGF19, HBEGF y VEGFA; FGF19, HBEGF y VEGFB; FGF19, HBEGF y VEGFC; FGF19, HBEGF y VEGFD; FGF19, HBEGF y TGFB1; FGF19, HBEGF y IL-10; FGF19, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, HGF y HRGB; FGF19, HGF y BTC; FGF19, HGF y EGF; FGF19, HGF y TGFA; FGF19, HGF y FGF1; FGF19, HGF y FGF2; FGF19, HGF y FGF4; FGF19, HGF y FGF7; FGF19, HGF y FGF9; FGF19, HGF y SCF; FGF19, HGF y PDGFA; FGF19, HGF y PDGFB; FGF19, HGF y PDGFC; FGF19, HGF y VEGFA; FGF19, HGF y VEGFB; FGF19, HGF y VEGFC; FGF19, HGF y VEGFD; FGF19, HGF y TGFB1; FGF19, HGF y IL-10; FGF19, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, HRGB y BTC; FGF19, HRGB y EGF; FGF19, HRGB y TGFA; FGF19, HRGB y FGF1; FGF19, HRGB y FGF2; FGF19, HRGB y FGF4; FGF19, HRGB y FGF7; FGF19, HRGB y FGF9; FGF19, HRGB y SCF; FGF19, HRGB y PDGFA; FGF19, HRGB y PDGFB; FGF19, HRGB y PDGFC; FGF19, HRGB y VEGFA; FGF19, HRGB y VEGFB; FGF19, HRGB y VEGFC; FGF19, HRGB y VEGFD; FGF19, HRGB y TGFB1; FGF19, HRGB y IL-10; FGF19, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, BTC y EGF; FGF19, BTC y TGFA; FGF19, BTC y FGF1; FGF19, BTC y FGF2; FGF19, BTC y FGF4; FGF19, BTC y FGF7; FGF19, BTC y FGF9; FGF19, BTC y SCF; FGF19, BTC y PDGFA; FGF19, BTC y PDGFB; FGF19, BTC y PDGFC; FGF19, BTC y VEGFA; FGF19, BTC y VEGFB; FGF19, BTC y VEGFC; FGF19, BTC y VEGFD; FGF19, BTC y TGFB1; FGF19, BTC y IL-10; FGF19, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, EGF y TGFA; FGF19, EGF y FGF1; FGF19, EGF y FGF2; FGF19, EGF y FGF4; FGF19, EGF y FGF7; FGF19, EGF y FGF9; FGF19, EGF y SCF; FGF19, EGF y PDGFA; FGF19, EGF y PDGFB; FGF19, EGF y PDGFC; FGF19, EGF y VEGFA; FGF19, EGF y VEGFB; FGF19, EGF y VEGFC; FGF19, EGF y VEGFD; FGF19, EGF y TGFB1; FGF19, EGF y IL-10; FGF19, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, TGFA y FGF1; FGF19, TGFA y FGF2; FGF19, TGFA y FGF4; FGF19, TGFA y FGF7; FGF19, TGFA y FGF9; FGF19, TGFA y SCF; FGF19, TGFA y PDGFA; FGF19, TGFA y PDGFB; FGF19, TGFA y PDGFC; FGF19, TGFA y VEGFA; FGF19, TGFA y VEGFB; FGF19, TGFA y VEGFC; FGF19, TGFA y VEGFD; FGF19, TGFA y TGFB1; FGF19, TGFA y IL-10; FGF19, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, FGF1 y FGF2; FGF19, FGF1 y FGF4; FGF19, FGF1 y FGF7; FGF19, FGF1 y FGF9; FGF19, FGF1 y PDGFA; FGF19, FGF1 y PDGFB; FGF19, FGF1 y PDGFC; FGF19, FGF1 y VEGFA; FGF19, FGF1 y VEGFB; FGF19, FGF1 y VEGFC; FGF19, FGF1 y VEGFD; FGF19, FGF1 y TGFB1; FGF19, FGF1 y IL-10; FGF19, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, FGF2 y FGF4; FGF19, FGF2 y FGF7; FGF19, FGF2 y FGF9; FGF19, FGF2 y SCF; FGF19, FGF2 y PDGFA; FGF19, FGF2 y PDGFB; FGF19, FGF2 y PDGFC; FGF19, FGF2 y VEGFA; FGF19, FGF2 y VEGFB; FGF19, FGF2 y VEGFC; FGF19, FGF2 y VEGFD; FGF19, FGF2 y TGFB1; FGF19, FGF2 y IL-10; FGF19, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, FGF4 y FGF7; FGF19, FGF4 y FGF9; FGF19, FGF4 y SCF; FGF19, FGF4 y PDGFA; FGF19, FGF4 y VEGFB; FGF19, FGF4 y VEGFC; FGF19, FGF4 y VEGFD; FGF19, FGF4 y TGFB1; FGF19, FGF4 y IL-10; FGF19, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, FGF7 y FGF9; FGF19, FGF7 y SCF; FGF19, FGF7 y PDGFA; FGF19, FGF7 y PDGFB; FGF19, FGF7 y PDGFC; FGF19, FGF7 y VEGFA; FGF19, FGF7 y VEGFB; FGF19, FGF7 y VEGFC; FGF19, FGF7 y VEGFD; FGF19, FGF7 y TGFB1; FGF19, FGF7 y IL-10; FGF19, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, FGF9 y SCF; FGF19, FGF9 y PDGFA; FGF19, FGF9 y PDGFB; FGF19, FGF9 y PDGFC; FGF19, FGF9 y VEGFA; FGF19, FGF9 y VEGFB; FGF19, FGF9 y VEGFC; FGF19, FGF9 y VEGFD; FGF19, FGF9 y TGFB1; FGF19, FGF9 y IL-10; FGF19, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, SCF y PDGFA; FGF19, SCF y PDGFB; FGF19, SCF y PDGFC; FGF19, SCF y VEGFA; FGF19, SCF y VEGFB; FGF19, SCF y VEGFC; FGF19, SCF y VEGFD; FGF19, SCF y TGFB1; FGF19, SCF y IL-10; FGF19, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, PDGFA y PDGFB; FGF19, PDGFA y PDGFC; FGF19, PDGFA y VEGFA; FGF19, PDGFA y VEGFB; FGF19, PDGFA y VEGFC; FGF19, PDGFA y VEGFD; FGF19, PDGFA y TGFB1; FGF19, PDGFA y IL-10; FGF19, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, PDGFB y PDGFC; FGF19, PDGFB y VEGFA; FGF19, PDGFB y VEGFB; FGF19, PDGFB y VEGFC; FGF19, PDGFB y VEGFD; FGF19, PDGFB y TGFB1; FGF19, PDGFB y IL-10; FGF19, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, PDGFC y VEGFA; FGF19, PDGFC y VEGFB; FGF19, PDGFC y VEGFC; FGF19, PDGFC y VEGFD; FGF19, PDGFC y TGFB1; FGF19, PDGFC y IL-10; FGF19, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, VEGFA y VEGFB; FGF19, VEGFA y VEGFC; FGF19, VEGFA y VEGFD; FGF19, VEGFA y TGFB1; FGF19, VEGFA y IL-10;

FGF19, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, VEGFB y VEGFC; FGF19, VEGFB y VEGFD; FGF19, VEGFB y
 TGFB1; FGF19, VEGFB y IL-10; FGF19, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, VEGFC y VEGFD; FGF19,
 VEGFC y TGFB1; FGF19, VEGFC y IL-10; FGF19, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, VEGFD y TGFB1;
 5 FGF19, VEGFD y IL-10; FGF19, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, TGFB1 y IL-10; FGF19, TGFB1 y un
 anticuerpo anti-TNF α ; FGF19, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, AREG y EREG; SCF, AREG y HBEGF; SCF,
 AREG y HGF; SCF, AREG y HRGB; SCF, AREG y BTC; SCF, AREG y EGF; SCF, AREG y TGFA; SCF, AREG y
 FGF1; SCF, AREG y FGF2; SCF, AREG y FGF4; SCF, AREG y FGF7; SCF, AREG y FGF9; SCF, AREG y FGF19;
 SCF, AREG y SCF; SCF, AREG y PDGFA; SCF, AREG y PDGFB; SCF, AREG y PDGFC; SCF, AREG y VEGFA;
 SCF, AREG y VEGFB; SCF, AREG y VEGFC; SCF, AREG y VEGFD; SCF, AR- EG y TGFB1; SCF, AREG y IL-10;
 10 SCF, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, EREG y HBEGF; SCF, EREG y HGF; SCF, EREG y HRGB; SCF,
 EREG y BTC; SCF, EREG y EGF; SCF, EREG y TGFA; SCF, EREG y FGF1; SCF, EREG y FGF2; SCF, EREG y
 FGF4; SCF, EREG y FGF7; SCF, EREG y FGF9; SCF, EREG y FGF19; SCF, EREG y PDGFA; SCF, EREG y
 PDGFB; SCF, EREG y PDGFC; SCF, EREG y VEGFA; SCF, EREG y VEGFB; SCF, EREG y VEGFC; SCF, EREG y
 VEGFD; SCF, EREG y TGFB1; SCF, EREG y IL- 10; SCF, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, HBEGF y HGF;
 15 SCF, HBEGF y HRGB; SCF, HBEGF y BTC; SCF, HBEGF y EGF; SCF, HBEGF y TGFA; SCF, HBEGF y FGF1;
 SCF, HBEGF y FGF2; SCF, HBEGF y FGF4; SCF, HBEGF y FGF7; SCF, HBEGF y FGF9; SCF, HBEGF y FGF19;
 SCF, HBEGF y PDGFA; SCF, HBEGF y PDGFB; SCF, HBEGF y PDGFC; SCF, HBEGF y VEGFA; SCF, HBEGF y
 VEGFB; SCF, HBEGF y VEGFC; SCF, HBEGF y VEGFD; SCF, HBEGF y TGFB1; SCF, HBEGF y IL-10; SCF,
 HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, HGF y HRGB; SCF, HGF y BTC; SCF, HGF y EGF; SCF, HGF y TGFA;
 20 SCF, HGF y FGF1; SCF, HGF y FGF2; SCF, HGF y FGF4; SCF, HGF y FGF7; SCF, HGF y FGF9; SCF, HGF y
 FGF19; SCF, HGF y PDGFA; SCF, HGF y PDGFB; SCF, HGF y PDGFC; SCF, HGF y VEGFA; SCF, HGF y VEGFB;
 SCF, HGF y VEGFC; SCF, HGF y VEGFD; SCF, HGF y TGFB1; SCF, HGF y IL- 10; SCF, HGF y un anticuerpo anti-
 TNF α ; SCF, HRGB y BTC; SCF, HRGB y EGF; SCF, HRGB y TGFA; SCF, HRGB y FGF1; SCF, HRGB y FGF2;
 SCF, HRGB y FGF4; SCF, HRGB y FGF7; SCF, HRGB y FGF9; SCF, HRGB y FGF19; SCF, HRGB y PDGFA; SCF,
 25 HRGB y PDGFB; SCF, HRGB y PDGFC; SCF, HRGB y VEGFA; SCF, HRGB y VEGFB; SCF, HRGB y VEGFC;
 SCF, HRGB y VEGFD; SCF, HRGB y TGFB1; SCF, HRGB y IL- 10; SCF, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF,
 BTC y EGF; SCF, BTC y TGFA; SCF, BTC y FGF1; SCF, BTC y FGF2; SCF, BTC y FGF4; SCF, BTC y FGF7; SCF,
 BTC y FGF9; SCF, BTC y FGF19; SCF, BTC y PDGFA; SCF, BTC y PDGFB; SCF, BTC y PDGFC; SCF, BTC y
 VEGFA; SCF, BTC y VEGFB; SCF, BTC y VEGFC; SCF, BTC y VEGFD; SCF, BTC y TGFB1; SCF, BTC y IL-10;
 30 SCF, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, EGF y TGFA; SCF, EGF y FGF1; SCF, EGF y FGF2; SCF, EGF y FGF4;
 SCF, EGF y FGF7; SCF, EGF y FGF9; SCF, EGF y FGF19; SCF, EGF y PDGFA; SCF, EGF y PDGFB; SCF, EGF y
 PDGFC; SCF, EGF y VEGFA; SCF, EGF y VEGFB; SCF, EGF y VEGFC; SCF, EGF y VEGFD; SCF, EGF y TGFB1;
 SCF, EGF y IL-10; SCF, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, TGFA y FGF1; SCF, TGFA y FGF2; SCF, TGFA y
 FGF4; SCF, TGFA y FGF7; SCF, TGFA y FGF9; SCF, TGFA y FGF19; SCF, TGFA y PDGFA; SCF, TGFA y
 35 PDGFB; SCF, TGFA y PDGFC; SCF, TGFA y VEGFA; SCF, TGF A y VEGFB; SCF, TGFA y VEGFC; SCF, TGFA y
 VEGFD; SCF, TGFA y TGFB1; SCF, TGFA y IL-10; SCF, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, FGF1 y FGF2;
 SCF, FGF1 y FGF4; SCF, FGF1 y FGF7; SCF, FGF1 y FGF9; SCF, FGF1 y FGF19; SCF, FGF1 y PDGFA; SCF,
 FGF1 y PDGFB; SCF, FGF1 y PDGFC; SCF, FGF1 y VEGFA; SCF, FGF1 y VEGFB; SCF, FGF1 y VEGFC; SCF,
 FGF1 y VEGFD; SCF, FGF1 y TGFB1; SCF, FGF1 y IL-10; SCF, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, FGF2 y
 40 FGF4; SCF, FGF2 y FGF7; SCF, FGF2 y FGF9; SCF, FGF2 y FGF19; SCF, FGF2 y PDGFA; SCF, FGF2 y PDGFB;
 SCF, FGF2 y PDGFC; SCF, FGF2 y VEGFA; SCF, FGF2 y VEGFB; SCF, FGF2 y VEGFC; SCF, FGF2 y VEGFD;
 SCF, FGF2 y TGFB1; SCF, FGF2 y IL-10; SCF, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, FGF4 y FGF7; SCF,
 FGF4 y FGF9; SCF, FGF4 y FGF19; SCF, FGF4 y PDGFA; SCF, FGF4 y PDGFB; SCF, FGF4 y PDGFC; SCF, FGF4 y
 VEGFA; SCF, FGF4 y VEGFB; SCF, FGF4 y VEGFC; SCF, FGF4 y VEGFD; SCF, FGF4 y TGFB1; SCF, FGF4 y IL-
 45 10; SCF, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, FGF7 y FGF9; SCF, FGF7 y FGF19; SCF, FGF7 y PDGFA; SCF,
 FGF7 y PDGFB; SCF, FGF7 y PDGFC; SCF, FGF7 y VEGFA; SCF, FGF7 y VEGFB; SCF, FGF7 y VEGFC; SCF,
 FGF7 y VEGFD; SCF, FGF7 y TGFB1; SCF, FGF7 y IL-10; SCF, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, FGF9 y
 FGF19; SCF, FGF9 y PDGFA; SCF, FGF9 y PDGFB; SCF, FGF9 y PDGFC; SCF, FGF9 y VEGFA; SCF, FGF9 y
 VEGFB; SCF, FGF9 y VEGFC; SCF, FGF9 y VEGFD; SCF, FGF9 y TGFB1; SCF, FGF9 y IL-10; SCF, FGF9 y un
 50 anticuerpo anti-TNF α ; SCF, FGF19 y PDGFA; SCF, FGF19 y PDGFB; SCF, FGF19 y PDGFC; SCF, FGF19 y
 VEGFA; SCF, FGF19 y VEGFB; SCF, FGF19 y VEGFC; SCF, FGF19 y VEGFD; SCF, FGF19 y TGFB1; SCF,
 FGF19 y IL-10; SCF, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, PDGFA y PDGFB; SCF, PDGFA y PDGFC; SCF,
 PDGFA y VEGFA; SCF, PDGFA y VEGFB; SCF, PDGFA y VEGFC; SCF, PDGFA y VEGFD; SCF, PDGFA y
 TGFB1; SCF, PDGFA y IL-10; SCF, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, PDGFB y PDGFC; SCF, PDGFB y
 55 VEGFA; SCF, PDGFB y VEGFB; SCF, PDGFB y VEGFC; SCF, PDGFB y VEGFD; SCF, PDGFB y TGFB1; SCF,
 PDGFB y IL-10; SCF, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, PDGFC y VEGFA; SCF, PDGFC y VEGFB; SCF,
 PDGFC y VEGFC; SCF, PDGFC y VEGFD; SCF, PDGFC y TGFB1; SCF, PDGFC y IL-10; SCF, PDGFC y un
 anticuerpo anti-TNF α ; SCF, VEGFA y VEGFB; SCF, VEGFA y VEGFC; SCF, VEGFA y VEGFD; SCF, VEGFA y
 TGFB1; SCF, VEGFA y IL-10; SCF, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, VEGFB y VEGFC; SCF, VEGFB y
 60 VEGFD; SCF, VEGFB y TGFB1; SCF, VEGFB y IL-10; SCF, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, VEGFC y
 VEGFD; SCF, VEGFC y TGFB1; SCF, VEGFC y IL-10; SCF, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, VEGFD y
 TGFB1; SCF, VEGFD y IL-10; SCF, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; SCF, TGFB1 y IL-10; SCF, TGFB1 y un
 anticuerpo anti-TNF α ; SCF, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, AREG y EREG; PDGFA, AREG y HBEGF;
 PDGFA, AREG y HGF; PDGFA, AREG y HRGB; PDGFA, AREG y BTC; PDGFA, AREG y EGF; PDGFA, AREG y
 65 TGFA; PDGFA, AREG y FGF1; PDGFA, AREG y FGF2; PDGFA, AREG y FGF4; PDGFA, AREG y FGF7; PDGFA,
 AREG y FGF9; PDGFA, AREG y FGF19; PDGFA, AREG y SCF; PDGFA, AREG y PDGFA; PDGFA, AREG y

PDGFB; PDGFA, AREG y PDGFC; PDGFA, AREG y VEGFA; PDGFA, AREG y VEGFB; PDGFA, AREG y VEGFC; PDGFA, AREG y VEGFD; PDGFA, AREG y TGFB1; PDGFA, AREG y IL-10; PDGFA, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, EREG y HBEGF; PDGFA, EREG y HGF; PDGFA, EREG y HRGB; PDGFA, EREG y BTC; PDGFA, EREG y EGF; PDGFA, EREG y TGFA; PDGFA, EREG y FGF1; PDGFA, EREG y FGF2; PDGFA, EREG y FGF4; PDGFA, EREG y FGF7; PDGFA, EREG y FGF9; PDGFA, EREG y FGF19; PDGFA, EREG y SCF; PDGFA, EREG y VEGFA; PDGFA, EREG y VEGFB; PDGFA, EREG y VEGFC; PDGFA, EREG y VEGFD; PDGFA, EREG y TGFB1; PDGFA, EREG y IL-10; PDGFA, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, HBEGF y HGF; PDGFA, HBEGF y HRGB; PDGFA, HBEGF y BTC; PDGFA, HBEGF y EGF; PDGFA, HBEGF y TGFA; PDGFA, HBEGF y FGF1; PDGFA, HBEGF y FGF2; PDGFA, HBEGF y FGF4; PDGFA, HBEGF y FGF7; PDGFA, HBEGF y FGF9; PDGFA, HBEGF y FGF19; PDGFA, HBEGF y SCF; PDGFA, HBEGF y PDGFB; PDGFA, HBEGF y PDGFC; PDGFA, HBEGF y VEGFA; PDGFA, HBEGF y VEGFB; PDGFA, HBEGF y VEGFC; PDGFA, HBEGF y VEGFD; PDGFA, HBEGF y TGFB1; PDGFA, HBEGF y IL-10; PDGFA, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, HGF y HRGB; PDGFA, HGF y BTC; PDGFA, HGF y EGF; PDGFA, HGF y TGFA; PDGFA, HGF y FGF1; PDGFA, HGF y FGF2; PDGFA, HGF y FGF4; PDGFA, HGF y FGF7; PDGFA, HGF y FGF9; PDGFA, HGF y FGF19; PDGFA, HGF y SCF; PDGFA, HGF y PDGFB; PDGFA, HGF y PDGFC; PDGFA, HGF y VEGFA; PDGFA, HGF y VEGFB; PDGFA, HGF y VEGFC; PDGFA, HGF y VEGFD; PDGFA, HGF y TGFB1; PDGFA, HGF y IL-10; PDGFA, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, HRGB y BTC; PDGFA, HRGB y EGF; PDGFA, HRGB y TGFA; PDGFA, HRGB y FGF1; PDGFA, HRGB y FGF2; PDGFA, HRGB y FGF4; PDGFA, HRGB y FGF7; PDGFA, HRGB y FGF9; PDGFA, HRGB y FGF19; PDGFA, HRGB y SCF; PDGFA, HRGB y PDGFB; PDGFA, HRGB y PDGFC; PDGFA, HRGB y VEGFA; PDGFA, HRGB y VEGFB; PDGFA, HRGB y VEGFC; PDGFA, HRGB y VEGFD; PDGFA, HRGB y TGFB1; PDGFA, HRGB y IL-10; PDGFA, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, BTC y EGF; PDGFA, BTC y TGFA; PDGFA, BTC y FGF1; PDGFA, BTC y FGF2; PDGFA, BTC y FGF4; PDGFA, BTC y FGF7; PDGFA, BTC y FGF9; PDGFA, BTC y FGF19; PDGFA, BTC y SCF; PDGFA, BTC y PDGFB; PDGFA, BTC y PDGFC; PDGFA, BTC y VEGFA; PDGFA, BTC y VEGFB; PDGFA, BTC y VEGFC; PDGFA, BTC y VEGFD; PDGFA, BTC y TGFB1; PDGFA, BTC y IL-10; PDGFA, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, EGF y TGFA; PDGFA, EGF y FGF1; PDGFA, EGF y FGF2; PDGFA, EGF y FGF4; PDGFA, EGF y FGF7; PDGFA, EGF y FGF9; PDGFA, EGF y FGF19; PDGFA, EGF y SCF; PDGFA, EGF y PDGFB; PDGFA, EGF y PDGFC; PDGFA, EGF y VEGFA; PDGFA, EGF y VEGFB; PDGFA, EGF y VEGFC; PDGFA, EGF y VEGFD; PDGFA, EGF y TGFB1; PDGFA, EGF y IL-10; PDGFA, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, TGFA y FGF1; PDGFA, TGFA y FGF2; PDGFA, TGFA y FGF4; PDGFA, TGFA y FGF7; PDGFA, TGFA y FGF9; PDGFA, TGFA y FGF19; PDGFA, TGFA y SCF; PDGFA, TGFA y PDGFB; PDGFA, TGFA y PDGFC; PDGFA, TGFA y VEGFA; PDGFA, TGFA y VEGFB; PDGFA, TGFA y VEGFC; PDGFA, TGFA y VEGFD; PDGFA, TGFA y TGFB1; PDGFA, TGFA y IL-10; PDGFA, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, FGF1 y FGF2; PDGFA, FGF1 y FGF4; PDGFA, FGF1 y FGF7; PDGFA, FGF1 y FGF9; PDGFA, FGF1 y SCF; PDGFA, FGF1 y PDGFB; PDGFA, FGF1 y PDGFC; PDGFA, FGF1 y VEGFA; PDGFA, FGF1 y VEGFB; PDGFA, FGF1 y VEGFC; PDGFA, FGF1 y VEGFD; PDGFA, FGF1 y TGFB1; PDGFA, FGF1 y IL-10; PDGFA, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, FGF2 y FGF4; PDGFA, FGF2 y FGF7; PDGFA, FGF2 y FGF9; PDGFA, FGF2 y FGF19; PDGFA, FGF2 y SCF; PDGFA, FGF2 y PDGFB; PDGFA, FGF2 y PDGFC; PDGFA, FGF2 y VEGFA; PDGFA, FGF2 y VEGFB; PDGFA, FGF2 y VEGFC; PDGFA, FGF2 y VEGFD; PDGFA, FGF2 y TGFB1; PDGFA, FGF2 y IL-10; PDGFA, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, FGF4 y FGF7; PDGFA, FGF4 y FGF9; PDGFA, FGF4 y FGF19; PDGFA, FGF4 y SCF; PDGFA, FGF4 y PDGFB; PDGFA, FGF4 y PDGFC; PDGFA, FGF4 y VEGFA; PDGFA, FGF4 y VEGFB; PDGFA, FGF4 y VEGFC; PDGFA, FGF4 y VEGFD; PDGFA, FGF4 y TGFB1; PDGFA, FGF4 y IL-10; PDGFA, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, FGF7 y FGF9; PDGFA, FGF7 y FGF19; PDGFA, FGF7 y SCF; PDGFA, FGF7 y PDGFB; PDGFA, FGF7 y PDGFC; PDGFA, FGF7 y VEGFA; PDGFA, FGF7 y VEGFB; PDGFA, FGF7 y VEGFC; PDGFA, FGF7 y VEGFD; PDGFA, FGF7 y TGFB1; PDGFA, FGF7 y IL-10; PDGFA, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, FGF9 y FGF19; PDGFA, FGF9 y SCF; PDGFA, FGF9 y PDGFB; PDGFA, FGF9 y PDGFC; PDGFA, FGF9 y VEGFA; PDGFA, FGF9 y VEGFB; PDGFA, FGF9 y VEGFC; PDGFA, FGF9 y VEGFD; PDGFA, FGF9 y TGFB1; PDGFA, FGF9 y IL-10; PDGFA, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, FGF19 y SCF; PDGFA, FGF19 y PDGFB; PDGFA, FGF19 y PDGFC; PDGFA, FGF19 y VEGFA; PDGFA, FGF19 y VEGFB; PDGFA, FGF19 y VEGFC; PDGFA, FGF19 y VEGFD; PDGFA, FGF19 y TGFB1; PDGFA, FGF19 y IL-10; PDGFA, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, SCF y PDGFB; PDGFA, SCF y PDGFC; PDGFA, SCF y VEGFA; PDGFA, SCF y VEGFB; PDGFA, SCF y VEGFC; PDGFA, SCF y VEGFD; PDGFA, SCF y TGFB1; PDGFA, SCF y IL-10; PDGFA, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, PDGFB y PDGFC; PDGFA, PDGFB y VEGFA; PDGFA, PDGFB y VEGFB; PDGFA, PDGFB y VEGFC; PDGFA, PDGFB y VEGFD; PDGFA, PDGFB y TGFB1; PDGFA, PDGFB y IL-10; PDGFA, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, PDGFC y VEGFA; PDGFA, PDGFC y VEGFB; PDGFA, PDGFC y VEGFC; PDGFA, PDGFC y VEGFD; PDGFA, PDGFC y TGFB1; PDGFA, PDGFC y IL-10; PDGFA, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, VEGFA y VEGFB; PDGFA, VEGFA y VEGFC; PDGFA, VEGFA y VEGFD; PDGFA, VEGFA y TGFB1; PDGFA, VEGFA y IL-10; PDGFA, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, VEGFB y VEGFC; PDGFA, VEGFB y VEGFD; PDGFA, VEGFB y TGFB1; PDGFA, VEGFB y IL-10; PDGFA, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, VEGFC y VEGFD; PDGFA, VEGFC y TGFB1; PDGFA, VEGFC y IL-10; PDGFA, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, VEGFD y TGFB1; PDGFA, VEGFD y IL-10; PDGFA, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, TGFB1 y IL-10; PDGFA, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFA, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFB, AREG y EREG; PDGFB, AREG y HBEGF; PDGFB, AREG y HGF; PDGFB, AREG y HRGB; PDGFB, AREG y BTC; PDGFB, AREG y EGF; PDGFB, AREG y TGFA; PDGFB, AREG y FGF1; PDGFB, AREG y FGF2; PDGFB, AREG y FGF4; PDGFB, AREG y FGF7; PDGFB, AREG y FGF9; PDGFB, AREG y FGF19; PDGFB, AREG y SCF; PDGFB, AREG y PDGFA; PDGFB, AREG y PDGFC; PDGFB, AREG y VEGFA; PDGFB,

AREG y VEGFB; PDGFB, AREG y VEGFC; PDGFB, AR- EG y VEGFD; PDGFB, AREG y TGFB1; PDGFB, AREG y IL-10; PDGFB, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFB, EREG y HBEGF; PDGFB, EREG y HGF; PDGFB, EREG y HRGB; PDGFB, EREG y BTC; PDGFB, EREG y EGF; PDGFB, EREG y TGFA; PDGFB, EREG y FGF1; PDGFB, EREG y FGF2; PDGFB, EREG y FGF4; PDGFB, EREG y FGF7; PDGFB, EREG y FGF9; PDGFB, EREG y FGF19;

5 PDGFB, EREG y SCF; PDGFB, EREG y PDGFA; PDGFB, EREG y PDGFC; PDGFB, EREG y VEGFA; PDGFB, EREG y VEGFB; PDGFB, EREG y VEGFC; PDGFB, EREG y VEGFD; PDGFB, EREG y TGFB1; PDGFB, EREG y IL-10; PDGFB, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFB, HBEGF y HGF; PDGFB, HBEGF y HRGB; PDGFB, HBEGF y BTC; PDGFB, HBEGF y EGF; PDGFB, HBEGF y TGFA; PDGFB, HBEGF y FGF1; PDGFB, HBEGF y FGF2; PDGFB, HBEGF y FGF4; PDGFB, HBEGF y FGF7; PDGFB, HBEGF y FGF9; PDGFB, HBEGF y FGF19;

10 PDGFB, HBEGF y SCF; PDGFB, HBEGF y PDGFA; PDGFB, HBEGF y PDGFC; PDGFB, HBEGF y VEGFA; PDGFB, HBEGF y VEGFB; PDGFB, HBEGF y VEGFC; PDGFB, HBEGF y VEGFD; PDGFB, HBEGF y TGFB1; PDGFB, HBEGF y IL-10; PDGFB, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFB, HGF y HRGB; PDGFB, HGF y BTC; PDGFB, HGF y EGF; PDGFB, HGF y TGFA; PDGFB, HGF y FGF1; PDGFB, HGF y FGF2; PDGFB, HGF y FGF4;

15 PDGFB, HGF y FGF7; PDGFB, HGF y FGF9; PDGFB, HGF y FGF19; PDGFB, HGF y SCF; PDGFB, HGF y PDGFA; PDGFB, HGF y PDGFC; PDGFB, HGF y VEGFA; PDGFB, HGF y VEGFB; PDGFB, HGF y VEGFC; PDGFB, HGF y VEGFD; PDGFB, HGF y TGFB1; PDGFB, HGF y IL-10; PDGFB, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ;

20 PDGFB, HRGB y BTC; PDGFB, HRGB y EGF; PDGFB, HRGB y TGFA; PDGFB, HRGB y FGF1; PDGFB, HRGB y FGF2; PDGFB, HRGB y FGF4; PDGFB, HRGB y FGF7; PDGFB, HRGB y FGF9; PDGFB, HRGB y FGF19; PDGFB, HRGB y SCF; PDGFB, HRGB y PDGFA; PDGFB, HRGB y PDGFC; PDGFB, HRGB y VEGFA; PDGFB, HRGB y VEGFB; PDGFB, HRGB y VEGFC; PDGFB, HRGB y VEGFD; PDGFB, HRGB y TGFB1; PDGFB, HRGB y IL-10; PDGFB, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ;

25 PDGFB, HRGB y BTC y FGF1; PDGFB, HRGB y EGF; PDGFB, HRGB y TGFA; PDGFB, HRGB y FGF1; PDGFB, HRGB y FGF2; PDGFB, HRGB y FGF4; PDGFB, HRGB y FGF7; PDGFB, HRGB y FGF9; PDGFB, HRGB y FGF19; PDGFB, HRGB y SCF; PDGFB, HRGB y PDGFA; PDGFB, HRGB y PDGFC; PDGFB, HRGB y VEGFA; PDGFB, HRGB y VEGFB; PDGFB, HRGB y VEGFC; PDGFB, HRGB y VEGFD; PDGFB, HRGB y TGFB1; PDGFB, HRGB y IL-10; PDGFB, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ;

30 PDGFB, EGF y TGFA; PDGFB, EGF y FGF1; PDGFB, EGF y FGF2; PDGFB, EGF y FGF4; PDGFB, EGF y FGF7; PDGFB, EGF y FGF9; PDGFB, EGF y FGF19; PDGFB, EGF y SCF; PDGFB, EGF y PDGFA; PDGFB, EGF y PDGFC; PDGFB, EGF y VEGFA; PDGFB, EGF y VEGFB; PDGFB, EGF y VEGFC; PDGFB, EGF y VEGFD; PDGFB, EGF y TGFB1; PDGFB, EGF y IL-10; PDGFB, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ;

35 PDGFB, TGFA y FGF1; PDGFB, TGFA y FGF2; PDGFB, TGFA y FGF4; PDGFB, TGFA y FGF7; PDGFB, TGFA y FGF9; PDGFB, TGFA y FGF19; PDGFB, TGFA y SCF; PDGFB, TGFA y PDGFA; PDGFB, TGFA y PDGFC; PDGFB, TGFA y VEGFA; PDGFB, TGFA y VEGFB; PDGFB, TGFA y VEGFC; PDGFB, TGFA y VEGFD; PDGFB, TGFA y TGFB1; PDGFB, TGFA y IL-10; PDGFB, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ;

40 PDGFB, FGF1 y FGF2; PDGFB, FGF1 y FGF4; PDGFB, FGF1 y FGF7; PDGFB, FGF1 y FGF9; PDGFB, FGF1 y FGF19; PDGFB, FGF1 y SCF; PDGFB, FGF1 y PDGFA; PDGFB, FGF1 y PDGFC; PDGFB, FGF1 y VEGFA; PDGFB, FGF1 y VEGFB; PDGFB, FGF1 y VEGFC; PDGFB, FGF1 y VEGFD; PDGFB, FGF1 y TGFB1; PDGFB, FGF1 y IL-10; PDGFB, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ;

45 PDGFB, FGF2 y FGF7; PDGFB, FGF2 y FGF9; PDGFB, FGF2 y SCF; PDGFB, FGF2 y PDGFA; PDGFB, FGF2 y PDGFC; PDGFB, FGF2 y VEGFA; PDGFB, FGF2 y VEGFB; PDGFB, FGF2 y VEGFC; PDGFB, FGF2 y VEGFD; PDGFB, FGF2 y TGFB1; PDGFB, FGF2 y IL-10; PDGFB, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ;

50 PDGFB, FGF4 y FGF7; PDGFB, FGF4 y FGF9; PDGFB, FGF4 y PDGFA; PDGFB, FGF4 y PDGFC; PDGFB, FGF4 y VEGFA; PDGFB, FGF4 y VEGFB; PDGFB, FGF4 y VEGFC; PDGFB, FGF4 y VEGFD; PDGFB, FGF4 y TGFB1; PDGFB, FGF4 y IL-10; PDGFB, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ;

55 PDGFB, FGF7 y FGF9; PDGFB, FGF7 y SCF; PDGFB, FGF7 y PDGFA; PDGFB, FGF7 y PDGFC; PDGFB, FGF7 y VEGFA; PDGFB, FGF7 y VEGFB; PDGFB, FGF7 y VEGFC; PDGFB, FGF7 y VEGFD; PDGFB, FGF7 y TGFB1; PDGFB, FGF7 y IL-10; PDGFB, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ;

60 PDGFB, FGF9 y FGF19; PDGFB, FGF9 y SCF; PDGFB, FGF9 y PDGFA; PDGFB, FGF9 y PDGFC; PDGFB, FGF9 y VEGFA; PDGFB, FGF9 y VEGFB; PDGFB, FGF9 y VEGFC; PDGFB, FGF9 y VEGFD; PDGFB, FGF9 y TGFB1; PDGFB, FGF9 y IL-10; PDGFB, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ;

65 PDGFB, FGF19 y SCF; PDGFB, FGF19 y PDGFA; PDGFB, FGF19 y PDGFC; PDGFB, FGF19 y VEGFA; PDGFB, FGF19 y VEGFB; PDGFB, FGF19 y VEGFC; PDGFB, FGF19 y VEGFD; PDGFB, SCF y PDGFA; PDGFB, SCF y PDGFC; PDGFB, SCF y VEGFA; PDGFB, SCF y VEGFB; PDGFB, SCF y VEGFC; PDGFB, SCF y VEGFD; PDGFB, SCF y TGFB1; PDGFB, SCF y IL-10; PDGFB, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ;

PDGFB, PDGFA y PDGFC; PDGFB, PDGFA y VEGFA; PDGFB, PDGFA y VEGFB; PDGFB, PDGFA y VEGFC; PDGFB, PDGFA y VEGFD; PDGFB, PDGFA y TGFB1; PDGFB, PDGFA y IL-10; PDGFB, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFB, PDGFC y VEGFA; PDGFB, PDGFC y VEGFB; PDGFB, PDGFC y VEGFC; PDGFB, PDGFC y VEGFD; PDGFB, PDGFC y TGFB1; PDGFB, PDGFC y IL-10; PDGFB, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFB, VEGFB y VEGFC; PDGFB, VEGFB y VEGFD; PDGFB, VEGFB y TGFB1; PDGFB, VEGFB y IL-10; PDGFB, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFB, VEGFC y VEGFD; PDGFB, VEGFC y TGFB1; PDGFB, VEGFC y IL-10; PDGFB, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFB, VEGFD y TGFB1; PDGFB, VEGFD y IL-10; PDGFB, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFB, TGFB1 y IL-10; PDGFB, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFB, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, AREG y EREG; PDGFC, AREG y HBEGF; PDGFC, AREG y HGF; PDGFC, AREG y HRGB; PDGFC, AREG y BTC; PDGFC, AREG y EGF; PDGFC, AREG y TGFA; PDGFC, AREG y FGF1; PDGFC, AREG y FGF2; PDGFC, AREG y FGF4; PDGFC, AREG y FGF7; PDGFC, AREG y FGF9; PDGFC, AREG y FGF19; PDGFC, AREG y SCF; PDGFC, AREG y PDGFA; PDGFC, AREG y PDGFB; PDGFC, AREG y PDGFC; PDGFC,

AREG y VEGFA; PDGFC, AREG y VEGFB; PDGFC, AR- EG y VEGFC; PDGFC, AREG y VEGFD; PDGFC, AREG y TGFB1; PDGFC, AREG y IL-10; PDGFC, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, EREG y HBEGF; PDGFC, EREG y HGF; PDGFC, EREG y HRGB; PDGFC, EREG y BTC; PDGFC, EREG y EGF; PDGFC, EREG y TGFA; PDGFC, EREG y FGF1; PDGFC, EREG y FGF2; PDGFC, EREG y FGF4; PDGFC, EREG y FGF7; PDGFC, EREG y FGF9; PDGFC, EREG y FGF19; PDGFC, EREG y SCF; PDGFC, EREG y PDGFA; PDGFC, EREG y PDGFB; PDGFC, EREG y VEGFA; PDGFC, EREG y VEGFB; PDGFC, EREG y VEGFC; PDGFC, EREG y VEGFD; PDGFC, EREG y TGFB1; PDGFC, EREG y IL-10; PDGFC, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, HBEGF y HGF; PDGFC, HBEGF y HRGB; PDGFC, HBEGF y BTC; PDGFC, HBEGF y EGF; PDGFC, HBEGF y TGFA; PDGFC, HBEGF y FGF1; PDGFC, HBEGF y FGF2; PDGFC, HBEGF y FGF4; PDGFC, HBEGF y FGF7; PDGFC, HBEGF y FGF9; PDGFC, HBEGF y FGF19; PDGFC, HBEGF y SCF; PDGFC, HBEGF y PDG- FA; PDGFC, HBEGF y PDGFB; PDGFC, HBEGF y VEGFA; PDGFC, HBEGF y VEGFB; PDGFC, HBEGF y VEGFC; PDGFC, HBEGF y VEGFD; PDGFC, HBEGF y TGFB1; PDGFC, HBEGF y IL-10; PDGFC, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, HGF y HRGB; PDGFC, HGF y BTC; PDGFC, HGF y EGF; PDGFC, HGF y TGFA; PDGFC, HGF y FGF1; PDGFC, HGF y FGF2; PDGFC, HGF y FGF4; PDGFC, HGF y FGF7; PDGFC, HGF y FGF9; PDGFC, HGF y FGF19; PDGFC, HGF y SCF; PDGFC, HGF y PDGFA; PDGFC, HGF y PDGFB; PDGFC, HGF y VEGFA; PDGFC, HGF y VEGFB; PDGFC, HGF y VEGFC; PDGFC, HGF y VEGFD; PDGFC, HGF y TGFB1; PDGFC, HGF y IL-10; PDGFC, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, HRGB y BTC; PDGFC, HRGB y EGF; PDGFC, HRGB y TGFA; PDGFC, HRGB y FGF1; PDGFC, HRGB y FGF2; PDGFC, HRGB y FGF4; PDGFC, HRGB y FGF7; PDGFC, HRGB y FGF9; PDGFC, HRGB y FGF19; PDGFC, HRGB y SCF; PDGFC, HRGB y PDGFA; PDGFC, HRGB y PDGFB; PDGFC, HRGB y VEGFA; PDGFC, HRGB y VEGFB; PDGFC, HRGB y VEGFC; PDGFC, HRGB y VEGFD; PDGFC, HRGB y TGFB1; PDGFC, HRGB y IL-10; PDGFC, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, EGF y TGFA; PDGFC, EGF y FGF1; PDGFC, EGF y FGF2; PDGFC, EGF y FGF4; PDGFC, EGF y FGF7; PDGFC, EGF y FGF9; PDGFC, EGF y FGF19; PDGFC, EGF y SCF; PDGFC, EGF y PDGFA; PDGFC, EGF y PDGFB; PDGFC, EGF y VEGFA; PDGFC, EGF y VEGFB; PDGFC, EGF y VEGFC; PDGFC, EGF y VEGFD; PDGFC, EGF y TGFB1; PDGFC, EGF y IL-10; PDGFC, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, TGFA y FGF1; PDGFC, TGFA y FGF2; PDGFC, TGFA y FGF4; PDGFC, TGFA y FGF7; PDGFC, TGFA y FGF9; PDGFC, TGFA y FGF19; PDGFC, TGFA y SCF; PDGFC, TGFA y PDGFA; PDGFC, TGFA y PDGFB; PDGFC, TGFA y VEG- FA; PDGFC, TGFA y VEGFB; PDGFC, TGFA y VEGFC; PDGFC, TGFA y VEGFD; PDGFC, TGFA y TGFB1; PDGFC, TGFA y IL-10; PDGFC, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, FGF1 y FGF2; PDGFC, FGF1 y FGF4; PDGFC, FGF1 y FGF7; PDGFC, FGF1 y FGF9; PDGFC, FGF1 y FGF19; PDGFC, FGF1 y SCF; PDGFC, FGF1 y PDGFA; PDGFC, FGF1 y PDGFB; PDGFC, FGF1 y VEGFA; PDGFC, FGF1 y VEGFB; PDGFC, FGF1 y VEGFC; PDGFC, FGF1 y VEGFD; PDGFC, FGF1 y TGFB1; PDGFC, FGF1 y IL-10; PDGFC, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, FGF2 y FGF4; PDGFC, FGF2 y FGF7; PDGFC, FGF2 y FGF9; PDGFC, FGF2 y FGF19; PDGFC, FGF2 y SCF; PDGFC, FGF2 y PDGFA; PDGFC, FGF2 y PDGFB; PDGFC, FGF2 y VEGFA; PDGFC, FGF2 y VEGFB; PDGFC, FGF2 y VEGFC; PDGFC, FGF2 y VEGFD; PDGFC, FGF2 y TGFB1; PDGFC, FGF2 y IL-10; PDGFC, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, FGF4 y FGF7; PDGFC, FGF4 y FGF9; PDGFC, FGF4 y FGF19; PDGFC, FGF4 y SCF; PDGFC, FGF4 y PDGFA; PDGFC, FGF4 y PDGFB; PDGFC, FGF4 y VEGFA; PDGFC, FGF4 y VEGFB; PDGFC, FGF4 y VEGFC; PDGFC, FGF4 y VEGFD; PDGFC, FGF4 y TGFB1; PDGFC, FGF4 y IL-10; PDGFC, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, FGF7 y FGF9; PDGFC, FGF7 y FGF19; PDGFC, FGF7 y SCF; PDGFC, FGF7 y PDGFA; PDGFC, FGF7 y PDGFB; PDGFC, FGF7 y VEGFA; PDGFC, FGF7 y VEGFB; PDGFC, FGF7 y VEGFC; PDGFC, FGF7 y VEGFD; PDGFC, FGF7 y TGFB1; PDGFC, FGF7 y IL-10; PDGFC, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, FGF9 y FGF19; PDGFC, FGF9 y SCF; PDGFC, FGF9 y PDGFA; PDGFC, FGF9 y PDGFB; PDGFC, FGF9 y VEGFA; PDGFC, FGF9 y VEGFB; PDGFC, FGF9 y VEGFC; PDGFC, FGF9 y VEGFD; PDGFC, FGF9 y TGFB1; PDGFC, FGF9 y IL-10; PDGFC, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, FGF19 y SCF; PDGFC, FGF19 y PDGFA; PDGFC, FGF19 y PDGFB; PDGFC, FGF19 y VEGFA; PDGFC, FGF19 y VEGFB; PDGFC, FGF19 y VEGFC; PDGFC, FGF19 y VEGFD; PDGFC, FGF19 y TGFB1; PDGFC, FGF19 y IL-10; PDGFC, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, SCF y PDGFA; PDGFC, SCF y PDGFB; PDGFC, SCF y VEGFA; PDGFC, SCF y VEGFB; PDGFC, SCF y VEGFC; PDGFC, SCF y VEGFD; PDGFC, SCF y TGFB1; PDGFC, SCF y IL-10; PDGFC, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, PDGFA y PDGFB; PDGFC, PDGFA y VEGFA; PDGFC, PDGFA y VEGFB; PDGFC, PDGFA y VEGFC; PDGFC, PDGFA y VEGFD; PDGFC, PDGFA y TGFB1; PDGFC, PDGFA y IL- 10; PDGFC, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, PDGFB y VEGFA; PDGFC, PDGFB y VEGFB; PDGFC, PDGFB y VEGFC; PDGFC, PDGFB y VEGFD; PDGFC, PDGFB andTGFB1; PDGFC, PDGFB y IL-10; PDGFC, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, VEGFA y VEGFB; PDGFC, VEGFA y VEGFC; PDGFC, VEGFA y VEGFD; PDGFC, VEGFA y TGFB1; PDGFC, VEGFA y IL-10; PDGFC, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, VEGFB y VEGFC; PDGFC, VEGFB y VEGFD; PDGFC, VEGFB y TGFB1; PDGFC, VEGFB y IL- 10; PDGFC, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, VEGFC y VEGFD; PDGFC, VEGFC y TGFB1; PDGFC, VEGFC y IL-10; PDGFC, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, VEGFD y TGFB1; PDGFC, VEGFD y IL-10; PDGFC, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, TGFB1 y IL-10; PDGFC, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; PDGFC, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, AREG y EREG; VEGFA, AREG y HBEGF; VEGFA, AREG y HGF; VEGFA, AREG y HRGB; VEGFA, AREG y BTC; VEGFA, AREG y EGF; VEGFA, AREG y TGFA; VEGFA, AREG y FGF1; VEGFA, AREG y FGF2; VEGFA, AREG y FGF4; VEGFA, AREG y FGF7; VEGFA, AREG y FGF9; VEGFA, AREG y FGF19; VEGFA, AREG y SCF; VEGFA, AREG y PDGFA; VEGFA, AREG y PDGFB; VEGFA, AREG y PDGFC; VEGFA, AREG y VEGFA; VEGFA, AR- EG y VEGFB; VEGFA, AREG y

VEGFC; VEGFA, AREG y VEGFD; VEGFA, AREG y TGFB1; VEGFA, AREG y IL-10; VEGFA, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, EREG y HBEGF; VEGFA, EREG y HGF; VEGFA, EREG y HRGB; VEGFA, EREG y BTC; VEGFA, EREG y EGF; VEGFA, EREG y TGFA; VEGFA, EREG y FGF1; VEGFA, EREG y FGF2; VEGFA, EREG y FGF4; VEGFA, EREG y FGF7; VEGFA, EREG y FGF9; VEGFA, EREG y FGF19; VEGFA, EREG y SCF;

5 VEGFA, EREG y PDGFA; VEGFA, EREG y PDGFB; VEGFA, EREG y PDGFC; VEGFA, EREG y VEGFB; VEGFA, EREG y VEGFC; VEGFA, EREG y VEGFD; VEGFA, EREG y TGFB1; VEGFA, EREG y IL-10; VEGFA, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, HBEGF y HGF; VEGFA, HBEGF y HRGB; VEGFA, HBEGF y BTC; VEGFA, HBEGF y EGF; VEGFA, HBEGF y TGFA; VEGFA, HBEGF y FGF1; VEGFA, HBEGF y FGF2; VEGFA, HBEGF y FGF4; VEGFA, HBEGF y FGF7; VEGFA, HBEGF y FGF9; VEGFA, HBEGF y FGF19; VEGFA, HBEGF y SCF;

10 VEGFA, HBEGF y PDGFA; VEGFA, HBEGF y PDGFB; VEGFA, HBEGF y PDGFC; VEGFA, HBEGF y VEGFB; VEGFA, HBEGF y VEGFC; VEGFA, HBEGF y VEGFD; VEGFA, HBEGF y TGFB1; VEGFA, HBEGF y IL-10; VEGFA, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, HGF y HRGB; VEGFA, HGF y BTC; VEGFA, HGF y EGF; VEGFA, HGF y TGFA; VEGFA, HGF y FGF1; VEGFA, HGF y FGF2; VEGFA, HGF y FGF4; VEGFA, HGF y FGF7;

15 VEGFA, HGF y FGF9; VEGFA, HGF y FGF19; VEGFA, HGF y SCF; VEGFA, HGF y PDGFA; VEGFA, HGF y PDGFB; VEGFA, HGF y PDGFC; VEGFA, HGF y VEGFB; VEGFA, HGF y VEGFC; VEGFA, HGF y VEGFD; VEGFA, HGF y TGFB1; VEGFA, HGF y IL-10; VEGFA, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, HRGB y BTC; VEGFA, HRGB y EGF; VEGFA, HRGB y TGFA; VEGFA, HRGB y FGF1; VEGFA, HRGB y FGF2; VEGFA, HRGB y FGF4; VEGFA, HRGB y FGF7; VEGFA, HRGB y FGF9; VEGFA, HRGB y FGF19; VEGFA, HRGB y SCF; VEGFA, HRGB y PDGFA; VEGFA, HRGB y PDGFB; VEGFA, HRGB y PDGFC; VEGFA, HRGB y VEGFB; VEGFA, HRGB y

20 VEGFC; VEGFA, HRGB y VEGFD; VEGFA, HRGB y TGFB1; VEGFA, HRGB y IL-10; VEGFA, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, BTC y EGF; VEGFA, BTC y TGFA; VEGFA, BTC y FGF1; VEGFA, BTC y FGF2; VEGFA, BTC y FGF4; VEGFA, BTC y FGF7; VEGFA, BTC y FGF9; VEGFA, BTC y FGF19; VEGFA, BTC y SCF; VEGFA, BTC y PDGFA; VEGFA, BTC y PDGFB; VEGFA, BTC y PDGFC; VEGFA, BTC y VEGFB; VEGFA, BTC y VEGFC; VEGFA, BTC y VEGFD; VEGFA, BTC y TGFB1; VEGFA, BTC y IL-10; VEGFA, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, EGF y TGFA; VEGFA, EGF y FGF1; VEGFA, EGF y FGF2; VEGFA, EGF y FGF4; VEGFA, EGF y FGF7; VEGFA, EGF y FGF9; VEGFA, EGF y FGF19; VEGFA, EGF y SCF; VEGFA, EGF y PDGFA; VEGFA, EGF y PDGFB; VEGFA, EGF y PDGFC; VEGFA, EGF y VEGFB; VEGFA, EGF y VEGFC; VEGFA, EGF y VEGFD;

25 VEGFA, EGF y TGFB1; VEGFA, EGF y IL-10; VEGFA, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, TGFA y FGF1; VEGFA, TGFA y FGF2; VEGFA, TGFA y FGF4; VEGFA, TGFA y FGF7; VEGFA, TGFA y FGF9; VEGFA, TGFA y FGF19; VEGFA, TGFA y SCF; VEGFA, TGFA y PDGFA; VEGFA, TGFA y PDGFB; VEGFA, TGFA y PDGFC; VEGFA, TGFA y VEGFB; VEGFA, TGFA y VEGFC; VEGFA, TGFA y VEGFD; VEGFA, TGFA y TGFB1; VEGFA, TGFA y IL-10; VEGFA, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, FGF1 y FGF2; VEGFA, FGF1 y FGF4; VEGFA, FGF1 y FGF7; VEGFA, FGF1 y FGF9; VEGFA, FGF1 y FGF19; VEGFA, FGF1 y SCF; VEGFA, FGF1 y PDGFA; VEGFA, FGF1 y PDGFB; VEGFA, FGF1 y PDGFC; VEGFA, FGF1 y VEGFB; VEGFA, FGF1 y VEGFC; VEGFA, FGF1 y VEGFD;

30 VEGFA, FGF1 y TGFB1; VEGFA, FGF1 y IL-10; VEGFA, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, FGF2 y FGF4; VEGFA, FGF2 y FGF7; VEGFA, FGF2 y FGF9; VEGFA, FGF2 y FGF19; VEGFA, FGF2 y SCF; VEGFA, FGF2 y PDGFA; VEGFA, FGF2 y PDGFB; VEGFA, FGF2 y PDGFC; VEGFA, FGF2 y VEGFB; VEGFA, FGF2 y VEGFC; VEGFA, FGF2 y VEGFD; VEGFA, FGF2 y TGFB1; VEGFA, FGF2 y IL-10; VEGFA, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, FGF4 y FGF7; VEGFA, FGF4 y FGF9; VEGFA, FGF4 y FGF19; VEGFA, FGF4 y SCF; VEGFA, FGF4 y PDGFA; VEGFA, FGF4 y PDGFB; VEGFA, FGF4 y PDGFC; VEGFA, FGF4 y VEGFB; VEGFA, FGF4 y VEGFC; VEGFA, FGF4 y VEGFD; VEGFA, FGF4 y TGFB1; VEGFA, FGF4 y IL-10; VEGFA, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, FGF7 y FGF9; VEGFA, FGF7 y FGF19; VEGFA, FGF7 y SCF; VEGFA, FGF7 y PDGFA; VEGFA, FGF7 y PDGFB; VEGFA, FGF7 y PDGFC; VEGFA, FGF7 y VEGFB; VEGFA, FGF7 y VEGFC; VEGFA, FGF7 y VEGFD; VEGFA, FGF7 y TGFB1; VEGFA, FGF7 y IL-10; VEGFA, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ;

35 VEGFA, FGF9 y FGF19; VEGFA, FGF9 y SCF; VEGFA, FGF9 y PDGFA; VEGFA, FGF9 y PDGFB; VEGFA, FGF9 y PDGFC; VEGFA, FGF9 y VEGFB; VEGFA, FGF9 y VEGFC; VEGFA, FGF9 y VEGFD; VEGFA, FGF9 y TGFB1; VEGFA, FGF9 y IL-10; VEGFA, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, FGF19 y SCF; VEGFA, FGF19 y PDGFA; VEGFA, FGF19 y PDGFB; VEGFA, FGF19 y PDGFC; VEGFA, FGF19 y VEGFB; VEGFA, FGF19 y VEGFC; VEGFA, FGF19 y VEGFD; VEGFA, FGF19 y TGFB1; VEGFA, FGF19 y IL-10; VEGFA, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, SCF y PDGFA; VEGFA, SCF y PDGFB; VEGFA, SCF y PDGFC; VEGFA, SCF y VEGFB; VEGFA, SCF y VEGFC; VEGFA, SCF y VEGFD; VEGFA, SCF y TGFB1; VEGFA, SCF y IL-10; VEGFA, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, PDGFA y PDGFB; VEGFA, PDGFA y PDGFC; VEGFA, PDGFA y VEGFB; VEGFA, PDGFA y VEGFC; VEGFA, PDGFA y VEGFD; VEGFA, PDGFA y TGFB1; VEGFA, PDGFA y IL-10; VEGFA, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, PDGFB y PDGFC; VEGFA, PDGFB y VEGFB; VEGFA, PDGFB y VEGFC; VEGFA, PDGFB y VEGFD; VEGFA, PDGFB y TGFB1; VEGFA, PDGFB y IL-10; VEGFA, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, PDGFC y VEGFB; VEGFA, PDGFC y VEGFC; VEGFA, PDGFC y VEGFD; VEGFA, PDGFC y TGFB1; VEGFA, PDGFC y IL-10; VEGFA, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, VEGFB y TGFB1; VEGFA, VEGFB y IL-10; VEGFA, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, VEGFC y VEGFD; VEGFA, VEGFC y TGFB1; VEGFA, VEGFC y IL-10; VEGFA, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ;

40 VEGFA, VEGFD y TGFB1; VEGFA, VEGFD y IL-10; VEGFA, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, TGFB1 y IL-10; VEGFA, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFA, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, AREG y EREG; VEGFB, AREG y HBEGF; VEGFB, AREG y HGF; VEGFB, AREG y HRGB; VEGFB, AREG y BTC; VEGFB, AREG y EGF; VEGFB, AREG y TGFA; VEGFB, AREG y FGF1; VEGFB, AREG y FGF2; VEGFB, AREG y FGF4; VEGFB, AREG y FGF7; VEGFB, AREG y FGF9; VEGFB, AREG y FGF19; VEGFB, AREG y SCF; VEGFB, AREG y PDGFA; VEGFB, AREG y PDGFB; VEGFB, AREG y PDGFC; VEGFB, AREG y VEGFA; VEGFB, AREG y VEGFB; VEGFB, AR- EG y VEGFC; VEGFB, AREG y VEGFD; VEGFB, AREG y TGFB1; VEGFB, AREG y IL-10; VEGFB,

65

AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, EREG y HBEGF; VEGFB, EREG y HGF; VEGFB, EREG y HRGB; VEGFB, EREG y BTC; VEGFB, EREG y EGF; VEGFB, EREG y TGFA; VEGFB, EREG y FGF1; VEGFB, EREG y FGF2; VEGFB, EREG y FGF4; VEGFB, EREG y FGF7; VEGFB, EREG y FGF9; VEGFB, EREG y FGF19; VEGFB, EREG y SCF; VEGFB, EREG y PDGFA; VEGFB, EREG y PDGFB; VEGFB, EREG y PDGFC; VEGFB, EREG y
 5 VEGFA; VEGFB, EREG y VEGFC; VEGFB, EREG y VEGFD; VEGFB, EREG y TGFB1; VEGFB, EREG y IL-10; VEGFB, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, HBEGF y HGF; VEGFB, HBEGF y HRGB; VEGFB, HBEGF y BTC; VEGFB, HBEGF y EGF; VEGFB, HBEGF y TGFA; VEGFB, HBEGF y FGF1; VEGFB, HBEGF y FGF2; VEGFB, HBEGF y FGF4; VEGFB, HBEGF y FGF7; VEGFB, HBEGF y FGF9; VEGFB, HBEGF y FGF19; VEGFB, HBEGF y SCF; VEGFB, HBEGF y PDG- FA; VEGFB, HBEGF y PDGFB; VEGFB, HBEGF y PDGFC; VEGFB, HBEGF y VEGFA; VEGFB, HBEGF y VEGFC; VEGFB, HBEGF y VEGFD; VEGFB, HBEGF y TGFB1; VEGFB, HBEGF y IL-10; VEGFB, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, HGF y HRGB; VEGFB, HGF y BTC; VEGFB, HGF y EGF; VEGFB, HGF y TGFA; VEGFB, HGF y FGF1; VEGFB, HGF y FGF2; VEGFB, HGF y FGF4; VEGFB, HGF y FGF7; VEGFB, HGF y FGF9; VEGFB, HGF y FGF19; VEGFB, HGF y SCF; VEGFB, HGF y PDGFA; VEGFB, HGF y PDGFB; VEGFB, HGF y PDGFC; VEGFB, HGF y VEGFA; VEGFB, HGF y VEGFC; VEGFB, HGF y VEGFD; VEGFB, HGF y TGFB1; VEGFB, HGF y IL-10; VEGFB, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, HRGB y BTC; VEGFB, HRGB y EGF; VEGFB, HRGB y TGFA; VEGFB, HRGB y FGF1; VEGFB, HRGB y FGF2; VEGFB, HRGB y FGF4; VEGFB, HRGB y FGF7; VEGFB, HRGB y FGF9; VEGFB, HRGB y FGF19; VEGFB, HRGB y SCF; VEGFB, HRGB y PDGFA; VEGFB, HRGB y PDGFB; VEGFB, HRGB y PDGFC; VEGFB, HRGB y VEG-FA; VEGFB, HRGB y VEGFC; VEGFB, HRGB y VEGFD; VEGFB, HRGB y TGFB1; VEGFB, HRGB y IL-10; VEGFB, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, BTC y EGF; VEGFB, BTC y TGFA; VEGFB, BTC y FGF1; VEGFB, BTC y FGF2; VEGFB, BTC y FGF4; VEGFB, BTC y FGF7; VEGFB, BTC y FGF9; VEGFB, BTC y FGF19; VEGFB, BTC y SCF; VEGFB, BTC y PDGFA; VEGFB, BTC y PDGFB; VEGFB, BTC y PDGFC; VEGFB, BTC y VEGFA; VEGFB, BTC y VEGFC; VEGFB, BTC y VEGFD; VEGFB, BTC y TGFB1; VEGFB, BTC y IL-10; VEGFB, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, EGF y TGFA; VEGFB, EGF y FGF1; VEGFB, EGF y FGF2; VEGFB, EGF y FGF4; VEGFB, EGF y FGF7; VEGFB, EGF y FGF9; VEGFB, EGF y FGF19; VEGFB, EGF y SCF; VEGFB, EGF y PDGFA; VEGFB, EGF y PDGFB; VEGFB, EGF y PDGFC; VEGFB, EGF y VEGFA; VEGFB, EGF y VEGFC; VEGFB, EGF y VEGFD; VEGFB, EGF y TGFB1; VEGFB, EGF y IL-10; VEGFB, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, TGFA y FGF1; VEGFB, TGFA y FGF2; VEGFB, TGFA y FGF4; VEGFB, TGFA y FGF7; VEGFB, TGFA y FGF9; VEGFB, TGFA y FGF19; VEGFB, TGFA y SCF; VEGFB, TGFA y PDGFA; VEGFB, TGFA y PDGFB; VEGFB, TGFA y PDGFC; VEGFB, TGFA y VEGFA; VEGFB, TGFA y VEGFC; VEGFB, TGFA y VEGFD; VEGFB, TGFA y TGFB1; VEGFB, TGFA y IL-10; VEGFB, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, FGF1 y FGF2; VEGFB, FGF1 y FGF4; VEGFB, FGF1 y FGF7; VEGFB, FGF1 y FGF9; VEGFB, FGF1 y FGF19; VEGFB, FGF1 y SCF; VEGFB, FGF1 y PDGFA; VEGFB, FGF1 y PDGFB; VEGFB, FGF1 y PDGFC; VEGFB, FGF1 y VEGFA; VEGFB, FGF1 y VEGFC; VEGFB, FGF1 y VEGFD; VEGFB, FGF1 y TGFB1; VEGFB, FGF1 y IL-10; VEGFB, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, FGF2 y FGF4; VEGFB, FGF2 y FGF7; VEGFB, FGF2 y FGF9; VEGFB, FGF2 y FGF19; VEGFB, FGF2 y SCF; VEGFB, FGF2 y PDGFA; VEGFB, FGF2 y PDGFB; VEGFB, FGF2 y PDGFC; VEGFB, FGF2 y VEGFA; VEGFB, FGF2 y VEGFC; VEGFB, FGF2 y VEGFD; VEGFB, FGF2 y TGFB1; VEGFB, FGF2 y IL-10; VEGFB, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, FGF4 y FGF7; VEGFB, FGF4 y FGF9; VEGFB, FGF4 y FGF19; VEGFB, FGF4 y SCF; VEGFB, FGF4 y PDGFA; VEGFB, FGF4 y PDGFB; VEGFB, FGF4 y PDGFC; VEGFB, FGF4 y VEGFA; VEGFB, FGF4 y VEGFC; VEGFB, FGF4 y VEGFD; VEGFB, FGF4 y TGFB1; VEGFB, FGF4 y IL-10; VEGFB, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, FGF7 y FGF9; VEGFB, FGF7 y FGF19; VEGFB, FGF7 y SCF; VEGFB, FGF7 y PDGFA; VEGFB, FGF7 y PDGFB; VEGFB, FGF7 y PDGFC; VEGFB, FGF7 y VEGFA; VEGFB, FGF7 y VEGFC; VEGFB, FGF7 y VEGFD; VEGFB, FGF7 y TGFB1; VEGFB, FGF7 y IL-10; VEGFB, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, FGF9 y FGF19; VEGFB, FGF9 y SCF; VEGFB, FGF9 y PDGFA; VEGFB, FGF9 y PDGFB; VEGFB, FGF9 y PDGFC; VEGFB, FGF9 y VEGFA; VEGFB, FGF9 y VEGFC; VEGFB, FGF9 y VEGFD; VEGFB, FGF9 y TGFB1; VEGFB, FGF9 y IL-10; VEGFB, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, FGF19 y SCF; VEGFB, FGF19 y PDGFA; VEGFB, FGF19 y PDGFB; VEGFB, FGF19 y PDGFC; VEGFB, FGF19 y VEG- FA; VEGFB, FGF19 y VEGFC; VEGFB, FGF19 y VEGFD; VEGFB, FGF19 y TGFB1; VEGFB, FGF19 y IL-10; VEGFB, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, SCF y PDGFA; VEGFB, SCF y PDGFB; VEGFB, SCF y PDGFC; VEGFB, SCF y VEGFA; VEGFB, SCF y VEGFC; VEGFB, SCF y VEGFD; VEGFB, SCF y TGFB1; VEGFB, SCF y IL-10; VEGFB, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, PDGFA y PDGFB; VEGFB, PDGFA y PDGFC; VEGFB, PDGFA y VEGFA; VEGFB, PDGFA y VEGFC; VEGFB, PDGFA y VEGFD; VEGFB, PDGFA y TGFB1; VEGFB, PDGFA y IL-10; VEGFB, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, PDGFB y PDGFC; VEGFB, PDGFB y VEGFA; VEGFB, PDGFB y VEGFC; VEGFB, PDGFB y VEGFD; VEGFB, PDGFB y TGFB1; VEGFB, PDGFB y IL-10; VEGFB, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, PDGFC y VEGFA; VEGFB, PDGFC y VEGFC; VEGFB, PDGFC y VEGFD; VEGFB, PDGFC y TGFB1; VEGFB, PDGFC y IL-10; VEGFB, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, VEGFA y VEGFC; VEGFB, VEGFA y VEGFD; VEGFB, VEGFA y TGFB1; VEGFB, VEGFA y IL-10; VEGFB, VEG- FA y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, VEGFC y VEGFD; VEGFB, VEGFC y TGFB1; VEGFB, VEGFC y IL-10; VEGFB, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, VEGFD y TGFB1; VEGFB, VEGFD y IL- 10; VEGFB, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, TGFB1 y IL-10; VEGFB, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFB, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; y similares.

VEGFC, AREG y EREG; VEGFC, AREG y HBEGF; VEGFC, AREG y HGF; VEGFC, AREG y HRGB; VEGFC, AREG y BTC; VEGFC, AREG y EGF; VEGFC, AREG y TGFA; VEGFC, AREG y FGF1; VEGFC, AREG y FGF2; VEGFC, AREG y FGF4; VEGFC, AREG y FGF7; VEGFC, AREG y FGF9; VEGFC, AREG y FGF19; VEGFC, AREG y SCF; VEGFC, AREG y PDGFA; VEGFC, AREG y PDGFB; VEGFC, AREG y PDGFC; VEGFC, AREG y VEGFA; VEGFC, AREG y VEGFB; VEGFC, AR- EG y VEGFC; VEGFC, AREG y VEGFD; VEGFC, AREG y TGFB1; VEGFC, AREG y

IL-10; VEGFC, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, EREG y HBEGF; VEGFC, EREG y HGF; VEGFC, EREG y HRGB; VEGFC, EREG y BTC; VEGFC, EREG y EGF; VEGFC, EREG y TGFA; VEGFC, EREG y FGF1; VEGFC, EREG y FGF2; VEGFC, EREG y FGF4; VEGFC, EREG y FGF7; VEGFC, EREG y FGF9; VEGFC, EREG y FGF19; VEGFC, EREG y SCF; VEGFC, EREG y PDGFA; VEGFC, EREG y PDGFB; VEGFC, EREG y PDGFC; VEGFC, EREG y VEGFA; VEGFC, EREG y VEGFB; VEGFC, EREG y VEGFD; VEGFC, EREG y TGFB1; VEGFC, EREG y IL-10; VEGFC, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, HBEGF y HGF; VEGFC, HBEGF y HRGB; VEGFC, HBEGF y BTC; VEGFC, HBEGF y EGF; VEGFC, HBEGF y TGFA; VEGFC, HBEGF y FGF1; VEGFC, HBEGF y FGF2; VEGFC, HBEGF y FGF4; VEGFC, HBEGF y FGF7; VEGFC, HBEGF y FGF9; VEGFC, HBEGF y FGF19; VEGFC, HBEGF y SCF; VEGFC, HBEGF y PDGFA; VEGFC, HBEGF y PDGFB; VEGFC, HBEGF y PDGFC; VEGFC, HBEGF y VEGFA; VEGFC, HBEGF y VEGFB; VEGFC, HBEGF y VEGFD; VEGFC, HBEGF y TGFB1; VEGFC, HBEGF y IL-10; VEGFC, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, HGF y HRGB; VEGFC, HGF y BTC; VEGFC, HGF y EGF; VEGFC, HGF y TGFA; VEGFC, HGF y FGF1; VEGFC, HGF y FGF2; VEGFC, HGF y FGF4; VEGFC, HGF y FGF7; VEGFC, HGF y FGF9; VEGFC, HGF y FGF19; VEGFC, HGF y SCF; VEGFC, HGF y PDGFA; VEGFC, HGF y PDGFB; VEGFC, HGF y PDGFC; VEGFC, HGF y VEGFA; VEGFC, HGF y VEGFB; VEGFC, HGF y VEGFD; VEGFC, HGF y TGFB1; VEGFC, HGF y IL-10; VEGFC, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, HRGB y BTC; VEGFC, HRGB y EGF; VEGFC, HRGB y TGFA; VEGFC, HRGB y FGF1; VEGFC, HRGB y FGF2; VEGFC, HRGB y FGF4; VEGFC, HRGB y FGF7; VEGFC, HRGB y FGF9; VEGFC, HRGB y FGF19; VEGFC, HRGB y SCF; VEGFC, HRGB y PDGFA; VEGFC, HRGB y PDGFB; VEGFC, HRGB y PDGFC; VEGFC, HRGB y VEGFA; VEGFC, HRGB y VEGFB; VEGFC, HRGB y VEGFD; VEGFC, HRGB y TGFB1; VEGFC, HRGB y IL-10; VEGFC, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, BTC y EGF; VEGFC, BTC y TGFA; VEGFC, BTC y FGF1; VEGFC, BTC y FGF2; VEGFC, BTC y FGF4; VEGFC, BTC y FGF7; VEGFC, BTC y FGF9; VEGFC, BTC y FGF19; VEGFC, BTC y SCF; VEGFC, BTC y PDGFA; VEGFC, BTC y PDGFB; VEGFC, BTC y PDGFC; VEGFC, BTC y VEGFA; VEGFC, BTC y VEGFB; VEGFC, BTC y VEGFD; VEGFC, BTC y TGFB1; VEGFC, BTC y IL-10; VEGFC, BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, EGF y TGFA; VEGFC, EGF y FGF1; VEGFC, EGF y FGF2; VEGFC, EGF y FGF4; VEGFC, EGF y FGF7; VEGFC, EGF y FGF9; VEGFC, EGF y FGF19; VEGFC, EGF y SCF; VEGFC, EGF y PDGFA; VEGFC, EGF y PDGFB; VEGFC, EGF y PDGFC; VEGFC, EGF y VEGFA; VEGFC, EGF y VEGFB; VEGFC, EGF y VEGFD; VEGFC, EGF y TGFB1; VEGFC, EGF y IL-10; VEGFC, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, TGFA y FGF1; VEGFC, TGFA y FGF2; VEGFC, TGFA y FGF4; VEGFC, TGFA y FGF7; VEGFC, TGFA y FGF9; VEGFC, TGFA y FGF19; VEGFC, TGFA y SCF; VEGFC, TGFA y PDGFA; VEGFC, TGFA y PDGFB; VEGFC, TGFA y PDGFC; VEGFC, TGFA y VEGFA; VEGFC, TGFA y VEGFB; VEGFC, TGFA y VEGFD; VEGFC, TGFA y TGFB1; VEGFC, TGFA y IL-10; VEGFC, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, FGF1 y FGF2; VEGFC, FGF1 y FGF4; VEGFC, FGF1 y FGF7; VEGFC, FGF1 y FGF9; VEGFC, FGF1 y FGF19; VEGFC, FGF1 y SCF; VEGFC, FGF1 y PDGFA; VEGFC, FGF1 y PDGFB; VEGFC, FGF1 y PDGFC; VEGFC, FGF1 y VEGFA; VEGFC, FGF1 y VEGFB; VEGFC, FGF1 y VEGFD; VEGFC, FGF1 y TGFB1; VEGFC, FGF1 y IL-10; VEGFC, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, FGF2 y FGF4; VEGFC, FGF2 y FGF7; VEGFC, FGF2 y FGF9; VEGFC, FGF2 y FGF19; VEGFC, FGF2 y SCF; VEGFC, FGF2 y PDGFA; VEGFC, FGF2 y PDGFB; VEGFC, FGF2 y PDGFC; VEGFC, FGF2 y VEGFA; VEGFC, FGF2 y VEGFB; VEGFC, FGF2 y VEGFD; VEGFC, FGF2 y TGFB1; VEGFC, FGF2 y IL-10; VEGFC, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, FGF4 y FGF7; VEGFC, FGF4 y FGF9; VEGFC, FGF4 y FGF19; VEGFC, FGF4 y SCF; VEGFC, FGF4 y PDGFA; VEGFC, FGF4 y PDGFB; VEGFC, FGF4 y PDGFC; VEGFC, FGF4 y VEGFA; VEGFC, FGF4 y VEGFB; VEGFC, FGF4 y VEGFD; VEGFC, FGF4 y TGFB1; VEGFC, FGF4 y IL-10; VEGFC, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, FGF7 y FGF9; VEGFC, FGF7 y FGF19; VEGFC, FGF7 y SCF; VEGFC, FGF7 y PDGFA; VEGFC, FGF7 y PDGFB; VEGFC, FGF7 y PDGFC; VEGFC, FGF7 y VEGFA; VEGFC, FGF7 y VEGFB; VEGFC, FGF7 y VEGFD; VEGFC, FGF7 y TGFB1; VEGFC, FGF7 y IL-10; VEGFC, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, FGF9 y FGF19; VEGFC, FGF9 y SCF; VEGFC, FGF9 y PDGFA; VEGFC, FGF9 y PDGFB; VEGFC, FGF9 y PDGFC; VEGFC, FGF9 y VEGFA; VEGFC, FGF9 y VEGFB; VEGFC, FGF9 y VEGFD; VEGFC, FGF9 y TGFB1; VEGFC, FGF9 y IL-10; VEGFC, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, FGF19 y SCF; VEGFC, FGF19 y PDGFA; VEGFC, FGF19 y PDGFB; VEGFC, FGF19 y PDGFC; VEGFC, FGF19 y VEGFA; VEGFC, FGF19 y VEGFB; VEGFC, FGF19 y VEGFD; VEGFC, FGF19 y TGFB1; VEGFC, FGF19 y IL-10; VEGFC, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, SCF y VEGFA; VEGFC, SCF y VEGFB; VEGFC, SCF y VEGFD; VEGFC, SCF y TGFB1; VEGFC, SCF y IL-10; VEGFC, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, PDGFA y PDGFB; VEGFC, PDGFA y PDGFC; VEGFC, PDGFA y VEGFA; VEGFC, PDGFA y VEGFB; VEGFC, PDGFA y VEGFD; VEGFC, PDGFA y TGFB1; VEGFC, PDGFA y IL-10; VEGFC, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, PDGFB y PDGFC; VEGFC, PDGFB y VEGFA; VEGFC, PDGFB y VEGFB; VEGFC, PDGFB y VEGFD; VEGFC, PDGFB y TGFB1; VEGFC, PDGFB y IL-10; VEGFC, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, PDGFC y VEGFA; VEGFC, PDGFC y VEGFB; VEGFC, PDGFC y VEGFD; VEGFC, PDGFC y TGFB1; VEGFC, PDGFC y IL-10; VEGFC, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, VEGFA y VEGFB; VEGFC, VEGFA y VEGFD; VEGFC, VEGFA y TGFB1; VEGFC, VEGFA y IL-10; VEGFC, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, VEGFB y VEGFD; VEGFC, VEGFB y TGFB1; VEGFC, VEGFB y IL-10; VEGFC, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, VEGFD y TGFB1; VEGFC, VEGFD y IL-10; VEGFC, VEGFD y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, TGFB1 y IL-10; VEGFC, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFC, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, AREG y EREG; VEGFD, AR-EG y HBEGF; VEGFD, AREG y HGF; VEGFD, AR-EG y HRGB; VEGFD, AREG y BTC; VEGFD, AR-EG y EGF; VEGFD, AREG y TGFA; VEGFD, AREG y FGF1; VEGFD, AREG y FGF2; VEGFD, AREG y FGF4; VEGFD, AREG y FGF7; VEGFD, AREG y FGF9; VEGFD, AREG y FGF19; VEGFD, AREG y SCF; VEGFD, AREG y PDGFA; VEGFD, AREG y PDGFB; VEGFD, AREG y PDGFC; VEGFD, AR-EG y VEGFA; VEGFD, AREG y VEGFB; VEGFD, AREG y VEGFC; VEGFD, AREG y TGFB1; VEGFD, AREG y IL-10; VEGFD, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, EREG y HBEGF; VEGFD, EREG y HGF;

VEGFD, EREG y HRGB; VEGFD, EREG y BTC; VEGFD, EREG y EGF; VEGFD, EREG y TGFA; VEGFD, EREG y FGF1; VEGFD, EREG y FGF2; VEGFD, EREG y FGF4; VEGFD, EREG y FGF7; VEGFD, EREG y FGF9; VEGFD, EREG y FGF19; VEGFD, EREG y SCF; VEGFD, EREG y PDGFA; VEGFD, EREG y PDGFB; VEGFD, EREG y PDGFC; VEGFD, EREG y VEG- FA; VEGFD, EREG y VEGFB; VEGFD, EREG y VEGFC; VEGFD, EREG y TGFB1;

5 VEGFD, EREG y IL-10; VEGFD, EREG y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, HBEGF y HGF; VEGFD, HBEGF y HRGB; VEGFD, HBEGF y BTC; VEGFD, HBEGF y EGF; VEGFD, HBEGF y TGFA; VEGFD, HBEGF y FGF1; VEGFD, HBEGF y FGF2; VEGFD, HBEGF y FGF4; VEGFD, HBEGF y FGF7; VEGFD, HBEGF y FGF9; VEGFD, HBEGF y FGF19; VEGFD, HBEGF y SCF; VEGFD, HBEGF y PDGFA; VEGFD, HBEGF y PDGFB; VEGFD, HBEGF y PDGFC; VEGFD, HBEGF y VEGFA; VEGFD, HBEGF y VEGFB; VEGFD, HBEGF y VEGFC; VEGFD, HBEGF y

10 TGFB1; VEGFD, HBEGF y IL-10; VEGFD, HBEGF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, HGF y HRGB; VEGFD, HGF y BTC; VEGFD, HGF y EGF; VEGFD, HGF y TGFA; VEGFD, HGF y FGF1; VEGFD, HGF y FGF2; VEGFD, HGF y FGF4; VEGFD, HGF y FGF7; VEGFD, HGF y FGF9; VEGFD, HGF y FGF19; VEGFD, HGF y SCF; VEGFD, HGF y PDG- FA; VEGFD, HGF y PDGFB; VEGFD, HGF y PDGFC; VEGFD, HGF y VEGFA; VEGFD, HGF y VEGFB;

15 VEGFD, HGF y VEGFC; VEGFD, HGF y TGFB1; VEGFD, HGF y IL-10; VEGFD, HGF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, HRGB y BTC; VEGFD, HRGB y EGF; VEGFD, HRGB y TGFA; VEGFD, HRGB y FGF1; VEGFD, HRGB y FGF2; VEGFD, HRGB y FGF4; VEGFD, HRGB y FGF7; VEGFD, HRGB y FGF9; VEGFD, HRGB y FGF19; VEGFD, HRGB y SCF; VEGFD, HRGB y PDGFA; VEGFD, HRGB y PDGFB; VEGFD, HRGB y PDGFC; VEGFD, HRGB y VEGFA; VEGFD, HRGB y VEGFB; VEGFD, HRGB y VEGFC; VEGFD, HRGB y TGFB1; VEGFD, HRGB y IL-10;

20 VEGFD, HRGB y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, BTC y EGF; VEGFD, BTC y TGFA; VEGFD, BTC y FGF1; VEGFD, BTC y FGF2; VEGFD, BTC y FGF4; VEGFD, BTC y FGF7; VEGFD, BTC y FGF9; VEGFD, BTC y FGF19; VEGFD, BTC y SCF; VEGFD, BTC y PDGFA; VEGFD, BTC y PDGFB; VEGFD, BTC y PDGFC; VEGFD, BTC y VEGFA; VEGFD, BTC y VEGFB; VEGFD, BTC y VEGFC; VEGFD, BTC y TGFB1; VEGFD, BTC y IL-10; VEGFD,

25 BTC y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, EGF y TGFA; VEGFD, EGF y FGF1; VEGFD, EGF y FGF2; VEGFD, EGF y FGF4; VEGFD, EGF y FGF7; VEGFD, EGF y FGF9; VEGFD, EGF y FGF19; VEGFD, EGF y SCF; VEGFD, EGF y PDG- FA; VEGFD, EGF y PDGFB; VEGFD, EGF y PDGFC; VEGFD, EGF y VEGFA; VEGFD, EGF y VEGFB;

30 VEGFD, EGF y VEGFC; VEGFD, EGF y TGFB1; VEGFD, EGF y IL-10; VEGFD, EGF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, TGFA y FGF1; VEGFD, TGFA y FGF2; VEGFD, TGFA y FGF4; VEGFD, TGFA y FGF7; VEGFD, TGFA y FGF9; VEGFD, TGFA y FGF19; VEGFD, TGFA y SCF; VEGFD, TGFA y PDGFA; VEGFD, TGFA y PDGFB; VEGFD, TGFA y PDGFC; VEGFD, TGFA y VEGFA; VEGFD, TGFA y VEGFB; VEGFD, TGFA y VEGFC; VEGFD, TGFA y

35 TGFB1; VEGFD, TGFA y IL-10; VEGFD, TGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, FGF1 y FGF2; VEGFD, FGF1 y FGF4; VEGFD, FGF1 y FGF7; VEGFD, FGF1 y FGF9; VEGFD, FGF1 y FGF19; VEGFD, FGF1 y SCF; VEGFD, FGF1 y PDGFA; VEGFD, FGF1 y PDGFB; VEGFD, FGF1 y PDGFC; VEGFD, FGF1 y VEGFA; VEGFD, FGF1 y VEGFB; VEGFD, FGF1 y VEGFC; VEGFD, FGF1 y TGFB1; VEGFD, FGF1 y IL-10; VEGFD, FGF1 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, FGF2 y FGF4; VEGFD, FGF2 y FGF7; VEGFD, FGF2 y FGF9; VEGFD, FGF2 y FGF19;

40 VEGFD, FGF2 y SCF; VEGFD, FGF2 y PDGFA; VEGFD, FGF2 y PDGFB; VEGFD, FGF2 y PDGFC; VEGFD, FGF2 y VEGFA; VEGFD, FGF2 y VEGFB; VEGFD, FGF2 y VEGFC; VEGFD, FGF2 y TGFB1; VEGFD, FGF2 y IL-10; VEGFD, FGF2 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, FGF4 y FGF7; VEGFD, FGF4 y FGF9; VEGFD, FGF4 y FGF19; VEGFD, FGF4 y SCF; VEGFD, FGF4 y PDGFA; VEGFD, FGF4 y PDGFB; VEGFD, FGF4 y PDGFC; VEGFD, FGF4 y VEGFA; VEGFD, FGF4 y VEGFB; VEGFD, FGF4 y VEGFC; VEGFD, FGF4 y TGFB1; VEGFD, FGF4 y IL-10;

45 VEGFD, FGF4 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, FGF7 y FGF9; VEGFD, FGF7 y FGF19; VEGFD, FGF7 y SCF; VEGFD, FGF7 y PDGFA; VEGFD, FGF7 y PDGFB; VEGFD, FGF7 y PDGFC; VEGFD, FGF7 y VEGFA; VEGFD, FGF7 y VEGFB; VEGFD, FGF7 y VEGFC; VEGFD, FGF7 y TGFB1; VEGFD, FGF7 y IL-10; VEGFD, FGF7 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, FGF9 y FGF19; VEGFD, FGF9 y SCF; VEGFD, FGF9 y PDGFA; VEGFD, FGF9 y PDGFB; VEGFD, FGF9 y PDGFC; VEGFD, FGF9 y VEGFA; VEGFD, FGF9 y VEGFB; VEGFD, FGF9 y VEGFC;

50 VEGFD, FGF9 y TGFB1; VEGFD, FGF9 y IL-10; VEGFD, FGF9 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, FGF19 y SCF; VEGFD, FGF19 y PDGFA; VEGFD, FGF19 y PDGFB; VEGFD, FGF19 y PDGFC; VEGFD, FGF19 y VEGFA; VEGFD, FGF19 y VEGFB; VEGFD, FGF19 y VEGFC; VEGFD, FGF19 y TGFB1; VEGFD, FGF19 y IL-10; VEGFD, FGF19 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, SCF y PDGFA; VEGFD, SCF y PDGFB; VEGFD, SCF y PDGFC; VEGFD, SCF y VEGFA; VEGFD, SCF y VEGFB; VEGFD, SCF y VEGFC; VEGFD, SCF y TGFB1; VEGFD, SCF y IL-10; VEGFD, SCF y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, PDGFA y PDGFB; VEGFD, PDGFA y PDGFC; VEGFD, PDGFA y VEGFA; VEGFD, PDGFA y VEGFB; VEGFD, PDGFA y VEGFC; VEGFD, PDGFA y TGFB1; VEGFD, PDGFA y IL-10; VEGFD, PDGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, PDGFB y PDGFC; VEGFD, PDGFB y VEGFA; VEGFD, PDGFB y VEGFB; VEGFD, PDGFB y VEGFC; VEGFD, PDGFB y TGFB1; VEGFD, PDGFB y IL-10;

55 VEGFD, PDGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, PDGFC y VEG- FA; VEGFD, PDGFC y VEGFB; VEGFD, PDGFC y VEGFC; VEGFD, PDGFC y TGFB1; VEGFD, PDGFC y IL-10; VEGFD, PDGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, VEGFA y VEGFB; VEGFD, VEGFA y VEGFC; VEGFD, VEGFA y TGFB1; VEGFD, VEGFA y IL-10; VEGFD, VEGFA y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, VEGFB y VEGFC; VEGFD, VEGFB y TGFB1; VEGFD, VEGFB y TGFB1; VEGFD, VEGFB y IL-10; VEGFD, VEGFB y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, VEGFC y TGFB1; VEGFD, VEGFC y IL-10; VEGFD, VEGFC y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, TGFB1 y IL-10; VEGFD, TGFB1 y un anticuerpo anti-TNF α ; VEGFD, IL-

60 10 y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFB1, AREG y EREG; TGFB1, AREG y HBEGF; TGFB1, AREG y HGF; TGFB1, AREG y HRGB; TGFB1, AREG y BTC; TGFB1, AREG y EGF; TGFB1, AREG y TGFA; TGFB1, AREG y FGF1; TGFB1, AREG y FGF2; TGFB1, AREG y FGF4; TGFB1, AREG y FGF7; TGFB1, AREG y FGF9; TGFB1, AREG y FGF19; TGFB1, AREG y SCF; TGFB1, AREG y PDGFA; TGFB1, AREG y PDGFB; TGFB1, AREG y PDGFC; TGFB1, AREG y VEGFA; TGFB1, AREG y VEGFB; TGFB1, AREG y VEGFC; TGFB1, AREG y VEGFD; TGFB1,

65 AREG y IL-10; TGFB1, AREG y un anticuerpo anti-TNF α ; TGFB1, EREG y HBEGF; TGFB1, EREG y HGF; TGFB1, EREG y HRGB; TGFB1, EREG y BTC; TGFB1, EREG y EGF; TGFB1, EREG y TGFA; TGFB1, EREG y FGF1;

- FGF19 y PDGFB; un anticuerpo anti-TNF α , FGF19 y PDGFC; un anticuerpo anti-TNF α , FGF19 y VEGFA; un anticuerpo anti-TNF α , FGF19 y VEGFB; un anticuerpo anti-TNF α , FGF19 y VEGFC; un anticuerpo anti-TNF α , FGF19 y VEGFD; un anticuerpo anti-TNF α , FGF19 y TGFB1; un anticuerpo anti-TNF α , FGF19 y IL-10; un anticuerpo anti-TNF α , SCF y PDGFA; un anticuerpo anti-TNF α , SCF y PDGFB; un anticuerpo anti-TNF α , SCF y PDGFC; un anticuerpo anti-TNF α , SCF y VEGFA; un anticuerpo anti-TNF α , SCF y VEGFB; un anticuerpo anti-TNF α , SCF y VEGFC; un anticuerpo anti-TNF α , SCF y VEGFD; un anticuerpo anti-TNF α , SCF y TGFB1; un anticuerpo anti-TNF α , SCF y IL-10; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFA y PDGFB; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFA y PDGFC; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFA y VEGFA; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFA y VEGFB; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFA y VEGFC; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFA y VEGFD; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFA y TGFB1; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFA y IL-10; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFB y PDGFC; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFB y VEGFA; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFB y VEGFB; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFB y VEGFC; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFB y VEGFD; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFB y TGFB1; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFB y IL-10; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFC y VEGFA; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFC y VEGFB; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFC y VEGFC; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFC y VEGFD; un anticuerpo anti-TNF α , PDGFC y IL-10; un anticuerpo anti-TNF α , VEGFA y VEGFB; un anticuerpo anti-TNF α , VEGFA y VEGFC; un anticuerpo anti-TNF α , VEGFA y VEGFD; un anticuerpo anti-TNF α , VEGFA y TGFB1; un anticuerpo anti-TNF α , VEGFA y IL-10; un anticuerpo anti-TNF α , VEGFB y VEGFC; un anticuerpo anti-TNF α , VEGFB y VEGFD; un anticuerpo anti-TNF α , VEGFB y TGFB1; un anticuerpo anti-TNF α , VEGFB y IL-10; un anticuerpo anti-TNF α , VEGFC y VEGFD; un anticuerpo anti-TNF α , VEGFC y TGFB1; un anticuerpo anti-TNF α , VEGFC y IL-10; un anticuerpo anti-TNF α , VEGFD y TGFB1; un anticuerpo anti-TNF α , VEGFD y IL-10; un anticuerpo anti-TNF α , TGFB1 y IL-10; y similares. En algunos casos, la combinación de al menos tres marcadores puede incluir además al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 o 22 de los demás marcadores seleccionados del segundo conjunto de marcadores para formar una puntuación de marcadores de fase de proliferación.
- En ciertos casos, la presencia o nivel de varios marcadores tales como un marcador de fase inflamatoria, un marcador de fase de crecimiento, un marcador de factor de reparación, un marcador antiinflamatorio, un marcador de fase de proliferación o un marcador de serología se detecta al nivel de expresión de ARNm con un ensayo tal como, por ejemplo, un ensayo de hibridación o un ensayo a base de amplificación.
- En otros casos, la presencia o nivel de varios marcadores tales como un marcador de fase inflamatoria, un marcador de crecimiento, un marcador de factor de reparación, un marcador antiinflamatorio, un anticuerpo anti-fármaco (ADA), un marcador de fase de proliferación, un marcador de serología o un anticuerpo anti-TNF α se detecta al nivel de expresión de proteínas usando, por ejemplo, un inmunoensayo (por ejemplo, ELISA o CEER), un ensayo de desplazamiento por movilidad homogénea (HMSA) o un ensayo inmunohistoquímico.
- Los kits de ELISA adecuados para determinar la presencia o nivel de un factor de crecimiento, un marcador inflamatorio o un marcador antiinflamatorio en una muestra de suero, plasma, saliva u orina están disponibles de, por ejemplo, Antigenix America Inc. (Huntington Station, NY), Promega (Madison, WI), R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN), Invitrogen (Camarillo, CA), CHEMICON International, Inc. (Temecula, CA), Neogen Corp. (Lexington, KY), PeptoTech (Rocky Hill, NJ), Alpco Diagnostics (Salem, NH), Pierce Biotechnology, Inc. (Rockford, IL), y/o Abazyme (Needham, MA).
- En otros casos, la presencia o nivel de varios marcadores tales como un marcador de fase inflamatoria, un marcador de factor de crecimiento, un marcador de factor de reparación, un marcador antiinflamatorio, un marcador de fase de proliferación o un marcador de serología se detecta usando un inmunoensayo multiplexado, tal como un inmunoensayo reactivo potenciado por enzimas colaborativo (CEER), conocido también como inmunoensayo de proximidad colaborativo (COPIA). CEER se describe en los siguientes documentos de patente, que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad a todos los efectos: documentos WO 2008/036802, WO 2009/012140, WO 2009/108637, WO 2010/132723, WO 2011/008990, WO 2011/050069, WO 2012/088337; WO 2012/119113 y WO 2013/033623.
- Los anticuerpos anti-factor de reparación adecuados útiles para determinar el nivel de un factor de crecimiento seleccionado en una muestra incluyen, sin limitación, un anticuerpo que reconoce (se une a, forma un complejo con, es específico para) una proteína de factor de crecimiento seleccionada, un polipéptido de factor de crecimiento que tiene sustancialmente la misma secuencia de aminoácidos que la proteína de factor de crecimiento seleccionada o un fragmento del mismo tal como un fragmento inmunorreactivo del mismo. Un polipéptido de factor de crecimiento describe generalmente polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos con más de aproximadamente 50 % de identidad, preferentemente más de alrededor de 60 % de identidad, aún más preferentemente más de aproximadamente 70 % de identidad, de preferencia más de aproximadamente 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia de aminoácidos con una proteína de factor de crecimiento, con la identidad de aminoácidos determinada usando un programa de alineación de secuencias tal como CLUSTALW. Anticuerpos adecuados para determinar el nivel de un factor de crecimiento están disponibles de, por ejemplo, Promega (Madison, WI), R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN), Invitrogen (Camarillo, CA), CHEMICON International, Inc. (Temecula, CA), Abcam (Cambridge, MA), Santa Cruz Biotechnology (Santa Cruz, CA), y Dako (Carpinteria, CA).

C. Marcadores de fase inflamatoria

En ciertos aspectos, cualquiera de una diversidad de marcadores de fase inflamatoria, incluyendo pero no limitados a marcadores bioquímicos, marcadores serológicos, marcadores de proteínas y/u otras características clínicas, son útiles en los métodos de la presente invención. En realizaciones particulares, los métodos del presente documento facilitan la predicción de la probabilidad de cicatrización de la mucosa y el monitoreo de la progresión de cicatrización de la mucosa con base en uno o más marcadores de fase inflamatoria. En otras realizaciones, los métodos del presente documento facilitan seleccionar la terapia, optimizar, la terapia, reducir la toxicidad y/o monitorizar la eficacia de tratamiento terapéutico con uno o más agentes terapéuticos tales como biológicos (por ejemplo, fármacos anti-TNF). En realizaciones preferidas, los métodos del presente documento utilizan la determinación de una puntuación de marcadores de fase inflamatoria con base en uno o más (una pluralidad de) marcadores de fase inflamatoria (por ejemplo, solos o en combinación con biomarcadores de otras categorías) para ayudar o asistir en predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa, monitorizar la progresión de cicatrización de la mucosa, predecir curso de enfermedad, seleccionar una terapia con fármacos anti-TNF adecuado, optimizar terapia con fármacos anti-TNF, reducir toxicidad asociada con terapia con fármacos anti-TNF y/o monitorizar la eficacia de tratamiento terapéutico con un fármaco anti-TNF.

Los ejemplos no limitantes de marcadores de fase inflamatoria incluyen citocinas, quimiocinas, proteínas de fase aguda, moléculas de adhesión celular, proteínas S100, marcadores de serología y/u otros marcadores inflamatorios.

Los marcadores de fase inflamatoria que se pueden usar para establecer una puntuación de marcadores incluyen, pero no están limitados a, al menos uno o una pluralidad (por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21, tal como, por ejemplo, un panel o una disposición) de los siguientes marcadores: TNF- α , IL-12p70, IL-1 β , IL-2, IL-6, IL8, SDF-1, GM-CSF, IL-13, IFN- γ , SAA, CRP, ICAM, VCAM, TWEAK, ASCA-A, ASCA-G, Cbir, Fla2, FlaX, OmpC, y combinaciones de los mismos. En realizaciones preferidas, los marcadores de fase inflamatoria incluyen uno o más de GM-CSF, IL-2, VCAM y combinaciones de los mismos.

1. Citocinas

La determinación de la presencia o nivel de al menos una citocina o quimiocina en una muestra es particularmente útil en la presente invención. Según se usa en el presente documento, el término "citocina" incluye cualquiera de una variedad de polipéptidos o proteínas secretados por células inmunes que regulan una gama de funciones del sistema inmunológico y abarcan citocinas pequeñas tales como quimiocinas. El término "citocina" incluye también adipocitocinas, las cuales comprenden un grupo de citocinas secretadas por adipositos que funcionan, por ejemplo, en la regulación del peso corporal, hematopoyesis, angiogénesis, cicatrización de heridas, resistencia a insulina, la respuesta inmune y la respuesta inflamatoria.

En ciertas realizaciones, se determina en una muestra la presencia o nivel de al menos una citocina incluyendo, pero no limitada a, factor estimulador de colonia de macrófagos-granulocitos (GM-CSF), IFN- γ , IL-10, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , un receptor II de factor de necrosis tumoral soluble (sTNF RII), inductor de apoptosis débil relacionado con TNF (TWEAK), osteoprotegerina (OPG), IFN- α , IFN- β , IL-1 α , antagonista del receptor de IL-1 (IL-1ra), IL-4, IL-5, receptor de IL-6 soluble (sIL-6r), IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IL-23 e IL-27.

En ciertas realizaciones distintas, se determina en una muestra la presencia o nivel de al menos una quimiocina tal como, por ejemplo, CXCL1/GRO1/GRO α , CXCL2/GRO2, CXCL3/GRO3, CXCL4/PF-4, CXCL5/ENA-78, CXCL6/GCP-2, CXCL7/NAP-2, CXCL9/MIG, CXCL10/IP-10, CXCL11/I-TAC, CXCL12/SDF-1, CXCL13/BCA-1, CXCL14/BRAK, CXCL15, CXCL16, CXCL17/DMC, CCL1, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1a, CCL4/MIP-10, CCL5/RANTES, CCL6/C10, CCL7/MCP-3, CCL8/MCP-2, CCL9/CCL10, CCL11/Eotaxina, CCL12/MCP-5, CCL13/MCP-4, CCL14/HCC-1, CCL15/MIP-5, CCL16/LEC, CCL17/TARC, CCL18/MIP-4, CCL19/MIP-30, CCL20/MIP-3a, CCL21/SLC, CCL22/MDC, CCL23/MPIF1, CCL24/Eotaxina-2, CCL25/TECK, CCL26/Eotaxina-3, CCL27/CTACK, CCL28/MEC, CL1, CL2, y CX3CL1. En ciertas realizaciones más, se determina en una muestra la presencia o nivel de al menos una adipocitocina que incluye, pero no está limitada a, leptina, adiponectina, resistina, inhibidor-1 de activador de plasminógeno activo o total (PAI-1), visfatina y proteína de unión a retinol 4 (RBP4). De preferencia, se determina la presencia o nivel de SDF-1, GM-CSF, IFN- γ , IL-10, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , sTNF RII, y/u otras citocinas o quimiocinas.

En ciertos casos, la presencia o nivel de un marcador de citocina o quimiocina particular se detecta al nivel de expresión de ARNm con un ensayo tal como, por ejemplo, un ensayo de hibridación o un ensayo a base de amplificación. En ciertos otros casos, la presencia o nivel de una citocina o quimiocina particular se detecta al nivel de expresión de proteínas usando, por ejemplo, un inmunoensayo (por ejemplo, ELISA), un ensayo inmunohistoquímico o una inmunodisposición multiplexada, tal como un Inmunoensayo Reactivo Potenciado por Enzimas Colaborativo (CEER), también conocido como el Inmunoensayo de Proximidad Colaborativo (COPIA). Kits de ELISA adecuados para determinar la presencia o nivel de una citocina o quimiocina de interés en una muestra de suero, plasma, saliva u orina están disponibles de, por ejemplo, R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN), Neogen Corp. (Lexington, KY), Alpco Diagnostics (Salem, NH), Assay Designs, Inc. (Ann Arbor, MI), BD Biosciences Pharmingen (San Diego, Ca), Invitrogen (Camarillo, CA), Calbiochem (San Diego, CA), CHEMICON International,

Inc. (Temecula, CA), Antigenix America Inc. (Huntington Station, NY), QIAGEN Inc. (Valencia, CA), Bio-Rad Laboratories, Inc. (Hercules, CA), y/o Bender MedSystems Inc. (Burlingame, CA).

5 La secuencia de polipéptidos de IL-10 humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NP_000567. La secuencia (de codificación) de ARNm de IL-10 humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_000576. Un experto en la materia apreciará que IL-10 también se conoce como IL1F2 e IL-1beta.

10 La secuencia de polipéptidos de IL-2 humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NP_000577. La secuencia (de codificación) de ARNm de IL-2 humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_000586. Un experto en la materia apreciará que IL-2 también se conoce como TCGF y linfocina.

15 La secuencia de polipéptidos de IL-6 humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NP_000591. La secuencia (de codificación) de ARNm de IL-6 humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_000600. Un experto en la materia apreciará que IL-6 se conoce también como interferón beta-2 (IFNB2), HGF, HSF y BSF2.

20 La secuencia de polipéptidos de IL-8 humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NP_000575. La secuencia (de codificación) de ARNm de IL-8 humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_000584. Un experto en la materia apreciará que IL-8 también se conoce como CXCL8, K60, NAF, GCP1, LECT, LUCT, NAP1, 3-10C, GCP-1, LYNAP, MDNCF, MONAP, NAP-1, SCYB8, TSG-1, AMCF-I y b-ENAP.

25 La secuencia de polipéptidos de GM-CSF humano se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NP_000749. La secuencia (de codificación) de ARNm de GM-CSF humano se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_000758. Un experto en la materia apreciará que GM-CSF se conoce también como factor estimulador de colonia de granulocitos-macrófagos, factor estimulador de colonia 2 (granulocitos-macrófagos), GSF2 y GMCSF.

30 La secuencia de polipéptidos de IFN γ humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NP_000610. La secuencia (de codificación) de ARNm de IFN γ humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_000619. Un experto en la materia apreciará que GM-CSF se conoce también como interferón gama, IFNG, IFG, IFI e IFN gamma.

35 La secuencia de polipéptidos de TNF α humano se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NP_000585. La secuencia (de codificación) de ARNm de TNF α humano se muestra en, por ejemplo, Benbank N.º de registro NM_000594. Un experto en la materia apreciará que TNF α también se conoce como factor de necrosis tumoral, TNF, DIF, TNF-alfa, TNFA y TNFSF2.

40 La secuencia de polipéptidos del inductor de apoptosis débil relacionado con TNF humano (TWEAK) se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NP_003800.1. La secuencia (de codificación) de ARNm de TWEAK humano se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_003809.2. Un experto en la materia apreciará que TWEAK también se conoce como un TNF12, ligando APO3, APO3L, DR3LG y UNQ181/PRO207.

2. Proteínas de fase aguda

45 La determinación de la presencia o nivel de una o más proteínas de fase aguda en una muestra también es útil en la presente invención. Las proteínas de fase aguda son una clase de proteínas cuyas concentraciones en plasma se incrementan (proteínas en fase aguda positivas) o se reducen (proteínas en fase aguda negativas) en respuesta a inflamación. Esta respuesta es llamada la reacción de fase aguda (también llamada respuesta de fase aguda). Ejemplos de proteínas de fase aguda positiva incluyen, pero no están limitadas a proteína C-reactiva (CRP), proteína D dimérica, proteína de unión a manosa, 1-antitripsina alfa, alfa 1-antiquimiotripsina, alfa 2-macroglobulina, fibrinógeno, protrombina, factor VIII, factor de Willebrand, plasminógeno, factores de complemento, ferritina, componente amiloide P sérico, amiloide sérico A (SAA), orosomucoide (glicoproteína de alfa 1-ácido, AGP), ceruloplasmina, haptoglobina y combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitantes de proteínas de fase aguda negativas incluyen albúmina, transferrina, transtiretina, transcortina, proteína de unión a retinol y combinaciones de las mismas. De preferencia, se determina la presencia o nivel de CRP y/o SAA.

55 En ciertos casos, la presencia o nivel de una proteína de fase aguda particular se detecta al nivel de expresión de ARNm con un ensayo tal como, por ejemplo, un ensayo de hibridación o un ensayo a base de amplificación. En ciertos otros casos, la presencia o nivel de una proteína de fase aguda particular se detecta al nivel de expresión de proteínas usando, por ejemplo, un inmunoensayo (por ejemplo, ELISA), un ensayo inmunohistoquímico o una
60 inmunodisposición multiplexada, tal como un inmunoensayo reactivo potenciado por enzimas colaborativo (CEER), conocido también como Inmunoensayo de Proximidad Colaborativa (COPIA). Por ejemplo, un ensayo ELISA colorimétrico de emparejado disponible de Alpco Diagnostics (Salem, NH) se puede usar para determinar el nivel de CRP en una muestra de suero, plasma, orina o heces. Similarmente, un kit de ELISA disponible de Biomeda Corporation (Foster City, CA) se puede usar para detectar niveles de CRP en una muestra. Otros métodos para
65 determinar niveles de CRP en una muestra se describen en, por ejemplo, patentes de EE.UU. Nos. 6,838,250; 6,406,862; 7,439,019 y publicación de patente de EE.UU. N.º 20060019410. Métodos adicionales para determinar

niveles de CRP incluyen, por ejemplo, ensayos de inmunoturbidimetría, ensayo de inmunodifusión rápida y ensayos de aglutinación visual. Los kits de ELISA adecuados para determinar la presencia o nivel de SAA en una muestra tal como una muestra de suero, plasma, saliva, orina o heces están disponibles de, por ejemplo, Antigenix America Inc. (Huntington station, NY), Abazyme (Needham, MA), USCN Life (Missouri City, Tx), y/o U.S. Biological (Swampscott, MA).

La proteína C-reactiva (CRP) es una proteína encontrada en la sangre en respuesta a inflamación (una proteína de fase aguda). La CRP se produce típicamente por el hígado y por células grasas (adipocitos). Es un miembro de la familia pentraxina de proteínas. La secuencia de polipéptidos de CRP humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NP_000558. La secuencia (de codificación de ARNm de CRP humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_000567. Un experto en la materia apreciará que CRP se conoce también como PTX1, MGC88244 y MGC149895.

Las proteínas amiloide sérico A (SAA) son una familia de apolipoproteínas asociadas con lipoproteína de alta densidad (HDL) en plasma. Diferentes isoformas de SAA son expresadas constitutivamente (SAAs constitutivas) a diferentes niveles o en respuesta a estímulos inflamatorios (SAAs de fase aguda). Estas proteínas se producen predominantemente por el hígado. La conservación de estas proteínas a lo largo de invertebrados y vertebrados sugiere que las SAAs juegan un papel altamente esencial en todos los animales. Las proteínas amiloide A sérico de fase aguda (A-SAAs) son secretadas durante la fase aguda de inflamación. La secuencia de polipéptidos de SAA humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NP_000322. La secuencia (de codificación de ARNm de SAA humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_000331. Un experto en la materia apreciará que SAA también se conoce como PIG4, TP53I4, MGC111216 y SAA1.

3. Proteínas de inmunoglobulina

La determinación de la presencia o nivel de una o más moléculas de adhesión celular de la superfamilia de inmunoglobulinas en una muestra también es útil en la presente invención. Según se usa en el presente documento, el término "molécula de adhesión celular de la superfamilia de inmunoglobulinas" (IgSF CAM) incluye cualquiera de una variedad de polipéptidos o proteínas localizados sobre la superficie de una célula que tienen uno o más dominios de doblez tipo inmunoglobulina, y los cuales funcionan en adhesión intercelular y/o transducción de señales. En muchos casos, IgSF CAM son proteínas de transmembrana. Ejemplos no limitantes de IgSF CAM incluyen Moléculas de Adhesión a Células Neuronales (NCAM; por ejemplo, NCAM-120, NCAM-125, NCAM-140, NCAM-145, NCAM-180, NCAM-185, etc.), Moléculas de Adhesión Intercelular (ICAM, por ejemplo, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, ICAM-4, y ICAM-5), Molécula de Adhesión a Células Vasculares-1 (VCaM-1), Molécula de adhesión a Células de Plaquetas-Endoteliales-1 (PECAM-1), Molécula de Adhesión a Células L1 (L1CAM), molécula de adhesión a células con homología a L1CAM (homólogo cercano de L1) (CHL1), lectinas tipo Ig de unión a ácido siálico (SIGLEC; por ejemplo, SIGLEC-1, SigLeC-2, SIGLEC-3, SIGLeC-4, etc.), nectinas (por ejemplo, Nectina-1, Nectina-2, Nectina-3, etc.), y moléculas tipo nectina (por ejemplo, Necl-1, Necl-2, Necl-3, Necl-4 y Necl-5). De preferencia, se determina la presencia o nivel de ICAM-1 y/o VCAM-1.

ICAM-1 (ICAM) es una proteína de adhesión celular de transmembrana que está presente continuamente en bajas concentraciones en las membranas de leucocitos y células endoteliales. Después de la estimulación de citocinas, se incrementan ampliamente las concentraciones. ICAM-1 Puede ser inducida por IL-1 y TNF α y es expresada por el endotelio vascular, macrófagos y linfocitos. En IBD, las citocinas proinflamatorias causan inflamación al sobreregular la expresión de moléculas de adhesión tales como ICAM-1 y VCAM-1. La expresión aumentada de moléculas de adhesión recluta más linfocitos al tejido infectado, dando como resultado inflamación tisular (véase, Goke *et al.*, J., Gastroenterol., 32:480 (1997), y Rijcken *et al.*, Gut, 51:529 (2002)). ICAM-1 Es codificada por el gen de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM1, Entrez GeneID 3383, Genbank N.º de registro NM_000201) y se produce después del procesamiento del polipéptido precursor de molécula de adhesión intercelular 1 (Genbank N.º de registro N.º NP_000192).

VCAM-1 (VCAM) es una proteína de adhesión celular de transmembrana que media la adhesión de linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos a endotelio vascular. La sobreregularación de VCAM-1 en células endoteliales por citocinas se presenta como resultado de transcripción génica aumentada (por ejemplo, en respuesta a factor de necrosis tumoral- α (TNF α) e interleucina-1 (IL-1)). VCAM-1 Es codificada por el gen de molécula de adhesión a células vasculares 1 ((VCAM1, Entrez GeneID: 7412) y se produce después del empalme diferencial del transcripto (Genbank N.º de registro NM_001078 (variante 1) o Nm_080682 (variante 2)), y procesamiento de la isoforma de empalme de polipéptidos precursores (Benbank N.º de registro NP_001069 (isoforma a) o NP_542413 (isoforma b)).

En ciertos casos, la presencia o nivel de una IgSF CAM se detecta al nivel de expresión de ARNm con un ensayo tal como, por ejemplo, un ensayo de hibridación o un ensayo a base de amplificación. En ciertos otros casos, la presencia o nivel de una IgSF CAM se detecta al nivel de expresión de proteínas usando, por ejemplo, un inmunoensayo (por ejemplo, ELISA), un ensayo inmunohistoquímico o una inmunodisposición multiplexada, tal como un Inmunoensayo Colaborativo Reactivo Potenciado por Enzimas (CEER), conocido también como Inmunoensayo de Proximidad Colaborativo (COPIA). Anticuerpos y/o kits de ELISA adecuados para determinar la presencia o nivel de ICAM-1 y/o VCAM-1 en una muestra tal como una muestra de tejido, biopsia, suero, plasma, saliva, orina o heces

están disponibles de, por ejemplo, Invitrogen (Camarillo, CA), Santa Cruz Biotechnology, Inc. (Santa Cruz, CA) y/o Abcam Inc. (Cambridge, MA).

4. Marcadores antiinflamatorios

5 En ciertas realizaciones, una diversidad de marcadores antiinflamatorios son particularmente útiles en los métodos de la presente invención. En realizaciones particulares, los métodos del presente documento utilizan la determinación de una puntuación de marcadores de fase inflamatoria con base en uno o más (una pluralidad de) marcadores antiinflamatorios (por ejemplo, solos o en combinación con biomarcadores de otras categorías) para
10 ayudar o asistir en predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa, monitorizar la progresión de cicatrización de la mucosa, predecir curso de enfermedad, seleccionar una terapia con fármacos anti-TNF adecuada, optimizar una terapia con fármacos anti-TNF, reducir la toxicidad asociada con la terapia con fármacos anti-TNF y/o monitorizar la eficacia del tratamiento terapéutico con un fármaco anti-TNF.

15 En ciertos casos, la presencia o nivel de un marcador antiinflamatorio particular se detecta al nivel de expresión de ARNm con un ensayo tal como, por ejemplo, un ensayo de hibridación o un ensayo a base de amplificación. En ciertos otros casos, la presencia o nivel de un marcador antiinflamatorio particular se detecta al nivel de expresión de proteínas usando, por ejemplo, un inmunoensayo (por ejemplo, ELISA), un ensayo inmunohistoquímico o una inmunodisposición multiplexada, tal como un Inmunoensayo Reactivo Potenciado por Enzimas Colaborativo (CEER),
20 también conocido como el Inmunoensayo de Proximidad Colaborativo (COPIA).

El polipéptido IL-12p70 humano es un heterodímero constituido de dos unidades de proteínas de IL-12: una es 40kDa (IL-12p40) y otra es 35kDa (IL-12p35). Los kits de ELISA adecuados para determinar la presencia o nivel de IL-12p70 en una muestra de suero, plasma, saliva u orina están disponibles de, por ejemplo, Gen-Probe Diacclone SAS (Francia), Abazyme (Needham, Ma), BD Biosciences Pharmingen (San Diego, CA), Cell Sciences (Canton, MA), eBioscience (San Diego, CA), Invitrogen (Camarillo, CA), R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN), y Thermo Scientific Pierce Protein Research Products (Rockford, IL).

5. Marcadores de serología

30 En ciertos aspectos, los métodos de la presente invención utilizan la determinación de una puntuación de marcadores de fase inflamatoria con base en uno o más (una pluralidad de) marcadores inmunes serológicos (por ejemplo, solos o en combinación con biomarcadores de otras categorías) para ayudar o asistir en predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa, monitorizar la progresión de cicatrización de la mucosa, predecir el curso de enfermedad, seleccionar una terapia con fármacos anti-TNF adecuada, optimizar una terapia con fármacos anti-TNF,
35 reducir la toxicidad asociada con la terapia con fármacos anti-TNF y/o monitorizar la eficacia de tratamiento terapéutico con un fármaco anti-TNF.

Los ejemplos no limitantes de marcadores inmunes serológicos adecuados para usarse en la presente invención incluyen anticuerpos anti-neutrófilos, anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*, y/u otros anticuerpos antimicrobianos. La cicatrización de la mucosa también puede dar como resultado una reducción en el título de anticuerpos de anticuerpos contra antígenos bacterianos tales como, por ejemplo, OmpC, flagelinas (cBir-1, Fla-A, Fla-X, etc.), I2 y otros (pANCA, ASCA, etc.).

45 La determinación de los niveles de ASCA (por ejemplo, ASCA-IgA y/o ASCA-IgG) en una muestra es útil en la presente invención. Según se usa en el presente documento, el término "inmunoglobulina A anti-*Saccharomyces cerevisiae*" o "ASCA-IgA" incluye anticuerpos del isotipo de inmunoglobulina A que reaccionan específicamente con *S. cerevisiae*. Similarmente, el término "inmunoglobulina G anti-*Saccharomyces cerevisiae*" o "ASCA-IgG" incluye anticuerpos del isotipo inmunoglobulina G que reaccionan específicamente con *S. cerevisiae*.

50 La determinación de si una muestra es positiva para ASCA-IgA o ASCA-IgG se hace usando un antígeno específico para ASCA. Tal antígeno puede ser cualquier antígeno o mezcla de antígenos que sea aglutinada específicamente por ASCA-IgA y/o ASCA-IgG. Aunque los anticuerpos ASCA fueron inicialmente caracterizados por su capacidad para unirse a *S. cerevisiae*, aquellos de capacidad en la técnica entenderán que un antígeno que sea aglutinado específicamente por ASCA puede ser obtenido a partir de *S. cerevisiae* o a partir de una variedad de otras fuentes siempre y cuando el antígeno sea capaz de unirse específicamente a anticuerpos ASCA. En consecuencia, ejemplos de fuentes de un antígeno específico para ASCA, que se puede usar para determinar los niveles de ASCA-IgA y/o ASCA-IgG en una muestra, incluyen, sin limitación, células de levadura eliminadas enteras tales como células de *Saccharomyces* o *Candida*, manano de pared celular de levadura tal como fosfopéptido manano (PPM);
55 oligosacáridos tales como oligomanósidos; neoglicolípidos; anticuerpos idiotípicos anti-ASCA y similares. Diferentes especies y cepas de levadura, tales como *S. cerevisiae* cepa Su1, Su2, CBS 1315, BM 156, o *Candida albicans* cepa VW32, son adecuadas para usarse como un antígeno específico para ASCA-IgA y/o ASCA-IgG. Antígenos purificados y sintéticos específicos para ASCA también son adecuados para usarse en determinar los niveles de ASCA-IgA y/o ASCA-IgG en una muestra. Ejemplos de antígenos purificados incluyen, sin limitación, antígenos de oligosacáridos purificados tales como oligomanósidos. Ejemplos de antígenos sintéticos incluyen, sin limitación,
65 oligomanósidos sintéticos tales como aquellos descritos en la patente de EE.UU. N.º de publicación 20030105060,

por ejemplo, D-Man 0(1-2) D-Man 0(1-2), D-Man 0(1-2) D-Man-OR, D-Man a(1-2) D-Man a(1-2) D-Man a(1-2) D-Man-OR y D-Man a(1-3) D-Man a(1-2) D-Man a(1-2) D-Man-OR, en el que R es un átomo de hidrógeno, un alquilo de C1 a C20, o un grupo conector marcado opcionalmente.

- 5 Las preparaciones de mananos de pared celular de levadura, por ejemplo, PPM, se pueden usar para determinar los niveles de ASCA-IgA y/o ASCA-IgG en una muestra. Estos antígenos de superficie hidrosolubles pueden prepararse por cualquier técnica de extracción adecuada conocida en la técnica, incluyendo, por ejemplo, por autoclave, o se pueden obtener comercialmente (véase, por ejemplo, Lindberg *et al.*, Gut, 33:909-913 (1992)). La fracción estable en ácido de PPM también es útil en la presente invención (Sendid *et al.* Clin. Diag. Lab. Immunol., 3:219-226 (1996)).
- 10 Un ejemplo de PPM que es útil para determinar los niveles de ASCA en una muestra se deriva de *S. uvarum* cepa ATCC n.º 38926.

- Antígenos de oligosacáridos purificados tales como oligomanósidos también pueden ser útiles para determinar los niveles de ASCA-IgA y/o ASCA-IgG en una muestra. Los antígenos de oligomanósido purificados se convierten preferentemente en neoglicolípidos como los descritos en, por ejemplo, Faille *et al.*, Eur. J. Microbiol. Infect. Dis., 11:438-446 (1992). Un experto en la materia entiende que la reactividad de tal antígeno de oligomanósido con ASCA puede optimizarse al variar la longitud de la cadena manosilo (Frosh *et al.*, Proc Natl. Acad. Sci. USA, 82:1194-1198 (1985)); la configuración anomérica (Fukazawa *et al.*, In "Immunology of Fungal Disease," E. Kurstak (ed.), Marcel Dekker Inc., New York, páginas 37-62 (1989); Nishikawa *et al.*, Microbiol. Immunol., 34:825-840 (1990); Poulain *et al.*, Eur. J. Clin. Microbiol., 23:46-52 (1993); Shibata *et al.*, Arch. Biochem. Biophys., 243:338-348 (1985); Trinel *et al.*, Infect. Immun., 60:3845-3851 (1992)); o la posición del enlace (Kikuchi *et al.*, Planta, 190:525-535 (1993)).

- Los oligomanósidos adecuados para usarse en los métodos de la presente invención incluyen, sin limitación, un oligomanósido que tiene la manotetraosa Man(1-3) Man(1-2) Man(1-2) Man. Tal oligomanósido puede purificarse a partir de PPM como se describe en, por ejemplo, Faille *et al.*, citado arriba. Un ejemplo de neoglicolípido específico para ASCA puede construirse al liberar al oligomanósido de su PPM respectiva y posteriormente acoplar el oligomanósido liberado a 4-hexadecilanilina o similares.

- La determinación de los niveles de anticuerpos anti-OmpC en una muestra también es útil en la presente invención. Según se usa en el presente documento, el término "anticuerpo anti-proteína de membrana exterior C" o "anticuerpo anti-OmpC" incluye anticuerpos dirigidos a una porina de membrana exterior bacteriana como los descritos en, por ejemplo, publicación de patente de PCT N.º WO 01/89361. El término "proteína de membrana exterior C" o "OmpC" se refiere a una porina bacteriana que es inmunorreactiva con un anticuerpo anti-OmpC.

- El nivel de anticuerpo anti-OmpC presente en una muestra de un individuo puede determinarse usando una proteína OmpC o un fragmento de la misma tal como un fragmento inmunorreactivo de la misma. Los antígenos OmpC adecuados útiles para determinar niveles de anticuerpos anti-OmpC en una muestra incluyen, sin limitación, una proteína ImpC, un polipéptido OmpC que tiene sustancialmente la misma secuencia de aminoácidos que la proteína OmpC o un fragmento del mismo tal como un fragmento inmunorreactivo del mismo. Según se usa en el presente documento, un polipéptido OmpC generalmente describe polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos con más de aproximadamente 50 % de identidad, más de alrededor de 60 % de identidad, preferentemente más de aproximadamente 70 % de identidad, aún más preferentemente más de 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia de aminoácidos con una proteína OmpC, con la identidad de aminoácidos siendo determinada usando un programa de alineación de secuencias tal como CLUSTALW. Tales antígenos pueden prepararse, por ejemplo, por purificación a partir de bacterias entéricas tales como *E. coli*, por expresión recombinante de un ácido nucleico tal como Genbank N.º de registro K00541, por medios sintéticos tales como síntesis de péptidos en fase de solución o sólida, o usando despliegue de fagos.

- La determinación de los niveles de anticuerpo anti-flagelina en una muestra también es útil en la presente invención. Según se usa en el presente documento, el término "anticuerpo anti-flagelina" incluye anticuerpos dirigidos a un componente proteínico de flagelos bacterianos como los descritos en, por ejemplo, publicaciones de patente de PCT Nos. WO 03/053220 y WO 07/087576; y patentes de EE.UU. N.º 7.361.733 y 7.868.139. El término "flagelina" se refiere a una proteína de flagelo bacteriano que es inmunorreactiva con un anticuerpo anti-flagelina. Las flagelinas microbianas son proteínas encontradas en flagelo bacteriano que se organizan ellas mismas en un cilindro hueco para formar el filamento.

- El nivel de anticuerpo anti-flagelina presente en una muestra de un individuo puede determinarse usando una proteína de flagelina o un fragmento de la misma tal como un fragmento inmunorreactivo de la misma. Los antígenos de flagelina adecuados útiles para determinar los niveles de anticuerpos anti-flagelina en una muestra incluyen, sin limitación, una proteína flagelina tal como flagelina CBir-1, flagelina X (FlaX), flagelina A, flagelina B, Fla2 (A4-Fla2), FliC, fragmentos de la misma tales como fragmentos inmunorreactivos de la misma, polipéptidos de flagelina que tengan sustancialmente la misma secuencia de aminoácidos que una proteína de flagelina y combinaciones de los mismos. Según se usa en el presente documento, un polipéptido de flagelina describe generalmente polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos con más de aproximadamente 60 % de identidad, preferentemente más de alrededor de 70 % de identidad, más preferentemente más de aproximadamente 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia de aminoácidos con una proteína flagelina de origen natural, con la

identidad de aminoácidos determinada usando un programa de alineación de secuencias tal como CLUSTALW. Estos antígenos de flagelina pueden prepararse, por ejemplo, mediante purificación a partir de bacteria tales como *Helicobacter bilis*, *Helicobacter mustelae*, *Helicobacter pylori*, *Butirivibrio fibrisolvens*; y bacteria encontrada en el ciego, por expresión recombinante de un ácido nucleico que codifique para un antígeno de flagelina, por medios sintéticos tales como síntesis de péptidos en solución o fase sólida, o usando despliegue de fagos.

D. Marcadores de fase de proliferación

En ciertos aspectos, la determinación de la presencia y/o nivel de al menos uno o más marcadores de fase de proliferación (por ejemplo, marcadores de factor de reparación, marcadores antiinflamatorios, anticuerpo anti-TNF α en una muestra es útil en la presente invención. Según se usa en el presente documento, el término "factor de reparación" incluye cualquiera de una variedad de péptidos, polipéptidos o proteínas capaces de estimular la proliferación celular y/o diferenciación celular.

En realizaciones particulares, al menos uno o una pluralidad (por ejemplo, al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24, tal como, por ejemplo, un panel o una disposición) de los siguientes marcadores de factor de reparación pueden detectarse o medirse (por ejemplo, solos o en combinación con biomarcadores de otras categorías) y usarse para formar una puntuación de marcadores de fase de proliferación para ayudar o asistir en predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa, monitorizar la progresión de cicatrización de la mucosa, predecir curso de enfermedad y/o para mejorar la precisión de seleccionar terapia, optimizar terapia, reducir toxicidad y/o monitorizar la eficacia de tratamiento terapéutico para terapia con fármacos anti-TNF: EGF, AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGC, VEGFD, ITF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, TWEAK, y combinaciones de los mismos.

Ejemplos no limitantes de factores de reparación incluyen factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina (HB-EGF), anfirregulina (AREG), betacelulina (BTC), epirregulina (EREG), heregulina y variantes de la misma (HRGa, HRGp1, HRGp2, HRGp3, HRGy), neregulina 1 (NRG1) e isoformas de la misma (por ejemplo, NRG1 tipo I (conocida también como factor de diferenciación neu (NDF), heregulina o actividad inductor de receptor de acetilcolina), NRG1 tipo II (conocida también como factor de crecimiento glial 2 (GGF2)), NRG1 tipo III (conocida también como factor derivado de neuronas sensoriales y motrices (SMDf)), NRG1 tipo IV, NRG1 tipo V, NRG1 tipo VI), neuregulina 2 (NRGF2), neuregulina 3 (NRG3), neuregulina 4 (nRG4), factores de crecimiento endotelial vascular ((VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D), factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, PDGF-D), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF1, FGF2, FGF3, FGF4, FGF5, FGF6, FGF7, FGF8, FGF9, FGF10, FGF11, FGF12, FGF13, FGF14, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, etc.), factor de células madre (SCF), factor de crecimiento por transformación (TGF α , TGF β (TGFB)), endotelina 3 (EDN3), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento de insulina-1 (IGF-1), interleucina 10 (IL-10) y combinaciones de los mismos.

En otras realizaciones, factores de reparación también incluyen factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), tirosina cinasa 1 tipo fms soluble (sFlt1), factor de crecimiento de placenta (PIGF, PLGF o PGF), factor derivado de epitelio de pigmento (PEDF, conocido también como SERPINF1), endotelina-1 (ET-1), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF), proteínas morfogenéticas de hueso (por ejemplo, BMP1-BMP15), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento nervioso (NG), factor de crecimiento nervioso p (P-NGF), factores neurotróficos (por ejemplo, factor neurotrófico derivado de cerebro (BDNF), neurotrofina 3 (NT3), neurotrofina 4 (NT4), etc.), factor de diferenciación de crecimiento 9 (GDF-9), factor estimulador de colonia de granulocitos (G-CSF), miostatina (GDF-8), eritropoyetina (EPO), trombopoyetina (TPO) y combinaciones de los mismos.

La secuencia de polipéptidos de anfirregulina humana (AREG) se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro AAA51781.1. La secuencia (de codificación) de ARNm de AREG humana se muestra en, por ejemplo, Genbank Nos. de registro NM_001657.2 y XM_001125684.3. Un experto en la materia apreciará que AREG también se conoce como AR, factor de crecimiento derivado de células colorrectales, CRDGF, SDGF y AREGB

La secuencia de polipéptidos de epirregulina humana (EREG) se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro BAA22146.1. La secuencia (de codificación) de ARNm de EREG humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_001432.2. Un experto en la materia apreciará que EREG también se conoce como EPR.

La secuencia de polipéptidos de factor de crecimiento tipo EGF de unión a heparina (HB-EGF) humano se muestra en, por ejemplo, NcBI N.º de registro AAA35956.1. La secuencia (de codificación) de ARNm de HB-EGF humano se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_001945.2. Un experto en la materia apreciará que HB-EGF también se conoce como receptor de toxina de difteria, DT-R, HBEGF, DTR, DTS y HEGFL.

La secuencia de polipéptidos de factor de crecimiento de hepatocitos humano (HGF) se muestra en, por ejemplo, ncbi N.º de registro NP_000592.3. La secuencia (de codificación) de ARNm de HGF humana se muestra en, por ejemplo, Genbank Nos. de registro NM_000601.4, NM_001010931.1, NM_001010932.1, NM_001010933.1 y

NM_001010934.1. Un experto en la materia apreciará que HGF también se conoce como factor de dispersión, SF, HPTA y hepatopoyetina-A. Un experto en la materia también apreciará que HGF incluye todas las variantes de isoforma.

- 5 La secuencia de polipéptidos de heregulina p humana (HRGp) se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro ABY70644.1. Un experto en la materia también apreciará que HRGp incluye todas las variantes de isoforma.

La secuencia de polipéptidos de betacelulina humana (BTC) se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro AAB25452.1. La secuencia (de codificación) de ARNm de BTC humana se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_001729.2. Un experto en la materia apreciará que BTC incluye todas las variantes de isoforma.

10 La secuencia de polipéptidos de factor de crecimiento epidérmico (EGF) humano se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro AAI13462.1. La secuencia (de codificación) de ARNm de EGF humano se muestra en, por ejemplo, Genbank Nos. de registro NM_001963.4 y NM_001178131.1. Un experto en la materia apreciará que EGF también se conoce como beta-urogastrona, urogastrona, URG y HOMG4. Un experto en la materia apreciará que EGF incluye todas las variantes de isoforma.

15 La secuencia de polipéptidos de factor de crecimiento por transformación alfa (TGF- α) humano se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro AAA61159.1. La secuencia (de codificación) de ARNm de TGF- α humano se muestra en, por ejemplo, Genbank Nos. de registro NM_003236.3 y NM_001099691.2. Un experto en la materia apreciará que TGF- α incluye todas las variantes de isoforma. Un experto en la materia también apreciará que TNF- α también se conoce como TGFA, TGF tipo EGF, ETGF, y TGF tipo 1.

20 La secuencia de polipéptidos de factor de crecimiento por transformación beta (TGF-p o TGF β) humano se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro AAH00125.1. Un experto en la materia apreciará que TGF-p incluye todas las variantes de isoforma.

25 La secuencia de polipéptidos de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A) humano se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro AAA35789.1. La secuencia (de codificación) de ARNm de VEGF-A humano se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_001025366, NM_001025367, NM_001025368, NM_001025369, NM_001025370, NM_001033746 y NM_03376. Un experto en la materia apreciará que VEGF-A se conoce también como VPF, VEGFA, VEGF y MGC70609. Un experto en la materia también apreciará que VEGF-A incluye todas las variantes de isoforma.

30 La secuencia de polipéptidos de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-B) humano se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro AAH08818.1. La secuencia (de codificación) de ARNm de VEGF-B humano se muestra en, por ejemplo, Genbank Nos. de registro NM_001243733 y NM_003377. Un experto en la materia apreciará que VEGFB, también se conoce como VEGFB, factor relacionado con VEGF y VRF. Un experto en la materia apreciará que VEGF-B incluye todas las variantes de isoforma.

35 La secuencia de polipéptidos de control de crecimiento endotelial vascular (VEGF-C) humano se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro AAH63685.1. La secuencia (de codificación) de ARNm de VEGF-C humano se muestra en Genbank N.º de registro NM_005429. Un experto en la materia apreciará que VEGF-C también se conoce como VEGFC, ligando Flt4, Flt4-L, VRF y proteína relacionada con factor de crecimiento endotelial vascular. Un experto en la materia apreciará que VEGF-C incluye todas las variantes de isoforma.

40 La secuencia de polipéptidos de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-D) humano se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro NP_004460.1. Un experto en la materia apreciará que VEGF-D también se conoce como VEGFD, factor de crecimiento inducido por c-Fos o FIGF. Un experto en la materia apreciará que VEGF-D incluye todas las variantes de isoforma.

45 La secuencia de polipéptidos de la subunidad A del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-A) humano se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro AAI09247.1. Un experto en la materia apreciará que PDGF-A también se conoce como PDGFA, subunidad A de PDGF, PDGF-1, cadena de factor de crecimiento de errores de plaqueta A y polipéptido de factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa. Un experto en la materia apreciará que PdGF-A incluye todas las variantes de isoforma.

50 La secuencia de polipéptidos de la subunidad B de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-B) humano se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro NP_002599.1. Un experto en la materia apreciará que PDGF-B se conoce también como PDGFB, subunidad B de PDGF, PDGF-2, cadena de factor de crecimiento derivado de plaquetas B, proto-oncogen c-Sos, y polipéptido de factor de crecimiento derivado de plaquetas beta. Un experto en la materia apreciará que PDGF-B incluye todas las variantes de isoforma.

55 La secuencia de polipéptidos de la subunidad C del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-C) humano se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro AAK51637.1. Un experto en la materia apreciará que PDGF-C se conocen también como PDGF-C, subunidad C de PDGF, faloteína, factor de crecimiento derivado de médula

espinal, SCDGF y VEGF-E. Un experto en la materia apreciará que PDGF-C incluye todas las variantes de isoforma.

La secuencia de polipéptidos de la subunidad de factor D de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-D) humano se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro AAK51637.1. Un experto en la materia apreciará que PDGF-D se conoce también como PDGF-D, subunidad E de PDGF, factor de crecimiento expresado en iris, factor de crecimiento derivado de médula espinal D, y SCDGF-B. Un experto en la materia apreciará que PDGF-D incluye todas las variantes de isoforma.

La secuencia de polipéptidos de factor de crecimiento de fibroblastos 1 (FGF1) humano se muestra en, por ejemplo, Genbank Nos. de registro NM_000800, NM_00114482, NM_001144934, NM_001144934, NM_001144935, NM_033136 y NM_033137. La secuencia de ARNm (codificación) de FGF1 se muestra en, por ejemplo, FGFA, FGF-1 se conoce también como EGFA, FGF-1, factor de crecimiento de fibroblastos ácidos, aFGF, factor de crecimiento de células endoteliales, ECGF, factor de crecimiento de unión a heparina y HB-EGF1. Un experto en la materia apreciará que FGF1 incluye todas las variantes de isoforma.

La secuencia de polipéptidos de factor de crecimiento de fibroblastos (FGF2) humano se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NP_001997.5. La secuencia (de codificación de ARNm de FGF2 humano se muestran, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_002006.4. Un experto en la materia apreciará que FGF2 se conoce también como FGF bFGF, y FGFB.

La secuencia de polipéptidos de factor de crecimiento de fibroblastos humano (FGF4) se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NP_001998.1. Un experto en la materia apreciará que FGF4 se conoce también como proteína de transformación secretora de heparina 1, HST, HST-1, HSTF-1, factor de crecimiento de unión a heparina 4, HBGF-4 y KS3.

La secuencia de polipéptidos de factor de crecimiento de fibroblastos humano 7 (FGF7) se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro CAG46799.1. La secuencia (de codificación) de ARNm de FGF7 humano se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_002009.3. Un factor de crecimiento apreciará que FGF7 se conoce también como FGF-7, factor de crecimiento de unión a heparina 9, HBGF-7 y factor de crecimiento de queratinocitos.

La secuencia de polipéptidos de factor de crecimiento de fibroblastos 9 (FGF9) humano se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro NM_002010.2. La secuencia (de codificación) de ARNm de FGF9 humano se muestra en, por ejemplo, Genbank N.º de registro NM_002010.2. Un experto en la materia apreciará que FGF9 se conoce también como factor de crecimiento de unión a heparina 9, GAF y HBGF-9.

La secuencia de polipéptidos de factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19) humano se muestra, por ejemplo, NCBI N.º AAQ88669.1. Un experto en la materia apreciará que FGF19 se conoce también como zFGF5. Un experto en la materia apreciará que eFG de 19 incluye todas las variantes de isoforma.

La secuencia de polipéptidos de factor de células madre (SCF) humano se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro AAI26167.1. Un experto en la materia apreciará que PDGF-A también se conoce como ligando kit, ligando c-kit, factor de crecimiento de mastocitos y MGF. Un experto en la materia apreciará que SCF incluye todas las variantes de isoforma.

La secuencia de polipéptidos de interleucina 10 (IL-10) se muestra en, por ejemplo, NCBI N.º de registro AAI04253.1. Un experto en la materia apreciará que IL-10 incluye todas las variantes de isoforma.

E. Niveles de fármacos anti-TNF y niveles de anticuerpos anti-fármaco (ADA)

En algunas realizaciones, el método comprende determinar la presencia y/o nivel de un analito de fármaco en una muestra de paciente (por ejemplo, una muestra de suero de un paciente en terapia con fármacos anti-TNF) para formar una puntuación de marcadores de fase inflamatoria y/o puntuación de marcadores de fase de proliferación. En ciertos casos, las mediciones pueden hacerse en varios puntos de tiempo, por ejemplo, antes, durante y/o después del curso de terapia. En algunas realizaciones, el analito de fármaco es un fármaco anti-TNF (por ejemplo, nivel de anticuerpo terapéutico anti-TNF α libre tal como infliximab) y/o un anticuerpo anti-fármaco (ADA) (por ejemplo, nivel de autoanticuerpo contra el fármaco anti-TNF tal como HACA, HAHA, HAMA y combinaciones de los mismos).

En realizaciones particulares, la presencia y/o nivel de un fármaco anti-TNF y/o ADA se determina con un ensayo de desplazamiento por movilidad homogénea usando cromatografía de exclusión de tamaño. Estos métodos y tecnología relacionada se describen en las publicaciones de PCT Nos. WO 2011/056590, WO 2012/054532, WO 2012/154253 y WO 2013/006810, y en la solicitud provisional de EE.UU. N.º 61/683.681, presentada el 15 de agosto de 2012, cuyas divulgaciones se incorporan por referencia en su totalidad a todos los efectos. Estos métodos son particularmente adecuados para medir la presencia o nivel de inhibidores de TNF α así como de autoanticuerpos (por ejemplo, HACA, HAHA, etc.) que se generen contra ellos.

El método para determinar la presencia o nivel de un fármaco anti-TNF α en una muestra puede comprender: (a) poner en contacto un TNF α marcado con una muestra que tenga un fármaco anti-TNF α para formar un complejo marcado con el fármaco anti-TNF α ; (b) someter el complejo marcado a cromatografía de exclusión de tamaño para separar el complejo marcado de TNF α marcado libre y para detectar una cantidad de complejo marcado y una cantidad del TNF α marcado libre; y (c) comparar la cantidad del complejo marcado y la cantidad del TNF α marcado libre detectado en la etapa (b) con una curva patrón de cantidades conocidas del fármaco anti-TNF α , determinando así la presencia o el nivel del fármaco anti-TNF α .

El método para determinar la presencia o nivel de un autoanticuerpo contra un fármaco anti-TNF α en una muestra puede comprender: (a) poner en contacto un fármaco anti-TNF α marcado con la muestra para formar un complejo marcado con el autoanticuerpo; (b) someter el complejo marcado a cromatografía de exclusión de tamaño para separar el complejo marcado de fármaco anti-TNF α marcado libre y para detectar una cantidad del complejo marcado y una cantidad del fármaco anti-TNF α marcado libre; y (c) comparar la cantidad del complejo marcado y la cantidad del fármaco anti-TNF α marcado libre detectado en la etapa (b) con una curva patrón de cantidades conocidas del autoanticuerpo, determinando así la presencia o nivel del autoanticuerpo.

En ciertas realizaciones, los métodos son especialmente útiles para los siguientes fármacos anti-TNF α : (REMICADE™ (infliximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab) y CIMZIA® (cetrolizumab pegol).

En otras realizaciones, los métodos son especialmente útiles para los siguientes anticuerpos anti-fármaco (ADA): anticuerpo anti-químico humano (HACA), anticuerpo anti-humanizado humano (HAHA) y anticuerpo anti-ratón humano (HAMA).

En algunas realizaciones, el método para detectar un anticuerpo anti-fármaco incluye determinar la presencia o nivel de isotipos de anticuerpo anti-fármaco (ADA) en pacientes positivos a ADA que reciban terapia con fármacos anti-TNF. Ejemplos no limitantes de isotipos de anticuerpo incluyen IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. En ciertos aspectos, la detección de la presencia o nivel de un isotipo de ADA específico o de una combinación particular de isotipos de ADA está asociada con diferentes resultados clínicos.

Ejemplos no limitantes de otros métodos para determinar la presencia y/o nivel de un analito de fármaco (por ejemplo, fármaco anti-TNF y/o anticuerpos anti-fármaco (ADA)) incluyen ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISAs) tales como ELISAs de puenteo. Por ejemplo, el ELISA de infliximab de Matirks Biotek Laboratories detecta infliximab libre en muestras de suero y plasma, y el ELISA de HACA de PeaceHealth Laboratories detecta HACA en muestras de suero.

F. Generación de una puntuación de marcadores

En algunas realizaciones, los métodos para predecir la presencia de cicatrización de la mucosa y/o monitorizar la progresión de cicatrización de la mucosa en un individuo utilizan una puntuación derivada empíricamente (por ejemplo, puntuación de fase inflamatoria y puntuación de fase de proliferación).

Además, los métodos para seleccionar una terapia adecuada, optimizar eficiencia terapéutica y similares, incluyen el uso de una puntuación de marcadores para seleccionar, por ejemplo, una dosis de fármaco, un fármaco adecuado, un curso o longitud de terapia, un régimen de terapia o el mantenimiento de un fármaco o dosis existente. En ciertos aspectos, una puntuación derivada o medida puede usarse para seleccionar un régimen terapéutico adecuado que promueva cicatrización de la mucosa.

En ciertos aspectos, a cada marcador se le asigna un valor con base en la concentración y nivel del marcador en relación con un patrón o un conjunto de patrones. En algunas realizaciones, el valor se selecciona de 0 a 6, por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Por ejemplo, si el nivel de un marcador está debajo del nivel del patrón más bajo, al marcador se le asigna un valor de 0. Si el nivel de un marcador está entre el primer patrón más bajo y el segundo patrón (de bajo a alto), al marcador se le da un valor de 1. Si el nivel de un marcador está entre el segundo patrón y el tercer patrón, al marcador se le da un valor de 2. Si el nivel de un marcador está entre el tercer patrón y el cuarto patrón, al marcador se le da un valor de 3. Si el nivel de un marcador está entre el cuarto patrón y el quinto patrón, al marcador se le da un valor de 4. Si el nivel de un marcador está entre el quinto patrón y el sexto patrón, al marcador se le da un valor de 5. Si el nivel de un marcador está entre el sexto patrón o más, al marcador se le da un valor de 6. En ciertas realizaciones, a cada marcador se le puede asignar un valor seleccionado de 0 a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, o cualquier intervalo en los mismos (por ejemplo, de 1 a 6).

En ciertos aspectos, a cada marcador se le asigna un valor con base en el nivel cuantil del marcador. En algunas realizaciones, el valor se selecciona de 0 a 6, por ejemplo, 0, 1, 2, 3, 4, o 6. Por ejemplo, los valores se dividen en 7 grupos ("un septil") y a los marcadores se les asigna un valor de 0 a 6 con base en su grupo de cuantiles. En ciertas realizaciones, a cada marcador se le puede asignar un valor seleccionado de 0 a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, o cualquier intervalo en los mismos (por ejemplo, de 1 a 6). Por ejemplo, los valores se dividen en 12 grupos y a los marcadores se les asigna un valor de 0 a 11 con base en su grupo de cuantiles.

En algunos aspectos, la concentración o nivel de cada marcador es en relación con el nivel del mismo marcador en una población de pacientes de control, por ejemplo, una población o grupo de pacientes de IBD que no exhiben cicatrización de la mucosa.

5 En algunas realizaciones, la puntuación de marcadores de fase inflamatoria es la suma del valor de cada marcador en el primer conjunto de marcadores, tal como uno o más de TWEAK, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL-2, IL-8, IL-12p70, IL-1 β , GMCSF, IFN γ , IL-6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC, y un anticuerpo anti-fármaco (ADA). En otras realizaciones, el valor de cada marcador en el primer conjunto de marcadores incluye uno o más de GMCSF, IL-2 y VCAM.

10 En algunas realizaciones, la puntuación de marcadores de fase de proliferación es la suma del valor de cada marcador en el segundo conjunto de marcadores, tal como uno o más de AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10, y un anticuerpo anti-TNF α . En otras realizaciones, el valor del marcador en el segundo conjunto de marcadores incluye HGF.

15 En algunas realizaciones, se aplica un algoritmo a la puntuación de marcadores inflamatorios y a la puntuación de marcadores de fase de proliferación. En realizaciones particulares, el algoritmo permite la comparación de la puntuación de marcadores inflamatorios y la puntuación de marcadores de fase de proliferación para formar o generar una puntuación de biomarcadores. Como un ejemplo no limitante, la puntuación de biomarcadores comprende la puntuación de marcadores de fase de proliferación (por ejemplo, suma de los valores de marcadores de fase de proliferación) menos la puntuación de marcadores de fase inflamatoria (por ejemplo, suma de los valores de marcadores de fase inflamatoria).

20 En algunas realizaciones, el algoritmo predice la probabilidad de cicatrización de la mucosa y/o monitoriza la progresión de cicatrización de la mucosa independientemente de factores de confusión clínicos. Por ejemplo, uno o más factores de confusión clínicos, por ejemplo, edad de diagnóstico, edad de última muestra, ubicación de la enfermedad, implicación anal, tabaquismo y cirugía no contribuye al algoritmo para determinar la probabilidad de cicatrización de la mucosa.

30 En algunas realizaciones, el algoritmo predice la probabilidad de cicatrización de la mucosa y/o monitorizar la progresión de cicatrización de la mucosa con uno o más marcadores de serología, por ejemplo, ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX y OmpC, que se usan para formar la puntuación de marcadores de fase inflamatoria. El algoritmo sigue siendo predictivo con la exclusión de uno o más marcadores de serología, por ejemplo, ASCA-A, ASCA-G, CBir1, Fla2, FlaX, y OmpC.

35 En algunas realizaciones, la puntuación de biomarcadores del sujeto se compara con la puntuación de biomarcadores de una población de pacientes de control, tal como una población en la que los pacientes no han sufrido la fase inflamatoria de cicatrización de la mucosa, la fase de proliferación de cicatrización de la mucosa, una progresión de cicatrización de la mucosa, mejoría incompleta de cicatrización de la mucosa y/o mejoría completa de cicatrización de la mucosa. Por ejemplo, si la puntuación de biomarcadores de un sujeto es más alta que la puntuación de biomarcadores de una población de pacientes sin cicatrización de la mucosa, entonces el sujeto tiene una probabilidad aumentada de tener mejoría completa de cicatrización de la mucosa sin recaída. Si la biopuntuación de biomarcadores del sujeto es más baja que la puntuación de biomarcadores de una población de pacientes sin cicatrización de la mucosa, entonces el sujeto tiene una probabilidad reducida de tener mejoría completa de cicatrización de la mucosa sin recaída, indicando así la necesidad de seleccionar una terapia adecuada (por ejemplo, un incremento en la dosis de terapia anti-TNF α , cirugía, terapia de combinación y similares) para tratamiento efectivo.

50 **G. Algoritmos estadísticos para cicatrización de la mucosa**

En ciertos aspectos, la presente invención proporciona un análisis a base de algoritmo que incorpora la puntuación de marcadores de fase inflamatoria y la puntuación de marcadores de fase de proliferación para mejorar la sensibilidad, especificidad y/o precisión de predecir y/o monitorizar cicatrización de la mucosa, seleccionar terapia, optimizar terapia, reducir toxicidad y/o monitorizar la eficacia de tratamiento terapéutico para una terapia con fármacos anti-TNF α .

60 En algunos aspectos, la presente invención proporciona métodos para identificar la fase de cicatrización de la mucosa, monitorizar la cicatrización de la mucosa, predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa y/o seleccionar un régimen terapéutico para un sujeto al aplicar un algoritmo estadístico a una puntuación de marcadores de fase de proliferación y una puntuación de marcadores de fase inflamatoria para genera una medición de cicatrización de la mucosa.

65 La frase "análisis estadístico" o "algoritmo estadístico" o "proceso estadístico" incluye cualquiera de una variedad de métodos y modelos estadísticos usados para determinar relaciones entre variables. En la presente invención, las variables son la presencia y/o nivel de al menos un marcador de interés. Cualquier número de marcadores puede

5 analizarse usando un análisis estadístico descrito en el presente documento. Por ejemplo, la presencia o nivel de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 o más marcadores pueden incluirse en un análisis estadístico. En una realización, se usa regresión logística. En otra realización, se usa regresión lineal. En otra realización más, se usa regresión de últimos cuadrados ordinaria o regresión logística incondicional.

10 En algunas realizaciones, los análisis estadísticos de la presente invención comprenden una medición de cuartiles de uno o más marcadores, por ejemplo, dentro de una población dada, como una variable. Los cuartiles son un conjunto de “puntos de corte” que dividen una muestra de datos en grupos que contienen (en la medida de lo posible) números iguales de observaciones. Por ejemplo, los cuartiles son valores que dividen una muestra de datos en cuatro grupos que contienen (en la medida de lo posible) números iguales de observaciones. El cuartil más bajo es el valor de datos un cuarto arriba a través del conjunto de datos ordenados; el cuartil superior es el valor de datos un cuarto hacia abajo a través del conjunto de datos ordenados. Los quintiles son valores que dividen una muestra de datos en cinco grupos que contienen (en la medida de lo posible) números iguales de observaciones. La presente invención también puede incluir el uso de intervalos porcentuales de niveles de marcadores (por ejemplo, terciles, cuartiles, quintiles, etc.), o sus índices acumulativos (por ejemplo, sumas de cuartiles de niveles de marcadores para obtener puntuaciones de suma de cuartiles (QSS), etc.) como variables en los análisis estadísticos (al igual que con las variables continuas).

20 En algunas realizaciones, los análisis estadísticos de la presente invención comprenden uno o más sistemas clasificadores estadísticos de aprendizaje. Según se usa en el presente documento, el término “sistema clasificador estadístico de aprendizaje” incluye una técnica algorítmica de aprendizaje por máquina capaz de adaptarse a conjuntos de datos complejos (por ejemplo, panel de marcadores de interés) y tomar decisiones con base en tales conjuntos de datos. En algunas realizaciones, se usa un solo sistema clasificador estadístico de aprendizaje tal como un árbol de decisión/clasificación (por ejemplo, bosque aleatorio (RF) o árbol de clasificación y regresión (C&RT)). En otras realizaciones, se usa una combinación de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o más sistemas clasificadores estadísticos de aprendizaje, de preferencia en tándem. Ejemplos de sistemas clasificadores estadísticos de aprendizaje incluyen, pero no están limitados a, aquellos que usan aprendizaje inductivo (por ejemplo, árboles de decisión/clasificación tales como bosques aleatorios, árboles de clasificación y regresión (C&RT), árboles potenciados, etc.), Probablemente Aproximadamente Correcto (PAC), aprendizaje conexionista (por ejemplo, redes neurales (NN), redes neurales artificiales (ANN), redes neuro difusas (NFN), estructuras de red, el Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox (CPHM), perceptrones tales como perceptrones de capas múltiples, redes de alimentación hacia delante de capas múltiples, aplicación de redes neurales, aprendizaje bayesiano en redes de creencia, etc.), aprendizaje de refuerzo (por ejemplo, aprendizaje pasivo en un ambiente conocido tal como aprendizaje naive, aprendizaje dinámico adaptivo y aprendizaje de diferencia temporal, aprendizaje pasivo en un ambiente desconocido, aprendizaje activo en un ambiente desconocido, funciones de valor de acción de aprendizaje, aplicaciones de aprendizaje de refuerzo, etc.), y algoritmos genéticos y programación evolutiva. Otros sistemas clasificadores estadísticos de aprendizaje incluyen máquinas de vectores de soporte (por ejemplo, métodos Kernel), interpolaciones de regresión adaptiva multivariada (MaRs), algoritmos de Levenberg-Marquardt, algoritmos de Gauss-Newton, mezclas de gaussianos, algoritmos descendentes por gradiente y cuantificación de vectores de aprendizaje (LVQ).

45 Los bosques aleatorios son sistemas clasificadores estadísticos de aprendizaje que se construyen usando un algoritmo desarrollado por Leo Breiman y Adele Cutler. Los bosques aleatorios usan un gran número de árboles de decisión individuales y deciden la clase al seleccionar el modo (que ocurre más frecuentemente) de las clases según se determina por los árboles individuales. El análisis de bosque aleatorio puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando el software RandomForest disponible de Salford Systems (San Diego, CA). Véase, por ejemplo, Breiman, Machine Learning, 45:5-32 (2001); y http://stat-www.berkeley.edu/users/breiman/RandomForests/cc_home.htm, para una descripción de bosques aleatorios.

50 Los árboles de clasificación y regresión representan una alternativa intensa en computadora para ajustar modelos de regresión clásica y se usan típicamente para determinar el mejor modelo posible para una respuesta categórica o continua de interés con base en uno o más predictores. El análisis de árboles de clasificación y regresión se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando el software C&RT disponible de Salford Systems o el software de análisis de datos Statistica disponible de StatSoft, Inc. (Tulsa, OK). Una descripción de árboles de clasificación y regresión se encuentra, por ejemplo, en Breiman *et al.* “Classification and Regression Trees”, Chapman y Hall, Nueva York (1984); y Steinberg *et al.*, “CART: Tree-Structured Non-Parametric Data Analysis”, Salford Systems, San Diego, (1995).

60 Las redes neurales son grupos interconectados de neuronas artificiales que usan un modelo matemático o computacional para procesamiento de información con base en un enfoque conexionista para computación. Típicamente, las redes neurales son sistemas adaptivos que cambian su estructura con base en información externa o interna que fluye a través de la red. Ejemplos específicos de redes neurales incluyen redes neurales de alimentación hacia adelante tales como perceptrones, perceptrones de capa única, perceptrones de capas múltiples, redes de retropropagación, redes ADALINE, redes MADALINE, redes Learnmatrix, redes de función base radial (RBF) y mapas de auto-organización o redes de auto-organización de Kohonen; redes neurales recurrentes tales como redes recurrentes simples y redes de Hopfield; redes neurales estocásticas tales como máquinas de

Boltzmann; redes neurales modulares tales como comité de máquinas y redes neurales asociativas; y otros tipos de redes tales como redes neurales instantáneamente entrenadas, redes neurales de integración y disparo, redes neurales dinámicas y redes neurales en cascada. El análisis de redes neurales puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando el software de análisis de datos Statistica disponible de StatSoft, Inc. Véase, por ejemplo, Freeman *et al.*, In "Neural Networks: Algorithms, Applications y Programming Techniques," Addison-Wesley Publishing Company (1991); Zadeh, *Information y Control*, 8:338-353 (1965); Zadeh, "IEE Trans. on Systems, Man y Cybernetics," 3:28-44 (1973); Gersho *et al.*, In "Vector Quantization y Signal Compression," Kluwer Academic Publishers, Boston, Dordrecht, Londres (1992); y Hassoun, "Fundamentals of Artificial Neural Networks," MIT Press, Cambridge, Massachusetts, Londres (1995), para una descripción de redes neurales.

Las máquinas de vectores de soporte son un conjunto de técnicas de aprendizaje supervisadas usadas para clasificación y regresión y se describen, por ejemplo, en Cristianini *et al.*, "An Introduction to Support Vector Machines y Other Kernel-Based Learning Methods," Cambridge University Press (2000). El análisis de máquinas de vectores de soporte se puede llevar a cabo, por ejemplo, usando el software SVM^{light} desarrollado por Thorsten Joachims (Cornell University) o usando el software LIBSVM desarrollado por Chih-Chung Chang y Chih-Jen Lin (Universidad Nacional de Taiwán).

Los diferentes métodos y modelos estadísticos descritos en el presente documento pueden ser entrenados y probados usando una cohorte de muestras (por ejemplo, muestras serológicas) de individuos sanos o sin IBD y de pacientes con una enfermedad o trastorno mediado por TNF α tal como, por ejemplo, IBD (por ejemplo, CD y/o UC). Por ejemplo, muestras de pacientes diagnosticados por un médico, de preferencia por un gastroenterólogo, como teniendo IBD o un subtipo clínico del mismo usando una biopsia, colonoscopia o un inmunoensayo como el descrito en, por ejemplo, patente de EE.UU. N.º 6.218.129, son adecuadas para usarse en el entrenamiento y prueba de los métodos y modelos estadísticos de la presente invención. Las muestras de pacientes diagnosticados con IBD también se pueden estratificar en enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa usando un inmunoensayo como el descrito en, por ejemplo, patentes de EE.UU. Nos. 5.750.355 y 5.830.675. Muestras de individuos sanos pueden incluir aquellas que no fueron identificadas como muestras de IBD. Un experto en la materia conocerá técnicas y criterios de diagnóstico adicionales para obtener una cohorte de muestras de pacientes que se pueden usar en el entrenamiento y prueba de métodos y modelos estadísticos de la presente invención.

H. Predicción de la respuesta terapéutica/eficacia terapéutica

La presente invención proporciona métodos no invasivos para predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa y/o monitorizar la cicatrización de la mucosa en pacientes, tales como pacientes que reciben terapia anti-TNF. Además, la presente invención proporciona métodos para predecir respuesta terapéutica, riesgo de recaída y riesgo de cirugía en pacientes con IBD (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) con base en la progresión de cicatrización de la mucosa en el sujeto. En particular, los métodos de la presente invención encuentran utilidad para seleccionar una terapia anti-TNF α adecuada para tratamiento continuo, para determinar cuándo o cómo ajustar o modificar (por ejemplo, incrementar o reducir) la dosis subsecuente de un fármaco anti-TNF α para optimizar eficacia terapéutica y/o para reducir toxicidad, para determinar cuándo o cómo combinar un fármaco anti-TNF α (por ejemplo, a una dosis inicial, aumentada, reducida o igual) con uno o más agentes inmunosupresores tales como metotrexato (MTX) o azatioprina (AZA), y/o para determinar cuándo o cómo cambiará el curso de terapia actual (por ejemplo, cambiar a un fármaco anti-TNF α diferente o a un fármaco que se dirija a un mecanismo diferente). La presente invención también proporciona métodos para seleccionar una terapia adecuada para pacientes diagnosticados con IBD, en donde la terapia promueve cicatrización de la mucosa (por ejemplo, mejoría completa de cicatrización de la mucosa sin recaída).

En algunas realizaciones, seleccionar una terapia adecuada comprende mantener, incrementar o reducir una dosis subsecuente del curso de terapia para el sujeto. En otras realizaciones, el método comprende además determinar un curso de terapia diferente para el sujeto. En ciertos casos, el curso de terapia diferente comprende tratamiento con un anticuerpo anti-TNF α diferente. En otros casos, el curso de terapia diferente comprende el curso actual de terapia junto con otro agente terapéutico, tal como, pero no limitado a, un agente inmunosupresor, un corticosteroide, un fármaco que se dirige a un mecanismo diferente, terapia de nutrición y combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, seleccionar una terapia adecuada comprende seleccionar una terapia adecuada para tratamiento inicial. En algunos casos, la terapia comprende una terapia con anticuerpos anti-TNF α .

En ciertas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse como confirmación de que un nuevo fármaco o terapéutico propuesto es igual que o es suficientemente o sustancialmente similar a un producto de fármaco aprobado, de tal manera que el nuevo fármaco o terapéutico propuesto puede usarse como un terapéutico "biosimilar". Por ejemplo, si el nuevo fármaco propuesto tiene solo un perfil de actividad de enfermedad ligeramente diferente en comparación con el producto farmacéutico de marca, esto sería aparente usando los métodos descritos en el presente documento. Si el nuevo fármaco propuesto tiene un perfil de actividad de enfermedad significativamente diferente en comparación con el producto farmacéutico de marca, entonces el nuevo fármaco no sería biosimilar. Adecuadamente, los métodos descritos en el presente documento pueden usarse en pruebas clínicas de grupos fármacos propuestos para evaluar el valor terapéutico efectivo del fármaco.

En algunas realizaciones, seleccionar una terapia adecuada comprende mantener, incrementar o reducir una dosis subsecuente del curso de terapia para el sujeto. En otras realizaciones, el método comprende además determinar un curso de terapia diferente para el sujeto. En ciertos casos, el curso de terapia diferente comprende tratamiento con un anticuerpo anti-TNF α diferente. En otros casos, el curso de terapia diferente comprende el curso de terapia actual junto con otro agente terapéutico, tal como, pero no limitado a, un agente inmunosupresor, un corticosteroide, un fármaco que se dirige a un mecanismo diferente, terapia de nutrición y combinaciones de los mismos).

En consecuencia, en algunos aspectos, los métodos de la invención proporcionan información útil para guiar decisiones de tratamiento para pacientes que reciban o estén a punto de recibir terapia con fármacos anti-TNF α , por ejemplo, al seleccionar una terapia anti-TNF α adecuada para tratamiento inicial, al determinar cuándo o cómo ajustar o modificar (por ejemplo, incrementar o reducir) la dosis subsecuente de un fármaco anti-TNF α , al determinar cuándo o cómo combinar un fármaco anti-TNF α (por ejemplo, a una dosis inicial, aumentada, reducida o igual) con uno o más agentes inmunosupresores tales como metotrexato (MTX) o azatioprina (AZA), y/o al determinar cuándo o cómo cambiar el curso de terapia actual (por ejemplo, cambiar a un fármaco anti-TNF diferente o a un fármaco que se dirige a un mecanismo diferente tal como un anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de IL-6, molécula anti-integrina (por ejemplo, Tysabri, vedaluzamab), inhibidor de JAK-2 e inhibidor de tirosina cinasa, o a una terapia de nutrición (por ejemplo, dieta de carbohidratos especial)).

En otras realizaciones, los métodos de la presente invención se pueden usar para predecir la sensibilidad a un inhibidor de TNF α , especialmente a un anticuerpo anti-TNF α en un sujeto que tenga un trastorno autoinmune (por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y similares). En este método, al ensayar al sujeto para la dosis correcta o terapéutica de anticuerpo anti-TNF α , es decir, el nivel de concentración terapéutico, es posible predecir si el individuo responderá a la terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona métodos para monitorizar IBD (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) en un sujeto que tenga el trastorno de IBD, en donde el método comprende ensayar al sujeto para la dosis correcta o terapéutica de anticuerpo anti-TNF α , es decir, el nivel de concentración terapéutico con el tiempo. De esta manera, es posible predecir si el individuo responderá a la terapia durante el periodo de tiempo dado.

Una vez que el diagnóstico o pronóstico de un sujeto que recibe terapia con fármacos anti-TNF α ha sido determinado o la probabilidad de respuesta a un fármaco anti-TNF α ha sido predicha en un sujeto diagnosticado con una enfermedad en la cual TNF α ya ha estado implicado en la fisiopatología, incluyendo, pero no limitada a, IBD (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), choque, sepsis, infecciones, enfermedades autoinmunes, RA, rechazo de trasplante y enfermedad de injerto contra anfitrión, de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento, la presente invención puede comprender además recomendar un curso de terapia con base en el diagnóstico, pronóstico o predicción. En ciertos casos, la presente invención puede comprender además administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un fármaco anti-TNF α útil para tratar uno o más síntomas asociados con la enfermedad o trastorno mediado por TNF. Para aplicaciones terapéuticas, el fármaco anti-TNF puede administrarse solo o ser co-administrado en combinación con uno o más fármacos anti-TNF adicionales y/o uno o más fármacos que reducen efectos secundarios asociados con el fármaco anti-TNF (por ejemplo, un agente inmunosupresor). Así, la presente invención hace posible adecuadamente que un médico practique "medicina personalizada" al guiar decisiones de tratamiento e informar sobre selección y optimización de terapias para fármacos anti-TNF α de tal manera que el fármaco correcto se le dé al paciente adecuado en el momento correcto.

El entendimiento del curso clínico de la enfermedad hace posible a los médicos tomar mejores decisiones de tratamiento informadas para sus pacientes con enfermedades inflamatorias (por ejemplo, IBD (por ejemplo, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), artritis reumatoide (RA), otras) y ayuda a dirigir el desarrollo de nuevos fármacos. Los biomarcadores descritos en el presente documento son capaces de detectar fases de cicatrización de la mucosa y monitorizar el efecto de tratamiento; y tienen un valor predictivo hacia cicatrización o recurrencia de la enfermedad. La presente invención es particularmente adecuada porque proporciona indicadores de las fases de cicatrización de la mucosa y hace posible una predicción de la mejoría de las mucosas en pacientes. Además, la puntuación de fase inflamatoria y la puntuación de fase de proliferación de la presente invención tienen enormes implicaciones para el manejo de pacientes, así como la toma de decisiones terapéuticas, y ayudan o asisten en dirigir la terapia adecuada a pacientes quienes muy probablemente se beneficiarán de ésta y evitar el gasto y toxicidad potencial de terapia de mantenimiento crónica en aquellos quienes tienen un bajo riesgo de recurrencia.

V. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para efectos ilustrativos, y no se intenta que limiten la invención de ninguna manera. Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden ser cambiados o modificados para producir esencialmente los mismos resultados.

65 **Ejemplo 1. Análisis por marcadores y análisis de cicatrización de la mucosa en pacientes individuales**

Este ejemplo ilustra que las fases de cicatrización de la mucosa (por ejemplo, fase inflamatoria, fase de proliferación y fase de remodelación) en un paciente de IBD están asociadas con los niveles de varios marcadores inflamatorios y marcadores de reparación (MR). En el presente documento se describe un análisis de biomarcadores de pacientes de IBD que mostraron ya sea cicatrización completa o ninguna cicatrización.

5 En este estudio se obtuvieron muestras de suero de 197 pacientes de IBD con puntuaciones endoscópicas repetidas. Al menos una muestra de cada paciente estuvo disponible para evaluación. Ciento treinta y un pacientes tuvieron más de una muestra disponible para prueba y 49 sujetos tuvieron más de dos muestras. En total, se analizaron 386 muestras.

10 La endoscopia sigue siendo el método patrón para determinar el estado clínico de pacientes con IBD. Se usa para evaluar cambios en mucosas (por ejemplo, mejoras) y para determinar si un paciente exhibe mejoría completa. Desafortunadamente, algunos pacientes con una puntuación endoscópica de mejoría completa pueden recaer (figura 2A). Esto sugiere que la puntuación endoscópica no proporciona una evaluación adecuada de la cicatrización de la mucosa en pacientes de IBD. En un aspecto, este estudio investigó si la cicatrización de la mucosa y sus tres fases (por ejemplo, inflamatoria, proliferación y remodelación) se pueden detectar en muestras de suero de pacientes de IBD. Se analizaron dos poblaciones distintas: pacientes que mostraron cicatrización completa (figura 3A); y pacientes que nunca cicatrizaron (figura 3B).

20 Para investigar más las diferencias entre las fases de cicatrización de la mucosa, perfiles de biomarcadores se compararon entre dos poblaciones de pacientes. En particular, 45 marcadores fueron medidos usando 22 factores de reparación (por ejemplo, 7 ligandos HER, 14 ligandos de angiogénesis y 1 ligando de hematopoyesis), 15 marcadores inflamatorios (por ejemplo, 13 marcadores pro-inflamatorios y 2 marcadores antiinflamatorios), 6 marcadores serológicos, infliximab (IFX) y anticuerpos anti-infliximab (ATI).

25 Los marcadores EGF, AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, TGFA, FGF1, FGF2, FGF, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, y TWEAK fueron medidos por CEER. Los niveles de IFX y ATI fueron medidos por HMSA. IL10, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL2, IL8, IL12p70, IL1B, GMCSF, IFNgama, IL6, TNF alfa se midieron por disposición ELISA (por ejemplo, el kit de ensayo Meso Scale Discovery). Y, los marcadores ASCAA, ASCAG, CBirl, Fla2, FLAX, OmpC fueron medidos por ELISA (por ejemplo, prueba de diagnóstico sgi Prometheus IBD).

30 Se analizaron 59 muestras de pacientes que cicatrizaron y nunca recayeron. Cincuenta y dos muestras fueron de pacientes que nunca cicatrizaron. Las muestras usadas en el estudio fueron obtenidas dentro de 3 años antes y no más de 30 días después de la última endoscopia del paciente.

35 La figura 4 muestran la distribución de los marcadores en pacientes que nunca cicatrizaron (barra izquierda en cada gráfica) y aquellos que tuvieron cicatrización completa (barra derecha en cada gráfica).

40 Se llevó a cabo la regresión logística del análisis por marcadores para determinar si un marcador particular estaba asociado con un resultado clínico. Se hicieron ajustes para varias variables clínicas tales como, ubicación de enfermedad, implicación anal en la enfermedad, edad del paciente en el momento de la toma de muestras, edad en el diagnóstico, tabaquismo y cirugía. Las asociaciones de GM-CSF, IL2, VCAM y HGF con el resultado clínico fueron significativas (figura 5). Estos marcadores estuvieron asociados significativamente con cicatrización de la mucosa después del control de las variables clínicas relacionadas con severidad. Valores más bajos de los marcadores fueron predictivos de cicatrización de la mucosa. El valor de cada marcador en una muestra de pacientes fue relacionado con el nivel del mismo marcador en pacientes con enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) pero sin cicatrización de la mucosa.

45 50 Para elucidar más la asociación de marcadores con cicatrización de la mucosa, se emplea una estrategia de análisis de pacientes individuales (véanse las figuras 6A, 6B). Cuatro individuos cicatrizados "verdaderos" (Pacientes n.º 1-4) fueron comparados con 4 individuos no cicatrizados (Pacientes n.º 5-8). Los individuos cicatrizados "verdaderos" fueron seleccionados de acuerdo con los siguientes criterios: 1) tenían baja o inflamación cada vez más baja durante el tiempo y 2) tenían muestras caracterizadas como siendo de un alcance de "sin mejoría" seguidos por dos alcances de "mejoría completa". Los individuos que no cicatrizaron fueron seleccionados de acuerdo con los siguientes criterios: 1) tenían muestras emparejadas con tres puntuaciones de "sin mejoría" y 2) tenían una longitud de tiempo entre el primero y segundo eventos similar a la de los individuos cicatrizados "verdaderos".

55 60 Las figuras 7A-F muestran datos representativos de los individuos en el estudio. Cada cuadro representa un paciente. La línea superior muestra los datos clínicos (por ejemplo, estado ATI e IFX) y las gráficas en el fondo muestran los datos de marcadores, por ejemplo, datos de VCAM, ICAM, SAA, CRP, IL2 e IL8. Los valores de marcadores fueron escalados al valor no atípico más alto para cada marcador. Las gráficas se usan para determinar si el valor de marcador está aumentando o reduciendo con el tiempo (por ejemplo, años desde el diagnóstico (ADD)).

65 Los Pacientes n.º 1-4 mostraron inflamación cada vez más baja o baja con el tiempo, indicando que esos pacientes

eran más probables de ser cicatrizados (figuras 7A-D). Los pacientes A y B (figuras 7E y 7F) fueron determinados como completamente cicatrizados por puntuación endoscópica, pero estos pacientes mostraron inflamación cada vez más alta en el análisis de marcadores. El estudio reveló que los pacientes A y B no habían cicatrizado completamente y podrían estar en la fase inflamatoria de cicatrización de la mucosa (figura 7).

5 Las figuras 8-9 muestran el perfil de marcadores para el Paciente n.º 1. Factores de reparación (por ejemplo, ligandos HER y FGFs) (figuras 8A-D) y marcadores serológicos (figuras 9A-D) se aumentaron con el tiempo. TWEAK Formó un pico cuando el Paciente n.º 1 fue negativo para ATI y negativo para IFX en el punto de tiempo 2 (t2). El paciente fue ATI-, IFX+ en el punto de tiempo 1 (t1) y punto de tiempo 3 (t3). Los datos demuestran que el paciente
10 esté probablemente en la fase de cicatrización de proliferación.

15 Las figuras 10-11 muestran el perfil de marcadores para el Paciente n.º 2. Los factores de reparación (figura 10A-D) y marcadores serológicos se aumentaron con el tiempo al reducirse los marcadores inflamatorios (figuras 11A-D). El Paciente n.º 2 fue ATI- en t1 y ATI-, IFX+ en t2 y t3. Los resultados indicaron que el paciente no sanó completamente y está probablemente en la fase de proliferación de la cicatrización de la mucosa.

20 El perfil de marcadores para el Paciente n.º 3 se muestra en las figuras 12-13. Los factores de reparación (figuras 12A-D) y marcadores serológicos se aumentaron con el tiempo al reducirse los marcadores inflamatorios (figuras 13A-D). El Paciente n.º 3 fue ATI- en t1 y t2, y progresó a ATI-, IFX+ en t3. Al igual que con los Pacientes n.º 1 y 2, este paciente está probablemente en la fase de proliferación de cicatrización de la mucosa y no se le debe considerar como completamente cicatrizado.

25 Las figuras 14-15 muestran el perfil de marcadores para el Paciente n.º 4. En comparación con el perfil de Paciente n.º 3, los factores de reparación (figuras 14A-D) marcadores serológicos y marcadores inflamatorios (figuras 15A-D) fueron más bajos para el Paciente n.º 4, indicando que este paciente está más cerca de ser completamente cicatrizado. El Paciente n.º 4 fue ATI- en t1, y progresó a ATI-, IFX+ en t2 y t3.

30 Las figuras 16-17 muestran el perfil de marcadores para el Paciente n.º 5. Los factores de reparación, marcadores serológicos (figuras 16A-D) y marcadores inflamatorios (figuras 17A-D) se aumentaron o permanecieron altos con el tiempo. Por ejemplo, IL8 y TWEAK fueron aún altos cuando los factores de reparación y los marcadores de flagelina (por ejemplo, CBir1, Fla2 y FLAX) eran altos. En t1, el Paciente n.º 5 fue ATI- y ATI-, IFX- en t2. Para t3, el paciente era ATI-, IFX+.

35 Las figuras 18-19 muestran el perfil de marcadores para el Paciente n.º 6. Los factores de reparación no se aumentaron (figuras 18A-D), pero algunos de los marcadores inflamatorios y marcadores serológicos serán altos (figuras 19 A-D). Para el momento en que se obtuvo la segunda muestra, el paciente desarrolló ATI y niveles elevados de TNF α (figura 18).

40 Las figuras 20-21 muestran el perfil de marcadores para el Paciente n.º 7. Varios factores de reparación (por ejemplo, AREG, HBEGF, TGFA y PDGFB) son altos en las primeras dos muestras del paciente, pero estos marcadores se redujeron en el tercer punto de tiempo (figuras 20A-D). Cuando los marcadores de inflamación IL1 β e IL2 se aumentaron. Los niveles de OmpC fueron muy altos en todas las muestras probadas (figuras 21A-D). El paciente fue ATI- en todos los puntos de tiempo.

45 Las figuras 22-23 muestran el perfil de marcadores para el Paciente n.º 8. En este paciente, los factores de reparación fueron altos en todo momento (figuras 22A-D), mientras que algunos marcadores de inflamación y marcadores serológicos fueron siempre altos (figuras 23A-D). El Paciente n.º 8 fue ATI- en t1, ATI-, IFX+ en t2 y ATI-, IFX+ en t3.

50 El análisis de comparación de pacientes individuales demostró que incluso cuando el análisis endoscópico reportó mejoría completa, algunos pacientes expresaban altos niveles de factores de reparación y baja inflamación. Los resultados indican que estos pacientes aún estaban en la fase de proliferación de cicatrización de la mucosa. Más aún, los pacientes con altos niveles de factores de reparación y altos niveles de marcadores inflamatorios fueron determinados como no completamente cicatrizados.

55 Los datos ilustran que la expresión de marcadores en el suero de un paciente cambia durante la progresión hacia las fases de cicatrización. Cuando un paciente pasa de la fase inflamatoria (año 1) a la fase de proliferación (año 2), los niveles de marcadores inflamatorios se reducen incluso a pesar de que el paciente no haya cicatrizado completamente (figuras 25A-C). Los factores de reparación y marcadores inflamatorios se incrementan al progresar el paciente de la fase inflamatoria a la fase de proliferación (figuras 24A-D). En la fase de remodelación (año 3), los factores de reparación y marcadores inflamatorios disminuyen (figuras 24-25).

60 En resumen, este ejemplo muestra que medir marcadores inflamatorios, marcadores de serología y marcadores de reparación puede indicar cuando la mucosa intestinal de un paciente está sufriendo cicatrización de la mucosa. Asimismo, estos marcadores se pueden usar para determinar si el paciente ha cicatrizado y está en la fase de remodelación.

Ejemplo 2. Análisis de marcadores combinados para predecir fases de cicatrización de la mucosa

Este ejemplo muestra un método para seleccionar marcadores que son predictivos de las diferentes fases de cicatrización de la mucosa. En este estudio se analizaron dos conjuntos de marcadores (por ejemplo, marcadores de fase de proliferación y marcadores de fase inflamatoria) en dos poblaciones de pacientes, por ejemplo, individuos con mejoría completa sin recaída e individuos que nunca cicatrizaron. Se llevó a cabo análisis estadístico para determinar si los conjuntos de marcadores (o un subconjunto de los conjuntos de marcadores) estaban asociados con un resultado clínico particular. Inicialmente, se analizaron los conjuntos de marcadores completos. En segundo lugar, el análisis se repitió en serie con la exclusión selectiva de un marcador en cada ronda hasta que se probara cada marcador.

Las muestras de 111 individuos que mostraron ya sea mejoría completa (fase de remodelación de cicatrización de la mucosa) o ninguna cicatrización (fase inflamatoria) fueron obtenidas y ensayadas. Los marcadores usados incluyeron marcadores de fase de proliferación tales como marcadores de proliferación, marcadores antiinflamatorios e IFX (por ejemplo, AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, TGFA, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL10 e IFX) y marcadores de fase inflamatoria tales como marcadores inflamatorios, marcadores de serología y ATI (por ejemplo, TWEAK, CRP, ICAM, SAA, VCAM, IL2, IL8, IL12p70, IL1p, GMCSF, IFN γ , IL6, TNF α , ASCAA, ASCAG, CBir1, Fla2, FlaX, OmpC y ATI). Los niveles (por ejemplo, concentraciones) de los marcadores se ensayaron por CEER u otros métodos, tales como ELISA, hMSA y disposición de proteínas. A cada valor de marcador se le asignó una puntuación de 0 a 6, dependiendo del nivel detectado en relación con ya sea una serie de patrones o cuantiles.

Para marcadores CEER (por ejemplo, EGF, AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, TGFA, FGF1, FGF2, FGF, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1 y TWEAK), la puntuación se basó en el valor de marcadores del individuo con respecto a seis patrones. Por ejemplo, si el valor estaba debajo del patrón más bajo, al marcador se le dio una puntuación de 0. Si el valor estaba entre el patrón más bajo y el segundo patrón más bajo, al marcador se le dio una puntuación de 1. Para algunos marcadores, la puntuación se determinó usando un factor de dilución más bajo, tal como, por ejemplo, 1:5, 1:25, 1:100, 1:20 o 1:1250.

Para marcadores no CEER, la puntuación se basó en los cuantiles de cada marcador en el conjunto de datos. Las muestras se dividen en siete grupos y se les asigna una puntuación de 0 a 6 con base en el grupo con el que esté asociado el valor del marcador. Se asumió que había una amplia distribución de cada marcador en el conjunto de datos.

Si un individuo carecía de datos para un marcador particular, al individuo se le daba el valor promedio del marcador. La figura 26 muestra el número de individuos con valores de biomarcadores ausentes. Una puntuación de biomarcadores se calculó como la suma de las puntuaciones para todos los marcadores de fase de proliferación menos la suma de las puntuaciones para todos los marcadores inflamatorios. La distribución de las puntuaciones de biomarcadores se presenta en la figura 27.

La regresión logística del estado de mejoría de mucosas en la puntuación de biomarcadores se usó para probar la asociación. Los datos demuestran que la puntuación de biomarcadores está asociada significativamente con una probabilidad aumentada de tener mejoría completa sin recaída (figura 28).

El análisis también se llevó a cabo al controlar factores de confusión clínicos potenciales, tales como edad de diagnóstico, edad de última muestra, ubicación de la enfermedad, implicación anal, tabaquismo y cirugía. Se usaron datos de 79 individuos, en particular, 41 individuos que nunca cicatrizaron y 38 pacientes que mostraron mejoría completa sin recaída. Incluso con el ajuste, la puntuación de biomarcadores estuvo significativamente asociada con una probabilidad aumentada de tener mejoría completa sin recaída (figura 29). Así, los marcadores de fase de proliferación y marcadores de fase inflamatoria son predictivos de cicatrización de la mucosa e independientes de variables clínicas. La figura 30 muestra la distribución de la puntuación de biomarcadores segregados por estado de cicatrización de la mucosa.

Después, el análisis de la puntuación de biomarcadores se llevó a cabo al excluir los marcadores de serología. Una vez más, la puntuación de biomarcadores estuvo significativamente asociada con una probabilidad aumentada de tener mejoría completa (figura 31). Esto fue también el caso cuando los datos se ajustaron al control para factores de confusión clínicos potenciales (figura 32). La figura 33 muestra la distribución de la puntuación de biomarcadores sin marcadores de serología y dividida entre estado de cicatrización de la mucosa.

Este ejemplo describe un enfoque de puntuación de biomarcadores que se puede usar cuando no pueda usarse modelado multivariado en el conjunto de datos. El método incluye las siguientes etapas: 1) seleccionar un conjunto de biomarcadores experimental (por ejemplo, marcadores de fase de proliferación y marcadores de fase inflamatoria excepto ATI e IFX) que será probado; 2) calcular el valor de p, OR y ROC AUC de la puntuación de biomarcadores porque un solo marcador es excluido del análisis; 3) eliminar cualquier marcador del conjunto de biomarcadores

experimental si ese marcador da como resultado el valor de p más bajo cuando se excluye en el análisis; 4) graficar la puntuación de biomarcadores, valor de p, OR y ROC AUC; y 5) repetir las etapas 1-4. Las tendencias en el análisis estadístico se pueden usar para determinar qué marcadores de conjunto son más predictivos de la fase de remodelación de cicatrización de la mucosa (por ejemplo, mejoría completa sin recaída) (figuras 34AC). Este ejemplo proporciona un método para seleccionar marcadores informativos que son predictivos de las diferentes fases de cicatrización de la mucosa.

Aunque la anterior invención ha sido descrita en cierto detalle a manera de ilustración y ejemplo para efectos de claridad de entendimiento, alguien de capacidad en la técnica apreciará que ciertos cambios y modificaciones pueden llevarse a la práctica dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método *in vitro* para predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa en un sujeto que tiene o se sospecha que tiene una enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), comprendiendo el método:

5 (a) medir el nivel de un primer conjunto de marcadores para formar una primera puntuación de marcadores, en el que el primer conjunto de marcadores comprende SAA y VCAM, y opcionalmente comprende además uno o más de TWEAK, CRP, ICAM, IL-2, IL-8, IL-12p70, IL-1 β , GMCSF, IFN γ , IL-6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBirl, Fla2, FlaX, OmpC y un anticuerpo anti-fármaco (ADA), en el que niveles más bajos de SAA y VCAM en relación con el nivel del mismo marcador en pacientes con IBD pero sin cicatrización de la mucosa son predictivos de cicatrización de la mucosa;

10 (b) medir el nivel de un segundo conjunto de marcadores para formar una segunda puntuación de marcadores, en el que el segundo conjunto de marcadores comprende TGFA, y opcionalmente comprende además uno o más de AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α , en el que un nivel más bajo de TGFA en relación con el nivel del mismo marcador en pacientes con IBD pero sin cicatrización de la mucosa es predictivo de cicatrización de la mucosa;

15 (c) comparar la primera puntuación de marcadores con la segunda puntuación de marcadores; y
20 (d) predecir la probabilidad de cicatrización de la mucosa con base en la comparación de la etapa (c).

2. El método de la reivindicación 1, en el que el sujeto tiene una enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) y en la que la IBD es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

3. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la comparación de la etapa (c) comprende aplicar un algoritmo que incorpora la primera puntuación de marcadores y la segunda puntuación de marcadores y, en el que el algoritmo predice

30 (i) la probabilidad de cicatrización de la mucosa independientemente de factores de confusión clínicos, en el que los factores de confusión clínicos comprenden uno o más seleccionados del grupo que consiste en edad de diagnóstico, edad de la última muestra, ubicación de la enfermedad, implicación anal, tabaquismo y cirugía; o

(ii) la probabilidad de cicatrización de la mucosa con exclusión de marcadores de serología, en el que los marcadores de serología excluidos comprenden uno o más seleccionados del grupo que consiste en ASCA-A, ASCA-G, CBirl, Fla2, FlaX y OmpC.

35 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el sujeto está recibiendo un anticuerpo anti-TNF α que comprende uno o más de REMICADE™ (infliximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab) y CIMZIA® (certolizumab pegol).

40 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el nivel de los marcadores se

(i) mide en una muestra seleccionada del grupo que consiste en suero, plasma, sangre entera, heces, células mononucleares de sangre periférica (PBMC), células polimorfonucleares (PMN) y una biopsia de tejido; y/o

45 (ii) se detecta al nivel de expresión de proteínas utilizando un inmunoensayo, un ensayo de desplazamiento por movilidad homogénea (HMSA) o un ensayo inmunohistoquímico; y/o

(iii) se detecta al nivel de expresión de ARNm con un ensayo de hibridación o un ensayo basado en amplificación.

50 6. Un método *in vitro* para monitorizar la progresión de la cicatrización de la mucosa en un sujeto, comprendiendo el método:

(a) medir el nivel de un primer conjunto de marcadores en una pluralidad de puntos de tiempo para formar una pluralidad de primeras puntuaciones de marcadores, en el que el primer conjunto de marcadores comprende SAA y VCAM, y opcionalmente comprende además uno o más de TWEAK, CRP, ICAM, IL-2, IL-8, IL-12p70, IL-1 β , GMCSF, IFN γ , IL-6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBirl, Fla2, FlaX, OmpC y un anticuerpo anti-fármaco (ADA), en el que niveles más bajos de SAA y VCAM en relación con el nivel del mismo marcador en pacientes con IBD pero sin cicatrización de la mucosa son predictivos de cicatrización de la mucosa;

55 (b) medir el nivel de un segundo conjunto de marcadores en una pluralidad de puntos de tiempo para formar una pluralidad de segundas puntuaciones de marcadores, en el que el segundo conjunto de marcadores comprende TGFA, y opcionalmente comprende además uno o más de AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α , en el que un nivel más bajo de TGFA en relación con el nivel del mismo marcador en pacientes con IBD pero sin cicatrización de la mucosa es predictivo de cicatrización de la mucosa;

60 (c) comparar la primera puntuación de marcadores con la segunda puntuación de marcadores en cada punto de tiempo y entre la pluralidad de puntos de tiempo; y

65 (d) monitorizar la progresión de la cicatrización de la mucosa con base en la comparación de la etapa (c).

7. El método de la reivindicación 6, en el que el sujeto tiene una enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), en la que la IBD es enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- 5 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, en el que la comparación de la etapa (c) comprende aplicar un algoritmo que incorpora la primera puntuación de marcadores y la segunda puntuación de marcadores.
9. El método de la reivindicación 8, en el que el algoritmo
- 10 (i) monitoriza la progresión de la cicatrización de la mucosa independientemente de factores de confusión clínicos, en el que los factores de confusión clínicos comprenden uno o más seleccionados del grupo que consiste en edad de diagnóstico, edad de la última muestra, ubicación de la enfermedad, implicación anal, tabaquismo y cirugía; o
- 15 (ii) monitoriza la progresión de la cicatrización de la mucosa con exclusión de marcadores de serología, en el que los marcadores de serología excluidos comprenden uno o más seleccionados del grupo que consiste en ASCA-A, ASCA-G, CBirl, Fla2, FlaX y OmpC.
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que el sujeto está recibiendo un anticuerpo anti-TNF α que comprende uno o más de REMICADE™ (infiximab), ENBREL™ (etanercept), HUMIRA™ (adalimumab) y CIMZIA® (certolizumab pegol).
- 20 11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en el que se mide el nivel de los marcadores en cada punto de tiempo en una muestra seleccionada del grupo que consiste en suero, plasma, sangre entera, heces, células mononucleares de sangre periférica (PBMC), células polimorfonucleares (PMN) y una biopsia de tejido.
- 25 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que el nivel de los marcadores se detecta al nivel de expresión de proteínas utilizando un inmunoensayo, un ensayo de desplazamiento por movilidad homogénea (HMSA) o un ensayo inmunohistoquímico.
- 30 13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que el nivel de los marcadores se detecta al nivel de expresión de ARNm con un ensayo de hibridación o un ensayo basado en amplificación.
14. Un anticuerpo anti-TNF α para el uso en el tratamiento de la IBD, en el que la cantidad de anticuerpo anti-TNF α es con base en la progresión de la cicatrización de la mucosa en el sujeto según lo determinado por el método *in vitro* que comprende:
- 35 a) medir el nivel de un primer conjunto de marcadores en una pluralidad de puntos de tiempo para formar una pluralidad de primeras puntuaciones de marcadores, en el que el primer conjunto de marcadores comprende SAA y VCAM, y opcionalmente comprende además uno o más de TWEAK, CRP, ICAM, IL-2, IL-8, IL-12p70, IL-1 β , GMCSF, IFN γ , IL-6, TNF α , ASCA-A, ASCA-G, CBirl, Fla2, FlaX, OmpC y un anticuerpo anti-fármaco (ADA);
- 40 (b) medir el nivel de un segundo conjunto de marcadores en una pluralidad de puntos de tiempo para formar una pluralidad de segundas puntuaciones de marcadores, en el que el segundo conjunto de marcadores comprende TGFA, y opcionalmente comprende además uno o más de AREG, EREG, HBEGF, HGF, HRGB, BTC, EGF, FGF1, FGF2, FGF4, FGF7, FGF9, FGF19, SCF, PDGFA, PDGFB, PDGFC, VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, TGFB1, IL-10 y un anticuerpo anti-TNF α , en el que un nivel más bajo de TGFA en relación con el nivel del mismo marcador en pacientes con IBD pero sin cicatrización de la mucosa es predictivo de cicatrización de la mucosa;
- 45 (c) comparar la primera puntuación de marcadores con la segunda puntuación de marcadores en cada punto de tiempo y entre la pluralidad de puntos de tiempo; y
- (d) monitorizar la progresión de la cicatrización de la mucosa con base en la comparación de la etapa (c).
- 50

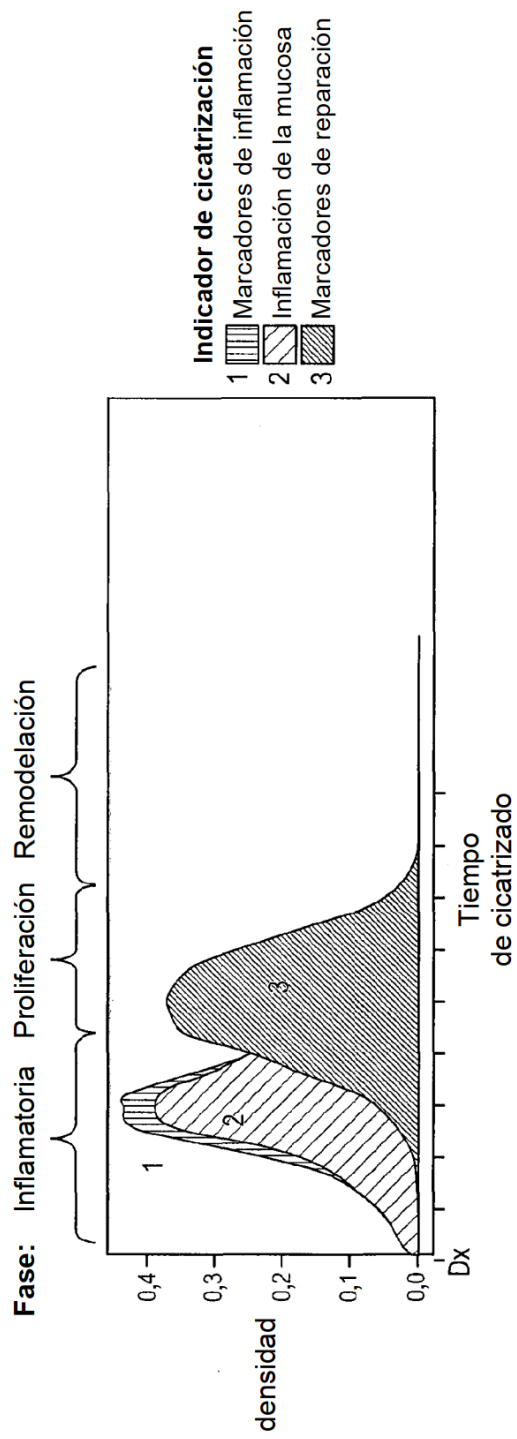
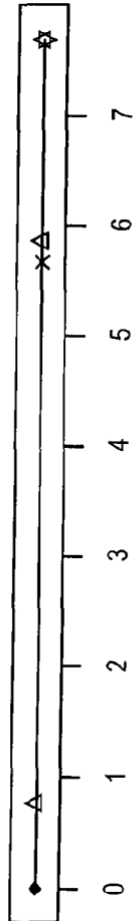


FIG. 1

FIG. 2A

Mejora de la mucosa media a cada alcance por individuo:

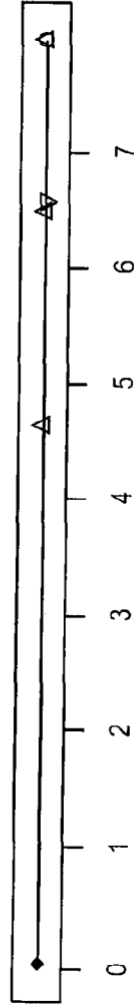


Años desde el diagnóstico

- ◆ Diagnóstico
- △ Muestra
- Alcance-no cicatrizado
- × Alcance-mejora marcada
- ▽ Alcance-mejora completa

FIG. 2B

Sin embargo, algunos individuos "recaen" después de la mejora completa:



Años desde el diagnóstico

Aquellos quienes cicatrizan y nunca recaen (n=59) Frente a FIG. 3B

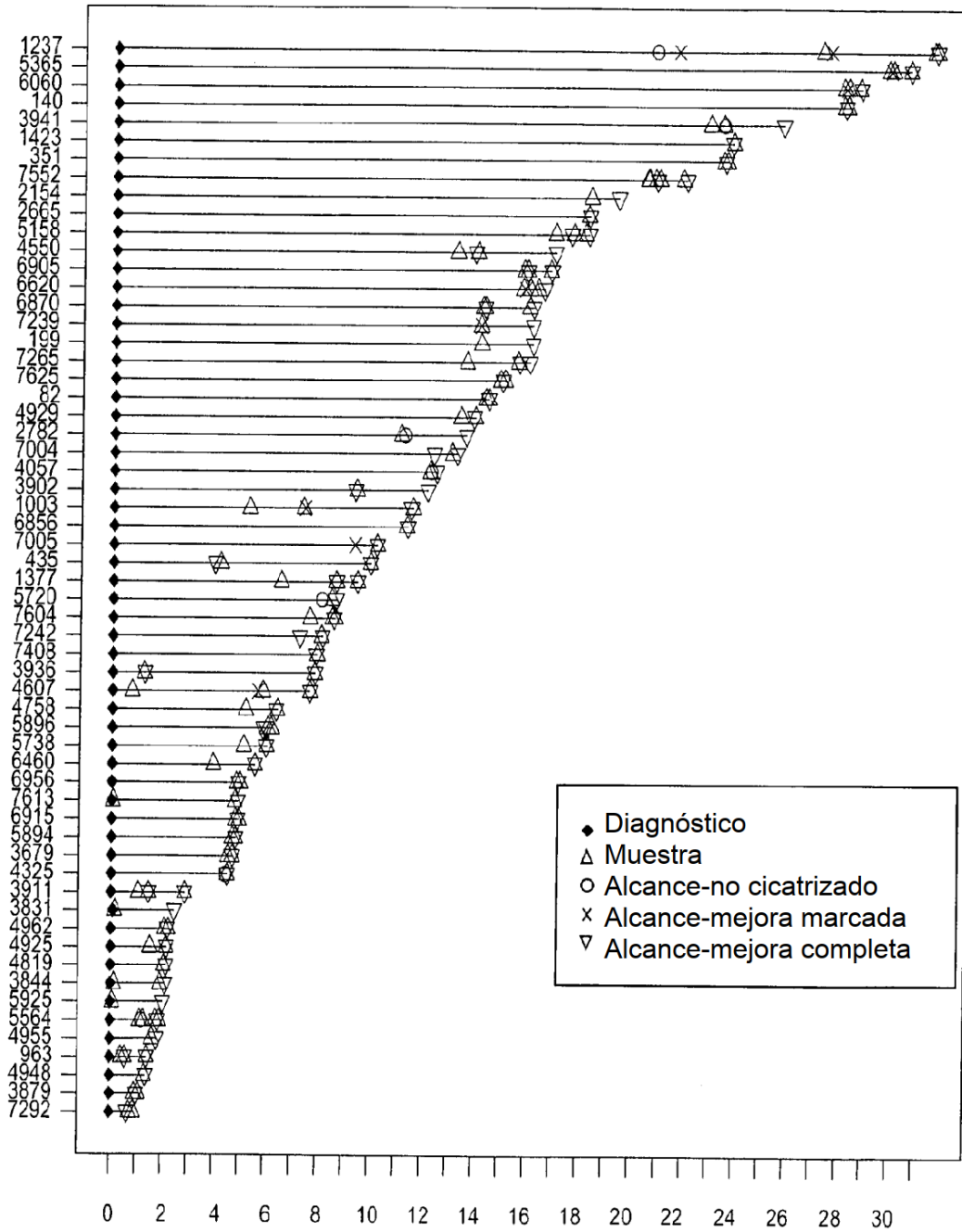


FIG. 3A Años desde el diagnóstico

Frente a FIG. 3A Aquellos quienes nunca cicatrizan (n=52)

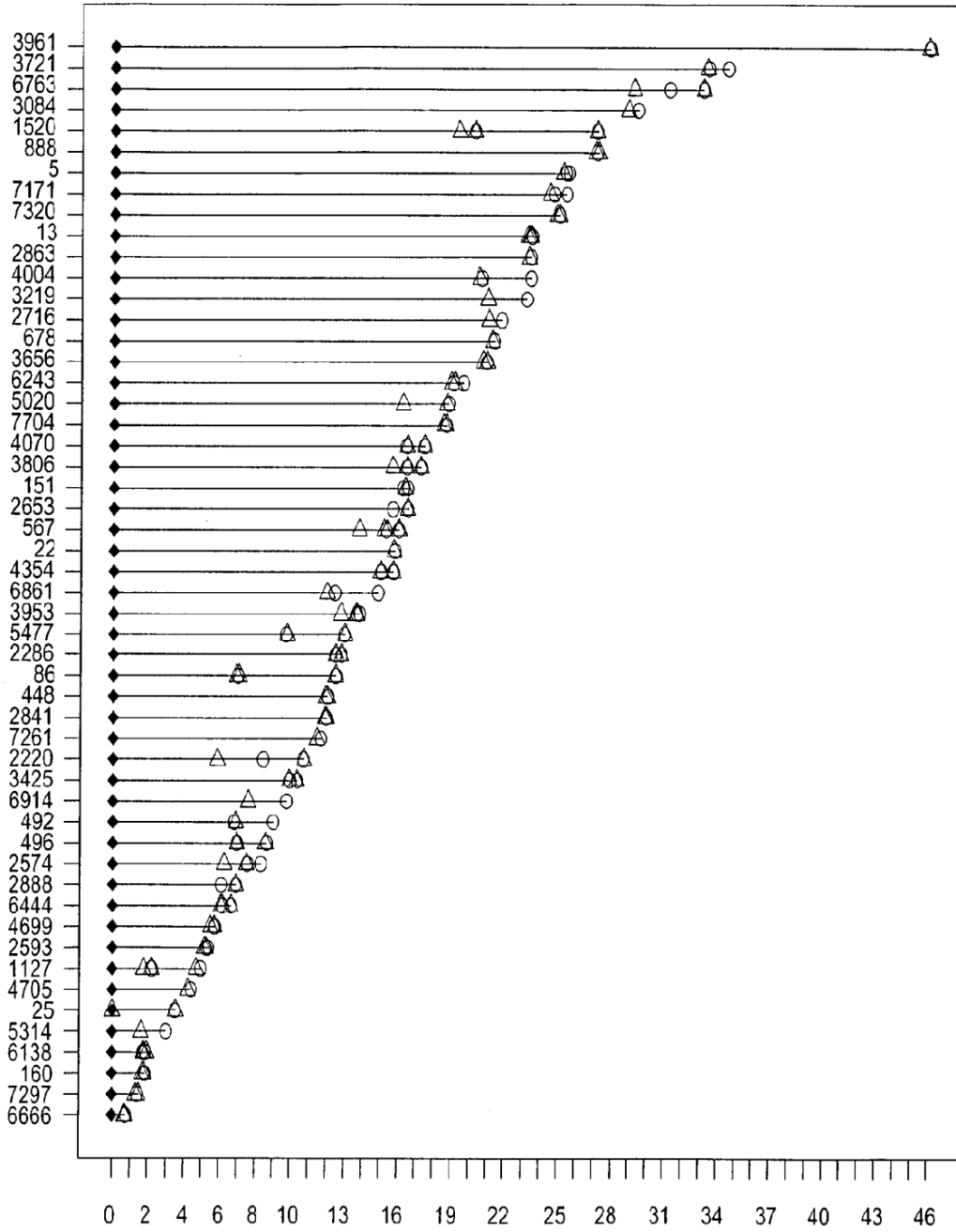
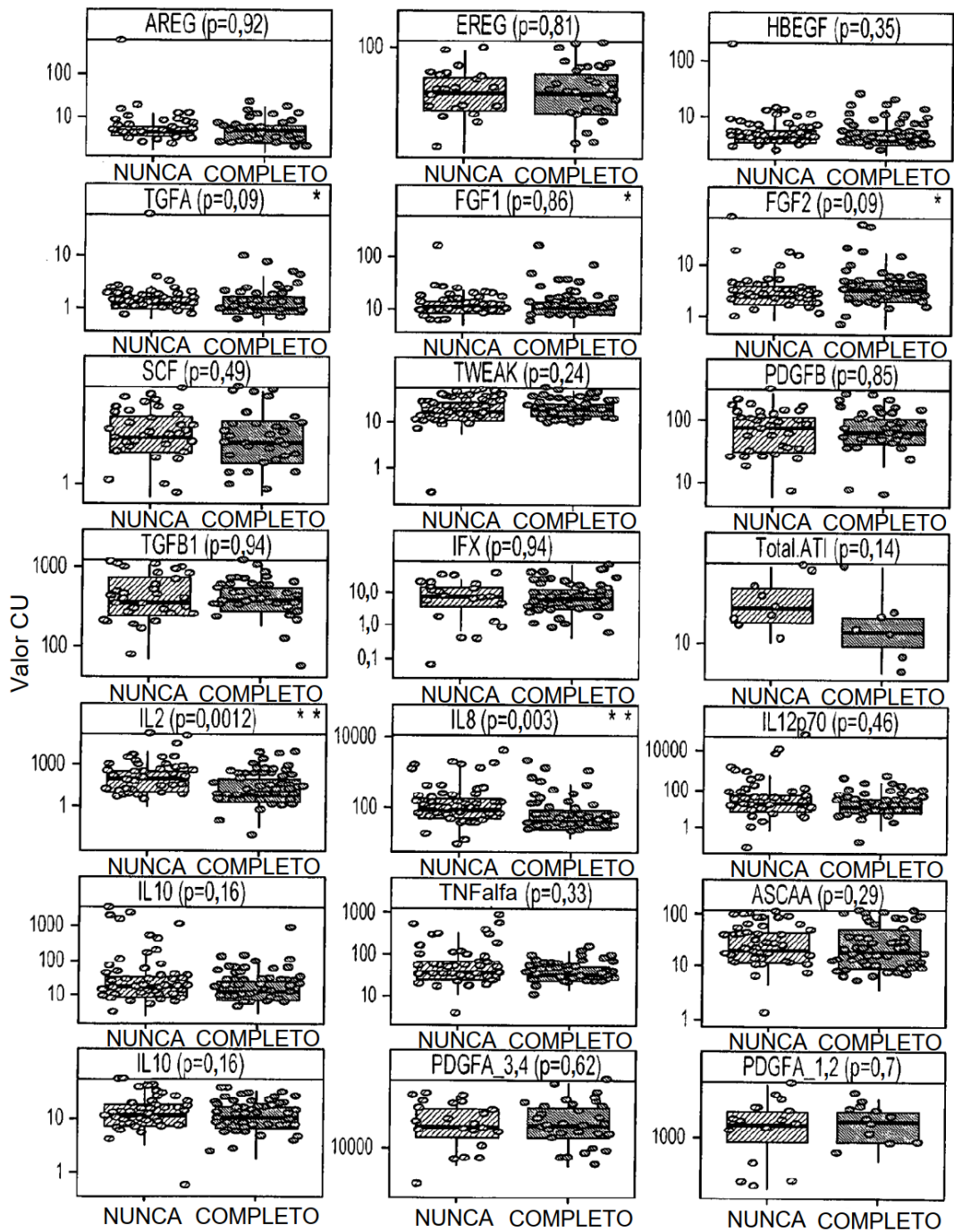
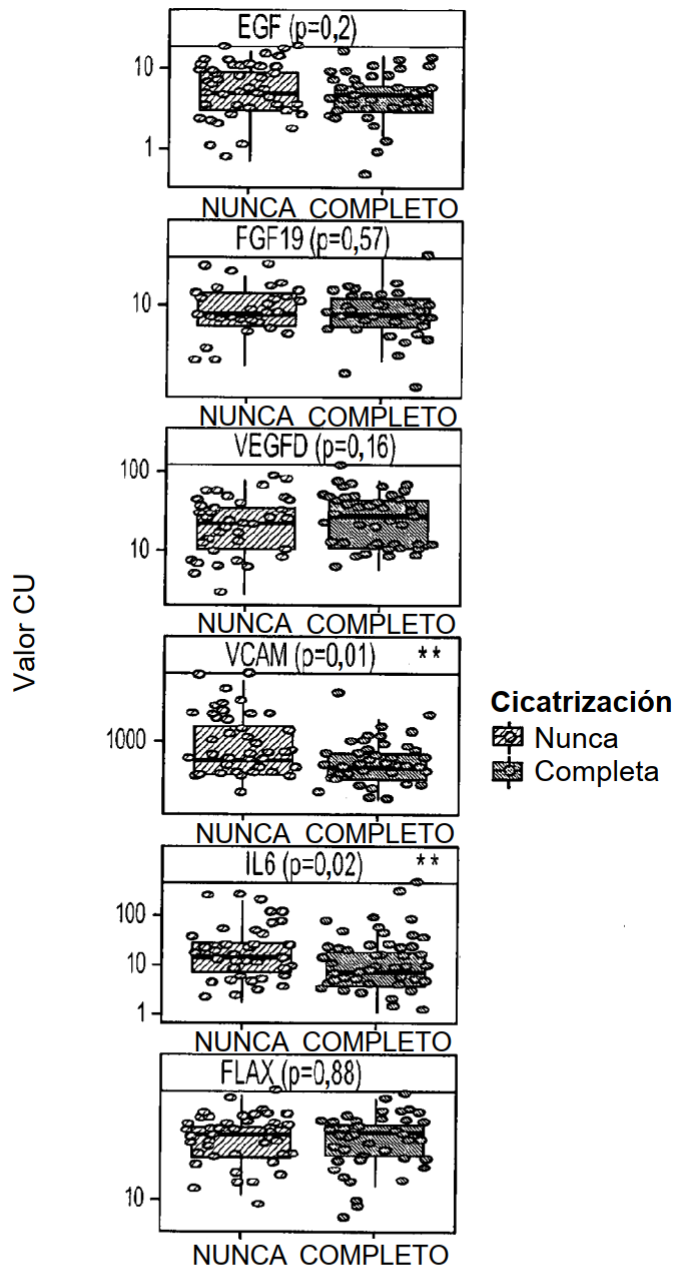


FIG. 3B Años desde el diagnóstico



Extremos de cicatrización de la mucosa (Completo sin recaída frente a Nunca cicatrizado)

FIG. 4



Extremos de cicatrización de la mucosa
(Completo sin recaída frente a Nunca cicatrizado)

FIG. 4 (CONT.)

Marcador	Probabilidad (IC 95%)	Valor p
GMCSF	0,9837 (0,9698 - 0,9978)	0,024
IL2	0,9921 (0,9844 - 0,9998)	0,046
VCAM	0,9995 (0,9990 - 0,9999)	0,026
HGF	0,9095 (0,8414 - 0,9831)	0,017

FIG. 5

FIG. 6A

Individuos cicatrizados "verdaderos"

Identificados por:

1. Muestras apareadas con un alcance de "no mejora" seguido de dos alcances de "mejora completa" (por ejemplo, A CONTINUACIÓN)
2. **Inflamación baja o que disminuye con el tiempo**

VÉASE LA FIG. 7

N = 4



frente a

FIG. 6B

Individuos no cicatrizados

Identificados por:

1. Muestras apareadas con tres alcances de "no mejora" (por ejemplo, A CONTINUACIÓN)
2. Longitud de tiempo total entre el primer y el último eventos similares a los individuos cicatrizados "verdaderos"

N = 4



◆	Diagnóstico
▲	Muestra
▼	Alcance-no cicatrizado
▲	Alcance-mejora marcada
▼	Alcance-mejora completa

FIG. 7A
Paciente n.º 1

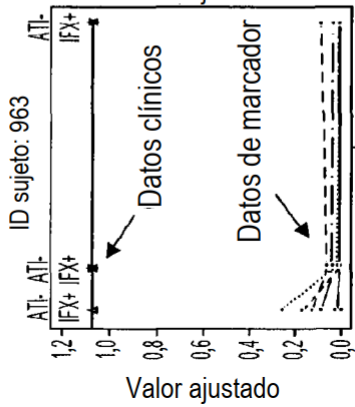


FIG. 7B
Paciente n.º 2

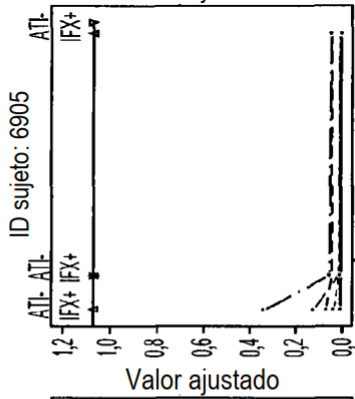


FIG. 7C
Paciente n.º 3

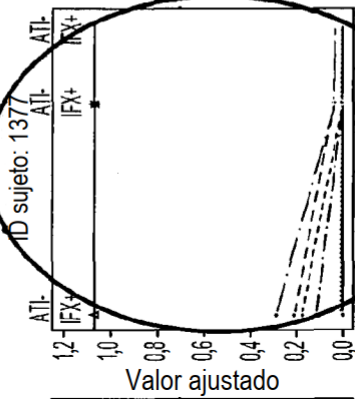


FIG. 7D
Paciente n.º 4

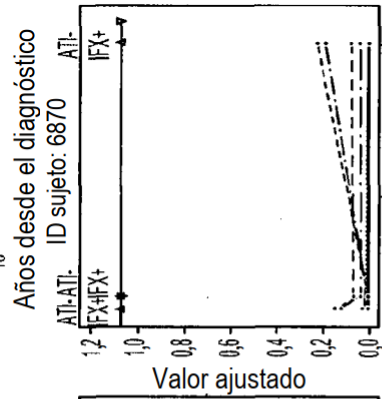
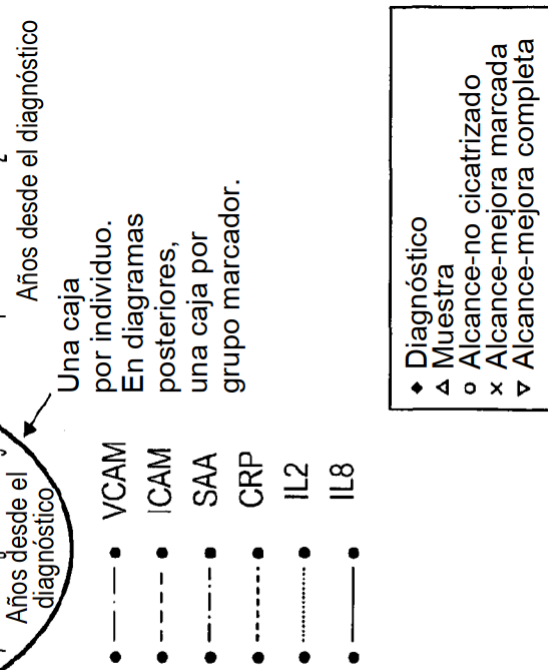
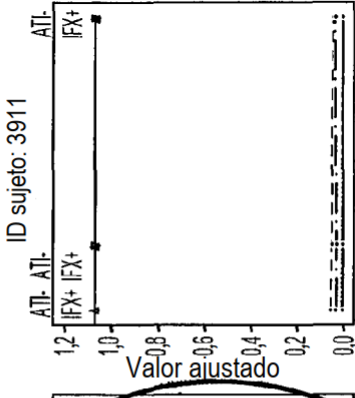


FIG. 7F
Paciente A

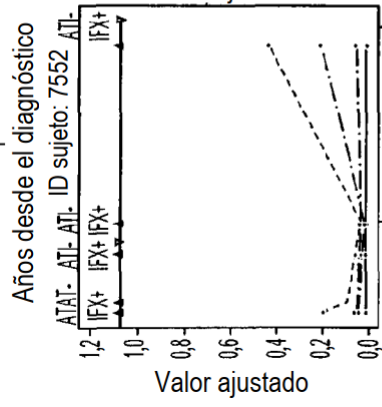
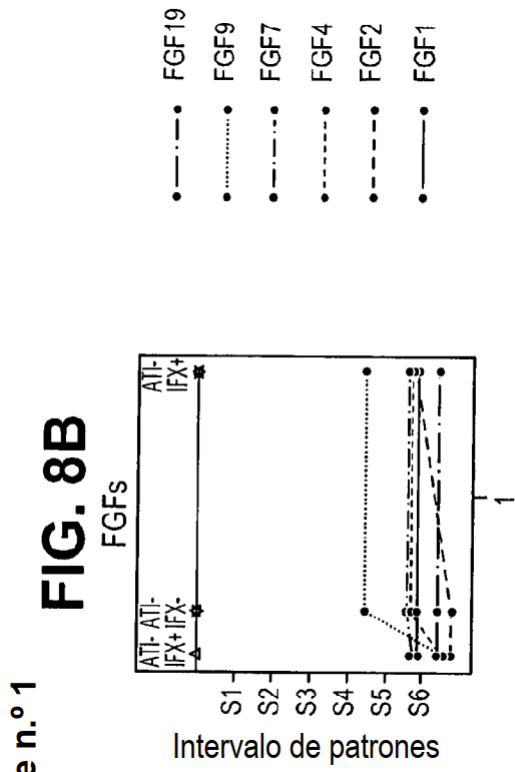
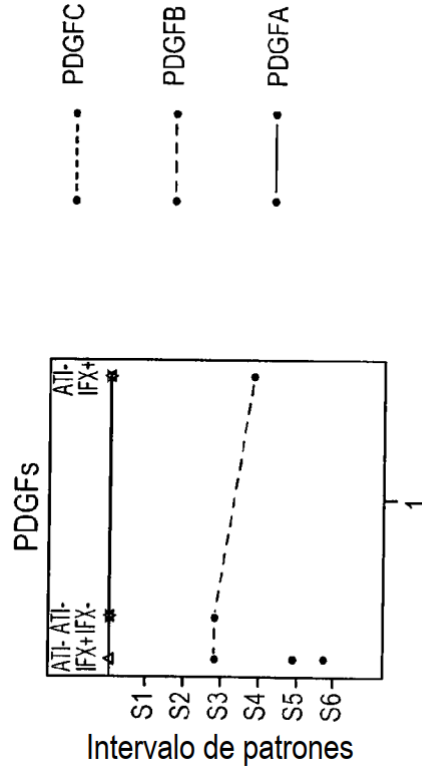
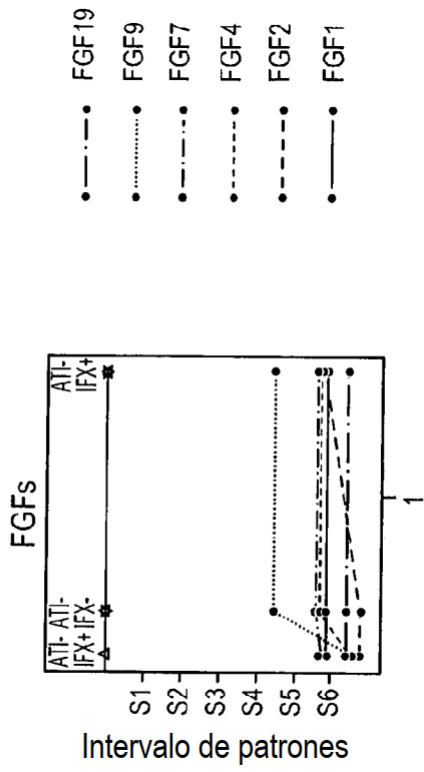


FIG. 7E
Paciente A



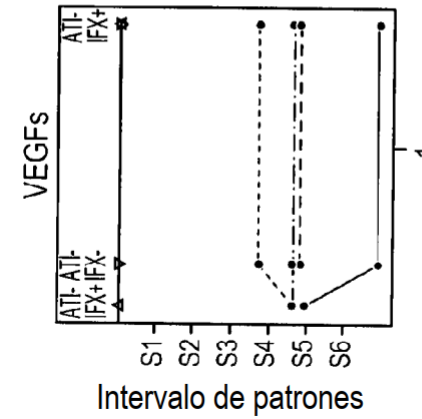
Paciente n.º 1

FIG. 8B



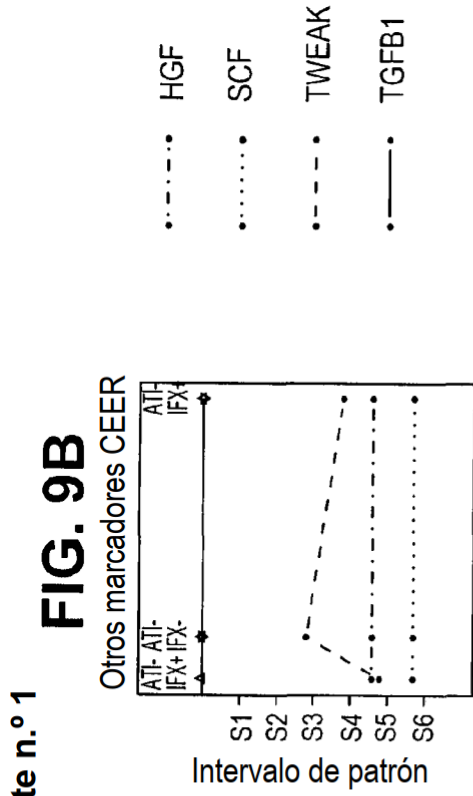
Años desde el diagnóstico

FIG. 8C



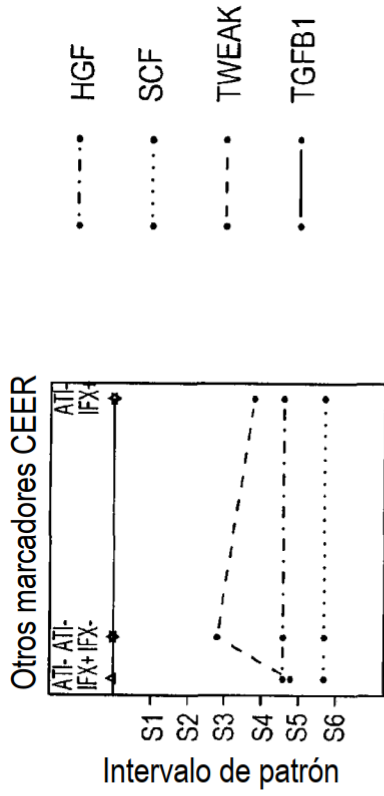
Años desde el diagnóstico

FIG. 8D

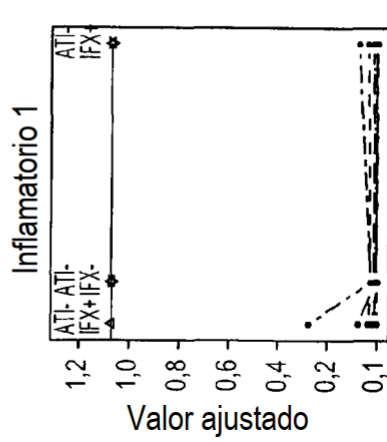


Paciente n.º 1

FIG. 9B

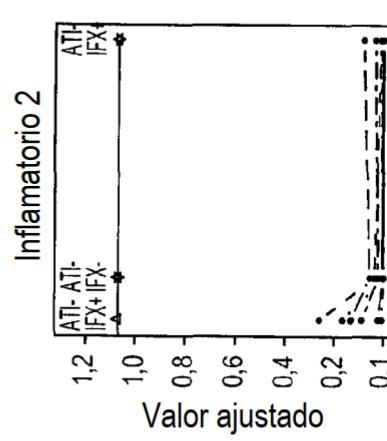


Años desde el diagnóstico



Años desde el diagnóstico

FIG. 9C



Años desde el diagnóstico

FIG. 9D

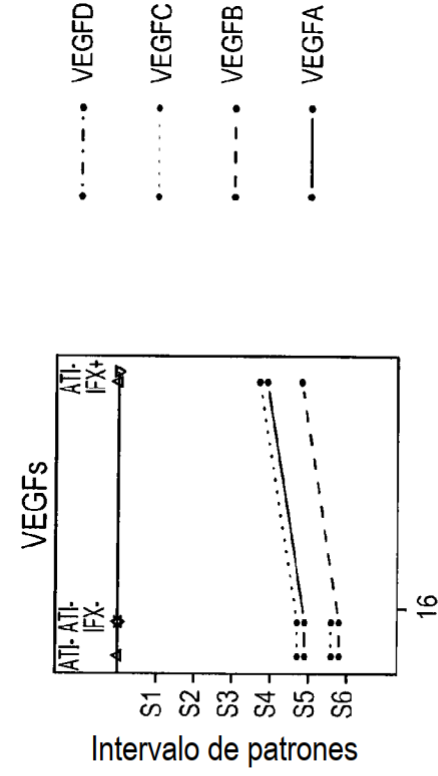
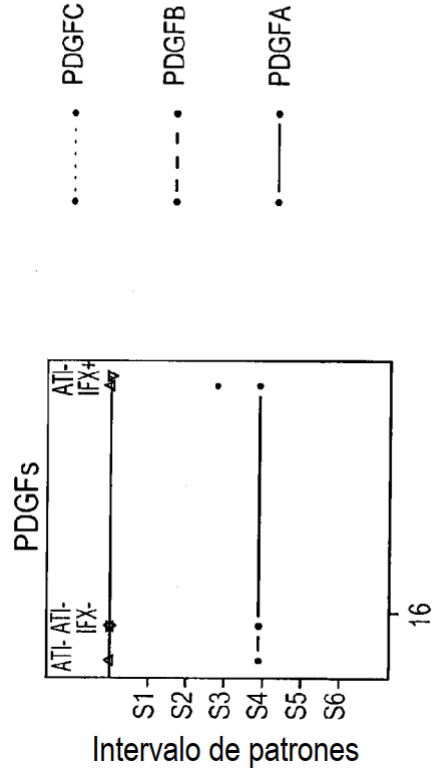
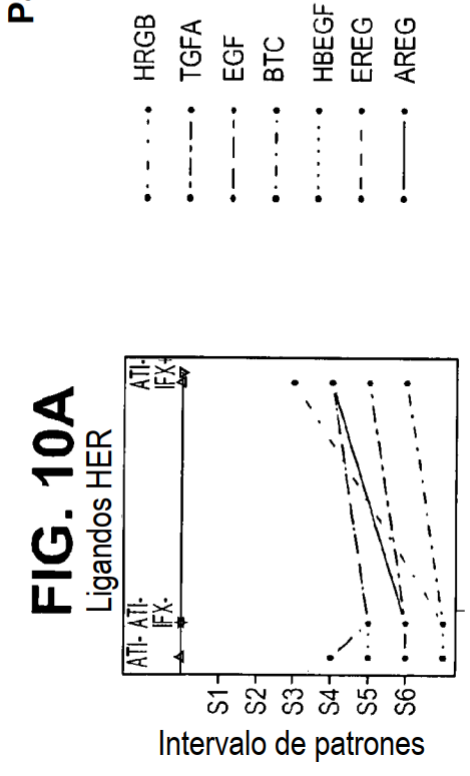
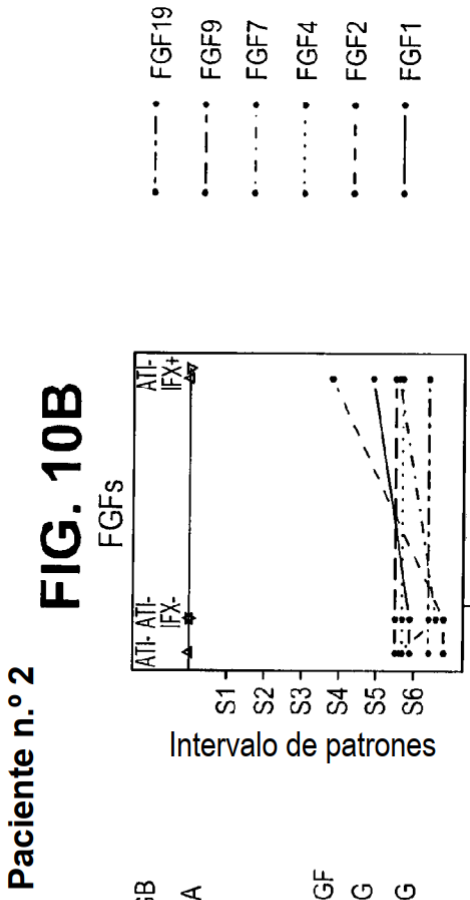


FIG. 10D
Años desde el diagnóstico

Paciente n.º 2

FIG. 11A

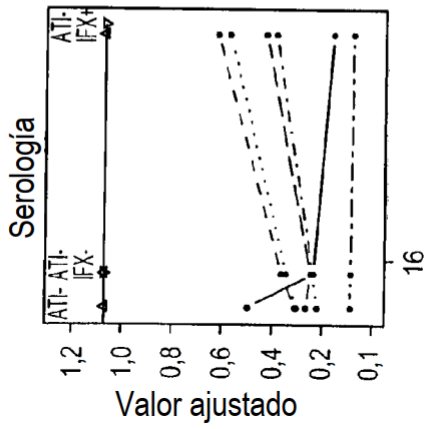
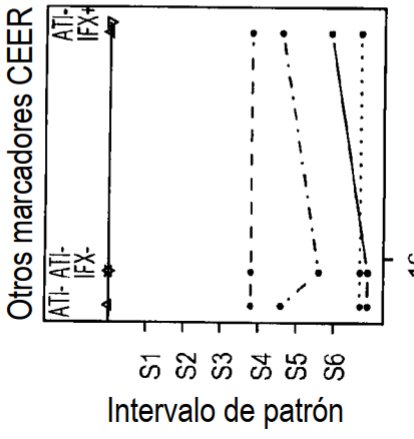


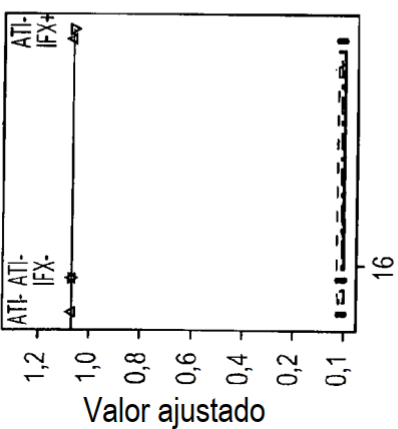
FIG. 11B



Años desde el diagnóstico

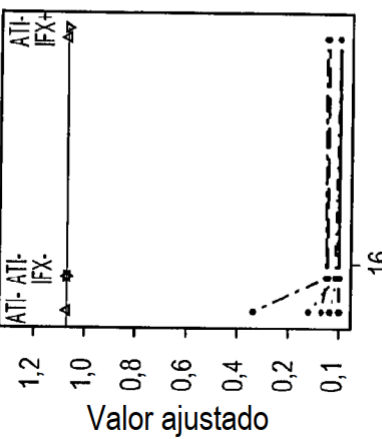
Años desde el diagnóstico

FIG. 11C



Años desde el diagnóstico

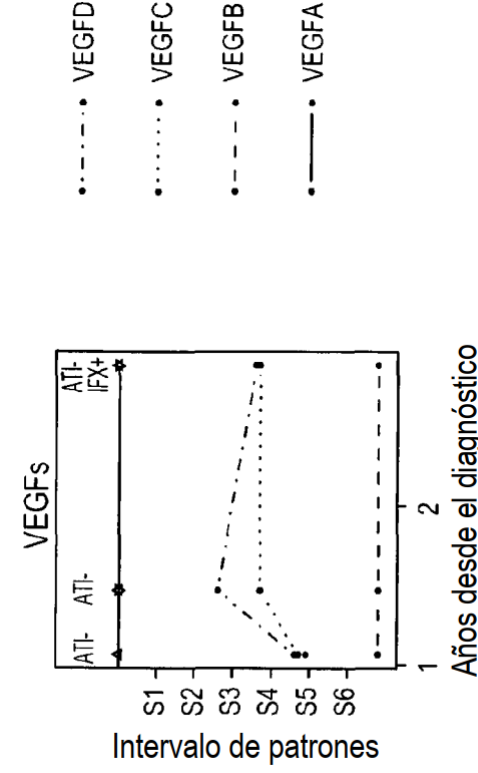
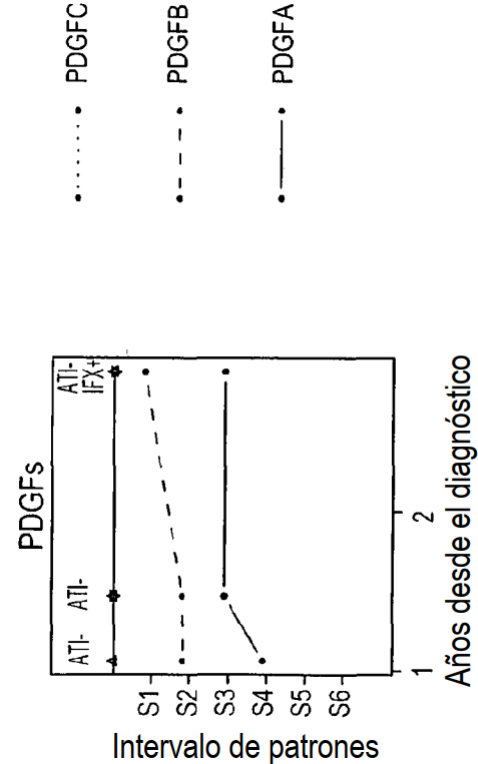
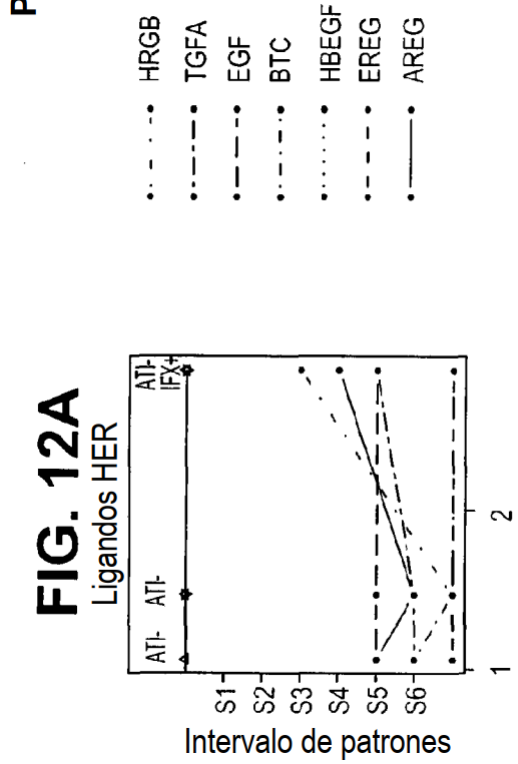
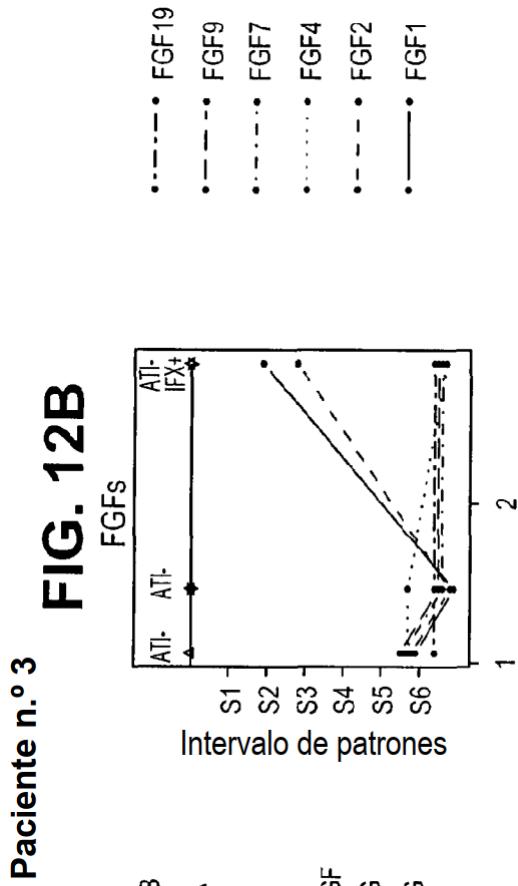
FIG. 11D



Años desde el diagnóstico

FIG. 11C

FIG. 11D



Paciente n.º 3

Paciente n.º 3

FIG. 13A

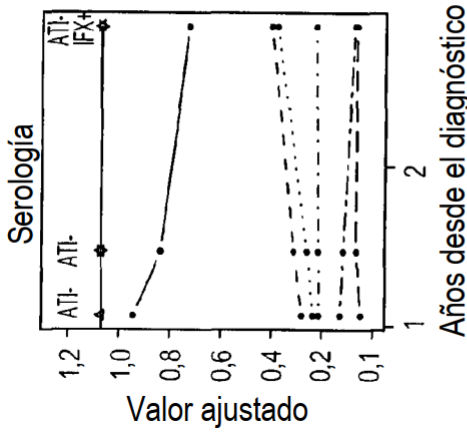


FIG. 13B

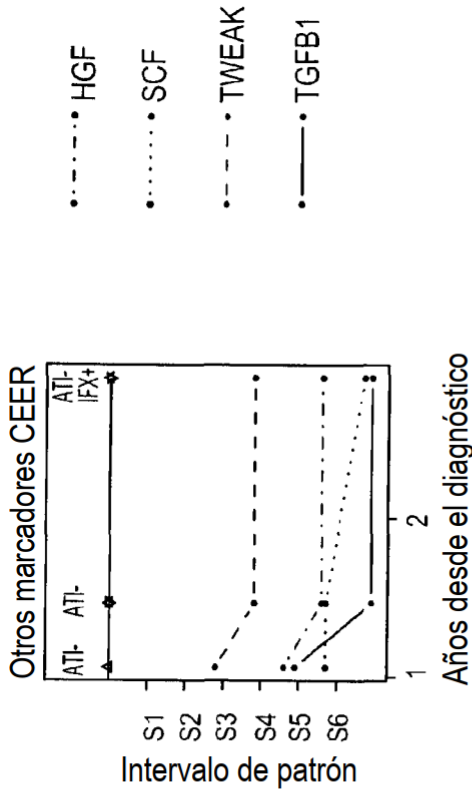


FIG. 13C

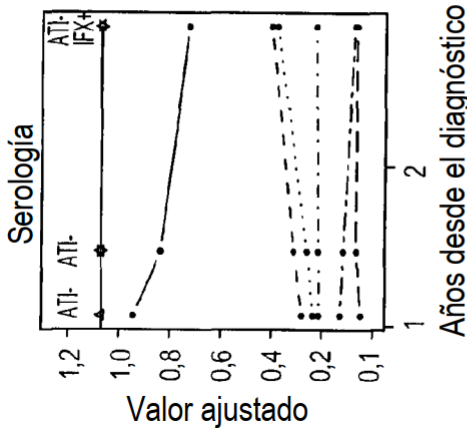
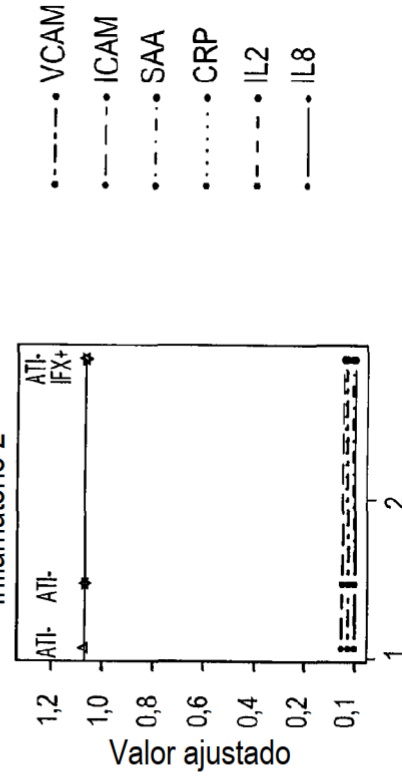


FIG. 13D



Años desde el diagnóstico

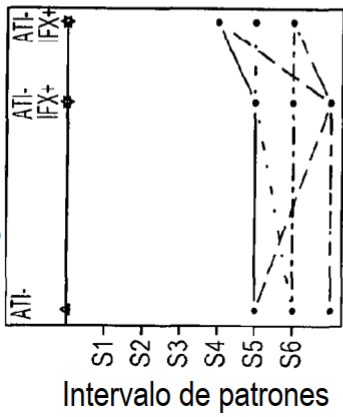
FIG. 13E

Años desde el diagnóstico

Paciente n.º 4

FIG. 14A

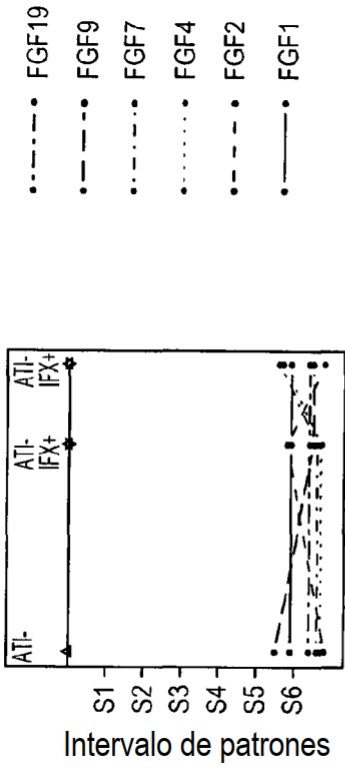
Ligandos HER



Años desde el diagnóstico

FIG. 14B

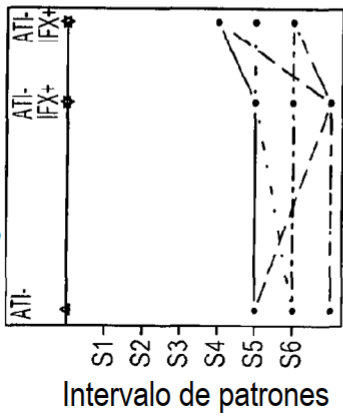
FGFs



Años desde el diagnóstico

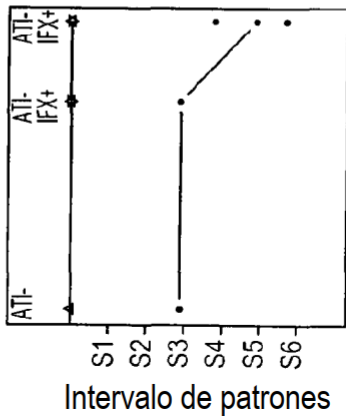
FIG. 14C

Ligandos HER



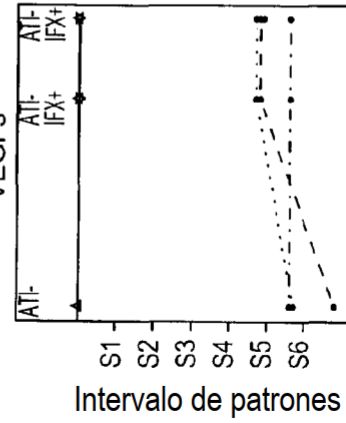
Años desde el diagnóstico

PDGFs



Años desde el diagnóstico

VEGFs

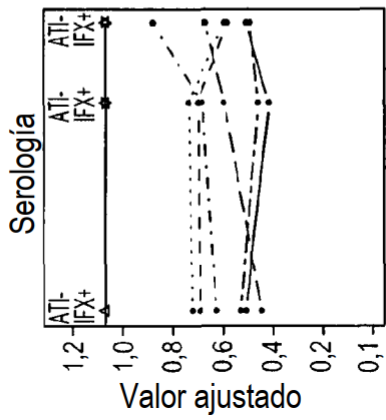


Años desde el diagnóstico

FIG. 14D

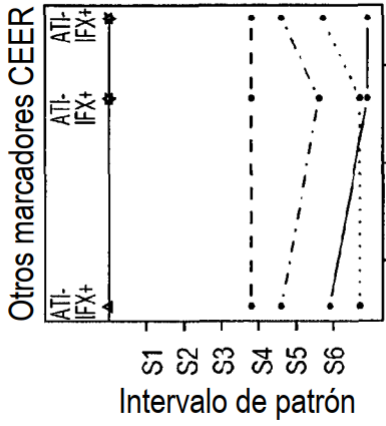
Paciente n.º 4

FIG. 15A



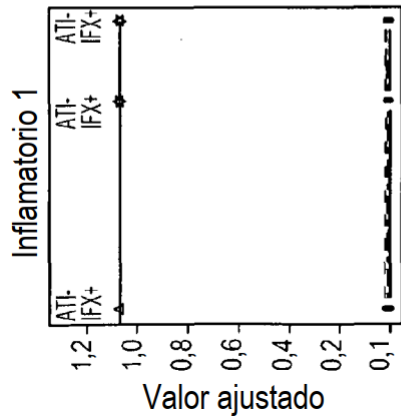
- ASCAA
- ASCAG
- CBir1
- Fla2
- FLAX
- OmpC

FIG. 15B



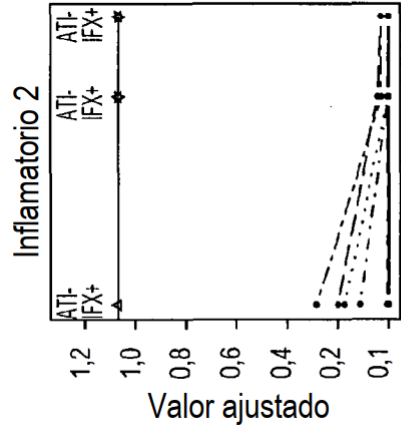
- HGF
- SCF
- TWEAK
- TGFB1

FIG. 15C



- IL12p70
- IL1B
- GMGSF
- IFNgamma
- IL6
- TNFalfa
- IL10

FIG. 15D



- VCAM
- ICAM
- SAA
- CRP
- IL2
- IL8

FIG. 15E

Años desde el diagnóstico

Paciente n.º 5

FIG. 16A

Ligandos HER

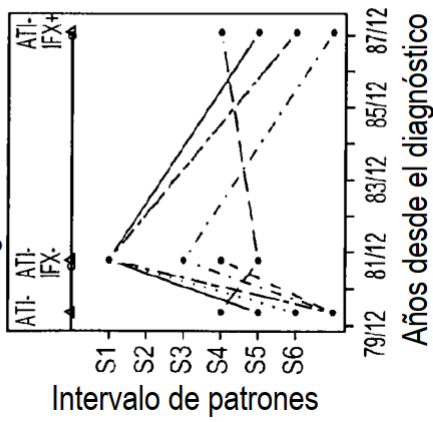


FIG. 16B

FGFs

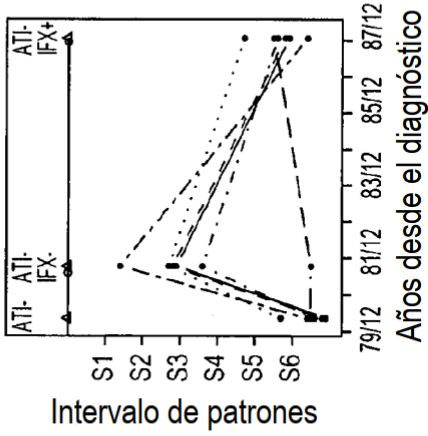


FIG. 16C

PDGFs

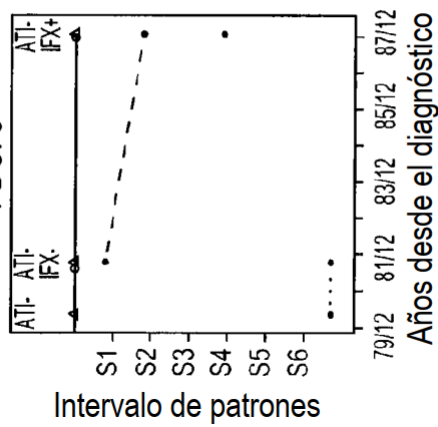


FIG. 16D

VEGFs

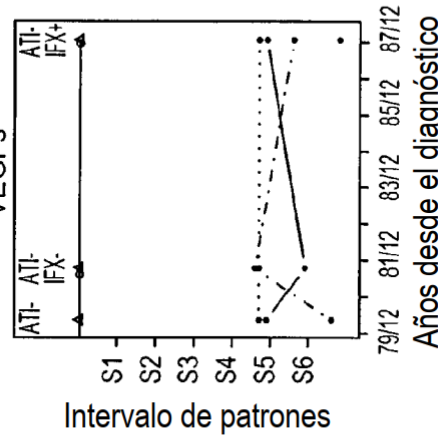


FIG. 16C

FIG. 16D

Paciente n.º 5

FIG. 17A

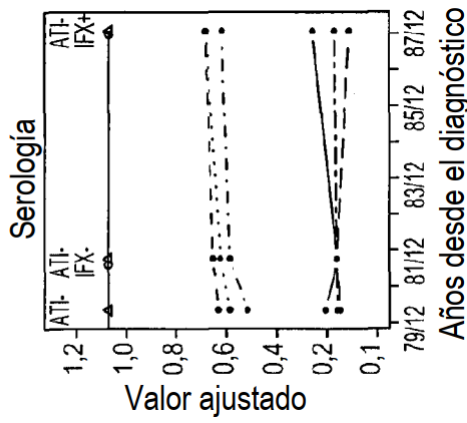
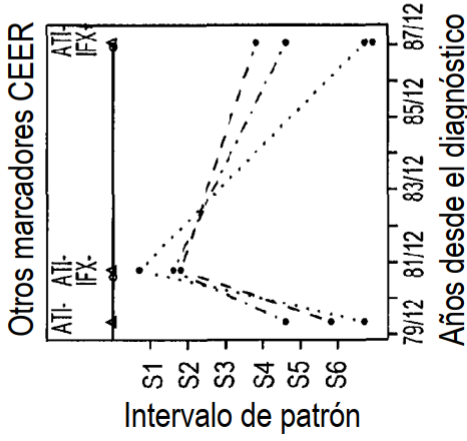
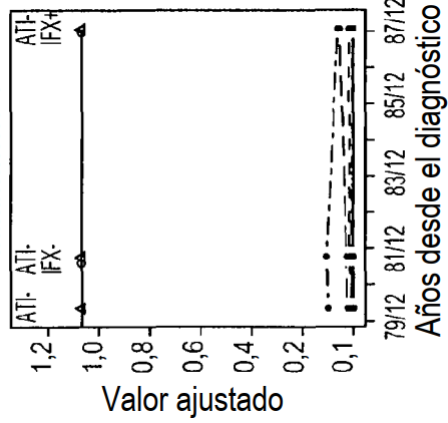


FIG. 17B



Inflamatorio 1



Inflamatorio 2

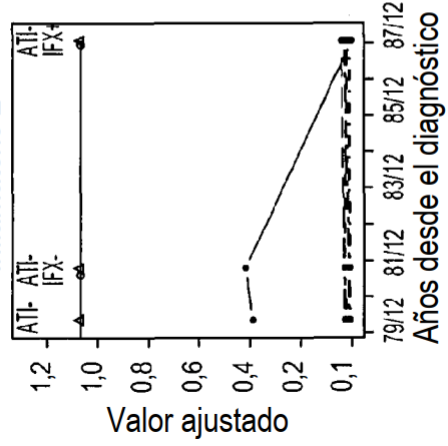


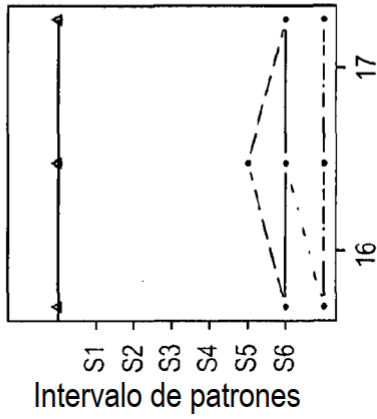
FIG. 17C

FIG. 17D

Paciente n.º 6

FIG. 18A

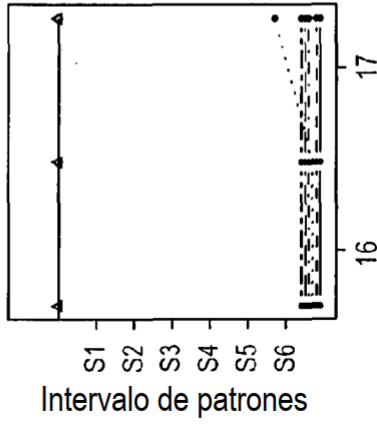
Ligandos HER



Años desde el diagnóstico

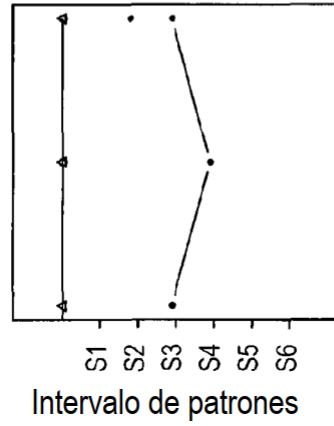
FIG. 18B

FGFs



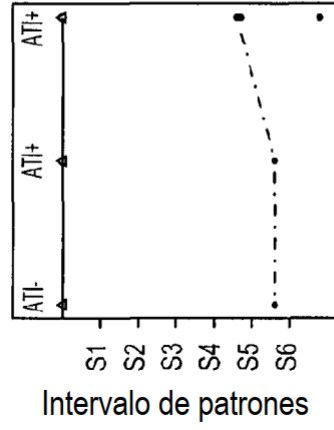
Años desde el diagnóstico

PDGFs



Años desde el diagnóstico

VEGFs

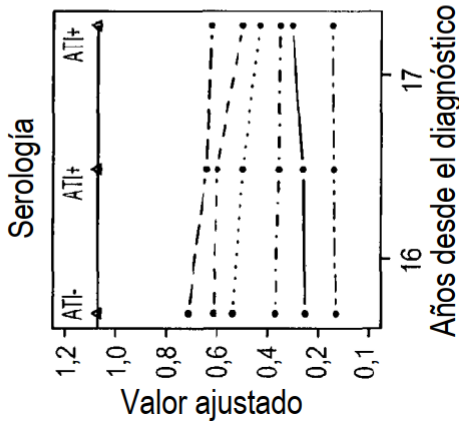


Años desde el diagnóstico

FIG. 18D

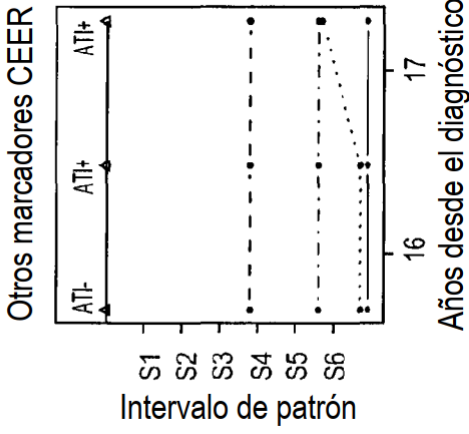
Paciente n.º 6

FIG. 19A



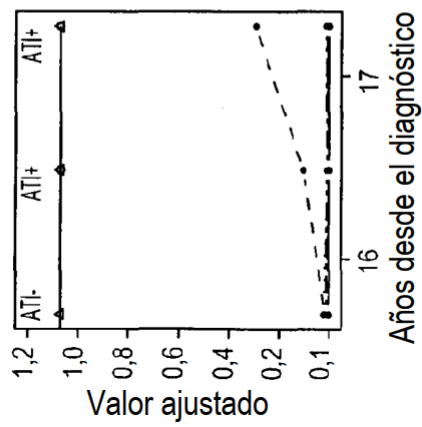
- ASCAA
- ASCAG
- CBir1
- Fla2
- FLAX
- OmpC

FIG. 19B



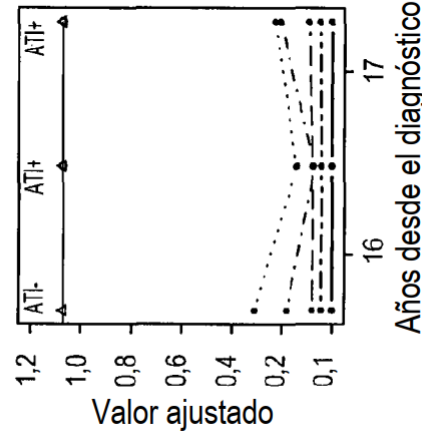
- HGF
- SCF
- TWEAK
- TGFB1

FIG. 19C



- IL12p70
- IL1B
- GMGSF
- IFNgamma
- IL6
- TNFalfa
- IL10

FIG. 19D



- VCAM
- ICAM
- SAA
- CRP
- IL2
- IL8

FIG. 19E

FIG. 19F

Paciente n.º 7

FIG. 20A

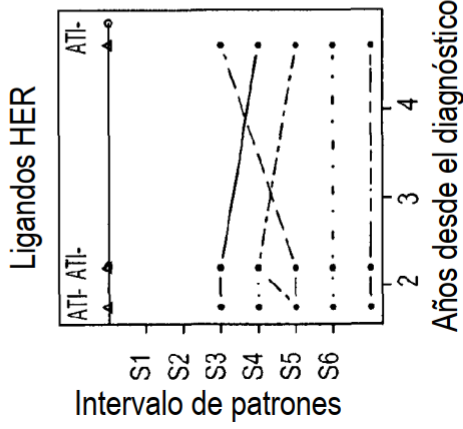


FIG. 20B

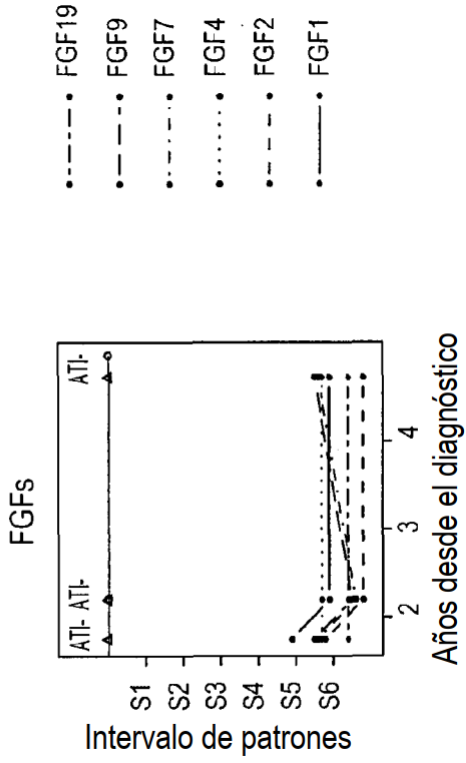


FIG. 20C

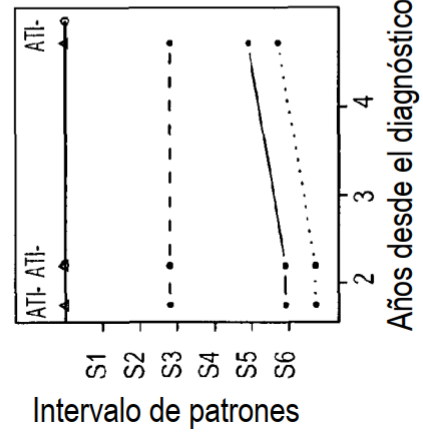


FIG. 20D

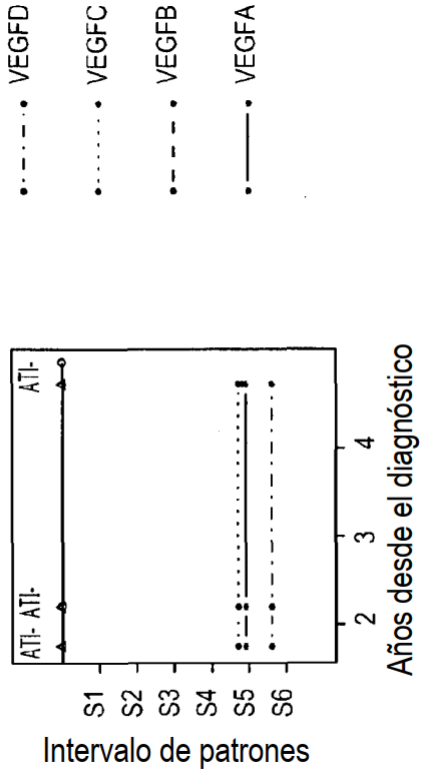


FIG. 20C

FIG. 20D

Paciente n.º 7

FIG. 21A

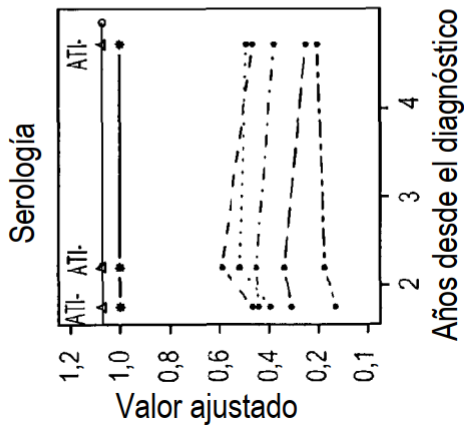


FIG. 21B

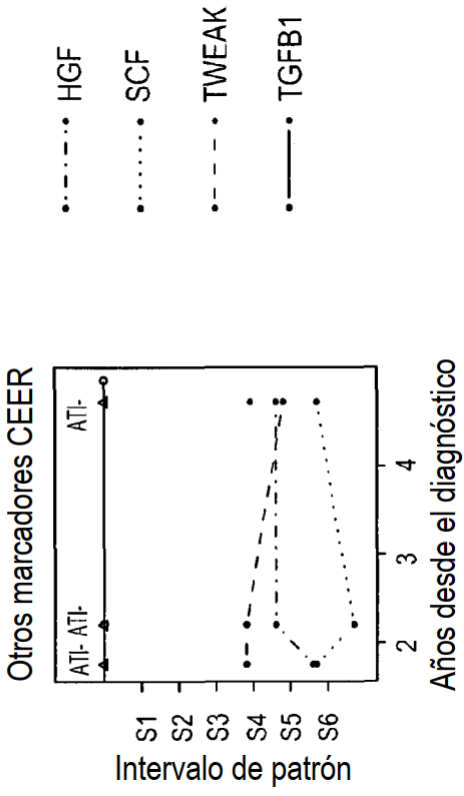


FIG. 21C

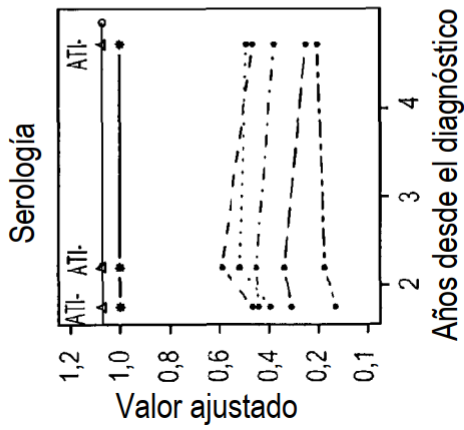
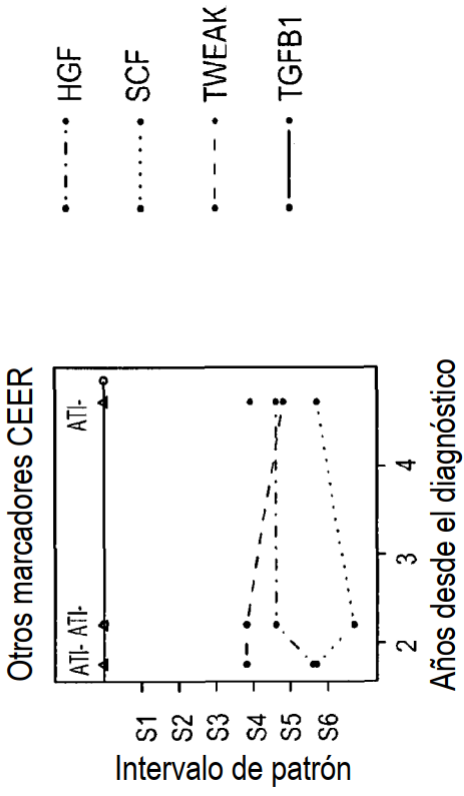


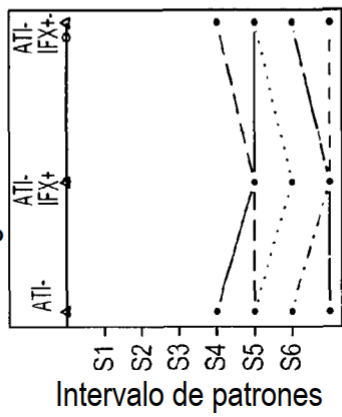
FIG. 21D



Paciente n.º 8

FIG. 22A

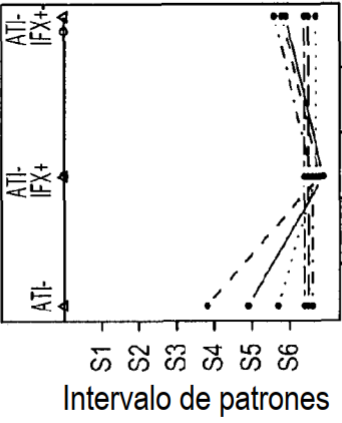
Ligandos HER



Años desde el diagnóstico

FIG. 22B

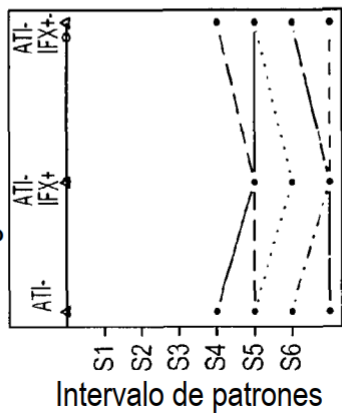
FGFs



Años desde el diagnóstico

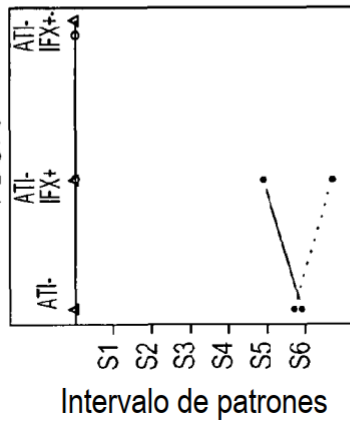
FIG. 22C

Ligandos HER



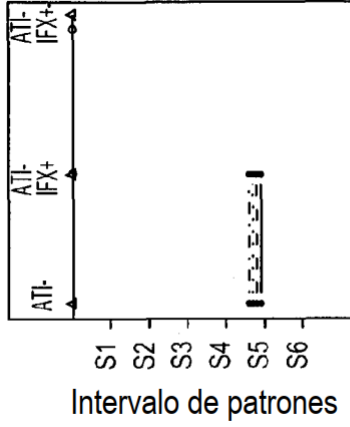
Años desde el diagnóstico

PDGFs



Años desde el diagnóstico

VEGFs



Años desde el diagnóstico

FIG. 22D

Paciente n.º 8

FIG. 23A

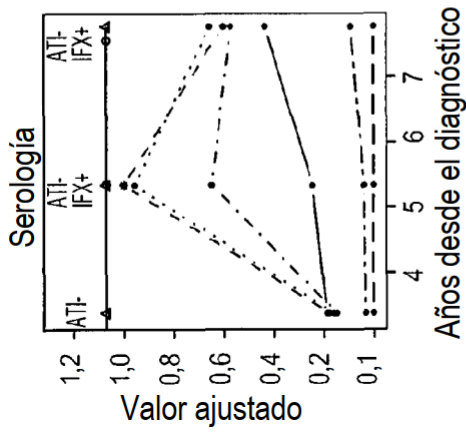


FIG. 23B

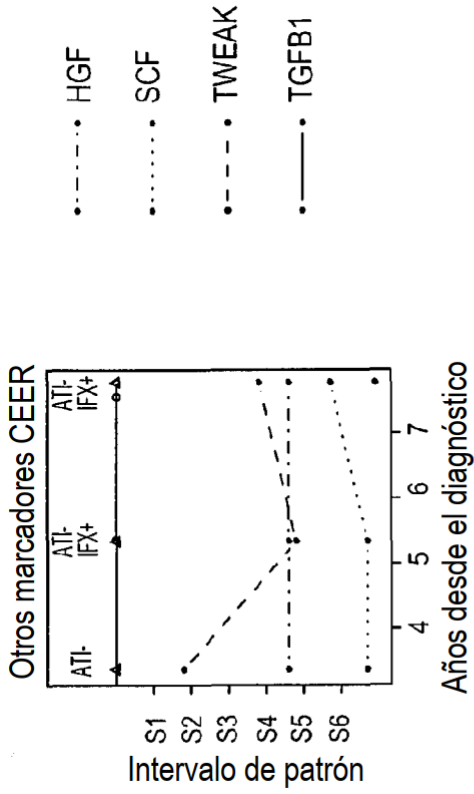


FIG. 23C

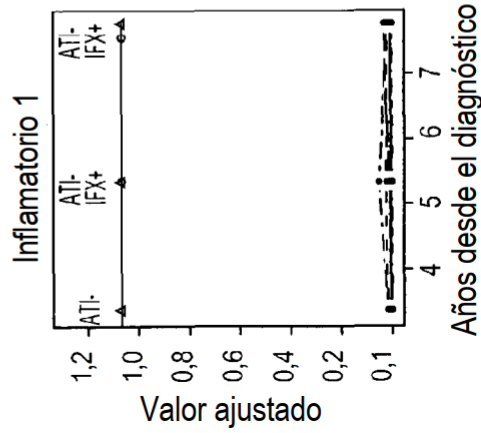


FIG. 23D

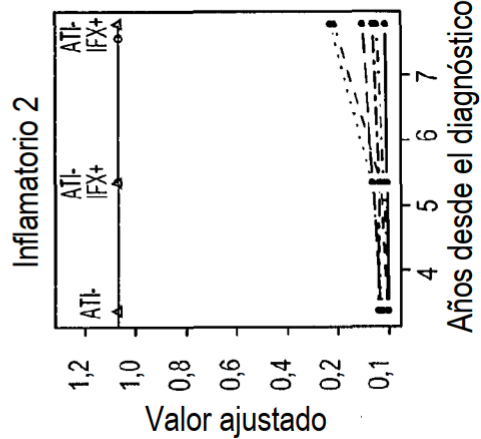
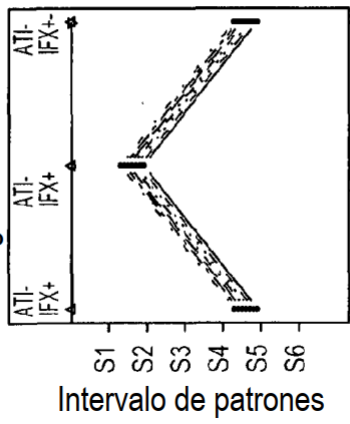


FIG. 24A

Ligandos HER

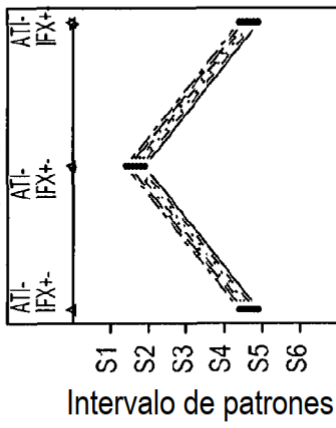


Años desde el diagnóstico

- HRGB
- TGFA
- EGF
- BTC
- HBEGF
- EREG
- AREG

FIG. 24B

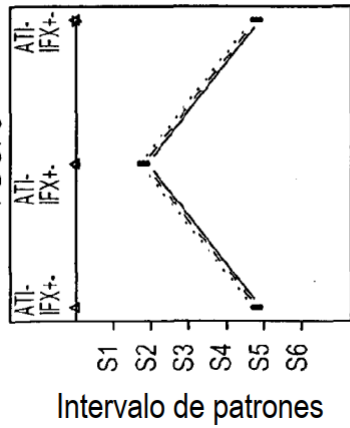
FGFs



Años desde el diagnóstico

- FGF19
- FGF9
- FGF7
- FGF4
- FGF2
- FGF1

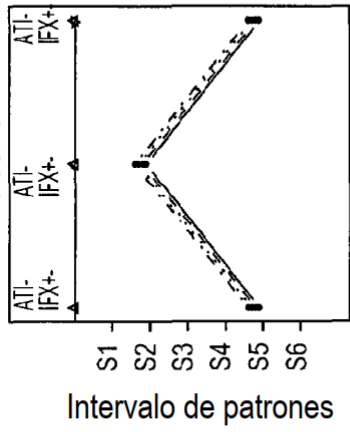
PDGFs



Años desde el diagnóstico

- PDGFC
- PDGFB
- PDGFA

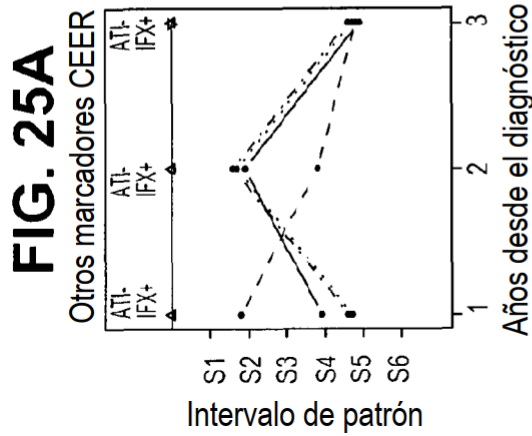
VEGFs



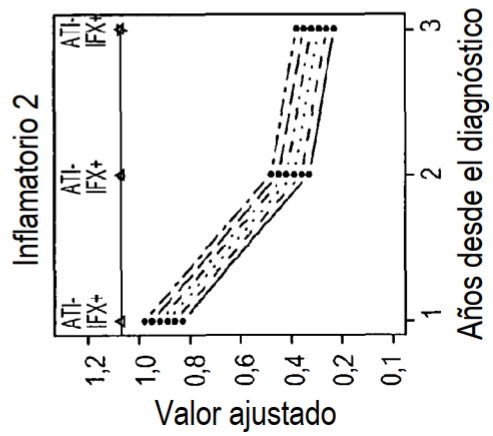
Años desde el diagnóstico

- VEGFD
- VEGFC
- VEGFB
- VEGFA

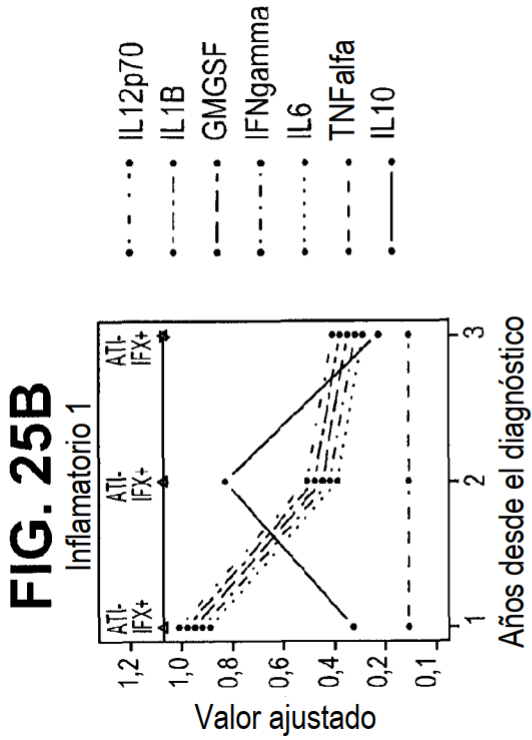
FIG. 24D



- HGF
- SCF
- TWEAK
- TGFB1



- VCAM
- ICAM
- SAA
- CRP
- IL2
- IL8



- IL12p70
- IL1B
- GMGSF
- IFNgamma
- IL6
- TNFalfa
- IL10

Conforme el paciente va de la fase de inflamación (año 1) a la fase de proliferación (año 2), los marcadores inflamatorios caen, incluso aunque el paciente no haya cicatrizado completamente. Los factores de reparación mostrados en este punto (HGF, SCF) y los marcadores antiinflamatorios (TGFB1, IL10) suben conforme el paciente va desde la fase inflamatoria a la fase de proliferación. En la fase de remodelado (año 3), los factores de reparación y los marcadores antiinflamatorios caen.

AREG	EREG	HBEGF	HGF	HRGB	BTC	EGF	TGFA
2	29	2	2	9	2	2	2
FGF1	FGF2	FGF4	FGF7	FGF9	FGF19	SCF	PDGFA
2	8	2	9	2	4	2	12
PDGFB	PDGFC	VEGFA	VEGFB	VEGFC	VEGFD	TGFB1	TWEAK
25	68	17	47	11	7	29	2

FIG. 26

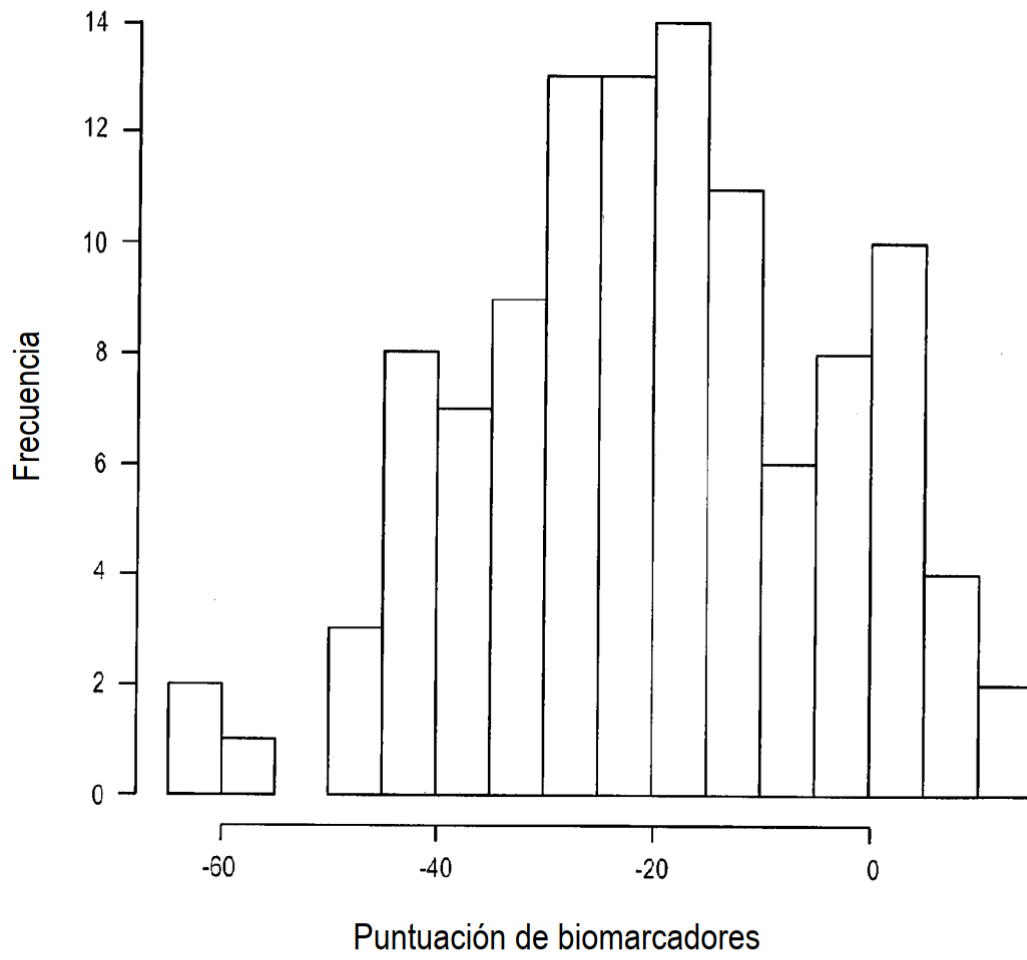


FIG. 27

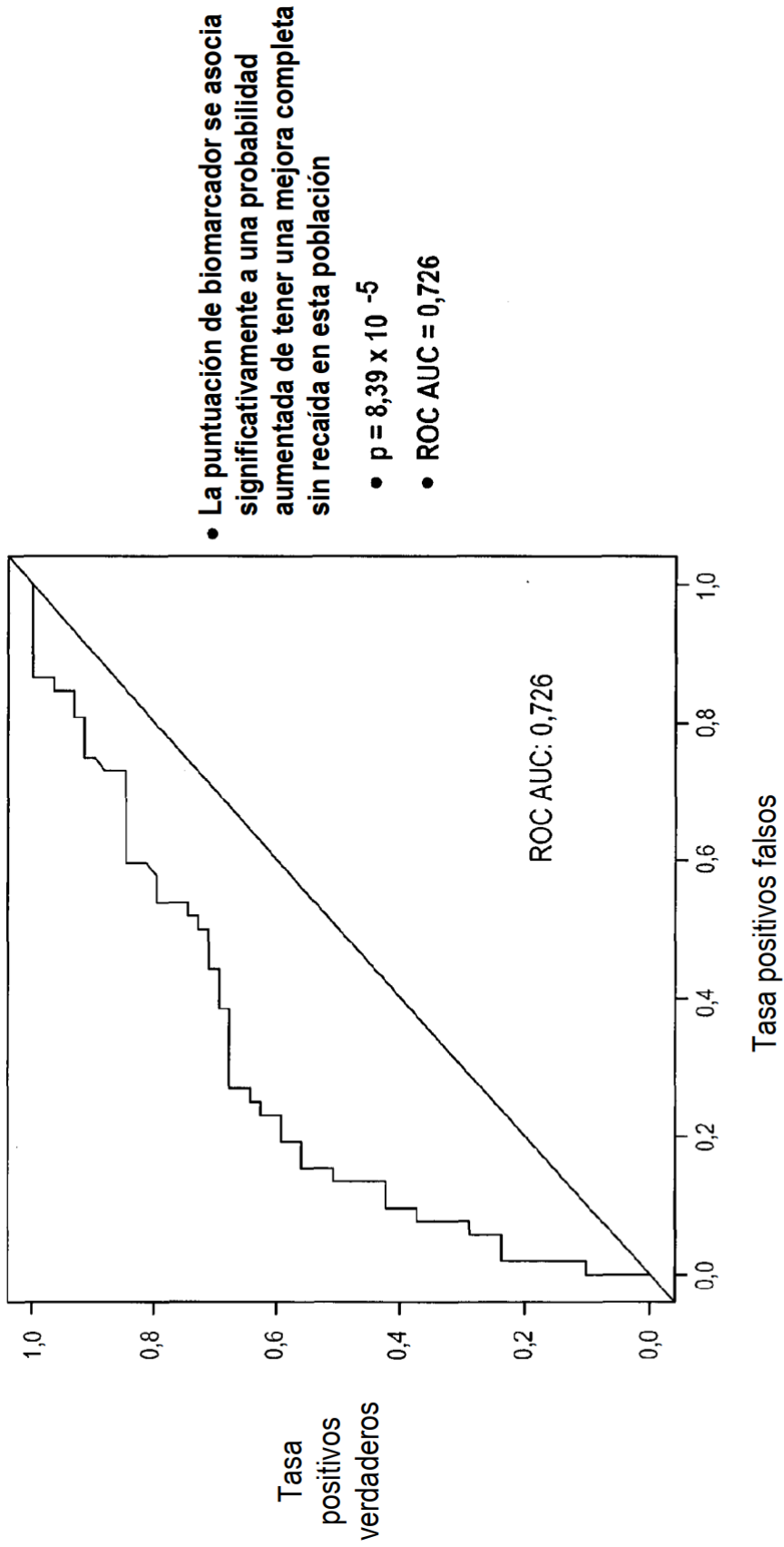


FIG. 28

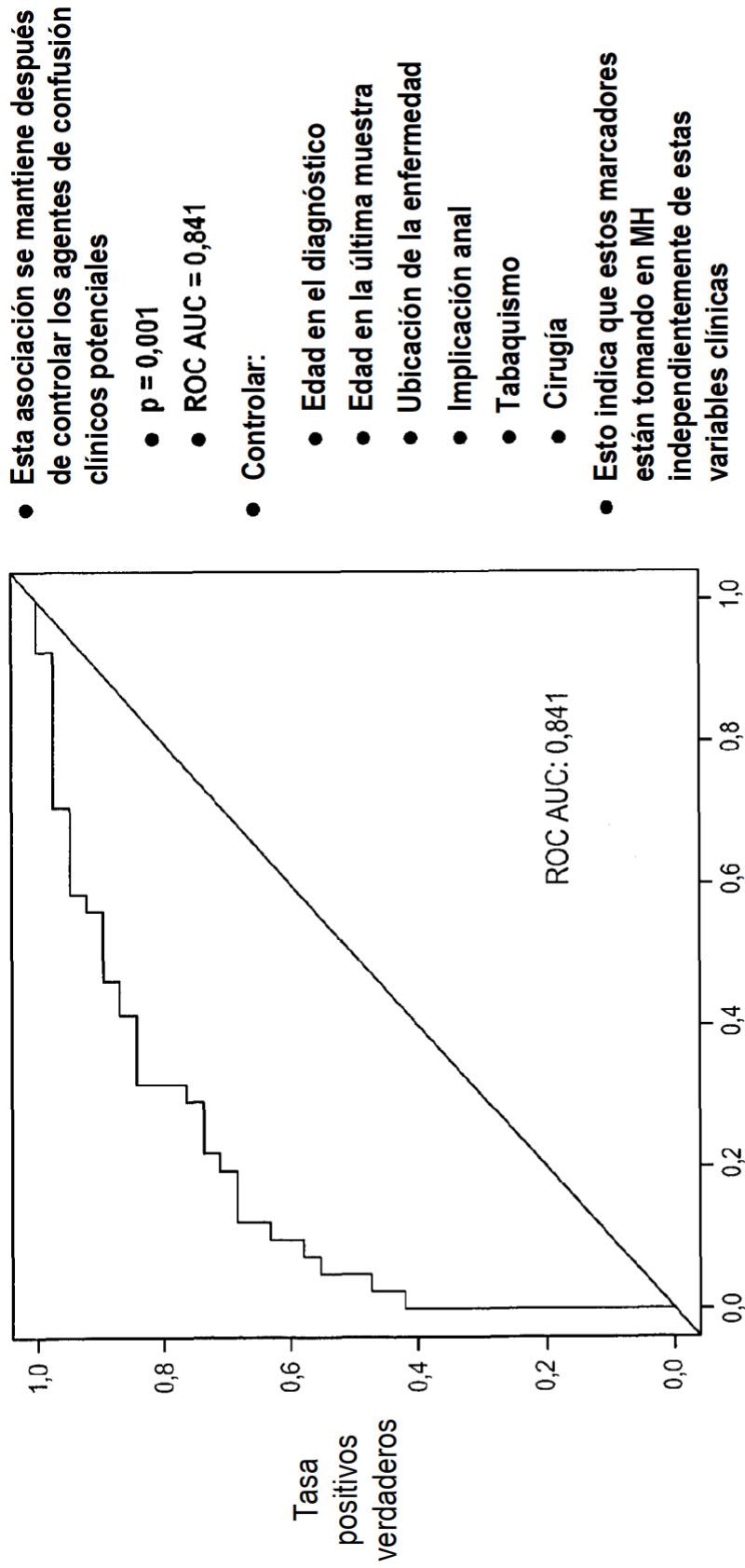


FIG. 29

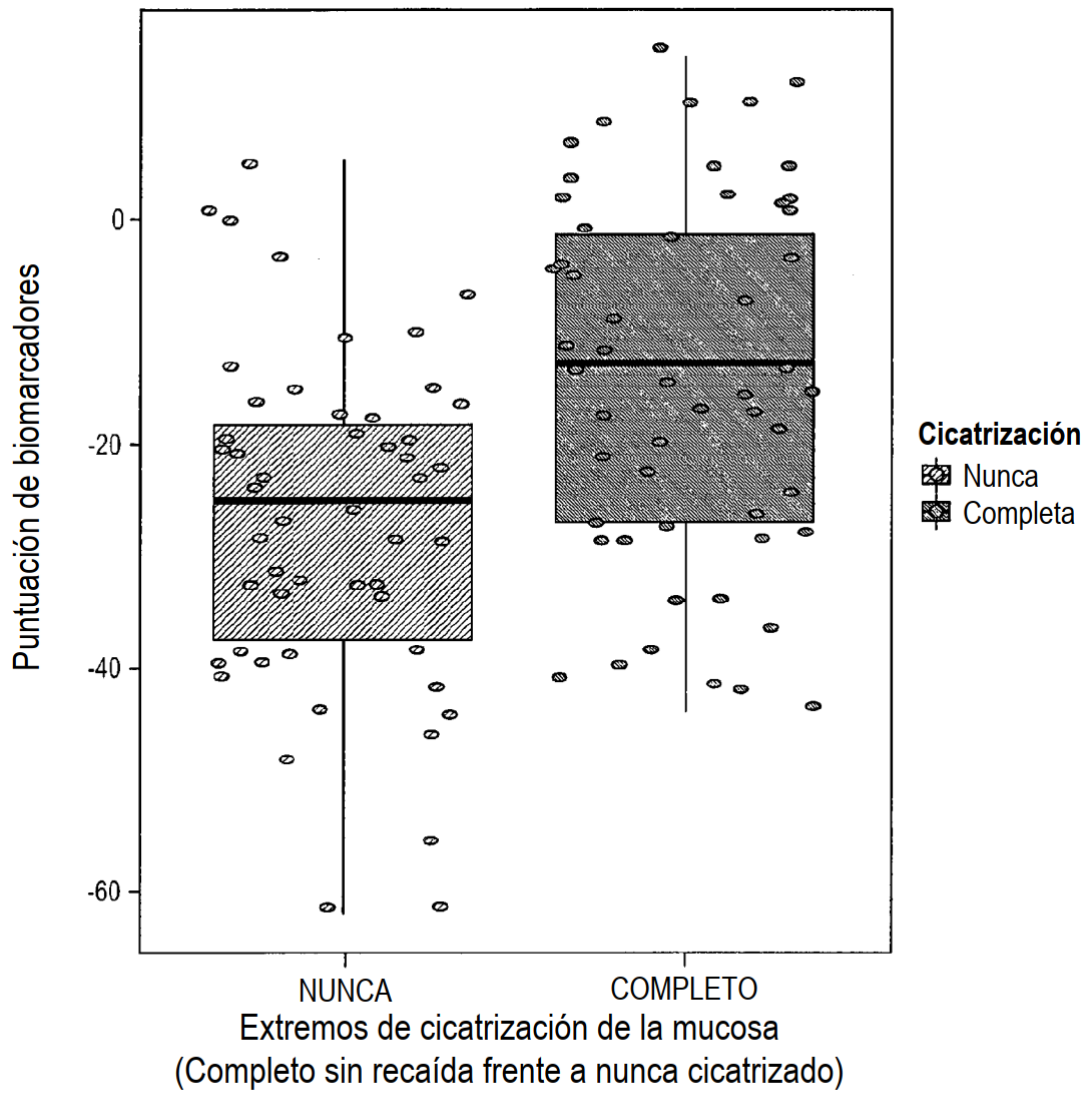
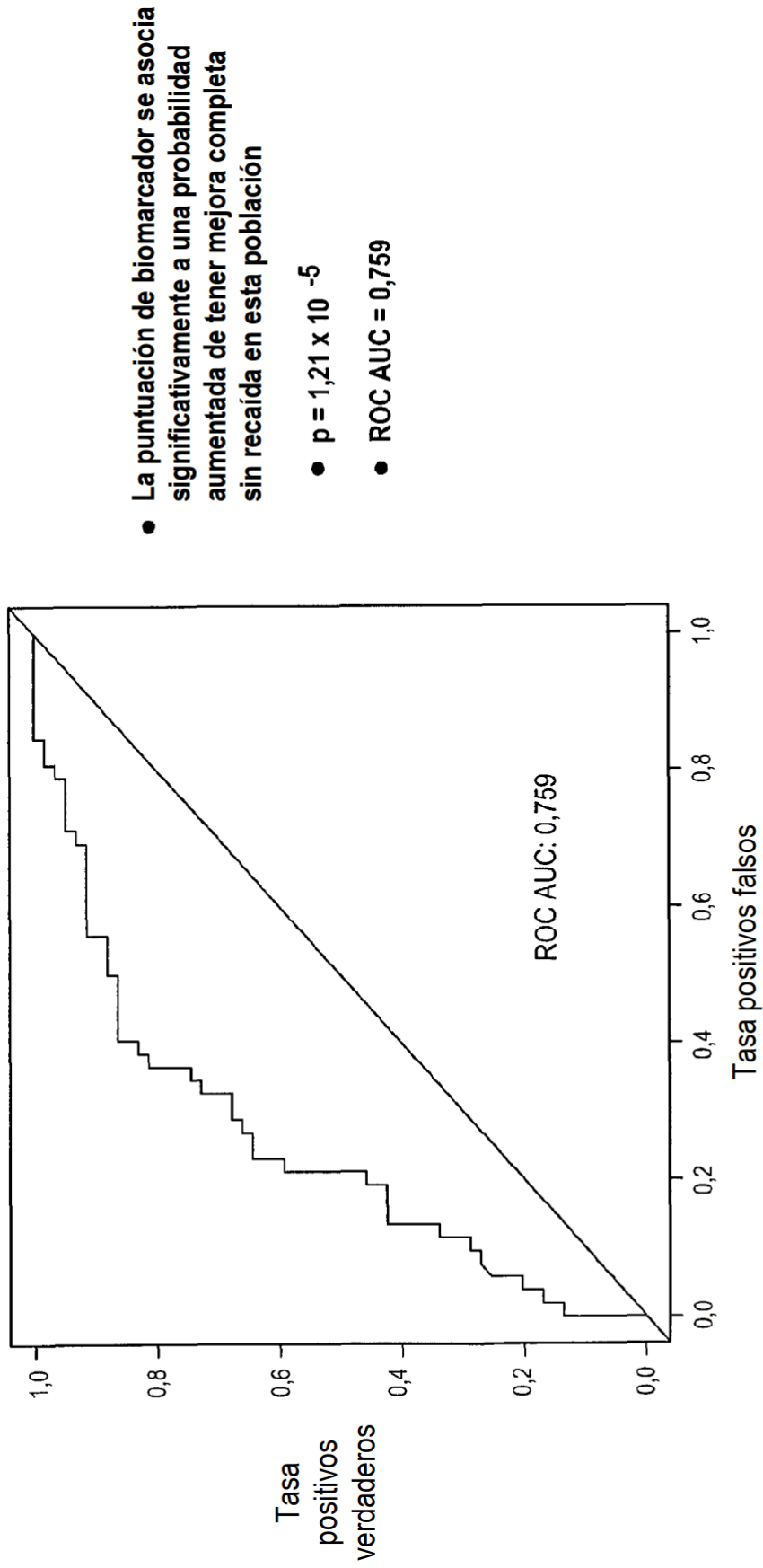


FIG. 30



- La puntuación de biomarcador se asocia significativamente a una probabilidad aumentada de tener mejora completa sin recaída en esta población

- $p = 1,21 \times 10^{-5}$
- ROC AUC = 0,759

FIG. 31

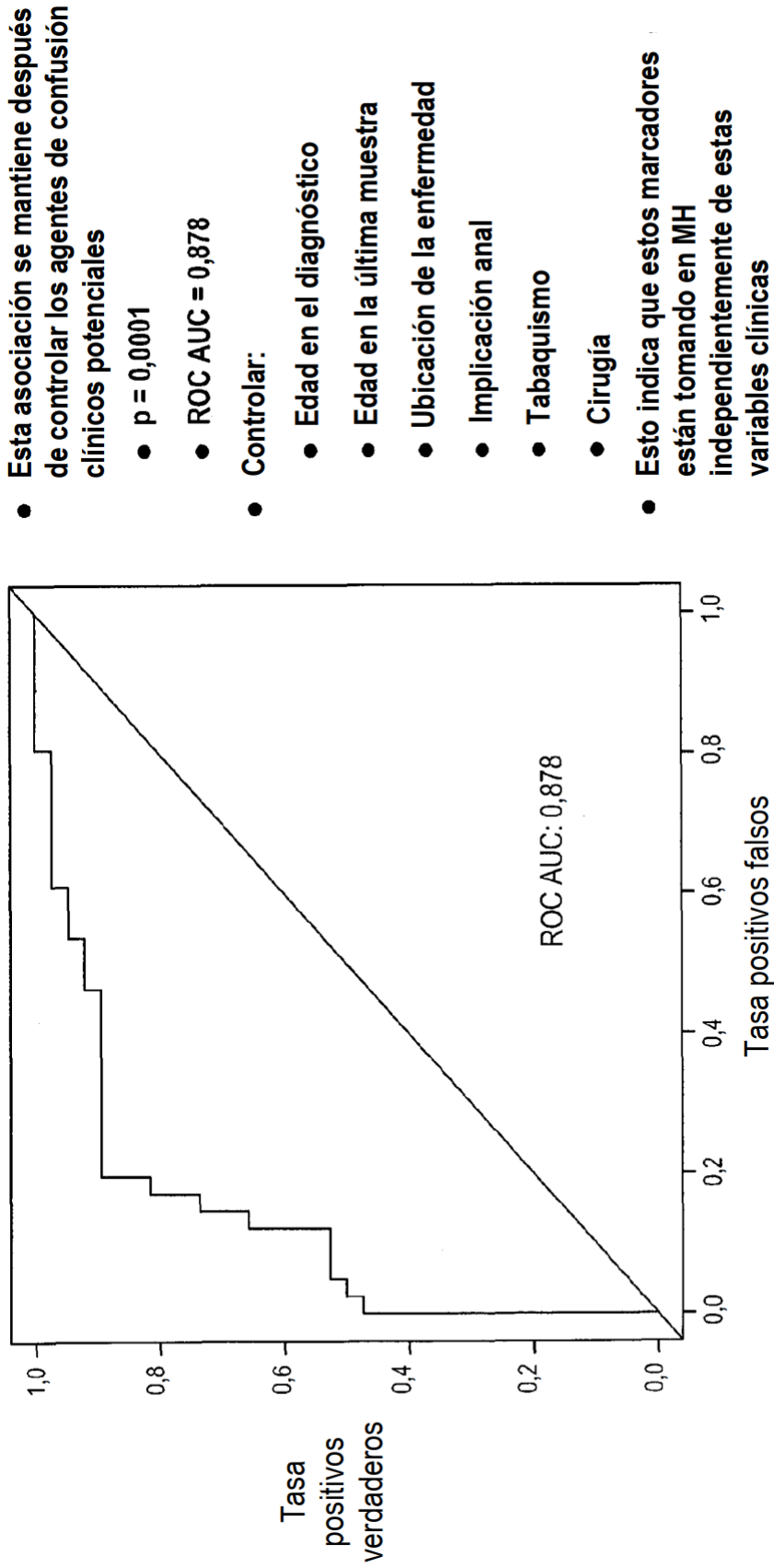


FIG. 31

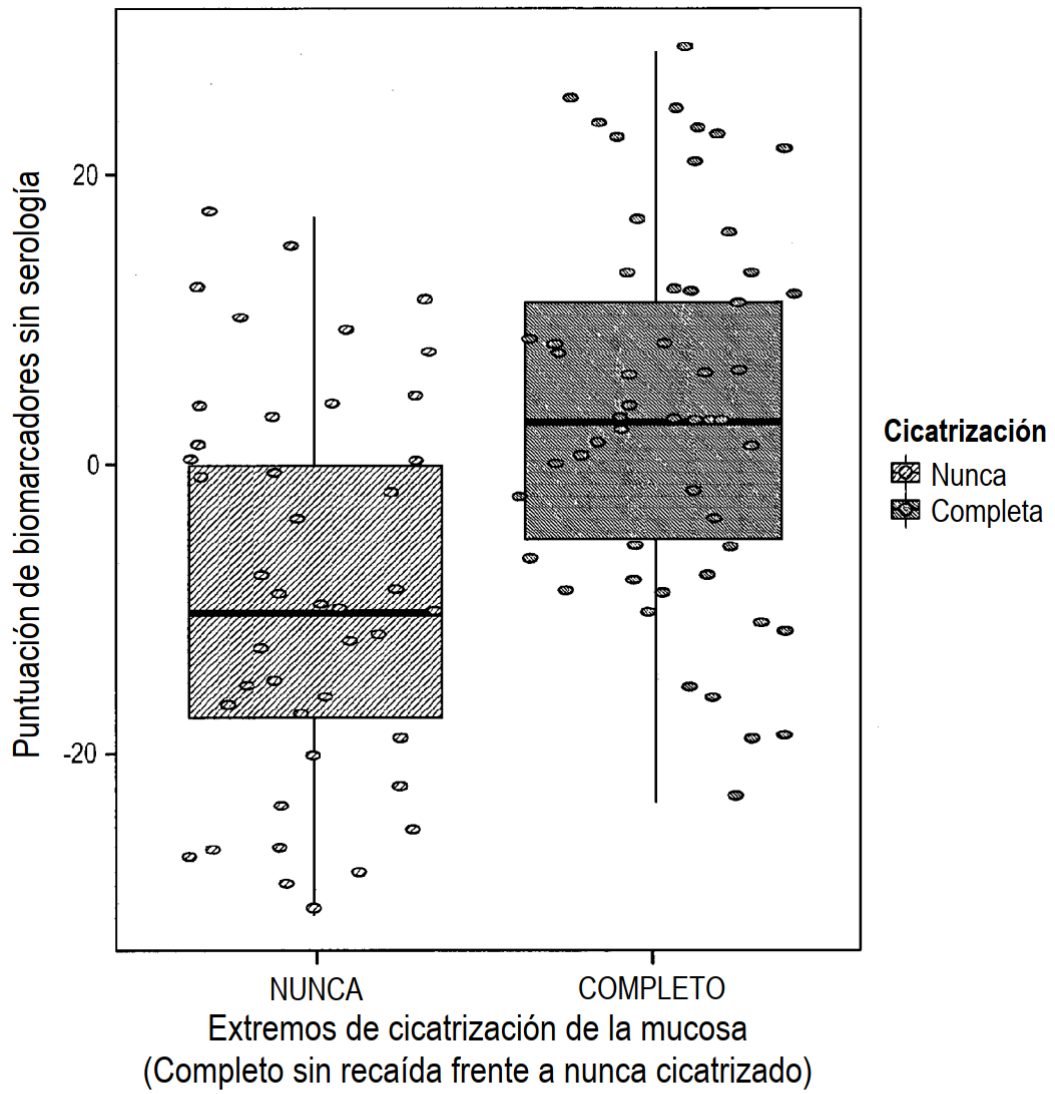


FIG. 33

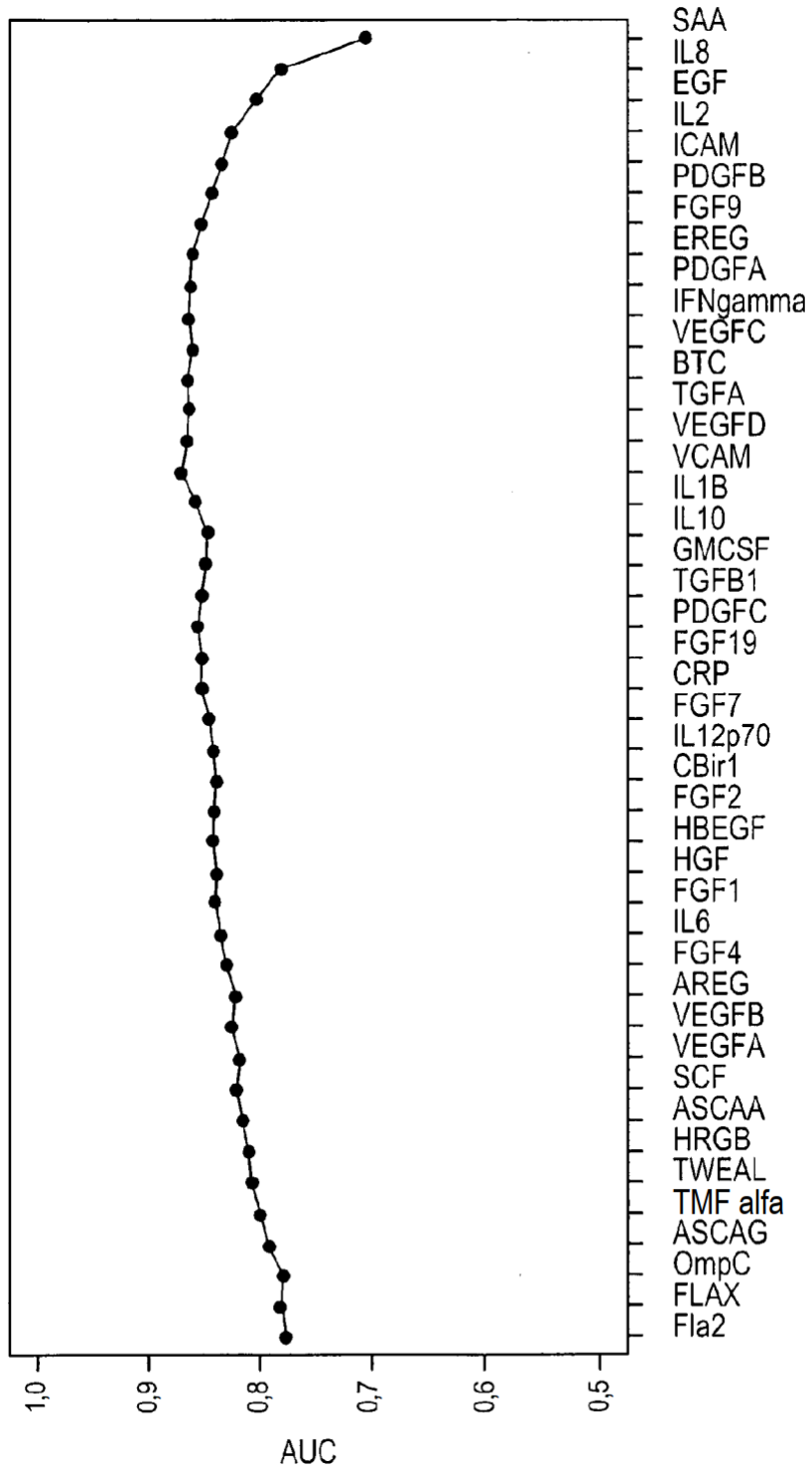
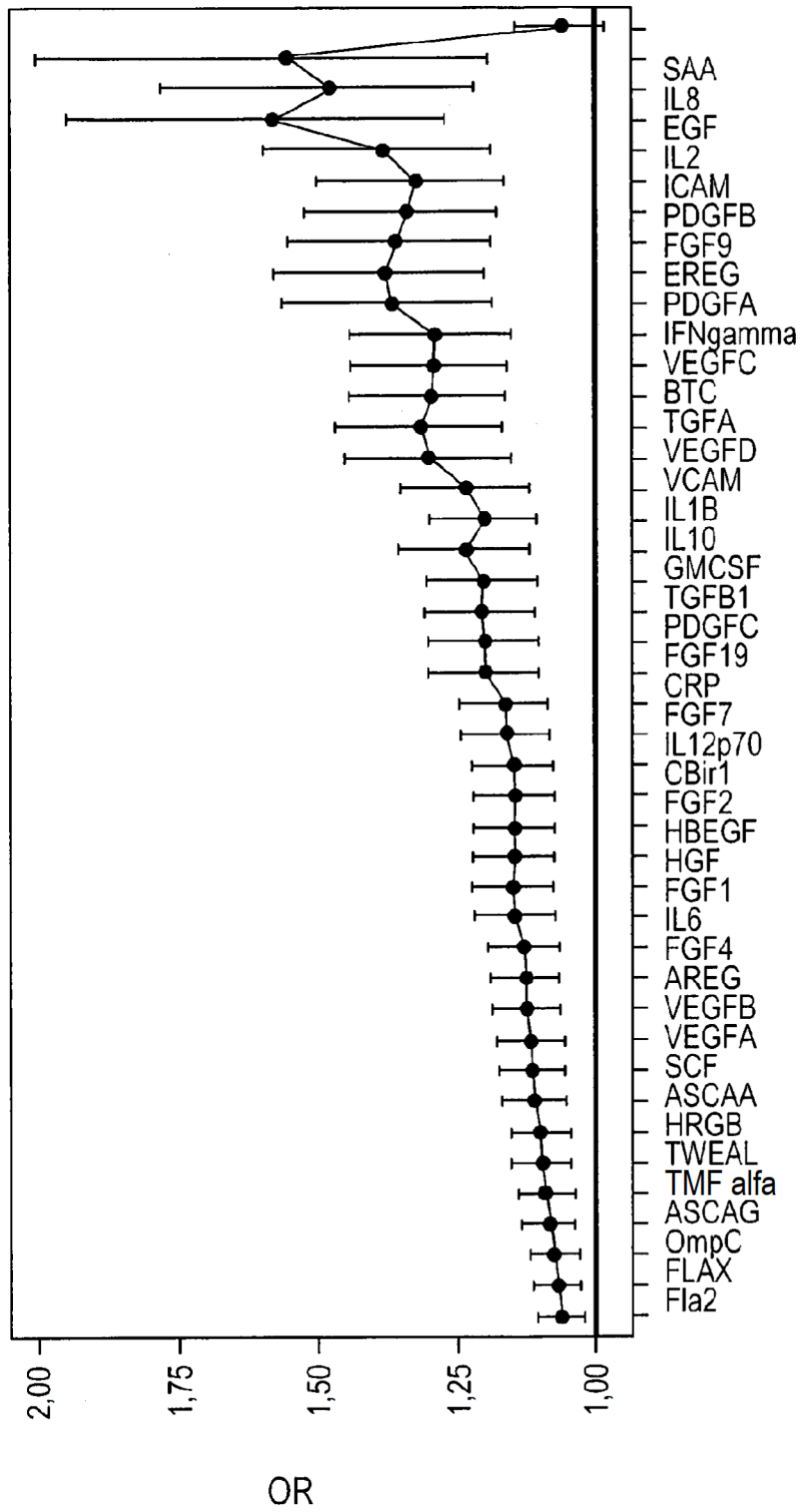


FIG. 34A



Corte de marcador

FIG. 34B

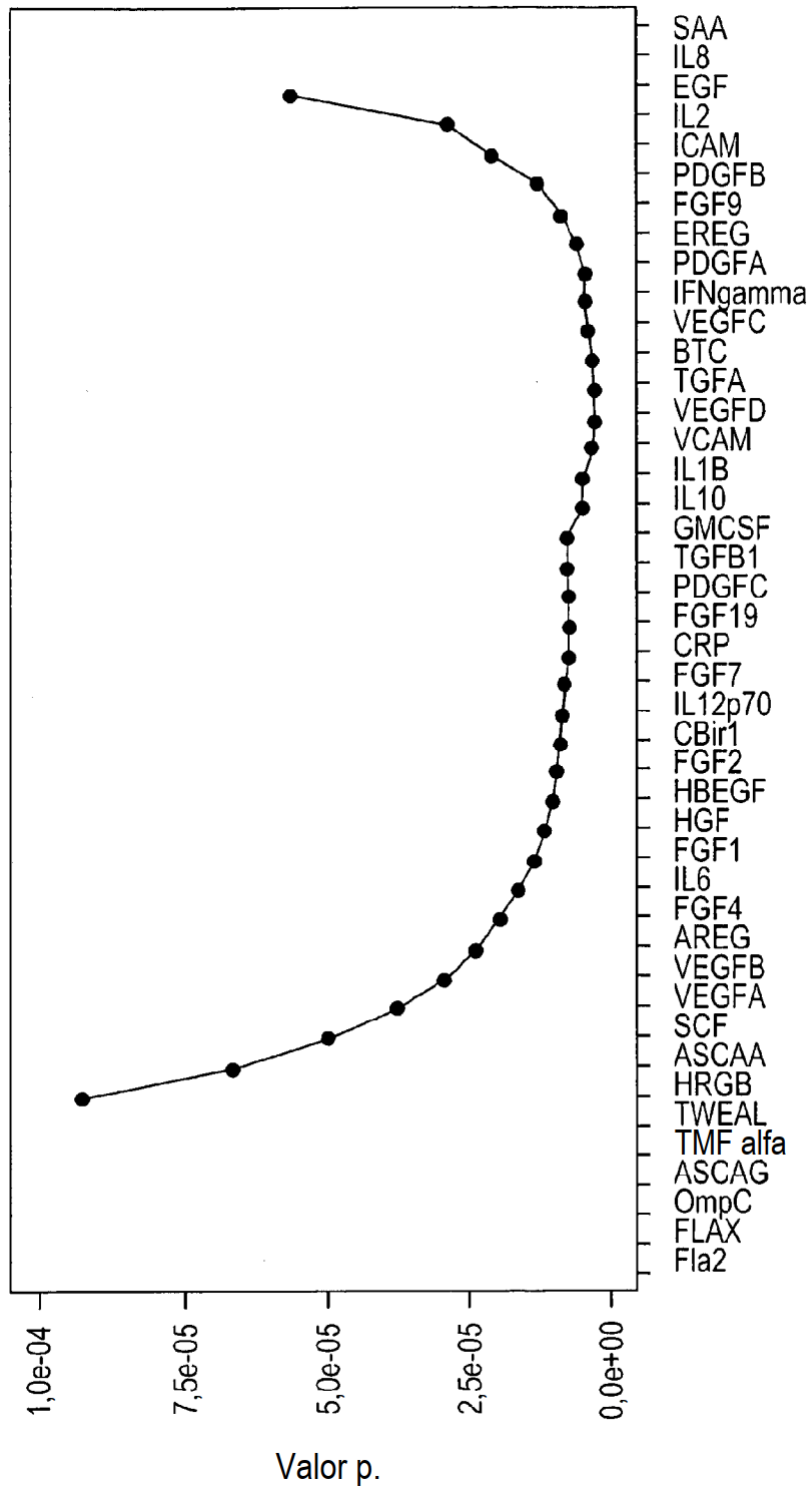


FIG. 34C