

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 023 842**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/6886** (2008.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2019** **PCT/US2019/018878**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2019** **WO19165021**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2019** **E 19709298 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2025** **EP 3755816**

54 Título: **Métodos para la detección y tratamiento de cáncer de próstata**

30 Prioridad:

**22.02.2018 US 201862633675 P**

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

**03.06.2025**

73 Titular/es:

**LIQUID BIOPSY RESEARCH LLC (100.00%)  
Hunkins Waterfront Plaza, P.O. Box 556, Main  
Street  
Charlestown 00109-7000, KN**

72 Inventor/es:

**KIDD, MARK;  
DROZDOV, IGNAT y  
MODLIN, IRVIN MARK**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

### Observaciones:

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

ES 3 023 842 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 la detección y tratamiento de cáncer de próstata

### 5 Lista de secuencias

La presente solicitud contiene una lista de secuencias que se ha presentado en formato ASCII mediante EFS-Web y se incorpora por la presente por referencia en su totalidad. Dicha copia ASCII, creada el 19 de febrero de 2019, se denomina "LBIO-005\_001WO\_SeqList.txt" y es de 299 kB de tamaño.

### 10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la detección de cáncer de próstata.

### 15 Antecedentes de la invención

El cáncer de próstata (PCA) es el cuarto cáncer diagnosticado más comúnmente en todo el mundo y el segundo cáncer más común en hombres. Aunque la incidencia y la prevalencia han ido disminuyendo, -200 000 hombres serán diagnosticados anualmente en EE. UU. de PCA. Múltiples factores, incluyendo la edad y los antecedentes familiares, la susceptibilidad genética y el origen étnico, contribuyen todos a la elevada incidencia de la enfermedad. Aunque un 90 % de los PCA se diagnostican mientras están localizados (no diseminados), el comportamiento clínico de los tumores es muy variable y varía desde la inactividad que puede supervisarse a través de espera vigilante o vigilancia activa (por ejemplo, biomarcadores y tacto rectal semestral) hasta la evolución maligna y enfermedad resistente a andrógenos, diseminación metastásica y muerte.

Se han desarrollado múltiples sistemas de estratificación de riesgos que combinan datos clínicos e información patológica, por ejemplo, la puntuación de Gleason. Estos, incluyendo las herramientas de nueva generación más recientemente desarrolladas, son solamente ~70 % precisas para predecir el resultado.

La información genética molecular se usa cada vez más para fundamentar la patología y subtipificar mejor los cánceres. Esta información se ha usado tanto como herramienta de pronóstico como para estratificar a los pacientes para diferentes intervenciones terapéuticas. Se han examinado cánceres de próstata y se han identificado mutaciones, alteraciones del número de copias de ADN, reordenamientos y fusiones génicas. Estas pueden correlacionarse con algunas características patológicas. Por ejemplo, los tumores de bajo grado de Gleason tienen pocas alteraciones del número de copias de ADN, mientras que los tumores de alto grado presentan alteraciones significativas del número de copias en todo el genoma. Por el contrario, las mutaciones puntuales somáticas son relativamente infrecuentes variando la frecuencia de las mutaciones de un 1 % (*IDH1*) y un 11 % (*SPOP*). La anomalía más común es las fusiones reguladas por andrógenos de ERG y otros miembros de la familia de ETS (~50 % de los tumores). Sin embargo, los tumores portadores de fusión no tienen un pronóstico significativamente diferente al de los tumores negativos a la fusión tras la prostatectomía. La variante 7 del receptor de andrógenos (AR-V7), por el contrario, está implicada en la progresión al cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC) y se considera potencialmente útil como biomarcador de selección de tratamiento. Globalmente, sin embargo, existe una comprensión incompleta de los mecanismos moleculares que subyacen a la patogenia de PCA y una ausencia de biomarcadores de base molecular que puedan usarse para predecir la sensibilidad a agentes terapéuticos. En consecuencia, es crucial el desarrollo de métodos de diagnóstico que definan con mayor precisión el estado de la enfermedad, identifiquen la sensibilidad al tratamiento y, en última instancia, puedan usarse para supervisar mejor la progresión de la enfermedad.

La vigilancia sigue siendo una estrategia fundamental para supervisar el PCA y detectar recidivas en una fase temprana. Después de una resección potencialmente curativa, puede emprenderse una supervisión a través de la medición de biomarcadores sanguíneos y/o imágenes como TAC para detectar antes la enfermedad metastásica asintomática. El biomarcador actual usado para la supervisión es el antígeno prostático específico (PSA) (también gamma-seminoproteína o calicreína-3). Esta enzima glucoproteínica está codificada por el gen *KLK3* y se secreta por células epiteliales en la próstata. Sin embargo, no es un indicador único de cáncer de próstata, sino que también puede detectar prostatitis o hiperplasia benigna de próstata (BPH). Usar PSA de forma aislada da lugar a biopsias innecesarias en hombres sin cáncer o a un diagnóstico insuficiente en hombres con enfermedad significativa. Esto se basa en los bajos intervalos de sensibilidad (20-40 %) y especificidad (70-90 %), con el consiguiente valor predictivo positivo de solo un 25-40 %. El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos (USPSTF) no recomienda el uso de PSA para el cáncer de próstata. Sin embargo, el PSA se incluye en nomogramas clínicos, por ejemplo, la puntuación UCSF-CAPRA para el riesgo de cáncer de próstata, que tiene algo de utilidad para predecir la supervivencia sin enfermedad tras la cirugía.

Sigue siendo necesarias herramientas basadas en biomarcadores para diagnosticar con precisión PCA.

### Sumario de la invención

La presente divulgación proporciona un método para detectar un cáncer de próstata en un sujeto que lo necesita,

comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, y un gen constitutivo; normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A*, y *XPC*; introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; e identificar la presencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar la ausencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método para detectar un cáncer de próstata en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, y un gen constitutivo; (b) normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A*, y *XPC*; (c) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; (d) comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; y (e) producir un informe, en donde el informe identifica la presencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identifica la ausencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

La presente divulgación también proporciona un método para determinar si un cáncer de próstata en un sujeto es estable o progresivo, comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, y un gen constitutivo; normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A*, y *XPC*; introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; e identificar que el cáncer de próstata es progresivo cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar que el cáncer de próstata es estable cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método para determinar si un cáncer de próstata en un sujeto es estable o progresivo, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, y un gen

constitutivo; (b) normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC*; (c) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; (d) comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; y (e) producir un informe, en donde el informe identifica que el cáncer de próstata es progresivo cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identifica que el cáncer de próstata es estable cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

La presente divulgación también proporciona un método para determinar si un cáncer de próstata en un sujeto es de grado bajo o alto, comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, *XPC*, y un gen constitutivo; normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC*; introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; e identificar que el cáncer de próstata es de grado alto cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar que el cáncer de próstata es de grado bajo cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método para determinar si un cáncer de próstata en un sujeto es de grado bajo o alto, comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, *XPC*, y un gen constitutivo; normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC*; introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; y producir un informe, en donde el informe identifica que el cáncer de próstata es de grado alto cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identifica que el cáncer de próstata es de grado bajo cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

La presente divulgación también proporciona un método para determinar si un cáncer de próstata en un sujeto es un cáncer de próstata con una puntuación de Gleason baja ( $\leq 6$ ) o un cáncer de próstata con una puntuación de Gleason alta ( $\geq 7$ ), comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, *XPC*, y un gen constitutivo; (b) normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*,

*COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, y XPC;*(c) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; (d) comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; y (e) identificar que el cáncer de próstata es un cáncer de próstata con una puntuación de Gleason alta cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar que el cáncer de próstata es un cáncer de próstata con una puntuación de Gleason baja cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método para determinar si un cáncer de próstata en un sujeto es un cáncer de próstata con una puntuación de Gleason baja ( $\leq 6$ ) o un cáncer de próstata con una puntuación de Gleason alta ( $\geq 7$ ), comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, XPC,* y un gen constitutivo; (b) normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, y XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, y XPC;* (c) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; (d) comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; y (e) producir un informe, en donde el informe identifica que el cáncer de próstata es un cáncer de próstata con una puntuación de Gleason alta cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identifica que el cáncer de próstata es un cáncer de próstata con una puntuación de Gleason baja cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

La presente divulgación también proporciona un método para determinar la exhaustividad de la cirugía en un sujeto que tiene un cáncer de próstata, comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto después de la cirugía al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los 38 biomarcadores comprenden *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, XPC,* y un gen constitutivo; normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, y XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS22, TRIM29, UNC45A, y XPC;* introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; e identificar que el cáncer de próstata no se ha eliminado por completo cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar que el cáncer de próstata se ha eliminado por completo cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método para determinar la exhaustividad de la cirugía en un sujeto que tiene un cáncer de próstata, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto después de la cirugía al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los 38 biomarcadores comprenden *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, XPC,* y un gen constitutivo; (b) normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS22, TRIM29, UNC45A, y XPC;* (c) introducir cada nivel de

expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; (d) comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; y (e) producir un informe, en donde el informe identifica que el cáncer de próstata no se ha eliminado por completo cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identifica que el cáncer de próstata se ha eliminado por completo cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

La presente divulgación también proporciona un método para diferenciar la hiperplasia benigna de próstata de un cáncer de próstata en un sujeto que tiene la próstata agrandada, comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, y un gen constitutivo; normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A*, y *XPC*; introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; e identificar la presencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar la presencia de una hiperplasia benigna de próstata en el sujeto cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método para diferenciar la hiperplasia benigna de próstata de un cáncer de próstata en un sujeto que tiene la próstata agrandada, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, y un gen constitutivo; (b) normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A*, y *XPC*; (c) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; (d) comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; y (e) producir un informe, en donde el informe identifica la presencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identifica la presencia de una hiperplasia benigna de próstata en el sujeto cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método para evaluar la respuesta de un sujeto que tiene un cáncer de próstata a un primer tratamiento, comprendiendo el método: (1) en un primer punto temporal: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, y un gen constitutivo; (b) normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A*, y *XPC*; (c) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una primera puntuación; (2) en un segundo punto temporal, en donde el segundo punto temporal es después del primer punto temporal y después de la administración del primer tratamiento al sujeto: (d) determinar el nivel de expresión de los al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes

específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores; (e) normalizar el nivel de expresión de cada uno de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, y XPC al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, y XPC; (f) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una segunda puntuación; (3) comparar la primera puntuación con la segunda puntuación; y (4) identificar al sujeto como sensible al primer tratamiento cuando la segunda puntuación está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación o identificar al sujeto como no sensible al primer tratamiento cuando la segunda puntuación no está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación.

El método anterior puede comprender además seguir administrando el primer tratamiento al sujeto cuando la segunda puntuación está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación. El método anterior puede comprender además interrumpir la administración del primer tratamiento al sujeto cuando la segunda puntuación no está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación. El método anterior puede comprender además administrar un segundo tratamiento al sujeto cuando la segunda puntuación no está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación.

La presente divulgación proporciona un método para evaluar la respuesta de un sujeto que tiene un cáncer de próstata a un primer tratamiento, comprendiendo el método: (1) en un primer punto temporal, (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, XPC, y un gen constitutivo; (b) normalizar el nivel de expresión de cada uno de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, y XPC al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, y XPC; (c) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una primera puntuación; (2) en un segundo punto temporal, en donde el segundo punto temporal es después del primer punto temporal y después a la administración del tratamiento al sujeto: (d) determinar el nivel de expresión de los al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores; (e) normalizar el nivel de expresión de cada uno de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, y XPC al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, y XPC; (f) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una segunda puntuación; (3) comparar la primera puntuación con la segunda puntuación; y (4) producir un informe, en donde el informe identifica que el sujeto es sensible al primer tratamiento cuando la segunda puntuación está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación o identifica que el sujeto no es sensible al primer tratamiento cuando la segunda puntuación no está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación.

El método anterior puede comprender además seguir administrando el primer tratamiento al sujeto cuando la segunda puntuación está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación. El método anterior puede comprender además interrumpir la administración del primer tratamiento al sujeto cuando la segunda puntuación no está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación. El método anterior puede comprender además administrar un segundo tratamiento al sujeto cuando la segunda puntuación no está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación.

La presente divulgación también proporciona un método para tratar un cáncer de próstata en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2,

*MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, y un gen constitutivo; normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYP7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYP7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A*, y *XPC*; introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; y administrar al menos un primer tratamiento al sujeto cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar la ausencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

En los métodos de la presente divulgación, el gen constitutivo puede seleccionarse del grupo que consiste en *ALG9, SEPN, YWHAQ, VPS37A, PRRC2B, DOPEY2, NDUFB11, ND4, MRPL19, PSMC4, SF3A1, PUM1, ACTB, GAPD, GUSB, RPLP0, TFRC, MORF4L1, 18S, PPIA, PGK1, RPL13A, B2M, YWHAZ, SDHA, HPRT1, TOX4* y *TPT1*. El gen constitutivo puede ser *TOX4*.

En los métodos de la presente divulgación, un valor de corte predeterminado puede ser de al menos un 33 % en una escala de un 0-100 %, o de al menos un 50 % en una escala de un 0-100 %. Un primer valor de corte predeterminado puede ser de al menos un 33 % en una escala de un 0-100 %, o de al menos un 50 % en una escala de un 0-100 %.

Los métodos de la presente divulgación pueden comprender además administrar un tratamiento a un sujeto. Los métodos de la presente divulgación pueden comprender además administrar un primer tratamiento a un sujeto. Los métodos de la presente divulgación pueden comprender además administrar un segundo tratamiento a un sujeto.

En los métodos de la presente divulgación, un tratamiento puede comprender vigilancia activa, radioterapia, cirugía, crioterapia, hormonoterapia, quimioterapia, tratamiento vacunal, tratamiento dirigido al hueso o cualquier combinación de los mismos. Un primer tratamiento puede comprender vigilancia activa, radioterapia, cirugía, crioterapia, hormonoterapia, quimioterapia, tratamiento vacunal, tratamiento dirigido al hueso o cualquier combinación de los mismos. Un segundo tratamiento puede comprender vigilancia activa, radioterapia, cirugía, crioterapia, hormonoterapia, quimioterapia, tratamiento vacunal, tratamiento dirigido al hueso o cualquier combinación de los mismos.

En algunos aspectos, la hormonoterapia puede comprender tratamiento de supresión androgénica. En algunos aspectos, la quimioterapia puede comprender docetaxel, cabazitaxel, mitoxantrona, estramustina o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, un tratamiento vacunal puede comprender Sipuleucel-T. En algunos aspectos, un tratamiento dirigido al hueso puede comprender un bisfosfonato, denosumab, un corticoesteroide o una combinación de los mismos.

En los métodos de la presente divulgación, un algoritmo puede ser XGB, RF, glmnet, cforest, CART, treebag, knn, nnet, SVM-radial, SVM-lineal, NB o mlp. Un algoritmo puede ser XGB.

En los métodos de la presente divulgación, un primer punto temporal puede ser antes o después de la administración de un tratamiento al sujeto. Un primer punto temporal puede ser antes o después de la administración de un primer tratamiento al sujeto.

En los métodos de la presente divulgación, una segunda puntuación está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación cuando la segunda puntuación es al menos un 25 % menor de la primera puntuación.

Los métodos de la presente divulgación pueden tener una sensibilidad de al menos un 92 %. Los métodos de la presente divulgación pueden tener una especificidad de al menos un 95 %.

En los métodos de la presente divulgación, al menos uno de los al menos 38 biomarcadores puede ser ARN, ADNc o proteína.

En los métodos de la presente divulgación, cuando el biomarcador es ARN, el ARN puede retrotranscribirse para producir ADNc, y puede detectarse el nivel de expresión del ADNc producido.

En los métodos de la presente divulgación, el nivel de expresión de un biomarcador puede detectarse formando un complejo entre el biomarcador y una sonda o cebador marcado.

En los métodos de la presente divulgación, cuando el biomarcador es una proteína, la proteína puede detectarse

formando un complejo entre la proteína y un anticuerpo marcado. El marcador puede ser un marcador fluorescente.

En los métodos de la presente divulgación, cuando el biomarcador es ARN o ADNc, el ARN o ADNc puede detectarse formando un complejo entre el ARN o ADNc y una sonda o cebador de ácido nucleico marcado. Por ejemplo, un

En los métodos de la presente divulgación, puede obtenerse un valor de corte predeterminado a partir de una pluralidad de muestras de referencia obtenidas de sujetos que no tienen o no se han diagnosticado con una enfermedad neoplásica. La enfermedad neoplásica puede ser cáncer de próstata.

En los métodos de la presente divulgación, una muestra de ensayo puede ser sangre, suero, plasma o tejido neoplásico. Una muestra de referencia puede ser sangre, suero, plasma o tejido no neoplásico.

En los métodos de la presente divulgación, un sujeto puede tener al menos un síntoma de cáncer de próstata. En los métodos de la presente divulgación, un sujeto puede tener una predisposición o antecedentes familiares para desarrollar un cáncer de próstata.

En los métodos de la presente divulgación, a un sujeto puede haberse diagnosticado previamente con un cáncer de próstata y se somete a prueba de recidiva del cáncer de próstata.

En los métodos de la presente divulgación, un sujeto puede ser humano.

Cualquiera de los aspectos anteriores puede combinarse con cualquier otro aspecto.

Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el comprendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece esta divulgación. En la memoria descriptiva, las formas singulares también incluyen el plural salvo que el contexto indique claramente lo contrario; como ejemplos, se entiende que los términos "un/o", "una" y "el/la" están en singular o plural y se entiende que el término "o" es inclusivo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa uno o más elementos. A lo largo de toda la memoria descriptiva se entenderá que la expresión "que comprende", o variaciones tales como "comprende" o "que comprende", implican la inclusión de un elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas indicado, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas. Aproximadamente puede entenderse dentro de un 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05%, o 0,01% del valor indicado. Salvo que esté claro por el contexto, todos los valores numéricos proporcionados en este documento están modificados por el término "aproximadamente".

Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento en la práctica o ensayo de la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales ilustrativos. Otros rasgos característicos, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y a partir las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares también incluyen el plural, salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que el habitualmente comprendido por un experto en la materia a la que pertenece la invención.

Breve descripción de los dibujos

Las figuras 1A-1B son gráficos que muestran la visualización de 30 supuestos genes marcadores identificados por el algoritmo Random Forest en la cohorte de derivación de  $n = 595$  muestras de tejido. (Figura 1A) Expresión en E-GEOD-46691. (Figura 1B) Expresión en E-GEOD-46602.

La figura 2 es un gráfico de dispersión de la importancia predictiva promedio frente a los valores de  $p$  de Kruskal Wallis. Las líneas verticales y horizontales representan el valor de  $p$  de 0,05 y la mediana del valor de importancia predictiva, respectivamente.

La figura 3 es un gráfico que muestra la agrupación jerárquica de la expresión génica que identificó que el tejido tumoral PCA y el tejido de control se agruparon por separado. La expresión génica fue significativamente mayor en el tejido PCA.

La figura 4 es un gráfico que muestra la agrupación de la expresión génica normalizada que separa las líneas celulares derivadas de próstata en su tejido de origen (es decir, normal, localizada, metastásica).

La figura 5 es un gráfico que muestra la expresión génica en los casos de control ( $n = 201$ ), BPH (hiperplasia prostática,  $n = 26$ ) y cáncer de próstata ( $n = 125$ ). Los niveles de expresión identificados fueron significativamente elevados ( $p < 0,0001$ ) en los casos ( $63 \pm 19\%$ ) frente a la hiperplasia benigna de próstata (BPH:  $17 \pm 13\%$ ) y los controles ( $8 \pm 9\%$ ).

La figura 6 es un gráfico que muestra el análisis de la curva de rendimiento diagnóstico. El AUROC fue de 0,97 y el índice J de Youden fue de 0,94. El valor estadístico Z fue muy significativo (38,9;  $p < 0,0001$ ).

5 La figura 7 es un gráfico que muestra las medidas del ProstaTest para determinar PCA en un intervalo de un 92-99 %.

La figura 8 es un gráfico de evaluación de riesgos de próbitos que identifica que una puntuación de ProstaTest  $>30$  tenía una precisión de un 60 % para predecir cáncer de próstata en una muestra de sangre. Esto se aumentó hasta  $>80$  % a una puntuación de ensayo  $\geq 34$ . Las líneas discontinuas representan el intervalo de confianza del 95 %.

10 La figura 9 es un gráfico que muestra el análisis de la curva de rendimiento diagnóstico que compara el ProstaTest con las mediciones del PSA para predecir tumores de grado alto ( $\geq 7$  de Gleason) en comparación con los de grado bajo (5+6 de Gleason). El AUROC fue de 0,98 y el índice J de Youden fue de 0,87 para el ProstaTest. Para PSA, el AUROC fue de 0,64 y el índice J de Youden fue de 0,42. El ProstaTest fue significativamente mejor que PSA para predecir el grado (valor estadístico Z: 3,05,  $p = 0,002$ ).

15 La figura 10 es un gráfico que muestra el efecto de la cirugía en el ProstaTest. Los niveles antes de la cirugía son elevados ( $80 \pm 18$  %). La cirugía redujo los niveles hasta un  $22 \pm 7$  % ( $p < 0,0001$ ), no diferente de los niveles de control.

20 La figura 11 es un gráfico que muestra el efecto del tratamiento en el ProstaTest. Los niveles antes del tratamiento son elevados ( $74 \pm 18$  %). En los que respondieron a la hormonoterapia, los niveles se redujeron hasta un  $18 \pm 7$  % ( $p < 0,0001$ ). En los que requirieron quimioterapia, los niveles se redujeron hasta un  $27 \pm 10$  % ( $p < 0,001$ ).

25 Descripción detallada de la invención

Los detalles de la invención se exponen a continuación en la descripción que la acompaña.

30 En este documento se describen métodos para cuantificar (puntuar) la firma molecular de cáncer de próstata circulante con alta sensibilidad y especificidad para propósitos que incluyen, aunque sin limitación, detectar un cáncer de próstata, determinar si un cáncer de próstata es estable o progresivo, diferenciar hiperplasia benigna de próstata (BPH) de cáncer de próstata, determinar la exhaustividad de la cirugía y evaluar la respuesta a un tratamiento contra el cáncer de próstata. Específicamente, la presente invención se basa en el descubrimiento de que los niveles de expresión de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXYD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC*, normalizados por el nivel de expresión de un gen constitutivo, están elevados en sujetos que tienen cáncer de próstata en comparación con sujetos sanos o con BPH.

40 Los síntomas de los cánceres de próstata incluyen problemas para orinar, sangre en la orina o el semen, problemas para conseguir una erección, dolor en las caderas, la espalda (columna vertebral), el pecho (costillas) u otras zonas debido a que el cáncer se ha propagado a los huesos, debilidad o entumecimiento en las piernas o los pies, o incluso pérdida del control de la vejiga o el intestino debido a que el cáncer presiona la médula espinal.

45 Como se describe en los ejemplos, las mediciones de transcritos de cáncer de próstata circulantes, el ProstaTest, diagnostican el cáncer de próstata y los descensos de la puntuación del ProstaTest en sangre se correlacionan con la eficacia de intervenciones terapéuticas tales como cirugía y quimioterapia. Puede aislarse un perfil de expresión génica diana del ARN de cáncer de próstata a partir de sangre periférica de pacientes. El perfil de expresión se evalúa en un algoritmo y se convierte en una salida (puntuación). Puede diagnosticar e identificar la enfermedad activa y proporcionar una evaluación de las respuestas al tratamiento junto con evaluación clínica convencional y diagnóstico por imagen.

50 Por consiguiente, la presente divulgación proporciona un método para detectar un cáncer de próstata en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXYD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, *XPC*, y un gen constitutivo; (b) normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXYD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXYD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*,

*STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, y XPC*; (c) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; (d) comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; y (e) identificar la presencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación es o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar la ausencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

En algunos aspectos del método anterior, la etapa (e) puede comprender producir un informe, en donde el informe identifica la presencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identifica la ausencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

En algunos aspectos del método anterior, el primer valor de corte predeterminado puede ser un 33 % en una escala de un 0-100 %.

En algunos aspectos, el método anterior puede comprender además administrar al sujeto de un primer tratamiento. El método anterior puede comprender además administrar al sujeto un primer tratamiento cuando la puntuación es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

La presente divulgación también proporciona un método para determinar si un cáncer de próstata en un sujeto es estable o progresivo, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, y un gen constitutivo; (b) normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, y XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, y XPC*; (c) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; (d) comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; y (e) identificar que el cáncer de próstata es progresivo cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar que el cáncer de próstata es estable cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

En algunos aspectos del método anterior, la etapa (e) puede comprender producir un informe, en donde el informe identifica que el cáncer de próstata es progresivo cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identifica que el cáncer de próstata es estable cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

En algunos aspectos del método anterior, el primer valor de corte predeterminado puede ser un 50 % en una escala de un 0-100 %.

En algunos aspectos, el método anterior puede comprender además administrar al sujeto de un primer tratamiento. El método anterior puede comprender además administrar al sujeto un primer tratamiento cuando la puntuación es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

La presente divulgación también proporciona un método para determinar si un cáncer de próstata en un sujeto es de grado bajo o alto, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, XPC*, y un gen constitutivo; (b) normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, y XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYD7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2\_1, TMPRSS2\_2, TRIM29, UNC45A, y XPC*; (c) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; (d) comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; y

(e) identificar que el cáncer de próstata es de grado alto cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar que el cáncer de próstata es de grado bajo cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

5 En algunos aspectos del método anterior, la etapa (e) puede comprender producir un informe, en donde el informe identifica que el cáncer de próstata es de grado alto cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar que el cáncer de próstata es de grado bajo cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

10 En algunos aspectos del método anterior, el primer valor de corte predeterminado puede ser un 50 % en una escala de un 0-100 %.

En algunos aspectos, el método anterior puede comprender además administrar al sujeto de un primer tratamiento. El método anterior puede comprender además administrar al sujeto un primer tratamiento cuando la puntuación es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

15 En algunos aspectos, un cáncer de próstata de grado bajo es un cáncer de próstata con una puntuación de Gleason menor de o igual a 6. En algunos aspectos, un cáncer de próstata de grado alto es un cáncer de próstata con una puntuación de Gleason mayor de o igual a 7.

20 El sistema de clasificación de Gleason se usa comúnmente en la técnica como parámetro de pronóstico, a menudo usado en combinación con otros factores o ensayos de pronóstico, para el cáncer de próstata. Se examinan muestras de biopsia de próstata, por ejemplo, al microscopio, y un patólogo determina una puntuación de Gleason, en función del patrón arquitectónico del tumor de próstata. La puntuación de Gleason se basa en el grado de pérdida de la  
25 arquitectura normal del tejido glandular (es decir, la forma, el tamaño y la diferenciación de las glándulas). A la muestra se le asigna un grado al patrón tumoral más común, y un segundo grado al siguiente patrón tumoral más común. Puede haber un patrón principal o más común y luego un patrón secundario o segundo más común que pueda identificarse; como alternativa, puede haber un solo grado. Los patrones de Gleason están asociados a las siguientes características: Patrón 1 - La próstata cancerosa se parece mucho al tejido prostático normal. Las glándulas son  
30 pequeñas, están bien formadas y muy juntas; Patrón 2 - El tejido todavía tiene glándulas bien formadas, pero son más grandes y tienen más tejido entre ellas; Patrón 3 - El tejido todavía tiene glándulas reconocibles, pero las células son más oscuras. A gran aumento, algunas de estas células han abandonado las glándulas y comienzan a invadir el tejido circundante; Patrón 4 - El tejido tiene pocas glándulas reconocibles. Muchas células invaden el tejido circundante; Patrón 5 - El tejido no tiene glándulas reconocibles. A menudo solo hay láminas de células en todo el tejido circundante.  
35 Los dos grados se suman para obtener una puntuación de Gleason, también conocida como suma de Gleason.

La presente divulgación también proporciona un método para determinar si un cáncer de próstata en un sujeto es un cáncer de próstata con una puntuación de Gleason baja ( $\leq 6$ ) o un cáncer de próstata con una puntuación de Gleason alta ( $\geq 7$ ), comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de  
40 una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, *XPC*, y un gen  
45 constitutivo; (b) normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*,  
50 *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC*; (c) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; (d) comparar la puntuación con un segundo valor de corte predeterminado; y (e) identificar que el cáncer de próstata es un cáncer de próstata con una puntuación de Gleason alta cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar que el cáncer de próstata es un  
55 cáncer de próstata con una puntuación de Gleason baja cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

60 En algunos aspectos del método anterior, la etapa (e) puede comprender producir un informe, en donde el informe identifica que el cáncer de próstata es un cáncer de próstata con una puntuación de Gleason alta cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar que el cáncer de próstata es un cáncer de próstata con una puntuación de Gleason baja cuando la puntuación es menor del segundo valor de corte predeterminado,

65 En algunos aspectos del método anterior, el primer valor de corte predeterminado puede ser un 50 % en una escala de un 0-100 %.

En algunos aspectos, el método anterior puede comprender además administrar al sujeto de un primer tratamiento. El método anterior puede comprender además administrar al sujeto un primer tratamiento cuando la puntuación es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

La presente divulgación también proporciona un método para determinar la exhaustividad de la cirugía en un sujeto que tiene un cáncer de próstata, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto después de la cirugía al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los 38 biomarcadores comprenden *AAAFP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXYP7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, *XPC*, y un gen constitutivo; (b) normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXYP7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXYP7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC*; (c) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; (d) comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; y (e) identificar que el cáncer de próstata no se ha eliminado por completo cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar que el cáncer de próstata se ha eliminado por completo cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

En algunos aspectos del método anterior, la etapa (e) puede comprender producir un informe, en donde el informe identifica que el cáncer de próstata no se ha eliminado por completo cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identifica que el cáncer de próstata se ha eliminado por completo cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

En algunos aspectos del método anterior, el primer valor de corte predeterminado puede ser un 33 % en una escala de un 0-100 %.

En algunos aspectos, el método anterior puede comprender además administrar al sujeto de un primer tratamiento. El método anterior puede comprender además administrar al sujeto un primer tratamiento cuando la puntuación es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

La presente divulgación también proporciona un método para diferenciar la hiperplasia benigna de próstata de un cáncer de próstata en un sujeto que tiene la próstata agrandada, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXYP7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXYP7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC*; (c) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; (d) comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; y (e) identificar la presencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar la presencia de hiperplasia benigna de próstata cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.

En algunos aspectos del método anterior, la etapa (e) puede comprender producir un informe, en donde el informe identifica la presencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identifica la presencia de hiperplasia benigna de próstata en el sujeto cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado,

En algunos aspectos del método anterior, el primer valor de corte predeterminado puede ser un 33 % en una escala de un 0-100 %.

En algunos aspectos, el método anterior puede comprender además administrar al sujeto de un primer tratamiento. El método anterior puede comprender además administrar al sujeto un primer tratamiento cuando la puntuación es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

- 5 La presente divulgación proporciona un método para tratar un cáncer de próstata en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS22*, *TRIM29*, *UNC45A*, *XPC*, y un gen constitutivo; (b) normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC*; (c) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación; (d) comparar la puntuación con un primer valor de corte predeterminado; y (e) administrar al menos un primer tratamiento al sujeto cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar la ausencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación es menor del primer valor de corte predeterminado.
- 25 La presente divulgación también proporciona un método para evaluar la respuesta de un sujeto que tiene un cáncer de próstata a un primer tratamiento, comprendiendo el método: (1) en un primer punto temporal: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, *XPC*, y un gen constitutivo; (b) normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC*; (c) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una primera puntuación; (2) en un segundo punto temporal, en donde el segundo punto temporal es después del primer punto temporal y después de la administración del primer tratamiento al sujeto: (d) determinar el nivel de expresión de los al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores; (e) normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP*, *ANO7*, *AR*, *AR-V7*, *C16orf89*, *CHTOP*, *COL1A1*, *EDC4*, *FGFR2*, *FXD7*, *FYCO1*, *HNRNPU*, *HPN*, *KRT15*, *KRT23*, *MAN2B2*, *MAX*, *MRPS25*, *NDUFS2*, *PPARGC1A*, *PPRC1*, *RAD23A*, *REPIN1*, *SDR39U1*, *SETBP1*, *SLC14A1*, *SLC18A2*, *SMC4*, *SPARC*, *SQLE*, *STRIP1*, *STX12*, *TMPRSS2\_1*, *TMPRSS2\_2*, *TRIM29*, *UNC45A*, y *XPC*; (f) introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una segunda puntuación; (3) comparar la primera puntuación con la segunda puntuación; y (4) identificar al sujeto como sensible al primer tratamiento cuando la segunda puntuación está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación o identificar al sujeto como no sensible al primer tratamiento cuando la segunda puntuación no está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación.

En algunos aspectos del método anterior, la etapa (4) puede comprender producir un informe, en donde el informe identifica que el sujeto es sensible al primer tratamiento cuando la segunda puntuación está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación o identifica que el sujeto no es sensible al primer tratamiento cuando la segunda puntuación no está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación.

En algunos aspectos, el método anterior puede comprender además seguir administrando el primer tratamiento al sujeto cuando la segunda puntuación está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación. El método anterior puede comprender además interrumpir la administración del primer tratamiento al sujeto cuando la

segunda puntuación no está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación. El método anterior puede comprender además administrar un segundo tratamiento al sujeto cuando la segunda puntuación no está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación.

- 5 En algunos aspectos del método anterior, la segunda puntuación está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación cuando la segunda puntuación es al menos aproximadamente un 10 % menor de la primera puntuación, o al menos un 20 % menor de la primera puntuación, o al menos un 25 % menor de la primera puntuación, o al menos un 30 % menor de la primera puntuación, o al menos un 40 % menor de la primera puntuación, al menos un 50 % menor de la primera puntuación, o al menos un 60 % menor de la primera puntuación, o al menos un 70 % menor de la primera puntuación, o al menos un 75 % menor de la primera puntuación, o al menos un 80 % menor de la primera puntuación, o al menos un 90 % menor de la primera puntuación, o al menos un 95 % menor de la primera puntuación o al menos un 99 % menor de la primera puntuación. En algunos aspectos, cuando la segunda puntuación no está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación, se considera que el sujeto no es sensible al tratamiento.
- 10
- 15 En algunos aspectos del método anterior, un primer punto temporal puede ser antes de la administración de un primer tratamiento al sujeto. Un primer punto temporal puede ser después de la administración de un primer tratamiento al sujeto.
- 20 En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, los genes constitutivos incluyen, aunque sin limitación, *ALG9*, *SEPN*, *YWHAQ*, *VPS37A*, *PRRC2B*, *DOPEY2*, *NDUFB11*, *ND4*, *MRPL19*, *PSMC4*, *SF3A1*, *PUM1*, *ACTB*, *GAPD*, *GUSB*, *RPLP0*, *TFRC*, *MORF4L1*, *18S*, *PPIA*, *PGK1*, *RPL13A*, *B2M*, *YWHAZ*, *SDHA*, *HPRT1*, *TOX4* y *TPT1*. En algunos aspectos, el gen constitutivo es *TOX4*.
- 25 En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, un valor de corte predeterminado puede ser aproximadamente un 33 % en una escala de un 0-100 %. En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, un valor de corte predeterminado puede ser aproximadamente un 50 % en una escala de un 0-100 %. Un valor de corte predeterminado puede ser aproximadamente un 60 % en una escala de un 0-100 %. Un valor de corte predeterminado puede ser aproximadamente un 10 %, o aproximadamente un 20 %, o aproximadamente un 30 %, o aproximadamente un 40 %, o aproximadamente un 70 %, o aproximadamente un 80 % o aproximadamente un 90 % en una escala de un 0-100 %.
- 30
- 35 Los métodos de la presente divulgación pueden tener una sensibilidad de al menos aproximadamente un 50 %, o al menos aproximadamente un 60 %, o al menos aproximadamente un 70 %, o al menos aproximadamente un 75 %, o al menos aproximadamente un 80 %, o al menos aproximadamente un 85 %, o al menos aproximadamente un 90 %, o al menos aproximadamente un 95 %, o al menos aproximadamente un 99 %. Los métodos de la presente divulgación pueden tener una sensibilidad mayor de aproximadamente un 50 %, o mayor de aproximadamente un 60 %, o mayor de aproximadamente un 70 %, o mayor de aproximadamente un 75 %, o mayor de aproximadamente un 80 %, o mayor de aproximadamente un 85 %, o mayor de aproximadamente un 90 %, o mayor de aproximadamente un 95 %, o mayor de aproximadamente un 99 %.
- 40
- 45 Los métodos de la presente divulgación pueden tener una especificidad de al menos aproximadamente un 50 %, o al menos aproximadamente un 60 %, o al menos aproximadamente un 70 %, o al menos aproximadamente un 75 %, o al menos aproximadamente un 80 %, o al menos aproximadamente un 85 %, o al menos aproximadamente un 90 %, o al menos aproximadamente un 95 %, o al menos aproximadamente un 99 %. Los métodos de la presente divulgación pueden tener una especificidad mayor de aproximadamente un 50 %, o mayor de aproximadamente un 60 %, o mayor de aproximadamente un 70 %, o mayor de aproximadamente un 75 %, o mayor de aproximadamente un 80 %, o mayor de aproximadamente un 85 %, o mayor de aproximadamente un 90 %, o mayor de aproximadamente un 95 %, o mayor de aproximadamente un 99 %.
- 50
- 55 Los métodos de la presente divulgación pueden tener una precisión de al menos aproximadamente un 50 %, o al menos aproximadamente un 60 %, o al menos aproximadamente un 70 %, o al menos aproximadamente un 75 %, o al menos aproximadamente un 80 %, o al menos aproximadamente un 85 %, o al menos aproximadamente un 90 %, o al menos aproximadamente un 95 %, o al menos aproximadamente un 99 %. Los métodos de la presente divulgación pueden tener una precisión mayor de aproximadamente un 50 %, o mayor de aproximadamente un 60 %, o mayor de aproximadamente un 70 %, o mayor de aproximadamente un 75 %, o mayor de aproximadamente un 80 %, o mayor de aproximadamente un 85 %, o mayor de aproximadamente un 90 %, o mayor de aproximadamente un 95 %, o mayor de aproximadamente un 99 %.
- 60 En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, un valor de corte predeterminado, por ejemplo, un primer valor de corte predeterminado, se obtiene a partir de una pluralidad de muestras de referencia obtenidas de sujetos que no tienen o no se han diagnosticado con una enfermedad neoplásica. La pluralidad de muestras de referencia puede ser de aproximadamente 2-500, 2-200, 10-100 o 20-80. Cada muestra de referencia produce una puntuación usando el algoritmo, y el primer valor de corte predeterminado puede ser, por ejemplo, una media aritmética de estas puntuaciones. Cada muestra de referencia puede ser sangre, suero, plasma o tejido no neoplásico. En algunos aspectos, cada muestra de referencia es sangre. En algunos aspectos, cada muestra de referencia es del
- 65

mismo tipo que la muestra de ensayo.

En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, una muestra de ensayo puede comprender cualquier líquido biológico obtenido de un sujeto. En algunos aspectos, una muestra de ensayo comprende sangre, suero, plasma, tejido neoplásico o cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, una muestra de ensayo comprende sangre. En algunos aspectos, una muestra de ensayo comprende suero. En algunos aspectos, una muestra de ensayo comprende plasma.

En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, una muestra de referencia puede comprender cualquier líquido biológico obtenido de un sujeto. En algunos aspectos, una muestra de referencia comprende sangre, suero, plasma, tejido neoplásico o cualquier combinación de los mismos. En algunos aspectos, una muestra de referencia comprende sangre. En algunos aspectos, una muestra de referencia comprende suero. En algunos aspectos, una muestra de referencia comprende plasma.

Cada uno de los biomarcadores divulgados en este documento puede tener una o más variantes de transcrito. Los métodos divulgados en este documento pueden medir el nivel de expresión de una cualquiera de las variantes de transcrito para cada biomarcador.

El nivel de expresión puede medirse de varias maneras, incluyendo, aunque sin limitación: midiendo el ARNm codificado por los genes seleccionados; midiendo la cantidad de proteína codificada por los genes seleccionados; y midiendo la actividad de la proteína codificada por los genes seleccionados.

El biomarcador puede ser ARN, ADNc o proteína. Cuando el biomarcador es ARN, el ARN puede retrotranscribirse para producir ADNc (tal como mediante RT-PCR), y se detecta el nivel de expresión del ADNc producido. El nivel de expresión del biomarcador puede detectarse formando un complejo entre el biomarcador y una sonda o cebador marcado. Cuando el biomarcador es ARN o ADNc, el ARN o ADNc se detecta formando un complejo entre el ARN o ADNc y una sonda o cebador de ácido nucleico marcado. El complejo entre el ARN o ADNc y la sonda o cebador de ácido nucleico marcado puede ser un complejo de hibridación.

La expresión génica también puede detectarse mediante análisis de micromatrices. La expresión génica diferencial también puede identificarse o confirmarse usando la técnica de micromatrices. Por tanto, los biomarcadores del perfil de expresión pueden medirse en tejido fresco o fijado, usando la tecnología de micromatrices. En este método, las secuencias polinucleótidas de interés (incluyendo ADNc y oligonucleótidos) se depositan en placa, o se disponen en matriz, en un sustrato de microchip. A continuación, las secuencias dispuestas en matriz se hibridan con sondas de ADN específicas de células o tejidos de interés. La fuente de ARNm típicamente es ARN total aislado de una muestra biológica, y para determinar la expresión diferencial pueden usarse tejidos normales o líneas celulares correspondientes.

En algunas realizaciones de la técnica de micromatrices, los insertos amplificados por PCR de clones de ADNc se aplican a un sustrato en una matriz densa. En algunas realizaciones, se aplican al menos 10 000 secuencias de nucleótidos al sustrato. Los genes en micromatriz, inmovilizados en el microchip a 10 000 elementos cada uno, son adecuados para la hibridación en condiciones rigurosas. Las sondas de ADNc marcadas fluorescentemente pueden generarse a través de la incorporación de nucleótidos fluorescentes por retrotranscripción de ARN extraído de tejidos de interés. Las sondas de ADNc marcadas aplicadas al chip se hibridan con especificidad a cada punto de ADN de la matriz. Después de un lavado riguroso para eliminar las sondas unidas de forma no específica, el chip de micromatrices se explora mediante un dispositivo tal como microscopia láser confocal o mediante otro método de detección, tal como una cámara CCD. La cuantificación de hibridación de cada elemento en la matriz permite la evaluación de la abundancia del ARNm correspondiente. Con la fluorescencia de doble color, las sondas de ADNc marcadas por separado generadas a partir de dos fuentes de ARN se hibridan por pares en la matriz. La abundancia relativa de los transcritos de las dos fuentes correspondientes a cada gen especificado se determina, por tanto, simultáneamente. El análisis de micromatrices puede realizarse con equipos disponibles en el mercado, siguiendo protocolos del fabricante.

En algunas realizaciones, los biomarcadores pueden detectarse en una muestra biológica usando qRT-PCR. La primera etapa del perfil de expresión génica mediante RT-PCR es extraer el ARN de una muestra biológica, seguido de la retrotranscripción del molde de ARN en ADNc y la amplificación mediante una reacción de PCR. La etapa de reacción de retrotranscripción se ceba generalmente usando cebadores específicos, hexámeros aleatorios o cebadores de oligo-dT, dependiendo del objetivo del perfil de expresión. Las dos retrotranscriptasas usadas comúnmente son la retrotranscriptasa del virus de la mieloblastosis aviar (AMV-RT) y la retrotranscriptasa del virus de la leucemia murina de Moloney (MLV-RT).

Cuando el biomarcador es una proteína, la proteína puede detectarse formando un complejo entre la proteína y un anticuerpo marcado. La etiqueta puede ser cualquier marcador, por ejemplo, un marcador fluorescente, marcador de quimioluminiscencia, marcador radiactivo, etc. Métodos ejemplares para la detección de proteínas incluyen, aunque sin limitación, inmunoensayo enzimático (EIA), radioinmunoensayo (RIA), análisis de transferencia de Western y ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA). Por ejemplo, el biomarcador puede detectarse en un ELISA, en que el anticuerpo biomarcador se une a una fase sólida y se emplea un conjugado de enzima-anticuerpo para detectar y/o

cuantificar el biomarcador presente en una muestra. Como alternativa, puede usarse un ensayo de transferencia de Western en que el biomarcador solubilizado y separado se une a papel de nitrocelulosa. La combinación de un conjugado líquido estable, altamente específico con un sustrato cromógeno sensible permite una identificación rápida y precisa de las muestras.

5 En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, los métodos descritos en este documento pueden tener una especificidad, sensibilidad y/o precisión de al menos un 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, o 99%.

10 En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, una sonda marcada, un cebador marcado, un anticuerpo marcado o un ácido nucleico marcado puede comprender un marcador fluorescente.

15 En los métodos divulgados en este documento puede usarse cualquier algoritmo que pueda generar una puntuación para una muestra, evaluando el punto en que ese valor de la muestra recae en un modelo de predicción generado usando diferentes técnicas, por ejemplo, árboles de decisión. El algoritmo analiza los datos (es decir, los niveles de expresión) y luego asigna una puntuación. En algunas realizaciones, el algoritmo puede ser un algoritmo de aprendizaje automático. Los algoritmos ejemplares que pueden usarse en los métodos divulgados en este documento pueden incluir, aunque sin limitación, XGBoost (XGB), Random Forest (RF), glmnet, cforest, árboles de clasificación y regresión para aprendizaje automático (CART), treebag, vecinos más cercanos de K (kNN), red neuronal (nnet), máquina de vector de soporte radial (SVM-radial), máquina de vector de soporte lineal (SVM-lineal), Naive Bayes (NB), perceptrón multicapa (mlp) o cualquier combinación de los mismos.

25 En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, el algoritmo puede ser XGB (también llamado XGBoost). XGB es una implementación de árboles de decisión potenciados por gradiente diseñada para ofrecer velocidad y rendimiento.

30 En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, un tratamiento, por ejemplo, un primer tratamiento o un segundo tratamiento, puede comprender vigilancia activa, cirugía, radioterapia, crioterapia, hormonoterapia, quimioterapia, tratamiento vacunal, tratamiento dirigido al hueso, inmunoterapia o cualquier combinación de los mismos.

35 En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, la vigilancia activa puede comprender una visita al médico con un análisis de sangre del antígeno prostático específico y un tacto rectal aproximadamente cada 6 meses. La vigilancia activa también puede comprender biopsias de próstata, que pueden hacerse cada año.

En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, la cirugía puede comprender una prostatectomía radical.

40 En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, la radioterapia puede comprender radiación de haz externo y braquiterapia.

La crioterapia, también denominada criocirugía o crioablación, es el uso de temperaturas muy frías para congelar y destruir las células cancerosas de la próstata.

45 En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, la hormonoterapia puede comprender tratamiento de privación androgénica o tratamiento de supresión androgénica. El objetivo es reducir los niveles de hormonas masculinas, denominadas andrógenos, en el organismo, o impedir que afecten a las células cancerosas de la próstata. La hormonoterapia puede comprender la orquiectomía. La hormonoterapia también puede comprender la administración de un compuesto que reduzca el nivel de andrógenos, tales como agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), antagonistas de LHRH e inhibidores de CYP17. Los agonistas de LHRH conocidos incluyen, aunque sin limitación, leuprolida, goserelina, triptorelina e histrelina. Antagonistas de LHRH conocidos incluyen degarelix. Inhibidores de CYP17 conocidos incluyen abiraterona. La hormonoterapia también puede comprender la administración de un antiandrógeno, tal como flutamida, bicalutamida, nilutamida y enzalutamida. La hormonoterapia también puede incluir la administración de un fármaco supresor de andrógenos, tal como estrógenos y ketoconazol.

55 En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, la quimioterapia puede comprender docetaxel, cabazitaxel, mitoxantrona, estramustina o una combinación de los mismos.

60 En algunos aspectos de los métodos de la presente divulgación, el tratamiento vacunal puede comprender Sipuleucel-T.

65 Si el cáncer ha crecido fuera de la próstata, prevenir o ralentizar la propagación del cáncer a los huesos es uno de los principales objetivos del tratamiento. El tratamiento dirigido al hueso puede comprender bisfosfonatos (por ejemplo, ácido zoledrónico), denosumab, corticoesteroides, radioterapia externa, radiofármacos (por ejemplo, estroncio-89, samario-153 o radio-223) y analgésicos.

La respuesta de un sujeto que tiene cáncer de próstata a un tratamiento también puede evaluarse comparando las puntuaciones determinadas por el mismo algoritmo en diferentes momentos del tratamiento. Por ejemplo, el primer punto temporal puede ser antes o después de la administración del tratamiento al sujeto; el segundo punto temporal es después del primer punto temporal y después de la administración del tratamiento al sujeto. Se genera una primera puntuación en el primer punto temporal y se genera una segunda puntuación en el segundo punto temporal. Cuando la segunda puntuación está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación, se considera que el sujeto es sensible al tratamiento. En algunas realizaciones, la segunda puntuación está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación cuando la segunda puntuación es al menos un 10 % menor de la primera puntuación, por ejemplo, al menos un 20 % menor de la primera puntuación, al menos un 25 % menor de la primera puntuación, al menos un 40 % menor de la primera puntuación, al menos un 50 % menor de la primera puntuación, al menos un 75 % menor de la primera puntuación o al menos un 90 % menor de la primera puntuación. Cuando la segunda puntuación no está disminuida significativamente en comparación con la primera puntuación, se considera que el sujeto no es sensible al tratamiento.

La información de secuencia de los biomarcadores de cáncer de próstata y de los genes constitutivos se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Información de secuencia de biomarcador de cáncer de próstata/gen constitutivo

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| AAMP           | NM_001087,4   | <p>             chgtctggaggagtcctacgccctacifccctgcccggaggaggagctcaggtccgcgtctgc<br/>             gtcagagctgactctctggaggccgttttggccacagagagtgatccgcgcgtctgcgcgcgc<br/>             atggaggtcgaatcggaaagcggggctgctgctgacacccccacatggagaccctaaagct<br/>             tccatgggatgaagagatattatagaggctgtagaacttgatcccgctccgcgcgcgcgcgcgc<br/>             accctggccacagagatggaaagtgtgactttgaggaagaaagagaggaagagggcaac<br/>             gaagagggctgggttctagaaaccacaggaaggggtgtctgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgc<br/>             cgtataggaggttaccctttgcatgacacacagcaatctgtgtttgtgtgtgagcctggacccag<br/>             accaataccctggcagtgaccgggggtgaagatgacaangccctgtatggcggctcagcgc<br/>             atgggggagctgctctttgagtgctgcagccataaagacitctgtgacttgcctgtgttcagccat<br/>             gactccactctagtggccacaggggacatgagtgccctctgaaagtgatggcagggggacac<br/>             taaggngagagctctgtgtctttgaagcgggagaccctggagtgatggagtggtgcacccctgg<br/>             gcacctgtctgttggcgggcacagctgtacggcaacacctgcatgtgaaagctccgaatg<br/>             gtgactgcagaccctccagggtcccaactgccacgcaactgtgtggcgaggtctcctgat<br/>             ggggaagagagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             gaagccctatcatgactgaagaggactgaggggtacacagggccacacacctgtgtgtgtgtgt<br/>             gccaaaccaggtatggcagctgtatcctaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             tgcacacacggcgaagggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             ggggaagaggggagagagtgagtcnaactgggtggagtccttgggcctctgcagtgtagtg<br/>             cccctggcagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             cttaggcatacagtgtagcaccagtggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             cgtgtgtatatactgcagccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             ctgtcttactgactacggggccacacgggtgagatccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             tccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             cgttaagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt           </p> | 1          |
|                |               | <p>             ctgtctgtccagcagaggcagtagggcacagaggggaagaggaggggtggggccctggatga<br/>             ctgtccagcccttcaactgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             cctccacccctgtgtcagaccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             ctgtctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             agttgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             aatgttaataaataatacttccaggaanaaaaaaa           </p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq   | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | SEQ ID NO: |
|----------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| ANO7           | NM_00100189 1,3 | <p>aaagafagafectgctccaggagccgggaagcccttgccctggccagctgtgtctgggcaacctc<br/> ccctggcctgctctctggcccacttgccaggaaggtgagggcagcgaatggctgcccactgccc<br/> tgggcggggctccaaaggccacccctcccccacctgtgtcccgagtgaggacgggactct<br/> actgcccagaccaggctcagctgagaggtggccatgacctccgagacctctccgggaag<br/> ccactgctgcccaggagcaggaagctgctggcagcggcccaagggaagagacagcaccgtcc<br/> lgatcgalgtgagccccctgagggcagagangaggggctcttaccggagcagacagcccacg<br/> ctctggagccagggtgacagcaagcggccgctgagagctgggagctctgccaagccc<br/> cggatcgcagactctgctctggttggagggaggaacctgaagctagacaggcagcaggaca<br/> gtgcggccgggacagaaacagacatgcacaggacctggcgaggagacttttctggataatctt<br/> cgtgcggctgggctgtgtgtgtagaccagcagggaacctcaggacgggaacacacagtgac<br/> tacgccctccacagcggctctggtgtgtctgtcttactacgcgaagacctgctgctggaag<br/> ctgcccctgcccagggttaaccaaccagggctcgaactgtgtggccggccctgctggactgct<br/> gggcatccccaagctctgctgaggtgtgtccagacgtaccocccagtaactactctgccc<br/> gggttcagagtgaacaagctgcccagcttctctggaggtagaaccaggacacctcttccaaa<br/> gcaccaagaggcaaccaattctgttgaagctctggcccaagaccocgtagtgccacagggaag<br/> aaaaacctgtctgggatccacagctgctgagcagggtgtctctagtgccgcttccccctg<br/> catgacggccccttcaagacgccccagaggggcccgagggctccacggcctcaaccagcgc<br/> caagtcctttccagcactgggctgctggtgggcaagtggaacaagtaccagcccctgggacc<br/> acgtgcgcaggtacttccgggaggaaggtggcccttacttccctgtgtctgggttttacacag<br/> gctggctctctgcccagcggcagtggtgggcaactgtgtgtctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tctcagacatccccacgaggaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ggcctgactgccccttctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tcgaccacggcgggcaacctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gtactgggaagcgggaagcggcaccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> actgaggagaggccctggccccagtttgcggcctcagcccccagacagcccccgaacccc<br/> taccgggtgagcagcagccctacttccctgagaggagcggcggcggcggcggcggcggcggc<br/> gctctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cgtgcccctcagggccatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cgcatcgcagccctcaggggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tgtatcccggcccacgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> acgcccctcaccctcaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cttcttcaaggggcaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gaggggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tgggcaagcaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gcaggaagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gggggcccgtgggaggaagactatgagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aaatgggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cgcccctgtcacaactgggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ggcgcccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tcaogcacctggcggtcatcagcaagcccttctctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cgcttactacgggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gagccccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gacgaaggacatttaccagacctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ttttagcagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt</p> | 2          |

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | ccaaaagtccctgctccacggctgctgccaaggactggaaagaccaagggaatccctcgaac<br>ctccaccagctcaagagggaauagcaagaaggatgatggggatgagccatgggatccgg<br>gctcacagagcaccaggtggcagagccctcagggactggccagcactaaattggcaacag<br>cagagagagctggcagagctgctggcacagccaggaagagctgctgagcgctggtgtaac<br>caactcgaaggccctgagagcacagctcacagaccacgtagaacgtgcccctgagactcggc<br>acgagcaggaacagcggcggctggagcagcactggctgaggggcagcagcggggag<br>ggagcctgagggagcagctgacacaacagttgtcccaagcacigtctgctagctgtagctgg<br>gcggctagagcgagcctacgggagtagaagaagaagacagtcctcctatgtctcnaagg<br>agtctggagcctatggcagggccaactgagcaactagtgctacccaagctcacagctgtgga<br>ggagcagcatgaagagaacatctccaagctgctcaagtcgaagaaacttgactgafgcatcg<br>cccgagcagctgacagacattacaaggccggatgcaggctgctcctacccgggaagccttcca<br>gagtgtgtgtgctccggccttgaggaagagctggcaggccatgttcagcnaatcaatgtag<br>ctccggctgggagacaggaatacttgacagcagctagaagccacatgaagagccggagag<br>cncgggaacagggaggccaggggagcctgtgctagccagctggcggcctgtgctagcagc<br>actgagagtgccactgagcagatggcagccaccgtggccggcagtgctgctgagctgaggtg<br>cagcaccagctgcatgtgtgtgtggcagcctgagggagtcattttagcacaggtacagcg<br>catcgttaagggtgaggtgagtggtggcgtcctcaaggagcagcagggccgctgacctccagc<br>atcatgagggccatgctgctgagctgctgacacagctgctcctgctccaccttgactgacag<br>gccagcgaagccatactctgagctgctgagcagggccaccccaatcaggcccttcagca<br>ggctgctgacagctgctgagcctgaacctgggtgtgtgtgtgtaactgtggagccagccca<br>gggttttgggagcgcacccctgcccgtctccagcctgtgtctcttttccctcatccagcagctg<br>gcatctgaccttggacacgaactgaactgaactcagctaccttgggaagaggccgtgtgagca<br>ccttggacacagtgacccatcactcgggaccacatgggtccgttattggccaggtgtgcgc<br>aaagctttttcagtttcctgagctgagccacacuaactcacltggcaagcagctcggcgctf<br>cagccctcagctgtgagcctgagccacagccctcctagctgctgaagccctgctgccc<br>gggtgtgggtgagcaggaaggccagcagcagcagccctagctggggcagggctcagggctg<br>gcttiacctgctcagggcccccactctgggggtttgggggtcaggggagcagggagcactg<br>gccgtgtgtcagcgtgtgtgtgtagtcagaaggttttagctgggccagggagcaggtatgccc<br>tgcctgggtgtgctgctgagcctgagcagcagcctgagatgtgacacacacttgagtggaatttc<br>catgttctttttacctctaatitggatctttttgttttgaanaacattgagaaattcaattaaatgctt<br>tggaaataaaatggagtatgtgtgtg |            |
| FGFR2          | NM_000141,4   | ggccggcggcggcggagagagcgcgggtggagagccgagcggggcggcggcgggtgcggga<br>ggccggcggagggagcgcgcgcggccggccaaaagctcggggcggccggcgggtgcafgc<br>ggctgacctggccggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc<br>ccggggggcccgaggcccgagcttgcctggcggcctgagccctggcaactcggagcga<br>agtttggggagggcaacgccaaagcctgagctcttctcctcctcctcccaatccgagggca<br>gcccgccggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc<br>gcttggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc<br>cgggctcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc<br>agggagcgttgccttcaagtgactgagcagcagcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc<br>cggcagggcgaaggcattgcgcgtatgctcagcccgtagagggaagtgtagatgggattaac<br>gtccacatggagataggaagagggaccgggagtgtagcgttaaccatgctcagctggggt<br>cgtttcatctgctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br>agttgaggaatcacattagagccagaagagccaccaaccaataacaaatctcaaacag<br>aagtgtagcttggctgctggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc<br>cgtgtatcagttgactaagagtgagggtgacattggggcccaacaaataggacagtgctattgg<br>ggagttacttgcagataaaggggccacggcctagagactccggcctctatgtgtgtgtgtgtgt<br>gtaggactgttagacagtgaaacttggtaacttcatgtgtgaagtacagatgccatctatccgg<br>agatgatgaggatgacaccatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br>gagcaccactgtggacacacaganaagatggaaaagcggctcctatgtgtgtgtgtgtgtgtgt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 9          |

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <i>FXD7</i>    | NM_022006,1   | <p>ccccacacgcggctcgtctgtcttcacagcigtctgacagcgcgccttcgcgcgcacaaagcatccag<br/> cagccccctgctccggcccagcagcagaccccagaccagaccccacaaagctcctga<br/> ggaacctgacccattttactatgactacaaacaggctgcagactgtggcagctactctggaac<br/> cafctgttctcctgctgggtatccatcgtctatcagcaagaggtgaagtgcaggaaggcga<br/> ctccaggtctgagagcccaacctgcaaatcctgtaagtctgagcttcccttcagccctggt<br/> ggcggcggcgctgttaacacctccgaggaacaccgctgcgcgcacctgcccagcgcggg<br/> agcctgagagacggcgtgagagcgggtgggacccagccgcgcgcggcggagcgcctcccg<br/> gaatgagccgcgcacccacccnaggctggagccgcgcgcacccctgtctcctctccagg<br/> ccttgcaatgacgaccccaagagccgtctgacccagacccagggcctcagggcct<br/> ccagctcctgggacccggagctccatccggccagcaccacccagcatcccggtatggc<br/> ccccctgcaccccttctctcctccgaagacgctccctggccctcaggtccatgtctt<br/> gagcttaataaagtgcatgttggttttctctg</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 10         |
| <i>FYCO1</i>   | NM_024513,3   | <p>acctcttggctgtgctgctatggccgtcagcaccgcgttccgtctctctccgttgccccc<br/> gaagcttctgcttctgcccggcgtggacccacgagcgcagtcaccacatggagctgacca<br/> ctgctgagcagacagccaccgaggccgaatctgagcccttctctgagaccagcaggga<br/> gacatcacagacaagaaaggcnaactcaccatggcctccacaaatgcagagagccagctca<br/> gagaatcatccgagacttgcagatgctgtgacagaaactaagcaagaaatttcaggaagcag<br/> gggaacctacacggatgacagcaccagcttgcataaatttctataaacttgagtafctctg<br/> cnaattgacagaaagagagccaccctctgggcacaaagaggaactacgtggatcttct<br/> tggcctgctgcccagggtgaaaggagccaatgagggatccgttctgcaagctatctca<br/> gagctccgaacatcttggggaaaggaaagagcatttctcgtactcttgggacacagagg<br/> ttggcagacaccttacagcagtgcttcatgaacacaaagtgaaccagtgactgtactatgca<br/> aagaagcccttctgacgccaagctgagctcggacattgtggcgaactctatgagctgact<br/> gagggtcagttgacctggcgtcaggggcttggacttggatgctgctgcccacattggcca<br/> ggaggacgctgaccatggctcttctgcttacctgtggaaacccctagccgcagctcagc<br/> atgagcagcttgggtgagcagctaccctgacagactcaagagatgggtgccaacttggactgaac<br/> agcccccnaaacacagaggcattggaggccttggatgagatgcagactagagctggaccagti<br/> ggaggtgcgggagaaagcagctacggggagcgcagcagcagctgacagagagaaocag<br/> gagctgaggggcagctgtcagccagcaaggggagcgaactgcagacagagagggagggg<br/> ggcgcactgcagcggaggaacaggttcgctcactgttggtagctgagctccagaagca<br/> gtgggggtcacccaggccacccagaacactgtgaaggagctgcagacatgcccagggg<br/> cctggagctaggagcagcagagaaggaggagactaccacacagccctgcggcgcctgg<br/> agtcacgtctgagccctggcacaggagccttggagccacacgggactcactggacaaaga<br/> aaaccagcatitaggccagcttcccagctgtgctagccatggctcagcagaaggcagataggg<br/> catcagacacnaaggccggcgaagaacctatccagtgatgcggcccagggaatgcagg<br/> agctaggggagaaagctcaagccctagaaggaggagaaaccaaggtcagaggagctcaac<br/> agacagcagagtgcccaactggaacagctggtcaaggagcttcagctgaagagagatgcc<br/> gggcccagccggagcgcctgtgtgaaggagatggcccactccaggagaggtgtctgagg<br/> agggacaggaggcagaccagctctggcagcgcctgcaggaagtgtgcccacacagagct<br/> ccgggagggagagctagcagagttgaggcgggagaaaaaacagcaacaggagagaa<br/> ggagctgctggagcaggaggtcaggtctctgacccggcagctgagcttcaggagaccag<br/> ctggcacagggtgagcaacatgtgagtgacctggaggagcagaagaagcagctcaltcagg<br/> acaaagaccacctcagccagcaggtgggtatgtctgagcggctgtgtggccgctggccc<br/> agaactgccagtgaggtgagaagaatgagggccctggtccctgtgaactccagctgcaa</p> | 11         |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>gagggccctgggggaagccagagggagagcagaggggacctgacggagccacagctfagacg<br/>ataccaaagctgacagaggggacagccagggagagagcctccggcagggcccaacgggagagct<br/>ggagaaagggagctacagagagctggctggggcgtatccagctctctggagggcagagctgcaagc<br/>ccctggagccggatfacagagcttggcagcagcggggaatcagccatccaggctcccttggcct<br/>ccctggagccggagcagggccagcaicccggcacttgggtgacagatggagggcggagcttgc<br/>tggctgtatggagggcccaagggggccatgaagggccagatggcagagagagggggccatfc<br/>tacagagcagggagggggcaggtgtcagcagctgaggggagggaggttggagcaggtccatgcaa<br/>ctggcagaaagcccgccacagagagctttagggctctcagagagccagtgccagcagcagacc<br/>cagctgtatgggtctcagcagcagaggaagggccacagggaggttggccacacacatgaca<br/>atgaagcccgctgagctggctggcagctagccctgtctttaggcagcagctggaggtccatcag<br/>ggggaggttccaacggctgagggctcaggttgggtgacctccaggcccaagatgtccggcagc<br/>cctggatgacagggacaggggtgcagagccagcctagcaggtgtgagggcggctggagggga<br/>gcacnaaaccccttggcagcagctgaggggtcagaaatgaagcccttaacagagccatgttc<br/>cagggagctgctgcaatgtctcagagcgtgaagggggcactgcagggagggagggggcggatga<br/>ggcccgagcagagggagggagggagctgagggggccctcagggagggagctgcccagggcacaat<br/>ggcgtctcagagggagcagagctggagccagcgtgagctgcagagagcagctgacacggggcc<br/>aacacagacacagctgagctggggcatccaggttggcagctgacggctgggaagggagcga<br/>gtggagagggcactggcctgtgtctgctccagggagctccagggagcccaagaggcagccctca<br/>agggagcagagagggccctggagggcccaagtagctgggtgcagcagaggaagggagggctt<br/>cagggaggaagctgaagggcgggccaaagcagcagccgggctcactgcttggcctgagggccc<br/>agctcggccagggcagagcagcggggccagagccctcagagggctgcacaccagggagctc<br/>aacaccctcaaggtccagctgaggtgtgaanctatggactaccagagcagactaagaaatgct<br/>gggtgaagaggtgcaagagccacagggggcaggtgtgagggagcagggcagctgcaagggc<br/>tgcgtgaggaagctgtggaagagcgaagggccacacagcagacatggggaggaaggtgag<br/>ctgcactagcaaccatcttgcagaggtccagggggggccatgctgaggaaggaacaaaggggg<br/>ggctgcccctgtggaagacctagaagggaccaggaaggaactcgaaanaagccacnaaaa<br/>antccaaagatattacaacaaacttggccaggggtgacaaatcgtgagaggaatgagaccaga<br/>agatgtgtgtgacccctggatggcctcaacagaaccaggaatgtctcagggagggcgtgata<br/>gagctgtcaggggacaggatgtctcttggcaggaagtcagatgcccctggaattccagcagaa<br/>gctcaggtgtgagggaggaatgggtctgggagacacagaggccaaccactgctcgaactgaag<br/>cgggaggttcagctgaggtgtgcggcggccacacctgcaggaatgtgtggccgcatcttctgtac<br/>tactgtgtcaacaaactacgtcctgagcagacacgtgtgcaaaaaggagggcgtgtgtcggag<br/>cctgtttccagaagctcagtgaaagggccctgggtccccctgatagcagtggtgtcagggcactagcc<br/>aggggagggccagccctgctgactgtcaccagcctcaactggggcccaagggccacagggagggcc<br/>aagggagcaaatcacagactacagggccacggcagcagggcgtgtgttgatatacagagatgag<br/>gaattgtgcagatacagaggtccggctcctcttggcctgaaacacccactgaaactgtatcct<br/>cgacccaaatgoggctgaacaggatatacacaacccctgctaacggcctgaaggacactgaag<br/>acatggcccgtggggcagggatccggaatctgctcctggaagctgtgagaaactgatatcaaa<br/>gtacccctcacagtggtatgagatccagccttgggggagggtagcagggagcgtgtgtgag<br/>gtccagcactacagccgtgaccccaactcagctgtggccggagggagggcctcaacacagctggg<br/>tcctctcctgtgaccccaagagcatctcctcaggtgtgtgttccaggaagggccggaggaacac<br/>ctgtgaltcaggtgaagggtccatcccaaggacccgagtcanclecccaagggaggaacatcc<br/>aggcccaagctcaagggttcgcacacccggcactacagctcatcttcgacaataccttccaag<br/>gttgtctctaaaaaggtattttactcttgacgggtgtgagggcctgtgatacagatgggaagtgt<br/>ttcctgtgcttcaagcactcagtaacttcaactatccacaggaacacactgtctcttccatcactg<br/>tcacataaagcatttttanaaagtcagctctcaaaaatcacaactcagcccccgggtgtcc<br/>ccacagagggcgggtgtgtggggaggaacttggctcagagcacttgcacggggcactcttagccc<br/>ccgagggcgttgaaggggtcaggcaatgttccatlaagtagagctcagctgtgttgcacccc<br/>aagaggtgtgtctgtccaaagggttaaacaccagggagaccatcagcctcctcagggagcaca<br/>gttggctacagggcctctgtgtggaggttccagggcaggggtgattcaacttgcctgtgga</p> |            |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>gagattttctgcccacacagggccctgcatgttgagactgagctgggtgacatggcc<br/> argccctgtgaatctcaggctgtgacgcccctcaggfactctcgggaaagggaggtacacag<br/> ccatcatgcaagtcgggtccaggggacccccggagatctgacccagcctccagtcatgc<br/> tcttctccctacctgcccagtaagctggagggctgc:ccagaactcagcagtggtggaggggc<br/> ctctaaagctgcaactctcttctggccccttctggtgtgattctgctcctaataagcccctact<br/> cagccagacctctccacagctcaaaagcattgcccctaaatcagaaagtaaaagaaatccaaag<br/> agcaaaacccactgtacttgggctgtgcaataggctgtgtgtactacatctaatgcccataag<br/> ccagccaggtggatgtgtgaccacagagcaggagattgtgcaattggcttagagctactctca<br/> gctgtatggcccactttgttatataaaraagagctctgcccacccagcagacatgttactaatg<br/> atcatagccaggattagaaccacittcaaacattggggccttcttaacaaaagtcttgaatct<br/> aagaacccaagttaacagagtaaacagaggcatgtatgtatgcccctgggcccactccctctgt<br/> acaggttcccacacagcccattgcccactccactgtctagcccacacagacctccagga<br/> gacatccccccctggaggcagagagatctgttcccctatccagacagaatattatattctcc<br/> ctgttctctgtgtgtcttctctcccaacacagatagctacacttgagagctctctgtccctg<br/> ttctgtgaacagctgtctgtcagtcaggcccccaggttcttccatgggtgaacagagatctga<br/> caaaaggttccagtttggccaggggtgagggagagagacccagacaggctatccagaaat<br/> ctgagagctgtggcccggcagttctctcagctaccccctgtgacctaaagtcacacatttcc<br/> caaatgttctctgtatnaacccctggctgtgtgtgtttaggggctgtgaaatgggtcagggact<br/> ccaggcccaagtcacacagagagcccaaacccacacacacacagcagccacacacacacac<br/> ccaaacaaagagggaactttgtggggcccaagtaagaggtcatttctggaaatggaactcagact<br/> ttaaacagggagaggtgagcacttccagctcagtttttaagcaaggcaltgggggaacaggaatag<br/> aaccttcaaaagaggttggccagagaaaagctgggctctgtcatttggcttctgtgtgtgtgt<br/> cctcttctgtgagaaagccatcaggtgtgtcactatctctctgtgtccaaaggtctgtgactgtct<br/> tagtactgtgaatagaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ggcaltgtccagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ttgcaantgtatcagaaagtcagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gagcaatctagaatctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> atgaccttctgaagtgtcactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> accgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gagcactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ttaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tgggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cragactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttt<br/> gtatccagatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tctgtcagattcacttaccacaaacagggaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ccaagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> agcaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ccaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aaatattcaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aaatattcaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ttatgtatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ctacatagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gagagaagccatctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ggccatttgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> enttfaatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> acttttaaaatataaagtacatcttgaatttgggaggcaatctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt</p> |            |
|                |               | <p>tcatttggaaaggctcnaacttggaaatgcaettiaattgaaatcccaattcatgtgtgtgtgtgtgt<br/> ggatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ataccagcccccactgtgtcaatgggggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> acaatttagac</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <i>HNRNP U</i> | NM_004501.3   | <p>ctcgcgcagggcaggtctccgcgtctccctcgcgaactcgggigaaaaggaaatggcgcgcgttc<br/> gaacacagggcggatccgctctcagcagcaagaccatctccagccgcagccgcagccgcgcg<br/> cccgggccgagggagcagccgcagcagccgccaccagtgcccgagtgagcggagccgcag<br/> tttaggcagccctagcgggtgaatggggccctcaccatgagttctcgcctgttaattganaa<br/> aaagctgaaggtgtcggagcigaaagaggagctcaagagcgacgcctttcagcaaggggt<br/> ctcaaggccgagctcaltggagcgactccaggtctcgcgagcagcagggagggccggggg<br/> ccgcccgcgcagggagcccggaacggcagcctagacctggggcgggggtatccgciggggc<br/> gctcgggagcagggccctcagcagcagggcccgccggccggcgagtgaaagagggaggg<br/> aagaggaaagaggagggaggaaggaatctccgctcagcagcggcgaccagatggagctagga<br/> ggagggaagcggggccgcggggggggccgactcggggcccgatggagggagggagggagggcc<br/> gctcgggaagacgagaacggcgacgacaggggttccaggaagggaagatggagctcgg<br/> ggacaaagaggagggcggcggcgacgagaacgggcacggggagcagcagcccaacc<br/> gcccggcgagcagcagcaacagccccaacagcagcgccggggccgcgaaggagggccgc<br/> gggggaagagcagcggcccccacctcgcgttcgcgggtgacgggtggccgcggccggggcgga<br/> ggcagggccagcagcagggcgggaggggagcggcaaacaggaacagaaagggcggaagata<br/> aaagaggggggtgtaaaagaccacggaagatcagggccgtggatatttggatcattggag<br/> agaaacaggtatagcggagccaatctccagccacgtgttgaaagagagatgaacacttc<br/> gatgacacagctgggtgtcttgatactataatgtgactacattttaaaataicagagatcgtct<br/> cagtgcttctcccttcaatggaggttttgccttcttggcgctggaggaagagcattctatggt<br/> gtgtcaaaaggcaaggtgtgtttgagatgaaggttacagagaaagatccagtaaggcatttat<br/> atacaanagatattgacatactgaaaggtcgtattgctggcactaactacaaagtggaatgta<br/> cttgggtgaagaaatcttcttgggtatctctaaaggaataaacaatgacactgtgagact<br/> gaagattatggagaaaaggttgatgaaaatgatgtgattacatgttttgcactttgaaggtat<br/> gaagtgaactctcgtatgciaagaatggacaagatctggcggttgccttcaaaacagtaagg<br/> aagttctgtcggagcgccactgttcccgatgtctcgtgcacaaactgtgacgttgaatttaatt<br/> tggtcagaaggaagaaagccatatttccaaactgaagaggtatatttcaaccagaaactgccct<br/> tagaggtatcgaggttagagggaccaaaggggccctgaagagaagaaagattgtgaagtgtgat<br/> gaatgattggcttgcagggagctggaaaactacctgggttactaaacatgcagcagaaaatcc<br/> agggaatataacattcttggcacaaactatattgataagatgatgggtggcaggtttgaaga<br/> agcaaatggcagatactggaaaactgancacactgttgcagagagcccccaggtcttggg<br/> aaatttatgagattgcctgcgaaaggaagcgaattttattcgtgatcagacaaatgtgtcgt<br/> gctgcccagagggagaaaatgtgctgtgttgcagggcttccagcgaagcgtgtgtatgttgc<br/> ccaaaagatgaagactatagaagaaagaaacagaaagaaagcagaagttagggggaaagga<br/> ccacacagaacatgcgggtcccaaaatgaaggaacattaccctccagaggtagctgaagt<br/> cttgaatgaantaaactatgttgaactcagaagggaagagcccaaaaactcttgagcaaatat<br/> aagggaagaaagcaaaaaggctctccaccagaagaaagaaacagaaactgtgtcnaagaaa<br/> agcaatanaaataagagtgcaagaaaccagtttaacagaggtgtgtgccatagaggacgtg<br/> gaggatcaaatatgcgtgttggaatttcagagagagagccctgggaatcgtggcgatata<br/> aataggaggggcaacatgccacagagaggtgtgtggcggtgaggaaggtgtgaatcgg<br/> ctatccataccctgtgcccctgttctcgtggcggtgtgtactcaaacagagggaactaca<br/> acagagggtggaatgcccaacagagggaactacaaacagaaactcagaggacaggaagaaac<br/> atcgtgtgtacaaaatcaatctcagggtacaaacagtgagcagagggtcaattcgggggtc<br/> agaagccatggagtcagcaatataccaaggaataatgaatacccaataaaacgaactgat<br/> acataattctccaaaactcacaagaagtcgaactgtttcttttagtaggctaacttttaaacatfc<br/> cacaagaggaagtgccgtcgggttccttttagaagccttgggtgtgattttttctttctttt</p> | 12         |

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>agcagagaaatttatctacttcicaacctgcttcagaafacccatttgagatgttcccctggaaag<br/> atgaacacaatactgcatefgaagccatttcttcccacctaacttcttaanaigatttaggtctaa<br/> actttgtcattcattcciaaifcigagcictgaggttgaggtgttcagagtittggtgaataaifgg<br/> gtttaagtttaacattitagaataataaaagcaaacacatacagitaaggccctgacaatagggt<br/> gcaatacccaifgcatgggactcatalaccagcaataaiggtgagggactgaacattatgcttt<br/> gagcaagaattgggtaactacctgagatctctaaacagtaattgaattactaatacataaacca<br/> caagtccttcgaattgtfaaithgccaantttaccctaaaactttagitaacgctgcagtgccctat<br/> taaaagcttttttgggggggggtgtgggcacagctactccataactttaaaatttaagcatgaa<br/> gggtatcagcagtttagtgcctgaggtgtagttacataggctgctcttgaatcgtcctgtttc<br/> ttgcctagtattagcaccacaggtaacattttgtaaaataagcattaaagtactttgtccage</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |
| HPN            | NM_002151,2   | <p>tcagaccgctttccagggaacctaccctgagggccacagggtgagggcagccgtggcctagca<br/> ggcccccagccacccgctctgctccagggccgctgctgctggggccacatgctcctg<br/> cccagggctgagactgacccgaccccggcactacctcgaggtctcgcccccacotgctgg<br/> aoccaggggtccacccctggcccagggaggtcagccagggaaatcaataacagagggcagtg<br/> acatggcgcagaaaggagggtggccggactgtccatgctgctccagacccaagggtggcag<br/> ctctcactgcggggaccctgctactctgacagccatcggggcgcacictgggccaftgtgg<br/> cigtctcctcaggtgacacggagccgctgtacccagtgacaggtcagctctgctggagct<br/> cggctcatgctcttgaacaagaccgaaaggacgtggcggctgctgtgctcctcggctcnaa<br/> cgccagggtgagccggtacacagctgcagggagatgggtctcicagggcactgacccactcc<br/> gagctggagctgcgaacggggggcggcccaatggcacgtcggccttctctgtgtggacaggg<br/> ggagggctgcccacaccagaggcgtgctgagggatcatctccgtgtgtgattgcccagagg<br/> ccgttctgtggccgcatctgcgaagactgtggccgcagggaagctgcctgtggagccatctg<br/> tgggaggccggggacaccagcttgggcccgtgtggccgtggcaagtcagccctcgtatgatgg<br/> aggcacacctctgtgggggacccctgctctccggggactgggtgctgacagccggccactgct<br/> tccggagcgggaacgggtccctgtcccgatggcgagttttgcccgtgcccgtggcccaggc<br/> ctctcccacggctctgagctgggggtgacaggctgtgtgtacacgggggtgctatctccctt<br/> cgggaccccacagcgaggagaaacagcaacgatattgcccctggctcaccctccagtcacct<br/> ggccctcaccagaatacatccagcctgtgtgctcctccagctgcccggccaggccctgtgtgatg<br/> gcaagatctgacccgtgacgggctggggcaaacgcagtaactatggcccaacaggccgggg<br/> factccaggaggctcgtgagtcaccataatcagcaatgatgtctgcaatggcgcctgactctatgg<br/> aaaccagatcaagcccagatgtctgtgctgctaccccaggagggtggcatgtatgcccigcca<br/> gggocagacagcggtgtgtcctttgtgtgtgaggacagcatctctcggacgccagtgtggggc<br/> tgtgtggcattgtgagttggggcactggctgtgcccctggcccaagaccagggctctacacc<br/> aaagtcagtgactccgggagtgatctccaggccataaagactcactccgaagccagggc<br/> calggtgacccagctctgacgggtgtgtctctgctgcagccctccaggggcccgagggtgato<br/> ccgtgtgtggatccacgtctgggcttaggatgggacgttttctctgtggcccccgtccacag<br/> gtccaaaggacacccctccacagggtctctctctccacagtggcgggcccaactcagcccga<br/> gaaccacccaaactcaccctcctgacccccatgtaataatgtgtgtgtgtggactcgtct<br/> agggtgcccctgacgggatgctctttaaataaagaaggtttgattaaaaaanaaaaaa<br/> aaaaaaaaa</p> | 13         |
| KRT15          | NM_002275,3   | <p>cactcaagggtgtgagggcagctgtgtgtgtgaggaaggcagaaggaggtgtgtgtgttagg<br/> ggaggagacgaggtccacaaacacccctgaagggtatataaggagcccagcggtgcagc<br/> ctggcctgttaoctctgycagcatctctgggttgcagagaactcagggctccagctacct<br/> ggccatgaccacacatttctgcaactcctctccacatttgggggtgtgtcctaacccgagggg<br/> ggttccctctggctggggagggtggctttgtgtggggagctctctggggagggtggaa<br/> ggcgaagtatctcagctctctctgtaggttggctctcagggtcaggagaggatattgggt<br/> ggcatgagggtctgtgtgtgtgtggggcctggtaggttttctgggtggaggtttggagg<br/> ggcgtgtgtgggggtttgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> agaaaattaccatgcagaaactcaatgaacccctgggctctacctggacagggtacgtgcc</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 14         |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq   | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SEQ ID NO: |
|----------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |                 | <p>ctggagggagccaatgctgacctggagggtgaagatccatgactggtaaccagaagcagaccc<br/> caaccagcccagaatgctgactacagccaatactcaagaccattgaagagctccgggacaa<br/> gatcatggccaccaccatcgacaaciccgggtcactctggagatcgacaatgcccaggctgg<br/> ctgcccgaagactcaggctcaagtatgagaatgagctggccctggcccaggggcttgaggct<br/> gacatcaacggcttggcccgagctctggatgagctgacctggccaggactgacctggaga<br/> tgcagatcgaggggctgaatgaggagctagccctacctgaagaagaaccacgaagaggaga<br/> tgaaggaggttcagcagccagctggccggccaggctcaatgctggagatggacgcagccagg<br/> gtgtggacctgacctgtgtgtggcagagatgaggggcagtagcaggccatggccggaga<br/> agnacccgggagtgctgaggccctggcttctgagcagagctgaggagctgaacaaagggt<br/> ggccctcaacacagaatgctcagaccaggcaagacggagatcacagacctggagacgcac<br/> gatgcagggagctggagatcgagctgagctccagctcagcatpaaagctgggctggagaa<br/> ctcactggccgagacaggtgcccgtatgccacgcagctgcagcagatccaggggctcatt<br/> ggctggccctggaggccagctgagtgagctccgagtgagatggagggtcagaaaccaggag<br/> tacatgatgtgtgtgacataaagacacggctggaggcaggagatcgacttaccgcagcc<br/> gctcgaggggccaggatgccaaagtggctggcattggcatcagggaagcccttcagagggt<br/> gggtgtagcagcagcaatttcacatcaatgtagaagagtcagtgatggacaggtggcttt<br/> cccacaagagagaatactaatgtctatttcagagagaacgtcccttggccactcccacttc<br/> atcaggccaaagtggagagctggccagaggccctgcacatgcaaatccagctcccttca<br/> gagagctgaanaagggtccctggcttcttattcagggtcttgcagctctatcccccttgc<br/> ctctcccactcttcttggagcaaggagatgcagctgtatgttaacangctcattgtacagt<br/> gtctgtctatgaataaagaatttcttcttgcataaataaataaataaataaataaataa</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |            |
| KRT23          | NM_00128243 3,1 | <p>aaactagcagctggctcccgcgccagagctgtcttcttattcactcaaccttacccttggcagat<br/> gaatataagattcatcaaccacatttgacagcccagggcaggtttccgttttcacatgctccct<br/> ggaggtcacagacacacagagcccgagccgtggcaggtcagccggggtccggggctgct<br/> aacaacggctacattctcccagggccaaagggaatctgagcgcaggtccagggctgtgt<br/> gggtttgaggtgtgtgtgaggaaggccaccctggaaagtgaaggttcgtgcttacttaatta<br/> attacatctataatgagggtttgttcttaagagcagctcttgaagttacttcccaacagtg<br/> actgccacaaggcatcagatattccaccctctggctgtctcagcncagcnaagcttattct<br/> gggacctgagatcctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> atagtggatgtaagatgaccaatgctcagattatcttctcattgacaatgcccaggtgtgag<br/> ggatgactcaacctenagtatgaanaagaacactccttaagaaagacttgaanaatgaatc<br/> gaggggctccgaaggagacttagacaactgaccattgtcacaacagncctagaacaggagg<br/> tggaaaggatgagggaagagctcattctcagaaagcaccatgagcagggaanaggagaa<br/> gcatcatgtgcnaagtgacttcaatgtcaatgtgaagggtgatacaggtccagggaagatct<br/> gatlaaggtcctggaggaatgagacaaagataatgagcttatataaagaagaaagcagcaga<br/> cttggacactgtgtatanaagaacagctctgagccatgtccaggaggcagccagctcagcca<br/> ctgtgcagagcagacnaagtgacatccagancctgaagcgcacatccaggccctggagatt<br/> gacctgcagacacagfacagcagcaaatctgtcttggaaanactgttatccagagaccagctc<br/> cgttactcttgcnaagctccaggacatgcaagagatcatctccactatgaggaggaaatgac<br/> gcagctacgccatgaactggagcggcagaacaatgaataccaagtcctgtgggcafcataa<br/> accraactggaggaaggaanaccacgacacggcagcgcctgtggaggagagagagaagg<br/> gacacggggaagaaacaaagtcagcagcaaatgtgtgtgcaactcnaagatcaaggccata<br/> accagggagaccatcaacggagattgtcttgaagtgaatgaatcnaaagcagcga<br/> tgagaccaatgaagttccggctgtgttaaatctatttcccgaaggaaagtcctgcagag<br/> acaccagtgagtgagttcaaaagatacccttggaaatcagacacagaacatttatttttt<br/> ctglaacagctcaccagacttctataatgtctctatataatgcaacttctaatcaaatgcca<br/> gtttatagggttaagctctacttctactgcagcctcagattctcatttgcactatattgt<br/> agccaataaactccgcactagctgcnaaaaaaataaataaataaataaataaataa</p> | 15         |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq   | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | SEQ ID NO: |
|----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| MAN2B 2        | NM_00129203 8,1 | <p>ggaaagtgggctggcaccctcccgccctgcccagggatggggcagctgtctggtgc<br/> gctgtctggcaccgctcctgtgtgtgacccagggggtccagtcggccggcccatccgg<br/> gcttcgtgtgtgccccacagccacatggacgtgggctgggtctacactgtgcaggaaagcat<br/> gggggctgtacggcccaatgtctacacctcagtggtggaaagagctggcccgccggccagca<br/> ggccgggttcacgtgtgtggagcaggggttttccggctgtgtgtggaaigcgtgctcggga<br/> ccagcagaanaaacaggtccggcagctcctggagggaaggaacgctggaaattgtcatcggga<br/> ggccaggtcatgcatgacagggcgtgtacgcaoctgtatgacacagatccgtcagctacagaa<br/> aggacacgggtttctctatgaanaatttgggataccggccacagttctcctggcaggttgaccgg<br/> tttggcgcctctgcccagacggccaccctatttgcgtgtggggctcaatgcccacctgggc<br/> tccggatcgaclacagccgtgaaggcagccatggcaggagggccgggggtgtgagttcgtgt<br/> ggcgaggggtcccatccctctcagagcggcagggaantcttcacgcaatcatgtgacngtac<br/> agctactgcaccccggtcccaatccctttctccaacaggtcaggatctactggaaatggcgtgg<br/> ctgtcttcccaagccctcccaagatgggggtgtaccccaacatgagtgagccctgtcaaccag<br/> ccaaacaaacctctatggcggagctcgggtgtcgtgtgcagttatgccaggtgtgagcact<br/> tccgtgcccgtgacgctcctcaatgtaacctggcgtgtcggcgaacacacagacttctgccc<br/> ttccacagaacccatccagggcctggacgggcttctacacgtcccgagctcactgaaggggc<br/> tggcccgccggcagccagcggcctgtgtgtatgcgggggagttccatgtcacacgctacgtgtg<br/> ccggcccccgtgggtcatctggaccccaacctggccctggcagcagctccagcagctcgt<br/> ggggcgtgtccggaggtccagcaccatgtatgccatcactgggactgagtcgcccaaggtgag<br/> agacatgtacgcaacgcacctggcctcgggggtgtgtgtggcatgctgaagctgatggctcc<br/> actgtccatgtatgagctccagccccagggcaccatggcggccagctccgagtcagggaactg<br/> cagggaacttttgcctcgggtctacaaacccgtggcctggacgggtcaccacatctgtaacctga<br/> ctgtgtgttccctggagtcggcgtcacagatgagggggccaccaggtgccctgcagatc<br/> cngaatcaacagagaccccactgtcgtatgacctgtattctgaacacatccaggcctca<br/> gttaccggcactacacacatcagacccactgcaggggcccaagaggcaccacaggagccgg<br/> ctgccactgtggcagacccctcgaatttggccagggtctgagggagacgaccacgcatgc<br/> gggcagggtacttgggtcgtgtggcaaacgactgtacattgtgtctcgcagaccaggataccaa<br/> cctgtatgcacagcatctgggagagacagaglaaccgaacgggtgcgggtgacccaggaaatc<br/> ctggagatccacgttcaacgggggtgtgaaacagggcccaatttccgataactcattatcaca<br/> ccggggcnaagccggcggcgtgtgtgtgggaagctgtgtggaatggagattgtgtgggacag<br/> ctgtgtatgagatccggcagttacttctacaggaacatgacagcagagaaatfacagctatgca<br/> atccgtcccgctcaccatgtgtccggcaggccatgacggggagctcctctccacccggga<br/> tagagcaggagttaccaagccggcccccgtggagctgaacccgttgaggtgtcttgaggacca<br/> gcaccaacctaacagccagcaggttactactacagacaacacggctaccagatgcagcg<br/> gaggccctacgttctctatgtgaacaacagcctggccggaaatfactcccaatgttctagtcg<br/> gcttctatggaggtgtgcaaaagcaggctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cagccaaagggaatgggagggcaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> acaggcccggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gtagcgaagaggccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ggcgtacagctcnaaccacacggagcactctcagaaatcccgaaaggccatccaggggg<br/> aagccaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gaccaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tgagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tggagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ccaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ccaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> agcagtgagccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gaacagaccaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> catctgcaggctaatggcagggaatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt</p> | 16         |

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq   | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | SEQ ID NO: |
|----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| PPRC1          | NM_00128872 7,1 | <p>gtatgtccttcccaaatcggctgggagggcggccagcagatcagagcagcgcgggt<br/> gttcaggggccaagatggcgccgcccgggacggagagacggagtcggccgcccc<br/> gagtgggggccccgggtccggacccggcggggagcccgggcagtggtggggaagtc<br/> gaagccaagcgcgtatgggacttgggcgtgtgagcggcggcagcaggtgctgtgc<br/> atgaggaggcgggtgattctggctttctcagctctctcggcggccatctctggaggaca<br/> aggacciggaatggaggagctaatgtctcagcagcagcagcagcagcagcagcaga<br/> gctacatggatgccctccatctccctcattgaggatitgggagcctgggagagcaggtta<br/> tctctggaggaccagatgaagtgctgcctcagcctctgacggagatctggacaatgca<br/> gaitctgagaaccttctcattgacagcattctgattctggagctgtgtgtaccccgga<br/> gggtctcctctgcacacagctgcttactctctctggacaccccgagacgtagctcacc<br/> ccagtgacccacaggggccagctacaggcagcagtagaggagtggtgttgaaatgtct<br/> tcagatccctctggacttctccacccctcttcttagagaccttcccccagcttctag<br/> ctggagacccccagatcaagaccacgctggcgccacacccacccacccagcagcag<br/> tgatggagaaagagagagagggtggccagctcagtgccagattctggcgggagctt<br/> gacaaactgtgtgagcagtatccgggacttcccatgcatitggcctgagggaggaagt<br/> aaagcaacagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc<br/> gtgagctgtgtggggccatgcacccatactgctgcccacccacccacccacccaccc<br/> aggatgagcttcaggagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc<br/> attgtggggcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc<br/> tctctcaggaccggcctgtgtctctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gctatgctcactggagtcagagacagagcctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gaaagagggggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gggaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> caggttccagagagcctcgaaggggagagagagagagagagagagagagagagagag<br/> ctgtgtggaagctatgcagagagcctgaggtcattctctcggcagctctatgttaggtac<br/> agaaatgagcttcaaggtagacacgtgcagaaacagccacaggaagaaactcaaaagag<br/> ctgggctctccaggggaaggggagggcccggtgggctgggctgggctgggctgggct<br/> gggagaaatttagccctgaagacgtggagagagagagagagagagagagagagagag<br/> gcccctagaaacttaccacagctgtgtgacactatcaaaccaatctctatcaacccatct<br/> ctenttggctgactctcgaagccagcccaagccagctgactctgtgaagctgacccact<br/> gcagttggccctgttctagctggccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cagctcagaacgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ctcagcagcagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cogtctggccagcagcagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ttgaccagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gggggggttagcaccacagcctcctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tccctgaagtcgaaggggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tgaagccagacccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gcagaaacagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagag<br/> acccacaggggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> agctgtgcagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagag<br/> gcttctctagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> catccagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagag<br/> ggccacacctcctcagatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> agtcggcccccacccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ccgttactcactatgcccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ttgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cccactgtcagtggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt</p> | 21         |

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq   | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | SEQ ID NO: |
|----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |                 | <p>aataataaccagtcataatccgataaggtgaagatgaagaatcigaaagtgactgagatgagatcc<br/> tcaaaaatcaicaaagtggttaattgtataaaacagtggttcacagtgacacaaactcaiccagaact<br/> gtcttagtcataccatccatccctcgtggaagagtaaaaccaaggttattatctcttccatgggt<br/> taiggicgattgccacagcccttatanagaanaagagcctttctaggggttgataaatagtgt<br/> tgaacttatttattatgataatattatataaatacacaataatatttgatgaataggtattgtgt<br/> aatclataaataattgaatccaaaccaataaatttttaacttacatlaacaacatttggcga<br/> aafcataattgtaattgagtggttaaaatfaaagcacacattatctctgagactctcacaanaaga<br/> gaaacilagaatgaagtcgaaaaacagaatcaaglaagacagcatgttatatagtgacacig<br/> atgttatttaacttgtagtactatcatatattatgctgtaaacagctagtctctcaagtgtagag<br/> gacaagaacttggttcagttatctttgaaicccataaacttagctggcattagtttctatgataca<br/> cctaccatagagagagtgtaaatatattgttaacatgttatctgggttggcagcaaacacataagc<br/> caataaagggaanaacagtaaatgttccgaagcagagaaagcaaccaacatattgttatga<br/> actaaanaagctttcccttaangatgcatactgtcttactggatgaagaaatfgaggggtacatga<br/> ccttatctgtcgaagggtgtttaaacatgataaaggttaaatgcccactctactcaagtttagaaaag<br/> gaaacaagaagctgaanaacagctgtctctacttaatactgactatctttagatctgtttgacag<br/> gtcatccaaagtggttctaggaatataatttttaggtgtgtgtaaacactaatttttagactcclga<br/> aagtggtcacatcaatgtgaagacaanaatttaaatgaanaatgaagaatgaatattgtcttgaat<br/> catatattagaagtaaaaataatagtgatcaggccagaaaagaaaatfggaacatctaaaaat<br/> gtatgtgcttaactatatacaccagtggtcagtggtgtgtattttctaaagcagacaacatgtatgtg<br/> cccttccagtgtaacagcaaaactgttaggaacattgtcaatttagtcaattttagaagagatat<br/> gacttgagtggtcagtggtggaatgtcttaatactactgtgtaactcagcagtgctataaicalaa<br/> acaaaaactacttaggttcgtaagcgaagattgtgtgtgttaacttcgacatcaaggagcaaa<br/> gaacttagaagacactcctcaacttggaccttctatctctaggaagtaacacttctgttcat<br/> gaagcttttctgtggggcttcgattttcaagtcgtgttctaaagtcgaagtggttgaagcaaac<br/> gaacttccaaactcaactatttggcattgggcaacttggccaaagtcgccaacttggagagtgtgci<br/> ctggagggaactcctatattggtctaaaagccaggttaggttcttactctacaggggttagagcc<br/> ttaaaaaagaacgtgtctacaatgtgtctctttaggggttctgtgtctccctcccccactacc<br/> atatacttatigcaattttatttggcctttacggctctgtgtctctcgaagaaagggcctggcaag<br/> gtatgtcctgtgtgtgtccctgggataagataaataaataaaacccatcagaactgttttggga<br/> gcaaaagatagctgttacttggggaanaaaatctaagttctttatatagactaatacttctgttag<br/> caagactggaaagaggtgttttttaaatgtacataccagaacaaagaaacatacagctctctg<br/> aacattatttttgaacagaggtgtgtttatgtttggacctgttaatacagatacaaaaactttaa<br/> tgaggtagcaatgaafattcaactgtttgactgaagtgtatctgtccataatttagcaaggttact<br/> taataatctctgtgaacctgaanaaaaaaaa</p> |            |
| SMC4           | NM_00100280 0,2 | <p>gccctctctcgaagagggcgtttctggaaccactgagcccccctcccactgtgagcggaaacct<br/> accgttttataaaaaaacttttcaaaaacttgcaggtgtgtcttccaaataatttataaataatgtctg<br/> ctgctgtagaccacagagaaaagaatccctcgtctcttcttctacitagttagaaacttctaccg<br/> cgtaggttccgcccagaggttccgcatgcgcaggagcgacaataagatggcgggtgataatc<br/> gccgcactttttcaaaatagtgatccagaaacatttgcgcgcatgtgaacgaatttccgttc<br/> gagtttgtatttaggcgcctatttccagtgaaaggaccggagccgaaacacccggtagagc<br/> ggggaggtgggtacacacaaccgtctccagcctgtgtctgagtgactgtcctgcagcggac<br/> catgccccgtaaaggcaccagccctccactgcccggcgagagagggaaggccggccgc<br/> cgccgtccctgacggcgccagcagcgagcggagccfgagccgcccgtccggccgcacg<br/> gagagcccgaccacccgcagagactgcaagtgaaggaaacttgataatagaaggttagaag<br/> agatttgaacagcatctctctccccgcctccagcaatgaaccaatgaagctggagctctccg<br/> gctatgaataacatattgtaaacagaaactcaantcclatgtcgggagaaantctgggac<br/> ctttccataagcgtcttccgtatlatcgggccaatggcagtggtgcaaatccaatgtlatlgaite<br/> tatgcttttgtgtttggctatcgagcacaanaaataagartaaanaaactcagistatnaatacat<br/> aatctgtatgaacacaaggacattcagagttgtacagtagaagttcatttcaaaagataatgat<br/> aaggaaaggggatgatatgaagtcattccaaacagtaattctatgtatccagaaacggcctgca</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 28         |

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq   | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | SEQ ID NO: |
|----------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |                 | <p>gatagaacttattggaatttacaagacatacaacafaacaaaangtgttgcgtgtasatccaaaaga<br/>aatigcatctaaaggacttggtaacttattgctgaagattctcaagttgattcagtgattactg<br/>attttttctatttgaaggattatgagttgataaaatacatactccctaaactagatcatgaaac<br/>gggttctgtttatgcagttgctattgtaagctcaataaataatctctataatgctctagattaca<br/>aaaatatgacaatcttgaagtagcagactatggaganaantgagttacctggaggcagct<br/>aacttgcacaactaaaaggtatgttagttgagggcaaggctcaaggcaaggttctgctatcaagg<br/>ctcagcataccttgcgtggccttgaattaccaacacgggaalgcctgcacaactaaacttggata<br/>gattcttaaggcatctccacttgcgttgcagttgagacaaacaccacagttattaccanaatct<br/>atgaacatatttttgaacacagctactctgaattatagtgatgagaatttaataatctcttctag<br/>aatgtgattgttaccattatgacttaattaccagagagccagtaaataggacagttctcaaca<br/>agccctaggctatctcgttaagttgaaaataatccactatagttgcttcatgagttggaagaaat<br/>ggcctctgatttaccacttgcatttacaacttcaacttattgatagggttattccgggtactaaat<br/>gcaattcaacttgaatgttcaacttattgatagggttaccaggatgttactccactgttggaggc<br/>atctatitagggggttaattactttagtaataagttggaagttaggaactcttgaatgttgcctat<br/>aaaattgtcagcgtatttttactacttctgctcaagaatgttataatgctaaaggacataagttg<br/>caaccacttgggttgggaaggacttctgggtattgtatagaagctctgcccagctgttaaatctg<br/>gggtatttactaaaggaaatttaataagagttatgttcttctcagttggccattgttttagata<br/>tttaaaaatccacaggttctatcatatgttaacgttaaaaalgttaaacacattatagcatggac<br/>tttaataaangatttaaggaaagcnaagatcggaaaanaaaaaaanaaaaaa</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |
| SPARC          | NM_00130944 3,1 | <p>gggagaaggaggaggccgggggaaggaggagacaggaggaggaggaggaccacgggggt<br/>ggaggaggagatagacccaggccagagctctgagttgcttctgtctctaaacccct<br/>ccacattcccgggctctcagacgtccggaggaggccgtctgctgctgcccgtgcccgt<br/>ggcactgagggttccagcaccatgaggccctgggtatcttcttctcttctgcccggggag<br/>ggcccttggcagccctcaagaagccctgcccagatgagacagagggtggtggaagaactgtg<br/>gcagagggtgactgagggtatctgtgaggcctaatctgtccaggtggaagtaggaatgtgaf<br/>gatgggtgagagggaaccgaaggagggttgggtgggaanaatccctgcccagacaccca<br/>ctgcaaacacggcgaagggtgtcagagctggatgagaacaacacccccatgtggtgtgcccag<br/>gacccacacagctgcccagcccacttggcaggttggagaaggttgcagcaatgacaaca<br/>agacccctcagacttcttctgcccacttcttggcacaaggtgcacccctggaggccaccaaagg<br/>gocacaaagctccaccttggactacatcgtggccttgcacaalacatccccctgtgctgactc<br/>agctgaccggaattcccctgctgcatgcccggactggctcaagaacgtcctgtgacccctgtatg<br/>agaggatgaggagacaacaccccttgcactgagaagcagaagctgcccgtggaagatctc<br/>atgagaatgagaagcgcctgaggcaggagaccacccctggaggctgctgcccgggact<br/>tcgagaagaactataactgtacatcttccctgtaacttggcagtttggccagctggaccagc<br/>accctatggacgggtgacctctccacacccagctggctccactgctgctccctccatccca<br/>tggagcatggcaccacccgcttttgcagaccgtgacccctggacaatgacaagtaacatgccc<br/>ggatgagtgccggcgtgcttggcatcaagcagaaggtatctgacaaggatcttgtgact<br/>aaatccctctctccacagtaaccgattctctttaaacctccccttctgttcccccattgitta<br/>aaatgttggatggttgtgttcttgcctggagacanggtgctaacatagatttaagtgaatacat<br/>aacgggtgclaaantgaaaattctaacccaaagacatgacattcttagctgttaacttaacttaag<br/>gccccttccacacgcaatagtcacatttcttctgcaattttagcttgcacattgicctattgg<br/>cacatgggttggaacggatctgctgggctctgcttaaacacacatgacagcttcaacttctc<br/>tttagtgttctgttgaactaaacttaccagagtcagacttgggttcaatttcaattcagggtctgg<br/>ctgcccgttggcctcccaagggtgcccgtgagggtggcnaagggaagttaacagacacacg<br/>gttgtcaaggatggttgggactagaggctcagtggtgggagagatccctgctggaacccac<br/>caaccagaacgtggttggcctgaggtgttaactgagagaagatctggggctgtgtttagaa<br/>aatatagacacttcaataagcccagttcaacacatttccctccttacccttgcagttcattt<br/>tcacattaggctgtgttcaacttggggagcagcagactgtcagttctctgggaaggtgtcag<br/>cgcaatctgacgggcttctctctctgtcttggagaaccagggtctctctcaggggctctag<br/>ggactgcccaggctgttccagccaggaaaggccaaaatcaagagtgagatgtagaagttgtaa</p> | 29         |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>aafagaaaaagtgagggtggaalegggtgttcttctcctcatttggatgattgicataaagggtt<br/>             itagcatgttccctcttctcaccctcccttcttctctatataacaaagagaacttcaaaagttaat<br/>             gggatggcggatctcacaggctgagaactcgttcaccctccaagcatttcatgaaaaagctgc<br/>             ttcttataatcatac aaactctcaccatgatgtgaagagtttcaaaatccttcaaaataaaaagt<br/>             aatgacttagaaaatgccttctcgggtgattgcatgtgtcttagcttagtcaacttattatcctga<br/>             cacanaaacatgagcatatcatgtctacacatgaclacacaaaigcaaacctttgcaaacac<br/>             attatgtcttggcacacacacacctgtacacacacacggcaggtttatcacacaggagggtgatg<br/>             gticcgttaagcactaagttagctgttctatitaaatgacctgtgtttaaaccctttgatcactacca<br/>             ccattatcagcaccagactgagcagctatatccttttataaactatggctatcattcattcattcatt<br/>             cacaaaatattatgattatitactgtcaccagggtccatgccaagcacttggggacacagta<br/>             tggcaaatagacaaagcatttcttcttggagcttagagtcacaggaggaaatacatatagataat<br/>             gacacaaacaaatanaattgcnagatgtcacaggtgtgtagaaggaggagtagtagagagacc<br/>             atgagtatgttaacaggaggacacagcattatcttagtgcgtactgttccgtacggcagcca<br/>             ctacccacatgttaaccttttaagattaaatitaaatitaaatitaaatitaaatitaaatitaaat<br/>             acactagcaacatttcaagtgttgcagagccatgcattagtggttaccctattgaatagctc<br/>             agaatgagaacttctcactacacacagaaagtctattggacagtgctctcttagatcactataag<br/>             actacagagcacttctcaagctcagcatgttctatcatgttagtgcctatttttagctgtggttt<br/>             gagactcccttagagatagagaaacagacccaaganaigtgtcctaatgttgccaca<br/>             laactagatctccagatgtcattccctctcttatttaagttaagttaagttaagttaagttaagtta<br/>             agctctcaaaaantcaactgtattctgtgtctctctctctacacagtgaggaggaggagcagtag<br/>             gagagattggcccaatttggctgtggtcatttggaggaatgcaagccagcactttagtctcaatc<br/>             cttaggaatctgttagagagaggaattgaagtaattttagcatttgcctatcactatcctggcg<br/>             acattcatcaggtaccctgaatgtgttagggatctttagtagtaggcagcgtgtgtgtatccttgc<br/>             tcccctggaggcttctacatcttagcagggcagaccacacataaatttgcataactgtttctgata<br/>             aaaaagtgctgtanaaggaaataaagcagagaaactatcatganaaaaaaanaaaaaaanaaaa</p> |            |
| SQL            | NM_003129,3   | <p>gtctggcggagccggccacagctgtctgagacgcgtggagccctggcggcgagtgaggggc<br/>             gggagacggttactcgtgttactggggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc<br/>             gggagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             aaccaccttattctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             gggagggcctctaaatctttaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             ggcattcttctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             cgtcggcgggaaaaaagaagcctctgaaccggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggc<br/>             cgtcgtcgtcgtcgtcgtcgtcgtcgtcgtcgtcgtcgtcgtcgtcgtcgtcgtcgtcgtcgt<br/>             ctccctcactccacccctctcgaagggtcaactgtctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             gaagagccagtafcagaagagatccatcaccgcagcaacggctcagggtgaacacacacaa<br/>             aaaagaaaaaagggaafactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             gtgtcagcagcggatitaaatactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             actaacttattatgtattttaaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             gtcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             cagataatctcgtcgttaccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             gcatgtccattcaccctatttataagaaggtcggggacttcatcatttggcccaacagggtgag<br/>             gtctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             aaaagggggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             ctengcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             cagctcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             cagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             gctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             gacttaaaaggagcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             aagacctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>             catgtatcaggaagcaaatcagaggttcagattccttaccctctgtcagaaaaaatcaaggtgc</p>     | 30         |

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>atcactgccaagacagcatttctgtcctggattacccctactgcgtgggcatgagctgcccag<br/> agctgacggcgggagaggttgggaagcaggtgacagtaaccaatttgcggaggaaccctctt<br/> cttgaicacatctgttggatcttgaacaagctgacaaagtgggaagcaitcaaggacaaatgat<br/> gctgtgtgtgttcaagtcagcccccatttgaagcgggcccctaaaggtgaacaagaacatga<br/> tgacagctctatgtgtgaagctgtctcaaggctacagaccaataacttggggcgccagtgccga<br/> aagagcaacatgaagaccatgtctgcccctaccagaaaggtgcggcctcagctgaacgacg<br/> actgggcatagggcaatgaltgtatggcccgccctgggacitccagggcagagagtggtgac<br/> cttctgtccancatgaacgcttcaacggccggggtatgaacgggcccacagcaaacctga<br/> cttctcgcagtggaacactgctgcagagtgctcgtggccnaaggggtggaactccctgagg<br/> acttcagatgaactatgacctctggttagaaagggagggtctctccagcccatttctgggaa<br/> gagctgtgtcagtgaggctgtgtgttaggggactgaalgagagaaagatgactgtgaagg<br/> tacctgtgggacgtgctcagtgatgctgagtgctcctatccccaccagtggtgcagcaca<br/> ggcccactgtgtcttcagctgtgtctgggtgtgtgtgagcccagcttgacctccccctgtgt<br/> cccagggctcctgcgcgaagcagtcactctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ctctctctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> atggagtggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> catcaaaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aaagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gtctacatfatacagaagtaattgctggaggtctctcagctgctcagcactgtgtgtgtgtgt<br/> gggacaaggtaggaaggaagcttcccttaaccagaagggtccattttctgtgtgtgtgtgtgt<br/> ggcctgttaaatatatafataatctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> altctgttataaataaagaagcaaaataaaaaa</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |
| STX12          | NM_177424,2   | <p>gcacgcagcccttagctctctccccccttgcctctccaggttctccctcagccctgggtccc<br/> ggctgtgctggctgtctccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gtctacaggtgtccttagacatgtaccgtgaacccggggccctcgtgggcccagctccgggac<br/> ttcagcagcctacacagctgtcagcggcaacatccagcggatcagcccaagccactgtctca<br/> gataaagaattgtatgagccagctagggaactaagcaggaactcaagcaagctacaggaatac<br/> tgcacacagttacacactccacaaatcagctcgcgaaggaaacaaatgaattgtgaaagaaat<br/> taggggtctgtcccttcccttactactcagaaacagcggccagcagagactcagaaaggaac<br/> ggctcaltgaatgactctctgcagccttaaacantttccaggtgtgtcagagaagggtaactga<br/> aaagggaagagagagatgtccagagcagagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> caagagagagagagagctgtgtctcattgacagccatgaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aggagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagagag<br/> aattcggcagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ccatgaccaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tcgaaagagccactgtaacagttacagcagagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> atgtgtatctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aaacgaagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gictgtccagaacaaactgtatcaagaagacagcatatcagaacgtctgtatcatttagt<br/> tagaaactaactactaactagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> attctattgtattctcaaataggaatfaactatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> catcccaagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> taatatgtctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cccagtatattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gaatttcaagaagccctattctatctatttgaagaatttggcacatatttgaattgtgaaggtaaa<br/> ataattgtacatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> atgtgtactaatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ccacacaaagccatctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ctcctctcccacgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> taggaattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt</p> | 32         |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq                   | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |                                 | <p>gtgaatgaagaatgtgtcgtcaaaaggccgcgcgcccaacctataaagggttgcctgggcatitgaa<br/> ggcagggaagattttaagatagattgagggttgggttaaaattattcctgtaaaccaacataaag<br/> caaaagaaagggttcatitgttaaaacacgtgttcaaatagtgatgttagacitaaacctantti<br/> ataaaccaaggagattaataicctccatgcatagtttagacnaaaaaagatgttcaataaaattact<br/> gtcttgaataataaagtgtgtccacttccctttccacaggccctagaacagttaaagggaacataa<br/> itigttaggtcccaataaagtgaatctgtgcccaacaacttgggtcctccttttagtgaaitaga<br/> ggatttggctacccctgagtatatttatattcatitctctgttctctctctgttattatactaatctcta<br/> aacataacaaatgtgaacagtaggggaagcaagggtcccaatgcataaagtcttctgtcactgtg<br/> cacitactaatacaataaagtgttttaaaagcttctgttagtatgtttatagttlaacalcctaatgt<br/> ggtaggtattaggtatgtgtcgtcgtcagagaanaattgagacttccaagaaaactggacacca<br/> ggtaggggttgggttggagacgggaatgggttagctgttcttcccttgaanaaacagtgtgttagag<br/> atgtgttaggtgcaatggctcacacttgaatcccaacacttgggaaggctgtgagggggaggat<br/> cagtatatcgtgtacgtcgtgagcccaagagttcaagatcagccgtgggcagttatagcaagacc<br/> catctccatttttttaatgatttttaatttaaaaaaagaacaacaggtatagctgtgtgggtgtg<br/> gcaaggtggcccaagagcagcttcagagataatccttgggttctatgacccctgttlaaccca<br/> aattacagtcggacttgggtatcatcttgaacattgtagggaagaanaaagtctgtgtgtga<br/> aaaacgatttgcatttgggttaataaagtgaacatgtcttctgttctgaatactgtgtgacctgtg<br/> gtgtgtgaatgtgtatcgtgagagcaaatatgaacttggcctgggttttaaatggccctagaa<br/> tgtgtgtgtgtgtccaaagggttctcttaggtgtgtcttaataaacctattcacagaattctcttaa<br/> aaaaaaaaaaaaaaaaaa</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |
| TMPRS<br>S2_1  | DQ204772,1                      | <p>tagggcgcgagctaagcaggagggcgggagggcgggagcgcggaggggcgaggggcgaggc<br/> ggccgcttgagagcgcggcagggaagccttaccagttgtgaggtgagggaccagtcgttgttgagt<br/> gtgcttacgggaacggccacacctggctaaagacagagatgacggcgtctctctccagcgcactat<br/> ggacagacttccaagatgagcccaagcgtccctcagcaggatgtgtgtctcaacccccagc<br/> cagggttaccatcaaatgggaatgtaacctagccagggtgaatgtgtcaag</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 33         |
| TMPRS<br>S2_2  | OM_TMPRSS<br>ERG_T2E4_C OSF28,0 | <p>gggaacaaagctggagctccaccgggtggcggccgctctagccccaaggaaactctct<br/> gatgaatgagcagtggtggcgaaggcgggaagatgtgtggcagcccagacacgggttgggagt<br/> aactacggcagctacatggagaggaagcacaatgccaccccaacatgaacacgaacgag<br/> cgcagagttatcgtgccagcagatcctacgctatggagtacagaccatgtgtggcaggtgtgt<br/> ggagtgggcgggtgaagaatgtgtgtcttcagacgttcaacatctgttattcagaaacatgat<br/> gggaagggaactgtgtgaatgacaaaggagacacttcagagggtcaccccccagctacacat<br/> ggcgaacactctctcacaatctccactacccagagagactctctccacatgtgacttgcagat<br/> gaigtgtgataaagcctacanaactctccacgttgaatgcalgclagaacacaggggtgtgca<br/> gctttattttcccaataactcagiatatctctgaagctacgcaagaattacaaataggccagatt<br/> taccatagagcccccaggagatcagcctggaccgggtcacggccacccacagcccccagtc<br/> gaagctgtgtcaacacatctctccacagtgcccaaaactgaagaccagcgtctcagttaga<br/> acctatcagatctgtgacacaaagttagcggccttgcnaatccaggcagttggccagatcca<br/> gctttgagcagttctctctgtgagctctgtgtgacagctccaactccagctgcctacacctggga<br/> aggcaccnaagggggaggtcnaatgtacggatccgagaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> agcgggaagagcaaacccaacatgaactacgataagctcagcggcgtccctccgttactactat<br/> gacaagaacatcagcaaggtcctatgggaagcgtacagcctacaggttgcacttccacgg<br/> gatcggccagggcctctcagcccccaccccccggagtcactctgtgtacagtaacctcagaccc<br/> tccgtacatgtgtgtctctacagcccaacccacagaagaatgaacttgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cagccctcccgtagacatctccagttttgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ggggtatatacccaactaggtctcccaacagccatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ctaaagacctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> atcggagaaatgaataaaagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aaggagagccggggaagagatccaaagacttgggagggaggttactgaagcttactgaaggt<br/> cttactacagaatgagggaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt</p> | 34         |

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq   | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | SEQ ID NO: |
|----------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |                 | <p>gagatactccatgtaaccigacacccaaggtgggtccggacacataccagccctcgtctcc<br/> tgcctccctcacaagagagacacccagagaattcancatctctatggcaccacaaggtaa<br/> ctacacctccgggtctggagactctccagcattcagaaactctgacaaatgacctgcctg<br/> gtccaaaggcagctctctctctccctgaaaggctatccctcctcctgctggagccaaggccc<br/> aaggccccagccccagacttggaattctggcnaagcagactatctgtctcactacccgacatc<br/> facgtcaacaagggaacgggattgggtccaaagagcccaatgagctcctggagggaaggga<br/> acgaggggccacacccctgctctctcctgacctgctgctctgctctctaaactctgctct<br/> gtctgtgtggaggaggccctggctcctgacactgacctctgctgagccctctgacagctctgg<br/> gggaggttcgggctctcctgacttcccactggccacacccatccagactcctctctgctg<br/> tgaactcagatgggtacacatctctctgtctcagaggccaaccacacaggggtgagatag<br/> gttggggccctgacctaaccgccagcctctctctctgggtggtggtctgggctagcagtg<br/> agtaccgcagtggtatcagcctgctctcctcccccacgcccctgctgtctcagggcctatagac<br/> gttctctcnaaggccctcctcccaatgtgtcagcagatgctctgagacagcagccacccat<br/> ctccatccacatggccacacctctgctctccagaggactggcccaaggtctctctctgct<br/> acctatcaatggccagcagtgagaaactgagccctggccactgagatggaaacctctc<br/> aggtctctgacacacccctacccagggcgtgggtctccacacagccactttagctctggtc<br/> ctggaggggtgggtctctctgactggcaggaagaccttagccaaatgactctctgctctctg<br/> ctgagataaagaattccctacatgataatccaccatgcaatagctactggccagctc<br/> ccattacatgtcctacagaattcactcagctacacattggcattctctctgctgagtggt<br/> ggctgggtgagcccaagggtgctctacacactgcccacccacagccgtgtgcccacac<br/> gaggtgctgctcctctctgattacccctgtgtcattacaggggtctcaaggattggagag<br/> gagacaaaaccagagcagcacagtggggacatctccgtctcaacagccccagggctatg<br/> ggggctctggaaggatggccagctggcaggggtggggagggagacatccagcttgggc<br/> ttcccttgggaataaacctatgggtctgcaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa</p>                                                                                                                                                            |            |
| UNC45 A        | NM_00103967 5,1 | <p>acttaacaaccgaagtaccgccaatgcccgaaggggcaggggattgaggacacaggttt<br/> cccgcgcggcttgagtcacggcctgagaagagagatgttgggggtccaggaccaggaca<br/> gagggtgtagtgnaactctcatgggcatccagagaagggtcaggccctctgctgacaggccat<br/> ctgtgggtgctactgtctctcagctgggtgacctgtgcccagccactctctcagctctg<br/> gtccacacccctcactgtgcccagaccacccgggtgtccatggcctgactacccctgtct<br/> ttgcccctgtctgtctgtctcagagggaagcctactgtgcccactgagctgtgagggg<br/> gtctctgtgtgacccgggtgaaattgaggccctgtaccaggtcaatctgtcctctctcc<br/> cccgcacatctcagggggccagggcccgtctctgtgtggtgctctacacactactgtgt<br/> gacccctgagacgttagacctgtgactctgtgtgctgggtggggccaggaactgtgggtgga<br/> ggccacggcaggccctcctctggtctcctccggcggagctccctgacaggtctctgcccgggac<br/> agcthuagggtgcccgggagctgtccgtcacctgctgafccagagccaagcgcccggcccctg<br/> cccggggcggctctcctctgagccctgcccctctgaccccacccctggagcagaggtggg<br/> ggggggcagctgcccgtgggtgctccgaaccagactgcccggccccagagactgtgccc<br/> ggcggggcagagacacccctcctggatgactgcccagctcagtggaagcagctgtgggaag<br/> gagggcaatgagctgttcaaatgtggagactacggggggcctgtggcggccctacactcagg<br/> ccctgggtgtgagcgcgacgcccaggaaccagccgttctgcaaccggaaccgggcccgt<br/> ggcactcaagctggaagaitaagacaaagcaggaacagaggcatccnaagccattgaana<br/> ggatgggtggggatgtcaagcactctacgggcggagccaagccctagaggaagctgggccc<br/> cctggaccaggtgtctgtacctgacagagatgtgtgagcttggagcccaagaaagttt<br/> ccaggagggccttgcgggaacatgggggcccagatcaggagaagggtgctatcatgtctctg<br/> acggatgccaaagtggaaacagatgtttagatactgttggaccaggaagagaaggccactga<br/> gaaaaagcaaaaggctctcagaaacctgtgtgtgtggtgacagggagaggtgtgtgtgtgt<br/> gaagatcttccggagttaattgggttcagctctgtgcaactgttactgtgagatgggagagactga<br/> cctcatgtggcggctctgctgactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gcaaccctgtgagcactgtgggaactggcgagtagtctcactctggcgtgtggaagccagg<br/> ctgtgtcctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt</p> | 36         |

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>cgccagagcaggcgagacaaagagaaagagigaaaaafaaaactggagtttagacat<br/> atctcggaggcgcatgaaacgtttcaafaaagggtccctgaggacacacacagggttcac<br/> cttctcgcctctagcaaaaggcttctatcgaataacatctgcagccagccagatctgatgc<br/> tattggccgtgcatcaccagcccgcttaccagagtgctgcctcgagatgtggacacctac<br/> tacctcaaacctgggagagtggtctcttggaacatttaccagttatgacagaaacttgcagccag<br/> gaacagatanaacctgcagaciacattgaaagagagatttgcattttactctgctcgagatgatg<br/> aggaaattggfcatatatttacttattctcgggctctgcagctcttaccggctggtattgt<br/> ctctacagccaaftctctgaagtcagcaacagcaaaagggaagaaaccttccaaaggaaaga<br/> ttgactgcggatccagagggtcctctagaaacttcagccaaagtctagaaaaaccacacaaa<br/> ccaaagaccagcaaaaggaacaaacaaagagggaaccttgcctaaaggccacgtcaggcca<br/> aghtccaaagggaagaggaacaaagggaaggaagaaaggaaggaaggaaggaaggaagga<br/> cagggaagagtgaggccagggagacaaagcagcaggaaggaaggaaggaaggaaggaagga<br/> ggccgggagagcggcggtggcctccaggggtgcttataaaggagagagtgaggagtgatgag<br/> gctggcagcggcctctgatttggagctctccagtgaggaaagccctgacccctgagtgaggat<br/> ccggaacctggcctcctcaaaagcagagggaagcccccgcctcctcagaggcaaaaggctgggt<br/> ccaaagagtgctccaggaacctcgtgggagccatcgtaaaggacccaagcttgcagcagc<br/> atcctcaagctctcaagcagtaaaagggaagaaaatgtgcagcgatggtgagaaaggca<br/> gnaaaaaagaaactatagctgtatagaccagtggtctgagaggttctgtgagcaggaagaa<br/> aattgggtatgtgtatgactgtgacgggtgtgtgtgagccagcctctgacctgttaccagtaacg<br/> ccccaagcccaagaccatggtggtgggtggtgacagtgacgggtggtggtggtggtggtggtg<br/> cagaggtacgaccagctctggtgagacagtgaccgcaagtgccgggtggtggtggtggtggtg<br/> gggctcagagaccttgagacacacacagagcccatftaggacgggagagaaagaaagacft<br/> ggagtttcagcaaaacacatggaacagccttggcccactgccattggcttatataagaaacac<br/> cctctgtatgccttgaggcggaactctctgaalagaggccatctatccggagacagcgtgce<br/> atccttgggtattgtgctgtggaagcggtctactccagggaattgtgtgcacactctgcatccag<br/> ggacacgtgctggaagaaagcagagtggtgagagcttgggaagtaacctacagatggtg<br/> aaaggcttttctaacggtgctggaaagcccgacttgcagccccagctgoggggaagaaa<br/> tgacctggcctgtgtgtctactgagacagagagatcagccccagtggtgggtggagc<br/> ggaaagggtcccccgaacaggttgggaatgtgacctctctgcccagcagtgacctatgt<br/> gctgtgtcagctgaacctggccaatctacaccgggtggcccgcaagctgacatgacatggt<br/> gtccagggcatcactggttgaattccatggcggtctactccatcccggtgactgtgtatcat<br/> cgtctgcaggaatcaagacgtgactcctgactgctgggaatgagcagggcagtcattg<br/> aaagggaagggaaggaaggaaggaaggaaggaaggaaggaaggaaggaaggaaggaagga<br/> aaagggtctgtcactcagggagaggctgaagcgtctgctacgggcccagagtgaggagca<br/> gctcccccacacagatgcaggaggtgtgactcctctgaggaaggaaggaaggaaggaagga<br/> agcagaagcggccaggatctgtgctgctcctggtcccaaaacagagaagatgaagaaaa<br/> gcagaagctgaagggtgggcccagaaggaacaaagggaaggaaggaaggaaggaaggaagga<br/> acctgttccattgagcagctgtgagctgagcccccactagaggggcaccacccagttgct<br/> gctgcccactacagggcccaacactgcccgggcatgcccagcccctggtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tctctgtggaagggaactgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc<br/> ggcaggctgaggggtgtgtgaggtcccgctgtgtccagccctgtgagatfaccagggg<br/> tgaggcttcanaagcttttgcacaaagccacacaccccttgcagcagaaacttgcata<br/> ggagataactcttgcctcctagacctgtcttccatcttgaagaaacacagtttgcataggaagc<br/> cagcgggagattctggatgggtgtgcatccgtgaatgcgctgactcttcttcctcagttgagatc<br/> ttatctgtccgacaagttcactgcctcgtgttgcggacctaggaccatttctgtcagggccact<br/> taccttcccgtgagtcaggcttactaatgctgcccactgctcttgcagtaagggaaggaag<br/> cagagaagtacaggtcatctgtggatcagtttccagtaacatttctgtgtgacagaagc<br/> ctaaaaaagctaaaatcagggaaggaaggaaggaaggaaggaaggaaggaaggaaggaagga<br/> gtaaaatagatgaggtgaaactagattgtattcaatcagatfaaaatgataaagctctgtac<br/> taaggagaatgaccttataacattttgagaaaaaataaagcatttatctnaaaaaaaa</p> |            |

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>ggctaacacagagaccctaacgcatatgttaacttctattttaaggagaattgtgtctgtattgagt<br/> tctttggagccctcagctgtccgtgtgttagaccagcacagcagtgctgtgtatgcagccgtg<br/> accgtgtggcaggaagtagtctctgtttggaaagtcagttcttttgcagccacacaggaatcca<br/> aatatcagtaacttctctgtagicaattctggggacacattataggtgtcttatttcccaagggtfaa<br/> ctgatctgaaatctgcaaalaggatgaatctatttttcagaaagttccatcttcaatttctttttt<br/> gagacagagtcicattctgtctgcccattgtgtgagtgagtgccagtgccgcatctcgcctgcgca<br/> ccctctccctccaggttgaggaacttctctgtccctcagccaccccgagtagctgggaattacagg<br/> catgctgcatcatgcccagctaatattatgtatttttagtagagttgaggttccacatgttggccag<br/> gctgtgtcttgactcctgacctcagggtcaccaccccgctcagccctccaaagtgtgtgtatta<br/> caggcgttgagccacccgacccacccatcttcttctcaagagaagggtcattctaattagg<br/> aactgggtgcagagaggaagaaagaaagtgtataacagaaagtgtacttaccantatataa<br/> aaagctcctctgtgagatctcctctgcaggaaatcagagacggaggtgaagcgctggagaggg<br/> taantaggctctagacagtaagaacaataactggggaggtgtgtgaggtatagctgggtccccc<br/> ctgtctgaaggtctctgcaatttattctcattctgtgattactatttccagtgtaaacatagcac<br/> atagatctgactacagagacagagaatttaagtgaaacatttgcctacttgcagtaaatatgtg<br/> ctgttcttcacagtagcttaaggccctctatgtttccagaggttaataagaaatccaggaatggga<br/> gggtccatctgtgtgaatggcttttttctaatcnaagtaggtatantgtgtgtttatctgtttgtcatt<br/> gtttttttttttaaanaaacnaaaccttaattalaalatagctgcaaggaagggccagggactgat<br/> gcagggtattccttggaaatatacgttccatcacttttaaaacctgattttgtatctctgtctat<br/> gtatgtctttatgtgagagcacatacatgagcagaaagcgtgtgccaatgtttataggttaaggat<br/> atagaaatgaatgtttttgtgtgaagggtgtttctatgtgatatttataaacacattttaaanaact<br/> ccatcactttttatagtaggaaggtatagcttgcctgggaaacacagtttcaacacacctgtctca<br/> gagtagcagttctcccaaaaaagcaggtgttcagccctgcactgactgttctgtgtcccaanag<br/> gaggaaagcagcaagatacttatttctcatagatgtgtgtgtatagagggtgtgtggactaca<br/> gaattatttttttcccgagacagaggtctgtctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> accicagctcactgcaacctctgtctcccggttcaagcaattctctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> agctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gggttttaacatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> taangtctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> atcatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aagcagccatctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gtatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gggtatttttaattttttgagataatcacagaaatgtcagccatctcttttattaccgnaatcaaggt<br/> tggaaatagacctgtgtttttaaactatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aaccttggaggtctaggaagaaaccttgaanaacctgatatgtattctgcagcatgaggtctacgggt<br/> gaacattttagggcaagotccagtggaatcailltattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aagaattctctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tatttctctgaagagggaagagggtacaaatatttggccctccacaaagcatattaaagctc<br/> acgtgttaatcagtgcaftcttatgtctctacattaaatgcttgggttaattggatnaatggacat<br/> gtgcccagctttaaattttttgcaacagaagaacacagacttccgtatggcatgtgtgtgtgtgtgt<br/> ggcttctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ctgcaaatgaatcagggaagcagtaaggtgttaagcaagaggtattgttccattacattgtgtcttc<br/> ctgacttctgtatttctacgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gttaaatattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt</p> |            |
| SEPN           | NM_031475,2   | <p>agcggagcggccaggcagcggcggagcggagcggcggccaggccacagccgctccgcctccgg<br/> cccgcagatcccagcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcggcgg<br/> cgctcggggagggcgctgagtgagtgagtgagtgagtgagtgagtgagtgagtgagtgagtgagtg<br/> gagcaggcgctgagggcgcgcgcgagggcgagggcgagggcgagggcgagggcgagggcgagggcg<br/> cgagggcgctcggggcctcgtcgcgcgagggcgagggcgagggcgagggcgagggcgagggcgaggg<br/> ggcccgcgctgggagcgtgactgtctgcgtctcgtctcgtctcgtctcgtctcgtctcgtctcgtctc<br/> </p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 39         |

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq   | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | SEQ ID NO: |
|----------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| YWHAQ          | NM_006826,3     | <p>ttgggcgggtggaccgcccctggccccggggtagggctgacacgggagggtctcagctaa<br/> agccaaaagcagatcaaaagtgggggaactcgcgtgcggccggcgagacgtgaagctc<br/> gagggtcccccgcgtgggtcgggcgcgcgcctcgcctcctcgcctcgcgcgcgcgcgc<br/> ggccccggcgcccgccatggagaaagactgagctgacacagaaggccaaagctggcgagca<br/> ggccggagcgctacgacgacatggccacctgcatgaaggcaglgaccagcagggcgccg<br/> agctgtccaaagaggagcgcaacctgctctcgtgggctacaagaacgtgggtggggccg<br/> cagggtccgctggaggggtatctatgcatcgagcagaaagaccgaacccctcgacaagaag<br/> ttgcagctgattaaaggactatcgggagaaaagtggagtcggagctgagatccatcgcaccac<br/> gggtgctggaaatggggaataaataatataatagccaatgcaactaaccagagaglaaggtctt<br/> atctgaaaatgagggtgattactccgggtacccgtgaggtgggtgggtgagatgacgaaa<br/> caaacgatatgataatcccaaggagcttaccagaggcatttgatataagcaagaagagatg<br/> caaccacacacacccaatccgctggggcttgccttaacatttctgatttactatgagattc<br/> ataaccagagagcttgcctgcacgcctggctaaacaggctttgagaggccattgctgaactga<br/> tacctgaaatggaagactatcaaaagacagcaccctcactgagtgcttagagacaaacta<br/> acactttggacacagacagtgaggagagaagaatgtgagcgcgagaaagggtctgaaaact<br/> aaatccatacagggtgtcatcctcttccctcaagaaacctttacacatctccatctctatcca<br/> cttggatttccatagcaagaagaacccaatcagtgatggaaatcaactgtttatagcttttccac<br/> tgagcttgggaanaactcattccttgattgtgtttcttggccctctggtgtgacgactgt<br/> gtagaaaagtattatagcttcatctatataaacataagtaactcccaaacattatgtagagg<br/> ctnaaaatgctatctggtatttaagtaattcgaacagggtctgcaagtgactgtgtttgtat<br/> gtgaaatgaagaaaatgtagttaattacaaatgaagagttatccacataacttctaatctctac<br/> ctcccttactcttgggggttcccttcaglaagcaacttccatgctcttaagtgtatcccttag<br/> taggaatccgggaagtattagattgaatggaaaagcacttgccttcctgtctagggggtcaaaa<br/> tgaatggctcctgtatcacatagcggaggtcttggatctgtggcaacaggaggttccatatt<br/> cactcttatttggctgtgttgaatggcaacccctcccaataaaaatcaacttaccctcctg<br/> cctttagtctgtgtatcacttactatgtgatagaaagtagcatgttctgctggcaatfacaa<br/> ttgctttggcaaatgaagtgcatgtcattctantacactgaagagggaataaataaagaa<br/> cacaagtcgaagctaaacatttagactttccatgcagatttggcacatgtgagagggtgtcc<br/> agtttgtctagtgattgttatttagagagttggaccaciatgtgtgttctaatcattgacgtg<br/> ccnaaaaggcctgtgaaaatgtatgcccctatgtaacagcagaggtatacaataaataaag<br/> attatataaaceatttactatggcttgttaacaatlgcataccatatttaaggccacagggtga<br/> actacttctaaagttatgatacttcccttattgtaaatgtagtagtgataacctatattccac<br/> gtgcatgtgacacactgtctagggtgcttgggaagtgtataaattgacgtgcatcttctaga<br/> gtgtttactatagatcagctcatgggccatctctctcagatgtataatgatatctggttaag<br/> gttatgtgaataaagggtgacattttaaaactagcaaaagttaaaaaaanaaaaaaanaaaa</p> | 40         |
| VPS37A         | NM_00114515 2,1 | <p>gcagaggggggcgaggagcgcccccggggcgggggcagcgaagtacggcgccgcgg<br/> gtgttgagagcgtgggcggccaggctcccgccggcggggttgggcgtctgggcgggaa<br/> gggtgggacctcctgtccggggcgcaagtttccctccagccggcccgccgttgcagcatgt<br/> cccacgaactcggggagcgcagggcagggacaggcttagagaagacgcgggtccacagcgc<br/> ttgggccacggagcgcacaccccgctcctctgtcgtgggaacccggggcgaggccact<br/> gggagaagcagggccagagcccttcaggggctccggccgtggacccagaggaggatgagc<br/> tggcttttccctgaccagagcgcctcctcctccggcgtgggtcccccgggtggccacac<br/> agcctccagcagcagaagcagcgcctgaicggatccctccggaactcaactccagattgct<br/> tccctcacaggttctcaggaanaaccagtgatcngtgttatccacaaatcagacatcctaat<br/> ggataaacaaggaggtgtatgtaccctccattgtaaaccaatttacaatgcaactcagatctgg<br/> aaaaatatcagagctctgttgatgagtttggagaatactccagtttagctctatcaca</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 41         |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>gcatttccttatctatfacaggtancccaagtgaggatgtctcctatgcttctcaggggtttccatttctt<br/> cctccafatccctccacaagaagcaaacaggagatcacttcttattctgtgctgacactgtttctt<br/> cttcacacaaagtcataccacagcccaagcccgccctcctcatttgggttccttcaaatctgc<br/> cattaccctatccacagtggtatgtctcaataccgacaaagccaaaatgggtttgggacnagat<br/> gccagatgtccctgafgcatttccagaaactctcagaaacfaagtggtgcacaactccacagalatg<br/> aatgaacacagagaggtattactagaacagttctgacttgcctcaactaaacaaatattac<br/> cgacaaagatgacttagtaaaagtattgaggaaactagcaagaaaaaactcctttggagccc<br/> agcttggaaagccaaaagcaaacgttttagatagtagaattacttaccacagatgaagcca<br/> cttccgaaaagaagatgcdaagccagcattgaacttagttagagctgttagtgcgaatggcccttc<br/> aggcaagatigaaagttagctgcacatgaagctgagggaagacftgataatattgcagaaac<br/> tcttggagggaaagatggaaatagatgtttctcagtagcttcatggaagagagaacaaatf<br/> ccactgtagnagagccaaaggagagaacttcagcaggccgatagcattgcacagccaatf<br/> caltgcctactatagatttccgtggaaacatgaacgcacagagaggaaggaaggacacaaaac<br/> aaacacigtattatattatgggtttgcaaacctggcatttcacagtggtctaaattcagatattc<br/> tataatgtatatacagaacagagactgtattgtaccgattagaatgattgtatgactttgagaa<br/> attttctgcactattgcactgaatgtttatttattgtgataaattgtatcattatgaattccactg<br/> ctgttcccttaccctgaattaaatgcctatgcattgtacatttagcttagtttataattttataaaactc<br/> attfaattgtatttttancctgaagttccatttcttatacagagatgggtatttagatttttcccttaa<br/> ccttttcaaaaactatttcaactgtgagggaacccatttttcttctgtgtgataaaacttcaa<br/> aagcaatttaagatattctatgtgttaggaacacccaaacctgctatgtgcctctcacaacaaag<br/> aaacttttaatacctacataaataaataaagataaaccagctgttcttatattatgtttcatttttaa<br/> actaaagatgcatttaagaaagcaatacagaataatatttaccataataggaaaaaaaaggttgc<br/> ctttcatttaacccattccacagaatcttattgtataaataacatataatctcgttaggtttg<br/> tgggtggataggtttctaaattctaatgttaaaaaaacatcttattgttaatatatacctaattctata<br/> cacaaaaaagctcagtgaaactttctgacctttactgtgagttacctttccatagagggaagccta<br/> tagtaaatagtaaaatfataatitaggcaatccctgatttataatgaatttaggtgttctgtatanc<br/> taatttagagcagttgtcttataccgtgtcacaanaattcattgttcttgagaaagccctaaagcc<br/> tcataaaggaaaatgcctgtgaactatgttagctcagcctgtgtaagggtccatctaaattacaaa<br/> acaaactaatgcataatttctgaattttcactccagtatgtattgttcccaacacccagctatafa<br/> gtatagattgtctgtctttatatttttagttcttctgtacatgttttggcaataaagttataggaa<br/> gaacnaaattattgttagaattaaaacatgctaaatatttagctgtttgtggagggcaggctatc<br/> acgtggactgagatcagttgtgtatcagaaaaataacattcattgtcttctgacactgtgtctaa<br/> ggacatgtctgttaaagctcacaagtgaccagatgagggaaggaataaattatattactcctgatt<br/> gtatataactgaggttaagaggtgttcaaatattatgattgtttttgggtattcagaacacttccita<br/> tactgcacigccacacagagcttaatttccacagcagttacagcaatgggagatagaacagict<br/> caatcttttgcacacacaggttctcagaacacaggttaggtgtatcccaiaacaggggagga<br/> gcataccacagccctcattgtgatttaattcatttgatctatctatgttaataagttactactaggaat<br/> aaggcattgttgaaatactatatacagaataaacattgttttagatgtcttaacttctcttcaaca<br/> gaaaaacagaaaaaaagaaacattttctacagagtaaaaatgttctacataatcactatgagta<br/> gttcaatcaggtgtttttattctttaagttgaactatccagtttctatataccattcattggataa<br/> ccttgttacaacccagtcattgaacagagcagctgtatcagttatctgcatttaacaaatagaca<br/> aatcagtttataaaggttatgtatgttaccacagatgaagaagaactgtcatttgaatagcccg<br/> tatgaatgtgggttctgtttttcacaacagagattaaagtgaccatttttctaattatgactatattt<br/> tcttcaaaaaattgttcacatcggagaagcagtgccacaggaanaatgaatgcattgtgaa<br/> gtttgtattctgatttacaagatgagatagaatacagaattaaagagggaalacttaggagttact<br/> aggctaatcaggttaccgaattgtctatagggtagagatttaagggttaatactttaaataagagaa<br/> aatctataatcaatcaatcaggtgagataaactaaacagaccactcaaaagtgaaggaat<br/> tctaggtcaataatgtgagactaggaattatcaatgaatagagggtgtgtgacacatattatgtct<br/> taaatgtgaaggaagctcagattcattttaggaggaaggaagtaaaactaatgtgtctttaaagaa<br/> taaaaatttattctatagggttctgtctgtatcaacactcattctataaanaagctcagttactgati</p> |            |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>tgctgggtcaaggicaaaattcttacctattttatcatatcaacittaaaaaataaactactgcatf<br/>           clatataactanttgggaagtaatafagccicaaatcagttitacitggattatccctargcftta<br/>           aaccactgctcicaataaaacacttccigatlaalgttgattatlapalatittagcttgggtggga<br/>           tattitugteftgttgggttagccatgctctgaagaactgtgaaagfacagtaagtttaataag<br/>           caataaatgtaacctttatataaattctagtgctaggitaacttctantaagcagacgaacatgtt<br/>           acatnaattatnaatgtctgtctgtaaaaaagttgaggggactaanaagttatgactctgatalgg<br/>           aagtgicatatataaaaaactacattttaaacatcaaatattitactaittgccttticaaafaaag<br/>           catagtgtctgttggcata</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |            |
| <i>PRRC2 B</i> | NM_013318,3   | <p>gcagatcgggagcggtgceggagaaaaatttccitactagatgacatttcategcaatgtcegat<br/>           cgtttggggcgaattaccgaagggaaggatggganaagcaagtactcgaactcagccgtt<br/>           gataagtataaagggaanaicagtagaagcgaattagatccicagttatctagacatggtctaca<br/>           gagtcttgggaaggtgtgtgagcccgccgcatgccaccgctgcaaaccttcccaagctiga<br/>           agtctgnaaacnaagggaacgaccccaacatcgtgatalagtaaccgaaggacgggagcgat<br/>           ggggcaaacagcagggatcagcaagacccaaagagttccagtcgagcgccctcagccagc<br/>           cggagtcgtgcccagccgggtttgcagaaatctgtctcaatttgcagaancgacacagt<br/>           caatcagtcagggagaafacaattcagtcgacgggtggaccaaagtcattggcacagctgaat<br/>           ggaaagccagtaggacacgaaggtgtgttaaggggcacaagccgacigttaacctctctccc<br/>           gaggaatttccgacgtganaagcagctggagggcagggacaaagctggcaaggaanaagg<br/>           cgtcttagatctgtctatggggccagggaccaaagccctccgcccagaaatgtgacaaagctgga<br/>           gggagggcggtggcgacacataaatttctccacgtctctgagcaccctcccactgagctg<br/>           ggcaagcaggaactcgaatgaaggagatgaagcccccctctcggcatgttaccagcgattcta<br/>           aggaaccctctctccgcccgtcagccctgtccganaaggggcttcacagttcatgggaaat<br/>           gtataccaccaccacacataaccatgacatgcttccgtctttatgtgtgtgcccgaagtcacagaa<br/>           aaccagggtacagtggaacgaggctcttttcccttccctcagctccgcttgaacctcgagttc<br/>           ctttagacaggttccagatgaafgaccaagcgganaagaaaacagcgtgggattgtctcccc<br/>           caactccgccactaaggcagctgtgtggagcgggcaaccacggcccaccatataantcgga<br/>           aaactgaaggcccttgacgntctggacgcccagatgcccagatggtgtggcagggctccaf<br/>           gaaggaagtggactattctgaganacigaagtacagtgatgatgaaggagggaagaaagtgt<br/>           gaaggacggcagggccaaagtggaaacagttgggacccctaggagggcagcggcagttgtcaat<br/>           gagctctgcagacagtgccgacgctaagcggactcgagagggaagggaaggaactgggtg<br/>           aagcagttgggtgtgctccgtgtgtgtccganaagggccagaccctcagccaccggccagga<br/>           agcticatggctggcaccagggccctgactaccagaagtcacaaatgggcagcagttccgg<br/>           caacagttccatcgaggacaaaggaggaacagcccccacaaaggcagaagttaattcagtcag<br/>           agatgtccgaggcgggtggagcggccgaangcgcgggganaaggaggagcgccagagc<br/>           ccggggaggagaggctggccgctgtgtgctgcccacacaaagcagctggaccagaagtgtaa<br/>           gcgggcacgaanaaggcaggtgaggcccggaagcagggcaggaaggaagtgcctgtgtctc<br/>           caagtgtgngaaggcatctcccaggnaaacggccctgtgtgtccacaaaggctccccagn<br/>           attccctgtccaagagacccccaccacattcccagaaggagcaccacagtgctcccagca<br/>           gtgtcacagagcaacagcagtgagggaaggccagagaggctgtgtgtccctgtcacagga<br/>           gticaaagtatcagaagtcccctctcccgattccagcgcagcagcagcagcagcagcagcagc<br/>           agcagctgtacaaagatgcagcactggcagccgggtgtacccccggcgtcccaccccagcgs<br/>           caccctttacccacacaccccagatgttgggttccgatcccaggtgtgatgatgtgtcttcc<br/>           acatggacccacgtatcacgcccacccgggacccgggtggactctaccccctccgcccgtc<br/>           cctcaggaactatgaagcccattgtatcccagggagtcctcaatgggacaggtgtgtctct<br/>           gaggatcagaactgtgtgtccccactccaaanaagaaaagtgtaccccactgacacccc<br/>           ctgtgtggagccagagggtctacatggcactgcagagcaagggtctacccgtcccgccagcc<br/>           gaagtcgagtgacacctgggtatggacatgctgtgtcaggaatgaagctcttctgtccctca<br/>           ctgggaagggcagggggcgtlaagtgctcagcggatcttltgaggngagagggggagag<br/>           tacttgagtgctttgacaagaaggcccaagcagacttgacagctgtatctctctcaagaat<br/>           agggcaggagctttgttccaccccaagaaaatgttcagagatgcagggtgtctctgggggtca</p> | 42         |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>caccocaaacctcagggtgttcctccatggagcctgacttctccagatgagaaaaagccaga<br/> gtgtggcagttgggntgttagccacagccagagaccgtgacacagccaggtgtgtgagc<br/> gggagacacccgggaggggacggccttaacatctctctctgggncagaaagggagcc<br/> ccaacaacagccatctctggagcctgaatggaactcccgagcccgagagctcagcagcc<br/> agcaccgggagcagacgggacgggagggcgggacccatcagaadacagctctctg<br/> aaagccctcnaagctgganagacnagggaaggagctfaggaagattaaagcaggagctagg<br/> ggagagagtagccggctggccaaaggagagggagcagagcccccagggcagaaaaggatg<br/> aggacgaagagaacgatgctctctggccaaactctccacaccactttgagagacaaagg<br/> ccctggccatgcccacttttggccggagggcccaaaattgaagagagagagaaaccttga<br/> aggcctgggaagccagaccccacagagagtcagcgaatgtcccccaggaagaaataa<br/> ctggatcttattgataggagcaaaccttggggctcagaggaacaggcccgggccggggc<br/> cgtgtgttcagagagttcactttctgtgtcggcctgtgcccgaatggagcggccctgtgtg<br/> gtgggggggtcctggggggccggcagcactctcagcaggtcagcagcggccgtgtgtcc<br/> ggggccctggcagaggttggcggggccagagggactgcccagagcccaagcccgagggag<br/> gtgtccagtgagaccatagcggagggtctcagagtagaagaacttcccaagcggccggc<br/> agggggggtctcagagaacgggaatgaagggtctgctcctggagagggagagagcaccttg<br/> aaggaaggcgaactgcaagatctgtggcggcccaacaaagggtgtgtctgagagccacagc<br/> gggtctagatgccaagagccgagggccctcgggccttggggcgagccctccctcccggtga<br/> ggcaattggcgggtatgagcaggaacacttgcctcgaagagtcaccccactggcagagcaaa<br/> agtcacaggcagctcttggcaggaatattgcccctcggacacatgcccgatccggcgacciac<br/> agacagagactatgtccagatctctacagacacccctgacgcatttgggtggccggggcttga<br/> ggacagccggcgggaggaacagagatcttctccaagatgaacacgtggcagattctga<br/> aatgcagagaacccggccttcagagaaggggcccccacggccaaatagaagccctcga<br/> ttccggcgccctccggcnaagagcgggaggtccctgggctgtgtgggaacccagagagagcc<br/> ccactgtctggcaggtcagtgagccagggcagggcccaactgtgtgtgtgggacaaaggtggc<br/> actgtggggccggcaggtccctctgagctctctacagaactctcggatcacgccaataggga<br/> gttggagagccggcctccgaagcagcgaactcagcagcggcgggagcggcggggaaggc<br/> ccgggtccggagcccgactccaggtgagtggtgctgtcgggggctagtgttgggtgaga<br/> aagagggagctggccaaagagagcttccagtcagagaccgggtgtgtgacagacagacc<br/> gaaagctggagccgggaggggttggggaggaagcccggttagggccaggtgtgtgtgacact<br/> ccctctgtatggagagcccaacagaaatgggaagcccttgaagtgaaaagatcccagagga<br/> ggccttgcctggaggtcttagtggtcagcagctgggagtgccactccctatgcccctgg<br/> agcgggcagcccaatggcagtgctgacctcccgaaagccctcagtaaaaaggcagagaggg<br/> aggccaagttgtgtctccgagggcaggtgaacaggagagggccatgaacagtttgacct<br/> gaactatggaaggtccatcattgaantgtcgggtccagcccccgggaggaaggtgtgtgtg<br/> gggtctatgtgtgggggaaggcttcatcgaagtcctgaaccaagaaagcagcggccggctgtgga<br/> ggaaagagagaagaagaaggagcagggccgtgaggtgctgtcgaaggtgagagaccttcc<br/> ctccgtatctctctctgatttgcaaaaagcagaaacacttatgtctggcgaagggtgacgtg<br/> accgtgtctggcagcagcctggcactgagatctgggagagcagcagcagaggtctcctctg<br/> tgcagggcccgccaaagactctggagggaagcgtctactgcccctcagcagcacggagac<br/> tggctctgcggagcaggggttaagagcagccagggagatagtggtgtgacttgagtgccg<br/> agctcgggagtgctgtgagccctctcagcggcagctcccaatgggactctgaagcca<br/> gaggagatgagcggcccggtctggcgaacccagggccgacagcccaagggagcagg<br/> ctccaaagccatctgagcngaggtatcagaacaaaggctctggacagagcaaggagacaca<br/> gaccaggacccatggccaagagcgttctctgaaaaacagaagggtctggagggggcc<br/> gagcggctctcaaggggctgtgtgtcccgctgttaacgggggtgagatcactgtgactccgt<br/> gtgtcctgtgtccnccatgaatttggagtcagtcacaaagactcggatttcagcttgcaccc<br/> gttctgtcctgtgtctacgtggagtcaggtgttaacttcaggtatccctggccagtaagc<br/> agggttaacacagagtagtcccatctgtggcgggacacacacacagagggccatcgggtc<br/> tctcccaatgtcttcccccagcggacacttacttgaagatggagctgtggtcgaaggctgtg</p> |            |

[illegible]

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | agaagactgtatgcatgggtactagggctcagacataaaaaggaaataccgtgtgtccagaatct<br>gaaatctcaaaattctatgaagaccagtcgtcttatttttgaanaatactccaaggatcttttagtt<br>gtaggggtttggctgagatattgcatcagaaggttcatagatgcgacgtgaggaagcccatcat<br>gcatacctgaagcccttttcgctgctccatcagcttgcgttgacaagccagaaatagggcctcfaag<br>tgggttgggaattgtttctcgaagtcacagggcctttttcttactcagaggaagcccttggctc<br>tgaattctaaacttagctacacccagagtgaggaaattcgtctatlaagtcgaatcaaggaaaacaga<br>aatgccctctgagatgtgcaaaaacggtaaaattgtctgtaaaactctlaaagcacagacattctctgg<br>gattatatagaacaagggtgtttttagggaaatgcttttagaccagtgaaagcagcgttacagcgtgagga<br>acagcgtcagccctcccccacggctcggaggctctgagccctcctgctcttctctgctgctgctg<br>tcatctctttggaaacttactctgaggtgcaaaacccagtaactcctccaggtgtctgggtgctg<br>ggtcagcctctgtgctgaggtcatgagggccttaaggttacctgaactacagcatgctgtgaaga<br>ggtgtttcaagggtgtctcagcaaaagtcagatgctccctccatccctgacacggaggtccacca<br>gcgggaacctcgaggtccagtaaaagggtgaaaacggcaaaataattttggaaacnaaggcagtg<br>attccgggtgacgaagatgtctgtttcccccctgtgaaggtcagggacagatgggagatgggctc<br>agtgcctctgtacccggagctctctgagcacttgaggggttccctcaggtttctctggaaggggac<br>gacgttttggaaagagggggggagcattgagggagacgttctttgcatccaaaggagctaatcgc<br>caactttgccagcaagaacatttttggagtaacagctgaacagcgtcaggaggaagaagaagcaagt<br>ccgaggaagccctgaggggaagaggggaagggatgggaagcagagccctggcagcccaatggt<br>tccagcaggaagaactcttggggagcccaaggccatcactgtgtccctcagttcagagcagatgct<br>gtacagactgtttacagcagggaggtctccatcaagacaanaagttcagaggtacccatgctct<br>tggccagcagccctgcccaggaaaacgggggagaaagggatgttgagaaagggtgtgtcattg<br>acctgggggggttccagggaaggaaatgcaggggagggcccttggccggcgtgtccacctgtgtct<br>ggattgtgccacttccctgtctactgttccgagggaagagaccggagcagctctgtgcaacgct<br>ctccagctggcagggaagccgggtgattccagtttccatcttggctgaaggtccctcattgactattg<br>ctgctgtgtgactgactgtactctccagaaagctgcccatttccactctgtgtggaagtataaac<br>catccaggtccctggcgtgtgtcattgaagacaaggaagaaacgtctaaagagctctgtgacac<br>aacccctttttggcaagctgcagatgggtgacgggttccctccatgtctccagggtatattgaaggt<br>catlgcagagaanaacagattctatcagagggtgtgctcgtgtgtcttgggaatcagctgaacaaa<br>gagaccggggagcatcagcaccgtgtgtagaattgttctaccgggtgacatgctgtggccct<br>accggccaacatctgaggagacatcatctgtccatgcccctcctggaccctgacaagggtgaacaa<br>gggtggaagctctgttagattttcgtgatctgtgcacgtgacaagagagatccaaaggcagtcg<br>agtaacatctcacaaatcgtcccttggataggtctctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br>cgggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br>cgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br>cctcactcactgctcagcaggagaacctggccgagtgacgtgacgtgacgtgacgtgacgtgacgtg<br>aaaaactcttcagagaggtcattgcgcaatggccgagcctcagagagagcggctctgaaagac<br>accgtgctgtgagccagttcaccacgttggaacgtgaagccatttggggccgaagtgggaag<br>gagccggaggaaglacccgtgcaaggccgagctgaagcgaaggaagagctgtccctactacgtg<br>gagcttcagacagggacggcccggtggcccccggacagcagcagcagcagcagcagcagcagcag<br>agatacaagctctgtccacacggacagcggagaacagctctctctctctctctctctctctctct<br>cctcagcagagctgtgcaacgaaggaagacgtgtgtgcaacccatcccatgggggggaggggc<br>gtaccccaggggtctggccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br>aagtttagccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br>cagagagggcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br>ggaaaggcagggagggcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br>actctcgggggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br>aattcattcaggggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br>tctccaaacctctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br>agaccaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br>gagcttctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br>gacccagacattctgggaaccc |            |

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq   | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SEQ ID NO: |
|----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <i>NDUFB11</i> | NM_019056,6     | <p>                     ggcctggccggcccccggcgaattggcaccgcccgtaggaggacagccctggccctctga<br/>                     ttggcaagcgcctggccacctcccacaccccttggcgaacgctcccctagtgagaaaaagga<br/>                     gtagctattagcraattccggcaggcccccgttttagaagcttgattctttagaagatgaaga<br/>                     ctacgggaagctctgctcttcccagtgggcgaaggaaactccggggcgaattggctgggaa<br/>                     ctgtatccaccccaatgtcaccgaattcttctctatgcaggaaatgagcagaoccatcaatnaga<br/>                     nafttctcagcctggccgnaaaatgggtggcccccacgaagccacgacaactggaggcaaga<br/>                     gggtgtctcaacgcccccctcattggaaaacaaatcagatctgggacotatfatagcgtggc<br/>                     ggaggcggggcgatgattgctggctcgcaccccactgcagctgcgcacagtcgcatctcttc<br/>                     cccggccctgagacccctgcagcaccatctgcatggcggctgggctgattgggttgagcgtc<br/>                     gccgtctttggggcagcggcgagcggagggctccggccggcccgctccgctgggaai<br/>                     ctatgctctccaggactgtgtgctcccgtccgctgtggcggaaggcccccagaaac<br/>                     gaccacacccggcgaaggagaccagaacccaggagcaganaactgtatgagaagaaccc<br/>                     agactccatggatgacaaaggaccccgtttggacgtctggaacatgcgactgtctctctt<br/>                     tggcgtctccatcactcggctctggcagcacccttgggctctatctgctgactacagtgga<br/>                     cagggtgtcgaagagcgtggatgggatgaagagtggtcccgccggaagctgagaggc<br/>                     ttgtgaataccgagaggccaatggccctccatcatggaatccaactgtctgcacccagca<br/>                     agatccagctccagaggatgagaccagttgctaagtgggtcaagaagcaccgccttc<br/>                     cccacccctgcccgtccattctgacctcttctcagagcacceraantiaaagggtggaagtctg<br/>                     aaaaaaaaaaaaaa                 </p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 44         |
| <i>ND4</i>     | NC_012920,1     | <p>                     atgctaaaaactaatgctcccaacaaatatactactacactgacatgacttccaaaaaacata<br/>                     atttgaataacacacaccccacagcctaattattagctatcaicccctctactatittiaacnaa<br/>                     taacaaacacactatttagctgttcccacacttctctcgcaccccctaacaccccctctctaa<br/>                     tactaacctgtaactctactccctcacaacatggcgaagcgaacgcccactatcagtgaaac<br/>                     actatcagaaaaaaacttactctctatactaatctcccacaaatctcttaataataacattca<br/>                     cagccacagaactaatcatattatattctcttgaacccacactatcccacttggctatcat<br/>                     caaccgtaggagcaaccagccagaacgcctgaacgcaggcacatactctctatctacaccc<br/>                     tagtaggtctccctctactctatgcactaatatttactctcaacaccccctaggctctactaac<br/>                     atttactactctactctcactgcccagaactatcaaacctcagagccacacactaatatgacta<br/>                     gcttactacaantagctttatagtaagataccctcttactggactccactatgactccnaagcc<br/>                     catgtogaagcccccctgctgggtcaatagtaactgcccagtaactcttaaaactaggcggct<br/>                     atgggtataatagccctcacaactatctcaaccccctgacaaaacacatagccctacccctctt<br/>                     gtactatccctatgaggcataattatacaagctccatctgctctacgacaaaacagacctaatac<br/>                     gctcattgcatactcttcaacagccacatagccctctgtagtaacagcccttctcacaacccc<br/>                     ccctgaagcttaccggcgagtcattctctaatggcccacgggttactatctctatctattct<br/>                     gcctagcaaacctcaactacgaacgcactcaccagtcgcatcataatctctcaaggacttca<br/>                     aactactctccactaataagctttttagtactcttagcaggctctgctaactcgccttaccccc<br/>                     actattaacctacttgggagaaactctctgtgctagtacacaggtctctctgatacaatatactctc<br/>                     ctacttaccaggactcaacatactagtcacagccctatactccctctacataattaccacacaca<br/>                     atggggctcactaccccacacataaacaataaaacccctcttccacagagaaacacccct<br/>                     catgttcatatacctatcccatctctctctctatccctcaaccccgaacatctaccgggttctc<br/>                     tctt                 </p> | 45         |
| <i>MORF4L1</i> | NM_00126560 3,1 | <p>                     cggcgctgcccggggggcgccggggggcaggggcgcgctggcgggcgggctgtctgttggct<br/>                     ggagcagcggctgcgcgggctcgggtgctgtaggtctgagggtctgaggcgctggcnaatccggcc                 </p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 46         |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>caggagtagagctggcagtcctgacggcgctgacggcaggttgaggfaggtagag<br/> agtagggggcggtagtgcgggggtggaggagaggagggcggcgaatcacttataaat<br/> ggcgccgaagcaggaccggaagcctaaattccaggagggttggatgaatgggttcgggag<br/> agcagagtagtactcaatagctggacacaaattgacagaaacagcaggaactcaaaaagccaa<br/> tcaggagcagtagtcaggagggaagatgagaggggctgccccaggaagagacatctg<br/> gtctgcaacagaaaaatgtagaagtgaacacgaaaaagaaacagaaaaacccctggaaa<br/> tggagatgggtggcagtaaccagtggagacccctcagcctcctcggaagaaaaaggcccggtga<br/> gatccctacgtggaagaggaacatcagaaacaggttgaagtaagtaagatctg<br/> aagagctaaaaaccgtggctgtgtgagctgggacttaattaccaggcaaanacagctctttat<br/> cttctcgcgaagaaagatgtggttcctcttgaggaitatgcaatlaacagaatctcgtgg<br/> aaacacagataataaggagtagtcgggttaataaggtgtggcagggataaagaatactcaac<br/> cgtaatgttgggtaccagctactctataaatgtgagagaccacagtagctgaatcttgcag<br/> atctcccgatgcacccatgtccaggtgtatggagcggccacatctcctgagatfatgtacg<br/> aatggagcaatgttggcttatcacccctgtgagtagaagagcctgtcttattactcaatfatct<br/> cacgattctcaaaagtagcctggcnaagaattctgcaactgttgcagtcacagcattatgaagt<br/> ggctctcctcgtgagtagccatcggaaagctgtgtgagaggcactctcactcatatgttggatct<br/> ccgtaaacacatcttcttctagctatctctgttacaacgagtgcttgaagatgttagtgtata<br/> acaatgtatgttcttctgtgtgttfaaacagagaaaaaiaaaagggggtaataagctctctttt<br/> ttctctctcttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttttt<br/> gtctgagaggtgtttatgtccctagtgacaaagctgttgaatgtgtgtgtctctctctgtgac<br/> actacgcactttataatagatgttaagtctatagacaaaatgtctgtatctctagtgccaaggt<br/> tcantcagtgatataactgaacacacatccatctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aagagccatccctgtgaagtcacatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gaatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> catgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cttttaatttcaaaagacaaaaaanaaaaaa</p> |            |
| MRPL19         | NM_014763,3   | <p>gtagtctgacgtgagctagctggcaggcgccctgcatgtagggggcactggcgctgcaa<br/> tggccctaggccggaggttccaagccgcccaggacctctgctcccggcgccctctatgcc<br/> tgcagggtccacgcggggccctgtccggcagcagagcactggggcttcggagcccggtgctg<br/> ttccaaccgcccgggaacccggtatctgtgacangcaccggcccgggaacgggaagc<br/> aggttcttgagctctgaattcattctcgaaggaggaaagaaacagatcctgaaattcaaatga<br/> aagaaaaagatgttagaagagagaaaagtagtccacattccagagttctatgttggagat<br/> cttctgttactacagctgaacctatgcccagtggaanaatcagccagttctgggagttgcat<br/> tcagagatcaggagagagacttgaagctacttcatcttgaagatgtatcgaaggacaagggt<br/> gtcagagattgtcttgaacttataatctcgggtccaggagattcaggtgtgcaattagagaa<br/> acggctggagtagctgtctatcttactgagatgccctctgaaatagacactttagatgtgaa<br/> tatgaagccagttagtacaagagcctaaccaaaagttcctgttaatgagctgaagataaana<br/> aagccaaagccctgtctaaacgctgggaacgtccaaatttaataaanaaggaatcagattga<br/> tcttgttgaacgaacagcaaatgaagaagctcagaagtggaatcagccatggctgaatttg<br/> atatgatgagggaatagatactcaaaaattgaagctgcaataggaaggaatgaagctg<br/> gnaaaggctgtgatctggaatgaatttggtagtgcagaagatacatgtgctctagagat<br/> atattttagaccaatttaatttcaattataagancatagtaattaagtgaactaagcattcattgtt<br/> atfaaiacttttttaaaaanaaaactgtacacagtttattactlaaaaagagaattacacatgc<br/> caaatggaccatgtccattgtctatgtgaggaagctacaatagaagtcagagcattaccca<br/> gaatggctttaaigagcatggaaactgagcaaggggaataggtgggatgaatttttttaatt<br/> gtgaacacatcaiaagcacataatgattacagaataaataacattatgtaaccactatcaggt<br/> taagaataagaaacattataatagtaggaatgttaagaataaanaacattataaagatctcaga<br/> agactcagtaaatctgcaattgtatctctctcttttaaatgttaaatatcattgtgactgttaata<br/> ttcccttgcaattttagtttactgccaacacataattctcaacaataatatttgaanaaacc<br/> tgaaaaaaaaaccctgtagcaagtataaaggggcagtagtattactatttgcattgaaggcttcaa</p>                                                                                                    | 47         |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>gggaaacgttacagcttttgggtcatalgctggttcagctccctgagagtttacagaggcca<br/> atitggagcaattcatggctaagggtatgagtgggtctgtaascagaaaggctaccacaag<br/> gtatcggcaggaattatactgggtagctggatggttcagaaaagggttagagggaagtaactg<br/> ttttgatgctcagcagatgaatcnaactctgtatctagggaattagggttaaacataactttg<br/> gtagatagaggtgtgtgtgtatccatgcagcaggggttaggaagctgggtatagaagcacoc<br/> agctaaagaaaaacatgtatgtgtgtcnaactcaactggatatactgttctcaggttaaaaa<br/> tacagtaataactaaacttganggenactcagcctatcnaigtatctacaggttcaagatctgoc<br/> ctctgtgtcctagctgtctgtgggacaaacttcttctgtcgtcagctgtttctgtgaticagttt<br/> ccattttattgagtaactgttttctgtcagcacaactcttggtagctctagagggaagtttgg<br/> tggaggtaaaatttttgagactgtcargctcaggtgtgtgtgtatcttatacgttttaggtagg<br/> gtaatttctcctcaggacttaaaaaattgtgtctcatttcttctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> caatgccattttgttccccacataaatctcatgtatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aigtatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> agcattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ttccaaactctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aaccaaaaggcccttatctatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> atttaaaattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tttccaggtatctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> naagcctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tctcccaaggaattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> galettttactantgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cctatatttatattttcttcttcttcttcttcttcttcttcttcttcttcttcttcttcttcttct<br/> ataaacacacttcaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> caantgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aaattaaattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ccattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tactatttcaaaattttctcactcaccacaaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cactcaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gcaactcctcctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tagagattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> attcattcattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> atatacattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tgcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> auctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cratagtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> agagtatctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> actatctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ttgcattaaagttaattaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ttgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> crtaaaaaatctaatttaaaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt</p> |            |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p> t g t a t g a g t t g t c t t t a a a t c a t t a g g a a a t a a a a g t g g a g t a g a a a c a g t a t g a t a g t a a<br/> t a c t g a c t t t a t a t t t g t c a a t a f a t t a t c t a t t t g g a t c c t a t t c a t t a t a g a t t g a g t t a c f<br/> g t c t a g t g c c c t c c a f t c g g c c a a a g g a t t c c c t a t g c a t t i e t g c a g g g c a a g t c i a a t t<br/> g t a a t a a a c t c c c c a g c f t t g t t t a t c t g a g a a t g t c t g a t t c c c t a t t t t g a t g a t a a t t<br/> t t g c c a g a f a c a f g a a t t t g g i a a c a g t a t t t c t t c a g c a c t t a a a t g t c a f c c c a c t a c c<br/> t t c t g a c t c a t g t t t c e a t g a g a l a t t a g a t g t a t a a a a t t g a g g a t t c c a t t c t t g a t g a g<br/> t c a g t t c t g t c i a t g t c t t t c g g a t t g t c t c a g c f t t g i c r t t t g a c a g t t g a t t a a c g c g g c f<br/> c a g t g t g g g t c t c f a g t t a l c c c a c t a g a g t t g t g a g t t t c t g g a g t c a t a g a t t a i g t c t t<br/> t t a c a a t t t g g a c a a t t g g c t a t t t t c t c a a t t t t c a c t g c t t c t t c t t c c t c t g a a a t<br/> a t t c t t a a t g t a t a t g t t g t c t g t t g a t g c t g c t c a c c a g t t c t t a g c t g t g t c t c t t t g t c c t<br/> c a g a c t g a t t a t g c a g t t g c c c f c t t t a t t t t t t c a a g t t g t g a t t c t t c c c t g t c a g a t c<br/> a a c t g t g a a c t c c t c t a g t a a t t a t t c a g t a c t g l a c t t t t c a g c t c c a a g a t t a l c t t g g t t<br/> c c t t t t a a a c t g t g t g t c t t a t g a t t c a t t t g t c a t a t g t c t t c t t c c t t a g t t c t t g t<br/> c c a t g t t t c c t t a g c t c t t g g g c f t a t t a a g a c a a t t g t t a a g t c t t g c a t a g i a a g i c c a a t<br/> g t c t g t t t c t t c a g g a t g g t t t c a t a t t t g t t c a a t g a g c c a t a c t t c c t g t c t t g t a t<br/> g c t g t c t t t t g t g t g a a a c t g t a t g t t g a a c a f c a a c g t g t g t g c c c t g a a a a t c a g a t a<br/> t t c c c c c t c c t g a g a g t a g t t t a t t t a t t a t g a a g a t t g t a g c a g t c a t t g c t a c a t g t g c a<br/> g t c a t t c c a a c t a t t t t g c a a a g a c t a t t c c t c t g t g t g t c a c a c t g a a g t c t c t g t c t t c t t<br/> a g t t g t g t t a a t a g t t g a c a f a g a t t c c t t g a a a g a g t t a a a c t a g c a g a a a a t c t c t c<br/> c c a g i c t t c c a g t c t t g t a g a t t g g t c t g t g c t g g g c f t t c c a t t a a c t t a g c c a g g c t t g<br/> t a c t g a g c t a a a c a c a g g c c c a a a g c g t a g g g t c t t g c a g a t c t g t c t g a g a c a t g c t c t<br/> t g c t g t a t g c a c g t a g t t t c t a a a c t c c c t g t a t g t c t g t g a a t a t t c t a a t t c c c a a g a<br/> a a c t c c t t g c a g c t t t c t c a c a g a a c a f a g a t g g t t t t g g a t a t c t g a c c a t a g t c t t c g a c<br/> c c a g g t g t t g c g g t t g a t t c a c c t a c a c t t t t c a a g c a t g c c t a c t g c t t a c g a t a g t g<br/> c t c t g t c a a c c f t t a a g t a g c c c c a g a c a g g c t a c c a g a c i t a n a c a a g a a t t g t a a g t t c<br/> t g c a g c t t c c t a g a a a t g g g c a t c a g g g t c c a a g a c a g a a t g c a g t t g c t g a t t t c a a g a<br/> c t g c t g c a a c a c c a g g g a g c t t g t g g g g a a g g g c a a g c a g a a a t g t c a a a a g c t t c t t g<br/> c c a t t t a a a g t g c c t g t t c t g a c t c a g c a t t g c t c a t g c t a t a a c t t t a c t g t t t c a g a g<br/> t t c t g a l a a a t t g g c t a t g c t g t t c t g c t t a a a a a t a t a t a t a t t t a g g g a t t g g g t c<br/> t c a c t a t a c t g a c c a g g c t g g t t g a a c t c t g g c c t c a a g c c a f c c t c t c a t t c a g t t c c c a<br/> a a g t g c t g c a a t t a c a c g c g t g a a c c a c a c c a g c c c c t g c t g t t t c a a g t g c c t a c t<br/> c c a c c a t g t t c t c a a g t a t g t a t a t t t c t a a a c t a c c t g t a g t g t g t a t g g g a a t a a a t c c<br/> c t g a g c c t t t g a n t a a c t c a g a g a t c a a a a c t a g t t a t c c t a t t c a a g g a t t a g a a a a<br/> t g a t a t a t c t t c a c t t t c a g g g a t a g g c f c c a t a g a a g g c t c c t a t g t g c c g a t g c t a c<br/> a a g a c a t t c a t t t c t t a a t g t t a c a a a g c t g t g c c a a g g c t g a t c t g a a c t c t g g c c<br/> t c a a a c g a l c c t c c a g c t c a g t c t c a a a a g t g t g g a i g t c t g g c c a c t a a t a g t a c t a c t t<br/> a a c t c t g t g t t c a a t g t t a t g c c t t t t a t c t g a c t g a t g a t g a c t a t g t c t t a g a a c a a t<br/> g t g a a c a g a a a t g g t g a g a g c a g a c a f c c t t g c f t t a a t a t t c a c c a t a t a t a t g t g t g a g g t<br/> a t a g a t t t t c t c a g a t g c c t t t a c a g a t t g a g g a a t t a t a t t c c t a c t t g c c g a a g g t t t t<br/> g t a g t a g a g g g g t g c t g a a t t t g c a a a c a c t t t c g g t a a a t t g a g a t g a t t g g t c t g c<br/> a g t c a t g a g a t g t g a t t t c t c t t a t t c t g t c g t g a t t a c a c t g g t g a c t a a t g t a a<br/> a a c a c c t a c t t c c a g g a a t a a c c c t a t t a t c t t t a t a c a </p> |            |
| PSMC4          | NM_153001,2   | <p> t g c g g t a c g g a c a g c g c a t g a g c t t a t g t t g a g g g c g g a g c c c a g a c a g c c c t t g t c t<br/> a t c t g c c c t c a g a c c c t c a g c c g t a a c t t a a c t a c a c t c c a g a a g c c t c t c a g c c<br/> a g g g a c t t c c g t t g c g i c a g c g g a a g c g g t g a c a g a t c a t c c a g g c c a c a c a g a g g c c g<br/> c t t g t g t c a t a t g a g g a g a t a g g c a t c t t g g t g a g a a g g c t c a g g a t g a g a t c c a g c a<br/> c t g t c g t g t c c c g c c c c a g a c c g g c c t g t c c t t c i g g g c c c t g a g c f g a g a c c t g g a<br/> g g a c c t g a c a g c c g t a c a a g g a g a g t g a a g c g a a f c c a a a g c a t c c c g t g t g i c a f c<br/> g g a c a a t t c t g g a g g c t g t g a t c a g a a t a c a g c c a t c t g g g c t c a c c a g a g c t c n a c<br/> t a t t a t g t g c g c a t c t g a c a c c a t c g a t c g g g a g c t g c t a a g c c a a g c c c a g t g g c c<br/> </p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 48         |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>ctccacaagcacagcaatgcactggaggacgtgctgcccccgaaagccgacagcagcatca<br/> tgatgctcaactcagaccagaaagccagaaatgtagtaccgggacatcggaggcatggacatc<br/> cagaagcagggaggtgagggagggccgtgagagctcccgctcacgcatttcgagctctacaagc<br/> agatcgggcatcgaiccccccgaggccgicctcatgtagtgcacacctggctgagggaagacc<br/> aigtggcacaaggccgggagcacaicacacnacagctgcattcaticcgggtcgtgggctcggga<br/> gtttgacagaaatctgggtgaggcccccgcagtgkccggagtggttccgctggccaa<br/> ggagaatgcacctgcacatctctcagagagatgagccatcgcaccaaagagattcga<br/> tgctcagacagggggcgacagggagggttcagaggatcctgctggagctgctgtaatcagatg<br/> gatggattgacagaaatgcaatgcaaggtatcatggtccacaaacagagcagacacccctg<br/> gataccggccctgctacggccaggagcgtggaccgtanaatigaatttcaccticagaccgc<br/> cgccagaagagattgattttctcactatcactagcaagatgaacctctctgagggaggtgacti<br/> ggaaagactatggtggccggccagataagatttcaggagctgataatactcactctgtagga<br/> gagtggaatgttggctgtccgtgaaaaaccgciacattgictggccaaaggacttcgagaagac<br/> atacaagactgtcaicaagaaaggagcagcaggagcagtgatttacaagtgaccccttccttc<br/> ctccacacacacacacagggggctggggcttctctcgcacccccagcaccctgtgtccaaaa<br/> cctcattccctttttcttaccaggaattgtttctcaiaaataagaaatgcgaatccatttaait<br/> tctcttagaagtttaactccttggagaatgtgggcccgtgaataggatcctctgggctccctiaa<br/> tctgacagatgagcagacgaggtgcatgcccctgggttgacgttgagagaaacaaaatatic<br/> aaaccagatgacttcnaaatgtggggaaggggagtganaalgaaactgagatggaggtccti<br/> aatcaaggagataaagccctgtgcatctccctcatttcctacaggtaaaagacagtaaaagaaft<br/> caggtcacagggccttggaagttcagaggaaggagatgtccagtgtcttcngtagaactti</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |            |
| SH3A1          | NM_005877,5   | <p>gggccgggaagtgcgcagtgtagcttcggcgccgcgaactcgtcggccggcccatcttg<br/> cgagctcgtgtagtaccgagcggggagggctgtcttgaggccggccacggcicacggacacc<br/> gaggcgggactggcagcccctgagcggcggcagtgatgctgagggccggccacggcaggggtg<br/> ccccggccggccggccgtgccccagggagcccaaacagccacagaaagaagagcatcttca<br/> aaggaggtatctgcaccticlaagccaggtgtgggagttatfaccctcctcagagggtcagaa<br/> atatgtttgacaagactgcagcctttgtggccagaaacgggcccgaatttgaagcttagggatccg<br/> acagaacgagatcaucaaccccaggtcaactttctgaaccccagtgaccccttaccatgctac<br/> taccgcccacaggtgcagcaggttcaaggaagggaaggcicaggagccgtccggccgcatc<br/> cccagggtcagcagcagcagcagcagaccacccagcagcagctgcccagaaagggtcaca<br/> ggccnaagtaaccagagaccatcgtgcccagaagagccctcctcctgagtttgagttcattgctg<br/> atcctccctctatctcagccttcgacttgatgtgtggaagctgacggctcagttgtgtgcccagg<br/> aatggggcgcagtttctgacccagctgagtcagaaagagcagcggcaactacaggttgacttt<br/> cttcggccacagcagagccctctcaactacttcacgaagctagtggaaacagtaaccaagatc<br/> ttgattccaccnaagggtttattttcaagctcaagaagagggtgtgaaaccccggagaaagtttt<br/> ggatcaggtgtgttaccgagtggaatgggccaattccagggaacgtgagagggaagaaggaa<br/> gaaggaggagaaggagaaggagcggggtgocctatgctcagatgagctgcatgtttgtgtgt<br/> gggtgaaacagtggaacttccaacccaatgagcaagggaacttccctccccaccacggcca<br/> gaggagctgggggcccgaatccatcagggagcgtatgaanaagtttggggagagtgagg<br/> aagttgagatggaggtcaggtcgtatgagagagatgaacacaggagaagggcggagagac<br/> ctccttcagagctggaccagagaccccaglacangataaggatgagggttcagatgatga<br/> gaagaaggggcagaanaagtgcctccaccccagagacacccatgcccctcaccctgccccca<br/> actccagaccaggtcattgtccgcaaggattatgafccaaaagcctccaagcccttgctcca<br/> ggccctgctccagatgagtatctgtgtccccattactggggagaagatcccggccagcaaa<br/> atgacaggaacacatgggcatgtgacttctgacccctgctggcgtggagcagcgggagctc<br/> catccgtgagaaagcagagccgatgaggtgtacggcaccaggtctgagattgagagcagct<br/> tgagcaggttgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc<br/> aagatcgggtgagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc<br/> ggcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc<br/> gaggccattcacaaggccnaaggcctgtgtgcccagaggtatgacactaagagaagattggcc</p> | 49         |

[illegible]

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>aatgagatggttcgggaactagatggccaatgctctgaagtggtgaaagatcagaatggcaat<br/> caogtggttcagaaatgcatigaaatgtgtacagcccagctgttgcgaatfatcatcgatgcgtt<br/> aaggggacaggtatttgccttafcacacatccttatggctgcogagtgattcagagaatcctgg<br/> agcacgtctccttgaccagacactcctatttagaggagctcaccagcaccacagagcagc<br/> ttgtacaggaatcagaatgatgtatccaacatgtacitggagcagcgtgtccttgaggat<br/> aaaagcaaaatgttagcagaatccagggaatgtactgtattgagtcagcacaatitgcaa<br/> gcaatgtgttgagagaatgtgtgtacacagcctcagctacggagcgcgtgtgtcctcagatg<br/> aggtgtgcacatgaacgacgggtccacagtgcttatacaccatgatgaaggaccagiat<br/> gccaactacgtgtgcagaaagatgtatgacgtgcggagccaggccngcggagaagatgtca<br/> tgcataagatcgggccacacgcgaactctctgaagtacacctatgtgcaagcacatctgggc<br/> caagctggagaagtactacatgaagaaacgtgtgtgtactatgggccatctgtgtgcccttaa<br/> tggatcatctgaggcagtgacccgcgtgtccctcaltccgctgacccacatgtggccactg<br/> gcaaatccaccagcgaaccagaaaigtctagtgtagagctgagacggcgaagtggtgtc<br/> caggtatctcctccccaanaaggaatcaantccaggtgtggaagacgttgaanaatita<br/> atttattacacataacatgactatttttaattgacnaatggccctgtctgttactgtgtatagg<br/> atactgtacataggttaacnaatgtacatggaggccacatatttgttccactgtgtatctatati<br/> cacatgtgtgaaactttcagggtgtgtgttaacaaaaaaanaagctttaaaaaaaagaaa<br/> aaaaggaaggtttttagctcattgtccctggccggcaagtittgcaaatagctcttcccccct<br/> cctcattttagtaaaaaacaaacaaaaacnaaaaaacctgagaagtgtgaatgtagttaatga<br/> ccccaaactggcatttaacacigtatataaaaaatataatataatataatataatataatga<br/> ggtttcagaggtgtctaaagcttcagttgtgacattaaatgtatgaatctaaaaaatgcctttttg<br/> gagactatataatgctgaagaagcctgtgtgtgagaggagatgcagcaccacagaaactgtt<br/> ttgaggctgtgctgggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> atctgtatitagcatgagaaaaaaaatccaaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tgtatactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ctataatgtacctagtagtcgaacatactttgattgtacaaatgtacattgtatcctgtatgtat<br/> aatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> caaccagaaagtaaatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> agaaaaaagatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> caagattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aggacgtgtcaaaagtctagcctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aagtgtaagtgcccttccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gaatgtaacatctgtcaatttccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> agagcctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aaaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aataaaa</p> |            |
| ACTB           | NM_001101,4   | <p>gagtgagcggcggcggcccaatcagcgtgcgcgggtccgaagtgtgcctttatggctcag<br/> cggcggcggcggcggccctataaaaccagcggcgcgagcggcgaaccacgcgcgagaac<br/> gggtccgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgc<br/> ggcagctcaccatggatgatgatgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgc<br/> aaggcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgc<br/> ccaggcaccagggcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgc<br/> ccagagcgaagagaggaatccacacccgaagtaaccacagcagcagcagcagcagcagcagcagcagc<br/> ctggagcgaatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aggagcaccgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgcgc<br/> atgaccagatcaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> atcctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> acactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 51         |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>gcccgggaccigactgaactacctcatgaagatccaccgagcggcgciacagctaccacc<br/>         awggccgagcgggaaatcgctgacatfaaggagaagctgctgacgctgcccctggactf<br/>         cggagcaagagatggccacggctgcttccagctccctcctggagaagagctacgagctgccc<br/>         gacggccaggctcaccacatggcaatgagcggctccctgagcagctcttccagcct<br/>         tccctcctggcagtgagctcctggtggcalfcacgaaactacctcaactccatcgtgaagtg<br/>         acgtggacatfcgcaagaccctgtacgccaacacagtgctgtctggcggccaccaccatgac<br/>         cctggcattggccagacaggaagcagaaggagacacagccctggccaccagcacaatgaaga<br/>         tcaagatcattgctcctcctgagcgcnaagiacccgtgtggtatcgccggctccatctggcctc<br/>         gctgtccaccctcagcagatgtggtatcagcagcagcaggtatgacaggtcggcccccctca<br/>         tctgtccaccgcaaatcttctagggcagctatgactagttgctgtacacccttcttgacaaaac<br/>         ctaacttgcgcgaaataaagatgagatggcagctgtattgttttttttttttttttttttt<br/>         tttttttttgtgactcaggaatttaaaactggaaacgggtgaaggtgacagcagtcgggtggg<br/>         cggagcacccccgaagtcacaatgtggccgaggacattgattgcacattgttttttaaatgt<br/>         cttccaaatgatgagatggctgttacaggaaagtcctgtccatcctaaagccaccaccctt<br/>         ctcaaggagaaatggccagctcctccaaagtcacacaggggaggtgatalagcattgtcttc<br/>         gtgaaatgaatgataagcaaattttttaactctcggcttaacttttttttttttttttttt<br/>         gagccttctgtccccccttccctttttgtcccccacttgaatgatgaagcctttgtgtct<br/>         cccctgggagtggtgggaggcagccagggttaacctgtacactgacitgagaccagttgaata<br/>         aaaggctacaccttaaaatgagggaataaaaaaaanaaaaaa</p>                                                                                                                                                               |            |
| <i>GAPD</i>    | NM_002046,6   | <p>gctctctgctccctctgttcagacagtcagccgacatcttcttggctgcccagccgagccacatc<br/>         gctcagacaccatgggggaagggtgaaggctcaggagtcacgggattgtgtatgtggcgcctg<br/>         gtccaccagggtgtctttaaactctggtaaagtggatattgttgcacatcagacccctcattgac<br/>         ctcaactacatgggttacaatgccaatgattccaccatggcaantccatggcaccgtcaac<br/>         ggctggagaacgggaagctgtgcatcnaaggaaatcccaaccatctccaggagcggagatc<br/>         cctccaaaatcaagtgggggatgtctggcgtgagtaagtcgtggagtcacagtcgcttca<br/>         ccaaccagggaagggctggggtcattgtcaggggggagccaaaagggtcatcactctgc<br/>         cccctctgtgtatgcccacatgttcgtatgggtgtgaaccatgagaagtatgacacagcctc<br/>         aagatcactagcaatgctctctgaccacccaactgttagcaccctggcccaagggtcatccat<br/>         gacaaacttggatctgtggaaggactcatgacacagtcacatgcccacatgcccaccagag<br/>         actgtggatggcccctccgggnaactgtgctgtatggccggagggtctctccagaaatcat<br/>         cccctgctctactggcgtgccaaggctgtgtggcnaaggtcatccctgagctgaacgggaag<br/>         ctacatggcagtgccctcgtgtccacatgccaacgtgtcagtggtggaccctgacatgctgct<br/>         ctagaanaacctgccaatatgacatcaagaaagtggtgaagcagggctgaggaagggcc<br/>         ccccaagggtcactctggctacactgagcaccaggtgtgtctctgtacatcaacagcgaca<br/>         cccactctcacccttgacgtgggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>         tccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>         ctccaaagggaagaccctgggaaccagcccagcnaagagcacaagaggaagagaga<br/>         gaacctcactgtggggagtcctgtccacactcagtcctccaccacactgaatctccctct<br/>         cactgtgtccatgtagcccttgaagaggaggagggtctaggaggccgaccctgtgtatgt<br/>         accatcaataagtaacctgtgtcaccagttaaaaaanaaaaaaanaaaaaa</p> | 52         |
| <i>GUSB</i>    | NM_000181,3   | <p>gtctcacaacaaagatggcggcggatggctcaggcgcacacagacaccggcggctacgcga<br/>         cccgcccctacgggcaactcccgcttctttagcggcgacagacggatggcggagcggaggga<br/>         ccgggaagcatggccgggggtcggcggttgcctgggagggcgtcggggccgtgtgtgtgtgt<br/>         ggctgctgctgctggctgagggcgggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>         gtgcaaggagctggacggccctctggagcttccgcggactctctgacaaacagccgg<br/>         ggcttccagggagcagtggtaccggcgccgctgtgggagtcagggccaccgtgacatg<br/>         ccagttccctcagcttcaatgacacagccaggactggcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>         tgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/>         tgggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 53         |

[illegible]

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>aagacttagiatattttcttctccctgtccctcccccataagcctccatttagtctttgtttatttgi<br/> ttcttccaaaggacattgaaagggaaccaggttcagggttttaggtgcagactcagttgtcagac<br/> tttaagaaataatagctgccaanttttgccaaagtgtaactcttagggagagccttctgtcctt<br/> ttggcactgagatattatgtttatitacagtgacagagttcactafaaatgggttttttaataga<br/> atataatattcgggaagcagtgccctccatnaattatgacagttatactgctgggttttttaaaiaaaa<br/> gcagcactctgttaataaaaccaacagatactggaaagtittgcatttaggttcacacitaaaggg<br/> tttagaaaaacagccgtcagcccaatgtaattgaataaagttgaagctaaatttagagatgaat<br/> taaatttaattaggggtgtcgaagagcgaagcactgaccagafaaagaaatgtggtttccaaat<br/> gcagtgaaattgtgaccaagttataaataatgtcacttaanggtgtgtgtactcctgcacaaa<br/> ttttatagctcagttatccaaaggtgtaacttaattccattttgcaaaattccagtaactttgtca<br/> caatcctaacacattatcgggagcagtgcttccataatgtataaagaacaaaggtagttttacct<br/> accacagtgctcgtatcgggagacagtgatcctccatgttaccactaagggtgttaagttaattatc<br/> gggaacagtggtttcccaaatttttctatgcaatgacatcttcaaaagcttgaaagatcttagtact<br/> aacatgtatcccaactcctataatccctatcttttagtttagttgcagaacattttgtgtcatfa<br/> agcattgggtgtggaattcaaccactgtaaaatgaattactacaaaatttgaatttagcttgg<br/> gttttgttacctttatgggtttctcagggtcctctacttaalgatagtagcatalactatataatgttt<br/> gctattgacaaggtcattttaactttatcncattatltgcatgttaccctctataaaacttagtgcggac<br/> aagttttaacacgaattgaactttgacttaaaagcagagggtactttgtatagaaggtttggggg<br/> ctgtgggggaaggagagatccccgaagggtctgacacgtctgctacccttcgtgtgtatcnaat<br/> taaatgtagggtatgaataaggtcgaagctccgtgagtgaaacatcattafaaacgtgatgatcag<br/> ctgtttgtcatagggcagttggaaacggcctcctagggaanaagttcataggtgtctctcaggttc<br/> ttagtgtcacttaactagatttacagccctcactgaatgtgtcactctcacagttctcttaacttca<br/> gttttatctitaaretctcttttatcttggactgacatttagcgttagctaaagtgaanaaggtcatagct<br/> ggagattcctgttctgggtgtacacacgttacttaaatgaaagcatgtggcattgttcatcgtat<br/> aacacaatfatgaataacagggtcatgtcattttgcagcagtgaggtctctcagaaacccctttctac<br/> agtttaggtttgagttacttctatcaagccagttactgttaacnggctcnaattatcttgatga<br/> atatcagactagtgacacagctcctggctcttgaatgtctctcgttttagggagatgggcttttgg<br/> aggtaaaaggataaaatgaatgagttctgtcatgattcactatctatgaacttgcattgacctttact<br/> gtgttagctcttgaatgttgaattttagactttcttgaanacaatgatgtctctatcatgt<br/> ataaaagctgtatgtgcaacagtggtggagatcttctgtctgtatataaaatactitaanactga<br/> aaaaa</p> |            |
| 18S            | X03205.1      | <p>tacctggttgatctgcagtagcatatgctgtctcaaaagartaagccatgcatgtctaagtacg<br/> cacggccgggtacagtgaaactgcgaatggctcattaaacagttatgggtcttgggtcgtctg<br/> ctcctctccacitgataaactgtgtaattctagagctantacatgcccagcgggcgtgaccc<br/> ccttcggcgggggggtgctgtcatttacagatcaaaacaaacccgggtcagcccctctccgg<br/> cccggcggcggggggcggcggcggcggcgttttggtaactatagataaacctgggcgatc<br/> cacgcccccgtggcggcggacgaacccattgaacgtctgcccataaacttctgatgttagto<br/> gccgtgcttaccatgggtgacccacgggtgacggggaatcagggttctgattccggagaggga<br/> gccctgagaacggctaccacatccaaggaaggcagcagggcgcgcgaatcaccactccg<br/> aaccggggaggttagtgacgaaaaataacaataacaggactcttctcaggcccctgtaattggaat<br/> gagttccatttaatecttaacgaggatccattggagggtcaagtctgggtccagcagccgg<br/> gttaattccagctccaatagcgtatattaaagtgtcgtcagttaaaaagctcgtatgttgatcttgg<br/> gagcggggcggcgggtccggcggcggaggcggagccacggccggcccccgccttgcctctc<br/> ggcggcccccctgattctcttagctgaggttccggcggggccggagcgtttactttgaaaaaa<br/> ttagagtggttcaaaagcaggcccgaggccgttgataccgcagctagggaatnaatggaatagga<br/> ccggcgttctatttttgggttttccgaactgagggtcatgattaaagggacggcgggggcut<br/> tcgtattgcggcctagagggtgaattcttggaccggcgcgaagacggaccagagcgaagc<br/> atttgcgaagaatgttttcaatcaagaacgaagtcggaggttctgaagacgatcagatacc<br/> gtcgtagttccgaccatnaacgatccgacggcggatgcggcggcgttattccatgacccg<br/> ccggggcagcttccgggaaccaaagtcttgggttccggggcggaggtgttgcgaagctga</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 56         |

[illegible]

[illegible]

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | ggagaaattgtgcagggtgicatttaiciatgaaccaataggaaagagcaaccagtiactatgagtgaaagggagccagaaagacigattggaggccctatctgtgagtgaggacalcigtgggaattccacctggicatatatctgcagctgttagaaitgtgcaagcacitggggacagcatgagcttgcgtttgtacacagggtattttciagaagcagaaatagactgggaagatgcacaaccaagggttacaggcaicgcccatgcctcaccctgtattttgtaacagaataaattgctttanagaaaaaanaaaaaaaa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |
| B2M            | NM_004048,2   | aatataagtgaggcgtgcgctggcgggcatctcgaagctgacagcattcgggcccagatgtctcctccgtggcccttagctgtgctcgcgtactctctcttctggcctggaggctatccagcgtactccaangaitcagggttactcacgtcaccagcagagaafggaaagtcnaatttcctgaattgtctaitgtctcgggtttcattccatccgacaitgaagtgacttactgaagaaigggagagagaattgaaaangtgagcattcagacttgccttfcagcaaggactgggttcttctctctgttactacactgaattcaccccacgnaaaaagatgagtatgcccgtgtgaaccatgtgacttgcacagccaaagatagttaagtggaicgagacatgtaagcagcalcatggagggttgaagatgcgcgtttggatggatgaattcnaattctgtctgtctgtcttttaatttgaatgctttatcacacttaccattatgcacaaaaatgtagggttataataatgtaacatggacatgaterctttataattcattttagtgctgtctccatgtttgatgtatctgagcagggtgtctccacaggtagctctagggaggctggcaacttaguggtgaggagcagagaattcttctatcnaacatcaacatctggatcagattgaactcttcaatctctgcacicaaagctgttgaagatagttaagcgtgcnaaagttaacttccaatctacatactctgcttagaatttgggggaaaatttagaataatattgacagggaatttgggaatttgttataatgaatgaaacattttgtcatataagattcatattacttcttatacatttgaataagtaaggcattgggtgtggttaatctgggttattttgtgcacaaagtttaataaataacataaacttgaiggtgtatacttca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 60         |
| YWHAZ          | NM_003406,3   | ctctccttccctctctccgggtcccgctccggcctcctacccggcctgtgaggccactcccaacggccagctgggaaccctggggactacgacgtccctcaaaccttgctctctagggagataaaaagaaacatccagtcagtgataaaaatgagctgggtcagaaggccaaactggccggagcagcctgaaggatagatgacatggcagccgtgcatgaagctgtgaactgagcaaggagctgaattatccaaatgaggagagggaattctctcagttgcctataaaaatgtgttagggagcccgtaggtcacttggagggtctctcagttattgaacnaaagacggaaagtgctgaggaanaaacagcagatggctcagagaatacagagagaaaatggagacggagctaaagagatattgcantgatgtactgtctcttggaaangtcttgatcccaatgtcttcaaaagcagagagcaaaagctcttatttgaaaatgaaaggagattactaccgttacttggctgagggttgcctggtgtagacnaagaaaggatttgcagcatgtcacaacnaagcataccaagangcttttgaatcagcaaaaaggaaatgcaaccaacacatctatcagactgggtctgtgccccttaactctctgtgtcttattatgagatttgaactcccgagagaaggcttctctctgcaaaagacagcttttgaagccattgctgaacttgatacatatgaatgaagagtcatacaaaagacagcacgcfaaataatgcaattacigagagacaacttgacatttggacatcggalacccaaggagacgaagctgaagcaggagagaggaggaanaattaaacggccttccaaacttttctgtccctcattctaaaatttacacagtagaccatttgcattccatgctgtccacaaatagtgtttttttacgatttatgacaggttatgttacttctatttgaattctctatttccatgtgggttttatgtttatatttagggagtagagccagttaacatttagggagtatctgtttcattcttgagggtgccaatalggggatgtggaattttalacaagttataaggtttggcatalagtaatttggtaacattgtggcttcaaaaggccagtgtaaaacgtcttccatgtctaaagcaaaanaactgccacatacttgtttgttctggcggggaataanaagggaicattgttccagtcacnggtgtgaaatttgggttactttaggtttggagcacttcaaggctgtgtgtagaactatacccattggataaccacatattaaacatgtatattctgtgaatactcaatgtgtacacctttgactacagctgcagaagtgttctttagacaaagttgtgaccattttactctggataagggcagaaacgggttcacattccattatttgaagttaccctgtctgttagctttcattatttgcatacctatttattgtatttgaaggtttaggcaacctlaagaaacaaatgtaaaagatgcaggaaanaatgaattgttgggtattcattactcatgtatataagcacagcagtaaaacaaaacccatgtatttacttttttaggattttgtctgtgtatttttttttgatactgcccataacgcaigtgcgttaaaaatagttaacagggaataaacttgagatgtgctagcctgtgtatgtctatgaaatttcatgaacaatecaagcnaattgttaagaacacgtgt | 61         |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>atfaaatcaatgtaagtggaataaaagtttataaggaatggactttcacaactttctacagcttttc<br/> aigtaaaatagcttgggttcgaacatctctaaaggaaatigtaacattttgaaattatctctatc<br/> cctcttggcagctaatgggtctctacaaagtttaaacacaaaattatcataacaaaaatactact<br/> aatataactactgtttccatgtccatgatccctctctctcccccacccgaaaaaaatgaggttc<br/> ctatttttctgggagaggggggggaftgattagaaaaaafgtagtggttccatttaaaatttgg<br/> cataigggcaatttctaacttaggnaagccacaatgttcttggcccatcatgacattgggtgacat<br/> acgttaagtttggcttccaaatcacttttgggttttaagaatttcttgalactctatagcctgcctt<br/> caatttggatccttattcttctatttgcagggtgcacaagattaccttctgttttagccttctgtt<br/> gtcaccacacatcttacttgggtgcatgtacttggaaaaaggccgcatgtatcttctggctcc<br/> actcaggtctaaaggcaccctgtcttcttggcttgcacccacagacatttccctcactatattac<br/> tgcagcacaatctctctttagttgagagacttggttatctccttttaaaacctacatctcctgaaf<br/> gggttgcattgtctgctttaaataccttctcttcttctctctctctctctctctctctctctctct<br/> ciaagttatccccaaagctcacttacaataatctctctctctctctctctctctctctctctctct<br/> aaatgccattttaaanaagggtgtatttttctttagaatgttaagctctcctcagagcagggacaa<br/> gttttctgtatgttctattgttgcctagtagactgttaaatgtcacaataaatattgattgagggagc<br/> gtgagctgtttagataagggttgaagaaacgaatcccaaacactgttttgggtgttctgtttattatg<br/> acctcagattaaattgggaatatgtggcccttggaaataatgttcccaataatattacattcaataaaa<br/> agtgcaattggagaaaaa</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |
| SDHA           | NM_004168,3   | <p>actgcagcccccctcgaactcgggggtgggtggcagggcgggtatccccctccccccag<br/> ctcgacccccgtgtgtgtgctgcagggcgcaggtctgcaggggacttggcgggactgctgcgggc<br/> ggcacaacagcagacatgtcgggggtcgggggacctgtgcgcgctgtgagcgcctgcgcgcct<br/> ggcgtgtgcccaggcgtgtgcacaacaggtgttcnaacaggaaaccgaggtttcaccttactgt<br/> ttgattgggaacaaaggagggcactcgtctaaagtctcagattctgtctcagttacagtagtgg<br/> gafctgaattgtatgcagttgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ctttctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cgtgcacaggggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> catcttctacacacacgtgaagggtctcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gacgggagcagggcccccggcggcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> actgaagatgggaagattatcagcgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gggagcggcccatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tatggaaagtctctgcgtatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aggaaaggaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aggcacaagaaacactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tgcacacacacagcagtggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gaactagagttgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> atgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> gagaaaggaaagggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ccagagcagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ggacgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ccaccaactacaaagggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cctgtacccctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> aaactgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> ggccgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> acaaatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> caatgtcaaaatcatgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> tcagcagctgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> acggacgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cggagcagaggtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt<br/> cggattgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgtgt</p> | 62         |

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

Los artículos "un/o" y "una" se usan en esta divulgación para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

El término "y/o" se usa en esta divulgación para indicar "y" u "o", salvo que se indique lo contrario.

Como se usa en este documento, las expresiones "polinucleótido" y "molécula de ácido nucleico" se usan indistintamente para indicar una forma polimérica de nucleótidos de al menos 10 bases o pares de bases de longitud, ya sean ribonucleótidos o desoxinucleótidos o una forma modificada de cualquier tipo de nucleótido, y se entiende que incluye formas monocatenarias y bicatenarias de ADN. Como se usa en este documento, una molécula de ácido nucleico o secuencia de ácido nucleico que sirve como sonda en un análisis de micromatrices comprende preferiblemente una cadena de nucleótidos, más preferiblemente ADN y/o ARN. En otras realizaciones, una molécula de ácido nucleico o secuencia de ácido nucleico comprende otros tipos de estructuras de ácido nucleico tales como, por ejemplo, una hélice de ADN/ARN, ácido peptidonucleico (APN), ácido nucleico bloqueado (ANB) y/o una ribozima. Por tanto, como se usa en este documento, la expresión "molécula de ácido nucleico" también abarca una cadena que comprende nucleótidos no naturales, nucleótidos modificados y/o componentes básicos no nucleotídicos que presentan la misma función que los nucleótidos naturales.

Como se usan en este documento, las expresiones "hibridar", "hibridación", "que hibrida" y similares, usadas en el contexto de polinucleótidos, se entiende que se refieren a condiciones de hibridación convencionales, tales como hibridación en formamida al 50 %/SSC 6X/SDS al 0,1 %/100 µg/ml de ADNmc, en que las temperaturas para la hibridación son por encima de 37 grados Celsius y las temperaturas para el lavado en SSC 0,1X/SDS al 0,1 % son por encima de 55 grados Celsius, y preferiblemente a condiciones de hibridación rigurosas.

Como se usa en este documento, el término "normalización" o "normalizar" se refiere a la expresión de un valor diferencial en términos de un valor convencional para ajustar los efectos que surgen de la variación técnica debida a la manipulación de la muestra, la preparación de la muestra y los métodos de medición en lugar de la variación biológica de la concentración de biomarcador en una muestra. Por ejemplo, cuando se mide la expresión de una proteína expresada diferencialmente, el valor absoluto para la expresión de la proteína puede expresarse en términos de un valor absoluto para la expresión de una proteína convencional que es sustancialmente constante en su expresión.

Los términos "diagnóstico" y "diagnosticar" también abarcar los términos "pronóstico" y "pronosticar", respectivamente, así como las aplicaciones de dichos procedimientos en dos o más puntos temporales para supervisar el diagnóstico y/o pronóstico a lo largo del tiempo, y el modelado estadístico basado en los mismos. Además, el término diagnóstico incluye: a. predicción (determinar si es probable que un paciente desarrolle una enfermedad agresiva (hiperproliferativa/invasiva)), b. pronóstico (predecir si es probable que un paciente tenga un resultado mejor o peor en un momento preseleccionado del futuro), c. selección del tratamiento, d. supervisión de los fármacos terapéuticos y e. supervisión de recidivas.

"Precisión" se refiere al grado de conformidad de una cantidad medida o calculada (un valor notificado de ensayo) con su valor real (o verdadero). La precisión clínica está relacionada con la proporción de resultados verdaderos (verdaderos positivos (TP) o verdaderos negativos (TN)) frente a los resultados mal clasificados (falsos positivos (FP) o falsos negativos (FN)), y puede expresarse como sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos (PPV) o valores predictivos negativos (NPV), o como probabilidad, razón de posibilidades, entre otras medidas.

La expresión "muestra biológica", como se usa en este documento, se refiere a cualquier muestra de origen biológico que contenga potencialmente uno o más biomarcadores. Ejemplos de muestras biológicas incluyen tejidos, órganos o líquidos corporales tales como sangre entera, plasma, suero, tejido, lavado o cualquier otra muestra usada para la detección de enfermedades.

El término "sujeto", como se usa en este documento, se refiere a un mamífero, preferiblemente un ser humano. En algunas realizaciones, el sujeto tiene al menos un síntoma de cáncer de próstata. En algunas realizaciones, el sujeto tiene una predisposición o antecedentes familiares para desarrollar un cáncer de próstata. El sujeto también podría haberse diagnosticado previamente con un cáncer de próstata y se le realiza una prueba de recidiva del cáncer. En algunas realizaciones, el sujeto tiene hiperplasia benigna de próstata.

"Tratar" o "tratamiento", como se usa en este documento, con respecto a una afección puede referirse a prevenir la afección, ralentizar la aparición o tasa de desarrollo de la afección, reducir el riesgo de desarrollar la afección, prevenir o retrasar el desarrollo de los síntomas asociados con la afección, reducir o poner fin a los síntomas asociados con la afección, generar una regresión completa o parcial de la afección, o alguna combinación de los mismos.

Los niveles de los biomarcadores pueden cambiar debido al tratamiento de la enfermedad. Los cambios en los niveles de los biomarcadores pueden medirse mediante la presente divulgación. Los cambios en los niveles de los biomarcadores pueden usarse para supervisar la progresión de la enfermedad o el tratamiento.

"Alterado", "cambiado" o "significativamente diferente" se refiere a un cambio o diferencia detectable con respecto a

un estado, perfil, medición o similar razonablemente comparable. Dichos cambios pueden ser todos o ninguno. Pueden ser incrementales y no tienen que ser lineales. Pueden ser de órdenes de magnitud. Un cambio puede ser un aumento o disminución en un 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 100%, o más, o cualquier valor entre un 0 % y un 100 %. Como alternativa, el cambio puede ser de 1 vez, 1,5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces o más, o cualquier valor entre 1 vez y 5 veces. El cambio puede ser estadísticamente significativo con un valor de  $p$  de 0,1, 0,05, 0,001 o 0,0001.

La expresión "enfermedad estable" se refiere a un diagnóstico de la presencia de un cáncer de próstata, sin embargo, el cáncer de próstata se ha tratado y permanece en un estado estable, es decir, uno que no es progresivo, según lo determinado por los datos de imagen y/o el mejor criterio clínico.

La expresión "enfermedad progresiva" se refiere a un diagnóstico de la presencia de un estado altamente activo de un cáncer de próstata, es decir, uno que no se ha tratado y no está estable o que se ha tratado y no ha respondido al tratamiento, o que se ha tratado y permanece enfermedad activa, según lo determinado por los datos de imagen y/o el mejor criterio clínico.

La expresión "enfermedad neoplásica" se refiere a cualquier crecimiento anómalo de células o tejidos que sea benigno (no canceroso) o maligno (canceroso). Por ejemplo, la enfermedad neoplásica puede ser un cáncer de próstata.

La expresión "tejido neoplásico" se refiere a una masa de células que crecen de forma anómala.

La expresión "tejido no neoplásico" se refiere a una masa de células que crecen con normalidad.

El término "inmunoterapia" puede referirse a inmunoterapia activadora o a inmunoterapia supresora. Como apreciarán los expertos en la materia, la inmunoterapia activadora se refiere al uso de un agente terapéutico que induce, potencia o promueve una respuesta inmunitaria, incluyendo, por ejemplo, una respuesta de linfocitos T, mientras que la inmunoterapia supresora se refiere al uso de un agente terapéutico impide, suprime o inhibe una respuesta inmunitaria, incluyendo, por ejemplo, una respuesta de linfocitos T. La inmunoterapia activadora puede comprender el uso de inhibidores de punto de control. La inmunoterapia activadora puede comprender administrar a un sujeto un agente terapéutico que active una molécula estimuladora de punto de control. Las moléculas estimuladoras de punto de control incluyen, aunque sin limitación, CD27, CD28, CD40, CD122, CD137, OX40, GITR e ICOS. Los agentes terapéuticos que activan una molécula estimuladora de punto de control incluyen, aunque sin limitación, MEDI0562, TGN1412, CDX-1127, lipocalina.

El término "anticuerpo" en este documento se usa en el sentido más amplio y abarca diversas estructuras de anticuerpo incluyendo, aunque sin limitación, anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos), y fragmentos de anticuerpo siempre que muestran la actividad de unión al antígeno deseada. Un anticuerpo que se une a una diana se refiere a un anticuerpo que puede unirse a la diana con suficiente afinidad, de modo que el anticuerpo sea útil como agente de diagnóstico y/o terapéutico al abordar la diana. En una realización, el grado de unión de un anticuerpo contra la diana a una proteína no relacionada, no diana, es menor de aproximadamente un 10 % de la unión del anticuerpo a la diana medida, por ejemplo, mediante un radioinmunoensayo (RIA) o un ensayo Biacore. En determinadas realizaciones, un anticuerpo que se une a una diana tiene una constante de disociación ( $K_d$ ) de  $<1 \mu\text{M}$ ,  $<100 \text{ nM}$ ,  $<10 \text{ nM}$ ,  $<1 \text{ nM}$ ,  $<0,1 \text{ nM}$ ,  $<0,01 \text{ nM}$  o  $<0,001 \text{ nM}$  (por ejemplo,  $108 \text{ M}$  o menos, por ejemplo, de  $108 \text{ M}$  a  $10^{13} \text{ M}$ , por ejemplo, de  $10^9 \text{ M}$  a  $10^{13} \text{ M}$ ). En determinadas realizaciones, un anticuerpo contra la diana se une a un epítipo de una diana que está conservada entre diferentes especies.

Un "anticuerpo bloqueante" o un "anticuerpo antagonista" es uno que bloquea, inhibe, interfiere o neutraliza parcial o completamente una actividad biológica normal del antígeno al que se une. Por ejemplo, un anticuerpo antagonista puede bloquear la señalización a través de un receptor de inmunocitos (por ejemplo, un receptor de linfocitos T) para restablecer una respuesta funcional de los linfocitos T (por ejemplo, proliferación, producción de citocinas, destrucción de células diana) a partir de un estado disfuncional a la estimulación antigénica.

Un "anticuerpo agonista" o "anticuerpo activador" es uno que imita, promueve, estimula o potencia una actividad biológica normal del antígeno al que se une. Los anticuerpos agonistas también pueden potenciar o iniciar la señalización del antígeno al que se unen. En algunas realizaciones, los anticuerpos agonistas provocan o activan la señalización sin la presencia del ligando natural. Por ejemplo, un anticuerpo agonista puede aumentar la proliferación de linfocitos T de memoria, aumentar la producción de citocinas por parte de los linfocitos T de memoria, inhibir la función de los linfocitos T reguladores y/o inhibir la supresión por parte de los linfocitos T reguladores de la función de los linfocitos T efectores, tal como la proliferación de linfocitos T efectores y/o la producción de citocinas.

Un "fragmento de anticuerpo" se refiere a una molécula distinta de un anticuerpo intacto que comprende una parte de un anticuerpo intacto que se une al antígeno al que se une el anticuerpo intacto. Algunos ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen, aunque sin limitación, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>; diacuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpo monocatenarias (por ejemplo, scFv); y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo.

La administración de quimioterapia a un sujeto puede comprender administrar una dosis terapéuticamente eficaz de al menos un agente quimioterápico. Los agentes quimioterápicos incluyen, aunque sin limitación, ácido 13-cis-retinoico, 2-CdA, 2-clorodesoxiadenosina, 5-azacitidina, 5-fluorouracilo, 5-FU, 6-mercaptopurina, 6-MP, 6-TG, 6-tioguanina, Abemaciclib, acetato de abiraterona, Abraxane, Accutane, actinomicina-D, Adcetris, Ado-Trastuzumab Emtansina, Adriamicina, Adrucil, Afatinib, Afinitor, Agrylin, Ala-Cort, Aldesleucina, Alemtuzumab, Alecensa, Alectinib, Alimta, Alitretinoína, Alkaban-AQ, Alkeran, tretinoína, interferón alfa, Altretamina, Alunbrig, Ametopterina, Amifostina, Aminoglutetimida, Anagrelida, Anandrón, Anastrozol, Apalutamida, Arabinosilcitosina, Ara-C, Aranesp, Aredia, Arimidex, Aromasin, Arranon, trióxido de arsénico, Arzerra, asparaginasa, Atezolizumab, Atra, Avastin, Avelumab, Axicabtagene Ciloleucel, Axitinib, Azacitidina, Bavencio, Bcg, Beleodaq, Belinostat, Bendamustina, Bendeka, Besponsa, Bevacizumab, Bexaroteno, Bexxar, Bicalutamida, Bicnu, Blenoxano, Bleomicina, Blinatumomab, Blincyto, Bortezomib, Bosulif, Bosutinib, Brentuximab Vedotin, Brigatinib, Busulfán, Busulfex, C225, Cabazitaxel, Cabozantinib, leucovorina cálcica, Campath, Camptosar, Camptotecina-11, Capecitabina, Caprelsa, Carac, carboplatino, Carfilzomib, carmustina, oblea de carmustina, Casodex, CCI-779, Ccnu, Cddp, Ceenu, Ceritinib, Cerubitin, Cetuximab, Clorambucilo, Cisplatino, Factor Citrovorum, Cladribina, Clofarabina, Clolar, Cobimetinib, Cometriq, Cortisona, Cosmegen, Cotellic, Cpt-11, Crizotinib, Ciclofosfamida, Cyramza, Cytadren, citarabina, citarabina liposómica, Cytosar-U, citoxán, Dabrafenib, dacarbazina, Dacogen, dactinomicina, Daratumumab, darbepoetina alfa, Darzalex, Dasatinib, daunomicina, daunorrubicina, daunorrubicina citarabina (liposómica), clorhidrato de daunorrubicina, daunorrubicina liposómica, DaunoXome, Decadron, Decitabina, Degarelix, Delta-Cortef, Deltasona, Denileucina Diftitox, Denosumab, DepoCyt, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, Dexasona, Dexrazoxano, Dhad, Dic, Diodex, Docetaxel, Doxil, doxorubicina, doxorubicina liposómica, Droxia, DTIC, Dtic-Dome, Duralone, Durvalumab, Eculizumab, Efudex, Ellence, Elotuzumab, Eloxatin, Elspar, Eltrombopag, Emcyt, Emlipiti, Enasidenib, enzalutamida, epirubicina, epoetina alfa, Erbitux, eribulina, Erivedge, Erleada, Erlotinib, L-asparaginasa de Erwinia, estramustina, Ethyol, Etofós, etopósido, fosfato de etopósido, Eulexin, Everólimus, Evista, Exemestano, Farestón, Farydak, Faslodex, Femara, Filgrastim, Firmagon, floxuridina, Fludara, fludarabina, Fluoroplex, fluorouracilo, fluorouracilo (crema), fluoximesterona, flutamida, ácido fólico, Folotyn, Fudr, Fulvestrant, G-Csf, Gazyva, Gefitinib, Gemcitabina, Gemtuzumab ozogamicina, Gemzar, Gilotrif, Gleevec, Gleostina, oblea de Gliadel, Gm-Csf, Goserelina, Granix, factor estimulante de colonias de franulocitos, factor estimulante de clónicas de granulocitos-macrófagos, Halaven, Halotestin, Herceptin, Hexadrol, Hexalen, hexametilmelamina, Hmm, Hycamtin, Hydrea, acetato de Hydrocort, hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, fosfato de hidrocortisona, hidroxiurea, Ibrance, Ibritumomab, Ibritumomab Tiuxetan, Ibrutinib, Iclusig, Idamicina, idarrubicina, Idelalisib, Idhifa, Ifex, IFN-alfa, ifosfamida, IL-11, IL-2, Imbruvica, mesilato de Imatinib, Imfinzi, carboxamida de imidazol, Imlygic, Inlyta, Inotuzumab Ozogamicina, interferón alfa, interferón alfa-2b (conjugado con PEG), interleucina-2, interleucina-11, Intrón A (interferón alfa-2b), Ipilimumab, Iressa, irinotecán, irinotecán (liposómico), isotretinoína, Istodax, Lxabepilona, Ixazomib, Ixempra, Jakafi, Jevtana, Kadcyla, Keytruda, Kidrolase, Kisqali, Kymriah, Kyprolis, Lanacort, Lanreotida, Lapatinib, Lartruvo, L-asparaginasa, Lbrance, Lcr, Lenalidomida, Lenvatinib, Lenvima, Letrozol, Leucovorina, Leukeran, leucina, leuprolida, leurocristina, leustatina, Ara-C liposómico, Pred líquida, lomustina, Lonsurf, L-PAM, L-sarcolisina, Lupron, implante de Lupron, Lynparza, Marqibo, Matulane, Maxidex, mecloretamina, clorhidrato de mecloretamina, Medralone, Medrol, Megace, Megestrol, acetato de Megestrol, Mekinist, mercaptopurina, Mesna, Mesnex, metotrexato, metotrexato sódico, metilprednisolona, Meticorten, midostaurina, mitomicina, mitomicina-C, mitoxantrona, M-prednisol, MTC, MTX, Mustargen, mustina, mutamicina, Myleran, Mylocel, Mylotarg, navelbina, Necitumumab, nelarabina, Neosar, Neratinib, Nerlynx, Neulasta, Neumega, Neupogen, Nexavar, Nilandron, Nilotinib, nilutamida, Ninlaro, Nipent, Niraparib, mecloretamina, Nivolumab, Nolvadex, Novantrona, Nplate, Obinutuzumab, octreotida, acetato de octreotida, Odomzo, Ofatumumab, Olaparib, Olaratumab, Omacetaxina, Oncospar, Oncovin, Onivyde, Ontak, Onxal, Opdivo, Oprelvekin, Orapred, Orasone, Osimertinib, Otrexup, oxaliplatino, paclitaxel, paclitaxel unido a proteína, Palbociclib, Pamidronato, Panitumumab, Panobinostat, Panretina, paraplatino, Pazopanib, Padiapred, interferón pegilado, pegaspargasa, Pegfilgrastim, Peg-intrón, PEG-L-asparaginasa, Pembrolizumab, Pemetrexed, Pentostatina, Perjeta, Pertuzumab, mostaza de fenilalanina, Platinol, Platinol-AQ, Pomalidomida, Pomalyst, Ponatinib, Portrazza, Pralatrexato, prednisolona, prednisona, prelona, procarbazona, Procrit, proleucina, Prolia, Prolifeprospan 20 con implante de carmustina, Promacta, Provenge, Purinethol, dicloruro de radio 223, raloxifeno, Ramucirumab, Rasuvo, Regorafenib, Revlimid, Rheumatrex, Ribociclib, Rituxan, Rituxan Hycela, Rituximab, Rituximab hialurodinasa, Roferon-A (interferón alfa-2a), romidepsina, Romiplostim, Rubex, clorhidrato de rubidomicina, Rubraca, Rucaparib, Ruxolitinib, Rydapt, sandostatina, sandostatina LAR, Sargramostim, Siltuximab, Sipuleucel-T, Soliris, Solu-Cortef, Solu-Medrol, somatulina, Sonidegib, Sorafenib, Sprycel, Sti-571, Stivarga, estreptoocina, SU11248, Sunitinib, Sutent, Sylvant, Synribo, Tafinlar, Tagrisso, Talimogene Laherparepvec, tamoxifeno, Tarceva, Targretin, Tasigna, Taxol, Taxotere, Tecentriq, Temodar, temozolomida, temsirlólimus, tenipósido, Tespa, talidomida, Talomid, TheraCys, tioguanina, tioguanina de tamaño comprimido, tiofosfoamida, Tioplex, Tiotepa, Tice, Tisagenlecleucel, Toposar, topotecán, toremifeno, Torisel, Tositumomab, trabectedina, Trametinib, Trastuzumab, Treanda, Trelstar, tretinoína, Trexall, trifluridina/tipiracilo, pamoato de triptorelina, Trisenox, Tspa, T-VEC, Tykerb, valrubicina, Valstar, Vandetanib, VCR, Vectibix, Velban, Velcade, Vemurafenib, Venclexta, Venetoclax, VePesid, Verzenio, Vesanoide, Viadur, Vidaza, vinblastina, sulfato de vinblastina, Vincasar Pfs, vincristina, vincristina liposómica, vinorelbina, tartrato de vinorelbina, Vismodegib, Vlb, VM-26, Vorinostat, Votrient, VP-16, Vumon, Vyxeos, Xalkori cápsulas, Xeloda, Xgeva, Xotigo, Xtandi, Yervoy, Yescarta, Yondelis, Zaltrap, Zanosar, Zarxio, Zejula, Zelboraf, Zevalin, Zinecard, Ziv-aflibercept, Zoladex, ácido zoledrónico, Zolanza, Zometa, Zydelig, Zykadia, Zytiga, o cualquier combinación de los mismos.

Las expresiones "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente o compuesto se usan en el sentido más amplio para referirse a una cantidad atóxica, pero suficiente de un agente o compuesto activo para proporcionar el efecto o beneficio deseado.

El término "beneficio" se usa en el sentido más amplio y se refiere a cualquier efecto deseable e incluye específicamente el beneficio clínico como se define en este documento. El beneficio clínico puede medirse evaluando diversos criterios de valoración, por ejemplo, inhibición, hasta cierto punto, de la progresión de la enfermedad, incluyendo la ralentización y la detención completa; reducción del número de episodios y/o síntomas de la enfermedad; reducción del tamaño de la lesión; inhibición (es decir reducción, ralentización o detención completa) de la infiltración de células enfermas en órganos y/o tejidos periféricos adyacentes; inhibición (es decir, reducción, ralentización o detención completa) de la propagación de la enfermedad; disminución de la respuesta autoinmunitaria, que puede provocar, pero no necesariamente, la regresión o destrucción de la lesión de la enfermedad; alivio, hasta cierto punto, de uno o más síntomas asociados al trastorno; aumento de la duración de la presentación sin enfermedad después del tratamiento, por ejemplo, supervivencia sin progresión; supervivencia global aumentada; tasa de respuesta más elevada; y/o mortalidad disminuida en un punto temporal dado después del tratamiento.

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. En esta definición se incluyen cánceres benignos y malignos. Ejemplos de cáncer incluyen, aunque sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen carcinoma adrenocortical, carcinoma urotelial de vejiga, carcinoma invasivo de mama, carcinoma cervicouterino escamocelular, adenocarcinoma endocervical, colangiocarcinoma, adenocarcinoma de colon, neoplasia linfóide, linfoma difuso de linfocitos B grandes, carcinoma esofágico, glioblastoma multiforme, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, cromóforo renal, carcinoma renal de células claras, carcinoma renal de células papilares, leucemia mielógena aguda, glioma cerebral de grado inferior, carcinoma hepatocelular de hígado, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma escamocelular de pulmón, mesotelioma, cistadenocarcinoma seroso de ovario, adenocarcinoma pancreático, feocromocitoma, paraganglioma, adenocarcinoma de próstata, adenocarcinoma de recto, sarcoma, melanoma cutáneo de piel, adenocarcinoma de estómago, tumores testiculares de células germinales, carcinoma de tiroides, timoma, carcinosarcoma uterino, melanoma uveal. Otros ejemplos incluyen cáncer de mama, cáncer de pulmón, linfoma, melanoma, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer renal o cáncer gástrico. Ejemplos adicionales de cáncer incluyen cáncer neuroendocrino, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer biliar, cáncer esofágico, cáncer anal, el cáncer salival, cáncer de vulva o cáncer cervicouterino.

El término "tumor" se refiere a todo crecimiento y proliferación celular neoplásicos, ya sean malignos o benignos, y a todas las células y tejidos precancerosos y cancerosos. Las expresiones "cáncer", "canceroso", "trastorno proliferativo celular", "trastorno proliferativo" y "tumor" no se excluyen mutuamente como se mencionan en este documento.

Como se usa en este documento, el término "aproximadamente", cuando se usa junto con valores numéricos y/o intervalos se refiere generalmente a aquellos valores numéricos y/o intervalos cercanos a un valor numérico y/o intervalo indicado. En algunos casos, el término "aproximadamente" puede significar dentro de  $\pm 10\%$  del valor indicado. Por ejemplo, en algunos casos, "aproximadamente 100 [unidades]" puede significar dentro de  $\pm 10\%$  de 100 (por ejemplo, de 90 a 110).

## Ejemplos

### Ejemplo 1. Obtención de un panel genético de 38 marcadores

Se usaron dos conjuntos de datos de micromatrices (E-GEOD-46691 y E-GEOD-46602, tabla 2) como cohortes de obtención ( $n = 595$  muestras). Se aplicó el algoritmo Random Forest a cada conjunto de datos para identificar los conjuntos de transcritos más importantes que son predictivos de la diversidad fenotípica dentro de cada conjunto. Cada conjunto de datos de micromatrices comprendía 22 011 y 54 675 conjuntos de sondas, respectivamente. El algoritmo de selección de marcadores realizado por Random Forest identificó  $n = 129$  transcritos como predictivos de la progresión de la enfermedad entre los dos conjuntos de datos. De estos,  $n = 30$  presentaron puntuaciones de importancia predictiva altas en ambos conjuntos de datos (figuras 1A-1B). A continuación, se usaron tres conjuntos de datos de micromatrices (E-GEOD-62116, E-GEOD-62667, E-GEOD-72220, tabla 2) para validar la supuesta firma del cáncer de próstata. Para cada transcrito en la cohorte de validación ( $n = 564$  muestras) se obtuvieron valores de importancia predictiva y de  $p$  de Kruskal-Wallis y se promediaron entre los tres conjuntos de datos (figura 2). El examen de la bibliografía identificó la variante ARv7, el gen de fusión ERG-TRMS22 y la señalización AR1/AR2 como conjuntos de genes adicionales a incluir y evaluar.

La evaluación de los transcritos en un conjunto de datos preliminar de muestras de sangre de cáncer de próstata ( $n = 20$ ) y sangre normal coincidente ( $n = 20$ ) confirmó la expresión de los 37 genes como marcadores de PCA (tabla 3). Se demostró que estos genes estaban muy expresados en el tejido tumoral de PCA en comparación con la próstata normal y esto podía usarse para diferenciar eficazmente el tumor del control (figura 3). También diferenciaron siete líneas celulares de PCA diferentes, 22Rv1 y E006AA-hT (localizadas); VCaP; PC-3; LNCaP; DU145 y MDA PCa2b

(todas metastásicas) de dos líneas epiteliales de próstata normales: PWR-1E y RWPE-1 (figura 4). Estos datos demuestran que los transcritos diana candidatos se producen por células epiteliales de próstata transformada neoplásicas y son detectables en sangre.

- 5 Se construyó un modelo de inteligencia artificial de la enfermedad de cáncer de próstata usando la expresión génica normalizada de estos 37 marcadores en sangre entera de controles ( $n = 100$ ) y muestras de PCA ( $n = 21$ ). El conjunto de datos se dividió aleatoriamente en partes de entrenamiento y de ensayo para la creación y validación del modelo, respectivamente. Se evaluaron doce algoritmos (XGB, RF, glmnet, cforest, CART, treebag, knn, nnet, SVM-radial, SVM-lineal, NB y mlp). El algoritmo con mejores resultados (XGB - "potenciación de gradiente") fue el que mejor predijo los datos de entrenamiento. En el conjunto de ensayo, XGB produjo puntuaciones de probabilidad que predijeron la muestra. Cada puntuación de probabilidad refleja la "certeza" de un algoritmo de que una muestra desconocida pertenece a la clase "control" o "PCA". Por ejemplo, una muestra desconocida S1 puede tener el siguiente vector de probabilidad [control = 20 %, PCA = 80 %]. Esta muestra se consideraría una muestra de PCA.
- 10
- 15 Tabla 2. Resumen de todos los conjuntos de datos de micromatrices públicos que se usaron para obtener la firma génica específica de cáncer de próstata.

| Número de acceso | Recuento de muestras | Descripción del conjunto de datos           |
|------------------|----------------------|---------------------------------------------|
| E-GEOD-46691     | 545                  | <i>Puntuación de Gleason 5-10</i>           |
|                  |                      | Puntuación 5 ( $n = 3$ )                    |
|                  |                      | Puntuación 6 ( $n = 60$ )                   |
|                  |                      | Puntuación 7 ( $n = 271$ )                  |
|                  |                      | Puntuación 8 ( $n = 68$ )                   |
|                  |                      | Puntuación 9 ( $n = 134$ )                  |
|                  |                      | Puntuación 10 ( $n = 9$ )                   |
| E-GEOD-46602     | 50                   | Glándulas benignas de próstata ( $n = 14$ ) |
|                  |                      | Tumor de próstata ( $n = 36$ )              |
| E-GEOD-62116     | 235                  | <i>Puntuación de Gleason 5-10</i>           |
|                  |                      | Puntuación 5 ( $n = 1$ )                    |
|                  |                      | Puntuación 6 ( $n = 17$ )                   |
|                  |                      | Puntuación 7 ( $n = 119$ )                  |
|                  |                      | Puntuación 8 ( $n = 39$ )                   |
|                  |                      | Puntuación 9 ( $n = 58$ )                   |
|                  |                      | Puntuación 10 ( $n = 1$ )                   |
| E-GEOD-62667     | 182                  | Puntuación de Gleason 6-9                   |
|                  |                      | Puntuación 6 ( $n = 25$ )                   |
|                  |                      | Puntuación 7 ( $n = 112$ )                  |
|                  |                      | Puntuación 8 ( $n = 23$ )                   |
|                  |                      | Puntuación 9 ( $n = 22$ )                   |
| E-GEOD-72220     | 147                  | Tejido normal ( $n = 90$ )                  |
|                  |                      | Tejido tumoral ( $n = 57$ )                 |

Tabla 3. Panel de 37 genes marcadores PCA (sin incluir el gen constitutivo)

| Gen biomarcador de cáncer de próstata | Nombre                                                       | Localización cromosómica del NCBI | ID de UniGene | RefSeq         | Límite de exones | Localización del ensayo | Longitud del amplicón |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------|----------------|------------------|-------------------------|-----------------------|
| AAMP                                  | Proteína de célula migratoria angiosociada                   | Chr.2: 218264129-218270209        | Hs.83347      | NM_00101874    | 2-3              | 395                     | 53                    |
| ANO7                                  | Anoctamina 7                                                 | Chr.2: 241188509-241239602        | Hs.163909     | NM_001018913   | 5-6              | 686                     | 60                    |
| AR                                    | receptor de andrógenos                                       | Chr.X: 67544032-67730619          | Hs.76704      | NM_0000443     | 2-3              | 2682                    | 144                   |
| AR-V7                                 | variante 7 del transcrito del receptor de andrógenos         | Fragmento AR                      |               |                |                  |                         | 73                    |
| C16orf9                               | marco abierto de lectura 89 del cromosoma 16                 | Chr.16: 5042772-506145            | Hs.11782      | NM_001038514.2 | 5-6              | 955                     | 75                    |
| CHTOP                                 | diana cromatínica de PRMT1                                   | Chr.1: 153633982-153646306        | Hs.611057     | NM_001206612.1 | 2-3              | 445                     | 66                    |
| COL1A1                                | colágeno de tipo I alfa 1                                    | Chr.17: 50184096-50201648         | Hs.172928     | NM_0000883     | 1-2              | 230                     | 66                    |
| EDC4                                  | potenciador de la descapsulación 4 del ARNm                  | Chr.16: 67873023-67894514         | Hs.75682      | NM_0143294     | 27-28            | 4089                    | 72                    |
| FGFR2                                 | receptor 2 del factor de crecimiento de fibroblastos         | Chr.10: 121476330-121598656       | Hs.533663     | NM_0001414     | 13-14            | 2516                    | 74                    |
| FXR1                                  | Regulador del transporte de iones 7 que contiene dominio FYD | Chr.19: 35143250-35154302         | Hs.134729     | NM_0220061     | 5-6              | 300                     | 89                    |
| FYCO1                                 | FYVE y que contiene dominio superenfollado 1                 | Chr.3: 45917899-45959824          | Hs.200227     | NM_0245133     | 11-12            | 3651                    | 59                    |
| HNRP-U                                | ribonucleoproteína nuclear heterogénea U                     | Chr.1: 244842123-244964720        | Hs.106212     | NM_0045013     | 8-9              | 1773                    | 79                    |
| HPN                                   | heparina                                                     | Chr.19: 35040506-35066573         | Hs.182385     | NM_0021512     | 10-11            | 1052                    | 89                    |
| KRT15                                 | queratina 15                                                 | Chr.17: 41513745-41522413         | Hs.654570     | NM_0022753     | 7-8              | 1451                    | 81                    |
| KRT23                                 | queratina 23                                                 | Chr.17: 40922696-40937643         | Hs.3029       | NM_001282433.1 | 5-6              | 1045                    | 90                    |
| MAN2B2                                | manosidasa alfa de clase 2B miembro 2                        | Chr.4: 6575174-6622403            | Hs.188464     | NM_001292038.1 | 5-6              | 716                     | 55                    |
| MAX                                   | Factor X asociado a MYC                                      | Chr.14: 65006101-65102695         | Hs.265354     | NM_001320415.1 | 3-4              | 377                     | 61                    |
| MIRF-S25                              | proteína ribosómica mitocondrial S25                         | Chr.3: 15042251-15065337          | Hs.657764     | NM_0224974     | 2-3              | 280                     | 80                    |
| NDUFS2                                | subunidad S2 del núcleo de NADH ubiquinona oxidoreductasa    | Chr.1: 161197377-161214395        | Hs.173611     | NM_001165159.1 | 3-4              | 632                     | 80                    |
| PPARGC1A                              | coactivador 1 alfa de PPARG                                  | Chr.4: 23190021-24472975          | Hs.527078     | NM_0132613     | 7-8              | 998                     | 83                    |

| Gen biomarcador de cáncer de próstata |                                                                                       | Localización cromosómica del NCBI             | ID de UniGene | RefSeq                          | Límite de exones | Localización del ensayo | Longitud del amplicón |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------|---------------------------------|------------------|-------------------------|-----------------------|
| Símbolo                               | Nombre                                                                                |                                               |               |                                 |                  |                         |                       |
| PPRC1                                 | receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas, coactivador relacionado 1 | Chr.10: 102132994-102150333                   | Hs.533551     | NM_001268727.1                  | 1-2              | 224                     | 55                    |
| RAD23A                                | homólogo A de RAD23. Proteína de reparación por escisión de nucleótidos               | Chr.19: 12945814-12963643                     | Hs.643267     | NM_001270362.1                  | 1-2              | 203                     | 74                    |
| REPIN1                                | iniciador de replicación 1                                                            | Chr.7: 150368228 - 150374044                  | Hs.647086     | NM_013400.3                     | 3-4              | 474                     | 70                    |
| SORBS1                                | membro 1 de la familia 39U de deshidrogenasa de cadena corta/reductasa                | Chr.14: 24439768 - 24442905                   | Hs.643652     | NM_020195.2                     | 4-5              | 358                     | 91                    |
| SETBP1                                | Proteína 1 de unión a SET                                                             | Chr.18: 44680173-45068510                     | Hs.435458     | NM_001130110.1                  | 2-3              | 882                     | 70                    |
| SLC14A1                               | membro 1 de la familia 14 de transportadores de solutos (grupo sanguíneo Kidd)        | Chr.18: 45724123-45762520                     | Hs.101307     | NM_001128588.3                  | 7-8              | 1057                    | 80                    |
| SLC18A2                               | membro A2 de la familia 18 de transportadores de solutos                              | Chr.10: 117241073-117279430                   | Hs.596992     | NM_003054.4                     | 15-16            | 1605                    | 145                   |
| SMC4                                  | mantenimiento estructural cromosomas 4                                                | Chr.3: 160399304-160434962                    | Hs.58992      | NM_001002800.2                  | 5-6              | 1134                    | 91                    |
| SPARC                                 | proteína secretada ácida y rica en cisteína                                           | Chr.5: 151661096 - 151687054                  | Hs.111779     | NM_001306443.1                  | 6-7              | 650                     | 76                    |
| SOLE                                  | escualeno epoxidasa                                                                   | Chr.8: 124998478 - 125027283                  | Hs.71465      | NM_003129.3                     | 9-10             | 2368                    | 109                   |
| STRIP1                                | proteína 1 que interactúa con estratina                                               | Chr.1: 110031577-110054641                    | Hs.584996     | NM_001270768.1                  | 12-13            | 1303                    | 64                    |
| STX12                                 | sinaptina 12                                                                          | Chr.1: 27773183-27824452                      | Hs.523855     | NM_177424.2                     | 1-2              | 248                     | 70                    |
| TMPS2                                 | Fusión de TMPS2-ERG                                                                   | Fusión del exón 1 de TMPS2 y el exón 4 de ERG |               | DQ20477.2.1                     |                  | 49                      | 106                   |
| TMPS2_2                               | Fusión de TMPS2-ERG                                                                   |                                               |               | OM_IMP_RSS2-ERG_T2E_4_CO9F2.8.0 |                  | 50                      | 88                    |
| TRIM29                                | que contiene motivo tiparito 29                                                       | Chr.11: 120111286-120139179                   | Hs.504115     | NM_012101.3                     | 2-3              | 1025                    | 62                    |
| UNC45A                                | unc-45 proteína chaperona A                                                           | Chr.15: 90923980 - 90954093                   | Hs.389461     | NM_001033675.1                  | 20-21            | 3095                    | 62                    |
| XPC                                   | Subunidad del complejo XPC, factor de reconocimiento y reparación de daños en el ADN  | Chr.3: 14145147 - 14178672                    | Hs.475538     | NM_004628.4                     | 2-3              | 403                     | 104                   |

### Ejemplo 2. Utilidad clínica

5 Las puntuaciones del ProstaTest fueron significativamente elevadas ( $p < 0,001$ ) en PCA ( $63 \pm 19\%$ ) en comparación

con hombres con hiperplasia benigna de próstata ( $17 \pm 13$  %) y los controles ( $8 \pm 9$  %) (figura 5). No hubo diferencias en los niveles entre los controles y la hiperplasia. Los datos (análisis y medidas de la curva de rendimiento diagnóstico) para la utilidad del ensayo para diferenciar a pacientes con cáncer de próstata ( $n = 125$ ) de los controles ( $n = 201$ ) en la validación se incluyen en la figura 6. La puntuación presentó un área bajo la curva (AUROC) de 0,97. Las medidas son: sensibilidad: 92 % y especificidad: 99 % (figura 7). El índice J de Youden es de 0,94 y el valor estadístico Z para diferenciar los controles fue de 38,9.

Un gráfico de evaluación de riesgos de próbitos identificó que una puntuación de ProstaTest  $>30$  tenía una precisión de un 50 % para predecir PCA en una muestra de sangre (figura 8). Esto aumentó hasta un 60 % con una puntuación de ProstaTest  $\geq 32$  y fue  $>80$  % con una puntuación  $>34$ . Por lo tanto, la herramienta puede diferenciar con precisión entre los controles y la enfermedad de cáncer de próstata.

Las puntuaciones de ProstaTest fueron significativamente elevadas ( $p < 0,001$ ) en PCA de grado alto (puntuación de Gleason  $\geq 7$ :  $70 \pm 19$  %) en comparación con PCA de grado bajo (Gleason 5+6) (41f7%). Los datos (análisis y medidas de la curva de rendimiento diagnóstico) para la utilidad del ensayo para diferenciar las puntuaciones altas de las bajas se incluyen en la figura 9. La puntuación presentó un área bajo la curva (AUROC) de 0,98. Las medidas son: sensibilidad: 100 % y especificidad: 88 %. El índice J de Youden es de 0,87. Los niveles de PSA, en comparación, presentaron una AUROC de un 64 %. La sensibilidad y la especificidad fueron de un 54 % y un 87 % respectivamente. El valor estadístico Z para diferenciar el ProstaTest del PSA fue de 3,05 ( $p = 0,002$ ).

La evaluación específica de una cohorte de PCA antes y después de la cirugía identificó que la eliminación completa de un tumor y la ausencia de evidencias de enfermedad se asociaban a una disminución significativa ( $p < 0,0001$ ) en el ProstaTest (figura 10). Los niveles no fueron significativamente diferentes a los de los controles o a los de aquellos con hiperplasia de próstata. La evaluación de la cohorte separada identificó que los pacientes que se sometieron y respondieron a tratamiento presentaron una puntuación significativamente más baja ( $p < 0,001$ ) que los diagnosticados con la enfermedad (figura 11). Los tratamientos incluían hormonas y quimioterapia. Por lo tanto, la herramienta puede identificar con precisión la respuesta al tratamiento en la enfermedad de cáncer de próstata.

#### Referencias:

- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; 49: 1374-403. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.027. Epub 3 Feb 26.
- Jemal A, Fedewa SA, Ma J, Siegel R, Lin CC, Brawley O, Ward EM. Prostate Cancer Incidence and PSA Testing Patterns in Relation to USPSTF Screening Recommendations. *JAMA*. 2015; 314: 2054-61. doi: 10.1001/jama.2015.14905.
- Nam RK, Satkunavisam R, Chin JL, Izawa J, Trachtenberg J, Rendon R, Bell D, Singal R, Sherman C, Sugar L, Chagin K, Kattan WM. Next-generation prostate cancer risk calculator for primary care physicians. *Can Urol Assoc J*. 2017; 1. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*. 2015; 163: 1011-25. doi: 10.6/j.cell.2015.10.025.
- Lalonde E, Ishkanian AS, Sykes J, Fraser M, Ross-Adams H, Erho N, Dunning MJ, Halim S, Lamb AD, Moon NC, Zafarana G, Warren AY, Meng X, et al. Tumour genomic and microenvironmental heterogeneity for integrated prediction of 5-year biochemical recurrence of prostate cancer: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 1521-32. doi: 10.016/S470-2045(14)71021-6. Epub 2014 Nov 13.
- Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, Demichelis F, Blattner M, Theurillat JP, White TA, Stojanov P, Van Allen E, Stransky N, Nickerson E, Chae SS, Boysen G, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet*. 2012; 44: 685-9. doi: 10.1038/ng.2279.
- Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, Varambally S, Cao X, Tchinda J, Kuefer R, Lee C, Montie JE, Shah RB, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005; 310: 644-8. doi: 10.1126/science.1117679.
- Pettersson A, Graff RE, Bauer SR, Pitt MJ, Lis RT, Stack EC, Martin NE, Kunz L, Penney KL, Ligon AH, Suppan C, Flavin R, Sesso HD, et al. The TMPRSS2:ERG rearrangement, ERG expression, and prostate cancer outcomes: a cohort study and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21: 1497-509. doi: 10.158/055-9965.EPI-12-0042. Epub 2012 Jun 26.
- Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Wang H, Chen Y, Nakazawa M, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol*. 2015; 1: 582-91. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1341.
- Velonas VM, Woo HH, dos Remedios CG, Assinder SJ. Current status of biomarkers for prostate cancer. *Int J Mol Sci*. 2013; 14: 11034-60. doi: 10.3390/ijms140611034.
- Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Maattanen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014; 384: 2027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0. Epub 2014 Aug 6.
- Schroder FH, Carter HB, Wolters T, van den Bergh RC, Gosselaar C, Bangma CH, Roobol MJ. Early detection of prostate cancer in 2007. Part 1: PSA and PSA kinetics. *Eur Urol*. 2008; 53: 468-77. doi: 10.1016/j.eururo.2007.10.047. Epub Nov 5.
- Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, Carroll PR. The University of California, San

- Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* 2005; 173: 1938-42. doi: 10.097/01.ju.0000158155.33890.e7.
- Troyer DA, Lucia MS, de Bruine AP, Mendez-Meza R, Baldewijns MM, Dunscomb N, Van Engeland M, McAskill T, Bierau K, Louwagie J, Bigley JW. Prostate cancer detected by methylated gene markers in histopathologically cancer-negative tissues from men with subsequent positive biopsies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18: 2717-22. doi: 10.1158/055-9965.EPI-09-0068. Epub 2009 Sep 15.
- Van Neste L, Partin AW, Stewart GD, Epstein JI, Harrison DJ, Van Criekinge W. Risk score predicts high-grade prostate cancer in DNA-methylation positive, histopathologically negative biopsies. *Prostate.* 2016; 76: 1078-87. doi: 10.02/pros.23191. Epub 2016 Apr 28.
- Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, Delree P, Delga A, McNeill SA, O'Donnell M, Clark J, Van Criekinge W, Bigley J, Harrison DJ. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: results of the MATLOC study. *J Urol.* 2013; 189: 1110-6. doi: 10.016/j.juro.2012.08.219. Epub Oct 8.
- Day JR, Jost M, Reynolds MA, Groskopf J, Rittenhouse H. PCA3: from basic molecular science to the clinical lab. *Cancer Lett.* 2011; 301: 1-6. doi: 10.1016/j.canlet.2010.10.019. Epub Nov 18.
- Cuzick J, Swanson GP, Fisher G, Brothman AR, Berney DM, Reid JE, Mesher D, Speights VO, Stankiewicz E, Foster CS, Moller H, Scardino P, Warren JD, et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer, a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 245-55. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70295-3.
- Erho N, Crisan A, Vergara IA, Mitra AP, Ghadessi M, Buerki C, Bergstralh EJ, Kollmeyer T, Fink S, Haddad Z, Zimmermann B, Sierocinski T, Ballman KV, et al. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PLoS One.* 2013; 8: e66855. doi: 10.1371/journal.pone.0066855. Print 2013.
- Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, Ghadessi M, Buerki C, Mitra AP, Crisan A, Erho N, Vergara IA, Lam LL, Carlson R, Thompson DJ, Haddad Z, et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. *J Urol.* 2013; 190: 2047-53. doi: 10.1016/j.juro.2013.06.017. Epub Jun 11.
- Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, Cherbavaz DB, Clark-Langone KM, Snable J, Watson D, Falzarano SM, Magi-Galluzzi C, Klein EA, Quale C. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay - a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genomics.* 2013; 14:690. doi: 10.1186/471-2164-14-690.
- Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, Simko JP, Falzarano SM, Maddala T, Chan JM, Li J, Cowan JE, Tsiatis AC, Cherbavaz DB, Pelham RJ, Tenggara-Hunter I, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol.* 2014; 66: 550-60. doi: 10.1016/j.eururo.2014.05.004. Epub May 16.
- Zhao SG, Evans JR, Kothari V, Sun G, Larm A, Mondine V, Schaeffer EM, Ross AE, Klein EA, Den RB, Dicker AP, Karnes RJ, Erho N, et al. The Landscape of Prognostic Outlier Genes in High-Risk Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* 2016; 22: 1777-86. doi: 10.158/078-0432.CCR-15-1250. Epub 2015 Dec 2.
- Zhao SG, Chang SL, Spratt DE, Erho N, Yu M, Ashab HA, Alshalalfa M, Speers C, Tomlins SA, Davicioni E, Dicker AP, Carroll PR, Cooperberg MR, et al. Development and validation of a 24-gene predictor of response to postoperative radiotherapy in prostate cancer: a matched, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 1612-20. doi: 10.016/S1470-2045(16)30491-0. Epub 2016 Oct 12.
- Ross RW, Galsky MD, Scher HI, Magidson J, Wassmann K, Lee GS, Katz L, Subudhi SK, Anand A, Fleisher M, Kantoff PW, Oh WK. A whole-blood RNA transcript-based prognostic model in men with castration-resistant prostate cancer: a prospective study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 1105-13. doi: 10.016/S1470-2045(12)70263-2. Epub 2012 Oct 9.
- Olmos D, Brewer D, Clark J, Danila DC, Parker C, Attard G, Fleisher M, Reid AH, Castro E, Sandhu SK, Barwell L, Oommen NB, Carreira S, et al. Prognostic value of blood mRNA expression signatures in castration-resistant prostate cancer: a prospective, two-stage study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 1114-24. doi: 10.016/S1470-2045(12)70372-8. Epub 2012 Oct 9.
- Danila DC, Anand A, Schultz N, Heller G, Wan M, Sung CC, Dai C, Khanin R, Fleisher M, Lilja H, Scher HI. Analytic and clinical validation of a prostate cancer-enhanced messenger RNA detection assay in whole blood as a prognostic biomarker for survival. *Eur Urol.* 2014; 65: 1191-7. doi: 10.016/j.eururo.2013.07.006. Epub Jul 26.
- Wang L, Gong Y, Chippada-Venkata U, Heck MM, Retz M, Nawroth R, Galsky M, Tsao CK, Schadt E, de Bono J, Olmos D, Zhu J, Oh WK. A robust blood gene expression-based prognostic model for castration-resistant prostate cancer. *BMC Med.* 2015; 13:201. doi: 10.1186/s12916-015-0442-0.
- Kohli M, Young CY, Tindall DJ, Nandy D, McKenzie KM, Bevan GH, Donkena KV. Whole blood defensin mRNA expression is a predictive biomarker of docetaxel response in castration-resistant prostate cancer. *Onco Targets Ther.* 2015; 8:1915-22. doi: 10.2147/OTT.S86637. eCollection 2015.
- Diaz-Uriarte R, Alvarez de Andres S. Gene selection and classification of microarray data using random forest. *BMC Bioinformatics.* 2006; 7: 3. doi: 10.1186/1471-2105-7-3.

## REIVINDICACIONES

1. Un método *in vitro* para detectar un cáncer de próstata en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método:

determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo obtenida del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYP7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2-ERG T1E4, TMPRSS2-ERG T2E4, TRIM29, UNC45A, XPC, y un gen constitutivo;

normalizar el nivel de expresión de cada uno de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYP7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2-ERG T1E4, TMPRSS2-ERG T2E4, TRIM29, UNC45A, y XPC al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYP7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2-ERG T1E4, TMPRSS2-ERG T2E4, TRIM29, UNC45A, y XPC,

introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación de probabilidad,

en donde el algoritmo es un modelo de predicción generado usando uno o más algoritmos de aprendizaje automático;

comparar la puntuación de probabilidad con un primer valor de corte predeterminado; y

identificar la presencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación de probabilidad es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar la ausencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación de probabilidad es menor del primer valor de corte predeterminado.

2. Un método *in vitro* para determinar la eliminación completa de un tumor en un sujeto que tiene un cáncer de próstata, comprendiendo el método:

determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo obtenida del sujeto después de la cirugía al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los 38 biomarcadores comprenden AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYP7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2-ERG T1E4, TMPRSS2-ERG T2E4, TRIM29, UNC45A, XPC, y un gen constitutivo;

normalizar el nivel de expresión de cada uno de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYP7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2-ERG T1E4, TMPRSS2-ERG T2E4, TRIM29, UNC45A, y XPC al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYP7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2-ERG T1E4, TMPRSS2-ERG T2E4, TRIM29, UNC45A, y XPC;

introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación de probabilidad,

en donde el algoritmo es un modelo de predicción generado usando uno o más algoritmos de aprendizaje automático; comparar la puntuación de probabilidad con un primer valor de corte predeterminado; y

identificar que el cáncer de próstata no se ha eliminado por completo cuando la puntuación de probabilidad es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar que el cáncer de próstata se ha eliminado por completo cuando la puntuación de probabilidad es menor del primer valor de corte predeterminado.

3. Un método *in vitro* para diferenciar la hiperplasia benigna de próstata de un cáncer de próstata en un sujeto que tiene la próstata agrandada, comprendiendo el método:

determinar el nivel de expresión de al menos 38 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo obtenida del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 38 biomarcadores, en donde los al menos 38 biomarcadores comprenden AAMP, ANO7, AR, AR-V7,

*C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYP7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2-ERG T1E4, TMPRSS2-ERG T2E4, TRIM29, UNC45A, XPC*, y un gen constitutivo;

- 5 normalizar el nivel de expresión de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYP7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2-ERG T1E4, TMPRSS2-ERG T2E4, TRIM29, UNC45A*, y *XPC* al nivel de expresión del gen constitutivo, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *AAMP, ANO7, AR, AR-V7, C16orf89, CHTOP, COL1A1, EDC4, FGFR2, FXYP7, FYCO1, HNRNPU, HPN, KRT15, KRT23, MAN2B2, MAX, MRPS25, NDUFS2, PPARGC1A, PPRC1, RAD23A, REPIN1, SDR39U1, SETBP1, SLC14A1, SLC18A2, SMC4, SPARC, SQLE, STRIP1, STX12, TMPRSS2-ERG T1E4, TMPRSS2-ERG T2E4, TRIM29, UNC45A*, y *XPC*,
- 10 introducir cada nivel de expresión normalizado en un algoritmo para generar una puntuación de probabilidad, en donde el algoritmo es un modelo de predicción generado usando uno o más algoritmos de aprendizaje automático;
- comparar la puntuación de probabilidad con un primer valor de corte predeterminado; y
- 20 identificar la presencia de un cáncer de próstata en el sujeto cuando la puntuación es igual o mayor del primer valor de corte predeterminado o identificar la presencia de una hiperplasia benigna de próstata en el sujeto cuando la puntuación de probabilidad es menor del primer valor de corte predeterminado.
- 25 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el gen constitutivo se selecciona del grupo que consiste en *ALG9, SEPN, YWHAQ, VPS37A, PPRC2B, DOPEY2, NDUFB11, ND4, MRPL19, PSMC4, SF3A1, PUM1, ACTB, GAPD, GUSB, RPLP0, TFRC, MORF4L1, 18S, PPIA, PGK1, RPL13A, 82M, YNMAZ, SDHA, HPRT1, TOX4* y *TPT1*, preferiblemente
- 30 5. El método de la reivindicación 4, en donde el gen constitutivo es *TOX4*.
6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer valor de corte predeterminado es al menos un 33 % en una escala de un 0-100 %, preferiblemente en donde el primer valor de corte predeterminado es al menos un 50 % en una escala de un 0-100 %.
- 35 7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene
  - a) una sensibilidad de al menos un 92 %; o
  - b) una especificidad de al menos un 95 %.
- 40 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos uno de los al menos 38 biomarcadores es ARN, ADNc o proteína, preferiblemente
  - a) en donde, cuando el biomarcador es ARN, el ARN se retrotranscribe para producir ADNc, y se detecta el nivel de expresión del ADNc producido; o
  - b) en donde el nivel de expresión del biomarcador se detecta formando un complejo entre el biomarcador y una sonda o cebador marcado.
- 45 9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el primer valor de corte predeterminado se obtiene de una pluralidad de muestras de referencia obtenidas de sujetos que no tienen o no se han diagnosticado con una enfermedad neoplásica, preferiblemente en donde la enfermedad neoplásica es cáncer de próstata, preferiblemente en donde las muestras de referencia son sangre, suero, plasma o tejido no neoplásico.
- 50 10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la muestra de ensayo es sangre, suero, plasma o tejido neoplásico.
- 55 11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el uno o más algoritmos de aprendizaje automático se seleccionan de *XGB, RF, gimnet, cforest, CART, treebag, knn, nnet, SVM-radial, SVM-lineal, NB* o *mlp*.
- 60 12. El método de la reivindicación 11, en donde el algoritmo de aprendizaje automático es *XGB*.

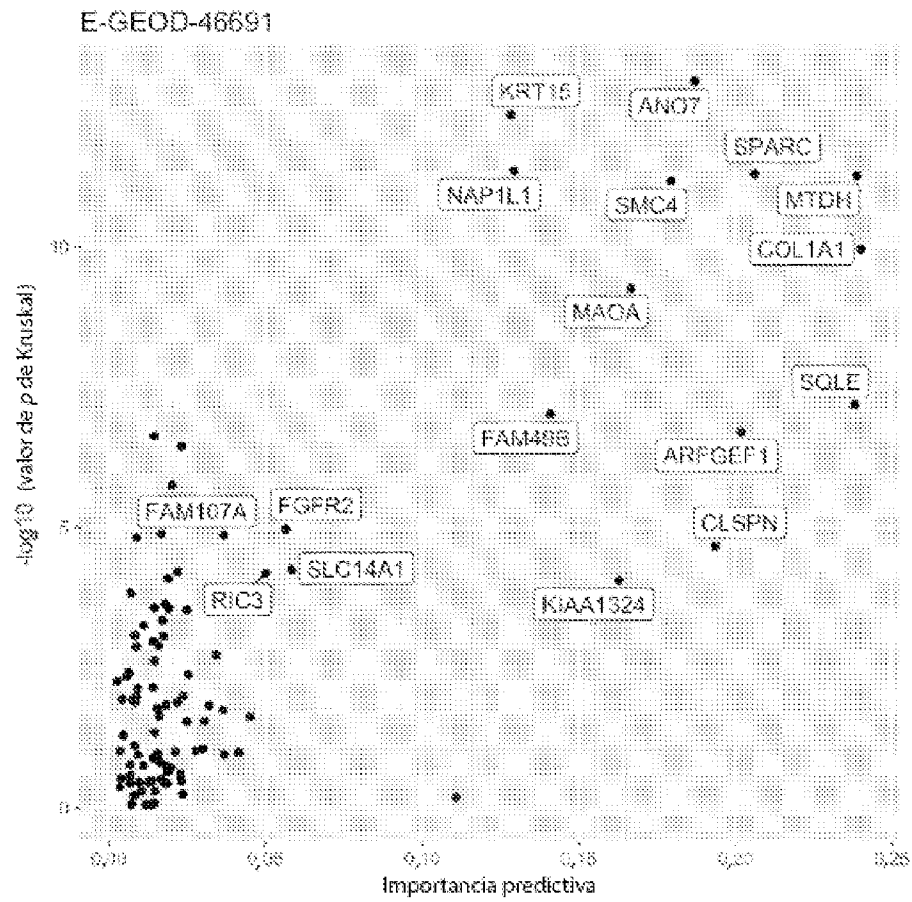


FIG. 1A

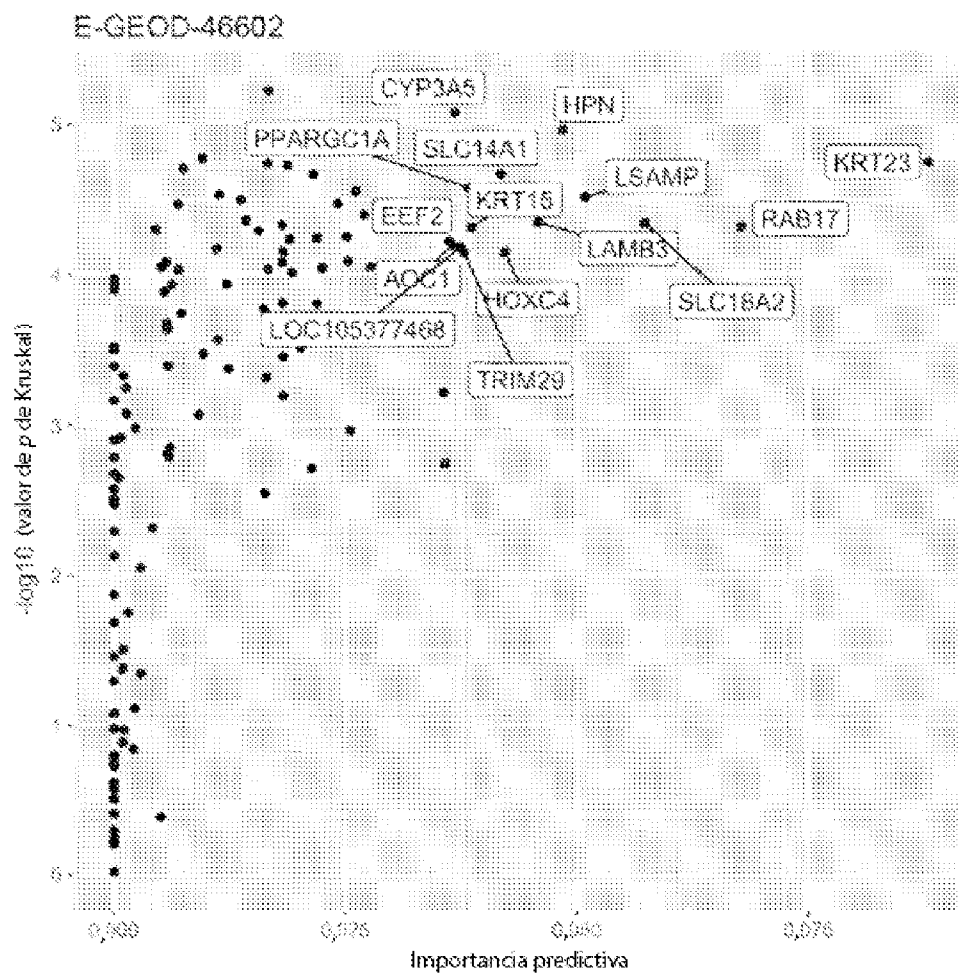


FIG. 1B

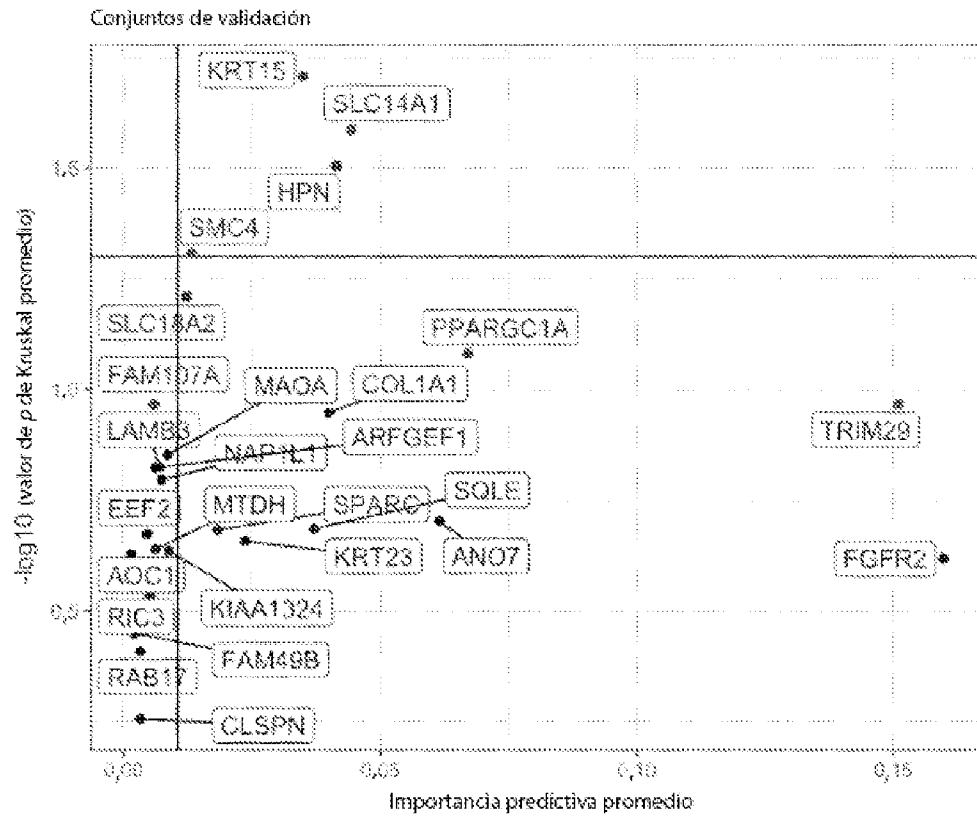


FIG. 2

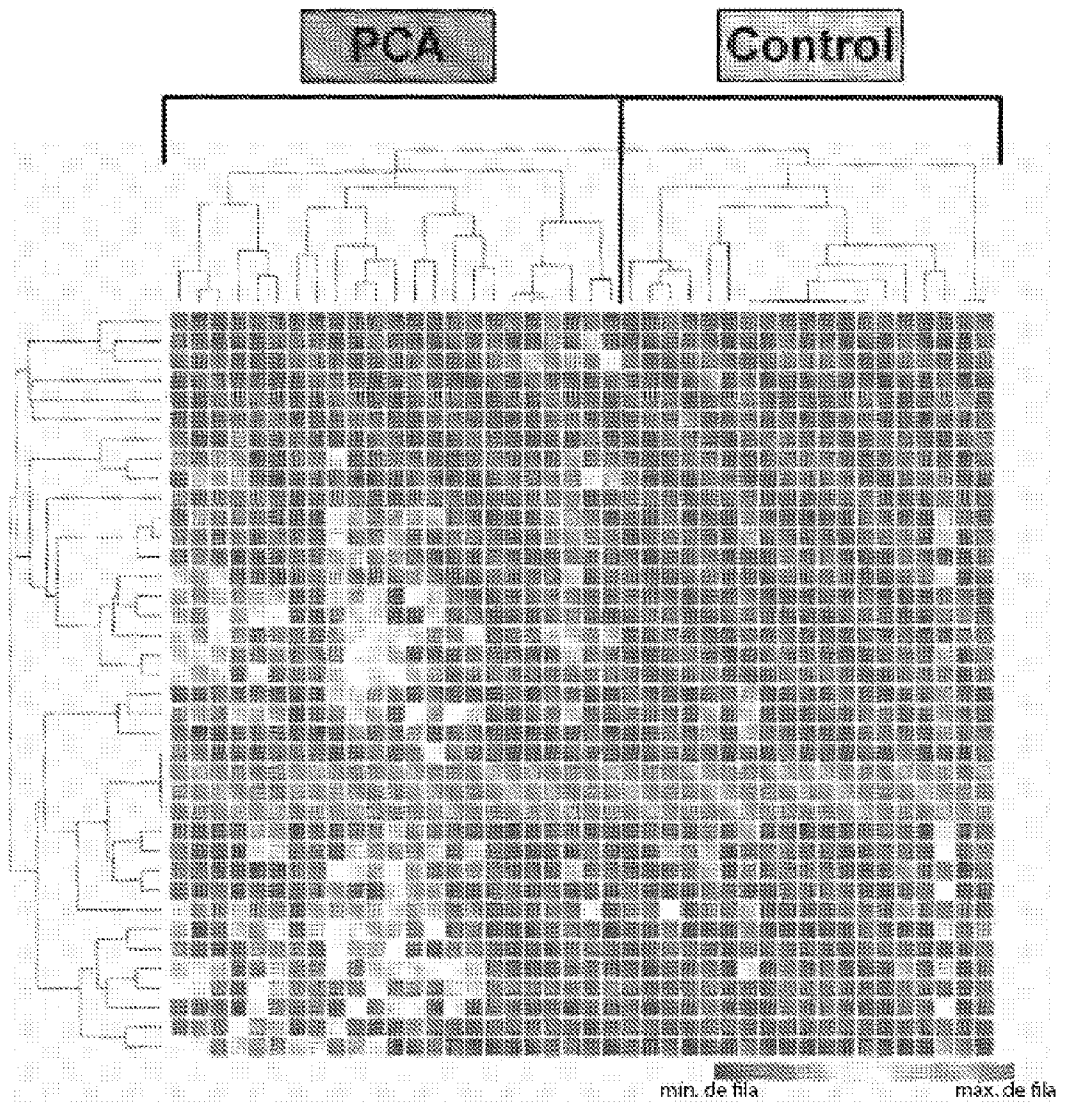
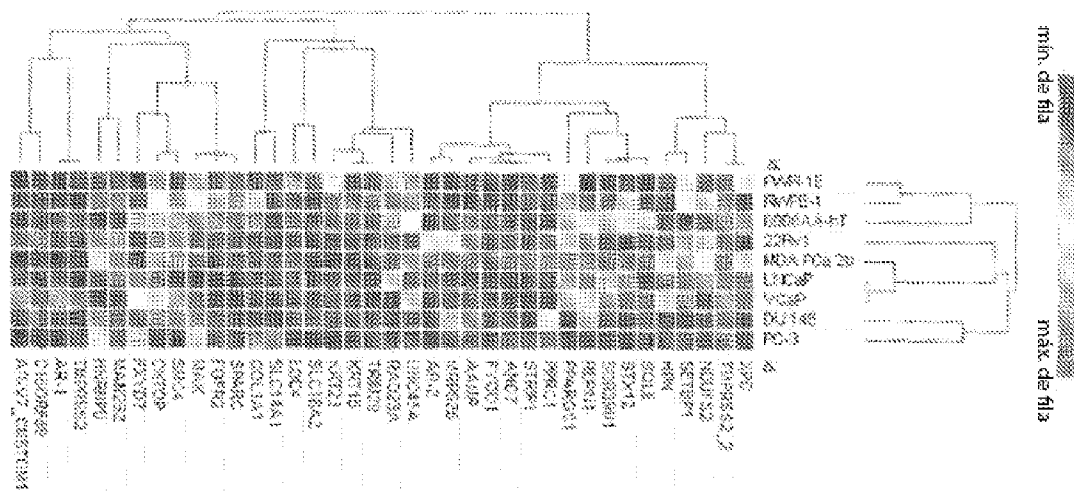


FIG. 3



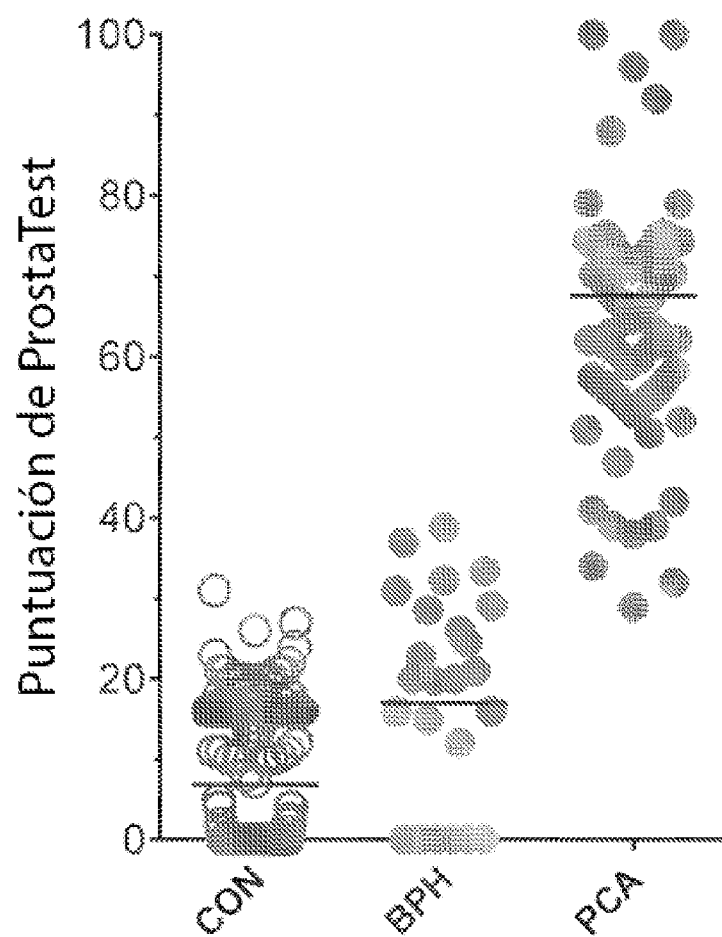


FIG. 5

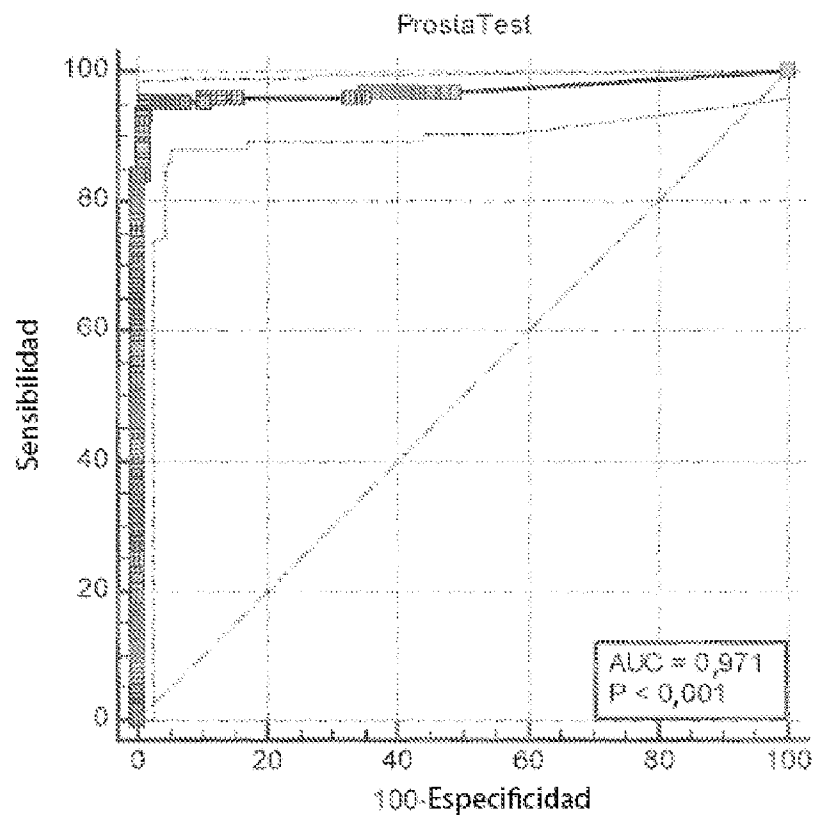


FIG. 6

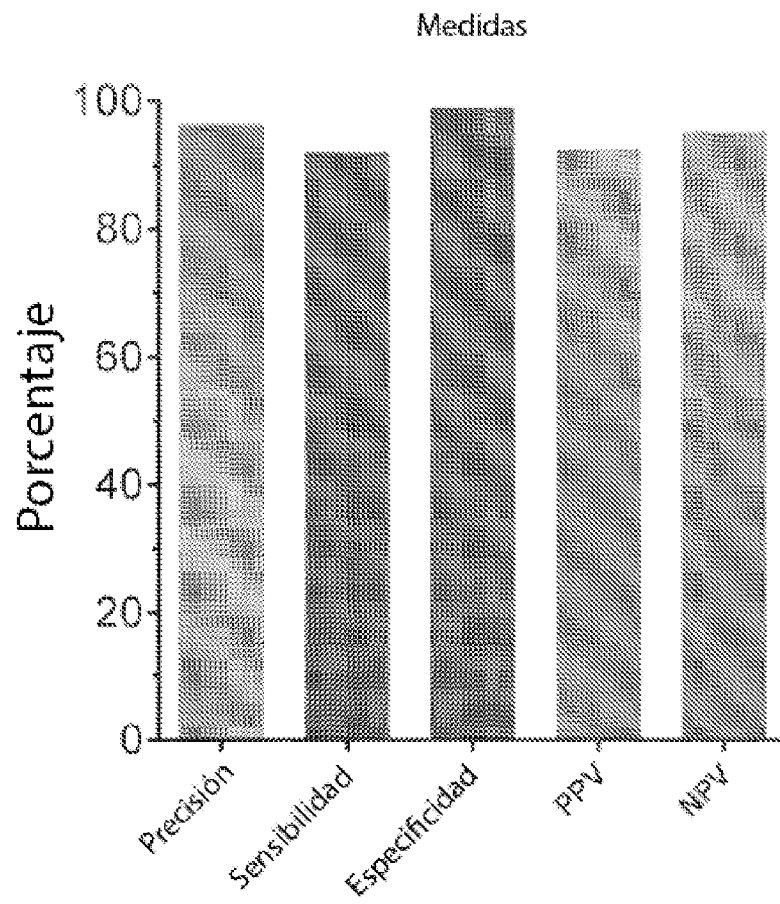


FIG. 7

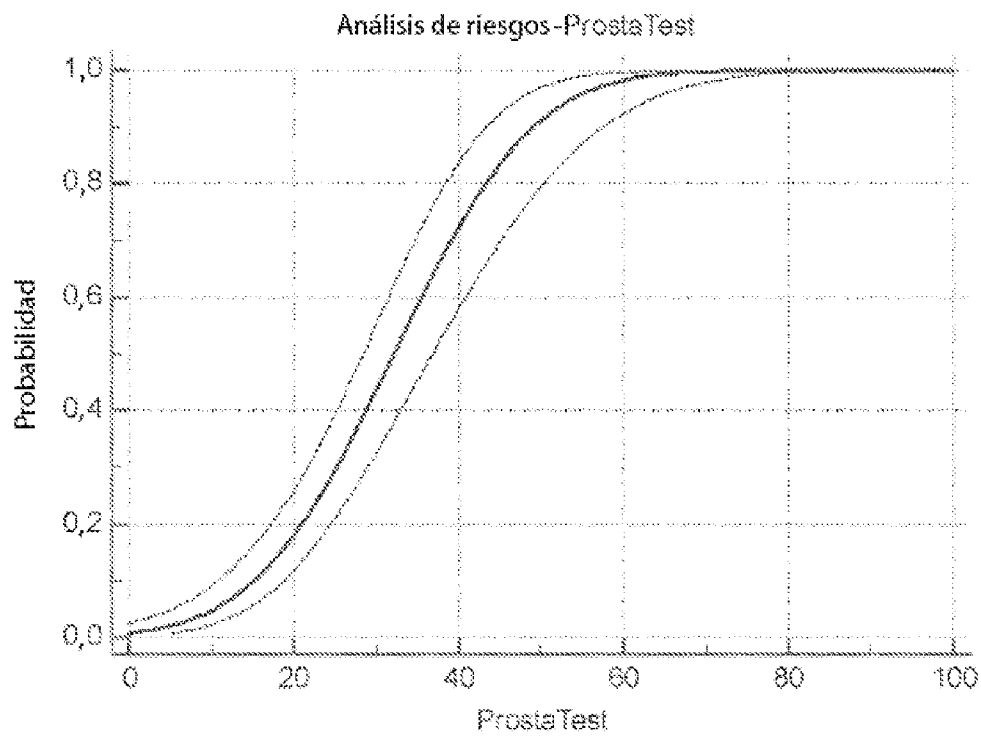


FIG. 8

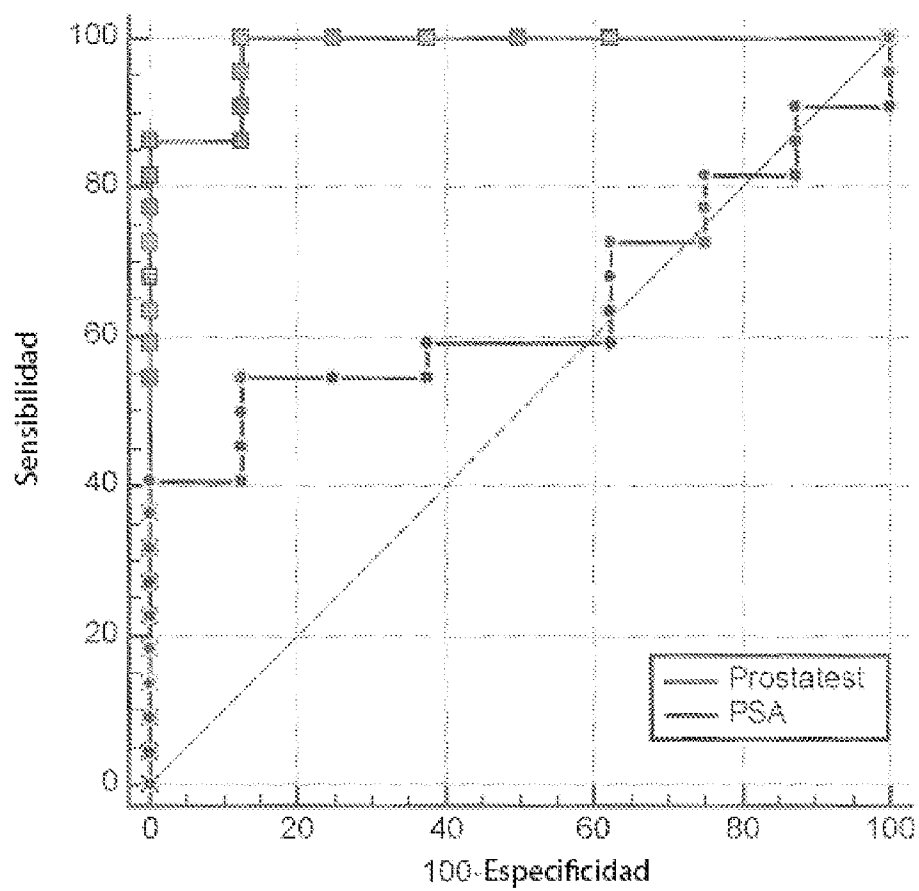


FIG. 9

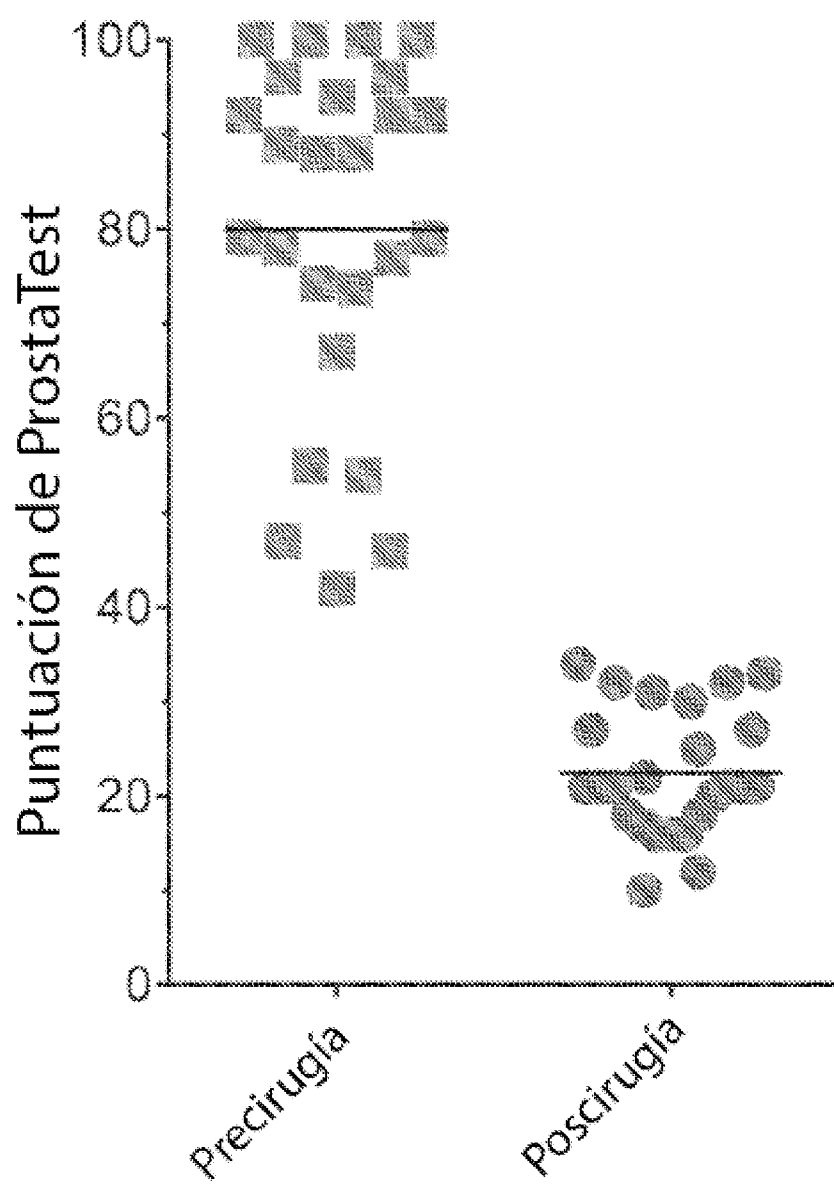


FIG. 10

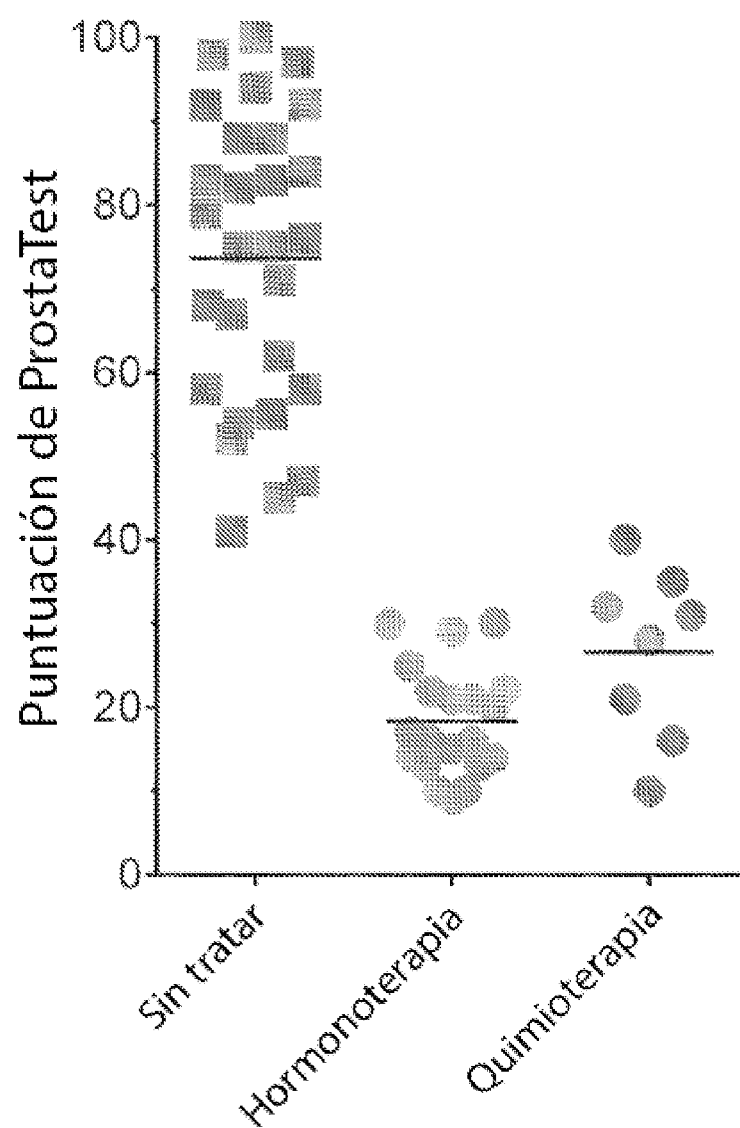


FIG. 11