

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 925 983**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/6886 (2008.01)

G01N 33/574 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2011** **E 19173920 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2022** **EP 3556870**

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

30 Prioridad:

27.07.2010 US 36821710 P

16.11.2010 US 41431010 P

12.05.2011 US 201161485536 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.10.2022

73 Titular/es:

GENOMIC HEALTH, INC. (100.0%)
301 Penobscot Drive
Redwood City, CA 94063, US

72 Inventor/es:

SHAK, STEVEN;
BAEHNER, FREDERICK L.;
MADDALA, TARA;
LEE, MARK;
PELHAM, ROBERT;
COWENS, WAYNE;
CHERBAVAZ, DIANA;
KIEFER, MICHAEL C.;
CRAGER, MICHAEL;
GODDARD, AUDREY y
BAKER, JOFFRE B.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 925 983 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

5 Campo técnico

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

Introducción

15 El cáncer de próstata es la neoplasia maligna sólida más común en los hombres y la segunda causa de muerte más común relacionada con el cáncer en hombres en América del Norte y en la Unión Europea (UE). En 2008, más de 180 000 pacientes serán diagnosticados con cáncer de próstata solo en los Estados Unidos y casi 30 000 morirán a causa de esta enfermedad. La edad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer de próstata y se aplica a todos los grupos raciales que se han estudiado. Con el envejecimiento de la población estadounidense, se prevé que la incidencia anual del cáncer de próstata se duplicará para 2025 a casi 400 000 casos por año.

Desde la introducción de la detección del antígeno prostático específico (PSA) en la década de 1990, la proporción de pacientes que presentan una enfermedad clínicamente evidente se ha reducido drásticamente, de modo que los pacientes categorizados como de "bajo riesgo" ahora constituyen la mitad de los nuevos diagnósticos en la
25 actualidad. El PSA se usa como marcador tumoral para determinar la presencia de cáncer de próstata, ya que los niveles altos de PSA están asociados con el cáncer de próstata. A pesar de una proporción creciente de pacientes con cáncer de próstata localizado que presentan características de bajo riesgo, tales como enfermedad en estadio bajo (T1), más del 90 % de los pacientes en los EE. UU. aún se someten a una terapia definitiva, incluida la prostatectomía o la radiación. Solo alrededor del 15% de estos pacientes desarrollarían enfermedad metastásica y morirían a causa de su cáncer de próstata, incluso en ausencia de una terapia definitiva. A. Bill-Axelsson, y otros, J Nat'l Cancer Inst. 100(16): 1144-1154 (2008). Por lo tanto, la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata están siendo sobretratados.

Los estimados del riesgo de recurrencia y las decisiones de tratamiento en el cáncer de próstata se basan
35 actualmente principalmente en los niveles de PSA y/o el estadio del tumor. Aunque se ha demostrado que el estadio del tumor tiene una asociación significativa con el resultado, suficiente para incluirse en los informes de patología, la Declaración de Consenso del Colegio de Patólogos Americanos señaló que existen variaciones en el enfoque para la adquisición, interpretación, informe, y análisis de esta información. C. Compton, et al., Arch Pathol Lab Med 124:979-992 (2000). Como una consecuencia, los métodos existentes de estadificación patológica se han criticado
40 por carecer de reproducibilidad y, por lo tanto, pueden proporcionar estimados imprecisos del riesgo individual del paciente.

El documento WO 2010/056993 se relaciona con biomarcadores para el pronóstico del cáncer de próstata.

45 Descazeaud Aurelien y otros, Prostate, vol 66, no 10, 2006, pp1037-1043 se refiere a un método para la caracterización del cáncer de próstata.

El documento WO 2006/091776 se relaciona con el uso del gen ZAG como marcador para el cáncer de próstata.

50 El documento WO 2008/067065 se relaciona con las proteínas para el pronóstico del cáncer.

Resumen

La invención se define en las reivindicaciones.

55 Esta solicitud describe ensayos moleculares que implican la medición de los niveles de expresión de uno o más genes, subconjuntos de genes, microARN, o uno o más microARN en combinación con uno o más genes o subconjunto de genes, a partir de una muestra biológica que se obtiene de un paciente con cáncer de próstata, y el análisis de los niveles de expresión medidos para proporcionar información sobre la probabilidad de recurrencia del
60 cáncer. Por ejemplo, la probabilidad de recurrencia del cáncer podría describirse en términos de una puntuación basada en el intervalo libre de recurrencia clínica o bioquímica.

Además, esta solicitud describe ensayos moleculares que implican la medición de niveles de expresión de uno o más genes, subconjuntos de genes, microARN en combinación con uno o más genes o subconjunto de genes, o uno
65 o más microARN a partir de una muestra biológica que se obtiene para identificar una clasificación de riesgo para un paciente con cáncer de próstata. Por ejemplo, los pacientes pueden estratificarse mediante el uso de niveles de

expresión de uno o más genes o microARN asociados, positivamente o negativamente, con recurrencia de cáncer o muerte por cáncer, o con un factor pronóstico. En una modalidad ilustrativa, el factor pronóstico es el patrón de Gleason.

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

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

20 En modalidades ilustrativas, el ensayo molecular puede implicar niveles de expresión para al menos dos genes. Los genes, o subconjuntos de genes, pueden ponderarse de acuerdo con la fuerza de la asociación con el pronóstico o el microambiente tumoral. En otra modalidad ilustrativa, el ensayo molecular puede implicar niveles de expresión de al menos un gen y al menos un microARN. La combinación gen-microARN puede seleccionarse basándose en la probabilidad de que la combinación gen-microARN interactúe funcionalmente.

25 Breve descripción de los figuras

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

30 Definiciones

A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que se entiende habitualmente en la técnica a la que pertenece la invención. Singleton y otros, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 1994), and March, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure 4th ed., John Wiley & Sons (New York, NY 1992), proporcionan a un experto en la técnica una guía general de muchos de los términos usados en la presente solicitud.

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

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen la condición fisiológica en mamíferos que típicamente se caracteriza por crecimiento celular no regulado. Los ejemplos de cáncer en la presente descripción incluyen cáncer del tracto urogenital, tal como cáncer de próstata.

50 La "patología" incluye todos los fenómenos que comprometen el bienestar del paciente. Esto incluye, sin limitación, crecimiento celular anormal o incontrolable, metástasis, interferencia con el funcionamiento normal de las células vecinas, liberación de citocinas u otros productos de secreción a niveles anormales, supresión o agravamiento de la respuesta inflamatoria o inmunológica, neoplasia, premalignidad, malignidad, invasión de tejidos u órganos circundantes o distantes, como ganglios linfáticos, etc.

Como se usa en la presente descripción, el término "cáncer de próstata" se usa indistintamente y en el sentido más amplio y se refiere a todas las formas de cáncer que surgen del tejido de la glándula prostática.

60 De acuerdo con el sistema de estadificación de tumor, ganglios linfáticos y metástasis (TNM) del Comité Conjunto Americano del Cáncer (AJCC), el Manual de Estadificación del AJCC (7ma Ed., 2010), los diversas estadios del cáncer de próstata se definen de la siguiente manera: Tumor: T1: tumor clínicamente inaparente no palpable ni visible por imagen, T1a: hallazgo histológico incidental tumoral en 5 % o menos de tejido resecado, T1b: hallazgo histológico incidental tumoral en más del 5 % de tejido resecado, T1c: tumor identificado por biopsia con aguja; T2: tumor confinado dentro de la próstata, T2a: el tumor involucra la mitad de un lóbulo o menos, T2b: el tumor involucra

más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos, T2c: el tumor involucra ambos lóbulos; T3: el tumor se extiende a través de la cápsula prostática, T3a: extensión extracapsular (unilateral o bilateral), T3b: el tumor invade las vesículas seminales; T4: el tumor se fija o invade estructuras adyacentes que no son las vesículas seminales (cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores, o pared pélvica). Ganglios linfáticos: NO: sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales; N1: metástasis en ganglios linfáticos regionales. Metástasis: M0: sin metástasis a distancia; M1: metástasis a distancia presente.

El sistema de clasificación de Gleason se usa para ayudar a evaluar el pronóstico de los hombres con cáncer de próstata. Junto con otros parámetros, se incorpora a una estrategia de estadificación del cáncer de próstata, que predice el pronóstico y ayuda a guiar la terapia. Se otorga una "puntuación" o "calificación" de Gleason al cáncer de próstata en base a su apariencia microscópica. Los tumores con una puntuación baja de Gleason generalmente crecen lo suficientemente lento como para no representar una amenaza significativa para los pacientes en sus vidas. Estos pacientes son monitoreados ("espera vigilante" o "vigilancia activa") a lo largo del tiempo. Los cánceres con una puntuación de Gleason más alta son más agresivos y tienen un peor pronóstico, y estos pacientes generalmente se tratan con cirugía (por ejemplo, prostatectomía radical) y, en algunos casos, terapia (por ejemplo, radiación, hormonas, ultrasonido, quimioterapia). Las puntuaciones de Gleason (o sumas) comprenden grados de los dos patrones tumorales más comunes. Estos patrones se denominan patrones 1-5 de Gleason, con el patrón 1 como el más bien diferenciado. La mayoría tiene una mezcla de patrones. Para obtener una puntuación o calificación de Gleason, el patrón dominante se añade al segundo patrón más prevalente para obtener un número entre 2 y 10. Los Grados de Gleason incluyen: G1: bien diferenciado (ligera anaplasia) (Gleason 2-4); G2: moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6); G3-4: pobremente diferenciado/indiferenciado (anaplasia marcada) (Gleason 7-10).

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

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

Tal como se usa en la presente descripción, el término "grupo de riesgo de la AUA" se refiere a las pautas actualizadas de la Asociación Americana de Urología (AUA) de 2007 para el tratamiento del cáncer de próstata clínicamente localizado, que los médicos usan para determinar si un paciente tiene un riesgo bajo, intermedio o alto de recaída de la enfermedad bioquímica (PSA) después de la terapia local.

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

Como se usa en la presente descripción, "tejido no tumoral de próstata " se refiere a tejido de apariencia histológicamente normal adyacente a un tumor de próstata.

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

El término "pronóstico" se usa en la presente descripción para referirse a la probabilidad de que un paciente con cáncer tenga una muerte o progresión atribuible al cáncer, que incluye recurrencia, diseminación metastásica y resistencia a fármacos, de una enfermedad neoplásica, tal como el cáncer de próstata. Por ejemplo, un "buen pronóstico" incluiría la supervivencia a largo plazo sin recurrencia y un "mal pronóstico" incluiría la recurrencia del cáncer.

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

El término "producto génico" o "producto de expresión" se usa en la presente descripción para referirse a los productos de transcripción de ARN (ácido ribonucleico) (transcritos) del gen, que incluye ARNm, y los polipéptidos productos de la traducción de tales transcritos de ARN. Un producto génico puede ser, por ejemplo, un ARN no empalmado, un ARNm, una variante de empalme de ARNm, un microARN, un ARN fragmentado, un polipéptido, un polipéptido modificado postraduccionalmente, un polipéptido variante de empalme, etcétera.

El término "transcrito de ARN", como se usa en la presente descripción, se refiere a los productos de la transcripción del ARN de un gen, que incluyen, por ejemplo, ARNm, un ARN no empalmado, una variante de empalme de ARNm, un microARN, y un ARN fragmentado.

- 5 El término "microARN" se utiliza en la presente descripción para referirse a un ARN pequeño, no codificante, monocatenario, de -18 - 25 nucleótidos que puede regular la expresión génica. Por ejemplo, cuando se asocia con el complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), el complejo se une a dianas específicas de ARNm y provoca la represión de la traducción o la escisión de estas secuencias de ARNm.
- 10 A menos que se indique de cualquier otra manera, cada nombre de gen usado en la presente descripción corresponde al Símbolo Oficial asignado al gen y proporcionado por Entrez Gene (URL: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) a partir de la fecha de presentación de esta solicitud.
- 15 Los términos "correlacionado" y "asociado" se usan indistintamente en la presente descripción para referirse a la asociación entre dos mediciones (o entidades medidas). La descripción proporciona genes, subconjuntos de genes, microARN o microARN en combinación con genes o subconjuntos de genes, cuyos niveles de expresión están asociados con el estadio del tumor. Por ejemplo, el aumento del nivel de expresión de un gen o microARN puede correlacionarse positivamente (asociado positivamente) con un resultado clínico bueno o positivo. Tal correlación positiva puede demostrarse estadísticamente de diversas maneras, por ejemplo, mediante una razón de riesgo de recurrencia del cáncer menor que uno. En otro ejemplo, el nivel de expresión aumentado de un gen o microARN puede correlacionarse negativamente (asociado negativamente) con un resultado clínico bueno o positivo. En ese caso, por ejemplo, el paciente puede experimentar una recurrencia del cáncer.
- 20
- 25 Los términos "buen pronóstico" o "pronóstico positivo", tal como se usan en la presente descripción, se refieren a un resultado clínico beneficioso, tal como una supervivencia a largo plazo sin recurrencia. Los términos "mal pronóstico" o "pronóstico negativo", tal como se usan en la presente descripción, se refieren a un resultado clínico negativo, como la recurrencia del cáncer.
- 30 El término "clasificación de riesgo" significa una agrupación de los sujetos por el nivel de riesgo (o probabilidad) de que el sujeto experimente un resultado clínico particular. Un sujeto puede clasificarse en un grupo de riesgo o clasificarse a un nivel de riesgo en base a los métodos de la presente descripción, por ejemplo, riesgo alto, medio o bajo. Un "grupo de riesgo" es un grupo de sujetos o individuos con un nivel de riesgo similar para un resultado clínico particular.
- 35 El término supervivencia a "largo plazo" se usa en la presente descripción para referirse a la supervivencia durante un período de tiempo particular, por ejemplo, durante al menos 5 años, o durante al menos 10 años.
- 40 El término "recurrencia" se usa en la presente descripción para referirse a la recurrencia local o distante (es decir, metástasis) del cáncer. Por ejemplo, el cáncer de próstata puede reaparecer localmente en el tejido próximo a la próstata o en las vesículas seminales. El cáncer puede, además, afectar los ganglios linfáticos circundantes en la pelvis o los ganglios linfáticos fuera de esta área. El cáncer de próstata puede extenderse, además, a los tejidos próximos a la próstata, tal como los músculos pélvicos, los huesos, u otros órganos. La recurrencia puede determinarse mediante la recurrencia clínica detectada, por ejemplo, mediante un estudio de imagen o biopsia, o la recurrencia bioquímica detectada mediante, por ejemplo, niveles de antígeno prostático específico (PSA) de seguimiento sostenido $\geq 0,4$ ng/mL o el inicio de la terapia de rescate como resultado de un aumento en el nivel de PSA.
- 45
- 50 El término "intervalo libre de recurrencia clínica (cRFI)" se usa en la presente descripción como el tiempo (en meses) desde la cirugía hasta la primera recurrencia clínica o muerte debido a la recurrencia clínica del cáncer de próstata. Las pérdidas por seguimiento incompleto, otros cánceres primarios o la muerte antes de la recurrencia clínica se consideran eventos de censura; cuando estos ocurren, la única información que se conoce es que hasta el tiempo de censura, no se ha presentado recurrencia clínica en este sujeto. Las recurrencias bioquímicas se ignoran a los efectos de calcular el cRFI.
- 55 El término "intervalo libre de recurrencia bioquímica (bRFI)" se usa en la presente descripción para referirse al tiempo (en meses) desde la cirugía hasta la primera recurrencia bioquímica del cáncer de próstata. Las recurrencias clínicas, las pérdidas debidas a seguimiento incompleto, otros cánceres primarios o la muerte antes de la recurrencia bioquímica se consideran eventos de censura.
- 60 El término "Supervivencia General (OS)" se usa en la presente descripción para referirse al tiempo (en meses) transcurrido desde la cirugía hasta la muerte por cualquier causa. Las pérdidas debidas a seguimiento incompleto se consideran eventos de censura. La recurrencia bioquímica y la recurrencia clínica se ignoran a los efectos del cálculo de la OS.
- 65 El término "Supervivencia específica del cáncer de próstata (PCSS)" se usa en la presente descripción para describir el tiempo (en años) desde la cirugía hasta la muerte por cáncer de próstata. Se consideran eventos de censura las

pérdidas debidas a seguimiento incompleto o las muertes por otras causas. La recurrencia clínica y la recurrencia bioquímica se ignoran a los efectos de calcular PCSS.

El término "mejora del grado" o "sobrestadificación" tal como se usa en la presente descripción se refiere a un cambio en el grado de Gleason de 3+3 en el momento de la biopsia a 3+4 o más en el momento de la prostatectomía radical (RP), o grado de Gleason 3+4 en el momento de la biopsia a 4+3 o más en el momento de la RP, o afectación de la vesícula seminal (SVI) o afectación extracapsular (ECE) en el momento de la RP.

En la práctica, el cálculo de las medidas enumeradas anteriormente puede variar de un estudio a otro en dependencia de la definición de eventos a considerar censurados.

El término "micromatriz" se refiere a una disposición ordenada de elementos de matriz hibridables, por ejemplo, sondas de oligonucleótidos o polinucleótidos, sobre un sustrato.

El término "polinucleótido" generalmente se refiere a cualquier polirribonucleótido o polidesoxirribonucleótido, que puede ser ARN o ADN no modificado o ARN o ADN modificado. Por lo tanto, por ejemplo, los polinucleótidos como se definen en la presente descripción incluyen, sin limitación, ADN monocatenario y bicatenario, ADN que incluye regiones monocatenarias y bicatenarias, ARN monocatenario y bicatenario, y ARN que incluye regiones monocatenarias y bicatenarias, moléculas híbridas que comprenden ADN y ARN que pueden ser monocatenarias o, más típicamente, bicatenarias o incluyen regiones monocatenarias y bicatenarias. Además, el término "polinucleótido", como se usa en la presente descripción, se refiere a regiones de triple cadena que comprenden ARN o ADN o ARN y ADN. Las cadenas en dichas regiones pueden ser de la misma molécula o de diferentes moléculas. Las regiones pueden incluir todas de una o más de las moléculas, pero más típicamente involucran solo una región de algunas de las moléculas. Una de las moléculas de una región de triple hélice a menudo es un oligonucleótido. El término "polinucleótido" incluye específicamente los ADNc. El término incluye ADN (incluidos ADNc) y ARN que contienen una o más bases modificadas. Por lo tanto, los ADN o ARN con cadenas principales modificadas para la estabilidad o por otras razones, son "polinucleótidos" como el término se entiende en la presente descripción. Además, los ADN o ARN que comprenden bases inusuales, tales como la inosina, o bases modificadas, tales como bases tritiadas, se incluyen dentro del término "polinucleótidos" como se define en la presente descripción. En general, el término "polinucleótido" abarca todas las formas de polinucleótidos modificadas químicamente, enzimáticamente y/o metabólicamente polinucleótidos no modificados, así como también las formas químicas de ADN y ARN características de virus y células, que incluyen células simples y complejas.

El término "oligonucleótido" se refiere a un polinucleótido relativamente corto, que incluye, sin limitación, desoxirribonucleótidos monocatenarios, ribonucleótidos monocatenarios o bicatenarios, híbridos de ARNrADN y ADN bicatenarios. Los oligonucleótidos, tales como los oligonucleótidos de sonda de ADN monocatenario, a menudo se sintetizan mediante métodos químicos, por ejemplo, mediante el uso de sintetizadores automatizados de oligonucleótidos que están disponibles comercialmente. Sin embargo, los oligonucleótidos pueden prepararse mediante una variedad de otros métodos, que incluyen técnicas in vitro mediadas por ADN recombinante y mediante la expresión de los ADN en células y organismos.

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

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

Los términos "umbral" o "aplicar umbralización" se refieren a un procedimiento usado para tener en cuenta las relaciones no lineales entre las mediciones de expresión génica y la respuesta clínica, así como también para reducir aún más la variación en las puntuaciones informadas de los pacientes. Cuando se aplica la umbralización, todas las mediciones por debajo o por encima de un umbral se establecen en ese valor umbral. Podría examinarse la relación no lineal entre la expresión génica y el resultado mediante el uso de suavizadores o splines cúbicos para modelar la expresión génica en la regresión de Cox PH en el intervalo libre de recurrencia o en la regresión logística en el estado de recurrencia. D. Cox, Journal of the Royal Statistical Society, Series B 34:187-220 (1972). La variación en las puntuaciones de pacientes informadas podría examinarse en función de la variabilidad en la expresión génica en el límite de cuantificación y/o detección de un gen en particular.

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

El "rigor" de las reacciones de hibridación se determina fácilmente por un experto en la técnica, y generalmente es un cálculo empírico que depende de la longitud de la sonda, la temperatura de lavado, y la concentración de sal. En general, las sondas más largas requieren temperaturas más altas para una hibridación adecuada, mientras que las sondas más cortas necesitan temperaturas más bajas. La hibridación generalmente depende de la capacidad del ADN desnaturizado para hibridar nuevamente cuando las cadenas complementarias están presentes en un entorno por debajo de su temperatura de fusión. Cuanto mayor sea el grado de homología deseada entre la sonda y la secuencia hibridable, mayor será la temperatura relativa que puede usarse. Como resultado, se deduce que las temperaturas relativas más altas tenderían a hacer que las condiciones de reacción sean más rigurosas, mientras que las temperaturas más bajas lo harán menos. Para detalles adicionales y explicación del rigor de las reacciones de hibridación, ver Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology* (Wiley Interscience Publishers, 1995).

"Condiciones rigurosas" o "condiciones de alta rigurosidad", como se define en la presente descripción, típicamente: (1) emplean baja fuerza iónica y alta temperatura para los lavados, por ejemplo cloruro de sodio 0,015 M/citrato de sodio 0,0015 M/dodecilsulfato de sodio 0,1 % a 50 °C; (2) emplean durante la hibridación un agente desnaturizante, tal como formamida, por ejemplo, formamida 50 % (v/v) con albúmina de suero bovino 0,1%/Ficoll 0,1 %/polivinilpirrolidona 0,1 %/tampón de fosfato de sodio 50 mM a pH 6,5 con cloruro de sodio 750 mM, citrato de sodio 75 mM a 42 °C; o (3) emplean formamida 50 %, SSC 5 x (NaCl 0,75 M, citrato de sodio 0,075 M), fosfato de sodio 50 mM (pH 6,8), pirofosfato de sodio 0,1 %, Solución de Denhardt 5 x, ADN de esperma de salmón sonificado (50 µg/ml), SDS 0,1 %, y sulfato de dextrano 10 % a 42 °C, con lavados a 42 °C en SSC 0,2 x (cloruro de sodio/citrato de sodio) y formamida 50 %, seguido de un lavado de alta rigurosidad que consiste en SSC 0,1 x que contiene EDTA a 55 °C.

Las "condiciones moderadamente rigurosas" pueden identificarse como describen Sambrook y otros, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Press, 1989, e incluyen el uso de solución de lavado y condiciones de hibridación (por ejemplo, temperatura, fuerza iónica y % de SDS) menos riguroso que los descritos anteriormente. Un ejemplo de condiciones moderadamente rigurosas es la incubación durante la noche a 37 °C en una solución que comprende: formamida 20 %, SSC 5 x (NaCl 150 mM, citrato trisódico 15 mM), fosfato de sodio 50 mM (pH 7,6), solución de Denhardt 5 x, sulfato de dextrano 10 % y ADN desnudo desnaturizado de esperma de salmón 20 mg/ml, seguido de lavado de los filtros en SSC 1 x a aproximadamente 37-500 °C. El experto en la técnica reconocerá cómo ajustar la temperatura, la fuerza iónica, etcétera, como sea necesario para acomodar factores tales como la longitud de la sonda y similares.

Los términos "empalme" y "empalme de ARN" se usan indistintamente y se refieren al procesamiento del ARN que elimina intrones y une exones para producir el ARNm maduro con secuencia codificante continua que se mueve hacia el citoplasma de una célula eucariota.

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

Un "sistema basado en ordenador" se refiere a un sistema de los componentes físicos de un ordenador, el programa informático y los medios de almacenamiento de datos usados para analizar información. Los mínimos componentes físicos de un ordenador de un sistema basado en ordenador del paciente comprende una unidad central de procesamiento (CPU) y los componentes físicos de un ordenador para la entrada de datos, salida de datos (por ejemplo, pantalla) y almacenamiento de datos. Un experto en la técnica puede apreciar fácilmente que cualquier sistema basado en ordenador y/o sus componentes actualmente disponibles son adecuados para usar en relación con los métodos de la presente descripción. El medio de almacenamiento de datos puede comprender cualquier fabricación que comprenda un registro de la presente información como se describió anteriormente, o un dispositivo de acceso a memoria que puede acceder a dicha fabricación.

Para "registro" de datos, programación u otra información en un medio legible por ordenador se refiere a un proceso para almacenar información, mediante el uso de cualquiera de dichos métodos conocidos en la técnica. Puede elegirse cualquier estructura conveniente de almacenamiento de datos, en base a los medios usados para acceder a la información almacenada. Puede usarse una diversidad de programas y formatos de procesador de datos para el almacenamiento, por ejemplo, archivos de texto de procesamiento de texto, formatos de bases de datos, etcétera.

Un "procesador" o "medio informático" se refiere a cualquier combinación de componentes físicos de un ordenador y/o el programa informático que realizará las funciones requeridas. Por ejemplo, un procesador adecuado puede ser un microprocesador digital programable tal como el disponible en forma de controlador electrónico, ordenador central, servidor u ordenador personal (de escritorio o portátil). Cuando el procesador es programable, la programación adecuada puede comunicarse desde una ubicación remota al procesador, o guardarse previamente

en un producto de programa informático (tal como un medio de almacenamiento legible por ordenador portátil o fijo, ya sea basado en un dispositivo de estado sólido, óptico o magnético). Por ejemplo, un medio magnético o un disco óptico pueden portar la programación, y pueden leerse mediante un lector adecuado que se comuniquen con cada procesador en su estación correspondiente.

Como se usa en la presente descripción, los términos "vigilancia activa" y "espera vigilante" significan monitorear de cerca la afección del paciente sin administrar ningún tratamiento hasta que los síntomas aparezcan o cambien. Por ejemplo, en el cáncer de próstata, la espera vigilante generalmente se usa en hombres mayores con otros problemas médicos y en la enfermedad en etapa temprana.

Como se usa en la presente descripción, el término "cirugía" se aplica a los métodos quirúrgicos realizados para la extracción de tejido canceroso, que incluye la linfadenectomía pélvica, la prostatectomía radical, la resección transuretral de la próstata (TURP), la escisión, la disección y la biopsia/extracción del tumor. El tejido tumoral o las secciones usadas para el análisis de la expresión génica pueden obtenerse de cualquiera de estos métodos.

Como se usa en la presente descripción, el término "terapia" incluye radiación, terapia hormonal, criocirugía, quimioterapia, terapia biológica y ultrasonido enfocado de alta intensidad.

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

Métodos de expresión génica mediante el uso de genes, subconjuntos génicos y microRNA

La presente solicitud describe ensayos moleculares que implican la medición de los niveles de expresión de uno o más genes o subconjuntos de genes, microRNA, or uno o más microRNA en combinación con uno o más genes o subconjuntos de genes, a partir de una muestra biológica que se obtiene de un paciente con cáncer de próstata, y el análisis de los niveles de expresión medidos para proporcionar información sobre la probabilidad de una recurrencia del cáncer.

La presente descripción proporciona, además, métodos para clasificar un tumor de próstata en función de los niveles de expresión de uno o más genes y/o microARN. La descripción proporciona, además, genes y/o microARN que están asociados, positiva o negativamente, con un resultado pronóstico particular. En modalidades ilustrativas, los resultados clínicos incluyen cRFI y bRFI. En otra modalidad, los pacientes pueden clasificarse en grupos de riesgo en función de los niveles de expresión de uno o más genes y/o microARN que se asocian, positiva o negativamente, con un factor pronóstico. En una modalidad ilustrativa, ese factor pronóstico es el patrón de Gleason.

En esta especificación se exponen varios enfoques tecnológicos para la determinación de los niveles de expresión de los genes y microARN descritos, que incluyen, sin limitación, RT-PCR, micromatrices, secuenciación de alto rendimiento, análisis en serie de la expresión génica (SAGE) y Expresión Génica Digital (DGE), que se discutirán en detalle más abajo. En aspectos particulares, el nivel de expresión de cada gen o microARN puede determinarse en relación con diversas características de los productos de expresión del gen, que incluyen exones, intrones, epítomos proteicos y actividad proteica.

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

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

El producto de expresión de ARN puede analizarse directamente o mediante la detección de un producto de ADN resultante de un método de amplificación basado en PCR, por ejemplo, transcripción inversa y reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (qRT-PCR). (Ver, por ejemplo, la patente de Estados Unidos núm. 7,587,279). El producto

de expresión de polipéptidos puede analizarse mediante el uso de inmunohistoquímica (IHC). Además, tanto los productos de expresión de ARN como de polipéptidos pueden analizarse, además, mediante el uso de micromatrices.

5 Utilidad clínica

Actualmente, el cáncer de próstata se diagnostica mediante un examen rectal digital (DRE) y una prueba de antígeno prostático específico (PSA). Si los resultados de PSA son altos, los pacientes generalmente se someterán a una biopsia de tejido prostático. El patólogo revisará las muestras de la biopsia para verificar si hay células cancerosas y determinar una puntuación de Gleason. Según la puntuación de Gleason, el PSA, el estadio clínico y otros factores, el médico debe tomar la decisión de monitorear al paciente o tratarlo con cirugía y terapia.

En la actualidad, la toma de decisiones clínicas en el cáncer de próstata en estadios iniciales se rige por determinados factores histopatológicos y clínicos. Estos incluyen: (1) factores tumorales, como el estadio clínico (por ejemplo, T1, T2), el nivel de PSA en el momento de la presentación y el grado de Gleason, que son factores pronósticos muy potentes para determinar el resultado; y (2) factores del huésped, como la edad en el momento del diagnóstico y la comorbilidad. Debido a estos factores, el medio clínicamente más útil para estratificar a los pacientes con enfermedad localizada de acuerdo con el pronóstico ha sido la estadificación multifactorial, mediante el uso del estadio clínico, el nivel sérico de PSA y el grado del tumor (grado de Gleason) juntos. En las pautas actualizadas de la American Urological Association (AUA) de 2007 para el tratamiento del cáncer de próstata clínicamente localizado, estos parámetros se han agrupado para determinar si un paciente tiene un riesgo bajo, intermedio o alto de recaída bioquímica (PSA) después de la terapia local. 1. Thompson, y otros, Guideline for the management of clinically localized prostate cancer, J Urol. 177(6):2106-31 (2007).

Aunque dichas clasificaciones han demostrado ser útiles para distinguir a los pacientes con enfermedad localizada que pueden necesitar terapia adyuvante después de la cirugía/radiación, tienen menos capacidad para discriminar entre cánceres indolentes, que no necesitan tratamiento con terapia local, y tumores agresivos, que requieren terapia local. De hecho, estos algoritmos tienen un uso cada vez más limitado para decidir entre el tratamiento conservador y el tratamiento definitivo con terapia porque la mayoría de los cánceres de próstata diagnosticados en la era de la detección del PSA se presentan ahora en estadio clínico T1c y PSA ≤ 10 ng/mL.

Los pacientes con cáncer de próstata T1 tienen una enfermedad que no es clínicamente evidente pero que se descubre en la resección transuretral de la próstata (RTUP, T1a, T1b) o en una biopsia realizada debido a un PSA elevado (> 4 ng/mL, T1c). Aproximadamente el 80 % de los casos presentados en 2007 son T1 clínicos en el momento del diagnóstico. En un ensayo escandinavo, OS a los 10 años fue del 85 % para pacientes con cáncer de próstata en estadio inicial (T1/T2) y puntuación de Gleason ≤ 7 , después de una prostatectomía radical.

Los pacientes con cáncer de próstata T2 tienen una enfermedad clínicamente evidente y limitada al órgano; los pacientes con tumores T3 tienen una enfermedad que ha penetrado en la cápsula prostática y/o ha invadido las vesículas seminales. Se sabe por series quirúrgicas que la estadificación clínica subestima el estadio patológico, por lo que alrededor del 20 % de los pacientes clínicamente T2 serán pT3 después de la prostatectomía. La mayoría de los pacientes con cáncer de próstata T2 o T3 se tratan con terapia local, ya sea prostatectomía o radiación. Los datos del ensayo escandinavo sugieren que para los pacientes T2 con grado de Gleason ≤ 7 , el efecto de la prostatectomía sobre la supervivencia es como máximo del 5 % a los 10 años; la mayoría de los pacientes no se benefician del tratamiento quirúrgico en el momento del diagnóstico. Para pacientes T2 con Gleason > 7 o para pacientes T3, se supone que el efecto del tratamiento de la prostatectomía es significativo, pero no se ha determinado en ensayos aleatorizados. Se sabe que estos pacientes tienen un riesgo importante (10-30 %) de recurrencia a los 10 años del tratamiento local, sin embargo, no existen ensayos prospectivos aleatorizados que definan el tratamiento local óptimo (prostatectomía radical, radiación) al diagnóstico, que los pacientes probablemente se beneficiarán de la terapia neoadyuvante/adyuvante de privación de andrógenos, y si el tratamiento (privación de andrógenos, quimioterapia) en el momento del fracaso bioquímico (PSA elevado) tiene algún beneficio clínico.

Determinar con precisión las puntuaciones de Gleason a partir de biopsias con aguja presenta varios desafíos técnicos. En primer lugar, interpretar la histología que es "límitrofe" entre el patrón de Gleason es muy subjetivo, incluso para los patólogos urólogos. En segundo lugar, el muestreo incompleto de biopsia es otra razón más por la cual la puntuación de Gleason "predicha" en la biopsia no siempre se correlaciona con la puntuación de Gleason "observada" real del cáncer de próstata en la glándula misma. Por lo tanto, la precisión de la puntuación de Gleason depende no solo de la experiencia del patólogo que lee los portaobjetos, sino también de la integridad y adecuación de la estrategia de muestreo de la biopsia de próstata. T. Stamey, Urology 45:2-12 (1995). El ensayo de expresión génica/microARN y la información asociada proporcionada por la práctica de los métodos descritos en la presente descripción proporcionan un método de ensayo molecular para facilitar la toma de decisiones de tratamiento óptimas en el cáncer de próstata en etapa temprana. Una modalidad ilustrativa proporciona genes y microARN, cuyos niveles de expresión están asociados (positiva o negativamente) con la recurrencia del cáncer de próstata. Por ejemplo, una herramienta clínica de este tipo permitiría a los médicos identificar a los pacientes T2/T3 con probabilidad de recurrencia después de la terapia definitiva y que necesitan tratamiento adyuvante.

Además, los métodos descritos en la presente descripción pueden permitir a los médicos clasificar los tumores, a nivel molecular, en función de los niveles de expresión de uno o más genes y/o microARN que están significativamente asociados con factores pronósticos, como el patrón de Gleason y el estado de la fusión TMPRSS. Estos métodos no se verían afectados por las dificultades técnicas de la variabilidad intrapaciente, la determinación histológica del patrón de Gleason en muestras de biopsia o la inclusión de tejido de apariencia histológicamente normal adyacente al tejido tumoral. Las pruebas de expresión de microARN/gen multianálisis se pueden usar para medir el nivel de expresión de uno o más genes y/o microARN involucrados en cada uno de varios procesos fisiológicos relevantes o características celulares componentes. Los métodos descritos en la presente descripción pueden agrupar los genes y/o los microARN. La agrupación de genes y de microARN puede realizarse, al menos en parte, en base al conocimiento de la contribución de esos genes y/o microARN de acuerdo con las funciones fisiológicas o características de los componentes celulares, tales como en los grupos discutidos anteriormente. Además, uno o más microARN pueden combinarse con uno o más genes. La combinación gen-microARN puede seleccionarse en base a la probabilidad de que la combinación gen-microARN interactúe funcionalmente. La formación de grupos (o subconjuntos de genes), además, puede facilitar la ponderación matemática de la contribución de varios niveles de expresión a la recurrencia del cáncer. La ponderación de un grupo gen/microARN que representa un proceso fisiológico o características de los componentes celulares puede reflejar la contribución de ese proceso o característica a la patología del cáncer y el resultado clínico.

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

La utilidad de un marcador genético descrito para predecir el pronóstico puede no ser exclusiva de ese marcador. Un marcador alternativo que tenga un patrón de expresión que sea paralelo al de un gen descrito puede sustituirse o usarse además de ese gen o microARN coexpresado. Debido a la coexpresión de dichos genes o microARN, la sustitución de los valores del nivel de expresión debería tener poco impacto sobre la utilidad general de la prueba. Los patrones de expresión muy similares de dos genes o microARN pueden resultar de la participación de ambos genes o microARN en el mismo proceso y/o estar bajo un control regulador común en las células tumorales de próstata. La presente descripción contempla el uso de dichos genes coexpresados, subconjuntos de genes o microARN como sustitutos de, o además de, genes de la presente descripción.

Métodos de ensayo de niveles de expresión de un producto génico

Los métodos y composiciones de la presente descripción emplearán, a menos que se indique de cualquier otra manera, técnicas convencionales de biología molecular (que incluyen técnicas recombinantes), microbiología, biología celular y bioquímica, que están dentro de la experiencia en la técnica. Las técnicas ilustrativas se explican completamente en la literatura, tales como, "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 2nd edition (Sambrook y otros, 1989); "Oligonucleotide Synthesis" (M.J. Gait, ed., 1984); "Animal Cell Culture" (R.I. Freshney, ed., 1987); "Methods in Enzymology" (Academic Press, Inc.); "Handbook of Experimental Immunology", 4th edition (D.M. Weir & C.C. Blackwell, eds., Blackwell Science Inc., 1987); "Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells" (J.M. Miller & M.P. Calos, eds., 1987); "Current Protocols in Molecular Biology" (F.M. Ausubel y otros, eds., 1987); y "PCR: The Polymerase Chain Reaction", (Mullis y otros, eds., 1994).

Los métodos de elaboración de perfiles de expresión génica incluyen métodos basados en el análisis de hibridación de polinucleótidos, métodos basados en la secuenciación de polinucleótidos, y métodos basados en proteómica. Los métodos ilustrativos conocidos en la técnica para la cuantificación de la expresión de ARN en una muestra incluyen transferencia Northern e hibridación in situ (Parker & Barnes, *Methods in Molecular Biology* 106:247-283 (1999)); RNase protection assays (Hod, *Biotechniques* 13:852-854 (1992)); and PCR-based methods, such as reverse transcription PCT (RT-PCR) (Weis y otros, *Trends in Genetics* 8:263-264 (1992)). Pueden emplearse anticuerpos que puedan reconocer dúplex específicos de secuencia, que incluye dúplex de ADN, dúplex de ARN, y dúplex híbrido de ADN-ARN o dúplex de ADN-proteína. Los métodos representativos para el análisis de expresión génica basado en secuenciación incluyen el Análisis en Serie de la Expresión Génica (SAGE), y el análisis de expresión génica por secuenciación masiva paralela de la firma (MPSS).

PCR con Transcripción Inversa (RT-PCR)

Típicamente, el ARNm o microARN se aísla de una muestra de prueba. El material de partida es, típicamente, ARN total aislado de un tumor humano, usualmente de un tumor primario. Opcionalmente, pueden usarse tejidos normales del mismo paciente como control interno. Tal tejido normal puede ser tejido de apariencia histológica normal adyacente a un tumor. El ARNm o microARN puede extraerse de una muestra de tejido, por ejemplo, de una muestra fresca, congelada (por ejemplo, fresca congelada), o incluida en parafina y fijada (por ejemplo, fijada en formalina).

Los métodos generales para la extracción de ARN y microARN se conocen bien en la técnica y se describen en los libros de texto estándar de biología molecular, que incluyen Ausubel y otros, *Current Protocols of Molecular Biology*, John Wiley and Sons (1997). Los métodos para la extracción de ARN a partir de tejidos incluidos en parafina se

describen, por ejemplo, en Rupp y Locker, Lab Invest. 56:A67 (1987), and De Andrés y otros, BioTechniques 18:42044 (1995). En particular, el aislamiento de ARN puede realizarse mediante el uso de un kit de purificación, un conjunto de tampones y proteasa de fabricantes comerciales, tales como Qiagen, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Por ejemplo, el ARN total de las células en cultivo puede aislarse mediante el uso de minicolumnas Qiagen RNeasy. Otros kits de aislamiento de ARN disponibles comercialmente incluyen el kit de purificación de ADN y ARN completo MasterPure™ (EPICENTRE®, Madison, WI) y el kit de aislamiento de ARN en bloque de parafina (Ambion, Inc.). El ARN total a partir de muestras de tejido puede aislarse mediante el uso de RNA Stat-60 (Tel-Test). El ARN preparado a partir de tumor puede aislarse, por ejemplo, mediante centrifugación en gradiente de densidad de cloruro de cesio.

Después, la muestra que contiene el ARN se somete a transcripción inversa para producir ADNc a partir del molde de ARN, seguido de amplificación exponencial en una reacción de PCR. Las dos transcriptasas inversas usadas más comúnmente son la transcriptasa inversa del virus de la mieloblastosis aviar (AMV-RT) y la transcriptasa inversa del virus de la leucemia murina de Moloney (MMLV-RT). La etapa de transcripción inversa se cebe, típicamente, mediante el uso de cebadores específicos, hexámeros aleatorios, o cebadores oligo-dT, en dependencia de las circunstancias y del objetivo del perfil de expresión. Por ejemplo, el ARN que se extrae puede transcribirse de forma inversa mediante el uso de un kit de PCR de ARN GeneAmp (Perkin Elmer, CA, EE.UU.), siguiendo las instrucciones del fabricante. El ADNc obtenido puede usarse como molde en la reacción de PCR posterior.

Los métodos basados en PCR usan una ADN polimerasa termoestable dependiente de ADN, tal como una ADN polimerasa Taq. Por ejemplo, la PCR TaqMan® usa típicamente la actividad 5'-nucleasa de la polimerasa Taq o Tth para hidrolizar una sonda de hibridación unida a su amplicón diana, pero puede usarse cualquier enzima con actividad 5'-nucleasa equivalente. Se usan dos cebadores oligonucleotídicos para generar un amplicón típico de un producto de reacción de PCR. Puede diseñarse un tercer oligonucleótido, o sonda, para facilitar la detección de una secuencia de nucleótidos del amplicón ubicado entre los sitios de hibridación de los dos cebadores de PCR. La sonda puede marcarse de manera detectable, por ejemplo, con un colorante reportero, y puede proporcionarse además con un colorante fluorescente, y un inactivador del colorante fluorescente, tal como en una configuración de sonda Taqman®. Cuando se usa una sonda Taqman®, durante la reacción de amplificación, la enzima Taq ADN polimerasa escinde la sonda de una manera dependiente del molde. Los fragmentos de la sonda resultantes se disocian en solución y la señal del colorante reportero liberado está libre del efecto de inactivación del segundo fluoróforo. Se libera una molécula de colorante reportero por cada nueva molécula sintetizada, y la detección del colorante reportero no inactivado proporciona la base para la interpretación cuantitativa de los datos.

RT-PCR TaqMan® puede realizarse mediante el uso de equipos disponibles comercialmente, tales como, por ejemplo, plataformas de alto rendimiento tales como ABI PRISM 7700 Sequence Detection System® (Perkin-Elmer-Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.), o Lightcycler (Roche Molecular Biochemicals, Mannheim, Alemania). En una modalidad preferida, el procedimiento se ejecuta en un sistema de PCR en tiempo real LightCycler® 480 (Roche Diagnostics), que es una plataforma cicladora basada en placas de micropocillos.

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

Para minimizar los errores y el efecto de la variación de muestra a muestra, la RT-PCR habitualmente se realiza mediante el uso de un estándar interno. El gen estándar interno ideal (también conocido como gen de referencia) se expresa a un nivel bastante constante entre los tejidos cancerosos y no cancerosos del mismo origen (es decir, un nivel que no es significativamente diferente entre los tejidos normales y cancerosos), y no se afecta significativamente por el tratamiento experimental (es decir, no exhibe una diferencia significativa en el nivel de expresión en el tejido relevante como resultado de la exposición a la quimioterapia), y se expresa a un nivel bastante constante entre el mismo tejido tomado de diferentes pacientes. Por ejemplo, los genes de referencia útiles en los métodos descritos la presente descripción no deberían mostrar niveles de expresión significativamente diferentes en la próstata cancerosa en comparación con el tejido de la próstata normal. Los ARN que se usan más frecuentemente para normalizar los patrones de expresión génica son los ARNm de los genes constitutivos de gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa (GAPDH) y β-actina. Los ejemplos de genes de referencia usados para la normalización comprenden uno o más de los siguientes genes: AAMP, ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1, y PGK1. Las medidas de expresión génica pueden normalizarse con relación a la media de uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o más) genes de referencia. Las mediciones de expresión normalizadas de referencia pueden variar de 2 a 15, donde un aumento de una unidad generalmente refleja un aumento de 2 veces en la cantidad de ARN.

La PCR en tiempo real es compatible tanto con la PCR competitiva cuantitativa, donde se usa un competidor interno para cada secuencia diana para la normalización, y con la PCR comparativa cuantitativa que usa un gen de

normalización contenido dentro de la muestra, o un gen constitutivo para la RT-PCR. Para más detalles, ver, por ejemplo, Held y otros, *Genome Research* 6:986-994 (1996).

Las etapas de un protocolo representativo para usar en los métodos de la presente descripción usan tejidos fijados, embebidos en parafina como la fuente de ARN. Por ejemplo, el aislamiento de ARNm, la purificación, la extensión del cebador y la amplificación pueden realizarse de acuerdo con los métodos disponibles en la técnica. (Ver, por ejemplo, Godfrey y otros, *J. Molec. Diagnostics* 2: 84-91 (2000); Specht y otros, *Am. J. Pathol.* 158: 419-29 (2001)). Brevemente, un proceso representativo comienza con el corte de secciones de tejido tumoral embebido en parafina de aproximadamente 10 µm de grosor. Después, se extrae el ARN, y las muestras que contienen ARN se depletan de proteínas y de ADN. Después del análisis de la concentración de ARN, el ARN se transcribe de manera inversa mediante el uso de cebadores específicos del gen seguido de RT-PCR para proporcionar productos de amplificación del ADNc.

Diseño de Cebadores y Sondas de PCR Basados en Intrones

Los cebadores y las sondas de PCR pueden diseñarse en base a secuencias de exón o de intrón presentes en el transcrito de ARNm del gen de interés. El diseño del cebador/sonda puede realizarse mediante el uso de un programa informático disponible públicamente, tal como el programa informático DNA BLAT desarrollado por Kent, W.J., *Genome Res.* 12(4):656-64 (2002), o por el programa informático BLAST, que incluye sus variaciones.

Cuando sea necesario o conveniente, las secuencias repetitivas de la secuencia diana pueden enmascarse para mitigar las señales no específicas. Las herramientas ilustrativas para lograr esto incluyen el programa Repeat Masker disponible en línea a través del Colegio de Medicina Baylor, que analiza las secuencias de ADN contra una biblioteca de elementos repetitivos y devuelve una secuencia de consulta en la que los elementos repetitivos se enmascaran. Las secuencias de intrón enmascaradas pueden usarse después para diseñar secuencias de cebadores y sondas mediante el uso de cualquier paquete de diseño de cebadores/sondas disponible comercialmente o de cualquier otra manera, tal como Primer Express (Applied Biosystems); MGB ensayo por diseño (Applied Biosystems); Primer3 (Steve Rozen y Helen J. Skaletsky (2000) Primer3 en la WWW para usuarios generales y para biólogos programadores. Ver, S. Rrawetz, S. Misener, *Bioinformatics Methods and Protocols: Methods in Molecular Biology*, pp. 365-386 (Humana Press).

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

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

La tabla A proporciona más información sobre las secuencias del cebador, sonda, y amplicón asociadas con los Ejemplos descritos en la presente descripción.

Sistema MassARRAY®

En los métodos basados en MassARRAY, tales como el método ilustrativo desarrollado por Sequenom, Inc. (San Diego, CA) después del aislamiento de ARN y la transcripción inversa, el ADNc que se obtiene, se enriquece con una molécula de ADN sintético (competidor), que coincide con la región de ADNc diana en todas las posiciones, excepto en una sola base, y sirve como un estándar interno. La mezcla de ADNc/competidor se amplifica mediante PCR y se somete a un tratamiento con la enzima fosfatasa alcalina (SAP) de camarón posterior a la PCR, que resulta en la desfosforilación de los nucleótidos restantes. Después de la inactivación de la fosfatasa alcalina, los productos de PCR del competidor y el ADNc se someten a extensión del cebador, lo que genera señales de masa distintas para el competidor -los productos de PCR derivados de ADNc. Después de la purificación, estos productos se dispensan en una matriz de chip, que está precargada con los componentes necesarios para el análisis con análisis de espectrometría de ionización desorción láser asistida por matriz con detección de masas por tiempo de vuelo (MALDI-TOF MS). Después, el ADNc presente en la reacción se cuantifica analizando las relaciones de las áreas de los picos en el espectro de masas generado. Para más detalles ver, por ejemplo Ding and Cantor, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100:3059-3064 (2003).

Otros Métodos basados en PCR

Otras técnicas basadas en PCR que pueden encontrar uso en los métodos descritos en la presente descripción incluyen, por ejemplo, la tecnología BeadArray® (Illumina, San Diego, CA; Oliphant y otros, *Discovery of Markers for*

Disease (Supplement to Biotechniques), junio de 2002; Ferguson y otros, *Analytical Chemistry* 72:5618 (2000)); BeadsArray for Detection of Gene Expression® (BADGE), mediante el uso del sistema LuminexIOO LabMAP® disponible comercialmente y múltiples microesferas codificadas por colores (Luminex Corp., Austin, TX) en un ensayo rápido para expresión génica (Yang y otros, *Genome Res.* 11:1888-1898 (2001)); y análisis de perfil de expresión de alta cobertura (HiCEP) ((Fukumura y otros, *Nucl. Acids. Res.* 31(16) e94 (2003).

Micromatrices

Los niveles de expresión de un gen o micromatrices de interés pueden evaluarse, además, mediante el uso de la técnica de micromatrices. En este método, las secuencias de polinucleótidos de interés (que incluye los ADNc y los oligonucleótidos) se disponen en un sustrato. Las secuencias ordenadas se ponen en contacto en condiciones adecuadas para la hibridación específica con ADNc marcado detectablemente generado a partir de ARN de una muestra de prueba. Al igual que en el método RT-PCR, la fuente de ARN, típicamente, es el ARN total aislado de una muestra tumoral, y opcionalmente del tejido normal del mismo paciente como un control interno o líneas celulares. El ARN puede extraerse, por ejemplo, de muestras de tejido congeladas o archivadas embebidas en parafina y fijadas (por ejemplo, fijadas con formalina).

Por ejemplo, los insertos amplificados por PCR de clones de ADNc de un gen a analizar se aplican a un sustrato en una matriz densa. Usualmente se aplican al sustrato al menos 10 000 secuencias de nucleótidos. Por ejemplo, los genes de micromatrices, inmovilizados en el microchip a 10 000 elementos cada uno, son adecuados para la hibridación en condiciones rigurosas. Las sondas de ADNc marcadas con fluorescencia pueden generarse mediante la incorporación de nucleótidos fluorescentes mediante transcripción inversa del ARN que se extrae de tejidos de interés. Las sondas de ADNc marcadas aplicadas al chip se hibridan con especificidad a cada punto del ADN en la matriz. Después de lavar en condiciones rigurosas para eliminar sondas unidas de forma no específica, el chip se escanea mediante microscopía láser confocal o mediante otro método de detección, tal como una cámara CCD. La cuantificación de la hibridación de cada elemento en el arreglo permite evaluar la abundancia del ARN correspondiente.

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

Análisis en Serie de la Expresión Génica (SAGE)

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

Análisis de la Expresión Génica mediante Secuenciación de Ácido Nucleico

Las tecnologías de secuenciación de ácido nucleico son métodos adecuados para el análisis de la expresión génica. El principio subyacente en estos métodos es que el número de veces que se detecta una secuencia de ADNc en una muestra está directamente relacionado con la expresión relativa del ARN correspondiente a esa secuencia. En ocasiones, el término Expresión Digital de Genes (DGE) hace referencia a estos métodos para reflejar la propiedad numérica discreta de los datos resultantes. Los primeros métodos que aplicaron este principio fueron el Análisis en Serie de la Expresión Génica (SAGE) y la Secuenciación Masiva Paralela de Firma (MPSS). Ver, por ejemplo, S. Brenner, y otros, *Nature Biotechnology* 18(6):630-634 (2000). Más recientemente, el advenimiento de las tecnologías de secuenciación de "próxima generación" ha hecho que la DGE sea más simple, de mayor rendimiento, y más asequible. Como resultado, más laboratorios pueden utilizar la DGE para detectar la expresión de más genes en más muestras de pacientes individuales de lo que anteriormente era posible. Ver, por ejemplo, J. Marion, *Genome Research* 18(9):1509-1517 (2008); R. Morin, *Genome Research* 18(4):610-621 (2008); A. Mortazavi, *Nature Methods* 5(7):621-628 (2008); N. Cloonan, *Nature Methods* 5(7):613-619 (2008).

Aislamiento de ARN de Fluidos Corporales

Se han descrito los métodos de aislamiento de ARN para análisis de expresión a partir de sangre, plasma y suero (ver, por ejemplo, K. Enders, y otros, Clin Chem 48,1647-53 (2002) (y las referencias citadas allí) y de orina (ver, por ejemplo, R. Boom, y otros, J Clin Microbiol. 28, 495-503 (1990) y las referencias citadas allí).

Inmunohistoquímica

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

Proteómica

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

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

Las etapas de un protocolo representativo para determinar el perfil de la expresión génica mediante el uso de tejidos fijados embebidos en parafina como fuente de ARN, que incluye el aislamiento de ARNm o microARN, la purificación, la extensión y la amplificación del cebador se proporcionan en varios artículos publicados en revistas. (Ver, por ejemplo, T.E. Godfrey, y otros, J. Molec. Diagnostics 2: 84-91 (2000); K. Specht y otros, Am. J. Pathol. 158: 419-29 (2001), M. Cronin y otros, Am J Pathol 164:35-42 (2004)). Brevemente, un proceso representativo comienza con el corte de una sección de muestra de tejido (por ejemplo, secciones de aproximadamente 10 µm de grosor de una muestra de tejido tumoral embebido en parafina). Después, se extrae el ARN y se eliminan las proteínas y el ADN. Después del análisis de la concentración de ARN, la reparación del ARN se realiza si es conveniente. La muestra puede someterse a análisis, por ejemplo, por transcripción inversa mediante el uso de promotores específicos de genes seguidos de RT-PCR.

Análisis estadístico de los niveles de expresión en la identificación de genes y microarn

Un experto en la técnica reconocerá que existen muchos métodos estadísticos que pueden usarse para determinar si existe una relación significativa entre un parámetro de interés (por ejemplo, recurrencia) y los niveles de expresión de un gen/microARN marcador como se describe aquí. En una modalidad ilustrativa, la presente invención proporciona un diseño de muestreo de cohorte estratificado (una forma de muestreo de casos y controles) mediante el uso de tejidos y datos de pacientes con cáncer de próstata. La selección de especímenes se estratificó por estadio T (T1, T2), año de la cohorte (<1993, ≥1993), y puntuación de Gleason de prostatectomía (baja/intermedia, alta). Se seleccionaron todos los pacientes con recurrencia clínica y se seleccionó una muestra de pacientes que no experimentaron una recurrencia clínica. Para cada paciente, se analizaron hasta dos muestras abundantes de tumor y una muestra de tejido de apariencia normal.

Todas las pruebas de hipótesis se informaron mediante el uso de valores de p de dos colas. Para investigar si existe una relación significativa de los resultados (intervalo libre de recurrencia clínica (cRFI), intervalo libre de recurrencia bioquímica (bRFI), supervivencia específica del cáncer de próstata (PCSS), supervivencia general (OS)) con genes individuales, y/o microARN, covariables demográficas o clínicas, se usaron modelos de Riesgos Proporcionales de Cox (PH) mediante el uso de estimadores de probabilidad pseudo parcial ponderada máxima y se informaron los valores de p de las pruebas de Wald de la hipótesis nula, de que la razón de riesgo (HR) es uno. Para investigar si existe una relación significativa entre los genes individuales y/o microARN y el patrón de Gleason de una muestra en particular, se usaron modelos de regresión logística ordinal mediante el uso de métodos de probabilidad de ponderación máxima y se informaron los valores de p de las pruebas de Wald de la hipótesis nula, de que la razón de probabilidades (OR) es uno.

Análisis de coexpresión

La presente descripción proporciona un método para determinar el estadio tumoral basado en la expresión de genes de estadificación, o genes que se coexpresan con genes particulares de estadificación. Para realizar procesos biológicos particulares, los genes a menudo trabajan juntos de manera concertada, es decir, se expresan. Los grupos de genes coexpresados identificados para un proceso de enfermedad como el cáncer pueden servir como biomarcadores para el estado del tumor y la progresión de la enfermedad. Dichos genes coexpresados pueden ensayarse en lugar de, o además, del ensayo del gen de estadificación con el cual se coexpresan.

En una modalidad ilustrativa, puede evaluarse la correlación conjunta de niveles de expresión génica entre los especímenes de cáncer de próstata en estudio. Para este propósito, las estructuras de correlación entre genes y especímenes pueden examinarse mediante los métodos de agrupamiento jerárquico. Esta información puede usarse para confirmar que los genes que se conoce que están altamente correlacionados en las muestras de cáncer de próstata se agrupan como se esperaba. Solo los genes que exhiben una relación nominalmente significativa (sin ajustar $p < 0,05$) con cRFI en el análisis de regresión univariado de Cox PH se incluirán en estos análisis.

Un experto en la técnica reconocerá que muchos métodos de análisis de coexpresión ahora conocidos o desarrollados posteriormente estarán dentro del alcance y el espíritu de la presente invención. Estos métodos pueden incorporar, por ejemplo, coeficientes de correlación, análisis de red de coexpresión, análisis de grupos exclusivos, etcétera, y pueden basarse en datos de expresión de RT-PCR, micromatrices, secuenciación, y otras tecnologías similares. Por ejemplo, los grupos de expresión génica pueden identificarse mediante el uso de análisis de correlación por pares basados en los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman. (Ver, por ejemplo, Pearson K. and Lee A., *Biometrika* 2, 357 (1902); C. Spearman, *Amer. J. Psychol* 15:72-101 (1904); J. Myers, A. Well, *Research Design and Statistical Analysis*, p. 508 (2ª edición, 2003)).

Normalización de los niveles de expresión

Los datos de expresión usados en los métodos descritos en la presente descripción pueden normalizarse. La normalización se refiere a un proceso para corregir (normalizar), por ejemplo, las diferencias en la cantidad de ARN analizado y la variabilidad en la calidad del ARN usado, para eliminar fuentes no deseadas de variación sistemática en las mediciones de Ct o Cp, y similares. Con respecto a los experimentos de RT-PCR que involucran muestras archivadas de tejidos fijados embebidos en parafina, se conoce que las fuentes de variación sistemática incluyen el grado de degradación del ARN en relación con la edad de la muestra del paciente y el tipo de fijador usado para almacenar la muestra. Otras fuentes de variación sistemática son atribuibles a las condiciones de procesamiento del laboratorio.

Los ensayos pueden proporcionar la normalización mediante la incorporación de la expresión de determinados genes de normalización, que no difieren significativamente en los niveles de expresión en las condiciones relevantes. Los genes de normalización ilustrativos descritos en la presente descripción incluyen genes de expresión constitutiva. (Ver, por ejemplo, E. Eisenberg, y otros, *Trends in Genetics* 19(7):362-365 (2003).) La normalización puede basarse en la señal media o mediana (CT o Cp) de todos los genes analizados o un gran subconjunto de estos (enfoque global de normalización). En general, los genes de normalización, también referidos como genes de referencia, deben ser genes que se conoce que no exhiben expresión significativamente diferente en el cáncer de próstata en comparación con el tejido prostático no canceroso, y que no se afectan significativamente por diversas condiciones de la muestra y del proceso, por lo que proporcionan la salida de la normalización de los efectos extraños.

En modalidades ilustrativas, uno o más de los siguientes genes se usan como referencias mediante los cuales se normalizaron los datos de expresión de ARNm o microARN: AAMP, ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1, y PGK1. En otra modalidad ilustrativa, uno o más de los siguientes microARN se usan como referencias mediante las cuales se normalizan los datos de expresión de los microARN: hsa-miR-106a; hsa-miR-146b-5p; hsa-miR-191; hsa-miR-19b; y hsa-miR-92a. Las mediciones calibradas de promedio ponderado de Ct o Cp para cada uno de los genes o microARN pronósticos y predictivos pueden normalizarse con respecto a la media de cinco o más genes o microARN de referencia.

Los expertos en la técnica reconocerán que la normalización puede lograrse de numerosas maneras, y las técnicas descritas anteriormente pretenden ser solo ilustrativas, no exhaustivas.

Estandarización de los niveles de expresión

Los datos de expresión usados en los métodos descritos en la presente descripción pueden estandarizarse. La estandarización se refiere a un proceso para poner eficazmente todos los genes o microARN en una escala comparable. Esto se realiza porque algunos genes o microARN exhibirán más variación (un rango de expresión más amplio) que otros. La estandarización se realiza mediante la división de cada valor de expresión por su desviación estándar en todas las muestras para ese gen o microARN. Los cocientes de riesgos se interpretan luego como el riesgo relativo de recurrencia por aumento de 1 desviación estándar en la expresión.

Kits

Los materiales para usar en los métodos de la presente invención son adecuados para la preparación de kits producidos de acuerdo con procedimientos bien conocidos. Por lo tanto, la presente descripción proporciona kits que comprenden agentes, que pueden incluir sondas y/o cebadores específicos de genes (o microARN), para cuantificar la expresión de los genes o microARN descritos para predecir el resultado pronóstico o la respuesta al tratamiento.

- 5 Dichos kits pueden contener opcionalmente reactivos para la extracción de ARN de muestras tumorales, en particular muestras de tejido fijadas embebidas en parafina y/o reactivos para la amplificación de ARN. Además, los kits pueden comprender opcionalmente el (los) reactivo(s) con una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos de la presente invención. Los kits pueden comprender recipientes (que incluyen placas de microlitros adecuadas para usar en una implementación automatizada del
- 10 método), cada uno con uno o más de los diversos materiales o reactivos (típicamente, en forma concentrada) utilizados en los métodos, que incluye, por ejemplo, columnas cromatográficas, micromatrices prefabricados, tampones, los nucleótidos trifosfatos apropiados (por ejemplo, dATP, dCTP, dGTP y dTTP; o rATP, rCTP, rGTP y UTP), transcriptasa inversa, ADN polimerasa, ARN polimerasa, y una o más sondas y cebadores de la presente invención (por ejemplo, cebadores de longitud apropiada de poli(T) o aleatorios unidos a un promotor reactivo con la
- 15 ARN polimerasa). Los algoritmos matemáticos usados para estimar o cuantificar la información pronóstica o predictiva son, además, componentes potenciales de los kits.

Informes

- 20 Los métodos, cuando se practican con propósitos de diagnóstico comercial, generalmente producen un informe o resumen de la información que se obtiene a partir de los métodos descritos en la presente descripción. Por ejemplo, un informe puede incluir información sobre los niveles de expresión de uno o más genes y/o microARN, la clasificación del tumor o el riesgo de recurrencia del paciente, el pronóstico probable del paciente o la clasificación de riesgo, factores clínicos y patológicos, y/u otra información. Los métodos e informes pueden incluir, además,
- 25 almacenar el informe en una base de datos. El método puede crear un registro en una base de datos para el sujeto y llenar el registro con datos. El informe puede ser un informe en papel, un informe auditivo, o un registro electrónico. El informe puede mostrarse y/o almacenarse en un dispositivo informático (por ejemplo, dispositivo portátil, ordenador de escritorio, dispositivo inteligente, sitio web, etc.). Se contempla que el informe se proporcione a un médico y/o al paciente. La recepción del informe puede incluir, además, establecer una conexión de red a un
- 30 ordenador servidor que incluya los datos e informes y solicitar los datos e informes del ordenador servidor.

Programa Informático

- 35 Los valores de los ensayos descritos anteriormente, tales como los datos de expresión, pueden calcularse y almacenarse manualmente. Alternativamente, las etapas descritas anteriormente pueden realizarse total o parcialmente mediante un producto de programa informático. El producto del programa informático incluye un medio de almacenamiento legible que tiene un programa informático almacenado en él. El programa puede, cuando lo lee un ordenador, ejecutar cálculos relevantes en base a los valores que se obtienen del análisis de una o más muestras biológicas de un individuo (por ejemplo, niveles de expresión génica, normalización, estandarización, restricción a un
- 40 umbral, y conversión de los valores de los ensayos a una puntuación y/o texto o representación gráfica del estadio del tumor y la información relacionada). El producto de programa informático tiene almacenado en él un programa informático para realizar el cálculo.

- 45 La presente descripción proporciona sistemas para ejecutar el programa descrito anteriormente, cuyo sistema generalmente incluye: a) un entorno informático central; b) un dispositivo de entrada, conectado operativamente al entorno informático, para recibir datos del paciente, en donde los datos del paciente pueden incluir, por ejemplo, el nivel de expresión u otro valor que se obtiene de un ensayo mediante el uso de una muestra biológica del paciente, o datos de micromatrices, como se describió en detalle anteriormente; c) un dispositivo de salida, conectado al entorno informático, para proporcionar información a un usuario (por ejemplo, personal médico); y d) un algoritmo
- 50 ejecutado por el entorno informático central (por ejemplo, un procesador), donde el algoritmo se ejecuta en base a los datos recibidos por el dispositivo de entrada, y en donde el algoritmo calcula una puntuación de expresión, restringe con respecto a un umbral, u otras funciones descritas en la presente descripción. Los métodos proporcionados por la presente invención pueden, además, automatizarse total o parcialmente.

Ejemplos

Ejemplo 1: rendimiento de arn y perfiles de expresión génica en núcleos de biopsia de cáncer de próstata

- 60 Se necesitan herramientas clínicas basadas en biopsias con aguja gruesa de próstata para guiar la planificación del tratamiento en el momento del diagnóstico para hombres con cáncer de próstata localizado. Limitar el tejido en las muestras de biopsia con aguja gruesa plantea desafíos importantes para el desarrollo de pruebas de diagnóstico molecular. Este estudio examinó los rendimientos de extracción de ARN y los perfiles de expresión génica mediante el uso de un ensayo de RT-PCR para caracterizar el ARN de biopsias con aguja gruesa de cáncer de próstata fijados en parafina (FPE) microdisecccionados manualmente. También investigó la asociación de los rendimientos de
- 65 ARN y los perfiles de expresión génica con la puntuación de Gleason en estos especímenes.

Pacientes y Muestras

Este estudio determinó la viabilidad del análisis del perfil de expresión génica en biopsias con aguja gruesa de cáncer de próstata mediante la evaluación de la cantidad y la calidad del ARN extraído de muestras fijas de biopsia con aguja gruesa de cáncer de próstata embebidas en parafina (FPE). Para este estudio se usaron cuarenta y ocho (48) bloques fijados con formalina de muestras de biopsia con aguja gruesa de próstata. La clasificación de las muestras se basó en la interpretación de la puntuación de Gleason (Conferencia de Consenso de la Sociedad Internacional de Patología Urológica de 2005) y el porcentaje de compromiso tumoral (<33 %, 33-66 %, >66 %) evaluado por patólogos.

Tabla 1: Distribución de casos

Categoría por la Puntuación de Gleason	~<33 % de tumor	~33-66 % de tumor	~>66 % de tumor
Bajo (≤ 6)	5	5	6
Intermedio (7)	5	5	6
Alto (8, 9, 10)	5	5	6
Total	15	15	18

Métodos de Ensayo

Se incluyeron en el estudio catorce (14) secciones seriadas de 5 μ m sin teñir de cada bloque de tejido FPE. La primera y la última sección de cada caso se tiñeron con H&E y se revisaron histológicamente para confirmar la presencia de tumor y el enriquecimiento tumoral mediante microdissección manual.

El ARN de muestras tumorales enriquecidas se extrajo mediante un proceso manual de extracción de ARN. El ARN se cuantificó mediante el uso del ensayo RiboGreen® y se analizó para detectar la presencia de contaminación por ADN genómico. Muestras con suficiente producción de ARN y libres de ADN genómico analizadas para determinar los niveles de expresión génica de un panel de 24 genes de referencia y genes relacionados con el cáncer mediante RT-PCR cuantitativa. La expresión se normalizó al promedio de 6 genes de referencia (AAMP, ARF1, ATP5E, CLTC, EEF1A1, and GPX1).

Métodos de estadística

Se usó estadística descriptiva y representaciones gráficas para resumir las métricas de patología estándar y la expresión génica, con estratificación según la categoría de puntuación de Gleason y la categoría según el porcentaje de afectación tumoral. Se usó la regresión logística ordinal para evaluar la relación entre la expresión génica y la categoría según la puntuación de Gleason.

Resultados

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

Ejemplo 2: análisis de expresión génica para genes asociados al pronóstico en cáncer de próstata

Pacientes y Muestras

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

Se obtuvieron dos muestras de tejido fijado en parafina (FPE) a partir de muestras de tumor de próstata en cada paciente. El método de muestreo (método de muestreo A o B) dependió de si el patrón de Gleason más alto es también el patrón de Gleason primario. Para cada espécimen seleccionado, las células cancerosas invasoras tenían una dimensión de al menos 5,0 mm, excepto en los casos del patrón 5, donde se aceptó 2,2 mm. Los especímenes fueron espacialmente distintos cuando fue posible.

Tabla 2: Métodos de muestreo

Método de muestreo A	Método de muestreo B
Para pacientes cuyo patrón de Gleason primario de prostatectomía es también el patrón de Gleason más alto	Para pacientes cuyo patrón de Gleason primario de prostatectomía no es el patrón de Gleason más alto
Muestra 1 (A1) = patrón de Gleason primario Seleccione y marque el foco más grande (área transversal más grande) del tejido con patrón de Gleason primario. Área de cáncer invasivo $\geq 5,0$ mm.	Muestra 1 (B1) = patrón de Gleason más alto Seleccione el tejido con patrón de Gleason más alto de un área espacialmente distinta de la muestra B2, si es posible. Área de cáncer invasivo de al menos 5,0 mm si selecciona el patrón secundario, al menos 2,2 mm si selecciona el patrón de Gleason 5.
Muestra 2 (A2) = patrón de Gleason secundario Seleccione y marque tejido de patrón de Gleason secundario de un área espacialmente distinta del espécimen A1. Área de cáncer invasivo $\geq 5,0$ mm.	Muestra 2 (B2) = patrón de Gleason primario Seleccione el foco más grande (área transversal más grande) del tejido con patrón de Gleason primario. Área de cáncer invasivo $\geq 5,0$ mm.

También se evaluó el tejido de apariencia histológicamente normal (NAT) adyacente al espécimen tumoral (también denominado en estos Ejemplos como "tejido no tumoral"). Se recogió tejido adyacente a 3 mm del tumor hasta 3 mm a partir del borde del bloque FPET. NAT se muestreó preferentemente junto al patrón de Gleason primario. En los casos en los que no había suficiente NAT adyacente al patrón de Gleason primario, se tomaron muestras de NAT junto al patrón de Gleason secundario o más alto (A2 o B1) según el método establecido en la Tabla 2. Se prepararon seis (6) secciones de 10 μ m con H&E inicial a 5 μ m y portaobjetos sin teñir final a 5 μ m a partir de cada bloque de tumor embebido en parafina (FPET) fijado incluido en el estudio. Todos los casos se revisaron histológicamente y se microdisecionaron manualmente para producir dos muestras tumorales enriquecidas y, cuando fue posible, una muestra de tejido normal adyacente a la muestra tumoral.

Método de Ensayo

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

Las muestras se cuantificaron mediante el uso del ensayo RiboGreen y se analizó un subconjunto para determinar la presencia de contaminación por ADN genómico. Las muestras se tomaron en transcripción inversa (RT) y reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (qPCR). Todos los análisis se realizaron sobre niveles de expresión génica normalizados por referencia mediante el uso del promedio de los valores de punto de cruce (CP) de pozo replicado para los 6 genes de referencia (AAMP, ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1, PGK1).

Análisis Estadístico y Resultados

Los análisis estadísticos primarios involucraron a 111 pacientes con recurrencia clínica y 330 pacientes sin recurrencia clínica después de la prostatectomía radical por cáncer de próstata en estadio temprano, estratificados por estadio T (T1, T2), año de cohorte (<1993 , ≥ 1993) y puntuación de prostatectomía de Gleason (bajo/intermedio, alto). Las categorías de puntuación de Gleason se definen de la siguiente manera: baja (puntuación de Gleason ≤ 6), intermedia (puntuación de Gleason = 7) y alta (puntuación de Gleason ≥ 8). Un paciente se incluyó en un análisis específico si al menos una muestra de ese paciente era evaluable. A menos que se indique de cualquier otra manera, todas las pruebas de hipótesis se informaron mediante el uso de valores de p de dos colas. El método de Storey se aplicó al conjunto resultante de valores de p para controlar la tasa de descubrimiento falso (FDR) al 20 %. J. Storey, R. Tibshirani, Estimating the Positive False Discovery Rate Under Dependence, with Applications to DNA Microarrays, Dept. of Statistics, Stanford Univ. (2001).

El análisis de la expresión génica y el intervalo libre de recurrencia se basó en modelos univariados de riesgos proporcionales de Cox (PH) mediante el uso de estimadores ponderados de probabilidad seudoparcial máxima para cada gen evaluable en la lista de genes (727 genes de prueba y 5 genes de referencia). Los valores de p se generaron mediante el uso de pruebas de Wald de la hipótesis nula de que la razón de riesgo (HR) es uno. Se informaron tanto los valores p no ajustados como el valor q (FDR más pequeño en el que se rechaza la prueba de hipótesis en cuestión). Los valores de p no ajustados $<0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Dado

que se seleccionaron dos muestras de tumor para cada paciente, este análisis se realizó mediante el uso de las 2 muestras de cada paciente de la siguiente manera: (1) análisis mediante el uso de la muestra con patrón de Gleason primario de cada paciente (Muestras A1 y B2 como se describe en la Tabla 2); (2) análisis mediante el uso de la muestra con el patrón de Gleason más alto de cada paciente (muestras A1 y B1 como se describe en la Tabla 2).

El análisis de la expresión génica y del patrón de Gleason (3, 4, 5) se basó en modelos de regresión logística ordinal univariada mediante el uso de estimadores ponderados de probabilidad seudoparcial para cada gen en la lista de genes (727 genes de prueba y 5 genes de referencia). Los valores p se generaron mediante el uso de una prueba de Wald de la hipótesis nula de que la razón de probabilidades (OR) es uno. Se informaron tanto los valores de p no ajustados como el valor q (FDR más pequeño en el que se rechaza la prueba de hipótesis en cuestión). Los valores de p no ajustados $<0,05$ se consideraron estadísticamente significativos. Dado que se seleccionaron dos muestras de tumor para cada paciente, este análisis se realizó mediante el uso de las 2 muestras de cada paciente de la siguiente manera: (1) análisis mediante el uso de la muestra con patrón de Gleason primario de cada paciente (muestras A1 y B2 como se describe en la Tabla 2); (2) análisis mediante el uso de la muestra con el patrón de Gleason más alto de cada paciente (muestras A1 y B1 como se describe en la Tabla 2).

Se determinó si existe una relación significativa entre cRFI y la variables demográficas, clínicas y patológicas seleccionadas, incluida la edad, la raza, el estadio clínico del tumor, el estadio patológico del tumor, la ubicación de muestras tumorales seleccionadas dentro de la próstata (zona periférica versus zona de transición), PSA en el momento de la cirugía, puntuación global de Gleason a partir de la prostatectomía radical, año de la cirugía y patrón de Gleason de la muestra. Por separado para cada variable demográfica o clínica, se modeló la relación entre la covariable clínica y el cRFI mediante el uso de la regresión univariada PH de Cox mediante el uso de estimadores ponderados de probabilidad seudoparcial y se generó un valor de p mediante el uso de la prueba de Wald de la hipótesis nula de que la razón de riesgos (HR) es uno. Las covariables con valores de p no ajustados $<0,2$ pueden haberse incluido en los análisis ajustados por covariables.

Se determinó si había una relación significativa entre cada uno de los genes individuales relacionados con el cáncer y cRFI después de controlar las covariables clínicas y demográficas importantes. Por separado para cada gen, se modeló la relación entre la expresión génica y la cRFI mediante el uso de la regresión multivariada PH de Cox mediante el uso de estimadores ponderados de probabilidad pseudoparcial, que incluyen importantes variables demográficas y clínicas como covariables. La contribución independiente de la expresión génica a la predicción de cRFI se probó por generación de un valor p a partir de una prueba de Wald mediante el uso de un modelo que incluía covariables clínicas para cada nódulo (muestras como se define en la Tabla 2). Los valores de p no ajustados $<0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Las tablas 3A y 3B proporcionan genes significativamente asociados ($p<0,05$), positiva o negativamente, con el patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario y/o el más alto. La expresión aumentada de genes en la Tabla 3A se asocia positivamente con una puntuación de Gleason más alta, mientras que la expresión aumentada de genes en la Tabla 3B se asocia negativamente con una puntuación de Gleason más alta.

Tabla 3A

El gen se asoció significativamente ($p<0,05$) con el patrón de Gleason para todas las muestras en el patrón de Gleason primario o la relación de probabilidades (OR) del patrón de Gleason más alto $> 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con una puntuación de Gleason más alta)				
Tabla 3A	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	OR	valor de p	OR	valor de p
ALCAM	1,73	$<0,001$	1,36	0,009
ANLN	1,35	0,027		
APOC I	1,47	0,005	1,61	$<0,001$
APOE	1,87	$<0,001$	2,15	$<0,001$
ASAP2	1,53	0,005		
ASPN	2,62	$<0,001$	2,13	$<0,001$
ATP5E	1,35	0,035		
AURKA	1,44	0,010		
AURKB	1,59	$<0,001$	1,56	$<0,001$
BAX	1,43	0,006		
BGN	2,58	$<0,001$	2,82	$<0,001$
BIRC5	1,45	0,003	1,79	$<0,001$
BMP6	2,37	$<0,001$	1,68	$<0,001$
BMPR1B	1,58	0,002		
BRCA2			1,45	0,013
BUB1	1,73	$<0,001$	1,57	$<0,001$
CACNA1D	1,31	0,045	1,31	0,033

Tabla 3A (Continuación 1)

El gen se asoció significativamente ($p < 0,05$) con el patrón de Gleason para todas las muestras en el patrón de Gleason primario o la relación de probabilidades (OR) del patrón de Gleason más alto $> 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con una puntuación de Gleason más alta)				
Tabla 3A	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	OR	valor de p	OR	valor de p
CADPS			1,30	0,023
CCNB1	1,43	0,023		
CCNE2	1,52	0,003	1,32	0,035
CD276	2,20	$< 0,001$	1,83	$< 0,001$
CD68			1,36	0,022
CDC20	1,69	$< 0,001$	1,95	$< 0,001$
CDC6	1,38	0,024	1,46	$< 0,001$
CDH11			1,30	0,029
CDKN2B	1,55	0,001	1,33	0,023
CDKN2C	1,62	$< 0,001$	1,52	$< 0,001$
CDKN3	1,39	0,010	1,50	0,002
CENPF	1,96	$< 0,001$	1,71	$< 0,001$
CHRA1			1,34	0,022
CLDN3			1,37	0,029
COL1A1	2,23	$< 0,001$	2,22	$< 0,001$
COL1A2			1,42	0,005
COL3A1	1,90	$< 0,001$	2,13	$< 0,001$
COL8A1	1,88	$< 0,001$	2,35	$< 0,001$
CRISP3	1,33	0,040	1,26	0,050
CTHRC1	2,01	$< 0,001$	1,61	$< 0,001$
CTNND2	1,48	0,007	1,37	0,011
DAPK1	1,44	0,014		
DIAPH1	1,34	0,032	1,79	$< 0,001$
DIO2			1,56	0,001
DLL4	1,38	0,026	1,53	$< 0,001$
ECE1	1,54	0,012	1,40	0,012
ENY2	1,35	0,046	1,35	0,012
EZH2	1,39	0,040		
F2R	2,37	$< 0,001$	2,60	$< 0,001$
FAM49B	1,57	0,002	1,33	0,025
FAP	2,36	$< 0,001$	1,89	$< 0,001$
FCGR3A	2,10	$< 0,001$	1,83	$< 0,001$
GNPTAB	1,78	$< 0,001$	1,54	$< 0,001$
GSK3B			1,39	0,018
HRAS	1,62	0,003		
HSD17B4	2,91	$< 0,001$	1,57	$< 0,001$
HSPA8	1,48	0,012	1,34	0,023
IFI30	1,64	$< 0,001$	1,45	0,013
IGFBP3			1,29	0,037
IL11	1,52	0,001	1,31	0,036
INHBA	2,55	$< 0,001$	2,30	$< 0,001$
ITGA4			1,35	0,028
JAG1	1,68	$< 0,001$	1,40	0,005
KCNN2	1,50	0,004		
KCTD12			1,38	0,012
KHDRBS3	1,85	$< 0,001$	1,72	$< 0,001$
KIF4A	1,50	0,010	1,50	$< 0,001$
KLK14	1,49	0,001	1,35	$< 0,001$
KPNA2	1,68	0,004	1,65	0,001
KRT2			1,33	0,022
KRT75			1,27	0,028
LAMC1	1,44	0,029		
LAPTM5	1,36	0,025	1,31	0,042
LTBP2	1,42	0,023	1,66	$< 0,001$
MANF			1,34	0,019
MAOA	1,55	0,003	1,50	$< 0,001$

Tabla 3A (Continuación 2)

El gen se asoció significativamente ($p < 0,05$) con el patrón de Gleason para todas las muestras en el patrón de Gleason primario o la relación de probabilidades (OR) del patrón de Gleason más alto > 1,0 (la expresión aumentada se asocia positivamente con una puntuación de Gleason más alta)				
Tabla 3A	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	OR	valor de p	OR	valor de p
MELK	1,64	<,001	1,64	<,001
MMP11	2,33	<,001	1,66	<,001
MYBL2	1,41	0,007	1,54	<,001
MYO6			1,32	0,017
NETO2			1,36	0,018
NOX4	1,84	<,001	1,73	<,001
NPM1	1,68	0,001		
NRIP3			1,36	0,009
NRP1	1,80	0,001	1,36	0,019
OSM	1,33	0,046		
PATE1	1,38	0,032		
PECAM1	1,38	0,021	1,31	0,035
PGD	1,56	0,010		
PLK1	1,51	0,004	1,49	0,002
PLOD2			1,29	0,027
POSTN	1,70	0,047	1,55	0,006
PPP3CA	1,38	0,037	1,37	0,006
PTK6	1,45	0,007	1,53	<,001
PTTG1			1,51	<,001
RAB31			1,31	0,030
RAD21	2,05	<,001	1,38	0,020
RAD51	1,46	0,002	1,26	0,035
RAF1	1,46	0,017		
RALBP1	1,37	0,043		
RHOC			1,33	0,021
ROBO2	1,52	0,003	1,41	0,006
RRM2	1,77	<,001	1,50	<,001
SAT1	1,67	0,002	1,61	<,001
SDC1	1,66	0,001	1,46	0,014
SEC14L1	1,53	0,003	1,62	<,001
SESN3	1,76	<,001	1,45	<,001
SFRP4	2,69	<,001	2,03	<,001
SHMT2	1,69	0,007	1,45	0,003
SKIL			1,46	0,005
SOX4	1,42	0,016	1,27	0,031
SPARC	1,40	0,024	1,55	<,001
SPINK 1			1,29	0,002
SPP1	1,51	0,002	1,80	<,001
TFDP1	1,48	0,014		
THBS2	1,87	<,001	1,65	<,001
THY1	1,58	0,003	1,64	<,001
TK1	1,79	<,001	1,42	0,001
TOP2A	2,30	<,001	2,01	<,001
TPD52	1,95	<,001	1,30	0,037
TPX2	2,12	<,001	1,86	<,001
TYMP	1,36	0,020		
TYMS	1,39	0,012	1,31	0,036
UBE2C	1,66	<,001	1,65	<,001
UBE2T	1,59	<,001	1,33	0,017
UGDH			1,28	0,049
UGT2B 15	1,46	0,001	1,2 5	0,045
UHRF1	1,95	<,001	1,62	<,001
VDR	1,43	0,010	1,39	0,018
WNT5A	1,54	0,001	1,44	0,013

Tabla 3B.

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

Tabla 3B. (Continuación 1)

El gen se asoció significativamente ($p < 0,05$) con el patrón de Gleason para todas las muestras en el patrón de Gleason primario o la razón de probabilidades (OR) del patrón de Gleason más alto $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia negativamente con una puntuación de Gleason más alta)				
Tabla 3B	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo oficial	OR	valor de p	OR	valor de p
EGR3	0,72	0,026	0,71	0,025
EIF5			0,76	0,025
ELK4	0,58	0,001	0,70	0,008
ENPP2	0,66	0,002	0,70	0,005
EPHA3	0,65	0,006		
EPHB2	0,60	$< 0,001$	0,78	0,023
EPHB4	0,75	0,046	0,73	0,006
ERBB3	0,76	0,040	0,75	0,013
ERBB4			0,74	0,023
ERCC1	0,63	$< 0,001$	0,77	0,016
FAAH	0,67	0,003	0,71	0,010
FAM107A	0,35	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
FAM13C	0,37	$< 0,001$	0,48	$< 0,001$
FAS	0,73	0,019	0,72	0,008
FGF10	0,53	$< 0,001$	0,58	$< 0,001$
FGF7	0,52	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
FGFR2	0,60	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
FKBP5	0,70	0,039	0,68	0,003
FLNA	0,39	$< 0,001$	0,56	$< 0,001$
FLNC	0,33	$< 0,001$	0,52	$< 0,001$
FOS	0,58	$< 0,001$	0,66	0,005
FOXO1	0,57	$< 0,001$	0,67	$< 0,001$
FOXQ1			0,74	0,023
GADD45B	0,62	0,002	0,71	0,010
GHR	0,62	0,002	0,72	0,009
GNRH1	0,74	0,049	0,75	0,026
GPM6B	0,48	$< 0,001$	0,68	$< 0,001$
GPS1			0,68	0,003
GSN	0,46	$< 0,001$	0,77	0,027
GSTM1	0,44	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
GSTM2	0,29	$< 0,001$	0,49	$< 0,001$
HGD			0,77	0,020
HIRIP3	0,75	0,034		
HK1	0,48	$< 0,001$	0,66	0,001
HLF	0,42	$< 0,001$	0,55	$< 0,001$
HNF1B	0,67	0,006	0,74	0,010
HPS1	0,66	0,001	0,65	$< 0,001$
HSP90AB 1	0,75	0,042		
HSPA5	0,70	0,011		
HSPB2	0,52	$< 0,001$	0,70	0,004
IGF1	0,35	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
IGF2	0,48	$< 0,001$	0,70	0,005
IGFBP2	0,61	$< 0,001$	0,77	0,044
IGFBP5	0,63	$< 0,001$		
IGFBP6	0,45	$< 0,001$	0,64	$< 0,001$
IL6ST	0,55	0,004	0,63	$< 0,001$
ILK	0,40	$< 0,001$	0,57	$< 0,001$
ING5	0,56	$< 0,001$	0,78	0,033
ITGA1	0,56	0,004	0,61	$< 0,001$
ITGA3			0,78	0,035
ITGA5	0,71	0,019	0,75	0,017
ITGA7	0,37	$< 0,001$	0,52	$< 0,001$
ITGB3	0,63	0,003	0,70	0,005
ITPR1	0,46	$< 0,001$	0,64	$< 0,001$

Tabla 3B. (Continuación 2)

El gen se asoció significativamente ($p < 0,05$) con el patrón de Gleason para todas las muestras en el patrón de Gleason primario o la razón de probabilidades (OR) del patrón de Gleason más alto $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia negativamente con una puntuación de Gleason más alta)				
Tabla 3B	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo oficial	OR	valor de p	OR	valor de p
ITPR3	0,70	0,013		
ITSN1	0,62	0,001		
JUN	0,48	$< 0,001$	0,60	$< 0,001$
JUNB	0,72	0,025		
KIT	0,51	$< 0,001$	0,68	0,007
KLC1	0,58	$< 0,001$		
KLK1	0,69	0,028	0,66	0,003
KLK2	0,60	$< 0,001$		
KLK3	0,63	$< 0,001$	0,69	0,012
KRT15	0,56	$< 0,001$	0,60	$< 0,001$
KRT18	0,74	0,034		
KRT5	0,64	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
LAMA4	0,47	$< 0,001$	0,73	0,010
LAMB3	0,73	0,018	0,69	0,003
LGALS3	0,59	0,003	0,54	$< 0,001$
LIG3	0,75	0,044		
MAP3K7	0,66	0,003	0,79	0,031
MCM3	0,73	0,013	0,80	0,034
MGMT	0,61	0,001	0,71	0,007
MGST1			0,75	0,017
MLXIP	0,70	0,013		
MMP2	0,57	$< 0,001$	0,72	0,010
MMP7	0,69	0,009		
MPPED2	0,70	0,009	0,59	$< 0,001$
MSH6	0,78	0,046		
MTA1	0,69	0,007		
MTSS1	0,55	$< 0,001$	0,54	$< 0,001$
MYBPC1	0,45	$< 0,001$	0,45	$< 0,001$
NCAM1	0,51	$< 0,001$	0,65	$< 0,001$
NCAPD3	0,4	$< 0,001$	0,53	$< 0,001$
NCOR2	0,68	0,002		
NDUFS5	0,66	0,001	0,70	0,013
NEXN	0,48	$< 0,001$	0,62	$< 0,001$
NFAT5	0,55	$< 0,001$	0,67	0,001
NFKBIA			0,79	0,048
NRG1	0,58	0,001	0,62	0,001
OLFML3	0,42	$< 0,001$	0,58	$< 0,001$
OMD	0,67	0,004	0,71	0,004
OR51E2	0,65	$< 0,001$	0,76	0,007
PAGE4	0,27	$< 0,001$	0,46	$< 0,001$
PCA3	0,68	0,004		
PCDHGB7	0,70	0,025	0,65	$< 0,001$
PGF	0,62	0,001		
PGR	0,63	0,028		
PHTF2	0,69	0,033		
PLP2	0,54	$< 0,001$	0,71	0,003
PPAP2B	0,41	$< 0,001$	0,54	$< 0,001$
PPP1R12A	0,48	$< 0,001$	0,60	$< 0,001$
PRIMA1	0,62	0,003	0,65	$< 0,001$
PRKAR1B	0,70	0,009		
PRKAR2B			0,79	0,038
PRKCA	0,37	$< 0,001$	0,55	$< 0,001$
PRKCB	0,47	$< 0,001$	0,56	$< 0,001$
PTCH1	0,70	0,021		
PTEN	0,66	0,010	0,64	$< 0,001$
PTGER3			0,76	0,015

Tabla 3B. (Continuación 3)

El gen se asoció significativamente ($p < 0,05$) con el patrón de Gleason para todas las muestras en el patrón de Gleason primario o la razón de probabilidades (OR) del patrón de Gleason más alto < 1,0 (la expresión aumentada se asocia negativamente con una puntuación de Gleason más alta)				
Tabla 3B	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo oficial	OR	valor de p	OR	valor de p
PTGS2	0,70	0,013	0,68	0,005
PTH1R	0,48	<,001		
PTK2B	0,67	0,014	0,69	0,002
PYCARD	0,72	0,023		
RAB27A			0,76	0,017
RAGE	0,77	0,040	0,57	<,001
RARB	0,66	0,002	0,69	0,002
RECK	0,65	<,001		
RHOA	0,73	0,043		
RHOB	0,61	0,005	0,62	<,001
RND3	0,63	0,006	0,66	<,001
SDHC			0,69	0,002
SEC23A	0,61	<,001	0,74	0,010
SEMA3A	0,49	<,001	0,55	<,001
SERPINA3	0,70	0,034	0,75	0,020
SH3RF2	0,33	<,001	0,42	<,001
SLC22A3	0,23	<,001	0,37	<,001
SMAD4	0,33	<,001	0,39	<,001
SMARCC2	0,62	0,003	0,74	0,008
SMO	0,53	<,001	0,73	0,009
SORBS 1	0,40	<,001	0,55	<,001
SPARCL1	0,42	<,001	0,63	<,001
SRD5A2	0,28	<,001	0,37	<,001
ST5	0,52	<,001	0,63	<,001
STAT5A	0,60	<,001	0,75	0,020
STAT5B	0,54	<,001	0,65	<,001
STS			0,78	0,035
SUMO1	0,75	0,017	0,71	0,002
SVIL	0,45	<,001	0,62	<,001
TARP	0,72	0,017		
TGFB111	0,37	<,001	0,53	<,001
TGFB2	0,61	0,025	0,59	<,001
TGFB3	0,46	<,001	0,60	<,001
TIMP2	0,62	0,001		
TIMP3	0,55	<,001	0,76	0,019
TMPRSS2	0,71	0,014		
TNF	0,65	0,010		
TNFRSF10A	0,71	0,014	0,74	0,010
TNFRSF10B	0,74	0,030	0,73	0,016
TNFSF10			0,69	0,004
TP53			0,73	0,011
TP63	0,62	<,001	0,68	0,003
TPM1	0,43	<,001	0,47	<,001
TPM2	0,30	<,001	0,47	<,001
TPP2	0,58	<,001	0,69	0,001
TRA2A	0,71	0,006		
TRAF3IP2	0,50	<,001	0,63	<,001
TRO	0,40	<,001	0,59	<,001
TRPC6	0,73	0,030		
TRPV6			0,80	0,047
VCL	0,44	<,001	0,55	<,001
VEGFB	0,73	0,029		
VIM	0,72	0,013		
VTI1B	0,78	0,046		
WDR19	0,65	<,001		

Tabla 3B. (Continuación 4)

El gen se asoció significativamente ($p < 0,05$) con el patrón de Gleason para todas las muestras en el patrón de Gleason primario o la razón de probabilidades (OR) del patrón de Gleason más alto $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia negativamente con una puntuación de Gleason más alta)				
Tabla 3B	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo oficial	OR	valor de p	OR	valor de p
WFDC1	0,50	$< 0,001$	0,72	0,010
YY1	0,75	0,045		
ZFHX3	0,52	$< 0,001$	0,54	$< 0,001$
ZFP36	0,65	0,004	0,69	0,012
ZNF827	0,59	$< 0,001$	0,69	0,004

Para identificar los genes asociados con la recurrencia (cRFI, bRFI) en el patrón de Gleason primario y en el más alto, cada uno de los 727 genes se analizó en modelos univariados mediante el uso de muestras A1 y B2 (ver la Tabla 2, arriba). Las tablas 4A y 4B proporcionan genes que se asociaron, positiva o negativamente, con cRFI y/o bRFI en el patrón de Gleason primario y/o en el más alto. El aumento de la expresión de los genes de la Tabla 4A se asocia negativamente con un buen pronóstico, mientras que el aumento de la expresión de los genes de la Tabla 4B se asocia positivamente con un buen pronóstico.

Tabla 4A.

Genes de patrón de Gleason significativo o más alto ($p < 0,05$) con riesgo asociado con cRFI o relación (HR) con buen bRFI en pronóstico $> 1,0$ en el patrón primario (aumento de la expresión de Gleason es patrón negativamente)								
Tabla 4A	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
AKR1C3	1,304	0,022	1,312	0,013				
ANLN	1,379	0,002	1,579	$< 0,001$	1,465	$< 0,001$	1,623	$< 0,001$
AQP2	1,184	0,027	1,276	$< 0,001$				
ASAP2			1,442	0,006				
ASPN	2,272	$< 0,001$	2,106	$< 0,001$	1,861	$< 0,001$	1,895	$< 0,001$
ATP5E	1,414	0,013	1,538	$< 0,001$				
BAG5			1,263	0,044				
BAX			1,332	0,026	1,327	0,012	1,438	0,002
BGN	1,947	$< 0,001$	2,061	$< 0,001$	1,339	0,017		
BIRC5	1,497	$< 0,001$	1,567	$< 0,001$	1,478	$< 0,001$	1,575	$< 0,001$
BMP6	1,705	$< 0,001$	2,016	$< 0,001$	1,418	0,004	1,541	$< 0,001$
BMPR1B	1,401	0,013			1,325	0,016		
BRCA2							1,259	0,007
BUB1	1,411	$< 0,001$	1,435	$< 0,001$	1,352	$< 0,001$	1,242	0,002
CADPS					1,387	0,009	1,294	0,027
CCNB1					1,296	0,016	1,376	0,002
CCNE2	1,468	$< 0,001$	1,649	$< 0,001$	1,729	$< 0,001$	1,563	$< 0,001$
CD276	1,678	$< 0,001$	1,832	$< 0,001$	1,581	$< 0,001$	1,385	0,002
CDC20	1,547	$< 0,001$	1,671	$< 0,001$	1,446	$< 0,001$	1,540	$< 0,001$
CDC6	1,400	0,003	1,290	0,030	1,403	0,002	1,276	0,019
CDH7	1,403	0,003	1,413	0,002				
CDKN2B	1,569	$< 0,001$	1,752	$< 0,001$	1,333	0,017	1,347	0,006
CDKN2C	1,612	$< 0,001$	1,780	$< 0,001$	1,323	0,005	1,335	0,004
CDKN3	1,384	$< 0,001$	1,255	0,024	1,285	0,003	1,216	0,028
CENPF	1,578	$< 0,001$	1,692	$< 0,001$	1,740	$< 0,001$	1,705	$< 0,001$
CKS2	1,390	0,007	1,418	0,005	1,291	0,018		
CLTC			1,368	0,045				
COL1A1	1,873	$< 0,001$	2,103	$< 0,001$	1,491	$< 0,001$	1,472	$< 0,001$
COL1A2			1,462	0,001				
COL3A1	1,827	$< 0,001$	2,005	$< 0,001$	1,302	0,012	1,298	0,018
COL4A1	1,490	0,002	1,613	$< 0,001$				
COL8A1	1,692	$< 0,001$	1,926	$< 0,001$	1,307	0,013	1,317	0,010
CRISP3	1,425	0,001	1,467	$< 0,001$	1,242	0,045		
CTHRC1	1,505	0,002	2,025	$< 0,001$	1,425	0,003	1,369	0,005
CTNND2					1,412	0,003		

Tabla 4A. (Continuación 1)

Genes de patrón de Gleason significativo o más alto ($p < 0,05$) con riesgo asociado con cRFI o relación (HR) con buen bRFI en pronóstico $> 1,0$ en el patrón primario (aumento de la expresión de Gleason es patrón negativamente)								
Tabla 4A	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
CXCR4	1,312	0,023	1,355	0,008				
DDIT4	1,543	<,001	1,763	<,001				
DYNLL1	1,290	0,039					1,201	0,004
EIF3H					1,428	0,012		
ENY2	1,361	0,014			1,392	0,008	1,371	0,001
EZH2			1,311	0,010				
F2R	1,773	<,001	1,695	<,001	1,495	<,001	1,277	0,018
FADD			1,292	0,018				
FAM171B			1,285	0,036				
FAP	1,455	0,004	1,560	0,001	1,298	0,022	1,274	0,038
FASN	1,263	0,035						
FCGR3A			1,654	<,001	1,253	0,033	1,350	0,007
FGF5	1,219	0,030						
GNPTAB	1,388	0,007	1,503	0,003	1,355	0,005	1,434	0,002
GPR68			1,361	0,008				
GREM1	1,470	0,003	1,716	<,001	1,421	0,003	1,316	0,017
HDAC1					1,290	0,025		
HDAC9			1,395	0,012				
HRAS	1,424	0,006	1,447	0,020				
HSD17B4	1,342	0,019	1,282	0,026	1,569	<,001	1,390	0,002
HSPA8	1,290	0,034						
IGFBP3	1,333	0,022	1,442	0,003	1,253	0,040	1,323	0,005
INHBA	2,368	<,001	2,765	<,001	1,466	0,002	1,671	<,001
JAG1	1,359	0,006	1,367	0,005	1,259	0,024		
KCNN2	1,361	0,011	1,413	0,005	1,312	0,017	1,281	0,030
KHDRBS3	1,387	0,006	1,601	<,001	1,573	<,001	1,353	0,006
KIAA0196							1,249	0,037
KIF4A	1,212	0,016			1,149	0,040	1,278	0,003
KLK14	1,167	0,023					1,180	0,007
KPNA2			1,425	0,009	1,353	0,005	1,305	0,019
KRT75							1,164	0,028
LAMA3					1,327	0,011		
LAMB1			1,347	0,019				
LAMC1	1,555	0,001	1,310	0,030			1,349	0,014
LIMS1							1,275	0,022
LOX					1,358	0,003	1,410	<,001
LTBP2	1,396	0,009	1,656	<,001	1,278	0,022		
LUM			1,315	0,021				
MANF					1,660	<,001	1,323	0,011
MCM2					1,345	0,011	1,387	0,014
MCM6	1,307	0,023	1,352	0,008			1,244	0,039
MELK	1,293	0,014	1,401	<,001	1,501	<,001	1,256	0,012
MMP11	1,680	<,001	1,474	<,001	1,489	<,001	1,257	0,030
MRPL13							1,260	0,025
MSH2			1,295	0,027				
MYBL2	1,664	<,001	1,670	<,001	1,399	<,001	1,431	<,001
MYO6			1,301	0,033				
NETO2	1,412	0,004	1,302	0,027	1,298	0,009		
NFKB1					1,236	0,050		
NOX4	1,492	<,001	1,507	0,001	1,555	<,001	1,262	0,019
NPM1					1,287	0,036		
NRIP3			1,219	0,031			1,218	0,018
NRP1			1,482	0,002			1,245	0,041
OLFML2B			1,362	0,015				

Tabla 4A. (Continuación 2)

Genes de patrón de Gleason significativo o más alto ($p < 0,05$) con riesgo asociado con cRFI o relación (HR) con buen bRFI en pronóstico $> 1,0$ en el patrón primario (aumento de la expresión de Gleason es patrón negativamente								
Tabla 4A	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
OR51E1					1,531	<,001	1,488	0,003
PAK6			1,269	0,033				
PATE1	1,308	<,001	1,332	<,001	1,164	0,044		
PCNA							1,278	0,020
PEX10	1,436	0,005	1,393	0,009				
PGD	1,298	0,048			1,579	<,001		
PGK1			1,274	0,023			1,262	0,009
PLA2G7					1,315	0,011	1,346	0,005
PLAU					1,319	0,010		
PLK1	1,309	0,021	1,563	<,001	1,410	0,002	1,372	0,003
PLOD2			1,284	0,019	1,272	0,014	1,332	0,005
POSTN	1,599	<,001	1,514	0,002	1,391	0,005		
PPP3CA					1,402	0,007	1,316	0,018
PSMD13	1,278	0,040	1,297	0,033	1,279	0,017	1,373	0,004
PTK6	1,640	<,001	1,932	<,001	1,369	0,001	1,406	<,001
PTTG1	1,409	<,001	1,510	<,001	1,347	0,001	1,558	<,001
RAD21	1,315	0,035	1,402	0,004	1,589	<,001	1,439	<,001
RAF1					1,503	0,002		
RALA	1,521	0,004	1,403	0,007	1,563	<,001	1,229	0,040
RALBP1					1,277	0,033		
RGS7	1,154	0,015	1,266	0,010				
RRM1	1,570	0,001	1,602	<,001				
RRM2	1,368	<,001	1,289	0,004	1,396	<,001	1,230	0,015
SAT1	1,482	0,016	1,403	0,030				
SDC1					1,340	0,018	1,396	0,018
SEC14L1			1,260	0,048			1,360	0,002
SESN3	1,485	<,001	1,631	<,001	1,232	0,047	1,292	0,014
SFRP4	1,800	<,001	1,814	<,001	1,496	<,001	1,289	0,027
SHMT2	1,807	<,001	1,658	<,001	1,673	<,001	1,548	<,001
SKIL					1,327	0,008		
SLC25A21					1,398	0,001	1,285	0,018
SOX4					1,286	0,020	1,280	0,030
SPARC	1,539	<,001	1,842	<,001			1,269	0,026
SPP1			1,322	0,022				
SOLE			1,359	0,020	1,270	0,036		
STMN1	1,402	0,007	1,446	0,005	1,279	0,031		
SULF1			1,587	<,001				
TAF2							1,273	0,027
TFDP1			1,328	0,021	1,400	0,005	1,416	0,001
THBS2	1,812	<,001	1,960	<,001	1,320	0,012	1,256	0,038
THY1	1,362	0,020	1,662	<,001				
TK1			1,251	0,011	1,377	<,001	1,401	<,001
TOP2A	1,670	<,001	1,920	<,001	1,869	<,001	1,927	<,001
TPD52	1,324	0,011			1,366	0,002	1,351	0,005
TPX2	1,884	<,001	2,154	<,001	1,874	<,001	1,794	<,001
UAP1					1,244	0,044		
UBE2C	1,403	<,001	1,541	<,001	1,306	0,002	1,323	<,001
UBE2T	1,667	<,001	1,282	0,023	1,502	<,001	1,298	0,005
UGT2B15			1,295	0,001			1,275	0,002
UGT2B17							1,294	0,025
UHRF1	1,454	<,001	1,531	<,001	1,257	0,029		

Tabla 4A. (Continuación 3)

Genes de patrón de Gleason significativo o más alto ($p < 0,05$) con riesgo asociado con cRFI o relación (HR) con buen bRFI en pronóstico $> 1,0$ en el patrón primario (aumento de la expresión de Gleason es patrón negativamente)								
Tabla 4A	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
VCPIP1	1,390	0,009	1,414	0,004	1,294	0,021	1,283	0,021
WNT5A			1,274	0,038	1,298	0,020		
ZMYND8			1,277	0,048				
ZWINT	1,259	0,047						

Tabla 4B.

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 4B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
AAMP	0,564	$< 0,001$	0,571	$< 0,001$	0,764	0,037	0,786	0,034
ABCA5	0,755	$< 0,001$	0,695	$< 0,001$			0,800	0,006
ABCB1	0,777	0,026						
ABCG2	0,788	0,033	0,784	0,040	0,803	0,018	0,750	0,004
ABHD2			0,734	0,011				
ACE			0,782	0,048				
ACOX2	0,639	$< 0,001$	0,631	$< 0,001$	0,713	$< 0,001$	0,716	0,002
ADH5	0,625	$< 0,001$	0,637	$< 0,001$	0,753	0,026		
AKAP1	0,764	0,006	0,800	0,005	0,837	0,046		
AKR1C1	0,773	0,033			0,802	0,032		
AKT1			0,714	0,005				
AKT3	0,811	0,015	0,809	0,021				
ALDH1A2	0,606	$< 0,001$	0,498	$< 0,001$	0,613	$< 0,001$	0,624	$< 0,001$
AMPD3					0,793	0,024		
ANPEP	0,584	$< 0,001$	0,493	$< 0,001$				
ANXA2	0,753	0,013	0,781	0,036	0,762	0,008	0,795	0,032
APRT			0,758	0,026	0,780	0,044	0,746	0,008
ATXN1	0,673	0,001	0,776	0,029	0,809	0,031	0,812	0,043
AXIN2	0,674	$< 0,001$	0,571	$< 0,001$	0,776	0,005	0,757	0,005
AZGP1	0,585	$< 0,001$	0,652	$< 0,001$	0,664	$< 0,001$	0,746	$< 0,001$
BAD			0,765	0,023				
BCL2	0,788	0,033	0,778	0,036				
BDKRB1	0,728	0,039						
BIK			0,712	0,005				
BIN1	0,607	$< 0,001$	0,724	0,002	0,726	$< 0,001$	0,834	0,034
BTG3					0,847	0,034		
BTRC	0,688	0,001	0,713	0,003				
C7	0,589	$< 0,001$	0,639	$< 0,001$	0,629	$< 0,001$	0,691	$< 0,001$
CADM1	0,546	$< 0,001$	0,529	$< 0,001$	0,743	0,008	0,769	0,015
CASP1	0,769	0,014	0,799	0,028	0,799	0,010	0,815	0,018
CAV1	0,736	0,011	0,711	0,005	0,675	$< 0,001$	0,743	0,006
CAV2			0,636	0,010	0,648	0,012	0,685	0,012
CCL2	0,759	0,029	0,764	0,024				
CCNH	0,689	$< 0,001$	0,700	$< 0,001$				
CD164	0,664	$< 0,001$	0,651	$< 0,001$				
CD1A					0,687	0,004		
CD44	0,545	$< 0,001$	0,600	$< 0,001$	0,788	0,018	0,799	0,023
CD82	0,771	0,009	0,748	0,004				

Tabla 4B. (Continuación 1)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 4B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
CDC25B	0,755	0,006			0,817	0,025		
CDK14	0,845	0,043						
CDK2							0,819	0,032
CDK3	0,733	0,005			0,772	0,006	0,838	0,017
CDKN1A			0,766	0,041				
CDKN1C	0,662	$< 0,001$	0,712	0,002	0,693	$< 0,001$	0,761	0,009
CHN1	0,788	0,036						
COL6A1	0,608	$< 0,001$	0,767	0,013	0,706	$< 0,001$	0,775	0,007
CSF1	0,626	$< 0,001$	0,709	0,003				
CSK					0,837	0,029		
CSRP1	0,793	0,024	0,782	0,019				
CTNNB1	0,898	0,042			0,885	$< 0,001$		
CTSB	0,701	0,004	0,713	0,007	0,715	0,002	0,803	0,038
CTSK					0,815	0,042		
CXCL12	0,652	$< 0,001$	0,802	0,044	0,711	0,001		
CYP3A5	0,463	$< 0,001$	0,436	$< 0,001$	0,727	0,003		
CYR61	0,652	0,002	0,676	0,002				
DAP			0,761	0,026	0,775	0,025	0,802	0,048
DARC					0,725	0,005	0,792	0,032
DDR2					0,719	0,001	0,763	0,008
DES	0,619	$< 0,001$	0,737	0,005	0,638	$< 0,001$	0,793	0,017
DHRS9	0,642	0,003						
DHX9	0,888	$< 0,001$						
DLC1	0,710	0,007	0,715	0,009				
DLGAP1	0,613	$< 0,001$	0,551	$< 0,001$			0,779	0,049
DNM3	0,679	$< 0,001$			0,812	0,037		
DPP4	0,591	$< 0,001$	0,613	$< 0,001$	0,761	0,003		
DPT	0,613	$< 0,001$	0,576	$< 0,001$	0,647	$< 0,001$	0,677	$< 0,001$
DUSP1	0,662	0,001	0,665	0,001			0,785	0,024
DUSP6	0,713	0,005	0,668	0,002				
EDNRA	0,702	0,002	0,779	0,036				
EGF			0,738	0,028				
EGR1	0,569	$< 0,001$	0,577	$< 0,001$			0,782	0,022
EGR3	0,601	$< 0,001$	0,619	$< 0,001$			0,800	0,038
EIF2S3							0,756	0,015
EIF5	0,776	0,023	0,787	0,028				
ELK4	0,628	$< 0,001$	0,658	$< 0,001$				
EPHA2	0,720	0,011	0,663	0,004				
EPHA3	0,727	0,003			0,772	0,005		
ERBB2	0,786	0,019	0,738	0,003	0,815	0,041		
ERBB3	0,728	0,002	0,711	0,002	0,828	0,043	0,813	0,023
ERCC	0,771	0,023	0,725	0,007	0,806	0,049	0,704	0,002
EREG					0,754	0,016	0,777	0,034
ESR2			0,731	0,026				
FAAH	0,708	0,004	0,758	0,012	0,784	0,031	0,774	0,007
FAM107A	0,517	$< 0,001$	0,576	$< 0,001$	0,642	$< 0,001$	0,656	$< 0,001$
FAM13C	0,568	$< 0,001$	0,526	$< 0,001$	0,739	0,002	0,639	$< 0,001$
FAS	0,755	0,014						
FASLG			0,706	0,021				
FGF10	0,653	$< 0,001$			0,685	$< 0,001$	0,766	0,022
FGF17			0,746	0,023	0,781	0,015	0,805	0,028
FGF7	0,794	0,030			0,820	0,037	0,811	0,040
FGFR2	0,683	$< 0,001$	0,686	$< 0,001$	0,674	$< 0,001$	0,703	$< 0,001$

Tabla 4B. (Continuación 2)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) < 1,0 (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 4B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
FKBP5			0,676	0,001				
FLNA	0,653	<,001	0,741	0,010	0,682	<,001	0,771	0,016
FLNC	0,751	0,029	0,779	0,047	0,663	<,001	0,725	<,001
FLT1			0,799	0,044				
FOS	0,566	<,001	0,543	<,001			0,757	0,006
FOXO1					0,816	0,039	0,798	0,023
FOXQ1	0,753	0,017	0,757	0,024	0,804	0,018		
FYN	0,779	0,031						
GADD45B	0,590	<,001	0,619	<,001				
GDF15	0,759	0,019	0,794	0,048				
GHR	0,702	0,005	0,630	<,001	0,673	<,001	0,590	<,001
GNRH1					0,742	0,014		
GPM6B	0,653	<,001	0,633	<,001	0,696	<,001	0,768	0,007
GSN	0,570	<,001	0,697	0,001	0,697	<,001	0,758	0,005
GSTM1	0,612	<,001	0,588	<,001	0,718	<,001	0,801	0,020
GSTM2	0,540	<,001	0,630	<,001	0,602	<,001	0,706	<,001
HGD	0,796	0,020	0,736	0,002				
HIRIP3	0,753	0,011			0,824	0,050		
HK1	0,684	<,001	0,683	<,001	0,799	0,011	0,804	0,014
HLA-G			0,726	0,022				
HLF	0,555	<,001	0,582	<,001	0,703	<,001	0,702	<,001
HNF1B	0,690	<,001	0,585	<,001				
HPS1	0,744	0,003	0,784	0,020	0,836	0,047		
HSD3B2							0,733	0,016
HSP90AB1	0,801	0,036						
HSPA5			0,776	0,034				
HSPB1	0,813	0,020						
HSPB2	0,762	0,037			0,699	0,002	0,783	0,034
HSPG2					0,794	0,044		
ICAM1	0,743	0,024	0,768	0,040				
IER3	0,686	0,002	0,663	<,001				
IFIT1	0,649	<,001	0,761	0,026				
IGF1	0,634	<,001	0,537	<,001	0,696	<,001	0,688	<,001
IGF2					0,732	0,004		
IGFBP2	0,548	<,001	0,620	<,001				
IGFBP5	0,681	<,001						
IGFBP6	0,577	<,001			0,675	<,001		
IL1B	0,712	0,005	0,742	0,009				
IL6	0,763	0,028						
IL6R			0,791	0,039				
IL6ST	0,585	<,001	0,639	<,001	0,730	0,002	0,768	0,006
IL8	0,624	<,001	0,662	0,001				
ILK	0,712	0,009	0,728	0,012	0,790	0,047	0,790	0,042
ING5	0,625	<,001	0,658	<,001	0,728	0,002		
ITGA5	0,728	0,006	0,803	0,039				
ITGA6	0,779	0,007	0,775	0,006				
ITGA7	0,584	<,001	0,700	0,001	0,656	<,001	0,786	0,014
ITGAD			0,657	0,020				
ITGB4	0,718	0,007	0,689	<,001	0,818	0,041		
ITGB5			0,801	0,050				
ITPR1	0,707	0,001						
JUN	0,556	<,001	0,574	<,001			0,754	0,008
JUNB	0,730	0,017	0,715	0,010				

Tabla 4B. (Continuación 3)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 4B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
KIT	0,644	0,004	0,705	0,019	0,605	<,001	0,659	0,001
KLC1	0,692	0,003	0,774	0,024	0,747	0,008		
KLF6	0,770	0,032	0,776	0,039				
KLK1	0,646	<,001	0,652	0,001	0,784	0,037		
KLK10			0,716	0,006				
KLK2	0,647	<,001	0,628	<,001			0,786	0,009
KLK3	0,706	<,001	0,748	<,001			0,845	0,018
KRT1							0,734	0,024
KRT15	0,627	<,001	0,526	<,001	0,704	<,001	0,782	0,029
KRT18	0,624	<,001	0,617	<,001	0,738	0,005	0,760	0,005
KRT5	0,640	<,001	0,550	<,001	0,740	<,001	0,798	0,023
KRT8	0,716	0,006	0,744	0,008				
L1CAM	0,738	0,021	0,692	0,009			0,761	0,036
LAG3	0,741	0,013	0,729	0,011				
LAMA4	0,686	0,011			0,592	0,003		
LAMA5							0,786	0,025
LAMB3	0,661	<,001	0,617	<,001	0,734	<,001		
LGALS3	0,618	<,001	0,702	0,001	0,734	0,001	0,793	0,012
LIG3	0,705	0,008	0,615	<,001				
LRP1	0,786	0,050			0,795	0,023	0,770	0,009
MAP3K7					0,789	0,003		
MGMT	0,632	<,001	0,693	<,001				
MICA	0,781	0,014	0,653	<,001			0,833	0,043
MPPED2	0,655	<,001	0,597	<,001	0,719	<,001	0,759	0,006
MSH6					0,793	0,015		
MTSS1	0,613	<,001			0,746	0,008		
MVP	0,792	0,028	0,795	0,045	0,819	0,023		
MYBPC1	0,648	<,001	0,496	<,001	0,701	<,001	0,629	<,001
NCAM1					0,773	0,015		
NCAPD3	0,574	<,001	0,463	<,001	0,679	<,001	0,640	<,001
NEXN	0,701	0,002	0,791	0,035	0,725	0,002	0,781	0,016
NFAT5	0,515	<,001	0,586	<,001	0,785	0,017		
NFATC2	0,753	0,023						
NFKBIA	0,778	0,037						
NRG1	0,644	0,004	0,696	0,017	0,698	0,012		
OAZ1	0,777	0,034	0,775	0,022				
OLFML3	0,621	<,001	0,720	0,001	0,600	<,001	0,626	<,001
OMD	0,706	0,003						
OR51E2	0,820	0,037	0,798	0,027				
PAGE4	0,549	<,001	0,613	<,001	0,542	<,001	0,628	<,001
PCA3	0,684	<,001	0,635	<,001				
PCDHGB7	0,790	0,045			0,725	0,002	0,664	<,001
PGF	0,753	0,017						
PGR	0,740	0,021	0,728	0,018				
PIK3CG	0,803	0,024						
PLAUR	0,778	0,035						
PLG							0,728	0,028
PPAP2B	0,575	<,001	0,629	<,001	0,643	<,001	0,699	<,001
PPP1R12A	0,647	<,001	0,683	0,002	0,782	0,023	0,784	0,030
PRIMA1	0,626	<,001	0,658	<,001	0,703	0,002	0,724	0,003
PRKCA	0,642	<,001	0,799	0,029	0,677	0,001	0,776	0,006
PRKCB	0,675	0,001			0,648	<,001	0,747	0,006

Tabla 4B. (Continuación 4)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 4B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
PROM1	0,603	0,018			0,659	0,014	0,493	0,008
PTCH1	0,680	0,001			0,753	0,010	0,789	0,018
PTEN	0,732	0,002	0,747	0,005	0,744	$< 0,001$	0,765	0,002
PTGS2	0,596	$< 0,001$	0,610	$< 0,001$				
PTH1R	0,767	0,042			0,775	0,028	0,788	0,047
PTHLH	0,617	0,002	0,726	0,025	0,668	0,002	0,718	0,007
PTK2B	0,744	0,003	0,679	$< 0,001$	0,766	0,002	0,726	$< 0,001$
PTPN1	0,760	0,020	0,780	0,042				
PYCARD			0,748	0,012				
RAB27A			0,708	0,004				
RAB30	0,755	0,008						
RAGE			0,817	0,048				
RAP1B					0,818	0,050		
RARB	0,757	0,007	0,677	$< 0,001$	0,789	0,007	0,746	0,003
RASSF1	0,816	0,035						
RHOB	0,725	0,009	0,676	0,001			0,793	0,039
RLN1			0,742	0,033			0,762	0,040
RND3	0,636	$< 0,001$	0,647	$< 0,001$				
RNF114			0,749	0,011				
SDC2					0,721	0,004		
SDHC	0,725	0,003	0,727	0,006				
SEMA3A	0,757	0,024	0,721	0,010				
SERPINA3	0,716	0,008	0,660	0,001				
SERPINB5	0,747	0,031	0,616	0,002				
SH3RF2	0,577	$< 0,001$	0,458	$< 0,001$	0,702	$< 0,001$	0,640	$< 0,001$
SLC22A3	0,565	$< 0,001$	0,540	$< 0,001$	0,747	0,004	0,756	0,007
SMAD4	0,546	$< 0,001$	0,573	$< 0,001$	0,636	$< 0,001$	0,627	$< 0,001$
SMARCD1	0,718	$< 0,001$	0,775	0,017				
SMO	0,793	0,029	0,754	0,021			0,718	0,003
SOD1	0,757	0,049	0,707	0,006				
SORBS1	0,645	$< 0,001$	0,716	0,003	0,693	$< 0,001$	0,784	0,025
SPARCL1	0,821	0,028			0,829	0,014	0,781	0,030
SPDEF	0,778	$< 0,001$						
SPINT1	0,732	0,009	0,842	0,026				
SRC	0,647	$< 0,001$	0,632	$< 0,001$				
SRD5A1					0,813	0,040		
SRD5A2	0,489	$< 0,001$	0,533	$< 0,001$	0,544	$< 0,001$	0,611	$< 0,001$
ST5	0,713	0,002	0,783	0,011	0,725	$< 0,001$	0,827	0,025
STAT3	0,773	0,037	0,759	0,035				
STAT5A	0,695	$< 0,001$	0,719	0,002	0,806	0,020	0,783	0,008
STAT5B	0,633	$< 0,001$	0,655	$< 0,001$			0,814	0,028
SUMO1	0,790	0,015						
SVIL	0,659	$< 0,001$	0,713	0,002	0,711	0,002	0,779	0,010
TARP							0,800	0,040
TBP	0,761	0,010						
TFF3	0,734	0,010	0,659	$< 0,001$				
TGFB1I1	0,618	$< 0,001$	0,693	0,002	0,637	$< 0,001$	0,719	0,004
TGFB2	0,679	$< 0,001$	0,747	0,005	0,805	0,030		
TGFB3					0,791	0,037		
TGFBR2					0,778	0,035		
TIMP3					0,751	0,011		
TMPRSS2	0,745	0,003	0,708	$< 0,001$				
TNF			0,670	0,013			0,697	0,015

Tabla 4B. (Continuación 5)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 4B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
TNFRSF10A	0,780	0,018	0,752	0,006	0,817	0,032		
TNFRSF10B	0,576	$< 0,001$	0,655	$< 0,001$	0,766	0,004	0,778	0,002
TNFRSF18	0,648	0,016			0,759	0,034		
TNFSF10	0,653	$< 0,001$	0,667	0,004				
TP53			0,729	0,003				
TP63	0,759	0,016	0,636	$< 0,001$	0,698	$< 0,001$	0,712	0,001
TPM1	0,778	0,048	0,743	0,012	0,783	0,032	0,811	0,046
TPM2	0,578	$< 0,001$	0,634	$< 0,001$	0,611	$< 0,001$	0,710	0,001
TPP2			0,775	0,037				
TRAF3IP2	0,722	0,002	0,690	$< 0,001$	0,792	0,021	0,823	0,049
TRO	0,744	0,003	0,725	0,003	0,765	0,002	0,821	0,041
TUBB2A	0,639	$< 0,001$	0,625	$< 0,001$				
TYMP	0,786	0,039						
VCL	0,594	$< 0,001$	0,657	0,001	0,682	$< 0,001$		
VEGFA			0,762	0,024				
VEGFB	0,795	0,037						
VIM	0,739	0,009			0,791	0,021		
WDR19							0,776	0,015
WFDC1					0,746	$< 0,001$		
YY1	0,683	0,001			0,728	0,002		
ZFH3	0,684	$< 0,001$	0,661	$< 0,001$	0,801	0,010	0,762	0,001
ZFP36	0,605	$< 0,001$	0,579	$< 0,001$			0,815	0,043
ZNF827	0,624	$< 0,001$	0,730	0,007	0,738	0,004		

Las tablas 5A y 5B proporcionan genes que se asociaron significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, con la recurrencia (cRFI, bRFI) después de ajustar por grupo de riesgo AUA en el patrón de Gleason primario y/o más alto. La expresión aumentada de los genes en la Tabla 5A se asocia negativamente con un buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de los genes en la Tabla 5B se asocia positivamente con un buen pronóstico.

Tabla 5A

El gen se asoció significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste para el grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason principal o el patrón de Gleason más alto con relación de riesgos instantáneos (HR) $> 1,0$ (el aumento de la expresión asoció negativamente con un buen pronóstico)								
Tabla 5A		cRFI	cR	FI	bR	FI	bR	FI
	Primario	Patrón	El más alto	Patrón	Primario	Patrón	El más alto	Patrón
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
AKR1C3	1,315	0,018	1,283	0,024				
ALOX12							1,198	0,024
ANLN	1,406	$< 0,001$	1,519	$< 0,001$	1,485	$< 0,001$	1,632	$< 0,001$
AQP2	1,209	$< 0,001$	1,302	$< 0,001$				
ASAP2			1,582	$< 0,001$	1,333	0,011	1,307	0,019
ASPN	1,872	$< 0,001$	1,741	$< 0,001$	1,638	$< 0,001$	1,691	$< 0,001$
ATP5E	1,309	0,042	1,369	0,012				
BAG5			1,291	0,044				
BAX					1,298	0,025	1,420	0,004
BGN	1,746	$< 0,001$	1,755	$< 0,001$				
BIRC5	1,480	$< 0,001$	1,470	$< 0,001$	1,419	$< 0,001$	1,503	$< 0,001$
BMP6	1,536	$< 0,001$	1,815	$< 0,001$	1,294	0,033	1,429	0,001
BRCA2							1,184	0,037
BUB1	1,288	0,001	1,391	$< 0,001$	1,254	$< 0,001$	1,189	0,018
CACNA1D			1,313	0,029				
CADPS					1,358	0,007	1,267	0,022

Tabla 5A (Continuación 1)

El gen se asoció significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste para el grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason principal o el patrón de Gleason más alto con relación de riesgos instantáneos (HR)>1,0 (el aumento de la expresión asoció negativamente con un buen pronóstico)								
Tabla 5A	Primario	cRFI Patrón	cR El más alto	FI Patrón	bR Primario	FI Patrón	bR El más alto	FI Patrón
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
CASP3					1,251	0,037		
CCNB1					1,261	0,033	1,318	0,005
CCNE2	1,345	0,005	1,438	<,001	1,606	<,001	1,426	<,001
CD276	1,482	0,002	1,668	<,001	1,451	<,001	1,302	0,011
CDC20	1,417	<,001	1,547	<,001	1,355	<,001	1,446	<,001
CDC6	1,340	0,011	1,265	0,046	1,367	0,002	1,272	0,025
CDH7	1,402	0,003	1,409	0,002				
CDKN2B	1,553	<,001	1,746	<,001	1,340	0,014	1,369	0,006
CDKN2C	1,411	<,001	1,604	<,001	1,220	0,033		
CDKN3	1,296	0,004			1,226	0,015		
CENPF	1,434	0,002	1,570	<,001	1,633	<,001	1,610	<,001
CKS2	1,419	0,008	1,374	0,022	1,380	0,004		
COL1A1	1,677	<,001	1,809	<,001	1,401	<,001	1,352	0,003
COL1A2			1,373	0,010				
COL3A1	1,669	<,001	1,781	<,001	1,249	0,024	1,234	0,047
COL4A1	1,475	0,002	1,513	0,002				
COL8A1	1,506	0,001	1,691	<,001				
CRISP3	1,406	0,004	1,471	<,001				
CTHRC1	1,426	0,009	1,793	<,001	1,311	0,019		
CTNND2					1,462	<,001		
DDIT4	1,478	0,003	1,783	<,001			1,236	0,039
DYNLL1	1,431	0,002					1,193	0,004
EIF3H					1,372	0,027		
ENY2					1,325	0,023	1,270	0,017
ERG	1,303	0,041						
EZH2			1,254	0,049				
F2R	1,540	0,002	1,448	0,006	1,286	0,023		
FADD	1,235	0,041	1,404	<,001				
FAP	1,386	0,015	1,440	0,008	1,253	0,048		
FASN	1,303	0,028						
FCGR3A			1,439	0,011			1,262	0,045
FGF5	1,289	0,006						
GNPTAB	1,290	0,033	1,369	0,022	1,285	0,018	1,355	0,008
GPR68			1,396	0,005				
GREM1	1,341	0,022	1,502	0,003	1,366	0,006		
HDAC1					1,329	0,016		
HDAC9			1,378	0,012				
HRAS	1,465	0,006						
HSD17B4					1,442	<,001	1,245	0,028
IGFBP3			1,366	0,019			1,302	0,011
INHBA	2,000	<,001	2,336	<,001			1,486	0,002
JAG1	1,251	0,039						
KCNN2	1,347	0,020	1,524	<,001	1,312	0,023	1,346	0,011
KHDRBS3			1,500	0,001	1,426	0,001	1,267	0,032
KIAA0196							1,272	0,028
KIF4A	1,199	0,022					1,262	0,004
KPNA2					1,252	0,016		
LAMA3					1,332	0,004	1,356	0,010
LAMB1			1,317	0,028				
LAMC1	1,516	0,003	1,302	0,040			1,397	0,007
LIMS1							1,261	0,027
LOX					1,265	0,016	1,372	0,001

Tabla 5A (Continuación 2)

El gen se asoció significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste para el grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason principal o el patrón de Gleason más alto con relación de riesgos instantáneos (HR) > 1,0 (el aumento de la expresión asoció negativamente con un buen pronóstico)								
Tabla 5A	Primario	cRFI Patrón	cR El más alto	FI Patrón	bR Primario	FI Patrón	bR El más alto	FI Patrón
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
LTBP2			1,477	0,002				
LUM			1,321	0,020				
MANF					1,647	<,001	1,284	0,027
MCM2					1,372	0,003	1,302	0,032
MCM3			1,269	0,047				
MCM6			1,276	0,033			1,245	0,037
MELK			1,294	0,005	1,394	<,001		
MKI67	1,253	0,028	1,246	0,029				
MMP11	1,557	<,001	1,290	0,035	1,357	0,005		
MRPL13							1,275	0,003
MSH2			1,355	0,009				
MYBL2	1,497	<,001	1,509	<,001	1,304	0,003	1,292	0,007
MYO6			1,367	0,010				
NDRG1	1,270	0,042					1,314	0,025
NEK2			1,338	0,020			1,269	0,026
NETO2	1,434	0,004	1,303	0,033	1,283	0,012		
NOX4	1,413	0,006	1,308	0,037	1,444	<,001		
NRIP3							1,171	0,026
NRP1			1,372	0,020				
ODC1					1,450	<,001		
OR51E1					1,559	<,001	1,413	0,008
PAK6							1,233	0,047
PATE1	1,262	<,001	1,375	<,001	1,143	0,034	1,191	0,036
PCNA					1,227	0,033	1,318	0,003
PEX10	1,517	<,001	1,500	0,001				
PGD	1,363	0,028	1,316	0,039	1,652	<,001		
PGK1			1,224	0,034			1,206	0,024
PIM1					1,205	0,042		
PLA2G7					1,298	0,018	1,358	0,005
PLAU					1,242	0,032		
PLK1			1,464	0,001	1,299	0,018	1,275	0,031
PLOD2					1,206	0,039	1,261	0,025
POSTN	1,558	0,001	1,356	0,022	1,363	0,009		
PPP3CA					1,445	0,002		
PSMD13					1,301	0,017	1,411	0,003
PTK2			1,318	0,031				
PTK6	1,582	<,001	1,894	<,001	1,290	0,011	1,354	0,003
PTTG1	1,319	0,004	1,430	<,001	1,271	0,006	1,492	<,001
RAD21			1,278	0,028	1,435	0,004	1,326	0,008
RAF1					1,504	<,001		
RALA	1,374	0,028			1,459	0,001		
RGS7			1,203	0,031				
RRM1	1,535	0,001	1,525	<,001				
RRM2	1,302	0,003	1,197	0,047	1,342	<,001		
SAT1	1,374	0,043						
SDC1					1,344	0,011	1,473	0,008
SEC14L1							1,297	0,006
SESN3	1,337	0,002	1,495	<,001			1,223	0,038
SFRP4	1,610	<,001	1,542	0,002	1,370	0,009		
SHMT2	1,567	0,001	1,522	<,001	1,485	0,001	1,370	<,001
SKIL					1,303	0,008		
SLC25A21					1,287	0,020	1,306	0,017

Tabla 5A (Continuación 3)

El gen se asoció significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste para el grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason principal o el patrón de Gleason más alto con relación de riesgos instantáneos ($HR > 1,0$ (el aumento de la expresión asoció negativamente con un buen pronóstico))								
Tabla 5A		cRFI	cR	FI	bR	FI	bR	FI
	Primario	Patrón	El más alto	Patrón	Primario	Patrón	El más alto	Patrón
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
SLC44A1			1,308	0,045				
SNRPB2	1,304	0,018						
SOX4					1,252	0,031		
SPARC	1,445	0,004	1,706	<,001			1,269	0,026
SPP1			1,376	0,016				
SQLE			1,417	0,007	1,262	0,035		
STAT1							1,209	0,029
STMN1	1,315	0,029						
SULF1			1,504	0,001				
TAF2					1,252	0,048	1,301	0,019
TFDP1					1,395	0,010	1,424	0,002
THBS2	1,716	<,001	1,719	<,001				
THY1	1,343	0,035	1,575	0,001				
TK1					1,320	<,001	1,304	<,001
TOP2A	1,464	0,001	1,688	<,001	1,715	<,001	1,761	<,001
TPD52					1,286	0,006	1,258	0,023
TPX2	1,644	<,001	1,964	<,001	1,699	<,001	1,754	<,001
TYMS							1,315	0,014
UBE2C	1,270	0,019	1,558	<,001	1,205	0,027	1,333	<,001
UBE2G1	1,302	0,041						
UBE2T	1,451	<,001			1,309	0,003		
UGT2B15			1,222	0,025				
UHRF1	1,370	0,003	1,520	<,001	1,247	0,020		
VCPIP1			1,332	0,015				
VTI1B					1,237	0,036		
XIAP					1,486	0,008		
ZMYND8			1,408	0,007				
ZNF3							1,284	0,018
ZWINT	1,289	0,028						

Tabla 5B

Los genes se asociaron significativamente con cRFI o bRFI después del ajuste para el grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason principal o el patrón de Gleason más alto con relación de riesgos instantáneos ($HR < 1,0$ (el aumento de la expresión se asocia positivamente con un buen pronóstico))								
Tabla 5B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
AAMP	0,535	<,001	0,581	<,001	0,700	0,002	0,759	0,006
ABCA5	0,798	0,007	0,745	0,002			0,841	0,037
ABCC1			0,800	0,044				
ABCC4			0,787	0,022				
ABHD2			0,768	0,023				
ACOX2	0,678	0,002	0,749	0,027	0,759	0,004		
ADH5	0,645	<,001	0,672	0,001				
AGTR1	0,780	0,030						
AKAP1	0,815	0,045	0,758	<,001				
AKT1			0,732	0,010				
ALDH1A2	0,646	<,001	0,548	<,001	0,671	<,001	0,713	0,001
ANPEP	0,641	<,001	0,535	<,001				
ANXA2	0,772	0,035			0,804	0,046		
ATXN1	0,654	<,001	0,754	0,020	0,797	0,017		

Tabla 5B (Continuación 1)

Los genes se asociaron significativamente con cRFI o bRFI después del ajuste para el grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason principal o el patrón de Gleason más alto con relación de riesgos instantáneos (HR)<1,0 (el aumento de la expresión se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 5B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
AURKA			0,788	0,030				
AXIN2	0,744	0,005	0,655	<,001				
AZGP1	0,656	<,001	0,676	<,001	0,754	0,001	0,791	0,004
BAD			0,700	0,004				
BIN1	0,650	<,001	0,764	0,013	0,803	0,015		
BTG3					0,836	0,025		
BTRC	0,730	0,005						
C7	0,617	<,001	0,680	<,001	0,667	<,001	0,755	0,005
CADM1	0,559	<,001	0,566	<,001	0,772	0,020	0,802	0,046
CASP1	0,781	0,030	0,779	0,021	0,818	0,027	0,828	0,036
CAV1					0,775	0,034		
CAV2			0,677	0,019				
CCL2			0,752	0,023				
CCNH	0,679	<,001	0,682	<,001				
CD164	0,721	0,002	0,724	0,005				
CD1A					0,710	0,014		
CD44	0,591	<,001	0,642	<,001				
CD82	0,779	0,021	0,771	0,024				
CDC25B	0,778	0,035			0,818	0,023		
CDK14	0,788	0,011						
CDK3	0,752	0,012			0,779	0,005	0,841	0,020
CDKN1A	0,770	0,049	0,712	0,014				
CDKN1C	0,684	<,001			0,697	<,001		
CHN1	0,772	0,031						
COL6A1	0,648	<,001	0,807	0,046	0,768	0,004		
CSF1	0,621	<,001	0,671	0,001				
CTNNB1					0,905	0,008		
CTSB	0,754	0,030	0,716	0,011	0,756	0,014		
VCXCL12	0,641	<,001	0,796	0,038	0,708	<,001		
CYP3A5	0,503	<,001	0,528	<,001	0,791	0,028		
CYR61	0,639	0,001	0,659	0,001			0,797	0,048
DARC					0,707	0,004		
DDR2					0,750	0,011		
DES	0,657	<,001	0,758	0,022	0,699	<,001		
DHRS9	0,625	0,002						
DHX9	0,846	<,001						
DIAPH1	0,682	0,007	0,723	0,008	0,780	0,026		
DLC1	0,703	0,005	0,702	0,008				
DLGAP1	0,703	0,008	0,636	<,001				
DNM3	0,701	0,001			0,817	0,042		
DPP4	0,686	<,001	0,716	0,001				
DPT	0,636	<,001	0,633	<,001	0,709	0,006	0,773	0,024
DUSP1	0,683	0,006	0,679	0,003				
DUSP6	0,694	0,003	0,605	<,001				
EDN1					0,773	0,031		
EDNRA	0,716	0,007						
EGR1	0,575	<,001	0,575	<,001			0,771	0,014
EGR3	0,633	0,002	0,643	<,001			0,792	0,025
EIF4E	0,722	0,002						
ELK4	0,710	0,009	0,759	0,027				
ENPP2	0,786	0,039						
EPHA2			0,593	0,001				
EPHA3	0,739	0,006			0,802	0,020		

Tabla 5B (Continuación 2)

Los genes se asociaron significativamente con cRFI o bRFI después del ajuste para el grupo de riesgo de AUA en el patrón de Gleason principal o el patrón de Gleason más alto con relación de riesgos instantáneos (HR)<1,0 (el aumento de la expresión se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 5B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
ERBB2			0,753	0,007				
ERBB3	0,753	0,009	0,753	0,015				
ERCC1							0,727	0,001
EREG					0,722	0,012	0,769	0,040
ESR1			0,742	0,015				
FABP5	0,756	0,032						
FAM107A	0,524	<,001	0,579	<,001	0,688	<,001	0,699	0,001
FAM13C	0,639	<,001	0,601	<,001	0,810	0,019	0,709	<,001
FAS	0,770	0,033						
FASLG	0,716	0,028	0,683	0,017				
FGF10					0,798	0,045		
FGF17			0,718	0,018	0,793	0,024	0,790	0,024
FGFR2	0,739	0,007	0,783	0,038	0,740	0,004		
FGFR4			0,746	0,050				
FKBP5			0,689	0,003				
FLNA	0,701	0,006	0,766	0,029	0,768	0,037		
FLNC					0,755	<,001	0,820	0,022
FLT1			0,729	0,008				
FOS	0,572	<,001	0,536	<,001			0,750	0,005
FOXQ1	0,778	0,033			0,820	0,018		
FYN	0,708	0,006						
GADD45B	0,577	<,001	0,589	<,001				
GDF15	0,757	0,013	0,743	0,006				
GHR			0,712	0,004			0,679	0,001
GNRH1					0,791	0,048		
GPM6B	0,675	<,001	0,660	<,001	0,735	<,001	0,823	0,049
GSK3B	0,783	0,042						
GSN	0,587	<,001	0,705	0,002	0,745	0,004	0,796	0,021
GSTM1	0,686	0,001	0,631	<,001	0,807	0,018		
GSTM2	0,607	<,001	0,683	<,001	0,679	<,001	0,800	0,027
HIRIP3	0,692	<,001			0,782	0,007		
HK1	0,724	0,002	0,718	0,002				
HLF	0,580	<,001	0,571	<,001	0,759	0,008	0,750	0,004
HNF1B			0,669	<,001				
HPS1	0,764	0,008						
HSD17B10	0,802	0,045						
HSD17B2					0,723	0,048		
HSD3B2							0,709	0,010
HSP90AB1	0,780	0,034			0,809	0,041		
HSPA5			0,738	0,017				
HSPB1	0,770	0,006	0,801	0,032				
HSPB2					0,788	0,035		
ICAM1	0,728	0,015	0,716	0,010				
IER3	0,735	0,016	0,637	<,001			0,802	0,035
IFIT1	0,647	<,001	0,755	0,029				
IGF1	0,675	<,001	0,603	<,001	0,762	0,006	0,770	0,030
IGF2					0,761	0,011		
IGFBP2	0,601	<,001	0,605	<,001				
IGFBP5	0,702	<,001						
IGFBP6	0,628	<,001			0,726	0,003		
IL1B	0,676	0,002	0,716	0,004				
IL6	0,688	0,005	0,766	0,044				
IL6R			0,786	0,036				

Tabla 5B (Continuación 3)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste para el grupo de riesgo AUA en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 5B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
IL6ST	0,618	$< 0,001$	0,639	$< 0,001$	0,785	0,027	0,813	0,042
IL8	0,635	$< 0,001$	0,628	$< 0,001$				
ILK	0,734	0,018	0,753	0,026				
ING5	0,684	$< 0,001$	0,681	$< 0,001$	0,756	0,006		
ITGA4	0,778	0,040						
ITGA5	0,762	0,026						
ITGA6			0,811	0,038				
ITGA7	0,592	$< 0,001$	0,715	0,006	0,710	0,002		
ITGAD			0,576	0,006				
ITGB4			0,693	0,003				
ITPR1	0,789	0,029						
JUN	0,572	$< 0,001$	0,581	$< 0,001$			0,777	0,019
JUNB	0,732	0,030	0,707	0,016				
KCTD12	0,758	0,036						
KIT					0,691	0,009	0,738	0,028
KLC1	0,741	0,024			0,781	0,024		
KLF6	0,733	0,018	0,727	0,014				
KLK1			0,744	0,028				
KLK2	0,697	0,002	0,679	$< 0,001$				
KLK3	0,725	$< 0,001$	0,715	$< 0,001$			0,841	0,023
KRT15	0,660	$< 0,001$	0,577	$< 0,001$	0,750	0,002		
KRT18	0,623	$< 0,001$	0,642	$< 0,001$	0,702	$< 0,001$	0,760	0,006
KRT2					0,740	0,044		
KRT5	0,674	$< 0,001$	0,588	$< 0,001$	0,769	0,005		
KRT8	0,768	0,034						
L1CAM	0,737	0,036						
LAG3	0,711	0,013	0,748	0,029				
LAMA4					0,649	0,009		
LAMB3	0,709	0,002	0,684	0,006	0,768	0,006		
LGALS3	0,652	$< 0,001$	0,752	0,015	0,805	0,028		
LIG3	0,728	0,016	0,667	$< 0,001$				
LRP1							0,811	0,043
MDM2			0,788	0,033				
MGMT	0,645	$< 0,001$	0,766	0,015				
MICA	0,796	0,043	0,676	$< 0,001$				
MPPED2	0,675	$< 0,001$	0,616	$< 0,001$	0,750	0,006		
MRC1							0,788	0,028
MTSS1	0,654	$< 0,001$			0,793	0,036		
MYBPC1	0,706	$< 0,001$	0,534	$< 0,001$	0,773	0,004	0,692	$< 0,001$
NCAPD3	0,658	$< 0,001$	0,566	$< 0,001$	0,753	0,011	0,733	0,009
NCOR1			0,838	0,045				
NEXN	0,748	0,025			0,785	0,020		
NFAT5	0,531	$< 0,001$	0,626	$< 0,001$				
NFATC2			0,759	0,024				
OAZ1			0,766	0,024				
OLFML3	0,648	$< 0,001$	0,748	0,005	0,639	$< 0,001$	0,675	$< 0,001$
OR51E2	0,823	0,034						
PAGE4	0,599	$< 0,001$	0,698	0,002	0,606	$< 0,001$	0,726	$< 0,001$
PCA3	0,705	$< 0,001$	0,647	$< 0,001$				
PCDHGB7							0,712	$< 0,001$
PGF	0,790	0,039						
PLG							0,764	0,048

Tabla 5B (Continuación 4)

Genes asociados significativamente (p<0,05) con cRFI o bRFI después del ajuste para el grupo de riesgo AUA en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) <1,0 (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 5B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
PLP2			0,766	0,037				
PPAP2B	0,589	<,001	0,647	<,001	0,691	<,001	0,765	0,013
PPP1R12A	0,673	0,001	0,677	0,001			0,807	0,045
PRIMA1	0,622	<,001	0,712	0,008	0,740	0,013		
PRKCA	0,637	<,001			0,694	<,001		
PRKCB	0,741	0,020			0,664	<,001		
PROM1	0,599	0,017	0,527	0,042	0,610	0,006	0,420	0,002
PTCH1	0,752	0,027			0,762	0,011		
PTEN	0,779	0,011	0,802	0,030	0,788	0,009		
PTGS2	0,639	<,001	0,606	<,001				
PTHLH	0,632	0,007	0,739	0,043	0,654	0,002	0,740	0,015
PTK2B			0,775	0,019	0,831	0,028	0,810	0,017
PTPN1	0,721	0,012	0,737	0,024				
PYCARD			0,702	0,005				
RAB27A			0,736	0,008				
RAB30	0,761	0,011						
RARB			0,746	0,010				
RASSF1	0,805	0,043						
RHOB	0,755	0,029	0,672	0,001				
RLN1	0,742	0,036	0,740	0,036				
RND3	0,607	<,001	0,633	<,001				
RNF114	0,782	0,041	0,747	0,013				
SDC2					0,714	0,002		
SDHC	0,698	<,001	0,762	0,029				
SERPINA3			0,752	0,030				
SERPINB5			0,669	0,014				
SH3RF2	0,705	0,012	0,568	<,001			0,755	0,016
SLC22A3	0,650	<,001	0,582	<,001				
SMAD4	0,636	<,001	0,684	0,002	0,741	0,007	0,738	0,007
SMARCD1	0,757	0,001						
SMO	0,790	0,049					0,766	0,013
SOD1	0,741	0,037	0,713	0,007				
SORBS 1	0,684	0,003	0,732	0,008	0,788	0,049		
SPDEF	0,840	0,012						
SPINT1			0,837	0,048				
SRC	0,674	<,001	0,671	<,001				
SRD5A2	0,553	<,001	0,588	<,001	0,618	<,001	0,701	<,001
ST5	0,747	0,012	0,761	0,010	0,780	0,016	0,832	0,041
STAT3			0,735	0,020				
STAT5A	0,731	0,005	0,743	0,009			0,817	0,027
STAT5B	0,708	<,001	0,696	0,001				
SUMO1	0,815	0,037						
SVIL	0,689	0,003	0,739	0,008	0,761	0,011		
TBP	0,792	0,037						
TFF3	0,719	0,007	0,664	0,001				
TGFB111	0,676	0,003	0,707	0,007	0,709	0,005	0,777	0,035
TGFB2	0,741	0,010	0,785	0,017				
TGFB2					0,759	0,022		
TIMP3					0,785	0,037		
TMPRSS2	0,780	0,012 !	0,742	<,001				
TNF			0,654	0,007			0,682	0,006
TNFRSF10 B	0,623	<,001	0,681	<,001	0,801	0,018	0,815	0,019

Tabla 5B (Continuación 5)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste para el grupo de riesgo AUA en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 5B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
TNFSF10	0,721	0,004						
TP53			0,759	0,011				
TP63			0,737	0,020	0,754	0,007		
TPM2	0,609	$< 0,001$	0,671	$< 0,001$	0,673	$< 0,001$	0,789	0,031
TRAF3IP2	0,795	0,041	0,727	0,005				
TRO	0,793	0,033	0,768	0,027	0,814	0,023		
TUBB2A	0,626	$< 0,001$	0,590	$< 0,001$				
VCL	0,613	$< 0,001$	0,701	0,011				
VIM	0,716	0,005			0,792	0,025		
WFDC1					0,824	0,029		
YY1	0,668	$< 0,001$	0,787	0,014	0,716	0,001	0,819	0,011
ZFHX3	0,732	$< 0,001$	0,709	$< 0,001$				
ZFP36	0,656	0,001	0,609	$< 0,001$			0,818	0,045
ZNF827	0,750	0,022						

Las tablas 6A y 6B proporcionan genes que se asociaron significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, con la recurrencia (cRFI, bRFI) después de ajustar para el patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario y/o el más alto. La expresión aumentada de los genes de la Tabla 6A se asocia negativamente con un buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de los genes de la Tabla 6B se asocia positivamente con un buen pronóstico.

Tabla 6A.

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste por patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con una razón de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada se asocia negativamente con un buen pronóstico)								
Tabla 6A	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
AKR1C3	1,258	0,039						
ANLN	1,292	0,023			1,449	$< 0,001$	1,420	0,001
AQP2	1,178	0,008	1,287	$< 0,001$				
ASAP2			1,396	0,015				
ASPN	1,809	$< 0,001$	1,508	0,009	1,506	0,002	1,438	0,002
BAG5			1,367	0,012				
BAX							1,234	0,044
BGN	1,465	0,009	1,342	0,046				
BIRC5	1,338	0,008			1,364	0,004	1,279	0,006
BMP6	1,369	0,015	1,518	0,002				
BUB1	1,239	0,024	1,227	0,001	1,236	0,004		
CACNA1D			1,337	0,025				
CADPS					1,280	0,029		
CCNE2			1,256	0,043	1,577	$< 0,001$	1,324	0,001
CD276	1,320	0,029	1,396	0,007	1,279	0,033		
CDC20	1,298	0,016	1,334	0,002	1,257	0,032	1,279	0,003
CDH7	1,258	0,047	1,338	0,013				
CDKN2B	1,342	0,032	1,488	0,009				
CDKN2C	1,344	0,010	1,450	$< 0,001$				
CDKN3	1,284	0,012						
CENPF	1,289	0,048			1,498	0,001	1,344	0,010
COL1A1	1,481	0,003	1,506	0,002				
COL3A1	1,459	0,004	1,430	0,013				
COL4A1	1,396	0,015						
COL8A1	1,413	0,008						

Tabla 6A. (Continuación 1)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste por patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con una razón de riesgo (HR) > 1,0 (la expresión aumentada se asocia negativamente con un buen pronóstico)								
Tabla 6A	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
CRISP3	1,346	0,012	1,310	0,025				
CTHRC1			1,588	0,002				
DDIT4	1,363	0,020	1,379	0,028				
DICER1							1,294	0,008
ENY2					1,269	0,024		
FADD			1,307	0,010				
FAS							1,243	0,025
FGF5	1,328	0,002						
GNPTAB							1,246	0,037
GREM1	1,332	0,024	1,377	0,013	1,373	0,011		
HDAC1					1,301	0,018	1,237	0,021
HSD17B4							1,277	0,011
IFN- γ					1,219	0,048		
IMMT					1,230	0,049		
INHBA	1,866	<,001	1,944	<,001				
JAG1			1,298	0,030				
KCNN2			1,378	0,020			1,282	0,017
KHDRBS3			1,353	0,029	1,305	0,014		
LAMA3					1,344	<,001	1,232	0,048
LAMC1	1,396	0,015						
LIMS 1							1,337	0,004
LOX					1,355	0,001	1,341	0,002
LTBP2			1,304	0,045				
MAGEA4	1,215	0,024						
MANF					1,460	<,001		
MCM6			1,287	0,042			1,214	0,046
MELK					1,329	0,002		
MMP11	1,281	0,050						
MRPL13							1,266	0,021
MYBL2	1,453	<,001			1,274	0,019		
MYC					1,265	0,037		
MYO6			1,278	0,047				
NETO2	1,322	0,022						
NFKB1							1,255	0,032
NOX4					1,266	0,041		
OR51E1					1,566	<,001	1,428	
PATE1	1,242	<,001	1,347	<,001			1,177	0,011
PCNA							1,251	0,025
PEX10			1,302	0,028				
PGD			1,335	0,045	1,379	0,014	1,274	0,025
PIM1					1,254	0,019		
PLA2G7					1,289	0,025	1,250	0,031
PLAU					1,267	0,031		
PSMD13							1,333	0,005
PTK6	1,432	<,001	1,577	<,001	1,223	0,040		
PTTG1					1,279	0,013	1,308	0,006
RAGE							1,329	0,011
RALA	1,363	0,044			1,471	0,003		
RGS7	1,120	0,040	1,173	0,031				
RRM1	1,490	0,004	1,527	<,001				
SESN3			1,353	0,017				
SFRP4	1,370	0,025						
SHMT2	1,460	0,008	1,410	0,006	1,407	0,008	1,345	<,001
SKIL					1,307	0,025		

Tabla 6A. (Continuación 2)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste por patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con una razón de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada se asocia negativamente con un buen pronóstico)								
Tabla 6A	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
SLC25A21					1,414	0,002	1,330	0,004
SMARCC2					1,219	0,049		
SPARC			1,431	0,005				
TFDP1					1,283	0,046	1,345	0,003
THBS2	1,456	0,005	1,431	0,012				
TK1					1,214	0,015	1,222	0,006
TOP2A			1,367	0,018	1,518	0,001	1,480	$< 0,001$
TPX2	1,513	0,001	1,607	$< 0,001$	1,588	$< 0,001$	1,481	$< 0,001$
UBE2T	1,409	0,002			1,285	0,018		
UGT2B15			1,216	0,009			1,182	0,021
XIAP					1,336	0,037	1,194	0,043

Tabla 6B.

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste por patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 6B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
AAMP	0,660	0,001	0,675	$< 0,001$			0,836	0,045
ABCA5	0,807	0,014	0,737	$< 0,001$			0,845	0,030
ABCC1	0,780	0,038	0,794	0,015				
ABCG2							0,807	0,035
ABHD2			0,720	0,002				
ADH5	0,750	0,034						
AKAP1			0,721	$< 0,001$				
ALDH1A2	0,735	0,009	0,592	$< 0,001$	0,756	0,007	0,781	0,021
ANGPT2					0,741	0,036		
ANPEP	0,637	$< 0,001$	0,536	$< 0,001$				
ANXA2			0,762	0,044				
APOE			0,707	0,013				
APRT			0,727	0,004			0,771	0,006
ATXN1	0,725	0,013						
AURKA	0,784	0,037	0,735	0,003				
AXIN2	0,744	0,004	0,630	$< 0,001$				
AZGP1	0,672	$< 0,001$	0,720	$< 0,001$	0,764	0,001		
BAD			0,687	$< 0,001$				
BAK1			0,783	0,014				
BCL2	0,777	0,033	0,772	0,036				
BIK			0,768	0,040				
BIN1	0,691	$< 0,001$						
BTRC			0,776	0,029				
C7	0,707	0,004			0,791	0,024		
CADM1	0,587	$< 0,001$	0,593	$< 0,001$				
CASP1	0,773	0,023			0,820	0,025		
CAV1					0,753	0,014		
CAV2			0,627	0,009			0,682	0,003
CCL2			0,740	0,019				
CCNH	0,736	0,003						
CCR1			0,755	0,022				
CD1A					0,740	0,025		
CD44	0,590	$< 0,001$	0,637	$< 0,001$				

Tabla 6B. (Continuación 1)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste por patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 6B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
CD68	0,757	0,026						
CD82	0,778	0,012	0,759	0,016				
CDC25B	0,760	0,021						
CDK3	0,762	0,024			0,774	0,007		
CDKN1A			0,714	0,015				
CDKN1C	0,738	0,014			0,768	0,021		
COL6A1	0,690	$< 0,001$	0,805	0,048				
CSF1	0,675	0,002	0,779	0,036				
CSK					0,825	0,004		
CTNNB1	0,884	0,045			0,888	0,027		
CTSB	0,740	0,017	0,676	0,003	0,755	0,010		
CTSD	0,673	0,031	0,722	0,009				
CTSK					0,804	0,034		
CTSL2			0,748	0,019				
CXCL12	0,731	0,017						
CYP3A5	0,523	$< 0,001$	0,518	$< 0,001$				
CYR61	0,744	0,041						
DAP					0,755	0,011		
DARC					0,763	0,029		
DDR2							0,813	0,041
DES	0,743	0,020						
DHRS9	0,606	0,001						
DHX9	0,916	0,021						
DIAPH1	0,749	0,036	0,688	0,003				
DLGAP1	0,758	0,042	0,676	0,002				
DLL4							0,779	0,010
DNM3	0,732	0,007						
DPP4	0,732	0,004	0,750	0,014				
DPT			0,704	0,014				
DUSP6	0,662	$< 0,001$	0,665	0,001				
EBNA1BP2							0,828	0,019
EDNRA	0,782	0,048						
EGF			0,712	0,023				
EGR1	0,678	0,004	0,725	0,028				
EGR3	0,680	0,006	0,738	0,027				
EIF2C2			0,789	0,032				
EIF2S3							0,759	0,012
ELK4	0,745	0,024						
EPHA2			0,661	0,007				
EPHA3	0,781	0,026					0,828	0,037
ERBB2	0,791	0,022	0,760	0,014	0,789	0,006		
ERBB3			0,757	0,009				
ERCC1							0,760	0,008
ESR1			0,742	0,014				
ESR2			0,711	0,038				
ETV4			0,714	0,035				
FAM107A	0,619	$< 0,001$	0,710	0,011			0,781	0,019
FAM13C	0,664	$< 0,001$	0,686	$< 0,001$			0,813	0,014
FAM49B	0,670	$< 0,001$	0,793	0,014	0,815	0,044	0,843	0,047
FASLG			0,616	0,004			0,813	0,038
FGF10	0,751	0,028			0,766	0,019		
FGF17			0,718	0,031	0,765	0,019		
FGFR2	0,740	0,009			0,738	0,002		

Tabla 6B. (Continuación 2)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste por patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) < 1,0 (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 6B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
FKBP5			0,749	0,031				
FLNC					0,826	0,029		
FLT1	0,779	0,045	0,729	0,006				
FLT4							0,815	0,024
FOS	0,657	0,003	0,656	0,004				
FSD1							0,763	0,017
FYN	0,716	0,004			0,792	0,024		
GADD45B	0,692	0,009	0,697	0,010				
GDF15			0,767	0,016				
GHR			0,701	0,002	0,704	0,002	0,640	<,001
GNRH1					0,778	0,039		
GPM6B	0,749	0,010	0,750	0,010	0,827	0,037		
GRB7			0,696	0,005				
GSK3B	0,726	0,005						
GSN	0,660	<,001	0,752	0,019				
GSTM1	0,710	0,004	0,676	<,001				
GSTM2	0,643	<,001			0,767	0,015		
HK1	0,798	0,035						
HLA-G			0,660	0,013				
HLF	0,644	<,001	0,727	0,011				
HNF1B			0,755	0,013				
HPS1	0,756	0,006	0,791	0,043				
HSD17B10	0,737	0,006						
HSD3B2							0,674	0,003
HSP90AB 1			0,763	0,015				
HSPB1	0,787	0,020	0,778	0,015				
HSPE1			0,794	0,039				
ICAM1			0,664	0,003				
IER3	0,699	0,003	0,693	0,010				
IFIT1	0,621	<,001	0,733	0,027				
IGF1	0,751	0,017	0,655	<,001				
IGFBP2	0,599	<,001	0,605	<,001				
IGFBP5	0,745	0,007	0,775	0,035				
IGFBP6	0,671	0,005						
IL1B	0,732	0,016	0,717	0,005				
IL6	0,763	0,040						
IL6R			0,764	0,022				
IL6ST	0,647	<,001	0,739	0,012				
IL8	0,711	0,015	0,694	0,006				
ING5	0,729	0,007	0,727	0,003				
ITGA4			0,755	0,009				
ITGA5	0,743	0,018	0,770	0,034				
ITGA6	0,816	0,044	0,772	0,006				
ITGA7	0,680	0,004						
ITGAD			0,590	0,009				
ITGB4	0,663	<,001	0,658	<,001	0,759	0,004		
JUN	0,656	0,004	0,639	0,003				
KIAA0196	0,737	0,011						
KIT					0,730	0,021	0,724	0,008
KLC1	0,755	0,035						
KLK1	0,706	0,008						
KLK2	0,740	0,016	0,723	0,001				
KLK3	0,765	0,006	0,740	0,002				
KRT1							0,774	0,042

Tabla 6B. (Continuación 3)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste por patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) < 1,0 (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 6B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
KRT15	0,658	<,001	0,632	<,001	0,764	0,008		
KRT18	0,703	0,004	0,672	<,001	0,779	0,015	0,811	0,032
KRT5	0,686	<,001	0,629	<,001	0,802	0,023		
KRT8	0,763	0,034	0,771	0,022				
L1CAM	0,748	0,041						
LAG3	0,693	0,008	0,724	0,020				
LAMA4					0,689	0,039		
LAMB3	0,667	<,001	0,645	<,001	0,773	0,006		
LGALS3	0,666	<,001			0,822	0,047		
LIG3			0,723	0,008				
LRP1	0,777	0,041					0,769	0,007
MDM2			0,688	<,001				
MET	0,709	0,010	0,736	0,028	0,715	0,003		
MGMT	0,751	0,031						
MICA			0,705	0,002				
MPPED2	0,690	0,001	0,657	<,001	0,708	<,001		
MRC1							0,812	0,049
MSH6							0,860	0,049
MTSS1	0,686	0,001						
MVP	0,798	0,034	0,761	0,033				
MYBPC1	0,754	0,009	0,615	<,001				
NCAPD3	0,739	0,021	0,664	0,005				
NEXN			0,798	0,037				
NFAT5	0,596	<,001	0,732	0,005				
NFATC2	0,743	0,016	0,792	0,047				
NOS3	0,730	0,012	0,757	0,032				
OAZ1	0,732	0,020	0,705	0,002				
OCLN					0,746	0,043	0,784	0,025
OLFML3	0,711	0,002			0,709	<,001	0,720	0,001
OMD	0,729	0,011	0,762	0,033				
OSM							0,813	0,028
PAGE4	0,668	0,003	0,725	0,004	0,688	<,001	0,766	0,005
PCA3	0,736	0,001	0,691	<,001				
PCDHGB7					0,769	0,019	0,789	0,022
PIK3CA			0,768	0,010				
PIK3CG	0,792	0,019	0,758	0,009				
PLG							0,682	0,009
PPAP2B	0,688	0,005			0,815	0,046		
PPP1R12A	0,731	0,026	0,775	0,042				
PRIMA1	0,697	0,004	0,757	0,032				
PRKCA	0,743	0,019						
PRKCB	0,756	0,036			0,767	0,029		
PROM1	0,640	0,027			0,699	0,034	0,503	0,013
PTCH1	0,730	0,018						
PTEN	0,779	0,015			0,789	0,007		
PTGS2	0,644	<,001	0,703	0,007				
PTHLH	0,655	0,012	0,706	0,038	0,634	0,001	0,665	0,003
PTK2B	0,779	0,023	0,702	0,002	0,806	0,015	0,806	0,024
PYCARD			0,659	0,001				
RAB30	0,779	0,033	0,754	0,014				
RARB	0,787	0,043	0,742	0,009				
RASSF1	0,754	0,005						
RHOA			0,796	0,041			0,819	0,048
RND3	0,721	0,011	0,743	0,028				

Tabla 6B. (Continuación 4)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste por patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)								
Tabla 6B	cRFI		cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón primario		Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
SDC1			0,707	0,011				
SDC2					0,745	0,002		
SDHC	0,750	0,013						
SERPINA3			0,730	0,016				
SERPINB5			0,715	0,041				
SH3RF2			0,698	0,025				
SIPA1L1			0,796	0,014			0,820	0,004
SLC22A3	0,724	0,014	0,700	0,008				
SMAD4	0,668	0,002			0,771	0,016		
SMARCD1	0,726	$< 0,001$	0,700	0,001			0,812	0,028
SMO							0,785	0,027
SOD1			0,735	0,012				
SORBS 1			0,785	0,039				
SPDEF	0,818	0,002						
SPINT1	0,761	0,024	0,773	0,006				
SRC	0,709	$< 0,001$	0,690	$< 0,001$				
SRD5A1	0,746	0,010	0,767	0,024	0,745	0,003		
SRD5A2	0,575	$< 0,001$	0,669	0,001	0,674	$< 0,001$	0,781	0,018
ST5	0,774	0,027						
STAT1	0,694	0,004						
STAT5A	0,719	0,004	0,765	0,006			0,834	0,049
STAT5B	0,704	0,001	0,744	0,012				
SUMO1	0,777	0,014						
SVIL			0,771	0,026				
TBP	0,774	0,031						
TFF3	0,742	0,015	0,719	0,024				
TGFB111	0,763	0,048						
TGFB2	0,729	0,011	0,758	0,002				
TMPRSS2	0,810	0,034	0,692	$< 0,001$				
TNF							0,727	0,022
TNFRSF10A			0,805	0,025				
TNFRSF10B	0,581	$< 0,001$	0,738	0,014	0,809	0,034		
TNFSF10	0,751	0,015	0,700	$< 0,001$				
TP63			0,723	0,018	0,736	0,003		
TPM2	0,708	0,010	0,734	0,014				
TRAF3IP2			0,718	0,004				
TRO			0,742	0,012				
TSTA3			0,774	0,028				
TUBB2A	0,659	$< 0,001$	0,650	$< 0,001$				
TYMP	0,695	0,002						
VCL	0,683	0,008						
VIM	0,778	0,040						
WDR19							0,775	0,014
XRCC5	0,793	0,042						
YY1	0,751	0,025					0,810	0,008
ZFH3	0,760	0,005	0,726	0,001				
ZFP36	0,707	0,008	0,672	0,003				
ZNF827	0,667	0,002			0,792	0,039		

Las tablas 7A y 7B proporcionan genes significativamente asociados ($p < 0,05$), positiva o negativamente, con la recurrencia clínica (cRFI) en muestras de fusión TMPRSS negativas en la muestra con patrón de Gleason primario o más alto. La expresión aumentada de genes en la Tabla 7A se asocia negativamente con un buen pronóstico, mientras que una expresión aumentada de genes en la Tabla 7B se asocia positivamente con un buen pronóstico.

Tabla 7A.

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI para la fusión TMPRSS2-ERG negativa en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) > 1,0 (la expresión aumentada se asocia negativamente con un buen pronóstico)				
Tabla 7A	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
ANLN	1,42	0,012	1,36	0,004
AQP2	1,25	0,033		
ASPN	2,48	<,001	1,65	<,001
BGN	2,04	<,001	1,45	0,007
BIRC5	1,59	<,001	1,37	0,005
BMP6	1,95	<,001	1,43	0,012
BMPR1B	1,93	0,002		
BUB1	1,51	<,001	1,35	<,001
CCNE2	1,48	0,007		
CD276	1,93	<,001	1,79	<,001
CDC20	1,49	0,004	1,47	<,001
CDC6	1,52	0,009	1,34	0,022
CDKN2B	1,54	0,008	1,55	0,003
CDKN2C	1,55	0,003	1,57	<,001
CDKN3	1,34	0,026		
CENPF	1,63	0,002	1,33	0,018
CKS2	1,50	0,026	1,43	0,009
CLTC			1,46	0,014
COL1A1	1,98	<,001	1,50	0,002
COL3A1	2,03	<,001	1,42	0,007
COL4A1	1,81	0,002		
COL8A1	1,63	0,004	1,60	0,001
CRISP3			1,31	0,016
CTHRC1	1,67	0,006	1,48	0,005
DDIT4	1,49	0,037		
ENY2			1,29	0,039
EZH2			1,35	0,016
F2R	1,46	0,034	1,46	0,007
FAP	1,66	0,006	1,38	0,012
FGF5			1,46	0,001
GNPTAB	1,49	0,013		
HSD17B4	1,34	0,039	1,44	0,002
INHBA	2,92	<,001	2,19	<,001
JAG1	1,38	0,042		
KCNN2	1,71	0,002	1,73	<,001
KHDRBS3			1,46	0,015
KLK14	1,28	0,034		
KPNA2	1,63	0,016		
LAMC1	1,41	0,044		
LOX			1,29	0,036
LTBP2	1,57	0,017		
MELK	1,38	0,029		
MMP11	1,69	0,002	1,42	0,004
MYBL2	1,78	<,001	1,49	<,001
NETO2	2,01	<,001	1,43	0,007
NME1			1,38	0,017
PATE1	1,43	<,001	1,24	0,005
PEX10	1,46	0,030		
PGD	1,77	0,002		
POSTN	1,49	0,037	1,34	0,026
PPFIA3	1,51	0,012		
PPP3CA	1,46	0,033	1,34	0,020
PTK6	1,69	<,001	1,56	<,001
PTTG1	1,35	0,028		
RAD51	1,32	0,048		

Tabla 7A. (Continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI para la fusión TMPRSS2-ERG negativa en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) > 1,0 (la expresión aumentada se asocia negativamente con un buen pronóstico)				
Tabla 7A	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
RALBP1			1,29	0,042
RGS7	1,18	0,012	1,32	0,009
RRM1	1,57	0,016	1,32	0,041
RRM2	1,30	0,039		
SAT1	1,61	0,007		
SESN3	1,76	<,001	1,36	0,020
SFRP4	1,55	0,016	1,48	0,002
SHMT2	2,23	<,001	1,59	<,001
SPARC	1,54	0,014		
SQLE	1,86	0,003		
STMN1	2,14	<,001		
THBS2	1,79	<,001	1,43	0,009
TK1	1,30	0,026		
TOP2A	2,03	<,001	1,47	0,003
TPD52	1,63	0,003		
TPX2	2,11	<,001	1,63	<,001
TRAP1	1,46	0,023		
UBE2C	1,57	<,001	1,58	<,001
UBE2G1	1,56	0,008		
UBE2T	1,75	<,001		
UGT2B15	1,31	0,036	1,33	0,004
UHRF1	1,46	0,007		
UTP23	1,52	0,017		

Tabla 7B.

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI para la fusión TMPRSS2-ERG negativa en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) < 1,0 (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)				
Tabla 7B	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
AAMP	0,56	<,001	0,65	0,001
ABCA5	0,64	<,001	0,71	<,001
ABCB1	0,62	0,004		
ABCC3			0,74	0,031
ABCG2			0,78	0,050
ABHD2	0,71	0,035		
ACOX2	0,54	<,001	0,71	0,007
ADH5	0,49	<,001	0,61	<,001
AKAP1	0,77	0,031	0,76	0,013
AKR1C1	0,65	0,006	0,78	0,044
AKT1			0,72	0,020
AKT3	0,75	<,001		
ALDH1A2	0,53	<,001	0,60	<,001
AMPD3	0,62	<,001	0,78	0,028
ANPEP	0,54	<,001	0,61	<,001
ANXA2	0,63	0,008	0,74	0,016
ARHGAP29	0,67	0,005	0,77	0,016
ARHGDIB	0,64	0,013		
ATP5J	0,57	0,050		
ATXN1	0,61	0,004	0,77	0,043
AXIN2	0,51	<,001	0,62	<,001
AZGP1	0,61	<,001	0,64	<,001
BCL2	0,64	0,004	0,75	0,029
BIN1	0,52	<,001	0,74	0,010
BTG3	0,75	0,032	0,75	0,010
BTRC	0,69	0,011		

Tabla 7B. (Continuación 1)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI para la fusión TMPRSS2-ERG negativa en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)				
Tabla 7B	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
C7	0,51	$< 0,001$	0,67	$< 0,001$
CADM1	0,49	$< 0,001$	0,76	0,034
CASP1	0,71	0,010	0,74	0,007
CAV1			0,73	0,015
CCL5	0,67	0,018	0,67	0,003
CCNH	0,63	$< 0,001$	0,75	0,004
CCR1			0,77	0,032
CD164	0,52	$< 0,001$	0,63	$< 0,001$
CD44	0,53	$< 0,001$	0,74	0,014
CDH10	0,69	0,040		
CDH18	0,40	0,011		
CDK14	0,75	0,013		
CDK2			0,81	0,031
CDK3	0,73	0,022		
CDKN1A	0,68	0,038		
CDKN1C	0,62	0,003	0,72	0,005
COL6A1	0,54	$< 0,001$	0,70	0,004
COL6A3	0,64	0,004		
CSF1	0,56	$< 0,001$	0,78	0,047
CSRP1	0,40	$< 0,001$	0,66	0,002
CTGF	0,66	0,015	0,74	0,027
CTNNB1	0,69	0,043		
CTSB	0,60	0,002	0,71	0,011
CTSS	0,67	0,013		
CXCL12	0,56	$< 0,001$	0,77	0,026
CYP3A5	0,43	$< 0,001$	0,63	$< 0,001$
CYR61	0,43	$< 0,001$	0,58	$< 0,001$
DAG1			0,72	0,012
DARC	0,66	0,016		
DDR2	0,65	0,007		
DES	0,52	$< 0,001$	0,74	0,018
DHRS9	0,54	0,007		
DICER 1	0,70	0,044		
DLC1			0,75	0,021
DLGAP1	0,55	$< 0,001$	0,72	0,005
DNM3	0,61	0,001		
DPP4	0,55	$< 0,001$	0,77	0,024
DPT	0,48	$< 0,001$	0,61	$< 0,001$
DUSP1	0,47	$< 0,001$	0,59	$< 0,001$
DUSP6	0,65	0,009	0,65	0,002
DYNLL1			0,74	0,045
EDNRA	0,61	0,002	0,75	0,038
EFNB2	0,71	0,043		
EGR1	0,43	$< 0,001$	0,58	$< 0,001$
EGR3	0,47	$< 0,001$	0,66	$< 0,001$
EIF5			0,77	0,028
ELK4	0,49	$< 0,001$	0,72	0,012
EPHA2			0,70	0,007
EPHA3	0,62	$< 0,001$	0,72	0,009
EPHB2	0,68	0,009		
ERBB2	0,64	$< 0,001$	0,63	$< 0,001$
ERBB3	0,69	0,018		
ERCC1	0,69	0,019	0,77	0,021
ESR2	0,61	0,020		
FAAH	0,57	$< 0,001$	0,77	0,035
FABP5	0,67	0,035		

Tabla 7B. (Continuación 2)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI para la fusión TMPRSS2-ERG negativa en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)				
Tabla 7B	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
FAM107A	0,42	$< ,001$	0,59	$< ,001$
FAM13C	0,53	$< ,001$	0,59	$< ,001$
FAS	0,71	0,035		
FASLG	0,56	0,017	0,67	0,014
FGF10	0,57	0,002		
FGF17	0,70	0,039	0,70	0,010
FGF7	0,63	0,005	0,70	0,004
FGFR2	0,63	0,003	0,71	0,003
FKBP5			0,72	0,020
FLNA	0,48	$< ,001$	0,74	0,022
FOS	0,45	$< ,001$	0,56	$< ,001$
FOXO1	0,59	$< ,001$		
FOXQ1	0,57	$< ,001$	0,69	0,008
FYN	0,62	0,001	0,74	0,013
G6PD			0,77	0,014
GADD45A	0,73	0,045		
GADD45B	0,45	$< ,001$	0,64	0,001
GDF15	0,58	$< ,001$		
GHR	0,62	0,008	0,68	0,002
GPM6B	0,60	$< ,001$	0,70	0,003
GSK3B	0,71	0,016	0,71	0,006
GSN	0,46	$< ,001$	0,66	$< ,001$
GSTM1	0,56	$< ,001$	0,62	$< ,001$
GSTM2	0,47	$< ,001$	0,67	$< ,001$
HGD			0,72	0,002
HIRIP3	0,69	0,021	0,69	0,002
HK1	0,68	0,005	0,73	0,005
HLA-G	0,54	0,024	0,65	0,013
HLF	0,41	$< ,001$	0,68	0,001
HNF1B	0,55	$< ,001$	0,59	$< ,001$
HPS1	0,74	0,015	0,76	0,025
HSD17B3	0,65	0,031		
HSPB2	0,62	0,004	0,76	0,027
ICAM1	0,61	0,010		
IER3	0,55	$< ,001$	0,67	0,003
IFIT1	0,57	$< ,001$	0,70	0,008
IFNG			0,69	0,040
IGF1	0,63	$< ,001$	0,59	$< ,001$
IGF2	0,67	0,019	0,70	0,005
IGFBP2	0,53	$< ,001$	0,63	$< ,001$
IGFBP5	0,57	$< ,001$	0,71	0,006
IGFBP6	0,41	$< ,001$	0,71	0,012
IL10	0,59	0,020		
IL1B	0,53	$< ,001$	0,70	0,005
IL6	0,55	0,001		
IL6ST	0,45	$< ,001$	0,68	$< ,001$
IL8	0,60	0,005	0,70	0,008
ILK	0,68	0,029	0,76	0,036
ING5	0,54	$< ,001$	0,82	0,033
ITGA1	0,66	0,017		
ITGA3	0,70	0,020		
ITGA5	0,64	0,011		
ITGA6	0,66	0,003	0,74	0,006
ITGA7	0,50	$< ,001$	0,71	0,010
ITGB4	0,63	0,014	0,73	0,010

Tabla 7B. (Continuación 3)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI para la fusión TMPRSS2-ERG negativa en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) < 1,0 (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)				
Tabla 7B	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
ITPR1	0,55	<,001		
ITPR3			0,76	0,007
JUN	0,37	<,001	0,54	<,001
JUNB	0,58	0,002	0,71	0,016
KCTD12	0,68	0,017		
KIT	0,49	0,002	0,76	0,043
KLC1	0,61	0,005	0,77	0,045
KLF6	0,65	0,009		
KLK1	0,68	0,036		
KLK10			0,76	0,037
KLK2	0,64	<,001	0,73	0,006
KLK3	0,65	<,001	0,76	0,021
KLRK1	0,63	0,005		
KRT15	0,52	<,001	0,58	<,001
KRT18	0,46	<,001		
KRT5	0,51	<,001	0,58	<,001
KRT8	0,53	<,001		
L1CAM	0,65	0,031		
LAG3	0,58	0,002	0,76	0,033
LAMA4	0,52	0,018		
LAMB3	0,60	0,002	0,65	0,003
LGALS3	0,52	<,001	0,71	0,002
LIG3	0,65	0,011		
LRP1	0,61	0,001	0,75	0,040
MGMT	0,66	0,003		
MICA	0,59	0,001	0,68	0,001
MLXIP	0,70	0,020		
MMP2	0,68	0,022		
MMP9	0,67	0,036		
MPPED2	0,57	<,001	0,66	<,001
MRC1	0,69	0,028		
MTSS1	0,63	0,005	0,79	0,037
MVP	0,62	<,001		
MYBPC1	0,53	<,001	0,70	0,011
NCAM1	0,70	0,039	0,77	0,042
NCAPD3	0,52	<,001	0,59	<,001
NDRG1			0,69	0,008
NEXN	0,62	0,002		
NFAT5	0,45	<,001	0,59	<,001
NFATC2	0,68	0,035	0,75	0,036
NFKBIA	0,70	0,030		
NRG1	0,59	0,022	0,71	0,018
OAZ1	0,69	0,018	0,62	<,001
PIK3CA	0,61	<,001	0,80	0,036
PIK3CG	0,67	0,001	0,76	0,018
PLP2	0,65	0,015	0,72	0,010
PPAP2B	0,45	<,001	0,69	0,003
PPP1R12A	0,61	0,007	0,73	0,017
PRIMA1	0,51	<,001	0,68	0,004
PRKCA	0,55	<,001	0,74	0,009
PRKCB	0,55	<,001		
PROM1			0,67	0,042
PROS1	0,73	0,036		
PTCH1	0,69	0,024	0,72	0,010
PTEN	0,54	<,001	0,64	<,001

Tabla 7B. (Continuación 4)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI para la fusión TMPRSS2-ERG negativa en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) < 1,0 (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)				
Tabla 7B	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
PTGS2	0,48	<,001	0,55	<,001
PTH1R	0,57	0,003	0,77	0,050
PTHLH	0,55	0,010		
PTK2B	0,56	<,001	0,70	0,001
PYCARD			0,73	0,009
RAB27A	0,65	0,009	0,71	0,014
RAB30	0,59	0,003	0,72	0,010
RAGE			0,76	0,011
RARB	0,59	<,001	0,63	<,001
RASSF1	0,67	0,003		
RB1	0,67	0,006		
RFX1	0,71	0,040	0,70	0,003
RHOA	0,71	0,038	0,65	<,001
RHOB	0,58	0,001	0,71	0,006
RND3	0,54	<,001	0,69	0,003
RNF114	0,59	0,004	0,68	0,003
	SCUBE2		0,77	0,046
SDHC	0,72	0,028	0,76	0,025
SEC23A			0,75	0,029
SEMA3A	0,61	0,004	0,72	0,011
SEPT9	0,66	0,013	0,76	0,036
SERPINB5			0,75	0,039
SH3RF2	0,44	<,001	0,48	<,001
SHH			0,74	0,049
SLC22A3	0,42	<,001	0,61	<,001
SMAD4	0,45	<,001	0,66	<,001
SMARCD1	0,69	0,016		
SOD1	0,68	0,042		
SORBS1	0,51	<,001	0,73	0,012
SPARCL1	0,58	<,001	0,77	0,040
SPDEF	0,77	<,001		
SPINT1	0,65	0,004	0,79	0,038
SRC	0,61	<,001	0,69	0,001
SRD5A2	0,39	<,001	0,55	<,001
ST5	0,61	<,001	0,73	0,012
STAT1	0,64	0,006		
STAT3	0,63	0,010		
STAT5A	0,62	0,001	0,70	0,003
STAT5B	0,58	<,001	0,73	0,009
SUMO1	0,66	<,001		
SVIL	0,57	0,001	0,74	0,022
TBP	0,65	0,002		
TFF1	0,65	0,021		
TFF3	0,58	<,001		
TGFB111	0,51	<,001	0,75	0,026
TGFB2	0,48	<,001	0,62	<,001
TGFBR2	0,61	0,003		
TIAM1	0,68	0,019		
TIMP2	0,69	0,020		
TIMP3	0,58	0,002		
TNFRSF10A	0,73	0,047		
TNFRSF10B	0,47	<,001	0,70	0,003
TNFSF10	0,56	0,001		
TP63			0,67	0,001
TPM1	0,58	0,004	0,73	0,017

Tabla 7B. (Continuación 5)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI para la fusión TMPRSS2-ERG negativa en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)				
Tabla 7B	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
TPM2	0,46	$< ,001$	0,70	0,005
TRA2A	0,68	0,013		
TRAF3IP2	0,73	0,041	0,71	0,004
TRO	0,72	0,016	0,71	0,004
TUBB2A	0,53	$< ,001$	0,73	0,021
TYMP	0,70	0,011		
VCAM1	0,69	0,041		
VCL	0,46	$< ,001$		
VEGFA			0,77	0,039
VEGFB	0,71	0,035		
VIM	0,60	0,001		
XRCC5			0,75	0,026
YY1	0,62	0,008	0,77	0,039
ZFHX3	0,53	$< ,001$	0,58	$< ,001$
ZFP36	0,43	$< ,001$	0,54	$< ,001$
ZNF827	0,55	0,001		

Las tablas 8A y 8B proporcionan genes que se asociaron significativamente ($p < 0,05$), positiva o negativamente, con recurrencia clínica (cRFI) en muestras de fusión TMPRSS2 positivas en la muestra con patrón de Gleason primario o más alto. La expresión aumentada de los genes de la Tabla 8A se asocia negativamente con un buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de los genes de la Tabla 8B se asocia positivamente con un buen pronóstico.

Tabla 8A.

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI para la fusión TMPRSS2-ERG positiva en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada se asocia negativamente con un buen pronóstico)				
Tabla 8A	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
ACTR2	1,78	0,017		
AKR1C3	1,44	0,013		
ALCAM			1,44	0,022
ANLN	1,37	0,046	1,81	$< ,001$
APOE	1,49	0,023	1,66	0,005
AQP2			1,30	0,013
ARHGDIB	1,55	0,021		
ASPN	2,13	$< ,001$	2,43	$< ,001$
ATP5E	1,69	0,013	1,58	0,014
BGN	1,92	$< ,001$	2,55	$< ,001$
BIRC5	1,48	0,006	1,89	$< ,001$
BMP6	1,51	0,010	1,96	$< ,001$
BRCA2			1,41	0,007
BUB1	1,36	0,007	1,52	$< ,001$
CCNE2	1,55	0,004	1,59	$< ,001$
CD276			1,65	$< ,001$
CDC20	1,68	$< ,001$	1,74	$< ,001$
CDH11			1,50	0,017
CDH18	1,36	$< ,001$		
CDH7	1,54	0,009	1,46	0,026
CDKN2B	1,68	0,008	1,93	0,001
CDKN2C	2,01	$< ,001$	1,77	$< ,001$
CDKN3	1,51	0,002	1,33	0,049
CENPF	1,51	0,007	2,04	$< ,001$
CKS2	1,43	0,034	1,56	0,007
COL1A1	2,23	$< ,001$	3,04	$< ,001$

Tabla 8A. (Continuación 1)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI para la fusión TMPRSS2-ERG positiva en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) > 1,0 (la expresión aumentada se asocia negativamente con un buen pronóstico)				
Tabla 8A	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
COL1A2	1,79	0,001	2,2 2	<,001
COL3A1	1,96	<,001	2,81	<,001
COL4A1			1,52	0,020
COL5A1			1,50	0,020
COL5A2	1,64	0,017	1,55	0,010
COL8A1	1,96	<,001	2,38	<,001
CRISP3	1,68	0,002	1,67	0,002
CTHRC1			2,06	<,001
CTNND2	1,42	0,046	1,50	0,025
CTSK			1,43	0,049
CXCR4	1,82	0,001	1,64	0,007
DDIT4	1,54	0,016	1,58	0,009
DLL4			1,51	0,007
DYNLL1	1,50	0,021	1,22	0,002
F2R	2,2 7	<,001	2,02	<,001
PAF			2,12	<,001
FCGR3A			1,94	0,002
FGF5	1,23	0,047		
FOXP3	1,52	0,006	1,48	0,018
GNPTAB			1,44	0,042
GPR68			1,51	0,011
GREM1	1,91	<,001	2,38	<,001
HDAC1			1,43	0,048
HDAC9	1,65	<,001	1,67	0,004
HRAS	1,65	0,005	1,58	0,021
IGFBP3	1,94	<,001	1,85	<,001
INHBA	2,03	<,001	2,64	<,001
JAG1	1,41	0,027	1,50	0,008
KCTD12			1,51	0,017
KHDRBS3	1,48	0,029	1,54	0,014
KPNA2			1,46	0,050
LAMA3	1,35	0,040		
LAMC1	1,77	0,012		
LTBP2			1,82	<,001
LUM	1,51	0,021	1,53	0,009
MELK	1,38	0,020	1,49	0,001
MKI67			1,37	0,014
MMP11	1,73	<,001	1,69	<,001
MRPL13			1,30	0,046
MYBL2	1,56	<,001	1,72	<,001
MYLK3			1,17	0,007
NOX4	1,58	0,005	1,96	<,001
NRIP3			1,30	0,040
NRP1			1,53	0,021
OLFML2B			1,54	0,024
OSM	1,43	0,018		
PATE1	1,20	<,001	1,33	<,001
PCNA			1,64	0,003
PEX10	1,41	0,041	1,64	0,003
PIK3CA	1,38	0,037		
PLK1	1,52	0,009	1,67	0,002
PLOD2			1,65	0,002 <,001
POSTN	1,79	<,001	2,06	
PTK6	1,67	0,002	2,38	<,001
PTTG1	1,56	0,002	1,54	0,003

Tabla 8A. (Continuación 2)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI para la fusión TMPRSS2-ERG positiva en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) > 1,0 (la expresión aumentada se asocia negativamente con un buen pronóstico)				
Tabla 8A	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
RAD21	1,61	0,036	1,53	0,005
RAD51			1,33	0,009
RALA	1,95	0,004	1,60	0,007
REG4			1,43	0,042
ROBO2	1,46	0,024		
RRM1			1,44	0,033
RRM2	1,50	0,003	1,48	<,001
SAT1	1,42	0,009	1,43	0,012
SEC14L1			1,64	0,002
SFRP4	2,07	<,001	2,40	<,001
SHMT2	1,52	0,030	1,60	0,001
SLC44A1			1,42	0,039
SPARC	1,93	<,001	2,21	<,001
SULF1	1,63	0,006	2,04	<,001
THBS2	1,95	<,001	2,26	<,001
THY1	1,69	0,016	1,95	0,002
TK1			1,43	0,003
TOP2A	1,57	0,002	2,11	<,001
TPX2	1,84	<,001	2,27	<,001
UBE2C	1,41	0,011	1,44	0,006
UBE2T	1,63	0,001		
UHRF1	1,51	0,007	1,69	<,001
WISP1	1,47	0,045		
WNT5A	1,35	0,027	1,63	0,001
ZWINT	1,36	0,045		

Tabla 8B.

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI para la fusión TMPRSS2-ERG positiva en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) < 1,0 (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)				
Tabla 8B	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
AAMP	0,57	0,007	0,58	<,001
ABCA5			0,80	0,044
ACE	0,65	0,023	0,55	<,001
ACOX2			0,55	<,001
ADH5			0,68	0,022
AKAP1			0,81	0,043
ALDH1A2	0,72	0,036	0,43	<,001
ANPEP	0,66	0,022	0,46	<,001
APRT			0,73	0,040
AXIN2			0,60	<,001
AZGP1	0,57	<,001	0,65	<,001
BCL2			0,69	0,035
BIK	0,71	0,045		
BIN1	0,71	0,004	0,71	0,009
BTRC	0,66	0,003	0,58	<,001
C7			0,64	0,006
CADM1	0,61	<,001	0,47	<,001
CCL2			0,73	0,042
CCNH	0,69	0,022		
CD44	0,56	<,001	0,58	<,001
CD82			0,72	0,033
CDC25B	0,74	0,028		
CDH1	0,75	0,030	0,72	0,010

Tabla 8B. (Continuación 1)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI para la fusión TMPRSS2-ERG positiva en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) < 1,0 (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)				
Tabla 8B	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
CDH19			0,56	0,015
CDK3			0,78	0,045
CDKN1C	0,74	0,045	0,70	0,014
CSF1			0,72	0,037
CTSB			0,69	0,048
CTSL2			0,58	0,005
CYP3A5	0,51	<,001	0,30	<,001
DHX9	0,89	0,006	0,87	0,012
DLC1			0,64	0,023
DLGAP1	0,69	0,010	0,49	<,001
DPP4	0,64	<,001	0,56	<,001
DPT			0,63	0,003
EGR1			0,69	0,035
EGR3			0,68	0,025
EIF2S3			0,70	0,021
EIF5	0,71	0,030		
ELK4	0,71	0,041	0,60	0,003
EPHA2	0,72	0,036	0,66	0,011
EPHB4			0,65	0,007
ERCC1			0,68	0,023
ESR2			0,64	0,027
FAM107A	0,64	0,003	0,61	0,003
FAM13C	0,68	0,006	0,55	<,001
FGFR2	0,73	0,033	0,59	<,001
FKBP5			0,60	0,006
FLNC	0,68	0,024	0,65	0,012
FLT1			0,71	0,027
FOS			0,62	0,006
FOXO1			0,75	0,010
GADD45B			0,68	0,020
GHR			0,62	0,006
GPM6B			0,57	<,001
GSTM1	0,68	0,015	0,58	<,001
GSTM2	0,65	0,005	0,47	<,001
HGD	0,63	0,001	0,71	0,020
HK1	0,67	0,003	0,62	0,002
HLF			0,59	<,001
HNF1B	0,66	0,004	0,61	0,001
IER3			0,70	0,026
IGF1	0,63	0,005	0,55	<,001
IGF1R			0,76	0,049
IGFBP2	0,59	0,007	0,64	0,003
IL6ST			0,65	0,005
IL8	0,61	0,005	0,66	0,019
ILK			0,64	0,015
ING5	0,73	0,033	0,70	0,009
ITGA7	0,72	0,045	0,69	0,019
ITGB4			0,63	0,002
KLC1			0,74	0,045
KLK1	0,56	0,002	0,49	<,001
KLK10			0,68	0,013
KLK11			0,66	0,003
KLK2	0,66	0,045	0,65	0,011
KLK3	0,75	0,048	0,77	0,014
KRT15	0,71	0,017	0,50	<,001
KRT5	0,73	0,031	0,54	<,001

Tabla 8B. (Continuación 2)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI para la fusión TMPRSS2-ERG positiva en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)				
Tabla 8B	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
LAMA5			0,70	0,044
LAMB3	0,70	0,005	0,58	$< 0,001$
LGALS3			0,69	0,025
LIG3			0,68	0,022
MDK	0,69	0,035		
MGMT	0,59	0,017	0,60	$< 0,001$
MGST1			0,73	0,042
MICA			0,70	0,009
MPPED2	0,72	0,031	0,54	$< 0,001$
MTSS 1	0,62	0,003		
MYBPC1			0,50	$< 0,001$
NCAPD3	0,62	0,007	0,38	$< 0,001$
NCOR1			0,82	0,048
NFAT5	0,60	0,001	0,62	$< 0,001$
NRG1	0,66	0,040	0,61	0,029
NUP62	0,75	0,037		
OMD	0,54	$< 0,001$		
PAGE4			0,64	0,005
PCA3			0,66	0,012
PCDHGB7			0,68	0,018
PGR			0,60	0,012
PPAP2B			0,62	0,010
PPP1R12A	0,73	0,031	0,58	0,003
PRIMA 1			0,65	0,013
PROM1	0,41	0,013		
PTCH1	0,64	0,006		
PTEN			0,75	0,047
PTGS2			0,67	0,011
PTK2B			0,66	0,005
PTPN1			0,71	0,026
RAGE	0,70	0,012		
RARB			0,68	0,016
RGS10			0,84	0,034
RHOB			0,66	0,016
RND3			0,63	0,004
SDHC	0,73	0,044	0,69	0,016
SERPINA3	0,67	0,011	0,51	$< 0,001$
SERPINB5			0,42	$< 0,001$
SH3RF2	0,66	0,012	0,51	$< 0,001$
SLC22A3	0,59	0,003	0,48	$< 0,001$
SMAD4	0,64	0,004	0,49	$< 0,001$
SMARCC2			0,73	0,042
SMARCD1	0,73	$< 0,001$	0,76	0,035
SMO			0,64	0,006
SNAI1			0,53	0,008
SOD1			0,60	0,003
SRC	0,64	$< 0,001$	0,61	$< 0,001$
SRD5A2	0,63	0,004	0,59	$< 0,001$
STAT3			0,64	0,014
STAT5A			0,70	0,032
STAT5B	0,74	0,034	0,63	0,003
SVIL			0,71	0,028
TGFB1I1			0,68	0,036
TMPRSS2	0,72	0,015	0,67	$< 0,001$
TNFRSF10A			0,69	0,010
TNFRSF10B	0,67	0,007	0,64	0,001

Tabla 8B. (Continuación 3)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI para la fusión TMPRSS2-ERG positiva en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)				
Tabla 8B	Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
TNFRSF18	0,38	0,003		
TNFSF10			0,71	0,025
TP53	0,68	0,004	0,57	$< 0,001$
TP63	0,75	0,049	0,52	$< 0,001$
TPM2			0,62	0,007
TRAF3IP2	0,71	0,017	0,62 0,68	0,005
TRO			0,72	0,033
TUBB2A			0,69	0,038
VCL			0,62	$< 0,001$
VEGFA			0,71	0,037
WWOX			0,65	0,004
ZFH3	0,77	0,011	0,73	0,012
ZFP36			0,69	0,018
ZNF827	0,68	0,013	0,49	$< 0,001$

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

Tabla 9A.

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con el estado de fusión de TMPRSS en el patrón de Gleason primario con razón de probabilidades (OR) $> 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con la positividad de fusión de TMPRSS)					
Tabla 9A Símbolo Oficial	valor de p	Relación de Probabilidades	Símbolo Oficial	valor de p	Relación de Probabilidades
ABCC8	$< 0,001$	1,86	MAP3K5	$< 0,001$	2,06
ALDH18A1	0,005	1,49	MAP7	$< 0,001$	2,74
ALKBH3	0,043	1,30	MSH2	0,005	1,59
ALOX5	$< 0,001$	1,66	MSH3	0,006	1,45
AMPD3	$< 0,001$	3,92	MUC1	0,012	1,42
APEX1	$< 0,001$	2,00	MYO6	$< 0,001$	3,79
ARHGDIB	$< 0,001$	1,87	NCOR2	0,001	1,62
ASAP2	0,019	1,48	NDRG1	$< 0,001$	6,77
ATXN1	0,013	1,41	NETO2	$< 0,001$	2,63
BMPR1B	$< 0,001$	2,37	ODC1	$< 0,001$	1,98
CACNA1D	$< 0,001$	9,01	OR51E1	$< 0,001$	2,24
CADPS	0,015	1,39	PDE9A	$< 0,001$	2,21
CD276	0,003	2,25	PEX10	$< 0,001$	3,41
CDH1	0,016	1,37	PGK1	0,022	1,33
CDH7	$< 0,001$	2,22	PLA2G7	$< 0,001$	5,51
CDK7	0,025	1,43	PPP3CA	0,047	1,38
COL9A2	$< 0,001$	2,58	PSCA	0,013	1,43
CRISP3	$< 0,001$	2,60	PSMD13	0,004	1,51
CTNND1	0,033	1,48	PTCH1	0,022	1,38
ECE1	$< 0,001$	2,22	PTK2	0,014	1,38
EIF5	0,023	1,34	PTK6	$< 0,001$	2,29
EPHB4	0,005	1,51	PTK7	$< 0,001$	2,45
ERG	$< 0,001$	14,5	PTPRK	$< 0,001$	1,80
FAM171B	0,047	1,32	RAB30	0,001	1,60
FAM73A	0,008	1,45	REG4	0,018	1,58
FASN	0,004	1,50	RELA	0,001	1,62
GNPTAB	$< 0,001$	1,60	RFX1	0,020	1,43
GPS1	0,006	1,45	RGS10	$< 0,001$	1,71
GRB7	0,023	1,38	SCUBE2	0,009	1,48
HDAC1	$< 0,001$	4,95	SEPT9	$< 0,001$	3,91

Tabla 9A. (Continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con el estado de fusión de TMPRSS en el patrón de Gleason primario con razón de probabilidades (OR) > 1,0 (la expresión aumentada se asocia positivamente con la positividad de fusión de TMPRSS)					
Tabla 9A Símbolo Oficial	valor de p	Relación de Probabilidades	Símbolo Oficial	valor de p	Relación de Probabilidades
HGD	<,001	1,64	SH3RF2	0,004	1,48
HIP1	<,001	1,90	SH3YL1	<,001	1,87
HNF1B	<,001	3,55	SHH	<,001	2,45
HSPA8	0,041	1,32	SIM2	<,001	1,74
IGF1R	0,001	1,73	SIPA1L1	0,021	1,35
ILF3	<,001	1,91	SLC22A3	<,001	1,63
IMMT	0,025	1,36	SLC44A1	<,001	1,65
ITPR1	<,001	2,72	SPINT1	0,017	1,39
ITPR3	<,001	5,91	TFDP1	0,005	1,75
JAG1	0,007	1,42	TMPRSS2ERGA	0,002	14E5
KCNN2	<,001	2,80	TMPRSS2ERGB	<,001	1,97
KHDRBS3	<,001	2,63	TRIM14	<,001	1,65
KIAA0247	0,019	1,38	TSTA3	0,018	1,38
KLK11	<,001	1,98	UAP1	0,046	1,39
LAMC1	0,008	1,56	UBE2G1	0,001	1,66
LAMC2	<,001	3,30	UGDH	<,001	2,22
LOX	0,009	1,41	XRCC5	<,001	1,66
LRP1	0,044	1,30	ZMYND8	<,001	2,19

Tabla 9B.

Genes significativamente ($p < 0,05$) asociados con el estado de fusión TMPRSS en el primario Patrón de Gleason con razón de probabilidades (OR) < 1,0 (la expresión aumentada se asocia negativamente con la positividad de la fusión TMPRSS)		
Tabla 9B Símbolo Oficial	valor de p	Índice de Probabilidades
ABCC4	0,045	0,77
ABHD2	<,001	0,38
ACTR2	0,027	0,73
ADAMTS1	0,024	0,58
ADH5	<,001	0,58
AGTR2	0,016	0,64
AKAP1	0,013	0,70
AKT2	0,015	0,71
ALCAM	<,001	0,45
ALDH1A2	0,004	0,70
ANPEP	<,001	0,43
ANXA2	0,010	0,71
APC	0,036	0,73
APOC1	0,002	0,56
APOE	<,001	0,44
ARF1	0,041	0,77
ATM	0,036	0,74
AURKB	<,001	0,62
AZGP1	<,001	0,54
BBC3	0,030	0,74
BCL2	0,012	0,70
BIN1	0,021	0,74
BTG1	0,004	0,67
BTG3	0,003	0,63
C7	0,023	0,74
CADM1	0,007	0,69
CASP1	0,011	0,70
CAV1	0,011	0,71
CCND1	0,019	0,72
CCR1	0,022	0,73
CD44	<,001	0,57

Tabla 9B. (Continuación 1)

Genes significativamente ($p < 0.05$) asociados con el estado de fusión TMPRSS en el primario Patrón de Gleason con razón de probabilidades (OR) < 1,0 (la expresión aumentada se asocia negativamente con la positividad de la fusión TMPRSS)		
Tabla 9B Símbolo Oficial	valor de p	Índice de Probabilidades
CD68	<,001	0,54
CD82	0,002	0,66
CDH5	0,007	0,66
CDKN1A	<,001	0,60
CDKN2B	<,001	0,54
CDKN2C	0,012	0,72
CDKN3	0,037	0,77
CHN1	0,038	0,75
CKS2	<,001	0,48
COL11A1	0,017	0,72
COL1A1	<,001	0,59
COL1A2	0,001	0,62
COL3A1	0,027	0,73
COL4A1	0,043	0,76
COL5A1	0,039	0,74
COL5A2	0,026	0,73
COL6A1	0,008	0,66
COL6A3	<,001	0,59
COL8A1	0,022	0,74
CSF1	0,011	0,70
CTNNB1	0,021	0,69
CTSB	<,001	0,62
CTSD	0,036	0,68
CTSK	0,007	0,70
CTSS	0,002	0,64
CXCL12	<,001	0,48
CXCR4	0,005	0,68
CXCR7	0,046	0,76
CYR61	0,004	0,65
DAP	0,002	0,64
DARC	0,021	0,73
DDR2	0,021	0,73
DHRS9	<,001	0,52
DIAPH1	<,001	0,56
DICER 1	0,029	0,75
DLC1	0,013	0,72
DLGAP1	<,001	0,60
DLL4	<,001	0,57
DPT	0,006	0,68
DUSP1	0,012	0,68
DUSP6	0,001	0,62
DVL1	0,037	0,75
EFNB2	<,001	0,32
EGR1	0,003	0,65
ELK4	<,001	0,60
ERBB2	<,001	0,61
ERBB3	0,045	0,76
ESR2	0,010	0,70
ETV1	0,042	0,74
FABP5	<,001	0,21
FAM13C	0,006	0,67
FCGR3A	0,018	0,72
FGF17	0,009	0,71
FGF6	0,011	0,70
FGF7	0,003	0,63
FN1	0,006	0,69
FOS	0,035	0,74

Tabla 9B. (Continuación 2)

Genes significativamente ($p < 0.05$) asociados con el estado de fusión TMPRSS en el primario Patrón de Gleason con razón de probabilidades (OR) < 1,0 (la expresión aumentada se asocia negativamente con la positividad de la fusión TMPRSS)		
Tabla 9B Símbolo Oficial	valor de p	Índice de Probabilidades
FOXP3	0,010	0,71
GABRG2	0,029	0,74
GADD45B	0,003	0,63
GDF15	<,001	0,54
GPM6B	0,004	0,67
GPNMB	0,001	0,62
GSN	0,009	0,69
HLA-G	0,050	0,74
HLF	0,018	0,74
HPS1	<,001	0,48
HSD17B3	0,003	0,60
HSD17B4	<,001	0,56
HSPB1	<,001	0,38
HSPB2	0,002	0,62
IFI30	0,049	0,75
IFNG	0,006	0,64
IGF1	0,016	0,73
IGF2	0,001	0,57
IGFBP2	<,001	0,51
IGFBP3	<,001	0,59
IGFBP6	<,001	0,57
IL10	<,001	0,62
IL17A	0,012	0,63
IL1A	0,011	0,59
IL2	0,001	0,63
IL6ST	<,001	0,52
INSL4	0,014	0,71
ITGA1	0,009	0,69
ITGA4	0,007	0,68
JUN	<,001	0,59
KIT	<,001	0,64
KRT76	0,016	0,70
LAG3	0,002	0,63
LAPTM5	<,001	0,58
LGALS3	<,001	0,53
LTBP2	0,011	0,71
LUM	0,012	0,70
MAOA	0,020	0,73
MAP4K4	0,007	0,68
MGST1	<,001	0,54
MGST1	<,001	0,54
MMP2	<,001	0,61
MPPED2	<,001	0,45
MRC1	0,005	0,67
MTPN	0,002	0,56
MTSS1	<,001	0,53
MVP	0,009	0,72
MYBPC1	<,001	0,51
MYLK3	0,001	0,58
NCAM1	<,001	0,59
NCAPD3	<,001	0,40
NCOR1	0,004	0,69
NFKBIA	<,001	0,63
NNMT	0,006	0,66
NPBWR1	0,027	0,67
OAZ1	0,049	0,64

Tabla 9B. (Continuación 3)

Genes significativamente ($p < 0.05$) asociados con el estado de fusión TMPRSS en el primario Patrón de Gleason con razón de probabilidades (OR) < 1,0 (la expresión aumentada se asocia negativamente con la positividad de la fusión TMPRSS)		
Tabla 9B Símbolo Oficial	valor de p	Índice de Probabilidades
OLFML3	<,001	0,56
OSM	<,001	0,64
PAGE1	0,012	0,52
PDGFRB	0,016	0,73
PECAM1	<,001	0,55
PGR	0,048	0,77
PIK3CA	<,001	0,55
PIK3CG	0,008	0,71
PLAÚ	0,044	0,76
PLK1	0,006	0,68
PLOD2	0,013	0,71
PLP2	0,024	0,73
PNLIPRP2	0,009	0,70
PPAP2B	<,001	0,62
PRKAR2B	<,001	0,61
PRKCB	0,044	0,76
PROS 1	0,005	0,67
PTEN	<,001	0,47
PTGER3	0,007	0,69
PTH1R	0,011	0,70
PTK2B	<,001	0,61
PTPN1	0,028	0,73
RAB27A	<,001	0,21
RAD51	<,001	0,51
RAD9A	0,030	0,75
RARB	<,001	0,62
RASSF1	0,038	0,76
RECK	0,009	0,62
RHOB	0,004	0,64
RHOC	<,001	0,56
RLN1	<,001	0,30
RND3	0,014	0,72
S100P	0,002	0,66
SDC2	<,001	0,61
SEMA3A	0,001	0,64
SMAD4	<,001	0,64
SPARC	<,001	0,59
SPARCL1	<,001	0,56
SPINK1	<,001	0,2 6
SRD5A1	0,039	0,76
STAT1	0,026	0,74
STS	0,006	0,64
SULF1	<,001	0,53
TFF3	<,001	0,19
TGFA	0,002	0,65
TGFB1I1	0,040	0,77
TGFB2	0,003	0,66
TGFB3	<,001	0,54
TGFBR2	<,001	0,61
THY1	<,001	0,63
TIMP2	0,004	0,66
TIMP3	<,001	0,60
TMPRSS2	<,001	0,40
TNFSF11	0,026	0,63
TPD52	0,002	0,64
TRAM1	<,001	0,45
TRPC6	0,002	0,64

Tabla 9B. (Continuación 4)

Genes significativamente ($p < 0.05$) asociados con el estado de fusión TMPRSS en el primario Patrón de Gleason con razón de probabilidades (OR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia negativamente con la positividad de la fusión TMPRSS)		
Tabla 9B Símbolo Oficial	valor de p	Índice de Probabilidades
TUBB2A	$<,001$	0,49
VCL	$<,001$	0,57
VEGFB	0,033	0,73
VEGFC	$<,001$	0,61
VIM	0,012	0,69
WISP1	0,030	0,75
WNT5A	$<,001$	0,50

Se investigó un efecto de campo molecular y se determinó que los niveles de expresión de células de aspecto histológicamente normal adyacentes al tumor exhibían una firma molecular de cáncer de próstata. Las tablas 10A y 10B proporcionan genes significativamente asociados ($p < 0,05$), positiva o negativamente, con cRFI o bRFI en muestras no tumorales. La Tabla 10A se asocia negativamente con un buen pronóstico, mientras la expresión aumentada de los genes en la Tabla 10B se asocia positivamente con un buen pronóstico.

Tabla 10A

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI en muestras no tumorales con índice de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada se asocia negativamente con un buen pronóstico)				
Tabla 10A		cRFI		bRFI
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
ALCAM			1,278	0,036
ASPN	1,309	0,032		
BAG5	1,458	0,004		
BRCA2	1,385	$<,001$		
CACNA1D			1,329	0,035
CD164			1,339	0,020
CDKN2B	1,398	0,014		
COL3A1	1,300	0,035		
COL4A1	1,358	0,019		
CTNND2			1,370	0,001
DARC	1,451	0,003		
DICER1			1,345	$<,001$
DPP4			1,358	0,008
EFNB2			1,323	0,007
FASN			1,327	0,035
GHR			1,332	0,048
HSPA5			1,260	0,048
INHBA	1,558	$<,001$		
KCNN2			1,264	0,045
KRT76			1,115	$<,001$
LAMC1	1,390	0,014		
LAMC2			1,216	0,042
LIG3			1,313	0,030
MAOA			1,405	0,013
MCM6	1,307	0,036		
MKI67	1,271	0,008		
NEK2			1,312	0,016
NPBWR1	1,278	0,035		
ODC1			1,320	0,010
PEX10			1,361	0,014
PGK1	1,488	0,004		
PLA2G7			1,337	0,025
POSTN	1,306	0,043		
PTK6			1,344	0,005
REG4			1,348	0,009
RGS7			1,144	0,047
SFRP4	1,394	0,009		

Tabla 10A (Continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI en muestras no tumorales con índice de riesgo (HR) $> 1,0$ (la expresión aumentada se asocia negativamente con un buen pronóstico)				
Tabla 10A	cRFI		bRFI	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
TARP			1,412	0,011
TFF1			1,346	0,010
TGFB2	1,310	0,035		
THY1	1,300	0,038		
TMPRSS2ERGA			1,333	$< 0,001$
TPD52			1,374	0,015
TRPC6	1,272	0,046		
UBE2C	1,323	0,007		
UHRF1	1,325	0,021		

Tabla 10B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI en muestras no tumorales con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)				
Tabla 10B	cRFI		bRFI	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
ABCA5	0,807	0,028		
ABCC3	0,760	0,019	0,750	0,003
ABHD2	0,781	0,028		
ADAM15	0,718	0,005		
AKAP1	0,740	0,009		
AMPD3			0,793	0,013
ANGPT2			0,752	0,027
ANXA2			0,776	0,035
APC	0,755	0,014		
APRT	0,762	0,025		
AR	0,752	0,015		
ARHGDIB			0,753	$< 0,001$
BIN1	0,738	0,016		
CADM1	0,711	0,004		
CCNH	0,820	0,041		
CCR1			0,749	0,007
CDK14			0,772	0,014
CDK3	0,819	0,044		
CDKN1C	0,808	0,038		
CHAF1A	0,634	0,002	0,779	0,045
CHN1			0,803	0,034
CHRA1	0,751	0,014	0,779	0,021
COL5A1			0,736	0,012
COL5A2			0,762	0,013
COL6A1			0,757	0,032
COL6A3			0,757	0,019
CSK	0,663	$< 0,001$	0,698	$< 0,001$
CTSK			0,782	0,029
CXCL12			0,771	0,037
CXCR7			0,753	0,008
CYP3A5	0,790	0,035		
DDIT4			0,725	0,017
DIAPH1			0,771	0,015
DLC1	0,744	0,004	0,807	0,015
DLGAP1	0,708	0,004		
DUSP1	0,740	0,034		
EDN1			0,742	0,010
EGR1	0,731	0,028		
EIF3H	0,761	0,024		
EIF4E	0,786	0,041		
ERBB2	0,664	0,001		

Tabla 10B (Continuación 1)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI en muestras no tumorales con razón de riesgo (HR) $< 1,0$ (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)				
Tabla 10B	cRFI		bRFI	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p
ERBB4	0,764	0,036		
ERCC1	0,804	0,041		
ESR2			0,757	0,025
EZH2			0,798	0,048
FAAH	0,798	0,042		
FAM13C	0,764	0,012		
FAM171B			0,755	0,005
FAM49B			0,811	0,043
FAM73A	0,778	0,015		
FASLG			0,757	0,041
FGFR2	0,735	0,016		
FOS	0,690	0,008		
FYN	0,788	0,035	0,777	0,011
GPNUMB			0,762	0,011
GSK3B	0,792	0,038		
HGD	0,774	0,017		
HIRIP3	0,802	0,033		
HSP90AB1	0,753	0,013		
HSPB1	0,764	0,021		
HSPE1	0,668	0,001		
IFI30			0,732	0,002
IGF2			0,747	0,006
IGFBP5			0,691	0,006
IL6ST			0,748	0,010
IL8			0,785	0,028
IMMT			0,708	$< 0,001$
ITGA6	0,747	0,008		
ITGAV			0,792	0,016
ITGB3			0,814	0,034
ITPR3	0,769	0,009		
JUN	0,655	0,005		
KHDRBS3			0,764	0,012
KLF6	0,714	$< 0,001$		
KLK2	0,813	0,048		
LAMA4			0,702	0,009
LAMA5	0,744	0,011		
LAPTM5			0,740	0,009
LGALS3	0,773	0,036	0,788	0,024
LIMS 1			0,807	0,012
MAP3K5			0,815	0,034
MAP3K7			0,809	0,032
MAP4K4	0,735	0,018	0,761	0,010
MAPKAPK3	0,754	0,014		
MICA	0,785	0,019		
MTA1			0,808	0,043
MVP			0,691	0,001
MYLK3			0,730	0,039
MYO6	0,780	0,037		
NCOA1			0,787	0,040
NCOR1			0,876	0,020
NDRG1	0,761	$< 0,001$		
NFAT5	0,770	0,032		
NFKBIA			0,799	0,018
NME2			0,753	0,005
NUP62			0,842	0,032
OAZ1			0,803	0,043
OLFML2B			0,745	0,023

Tabla 10B (Continuación 2)

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

La Tabla 11 proporciona genes que están significativamente asociados ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste para el patrón de Gleason o el patrón de Gleason más alto.

Tabla 11

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con cRFI o bRFI después del ajuste para el patrón de Gleason en el patrón de Gleason primario o el patrón de Gleason más alto. Algunos HR $\leq 1,0$ y algunos HR $> 1,0$						
Tabla 11	cRFI		bRFI		bRFI	
	Patrón más alto		Patrón primario		Patrón más alto	
Símbolo Oficial	HR	valor de p	HR	valor de p	HR	valor de p
HSPA5	0,710	0,009	1,288	0,030		
ODC1	0,741	0,026	1,343	0,004	1,261	0,046

Las tablas 12A y 12B proporcionan genes que están significativamente asociados ($p < 0,05$) con la supervivencia específica del cáncer de próstata (PCSS) en el patrón de Gleason primario. La expresión aumentada de genes en la Tabla 12A se asocia negativamente con un buen pronóstico, mientras que la expresión aumentada de genes en la Tabla 12B se asocia positivamente con un buen pronóstico.

Tabla 12A

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

Tabla 12B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con la supervivencia específica del cáncer de próstata (PCSS) en el patrón de Gleason primario HR < 1,0 (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)					
Tabla 12B Símbolo Oficial	HR	valor de p	Símbolo Oficial	HR	valor de p
AAMP	0,649	0,040	IGFBP6	0,578	0,003
ABCA5	0,777	0,015	IL2	0,528	0,010
ABCG2	0,715	0,037	IL6ST	0,574	<,001
ACOX2	0,673	0,016	IL8	0,540	0,001
ADH5	0,522	<,001	ING5	0,688	0,015
ALDH1A2	0,561	<,001	ITGA6	0,710	0,005
AMACR	0,693	0,029	ITGA7	0,676	0,033
AMPD3	0,750	0,049	JUN	0,506	0,001
ANPEP	0,531	<,001	KIT	0,628	0,047
ATXN1	0,640	0,011	KLK1	0,523	0,002
AXIN2	0,657	0,002	KLK2	0,581	<,001
AZGP1	0,617	<,001	KLK3	0,676	<,001
BDKRB1	0,553	0,032	KRT15	0,684	0,005
BIN1	0,658	<,001	KRT18	0,536	<,001
BTRC	0,716	0,011	KRT5	0,673	0,004
C7	0,531	<,001	KRT8	0,613	0,006
CADM1	0,646	0,015	LAMB3	0,740	0,027
CASP7	0,538	0,029	LGALS3	0,678	0,007
CCNH	0,674	0,001	MGST1	0,640	0,002
CD164	0,606	<,001	MPPED2	0,629	<,001
CD44	0,687	0,016	MTSS1	0,705	0,041
CDK3	0,733	0,039	MYBPC1	0,534	<,001
CHN1	0,653	0,014	NCAPD3	0,519	<,001
COL6A1	0,681	0,015	NFAT5	0,536	<,001
CSF1	0,675	0,019	NRG1	0,467	0,007
CSRP1	0,711	0,007	OLFML3	0,646	0,001
CXCL12	0,650	0,015	OMD	0,630	0,006
CYP3A5	0,507	<,001	OR51E2	0,762	0,017
CYR61	0,569	0,007	PAGE4	0,518	<,001
DLGAP1	0,654	0,004	PCA3	0,581	<,001
DNM3	0,692	0,010	PGF	0,705	0,038
DPP4	0,544	<,001	PPAP2B	0,568	<,001
DPT	0,543	<,001	PPP1R12A	0,694	0,017
DUSP1	0,660	0,050	PRIMA 1	0,678	0,014
DUSP6	0,699	0,033	PRKCA	0,632	0,001
EGR1	0,490	<,001	PRKCB	0,692	0,028
EGR3	0,561	<,001	PROM1	0,393	0,017
EIF5	0,720	0,035	PTEN	0,689	0,002
ERBB3	0,739	0,042	PTGS2	0,611	0,004
FAAH	0,636	0,010	PTH1R	0,629	0,031
FAM107A	0,541	<,001	RAB27A	0,721	0,046
FAM13C	0,526	<,001	RND3	0,678	0,029
FAS	0,689	0,030	RNF114	0,714	0,035
FGF10	0,657	0,024	SDHC	0,590	<,001
FKBP5	0,699	0,040	SERPINA3	0,710	0,050
FLNC	0,742	0,036	SH3RF2	0,570	0,005
FOS	0,556	0,005	SLC22A3	0,517	<,001
FOXQ1	0,666	0,007	SMAD4	0,528	<,001
GADD45B	0,554	0,002	SMO	0,751	0,026
GDF15	0,659	0,009	SRC	0,667	0,004
GHR	0,683	0,027	SRD5A2	0,488	<,001
GPM6B	0,666	0,005	STAT5B	0,700	0,040
GSN	0,646	0,006	SVIL	0,694	0,024
GSTM1	0,672	0,006	TFF3	0,701	0,045
GSTM2	0,514	<,001	TGFB111	0,670	0,029
HGD	0,771	0,039	TGFB2	0,646	0,010
HIRIP3	0,730	0,013	TNFRSF10B	0,685	0,014

Tabla 12B (Continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con la supervivencia específica del cáncer de próstata (PCSS) en el patrón de Gleason primario HR < 1,0 (la expresión aumentada se asocia positivamente con un buen pronóstico)

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

El análisis de la expresión génica y la mejora/sobreestadificación se basó en modelos de regresión logística ordinal univariados mediante el uso de estimadores ponderados de máxima probabilidad para cada gen de la lista de genes (727 genes de prueba y 5 genes de referencia). Los valores P se generaron mediante el uso de una prueba de Wald de hipótesis nula de que la razón de probabilidades (OR) es uno. Se informaron tanto los valores de p no ajustados como el valor q (FDR más pequeño en el que se rechaza la prueba de hipótesis en cuestión). Los valores de p no ajustados <0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Dado que se seleccionaron dos muestras de tumor para cada paciente, este análisis se realizó mediante el uso de las 2 muestras de cada paciente de la siguiente manera: (1) análisis mediante el uso de la muestra con patrón de Gleason primario de cada paciente (muestras A1 y B2 como se describe en la Tabla 2); y (2) análisis mediante el uso de la muestra con el patrón de Gleason más alto de cada paciente (muestras A1 y B1 como se describe en la Tabla 2). Se encontró que 200 genes estaban significativamente asociados ($p < 0,05$) con la mejora/sobreestadificación en la muestra del patrón de Gleason primario (PGP) y 203 genes estaban significativamente asociados ($p < 0,05$) con la mejora/sobreestadificación en la muestra con el patrón de Gleason más alto (HGP).

Las Tablas 13A y 13B proporcionan genes significativamente asociados ($p < 0,05$), positiva o negativamente, con mejora/sobreestadificación en el patrón de Gleason primario y/o más alto. La expresión aumentada de los genes en la Tabla 13A se asocia positivamente con un mayor riesgo de mejorar/sobreestadificar (mal pronóstico), mientras la expresión aumentada de los genes en la Tabla 13B se asocia negativamente con el riesgo de mejorar/sobreestadificar (buen pronóstico).

Tabla 13A

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

Tabla 13A (Continuación)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con la subida/sobreestadificación en el patrón de Gleason primario (PGP) y el patrón de Gleason más alto (HGP) OR > 1,0 (la expresión aumentada se asocia positivamente con un mayor riesgo de mejora/sobreestadificación (mal pronóstico))				
Tabla 13A	PGP		HGP	
Gen	OR	valor de p	OR	valor de p
CTHRC1	.	.	1,56	0,0092
DBN1	1,43	0,0323	1,45	0,0163
DIAPH1	1,51	0,0088	1,58	0,0025
DICER1	.	.	1,40	0,0293
DIO2	.	.	1,49	0,0097
DVL1	.	.	1,53	0,0160
F2R	1,46	0,0346	1,63	0,0024
FAP	1,47	0,0136	1,74	0,0005
FCGR3A	.	.	1,42	0,0221
HPN	.	.	1,36	0,0468
HSD17B4	.	.	1,47	0,0151
HSPA8	1,65	0,0060	1,58	0,0074
IL11	1,50	0,0100	1,48	0,0113
IL1B	1,41	0,0359	.	.
INHBA	1,56	0,0064	1,71	0,0042
KHDRBS3	1,43	0,0219	1,59	0,0045
KIF4A	.	.	1,50	0,0209
KPNA2	1,40	0,0366	.	.
KRT2	.	.	1,37	0,0456
KRT75	.	.	1,44	0,0389
MANF	.	.	1,39	0,0429
MELK	1,74	0,0016	.	.
MKI67	1,35	0,0408	.	.
MMP11	.	.	1,56	0,0057
NOX4	1,49	0,0105	1,49	0,0138
PLAUR	1,44	0,0185	.	.
PLK1	.	.	1,41	0,0246
PTK6	.	.	1,36	0,0391
RAD51	.	.	1,39	0,0300
RAF1	.	.	1,58	0,0036
RRM2	1,57	0,0080	.	.
SESN3	1,33	0,0465	.	.
SFRP4	2,33	<0,0001	2,51	0,0015
SKIL	1,44	0,0288	1,40	0,0368
SOX4	1,50	0,0087	1,59	0,0022
SPINK1	1,52	0,0058	.	.
SPP1	.	.	1,42	0,0224
THBS2	.	.	1,36	0,0461
TK1	.	.	1,38	0,0283
TOP2A	1,85	0,0001	1,66	0,001
TPD52	1,78	0,0003	1,64	0,0041
TPX2	1,70	0,0010	.	.
UBE2G1	1,38	0,0491	.	.
UBE2T	1,37	0,0425	1,46	0,0162
UHRF1	.	.	1,43	0,0164
VCPIP1	.	.	1,37	0,0458

Tabla 13B

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con la subida/sobreestadificación en el patrón de Gleason primario (PGP) y el patrón de Gleason más alto (HGP) OR < 1,0 (la expresión aumentada se asocia negativamente con un mayor riesgo de subida/sobreestadificación (buen pronóstico))				
Tabla 13B	PGP		HGP	
Gen	OR	valor de p	OR	valor de p
ABCC3	.	.	0,70	0,0216
ABCC8	0,66	0,0121	.	.
ABCG2	0,67	0,0208	0,61	0,0071

Tabla 13B (Continuación 1)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con la subida/sobreestadificación en el patrón de Gleason primario (PGP) y el patrón de Gleason más alto (HGP) OR < 1,0 (la expresión aumentada se asocia negativamente con un mayor riesgo de subida/sobreestadificación (buen pronóstico))				
Tabla 13B	PGP		HGP	
Gen	OR	valor de p	OR	valor de p
ACE	.	.	0,73	0,0442
ACOX2	0,46	0,0000	0,49	0,0001
ADH5	0,69	0,0284	0,59	0,0047
AIG1	.	.	0,60	0,0045
AKR1C1	.	.	0,66	0,0095
ALDH1A2	0,36	<0,0001	0,36	<0,0001
ALKBH3	0,70	0,0281	0,61	0,0056
ANPEP	.	.	0,68	0,0109
ANXA2	0,73	0,0411	0,66	0,0080
APC	.	.	0,68	0,0223
ATXN1	.	.	0,70	0,0188
AXIN2	0,60	0,0072	0,68	0,0204
AZGP1	0,66	0,0089	0,57	0,0028
BCL2	.	.	0,71	0,0182
BIN1	0,55	0,0005	.	.
BTRC	0,69	0,0397	0,70	0,0251
C7	0,53	0,0002	0,51	<0,0001
CADM1	0,57	0,0012	0,60	0,0032
CASP1	0,64	0,0035	0,72	0,0210
CAV1	0,64	0,0097	0,59	0,0032
CAV2	.	.	0,58	0,0107
CD164	.	.	0,69	0,0260
CD82	0,67	0,0157	0,69	0,0167
CDH1	0,61	0,0012	0,70	0,0210
CDK14	0,70	0,0354	.	.
CDK3	.	.	0,72	0,0267
CDKN1C	0,61	0,0036	0,56	0,0003
CHN1	0,71	0,0214	.	.
COL6A1	0,62	0,0125	0,60	0,0050
COL6A3	0,65	0,0080	0,68	0,0181
CSRP1	0,43	0,0001	0,40	0,0002
CTSB	0,66	0,0042	0,67	0,0051
CTSD	0,64	0,0355	.	.
CTSK	0,69	0,0171	.	.
CTSL1	0,72	0,0402	.	.
CUL1	0,61	0,0024	0,70	0,0120
CXCL12	0,69	0,0287	0,63	0,0053
CYP3A5	0,68	0,0099	0,62	0,0026
DDR2	0,68	0,0324	0,62	0,0050
DES	0,54	0,0013	0,46	0,0002
DHX9	0,67	0,0164	.	.
DLGAP1	.	.	0,66	0,0086
DPP4	0,69	0,0438	0,69	0,0132
DPT	0,59	0,0034	0,51	0,0005
DUSP1	.	.	0,67	0,0214
EDN1	.	.	0,66	0,0073
EDNRA	0,66	0,0148	0,54	0,0005
EIF2C2	.	.	0,65	0,0087
ELK4	0,55	0,0003	0,58	0,0013
ENPP2	0,65	0,0128	0,59	0,0007
EPHA3	0,71	0,0397	0,73	0,0455
EPHB2	0,60	0,0014	.	.
EPHB4	0,73	0,0418	.	.
EPHX3	.	.	0,71	0,0419
ERCC1	0,71	0,0325	.	.

Tabla 13B (Continuación 2)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con la subida/sobreestadificación en el patrón de Gleason primario (PGP) y el patrón de Gleason más alto (HGP) OR < 1,0 (la expresión aumentada se asocia negativamente con un mayor riesgo de subida/sobreestadificación (buen pronóstico))				
Tabla 13B	PGP		HGP	
Gen	OR	valor de p	OR	valor de p
ESR2			0,757	0,025
EZH2			0,798	0,048
FAAH	0,798	0,042		
FAM13C	0,764	0,012		
FAM171B			0,755	0,005
FAM49B			0,811	0,043
FAM73A	0,778	0,015		
FASLG			0,757	0,041
FGFR2	0,735	0,016		
FOS	0,690	0,008		
FYN	0,788	0,035	0,777	0,011
GPNMB			0,762	0,011
GSK3B	0,792	0,038		
HGD	0,774	0,017		
HIRIP3	0,802	0,033		
HSP90AB1	0,753	0,013		
HSPB1	0,764	0,021		
HSPE1	0,668	0,001		
IFI30			0,732	0,002
IGF2			0,747	0,006
IGFBP5			0,691	0,006
IL6ST			0,748	0,010
IL8			0,785	0,028
IMMT			0,708	<,001
ITGA6	0,747	0,008		
ITGAV			0,792	0,016
ITGB3			0,814	0,034
ITPR3	0,769	0,009		
JUN	0,655	0,005		
KHDRBS3			0,764	0,012
KLF6	0,714	<,001		
KLK2	0,813	0,048		
LAMA4			0,702	0,009
LAMA5	0,744	0,011		
LAPTM5			0,740	0,009
LGALS3	0,773	0,036	0,788	0,024
LIMS 1			0,807	0,012
MAP3K5			0,815	0,034
MAP3K7			0,809	0,032
MAP4K4	0,735	0,018	0,761	0,010
MAPKAPK3	0,754	0,014		
MICA	0,785	0,019		
MTA1			0,808	0,043
MVP			0,691	0,001
MYLK3			0,730	0,039
MYO6	0,780	0,037		
NCOA1			0,787	0,040
NCOR1			0,876	0,020
NDRG1	0,761	<,001		
NFAT5	0,770	0,032		
NFKBIA			0,799	0,018
NME2			0,753	0,005
NUP62			0,842	0,032
OAZ1			0,803	0,043
OLFML2B			0,745	0,023
OLFML3			0,743	0,009

Tabla 13B (Continuación 3)

Genes asociados significativamente ($p < 0,05$) con la subida/sobreestadificación en el patrón de Gleason primario (PGP) y el patrón de Gleason más alto (HGP) OR < 1,0 (la expresión aumentada se asocia negativamente con un mayor riesgo de subida/sobreestadificación (buen pronóstico))				
Tabla 13B		PGP		HGP
Gen	OR	valor de p	OR	valor de p
OSM			0,726	0,018
PCA3	0,714	0,019		
PECAM1			0,774	0,023
PIK3C2A			0,768	0,001
PIM1	0,725	0,011		
PLOD2			0,713	0,008
PPP3CA	0,768	0,040		
PROM1			0,482	<,001
PTEN			0,807	0,012
PTGS2	0,726	0,011		
PTTG1			0,729	0,006
PYCARD			0,783	0,012
RAB30			0,730	0,002
RAGE	0,792	0,012		
RFX1	0,789	0,016	0,792	0,010
RGS10	0,781	0,017		
RUNX1			0,747	0,007
SDHC			0,827	0,036
SEC23A			0,752	0,010
SEPT9			0,889	0,006
SERPINA3			0,738	0,013
SLC25A21			0,788	0,045
SMARCD1	0,788	0,010	0,733	0,007
SMO	0,813	0,035		
SRC	0,758	0,026		
SRD5A2			0,738	0,005
ST5			0,767	0,022
STAT5A			0,784	0,039
TGFB2	0,771	0,027		
TGFB3			0,752	0,036
THBS2			0,751	0,015
TNFRSF10B	0,739	0,010		
TPX2			0,754	0,023
TRAF3IP2			0,774	0,015
TRAM1	0,868	<,001	0,880	<,001
TRIM 14	0,785	0,047		
TUBB2A	0,705	0,010		
TYMP			0,778	0,024
UAP1	0,721	0,013		
UTP23	0,763	0,007	0,826	0,018
VCL			0,837	0,040
VEGFA	0,755	0,009		
WDR19	0,724	0,005		
YBX1			0,786	0,027
ZFP36	0,744	0,032		
ZNF827	0,770	0,043		

Ejemplo 3: identificación de microRNA asociados con recurrencia clínica y muerte debida a cáncer de próstata

Los microARN funcionan mediante uniones a porciones de ARN mensajero (ARNm) y mediante cambios de la frecuencia con la que el ARNm se traduce en proteína. También pueden influir en el recambio del ARNm y, por lo tanto, en cuánto tiempo permanece intacto el ARNm en la célula. Dado que los microARN funcionan principalmente como complemento del ARNm, este estudio evaluó el valor pronóstico conjunto de la expresión de microARN y la expresión génica (ARNm). Dado que la expresión de ciertos microARN puede sustituir la expresión de genes que no están en el panel evaluado, nosotros también evaluamos el valor pronóstico de la expresión de microARN por sí misma.

Pacientes y Muestras

En este estudio se usaron muestras de los 127 pacientes con recurrencia clínica y 374 pacientes sin recurrencia clínica después de la prostatectomía radical descritos en el Ejemplo 2. El conjunto de análisis final comprendió 416 muestras de pacientes en los que se ensayaron con éxito la expresión génica y la expresión de microARN. De estos, 106 pacientes exhibieron recurrencia clínica y 310 no tuvieron recurrencia clínica. Se tomaron muestras de tejido de cada muestra de próstata que representaban (1) el patrón de Gleason primario en la muestra y (2) el patrón de Gleason más alto en la muestra. Además, se tomó una muestra de tejido de aspecto histológicamente normal adyacente al tumor (NAT). El número de pacientes en el conjunto de análisis para cada tipo de tejido y el número de ellos que experimentaron recurrencia clínica o muerte por cáncer de próstata se muestran en la Tabla 14.

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

	Pacientes	Recurrencias Clínicas	Muertes por cáncer de próstata
Tejido tumoral con patrón de Gleason primario	416	106	36
Tejido tumoral con patrón de Gleason más alto	405	102	36
Tejido adyacente normal	364	81	29

Métodos de Ensayo

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

Análisis estadístico

Uso de la regresión de riesgos proporcionales univariados (Cox DR, Journal of the Royal Statistical Society, Series B 34:187-220, 1972), con aplicación de los pesos muestrales del diseño muestral de cohortes, y mediante el uso de la estimación de la varianza basada en el método de Lin y Wei (Lin and Wei, Journal of the American Statistical Association 84:1074-1078, 1989), expresión de microARN, normalizada por la expresión promedio de los 5 microARN de referencia hsa-miR-106a, hsa-miR-146b-5p, hsa-miR-191, hsa-miR-19b, y hsa-miR-92a, expresión génica normalizada de referencia de los 733 genes (incluidos los genes de referencia) discutidos anteriormente para determinar su asociación con la recurrencia clínica y la muerte por cáncer de próstata. Se calcularon las razones de riesgo estandarizadas (el cambio proporcional en el riesgo asociado con un cambio de una desviación estándar en el valor de la covariable).

Este análisis incluyó las siguientes clases de predictores:

1. MicroARN solos
2. Pares de microARN-gen Nivel 1
3. Pares de microARN-gen Nivel 2
4. Pares de microARN-gen Nivel 3
5. Todos los demás pares de microARN-gen Nivel 4

Los cuatro niveles se predeterminaron en función de la probabilidad (el Nivel 1 representa la probabilidad más alta) de que el par gen-microARN interactuara funcionalmente o de que el microARN estuviera relacionado con el cáncer de próstata según una revisión de la literatura y los conjuntos de datos existentes de micromatrices.

Se evaluaron las tasas de descubrimiento falso (FDR) (Benjamini y Hochberg, Journal of the Royal Statistical Society, Series B 57:289-300, 1995) mediante el uso de la metodología de clases separadas de Efron (Efron, Annals of Applied Statistics 2:197-223, 2008). La tasa de descubrimiento falso es la proporción esperada de hipótesis nulas rechazadas que se rechazan incorrectamente (y por lo tanto son descubrimientos falsos). La metodología de Efron permite la evaluación separada de FDR (valores q) (Storey, Journal of the Royal Statistical Society, Series B 64:479-498, 2002) dentro de cada clase mientras utiliza los datos de todas las clases para mejorar la precisión del cálculo. En este análisis, el valor q para un microARN o un par microARN-gen puede interpretarse como la probabilidad empírica de Bayes de que el microARN o el par microARN-gen identificado como asociado con el resultado clínico es, de hecho, un descubrimiento falso dados los datos. El enfoque de clases separadas se aplicó a un análisis de grado de asociación de tasa de descubrimiento real (TDRDA) (Crager, Statistics in Medicine 29:33-45, 2010) para determinar conjuntos de microARN o pares de microARN-gen que tienen una razón de riesgo estandarizada para la recurrencia clínica o muerte específica por cáncer de próstata de al menos una cantidad específica mientras se

controla el FDR al 10 %. Para cada microARN o par microARN-gen, se calculó una razón de riesgo estandarizada de límite inferior máximo (MLB), que muestra el límite inferior más alto para el cual el microARN o el par microARN-gen se incluyó en un conjunto TDRDA con 10 % de FDR. También se calculó una estimación de la verdadera razón de riesgo estandarizada corregida para la regresión a la media (RM) que ocurre en estudios posteriores cuando los mejores predictores se seleccionan de una larga lista (Crager, 2010 arriba). La estimación corregida por RM del cociente de la razón de riesgo estandarizada es una estimación razonable de lo que podría esperarse si el microARN seleccionado o el par de gen-microARN se estudiaran en un estudio posterior separado.

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

Resultados

El análisis identificó 21 microARN analizados a partir de tejido tumoral con patrón de Gleason primario que se asociaron con recurrencia clínica del cáncer de próstata después de la prostatectomía radical, lo que permitió una tasa de descubrimiento falso del 10 % (Tabla 15). Los resultados fueron similares para los microARN evaluados a partir del tejido tumoral con patrón de Gleason más alto (Tabla 16), lo que sugiere que la asociación de la expresión de microARN con la recurrencia clínica no cambia notablemente en dependencia de la ubicación dentro de una muestra de tejido tumoral. Ningún microARN analizado a partir de tejido adyacente normal se asoció con el riesgo de recurrencia clínica con una tasa de descubrimiento falso del 10 %. Las secuencias de los microARN enumerados en las tablas 15-21 se muestran en la Tabla B.

Tabla 15. MicroARN asociados con la recurrencia clínica del cáncer de próstata del tejido tumoral con patrón de Gleason primario

microARN	valor de p	valor de q (FDR)	Dirección de la Asociación	Estimación no corregida	Intervalo de confianza de 95 %	Razón de riesgo estandarizada absoluta	
						Límite inferior máximo @10 % FDR	Estimación corregida de RM ^c
hsa-miR-93	<0,0001	0,0 %	(+)	1,79	(1,38, 2,32)	1,19	1,51
hsa-miR-106b	<0,0001	0,1 %	(+)	1,80	(1,38, 2,34)	1,19	1,51
hsa-miR-30e-5p	<0,0001	0,1 %	(-)	1,63	(1,30,2,04)	1,18	1,46
hsa-miR-21	<0,0001	0,1 %	(+)	1,66	(1,31, 2,09)	1,18	1,46
hsa-miR-133a	<0,0001	0,1 %	(-)	1,72	(1,33, 2,21)	1,18	1,48
hsa-miR-449a	<0,0001	0,1 %	(+)	1,56	(1,26, 1,92)	1,17	1,42
hsa-miR-30a	0,0001	0,1 %	(-)	1,56	(1,25, 1,94)	1,16	1,41
hsa-miR-182	0,0001	0,2 %	(+)	1,74	(1,31,2,31)	1,17	1,45
hsa-miR-27a	0,0002	0,2 %	(+)	1,65	(1,27, 2,14)	1,16	1,43
hsa-miR-222	0,0006	0,5 %	(-)	1,47	(1,18, 1,84)	1,12	1,35
hsa-miR-103	0,0036	2,1 %	(+)	1,77	(1,21, 2,61)	1,12	1,36
hsa-miR-1	0,0037	2,2 %	(-)	1,32	(1,10, 1,60)	1,07	1,26
hsa-miR-145	0,0053	2,9 %	(-)	1,34	(1,09, 1,65)	1,07	1,27
hsa-miR-141	0,0060	3,2 %	(+)	1,43	(1,11, 1,84)	1,07	1,29
hsa-miR-92a	0,0104	4,8 %	(+)	1,32	(1,07, 1,64)	1,05	1,25
hsa-miR-22	0,0204	7,7 %	(+)	1,31	(1,03, 1,64)	1,03	1,23
hsa-miR-29b	0,0212	7,9 %	(+)	1,36	(1,03, 1,76)	1,03	1,24
hsa-miR-210	0,0223	8,2 %	(+)	1,33	(1,03, 1,70)	1,00	1,23

Tabla 15 (Continuación). **MicroARN asociados con la recurrencia clínica del cáncer de próstata del tejido tumoral con patrón de Gleason primario**

Razón de riesgo estandarizada absoluta							
microARN	valor de p	valor de q (FDR)	Dirección de la Asociación	Estimación no corregida	Intervalo de confianza de 95 %	Límite inferior máximo @10 % FDR	Estimación corregida de RM ^c
hsa-miR-210	0,0223	8,2 %	(+)	1,33	(1,03, 1,70)	1,00	1,23
hsa-miR-486-5p	0,0267	9,4 %	(-)	1,25	(1,00, 1,53)	1,00	1,20
hsa-miR-19b	0,0280	9,7 %	(-)	1,24	(1,00, 1,50)	1,00	1,19
hsa-miR-205	0,0289	10,0 %	(-)	1,25	(1,00, 1,53)	1,00	1,20

^a El valor q es la probabilidad empírica de Bayes de que la asociación del microARN con la recurrencia clínica sea un descubrimiento falso, dados los datos.

^b La dirección de asociación indica dónde se asocia una mayor expresión de microARN con un riesgo mayor (+) o menor (-) de recurrencia clínica.

^cRM: regresión a la media.

Tabla 16. **MicroARN asociados con la recurrencia clínica del cáncer de próstata con el tejido tumoral con el patrón de Gleason más alto**

Razón de riesgo estandarizada absoluta							
microARN	valor de p	valor de q ^a (FDR)	Dirección de la Asociación ^b	Estimación no corregida	Intervalo de confianza de 95 %	Límite inferior máximo @10 % FDR	Estimación corregida de RM ^c
hsa-miR-93	<0,0001	0,0 %	(+)	1,91	(1,48, 2,47)	1,24	1,59
hsa-miR-449a	<0,0001	0,0 %	(+)	1,75	(1,40, 2,18)	1,23	1,54
hsa-miR-205	<0,0001	0,0 %	(-)	1,53	(1,29, 1,81)	1,20	1,43
hsa-miR-19b	<0,0001	0,0 %	(-)	1,37	(1,19, 1,57)	1,15	1,32
hsa-miR-106b	<0,0001	0,0 %	(+)	1,84	(1,39, 2,42)	1,22	1,51
hsa-miR-21	<0,0001	0,0 %	(+)	1,68	(1,32, 2,15)	1,19	1,46
hsa-miR-30a	0,0005	0,4 %	(-)	1,44	(1,17, 1,76)	1,13	1,33
hsa-miR-30e-5p	0,0010	0,6 %	(-)	1,37	(1,14, 1,66)	1,11	1,30
hsa-miR-133a	0,0015	0,8 %	(-)	1,57	(1,19, 2,07)	1,13	1,36
hsa-miR-1	0,0016	0,8 %	(-)	1,42	(1,14, 1,77)	1,11	1,31
hsa-miR-103	0,0021	1,1 %	(+)	1,69	(1,21, 2,37)	1,13	1,37
hsa-miR-210	0,0024	1,2 %	(+)	1,43	(1,13, 1,79)	1,11	1,31
hsa-miR-182	0,0040	1,7 %	(+)	1,48	(1,13, 1,93)	1,11	1,31
hsa-miR-27a	0,0055	2,1 %	(+)	1,46	(1,12, 1,91)	1,09	1,30
hsa-miR-222	0,0093	3,2 %	(-)	1,38	(1,08, 1,77)	1,08	1,27
hsa-miR-331	0,0126	3,9 %	(+)	1,38	(1,07, 1,77)	1,07	1,26
hsa-miR-191*	0,0143	4,3 %	(+)	1,38	(1,06, 1,78)	1,07	1,26

Tabla 16 (Continuación). **MicroARN asociados con la recurrencia clínica del cáncer de próstata con el tejido tumoral con el patrón de Gleason más alto**

Razón de riesgo estandarizada absoluta							
microARN	valor de p	valor de q ^a (FDR)	Dirección de la Asociación ^b	Estimación no corregida	Intervalo de confianza de 95 %	Límite inferior máximo @10 % FDR	Estimación corregida de RM ^c
hsa-miR-425	0,0151	4,5 %	(+)	1,40	(1,06, 1,83)	1,07	1,26
hsa-miR-31	0,0176	5,1 %	(-)	1,29	(1,04, 1,60)	1,05	1,22
hsa-miR-92a	0,0202	5,6 %	(+)	1,31	(1,03, 1,65)	1,05	1,23
hsa-miR-155	0,0302	7,6 %	(-)	1,32	(1,00, 1,69)	1,03	1,22
hsa-miR-22	0,0437	9,9 %	(+)	1,30	(1,00, 1,67)	1,00	1,21

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

^b La dirección de la asociación indica dónde se asocia una expresión más alta de microARN con un riesgo mayor (+) o menor (-) de recurrencia clínica.

^c RM: regresión a la media.

La Tabla 17 muestra los microARN analizados a partir de tejido con patrón de Gleason primario que se identificaron como asociados con el riesgo de muerte específica por cáncer de próstata, con una tasa de descubrimiento falso del 10 %. La Tabla 18 muestra el análisis correspondiente para los microARN analizados a partir de tejido con el patrón de Gleason más alto. Ningún microARN analizado a partir de tejido adyacente normal se asoció con el riesgo de muerte específica por cáncer de próstata con una tasa de descubrimiento falso del 10 %.

Tabla 17. **MicroARN asociados con muerte por cáncer de próstata con tejido tumoral con patrón de Gleason primario**

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

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

^bLa dirección de la asociación indica dónde se asocia una expresión más alta de microARN con un riesgo mayor (+) o menor (-) de muerte por cáncer de próstata.

^cRM: regresión a la media.

Tabla 18. MicroARN asociados con muerte por cáncer de próstata con tejido tumoral con patrón de Gleason más alto

				Razón de riesgo estandarizada absoluta			
microARN	valor de p	valor de q ^a (FDR)	Dirección de la Asociación ^b	Estimación no corregida	Intervalo de confianza de 95 %	Límite inferior máximo @10 % FDR	Estimación corregida de RM ^c
hsa-miR-27b	0,0016	6,1 %	(+)	2,66	(1,45, 4,88)	1,07	1,32
hsa-miR-21	0,0020	6,4 %	(+)	1,66	(1,21, 2,30)	1,05	1,34
hsa-miR-10a	0,0024	6,7 %	(+)	1,78	(1,23, 2,59)	1,05	1,34
hsa-miR-93	0,0024	6,7 %	(+)	1,83	(1,24, 2,71)	1,05	1,34
hsa-miR-106b	0,0028	6,8 %	(+)	1,79	(1,22, 2,63)	1,05	1,33
hsa-miR-150	0,0035	7,1 %	(+)	1,61	(1,17, 2,22)	1,05	1,32
hsa-miR-1	0,0104	9,0 %	(-)	1,52	(1,10, 2,09)	1,00	1,28

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

^bLa dirección de la asociación indica dónde se asocia una expresión más alta de microARN con un riesgo mayor (+) o menor (-) de muerte por cáncer de próstata.

^cRM: regresión a la media.

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

Se encontraron dos microARN analizados a partir de tejido tumoral con patrón de Gleason primario que tenían un valor predictivo de muerte por cáncer de próstata independientemente de la puntuación de Gleason, el PSA inicial y el estadio clínico T (Tabla 21).

Tabla 19. MicroARN asociados con la recurrencia clínica del cáncer de próstata ajustado para la puntuación de Gleason de la biopsia, el nivel de PSA inicial, y el patrón de Gleason primario en estadio clínico T

				Razón de riesgo estandarizada absoluta			
microARN	valor de p	valor de q ^a (FDR)	Dirección de la Asociación ^b	Estimación no corregida	Intervalo de confianza de 95 %	Límite inferior máximo @10 % FDR	Estimación corregida de RM ^c
hsa-miR-30e-5p	<0,0001	0,0 %	(-)	1,80	(1,42, 2,27)	1,23	1,53
hsa-miR-30a	<0,0001	0,0 %	(-)	1,75	(1,40, 2,19)	1,22	1,51
hsa-miR-93	<0,0001	0,1 %	(+)	1,70	(1,32, 2,20)	1,19	1,44
hsa-miR-449a	0,0001	0,1 %	(+)	1,54	(1,25, 1,91)	1,17	1,39
hsa-miR-133a	0,0001	0,1 %	(-)	1,58	(1,25, 2,00)	1,17	1,39
hsa-miR-27a	0,0002	0,1 %	(+)	1,66	(1,28, 2,16)	1,17	1,41
hsa-miR-21	0,0003	0,2 %	(+)	1,58	(1,23, 2,02)	1,16	1,38
hsa-miR-182	0,0005	0,3 %	(+)	1,56	(1,22, 1,99)	1,15	1,37
hsa-miR-106b	0,0008	0,5 %	(+)	1,57	(1,21, 2,05)	1,15	1,36
hsa-miR-222	0,0028	1,1 %	(-)	1,39	(1,12, 1,73)	1,11	1,28
hsa-miR-103	0,0048	1,7 %	(+)	1,69	(1,17, 2,43)	1,13	1,32

Tabla 19 (Continuación). **MicroARN asociados con la recurrencia clínica del cáncer de próstata ajustado para la puntuación de Gleason de la biopsia, el nivel de PSA inicial, y el patrón de Gleason primario en estadio clínico T**

microARN	valor de p	valor de q ^a (FDR)	Dirección de la Asociación ^b	Razón de riesgo estandarizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza de 95 %	Límite inferior máximo @10 % FDR	Estimación corregida de RM ^c
hsa-miR-486-5p	0,0059	2,0 %	(-)	1,34	(1,09, 1,65)	1,09	1,25
hsa-miR-1	0,0083	2,7 %	(-)	1,29	(1,07, 1,57)	1,07	1,23
hsa-miR-141	0,0088	2,8 %	(+)	1,43	(1,09, 1,87)	1,09	1,27
hsa-miR-200c	0,0116	3,4 %	(+)	1,39	(1,07, 1,79)	1,07	1,25
hsa-miR-145	0,0201	5,1 %	(-)	1,27	(1,03, 1,55)	1,05	1,20
hsa-miR-206	0,0329	7,2 %	(-)	1,40	(1,00, 1,91)	1,05	1,23
hsa-miR-29b	0,0476	9,4 %	(+)	1,30	(1,00, 1,69)	1,00	1,20

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

^bLa dirección de asociación indica dónde se asocia una expresión más alta de microARN con un riesgo mayor (+) o menor (-) de recurrencia clínica.

^cRM: regresión a la media.

Tabla 20. **MicroARN asociados con la recurrencia clínica del cáncer de próstata ajustado para la puntuación de Gleason de la biopsia, el nivel de PSA inicial y el patrón de Gleason más alto del tejido tumoral en estadio clínico T**

microARN	valor de p	valor de q ^a (FDR)	Dirección de la Asociación ^b	Razón de riesgo estandarizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza de 95 %	Límite inferior máximo @10 % FDR	Estimación corregida de RM ^c
hsa-miR-30a	<0,0001	0,0 %	(-)	1,62	(1,32, 1,99)	1,20	1,43
hsa-miR-30e-5p	<0,0001	0,0 %	(-)	1,53	(1,27, 1,85)	1,19	1,39
hsa-miR-93	<0,0001	0,0 %	(+)	1,76	(1,37, 2,26)	1,20	1,45
hsa-miR-205	<0,0001	0,0 %	(-)	1,47	(1,23, 1,74)	1,18	1,36
hsa-miR-449a	0,0001	0,1 %	(+)	1,62	(1,27, 2,07)	1,18	1,38
hsa-miR-106b	0,0003	0,2 %	(+)	1,65	(1,26, 2,16)	1,17	1,36
hsa-miR-133a	0,0005	0,2 %	(-)	1,51	(1,20, 1,90)	1,16	1,33
hsa-miR-1	0,0007	0,3 %	(-)	1,38	(1,15, 1,67)	1,13	1,28
hsa-miR-210	0,0045	1,2 %	(+)	1,35	(1,10, 1,67)	1,11	1,25
hsa-miR-182	0,0052	1,3 %	(+)	1,40	(1,10, 1,77)	1,11	1,26
hsa-miR-425	0,0066	1,6 %	(+)	1,48	(1,12, 1,96)	1,12	1,26
hsa-miR-155	0,0073	1,8 %	(-)	1,36	(1,09, 1,70)	1,10	1,24

Tabla 20 (Continuación). **MicroARN asociados con la recurrencia clínica del cáncer de próstata ajustado para la puntuación de Gleason de la biopsia, el nivel de PSA inicial y el patrón de Gleason más alto del tejido tumoral en estadio clínico T**

				Razón de riesgo estandarizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza de 95 %	Límite inferior	Estimación corregida de RM ^c
microARN	valor de p	valor de q ^a (FDR)	Dirección de la Asociación ^b			máximo @10 % FDR	
hsa-miR-21	0,0091	2,1 %	(+)	1,42	(1,09, 1,84)	1,10	1,25
hsa-miR-222	0,0125	2,7 %	(-)	1,34	(1,06, 1,69)	1,09	1,23
hsa-miR-27a	0,0132	2,8 %	(+)	1,40	(1,07, 1,84)	1,09	1,23
hsa-miR-191*	0,0150	3,0 %	(+)	1,37	(1,06, 1,76)	1,09	1,23
hsa-miR-103	0,0180	3,4 %	(+)	1,45	(1,06, 1,98)	1,09	1,23
hsa-miR-31	0,0252	4,3 %	(-)	1,27	(1,00, 1,57)	1,07	1,19
hsa-miR-19b	0,0266	4,5 %	(-)	1,29	(1,00, 1,63)	1,07	1,20
hsa-miR-99a	0,0310	5,0 %	(-)	1,26	(1,00, 1,56)	1,06	1,18
hsa-miR-92a	0,0348	5,4 %	(+)	1,31	(1,00, 1,69)	1,06	1,19
hsa-miR-146b-5p	0,0386	5,8 %	(-)	1,29	(1,00, 1,65)	1,06	1,19
hsa-miR-145	0,0787	9,7 %	(-)	1,23	(1,00, 1,55)	1,00	1,15

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

^bLa dirección de asociación indica dónde se asocia una expresión más alta de microARN con un riesgo mayor (+) o menor (-) de recurrencia clínica.

^cRM: regresión a la media.

Tabla 21. **MicroARN asociados con la muerte por cáncer de próstata ajustado para la puntuación de Gleason de la biopsia, el nivel de PSA inicial, el patrón de Gleason primario del tejido tumoral y el estadio clínico T**

				Razón de riesgo estandarizada absoluta			
				Estimación no corregida	Intervalo de confianza de 95 %	Límite inferior	Estimación ^c corregida por RM
microARN	valor de p	valor de q ^a (FDR)	Dirección de la Asociación ^b			máximo @10 % FDR	
hsa-miR-30e-5p	0,0001	2,9 %	(-)	1,97	(1,40, 2,78)	1,09	1,39
hsa-miR-30a	0,0002	3,3 %	(-)	1,90	(1,36, 2,65)	1,08	1,38

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

^bLa dirección de asociación indica dónde se asocia una expresión más alta de microARN con un riesgo mayor (+) o menor (-) de recurrencia clínica.

^cRM: regresión a la media.

En consecuencia, los niveles de expresión normalizados de hsa-miR-106b; hsa-miR-21; hsa-miR-449a; hsa-miR-182; hsa-miR-27a; hsa-miR-103; hsa-miR-141; hsa-miR-92a; hsa-miR-22; hsa-miR-29b; hsa-miR-210; hsa-miR-331; hsa-miR-191; hsa-miR-425; y hsa-miR-200c se asocian positivamente con un riesgo de recurrencia aumentado; y hsa-miR-30e-5p; hsa-miR-133a; hsa-miR-30a; hsa-miR-222; hsa-miR-1; hsa-miR-145; hsa-miR-486-5p; hsa-miR-19b; hsa-miR-205; hsa-miR-31; hsa-miR-155; hsa-miR-206; hsa-miR-99a; y hsa-miR-146b-5p se asocian negativamente con un riesgo de recurrencia aumentado.

Además, los niveles de expresión normalizados de hsa-miR-106b; hsa-miR-21; hsa-miR-93; hsa-miR-331; hsa-miR-150; hsa-miR-27b; y hsa-miR-10a se asocian positivamente con un riesgo aumentado de muerte por cáncer de próstata específicamente; y los niveles de expresión normalizados de hsa-miR-30e-5p; hsa-miR-30a; hsa-miR-133a; hsa-miR-222; hsa-miR-1; hsa-miR-26a; y hsa-miR-152 se asocian negativamente con un riesgo aumentado de muerte por cáncer de próstata específicamente.

La Tabla 22 muestra la cantidad de pares microARN-gen que se agruparon en cada nivel (niveles 1 a 4) y la cantidad y el porcentaje de aquellos que fueron predictivos de recurrencia clínica con una tasa de descubrimiento falso del 10 %.

Tabla 22.

Nivel	Número total de pares de microARN-gen	Número de pares predictivos de recurrencia clínica con tasa de falso descubrimiento 10 % (%)
Nivel 1	80	46 (57,5 %)
Nivel 2	719	591 (82,2 %)
Nivel 3	3,850	2,792 (72,5 %)
Nivel 4	54,724	38,264 (69,9 %)

Símbolo Oficial:	Número de acceso:	SEQ ID NO	Secuencia del Celador Directo:	SEQ ID NO	Secuencia del Celador	SEQ ID NO	Secuencia de la Sonda:	SEQ ID NO	Secuencia del Ampliçon:
AAAP1	NM_001087	1	GTGTGGC/AAGTGG ACACAA	2	GTGTGGC ACACAA	3	CTCTAATCACATCCAG GTCTC	4	CTCTAATCACATCCAG GTCTC
ABCA5	NM_172232	5	GATATGGATCCCA AAGCCAA	6	GATATGGATCCCA AAGCCAA	7	CAGCCGCGCTTCTCTGTT TTTAA	8	CAGCCGCGCTTCTCTGTT TTTAA
ABCB1	NM_000927	9	AAACACACATGGA GATATGA	10	AAACACACATGGA GATATGA	11	CAAGCTGGAACTCTA TAAGC	12	CAAGCTGGAACTCTA TAAGC
ABCC1	NM_004306	13	TCATGCTGCCCTGT CAATG	14	TCATGCTGCCCTGT CAATG	15	CGATGCTCTTGTCTCT TCATG	16	CGATGCTCTTGTCTCT TCATG
ABCC3	NM_003786	17	TCATCTGTGCTAT CTACTCTCT	18	TCATCTGTGCTAT CTACTCTCT	19	CGATGCTCTTGTCTCT TCATG	20	CGATGCTCTTGTCTCT TCATG
ABCC4	NM_005845	21	AGCCCTTGGAAATC TACACT	22	AGCCCTTGGAAATC TACACT	23	AGCCCTTGGAAATC TACACT	24	AGCCCTTGGAAATC TACACT
ABCC8	NM_000352	25	CGCTGTACTGT GGATG	26	CGCTGTACTGT GGATG	27	TGATCCGCTTGTAGCA GGC	28	TGATCCGCTTGTAGCA GGC
ABCC72	NM_004827	29	GGCTTCAACGCCA TCTCT	30	GGCTTCAACGCCA TCTCT	31	CTTGGATCTTCTCTCT CAGC	32	CTTGGATCTTCTCTCT CAGC
ABHD2	NM_007011	33	GTATGCTGGTTCG ATGGAAT	34	GTATGCTGGTTCG ATGGAAT	35	TGATGCTGGTTCG ATGGAAT	36	TGATGCTGGTTCG ATGGAAT
AC7	NM_000789	37	CCGCTGTATGAGG ATTCTA	38	CCGCTGTATGAGG ATTCTA	39	CCGCTGTATGAGG ATTCTA	40	CCGCTGTATGAGG ATTCTA
ACOX2	NM_003500	41	ATGGAGGTGCCCA GAAAC	42	ATGGAGGTGCCCA GAAAC	43	ATGGAGGTGCCCA GAAAC	44	ATGGAGGTGCCCA GAAAC
ACT32	NM_005722	45	ATCCCATTTGAAG ACCCA	46	ATCCCATTTGAAG ACCCA	47	ATCCCATTTGAAG ACCCA	48	ATCCCATTTGAAG ACCCA
ADAM15	NM_003815	49	GGCGGATGTGGT GGACAGTTCGAA	50	GGCGGATGTGGT GGACAGTTCGAA	51	GGCGGATGTGGT GGACAGTTCGAA	52	GGCGGATGTGGT GGACAGTTCGAA
ADAMT S1	NM_006988	53	CTCATCTG ATGCTGTATCAT	54	CTCATCTG ATGCTGTATCAT	55	CTCATCTG ATGCTGTATCAT	56	CTCATCTG ATGCTGTATCAT
ADH5	NM_000671	57	ATGCTGTATCAT GATGATCATCT	58	ATGCTGTATCAT GATGATCATCT	59	ATGCTGTATCAT GATGATCATCT	60	ATGCTGTATCAT GATGATCATCT
AFAP1	NM_198595	61	GATGATCATCT AGCATTTGATGAT	62	GATGATCATCT AGCATTTGATGAT	63	GATGATCATCT AGCATTTGATGAT	64	GATGATCATCT AGCATTTGATGAT
AGT1	NM_000685	65	AGCATTTGATGAT AGTTCATAGGAA	66	AGCATTTGATGAT AGTTCATAGGAA	67	AGCATTTGATGAT AGTTCATAGGAA	68	AGCATTTGATGAT AGTTCATAGGAA
AGT2	NM_000686	69	AGTTCATAGGAA AGTTCATAGGAA	70	AGTTCATAGGAA AGTTCATAGGAA	71	AGTTCATAGGAA AGTTCATAGGAA	72	AGTTCATAGGAA AGTTCATAGGAA
AGL1	NM_016108	73	CGACGCTTCTGCC TGTGCTTGTGATGAT	74	CGACGCTTCTGCC TGTGCTTGTGATGAT	75	CGACGCTTCTGCC TGTGCTTGTGATGAT	76	CGACGCTTCTGCC TGTGCTTGTGATGAT
AKAP1	NM_003488	77	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	78	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	79	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	80	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT
AKR1C1	BC040210	81	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	82	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	83	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	84	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT
AKR1C3	NM_003739	85	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	86	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	87	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	88	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT
AKT1	NM_005163	89	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	90	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	91	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	92	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT
AKT2	NM_001026	93	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	94	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	95	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	96	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT
AKT3	NM_005465	97	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	98	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	99	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	100	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT
ALCAM	NM_001627	101	GATGATGATGATGAT GATGATGATGATGAT	102	GATGATGATGATGAT GATGATGATGATGAT	103	GATGATGATGATGAT GATGATGATGATGAT	104	GATGATGATGATGAT GATGATGATGATGAT
ALDH18 A1	NM_002460	105	GATGATGATGATGAT GATGATGATGATGAT	106	GATGATGATGATGAT GATGATGATGATGAT	107	GATGATGATGATGAT GATGATGATGATGAT	108	GATGATGATGATGAT GATGATGATGATGAT
ALDH18 A1	NM_170696	109	GATGATGATGATGAT GATGATGATGATGAT	110	GATGATGATGATGAT GATGATGATGATGAT	111	GATGATGATGATGAT GATGATGATGATGAT	112	GATGATGATGATGAT GATGATGATGATGAT
ALKBH3	NM_139178	113	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	114	TGTGCTTGTGATGAT TGTGCTTGTGATGAT	115	TGTGCTTGTGATGATGAT TGTGCTTGTGATGATGAT	116	TGTGCTTGTGATGATGAT TGTGCTTGTGATGATGAT
ALOX12	NM_000697	117	AGTTCCTTCAATGAT AGTTCCTTCAATGAT	118	AGTTCCTTCAATGAT AGTTCCTTCAATGAT	119	AGTTCCTTCAATGATGAT AGTTCCTTCAATGATGAT	120	AGTTCCTTCAATGATGAT AGTTCCTTCAATGATGAT
ALOX5	NM_000698	121	GAGCTGCAAGGATCT GAGCTGCAAGGATCT	122	GAGCTGCAAGGATCT GAGCTGCAAGGATCT	123	GAGCTGCAAGGATCTGAT GAGCTGCAAGGATCTGAT	124	GAGCTGCAAGGATCTGAT GAGCTGCAAGGATCTGAT
AMACR	NM_203382	125	GAGCTTGTGATGATGAT GAGCTTGTGATGATGAT	126	GAGCTTGTGATGATGAT GAGCTTGTGATGATGAT	127	GAGCTTGTGATGATGAT GAGCTTGTGATGATGAT	128	GAGCTTGTGATGATGAT GAGCTTGTGATGATGAT

Símbolo Oficial:	Número de acceso:	SEQ ID NO	Secuencia del Cebador Directo:	SEQ ID NO	Secuencia del Cebador	SEQ ID NO	Secuencia de la Sonda:	SEQ ID NO	Secuencia del Ampliador:
AMP73	NM_000480	129	TGGTTCATCCAGC	130	CATAAATCGGAGCA	131	TACCTCCCAACAAGCCCTG	132	GGTTTATCTCAGCAAGGCTTACCTCACAACATGCG
AMP72	NM_001147	133	CCGTGAAAGCTTC	134	TTGCGAGTGGGAAGAA	135	AGCTGACACAGCCCTCCCA	136	GGTGGATCACTCAGGTCCTCCGGATTATG
ANLN	NM_018685	137	TGAAAGTCCAAA	138	GAGAACAAGGCTAT	139	CCAAAGAACTCGTGTGCTC	140	TGAAGTCAAACTAGDAAAATTCAAAGAACTCG
ANPEP	NM_001150	141	CCACCTTGGACCA	142	TCACAGCTACCTG	143	CCCTCCCAACAGCTGAAAC	144	CCACTTGGACCAAGTAAAGCTGAGATCTGTTAC
ANXA2	NM_004039	145	CAAGACACTAAGG	146	CGTGTGGGGCTCAG	147	CCACACACAGGTACAGCAG	148	CAAGACACTAAGGAGTACTACAGAAAGCTGCTG
APC	NM_000938	149	GGACAGCAGGAAT	150	ACCACCTGATTTGTT	151	CTTGGCTTCCCTGTGACTG	152	GGAGACAGGAATGTGTTCTCTATACAGGTACAGG
APEX1	NM_001641	153	GATGAGGCTTTTC	154	AGGTTCTCACAGAG	155	CTTTGGGGAAGCCAGGCTCT	156	GATGAAGCTTTTGCAGATTCCTTGAAGGCTGGCTT
APOC1	NM_001645	157	CCAGCTGATATA	158	CATCTGGAATCTTGC	159	AGGACAGACTTCTCAACCA	160	CTAGCTGATAAGGTTCTCTGGGCGAGACAGTAC
APOF	NM_000041	161	GTTCG	162	CTTCAAGAGCTG	163	ACTGGCTGTGATGCTTCTC	164	CTCAAGAGCTTGGTTCGAGCCCTGGTGGAGAGACA
APRT	NM_000485	165	GAGGTCTTGGAGT	166	AGGTGCAAGCTCTC	167	CTTAAGCGAGGTCAAGCTCC	168	GAGGTCTTGGAGTGGTGGAGCTTGGAGCTGAC
AQP2	NM_000486	169	GGTGGGTGGTCA	170	CCCTTCAAGCTCTTCA	171	CTCTTCTTCTTCTTCTTCT	172	GGTGGGTGGTCAAGTCTCTTCAAGGAGGAGGAGG
AR	NM_000044	173	CAACTTCAACGCA	174	GGACAAAGTGGGAC	175	ACCAATGCGGCAAGGTAACA	176	CAACTTCAACGCACTGATGTGGTATCTTGGGCTG
ARF1	NM_001658	177	CAGTAGAGATCC	178	ACAGCAAGTGGCTA	179	CTTGGTCTTGGTCTACTCTG	180	CAGTAGAGATCTCAAGCAAGCTGCTTGGGCTG
ARHGAP	NM_004815	181	CAGGTCTCTGTGG	182	CAGTGTCTTGGCTA	183	ATGCCAGACCCAGACAAAG	184	CACTGGTCTTGGTGGAAATTAATGCAAGACAGAC
ARHGDI	NM_001175	185	GGGTCTTAGAAC	186	TGATGGAGGATCAGA	187	TAAACCGGGCTTCTCACTCA	188	AAACATCAGCTTGTCTCTGGCAAGCACTG
ASAP2	NM_003887	189	GGGCCATCAGCT	190	CTGTGCAAGAGATA	191	CTGTGTGCACTTCAAGCTTCA	192	GGGCCATCAGCTTGTCTAGTGGGCTCTCAACAG
ASPN	NM_017080	193	TGGACTAACTGT	194	AAACACCTTCAACA	195	AGTATCAGCTAGGTTGCGAC	196	TGGACTAACTGTGGGAGCTGTATTATTCAGTATAC
ATM	NM_000951	197	TGCTTTACACAT	198	GTGGTGGATCTGGCTC	199	CCAGCTGCTTCCAGACTTC	200	TGCTTTACACATGTTCAGGATTTTTCACAGCTG
ATP5E	NM_006886	201	CTGGTTCTGGTAC	202	TGGGAGTAATGGATG	203	TCAGCTGTCTTCCAGTAGG	204	CTCTCTGCTACAGATGGTGGCTACTGGAGACA
ATP5I	NM_0016037	205	GTCTGATCTGACTGA	206	CTTACTTCTGGCTCT	207	ATAT	208	GTCTGATCTGAACTGAGGCTGTGGGCGGAGCCAGGCC
ATXN1	NM_000352	209	GATCGACTCCAGC	210	GAATGTATCAGGCT	211	CGGGCTAGGCTGTCTTCA	212	GATCGACTCCAGCCTGTAGAGAGATTAAGACAG
AURKA	NM_003600	213	CATCTCCAGGAG	214	TCCGAGCTTCAATCA	215	CTCTGTGGCACTTGGACTA	216	CATCTCCAGGAGGACCTGCTGTGGGCTCTGGGA
AURKB	NM_004217	217	AGCTGCAGAGAG	218	GCATTCGCAACTCC	219	TGACGAGCAGGAAACAGCC	220	AGCTGCAGAGGCTGCACTTGTGAGGAGAGGGA
AUXN2	NM_004655	221	GGCTATGCTTTG	222	ATCGTCAAGGCAATC	223	ACCACGCTCAAGAGACAGTG	224	GGCTATGCTTGGCACTCAGCCAGGCTCAAGAC
AZGP1	NM_001185	225	GAGGCCAGCTAGG	226	TACGAAGGCTCAGCTA	227	TCGAGATCTCCAGATGTCT	228	GAGGCCAGCTAGGCAAGGTTGGAGGCAATGTG
BAD	NM_002989	229	GGTCAAGGGCT	230	CTGCTCACTGGGCTC	231	TGGGCTCAAGGCAATGTCTCA	232	GGTCAAGGGCTTGGATCTGGCTTGGGCTCAGAG
BAO5	NM_0010150	233	ACTCTGCAATGA	234	ACAACACACTCCCA	235	ACACCGAATTTAGATCTTGT	236	ACTCTGCAATGAACCTGTGAGACCTGATCT
BAK1	NM_001188	237	CCATCTCCACCAT	238	GGGAACATAGACCA	239	ACGCCCAAGACCTCTGGCT	240	CCATCTCCACCATCTACTCTGAGGCTCAGGACCTTGG
BAX	NM_004324	241	CCGCTGTGGACAC	242	TTCGCTCAGAAAC	243	TGCGATCTGGAAAGACCT	244	CCGCTGTGGACACAGACTCCCTCCGAGAGCTTTT
BBG3	NM_014117	245	GTACAAT	246	CTAATTTGGGCTCCAT	247	TACC	248	CTGTGAGGCTCTGTACAACTCACTATGGAGTCT
BCL2	NM_000633	249	CAGATGGACCTAG	250	CTAATGATTTAAGG	251	TTCACGCTGAAGACAGCT	252	GGCTTACCCAGAGGCTCAGAGACTCCCGAGATGGA
BCKR1	NM_000710	253	GTGCGAGAAATCT	254	GAAGGCGCAAGGCCAA	255	ACCTTGGCAAGCTCTTGAATCTG	256	GTGCGAGAAATCTACTTGGCAAGCTTGGGAGCTCT
BGN	NM_001711	257	GAGCTCCGCAAGG	258	CTGTGTATACAGAG	259	CAAGGCTCTCAGACCTCT	260	GAGCTCCGCAAGGATGACTTCAAGGGTCTCCAGAC
BHK	NM_001197	261	ATTCCTATGGCTCT	262	GGCAGGAGTGAATG	263	CCGGTTAATGTGTGCTTGTG	264	ATTCCTATGGCTCTGCAATGTGCAAGGTTAACTGTG
BIN1	NM_004305	265	CTTGCCTATGGCTCT	266	CTTGCCTATGGCTCT	267	CTTGCCTATGGCTCT	268	GGCTGTGCTCAGGAGAGGCTATCTCTGCTC
BIRC5	NM_0010122	269	TTCAAGGTGGATGA	270	TTCAGGAGTGGATGA	271	CTCTGCTCAGATGATGATG	272	TTCAAGGTGGATGGAGAGAGATAGAGTGAATGGA
BMP6	NM_001718	273	GTGGAGACTTGG	274	CTTACTTGGAGTGA	275	TGAGCTTGGAGTGA	276	GTGGAGACTTGGTCTTGGAGTGAATG
BMPRII	NM_001203	277	ACCACTTGGCTCA	278	GGGCTTGGCTCA	279	ATTACATTTACATAGGCT	280	ACCACTTGGCTCACTTGGCTTGGGCTCGATG

Símbolo Oficial:	Número de acceso:	SEQ ID NO	Secuencia del Cabador Directo:	SEQ ID NO	Secuencia del Cabador	SEQ ID NO	Secuencia de la Sonda:	SEQ ID NO	Secuencia del Ampliçon:
BKCA1	NM_001294	281	TCAGAGGGGCTAGA	282	CCATTCAGTGTGACIT	283	CTATGGGACCTTCACACAACA	284	TCAGGGGACCTGAAAATCTTTGCTATGGACCTCTACAC
BRCA2	NM_002059	285	AGTTCGTGCTTTG	286	AAGTAAAGCTGGGTCT	287	CATCTCTACTGCTTCTATAA	288	AGTTGGTGTCTTCCAGATGTGGTGGAGAGCTTTATGAA
BTG1	NM_001731	289	GGAGTCTGGAGGCA	290	AGTTATTTCCAGAC	291	CGCTGGCTCTCTCTCTCTC	292	CGCTGGCTGGAGTGTGACCAAGCCGACCACTGCTG
BTG3	NM_006686	293	CCATATCCGCCAA	294	CCAGTATCTCCGGTC	295	CATGGTAACTCTCTCTCTGGA	296	CCATATCCCAATTCAGTGAAGACAGGACTCTCTC
BTRC	NM_033637	297	GTTCGGGACACAGT	298	TGAAGCAGTTCAGTTC	299	CATTCGGCCACAGGACGGTCT	300	GTTCGGGACACAGTGTGGTGTGAGTGGGCTCAGGACG
BTB1	NM_004336	301	CCAGAGTTAAATCC	302	AAGACATGGAGGCTCT	303	TGCTGGAGGCTTCAACTTGG	304	CCGAGGTAAATCCAGAGCTATGAGGGGTCAAGGTAG
C7	NM_000587	305	ATGTCCTGAGTTCGT	307	AGGCCCTGGCTTCACTATCT	308	ATGCTCTGGCTTCTACATCT	309	ATGCTGAGTGTGAGCGCGCTGCTCAGATGTCGAGA
CACNA1D	NM_000720	309	AGGACCAAGTCCC	310	CTTACATTCCTGTGCC	311	CATTAACTGGGAGTCCATTC	312	AGGACCAAGCTCATGTGTGTCTCAGGGAATGGAC
CADML	NM_011333	313	CCACCACTCATCT	314	GATCCACTGGCTCTGGA	315	CCCTCAACTGCTGGGGAATC	316	GCACATGTCTCCCAATTTGGACATGACATGATGAGG
CADPS	NM_003716	317	CAGCAAGAGAGACT	318	GGTCTCTCTCTCCAGC	319	CTCTGGAGTGGCAAAATTTG	320	CCACCAAGGAGCTGTGCTGAGCTCTGGATGGGCAAA
CASP1	NM_001223	321	AACTGAGCTTGAG	322	CATCTACCTGTACAC	323	TCACAGGAGTGAAGATATGCTG	324	AACCTGGAGCTGAGGTGTGATCTACAGGCTATGACAT
CASP3	NM_032991	325	TGAGCTCTGAGCAG	326	CCCTCTCTGCTGGTCTC	327	TCAGCTGTGTCTATGAAGTTC	328	TGAGCTGTGAGTGGAGACAAGTCACTCAGGCTGTCTCAT
CASP7	NM_033338	329	CGAGCTGCCAGAGC	330	AGATCTCTCTGCTGGTCC	331	CTTCTGCTAAAGGGGCTCCCA	332	CGACGCTCGAGACTTTAGTTTGGTCTTCTGCTAAGG
CAV1	NM_001753	333	GTGGGCTCAACAAT	334	CAATAGGCTCTCATATTC	335	ATTTCAGCTGAGTCAAGTGGGCT	336	GTGCTCAACAATTGTGTTTCCCATCTTCATCTGATCAGT
CAV2	NM_198212	337	CTCTCCCTGGGAGC	338	CTCTGGTCAAGCCCTTC	339	CCGCTAGCTGCAAGCTCTGAG	340	CTCTCTGGGAGGACTTGTAGTACTCTGTGAGGCTATGAC
CCT2	NM_002982	341	GCCTCAGCCAGAT	342	GCACCTAGAGATCTTC	343	TGCCCCAGTCACTCTCTGTGT	344	CGCTCAGCCAGATGCAATCAATATCCATCTGACCTGT
CCL5	NM_002985	345	AGTCTCTGAGCTC	346	ATGCTGACTTCTCTCTCC	347	AGAGCCCTTGGCAGAAAGCC	348	AGTCTCTGAGCTCTGGCTCTGCTTGGCTTCTGCTCAGG
CCNB1	NM_031966	349	ACGAGAC	350	CACTCTCTGGGGAC	351	TCATCTGCA	352	TTCAAGTTGTTCAGGAGCACTATGATCAATGATCTGTCT
CCND1	NM_001758	353	GCATGTCTGTGGCT	354	CGGTGTAGATGTCGATA	355	AAGGAGCCCTCACTCTGTGAC	356	CCCATATGATCTGGGTCACTGAGAAATATTTGTGTGCTC
CCNT2	NM_057749	357	ATGCTGTGGCTCT	358	ACCAGAAATCTTGATATGTC	359	TACCAGAGCAACTCCATCTGTC	360	ATGCTGTGGCTCTCTCTCACTAACCTGGGGTCTCTTGACA
CCNL1	NM_001239	361	GAGATCTCTGGGTG	362	CTTGAGACAGGAGAACG	363	CATCAGAGCTCTTGGCTGTAA	364	GAGATCTCTGGTGGGGTTCAGGGTGTCTTACGGGAC
CCR1	NM_001295	365	TCCAAGACCCAAAT	366	CTGTAGGCTTCTGGTG	367	ACTCACTCACTCTCTGACAGCT	368	TCCAAGACCCAAATGGCAATTCATCACCAACATGCT
CD164	NM_008616	369	CAAGCTGTGCGAA	370	ACACCAAGACCAAGT	371	CTCTCAATGAAGACTTGGCTGC	372	CAACTGTGTGAAAGTCTTACCTTTGATTCGACGCAAT
CD1A	NM_001763	373	GGAGTGGGAAGGAA	374	TCATGGGCTGTATCTTA	375	CGACACATCGTGGTCAATTGGA	376	GGAGTGGGAAGGAACTTGGAGAAATATCTGCTATAGAC
CD276	NM_0010247	377	CTTGGAAA	378	CGAAT	379	CCACTGTGGCAGGCTTATTTTC	380	CACCAATGTGAGTCTTGGAGAAATCTGTAGATAGCC
CD44	NM_000610	381	GCACACACCTGTT	382	GATGCTCATGTGTGAA	383	ACTGGAACTCCAGAACGACA	384	GGCACACCTGCTTAAGAGGAGAAATGGAGAACGAGA
CD68	NM_001251	385	TGGTGTCTCNGKCT	387	CTCTCTCACTCTGGGT	388	TCACCAAGCCAGATGCTAGAT	389	TGGTGTCTCAGCTCTGTGTGCTCACTCCAAAGCCAGAT
CD82	NM_002231	389	GTGAGAGCTCAGG	390	GACCTCAGGCTGATTC	391	GACACAGCTG	392	TGGTGGCTCAGGTGTGAGTGTCTGCGCTGGGCTGAC
CD82B	NM_001255	393	TGATTTGGAGTTC	394	GCTTGGCACTCCAGAT	395	ACCTGGCTGGGCACTGGACA	396	TGGATTTGGAGTTCTGAGATATGTACTGGCTCTGGGAC
CD82CB	NM_021873	397	CTGTGAGGAGAC	398	TAGGCGAGCTTGGCTTT	399	CTGGTCACTCTCTTGGCTTT	400	CTGTGGAGGACAGTGTGAGGGGCTGGCTGAGCTCTTC
CD86	NM_001254	401	GCACCACTCTCCCA	402	TGAGGGGGAGCATTTC	403	TGTCTCTCACCAGAAAGCAAG	404	GCACACTCTCTCAATCTACTCTTTGTTGTTCCACCAA
CDH1	NM_004360	405	GATCTCTCCCTG	406	CAGCCGCTTTTCAGAT	407	TCGCAATCCCGATGAAATTTG	408	TGATGTCTCCCG

Símbolo Oficial:	Número de acceso:	SEQ ID NO	Secuencia del Directo:	SEQ ID NO	Secuencia del Inverso:	SEQ ID NO	Secuencia de la Sonda:	SEQ ID NO	Secuencia del Amplión:
CDEN1A	NM_0001389	445	TGGAGAGACTCTCAG	446	GGCGCTTTGGAGTGT	447	CGCGCGCAGACCAGCAGA	448	TGGAGACTCTCAGGATCGAAACGCGCGCAGACACG
CDEN1C	NM_000076	449	CGCGGATCAAGAA	450	CAGCGCTCGTAGTCTCT	451	CGCGGCTCTGGATCTCGAT	452	CGCGGATCAAGAGCTGCTCGCGGCTCTGATCTCCG
CDEN2B	NM_004936	453	GACGCTCGCAGAAC	454	CGCGGAAATCTCTCTCT	455	CACAGGATGCTTGGCTCTTGC	456	GACGCTCGCAGAGCACTCTGGACAGATCGCTGGCTCT
CDEN2C	NM_001262	457	GACGACTTGGGCAA	458	CAAAAGCGCAACGGGA	459	CTCTTAACCTTGGAGGCGAAC	460	GACGACTGGGCAATGCTTACGACCTGTAACTTTGAGG
CDEN3	NM_005192	461	TGGATCTCTTACCA	462	AATGTCAGGAGTCCCT	463	ATGTCACCATCATCATCAAT	464	TGGATCTCTTACCAAGTGTGGATTATACCCATCA
CTSD2	NM_003818	465	GGGCTCTCTTGGT	466	ACAGGCGCAGACAACT	467	CCCGGACATCAATCAAGAGCA	468	GGGCTCTCTTACCACTGTGGATTATACCCATCA
CTSD3	NM_016343	469	CTCCCGCTCAAGTAC	470	GGGTGTAGTCTGGGCTCT	471	CTCTGAGAGTGGGCTCT	472	CTCCCGTCAACAGCTGTCTTCTTCAACGACTGGACGAC
CHAP1A	NM_005483	473	GAACTCACTGTGAT	474	GCCTGTGAGCACCTCT	475	TCGACGATCACTAGAGATCT	476	GAACTCACTGTGATGAGAGGCGCTTGAATCTCAGAT
CHN1	NM_001822	477	TACAGACGCTCTGT	478	CTCTCCCTCAATGACACAT	479	ATCGAGGTCATCACTGAGAG	480	TACAGACGCTGTGAGAGGCGCTTGAATCTCAGAT
CHIRAC1	NM_017444	481	CTCTCGCTGCTCTTA	482	CCCTGGTTGATGCTCTG	483	ATCGAGGTCATCACTGAGAG	484	CTCTCGCTGTCTTATCTCCGCTATCTGAGGCTCTG
CKS2	NM_001827	485	GGCTGAGACGCTGGT	486	GGCTGAGAAAGAAATGA	487	CTGCGGCTCGCTCTTGGG	488	GGCTGAGACGCTGTGTTGCTCTGCTGCGCTCTG
CLDN3	NM_001206	489	ACCAACTGCGGTGC	490	GGCTGAGAAAGAAATGA	491	CTCACATCGCTGACCCCAA	496	ACCCTATGAGCAATCATACAGCTCATGAGGCTCT
CLTC	NM_004859	493	ACCGATATGAGACAT	494	TGCACTACAGGATCATAG	495	CTCACATCGCTGACCCCAA	496	ACCCTATGAGCAATCATACAGCTCATGAGGCTCT
COL11A	NM_001854	497	GCCCAAGACGGGGA	498	GGACTTGGGCTCTTCA	499	CTCTCGGCTCTTGGGCTCT	500	GCCCAAGGAGGCAAGATGCGCTCTGAGGAGCCAAAG
COL1A1	NM_000088	501	GTGGCCTCTCAAGC	502	CAGTGTGTAGGTCTTCA	503	CTCTCGGCTCTTGGGCTCT	504	GTGGGCTCTTGGGCTCTTGGGCTCTTGGGCTCT
COL1A2	NM_000089	505	CAGCCAAAGAACTG	506	AAATCTGGCTGGCAGC	507	CTCTCGGCTCTTGGGCTCT	508	CAGCCAAAGAACTGATAGGAGCTCTTGGGCTCT
COL3A1	NM_000090	509	GGAGGCTCTGGAC	510	ATTC	511	CTCTCGGCTCTTGGGCTCT	512	GGAGGCTCTGGACCTGCTGGGCTCTTGGGCTCT
COL4A1	NM_001845	513	ACCAAGGCTCTCC	514	GAGTCCGAGGAAGAC	515	CTCTCTTGAACACAGGAGATG	516	ACCAAGGCTCTCCCTGCTGGGCTCTTGGGCTCT
COL5A1	NM_000093	517	CTCCCTGGGAAAG	518	CTGGACGACGAAGCTC	519	CCAGGAAATCACTGATATTC	520	CTCCCTGGGAAAGATGCTCTTGGGCTCTTGGGCTCT
COL5A2	NM_000793	521	GGTGTGAGGAACCTC	522	GCTCTGGAGTCTCAAC	523	CCAGGAAATCACTGATATTC	524	GGTGTGAGGAACCTCACTTGGGCTCTTGGGCTCT
COL6A1	NM_001848	525	GGAGGACCTGGTG	526	CTCTCAGGAGACACCA	527	CTCTCTCTTCCCTGATATTC	528	GGTGTGAGGAACCTCACTTGGGCTCTTGGGCTCT
COL6A3	NM_004369	529	GAGAGCAACGAGG	530	ACAGAGGAACTGGCC	531	CTCTCTTGGAGCTCTGACCA	532	GAGAGCAACGAGGCACTTCTTGGGCTCTTGGGCTCT
COL8A1	NM_001850	533	TGGTGTCTCCAGGCG	534	CCCTGTAACCTTGA	535	CTCTCTTGGAGCTCTGACCA	536	TGGTGTCTCCAGGCTCTTGGGCTCTTGGGCTCT
COL9A2	NM_001852	541	GAGGACCATCCAG	538	ATTCGAGTGTGACAG	539	ACAGAGGAAATCTGACCTCT	540	GAGGACCATCCAGGCTCTTGGGCTCTTGGGCTCT
CRISP3	NM_006061	541	TCCCTTATGAAACA	542	CAACTGTGTGTGATATA	543	TCGAGTGTGCTGAGTATTC	544	TCCCTTATGAAACAAGGAGGCTCTTGGGCTCT
CSF1	NM_000757	545	TGACA	546	ACAAACTCA	547	TCGAGTGTGCTGAGTATTC	548	TGAGGCTGTGATGAGGCTCTTGGGCTCTTGGGCTCT
CSK	NM_004383	549	CTTGAAACATGAAG	550	CATCACGTCTCCGAA	551	TCCTGAGTGTGCTGAGCA	552	CTTGAAACATGAAGGCTCTTGGGCTCTTGGGCTCT
CSRP1	NM_004078	553	ACCCAAAGCCCTG	554	CAGCGGCTGGAGTGA	555	CCACCTCTCTGACGAGGACCC	556	ACCCAAAGCCCTGCTCTTGGGCTCTTGGGCTCT
CTGF	NM_001901	557	GAGTTCAGATGCC	558	AGTTGTAAATGGCAGG	559	ACATCATGTTCTTCTTCAAT	560	GAGTTCAGATGCCCTGCTCTTGGGCTCTTGGGCTCT
CTHRC1	NM_138455	561	GGGCTACTTCGG	562	CACAG	563	CAAGCTGTACAGCATGCTAT	564	GGGCTACTTCGGCTCTTGGGCTCTTGGGCTCT
CTNNA1	NM_001903	565	CGTCTCGAATCTCT	566	AGGTCCTCTTGGGCT	567	ATGCTCATAGCACCCTGATG	568	CGTCTCGAATCTCTTGGGCTCTTGGGCTCT
CTNNB1	NM_001904	569	GGCTCTTGTGGAT	570	TCAGATGACGAGAG	571	TCGAGTGTGCTGAGCA	572	GGCTCTTGTGGATCTCTTGGGCTCTT

[illegible]

Símbolo Oficial	Número de acceso:	SEQ ID NO	Secuencia del Cebador Directo:	SEQ ID NO	Secuencia del Cebador Inverso:	SEQ ID NO	Secuencia de la Sonda:	SEQ ID NO	Secuencia del Ampliador:
EPH3	NM_005213	781	CAGTACCTCAG	782	TTCTGTCATATCA	783	TAATCCAAATCAGAGCCGA	784	CAGTACCTCAGAGCCGA
EPH2	NM_004442	785	CAACAGGCACT	786	GTAATGCTGTCACG	787	TAATCCAAATCAGAGCCGA	788	CAACAGGCACT
EPH4	NM_004444	789	TTCCCTTA	790	AGTACCTCCTGCGTC	791	AGTACCTCCTGCGTC	792	TTCCCTTA
ERB2	NM_004448	793	CGGTTGAGAGT	794	CTCTCCGAGGTGCT	795	CGGTTGAGAGT	796	CGGTTGAGAGT
ERB3	NM_001982	797	CCAGATACAC	798	GAAGTGAAGCCACT	799	GAAGTGAAGCCACT	800	CCAGATACAC
ERB4	NM_005235	801	TGGCTTTAATCA	802	CAAGCATATGATC	803	CAAGCATATGATC	804	TGGCTTTAATCA
ERB5	NM_001983	805	GTTCCTTACCT	806	CTCATAAAGT	807	CTCATAAAGT	808	GTTCCTTACCT
FREG	NM_001432	809	TGTAGGTTAAAC	810	TGGAGCAAGTCTTG	811	TGGAGCAAGTCTTG	812	TGTAGGTTAAAC
ERG	NM_004449	813	CCACACATAGCT	814	CTTCCGCGAGGCTTT	815	CTTCCGCGAGGCTTT	816	CCACACATAGCT
ESR1	NM_000125	817	CTGTGTCCTC	818	GCTAGTGGGCTAT	819	GCTAGTGGGCTAT	820	CTGTGTCCTC
ESR2	NM_001437	821	TGGTTCATCCCA	822	CTTCCCA	823	CTTCCCA	824	TGGTTCATCCCA
F1V1	NM_004956	825	TCACACAGAGTC	826	ACTTCTAGAGCTGA	827	ACTTCTAGAGCTGA	828	TCACACAGAGTC
F1V4	NM_001986	829	TCCAGTGGCTATG	830	ACTGTCAGAGGCTAC	831	ACTGTCAGAGGCTAC	832	TCCAGTGGCTATG
EZH2	NM_004456	833	GGATACA	834	CACGAAAGCTCCCT	835	CACGAAAGCTCCCT	836	GGATACA
F2R	NM_001992	837	AAGGAGCAACCA	838	GCAGGTTTCACTGA	839	GCAGGTTTCACTGA	840	AAGGAGCAACCA
FAAH	NM_001441	841	TGCATGT	842	AGCTGACATGGACT	843	AGCTGACATGGACT	844	TGCATGT
FABP5	NM_001444	845	GCATGATGCGAGAA	846	CTTCTCTTCCCACTCC	847	CTTCTCTTCCCACTCC	848	GCATGATGCGAGAA
FAD2	NM_003824	849	GTTCCTGAGAT	850	CTCCGGTGTGATTC	851	CTCCGGTGTGATTC	852	GTTCCTGAGAT
FAM107	NM_007177	853	AAGTCAAGGAA	854	CTGAGCTTACAGT	855	CTGAGCTTACAGT	856	AAGTCAAGGAA
FAM13C	NM_198215	857	ATCTTCAAGCG	858	GTGGATACACAG	859	GTGGATACACAG	860	ATCTTCAAGCG
FAM171	NM_177454	861	GCACGT	862	GTGGTGTGCTCTCT	863	GTGGTGTGCTCTCT	864	GCACGT
FAM49B	NM_016623	865	AGATGAGAGAGGC	866	GTGGATGCTCTCT	867	GTGGATGCTCTCT	868	AGATGAGAGAGGC
FAM73A	NM_198549	869	TATTCAA	870	GGCAATTAAGAGCTC	871	GGCAATTAAGAGCTC	872	TATTCAA
FAP	NM_004460	873	GTGGCTACCTG	874	GACAGGACGAAACA	875	GACAGGACGAAACA	876	GTGGCTACCTG
FAS	NM_000143	877	GGATGCTCAACA	878	GGCAATTAAGAGCTC	879	GGCAATTAAGAGCTC	880	GGATGCTCAACA
FASL2	NM_000639	881	CCACTTTGGGATT	882	CCATGTAAGAGAGCC	883	CCATGTAAGAGAGCC	884	CCACTTTGGGATT
FASN	NM_004104	885	CCCTCTTCTGCTC	886	CTTCTGCGGTGAGC	887	CTTCTGCGGTGAGC	888	CCCTCTTCTGCTC
FCGR3A	NM_000569	889	GTTCAGGTGGAA	890	AGCAATGAGCTACT	891	AGCAATGAGCTACT	892	GTTCAGGTGGAA
FGF10	NM_004465	893	TTCTTCTGCTCTCT	894	AGAGTGGGCTGCTC	895	AGAGTGGGCTGCTC	896	TTCTTCTGCTCTCT
FGF17	NM_003867	897	GGTGGCTGCTCTC	898	TCTAGCCAGAGGAG	899	TCTAGCCAGAGGAG	900	GGTGGCTGCTCTC
FGF5	NM_004464	901	GCATCGTTTCCA	902	AACATATGGCTCTG	903	AACATATGGCTCTG	904	GCATCGTTTCCA
FGF6	NM_020996	905	GGGCAATTAATC	906	CCCGGAGCATAGTGA	907	CCCGGAGCATAGTGA	908	GGGCAATTAATC
FGF7	NM_002009	909	CCAGACCAATGG	910	TCCTCTCTTCCATGT	911	TCCTCTCTTCCATGT	912	CCAGACCAATGG
FGFR2	NM_000141	913	GAGGAGCTGTGG	914	GAGTGAGAAATTCGAT	915	GAGTGAGAAATTCGAT	916	GAGGAGCTGTGG
FGFR4	NM_002011	917	CTGGCTTAAGGAT	918	ACGAGCTCCAGTGC	919	ACGAGCTCCAGTGC	920	CTGGCTTAAGGAT

Símbolo Oficial:	Número de acceso:	SEQ ID NO	Secuencia del Codón Directo:	SEQ ID NO	1 Secuencia del Codón	SEQ ID NO	Secuencia de la Sonda:	SEQ ID NO	Secuencia del Amplificador:
FKBP5	NM_001117	921	CCACACATGAGAGG	922	GGTTCTGGCTTTACGG	923	TCCTCCAGTTCCACAGCAG	924	CCACAGTACAGAGGAGTTCTAATGTTCTCAGAGTTCAC
FLNA	NM_001156	921	GAACATGGCGTAGTG	926	GAAGACCATCTTGGCC	927	TACCAAGCCATAGACACTGG	928	GAACCTGGGGTGGACACTTCCTGGGTGTCAGTGTCTAC
FLNC	NM_001458	929	CAGGACCAATGGTG	930	TGATGGTGTACATCTGC	931	ATGTGCTGTCCAGCTACTGCG	932	CAGGACCAATGGTATGATGCTCATCATGTCTGTACAGCTAC
FLT1	NM_002019	933	GGCTCTTBAATCT	934	TCCCAACAGCAATACT	935	CTACAGCACCAAGAGGACAC	936	GGTCTTGAATCTATCTTTTGACACAATATCTACAGCAACC
ITIH4	NM_002010	937	ACCAAGAAGCTCTGA	938	CTCTGAAGAGCTGTGAG	939	AGCCTCCGTGACACTGGGAAGA	940	ACCAAGAAGCTAGGAGACTTGTGGCTGTAGGCCCCGTGA
ITN1	NM_002026	941	GGAGTGTACACAC	942	ACACGGTAGCCGGTCC	943	ACTCTCAGCGCGGTGTCACCA	944	GGAGTGTACAGACTGTGAGGTGTACCACTCATGTGTGAC
FOS	NM_005252	945	CGAGCGCTTTGAT	946	GGAGCGGGCTGTCTC	947	TCCACGATCATCTCAGGCC	948	CAACCTCTTGATATCATCTCTGTTCTCCAGGACATATCC
FOXO1	NM_002915	949	GTAAAGCACTATGC	950	GGGKAGAGGACATTT	951	TAAGAACCGCTGACCAAG	952	ATGCCCGATGGCTCTGAGAGAGCCCTGCTCC
FOXP3	NM_014099	953	CTGTTTGTCTTCCCG	954	GTGAGGAGACTCTGG	955	TGTTTCTATGCTTACCCAC	956	GTGTTTGTCTTGTCCGAGGACACCTGTGGGTAATGACCCG
FOXQ1	NM_033260	957	TGTTTGTGTGCTCG	958	TGGAAAGGTCTCTTC	959	TGAATTAATCTCTTCCCTC	960	TGTTTGTGTGAACCTTCTATATGTAATATATGTCTCTTTC
FSN1	NM_024333	961	AGGCGTCTTGTC	962	TGTTGTGAACCTGGTCA	963	CGCAACAACAGAGTGTGACA	964	AGGCTCTGTTCTTCTACATATGCCCTGACACCAACAA
FYN	NM_020317	965	GAAGCGCACATCA	966	CTCTCTGAGACATCCAC	967	CTGAAAGCAACAGCTGTGT	968	GAAGCGAGATCATGATGACAGAGCTGAAGCAACAGAA
GPBD	NM_040402	969	AATCTGCTGTGG	970	CGAGAGCTAGTGTGCT	971	CGAGAGCTAGTGTCTTGA	972	AATCTGCTGTGGGCTTGTGCTCCAGCTCTAGTGTGCA
GAHRG2	NM_198904	973	CCACTGTCTCTGAC	974	GAGATCCATCTGCTGT	975	CTCAGGACCAATGTGCCGGA	976	CCACTGTCTCTGACCAATGTGACCACTCAGACCACTATGC
GAD245	NM_001924	977	GTGCTGTGTGACGA	978	CCCGCGCAAAACAAA	979	TTCATCTCAATGGAAAGATC	980	CTGCTGTGACGAATCAACATCTATCTATCTAATGAAAG
GADD45	NM_015675	981	ACCTCTGACAAAGA	982	TGGGAGTTTCATGGGT	983	TGGGAGTTTCATGGGTACAGA	984	ACCTCTGACAAATCCACACTTGTGACATTTGGAGCT
GDI1F5	NM_004864	985	CGCTCCCAACCTTA	986	AGATGTGGAAAGGACAA	987	TGTTAGCAACAGATGTGACAC	988	CTCTCAGCACTATGATGATCATCTGTTTATGCAAAAGATGTG
GHR	NM_001163	989	CCACTCTCCACAG	990	CGTGGCTGTGCTCTGAG	991	GTGGTCTAGCTCTCTGAGCT	992	CTACTCTCCACATGTATGAGGCGGATTCCTGGGCTCTAG
GNPTAB	NM_024312	993	GGATCTCATCATGCG	994	GTCTCTGCTAATCAAT	995	CCCTGGTCTACATGCTCTACA	996	GGATCTCATATGCGGAAGTCTGTCTGTCTCATATGCTCTC
GNRH1	NM_000825	997	AAGGCTCAAAATCC	998	CTGGATCTCTGTGGCT	999	TCTTGCTCTTCACTGTCTCT	1000	AAGGCTCAAAATCAGCGTGTGACGGTATCTAAATGATGAT
GPM6B	NM_0010019	1001	ATGTGCTTTGGAGT	1002	TGTAGAACATAAACA	1003	CGCTGAGAAACCAACACAC	1004	ATGTGCTTTGGAGTCTGTGGCTGTGGGTGTCTTGGTCTT
GPNMB	NM_0010053	1005	CAGCTCTGCTCTTT	1006	TGACAAATATGGCCA	1007	CAACAGATGTGCTTGTATCTCC	1008	CAGCTCTGCTCTTAAAGGATGTGCAACAGATGTGCTCTGTA
GPR68	NM_002485	1009	CAAGGAC	1010	GGTAGGCGAGGAAGC	1011	CTCAGCAACGTGTGTGATCAT	1012	CAGGACCAAGATCAGCTCAGCTGGCTGTCTCAGCACCGTT
GPS1	NM_001127	1013	AGTAAACAGCAGGC	1014	GCATCTCAGGAAGT	1015	CCCTCTGTGGCTTCTCTTG	1016	AGTAAACAGCAGGCTCGCAAGTGGCTGTCTCTGTGGCTTT
GRB7	NM_005310	1017	CCATCTGTACATCA	1018	GGCCACCAAGGTGATCT	1019	CTCCCAACCTTGAAGAGTG	1020	CCATCTGTACATCACTGTGTGTGCTGTCTCCCACTCTTG
GREM1	NM_013372	1021	GATGTGGGCAAGGA	1022	GACCTCATGTTTGCTAT	1023	TCCAGCTCTCTCTTCTCAT	1024	GTGTGGCGAAGCAACAACGACGATGTGTGGAGTGTGAGAA
GSK3B	NM_002093	1025	GACAAAGACGCGCA	1026	TGTTGGGCTGTCTCTGG	1027	TCAGAGGTGTGCACTCAT	1028	GAACAAAGCAGGCAAGCAAGTGTGCAATACAGTGTGGGCA
GSN	NM_000177	1029	CTTCTCTCTAAGCG	1030	GGCTCAAAAGCTTTGC	1031	ACCCAGCACTAATGGGATCGG	1032	CTTCTCTAAGCGCTACATATGAGAGTGGACCTCAGCA
GSTM1	NM_000561	1033	AAGCTCTATAGGAA	1034	GCATCCAGCTTGAATT	1035	TCAGCCACTGGCTTTCTGTCA	1036	ATCTGGGATCGGCGGATCAATACCTGTGTGTGAGTCA
GSTM2	NM_000848	1037	AAGAAGTACACGA	1038	CCAGAAACAACATGGC	1039	CTGGAAGCTCTACTCATCAGATT	1040	CTGAGACTCATCTCTGAAAGTATCAATAAATCTTGTGGCT
HIPAC1	NM_001964	1041	CAGTGTGACACAC	1042	GGCTGTCTGTACTCTCG	1043	TTCTGGCTCTCCATCTCCGTCC	1044	TCCATCTGCTCCAGATAACATGTGGAGTACAGCAAG
HIDAC9	NM_178423	1045	GATGACTACATTA	1046	ACATATGTT	1047	AGCA	1048	ATCCATCTGCTCCAGATAACATGTGGAGTACAGCAAG
HIDAC9	NM_178423	1045	AACCAACGAGTGCA	1046	CTCTGTCTCTCTTGACAT	1047	CCCTCTGAAGCTCTCTCTCT	1048	AACCAACGAGTCACTTGAGAGTACGACAGGAGAGGAC
HIDAC9	NM_178423	1045	CCCTTGAG	1046	CCG	1047	GCCT	1048	TTCCAGGGGACCAAGGAGTGTGAGAGTACGAGGAACAGAG
HID	NM_000187	1049	CTCAGGCTCTGCTC	1050	TTATTTGGTGTCTCTGTG	1051	CTGAGCACTCTCATAGATCTG	1052	CTCAGGCTCTGCTCTACATCTCATGCTGTGAGCAAGCT
HIP1	NM_005338	1053	CTCAGAGCTCCAC	1054	GGGTTTCTCCGTGCTAT	1055	CGACTCTAGCTGAGAGGCT	1056	CGAGATCTCCACATGAGCTTCCGAGCTTCCGAGCTACTGAGC
HIP3	NM_003609	1057	GTCAGTAGGAAAC	1058	CGCTCTAGCTGACTTTTC	1059	CCATCTGCTCTTGGTTTGTGG	1060	TGGATGGAACAAGGGGATTTGGAAACCCAGAACCAAG
HK1	NM_000188	1061	TACGCAAGAGCTCTGA	1062	GAGAGAAAGTCTCTGGA	1063	TAAGAGTCTGGGATCTCCAG	1064	TACGCAAGAGCAAGCACTGCACTAAGAGTCTCCGGATCT
HIL-A	NM_002127	1065	CCATCTCCATCAT	1066	CTGCAGCTCTAGTGA	1067	CTGCAAGCAACCAAGGCC	1068	CTGCAAGGCTTACTACACCACTAGAGTCTGAGGCCAGTTC
HIF	NM_002126	1069	CACTCTTCACTG	1070	CACTCTTCACTGAGTGA	1071	TAAGTGTATCTGCTCTCAAT	1072	CACTCTTCAAGGTGTCTGMPACTTATATGATCTTCCCTCTG
HNF1B	NM_000158	1073	CCCAAGCATCTCA	1074	CGTAAAGGTGTGACA	1075	CCCTCATGAGAACCCAGAAAG	1076	TCCAGCATCTCAACAGGCACTACCTCATTTGAGAGT
HPS1	NM_000195	1077	CGCGGAAGCTGTAT	1078	TTCCGGATTAAGATGATC	1079	CAGTCAACAGCCCAAGTGT	1080	GGCAAGCTGTATGTGATCTACAGTACCTCATTTGAGAGT
HRS	NM_005343	1081	GCACGCTCTCCCATC	1082	GCACGCTCTCCCATC	1083	ACCACTCTCTCCCGTAGCA	1084	GGCAAGTACGCAAGCTCTTATAGAGGATTTCTCTACCG

[illegible]

[illegible]

Símbolo Oficial:	Número de acceso:	SEQ ID NO	Secuencia del Celador Directo:	SEQ ID NO	Secuencia del Celador Inverso:	SEQ ID NO	Secuencia de la Sonda:	SEQ ID NO	Secuencia del Amplión:
KRT75	NM_004693	1400	TCAGAGTACAGGTA	1398	ACGTCCTTTTCAGGG	1399	TTATCTCAGCAGCTGTC	1400	TCAGAGTACAGGTA
KRT76	NM_015848	1401	ATCTCCAGACTGC	1402	TCAGGGAATAGGGG	1403	TCCTGCTCAGATCTGAC	1404	ATCTCCAGACTGC
KRT8	NM_002273	1405	GGATGAAGCTTAC	1406	CATATAGCTGCTTGA	1407	CCTCGCTCAGCCTTCCAGG	408	GGATGAAGCTTAC
LICAM	NM_000475	1409	CTTGTCTGCAAT	1410	GGATGCTGCGAGTC	1411	ATCTAGCTGCTCAGCTTCC	1412	CTTGTCTGCAAT
LAC3	NM_002286	1413	GGCTTGAAGCAAT	1414	CGGTTCTGCTCCAGCT	1415	TCATCTTGTCTTGAAGCTG	1416	GGCTTGAAGCAAT
LAMA3	NM_000227	1417	CTCTGCTACTGAAG	1418	TGGGTTACTGCTCAG	1419	ATCTAGACTGACAGGCCCT	1420	CTCTGCTACTGAAG
LAMA4	NM_002290	1421	GATGCACTGCGGT	1422	CAGAGGATACGCTGA	1423	CTCTGCTCAGGTAAGGCTAA	1424	GATGCACTGCGGT
LAMA5	NM_005560	1425	CTCTGCTGCAACA	1426	ACCAAGGCTCCAGCT	1427	CTCTGCTGCAAGCTGCTCAG	1428	CTCTGCTGCAACA
LAMB1	NM_002291	1429	CAAGGAGTCTGGG	1430	CGGAGAACTGACAG	1431	CAAGTGTCTGCTACTACAGG	1432	CAAGGAGTCTGGG
LAMB3	NM_000278	1433	ACTGACCAAGCT	1434	GTCACACTTGCAGCA	1435	CAAGTGTCTGCTACTACAGG	1436	ACTGACCAAGCT
LAMC1	NM_002293	1437	GCTGTGATCTGAG	1438	ACCTGCTTGCCTAAG	1439	CTCTGCTGCTGCTGCTGCT	1440	GCTGTGATCTGAG
LAMC2	NM_005562	1441	CTCAAGCTGGAAA	1442	ACTCTCTGAAAGCTGA	1443	AGGCTCTTATAGCAGAGTCT	1444	CTCAAGCTGGAAA
LAPM5	NM_006762	1445	TGCTGGACTCTG	1446	TGATATAGTGTGGCA	1447	TCCTGCTGCTCTGAGCTCTC	1448	TGCTGGACTCTG
LIALS3	NM_002306	1449	AGCGGAAATGGC	1450	CTTGAAGGTTTGGGT	1451	CTCAGGATACGCTATCTGG	1452	AGCGGAAATGGC
LIG3	NM_002311	1453	GGAGGTGGAGAG	1454	ACAGGTGCTATCAGC	1455	CCTGCTGCTGCTGCTGCTG	1456	GGAGGTGGAGAG
LMS1	NM_004987	1457	TGAACACTTAATGG	1458	TCTTGGGAACTGCTG	1459	ACTGAGCTGCTGCTGCTG	1460	TGAACACTTAATGG
LOX	NM_002317	1461	CCAATGGGAGAAC	1462	CGCTGAGGCTTGTAC	1463	CAGGCTGCTGCTGCTGCTG	1464	CCAATGGGAGAAC
LRP1	NM_002332	1465	GCTAAAG	1466	GCTCTGATGCTGCTG	1467	TCTCGCTGCTGCTGCTGCT	1468	GCTAAAG
LTBP2	NM_000438	1469	GCACACCACTCT	1470	GATGCTGCTGCTGCTG	1471	CTTGTGCTGCTGCTGCTG	1472	GCACACCACTCT
LUM	NM_002345	1473	GATGTGTA	1474	AAAGCAGCTGTAAC	1475	CTGCTGCTGCTGCTGCTG	1476	GATGTGTA
MAGEA1	NM_002362	1477	GCATCTAACAGCC	1478	CAGATGTAAGAAATGG	1479	CAGCTTCTGCTGCTGCTG	1480	GCATCTAACAGCC
MAN1	NM_006010	1481	CGATGTGAAGCC	1482	AGGGAACTCCCTCA	1483	TCTGTAAGTGTGCTGCTG	1484	CGATGTGAAGCC
MAOA	NM_002400	1485	GTTGTCAGCAAG	1486	AGCTGCTGCTGCTGCTG	1487	CGGCTGCTGCTGCTGCTG	1488	GTTGTCAGCAAG
MAP3K5	NM_005923	1489	AGGACCAAGAGGCT	1490	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1491	CAGCTGCTGCTGCTGCTG	1492	AGGACCAAGAGGCT
MAP3K7	NM_043333	1493	GATGCTGCTGCTG	1494	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1495	TCTGCTGCTGCTGCTGCTG	1496	GATGCTGCTGCTG
MAR4K4	NM_004834	1497	TCGCTGCTGCTGCTG	1498	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1499	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1500	TCGCTGCTGCTGCTG
MAP7	NM_003980	1501	GAGGACCAAGAGGT	1502	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1503	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1504	GAGGACCAAGAGGT
MAPKAP	NM_004635	1505	AACTGCTGCTGCTG	1506	GTTGCTGCTGCTGCTG	1507	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1508	AACTGCTGCTGCTG
K3	NM_004526	1509	GACTTGTGCTGCTG	1510	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1511	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1512	GACTTGTGCTGCTG
MCMB2	NM_002388	1513	GGAGAACAAATCC	1514	ATCTCTGCTGCTGCTG	1515	TGCTGCTGCTGCTGCTG	1516	GGAGAACAAATCC
MCMB6	NM_005915	1517	TGATGCTGCTGCTG	1518	TGCTGCTGCTGCTGCTG	1519	CAGCTTCTGCTGCTGCTG	1520	TGATGCTGCTGCTG
MDK	NM_002391	1521	GGAGCTGCTGCTG	1522	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1523	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1524	GGAGCTGCTGCTG
MDM2	NM_002392	1525	CTACAGGCTGCTG	1526	ATTCACCAATGCTG	1527	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1528	CTACAGGCTGCTG
MELK	NM_014791	1529	AGGATGCTGCTGCTG	1530	TGCTGCTGCTGCTGCTG	1531	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1532	AGGATGCTGCTGCTG
MFT	NM_000245	1533	GACATTTCTGCTG	1534	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1535	TGCTGCTGCTGCTGCTG	1536	GACATTTCTGCTG
MGMT	NM_002412	1537	GTTGAAATGAAAGG	1538	GCTGCTGCTGCTGCTG	1539	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1540	GTTGAAATGAAAGG
MGS11	NM_020300	1541	ACCATCTGCTGCTG	1542	AAACTGCTGCTGCTG	1543	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1544	ACCATCTGCTGCTG
MICA	NM_000247	1545	ATGGTGAATGCTG	1546	AGGCTGCTGCTGCTGCTG	1547	CTGTGCTGCTGCTGCTG	1548	ATGGTGAATGCTG

Símbolo	Número de acceso	SEQ ID NO	Secuencia del Cabeador Directo	SEQ ID NO	Secuencia del Cabeador Inverso	SEQ ID NO	Secuencia de la Sonda	SEQ ID NO	Secuencia del Amplicon
MX107	NM_002417	1549	GATATGACATCAGAGG	1550	TCCAAAGTGTGCTTCTTG	1551	CCAGCTCTCTTGAGAACCC	1552	GATTGACACGAGGCGAGAACACGAGGAGGGGTGTTCTCAAG
MX11P	NM_014938	1553	TGCTTAGCTGGCA	1554	CAGCTACTCTCCAT	1555	CATGAGATGCTGAGAGACCC	1556	TGCTTAGCTGGCAATGTGGCCAGATCAGATGTCAGGA
MNP11	NM_005940	1557	CTTGAGGCTGCA	1558	TACAATGGCTTTGGA	1559	ATATCTCTGGAAGCCCTTTTC	1560	CTGGAAGCTGCAACATACCTCAATCAATCTGTCTTCAGG
MMP2	NM_004530	1561	CAGCTGAGAAGCGG	1562	AGGACACCAATCACTTG	1563	AGCTCCGAATCTCTGCTCC	1564	CCGAGATCTCTGAGAGCCCTTTCTGCGAGCAGTCTCAT
MMP7	NM_002423	1565	GGATGGTAGACAGT	1566	GGAAATGTCCCAATCC	1567	CCGTGATGCTGCAACTCATG	1568	GGATGGTAGACAGTCTAGGGATTAACCTTCTGTGATGCT
MMP9	NM_004994	1569	GAGAGGATTAACCT	1570	CAAAAGAA	1571	ACATTTGGC	1572	GGAGAACTAATTCAGCAAGCAAGCCAGCTGGCATGGAGAC
MPPH22	NM_001584	1573	CCGACCAAGCCCTC	1574	AGGCAATTTAGAGCT	1575	ATTGACCTTCCAAACCCAC	1576	CCUACCAACCTCTCAATATATATTGATCTTCCAAAGCA
MRC1	NM_002438	1577	CTTGACATCAGGA	1578	GGACATGCGTCACTG	1579	CCAACTCGTTTGAGATCA	1580	CTTGACATCAGGATCTGGATGGAATGGAATACAGCTG
MRPL13	NM_014078	1581	TCCGGTCTCCCTTCG	1582	TGTGGAATAATGATGCGG	1583	CCGCTGGAAATTAATGCTC	1584	TCGGTCTCCCTCTGTTTGGTGGCTGGATGGAATTAATG
MSH2	NM_000251	1585	GATGCAAGAAATGA	1586	CTTGCAAGATGCGT	1587	CAAGAAGATTTACTTCTGTC	1588	GATGCAAGATGAGGAGCACTTCAACGAAGATTAATTA
MSH3	NM_002439	1589	TGATTACCATCAT	1590	CTTGGAATAATGGCA	1591	CCCAATTTGCGCTCTCTCT	1592	TGATTACCATCATGCTAGATGCTCTCTGATGCTTC
MSH6	NM_000179	1593	TCTATGCGGAGAT	1594	CAAAATGCGAGTGGT	1595	CCGTTATCCAGCTTGAAATTC	1596	TGCAGAAGAAGCACTATGCAATTTGGATTTGGATTCAT
MTA1	NM_004689	1597	CCGCTCTACCTG	1598	GGAAATAGTTAGCCG	1599	CCAGGTGTCGCCCAAGAGCC	1600	TCTATTTGGGGATTTGGTAGGAACCTTACAGCTG
MTPN	NM_145808	1601	GGTGAAGGGAAC	1602	CAGCAGCAGAAATTC	1603	AAGCTTCACAACTTGCT	1604	ACACTGCGGAGAGGAAAGGAAAGAGAGGCGCTGTAACCT
MTS1	NM_014751	1605	TTTGACAAAGTCTCT	1606	CTTGGAACATCCGTC	1607	CCAGAACAACAGCAGACATCA	1608	GGTGAAGAAGAACTCTTCAATATGACAGCAGATCT
MUC1	NM_002456	1609	GGCCAGGATCTGTT	1610	CTCCACGTCGTGGAC	1611	CTTGCGCTTCCGAGAGAGGT	1612	TTGCAAAATCTCTGTTGGTGAATCAATTTGACTCTGGCCTT
MVP	NM_017458	1613	ACGAAACACGAGGG	1614	GCATGATGCTGCTTC	1615	CCGACCTTTCGGCTTGAC	1616	CCGGAAGAGGCTGCGCTTGATGATGGAAGATGTCAGGA
MYBL2	NM_002466	1617	GCCGATGATGCTCA	1618	CTTTGATGATGATGAG	1619	AATCTTCTGCTCTCTCTCT	1620	CCGAGATCGCAGATGTGTCATGGAAGACCACTACA
MYBPC1	NM_002465	1621	CAGCAACACAGTGA	1622	CAGCATGATGCTCT	1623	AAATTCGCAAGCCCAAGCCCT	1624	AATCTCTGAGAAATCACTGGAAGCTCTACCATCAA
MYC	NM_002467	1625	TCCCTCACTCTCG	1626	CGGTGTTGCTGATCT	1627	CTTGACACTGTCTTAACTTGA	1628	CAGCAACCTCGAAGGAACTATCTCTGCTGTCAGAG
MYLK3	NM_182493	1629	CACCTGACTTGAGC	1630	GATGATGCTGCTG	1631	CACACCTTCACAGATCTGGC	1632	GGTCAAGTTGGACAGTGTGACAGTCTGAGACAGAT
MYO6	NM_004999	1633	AAGCAGTCTTGA	1634	GATGAGCTGCTGCTC	1635	CAATCTTAGGCTCAGCTCTC	1636	CACCTGCTAGGGGTGTGATATCTTCTGTTTACCACAGCT
NCAM1	NM_000615	1637	TAGTTCTCAGCTG	1638	CATCTTTCTCTCAGG	1639	CTAGGCTTAGGCTGCTTCT	1640	AAGCAGTCTTGAGCAGGAGCAGGAGCAGGAGCAGGAGC
NCAFPD3	NM_015261	1641	CTTGCTTAGAC	1642	CTCCAGACAGTGGCG	1643	CTAGCTCTCCGAGCAGGACA	1644	TAGTCTCCAGCTTGACATCTAAAAGAGGATTAAGAA
NCOR1	NM_000311	1645	AACGGTTACAGCC	1646	CTGAGAGAGACCTT	1647	CAAGCTCTAGTCTGTGCTATC	1648	TCGTTGCTTAGAACAGGCGCTACATGCTCCGAGAAC
NCOR2	NM_000312	1649	CGTCACTACGAA	1650	GAGCAGCTGGTCTACA	1651	CTCTATAGCAAGACATGAG	1652	AACCGTTACAGCCAGAGATCTAGGCTAGCTGTGCTG
NDRG1	NM_000696	1653	AGGACCAATATCC	1654	CATGCTCTCACTAC	1655	CTGCAAGACACTCATCA	1656	CTCATCACTCAAGCAAGAAGGCGCACTGTGTGCTG
NDUF55	NM_004552	1657	AGAAGAGTCAAGG	1658	AGGCGCAACTTTTC	1659	TGTCACAGAAAGGCAATGGCT	1660	AGAAGAGTCAAGGCGACGAGCATCGGTTAGCATGCTC
NEK2	NM_002497	1661	GTGAGGCAATGCGG	1662	TGCAATGATGATPACA	1663	TGCTTCTCCGCGCTGAGGAC	1664	AGAAGAGTCAAGGCGACGAGCATCGGCTGAGCATGCTC
NETO2	NM_018092	1665	CCAGGCAACATA	1666	ACACTCA	1667	AGCCAACCTTTTCTCCCAT	1668	CTCTTCTCGGCTGAGGACTATGAAAGTGTCTTACACC
NEFN	NM_144573	1669	AGGAGGAGGAAGA	1670	GAGCTCTGATCTG	1671	TATCTTAGCAGTATGAGTCA	1672	CCAGGCGACCTACTGTTTCTCAGGAGCAGACCTTTT
NEFA	NM_000599	1673	CTTGAAACCCCTTC	1674	AGGCAACATGATGACGA	1675	CGAAATCTAGTCTCCGTTGGA	1676	CTGGAAGCTGCAACATACCTCAATCAATCTGTCTTCAGG
NFAT15	NM_173091	1677	CAGTCAANGGTCTG	1678	TTTGAAGCTTGTTGGCAT	1679	CGGTTCTCATCCCAAGTTC	1680	CAGTCAANGGTCTAGAGGCTTAGGCCGGGTTCTCATCC
NFKB1	NM_003998	1681	CAGACCAAGGAGA	1682	AGCTGCCAGTGGCTAT	1683	AAGCTGTAAACATGAGCCGC	1684	CAGACCAAGGAGATCGAACCTTCAGCTCAGCTGGCTGCTC
NFKBIA	NM_020529	1685	CTACTGGAGGAC	1686	CAITGACATCTTGCTC	1687	CTCTGGACATCTGCTG	1688	CTACTGGAGGACCGCGCAAGCAGACAGCGCTGAGCTCCTC
NME1	NM_000269	1689	CCAACCTGCGAGA	1690	ATTFATATATGTTCTCTG	1691	CTCTGGGACATCTCTGGAGGA	1692	CCAACCTGCGAGATTCCTGAG

Símbolo Oficial:	Número de acceso:	SEQ ID NO	Secuencia del Celador Directo:	SEQ ID NO	Secuencia del Celador Inverso:	SEQ ID NO	Secuencia de la Sonda:	SEQ ID NO	Secuencia del Ampliçon:
NOX4	NM_016931	1701	CGCAACCTGACAGC	1702	TGCTTGGAACCTTCG	1703	CCGAACACCTTGAGCTTACC	1704	CTCAACCTGAGCTTATCTCTTATCTTACCACTGAGCCGGA
			CTATGCG		TGAT		TCGG		ACACTCTGGCTTATCTCTGAGAGATACACAGAAGGTTCT
		1705	TCACCAACCTGTT	1706	GATGTGATGGGACAG	1707	ATGCGCAGCAGGCTCTTCAC	1708	TCACCAACCTGCTATCTCTACCTGCGCATCTGCGCGA
NPM1	NM_002520	1709	AATGTGTTCCAGG	1710	CAAGCAAGAAGGGTGGG	1711	AACAGGCAATTTGGACAACA	1712	AATGTGTCTAGGTTTATGTCAGAGATATGTTGTGTC
			TTCTATGCG		GTTC		CATTCTTG		CAAAATGGCTGTTTAACTTTTAAAGATGGAATCTCCAC
NRG1	NM_013957	1711	CGAGACTCTCTCTC	1714	CTTGCGGTGTGGAAAA	1715	ATGACCAACCCGCGCTCTGTAT	1716	CGAGACTCTCTATGAAAGATATGTTGTCAKCC
			ATAGAGAAAGGTTA		ICTATGCT		GTCA		ATGACCAACCCGCTCTATATGTCACCTGTAGATTCTC
NRIP3	NM_020645	1717	CCCAACAGCAATGA	1718	TGCTCAATCTTGCGCC	1719	AGCTTTCTCTACCCCGGCGAT	1720	CCCAACAGCAATGAAGAAAGAAAGCTTTCTCTATCCCC
			GAGCTCTCTCTCAC		CCCAAGCAGCTTCGATTT		CAGGATCTATCCCTCGAGAGAG		CAGCTCTCTCACGCTGATCTACAGGATCTACCTCCGGA
NRP1	NM_003873	1721	GCGATCTC	1722	CTGGA	1723	CCACTCAT	1724	GAGAGCCCTATATGAGGATGAGGCTTACAGAAATGGA
			AGCTCTTTTGCT		CTGTGATCTCAGCGGG	1727	TCATCTGACCACTTGAGCT	1728	AGCTCTTTTGCTCATATGAGCACTGTCTCTCAACTCTCA
NUP62	NM_153719	1725	CAAAAGC		TAGAG		CTCT		CTGCCACCACTGGAGCTCTGCTCTCTGACCCCTGTGAC
OAZ1	NM_004152	1729	AGCAAGGACAGCT	1730	GAAGACATGCTGCTGGC	1731	CTGCTCTCAGCAAGATCTCA	1732	AGCAAGGACAGCTCTGAGATCTCTCTGAGATCTGCTG
OC1N	NM_002538	1731	GATCTCCATCTGGA	1734	GACGCGGGAGTGTGAG	1735	GTCTCTCTCTGGTGTGACAT	1736	CACTCTCACTCAGATTTACAGATGATATGTGTCTACATG
ODC1	NM_002339	1737	AGAGATCAACCGGC	1738	CGGGCTCAGCTATGGA	1739	CCAGGCTTGGACAATACTTT	1740	AGAGATCAACCGGCTGATCTCAACCAAGCTGTGGACGA
			GTAAATCAA		TTCTCA		TCCTGCA		ATAGATCTCCCTCAGATCTGGAGTGAAGATATAGCT
OLEFM1.2	NM_015411	1741	CAATGTTGGAAAGGA	1742	CACAGGATGTGGTGGT	1743	TGGCTGGGATCTCTCTGAAGC	1744	CATGATGGGAAAGGAGGTTCTATGCGCTGGATCTCTCTG
OLEFM1.3	NM_020190	1745	TCAGAACTGAGCG	1746	CCAGATATGCTTACTCT	1747	CAGAGGATCTCACTCTCCCGG	1748	TCAGAACTGAGGCTACATCACTCTCTGAGAGATGAG
OMD	NM_005014	1749	CGCAACTCAAGCA	1750	CAGTCAACAGGCTCTCA	1751	TCCTGATCGATATTCAGCAAC	1752	CGCAACTCAAGGCTCTCAATCTCTCTGATGATGAC
			CTATCTTCA		TTCTCAT		CTTACC		ATTCAGCAACTCACTCTGATCTCAATGAAATATGAG
OR51E1	NM_152430	1753	GCATGCTTTCAAGG	1754	AGAAATGAGCCAGCA	1755	TCTCTATCTCACTCTCTATCC	1756	GCATGCTTTCAAGGCTATGAGCACTCTATCTCACTCTCT
OR51E2	NM_040774	1757	TATGGTGCGCAAAA	1758	GTCTCTGTGACAGCT	1759	ACATAGCTAGCACCTGTGTT	1760	TATGGTGCAAAACAACAAGATACAGATCTCTGAGAGGTTG
OSM	NM_020530	1761	GTCTCTGAGAGGGG	1762	AGTGCTGTGTTGTG	1763	CTGAGCTGGGCTCTCTATGCG	1764	GTCTCTGAGAGGGAGTCTACAGCTCTGAGCTGTGCTCTG
PAGE1	NM_003785	1765	CAACTCTACAGGAG	1766	CAGATGCTCTCTCAT	1767	CCAACTCAAAGCTCAGGATCT	1768	CAACTCTACAGGAGTGTGATCTACCACTCAAAATGTC
			TGGGAATC		CTCTCT		TACACCTGG		GATTCATCACTGCTGGAAGAGAGAGATGAGGGGA
PAGE4	NM_007003	1769	GAATCTCTACGCAAG	1770	GTCTCTGATTCGGAG	1771	CCAACCTCACTCAGGATAT	1772	GAATCTCTGACCTGACAGAGAGAAAGCAACTCT
			AGGAACCA		GTGTT		TGAGACCTGG		CTCTCAGGTCACCTCCACAGCAGCTTTCAGAGAGGCTG
PAK6	NM_020168	1773	CTCTCAGAGGTCACC	1774	GTCTCTTCCAGGGCAG	1775	AGTTTCAGGAGGGCTTGCCCT	1776	CTCTCAGGTCACCTCCACAGCAGCTTTCAGAGAGGCTG
PATE1	NM_138294	1777	TGGTAATCTCTGCG	1778	TCCCACTTAVGCGCTTT	1779	CAGTCACTCTTATGAGCAG	1780	CTCTCTCTGTTTGAAGCTCTATGCTGCTCTTAAAG
PCB1	NR_015342	1781	GGTGAATCTCTGAG	1782	AGAAAGGGGGAGATGCT	1783	CTGAGATGCTCTCTCTGCTCT	1784	GGTGAATCTCTGAGAGAGCAAGCTCTGAGATCTCTCTCTG
PCD1GB	NM_018927	1785	CCCAGGCTTGAAG	1786	GAAACGCTCAGTCTGTT	1787	AATCTTAAACAGCAAGGCTCT	1788	CCCAGGCTTGAAGAGATATGAGAGATCTCTTAAACAG
PCNA	NM_002592	1789	GAAAGCTGTGGAG	1790	GGTTTACAGCGCTCTGG	1791	ATCCAGCAGGCTCTCTGTGA	1792	GAAAGGCTTGGAGGCTCAACAGGACCTCATCAACGA
			TTCCACCAATCTCC	1794	AGACTTACAGAGCCAG	1795	TACATCATCTGGCCAGACA	1796	TTCCACCACTCTCCGACATGCTCTGCTCTGCTCCACGA
PDE9A	NM_010615	1793	GGACAC		ACCA		GAAAG		TGATGACAGCACTGATCTGCTGCTCTGCTGCTGCTGCT
PDCFRB	NM_002609	1797	CCAGCTCTCTCTCTCC	1798	TGGTGCTCTCTCATTT	1799	ATCAATGTCTCTCTGTCGAGGT	1800	CCAGCTCTCTCTCAGCAGATCTCAATGTGCTCTGCTG
			TGTAATTTCAAGAC	1802	TGAGCTGAGGAATT	1803	TTATGAAACCTTGCCCTTGCTC	1804	TGTAATTTCAAGACTCTGTGCTGCTTATATGTAAGACT
PE-CAM1	NM_000442	1801	CTCTGTGCACTTT		GCTGTGTT		CCACA		GCCCTGTCTCTCACAGACACACAGCAATTCCTCTCAAGCT
PEX10	NM_153818	1805	GGAGGAAGTTTCCCT	1806	ATTTGTGTCCAGGCC	1807	CTACTCTTGCACTTACCCT	1808	GGAAGAAGTTCT

Símbolo Oficial:	Número de acceso:	SEQ ID NO	Cebador Directo:	SEQ ID NO	Cebador Inverso:	SEQ ID NO	Secuencia de la Sonda:	SEQ ID NO	Secuencia del Ampliador:
PJAZ37	NM_005084	1845	CTGGCTGTGGTT	1846	TGACCTATGTGTAAG	1847	TGCGAATACATAAATCTCT	1848	CTGGCTGTGGTT
PLAU	NM_007658	1849	GTGGATGTGGCT	1850	CTGGGATCCAGGGT	1851	AAGCTACGCGCTACACAGG	1852	GTTGGATGTGGCT
PLAUR	NM_002659	1853	CCCATGGAGTCTC	1854	CCGGTGGCTACACAGA	1855	TATGAGTCTGGAGGCTCCCA	1856	CTCCAATGGATGTCTCT
PLG	NM_000301	1857	ATGTAATTTTCCA	1858	ATGTAATTTTCCA	1859	CTGGAGGCTGGAGCTCTCA	1860	GGCAAAATTTCAAGACCAATG
PLK1	NM_005030	1861	AATGAATACAGTA	1862	TGCTGAAGCATCTTC	1863	AACCCGTTGGGCTGCTTC	1864	AATGAATACAGTAT
PIOD2	NM_000935	1865	CTGGCAAGCAT	1866	CTGGCAAGCAT	1867	CTGGCAAGCAT	1868	CTGGCAAGCAT
PLP2	NM_002668	1869	CTGATCTGCTTCA	1870	CTGATCTGCTTCA	1871	CTGATCTGCTTCA	1872	CTGATCTGCTTCA
PLN1PRP	NM_005396	1873	GGGAGAGGTTGAA	1874	GGGAGAGGTTGAA	1875	GGGAGAGGTTGAA	1876	GGGAGAGGTTGAA
POSTN	NM_006475	1877	GTGGCTCAATAG	1878	GTGGCTCAATAG	1879	GTGGCTCAATAG	1880	GTGGCTCAATAG
PPAP2B	NM_003713	1881	ACAAGGACCATCC	1882	ACAAGGACCATCC	1883	ACAAGGACCATCC	1884	ACAAGGACCATCC
PPTIA3	NM_003660	1885	CTGGAGCTTCCGT	1886	CTGGAGCTTCCGT	1887	CTGGAGCTTCCGT	1888	CTGGAGCTTCCGT
PPTIR12	NM_002480	1889	CTGGAGGCTGTTG	1890	CTGGAGGCTGTTG	1891	CTGGAGGCTGTTG	1892	CTGGAGGCTGTTG
PPPCA	NM_000944	1893	ATATCTGAGGCC	1894	ATATCTGAGGCC	1895	ATATCTGAGGCC	1896	ATATCTGAGGCC
PRIMA1	NM_180113	1897	ATCTCTCTCTCTGA	1898	ATCTCTCTCTCTGA	1899	ATCTCTCTCTCTGA	1900	ATCTCTCTCTCTGA
PRKAR1	NM_002735	1901	ACAAGGACATGAC	1902	ACAAGGACATGAC	1903	ACAAGGACATGAC	1904	ACAAGGACATGAC
PRKAN2	NM_002736	1905	ATATCTGAGGCC	1906	ATATCTGAGGCC	1907	ATATCTGAGGCC	1908	ATATCTGAGGCC
PRKCA	NM_002737	1909	CAAGCAATGCTTC	1910	CAAGCAATGCTTC	1911	CAAGCAATGCTTC	1912	CAAGCAATGCTTC
PRSCB	NM_002738	1913	GACCCAGCTCCAC	1914	GACCCAGCTCCAC	1915	GACCCAGCTCCAC	1916	GACCCAGCTCCAC
PROM1	NM_006017	1917	CTATGACAGGCTAT	1918	CTATGACAGGCTAT	1919	CTATGACAGGCTAT	1920	CTATGACAGGCTAT
PROS1	NM_000313	1921	GCAGCACAGGAAAT	1922	GCAGCACAGGAAAT	1923	GCAGCACAGGAAAT	1924	GCAGCACAGGAAAT
PSCA	NM_005672	1925	ACGCTATCAGCA	1926	ACGCTATCAGCA	1927	ACGCTATCAGCA	1928	ACGCTATCAGCA
PSM013	NM_002817	1929	GGAGAGGCTCTAC	1930	GGAGAGGCTCTAC	1931	GGAGAGGCTCTAC	1932	GGAGAGGCTCTAC
PTCHI	NM_000264	1933	CCAGGACAAAGCC	1934	CCAGGACAAAGCC	1935	CCAGGACAAAGCC	1936	CCAGGACAAAGCC
PTFEN	NM_000314	1937	GGCTAAGTGAAG	1938	GGCTAAGTGAAG	1939	GGCTAAGTGAAG	1940	GGCTAAGTGAAG
PTGER3	NM_000957	1941	TAACCTGGGCTAAC	1942	TAACCTGGGCTAAC	1943	TAACCTGGGCTAAC	1944	TAACCTGGGCTAAC
PTGS2	NM_000963	1945	GAATCAATTCACCA	1946	GAATCAATTCACCA	1947	GAATCAATTCACCA	1948	GAATCAATTCACCA
PTIIR	NM_000316	1949	CGAGCTACAAAGT	1950	CGAGCTACAAAGT	1951	CGAGCTACAAAGT	1952	CGAGCTACAAAGT
PTIILH	NM_002820	1953	AGTGACTGGGAGT	1954	AGTGACTGGGAGT	1955	AGTGACTGGGAGT	1956	AGTGACTGGGAGT
PTK2	NM_005607	1957	GATCTGTGGAATG	1958	GATCTGTGGAATG	1959	GATCTGTGGAATG	1960	GATCTGTGGAATG
PTK2B	NM_004103	1961	CAAGCTCAGGCTCA	1962	CAAGCTCAGGCTCA	1963	CAAGCTCAGGCTCA	1964	CAAGCTCAGGCTCA
PTK6	NM_005975	1965	GTGCAGGAAAGGT	1966	GTGCAGGAAAGGT	1967	GTGCAGGAAAGGT	1968	GTGCAGGAAAGGT
PTK7	NM_002821	1969	TCAGAGGACTCAC	1970	TCAGAGGACTCAC	1971	TCAGAGGACTCAC	1972	TCAGAGGACTCAC
PTPN1	NM_002827	1973	ATGAGGAGGATTT	1974	ATGAGGAGGATTT	1975	ATGAGGAGGATTT	1976	ATGAGGAGGATTT
PTPRK	NM_002844	1977	TCAAACCTTCCCA	1978	TCAAACCTTCCCA	1979	TCAAACCTTCCCA	1980	TCAAACCTTCCCA
PTTGI	NM_004219	1981	TATGTGTGATGAG	1982	TATGTGTGATGAG	1983	TATGTGTGATGAG	1984	TATGTGTGATGAG
PYCARD	NM_013258	1985	CTTTATAGATCAG	1986	CTTTATAGATCAG	1987	CTTTATAGATCAG	1988	CTTTATAGATCAG
RAB27A	NM_004580	1989	TGAGAGATTAATG	1990	TGAGAGATTAATG	1991	TGAGAGATTAATG	1992	TGAGAGATTAATG
RAB30	NM_014488	1993	TAAAGGCTGAGGC	1994	TAAAGGCTGAGGC	1995	TAAAGGCTGAGGC	1996	TAAAGGCTGAGGC

Símbolo Oficial:	Número de acceso:	SEQ ID NO	Secuencia del Cebador Directo:	SEQ ID NO	Secuencia del Cebador Inverso:	SEQ ID NO	Secuencia de la Sonda:	SEQ ID NO	Secuencia del Amplificador:
KAB31	NM_006368	1997	CTGAAGGACCCCTAC	1998	ATGCAAAACAGTGTG	1999	CTCTCAAGAGTGAAGTGC	2000	CTGAAGGACCCCTACCTGGCTGGCCTGGCACCCTAC
RAD21	NM_006265	2001	TAGGATGGTATC	2002	TGGGTATACCTCTG	2003	AGGGTGACCA	2004	GAGATTCGTTTAAAGTGAATTCATAAGTGAAGAG
RAD51	NM_002875	2005	AGACTACTGAGT	2006	AGCATCCGAGAAAC	2007	CTTTGAGCCAGGAGATGCA	2008	AGACTACTGGGTGAGGTGAGCTTTCAGCCAGGCA
RAD9A	NM_004584	2009	GCCATCTTACCA	2010	CGGTGTGAGAGTG	2011	CTTTGAGGACGACCTT	2012	CTTTGAGGACGACCTTTCAGCCAGGCA
RAT1	NM_002880	2013	CGTGTATGCGAG	2014	TGAGGCGGTGAGGTG	2015	TCGAGGATGCTGTGATTC	2016	CGTGTATGCGAGAGTCTGTTTCAGGATGCTGTTA
RAGE	NM_014236	2017	ATTAGGGGACCTT	2018	GGGTGAGAGTGTAT	2019	CCGAGGTGCTATTCAGG	2020	ATTAGGGGACCTTGGCTTCGCGGAGGTGCTATTC
RALA	NM_005402	2021	TGGTCTGATGT	2022	CCCACTTCACTCTT	2023	TGGTCTTCTGGGAGTCT	2024	TGGTCTTCTGGGAGTCTTCTGTTCTG
RALBP1	NM_006788	2025	GGTGICAGATATA	2026	TTGCAATATGACAGC	2027	TGCTGCTCTGCTGCTGCT	2028	GGTGTGAGATATAATGTGCAATATGCTCTCTGCTG
RAP1B	NM_0010109	2029	AATGTGCAATG	2030	AGCTATAA	2031	TAGCTTCA	2032	CTGTGCTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
RARB	NM_000945	2033	GGTACTAGG	2034	CTAGCTT	2035	CACGATGATGCAAGCTTGT	2036	CATCATGCTGAGTAAAGTGTGCTGCTGCTGCTGCTG
RASFE1	NM_007182	2037	ATGAACCTTGTAC	2038	GAGCTGGGTGAGATG	2039	CAAA	2040	ATGAACCTTGTACCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
RBI	NM_000321	2041	AGGACGCTGGAAG	2042	AAAGATGCAAACTT	2043	CTTG	2044	CAGAGCAGCTCTAGCACTCTAGCACTCTAGCACTCT
RECK	NM_021111	2045	TCATTG	2046	CTAGG	2047	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2048	ATGAACCTTGTACCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
REG4	NM_032044	2049	AGGACGCTGGAAG	2050	CTAGG	2051	CTTG	2052	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
REJA	NM_021975	2053	AGGACGCTGGAAG	2054	CTAGG	2055	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2056	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
RFX1	NM_002918	2057	TCATTG	2058	CTAGG	2059	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2060	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
RGS10	NM_0010053	2061	AGGACGCTGGAAG	2062	CTAGG	2063	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2064	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
RGS7	NM_002924	2065	AGGACGCTGGAAG	2066	CTAGG	2067	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2068	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
RHOA	NM_001564	2069	AGGACGCTGGAAG	2070	CTAGG	2071	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2072	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
RHO2	NM_002942	2073	AGGACGCTGGAAG	2074	CTAGG	2075	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2076	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
RHO4	NM_001033	2077	AGGACGCTGGAAG	2078	CTAGG	2079	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2080	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
RLN1	NM_006911	2081	AGGACGCTGGAAG	2082	CTAGG	2083	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2084	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
RN33	NM_005168	2085	AGGACGCTGGAAG	2086	CTAGG	2087	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2088	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
RNF14	NM_013683	2089	AGGACGCTGGAAG	2090	CTAGG	2091	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2092	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
ROBO2	NM_002942	2093	AGGACGCTGGAAG	2094	CTAGG	2095	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2096	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
RRM1	NM_001033	2097	AGGACGCTGGAAG	2098	CTAGG	2099	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2100	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
RRM2	NM_001034	2101	AGGACGCTGGAAG	2102	CTAGG	2103	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2104	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
S100P	NM_005980	2105	AGGACGCTGGAAG	2106	CTAGG	2107	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2108	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
SAT1	NM_002970	2109	AGGACGCTGGAAG	2110	CTAGG	2111	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2112	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
SCUB2	NM_020974	2113	AGGACGCTGGAAG	2114	CTAGG	2115	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2116	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
SDC1	NM_002997	2117	AGGACGCTGGAAG	2118	CTAGG	2119	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2120	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
SDC2	NM_002998	2121	AGGACGCTGGAAG	2122	CTAGG	2123	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2124	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
SDHC	NM_003601	2125	AGGACGCTGGAAG	2126	CTAGG	2127	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2128	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
SEC14L1	NM_0010395	2129	AGGACGCTGGAAG	2130	CTAGG	2131	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2132	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
SEC23A	NM_006364	2133	AGGACGCTGGAAG	2134	CTAGG	2135	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2136	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
SEMA3A	NM_006364	2137	AGGACGCTGGAAG	2138	CTAGG	2139	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2140	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
SEPT9	NM_006640	2141	AGGACGCTGGAAG	2142	CTAGG	2143	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2144	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG
SERPINA	NM_001085	2145	AGGACGCTGGAAG	2146	CTAGG	2147	CAACCAAAAGACCTTCTGCA	2148	CTAGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTG

Símbolo Oficial:	Número de acceso:	SEQ ID NO	Secuencia del Cebador Directo:	SEQ ID NO	Secuencia del Cebador Inverso:	SEQ ID NO	Secuencia de la Sonda:	SEQ ID NO	Secuencia del Ampliçon:
SHRPNB1	NM_0026789	2149	CAGATGGCCACTT	2150	GAGAGCAATACACAC	2151	AGCTGACACAGTGTGAACGG	2152	CAGATGGCCACTTGAAGAAGCAATTTAGCTGACAAACA
5			TGAGAAACATT		AAGGAT		ACCTAGAAC		GTGTGAACACGACACAGCCAAATCTGTGTGGTTAATG
SESN3	NM_144665	2153	GACCIGGTTTGT	2154	GAGCTCGAATGTGTG	2155	IGCTCTCTCTCTGCTGAC	2156	GACCTGGTTTGGGTATGAGAGCACTTGCCACAGAGA
SHRP4	NM_003014	2157	TACAGATGATGAGGC	2158	GTGTGTAGRGTAAGG	2159	CTGGGACAGCTATGAGAG	2160	TACAGGATAGAGGCTGGGCACTGTGTTGGACAGCTA
SHSRP2	NM_152550	2161	CCATCACAAACAGC	2162	CATCTGGGTTGCTCTG	2163	CATCTGGGTTGCTCTG	2164	CCATCACAAACAGCTGTGAACACTTCAACAGGATGG
			CTTGAAC		CTCTA		TTCA		TTCAATCTCTCTGAGGCGCAATGATGTAGATATCAG
SHSHY1	NM_015677	2165	CTCCAAAGCCCAT	2166	CTTTGAGGACGAGAG	2167	CACGACAGTCACTCTGACACA	2168	CTCTCAAAAGCAATGTCAAGAGCCACAGCACTCATCT
SHH1	NM_000193	2169	GTTCCAAAGGCACAT	2170	GAAGACGCTCCCGA	2171	CACCGATCTCTGCTCTTCA	2172	GTCTCAAGGCACATATCTCACTGCTGTGTGAAGCAGA
SHMT2	NM_005112	2173	AGCGGTGGCTAGA	2174	ATGGCACTTCGGTCT	2175	CCATCACTCTCAAGAAAGAC	2176	AGCGGTGGCTAGAGCTTGTATCACTATCTTCAACA
SIM2	NM_005069	2178	GATGTAGGACGAGG	2179	CACAAAGGCTGTGTA	2179	CGCTCTCCACGCACTATAC	2180	GATGTAGGACGAGTGTGCTGCTCTTCCACGACAC
SIPAL1	NM_015556	2181	CTAGGACAGCTTGT	2182	CATAACCTTAGGGAT	2183	CGGCACAATGGCTCATAGT	2184	CTAGGACAGCTTGGCTTCTCATGTCACTATGAGGGC
SKIL	NM_005414	2185	AGAGGCTGAAATA	2186	CTATCGGCTTCAGCA	2187	CCAACTCTGCTCTAGTTT	2188	AGAGGCTGAAATGCAAGCACTGTCACTCACTATGAGG
SILC22A3	NM_021977	2189	ATCTGTACCGGAGT	2190	CAGGATAGCTTGGGT	2191	CAGCATCCAGCAATGACAC	2192	ATCTGTACCGGAGTGTACCTTGTGTGTAATGGCT
SILC25A2	NM_030631	2193	AGTGTGTTTTCCT	2194	GGCCGATGATAGTCT	2195	TCATGGTGTCTATAGCAAA	2196	AGTGTGTTTCCCTTGTGATGAATAAGGATATTTGGCTA
1			CTTGAGAT		TCCTT		TATCA		TCGAGCACTATGAAGAGAGACTATGATCGCTA
SILC44A1	NM_080546	2197	AGGACCGTAGCTG	2198	ATCTCACTCCCAATGC	2199	TACATATGGCTGTGCTCTCT	2200	AGGACCGTAGCTGCAAGACATACATGCTCTCTG
SMAD4	NM_005359	2201	GGACATATATGGC	2202	AGCAATACCTCAGGAG	2203	TCGATCTACGCTCCCATTT	2204	GGACATATATGGCTGTGTCACAAATGACTTGTGATTC
SSMRAC1	NM_003075	2205	TACCGACTGGAAC	2206	GGATATACCTCCGCTAG	2207	TATCTTACCTCTACCTGCTG	2208	TACCGACTGGAACCTCAAGAGATCTTACTCTCTACCTG
2			CCGAA		GTCTC		CCGC		CTCTGCTCGGAAACTAGCGGGGTGATGTC
SMARC	NM_003976	2209	CCGATGTAGCATTA	2210	CCCTTGTGCCACGCTGT	2211	CCGACCTTGGCTGTGTTGAG	2212	CCGATGTAGCATTAATCCAGGCTGCGAGACTCAACAC
1d			TCCCAAG		TC		TCCTG		AGCAAGGCTGGAGACACTGCTGGCACAAAGG
SMO	NM_005631	2213	GGCATCTAGTGCC	2214	CGGATGTAGCTGTG	2215	CTTCAAGAGGCTGAGCACCT	2216	GGCATCTAGTGTCAGAGAACCTGCTCTTCAGAGAGGCT
SNAIL	NM_005985	2217	CTTACGCTGAAGC	2218	GTAGGCTGTGTGAA	2219	CTTGATATAGAGTCTTGAC	2220	CTTCAAGAGGCTTAACTACAGAGGAGTCTGAGGAC
SNRPB2	NM_002992	2221	GTTHCTGCTTTT	2222	AGGTGAGAGCGGCACT	2223	CCCACCTAAGGCTCAAGCC	2224	GTTHCTGCTTTTGGGTCTTCAAGATAGTGGCTGAG
SOD1	NM_000454	2225	TGAAGAGAGGCAAT	2226	ATATAGACACATCGGC	2227	TTTGTGACGACGATCAATTCG	2228	TGAAGAGAGGCAATGTGTGAGAGACTTGGGCAATGTGAC
SORBS1	NM_015385	2229	GCAGATGAGTGGTA	2230	AGCGAGTGAAGAGGG	2231	ATTCTCATTTGCACTACGAC	2232	GCAGATGAGTGGGAGCTTCTTCCAGTGTGCTGATTC
SOX1	NM_003107	2233	AGATGATCTGAGG	2234	CGGCTCTCATAGTGG	2235	CGAGTCTGAGCATCTCCCACT	2236	AGATGATCTGGGAGCACTTGCTCGACTCTGACGACTCT
			TCCTCCCTGTATAC	2238	AGCTCGGTGTGAGGAG	2239	TGGACGAGCACTCCCACTGAC	2240	TCCTCCCTGTACTGTGCACTTGGGCACTGGACCA
SPARC	NM_003118	2237	TGGCGATTC		AGGTA		GG		GCACCCCATGAGGAGGTAACCTCCACACAGGACT
SPARCL	NM_004684	2241	GGCACAGTCTCAAG	2242	AGTATGAGTCTCTTGT	2243	ACTTCATCCAGGCAAGGCTC	2244	GGCACAGTCTGAGATGATGATGATCTACTTCAAGGAGCT
SPDFE	NM_012991	2245	CCATCGCCGAGTA	2246	GGGTGACCAUAATGG	2247	ATCATCCGGAAGCCAGACAT	2248	CCATCGCGAGTATTAACAAGAAGGCAATCATCCGGA
SPIN1	NM_003120	2249	ITACAAAG		TAGA		CTCC		ACACAGACATCTCCACAGCGCTCTGCTACTACAGTCTG
SPIN11	NM_003102	2253	CTGCCATATGACC	2250	GTGTAAGAACTGCACT	2251	ACGACGTCCTCTTGAGAAGCC	2252	CTGCCATATGACCTCTTCCAGTCCAGAGCTCTTGAGA
SPIN11	NM_003102	2253	CTGCCATATGACC	2254	AGATGGCTTACCACTA	2255	CTGCTGCAAGTGTCTCTGCTG	2256	ATTCCTAGCACAGGCTCTTGGCAAGATGACACAGACGGGA
SPP1	NM_0010480	2257	TCACACATGGAATA	2258	GTTCAGTCTCTGGGC	2259	TGAATGHTGTACATACAGGCT	2260	TCACACATGGAATAAGGAGGAGTGTGAATGGTGTGACATAC
58			GCAGAG		AAC		ATTC		AAGGCCATCCCCGTCTCCAGGACTCTAAC
SQL5	NM_003129	2261	ATTTTCTAGGCCA	2262	CTCTGAGCAAGGATAT	2263	TGGCCTCAAGAAACAATCTCA	2264	ATTTTCTAGGCCCAAAATGACTCTTCTGCGCAAGA
			AAAAATC		TCACG		TTCTCTTGT		AAACAATCATCTCTTGTGTGTGGAATATCTCTTGTCT
SRC	NM_005417	2265	TGAGGATGGTAT	2266	CTCTCGGGTCTCTGCG	2267	AACCTCTTGACTTCTCGTCT	2268	TGAGGATGGTATTTTGGCAAGATGACACAGACGGGA
SRD5A1	NM_001047	2269	GTAGHTCTCTCTGG	2270	CCATGACTCTCACAAT	2271	CGTCTCTCGGAGGCTCACAGA	2272	GTAGHTCTCTCTGGCTTCTGCAAGTCTGCTGAGGAGG
SRD5A2	NM_000348	2273	CGTCTCTG	2274	TCCCTGGAAAGGGTAG	2275	AGACACCACTCAGAAATCCCT	2276	GTAGHTCTCTCTGGCTTCTGCAAGTCTGCTGAGGAGG
ST5	NM_005418	2277	CGGCTCAGCTTTC	2278	CAGCTGTCAAAAAT	2279	AGTCACGACACCCACGCA	2280	CGGCTCAGCTTCTGCTCTGAGTGTGAGTGTGCTGGGT
STAT3	NM_007315	2281	AGAAAGTG	2282	ACATGTTAGCTGTGT	2283	TGGCAGTTTCTCTCTGAC	2284	CGGCTCAGCTTCTGCTCTGAGTGTGAGTGTGCTGGGT
STAT3	NM_003130	2285	TCACATGCACTTT	2286	CTTCGAGCAAGCGGC	2287	TCCTGGGAGGATTTGACAC	2288	TCACATGCACTTTGGGTGTTCATTAATCTCTCTGGAG
STAT5A	NM_003152	2289	GAGCGGCTCAACA	2290	GCACAGAACACGAGG	2291	CGGTGTGCTCTGCACTTCGGC	2292	GAGCGGCTCAACATGAAATGACAGGCCGAAGTGTGAG
STAT5B	NM_012448	2293	CGAAATCTC	2294	CTTCTTC	2295	CAGCGAGGCAACAATGGC	2296	CGAAATCTCTGAGTGTATCTTATGGCAAGAACCTCTGTTCT

[illegible]

Símbolo Oficial:	Número de acceso:	SEQ ID NO	Secuencia del Celador Directo:	SEQ ID NO	Secuencia del Celador Inverso:	SEQ ID NO	Secuencia de la Sonda:	SEQ ID NO	Secuencia del Amplificador:
TPD52	NM_005079	2433	GCCTGTGAGATGATC	2434	ATGTGCTTTGGACCTC	2435	TCGCTACACAGTGCAGAT	2436	GCCTGTGAGATGATC
TPM1	NM_0010180	2437	TCCTGTGAGCTCTG	2438	GGCTCTAAGACAGGA	2439	TCCTCAGTGTGATCTT	2440	TCCTGTGAGCTCTG
TPM2	NM_013674	2441	AGGAGATGCAAGCT	2442	CCACCTCTCTCATATTT	2443	CAAGCAGCATGCTGAGGAT	2444	AGGAGATGCAAGCT
TPP2	NM_003621	2445	TAACCTGTGGCATC	2446	ATGCTCAACGCCATGA	2447	ATCTCTGTGTGAGTGTGCA	2448	TAACCTGTGGCATC
TPX2	NM_012112	2449	TCAGCTGTGAGCT	2450	ACGGTCTAGGTTTGT	2451	CAGGTCCATTGCGCGGCG	2452	TCAGCTGTGAGCT
TRA2A	NM_013293	2453	GCAGGATA	2454	AGGTTAAGA	2455	CTTCAGGATGATCC	2456	GCAGGATA
TRAF3IP	NM_147200	2457	CTCTACAGGAAC	2458	CTGGGCTGGGATC	2459	TGGATCTGCCAACCATAGAC	2460	CTCTACAGGAAC
TRAFM1	NM_014294	2461	CAAGAAAGACACC	2462	ATGTGCTGGTATCT	2463	AGTGTGAGCTACGATATCG	2464	CAAGAAAGACACC
TRAP1	NM_016292	2465	TTACCAAGTGGCTT	2466	ATGTGCTGGTATCT	2467	TTGCGGATCTCAACACTC	2468	TTACCAAGTGGCTT
TRIM14	NM_033220	2469	CATTGCTCTTAAG	2470	C'AAGGTACCTTGGCTTT	2471	AATCTGCAGCTCTTCAGACCC	2472	CATTGCTCTTAAG
TRO	NM_177556	2473	GCACATGCTCACCC	2474	TGGTGTGAGTACTGG	2475	CCACCCAAAGGCCAAATATACC	2476	GCACATGCTCACCC
TRPC6	NM_004621	2477	LAATTCG	2478	TAGCCGTAGCAAGGC	2479	CTTCTCCAGCTCTGATGCC	2480	TAGCCGTAGCAAGGC
TRPV6	NM_018646	2481	CCGATGCTCCCTGC	2482	TCCCTCACTGTTCACAC	2483	ACTTTGGGAGCACCCCTTTG	2484	CCGATGCTCCCTGC
TSTA3	NM_003313	2485	CAATTTGGACCTCT	2486	CACCTCAAGGCCGA	2487	AACGTGACATGAAACGACAA	2488	CAATTTGGACCTCT
TUBB2A	NM_001069	2489	CGAGGACGAGCTG	2490	ACCATGCTTGTGAGAC	2491	TCTCAGATCAATCTGTGCATC	2492	CGAGGACGAGCTG
TYMP	NM_001953	2493	CTATATGCAAGCA	2494	CCACGAGTTCTTACTT	2495	ACAGCCCTGCCACTCATACA	2496	CTATATGCAAGCA
TYMS	NM_001071	2497	GCCTCGGTGTGCC	2498	CTGTGATGTGCGCAAT	2499	CATCGCCAGCTACGCCCTGC	2500	GCCTCGGTGTGCC
UNP1	NM_003115	2501	CTGGAGACGGTGTG	2502	GCCAAAGCTTGTGAGA	2503	TACCTGTAAACCTTTTCTGG	2504	CTGGAGACGGTGTG
UBF2C	NM_007019	2505	TGCTGTGCGATGAA	2506	ATGTGCTCTTACCAT	2507	TCGCTCTCTCTGGAATCAGA	2508	TGCTGTGCGATGAA
UBF2G1	NM_003432	2509	TGCTGTGCGATGAA	2510	AAGCAGAGAGGAGATC	2511	TGTGCCACCAAGTGGCTCAT	2512	TGCTGTGCGATGAA
UBF2G2	NM_001416	2513	TGCTGTGCGATGAA	2514	AGAGGCTCAACCAATC	2515	AGGTGCTTGGAGACATATCC	2516	TGCTGTGCGATGAA
UGDH	NM_003359	2517	GAAACTCTAGAGAT	2518	CTCTTGGGAACCTAGT	2519	TATACAGCACACAGGGGCTG	2520	GAAACTCTAGAGAT
UGT12B1	NM_001076	2521	AAGCCCTGAGATGTT	2522	CTCTTGTATTAAGAAC	2523	TAAGATGGAGCTCTCTCTT	2524	AAGCCCTGAGATGTT
UGT12B2	NM_001077	2525	TTGAGTTTGTGATCT	2526	TCCAGCTGAGGTGTT	2527	ACCGTAAGTGTCTTGTGATCT	2528	TTGAGTTTGTGATCT
UHRF1	NM_013282	2529	CTACAGGAGGCAAA	2530	GGTGTCTATTCAGGCG	2531	GCGCTATACCTCTCTTGTGATCT	2532	CTACAGGAGGCAAA
UTP23	NM_032334	2533	GATTCGACAAAAA	2534	GGAAGTGCAGACATCT	2535	TCGAAATTTGCTCATTTCA	2536	GATTCGACAAAAA
VCAM1	NM_001078	2537	TGGAATAC	2538	TGCTGTGCTGTGATGAG	2539	CAGGCACACAGAGTGGGA	2540	TGGAATAC
VCL	NM_003373	2541	GATACCAACAGCTC	2542	TCCCTGTGAGGCGCA	2543	AGTGGCCAGCCAGCGGCC	2544	GATACCAACAGCTC
VCPIP1	NM_025054	2545	TTCTCTCCAGTATC	2546	TGAATAGGAGGCTT	2547	TGGTCCATCTCTTGCACCTG	2548	TTCTCTCCAGTATC
VDR	NM_000376	2549	CTCTCTCTCTCAGC	2550	TATATGCAAAACACT	2551	CAGCATGAAGCTTAACGCCCT	2552	CTCTCTCTCTCAGC
VEGFA	NM_003376	2553	CTGCTGTGTTTGGG	2554	GCAGCTCTGGGACCACT	2555	TTGGCTTTGGGTGCTATGGAGCT	2556	CTGCTGTGTTTGGG
VEGFB	NM_003377	2557	TGAGCTGATGCTCTG	2558	GGTATCCGGAATATGA	2559	CTGCGCAGCACTCAAGTCTGG	2560	TGAGCTGATGCTCTG
VEGFC	NM_005429	2561	CCTCAGCAAGAGC	2562	AAGTGTGATTTGGCA	2563	CTCTCTCTCTCAAGGCCCAA	2564	CCTCAGCAAGAGC
VIM	NM_003380	2565	TGCTCTTAATATG	2566	GCCTCAACCCCAAG	2567	TAATTCAGCATCTGGGCTTC	2568	TGCTCTTAATATG
VTIB	NM_006370	2569	ACGTTATGCAUCC	2570	CCGATGGAGTTTACG	2571	CGAAACCTCATGATGCTCAA	2572	ACGTTATGCAUCC
WDR19	NM_025132	2573	GAGTGGCCACAGAT	2574	GATGCTTGAAGGGCTT	2575	CCCTCTGACGATGCTGTCC	2576	GAGTGGCCACAGAT
WDR1	NM_021197	2577	ACCCCTGCTCTGT	2578	TATACCTCTGGGCCACG	2579	CTAAGAGTGTCAAAATCTGGA	2580	ACCCCTGCTCTGT
WDR1	NM_003882	2581	AGAGGCATCCATATG	2582	CAAACTGACAGTATC	2583	CGGGCTGCATAGCACACCG	2584	AGAGGCATCCATATG
WDR1	NM_003882	2581	AACCTCTCA	2582	TTGGGTTTGA	2583	CAGCACAGCTCTCTCAATGATG	2584	AACCTCTCA

Símbolo Oficial:	Número de acceso:	S SEQ ID NO	Secuencia del Cebador Directo:	SEQ ID NO	Secuencia del Cebador Inverso:	SEQ ID NO	Secuencia de la Sonda:	SEQ ID NO	Secuencia del Ampliçon:
WNT5A	NM_003392	2585	GTATCAGGACAC	2586	TGTCGGAATTGATAC	2587	TTCATGCTTGTCCTCGGCCC	2588	GTATCAGGACACATGCAATACATACGAGAAAGGCGC
WWOX	NM_016373	2589	ATGCAGTACATC	2590	TGGCAATT	2591	CTGCTGTTTACCTTGGCGAG	2592	GAAGACAGGCATCAAGAATGCCAGTAICAAATTCG
XIAP	NM_001167	2593	GCAGTTGGAAGAC	2594	TGCTTGCCACTATTTT	2595	ICCCCAAAATGCAGATTAT	2596	GCAGTTGGAAGACACAGGAAAGTATCCCCAAATTCG
XRC5	NM_021141	2597	ACAGGAAAGT	2598	CAAGA	2599	CAACGGC	2600	AGATTATCAACGGCTTTTATCTTGAAATAGTGCCA
YY1	NM_003403	2601	AGCCACTTCAGC	2602	ACCAGGATTCACACT	2603	TCGGCTGGAAGGCAGTGCA	2604	AGCCACTTCAGGCTCTCCAGTCTGGCTGAAAGCAG
ZFH3	NM_006885	2605	ACCCGGGCAACAA	2606	GACCGAGAACTCCG	2607	TTGAATGCAACCTGCTTCTG	2608	ATCCGGGCAACAAAGAGTGGGAGCAGAAAGCAGGTGC
ZFP36	NM_003407	2609	CTGTGGAGCCTCT	2610	GGAGCAGGGTTGGAT	2611	ACCTGGCCCAACTCTACAG	2612	CTGTGGAGCCTCTGCTGCGGACCTGGGCCAACTCTA
ZMYND8	NM_183947	2613	CATTAAACCCACTC	2614	CCCCACCAATCATGA	2615	CAGGTCCCAAGTGTGCAAG	2616	CATTAAACCCACTCTGACCTCAGGCTGCGGCGAGGT
ZNF3	NM_017715	2617	GGTCTGGGCAAA	2618	GGCCGCTTTATCCC	2619	CTTTTGGCAGGCCAGAAATGGA	2620	GGTCTGGGCCAAACTGAAGGAGTCTTCATATCTGGCCCT
ZNF827	NM_178835	2621	CGAAGGGAAGTCTG	2622	GCAGAGGTCTCCAG	2623	AGGAGTTTCCACACTCGCA	2624	CGAAGGGAAGTCTGCTTCAGTGAAGTGTGAGTGTGG
ZWINT	NM_007057	2625	TGCCTGAGGAGCC	2626	GAGGTGGCGAGTGA	2627	CCCGCTTCAGAGAGAAAC	2628	TGCCTGAGGAGCCCTTACCGCCCTCCAGAGTCAAGA
			TAGAGGCCATCAAA	2626	TCCGTTTCCTCTGGGGC	2627	ACCAAGGCCCTGACTCAGAT	2628	TAGAGGCCATCAAAATTTGGCTCTACCAAGGCCCTGA

Tabla B

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

REIVINDICACIONES

1. Un método para determinar la probabilidad de recurrencia del cáncer en un paciente con cáncer de próstata, que comprende:
 - 5 medir el nivel de expresión de un transcrito de ARN de AZGP1 en una muestra biológica que comprende tejido prostático obtenido del paciente;
 - predecir una probabilidad de recurrencia del cáncer para el paciente;
 - 10 en donde un nivel de expresión aumentado de AZGP1 se asocia negativamente con un aumento del riesgo de recurrencia.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, que comprende además normalizar dicha expresión para obtener un nivel de expresión normalizado.
- 20 3. El método de la reivindicación 2, en donde el nivel de expresión de ARN de AZGP1 se normaliza frente al nivel de expresión de ARN de al menos un gen de referencia seleccionado de AAMP, ARF1, ATP5E, CLTC, GPS1 y PGK1.
- 25 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, que comprende además generar un informe que comprende la probabilidad de recurrencia del cáncer del paciente.
- 30 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la probabilidad de recurrencia del cáncer se basa en el intervalo libre de recurrencia clínica (cRFI).
- 35 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la probabilidad de recurrencia del cáncer se basa en el intervalo libre de recurrencia bioquímica (bRFI).
- 40 7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la muestra biológica tiene un estado de fusión TMPRSS2 positivo.
- 45 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la muestra biológica tiene un estado de fusión TMPRSS2 negativo.
- 50 9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el paciente tiene cáncer de próstata en estadio temprano.
- 55 10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la muestra biológica comprende tejido de tumor de próstata con el patrón de Gleason primario para dicho tumor de próstata.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde las muestras biológicas comprenden tejido de tumor de próstata con el patrón de Gleason más alto para dicho tumor de próstata.
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la muestra biológica es tejido de tumor de próstata.
13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la muestra biológica es tejido de próstata no tumoral.
14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende, además, determinar la probabilidad de subir el grado o subir el estadio en el paciente con cáncer de próstata, en donde un nivel de expresión aumentado de AZGP1 se asocia negativamente con un riesgo aumentado de subir el grado o subir el estadio.
15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la muestra biológica es una muestra de tejido fijado, incluido en parafina.

FIGURA 1

