(11) Número de Publicação: **PT 2456889 E**

(51) Classificação Internacional:
C12Q 1/68 (2014.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2010.07.23**

(30) Prioridade(s): **2009.07.24 EP 09166398**

(43) Data de publicação do pedido: **2012.05.30**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.09.03**
225/2014

(73) Titular(es):
GEADIC BIOTEC, AIE.
C/GRAN CAPITÀ 6-10 08970 SANT JOAN DESPÍ ES

(72) Inventor(es):
MIGUEL ABAL POSADA **ES**
ANDREAS DOLL **ES**
ANTONIO GIL MORENO **ES**
CRISTINA PEREZ **ES**
ELISABET ROSSELL **ES**

(74) Mandatário:
JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **MARCADORES PARA O CANCRO DO ENDOMÉTRIO**

(57) Resumo:
A PRESENTE INVENÇÃO ESTÁ RELACIONADA COM A OBSERVAÇÃO, SURPREENDENTE, DE QUE OS BIOMARCADORES CORRESPONDENTES A ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 E DCN SÃO EXPRESSOS DE FORMA DIFERENCIADA, EM AMOSTRAS DE CONTROLO, QUANDO COMPARADAS COM AMOSTRAS DE DOENTES COM CANCRO DO ENDOMÉTRIO E SÃO POR ISSO ÚTEIS PARA A DETECÇÃO DO CANCRO DO ENDOMÉTRIO. EM PARTICULAR, ESTES BIOMARCADORES TÊM UMA EXCELENTE SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E/OU A CAPACIDADE PARA SEPARAR INDIVÍDUOS AFECTADOS DE INDIVÍDUOS NÃO AFECTADOS. ALÉM DISSO, OS REQUERENTES VERIFICARAM QUE A EXPRESSÃO DIFERENCIAL DESTES BIOMARCADORES EM TECIDO TUMORAL DE CANCROS PRIMÁRIOS DO ENDOMÉTRIO ESTÁ CORRELACIONADA COM O SEU NÍVEL DE EXPRESSÃO EM AMOSTRAS DE FLUIDOS UTERINOS, QUANDO COMPARADAS COM VALORES DE CONTROLO. ASSIM, ESTES BIOMARCADORES SÃO ROBUSTOS PELO FACTO DE SE TER VERIFICADO QUE SÃO EXPRESSOS DE FORMA DIFERENCIADA EM VÁRIOS TIPOS DE AMOSTRAS DE INDIVÍDUOS AFECTADOS.

DESCRIÇÃO

MARCADORES PARA O CANCRO DO ENDOMÉTRIO

DOMÍNIO DA INVENÇÃO

A presente invenção tem por objecto o diagnóstico de detecção e o prognóstico de cancro do útero. A presente invenção está relacionada com a verificação, surpreendente, de que os biomarcadores correspondentes a ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN são expressos de forma diferencial em amostras de controlo, quando comparadas com amostras de doentes que têm cancro do endométrio. Em particular, estes biomarcadores têm uma excelente sensibilidade, especificidade e/ou capacidade para separar indivíduos afectados de indivíduos não afectados. Além disso, os requerentes verificaram que a expressão diferencial destes biomarcadores em tecido tumoral de cancros primários do endométrio está correlacionada com o seu nível de expressão em amostras de fluidos uterinos, quando comparadas com valores de controlo. Assim, estes biomarcadores são robustos pelo facto de se ter verificado que são expressos de forma diferencial em vários tipos de amostras de indivíduos afectados.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Na Europa aprecem todos os anos cerca de 150 000 novos casos de cancro do endométrio e cerca de 46 000 mulheres morrem desta doença (Ferlay et al., (2007) Ann. Onc. 18: 581-592). Nos Estados Unidos diagnosticam-se, por ano, cerca de 41 000 novos caso de carcinoma do endométrio e morrem em cada ano cerca de 7 300 mulheres (ver, as estatísticas da

Sociedade Americana do Cancro, que estão disponíveis na internet). A incidência e a taxa de morte do cancro do endométrio estão a aumentar.

O cancro do endométrio (CE) é o tumor invasivo mais frequente no tracto genital feminino e o quarto mais comum em mulheres nos países ocidentais (Jemal et al., (2008) CA Cancer J Clin 58: 71-96). São necessários novos processos de diagnóstico, prognóstico e classificação do cancro do endométrio para combater esta doença mortal.

Muitas vezes o cancro do endométrio é detectado precocemente, nos seus estádios iniciais, por apresentar sintomas relacionados com a doença. Infelizmente, 20 % das doentes apresentam invasão miométrica e/ou nódulos linfáticos afectados, que são os principais indicadores relacionados com um mau prognóstico, um decréscimo na taxa de sobrevivência e uma doença mais avançada. A principal modalidade terapêutica para o cancro do endométrio é o tratamento cirúrgico.

Os sintomas comuns do cancro do útero (por exemplo, o cancro do endométrio) incluem hemorragia ou supuração não usual, problemas urinários, dor pélvica e durante o coito. O cancro do útero normalmente ocorre após a menopausa. Outros factores de risco do cancro do endométrio incluem a obesidade, a toma de terapêuticas de substituição hormonal apenas com estrogénios, tratamentos com tamixofeno e ter uma predisposição genética para o cancro (por exemplo, síndroma de Lynch). O tratamento normalizado para o cancro do endométrio varia consoante o estado da doença. O tratamento normalmente envolve cirurgia para remover o útero, que é chamada de histerectomia, embora possam existir outras opções que incluem a terapia com hormonas e a radioterapia.

Os processos normalmente utilizados na clínica para o diagnóstico de cancro do endométrio incluem biópsia seguida de análise citológica e/ou ultra-sons trans-vaginais. O diagnóstico do carcinoma do endométrio é normalmente feito por exame patológico de um exsudado do endométrio (20-30 %) e por histeroscopia guiada por biópsia (70-80 %). A taxa de sucesso do diagnóstico por histeroscopia é superior a 90 %, com falsos positivos no caso de lesões percursoras do adenocarcinoma do endométrio (hiperplasias); pólipos do endométrio que apresentam um grau não negligenciável de malignidade (0-4,8 %) e devem ser removidos, embora a sua aparência seja assintomática ou benigna; ou no caso de formas difusas de adenocarcinomas do endométrio, que são difíceis de diferenciar de uma hiperplasia do endométrio. Assim, há necessidade de um ensaio de diagnóstico menos invasivo que se baseie em marcadores moleculares. Esse ensaio menos invasivo que se baseasse em marcadores moleculares, permitiria um rastreio de rotina com mais frequência do cancro uterino. Um ensaio de diagnóstico à base de marcadores moleculares obtidos de uma forma menos invasiva e que tenha uma sensibilidade e uma especificidade comparáveis com a biópsia do endométrio poderia evitar histeroscopias desnecessárias.

Os carcinomas do endométrio podem ser classificados em grau baixo (tipo I) e grau elevado (tipo II). O cancro do endométrio endometrióide do tipo I (algumas vezes chamado de dependente de estrogénio), que representa aproximadamente 80 % dos novos casos, são tumores de um grau baixo associados a uma estimulação com estrogénio, normalmente desenvolvidos em mulheres em peri- ou pós-menopausa e são normalmente precedidos de hiperplasia do endométrio com ou sem atipia. O cancro do endométrio não endometrióide do tipo II afecta normalmente mulheres mais velhas, são menos diferenciados e são de pior prognóstico e não estão associados com a

estimulação dos estrogénios e estão relacionados com um endométrio atrófico ou, ocasionalmente, com pólipos do endométrio.

Os cancros do tipo I são normalmente conhecidos por terem alterações em PTEN, KRAS2, deficiências de reparação de desemparelhamento do ADN, CTNNB1 e terem um cariótipo diploide próximo. Os cancros do tipo II normalmente têm mutações de TP53 e uma hiper-expressão de ErBB2 e são, na maior parte dos casos, não diplóides. Sugiyama et al. ((2003) Clin. Can. Res. 9: 5589-5600) referiram que alguns genes são hiper-regulados ou desregulados selectivamente em cancros do endométrio do tipo I versus do tipo II. Por exemplo, verificaram que MLH1 estava desregulado em cancros do tipo I, assim como, outros genes relacionados com uma sinalização deficiente do ADN e uma reparação deficiente do ADN como O^6-metil-guanina-ADN-metiltransferase, a subunidade catalítica α de ADN-polimerase e o antigénio Ku (p70/p80). Verificou-se que FCEV-C estava hiper-regulado em cancros do tipo I, ao nível da proteína e do ARNm, em comparação com os cancros do tipo II. Verificou-se que KRAS estava hiper-regulado em cancros do tipo II. STAT1 estava hiper-regulado em cancros do tipo I e STAT2 estava hiper-regulado em cancros do tipo II. Konecny et al. ((2009) British Journal of Cancer 100, 89-95) referiram que a taxa de amplificação do gene HER2, conforme medida por hibridação *in situ* por fluorescência, era maior nos cancros do tipo II, enquanto a expressão de RRCE, medida por técnicas de IHC era significativamente mais baixa em cancros do tipo II. Deng et al. ((2005) Clin. Can. Res. vol. 11, no 23: 8258-8264) referiram que EIG121 é um marcador para os cancros de tipo I associados ao estrogénio.

Os cancros uterinos são também classificados histologicamente de acordo com o tipo de células. O tipo de

células mais comum é referido como endometrióide e representa cerca de 80 % dos casos recentemente diagnosticados. Outros cancros uterinos menos comuns são referidos como carcinomas cerosos e das células claras. A maior parte dos cancros do tipo I são do tipo de células endometrióides, enquanto nos cancros do tipo II são muito provavelmente cancros uterinos não-endometrióides. Os cancros do tipo II muito provavelmente irão metastizar e têm um prognóstico mais fraco do que os cancros do tipo I. Os cancros do tipo I normalmente têm um melhor prognóstico e respondem melhor à terapêutica.

Um certo número de estudos examinaram perfis de expressão de genes para classificar os cancros uterinos. Sugiyama et al. ((2003) Clin. Canc. Res. 9: 5589-5600) referiram que entre os cancros de tipo I e II, 45 genes estavam altamente expressos nos cancros de tipo I e 24 altamente expressos nos cancros de tipo I. Risinger et al. ((2003) Canc. Res. 63: 6-11) referiram que a análise de micro-matrizes de diferentes subtipos histológicos de cancros do endométrio tinha perfis de expressão de genes distintos. Verificaram que 191 genes exibiam uma diferença superior a 2 vezes a expressão entre os cancros do endométrio endometrióides e não endometrióides.

Um certo número de biomarcadores de cancros do endométrio para cancros endométricos, tinham sido identificados. Níveis elevados de CA 125, CA 15-3 e CA 19-9 estão associados com um menor tempo de sobrevivência. CA 125 está relacionado com a dimensão do tumor e o seu estádio e é um agente de previsão independente da proliferação extra-uterina.

Os marcadores do soro para a detecção do cancro uterino têm sido referidos na literatura. Yurkovetsky et al. ((2007)

Gyn. Onc. 107: 58-65) identificou que a prolactina é um biomarcador do soro com sensibilidade e especificidade para o cancro do endométrio. Verificaram que CA 125 CA 15-3 e CEA do soro estão mais elevados em doentes com doenças do estádio III em comparação com o estádio I. Um painel de cinco biomarcadores de prolactina, GH, eotaxina, E-selectina e TSH discriminaram cancros do endométrio de cancros do ovário e da mama.

Outra questão importante para os médicos diagnosticarem os cancros do endométrio está relacionada com cancros síncronos. Guirguis et al. (Gyn. Onc. (2008) 108: 370-376) referiram que 10 % de doentes com cancro do ovário têm um tumor no endométrio e 5-25 % de doentes com cancro do endométrio têm também um tumor no ovário. A determinação de um sítio primário de um cancro tem implicações importantes no tratamento. Os carcinomas do endométrio no estádio III são tratados com cirurgia seguida de quimioterapia e/ou radiação; enquanto o estádio I primário dos cancros duplos de ovário e do endométrio têm um melhor prognóstico e não exigem terapia adjuvante.

Os actuais processos de diagnóstico do cancro do endométrio muitas vezes criam desconforto à doente e algumas vezes baseam-se numa interpretação subjectiva de imagens visuais. Há necessidade de processos menos invasivos de rastreio do cancro do endométrio que sejam menos subjectivos na sua interpretação. Além disso, há necessidade de novos marcadores que sejam úteis para a detecção precoce do cancro do endométrio. Os processos actuais para a detecção do cancro do endométrio incluem o processo de dilatação e cortagem que é considerado o padrão ouro, mas este processo é invasivo, pode causar um desconforto significativo e pode exigir um patologista treinado para a interpretação e, por isso, não é

apropriado como uma ferramenta genérica de rastreio. Outro processo menos invasivo para o diagnóstico do cancro do endométrio envolve ultra-sons trans-vaginais, que medem a espessura do endométrio. Num estudo de doentes com hemorragia pós-menopausa, utilizando um corte de 4 mm, verificou-se que os ultra-sons trans-vaginais tinham 100 % de sensibilidade e 60 % de especificidade (Gull et al. (2003) Am. J. Obstet. Gynecol. 188(2): 401-408). Em mulheres sem hemorragia vaginal, a sensibilidade da medição da espessura do endométrio foi de 17 % para um limiar de 6 mm e de 33 % para um limiar de 5 mm (Fleischer et al. (2001) Am. J. Obstet. Gynecol. 184: 70-75). TVS tem uma elevada taxa de falsos positivos dado que outros estados clínicos para além do cancro do endométrio podem produzir um endométrio mais espesso. Um problema potencial com a utilização de TVS em mulheres em pré- e peri-menopausa é que a espessura do endométrio varia em função da fase do ciclo menstrual. Além disso, mulheres que tomam tamixofeno também têm endométrios mais espessos. Por isso, há necessidade de técnicas e marcadores que possam complementar e/ou melhorar a capacidade de TVS no diagnóstico do cancro do endométrio.

NM_000918 da base de dados GenBank, Pallet et al. ("Response of human renal tubular cells to cyclosporine and sirolimus: A toxicogenomic study", Toxicology and applied pharmacology, p. 184-196, 01.06.2008), a matriz Affymetrix U133A do genoma humano e Meng et al. ("Increased expression of collagen prolyl 4-hydroxylases in Chinese patients with hereditary gingival fibromatosis", Archives of oral biology, p. 1209-1214, 01.11.2007) descrevem a sequência de ácidos nucleicos de P4HB e processos para detectar P4HB. Estes documentos não estão relacionados com o diagnóstico do cancro do endométrio. A patente WO98/42865 propõe metalo-proteínas de matriz para a detecção da presença do cancro do

endométrio. Fiegl et al. ("Methylated DNA collected by tampons-a new tool to detect endometrial cancer", Cancer epidemiology, biomarkers and prevention, p. 882-888, 01.05.2004) sugere que a metilação aberrante de genes marcadores pode ser utilizada para detectar o cancro do endométrio. Nem a patente WO98/42865 nem Fiegl et al., descrevem a utilização de P4HB no diagnóstico do cancro do endométrio. A patente WO2009/126969 propõe várias proteínas expressas de uma forma diferenciada no diagnóstico de doenças do endométrio. Além disso, a patente WO2007/072220 propõe marcadores para o diagnóstico do cancro do ovário.

Claramente há campo para a melhoria das ferramentas actualmente disponíveis para o rastreio do cancro do endométrio.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção tem por objecto as modalidades que estão definidas nas reivindicações.

A presente invenção está relacionada com a verificação surpreendente de que biomarcadores correspondendo a ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN são expressos de uma forma diferenciada em amostras de controlo em comparação com amostras de doentes com cancro do endométrio e são por isso úteis para a detecção do cancro do endométrio. Em particular, estes biomarcadores têm uma excelente sensibilidade, especificidade e/ou capacidade para separar indivíduos afectados de indivíduos não-afectados. Além disso, os requerentes verificaram que a expressão diferenciada destes biomarcadores em tecido tumoral do cancro do endométrio primário está correlacionada com o

seu nível de expressão em amostras de fluidos uterinos em comparação com valores de controlo. Assim, estes biomarcadores são robustos na medida em que se verificou que são expressos de forma diferenciada em vários tipos de amostras de indivíduos afectados em comparação com indivíduos não afectados.

Por isso, a presente invenção tem por objecto um processo de diagnóstico *in vitro* para o diagnóstico do cancro do endométrio que compreende a detecção do nível de P4HB.

Numa amostra de um doente em que o valor elevado de P4HB, em comparação com o valor de controlo indica a existência do cancro do endométrio.

Verificou-se que os biomarcadores do quadro 1 são expressos de uma forma diferenciada entre amostras com cancro do endométrio e amostras normais conforme é determinado por meio de estudos com micro-matrizes (ver, quadro 1 na descrição detalhada da presente invenção). Os requerentes verificaram que individualmente, cada um dos biomarcadores do quadro 1 tem um valor de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio. Além disso, os níveis de combinações de marcadores do quadro 1 têm um valor preditivo adicional para o diagnóstico do cancro do endométrio (ver, exemplo 5). Por exemplo, os requerentes verificaram surpreendentemente é que subgrupos dos biomarcadores do quadro 1 têm de 2-20 biomarcadores em várias combinações para dar modelos de identificação, que têm um excelente valor preditivo para o diagnóstico ou detecção do cancro do endométrio. Geralmente, se mais do que um dos biomarcadores do quadro 1 é expresso de forma diferenciada numa amostra, isto aumenta a probabilidade que o indivíduo tenha cancro do endométrio. Além disso, os requerentes também verificaram que a adição de outros

biomarcadores para além dos listados no quadro 1, ao padrão de identificação, também pode aumentar o valor preditivo e pode ser útil para a classificação de cancros do endométrio para o diagnóstico diferencial de doenças para além do cancro do endométrio e para o diagnóstico do cancro do endométrio. O quadro 1 lista os números de acesso ao ENSEMBL para os genes, ARNm e proteínas correspondendo aos biomarcadores da presente invenção. Alguns dos biomarcadores têm transcriptos alternativos. A presente invenção, tal como definida nas reivindicações, tem por objecto a determinação da expressão diferencial de qualquer um destes transcriptos alternativos (ou isoformas de proteínas) desde que a sua expressão esteja relacionada com a ausência ou a presença do cancro do endométrio. Os transcriptos preferidos (ou as isoformas de proteínas) para a detecção do cancro do endométrio foram detectados com as sondas matriciais, conforme indicado nos exemplos.

Os requerentes verificaram que os marcadores do quadro 1 podem ser detectados em amostras de fluido uterino e que o nível de expressão destes marcadores está correlacionado no tumor primário e no fluido uterino (por exemplo, obtido por uma lavagem ou aspiração uterina).

A presente invenção tem por objecto assim métodos para a determinação do nível de 1 a 20 dos biomarcadores listados no quadro 1, numa amostra de ensaio. O processo pode compreender a determinação do nível de 1 a 20 dos biomarcadores listados no quadro 1, numa amostra de ensaio do doente; e a comparação do nível dos biomarcadores nas amostras de ensaio com um valor de controlo (por exemplo, amostra de controlo, valor de controlo ou pontuação de controlo). Um nível mais elevado de biomarcadores que foi encontrado como hiper-expresso no cancro do endométrio, como se mostra no quadro 1 da amostra

de ensaio obtida de um doente em comparação com o valor de controlo (por exemplo, amostra de controlo, valor de controlo e/ou pontuação de controlo) indica cancro do endométrio, uma probabilidade maior do cancro do endométrio e/ou um estado clínico pré-canceroso (por exemplo, hiperplasia do endométrio). Um nível mais baixo de biomarcadores que seja encontrado como subexpresso no cancro do endométrio, tal como se mostra no quadro 1, na amostra de ensaio obtida do doente, em comparação com o nível do valor de controlo (por exemplo, amostra de controlo, valor de controlo e/ou pontuação de controlo) indica cancro do endométrio, uma probabilidade acrescida do cancro do endométrio e/ou um estado clínico pré-canceroso (por exemplo, hiperplasia do endométrio). O nível de biomarcadores pode ser determinado utilizando ensaios apropriados, incluindo RCP-TI, RCP quantitativa, RCP multiplex, hibridação de Northern, análise de micro-matrizes, ensaios de dois híbridos, tais como ensaios à base de domínios de ligação de ADN GAL4, ensaios à base de anticorpos, EIA, ensaios de mancha, ensaios de sandwich e similares. O nível dos biomarcadores do quadro 1 pode ser determinado em fluidos e tecidos corporais para o diagnóstico do cancro do endométrio. O nível dos biomarcadores do quadro 1 pode ser determinado em tecido de tumor obtido, por exemplo, por biópsia. O nível dos biomarcadores do quadro 1 pode ser determinado em amostras obtidas de fluidos aspirados e/ou fluidos uterinos. O nível dos biomarcadores do quadro 1 pode ser determinado no sangue, no soro ou no plasma.

Os biomarcadores do quadro 1 incluem ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6 e TJP3, que se verificou que podem estar hiper-regulados no cancro do endométrio e DCN, SOCS2 e EFEMP2, que se verificou que podem estar sub-regulados no cancro do endométrio nestes estudos.

Os biomarcadores para serem utilizados no processo da presente invenção para a detecção do cancro do endométrio ou para a detecção de uma probabilidade acrescida do cancro do endométrio incluem de 1 a 17 dos biomarcadores hiper-regulados listados no quadro 1 e de 1 a 3 dos marcadores sub-regulados listados no quadro 1.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio compreende a determinação de um ou mais biomarcadores escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada comparados com um valor de controlo e assim ao indivíduo é diagnosticado com cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida do cancro do endométrio. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida entre uma amostra de tecido e uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

De acordo com isto, descreve-se aqui um processo de diagnóstico *in vitro* para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende

(1) a detecção do nível de um ou mais biomarcadores escolhidos entre P4HB, GMIP, IKBKE, FASTKD1, DDR1, SIRT6, PHKG2, ACAA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183 e TJP3 numa amostra de um doente, em que um nível acrescido do referido um ou mais

biomarcadores, em comparação com um valor de controlo, indica a existência do cancro do endométrio e/ou

(2) a detecção do nível de um ou mais biomarcadores escolhidos entre EFEMP2, SOCS2 e DCN, em que um nível diminuído de EFEMP2, SOCS2 e/ou DCN, em comparação com o valor de controlo, indica a existência do cancro do endométrio.

Descreve-se aqui um processo de diagnóstico *in vitro* para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende

(1) a detecção do nível de 1 a 17 biomarcadores escolhidos entre P4HB, GMIP, IKBKE, FASTKD1, DDR1, SIRT6, PHKG2, ACAA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183 e TJP3 numa amostra de um doente, em que um nível acrescido do referido 1 a 17 biomarcadores, em comparação com um valor de controlo, indica a existência do cancro do endométrio e/ou

(2) a detecção do nível de 1 a 3 biomarcadores escolhidos entre EFEMP2, SOCS2 e DCN, em que um nível diminuído de EFEMP2, SOCS2 e/ou DCN, em comparação com o valor de controlo, indica a existência do cancro do endométrio.

Numa modalidade, o processo de diagnóstico *in vitro* compreende a detecção do nível de P4HB.

De acordo com um processo de diagnóstico *in vitro* da presente invenção, um nível de um ou mais de GMIP, IKBKE ou EFEMP2 pode ser detectado para além do nível de P4HB.

Também se contempla que o processo de diagnóstico *in vitro* pode ainda compreender a detecção do nível de FASTKD1, DDR1, SIRT6 e/ou PHKG2. O processo de diagnóstico *in vitro*

pode ainda compreender a detecção de 1 a 12 biomarcadores escolhidos entre ACAA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183, TJP3, SOCS2 e DCN.

Numa modalidade, o doente tem um factor de risco para cancro do endométrio ou está a ser rastreado do cancro do endométrio. Além disso, a amostra do paciente pode ser de um paciente com hemorragia uterina anormal.

A amostra do referido paciente também pode ser de um paciente que tenha um endométrio com uma espessura aumentada.

A amostra do referido paciente pode ser de um paciente em pré-menopausa, peri-menopausa ou pós-menopausa.

A amostra pode ser uma amostra de um tecido, sangue e/ou soro e/ou fluido uterino.

Numa modalidade, a amostra é uma amostra de fluido uterino. Amostra de fluido uterino pode ser obtida por aspiração.

Numa modalidade, determina-se o nível de biomarcadores com um anticorpo, de acordo com a presente invenção. O nível de biomarcadores pode ser determinado por RCP-TI.

Os marcadores que se seguem podem ser detectados de acordo com um processo de diagnóstico *in vitro* da presente invenção: P4HB, IKBKE, EFEMP2, SOCS2, FASTKD1, GMIP, DDR1, SIRT6, PHKG2, EPS8L2, PPP1R16A, P2RX4, RASSF7 e/ou TJP3. Os marcadores que se seguem também podem ser detectados de acordo com o processo de diagnóstico *in vitro* da presente invenção: P4HB, IKBKE, SOCS2, GMIP, DDR1, SIRT6, PHKG2, EPS8L2, PPP1R16A, P2RX4, RASSF7 e/ou TJP3.

Os marcadores a ser detectados podem ser P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2 e/ou SOCS2. Os marcadores a ser detectados podem também ser P4HB, RASSF7, RNF183 e/ou IKBKE.

Numa modalidade, o processo de diagnóstico *in vitro* compreende a detecção de 20 marcadores.

Preferencialmente, detecta-se a combinação dos seguintes marcadores: P4HB, EFEMP2, SIRT6, GMIP, FASTKD1 e DDR1. Também se prefere a detecção de uma combinação dos seguintes marcadores: P4HB, EFEMP2, SIRT6, GMIP, FASTKD1 e PHKG2. Também se prefere a detecção de uma combinação dos seguintes marcadores: P4HB, EFEMP2, SIRT6, ACAA1, AP1M2, EPS8L2, IKBKE, P2RX4, PPFIBP2 e PPP1R16A.

Preferencialmente, também se detectam as combinações dos marcadores que se seguem, de acordo com a presente invenção:

GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2;
DDR1, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P4HB, PHKG2, SIRT6, EFEMP2;
P4HB, EFEMP2, IKBKE, GMIP, FASTKD1.

No contexto da presente invenção, são particularmente preferidas as combinações de marcadores que incluem uma combinação com P4HB (isto é, um conjunto de marcadores que inclua P4HB).

Também tem por objecto a detecção das combinações de marcadores que se seguem:

DDR1, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P4HB, PHKG2, SIRT6, EFEMP2;
SOCS2;
P4HB, SOCS2;
GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2;

GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, FASTKD1;
GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, DDR1;
GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2;
GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, SIRT6;
GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, ACAA1;
GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, AP1M2;
GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EFEMP2;
GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2;
GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, P2RX4;
GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PPFIB2;
GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PPP1R16A;
GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, ACAA1, FASTKD1;
GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, FASTKD1, PHKG2;
GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, FASTKD1, SIRT6;
GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2.

Pode-se detectar um ou mais biomarcadores adicionais, de acordo com o processo de diagnóstico *in vitro* aqui descrito. Um ou mais desses biomarcadores podem ser escolhidos entre diferentes biomarcadores de diagnóstico, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Numa modalidade, esses um ou mais biomarcadores adicionais são escolhidos entre diversos biomarcadores de diagnóstico.

Um ou mais desses biomarcadores auxiliares podem ser escolhidos entre marcadores de prognóstico. Um ou mais desses biomarcadores auxiliares podem ser escolhidos entre marcadores de classificação do cancro do endométrio.

Noutra modalidade, a presente invenção tem por objecto a utilização de um ácido nucleico pertencente a ARNm, ADNc de

P4HB ou um seu completo para o diagnóstico do cancro do endométrio *in vitro*.

A presente invenção também tem por objecto a utilização de um ácido nucleico que pertença a um iniciador para P4HB para o diagnóstico do cancro do endométrio *in vitro*.

Numa modalidade, a presente invenção tem por objecto a utilização de um ácido nucleico que pertença a uma sonda para P4HB para o diagnóstico do cancro do endométrio *in vitro*.

Também se visa, no contexto da presente invenção, a utilização de um estojo que contenha dois ou mais das sondas aqui descritas para o diagnóstico do cancro do endométrio *in vitro*. Além disso, a utilização de um estojo que contenha um iniciador para o diagnóstico do cancro do endométrio *in vitro* também está contemplada no contexto da presente invenção.

Numa outra modalidade, a presente invenção tem por objecto a utilização de anticorpo de P4HB para o diagnóstico do cancro do endométrio *in vitro*.

De acordo com isto, visa-se a utilização de um estojo que contém anticorpos para o diagnóstico do cancro do endométrio *in vitro*. Descreve-se aqui a utilização de um estojo para a obtenção de um fluido uterino para o diagnóstico do cancro do endométrio por meio da avaliação dos níveis de 1-20 biomarcadores, tal como definidos e descritos aqui.

O processo de diagnóstico *in vitro* da presente invenção pode compreender a determinação/detecção do nível de 2 biomarcadores, 3 biomarcadores, 4 biomarcadores, 5 bio-

marcadores, 7 biomarcadores, 10 biomarcadores, 15 biomarcadores ou 20 biomarcadores.

Descreve-se aqui um processo de diagnóstico *in vitro* para o diagnóstico do cancro do endométrio que compreende a obtenção de uma amostra de um aspirado de fluido uterino a partir de um doente que tenha sintomas ou um factor de risco do cancro do endométrio e a determinação do nível de 1 a 100 biomarcadores que são expressos de uma forma diferenciada no cancro do endométrio em comparação com os valores de controlo, representativos de indivíduos que não estão afectados pelo cancro do endométrio, em que (1) se os níveis de 1 a 100 biomarcadores estão hiper-regulados na amostra de aspirado do endométrio no doente e no valor de controlo, então o paciente tem uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio e, em que (2) se nível de 1 a 100 biomarcadores está diminuído na amostra de aspirado, então o doente tem uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio.

Também se descreve aqui um ácido nucleico escolhido entre

ARNm, ADNc de ACAA1 ou um seu complemento;
ARNm, ADNc de AP1M2 ou um seu complemento;
ARNm, ADNc de CGN ou um seu complemento;
ARNm, ADNc de FASTKD1 ou um seu complemento;
ARNm, ADNc de P2RX4 ou um seu complemento;
ARNm, ADNc de RASSF7 ou um seu complemento;
ARNm, ADNc de RNF183 ou um seu complemento;
ARNm, ADNc de PHKG2 ou um seu complemento;
ARNm, ADNc de PPFIBP2 ou um seu complemento;
ARNm, ADNc de SIRT6 ou um seu complemento;
ARNm, ADNc de TJP3 ou um seu complemento;

ARNm, ADNc de EFEMP2 ou um seu complemento; e

ARNm, ADNc de DCN ou um seu complemento,

para ser utilizado no diagnóstico do cancro do endométrio.

Também se descreve aqui um ácido nucleico escolhido entre

iniciadores para ACAA1;

iniciadores para AP1M2;

iniciadores para CGN;

iniciadores para FASTKD1;

iniciadores para P2RX4;

iniciadores para RASSSF7;

iniciadores para RNF183;

iniciadores para SIRT6;

iniciadores para PPFIBP2;

iniciadores para PHKG2;

iniciadores para TJP3;

iniciadores para EFEMP2; e

iniciadores para DCN,

para ser utilizado no diagnóstico do cancro do endométrio.

Também se descreve aqui um ácido nucleico escolhido entre

sondas para ACAA1;

sondas para AP1M2;

sondas para CGN;

sondas para FASTKD1;

sondas para P2RX4;

sondas para RASSF7;

sondas para RNF183;

sondas para SIRT6;

sondas para PPFIBP2;

sondas para PKHG2;

sondas para TJP3;

sondas para EFEMP2; e

sondas para DCN,

para serem utilizadas no diagnóstico do cancro do endométrio.

Também se descreve aqui um anticorpo escolhido entre

um anticorpo de ACAA1;

um anticorpo de AP1M2;

um anticorpo de CGN;

um anticorpo de FASTKD1;

um anticorpo de P2RX4;

um anticorpo de RASSF7;

um anticorpo de RNF183;

um anticorpo de SIRT6;

um anticorpo de PPFIBP2;

um anticorpo de PKHG2;

um anticorpo de TJP3;

um anticorpo de EFEMP2; e

um anticorpo de DCN,

para ser utilizado no diagnóstico do cancro do endométrio.

O anticorpo/anticorpos, os ácidos nucleicos, as sondas, os iniciadores/pares de iniciadores e/ou os estojos aqui descritos e definidos são úteis no diagnóstico do cancro do endométrio, de acordo com a presente invenção. Por isso, o anticorpo/anticorpos, os ácidos nucleicos, as sondas, os iniciadores/pares de iniciadores e/ou os estojos descritos e definidos aqui são úteis no diagnóstico do cancro do endométrio. Do mesmo modo, contempla-se a utilização do anticorpo/anticorpos, dos ácidos nucleicos, das sondas, dos iniciadores/pares de iniciadores e/ou dos estojos para a preparação de uma composição de diagnóstico para o diagnóstico do cancro do endométrio. Também se contempla, no contexto da presente invenção, uma composição de diagnóstico para ser utilizada no diagnóstico do cancro do endométrio

contendo o anticorpo/anticorpos, os ácidos nucleicos, as sondas, os iniciadores/pares de iniciadores e/ou os estojos descritos e definidos na presente invenção.

O diagnóstico do cancro do endométrio, neste contexto pode compreender ou estar relacionado com um processo de diagnóstico praticado no corpo de um ser humano ou de um animal que compreende ou inclui as características relacionadas com

(i) o diagnóstico para fins curativos *stricto sensu* representando a fase dedutiva de decisão médica ou veterinário como um exercício puramente intelectual,
(ii) as etapas precedentes que são constitutivas para formar esse diagnóstico e
(iii) as interacções específicas com o corpo humano ou animal, que ocorrem quando se realizam essas etapas que constituem uma natureza técnica.

Descreve-se aqui um processo de diagnóstico *in vitro* para o diagnóstico do cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de expressão de ARN de 2 a 9 biomarcadores escolhidos entre P4HB, EFEMP2, GMIP, IKBKE, DDR1, FASTKD1, SIRT6, PKHG2 e SOCS2 por RCP quantitativa numa amostra de fluido uterino de uma doente humana, com um sintoma ou factor de risco de um cancro ginecológico, em que o nível aumentado de 1 a 7 biomarcadores escolhidos entre P4HB, GMIP, IKBKE, DDR1, FASTKD1, SIRT6 e PKHG2 e/ou um nível diminuído de EFEMP2 ou SOCS2, em comparação com o controlo, indica a existência de cancro do endométrio. Preferencialmente, o cancro ginecológico é o cancro do endométrio.

Numa modalidade, o nível de expressão de 2 a 8 biomarcadores escolhidos entre P4HB, EFEMP2, GMIP, IKBKE, DDR1, FASTKD1, SIRT6 e PKHG2 podem ser determinados. Os 2 a 8 biomarcadores podem ser escolhidos entre P4HB, GMIP, IKBKE, DDR1, FASTKD1, SIRT6, PKHG2 e SOCS2.

A detecção do nível pode compreender o contacto dos referidos biomarcadores com iniciadores e reagentes capazes de amplificar especificamente os referidos um ou mais biomarcadores e a detecção no nível dos referidos um ou mais biomarcadores amplificados, com uma sonda ou sondas que hibridam com os referidos biomarcadores amplificados. A sonda hibrida especificamente com os referidos biomarcadores amplificados.

As combinações de biomarcadores que se seguem podem ser detectadas, em particular, de acordo com o processo da presente invenção: P4HB e EFEMP2; P4HB e IKBKE; P4HB e GMIP; EFEMP2 e P4HB; P4HB, GMIP e IKBKE, P4HB, GMIP e IKBKE.

Também se pode detectar a combinação de marcadores que se segue, de acordo com o presente processo, em que a referida combinação compreende IKBKE e P4HB; P4HB e SOCS2; GMIP e P4HB; GMIP, SOCS2 e P4HB; GMIP, IKBKE e P4HB; IKBKE, P4HB e SOCS2; GMIP, IKBKE, P4HB e SOCS2; GMIP, SOCS2, P4HB e EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB e EPS8L2; IKBKE, P4HB, SOCS2 e EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2 e PPP1R16A; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2 e RASSF7; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2 e DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2, PPP1R16A e DDR1; DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, RASSF7, SIRT6, TJP3 e SOCS2; ou DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, RASSF7, SIRT6, TJP3, RNF183 e SOCS2.

Além disso, também se pode detectar a combinação de marcadores que se seguem, de acordo com o presente processo, em que a referida combinação compreende GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e PHKG2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e SIRT6; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e ACAA1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e P2RX4; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e PPFIBP2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e PPP1R16A; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, ACAA1 e FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2 e FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, SIRT6 e FASTKD1; ACAA1, AP1M2, EPS8L2, IKBKE, P2RX4, P4HB, PPFIBP2, PPP1R16A, SIRT6 e EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB e EFEMP2; DDR1, FASTKD1, PHKG2, SIRT6, SOCS2, GMIP, IKBKE, P4HB e EFEMP2; DDR1, FASTKD1, PHKG2, SIRT6, GMIP, IKBKE, P4HB e EFEMP2; ou P4HB, EFEMP2, IKBKE, GMIP e FASTKD1.

Além disso, também se pode detectar a combinação de marcadores que se segue, de acordo com o presente processo, em que a referida combinação compreende GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e PHKG2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e SIRT6; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e ACAA1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e P2RX4; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e PPFIBP2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e PPP1R16A; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, ACAA1 e FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, PHKG2 e FASTKD1; ou GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, SIRT6 e FASTKD1.

Os processos aqui descritos podem ainda compreender o facto de se providenciar uma amostra de fluido uterino obtida de uma doente com um dispositivo de pipetagem ou uma seringa, em que a doente tenha um factor de risco ou um sintoma de

cancro de endométrio; o contacto da referida amostra com um agente capaz de preservar, prevenir ou diminuir a degradação do ARN na referida amostra de fluido uterino; a determinação, na referida amostra do nível de expressão de ARNm correspondente de 1 a 20 marcadores aqui descritos (preferencialmente, 2 a 8 marcadores) e um ou mais genes endógenos utilizando RCP quantitativa; a normalização do nível de expressão de 1 a 20 (preferencialmente, 2 a 8 marcadores) dos biomarcadores aqui descritos, com um ou mais dos genes endógenos; a comparação do nível normalizado de 1 a 20 (preferencialmente, 2 a 8 marcadores) biomarcadores com um valor de controlo, em que a expressão diferencial de 1 a 20 (preferencialmente 2 a 8 marcadores) dos biomarcadores indica cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio.

A presente invenção refere-se ainda a um processo de diagnóstico *in vitro*, que compreende providenciar uma amostra de fluido uterino obtida de uma doente com um dispositivo de pipetagem ou uma seringa, em que a doente tenha um factor de risco ou um sintoma de cancro de endométrio; o contacto da referida amostra com um agente capaz de preservar, prevenir ou diminuir a degradação do ARN na referida amostra de fluido uterino; a determinação, na referida amostra do nível de expressão de ARNm correspondente de 1 a 20 marcadores aqui descritos (preferencialmente, 2 a 8 marcadores) e um ou mais genes endógenos utilizando RCP quantitativa; a normalização do nível de expressão de 1 a 20 (preferencialmente, 2 a 8 marcadores) dos biomarcadores aqui descritos, com um ou mais dos genes endógenos; a comparação do nível normalizado de 1 a 20 (preferencialmente, 2 a 8 marcadores) biomarcadores com um valor de controlo, em que a expressão diferencial de 1 a 20 (preferencialmente 2 a 8 marcadores) dos biomarcadores indica

cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio.

Um ou mais dos genes endógenos pode ser escolhido entre POLR2A, B2M, PFN1, HMBS, G6PD e PABPN1.

Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a obtenção de uma amostra de um indivíduo e a determinação do nível de 1 a 17 biomarcadores escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3 e/ou de 1 a 3 biomarcadores escolhidos entre EFEMP2, SOCS2 e DCN, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Num aspecto específico, quando o nível de 1 a 17 biomarcadores escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, está aumentado relativamente a um valor de controlo e/ou o nível de 1 a 3 biomarcadores escolhidos entre EFEMP2, SOCS2 e DCN está diminuído relativamente a um valor de controlo, então isto indica cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com outro aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Entre os biomarcadores do quadro 1, verificou-se que os níveis de CGN, P4HB, PPP1R16A, IKBKE, RASSF7, RNF183 e TJP3, tinham o nível mais elevado médio de hiper-expressão em estudos de RCP-TI quando comparados com a sua expressão em amostras normais (por exemplo, não tendo cancro do endométrio). Assim, dado que as experiências de RCP-TI demonstraram um elevado nível de hiper-expressão de uma maneira significativa sob o ponto de vista estatístico (todos os valores de p são inferiores a 0,0001 para o conjunto de amostras estudado) para estes marcadores, eles representam marcadores preferidos para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de haver cancro do endométrio. Por isso, verificou-se que os níveis de CGN, P4HB, PPP1R16A, IKBKE, RASSF7, RNF183 e TJP3 são excelentes elementos de previsão do cancro do endométrio e/ou de uma probabilidade acrescida de haver cancro do endométrio. Verificou-se que os níveis destes marcadores são menos prováveis de dar falsos positivos em comparação com outros marcadores cujos níveis de expressão não são tão altos e/ou tão significativos. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de um ou mais biomarcadores escolhidos entre CGN, P4HB, PPP1R16A, IKBKE, RASSF7, RNF183 e TJP3 numa amostra de um indivíduo, em que se um ou mais dos referidos marcadores estão expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro. Os perfis dos modelos de identificação/perfis de expressão que têm de 1 a 7 biomarcadores escolhidos entre CGN, P4HB, PPP1R16A, IKBKE, RASSF7, RNF183 e TJP3 e de 1 a 13 biomarcadores escolhidos entre ACAA1, AP1M2, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, P2RX4, PHKG2, PPFIBP2, SIRT6, EFEMP2, SOCS2 e DCN, são um exemplo de um conjunto preferido de perfis para o diagnóstico e/ou a

previsão de uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Exemplos específicos desses perfis estão descritos a seguir. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Entre os biomarcadores do quadro 1, verificou-se que o nível dalguns biomarcadores era capaz de diferenciar amostras de doentes com cancro em comparação com amostras normais (ou de controlo) e amostras de doentes na fase secretória do ciclo menstrual. Por isso, verificou-se que os níveis de ACAA1, DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, RASSF7, SIRT6, TJP3, SOCS2 e DCN são excelentes elementos de previsão do cancro do endométrio em mulheres em pré- e pós-menopausa e em mulheres peri-menopausa, verificou-se que os níveis desses marcadores são menos prováveis de dar falsos positivos em comparação com outros marcadores cujo nível de expressão varia em função do ciclo. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação de um ou mais marcadores escolhidos entre ACAA1, DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, LSR, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, RASSF7, SIRT6, TJP3, SOCS2 e DCN numa amostra de um indivíduo, em que um ou mais dos referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Os perfis dos modelos de identificação/perfis de expressão que têm de 1 a 15 marcadores escolhidos entre ACAA1, DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, SIRT6, TJP3,

SOCS2 e DCN e de 1 a 5 marcadores escolhidos entre AP1M2, CGN, FASTKD1, RNF183 e EFEMP2 são um exemplo de um conjunto de perfis preferidos para co diagnóstico e/ou da previsão de uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio dado que o nível de expressão de pelo menos um dos marcadores no perfil não varia da função da fase do ciclo menstrual. Exemplos específicos desses perfis estão descritos a seguir. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de um ou mais biomarcadores escolhidos entre IKBKE, P4HB, SOCS2, GMIP, DDR1, EPS8L2, PPP1R16A, P2RX4, PHKG2, RASSF7, SIRT6, TJP3, AP1M2, RNF183 e DCN numa amostra de um indivíduo, em que se um ou mais dos referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de um ou mais biomarcadores escolhidos entre IKBKE, P4HB, SOCS2, GMIP, DDR1, EPS8L2, PPP1R16A, P2RX4, PHKG2, RASSF7, SIRT6 e TJP3 numa amostra de um indivíduo, em que se um ou mais dos referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Num aspecto aqui descrito, os biomarcadores preferidos para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou o diagnóstico de uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio são IKBKE, P4HB, SOCS2, GMIP, DDR1, EPS8L2 e PPP1R16A. Num aspecto, determina-se o nível do biomarcador no tumor primário. Num aspecto, determina-se o nível do biomarcador no sangue, no plasma ou no soro. Num aspecto, determina-se o nível do biomarcador no fluido uterino. Assim, o processo de acordo com este aspecto compreende a determinação do nível de 1 a 7 biomarcadores escolhidos entre IKBKE, P4HB, SOCS2, GMIP, DDR1, EPS8L2 e PPP1R16A numa amostra, a expressão diferencial de um ou mais destes biomarcadores, em comparação com um valor de controlo, indica cancro do endométrio e/ou um risco acrescido de haver cancro do endométrio. Num aspecto, determina-se e/ou estima-se o nível de proteína do biomarcador. Noutro aspecto, determina-se e/ou estima-se o nível de expressão de ARNm.

Num aspecto aqui descrito, verificou-se que os biomarcadores preferidos, para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio, que incluem GMIP, IKBKE, P4HB, RASSF7, DDR1, RNF183, EFEMP2 e SOCS2, GMIP, IKBKE, P4HB, RASSF7, DDR1, RNF183, EFEMP2 e SOCS2 têm excelentes valores de ASCOR e, por isso, são, inesperadamente, bons classificadores no conjunto da amostra estudada. Num aspecto, determina-se o nível do biomarcador no tumor primário. Num aspecto, determina-se o nível do biomarcador no sangue, no plasma ou no soro. Num aspecto, determina-se o nível do biomarcador no fluido uterino. Assim, o processo de acordo com este aspecto compreende a determinação do nível de 1 a 8 biomarcadores escolhidos entre GMIP, IKBKE, P4HB, RASSF7, DDR1, RNF183, EFEMP2 e SOCS2, numa amostra, em que a expressão diferencial de um ou mais destes biomarcadores, em comparação com um valor de controlo, indica cancro do endométrio e/ou um risco acrescido de haver cancro do endométrio. Num aspecto, determina-se e/ou estima-se o nível de proteína do biomarcador. Noutro aspecto, determina-se e/ou estima-se o nível de expressão de ARNm.

Tal como se descreve aqui, os biomarcadores preferidos para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou o diagnóstico de uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio incluem P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2 e SOCS2. Como resultado destes estudos, verificou-se que P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2 e SOCS2 têm uma excelente especificidade para o diagnóstico do cancro do endométrio. Num aspecto, determina-se o nível do biomarcador no tumor primário. Num aspecto, determina-se o nível do biomarcador no sangue, no plasma ou no soro. Num aspecto, determina-se o nível do biomarcador no fluido uterino. Assim, o processo de acordo com este aspecto compreende a determinação do nível de 1 a 5 biomarcadores

escolhidos entre P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2 e SOCS2, numa amostra, em que a expressão diferencial de um ou mais destes biomarcadores, em comparação com um valor de controlo, indica cancro do endométrio e/ou um risco acrescido de haver cancro do endométrio. Num aspecto, determina-se e/ou estima-se o nível de proteína do biomarcador. Noutro aspecto, determina-se e/ou estima-se o nível de expressão de ARNm.

Tal como se descreve aqui, os biomarcadores preferidos para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou o diagnóstico de uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio incluem IKBKE, P4HB, RASSF7 e RNF183. Como resultado destes estudos, verificou-se que IKBKE, P4HB, RASSF7 e RNF183 têm uma excelente sensibilidade para o diagnóstico do cancro do endométrio. Num aspecto, determina-se o nível do biomarcador no tumor primário. Num aspecto, determina-se o nível do biomarcador no sangue, no plasma ou no soro. Num aspecto, determina-se o nível do biomarcador no fluido uterino. Assim, o processo de acordo com este aspecto, compreende a determinação do nível de 1 a 4 biomarcadores escolhidos entre IKBKE, P4HB, RASSF7 e RNF183, numa amostra, em que a expressão diferencial de um ou mais destes biomarcadores, em comparação com um valor de controlo, indica cancro do endométrio e/ou um risco acrescido de haver cancro do endométrio. Num aspecto, determina-se e/ou estima-se o nível de proteína do biomarcador. Noutro aspecto, determina-se e/ou estima-se o nível de expressão de ARNm.

Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio que compreende a obtenção de uma amostra de um indivíduo e a determinação do nível de 2 a 7 biomarcadores escolhidos entre GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2, PPP1R16A e TJP3, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um

valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Como resulto dos estudos aqui descritos, verificou-se, surpreendentemente, que as combinações (por exemplo, perfis e/ou modelos de identificação)de biomarcadores escolhidos entre GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2, PPP1R16A e TJP3 têm uma sensibilidade e especificidade excelentes para o cancro do endométrio e os valores de ASCOR para várias combinações destes marcadores são indicativos da capacidade destes marcadores para separar doentes que têm cancro do endométrio daqueles que não têm cancro do endométrio.

De acordo com um aspecto deste, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de 2 a 9 biomarcadores escolhidos entre GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EFEMP2, PHKG2, SIRT6, DDR1 e FASTKD1, numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Como resultado dos estudos aqui descritos, verificou-se, surpreendentemente, que combinações (por exemplo, perfis e/ou modelos de identificação) de biomarcadores escolhidos entre GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EFEMP2, PHKG2, SIRT6, DDR1 e FASTKD1 têm uma excelente

sensibilidade e especificidade para o cancro do endométrio e os valores de ASCOR para várias combinações destes marcadores são indicativos da capacidade destes marcadores para separar doentes que têm cancro do endométrio daqueles que não têm cancro do endométrio. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador. Num aspecto específico, o processo de diagnóstico *in vitro* compreende providenciar uma amostra de fluido uterino obtida de uma doente com um dispositivo de pipetagem ou de uma seringa a doente que tem um factor de risco ou um sintoma do cancro do endométrio; o contacto da referida amostra com um agente capaz de preservar, prevenir ou diminuir a degradação do ARN na referida amostra de fluido uterino; a determinação na referida amostra do nível de expressão de ARNm que corresponde aos referidos 2 a 9 marcadores e um ou mais genes endógenos utilizando RCP quantitativa; a normalização do nível de expressão dos referidos 2 a 9 biomarcadores com um ou mais genes endógenos; a comparação do nível normalizado de 2 a 9 biomarcadores com um valor de controlo, em que a expressão diferencial de 2 a 9 dos biomarcadores indica cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Num aspecto específico deste processo, escolhem-se um ou mais dos genes endógenos referidos, entre POLR2A, B2M, PFN1, HMBS, G6PD e PABPN1.

Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de 2 a 8 biomarcadores escolhidos entre GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, PHKG2, SIRT6, DDR1 e FASTKD1, numa amostra de um

indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Como resultado dos estudos aqui descritos, verificou-se, surpreendentemente, que combinações (por exemplo, perfis e/ou modelos de identificação) de biomarcadores escolhidos entre GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, PHKG2, SIRT6, DDR1 e FASTKD1 têm uma excelente sensibilidade e especificidade para o cancro do endométrio e os valores de ASCOR para várias combinações destes marcadores são indicativos da capacidade destes marcadores para separar doentes que têm cancro do endométrio daqueles que não têm cancro do endométrio. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível 2 a 8 biomarcadores por RCP quantitativa. Num aspecto específico, o processo de diagnóstico *in vitro* compreende providenciar uma amostra de fluido uterino obtida de uma doente com um dispositivo de pipetagem ou de uma seringa a doente, que tem um factor de risco ou um sintoma do cancro do endométrio; o contacto da referida amostra com um agente capaz de preservar, prevenir ou diminuir a degradação do ARN na referida amostra de fluido uterino; a determinação na referida amostra do nível de expressão de ARNm que corresponde aos referidos 2 a 9 marcadores e um ou mais genes endógenos utilizando RCP quantitativa; a normalização do nível de expressão dos referidos 2 a 8 biomarcadores com um ou mais genes endógenos; a comparação do nível normalizado de 2 a 8 biomarcadores com

um valor de controlo em que a expressão diferencial de 2 a 8 biomarcadores indica cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Num aspecto específico deste processo, escolhem-se os referidos um ou mais genes endógenos de POLR2A, B2M, PFN1, HMBS, G6PD e PABPN 1.

Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de 2 a 8 biomarcadores escolhidos entre GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2, SIRT6, DDR1 e FASTKD1, numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Como resultado dos estudos aqui descritos, verificou-se, surpreendentemente, que combinações (por exemplo, perfis e/ou modelos de identificação) de biomarcadores escolhidos entre GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2, SIRT6, DDR1 e FASTKD1 têm uma excelente sensibilidade e especificidade para o cancro do endométrio e os valores de ASCOR para várias combinações destes marcadores são indicativos da capacidade destes marcadores para separar doentes que têm cancro do endométrio daqueles que não têm cancro do endométrio. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível 2 a 8 biomarcadores por RCP quantitativa. Num aspecto específico, o processo de diagnóstico *in vitro* compreende providenciar uma amostra de

fluido uterino obtida de uma doente com um dispositivo de pipetagem ou de uma seringa a doente, que tem um factor de risco ou um sintoma do cancro do endométrio; o contacto da referida amostra com um agente capaz de preservar, prevenir ou diminuir a degradação do ARN na referida amostra de fluido uterino; a determinação na referida amostra do nível de expressão de ARNm que corresponde aos referidos 2 a 9 marcadores e um ou mais genes endógenos utilizando RCP quantitativa; a normalização do nível de expressão dos referidos 2 a 8 biomarcadores com um ou mais genes endógenos; a comparação do nível normalizado de 2 a 8 biomarcadores com um valor de controlo em que a expressão diferencial de 2 a 8 biomarcadores indica cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Num aspecto específico deste processo, escolhem-se os referidos genes endógenos de POLR2A, B2M, PFN1, HMBS, G6PD e PABPN1 (um ou mais).

Descreve-se aqui um processo para a caracterização de uma amostra obtida de uma doente para o prognóstico, diagnóstico e/ou para utilizações farmacogenómicas. A caracterização de uma amostra obtida de uma doente por determinação dos níveis de um ou mais dos biomarcadores do quadro 1 pode ser utilizada para providenciar uma informação respeitante ao diagnóstico do cancro do endométrio, a progressão da doença, ao diagnóstico do tipo de cancro do endométrio (e/ou subtipo) e à selecção de um tratamento terapêutico apropriado. De acordo com o processo aqui descrito, obtém-se uma amostra de um indivíduo. O indivíduo pode ser uma pessoa saudável, um indivíduo a quem foi diagnosticado cancro, um indivíduo que se suspeita que tenha cancro, um indivíduo que exibe um ou mais sintomas de cancro e/ou um indivíduo que deseje rastrear o cancro. O processo compreende a etapa de determinação do nível dos biomarcadores

do quadro 1, numa amostra obtida de uma doente. Os processos alternativos, para a determinação de biomarcadores no ARN e/ou na proteína (IHC, análise de expressão de ARNm, etc.), podem ser utilizados nestes processos. A detecção de níveis aumentados em 1 a 17 dos biomarcadores do quadro 1, que se verificou que estão hiper-regulados no cancro do endométrio e/ou a detecção em níveis diminuídos em 1 a 3 biomarcadores que se verificou estarem sub-regulados no cancro do endométrio, em comparação com um valor de controlo, indica que a doente tem uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio.

Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico de um cancro ginecológico, que compreende a utilização de reagentes de diagnóstico para o ensaio ou a detecção de 1 a 20 dos biomarcadores listado no quadro 1. Num aspecto mais específico deste processo, utilizam-se os reagentes de diagnóstico para detectar um nível de 1 a 20 dos biomarcadores listados no quadro 1, para o diagnóstico do cancro do endométrio. Num aspecto mais específico, os reagentes de diagnóstico são utilizados para detectar o nível de 1 a 20 dos biomarcadores listados no quadro 1, para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente de 1 a 20 dos biomarcadores. Num aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente de 2 a 17 dos biomarcadores. Num aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente de 3 a 15 dos biomarcadores. Num aspecto, determina-se o nível de proteína ou de polipéptido correspondente de 1 a 20 dos biomarcadores. Num aspecto, determina-se o nível de proteína ou de polipéptido correspondente de 2 a 17 dos biomarcadores. Num aspecto, determina-se o nível de proteína ou de polipéptido correspondente de 3 a 15 dos biomarcadores. Num aspecto, analisa-se a amostra numa amostra de tumor. Num aspecto,

analisa-se a amostra numa amostra de fluido uterino. Num aspecto, analisa-se a amostra de soro, de sangue ou de plasma. Num aspecto, a amostra que é utilizada obtém-se utilizando um dispositivo suave, semelhante a uma palhinha ("pipelle") que se utiliza para sugar uma pequena amostra do revestimento do útero (por exemplo, fluido uterino). Num aspecto, obtém-se a amostra utilizando uma ferramenta com uma extremidade pronunciada, chamada de uma cureta, raspando uma pequena amostra e recolhendo com uma pequena seringa ou por sucção (por exemplo, dilatação e curetagem). Num aspecto, obtém-se a amostra utilizando um dispositivo electrónico de sucção (por exemplo, aspiração Vabra). Num aspecto, obtém-se a amostra utilizando um aerossol líquido (irrigação por jacto) para lavar algum do tecido que reveste o útero. Nalguns aspectos, pode-se utilizar uma escova para remover alguma parte do revestimento antes da lavagem. Num aspecto, analisa-se a amostra de sangue, de soro ou de plasma em 1 a 20 dos biomarcadores descritos.

Em estudos de micro-matrizes, verificou-se que GMIP é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,0001 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de GMIP está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, GMIP é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm GMIP sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio.

Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de GMIP e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Por exemplo, GMIP isolado tem um valor de ASCOR, no quadro 6, de 0,88. IKBKE tem um valor de ASCOR de 0,90, quando estes dois marcadores são combinados em conjunto num perfil, o valor de ASCOR é de 0,92 com um aumento substancial da especificidade (o valor aumentado ASCOR aumentado indica um aumento da capacidade para separar a população). De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, verificou-se que IKBKE é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,0001 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de IKBKE está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, IKBKE é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do

endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm IKBKE sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a obtenção de uma amostra de um indivíduo e a determinação do nível de IKBKE dos 2 a 19 biomarcadores escolhidos no quadro 1, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Por exemplo, IKBKE isolado tem um valor de ASCOR, no quadro 6, de 0,90, P4HB isolado tem um valor de ASCOR de 0,97, quando estes dois biomarcadores são combinados em conjunto num perfil, o valor de ASCOR é de 0,98 com um aumento substancial da especificidade até 100 % (o valor aumentado ASCOR aumentado indica um aumento da capacidade para separar a população). De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, P4HB é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,0001 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a

expressão de P4HB está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, P4HB é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm P4HB sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Numa modalidade, a presente invenção tem por objecto um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de P4HB e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Por exemplo, P4HB isolado tem um valor de ASCOR, no quadro 6, de 0,97, SOCS2 isolado tem um valor de ASCOR de 0,93, quando estes dois marcadores são combinados em conjunto num perfil, o valor de ASCOR é de 1 com um aumento substancial da especificidade até 100 % (o valor aumentado ASCOR aumentado indica um aumento da capacidade para separar a população). De acordo com um aspecto desta modalidade, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto desta modalidade, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto desta modalidade, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, SOCS2 é hiper-expresso em amostras em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos

de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,0001 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de SOCS2 está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, SOCS2 é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm SOCS2 sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de SOCS2 e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Por exemplo, SOCS2 isolado tem um valor de ASCOR, no quadro 6, de 0,93, GMIP isolado tem um valor de ASCOR de 0,88, quando estes dois marcadores são combinados em conjunto num perfil, o valor de ASCOR é de 0,999 com um aumento substancial da especificidade até 100 % (o valor aumentado ASCOR aumentado indica um aumento da capacidade para separar a população). De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, EPS8L2 é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,002 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de EPS8L2 está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, EPS8L2 é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm EPS8L2 sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de EPS8L2 e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Por exemplo, quando EPS8L2 é combinado com GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e DDR1 o valor de ASCOR é de 1, a sensibilidade é praticamente de 96 % e a especificidade é de 100 % (ver, quadro 11). De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, RASSF7 é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,0005 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de RASSF7 está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, RASSF7 é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm RASSF7 sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de RASSF7 e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Por exemplo, quando RASSF7 é combinado com DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, SIRT6, TJP3 e SOCS2 o valor de ASCOR é de 1, a sensibilidade é de 100 % e a especificidade é de 100 % (ver, quadro 11). De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, DDR1 é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,02 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de DDR1 está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, DDR1 é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm DDR1 sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de DDR1 e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Por exemplo, quando DDR1 é combinado com EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, SIRT6, TJP3, SOCS2 e RNF183 o valor de ASCOR é de 1, a sensibilidade é de 100 % e a especificidade é de 100 % (ver, quadro 11). De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, PPP1R16A é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,0001 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de PPP1R16A está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, PP1R16A é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm PPP1R16A sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de PPP1R16A e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de uma doente, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Por exemplo, quando PPP1R16A é combinado com GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e EPS8L2 o valor de ASCOR é praticamente de 1, a sensibilidade é praticamente de 92 % e a especificidade é de 100 % (ver, quadro 11). De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, PHKG2 é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,0001 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de PHKG2 está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, PHKG2 é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm PHKG2 sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de PHKG2 e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada a um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Por exemplo, quando PHKG2 é combinado com DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PPP1R16A, SIRT6, TJP3, SOCS2 e RNF183 o valor de ASCOR é de 1, a sensibilidade é de 100 % e a especificidade é de 100 % (ver, quadro 11). De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, P2RX4 é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,0005 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de P2RX4 está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, P2RX4 é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm P2RX4 sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de P2RX4 e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Por exemplo, quando P2RX4 é combinado com DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, SIRT6, TJP3, SOCS2 e RNF183 o valor de ASCOR é de 1, a sensibilidade é de 100 % e a especificidade é de 100 % (ver, quadro 11). De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, ACAA1 é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,0001 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de ACAA1 está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, ACAA1 é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm ACAA1 sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de ACAA1 e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, AP1M2 é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p

inferior a 0,0001 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de AP1M2 está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, AP1M2 é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm AP1M2 sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de AP1M2 e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, CGN é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,0001 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de CGN está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, CGN é um excelente biomarcador para o

diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm CGN sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de CGN e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, FASTKD1 é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,0001 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de FASTKD1 está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, FASTKD1 é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm FASTKD1 sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico

do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de FASTKD1 e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, PPFIBP2 é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,02 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de PPFIBP2 está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, PPFIBP2 é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm PPFIBP2 sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de PPFIBP2 e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em

comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, RNF183 é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,0001 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de RNF183 está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, RNF183 é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm RNF183 sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de RNF183 e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Por exemplo, quando RNF183 é combinado com DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, SIRT6, TJP3 e SOCS2 o valor de ASCOR é de 1,

a sensibilidade é de 100 % e a especificidade é de 100 % (ver, quadro 11). De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, SIRT6 é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,0001 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de SIRT6 está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, SIRT6 é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm SIRT6 sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de SIRT6 e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Por exemplo, quando SIRT6 é combinado com DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, TJP3, SOCS2 e RNF183 o valor de ASCOR é de 1, a sensibilidade é de 100 % e a especificidade é de 100 % (ver, quadro 11). De

acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, TJP3 é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,0001 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de TJP3 está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, TJP3 é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm TJP3 sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de TJP3 e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos biomarcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Por exemplo, quando TJP3 é combinado com DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, SIRT6, SOCS2 e RNF183 o valor de ASCOR é de 1, a sensibilidade é de 100 % e a especificidade é de 100 % (ver, quadro 11). De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num

aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, EFEMP2 é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,0001 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de EFEMP2 está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, EFEMP2 é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm EFEMP2 sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de EFEMP2 e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos marcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador.

Em estudos de micro-matrizes, verificou-se que DCN é hiper-expresso em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os valores normais (não afectados). Em estudos de RCP-TI este resultado foi confirmado e obteve-se um valor de p inferior a 0,005 para amostras de aspirado de indivíduos não afectados versus aspirados de indivíduos afectados com comparações do cancro do endométrio. Verificou-se que a expressão de DCN está correlacionada no tumor primário e no fluido uterino. Assim, DCN é um excelente biomarcador para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Além disso, espera-se que os modelos de identificação/perfis que têm DCN sejam úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Descreve-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de DCN e de 2 a 19 outros biomarcadores escolhidos no quadro 1 numa amostra de um indivíduo, em que os referidos biomarcadores são expressos de uma forma diferenciada, em comparação com um valor de controlo, depois faz-se o diagnóstico nesse indivíduo do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. De acordo com um aspecto, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador.

Numa modalidade, a presente invenção tem por objecto um processo de diagnóstico *in vitro* para o diagnóstico do cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio, que compreende a detecção do nível do biomarcador

P4HB numa amostra de uma doente, em que o nível aumentado de P4HB, em comparação com um valor de controlo, indica um diagnóstico do cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio.

Num aspecto preferido, o processo de diagnóstico do cancro do endométrio ou de uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio aqui descrito envolve a utilização de um ou mais biomarcadores sobre-regulados e um ou mais biomarcadores sub-regulados, de acordo com o quadro 1.

Num aspecto deste processo, o doente tem um factor de risco para cancro do endométrio ou está a ser rastreado para o cancro do endométrio.

Num aspecto deste processo, a amostra da referia doente obtém-se de uma doente com hemorragia uterina anormal.

Num aspecto deste processo, a amostra da referia doente obtém-se de uma doente com uma espessura aumentada do endométrio.

Num aspecto deste processo, a amostra da referia doente obtém-se de uma doente em pré-menopausa, peri-menopausa ou pós-menopausa.

Num aspecto deste processo, a doente está em pré-menopausa.

Num aspecto deste processo, a doente está em peri-menopausa.

Num aspecto deste processo, a doente está em pós-menopausa.

Num aspecto deste processo, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido, de sangue e/ou do soro e de fluido uterino.

Num aspecto deste processo, a amostra é de uma amostra de fluido uterino.

Num aspecto deste processo, a amostra de fluido uterino obtém-se por aspiração.

Num aspecto deste processo, determina-se o nível dos biomarcadores com um anticorpo.

Num aspecto deste processo, o nível dos biomarcadores determina-se por RCP-TI. Num aspecto específico, o nível dos biomarcadores determina-se por RCP-TI quantitativa.

Num aspecto deste processo, detecta-se de 2 a 20 marcadores.

Num aspecto deste processo, detecta-se um ou mais biomarcadores auxiliares adicionais.

Num aspecto deste processo, esse um ou mais biomarcadores auxiliares são escolhidos entre diferentes biomarcadores de diagnóstico, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores adicionais para a detecção do cancro do endométrio.

Num aspecto deste processo, um ou mais dos biomarcadores auxiliares são escolhidos entre biomarcadores de diagnóstico diferencial.

Num aspecto deste processo, um ou mais dos biomarcadores auxiliares são escolhidos entre marcadores de prognóstico.

Num aspecto deste processo, um ou mais dos biomarcadores auxiliares são escolhidos entre marcadores de classificação do cancro do endométrio.

Num aspecto deste processo, a presente invenção tem por objecto a utilização de um ácido nucleico escolhido entre ARNm, ADNc de P4HB ou um seu complemento para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio.

Num aspecto deste processo, a presente invenção tem por objecto a utilização de um ácido nucleico escolhido entre ARNm, ADNc de ACAA1 ou um seu complemento; ARNm, ADNc de AP1M2 ou um seu complemento; ARNm, ADNc de CGN ou um seu complemento; ARNm, ADNc de P2RX4 ou um seu complemento; ARNm, ADNc de PPFIBP2 ou um seu complemento; ARNm, ADNc de RASSF7 ou um seu complemento; ARNm, ADNc de TJP3 ou um seu complemento; ARNm, ADNc de DCN ou um seu complemento; e ARNm, ADNc de RNF183 ou um seu complemento, para serem utilizados no diagnóstico do cancro do endométrio e/ou de uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio.

Num aspecto, providencia-se um ácido nucleico que se escolhe entre ARNm, ADNc de EFEMP2 ou um seu complemento; ARNm, ADNc de PHKG2 ou um seu complemento; ARNm, ADNc de SIRT6 ou um seu complemento; e ARNm, ADNc de FASTKD1 ou um seu complemento, para serem utilizados no diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio.

Num aspecto destra modalidade, a presente invenção tem por objecto iniciadores para P4HB para serem utilizados no diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio.

Num aspecto, providenciam-se iniciadores que são escolhidos entre iniciadores para ACAA1; iniciadores para AP1M2; iniciadores para CGN; iniciadores para P2RX4; iniciadores para PPFIBP2; iniciadores para RASSF7; iniciadores para RNF183; iniciadores para TJP3; e iniciadores para DCN; para serem utilizados no diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio. Num aspecto, providenciam-se iniciadores que são escolhidos entre iniciadores para EFEMP2; iniciadores para SIRT6; iniciadores para PHKG2; e iniciadores para FASTKD1; para serem utilizados no diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio.

Num aspecto desta modalidade, a presente invenção tem por objecto a utilização de um ácido nucleico que é uma sonda para P4HB para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio.

Num aspecto, providencia-se um ácido nucleio que se escolhe entre uma sonda para ACAA1; uma sonda para AP1M2; uma sonda para CGN; uma sonda para P2RX4; uma sonda para PPFIBP2; uma sonda para RASSF7; uma sonda para RNF183; uma sonda para TJP3; e uma sonda para DCN, para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio.

Num aspecto, providencia-se um ácido nucleio que se escolhe entre uma sonda para EFEMP2; uma sonda para FASTKD1; uma sonda para SIRT6; uma sonda para GMIP; e uma sonda para

PHKG2, para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio.

Descreve-se aqui um estojo que contém duas ou mais sondas para 1 a 20 biomarcadores tal como definidos aqui, para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida do cancro do endométrio.

Descreve-se aqui um estojo que contém iniciadores para dois ou mais dos 1-20 biomarcadores, tal como definidos aqui, para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida do cancro do endométrio.

Num aspecto desta modalidade, a presente invenção tem por objecto a utilização um anticorpo para P4HB para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio.

Num aspecto, providencia-se um anticorpo que se escolhe entre um anticorpo para ACAA1; um anticorpo para AP1M2; um anticorpo para CGN; um anticorpo para P2RX4; um anticorpo para PPFIBP2; um anticorpo para RASSF7; um anticorpo para RNF183; um anticorpo para TJP3; e um anticorpo para DCN, para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio.

Num aspecto, providencia-se um anticorpo que se escolhe entre um anticorpo para EFEMP2; um anticorpo para FASTKD1; um anticorpo para SIRT6; um anticorpo para GMIP; e um anticorpo para PHKG2; para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio.

Descreve-se aqui um estojo que compreende anticorpos para dois ou mais biomarcadores do quadro 1 para o

diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida do cancro do endométrio.

Descreve-se aqui um estojo para a obtenção de um fluido uterino para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio, por meio da avaliação dos níveis de 1-20 biomarcadores do quadro 1.

Num aspecto, descreve-se um processo de diagnóstico *in vitro* que compreende a determinação do nível de 2 biomarcadores dos descritos. Num aspecto, o processo de diagnóstico *in vitro* compreende a determinação do nível de 3 biomarcadores dos descritos. Num aspecto, o processo de diagnóstico *in vitro* compreende a determinação do nível de 4 biomarcadores dos descritos. Num aspecto, o processo de diagnóstico *in vitro* compreende a determinação do nível de 5 biomarcadores dos descritos. Num aspecto, o processo de diagnóstico *in vitro* compreende a determinação do nível de 5 biomarcadores dos descritos. Num aspecto, o processo de diagnóstico *in vitro* compreende a determinação do nível de 7 biomarcadores dos descritos. Num aspecto, o processo de diagnóstico *in vitro* compreende a determinação do nível de 10 biomarcadores dos descritos. Num aspecto, o processo de diagnóstico *in vitro* compreende a determinação do nível de 15 biomarcadores dos descritos. Num aspecto, o processo de diagnóstico *in vitro* compreende a determinação do nível de 20 biomarcadores dos descritos.

Salvo definição em contrário, todos os termos técnicos e científicos utilizados aqui têm o mesmo significado, que é normalmente atribuído por um especialista nesta técnica a que pertence a presente invenção. Embora se possam utilizar processos e materiais semelhantes ou equivalentes aos descritos aqui na prática ou nas análises da presente

invenção, a seguir descrevem-se processos e materiais apropriados. Em caso de conflito, a presente invenção, incluindo as definições servirão como controlo. Além disso, os materiais, processos e exemplos são apenas ilustrativos e não pretendem ser limitativos.

Outras características e vantagens da presente invenção serão evidentes a partir da descrição detalha e das reivindicações.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A fig. 1 mostra a correlação dos níveis de expressão de biomarcadores em tumores primários e no fluido uterino para os biomarcadores que incluem os da presente invenção. Ver exemplo 3 para detalhes.

As fig. 2A e 2B representam gráficos em caixas e linhas que representam a quantidade relativa de ARN (QR) presente nas amostras de aspirados de doentes com cancros do endométrio em comparação com as amostras de controlo, para cada gene, conforme determinado por RCP-TI. Consideraram-se nos gráficos 30 amostras de tumor e 24 controlos. As caixas representam o intervalo interquartis para cada gene e as linhas vão desde o percentil 10 a 90 dos valores de QR para cada gene. A barra nas caixas representa o QR mediano. As caixas brancas representam os valores para as amostras de tumor de cada gene e as caixas, a sombreado, os valores para as amostras de controlo. Ver o exemplo 4 para detalhes.

A fig. 3 mostra um exemplo do nível de expressão de RNF183, conforme determinado por RCP-TI, em aspirados obtidos de doentes com cancro do endométrio (RNF183_T),

normais na fase secretora (RNF183_S), normais não tendo cancro do endométrio (RNF183_N) e todos os normais em conjunto (RNF183_Nt).

A fig. 4 mostra um exemplo do nível de expressão de AP1M2, conforme determinado por RCP-TI, em aspirados obtidos de doentes com cancro do endométrio (AP1M2_T), normais na fase secretora (AP1M2_S), normais não tendo cancro do endométrio (AP1M2_N) e todos os normais em conjunto (AP1M2_Nt).

A fig. 5 mostra um exemplo do nível de expressão de CGN, conforme determinado por RCP-TI, em aspirados obtidos de doentes com cancro do endométrio (CGN_T), normais na fase secretora (CGN_S), normais não tendo cancro do endométrio (CGN_N) e todos os normais em conjunto (CGN_Nt).

A fig. 6 mostra um exemplo do nível de expressão de FASTKD1, conforme determinado por RCP-TI, em aspirados obtidos de doentes com cancro do endométrio (FASTKD1_T), normais na fase secretora (FASTKD1_S), normais não tendo cancro do endométrio (FASTKD1_N) e todos os normais em conjunto (FASTKD1_Nt).

A fig. 7 mostra um exemplo do nível de expressão de IKBKE, conforme determinado por RCP-TI, em aspirados obtidos de doentes com cancro do endométrio (IKBKE _T), normais na fase secretora (IKBKE_S), normais não tendo cancro do endométrio (IKBKE_N) e todos os normais em conjunto (IKBKE_Nt).

A fig. 8 mostra um exemplo do nível de expressão de P4HB, conforme determinado por RCP-TI, em aspirados

obtidos de doentes com cancro do endométrio (P4HB_T), normais na fase secretora (P4HB_S), normais não tendo cancro do endométrio (P4HB_N) e todos os normais em conjunto (P4HB_Nt).

A fig. 9 mostra um exemplo do nível de expressão de SOCS2, conforme determinado por RCP-TI, em aspirados obtidos de doentes com cancro do endométrio (SOCS2_T), normais na fase secretora (SOCS2_S), normais não tendo cancro do endométrio (SOCS2_N) e todos os normais em conjunto (SOCS2_Nt).

A fig. 10 mostra uma análise "western blot" (manchas) de tecido de cancro do endométrio com anticorpo contra um biomarcador da presente invenção: P4HB. As amostras ensaiadas incluem quatro tecidos normais (N) e quatro tecidos de tumor (T). Obtiveram-se os tecidos normais e de tumor a partir da mesma doente. Como controlo positivo: extracto total de proteína da linha de células do tumor do endométrio Isikawa. Ver exemplo 6.

A FIG. 11 mostra uma análise de "western blot" (manchas) de tecido de cancro do endométrio com anticorpo contra um biomarcador da presente invenção: AP1M2. As amostras ensaiadas incluem quatro tecidos normais (N) e quatro tecidos de tumor (T) de 4 doentes diferentes. Obtiveram-se emparelhamentos de tecidos normais e de tumor a partir da mesma doente. Como controlo positivo: extracto total de proteína da linha de células do tumor do endométrio Isikawa. Ver exemplo 6.

FIG. 12 mostra uma análise de "western blot" (manchas) de tecido de cancro do endométrio com anticorpo contra um biomarcador da presente invenção: IKBKE. As amostras

ensaiadas incluem quatro tecidos normais (N) e quatro tecidos de tumor (T). Obtiveram-se emparelhamentos de tecidos normais e de tumor a partir da mesma doente. Como controlo positivo: extracto total de proteína da linha de células do tumor do endométrio Isikawa. Ver exemplo 6.

A fig. 13 mostra uma análise de "western blot" (manchas) de tecido de cancro do endométrio com anticorpo contra um biomarcador da presente invenção: EPS8L2. As amostras ensaiadas incluem três tecidos normais (N) e três tecidos de tumor (T) de 3 doentes diferentes. Como controlo positivo: extracto total de proteína da linha de células do tumor do endométrio. Obtiveram-se emparelhamentos de tecidos normais e de tumor a partir da mesma doente. Ver exemplo 6.

A fig. 14 mostra uma análise de "western blot" (manchas) de tecido de cancro do endométrio com anticorpo contra um biomarcador da presente invenção: DDR1. As amostras ensaiadas incluem tecidos normais (N) e tecidos de tumor (T). Obtiveram-se emparelhamentos de tecidos normais e de tumor a partir da mesma doente. Como controlo positivo: extracto total de proteína da linha de células do tumor do endométrio Isikawa. Ver exemplo 6.

A fig. 15 mostra uma análise de "western blot" (manchas) de tecido de cancro do endométrio com anticorpo contra um biomarcador da presente invenção: CGN. As amostras ensaiadas incluem quatro tecidos normais (N) e quatro tecidos de tumor (T) de 4 doentes diferentes. Obtiveram-se emparelhamentos de tecidos normais e de tumor a partir da mesma doente. Como controlo positivo: extracto

total de proteína da linha de células do tumor do endométrio Isikawa. Ver exemplo 6.

A fig. 16 mostra uma análise de "western blot" (manchas) de tecido de cancro do endométrio com anticorpo contra um biomarcador da presente invenção: TJP3. As amostras ensaiadas incluem tecidos normais (N) e tecidos de tumor (T). Obtiveram-se emparelhamentos de tecidos normais e de tumor a partir da mesma doente. Como controlo positivo: extracto total de proteína da linha de células do tumor do endométrio Isikawa. Ver exemplo 6.

A fig. 17 mostra o risco calculado de cancro utilizando 48 amostras sem tumor e 33 amostras com tumor utilizando ACAA1, AP1M2, EPS8L2, IKBKE, P2RX4, P4HB, PPFIBP2, PPP1R16A, SIRT6 e EFEMP2. Ver exemplo 5.

A fig. 18 mostra o risco calculado de cancro utilizando 48 amostras sem tumor e 33 amostras com tumor utilizando FASTKD1, GMIP, P4HB, EFEMP2, SIRT6 e PHKG2. Ver exemplo 5.

A FIG. 19 mostra o risco calculado de cancro utilizando 48 amostras sem tumor e 33 amostras com tumor utilizando FASTKD1, GMIP, P4HB, EFEMP2, DDR1 e SIRT6. Ver exemplo 5.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção baseia-se na verificação da associação de alterações nos níveis de expressão de ARNm dos biomarcadores listados no quadro 1, em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com valores de controlo (por exemplo, tecido normal (não afectado) ou

valor). Estes biomarcadores representam assim biomarcadores do cancro do endométrio. Além disso, os requerentes verificaram, surpreendentemente, que amostras obtidas de fluido uterino ou de cancro do endométrio de doentes exibem perfis de expressão para os biomarcadores listados no quadro 1, que estão normalmente correlacionados com os perfis de expressão do tumor primário. Além disso, espera-se que um certo número de marcadores encontrados pelos requerentes sejam encontrados nas superfícies celulares e/ou no sangue, como biomarcadores à base de sangue (ou noutros fluidos do corpo, como fluido uterino). Tal como se mostra no exemplo 6, os biomarcadores hiper-regulados do quadro 1 mostraram estar hiper-expressos ao nível da proteína em tecido primário em comparação com um tecido normal não afectado. Por exemplo, o nível da proteína P4HB verificado por análise de western blot (manchas), revelou que este biomarcador também está hiper-expresso ao nível da proteína. As fig. 11 a FIG. 16 mostram uma hiper-expressão, ao nível da proteína de AP1M2, IKBKE, EPS8L2, DDR1, CGN e TJP3. Além disso, P4HB, PPP1R16A e EPS8L2 apresentaram uma expressão específica citoplásmica dentro das células tumorais em todos os tipos e graus histológicos de carcinomas e uma ausência ou uma débil coloração citoplásmica dentro de glândulas epiteliais normais, conforme determinado por imuno-histoquímica (IHC) de micro-matrizes de tecido (MMT).

Estes estudos providenciam biomarcadores de diagnóstico do cancro do endométrio com excelente valor preditivo, isolados ou em combinação, que podem ser detectados utilizando processos que são menos invasivos em comparação com os padrões correntes de cuidados. Além disso, os requerentes identificaram subconjuntos específicos de biomarcadores, que são capazes de distinguir, em amostras de

aspirados do endométrio, doentes afectados com cancro do endométrio de diferentes subgrupos de doentes não afectados.

Vários dos estudos utilizados para identificar (expressão em micro-matrizes) e validar (RCP-TI) os bio-marcadores da presente invenção, estão descritos resumidamente a seguir e com mais detalhe na secção dos exemplos.

Mais especificamente, os requerentes fizeram análises de expressão de genes em micro-matrizes de expressão para detectar genes que são expressos de forma diferente no cancro do endométrio em comparação com tecidos normais. Os estudos de micro-matrizes de expressão de genes, aqui descritos, revelam que um certo número de genes, nas amostras de cancro do endométrio, estavam hiper-expressos, em comparação com o tecido do endométrio normal. Verificou-se que ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6 e TJP3, estavam hiper-expressos em amostras de cancro do endométrio e EFEMP2, SOCS2 e DCN estavam sub-expressos em comparação com os seus respectivos níveis em tecido normal do endométrio utilizando uma estratégia experimental de micro-matrizes. Estes resultados estão resumidos no quadro 1 que tem as abreviaturas comuns para os genes. Os números de acesso do ENSMBL (correspondendo ao gene, transcriptos e proteína relacionados com os biomarcadores da presente invenção), os valores correspondentes ao número de vezes da alteração e os valores de p para o significado estatístico.

Quadro 1: Expressão diferencial de biomarcadores de cancro do endométrio em tumores primários em comparação com valores de controlo (obtidos de um conjunto de tecidos não afectados, ver exemplo 1)

				Dados da matriz	
Nome	**Gene**	**Transcripto**	**Proteína**	**Número de variação**	**Valor de p**
RASSF7	ENSG00000099849	ENST00000397583 ENST00000397582	ENSP00000380713 ENSP00000380712	1,94	0,07
CGN	ENSG00000143375	ENST00000271636	ENSP00000271636	1,79	0,22
AP1M2	ENSG00000129354	ENST00000250244	ENSP00000250244	1,71	0,11
PHKG2	ENSG00000156873	ENST00000328273	ENSP00000329968	1,34	0,09
PPP1R16A	ENSG00000160972	ENST00000292539	ENSP00000292539	1,44	0,10
DDR1	ENSG00000137332	ENST00000259875 ENST00000400414 ENST00000400411 ENST00000383377 ENST00000400410	ENSP00000259875 ENSP00000383265 ENSP00000383262 ENSP00000372868 ENSP00000383261	1,93	0,13
P4HB	ENSG00000185624	ENST00000331483	ENSP00000327801	1,90	0,13
RNF183	ENSG00000165188	ENST00000297894	ENSP00000297894	1,73	0,19
IKBKE	ENSG00000143466	ENST00000367120	ENSP00000356087	1,37	0,17
EPS8L2	ENSG00000177106	ENST00000318562	ENSP00000320828	1,34	0,20
TJP3	ENSG00000105289	ENST00000262968 ENST00000382008	ENSP00000262968 ENSP00000371438	1,57	0,17
SIRT6	ENSG00000077463	ENST00000269860 ENST00000305232 ENST00000337491 ENST00000381935	ENSP00000269860 ENSP00000305310 ENSP00000337332 ENSP00000371360	1,27	0,15
GMIP	ENSG00000089639	ENST00000203556	ENSP00000203556	1,42	0,05
ACAA1	ENSG00000060971	ENST00000333167 ENST00000301810 ENST00000358122	ENSP00000333664 ENSP00000301810 ENSP00000350838	1,26	0,11
FASTKD1	ENSG00000138399	ENST00000260971 ENST00000361619 ENST00000361819	ENSP00000260971 ENSP00000354598 ENSP00000354821	1,71	0,06
DCN	ENSG00000011465	ENST00000052754 ENST00000228329 ENST00000303320 ENST00000350856	ENSP00000052754 ENSP00000228329 ENSP00000302031 ENSP00000308451	-2,55	0,06
SOCS2	ENSG00000120833	ENST00000340600 ENST00000393123	ENSP00000339428 ENSP00000376831	-1,69	0,06

Quadro 1: Expressão diferencial de biomarcadores de cancro do endométrio em tumores primários em comparação com valores de controlo (obtidos de um conjunto de tecidos não afectados, ver exemplo 1)

				Dados da matriz	
Nome	**Gene**	**Transcripto**	**Proteína**	**Número de variação**	**Valor de p**
EFEMP2	ENSG00000172638	ENST00000307998	ENSP00000309953	-1,22	0,08
P2RX4	ENSG00000135124	ENST00000337233 ENST00000359949	ENSP00000336607 ENSP00000353032	1,70	0,12
PPFIBP2	ENSG00000166387	ENST00000299492	ENSP00000299492	1,52	0,11

Tal como se mostra na fig. 1, verificou-se que os marcadores do quadro 1 expressavam-se diferenciadamente nas amostras obtidas de fluidos uterinos de doentes com cancro do endométrico. Os marcadores que não estavam altamente correlacionados caem fora da linha de correlação na fig. 1.

A hiper-expressão de ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6 e TJP3 e a sub-expressão de DCN, SOCS2 e EFEMP2 no cancro do endométrio foi validada por RCP-TI, utilizando um conjunto independente de amostras. As amostras utilizadas neste estudo foram obtidos do fluido uterino de indivíduos com cancro do endométrio e doentes que não tinham cancro do endométrio. Estes resultados estão resumidos no quadro 2, ilustrados na fig. 2A e fig. 2B. Estes resultados demonstram que estes marcadores exibem expressões diferenciadas, significativas sob o ponto de vista estatístico, em amostras de cancro do endométrio, em amostras de indivíduos que têm cancro do endométrio em comparação com indivíduos e/ou amostras normais (por exemplo, valor de controlo).

Quadro 2: Expressão diferencial de biomarcadores em amostras de aspirados em doentes com cancro do endométrio em comparação com aspirados de doentes que não têm cancro do endométrio.

	Média de QR	DPM	Valor de p
ACAA1	1,472	0,476	<0,0001
AP1M2	1,688	0,422	<0,0001
CGN	2,348	1,312	<0,0001
DCN	0,246	0,196	0,002
DDR1	1,515	0,534	0,0167
EFEMP2	0,414	0,289	<0,0001
EPS8L2	1,646	0,559	0,0016
FASTKD1	1,693	0,662	<0,0001
GMIP	1,338	0,491	<0,0001
IKBKE	2,877	1,617	<0,0001
P2RX4	1,544	0,504	0,0002
P4HB	1,998	0,647	<0,0001
PHKG2	1,557	0,378	<0,0001
PPFIBP2	1,540	0,725	0,0094
PPP1R16A	1,915	0,789	<0,0001
RASSF7	1,848	0,770	0,0001
RNF183	3,648	2,368	<0,0001
SIRT6	1,611	0,550	<0,0001
SOCS2	0,265	0,177	<0,0001
TJP3	2,088	0,928	<0,0001

Calcularam-se os valores de p utilizando o teste não-paramétrico de Mann-Whitney. A QR média refere-se à quantidade relativa e a DPM refere-se ao desvio-padrão da média.

A verificação da correlação dos níveis de expressão destes biomarcadores em tecidos primários e no fluido uterino foi surpreendente dada a heterogeneidade do fluido uterino e as observações nos estudos iniciais de micro-matrizes. Crê-se que esta é a primeira vez que se mostra a correlação entre os níveis de biomarcadores em cancro do endométrio primário de uma forma significativa sob o ponto de vista estatístico, com os que se encontram em fluidos uterinos e, por isso, isto providencia um processo mais normalizado e menos invasivo de rastreio de cancro do endométrio e/ou um risco acrescido de cancro do endométrio. A presente invenção tem por objecto assim um processo, tal como definido nas reivindicações, para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio, por meio da obtenção de fluido uterino e a determinação do nível de biomarcadores expressos de forma diferenciada no cancro do endométrio em comparação com o valor de controlo. Num aspecto, obtém-se a amostra de fluido uterino por aspiração. Num aspecto, obtém-se a amostra de fluido uterino lavando cuidadosamente a cavidade uterina. Num aspecto, determina-se o nível de ARNm. Num aspecto, determina-se o nível de proteína. Num aspecto, escolhem-se os biomarcadores a partir de 20 listados no quadro 1.

Surpreendentemente, os valores de p para biomarcadores individuais no quadro 1, Conforme determinado em estudos de micro-matrizes com um conjunto de amostras, aumentaram significativamente quando os mesmos biomarcadores foram analisados por uma técnica diferente (RCP-TI quantitativa) utilizando um conjunto diferente de amostras obtido a partir de uma doente, por um processo diferente. Em geral, os valores de p eram 100 vezes maiores em comparação com os estudos de micro-matrizes.

Os requerentes verificaram que cada um dos biomarcadores do quadro 1, individualmente, tinham um valor preditivo para o diagnóstico do cancro do endométrio. Além disso, as combinações destes biomarcadores têm um valor preditivo adicional para o diagnóstico do cancro do endométrio. Por exemplo, os requerentes verificaram, surpreendentemente, que numerosos subgrupos dos biomarcadores do quadro 1 têm de 2 a 20 biomarcadores em várias combinações dando modelos de identificação, que têm um excelente valor preditivo para o diagnóstico ou a detecção do cancro do endométrio. Adicionalmente, os requerentes também verificaram que a adição de outros biomarcadores, para além dois listados no quadro 1, ao modelo de identificação, também pode aumentar o valor preditivo e pode ser útil para a classificação de cancros do endométrio, para o diagnóstico diferencial de doenças diferentes do cancro do endométrio e para o prognóstico do cancro do endométrio.

Descreve-se aqui um processo para a caracterização de uma amostra obtida de uma doente para o prognóstico, diagnóstico e/ou para utilizações fármaco-genómicas. A caracterização de uma amostra obtida de uma doente, de acordo com os níveis de um ou mais dos biomarcadores do quadro 1, pode ser utilizada para providenciar uma informação respeitante à progressão da doença, ao diagnóstico do tipo (e/ou do subtipo) de cancro do endométrio e à selecção de um tratamento terapêutico apropriado. De acordo com este processo da presente invenção, obtém-se uma amostra de um indivíduo. O indivíduo pode ser uma pessoa saudável, um indivíduo a quem foi diagnosticado cancro, um indivíduo que se suspeita que tenha cancro, um indivíduo que exibe um ou mais sintomas de cancro e/ou um indivíduo que deseje rastrear o cancro. O processo compreende a etapa de determinação do nível dos biomarcadores do quadro 1 numa amostra obtida de

uma doente. Podem utilizar-se processos alternativos para a determinação dos biomarcadores (IHC, análise da expressão de ARNm, etc.) nestes processos.

Numa modalidade, a presente invenção tem por objecto um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio que compreende a determinação do nível do biomarcador P4HB do quadro 1 na amostra. Se o nível de P4HB está aumentado em relação a um valor de controlo, a doente tem uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio.

Numa modalidade, a presente invenção tem por objecto um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível do biomarcador P4HB do quadro 1 numa amostra de uma doente que tenha um sintoma de cancro do endométrio. Num aspecto desta modalidade, o sintoma do cancro do endométrio escolhe-se entre hemorragia vaginal e/ou supuração em mulheres em pós-menopausa, hemorragia uterina anormal, períodos menstruais anormais, hemorragia entre períodos normais em mulheres em pré-menopausa, em mulheres com mais de 40 anos, episódios de hemorragia extremamente longos, abundantes ou frequentes, anemia causada pela perda crónica de sangue, dor na zona abdominal inferior ou cólicas pélvicas, descargas vaginais brancas ou claras em mulheres em pós-menopausa e sintomas suspeitos na peri-menopausa. Assim, num aspecto desta modalidade, a presente invenção tem por objecto um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de P4HB numa amostra de um indivíduo com hemorragia vaginal e/ou supuração em mulheres em pós-menopausa, hemorragia uterina anormal, períodos menstruais anormais, hemorragias entre períodos normais em mulheres em pré-menopausa, em mulheres com mais de 40 anos, episódios de hemorragia

extremamente longos, abundantes ou frequentes, anemia causada pela perda crónica de sangue, dor na zona abdominal inferior ou cólicas pélvicas, descargas vaginais brancas ou claras em mulheres em pós-menopausa e sintomas suspeitos na peri-menopausa, em que o referido marcador aumentado em relação a um valor de controlo, então isto indica cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio. De acordo com um aspecto desta modalidade, verificou-se que os níveis de um ou mais dos biomarcadores para a detecção do cancro do endométrio, são normalizados para um ou mais biomarcadores ou genes endógenos. De acordo com um aspecto desta modalidade, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto desta modalidade, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com outro aspecto desta modalidade, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador.

Numa modalidade, a presente invenção tem por objecto um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio que compreende a determinação do nível do biomarcador P4HB do quadro 1 numa amostra de uma doente com um factor de risco para o cancro do endométrio. Num aspecto desta modalidade, o factor de risco para o cancro do endométrio escolhe-se entre níveis elevados de estrogénio, hiperplasia do endométrio, obesidade, hipertensão, síndroma do ovário poliquístico, nuliparidade, infertilidade, menarca precoce, menopausa tardia, pólipos do endométrio ou outros crescimentos benignos do revestimento uterino, diabetes, exposição a tamixofeno, hiperplasia, ingestão elevada de gordura animal, terapêutica de radiação pélvica, cancro da mama, cancro do ovário, consumo elevado diário de álcool, história familiar de cancro, história familiar de HNPCC e condição de portador da

mutação de HNPCC. Num aspecto desta modalidade, seleccionam-se os biomarcadores para distinguir doentes que têm tumores daqueles que estão na fase secretória do ciclo menstrual. Assim, num aspecto desta modalidade, a presente invenção tem por objecto um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio que compreende a determinação do nível do biomarcador P4HB numa amostra de uma doente com um factor de risco para o cancro, que tem um nível elevado de estrogénio, hiperplasia do endométrio, obesidade, hipertensão, síndroma do ovário poliquístico, nuliparidade, infertilidade, menarca precoce, menopausa tardia, pólipos do endométrio ou outros crescimentos benignos do revestimento uterino, diabetes, exposição a tamixofeno, hiperplasia, ingestão elevada de gordura animal, terapêutica de radiação pélvica, cancro da mama, cancro do ovário, consumo elevado diário de álcool, história familiar de cancro, história familiar de HNPCC ou condição de portador da mutação de HNPCC, em que se o nível de P4HB está aumentado em relação a um valor de controlo, então isto indica cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio. De acordo com um aspecto desta modalidade, verificou-se que os níveis de um ou mais dos biomarcadores para a detecção do cancro do endométrio, são normalizados para um ou mais biomarcadores ou genes endógenos. De acordo com um aspecto desta modalidade, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto desta modalidade, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com outro aspecto desta modalidade, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador. Num aspecto preferido desta modalidade, o processo envolve a determinação do nível de 1 a 17 biomarcadores do quadro 1 hiper-regulados e de 1 a 3

marcadores do quadro 1 sub-regulados por RCP quantitativa numa amostra de fluido uterino.

Numa modalidade, a presente invenção tem por objecto um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de P4HB numa amostra de uma doente que tem um endométrio com uma espessura acrescida. Num aspecto desta modalidade, mede-se a espessura do endométrio por ultra-sons trans-vaginais. "Espessura acrescida" refere-se a uma espessura acima de um valor comum utilizado na técnica para identificar doentes que exigem uma posterior investigação. O processo desta modalidade envolve a determinação do nível de P4HB numa amostra obtida de uma doente que tem um endométrio com uma espessura acrescida. De acordo com um aspecto desta modalidade, a amostra é uma amostra de fluido uterino. Noutro aspecto, desta modalidade, determina-se o nível de ARNm de 1 a 20 dos biomarcadores. Noutro aspecto, desta modalidade, determina-se o nível de proteína de 1 a 20 dos biomarcadores. Num aspecto desta modalidade, escolhem-se os biomarcadores dentro daqueles que são capazes de distinguir amostras de doentes afectados com cancro do endométrio e de doentes que têm outro estado clínico que aumenta a espessura do endométrio. Os estados clínicos que aumentam a espessura do endométrio mas não estão necessariamente presentes em doentes com cancro do endométrio incluem, mas não se limitam a exposição a tamixofeno, exposição a hormonas, fase do ciclo menstrual (em geral, a espessura do endométrio aumenta quando vai da fase proliferativa para a secretória). Alguns dos biomarcadores preferidos, que têm um bom desempenho na separação de doentes que estão afectados com cancro do endométrio e doentes que não estão afectados pelo cancro do endométrio e estão na fase secretória, estão ilustrados no quadro 9 e nos exemplos. Assim, num aspecto desta modalidade, a presente invenção tem

por objecto um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de P4HB numa amostra de um indivíduo que tem um endométrio com uma espessura acrescida, em que se o nível de P4HB está aumentado em relação a um valor de controlo, então isto indica cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio. De acordo com um aspecto desta modalidade, verificou-se que os níveis de um ou mais dos biomarcadores para a detecção do cancro do endométrio são normalizados para um ou mais dos biomarcadores ou genes endógenos.

De acordo com um aspecto desta modalidade, a amostra é escolhida de uma amostra de tecido e de uma amostra de fluido. Num aspecto, a amostra de fluido é uma amostra de fluido uterino ou de um aspirado uterino. De acordo com um aspecto desta modalidade, determina-se o nível de ARNm correspondente ao biomarcador. De acordo com outro aspecto desta modalidade, determina-se o nível de proteína correspondente ao biomarcador. Num aspecto preferido desta modalidade, o processo envolve a determinação do nível de 1 a 17 biomarcadores hiper-regulados do quadro 1 e de 1 a 3 marcadores sub-regulados do quadro 1 por RCP quantitativa numa amostra de fluido uterino.

Perfis, modelos de identificação e combinações

Os estudos iniciais de micro-matrizes aqui descritos demonstraram que cada um dos biomarcadores do quadro 1, como biomarcadores independentes, tem um valor preditivo para o diagnóstico do cancro do endométrio. Além disso, verificou-se que combinações de marcadores (por exemplo, perfis ou modelos de identificação) aumentam o valor preditivo para o cancro do endométrio. Assim, para além de utilizar estes marcadores como marcadores individuais, eles podem ser utilizados em

combinações de 2 a 20 biomarcadores para o diagnóstico do cancro do endométrio. Nalgumas modalidades, podem incluir-se marcadores adicionais no perfil ou no padrão de identificação para fins de diagnóstico diferencial (excluir ou confirmar uma doença ou estado clínico para além do cancro do endométrio (por exemplo, hiperplasia do endométrio, endometriose, cancro do ovário, fibróides, etc.)), classificação do tipo de cancro do endométrio (por exemplo, do tipo I versus do tipo II), classificação do tipo de células do cancro do endométrio e prognóstico.

Descrevem-se aqui perfis e/ou modelos de identificação tendo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, determina-se o nível de ARNm correspondente aos biomarcadores no perfil para se utilizar no diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Num aspecto, determina-se o nível de proteína correspondente aos biomarcadores no perfil para se utilizar no diagnóstico do cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Num aspecto, determina-se o nível dos biomarcadores numa amostra obtida de fluido uterino. Num aspecto desta modalidade, determina-se o nível dos biomarcadores numa amostra obtida de soro, sangue ou plasma.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador ACAA1 em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores

auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre os biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações que incluem ACAA1 são ACAA1 e AP1M2; ACAA1 e CGN; ACAA1 e DDR1; ACAA1 e EPS8L2; ACAA1 e FASTKD1; ACAA1 e GMIP; ACAA1 e IKBKE; ACAA1 e P2RX4; ACAA1 e P4HB; ACAA1 e PHKG2; ACAA1 e PPFIBP2; ACAA1 e PPP1R16A; ACAA1 e RASSF7; ACAA1 e RNF183; ACAA1 e SIRT6; ACAA1 e TJP3; ACAA1 e EFEMP2; ACAA1 e SOCS2; ou ACAA1 e DCN. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador AP1M2 em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre

biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações que incluem AP1M2 são AP1M2 e ACAA1; AP1M2 e CGN; AP1M2 e DDR1; AP1M2 e EPS8L2; AP1M2 e FASTKD1; AP1M2 e GMIP; AP1M2 e IKBKE; AP1M2 e P2RX4; AP1M2 e P4HB; AP1M2 e PHKG2; AP1M2 e PPFIBP2; AP1M2 e PPP1R16A; AP1M2 e RASSF7; AP1M2 e RNF183; AP1M2 e SIRT6; AP1M2 e TJP3; AP1M2 e EFEMP2; AP1M2 e SOCS2; ou AP1M2 e DCN. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador CGN em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis

para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações que incluem CGN são CGN e AP1M2; ACAA1 e CGN; CGN e DDR1; CGN e EPS8L2; CGN e FASTKD1; CGN e GMIP; CGN e IKBKE; CGN e P2RX4; CGN e P4HB; CGN e PHKG2; CGN e PPFIBP2; CGN e PPP1R16A; CGN e RASSF7; CGN e RNF183; CGN e SIRT6; CGN e TJP3; CGN e EFEMP2; CGN e SOCS2; ou CGN e DCN. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador DDR1 em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, EPS8L2,

FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações preferidas, úteis para a detecção do cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio são DDR1 e P4HB; DDR1 e GMIP; DDR1 e IKBKE; DDR1 e EFEMP2; DDR1 e SOCS2; DDR1, P4HB e GMIP; DDR1, P4HB, GMIP e IKBKE; DDR1, P4HB, GMIP, IKBKE e EFEMP2; ou DDR1, GMIP, IKBKE, P4HB e SOCS2. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador EPS8L2 em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As

combinações ou as sub-combinações que incluem EPS8L2 são EPS8L2 e AP1M2; EPS8L2 e CGN; EPS8L2 e DDR1; EPS8L2 e EPS8L2; EPS8L2 e FASTKD1; EPS8L2 e GMIP; EPS8L2 e IKBKE; EPS8L2 e P2RX4; EPS8L2 e P4HB; EPS8L2 e PHKG2; EPS8L2 e PPFIBP2; EPS8L2 e PPP1R16A; EPS8L2 e RASSF7; EPS8L2 e RNF183; EPS8L2 e SIRT6; EPS8L2 e TJP3; EPS8L2 e EFEMP2; EPS8L2 e SOCS2; EPS8L2 e ACAA1; ou EPS8L2 e DCN. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador FASTKD1 em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações preferidas, úteis para a detecção do cancro do endométrio ou uma probabilidade

acrescida de cancro do endométrio são FASTD1 e P4HB; FASTKD1 e GMIP; FASTKD1 e IKBKE; FASTKD1 e EFEMP2; FASTKD1 e SOCS2; FASTD1 e DDR1; FASTKD1 e SIRT6; FASTKD1 e PHKG2; FASTKD1, P4HB e GMIP; FASTKD1, P4HB e IKBKE; FASTKD1, P4HB e EFEMP2; FASTKD1, P4HB, EFEMP2, IKBKE e GMIP; FASTKD1, P4HB, EFEMP2, SIRT6, DDR1 e GMIP; ou FASTKD1, P4HB, EFEMP2, SIRT6, PHKG2 e GMIP. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador GMIP em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações preferidas, úteis para a detecção do cancro do endométrio ou uma probabilidade

acrescida de cancro do endométrio são GMIP e P4HB; FASTKD1 e GMIP; GMIP e IKBKE; GMIP e EFEMP2; GMIP e SOCS2; GMIP e DDR1; GMIP e SIRT6; GMIP e PHKG2; GMIP, P4HB e IKBKE; GMIP, SOCS2 e IKBKE; GMIP, SOCS2 e P4HB; GMIP, IKBKE, P4HB e EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB e SOCS2; GMIP, P4HB, EFEMP2, IKBKE e FASTKD1; GMIP, P4HB, EFEMP2, SIRT6, DDR1 e FASTKD1; ou GMIP, P4HB, EFEMP2, SIRT6, PHKG2 e FASTKD1. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador IKBKE em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações preferidas, úteis para a detecção do cancro do endométrio ou uma probabilidade

acrescida de cancro do endométrio são IKBKE e P4HB; IKBKE e GMIP; IKBKE e FASTKD1; IKBKE e EFEMP2; IKBKE e SOCS2; IKBKE e DDR1; IKBKE e SIRT6; IKBKE e PHKG2; IKBKE, P4HB e GMIP; IKBKE, P4HB e EFEMP2; IKBKE, GMIP e EFEMP2; IKBKE, P4HB e SOCS2; IKBKE, GMIP, P4HB e SOCKS2; IKBKE, GMIP, P4HB e EFEMP2; IKBKE, P4HB, EFEMP2, GMIP e FASTKD1; ou IKBKE, DDR1, GMIP, P4HB, PHKG2, SIRT6 e EFEMP2. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador P2RX4 em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações que incluem P2RX4 são P2RX4

e AP1M2; P2RX4 e CGN; P2RX4 e DDR1; P2RX4 e EPS8L2; P2RX4 e FASTKD1; P2RX4 e GMIP; P2RX4 e IKBKE; P2RX4 e P4HB; P2RX4 e PHKG2; P2RX4 e PPFIBP2; P2RX4 e PPP1R16A; P2RX4 e RASSF7; P2RX4 e RNF183; P2RX4 e SIRT6; P2RX4 e TJP3; P2RX4 e EFEMP2; P2RX4 e SOCS2; P2RX4 e ACAA1; ou P2RX4 e DCN. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Numa modalidade, a presente invenção tem por objecto um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio que compreende a determinação do nível de um biomarcador P4HB em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico desta modalidade escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto desta modalidade, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto desta modalidade, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações preferidas, úteis para a detecção do cancro do endométrio ou

uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio são FASTD1 e P4HB; P4HB e GMIP; P4HB e IKBKE; P4HB e EFEMP2; P4HB e SOCS2; P4HB e DDR1; P4HB e SIRT6; P4HB e PHKG2; P4HB, GMIP e IKBKE; P4HB, GMIP e SOCS2; P4HB, GMIP e EFEMP2; P4HB, IKBKE, GMIP e SOCS2; P4HB, IKBKE, GMIP e EFEMP2; P4HB, EFEMP2, IKBKE, GMIP e FASTKD1; P4HB, EFEMP2, SIRT6, GMIP, DDR1 e FASTKD1; P4HB, EFEMP2, SIRT6, GMIP, PHKG2 e FASTKD1; ou DDR1, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P4HB, PHKG2, SIRT6 e EFEMP2. Num aspecto desta modalidade, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, desta modalidade, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto desta modalidade, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, desta modalidade, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, desta modalidade, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador PHKG2 em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PPFIBP2, PPP1R16A,

RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações preferidas, úteis para a detecção do cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio são PHKG2 e P4HB; PHKG2 e GMIP; PHKG2 e IKBKE; PHKG2 e EFEMP2; PHKG2 e SOCS2; PHKG2 e DDR1; PHKG2 e SIRT6; FASTKD1 e PHKG2; PHKG2, P4HB e EFEMP2; PHKG2, P4HB, GMIP; PHKG2, P4HB, IKBKE e EFEMP2; PHKG2, P4HB, IKBKE e SOCS2; P4HB, EFEMP2, SIRT6, GMIP, PHKG2 e FASTKD1; ou DDR1, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P4HB, PHKG2, SIRT6 e EFEMP2. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador PPFIBP2 em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A,

RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações que incluem PPFIBP2 são PPFIBP2 e AP1M2; PPFIBP2 e CGN; PPFIBP2 e DDR1; PPFIBP2 e EPS8L2; PPFIBP2 e FASTKD1; PPFIBP2 e GMIP; PPFIBP2 e IKBKE; PPFIBP2 e P2RX4; PPFIBP2 e P4HB; PPFIBP2 e PHKG2; PPFIBP2 e PPP1R16A; PPFIBP2 e RASSF7; PPFIBP2 e RNF183; PPFIBP2 e SIRT6; PPFIBP2 e TJP3; PPFIBP2 e EFEMP2; PPFIBP2 e SOCS2; PPFIBP2 e ACAA1; ou PPFIBP2 e DCN. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador PPP1R16A em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As

combinações ou as sub-combinações que incluem PPP1R16A são PPP1R16A e AP1M2; PPP1R16A e CGN; PPP1R16A e DDR1; PPP1R16A e EPS8L2; PPP1R16A e FASTKD1; PPP1R16A e GMIP; PPP1R16A e IKBKE; PPP1R16A e P2RX4; PPP1R16A e P4HB; PPP1R16A e PHKG2; PPFIBP2 e PPP1R16A; PPP1R16A e RASSF7; PPP1R16A e RNF183; PPP1R16A e SIRT6; PPP1R16A e TJP3; PPP1R16A e EFEMP2; PPP1R16A e SOCS2; PPP1R16A e ACAA1; ou PPP1R16A e DCN. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador RASSF7 em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações que incluem RASSF7 são

RASSF7 e AP1M2; RASSF7 e CGN; RASSF7 e DDR1; RASSF7 e EPS8L2; RASSF7 e FASTKD1; RASSF7 e GMIP; RASSF7 e IKBKE; RASSF7 e P2RX4; RASSF7 e P4HB; RASSF7 e PHKG2; RASSF7 e PPP1R16A; RASSF7 e RNF183; RASSF7 e SIRT6; RASSF7 e TJP3; RASSF7 e EFEMP2; RASSF7 e SOCS2; RASSF7 e ACAA1; ou RASSF7 e DCN. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador RNF183 em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações que incluem RNF183 são RNF183 e AP1M2; RNF183 e CGN; RNF183 e DDR1; RNF183 e EPS8L2; RNF183 e FASTKD1; RNF183 e GMIP; RNF183 e IKBKE; RNF183 e

P2RX4; RNF183 e P4HB; RNF183 e PHKG2; RNF183 e PPP1R16A; RASSF7 e RNF183; RNF183 e SIRT6; RNF183 e TJP3; RNF183 e EFEMP2; RNF183 e SOCS2; RNF183 e ACAA1; ou RNF183 e DCN, Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador SIRT6 em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações preferidas, úteis para a detecção do cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio são SIRT6 e P4HB; SIRT6 e GMIP; SIRT6 e IKBKE; SIRT6 e EFEMP2; SIRT6 e SOCS2; SIRT6 e DDR1; FASTKD1 e SIRT6; SIRT6 e PHKG2; SIRT6, P4HB e EFEMP2;

SIRT6, P4HB e IKBKE; SIRT6, IKBKE e EFEMP2; SIRT6, P4HB e SOCS2; SIRT6, P4HB, IKBKE e GMIP; SIRT6, P4HB, EFEMP2, GMIP, DDR1 e FASTKD1; SIRT6, P4HB, EFEMP2, GMIP, PHKG2 e FASTKD1; ou SIRT6, P4HB, EFEMP2, GMIP, IKBKE, PHKG2, DDR1 e FASTKD1. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador TJP3 em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, EFEMP2, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações que incluem TJP3 são TJP3 e AP1M2; TJP3 e CGN; TJP3 e DDR1; TJP3 e EPS8L2; TJP3 e FASTKD1; TJP3 e GMIP; TJP3 e IKBKE; TJP3 e P2RX4; TJP3 e P4HB; TJP3 e PHKG2; TJP3 e PPP1R16A; TJP3 e RNF183; TJP3 e

SIRT6; TJP3 e RASSF7; TJP3 e EFEMP2; TJP3 e SOCS2; TJP3 e ACAA1; ou TJP3 e DCN. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador EFEMP2 em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, SOCS2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações preferidas, úteis para a detecção do cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio são EFEMP2 e P4HB; EFEMP2 e GMIP; EFEMP2 e IKBKE; FASTKD1 e EFEMP2; EFEMP2 e SOCS2; EFEMP2 e DDR1; EFEMP2 e SIRT6; EFEMP2 e PHKG2; EFEMP2, P4HB e IKBKE; EFEMP2, IKBKE e GMIP; EFEMP2, IKBKE e FASTKD1; EFEMP2, GMIP e DDR1; EFEMP2, SIRT6 e FASTKD1; EFEMP2, IKBKE, GMIP e

P4HB; EFEMP2, P4HB, IKBKE, GMIP e FASTKD1; EFEMP2, P4HB, SIRT6, DDR1, GMIP e FASTKD1; EFEMP2, P4HB, SIRT6, PHKG2, GMIP e FASTKD1; ou EFEMP2, P4HB, IKBKE, GMIP, DDR1, PHKG2, SIRT6 e FASTKD1; Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador SOCS2 em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2 e DCN. As combinações ou as sub-combinações preferidas, úteis para a detecção do cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio são SOCS2 e P4HB; SOCS2 e GMIP; SOCS2 e IKBKE; SOCS2 e EFEMP2; FASTKD1 e SOCS2; SOCS2 e DDR1; SOCS2 e SIRT6; SOCS21 e PHKG2; SOCS2, P4HB e IKBKE;

SOCS2, GMIP e P4HB; SOCS2, P4HB e IKBKE; GMIP, P4HB, IKBKE e SOCS2; SOCS2, GMIP, IKBKE, P4HB e DDR1; ou SOCS2, DDR1, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P4HB, PHKG2, SIRT6 e EFEMP2. Num aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Providencia-se aqui um processo para o diagnóstico do cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de um biomarcador DCN em combinação com o nível de um ou mais biomarcadores. Num aspecto específico, escolhe-se um ou mais biomarcadores, entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto, escolhe-se um ou mais biomarcadores entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio e biomarcadores úteis para a classificação do cancro do endométrio. Num aspecto, um ou mais biomarcadores úteis para a detecção do cancro do endométrio são escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP33, EFEMP2 e SOCS2. As combinações ou as sub-combinações que incluem DCN são DCN e AP1M2; DCN e CGN; DCN e DDR1; DCN e EPS8L2; DCN e FASTKD1; DCN e GMIP; DCN e IKBKE; DCN e P2RX4; DCN e P4HB; DCN e PHKG2; DCN e PPP1R16A; DCN e RNF183; DCN e SIRT6; DCN e RASSF7; DCN e EFEMP2; DCN e SOCS2; ou DCN e ACAA1. Num

aspecto, determinam-se os níveis de expressão de genes do biomarcador. Noutro aspecto, determinam-se os níveis de expressão da proteína. Num aspecto, analisa-se um tumor ou uma amostra suspeita. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra de fluido. Noutro aspecto, analisa-se uma amostra obtida de fluido uterino. Ainda noutro aspecto, analisa-se uma amostra de soro ou de sangue. Num aspecto, analisa-se uma amostra obtida de uma célula.

Num aspecto preferido do processo de diagnóstico *in vitro* da presente invenção, detectou-se os níveis de uma combinação de marcadores, em que a referida combinação compreende IKBKE e P4HB; P4HB e SOCS2; GMIP e P4HB; GMIP, SOCS2 e P4HB; GMIP, IKBKE e P4HB; IKBKE, P4HB e SOCS2; GMIP, IKBKE, P4HB e SOCS2; GMIP, SOCS2, P4HB e EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB e EPS8L2; IKBKE, P4HB, SOCS2 e EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2 e PPP1R16A; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2 e RASSF7; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2 e DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, EPS8L2, PPP1R16A e DDR1; DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, RASSF7, SIRT6, TJP3 e SOCS2; ou DDR1, EPS8L2, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPP1R16A, RASSF7, SIRT6, TJP3, RNF183 e SOCS2.

Noutro aspecto do processo de diagnóstico *in vitro* da presente invenção, detectou-se os níveis de uma combinação de marcadores, em que a referida combinação compreende GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e PHKG2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e SIRT6; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e ACAA1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e P2RX4; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e PPFIBP2; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e PPP1R16A; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, ACAA1 e FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, PHKG2

e FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2, SIRT6 e FASTKD1; ACAA1, AP1M2, EPS8L2, IKBKE, P2RX4, P4HB, PPFIBP2, PPP1R16A, SIRT6 e EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB e EFEMP2; DDR1, FASTKD1, PHKG2, SIRT6, SOCS2, GMIP, IKBKE, P4HB e EFEMP2; DDR1, FASTKD1, PHKG2, SIRT6, GMIP, IKBKE, P4HB e EFEMP2; ou P4HB, EFEMP2, IKBKE, GMIP e FASTKD1.

Ainda noutro aspecto do processo de diagnóstico *in vitro* da presente invenção, detectou-se os níveis de uma combinação de marcadores, em que a referida combinação compreende GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e DDR1; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e PHKG2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e SIRT6; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e ACAA1; GMIP, IKBKE, P4HB, SOCS2 e EFEMP2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e EPS8L2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e P2RX4; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e PPFIBP2; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2 e PPP1R16A; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, ACAA1 e FASTKD1; GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, PHKG2 e FASTKD1; ou GMIP, IKBKE, P4HB, EFEMP2, SIRT6 e FASTKD1.

Biomarcadores auxiliares

"Biomarcadores auxiliares" referem-se a biomarcadores que podem ser utilizados em conjunto com um ou mais biomarcadores do quadro 1. Os biomarcadores auxiliares podem ser utilizados nos processos da presente invenção para providenciar uma maior caracterização de uma doença ou de um estado clínico que um doente pode ter.

Os biomarcadores de diagnóstico diferencial são úteis para distinguir entre doenças que podem estar presentes entre sintomas clínicos semelhantes. Por exemplo, uma doente pode ter sintomas de cancro do endométrio (por exemplo, hemorragia vaginal e/ou dor pélvica) mas estes sintomas também podem ser

causados por diferentes doenças (por exemplo, cancro do ovário). Por isso, os biomarcadores de diagnóstico diferencial fornecem informação pra a caracterização de uma doença. Exemplos de doenças que podem apresentar sintomas semelhantes ao cancro do endométrio incluem fibróides uterinos, endometriose, hiperplasia do endométrio, sarcoma uterino - outro tipo de cancro do útero, leiomiomas uterinos, pólipos do endométrio (tipo de pólipo), cancro cervical, endométrio atrófico, adenomiose, vaginite atrófica, tumor do ovário, leiomiossarcoma e proliferação do endométrio.

De acordo com as observações dos requerentes de que o nível dos biomarcadores no tecido do cancro primário do endométrio pode estar correlacionado com os seus níveis no fluido uterino, considera-se que se podem utilizar amostras do fluido uterino para o diagnóstico diferencial de estados clínicos diferentes do cancro do endométrio. Assim, num aspecto, descreve-se um processo para o diagnóstico diferencial do cancro do endométrio, por meio da obtenção de uma amostra de fluido uterino de uma doente e determinação do nível de um ou mais biomarcadores que são capazes de distinguir cancro do endométrio de um cancro que não é do endométrio. Os biomarcadores de diagnóstico diferencial, para endometriose, são úteis para distinguir endometriose de cancro do endométrio. Os biomarcadores de diagnóstico diferencial para o cancro do ovário são úteis para distinguir cancro do ovário de cancro do endométrio. Exemplos de biomarcadores, úteis para distinguir cancro do endométrio de cancro do ovário, incluem, mas não se limitam aos descritos em Yurkovetsky et al. (Gyn. Onc. (2007) 107: 58-65) onde se refere um painel de cinco biomarcadores de prolactina, GH, eotaxina, E-selectina e TSH para discriminar cancro do endométrio de cancro do ovário e da mama.

Já foram identificados um certo número de biomarcadores do cancro do endométrio. O CA 125 correlaciona-se com a dimensão do tumor e o seu estádio e é um agente de previsão, independente da dispersão extra-uterina. Os marcadores de soro para a detecção do cancro uterino já têm sido referenciados na literatura.

Biomarcadores de prognóstico: níveis elevados de CA 125, CA 15-3 e CA 19-9 estão associados com um período de sobrevivência mais curto. Verificou-se que os níveis de CA 125 CA 15-3 e CEA no soro são mais elevados em doentes com a doença no estádio III, em comparação com o estádio I. Outro grupo de marcadores de prognóstico incluem receptores de estrogénio, receptores de progesterona e HER2.

Os biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio indicam aqueles que permitem estimar o estádio do cancro, o tipo de células e/ou o tipo de cancro do endométrio (por exemplo, tipo I versus tipo II). Exemplos de biomarcadores para a classificação do cancro do endométrio incluem, mas não se limitam aos descritos em Sugiyama et al. (2003) Clin. Can. Res. 9:5589-5600. Os genes que exibem uma expressão mais elevada do tipo I, em comparação com o tipo II, incluem MMP11, RHOG e o percursor da subunidade do factor B do crescimento derivado de plaquetas, STAT2, factor 1 da transcrição da ligação de octâmeros e GATA-6, percursor do factor de crescimento FCEV-C, caspase (caspase 1/enzima que converte IL-1 β). Os genes que exibem uma expressão superior no tipo I, em comparação com o tipo II, incluem PIRIN, EGR1, STAT1, o factor 1 regulador de IFN e KRAS. Konecny et al., ((2009) British Journal of Cancer 100, 89-95) referem que a taxa de amplificação do gene HER2, medida por fluorescência na hibridação *in situ* foi superior nos cancros do tipo II, enquanto a expressão de EGFR medida por técnicas de IHC foi

significativamente mais baixa em cancros do tipo II. Deng et al., ((2005) Clin. Can. Res. vol. 11, no 23: 8258-8264) referem que a EIG121 é um marcador para cancros do tipo I associados a estrogénio. Os marcadores para a classificação do cancro do endométrio também podem ser utilizados pra distinguir diferentes tipos histológicos do cancro do endométrio, como cancros cerosos e endometrióide. Risinger et al., ((2003) Canc. Res. 63: 6-11) identificaram biomarcadores que podiam distinguir cancros cerosos papilares os cancros endometrióides. Por exemplo, verificou-se que AGR2, TFF3, DUSP6, IGF2, FOLR1 e UCHL1 são expressos de forma diferenciada entre cancros cerosos papilares e cancros endometrióides conforme foi verificado por micro-matrizes e validado por RCP-TI. Verificou-se que AGR2, TFF3, DUSP6 estavam hiper-regulados em cancros do tipo endometrióides, enquanto IGF2, FOLR1 e UCHL1 estavam sub-regulados em cancros cerosos papilares.

De acordo com as observações dos requerentes, verificou-se que o nível de biomarcadores em tecido de cancro primário do endométrio pode estar correlacionado com os seus níveis no fluido uterino e consideraram-se que se pode utilizar amostras de fluido uterino para classificar o tipo de cancro do endométrio. A classificação do tipo de cancro do endométrio pode referir-se à distinção de cancros do tipo II e do tipo II. A classificação do tipo de cancro do endométrio também pode referir-se à determinação do tipo e/ou subtipo histológico do cancro do endométrio. Assim, num aspecto, descreve-se um processo para a classificação de um cancro do endométrio por meio da obtenção de uma amostra de fluido uterino de uma doente e determinação do nível de um ou mais biomarcadores que são capazes de classificar um cancro do endométrio.

"Biomarcadores auxiliares para a detecção do cancro do endométrio" refere-se a biomarcadores que podem ser utilizados para além dos biomarcadores do quadro 1, para o diagnóstico do cancro do endométrio e/ou um risco acrescido de ter cancro do endométrio. Yurkovetsky et al., (Gyn. Onc. (2007) 107: 58-65) identificaram que a prolactina é um biomarcador do soro com sensibilidade e especificidade para o cancro do endométrio. Yurkovetsky et al., verificaram que a prolactina, GH, eotaxina, E-selectina e TSH eram marcadores úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio.

Nalguns aspectos destes processos descritos, examinou-se um ou mais biomarcadores auxiliares para alterações numa amostra de uma doente que se suspeita que tenha cancro do endométrio. Num aspecto específico, os biomarcadores auxiliares são escolhidos entre biomarcadores do soro. Num aspecto mais específico, os biomarcadores do soro são uma ou mais proteínas escolhidas entre CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP, CA 72-4, FCEV, bFGF, IGFBPI, HGF, ErbB2, EGFR, TGFα, Fas, FasL, Cyfra 21-1, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12, MMP-13, tPAI, sICAM, sVCAM, sE-selectina, adiponectina, resistina, IL-6, IL-8, FNTα, FNTR I, G-CSF, CD40L, IL-2R, IP-10, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, MIF, eotaxina, RANTES, FSH, LH, TSH, ACTH, prolactina, GH, βHCG, hK8, hK10, PAI-1 activo, ULBP-1, ULBP-2, ULBP-3, MICA, angiostatina, SCC, amilóide A do soro, TTR, S100, mesotelina e mieloperoxidase (MPO). Num aspecto mais específico, os biomarcadores do soro são escolhidos entre prolactina, GH, eotaxina, e-selectina e FSH. Num aspecto ainda mais específico, o biomarcador do soro é prolactina. Nalguns aspectos, os biomarcadores auxiliares podem examinados nos aspirados uterinos (por exemplo, o nível de ARNm e/ou os níveis de proteína).

Amostras

A presente invenção refere a caracterização de um ou mais biomarcadores do quadro 1, a partir de amostra de uma doente que se suspeita que tenha cancro do endométrio ou que deseje rastrear esse cancro. Exemplos dessas amostras que podem ser utilizadas são amostras de fluido, de tecido e/ou de células. Consoante o marcador específico, os processos utilizados para a caracterização dos biomarcadores podem incluir, por exemplo, o exame do número de cópias de ADN do gene que corresponde ao biomarcador, a detecção da proteína relacionada com o biomarcador, a determinação dos níveis de expressão de ARNm do biomarcador, etc. Os processos descritos, úteis para um certo número de aplicações incluindo diagnóstico, prognóstico, estadiamento, predição da resposta à terapia. Os requerentes verificaram a evidência de uma expressão diferenciada dos biomarcadores do quadro 1 num certo número de apostas diferentes incluindo ARNm no tumor primário, proteína no tumor primário, ARNm nos aspirados e proteína nos aspirados. Os biomarcadores do quadro 1 incluem aqueles que hiper-expressam em amostras de doentes com cancro do endométrio em comparação com os níveis normais. Adicionalmente, alguns dos biomarcadores do quadro 1 estão sub-expressos em amostras de doentes do cancro do endométrio em comparação com os níveis normais.

A presente invenção, nalguns aspectos, refere-se à caracterização de um ou mais biomarcadores do quadro 1, a partir de uma amostra de uma doente (por exemplo, tumor, célula de cancro, amostra que se suspeita que seja cancerosa, fluido corporal (por exemplo, fluido uterino), sangue, soro, plasma e sangue e/ou supuração vaginal) e/ou a partir de uma célula "normal", de um indivíduo (ou, alternativamente, pode-

se utilizar um valor de controlo em vez do valor normal da célula).

Num aspecto, obtém a amostra para análise de uma doente que tenha factores de risco para o cancro do endométrio. Os factores de risco para o cancro do endométrio incluem, mas não se limitam a ter síndroma de Lynch, ser geneticamente relacionado com uma pessoa que tem síndroma de Lynch, ser obesa, tomar a terapia de substituição de hormonas apenas com estrogénio e um tratamento anterior com tamixofeno.

Num aspecto, analisa-se a amostra de um fluido uterino. Num aspecto, a amostra que é utilizada obtém-se utilizando um dispositivo macio, semelhante a uma palhinha ("pipelle") para a sucção de uma pequena amostra de revestimento do útero. Num aspecto, obtém-se a amostra utilizando uma ferramenta com a extremidade afiada, chamada de cureto, por raspagem de uma pequena amostra e recolha da mesma com uma seringa ou por sucção (por exemplo, por dilatação e curetagem). Num aspecto, obtém-se a amostra utilizando um dispositivo electrónico de sucção (por exemplo, aspiração Vabra). Num aspecto, obtém-se a amostra utilizando um aerossol líquido (aerossol a jacto) para lavar algum do tecido que reveste o útero. Nalguns aspectos, pode-se utilizar uma escova para retirar algum revestimento antes de se fazer a lavagem.

Num aspecto, a amostra dos biomarcadores para análise obtém-se utilizando uma seringa ou um dispositivo do tipo "pipele". Num aspecto, o dispositivo para a recolha da amostra de fluido uterino de uma cavidade interna (por exemplo, o útero) de uma doente, compreende um barril com uma abertura numa das suas extremidades, um êmbolo que funciona axialmente com o barril, definindo o barril e o êmbolo uma câmara de fluido com um volume que varia com o movimento

axial do êmbolo dentro do barril e uma cavidade, um tubo alongado que se estende desde a câmara de fluido através da abertura do barril, estando o tubo ligado operacionalmente ao êmbolo para realizar o movimento axial para estender e retrair o tubo dentro do respectivo barril com o movimento axial do êmbolo e estando o tubo em comunicação com o fluido com a câmara do fluido, para providenciar um caminho ao fluxo de fluido para dentro e para fora da câmara através do tubo da cavidade. Num aspecto, depois de se obter a amostra utilizando o dispositivo, armazena-se num agente que conserva a integridade dos biomarcadores com interesse. Por exemplo, quando o biomarcador que vai ser analisado é um ácido nucleico semelhante a ARN, a amostra pode ser armazenada num agente que evite a degradação das moléculas de ARN na amostra ou, se o biomarcador é uma proteína, a amostra pode ser armazenada, por exemplo, num agente que preserve a proteína. Exemplos de agentes que previnem a degradação das moléculas de ARN numa amostra são os inibidores de ARNase (por exemplo, RNeasy da Qiagen, SUPERase•In™ da Ambion ou inibidor de ARNase ScriptGuard™ de biotecnologias do epicentro) ou moléculas que precipitam o ARN para fora das soluções biológicas (por exemplo, corantes de trifenilmetano (por exemplo, verde de metilo, violeta de cristal e pararo-sanilina), violeta de cresilo, poliaminas e iões de cobalto). Exemplos de agentes que previnem a degradação das proteínas são inibidores de protease (por exemplo, PMSF (fluoreto de fenilmetano-sulfonilo, um cocktail completo de inibidores de protease da Roche ou pepstatina) ou agentes que fixam tecidos (formalina).

Assim, a presente invenção tem por objecto, num aspecto, um processo de diagnóstico *in vitro* para o cancro do endométrio, que compreende a determinação do nível de biomarcadores numa amostra de aspirado ou de fluido uterino

de uma doente com um sintoma ou factor de risco para o cancro do endométrio, em que os biomarcadores são expressos de uma forma diferenciada no cancro do endométrio em comparação com os valores de controlo representativos de indivíduos não afectados pelo cancro do endométrio, em que (1) se o nível de P4HB, GMIP, IKBKE, FASTKD1, DDR1, SKIRT6, PHKG2, ACAA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNT183 ou TJP3 é superior, na amostra de aspirado do endométrio da doente, então a doente tem uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio e em que (2) se o nível de EFEMP2, SOCS2 ou DCN for mais baixo, na amostra de aspirado, então a doente tem uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio. Os biomarcadores despe aspecto podem ser qualquer biomarcadores que são representados de uma forma diferenciada em amostras de doentes de cancro do endométrio, em comparação com amostras de doentes não afectadas com cancro do endométrio e são úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio ou da probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Os biomarcadores preferidos são os 1 a 20 descritos aqui no quadro 1.

Processo de detecção de biomarcadores

A presente invenção tem por objecto a identificação de biomarcadores que são úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio. A presente invenção tem por objecto processos para a detecção de um ou mais dos biomarcadores do quadro 1, para o diagnóstico do cancro do endométrio. O processo da presente invenção pode ser utilizado para detectar uma ou mais proteínas correspondentes aos biomarcadores do quadro 1 para o diagnóstico do cancro do endométrio. O processo da presente invenção pode ser utilizado para detectar um ou mais ARNm correspondente aos biomarcadores do quadro 1 para o diagnóstico do cancro do endométrio. Os biomarcadores podem

ser detectados numa amostra obtida de uma doente, por exemplo, uma amostra obtida de um tecido uterino, de fluido uterino ou de sangue.

Nalguns aspectos, o processo da presente invenção envolve a obtenção de uma amostra e a determinação do nível de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 dos biomarcadores do quadro 1 na amostra. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 2 ou mais biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 3 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 4 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 5 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 6 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 7 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 8 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 9 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 10 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 11 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 12 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 13 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 14 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1.

Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 15 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 20 dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 2 a 20 dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 3 a 20 dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 3 a 17 dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 4 a 17 dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 5 a 17 dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de 10 a 17 dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto, o processo envolve a determinação do nível de menos de 500 biomarcadores diferentes. Num aspecto, o processo envolve a determinação do nível de menos de 250 biomarcadores diferentes. Num aspecto, o processo envolve a determinação do nível de menos de 100 biomarcadores diferentes. Num aspecto o processo envolve a determinação do nível de menos de 50 biomarcadores diferentes. Os níveis acrescidos de um ou mais dos biomarcadores do quadro 1 que são hiper-expressos e/ou os níveis diminuídos de um ou mais biomarcadores do quadro 1 que são sub-expressos indicam que há uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio.

Entende-se que, nalguns aspectos, os biomarcadores analisados incluem mais do que aqueles que estão listados no quadro 1.

Nalguns aspectos, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,

14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 dos biomarcadores do quadro 1 numa amostra. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 2 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 3 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 4 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 5 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 6 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 7 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 8 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 9 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 10 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 11 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 12 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 13 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 14 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 15 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 20 dos marcadores listados no quadro 1. Num

aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 2 a 20 dos marcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 3 a 20 dos marcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 3 a 17 dos marcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 4 a 17 dos marcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 5 a 17 dos marcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de 10 a 20 dos marcadores listados no quadro 1. Num aspecto, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de menos de 500 biomarcadores diferentes. Num aspecto, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de menos de 250 biomarcadores diferentes. Num aspecto, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de menos de 100 biomarcadores diferentes. Num aspecto, o processo envolve a determinação do nível de ARNm de menos de 50 biomarcadores diferentes. Níveis aumentados de um ou mais ARNm correspondentes dos biomarcadores do quadro 1 que são hiper-expressos e/ou níveis diminuídos de um ou mais dos biomarcadores do quadro 1 que são sub-expressos, indicam que há uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Entende-se que nalguns aspectos desta modalidade, os biomarcadores analisados incluem mais do que os listados no quadro 1.

Nalguns aspectos, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 dos biomarcadores do quadro 1 numa amostra. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 2 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 3 ou

mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 4 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 5 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 6 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 7 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 8 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 9 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 10 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 11 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 12 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 13 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 14 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 15 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 20 dos marcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 2 a 20 dos marcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 3 a 20 dos marcadores listados no

quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 3 a 17 dos marcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 4 a 17 dos marcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 5 a 17 dos marcadores listados no quadro 1. Num aspecto específico, o processo envolve a determinação do nível de proteína de 10 a 17 dos marcadores listados no quadro 1. Num aspecto, o processo envolve a determinação do nível de proteína de menos de 500 biomarcadores diferentes. Num aspecto, o processo envolve a determinação do nível de proteína de menos de 250 biomarcadores diferentes. Num aspecto, o processo envolve a determinação do nível de proteína de menos de 100 biomarcadores diferentes. Num aspecto, o processo envolve a determinação do nível de proteína de menos de 50 biomarcadores diferentes. Níveis aumentados de uma ou mais das proteínas correspondentes dos biomarcadores do quadro 1 indicam que há uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio. Entende-se que nalguns aspectos desta modalidade, os biomarcadores analisados incluem mais do que os listados no quadro 1.

Num aspecto, a presente invenção tem por objecto um processo para a detecção de uma ou mais proteínas de biomarcadores no soro, no sangue e/ou no plasma. Num aspecto específico desta modalidade, o processo compreende a detecção do nível de P4HB.

Nalguns aspectos, o processo descrito envolve a determinação do nível de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40 ou 50 ou mais dos biomarcadores para além de P4HB ou mais dos que estão listados no quadro 1. Estes marcadores são

aqueles que se sabe que os níveis de expressão estão alterados em doentes que têm cancro do endométrio. Alternativamente, podem utilizar-se biomarcadores adicionais para o diagnóstico diferencial de outras doenças (por exemplo, endometriose, cancro do ovário e fibróides), para a classificação do tipo de cancro, informação de prognóstico e/ou para providenciar informação para seleccionar uma terapêutica. Num aspecto específico, os biomarcadores adicionais são analisados em amostras do fluido uterino.

Num aspecto específico da presente invenção, o biomarcador P4HB ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1 detectam-se numa matriz com diferentes sondas na matriz, que são oligonucleótidos com cerca de 5 a 200 bases de comprimento. Noutro aspecto específico, cada uma das diferentes sondas na matriz é um oligonucleótido que tem cerca de 15 a 200, 15 a 150, 15 a 100, 15 a 75, 15 a 60 ou 20 a 55 bases de comprimento. Num aspecto, a matriz tem sondas até 2 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto, a matriz tem sondas até 3 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto, a matriz tem sondas até 4 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto, a matriz tem sondas até 5 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto, a matriz tem sondas até 6 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto, a matriz tem sondas até 7 ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1. Num aspecto, a matriz tem sondas até menos de 1.000 genes diferentes. Num aspecto, a matriz tem sondas até menos de 500 genes diferentes. Num aspecto, a matriz tem sondas até a menos de 100 genes diferentes.

Nalguns aspectos, determina-se o número de cópias do biomarcador P4HB ou mais dos biomarcadores listados no Quadro 1. Noutro aspecto, determina-se o perfil do número de cópias

de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 ou 20 dos biomarcadores do quadro 1 (ou os loci correspondentes ao biomarcador) para a detecção do cancro do endométrio.

Num aspecto, providenciam-se iniciadores que podem hibridar com um ácido nucleico correspondente a um dos biomarcadores listados no quadro 1 e pode ser utilizado para amplificar um ácido nucleico ou um seu fragmento, que corresponde aos referidos biomarcadores, para o diagnóstico do cancro do endométrio, de acordo com os processos da presente invenção. Num aspecto mais específico, conseguem-se os iniciadores para amplificar um ou mais exões do biomarcador. Noutro aspecto, concebem-se os iniciadores para amplificar um fragmento de um ou mais exões do biomarcador. Num aspecto, os iniciadores são apropriados para análise por RCP-TI. Num aspecto, o processo da presente invenção envolve a utilização de iniciadores para amplificar um ácido nucleico correspondente a um biomarcador do quadro 1 e a detecção do produto resultante da amplificação com uma sonda para amplificação do produto. Noutro aspecto, o processo da invenção envolve a utilização de iniciadores para amplificar um ácido nucleico correspondente a um biomarcador do quadro 1 e a detecção do produto resultante da amplificação com um corante, que permite a quantificação do produto da amplificação.

Num aspecto, providenciam-se sondas para os biomarcadores do quadro 1 para a detecção de um ácido nucleico ou um seu fragmento correspondente ao biomarcador. As sondas podem ser utilizadas nos processos da presente invenção, por exemplo, para o diagnóstico do cancro do endométrio. Num aspecto específico, a sonda é para o ARNm ou um ácido nucleico do biomarcador e obtém-se do ARNm

correspondente ao biomarcador. Num aspecto específico, a sonda corresponde a dois exões contíguos do biomarcador do quadro 1 (ou fragmentos de dois ou mais exões contíguos). Num aspecto específico, a sonda corresponde a um exão do biomarcador ou de um seu fragmento. Num aspecto específico, a sonda corresponde a pelo menos uma porção da região promotora do biomarcador e pelo menos uma porção de 1 exão do biomarcador.

Num aspecto, utiliza-se um ensaio de RCP em multiplex para avaliar os níveis de 2 a 20 dos biomarcadores do quadro 1, para detectar a presença ou a ausência do cancro do endométrio. Num aspecto mais específico, avalia-se por RCP em multiplex o nível de 3 a 20 biomarcadores do quadro 1. Num aspecto mais específico, avalia-se por RCP em multiplex o nível de 4 a 20 biomarcadores do quadro 1. Num aspecto mais específico, avalia-se por RCP em multiplex o nível de 5 a 20 biomarcadores do quadro 1. Num aspecto mais específico, avalia-se por RCP em multiplex o nível de 6 a 20 biomarcadores do quadro 1. Num aspecto mais específico, avalia-se por RCP em multiplex o nível de 7 a 20 biomarcadores do quadro 1. Num aspecto mais específico, avalia-se por RCP em multiplex o nível de 8 a 20 ou mais biomarcadores do quadro 1. Num aspecto mais específico, avalia-se por RCP em multiplex o nível de 9 a 20 biomarcadores do quadro 1. Num aspecto mais específico, avalia-se por RCP em multiplex o nível de 10 a 20 ou mais biomarcadores do quadro 1. Num aspecto mais específico, avalia-se por RCP em multiplex o nível de 15 a 20 biomarcadores do quadro 1. Num aspecto mais específico, avalia-se por RCP em multiplex o nível de 20 biomarcadores do quadro 1.

RCP quantitativa. Nalguns aspectos, o processo baseia-se numa RCP quantitativa para determinar o nível de um ou mais biomarcadores do quadro 1. Num aspecto específico, o processo quantitativo de RCP é RCP-TI quantitativa. Os processos podem ser semi-quantitativos ou completamente quantitativos.

Os processos para a detecção dos biomarcadores descritos podem compreender RCP quantitativa comparativa ou RCP quantitativa em tempo real, ambas estimando a concentração do gene-alvo numa amostra por comparação com curvas-padrão construídas a partir de amplificações de diluições em série de ADN-padrão. A RCP quantitativa ou a RCP quantitativa em tempo real diferem substancialmente na forma como se geram as curvas-padrão. Na RCPQ comparativa adiciona-se um ADN de comparação interna, a uma concentração conhecida, tanto às amostras-padrão diluídas em série como às amostras desconhecidas (por exemplo, obtidas de uma doente). Após co-amplificação, calculam-se as proporções do elemento comparativo interno e dos produtos-alvo de RCP para ambas as diluições-padrão e amostras desconhecidas e constrói-se uma curva-padrão que constitui um gráfico com as proporções de elemento comparativo-produto-alvo de RCP, em função da concentração inicial do ADN-alvo das diluições-padrão. Considerando uma eficácia igual da amplificação do elemento de comparação e do ADN-alvo, a concentração deste último em amostras de doentes pode ser extrapolada a partir desta curva-padrão.

Na RCPQ em tempo real, mede-se a acumulação dos produtos de amplificação continuamente, tanto em diluições-padrão de ADN-alvo como em amostras contendo quantidades conhecidas de ADN-alvo. Constrói-se uma curva-padrão correlacionando a concentração da matriz inicial na amostra-padrão com o número de ciclos de RCP (C_t), necessário para produzir uma

concentração limiar específica do produto. Nas amostras de ensaio, a acumulação do produto-alvo de RCP é medida após os mesmos C_t, o que permite a interpolação da concentração alvo de ADN da curva-padrão. Embora a RCPQ em tempo real permite uma medição mais rápida e fácil do ADN-alvo durante análises de rotina, a RCPQ comparativa permanece uma alternativa importante para a quantificação-alvo em amostras ambientais. A co-amplificação de uma quantidade conhecida de ADN comparativo com o ADN-alvo, é uma via intuitiva para corrigir as variações de amostra para amostra da eficácia da amplificação, devido à presença de substratos inibidores e grandes quantidades de ADN inicial que estão obviamente ausentes nas diluições-padrão.

Outro tipo de RCPQ é a RCPQ aplicada quantitativamente. Muitas vezes designada por "RCP quantitativa relativa", este processo determina as concentrações relativas de ácidos nucleicos específicos. No contexto da presente invenção, faz-se a RCP-TI em espécies de ARNm isoladas de doentes. Para a determinação dessa concentração de espécies de ARNm específico, pode-se determinar se o gene que codifica as espécies do ARNm específico é expresso diferencialmente.

Num aspecto, a presente invenção tem por objecto um processo que compreende a detecção do nível de P4HB ou de mais dos biomarcadores do quadro 1, numa amostra de ensaio de células, de tecido ou de fluido de uma doente; e a comparação do nível dos biomarcadores na amostra com um nível esperado para uma amostra normal (ou valor de controlo).

Num aspecto, a presente invenção tem por objecto um processo que compreende a detecção do nível de P4HB ou mais dos biomarcadores listados no quadro 1, numa amostra que se suspeita de tumor de uma doente; e a comparação do nível dos

biomarcadores na amostra com um nível esperado para uma amostra normal não afectada (ou valor de controlo).

Num aspecto, a presente invenção tem por objecto um processo que compreende a detecção do nível de P4HB ou de mais dos biomarcadores do quadro 1, numa célula de uma amostra de uma doente e a comparação do nível dos biomarcadores na célula, com um nível esperado para uma célula normal não afectada (ou valor de controlo).

Num aspecto, a presente invenção tem por objecto um processo que compreende a detecção do nível de P4HB ou de mais dos biomarcadores do quadro 1, numa amostra de ensaio de um fluido de uma doente; e a comparação do nível dos biomarcadores na amostra com um nível esperado para uma amostra normal não afectada. Num aspecto, o fluido é fluido uterino obtido por aspiração. Num aspecto, o fluido é fluido uterino obtido por aspiração com "cornier pipelle". Num aspecto, o fluido é fluido uterino. Noutro aspecto, o fluido é uma descarga vaginal. Num aspecto, a presente invenção tem por objecto um processo que compreende a detecção do nível de P4HB ou de mais dos biomarcadores do quadro 1, numa amostra de ensaio de uma amostra de sangue ou de soro de uma doente; e a comparação do nível dos biomarcadores na amostra com um nível esperado para uma amostra normal não afectada.

Num aspecto, a presente invenção tem por objecto um processo que compreende a detecção do nível de P4HB ou de mais dos biomarcadores do quadro 1, numa amostra de ensaio de urina de uma doente; e a comparação do nível dos biomarcadores na urina com um nível esperado para um valor de controlo.

Num aspecto, a presente invenção tem por objecto um processo que compreende a detecção do nível de P4HB ou de mais dos biomarcadores do quadro 1, numa amostra de ensaio do útero de uma doente utilizando uma escova; e a comparação do nível dos biomarcadores na amostra com um nível esperado para uma amostra normal.

A presença de níveis aumentados de um ou mais dos biomarcadores do quadro 1, pode indicar cancro do endométrio ou um estado clínico pré-canceroso no tecido, por exemplo, hiperplasia do endométrio. Num aspecto, o processo envolve a identificação de uma doente que necessita da análise de P4HB ou de mais biomarcadores do quadro 1.

Noutro aspecto, a presente invenção tem por objecto processos para o diagnóstico ou a predição do cancro do endométrio. O processo deste aspecto pode compreender a detecção ou a medição tanto numa amostra de ensaio de células, de tecidos e/ou de fluido como numa amostra de controlo de células, de tecido ou de fluido que seja normal ou um valor de controlo normal, do nível de um ou mais transcriptos de ARNm correspondendo a P4HB ou mais dos biomarcadores do quadro 1. Se o nível de P4HB ou mais outros transcriptos é superior na amostra de ensaio ao da amostra de controlo, isto indica cancro do endométrio (e/ou um risco acrescido de ter cancro do endométrio) ou um estado clínico pré-cancerosa nas células de uma amostra de ensaio ou de tecido. Noutro aspecto, a amostra de controlo pode ser obtida de um indivíduo diferente ou pode ser um valor normalizado com base nos dados de base obtidos de uma população. Num aspecto, o processo envolve a identificação de uma doente com a necessidade da análise de P4HB ou de mais dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o paciente com a necessidade da análise de P4HB ou de mais dos biomarcadores do quadro 1, é

aquele que está em risco de ter cancro do endométrio, que se suspeita que tenha cancro do endométrio ou que esteja a ser rastreado para o efeito.

Ainda noutro aspecto, o processo compreende a detecção do número de cópias do ADN de P4HB ou de mais dos biomarcadores do quadro 1 (por exemplo, por célula), numa amostra de ensaio de células, de tecido ou de fluido; e a comparação do número de cópias do ADN detectadas (por exemplo, quantitativamente e/ou qualitativamente) na amostra com uma amostra de controlo ou um valor conhecido (ou um valor de controlo), determinando-se assim se o número de cópias dos biomarcadores está amplificado na amostra de ensaio. Num aspecto, o processo envolve a identificação de uma doente com a necessidade da análise de P4HB ou de mais dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, a doente com a necessidade da análise de P4HB ou de mais dos biomarcadores do quadro 1 é aquele que está em risco de ter cancro do endométrio, que se suspeita que tenha cancro do endométrio e/ou que está a submeter-se a um rastreio.

Ainda noutro aspecto, o processo compreende o contacto de uma amostra ensaio de células, de tecido ou de fluido com um anticorpo com uma proteína ou um seu fragmento correspondendo a P4HB ou de mais dos biomarcadores do quadro 1 e a detecção da amostra de ensaio, do nível dos biomarcadores, em que o nível aumentado dos biomarcadores, comparado com um valor de controlo, indica que a doente pode ter um estado clínico pré-canceroso ou canceroso. Noutro aspecto, o valor de controlo pode ser obtido de diferentes indivíduos diferentes ou pode ser um valor normalizado, com base nos dados de base obtidos a partir de uma população. Alternativamente, um dado nível de um biomarcador, representativo de uma população isenta de cancro do

endométrio, que tenha sido previamente estabelecido com base em medições em doentes normais, sem cancro do endométrio, pode ser utilizado como um valor de controlo. Um ponto dos dados de controlo a partir de uma base de dados de referência, com base nos dados obtidos a partir das amostras de controlo representativas de uma população isenta de cancro do endométrio, também pode ser utilizado como um valor de controlo. Num aspecto desta modalidade, o processo envolve a identificação de uma doente com a necessidade da análise de P4HB ou de mais dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, a doente com a necessidade da análise dos biomarcadores é aquela que está em risco de ter cancro do endométrio, que se suspeita que tenha cancro do endométrio e/ou que está a submeter-se a um rastreio.

Nalguns aspectos, o processo descrito envolve a comparação da expressão de um biomarcador descrito com um biomarcador endógeno. Por exemplo, o nível de expressão de P4HB ou de mais dos marcadores listados no quadro 1, é normalizado para o nível de expressão de um biomarcador endógeno. Assim, num aspecto específico, escolhe-se o biomarcador endógeno entre POLR2A, B2M, PFN1, HMBS, G6PD e PABPN1. A seguir, dão-se os números de referência de ENSMBL para estes biomarcadores endógenos.

Nome	Gene	Transcripto	Proteína
POLR2A	ENSG00000181222	ENST00000322644	ENSP00000314949
B2M	ENSG00000166710	ENST00000349264	ENSP00000340858
PFN1	ENSG00000108518	ENST00000225655	ENSP00000225655
HMBS	ENSG00000149397	ENST00000278715	ENSP00000278715
CGPD	ENSG00000160211	ENST00000393562	ENSP00000377192
PABPN1	ENSG00000100836	ENST00000216727	ENSP00000216727

Reagentes de diagnóstico e de prognóstico

Descrevem-se aqui reagentes para a detecção dos biomarcadores da presente invenção (por exemplo, os do quadro 1). Os reagentes são úteis para a detecção dos níveis de proteínas e de ácidos nucleicos dos biomarcadores do quadro 1, para a detecção e/ou diagnóstico do cancro do endométrio. Os reagentes que se mencionam a seguir podem ser utilizados para a detecção de combinações dos biomarcadores para diagnosticar cancro do endométrio. Exemplos específicos de ácidos nucleicos, sondas, iniciadores, etc., relacionados com cada um dos biomarcadores individuais são dados nos exemplos.

Providencia-se um ácido nucleico de ACAA1 para a detecção do cancro do endométrio. Providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de ACAA1 para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico ACAA1 para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de ACAA1 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de ACAA1 para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de ACAA1 para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de AP1M2 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de AP1M2 para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que

pode hibridar com um ácido nucleico de AP1M2 para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de AP1M2 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de AP1M2 para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de AP1M2 para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de CGN para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de CGN para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de CGN para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de CGN para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de CGN para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de CGN para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de DDR1 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de DDR1 para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de DDR1 para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de DDR1 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de DDR1 para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de DDR1 para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de EPS8L2 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de EPS8L2 para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de EPS8L2 para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de EPS8L2 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de EPS8L2 para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de EPS8L2 para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de FASTKD1 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de FASTKD1 para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de FASTKD1 para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de FASTKD1 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de FASTKD1 para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de FASTKD1 para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de GMIP, para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de GMIP para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de GMIP para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de GMIP para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de GMIP para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de GMIP para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de IKBKE para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de IKBKE para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de IKBKE para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de

IKBKE para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de IKBKE para gerar um anticorpo. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de IKBKE para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de P2RX4 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de P2RX4 para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de P2RX4 para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de P2RX4 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de P2RX4 para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de P2RX4 para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Descreve-se um ácido nucleico de P4HB para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, descrevem-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de P4HB para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, descreve-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de P4HB para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, descreve-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de P4HB para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado,

descreve-se um polipéptido de P4HB para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, descreve-se um polipéptido de P4HB para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de PHKG2 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de PHKG2 para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de PHKG2 para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de PHKG2 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de PHKG2 para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de PHKG22 para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de PPFIBP2 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de PPFIBP2 para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de PPFIBP2 para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de PPFIBP2 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de PPFIBP2 para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado,

providencia-se um polipéptido de PPFIBP2 para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de PPP1R16A para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de PPP1R16A para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de PPP1R16A para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de PPP1R16A para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de PPP1R16A para gerar um anticorpo Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de PPP1R16A para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de RASSF7 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de RASSF7 para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de RASSF7 para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de RASSF77 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de RASSF7 para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de RASSF7 para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de RNF183 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de RNF183 para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de RNF183 para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de RNF183 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de RNF183 para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de RNF183 para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Numa modalidade, providencia-se um ácido nucleico de SIRT6 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de SIRT6 para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de SIRT6 para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de SIRT6 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de SIRT6 para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de SIRT6 para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de TJP3 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de TJP3 para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de TJP3 para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de TJP3 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de TJP3 para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de TJP3 para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de EFEMP2 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de EFEMP2 para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de EFEMP2 para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de EFEMP2 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de EFEMP2 para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de EFEMP2 para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Numa modalidade, providencia-se um ácido nucleico de SOCS2 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto

relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de SOCS2 para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de SOCS2 para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de SOCS2 para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de SOCS2 para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de SOCS2 para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Providencia-se um ácido nucleico de DCN para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providenciam-se iniciadores para a amplificação de um ácido nucleico de DCN para a detecção do cancro do endométrio. Num outro aspecto relacionado, providencia-se uma sonda que pode hibridar com um ácido nucleico de DCN para a detecção do cancro do endométrio.

Num outro aspecto relacionado, providencia-se um anticorpo, que se liga imunologicamente a uma proteína de DCN para a detecção do cancro do endométrio. Num aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de DCN para gerar um anticorpo. Ainda noutro aspecto relacionado, providencia-se um polipéptido de DCN para gerar uma resposta imunitária contra o marcador.

Estojos

Descrevem-se estojos para a detecção de P4HB ou outros biomarcadores do quadro 1. O estojo é útil para a detecção e/ou do diagnóstico de um cancro ginecológico. Num aspecto e

numa modalidade, o estojo é útil para a detecção e/ou o diagnóstico do cancro do endométrio. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de CGN. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de CGN. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de AP1M2. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de AP1M2. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de EPS8L2. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de EPS8L2. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de IKBKE. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de IKBKE. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de PPP1R16A. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de PPP1R16A. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de RASSF7. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de RASSF7. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de TJP3. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de TJP3. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de P2RX4. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de P2RX4. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de RNF183. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de RNF183. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de GMIP. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de GMIP. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de PHKG2. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de PHKG2. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de P4HB. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de P4HB. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de PPFIBP2. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de PPFIBP2. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de FASTKD1. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de FASTKD1. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de DDR1. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de DDR1. Num aspecto, o

estojo contém reagentes para a detecção de SIRT6. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de SIRT6. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de ACAA1. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de ACAA1. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de DCN. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de DCN. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de SOCS2. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de SOCS2. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de EFEMP2. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de EFEMP2.

Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de 2 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de 2 a 20 biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de 3 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de 3 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de 4 a 20 biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de 4 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de 5 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de 5 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de 6 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de 6 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de 7 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de 7 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de 8 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de 8 a 20 dos

biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de 9 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de 9 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de 10 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de 10 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém meios para a detecção de 15 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a avaliação por RCP-TI de 1 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém meios para a avaliação por RCP-TI de 1 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a avaliação por micro-matrizes de 1 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém meios para a avaliação por micro-matrizes de 1 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a avaliação com base num anticorpo de 1 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém meios para a avaliação com base num anticorpo de 1 a 20 dos biomarcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de biomarcadores diferentes para além de um ou mais dos listados no quadro 1. Num aspecto, o estojo contém reagentes para a detecção de biomarcadores diferentes para além de 1 a 20 dos listados no quadro 1. Num aspecto, o estojo contém reagentes para RCP em multiplex de 2 a 20 marcadores do quadro 1. Num aspecto, o estojo contém meios para RCP em multiplex de 2 a 20 marcadores do quadro 1.

Nalguns aspectos, o estojo tem um dispositivo para a obtenção de uma amostra para análise. Num aspecto, o dispositivo é um "pipelle". Noutro aspecto, o dispositivo está descrito na patente norte-americana nº. 7 207 951, publicada em 24 de Abril de 2007.

Noutro aspecto, o dispositivo é um dispositivo de curetagem. Noutro aspecto, o dispositivo é uma escova. Um exemplo de um dispositivo em escova é uma escova tao (*para fazer biópsias do endométrico*).

Nalguns aspectos, o estojo contém um agente para estabilizar as amostras obtidas de uma doente. Por exemplo, num aspecto específico, o agente é um tampão para estabilizar a amostra obtida de uma doente, que contém uma solução que conserva o ARN. Noutro aspecto, o agente é útil para estabilizar amostras de sangue ou de soro.

Anticorpos de diagnóstico para os biomarcadores do quadro 1

Os anticorpos de diagnóstico para um ou mais dos biomarcadores do quadro 1 (também referidos como uma proteína-alvo) para utilizações de diagnóstico, podem ser obtidos por várias formas. Além disso, os anticorpos contra alguns dos biomarcadores do quadro 1 estão disponíveis comercialmente ou estão descritos na literatura. Estes anticorpos conhecidos podem ser utilizados nos processos da presente invenção e/ou com base para a engenharia de novos anticorpos. Podem utilizar-se técnicas de exibição de fagos para gerar anticorpos contra um ou mais dos biomarcadores do quadro 1. Podem utilizar-se as tecnologias-padrão do hibridoma para gerar anticorpos contra um ou mais dos biomarcadores do quadro 1. Os anticorpos contra alguns dos biomarcadores do quadro 1 são conhecidos na técnica, ver os exemplos. Nalguns aspectos, o anticorpo contra um ou mais dos biomarcadores do quadro 1 deriva de uma fonte animal (por exemplo, murganho, rato ou coelho).

Anticorpos policlonais

Os anticorpos da proteína-alvo podem compreender anticorpos policlonais. Os processos para a preparação de anticorpos policlonais são conhecidos dos técnicos na matéria. Os anticorpos policlonais podem ser produzidos num mamífero, por exemplo, por meio de uma ou mais injecções de um agente de imunização e, se desejado, um adjuvante. Normalmente, o agente de imunização e/ou o adjuvante serão injectados num mamífero por meio de várias injecções subcutâneas ou intraperitoniais. O agente de imunização pode incluir o polipéptido da proteína-alvo (ou um seu fragmento) ou uma sua proteína de fusão. Pode ser útil para conjugar o agente de imunização com uma proteína conhecida, para ser imunogénico num mamífero que estiver a ser imunizado. Exemplos dessas proteínas imunogénicas incluem, mas não se limitam a hemocianina da lapa americana, albumina de soro, tiroglobulina de bovino e inibidor de tripsina de soja. Exemplos de adjuvantes que podem ser utilizados incluem adjuvante completo de Freund e adjuvante M PL-TDM (lípido A de monofosforilo, dicorinomicolato de tre-halose sintético). O protocolo de imunização pode ser seleccionado por um especialista na técnica sem experimentação desnecessária.

Anticorpos monoclonais

Os anticorpos da proteína-alvo podem, alternativamente, ser anticorpos monoclonais. Os anticorpos monoclonais podem ser preparados utilizando processos de hibridoma, tais como os descritos por Kohler e Milstein (1975) Nature 256: 495. Num processo de hibridoma, normalmente imuniza-se um murganho, um hamster ou outro animal hospedeiro apropriado com um agente de imunização para provocar os linfócitos a produzir ou serem capazes de produzir anticorpos que se irão ligar especificamente ao agente de imunização.

Alternativamente, os linfócitos podem ser imunizados *in vitro*.

O agente de imunização irá normalmente incluir o polipéptido da proteína-alvo (ou um seu fragmento) ou uma sua proteína de fusão. Geralmente, utilizam-se quer linfócitos de sangue periférico ("LSP") se se desejar células de origem humana ou células de baço ou células de nódulo linfático, são utilizadas se se desejar fontes de mamíferos não-humanos. Os linfócitos fundem-se então com uma linha de células imortalizada utilizando um agente de fusão apropriado, tal como polietileno-glicol, para formar uma célula de hibridoma (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986) pp. 59-103). As linhas de células imortalizadas são normalmente células de mamíferos transformadas, particularmente, células de mieloma de roedores, de bovinos, e de origem humana. Normalmente utilizam-se células de linhas de mieloma de rato ou de murganho. As células de hibridoma podem ser postas em cultura num meio de cultura apropriado que contém, preferencialmente, uma ou mais substâncias que inibem o crescimento ou a sobrevivência das células imortalizadas, não-fundidas. Por exemplo, se as células parentais tiverem falta da enzima hipoxantina-guanina-fosforilbosil-transferase (HGPRT ou HPRT), o meio de cultura para os hibridomas normalmente irá incluir hipoxantina, aminopterina e timidina ("meio HAT"), substâncias essas que previnem o crescimento de células deficientes em HGPRT.

As linhas de células imortalizadas preferidas são aquelas que se fundem com eficácia, suportam a expressão em níveis elevados, estáveis, de anticorpo por meio de células seleccionadas que produzem anticorpos e são sensíveis a um meio, tal como um meio HAT. As linhas de células

imortalizadas mais preferidas são as linhas de mieloma de murino, que podem ser obtidas, por exemplo, Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, Calif. e na American Type Culture Collection, Manassas, Va. Já foram descritas linhas de células de mieloma humano e linha de células de heteromieloma murganho-humano para a produção de anticorpos monoclonais humanos (Kozbor (1984) J. Immunol. 133: 3001; Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, Marcel Dekker, Inc., Nova Iorque, (1987) p. 51-63).

O meio de cultura no qual as células de hibridoma estão em cultura, podem então ser ensaiado quanto à presença de anticorpos monoclonais dirigidos contra a proteína-alvo. Preferencialmente, a especificidade de ligação dos anticorpos monoclonais produzidos pelas células de hibridoma é determina por imuno-precipitação ou por um ensaio de ligação *in vitro*, tal como um radio-imuno-ensaio (RIA) ou um ensaio de imuno-absorvência ligado a enzimas (ELISA). Essas técnicas e ensaios são conhecidos na técnica. A afinidade de ligação do anticorpo monoclonal pode ser determinada, por exemplo, por análise de Scatchard de Munson e Pollard (1980) Anal. Biochem. 107: 220.

Depois das desejadas células de hibridoma estarem identificadas, os clones podem ser subclonados limitando os procedimentos de diluição e fazendo aparecer os processos-padrão [Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986) p. 59-103]. Os meios de cultura apropriados para este fim incluem, por exemplo, o meio de Eagl modificado por Dulbecco e o meio RPMI-1640. Alternativamente, as células de hibridoma podem crescer *in vivo* como ascites num mamífero.

Os anticorpos monoclonais segregados pelos clones podem ser isolados ou purificados por meio de cultura ou do fluido das ascites por procedimentos convencionais de purificação de imunoglobulinas, tais como, por exemplo, proteína A-sefarose, cromatografia em hidroxilapatite, electroforese em gel, diálise ou cromatografia de afinidade.

Os anticorpos monoclonais também podem ser produzidos por processos de ADN recombinante, tais como os descritos na patente norte-americana nº. 4 816 567. O ADN que codifica os anticorpos monoclonais pode ser facilmente isolado e sequenciado utilizando procedimentos convencionais (por exemplo, utilizando sondas de oligonucleótidos que são capazes de se ligar especificamente aos genes codificando as cadeias leves e pesadas de anticorpo de murino). As células de hibridoma servem como uma fonte preferida desse ADN. Uma vez isolado, o ADN pode ser colocado em vectores de expressão, que são então transfectados nas células hospedeiras, tais como células COS de símios, células de ovário de hamster chinês (OHC) ou células de mieloma que de outra forma não produzem a proteína da imunoglobulina, para se obter a síntese de anticorpos monoclonais nas células hospedeiras recombinantes. O ADN também pode ser modificado, por exemplo, substituindo a sequência de codificação para domínios constantes humanos de cadeia pesada e leve em vez das sequências homólogas de murino [patente norte-americana nº. 4 816 567; Morrison *et al*., supra] ou por uma junção covalente com a sequência que codifica imunoglobulina toda ou em parte da sequência para um polipéptido que não pertence à imunoglobulina. Esse polipéptido que não pertence à imunoglobulina pode ser substituído por domínios contantes de um anticorpo ou poe ser substituído por domínios variáveis do sítio de combinação com o antigénio do anticorpo, para criar um anticorpo bivalente quimérico.

Os anticorpos podem ser anticorpos monovalentes. Os processos para a preparação de anticorpos monovalentes são bem conhecidos na técnica. Por exemplo, um processo envolve a expressão recombinante da cadeia leve de imunoglobulina e da cadeia pesada modificada. A cadeia pesada está normalmente truncada em qualquer ponto da região Fc, de modo a evitar que a cadeia pesada reticule. Alternativamente, os resíduos relevantes de cisteína estão substituídos por outros resíduos de aminoácidos ou são eliminados, de modo a evitar a reticulação.

Os processos *in vitro* também são apropriados para a preparação de anticorpos monovalentes. A digestão de anticorpos para produzir os seus fragmentos, particularmente os fragmentos Fab, pode ser feita utilizando técnicas de rotina conhecidas na técnica.

Exibição de fagos

Os anticorpos dos biomarcadores da presente invenção também podem ser preparados utilizando bibliotecas combinatórias para rastrear clones de anticorpos sintéticos com a actividade ou as actividades desejadas. Em princípio, os clones de anticorpos sintéticos seleccionam-se por bibliotecas de rastreio de fagos, contendo fagos que exibem vários fragmentos da região variável do anticorpo (Fv) fundido com a proteína do revestimento dos fagos. Essas bibliotecas de fagos são extraídas por cromatografia de afinidade em função do antigénio desejado. Os clones que expressam fragmentos de Fv capazes de se ligarem ao antigénio desejado são absorvidos ao antigénio e assim separados dos clones não-ligados na biblioteca. Os clones de ligação são então eluídos do antigénio e podem ainda ser enriquecidos por

ciclos adicionais de absorção/eluição do antigénio. Os anticorpos dos biomarcadores da presente invenção podem ser obtidos por concepção do procedimento de rastreio adequado do antigénio para seleccionar o clone fago de interesse seguido da construção de um clone de anticorpo de comprimento completo utilizando as sequências Fv do clone do fago de interesse e as sequências da região constante apropriada (Fc), descritas em Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, Quinta Edição, NIH Publication 91-3242, Bethesda MD (1991), vol. 1-3.

Conjugados de anticorpos

Os anticorpos descritos (e os seus fragmentos) podem ser conjugados com moléculas para fins de diagnóstico. Por exemplo, um anticorpo do biomarcador do quadro 1, pode ser conjugado com um marcador detectável (por exemplo, para fins de imagiologia) para o diagnóstico ou a detecção do cancro do endométrio. Os marcadores detectáveis apropriados incluem, mas não se limitam a radioisótopos, nanopartículas, compostos fluorescentes, compostos bioluminescentes, compostos quimio-luminescentes, um agente quelante de metais ou uma enzima. As técnicas para a conjugação de agentes de diagnóstico com anticorpos são bem conhecidas (Holmes et al. (2001) Curr Protoc Cytom. May; capítulo 4: unidade 4.2; Kumar et al (2008) ACS Nano. Mar; 2(3): 449-56; Rosenthal et al. (2006) Laryngoscope Sep; 116(9): 1636-41). Existem comercialmente disponíveis estojos para agentes de conjugação com anticorpos de diagnóstico.

Dados e informação

Num aspecto, descrevem-se processos para a comparação e a compilação de dados em que os dados são armazenados em formatos electrónicos ou em papel. Pode-se seleccionar um

formato electrónico a partir de um grupo que consiste em correio electrónico, discos, discos compactos (CD), discos digitais versáteis (DVD), cartões de memória, chips de memória, ROM ou RAM, disco óptico magnético, cassete, vídeo, videoclip, microfilme, internet, rede partilhada, servidor partilhado e similares; em que os dados são exibidos, transmitidos ou analisados por via de transmissão electrónica, exibição de vídeos, telecomunicações ou utilizando qualquer um dos formatos de armazenagem anteriores; em que os dados são comparados e compilados num sítio de amostragem das amostras ou numa localização para a qual os dados foram transportados, seguindo um processo, tal como descrito antes. Os dados são a informação respeitante aos resultados das análises dos biomarcadores do quadro 1.

Os biomarcadores, reagentes, alvos, ensaios, testes, inquéritos e metodologias aqui descritos podem ser utilizados numa variedade de contextos, incluindo descoberta de diagnósticos, desenvolvimento de diagnósticos, monitorização da segurança e eficácia, estudos comparativos, marketing e similares. A informação fornecida pela presente invenção pode ser comunicada a reguladores, a médicos e outros elementos que providenciam cuidados de saúde, fabricantes, proprietários, investidores, doentes e/ou ao público em geral. Esta informação e informação similar podem ser utilizadas em investigação exploratória, em casos pré-clínicos e clínicos, marcação, produção, publicidade e vendas, por exemplo.

Definições

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de ACAA1" refere-se a "um ácido nucleico de ACAA1" ou uma "proteína de ACAA1" que pode ser detectada especificamente. Um ácido

nucleico de ACAA1 pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano ACAA1 ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de ACAA1 pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de ACAA1. Uma proteína de ACAA1 refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de ACAA1. Exemplos de biomarcadores de ACAA1 são dados nos exemplos, assim como alguns reagentes, úteis para a detecção dos biomarcadores de ACAA1, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de AP1M2" refere-se a "um ácido nucleico de AP1M2" ou uma "proteína de AP1M2" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de AP1M2 pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano AP1M2 ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de AP1M2 pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de AP1M2. Uma proteína de AP1M2 refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de AP1M2. Exemplos de biomarcadores de AP1M2 são dados nos exemplos, assim como alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de ACAA1, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de CGN" refere-se a "um ácido nucleico de CGN" ou uma "proteína de CGN" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de CGN pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano CGN ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de CGN pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de CGN. Uma proteína de CGN refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que

expressa para o gene de CGN. Exemplos de biomarcadores de CGN são dados nos exemplos, assim como, alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de CGN, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de DDR1" refere-se a "um ácido nucleico de DDR1" ou uma "proteína de DDR1" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de DDR1 pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano DDR1 ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de DDR1 pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de DDR1. Uma proteína de DDR1 refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de DDR1. Exemplos de biomarcadores de DDR1 são dados nos exemplos, assim como, alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de DDR1, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de EPS8L2" refere-se a "um ácido nucleico de EPS8L2" ou uma "proteína de EPS8L2" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de EPS8L2 pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano EPS8L2 ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de EPS8L2 pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de EPS8L2. Uma proteína de EPS8L2 refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de EPS8L2. Exemplos de biomarcadores de EPS8L2 são dados nos exemplos, assim como, alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de EPS8L2, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de FASTKD1" refere-se a "um ácido nucleico de FASTKD1" ou uma "proteína de FASTKD1" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de FASTKD1 pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano FASTKD1 ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de FASTKD1 pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de FASTKD1. Uma proteína de FASTKD1 refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de FASTKD1. Exemplos de biomarcadores de FASTKD1 são dados nos exemplos, assim como, alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de FASTKD1, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de GMIP" refere-se a "um ácido nucleico de GMIP" ou uma "proteína de GMIP" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de GMIP pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano GMIP ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de GMIP pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de GMIP. Uma proteína de GMIP refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de GMIP. Exemplos de biomarcadores de GMIP são dados nos exemplos, assim como alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de GMIP, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de IKBKE" refere-se a "um ácido nucleico de IKBKE" ou uma "proteína de IKBKE" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de IKBKE pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano

IKBKE ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de IKBKE pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de IKBKE. Uma proteína de IKBKE refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de IKBKE. Exemplos de biomarcadores de IKBKE são dados nos exemplos, assim como alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de IKBKE, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de P2RX4" refere-se a "um ácido nucleico de P2RX4" ou uma "proteína de P2RX4" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de P2RX4 pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano P2RX4 ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de P2RX4 pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de P2RX4. Uma proteína de P2RX4 refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de P2RX4. Exemplos de biomarcadores de P2RX4 são dados nos exemplos, assim como alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de P2RX4, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de P4HB" refere-se a "um ácido nucleico de P4HB" ou uma "proteína de P4HB" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de P4HB pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano P4HB ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de P4HB pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de P4HB. Uma proteína de P4HB refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de P4HB. Exemplos de biomarcadores de P4HB são dados nos exemplos, assim como alguns reagentes,

úteis para a detecção dos biomarcadores de P4HB, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de PHKG2" refere-se a "um ácido nucleico de PHKG2" ou uma "proteína de PHKG2" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de PHKG2 pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano PHKG2 ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de PHKG2 pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de PHKG2. Uma proteína de PHKG2 refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de PHKG2. Exemplos de biomarcadores de PHKG2 são dados nos exemplos, assim como, alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de PHKG2, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de PPFIBP2" refere-se a "um ácido nucleico de PPFIBP2" ou uma "proteína de PPFIBP2" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de PPFIBP2 pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano PPFIBP2 ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de PPFIBP2 pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de PPFIBP2. Uma proteína de PPFIBP2 refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de PPFIBP2. Exemplos de biomarcadores de PPFIBP2 são dados nos exemplos, assim como alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de PPFIBP2, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de PPP1R16A" refere-se a "um ácido nucleico de PPP1R16A" ou uma "proteína

de PPP1R16A" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de PPP1R16A pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano PPP1R16A ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de PPP1R16A pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de PPP1R16A. Uma proteína de PPP1R16A refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de PPP1R16A. Exemplos de biomarcadores de PPP1R16A são dados nos exemplos, assim como alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de PPP1R16A, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de TJP3" refere-se a "um ácido nucleico de TJP3" ou uma "proteína de TJP3" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de TJP3 pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano TJP3 ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de TJP3 pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de TJP3. Uma proteína de TJP3 refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de TJP3. Exemplos de biomarcadores de TJP3 são dados nos exemplos, assim como alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de TJP3, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de RASSF7" refere-se a "um ácido nucleico de RASSF7" ou uma "proteína de RASSF7" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de RASSF7 pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano RASSF7 ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de RASSF7 pode ser um ADNc ou um seu fragmento,

correspondendo a uma molécula de ARNm de RASSF7. Uma proteína de RASSF7 refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de RASSF7. Exemplos de biomarcadores de RASSF7 são dados nos exemplos, assim como alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de RASSF7, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de RNF183" refere-se a "um ácido nucleico de RNF183" ou uma "proteína de RNF183" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de RNF183 pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano RNF183 ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de RNF183 pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de RNF183. Uma proteína de RNF183 refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de RNF183. Exemplos de biomarcadores de RNF183 são dados nos exemplos, assim como alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de RNF183, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de SIRT6" refere-se a "um ácido nucleico de SIRT6" ou uma "proteína de SIRT6" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de SIRT6 pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano SIRT6 ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de SIRT6 pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de SIRT6. Uma proteína de SIRT6 refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de SIRT6. Exemplos de biomarcadores de SIRT6 são dados nos exemplos, assim como alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de SIRT6, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de DCN" refere-se a "um ácido nucleico de DCN" ou uma "proteína de DCN" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de DCN pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano DCN ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de DCN pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de DCN. Uma proteína de DCN refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de DCN. Exemplos de biomarcadores de DCN são dados nos exemplos, assim como alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de DCN, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de SOCS2" refere-se a "um ácido nucleico de SOCS2" ou uma "proteína de SOCS2" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de SOCS2 pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano SOCS2 ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de SOCS2 pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de SOCS2. Uma proteína de SOCS2 refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de SOCS2. Exemplos de biomarcadores de SOCS2 são dados nos exemplos, assim como alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de SOCS2, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, um "biomarcador de EFEMP2" refere-se a "um ácido nucleico de EFEMP2" ou uma "proteína de EFEMP2" que pode ser detectada especificamente. Um ácido nucleico de EFEMP2 pode ser uma molécula de ARN, uma molécula de ADN ou outro ácido nucleico que corresponde ao gene humano

EFEMP2 ou a um seu fragmento. Por exemplo, um ácido nucleico de EFEMP2 pode ser um ADNc ou um seu fragmento, correspondendo a uma molécula de ARNm de EFEMP2. Uma proteína de EFEMP2 refere-se a uma proteína (ou um seu fragmento) que codifica ou que expressa para o gene de EFEMP2. Exemplos de biomarcadores de EFEMP2 são dados nos exemplos, assim como alguns reagentes úteis para a detecção dos biomarcadores de EFEMP2, dos ácidos nucleicos e das proteínas.

Tal como se utiliza aqui, o termo "sensibilidade" refere-se à proporção de indivíduos referenciados, com testes positivos (doentes), que foram reconhecidos com teste positivo com o ensaio de rastreio.

Tal como se utiliza aqui, o termo "especificidade" refere-se à proporção de indivíduos referenciados, com testes negativos (saudáveis), que foram reconhecidos com teste negativo com o ensaio de rastreio.

Tal como se utiliza aqui, a expressão "fase secretória" refere-se a uma fase do ciclo menstrual, que se distingue das outras fases do ciclo menstrual utilizando processos normalizados na técnica, por exemplo, o exame patológico de tecido obtido do endométrio ou do útero. A fase secretória está associada com hemorragia (menstruação).

Tal como se utiliza aqui, o termo "COR" ou "características operacionais do receptor" refere-se a um gráfico de sensibilidade vs. (1-especificidade) ou, em outras palavras, a um gráfico da taxa de positivo verdadeiro versus a fracção de positivos falsos. A área sob COR ou a curva ASCOR pode variar de 0 a 1. Uma área sob a curva de COR de 1 é um ensaio perfeito ou a separação de grupos, enquanto uma área sob a COR de 0,5 indica que o classificador é

praticamente incapaz de separar os grupos e, por isso, não é útil.

Um "cancro" num animal refere-se à presença de células que possuem características típicas de células que causam cancro, por exemplo, proliferação descontrolada, perda de funções especializadas, imortalidade, potencial metastásico significativo, aumento significativo da actividade anti-apoptótica, taxa de crescimento rápido e taxa de proliferação rápida e algumas características morfológicas e marcadores celulares.

A expressão "detecção de um cancro" ou "diagnóstico de um cancro" refere-se à determinação da presença ou da ausência de um cancro ou de um estado clínico pré-canceroso num animal. A "detecção de um cancro" também se pode referir à obtenção de evidências respeitantes à probabilidade da presença de células pré-cancerosas ou cancerosas num animal ou a avaliação da pré-disposição de um doente para o desenvolvimento de um cancro. A detecção de um cancro pode ser feita utilizando os processos da presente invenção individualmente, em combinação com outros processos ou à luz de outra informação respeitante ao estado de saúde do animal.

Um "tumor," tal como se utiliza aqui, refere-se a todo o crescimento e proliferação de células neoplásicas, quer sejam malignas ou benignas e a todas as células e tecidos pré-cancerosos e cancerosos.

O termo "pré-canceroso" refere-se a células ou tecidos que têm características relacionadas com alterações que podem levar a estados de malignidade ou a cancros.

Em geral, um "gene" é uma região num genoma que é capaz de ser transcrita num ARN que ou tem uma função reguladora, uma função catalítica e/ou codifica uma proteína. Um gene eucariótico normalmente tem intrões e exões, que se podem organizar para produzir variantes diferentes de excisão/união de ARN que codificam versões alternativas de uma proteína madura. Um técnico na matéria saberá que a presente invenção engloba todos os transcriptos de codificação que podem ser encontrados, incluindo variantes de união/excisão, variantes alélicas e transcriptos que podem ocorrer por causa de sítios promotores alternativos ou sítios de poliadenilação alternativos dos biomarcadores listados no quadro 1. Um gene de "comprimento completo" ou o seu ARN englobam quaisquer variantes de união/excisão, variantes alélicas, outros transcriptos alternativos de ocorrência natural, variantes de união/excisão geradas por tecnologias recombinantes que comportam a mesma função que as variantes de ocorrência natural e as moléculas de ARN resultantes. Um "fragmento" de um gene, incluindo um oncogene, pode ser qualquer porção de gene que possa ou não representar um domínio funcional, por exemplo, um domínio catalítico, um domínio de ligação do ADN, etc. Um fragmento pode incluir, preferencialmente, sequências de nucleótidos que codificam para pelo menos 25 aminoácidos contíguos e, preferencialmente, pelo menos cerca de 30, 40, 50, 60, 65, 70, 75 ou mais aminoácidos contíguos ou qualquer número inteiro próximo destes ou entre eles. Nalguns aspectos, um especialista nesta técnica reconhece que o termo gene se utiliza intermutavelmente com o termo "locus", que se refere de uma forma mais genérica a uma região do ADN genómico, independentemente do facto de codificar para ARN, proteína ou um elemento regulador.

Um "transcripto de genes expresso diferencialmente", tal como se utiliza aqui, refere-se a um gene, transcripto, que

se encontra a um nível diferente em tipos de células ou tecidos diferentes de um organismo que tem um tumor ou um cancro, em comparação com o nível ou o estado do transcrito de gene encontrado nas células do mesmo tecido no organismo saudável ou nas células do mesmo tecido no mesmo organismo. Pode encontrar-se várias cópias de transcriptos de genes num organismo que tenha um tumor ou cancro, enquanto se encontram poucas cópias do esmo transcripto de gene num organismo saudável ou em células saudáveis do mesmo tecido no mesmo organismo ou vice-versa, para genes sub-expressos. Em geral, os transcriptos expressos diferencialmente são aqueles que, quando medidos numa amostra afectada ou numa amostra de uma doente afectada, têm um nível detectável diferente de expressão quando comparado com um valor de controlo, que é representativo de uma amostra não afectada ou uma amostra de uma doente não afectada. Exemplos de expressão diferenciada incluem uma alteração de 10 % ou mais, 20 % ou mais, 30 % ou mais, 40 % ou mais ou 50 % ou mais em pacientes afectadas em comparação com não afectadas.

Tal como se utiliza aqui, o termo "polipéptido" significa uma sequência de aminoácidos ligados por ligações de péptido. A sequência de aminoácidos do polipéptido pode ser determinada pela sequência de bases de ADN, que codifica os aminoácidos da cadeia de polipéptido, Os polipéptidos aqui descritos incluem, mas não se limitam a proteínas completas, fragmentos de proteínas completas, epitopos de proteínas, etc. Tal como se utiliza aqui, os termos polipéptido, péptido e proteína refere-se à molécula que tem dois ou mais resíduos de aminoácidos (naturais ou não-naturais) ligados por uma ou mais ligações de péptidos.

Um "gene expresso de forma diferenciada", pode ser um alvo, um identificar ou gene de uma determinada via. Por

exemplo, um "um gene identificador", tal como se utiliza aqui, refere-se a um gene expresso de forma diferenciada cujo padrão de expressão pode ser utilizado como um marcador de prognóstico ou de diagnóstico para a avaliação de tumores e cancros ou que pode ser utilizado para identificar compostos úteis para o tratamento de tumores e cancros, por exemplo, cancro do endométrio. Os genes identificadores podem ser um ou mais genes (ou os correspondentes biomarcadores, por exemplo, proteínas) correspondentes aos biomarcadores do quadro 1.

Um "padrão de identificação", tal como se utiliza aqui, refere-se a um padrão gerado quando o padrão de expressão de uma série (que pode variar de dois até todos os genes identificadores que existem para um dado estado) de genes identificadores, é determinado. Um padrão de identificação também pode ser referido como um "perfil". Um padrão de identificação ou um perfil de expressão com de 1 a 20 dos biomarcadores do quadro 1, pode ser utilizado nos mesmos processos de diagnóstico, prognóstico e nos processos descritos.

"Gens de uma determinada via", tal como se utiliza aqui, são os genes que codificam proteínas ou polipéptidos que interagem com outros produtos de genes envolvidos em tumores e cancros. Os genes de uma determinada via também podem exibir características de genes-alvo e/ou genes identificadores.

Um nível de expressão de ARN "detectável", tal como se utiliza aqui, significa um nível que é detectável por técnicas normalizadas, normalmente conhecidas na técnica ou aquelas que se tornarão normalizadas algures no futuro e incluem, por exemplo, exibição de forma diferenciada, reacção

em cadeia de polimerase (RCP), acoplada a transcriptase inversa (TI), Northern Blot e/ou análises de protecção de RNase.

As moléculas de ácidos nucleicos, tal como definidas aqui, por exemplo, as que correspondem a P4HB ou mais biomarcadores do quadro I e os seus subsequentes/alternativos transcriptos, podem ser inseridos num vector, tal como se descreve a seguir, que irá facilitar a expressão da inserção. As moléculas de ácidos nucleicos e os polipéptidos que elas codificam, podem ser utilizadas directamente como agentes de diagnóstico ou podem ser utilizadas (directamente no caso do polipéptido ou indirectamente no caso de uma molécula de ácido nucleico) para gerar anticorpos que, por sua vez, são clinicamente úteis como agentes de diagnóstico. De acordo com isto, os vectores que contêm os ácidos nucleicos, tal como aqui definidos, as células transfectadas com esses vectores, os polipéptidos expressos e os anticorpos gerados contra qualquer um ou todos os polipéptidos ou um seu fragmento antigénico, estão entre os aspectos da presente invenção.

Uma "molécula de ADN isolada" é um fragmento de ADN que tenha sido separado do ADN cromossómico ou genómico de um organismo. O isolamento também é definido pela sua conotação a um grau de separação da fonte original ou da zona que a rodeia.

"ADN complementar" (ADNc), muitas vezes referido como "cópia de ADN", é uma molécula de ADN de hélice simples, que é formada a partir de uma matriz de ARNm por transcriptase inversa da enzima. Um técnico na matéria também utilizará o termo "ADNc" para se referir a uma molécula de ADN de hélice dupla, que contém essa molécula de ADN de hélice simples e a sua hélice de ADN complementar.

O termo "expressão" refere-se à biossíntese de um produto de gene.

Um "vector de clonagem" é uma molécula de ácido nucleico, por exemplo, um plasmido, um cosmido ou um bacteriófago que tem a capacidade de se replicar autonomamente numa célula hospedeira. Os vectores de clonagem normalmente contêm (i) um ou pequeno número de sítios de reconhecimento de endonuclease de restrição, em que as sequências exógenas de ADN podem ser inseridas de uma determinada maneira sem perda de uma função biológica essencial do vector e (ii) um gene marcador que é apropriado para ser utilizado na identificação e selecção de células transformadas ou transfectadas com o vector de clonagem. Os genes marcadores incluem, mas não se limitam a genes que providenciam resistência a tetraciclina ou resistência a ampicilina.

Um "vector de expressão" é uma estrutura de ácido nucleico gerado de forma recombinante ou sintética, que comporta uma série de elementos de ácidos nucleicos especificados, que permite a transcrição de um gene particular para uma célula hospedeira. Normalmente, a expressão de genes é colocada sob o controlo de certos elementos reguladores, incluindo promotores constitutivos ou indutíveis, elementos reguladores preferidos dos tecidos e intensificadores.

Um "hospedeiro recombinante" pode ser qualquer célula procariótica ou eucariótica que contém quer um vector de clonagem, quer um vector de expressão. Esta expressão também inclui as células procarióticas ou eucarióticas que tenham sido tratadas por engenharia genética de modo a conterem os

genes clonados no cromossomo ou no genoma da célula hospedeira.

A expressão "ligado operacionalmente" é utilizada para descrever a ligação entre os elementos reguladores e um gene ou a sua região de codificação. Isto é, a expressão de genes é normalmente colocada sobre o controlo de alguns elementos reguladores, incluindo promotor constitutivos ou indutíveis, elementos reguladores específicos de tecidos e intensificadores. Esses genes ou região de codificação são designados como estando "operacionalmente ligados a" ou "ligados operacionalmente a" ou "operacionalmente associados com" os elementos reguladores, significando que o gene ou a região de codificação está controlado ou influenciado pelo elemento regulador.

"Homologia da sequência" é utilizada para descrever as relações das sequências entre dois ou mais ácidos nucleicos, polinucleótidos, proteínas ou polipéptidos e é entendido no contexto de, em conjunto com os termos, incluindo: (a) sequência de referência, (b) janela de comparação, (c) identidade da sequência, (d) percentagem da identidade da sequência e (e) identidade substancial ou "homóloga".

Uma "sequência de referência" é uma sequência definida, utilizada como uma base para a comparação de sequências. Uma sequência de referência pode ser um subconjunto ou a totalidade de uma sequência especificada; por exemplo, um segmento de um ADNc de comprimento completo ou uma sequência de gene ou um ADNc completo ou uma sequência de gene. Para os polipéptido, o comprimento da sequência do polipéptido de referência pode ser escolhido entre, pelo menos, cerca de 16 aminoácidos, pelo menos, cerca de 20 aminoácidos, pelo menos, cerca de 25 aminoácidos e cerca de 35 aminoácidos, cerca de

50 aminoácidos ou cerca de 100 aminoácidos. Para os ácidos nucleicos, o comprimento da sequência do ácido nucleico de referência pode ser escolhido entre, pelo menos, cerca de 50 nucleótidos, pelo menos, cerca de 60 nucleótidos, pelo menos, cerca de 75 nucleótidos e cerca de 100 nucleótidos ou cerca de 300 nucleótidos ou qualquer número inteiro próximo ou entre este números.

Uma "janela de comparação" inclui a referência a um segmento contíguo e específico de uma sequência de polinucleótidos, em que a sequência de polinucleótidos pode ser comparada com uma sequência de referência e em que a porção da sequência de polinucleótidos na janela de comparação pode compreender adições, substituições ou eliminações (isto é, intervalos), em comparação com a sequência de referência (que não tem adições, nem substituições, nem eliminações) para o alinhamento óptimo das duas sequências. Geralmente, a janela de comparação tem pelo menos 20 nucleótidos contíguos de comprimento e, eventualmente, pode ter 30, 40, 50, 100 ou mais. Os técnicos nesta técnica entendem que para evitar um desemparelhamento com elevada semelhança com uma sequência de referência devido à inclusão de intervalos na sequência de polinucleótidos, normalmente introduz-se uma penalização de intervalos e subtrai-se do número de emparelhamentos.

Os processos de alinhamento de sequências, para comparação, são bem conhecidos na técnica. O alinhamento óptimo de sequências para comparação pode ser realizado pelo algoritmo de homologia local de Smith and Waterman (1981) Adv. Appl. Math., 2: 482; pelo algoritmo de alinhamento de homologia de Needleman e Wunsch (1970) J. Mol. Biol., 48: 443; pela pesquisa pelo processo de semelhança de Pearson and Lipman (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 8: 2444; por

implementações computorizadas destes algoritmos, incluindo mas não se limitando a: programa CLUSTAL no PC/gene da Intelligenetics, Mountain View, Calif., no pacote de programas informáticos de genética GAP, BESTFIT, BLAST, FASTA e TFASTA de Wisconsin Genetics Computer Group (GCG), 7 Science Dr., Madison, Wisc., EUA,; o programa CLUSTAL está bem descrito por Higgins e Sharp (1988) Gene 73: 237-244; Corpet et al., (1988) Nucleic Acids Research, 16:881-90; Huang, et al., Computer Applications in the Biosciences, 8:1-6, 1992; e Pearson, et al., (1994) Methods in Molecular Biology, 24:7-331. A família BLAST de programas que podem ser utilizados para pesquisar semelhanças de bases de dados inclui: BLASTN para pesquisa de sequências de nucleótidos em função de sequências de bases de dados de nucleótidos; BLASTX para pesquisa de sequências de nucleótidos em função de sequências de bases de dados de nucleótidos; BLASTP para pesquisa de sequências de proteínas em função de sequências de bases de dados de proteínas; TBLASTN para pesquisa de sequências de proteínas em função de sequências de bases de dados de proteínas; e TBLASTX para pesquisa de sequências de nucleótidos em função de sequências de bases de dados de nucleótidos. Ver, Current Protocols in Molecular Biology, Capítulo 19, Ausubel, et al., Eds., Greene Publishing and Wiley-Interscience, Nova Iorque, 1995. As novas versões dos programas anteriores ou novos programas em conjunto, irão tornar-se disponíveis, sem dúvida no futuro e poderão ser utilizados com a presente invenção.

Salvo indicação em contrário, os valores de identidade/semelhança de sequências dados aqui referem-se ao valor obtido utilizando o BLAST 2.0 seguimento de programas ou os seus sucessores utilizando os parâmetros por defeito. Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res, 2: 3389-3402. Deve entender-se que os conjuntos de parâmetros por defeito destes

parâmetros podem ser facilmente alterados se isso for necessário no futuro.

Tal como os especialistas na matéria entenderão, as pesquisas com BLAST assumem que as proteínas podem ser modeladas como sequências aleatórias. Contudo, muitas proteínas reais compreendem regiões de sequências não-aleatórias, que podem ser tratos homopoliméricos, repetições com períodos curtos ou regiões enriquecidas com um ou mais aminoácidos. Essas regiões com baixa complexidade podem ser alinhadas entre proteínas não relacionadas mesmo se outras regiões da proteína forem inteiramente dissimilares. Um certo número de programas de filtração de baixa complexidade pode ser utilizado para reduzir esses alinhamentos de baixa complexidade. Por exemplo, o SEG (Wooten and Federhen, (1993) Comput. Chem. 17: 149-163) e o XNU (Claverie and States (1993) Comput. Chem., 17: 191-1), que são filtros de baixa complexidade, podem ser utilizados isoladamente ou em combinação.

"Identidade da sequência" ou "identidade" no contexto de duas sequências de ácidos nucleicos ou de polipéptidos incluem a referência aos resíduos das duas sequências, que são iguais quando alinhadas pra uma correspondência máxima em relação a uma janela de comparação específica e podem ter em consideração adições, eliminações e substituições. Quando a percentagem de identidade de sequência utilizada na referência em relação às proteínas, reconhece-se que as posições do resíduo que não são idênticas muitas vezes diferem por substituições conservadores de aminoácidos, em que os resíduos de aminoácidos estão substituídos por outros resíduos de aminoácidos com propriedades químicas similares (por exemplo, carga ou hidrofobicidade) e, por isso, não alteram de forma prejudicial as propriedades funcionais da

molécula. Quando as sequências diferem nas substituições conservadoras, a identidade percentual da sequência pode ser ajustada para cima para corrigir a natureza conservadora da substituição. Das sequências que diferem por essas substituições conservadoras diz-se que têm uma similaridade de sequência. As abordagens para fazer este ajustamento são bem conhecidas dos especialistas nesta técnica. Normalmente, isto envolve a pontuação de uma substituição conservadora como um desemparelhamento parcial em vez de um desemparelhamento total, aumentando assim a percentagem de identidade da sequência. Assim, por exemplo, quando a um aminoácido idêntico é dada uma pontuação de 1 e a uma substituição não conservadora é dada uma pontuação de 0, uma substituição conservadora tem uma pontuação entre 0 e 1. A pontuação das substituições conservadoras é calculada, por exemplo, de acordo com o algoritmo de Meyers and Miller (1988) Computer Applic. Biol. Sci., 4: 11-17, por exemplo, conforme implementado no programa Pc/gene (Intelligenetics, Mountain View, Calif., EUA).

A "percentagem da identidade de sequência" significa o valor determinado por comparação de duas sequências alinhadas de forma optimizada com uma janela de comparação, em que a porção da sequência de polinucleótido na janela de comparação pode compreender adições, substituições ou eliminações (isto é, intervalos) quando comparada com a sequência de referência (que não tem adições, nem substituições ou nem eliminações) para o alinhamento óptimo das duas sequências. Calcula-se a percentagem determinando o número de posições, para as quais a base nucleica ou resíduo de aminoácido idêntico ocorre em ambas as sequências, para originar o número de posições emparelhadas, dividindo o número de posições emparelhadas pelo número total de posições na janela de comparação e

multiplicando o resultado por 100 para se obter a percentagem de identidade de sequências.

A expressão "identidade substancial" ou "homóloga", nas suas diferentes formas gramaticais, no contexto dos polinucleótidos, significa que um polinucleótido compreende uma sequência que tem uma identidade desejada, por exemplo, pelo menos 60 % de identidade, preferencialmente, pelo menos 70 % de identidade de sequência, mais preferencialmente, pelo menos 80 %, ainda mais preferencialmente, pelo menos 90 % e, o ainda mais preferencialmente, pelo menos 95 %, em comparação com uma sequência de referência, utilizando um dos programas de alinhamento descritos utilizando parâmetros-padrão. Um especialista reconhecerá que estes valores podem ser ajustados de forma apropriada para determinar a identidade correspondente das proteínas codificadas pelas duas sequências de nucleótidos, tendo em conta a degenerescência do codão, a semelhança dos aminoácidos, o posicionamento dos quadros de leitura e similares. A identidade substancial das sequências de aminoácidos para estes fins normalmente significa a identidade de sequências de pelo menos 60 %, mais preferencialmente, pelo menos 70 %, 80 %, 90 % e, ainda mais preferencialmente, pelo menos 95 %.

Outra indicação de que as sequências de nucleótidos são praticamente idênticas é no caso de duas moléculas hibridarem uma com a outra em condições severas. Contudo, os ácidos nucleicos que não hibridam uns com os outros em condições severas são ainda praticamente idênticos se os polipéptidos que eles codificam forem praticamente idênticos. Isto pode ocorrer, por exemplo, quando se cria uma cópia de um ácido nucleico, utilizando a degenerescência máxima do codão permitida pelo código genético. Uma indicação de que duas sequências de ácidos nucleicos são praticamente idênticas é

que o polipéptido cujo primeiro ácido nucleico codifica reticula imunologicamente com o polipéptido codificado pelo segundo ácido nucleico, embora essa reticulação não seja necessária para que os dois polipéptidos se tornem praticamente idênticos.

A expressão "identidade substancial" ou "homóloga", nas suas diferentes formas gramaticais, no contexto dos péptidos, significa que um péptido compreende uma sequência que tem uma identidade desejada, por exemplo, pelo menos 60 % de identidade, preferencialmente, pelo menos 70 % de identidade de sequência com uma sequência de referência, mais preferencialmente, 80 %, ainda mais preferencialmente, 85 % e, o ainda mais preferencialmente, pelo menos 90 % ou 95 % de identidade de sequência com a sequência de referência em relação a uma janela de comparação especificada. Preferencialmente realiza-se o alinhamento óptimo utilizando o algoritmo de alinhamento de homologia de Needleman and Wunsch (1970) J. Mol. Biol., 48:443. Uma indicação que duas sequências de péptidos são praticamente idênticas é que um péptido é reactivo sob o ponto de vista imunológico com os anticorpos produzidos contra o segundo péptido, embora essa reactividade cruzada não seja necessária para dois polipéptidos para que eles sejam praticamente idênticos. Assim, um péptido é praticamente idêntico a um segundo péptido, por exemplo, quando os dois péptidos diferem apenas por uma substituição conservadora. Os péptidos que são "praticamente similares" partilham sequências, tal como se fez notar antes, excepto no facto de as posições dos resíduos que não são idênticas puderem diferir por alterações conservadoras de aminoácidos. As substituições conservadoras normalmente incluem, mas não se limitam a substituições dentro dos seguintes grupos: glicina e alanina; valina, isoleucina e leucina; ácido aspártico e ácido glutâmico;

asparagina e glutamina; serina e trionina; lisina e arginina; e fenilalanina e tirosina e outras conhecidas pelos especialistas na matéria.

"Entidade biológica", tal como se utiliza aqui, refere-se a um objecto biológico-alvo obtido, atingido ou recolhido *in vivo, ex vivo* ou *in situ,* que contém ou que se suspeita que contenha ácidos nucleicos ou polipéptidos que correspondem a um biomarcador do quadro 1.

"Amostra biológica", tal como se utiliza aqui, refere-se a uma amostra biológica obtida de uma entidade biológica, incluindo uma amostra de tecido biológico ou com origem num fluido, obtido, atingido ou recolhido *in vivo, ex vivo* ou *in situ,* que contém ou que se suspeita que contenha ácidos nucleicos ou polipéptidos que correspondem a um biomarcador do quadro 1. Uma amostra biológica também inclui amostras de uma região de uma entidade biológica que contém células ou tecidos pré-cancerosos ou cancerosos. Essas amostras podem ser, mas não se limitam a órgãos, tecidos, fracções e células, isolados de mamíferos, incluindo seres humanos, tais como um doente. As amostras biológicas também podem incluir secções da amostra biológica, incluindo tecidos, por exemplo, secções congeladas retiradas para fins histológicos. Uma amostra biológica, tal como descrito aqui, pode ser: um "controlo" ou uma "amostra de controlo" ou uma "amostra de ensaio". Uma amostra biológica pode obter-se do útero utilizando práticas clínicas normalmente utilizadas (por exemplo, aspiração, escova, curetagem ou histeroscopia).

Um "controlo" ou um "valor de controlo" refere-se a uma entidade biológica representativa saudável, isente do cancro do endométrio ou uma informação obtida a partir de um indivíduo diferente ou valor normalizado que pode ter por base os dados iniciais obtidos de uma população ou de outras

fontes aceitáveis. Um controlo também se pode referir a um dado nível de um biomarcador do quadro 1, representativo da população isente de cancro do endométrio, que tenha sido estabelecido previamente com base em medições de indivíduos normais isentos de cancro do endométrio. Um controlo também pode ser um ponto de dados de referência numa base de dados, que tem por base os dados obtidos de amostras de controlo representativas de uma população isenta de cancro. Além disso, pode-se estabelecer um controlo por parâmetros de idade específica, género, etnicidade ou outros parâmetros demográficos. Nalguns contextos, o controlo está implícito na medição particular. Um valor de controlo ou um controlo pode também referir-se a uma "pontuação de controlo". As pontuações de controlo podem ser valores obtidos a partir da determinação do nível de expressão de um ou mais biomarcadores da presente invenção. Por exemplo, Estão disponíveis comercialmente diferentes programas e algoritmos para a geração de fórmulas que produzem um valor de pontuação com base na medição dos níveis de um o mais biomarcadores, que pode indicar se um indivíduo tem probabilidade de ter um determinado estado clínico ou não. Noutro exemplo, uma pontuação acima ou abaixo de um certo limite que pode indicar uma probabilidade acrescida (ou diminuída) de ter a doença. Um valor de pontuação de controlo pode ter por base um único marcador ou uma combinação de marcadores.

Uma "amostra de controlo" refere-se a uma amostra de material biológico representativo de animais saudáveis, isentos de cancro ou uma entidade biológica normal num indivíduo, obtida de uma população isenta de cancro. O nível de um biomarcador do quadro 1, numa amostra de controlo, é desejavelmente típico de uma população geral normal, de animais isentos de cancro das mesmas espécies. Esta amostra pode ser recolhida quer a partir de um animal com a

finalidade de ser utilizada nos processos descritos na presente invenção ou pode ser qualquer material biológico representativo de animais normais, isentos de cancro, apropriados para serem apropriados nos processos da presente invenção. Uma amostra de controlo pode ser obtida a partir de tecido normal de um animal que tem cancro ou se suspeita que tenha cancro.

Uma "amostra de ensaio", tal como se utiliza aqui, refere-se a uma amostra biológica, incluindo uma amostra de tecido biológico ou de um fluido biológico com origem ou que tenha sido obtido, atingido ou recolhido *in vivo, ex vivo* ou *in situ*, que contém ou que se suspeita que contenha ácidos nucleicos ou polipéptidos, que correspondem a um biomarcador do quadro 1. Uma amostra de ensaio também inclui amostras biológicas, que contêm células ou tecidos pré-cancerosos ou cancerosos. Uma amostra de ensaio também pode incluir secções da amostra biológica incluindo tecidos, por exemplo, secções congeladas, retiradas para fins histológicos.

"Providenciar uma entidade biológica, uma amostra biológica ou uma amostra de ensaio" significa obter uma entidade biológica *in vivo*, *ex vivo* ou *in situ*, incluindo uma amostra de tecido ou de células, para ser utilizada nos processos descritos na presente invenção. Na maior parte das vezes, isto será feito por meio da remoção de uma amostra de células de um animal mas também pode ser feito *in vivo*, *ex vivo* ou *in situ* ou utilizando células previamente isoladas (por exemplo, isoladas de outra pessoa, noutra altura e/ou para outro fim). A amostra também pode ser obtida de fontes, tais como, sangue, soro e fluido uterino.

"Dados" inclui, mas não se limita à informação obtida que diz respeito à "amostra biológica", "amostra de ensaio",

"amostra de controlo" e/ou "controlo", tal como descrito antes, em que a informação se aplica para gerar um nível de ensaio para diagnóstico, prevenção, monitorização ou utilização terapêutica. A presente invenção tem por objecto processos para a comparação e compilação de dados, em que os dados se armazenam em formatos electrónicos ou de papel. O formato electrónico pode ser seleccionado a partir do grupo que consiste em correio electrónico, discos, disco compacto (CD), disco digital versátil (DVD), cartão de memória, chip de memória, ROM ou RAM, disco óptico magnético; cassete, vídeo, videoclip, microfilme, internet, rede partilhada, servidor partilhado e similares; quando os dados são exibidos, transmitidos, ou analisados por via da transmissão electrónica, exibição de vídeos, telecomunicações ou utilizando qualquer um dos formatos de armazenagem anteriores; em que se comparam os dados e se compilam no sítio da amostragem de amostras ou numa localização em que os dados são transportados seguindo um processo, tal como descrito antes.

"Hiper-expressão" de um gene ou um nível "acrescido" ou "elevado" de um ribonucleótido ou uma proteína refere-se a um nível do gene, ribonucleótido ou polipéptido que, em comparação com um nível/valor de controlo do gene, ribonucleótido ou polipéptido é superior de uma forma detectável. A comparação pode ser feita por análises estatísticas em relação a medições numéricas da expressão; ou pode ser feita através de exame visual de resultados experimentais por investigadores qualificados. Exemplos de hiper-expressão incluem uma variação de 10 % ou mais, 20 % ou mais, 30 % ou mais, 40 % ou mais ou 50 % ou mais nos afectados em comparação com os não afectados.

"Sub-expressão" de um gene ou um nível "diminuído" ou "inferior" de um ribonucleótido ou uma proteína refere-se a um nível do gene, ribonucleótido ou polipéptido que, em comparação com um nível/valor de controlo do gene, ribonucleótido ou polipéptido é inferior de uma forma detectável. A comparação pode ser feita por análises estatísticas em relação a medições numéricas da expressão; ou pode ser feita através de exame visual de resultados experimentais por investigadores qualificados. Exemplos de hiper-expressão incluem uma variação de 10 % ou mais, 20 % ou mais, 30 % ou mais, 40 % ou mais ou 50 % ou mais nos afectados em comparação com os não afectados.

Um nível de ribonucleótido ou polipéptido que é "esperado" numa amostra de controlo, refere-se a um nível que representa uma amostra típica isenta de cancro e da qual a presença ou o diagnóstico elevado de polipéptido ou de polinucleótido pode distingui-las. Preferencialmente, um nível "esperado" será controlado por factores, tais como, idade, género, história clínica, etc. de um mamífero, assim como, pela entidade biológica particular a ser ensaiada.

As expressões "isolado", "purificado" ou "biologicamente puro", referem-se a material que está isento em vários graus dos componentes que normalmente o acompanha, tal como é encontrado no seu estado natural. "Isolado" indica um grau de separação da fonte original ou das zonas que a rodeiam. "Purificado" indica um grau de separação que é superior ao isolamento. Uma proteína "purificada" ou "biologicamente pura" está suficientemente isenta de outros materiais, de tal modo que quaisquer impurezas não afectam materialmente as propriedades biológicas da proteína nem causam outras consequências adversas. Isto é, um ácido nucleico ou um péptido da presente invenção está purificado se estiver

praticamente isento de material celular, material viral ou meio de cultura, quando produzido por técnicas de ADN recombinante ou precursores químicos ou outros produtos químicos quando sintetizados quimicamente. A pureza e a homogeneidade são normalmente determinadas utilizando técnicas da química analítica, por exemplo, electroforese em gel de poliacrilamida ou cromatografia líquida de elevada resolução. O termo "purificado" pode indicar que um ácido nucleico ou uma proteína dão origem, essencialmente, a uma banda num gel electroforético. Para uma proteína que pode ser submetida a modificações, por exemplo, fosforilação ou glicosilação, diferentes modificações podem dar origem a diferentes proteínas isoladas, que podem ser purificadas separadamente. Podem aplicar-se vários níveis de pureza, conforme necessário, de acordo com a presente invenção, nas diferentes metodologias aqui estabelecidas; Os padrões normais de pureza conhecidos na técnica podem ser utilizados se não for especificado qualquer outro padrão.

Uma "molécula isolada de ácido nucleico" pode referir-se a uma molécula de ácido nucleico, consoante as circunstâncias, que está separada das sequências de codificação 5' e 3' de genes ou de fragmentos de genes contíguos no genoma de ocorrência natural de um organismo. A expressão "molécula isolada de ácido nucleico" também inclui moléculas de ácidos nucleicos que não ocorrem naturalmente, por exemplo, moléculas de ácidos nucleicos criadas por técnicas de ADN recombinante.

"Ácido nucleico" refere-se a dexoxiribonucleótidos ou ribonucleótidos e os seus polímeros, quer na forma de hélices simples ou duplas. A expressão engloba ácidos nucleicos que contêm análogos de nucleótidos conhecidos ou resíduos de estruturas modificadas ou ligações, que são sintéticos de

ocorrência natural e de ocorrência não-natural, que têm propriedades de ligação similares como o ácido nucleico de referência e que se metabolizam de uma forma semelhante aos nucleótidos de referência. Exemplos desses análogos incluem, sem limitação, fosforotioatos, fosforamidatos, fosfonatos de metilo, fosfonatos de metilo quirais, ribonucleótidos de 2-O-metilo e ácidos peptido-nucleicos (APN).

Salvo indicação ao contrário, uma sequência particular de ácidos nucleicos também englobam implicitamente as respectivas variantes modificadas de uma forma conservadora (por exemplo, substituições de codões degenerados) e sequências complementares, assim como, a sequência explicitamente indicada. Especificamente, podem conseguir-se substituições de codões degenerados gerando sequências nas quais a terceira posição de um ou mais codões seleccionados (ou todos) está substituídos por bases mistas apropriadas e/ou resíduos de desoxi-inosina (Batzer et al., (1991) Nucleic Acid Res, 19: 081; Ohtsuka et al., (1985) J. Biol. Chem., 260: 2600-2608; Rossolini et al., (1994) Mol. Cell Probes, 8: 91-98). A expressão "ácido nucleico", pode ser utilizada intermutavelmente com um gene, ADNc, ARNm, oligonucleótido e polinucleótido.

Um "marcador" ou um "radical detectável" é uma composição que, quando ligada a um ácido nucleico ou a uma molécula de proteína de interesse, torna esta última detectável, por via espectroscópica, fotoquímica, bioquímica, imunoquímica ou por meios químicos. Por exemplo, os marcadores úteis incluem isótopos radioactivos, pérolas magnéticas, pérolas metálicas, partículas coloidais, corantes fluorescentes, reagentes com elevada densidade electrónica, enzimas (por exemplo, tal como as utilizadas normalmente num processo de ELISA), biotina, digoxigenina ou haptenos. Um

"ácido nucleico marcado ou sonda de oligonucleótido" é aquele que está ligado quer covalentemente através de um ligante, quer por uma ligação química ou não-covalentemente, através de ligações iónicas, forças de van der Waals, atracções electrostáticas, interacções hidrofóbicas ou ligações de hidrogénio a um marcador, de tal modo que a presença do ácido nucleico ou da sonda pode ser detectada por meio da detecção da presença do marcador ligado ao ácido nucleico ou à sonda.

Tal como se utiliza aqui, um "ácido nucleico ou sonda de oligonucleótido", define-se como um ácido nucleico capaz de se ligar a um ácido nucleico-alvo da sequência complementar através de um ou mais tipos de ligações químicas, normalmente através do emparelhamento de bases complementares, normalmente através da formação de ligações de hidrogénio. Tal como se utiliza aqui, uma sonda pode incluir bases naturais (isto é, A, G, C ou T) ou bases modificadas (7-deazaguanosina, inosina, etc.). Além disso, as bases numa sonda podem ser unidas por uma ligação diferente de uma ligação de fosfodiéster, desde que não interfira de forma indevida com a hibridação. Será entendido por um especialista na matéria que as sondas podem ligar-se a sequências-alvo a que falta uma complementaridade completa com a sequência das sondas dependendo da severidade das condições da hibridação. As sondas são, preferencialmente, directamente marcadas com isótopos, por exemplo, cromoforos, lumiforos, cromogenos ou marcadas indirectamente com biotina, à qual se pode ligar mais tarde um complexo de estreptavidina. Fazendo a análise da presença ou da ausência da sonda, pode-se detectar a presença ou a ausência de um gene-alvo de interesse.

A frase "hibrida selectivamente (ou especificamente) com" refere-se à ligação, à formação de um duplex ou à hibridação de uma molécula apenas com uma sequência

particular de nucleótidos, em condições severas de hibridação, quando essa sequência está presente numa mistura complexa (por exemplo, ADN ou ARN celular total ou de biblioteca).

A frase "condições severas de hibridação" refere-se a condições sob as quais uma sonda irá hibridar com a sua sequência-alvo complementar, normalmente numa mistura complexa de ácidos nucleicos, mas não com outras sequências. As condições severas são dependentes das sequências e dependentes das circunstâncias; por exemplo, as sequências mais longas podem hibridar com especificidade a temperaturas mais elevadas. Um guia extenso sobre a hibridação de ácidos nucleicos encontra-se em Tijssen (1993) Techniques in Biochemistry and Molecular Biology-Hybridization with Nucleic Probes, "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid assays". No contexto da presente invenção, tal como se utiliza aqui, a expressão "hibrida em condições severas" pretender descrever condições de hibridação e de lavagem sob as quais as sequências de nucleótidos, pelo menos, 60 % homologas uma com as outras, normalmente permanecem hibridadas umas com as outras. Preferencialmente, as condições são tais que as sequências são, pelo menos 65 %, mais preferencialmente, pelo menos, cerca de 70 % e, ainda mais preferencialmente, pelo menos, cerca de 75 % ou mais homólogas umas com as outras, normalmente permanecem hibridadas umas com as outras.

Geralmente, as condições severas seleccionadas são cerca de 5 a 10 ºC inferiores às do ponto térmico de fusão (Tm) para a sequência específica, para um pH com a força iónica definida. A Tm é a temperatura (sob uma força iónica definida, pH e concentração de ácido nucleico definido) à qual 50 % das sondas complementares ao alvo hibridam com a

sequência-alvo em equilíbrio (quando as sequências-alvo estão presentes em excesso, à Tm, 50 % das sondas são ocupadas em equilíbrio). As condições severas serão aquelas nas quais a concentração de sal é inferior a cerca de 1,0 M de iões de sódio, normalmente, concentrações de iões de sódio cerca de 0,01 a 1,0 M (ou outros sais), a pH de 7,0 a 8,3 e a temperatura é, pelo menos, cerca de 30 ºC para sondas curtas (por exemplo, 10 a 50 nucleótidos) e, pelo menos, cerca de 60 ºC para sondas longas (por exemplo, superiores a 50 nucleótidos). As condições severas também podem ser alcançadas com a adição de agentes de destabilização, por exemplo, formamida. Para a hibridação selectiva ou específica, um sinal positivo é, pelo menos, duas vezes o inicial, preferencialmente, 10 vezes o da hibridação inicial.

Exemplos de condições de hibridação severas podem ser os seguintes, por exemplo: formamida a 50 %, 5 x SSC e SDS a 1 %, incubação a 42 ºC ou 5 x SSC e SDS a 1 %, incubação a 65 ºC, com lavagem em 0,2 x SSC e SDS a 0,1 %, a 65 ºC. As condições alternativas incluem, por exemplo, condições pelo menos tão severas quanto a hibridação a 68 ºC, durante 20 horas, seguida da lavagem em 2 x SSC, SDS a 0,1 %, duas vezes, durante 30 minutos, a 55 ºC e três vezes, durante 15 minutos, a 60 ºC. Outra alternativa diz respeito a um conjunto de hibridação em 6 x SSC, a cerca de 45 ºC, seguida de uma ou mais lavagens em 0,2 x SSC, SDS a 0,1 %, a 50-65 ºC. Para a RCP, uma temperatura de cerca de 36 ºC é uma temperatura típica para uma amplificação com uma baixa severidade, embora as temperaturas de hibridação possam variar entre cerca de 32 ºC e 48 ºC consoante o comprimento do iniciador. Para uma amplificação por RCP de alta severidade, uma temperatura de cerca de 62 ºC é uma temperatura típica, embora as temperaturas de hibridação em condições altamente severas possam variar entre cerca de 50

ºC e cerca de 65 ºC, consoante o comprimento e a especificidade do iniciador. As condições típicas de um ciclo tanto para amplificações com uma severidade elevada como baixa incluem uma fase de desnaturação de 90 ºC a 95 ºC, durante 30 seg a 2 min, uma fase de hibridação durante 30 seg a 2 min e uma fase de extensão de cerca de 72 ºC, durante 1 a 2 min.

Os ácidos nucleicos que não hibridam um com o outro em condições severas podem ainda ser praticamente idênticos se os polipéptidos que eles codificam forem praticamente idênticos. Isto ocorre, por exemplo, quando se cria uma cópia de um ácido nucleico utilizando a degenerescência máxima do codão permitida pelo código genético. Nesses casos, os ácidos nucleicos normalmente hibridam em condições de hibridação moderadamente severas. Exemplos de "condições de hibridação moderadamente severas" incluem uma hibridação num tampão de formamida a 40 %, NaCl 1 M, SDS a 1 %, a 37 ºC e uma lavagem em 1 x SSC, a 45 ºC. Uma hibridação positiva é pelo menos dupla da inicial. Os especialistas na técnica reconhecerão rapidamente essa hibridação alternativa e as condições de lavagem, que podem ser utilizadas para providenciar condições de severidade semelhante.

As expressões "gene-alvo" ou "biomarcador-alvo" ou "ácido nucleico-alvo" ou "proteína-alvo" podem referir-se a um ácido nucleico-alvo (ADN e ARN) ou proteína (ou polipéptido), (por exemplo, correspondendo aos biomarcadores no quadro 1) e podem incluir as suas variantes polimórficas alelos, mutantes e homólogos inter-espécies que têm (i) uma homologia substancial da sequência de nucleótidos (por exemplo, pelo menos 60 % de identidade, preferencialmente, pelo menos 70 % de identidade da sequência, mais preferencialmente, pelo menos 80 %, ainda mais

preferencialmente, pelo menos 90 % e, o ainda mais preferencialmente, pelo menos 95 %) com a sequência de nucleótidos indicada na base de dados Ensembl para o número ID indicado; ou (ii) pelo menos 65 % de homologia da sequência com a sequência de aminoácidos, conforme indicada no registo do Ensembl; ou (iii) homologia substancial da sequência de nucleótidos (por exemplo, pelo menos 60 % de identidade, preferencialmente, pelo menos 70 % de identidade da sequência, mais preferencialmente, pelo menos 80 %, ainda mais preferencialmente, pelo menos 90 % e, o ainda mais preferencialmente, pelo menos 95 %) com a sequência de nucleótidos indicada no registo do Ensembl com uma homologia substancial de sequências com uma sequência de aminoácidos codificada. Tal como se utiliza aqui e salvo indicação em contrário, estes termos referem-se à sequência completa de genes, sequência de ARNm e/ou sequência de proteínas, assim como, fragmentos destas sequências. Numa definição mais específica, estes termos referem-se à quantidade mínima da sequência de ácidos nucleicos ou de aminoácidos que pode ser utilizada para identificar biomarcadores de uma forma específica. Um técnico na matéria reconhece que os genes/biomarcadores-alvo podem ter numerosas formas de união e separação e as suas variantes. Quando se referem a um gene ou loco-alvo específico por um número de referência (por exemplo, gene ID de Entrez ou de Ensembl), todas as formas e variantes estão incluídas nas várias modalidades da presente invenção. O gene/biomarcador-alvo pode também conter um elemento regulador. Estas sequências são representativas de um indivíduo em particular na população de seres humanos. Os seres humanos variam uns em relação aos outros nas suas sequências de genes. Estas variações são bastante mínimas, algumas vezes ocorrendo a uma frequência de cerca de 1 a 10 nucleótidos por gene. Diferentes formas de qualquer gene em particular existem dentro da população humana. Estas

diferentes formas são chamadas variantes alélicas. As variantes alélicas muitas vezes não alteram a sequência de aminoácidos da proteína codificada; essas variantes são designadas por sinónimos. Mesmo se alteram o aminoácido codificado (não sinónimo), a função da proteína normalmente não é afectada. Essas alterações são evolutivas ou funcionalmente neutras. Quando um gene ID (por exemplo, do Genbank ou do Ensembl) é referido no presente pedido de patente, entende-se que todas as variantes alélicas estão englobadas pelo termo. As sequências de genes ID dadas para um biomarcador, são providenciadas meramente como exemplos representativos de uma sequência humana de tipo selvagem. A presente invenção não se limita a uma única forma alélica dos genes amplificados ou das regiões amplificadas (e proteínas que eles codificam).

Exemplos

Os exemplos que se seguem estão incluídos para demonstrar modalidades preferidas da presente invenção. Deve ser entendido pelos especialistas nesta técnica que as técnicas descritas nos exemplos que se seguem representam técnicas utilizadas pelo requerente para funcionar bem na prática da presente invenção e podem assim ser consideradas como constituindo modos preferidos para a sua prática.

Exemplo 1: Identificação de biomarcadores do cancro do endométrio

Para identificar biomarcadores para predizer e/ou diagnosticar cancro do endométrio, compararam-se os níveis de expressão de genes de cinquenta e seis tumores primários do endométrio em vários estádios de diferenciação, com 10

tecidos normais do endométrio (isto é, não tendo cancro do endométrio) por meio da técnica de micro-matrizes de ADN. Esta técnica permite verificar a expressão de todo o genoma num tipo particular de células, tecido ou órgão ou, neste caso, verificar a expressão diferenciada dos genes entre tecidos de cancro do endométrio e tecidos do endométrio saudável. Um chip de micro-matrizes contém pequenas sequências de ADN arranjadas numa forma regular com indicações específicas para as sondas de normalmente milhares de genes.

A quantidade de ARNm específico numa amostra pode ser estimada pelo sinal de hibridação na matriz.

Descrição da amostra

Obtiveram-se as amostras de tumor de doentes que tinham sido submetidas a cirurgia e obteve-se um tecido de controlo de regiões não afectadas de tecido do endométrio das mesmas doentes. Durante a preparação das amostras, houve o cuidado de dissecar microscopicamente para sair de qualquer miométrio adjacente.

Utilizaram-se dez amostras de controlo (nove entre elas estava emparelhadas com as suas correspondentes amostras com tumor e a décima era um endométrio atrófico) e as características básicas das outras amostras de ensaio estão resumidas no quadro três que se segue.

Quadro 3. Amostras afectadas utilizadas em estudos de micro-matrizes

Amostras	**Diagnóstico das amostras**	**Grau do tumor**	**Estádio FIGO**
1	Carcinoma do endométrio	G1	Ia
2	Carcinoma do endométrio	G1	Ib

Quadro 3. Amostras afectadas utilizadas em estudos de micro-matrizes

Amostras	Diagnóstico das amostras	Grau do tumor	Estádio FIGO
3	Carcinoma do endométrio	G1	Ib
4	Carcinoma do endométrio	G1	Ib
5	Carcinoma do endométrio	G1	Ia
6	Carcinoma do endométrio	G1	Ia
7	Carcinoma do endométrio	G1	Ia
8	Carcinoma do endométrio	G2	Ib
9	Carcinoma do endométrio	G2	IIb
10	Carcinoma do endométrio	G2	IIIa
11	Carcinoma do endométrio	G2	Ib
12	Carcinoma do endométrio	G2	Ic
13	Carcinoma do endométrio	G2	Ia
14	Carcinoma do endométrio	G2	Ic
15	Carcinoma do endométrio	G2	Ic
16	Carcinoma do endométrio	G2	Ib
17	Carcinoma do endométrio	G2	IIb
18	Carcinoma do endométrio	G2	IIb
19	Carcinoma do endométrio	G2	Ib
20	Carcinoma do endométrio	G2	Ic
21	Carcinoma do endométrio	G2	IVb
22	Carcinoma do endométrio	G2	IIb
23	Carcinoma do endométrio	G2	Ic
24	Carcinoma do endométrio	G2	IIb
25	Carcinoma do endométrio	G2	Ib
26	Carcinoma do endométrio	G2	Ic
27	Carcinoma do endométrio	G2	Ib
28	Carcinoma do endométrio	G2	Ib
29	Carcinoma do endométrio	G2	IIb
30	Carcinoma do endométrio	G2	Ib
31	Carcinoma do endométrio	G3	Ic

Quadro 3. Amostras afectadas utilizadas em estudos de micro-matrizes

Amostras	Diagnóstico das amostras	Grau do tumor	Estádio FIGO
32	Carcinoma do endométrio	G3	IIIa
33	Carcinoma do endométrio	G3	IIb
34	Carcinoma do endométrio	G3	IIb
35	Carcinoma do endométrio	G3	Ib
36	Carcinoma do endométrio	G3	IIa
37	Carcinoma do endométrio	G3	IIa
38	Carcinoma do endométrio	G3	Ic
40	HIPERPLASIA ATÍPICA		
41	HIPERPLASIA ATÍPICA		
42	HIPERPLASIA ATÍPICA		
43	Carcinoma ceroso	G3	IIIc
44	Carcinoma ceroso	G3	IIIc
45	Carcinoma ceroso	G3	Ib
46	Carcinoma ceroso	G3	Ib
47	Carcinoma ceroso	G3	IIIa
48	Tipo de célula clara	G3	IIIc
49	Indiferenciado	G3	IIb
50	Indiferenciado	G3	IIIa
51	Viloglandular	G3	Ib
52	Viloglandular	G2	Ib
53	Adeno-escamoso	G2	Ib
54	Adeno-escamoso	G2	IIb
55	Adeno-escamoso	G3	Ic
56	Do tipo mucinoso	G3	IIIa

Extraiu-se o ARN total com um nini-estojo RNeasy (Qiagen, Hilden, Alemanha), seguindo as instruções dadas pelo fabricante. Mediu-se a quantidade e a qualidade do ARN obtido com um Nanodrop (Nandrop ND-1000, Agilent 2100 Bioanalyzer) e

o ARN de baixa qualidade foi eliminado do processo de hibridação por matrizes.

Concepção da micro-matriz

As micro-matrizes para a expressão de genes foram concebidas pelo algoritmo Tethys utilizando a base de dados ENSEMBL. Para as sequências em que não se encontrou sondas de alta qualidade, complementou-se a concepção com sondas Oryzon Optimized Agilent. A síntese das micro-matrizes de ADN foi subcontratada fora com a Agilent.

A matriz de expressão de genes de todo o genoma contém:

- 20148 sondas de alta qualidade Oryzon da base de dados ENSEMBL.
- 5698 sondas Agilent optimizadas para Tm Oryzon.

O número total de sondas foi de 25 846.

Marcação de ARNα

O ARNα marcado com Cy3 e Cy5 foi produzido utilizando um estojo de amplificação Message, produzido pela Ambion (Ref: 1819 para 96x estojos ou Ref: 1751 para 20x estojos). Estes estojos são utilizados com algumas modificações introduzidas pela Oryzon genomics. Realizou-se a marcação do ARN utilizando praticamente o protocolo de Eberwine (Van Gelder, 1992) comercializado pela Ambion com o estojo de amplificação Message (Ambion/Applied Biosystems) com modificações menores. Fez-se a transcrição inversa de 500 ng de ARN total, na presença de oligo$(dT)_{24}$, a síntese da segunda hélice foi gerada e preparou-se a transcrição deste ADN hd utilizando CTP_Cy3 ou CTP_Cy5 (PerkinElmer). Quantificou-se o ARNc

amplificado por meio de Nanodrop ND-1000 e controlou-se a qualidade do ARNc com o bioanalisador de ARN 2100 da Agilent.

Hibridação de micro-matrizes

Fez-se a hibridação de micro-matrizes a 60 ºC e com um tempo de hibridação de 17 horas, de acordo com as indicações da Agilent utilizando juntas da Agilent (G2534-60002), câmaras de hibridação da Agilent (G2534A) e um forno de hibridação de ADN da Agilent (G2545A). Também se utilizou no processo de hibridação os controlos de hibridação da Oryzon. Os controlos para o processo de hibridação que correspondem aos 3 clones de ADNc de milho (Xet, Zm42, Exp) foram incluídos em todas as análises. Exp é utilizado como um controlo de marcação negativa, que não foi amplificado nem marcado. Para Xet e Zm42, geraram-se fragmentos de RCP por amplificação por RCP do vector com iniciadores universais e gerou-se ARNc utilizando sistemas de transcrição *in vitro* (estojo Megascript T7 ou T3; Ambion) com CTP_Cy3 ou CTP_Cy5 (PerkinElmer). Ambos os controlos positivos de marcação Xet e Zm42 tinham ambos os fluoróforos Cy5 e Cy3.

Aquisição de dados

Obtiveram-se os valores originais iniciais utilizando um digitalizador de micro-matrizes de ADN da Agilent (G2505B) e um programa informático de aquisição da Agilent (programa informação de extracção de características). O protocolo de extracção realizado não utiliza a subtracção inicial, computação de desvios de corantes e correcção da taxa.

Análise dos dados

Incluiu-se um grande número de controlos na concepção das micro-matrizes para monitorizar o rastreio e o desempenho

da matriz e para controlar a homogeneidade espacial e corrigir os desvios. Desta forma, o erro global nas medições dos dados das micro-matrizes pode ser estimado extrapolando a análise dos dados dos controlos.

A alteração no número de vezes da média ou os valores M podem ser ordenados com base na sua probabilidade de serem diferentes de 0, de acordo com o valor absoluto da estatística t regularizada (Baldi and Long, 2001) que utiliza uma estrutura baiesiana para derivar uma estatística de teste t de Student modificada e melhorada. Para fazer uma alteração de um determinado número de vezes com base na selecção, utilizou-se a distribuição da média M. Ajusta-se esta distribuição para uma distribuição normal e utiliza-se um processo interactivo para definir os números médios M que estão fora da distribuição. Escolhe-se o corte como n vezes o desvio-padrão (σ) da média. Este processo gera uma média robusta e um desvio-padrão e permite ajustar dinamicamente o valor de corte em relação à distribuição do ruído dos dados. Normalmente, os valores com médias FC > 3σ ou média FC < -3σ da distribuição dos dados da amostra são os seleccionados.

Obteve-se uma comparação por análise indirecta, em que os níveis de expressão de biomarcadores particulares nas amostras de tumor foram comparados com um conjunto de ARN de referência, obtidos de um grupo de mais de 20 linhas de células (melanoma, cancro do pulmão, cancro do ovário, cancro do cólon e várias linhas de células não-cancerosas). O nível de expressão de genes particulares nas amostras normais (controlos) foi comparado com o mesmo conjunto de referências e o número de alterações na expressão final entre o tumor e o tecido normal do endométrio foi gerado *in silico* eliminando o conjunto de referência.

Seleccionaram-se os genes candidatos como biomarcadores para o cancro do endométrio com base na dimensão da hiper-expressão, valor de p e outros factores. O quadro 1 da descrição detalhada da presente invenção mostra 17 genes hiper-expressos e 3 genes sub-expressos identificados utilizando estes procedimentos. A hiper-expressão destes genes foi validada por RCP-TI, como descrito nos exemplos que se seguem.

Os resultados dos estudos com micro-matrizes estão resumidos no quadro 1 na descrição detalhada da presente invenção, que mostra as abreviaturas comuns utilizadas para o gene, o gene ENSMBL, os números de acesso do transcripto e da proteína, em conjunto com o número de vezes que se dá a hiper-expressão e os valores de p calculados.

Exemplo 2: Preparação da amostra de fluido uterino

Recolheram-se os aspirados endométricos com a ajuda de um "*pipele da Cornier*", depois de se obter o consentimento informado de todas as doentes. O aspirado (fluido uterino) foi imediatamente transferido para um tubo de Eppendorf contendo 500 microlitros de uma solução que preserva o ARN (ARN tardio, Ambion). Centrifugou-se a amostra e tratou-se, em seguida, os pellets contendo uma população representativa de células da cavidade uterina para a extracção de ARN (Qiagen). Realizaram-se ensaios de qualidade (Bioanalyzer) antes da análise de expressão de genes pela tecnologia de Taqman para os marcadores seleccionados do carcinoma do endométrio.

Exemplo 3: Correlação dos biomarcadores no tumor primário e no fluido uterino

Verificou-se que os níveis de biomarcadores para amostras de tumor primário e amostras de fluido uterino, obtidas pelo procedimento do exemplo 2, foram comparados por RCP-TI, seguindo o protocolo geral de RCP-TI descrito no exemplo 4. Os biomarcadores neste estudo incluíram ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN cujo nível de expressão se verificou estar surpreendentemente, correlacionado entre o tumor primário e os aspirados do endométrio (fluido uterino). Ver figura 1. Como se pode ver na figura 1, o nível de expressão de um certo número de biomarcadores do cancro do endométrio está correlacionado com o fluido uterino e o tumor primário. Em particular, verificou-se que havia um elevado grau de correlação da expressão dos biomarcadores correspondentes a ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN em amostras de tumor e nas amostras obtidas do fluido uterino. Assim, os requerentes verificaram, surpreendentemente, que um grupo de genes que pode ser utilizado para o diagnóstico ou a previsão de uma probabilidade acrescida de cancro do endométrio, com base nos seus níveis de expressão em amostras obtidas do fluido uterino. Além disso, os requerentes demonstraram que se pode utilizar o fluido uterino para avaliar biomarcadores para o cancro do endométrio. Por exemplo, biomarcadores de prognóstico para o cancro do endométrio, biomarcadores para o estadiamento do cancro do endométrio, biomarcadores para a determinação do tipo de cancro do endométrio (por exemplo, tipo I versus tipo II) ou tipo (do endométrio, de células claras, cerosas, etc.), bio marcadores auxiliares de diagnóstico, biomarcadores de diagnóstico diferencial, podem ser avaliados no fluido uterino para caracterizar o cancro.

Exemplo 4: Confirmação da hiper-expressão de biomarcadores por RCP-TI quantitativa

Uma vez obtidos os dados da matriz, comparou-se um grupo de genes hiper-regulados e desregulados em amostras de tumor com tecido normal, seleccionado, em parte, com base nos valores de p e nos desvios-padrão. Seleccionaram-se estes candidatos para determinar se os seus níveis de expressão por uma técnica independente, utilizando um conjunto diferente de amostras de tumor.

Utilizam-se cartões microfluídicos (CMF) da Applied Biosystems para realizar a RCP-TI com ARN isolado de tumor e de amostras de tecido endométrico normal. Neste caso, ambos os tecidos, tanto os saudáveis como os carcinogénicos, foram obtidos da mesma doente por procedimentos de microdissecção. Estes estudos confirmaram os resultados de micro-matrizes para a maior parte dos marcadores do quadro 1. Outro conjunto de estudos de RCP-TI foram realizados utilizando aspirados obtidos de doentes com cancro do endométrio (confirmado) e aspirados de indivíduos não afectados. Esses estudos utilizando amostras de aspirados estão descritos com mais detalhe a seguir.

Obtiveram-se as amostras de aspirados seguindo um procedimento similar ao descrito no exemplo 2. A descrição das características da doente para amostras afectadas e não afectadas está indicada nos quadros 4 e 5 a seguir.

Em resumo, as paredes do cartão microfluídico continham ensaios de 5'-nuclease fluorogénica da Applied Biosystems, que detectam a amplificação, em tempo real, dos alvos seleccionados na matriz. Os níveis relativos de expressão de genes são determinados a partir dos dados de fluorescência

gerados durante a RCP utilizando o sistema de detecção de sequências ABI PRISM® 7900HT (7900HT SDS).

Programa informático de quantificação relativa.

A análise dos dados foi feita utilizando o processo comparativo ΔΔCt de quantificação relativa. Os genes expressos de forma diferenciada forma confirmados através da análise estatística utilizando um teste T modificado.

As amostras utilizadas para o estudo descrito neste exemplo incluíram:

Amostras de 30 doentes com cancro do endométrio: 25 adenocarcinomas do endométrio com 9 em G3, 9 em G2 e 7 rm G1. E 5 amostras de tumor em diferentes carcinomas do tipo II (4 em G3 e 1 em G2)

As amostras dos 24 doentes não tinham cancro do endométrio ("controlos" ou "normais"). Trata-se de uma mistura heterogénia de amostras, algumas delas de doentes com patologias não-tumorais semelhantes a pólipos: 4 amostras de doentes com endométrio atrófico, 4 amostras normais, 2 de doentes com pólipos de mulheres em pós-menopausa e 11 amostras de mulheres em pré-menopausa (7 delas na fase secretora e 4 na fase proliferativa do ciclo). Ver os quadros que se seguem para o resumo das amostras.

Quadro 4: Amostras afectadas para estudos de RCP-TI

Aspirados de mulheres com um tumor	**Diagnóstico da amostra**	**Grau do tumor**	**Estádio FIGO**
1	Carcinoma do endométrio	G1	IIb

Quadro 4: Amostras afectadas para estudos de RCP-TI

Aspirados de mulheres com um tumor	Diagnóstico da amostra	Grau do tumor	Estádio FIGO
2	Carcinoma do endométrio	G1	Ia
3	Carcinoma do endométrio	G1	Ib
4	Carcinoma do endométrio	G1	Ib
5	Carcinoma do endométrio	G1	Ia
6	Carcinoma do endométrio	G1	Ia
7	Carcinoma do endométrio	G1	Ib
8	Carcinoma do endométrio	G2	IIb
9	Carcinoma do endométrio	G2	Ib
10	Carcinoma do endométrio	G2	Ib
11	Carcinoma do endométrio	G2	Ib
12	Carcinoma do endométrio	G2	Ib
13	Carcinoma do endométrio	G2	Ia
14	Carcinoma do endométrio	G2	Ia
15	Carcinoma do endométrio	G2	Ib
16	Carcinoma do endométrio	G2	Ib
17	Carcinoma do endométrio	G3	IIb
18	Carcinoma do endométrio	G3	Ic
19	Carcinoma do endométrio	G3	Ic
20	Carcinoma do endométrio	G3	Ib
21	Carcinoma do endométrio	G3	Ic
22	Carcinoma do endométrio	G3	Ib
23	Carcinoma do endométrio	G3	Ib
24	Carcinoma do endométrio	G3	Ib
25	Carcinoma do endométrio	G3	Ic
26	Tipo de célula clara	G3	IIb
27	Tipo de célula clara	G3	IIIc
28	Adeno-escamoso	G3	IIIa
29	Indiferenciado	G3	IIIc

Quadro 4: Amostras afectadas para estudos de RCP-TI

Aspirados de mulheres com um tumor	Diagnóstico da amostra	Grau do tumor	Estádio FIGO
30	Escamoso transicional	G2	Ib

Quadro 5: Amostras não afectadas para estudos de RCP-TI

Aspirados de controlo
7 em pré-menopausa na fase secretória
6 em pré-menopausa na fase proliferativa
11 aspirados de mulheres em pós-menopausa

Procedimentos experimentais

Isolaram-se amostras de ARN de amostras de aspirado, seguindo o procedimento descrito antes e fez-se um controlo de qualidade prévio à selecção final da amostra. Recolheram-se as amostras de aspirados, tal como descrito no exemplo 2.

Fez-se a RCP-TI seguindo o protocolo-padrão da Applied Biosystem para o sistema 7900HT. O protocolo consistiu num processo em duas etapas, em que a primeira etapa é a geração de ADNc a partir de amostras de ARN, utilizando um estojo de elevada capacidade de ADNc e a segunda etapa consiste na amplificação do ADNc, uma vez carregado no CMF, pelo sistema ABI PRISM® 7900 HT.

Recolheram-se os dados da RCP-TI para um conjunto de 20 genes identificados no exemplo 1 e quantificaram-se relativamente aos níveis de POLR2A. O valor de QR para os aspirados correspondentes a 30 amostras de tumor e a 24 amostras que não tinham cancro do endométrio (normais) estão ilustrados nas caixas e linhas dos gráficos, ver figura 2A e

2B. O quadro 2 na descrição detalhada da presente invenção, dá um resumo dos valores médios de QR, desvio-padrão da média e valores de p calculados para estes marcadores neste conjunto de amostras. Como se pode ver, os valores de p obtidos utilizando o conjunto de amostras de controlo nos estudos de micro-matrizes (quadro 1) melhorou significativamente num conjunto de amostras diferentes utilizando técnicas diferentes (micro-ensaio versus RCP-TI) e diferentes fontes de amostras (aspirados versus tumor primário). Na maior parte dos casos, o valor de p melhorou mais de 100 vezes para os biomarcadores. Isto está relacionado, em parte, com a natureza robusta da concepção experimental das micro-matrizes e a selecção robusta de marcadores com base nos critérios dos requerentes.

No quadro que se segue mostra-se a sensibilidade e a especificidade para cada gene individual no pedido de patente e a área da curva de COR (ASCOR) para cada gene, com a comparação dos valores de QR de 30 amostras de tumor e as 24 amostras de controlo. Utilizou-se um programa de suporte à máquina do vector (SMV) para calcular os dados. Como se pode ver no quadro que se segue, os marcadores identificados nestes estudos têm uma excelente sensibilidade e/ou especificidade para prever uma probabilidade acrescida e/ou para um diagnóstico do cancro do endométrio. Além disso, os valores de ASCOR para estes biomarcadores indicam que estes marcadores são muito úteis para o diagnóstico do cancro do endométrio.

Quadro 6: Valores de sensibilidade, especificidade e ASCOR para os biomarcadores da presente invenção, determinados a partir de amostras de aspirados em indivíduos afectados (cancro do endométrio) e não afectados.

GENE	Sensibilidade	Especificidade	ASCOR
ACAA1	66,67 %	90,00 %	0,81
AP1M2	58,33 %	86,67 %	0,83
CGN	79,17 %	76,67 %	0,81
DDR1	79,17 %	90,00 %	0,89
EPS8L2	70,83 %	86,67 %	0,81
FASTKD1	70,83 %	76,67 %	0,84
GMIP	75,00 %	83,33 %	0,88
IKBKE	83,33 %	73,33 %	0,90
P2RX4	62,50 %	96,67 %	0,82
P4HB	91,67 %	96,67 %	0,97
PHKG2	70,83 %	93,33 %	0,84
PPFIBP2	58,33 %	96,67 %	0,78
PPP1R16A	75,00 %	80,00 %	0,85
RASSF7	100,00 %	60,00 %	0,89
RNF183	95,83 %	73,33 %	0,88
SIRT6	79,17 %	73,33 %	0,84
TJP3	79,17 %	76,67 %	0,82
EFEMP2	66,67 %	83,33 %	0,88
SOCS2	79,17 %	93,33 %	0,93
DCN	66,67 %	90,00 %	0,85

As amostras de controlo eram um grupo homogéneo com mulheres em pré- e pós-menopausa. Ao mesmo tempo, os aspirados de melhores pré-menopausa podiam ser divididos em duas categorias consoante a fase do ciclo endométrico uterino em que elas estavam quando a amostra foi recolhida: proliferativa ou secretória. A caracterização das doentes na fase secretória versus proliferativa foi feita por uma patologista utilizando técnicas padronizadas.

Alguns dos genes ensaiados podiam dar um resultado positivo falso para o cancro do endométrio se o aspirado

fosse retirado de mulheres em pré-menopausa na fase secretória. Para verificar quais os genes que podiam dar falsos positivos consoante a fase do ciclo ou quais os outros em que se poderia distinguir entre amostras de tumor e a fase secretória, os requerentes fizeram uma análise estatística comparando tumores com diferentes tipos de controlo.

- tumores versus amostras de controlo (todas as amostras de controlo: 24 amostras)
- tumores versus amostras de controlo menos as que estavam na fase secretória: 17 amostras
- amostras de tumores versus amostras de controlo na fase secretória: 7 amostras
- amostras de tumores versus amostras de controlo de mulheres em pós-menopausa: 11 amostras

A área de COR para cada comparação foi calculada utilizando o programa informático GraphPad Prism e um ensaio Anova que foi aplicado para ver se as diferenças entre estes grupos eram significativas.

Nos quadros que se seguem utilizam-se as seguintes abreviaturas para os valores de p:

*** p <0,0001
** p <0,001
* p <0,01
Ns (não significativo).

Tal como se mostra nos quadros, há genes como P4HB ou SOCS2, que separam as amostras de tumor das de controlo, independentemente da natureza das amostras de controlo (pós-menopausa, pré-menopausa na fase secretória ou proliferativa). Outros genes como P2RX4 ou PPFIBP2, podiam distinguir entre uma amostra de tumor (afectada) e uma

amostra na fase secretória, melhor ainda do que comparado com os controlos de mulheres após a menopausa.

Esta observação abre a possibilidade de utilizar diferentes algoritmos e/ou diferentes conjuntos de genes consoante o ensaio, é a interrogação em mulheres pré-menopausa ou pós-menopausa. Além disso, uma modalidade principal para o rastreio dos problemas do endométrio é os ultra-sons pré-vaginais, que são utilizados para estimar a espessura do endométrio quando as doentes têm um endométrio mais espesso (para cima de um certo limite), provavelmente têm cancro do endométrio ou outra doença ou estado clínico. A espessura do endométrio também varia em função da fase do período menstrual com as doentes na fase secretória tendo um endométrio mais espesso em comparação com indivíduos na fase proliferativa. Assim, estas observações indicam que os processos dos biomarcadores da presente invenção podem ser utilizados para ajudar e melhorar a capacidade dos ultra-sons trans-vaginais para identificar cancro do endométrio.

Quadro 7: Resumo dos dados dos estudos de RCP-TI em comparação com os níveis de expressão de biomarcadores em aspirados (30) de doentes afectadas com cancro do endométrio e aspirados obtidos de todas as doentes individualmente não afectadas com cancro do endométrio (24)

Comparação para 30T/24Crtl	COR 30T vs 24Ctrl	Anova
P4HB	**0,974**	***
SOCS2	**0,955**	***
IKBKE	**0,897**	***
RNF183	**0,883**	***
EFEMP2	**0,881**	***
PHKG2	**0,875**	***
DCN	**0,854**	***

Quadro 7: Resumo dos dados dos estudos de RCP-TI em comparação com os níveis de expressão de biomarcadores em aspirados (30) de doentes afectadas com cancro do endométrio e aspirados obtidos de todas as doentes individualmente não afectadas com cancro do endométrio (24)

Comparação para 30T/24Crtl	COR 30T vs 24Ctrl	Anova
PPP1R16A	**0,846**	***
AP1M2	**0,843**	***
FASTKD1	**0,838**	***
SIRT6	**0,836**	***
CGN	**0,829**	***
GMIP	**0,824**	***
TJP3	**0,824**	***
RASSF7	**0,817**	***
ACAA1	**0,817**	***
EPS8L2	**0,813**	***
P2RX4	**0,807**	***
DDR1	**0,769**	**
PPFIBP2	**0,745**	*

O quadro 7 mostra que os 20 biomarcadores capazes de distinguir aspirados de doentes afectadas com cancro do endométrio de aspirados de todas as doentes de controlo não afectadas, com valores elevados de COR e/ou uma excelente significância estatística.

Quadro 8: Resumo dos dados dos estudos de RCP-TI em comparação com os níveis de expressão de biomarcadores em aspirados (30) de doentes afectadas com cancro do endométrio e aspirados obtidos de todas as doentes individualmente não afectadas com cancro do endométrio e que não estavam na fase secretória (17)

Comparação para 30T/17Ctrl	COR 30T vs 17Ctrl	Anova
P4HB	0,963	***
SOCS2	0,936	***
RNF183	0,904	***
EFEMP2	0,900	***
FASTKD1	0,863	***
AP1M2	0,859	***
IKBKE	0,858	***
PHKG2	0,845	***
CGN	0,832	***
SIRT6	0,828	**
PPP1R16A	0,817	**
DCN	0,801	**
TJP3	0,8	**
GMIP	0,798	***
RASSF7	0,798	**
ACAA1	0,784	**
EPS8L2	0,767	**
P2RX4	0,728	*
DDR1	0,680	ns
PPFIBP2	0,644	ns

O quadro 8 mostra a ordenação de 20 biomarcadores da presente invenção capazes de distinguir aspirados de doentes afectadas com cancro do endométrio de aspirados de todas as

doentes de controlo não afectadas, excluindo doentes na fase secretória. O quadro 7 mostra que os biomarcadores da presente invenção têm elevados valores de COR e/ou excelente significado estatístico para a separação destas populações.

Quadro 9: Resumo dos dados dos estudos de RCP-TI em comparação com os níveis de expressão de biomarcadores em aspirados (30) de doentes afectadas com cancro do endométrio e aspirados obtidos de todas as doentes individualmente não afectadas com cancro do endométrio e que estavam na fase secretória (7)

Comparação para 30T/7Sec	COR 30T vs 7Sec	Anova
P4HB	1	**
SOCS2	1,000	***
P2RX4	1	***
IKBKE	0,991	***
PPFIBP2	0,991	**
DDR1	0,986	**
DCN	0,981	**
PHKG2	0,948	**
EPS8L2	0,924	*
PPP1R16A	0,917	**
GMIP	0,9	*
ACAA1	0,895	*
TJP3	0,881	*
RASSF7	0,864	*
SIRT6	0,857	*
EFEMP2	0,833	ns
RNF183	0,831	ns
CGN	0,82	ns
AP1M2	0,805	ns
FASTKD1	0,779	ns

Como se pode ver no quadro 9, os marcadores preferidos, capazes de distinguir aspirados de doentes afectadas com cancro do endométrio de aspirados de doentes não afectadas com cancro do endométrio, na fase secretória incluem P4HB, SOCS2 P2RX4, IKBKE, PPFIB2, DDR1 e DCN os quais têm valores elevados de COR e/ou um excelente significado estatístico.

Tal como se viu para os dados nos quadros 7 e 9 dos exemplos anteriores de genes capazes de diferenciar entre aspirados de doentes que têm tumores e aspirados de todos os doentes não afectados (incluindo na fase secretória) e/ou entre aspirados de doentes que têm tumores e aspirados de doentes não afectadas na fase secretória, incluem P4HB, SOCS2 e IKBKE que têm um elevado significado estatístico e elevados valores de COR.

Quadro 10: Resumo dos dados dos estudos de RCP-TI em comparação com os níveis de expressão de biomarcadores em aspirados (30) de doentes afectadas com cancro do endométrio e obtidas de doentes em pós-menopausa afectadas com cancro do endométrio (11)

Ordenamento por 30T/11N	COR 30T vs 11Crtl pós-m	Anova
PHKG2	**0,9476**	*
P4HB	**0,9424**	***
EFEMP2	**0,903**	***
RNF183	**0,8909**	***
SOCS2	**0,8667**	*
FASTKD1	**0,8439**	**
GMIP	**0,8394**	**
SIRT6	**0,8364**	**
AP1M2	**0,8182**	*
IKBKE	**0,7955**	ns
CGN	**0,7864**	*

Ordenamento por 30T/11N	COR 30T vs 11Crtl pós-m	Anova
PPP1R16A	0,7652	ns
TJP3	0,7515	ns
RASSF7	0,7515	ns
ACAA1	0,7242	ns
DCN	0,7167	ns
EPS8L2	0,697	ns
P2RX4	0,6303	ns
DDR1	0,5879	ns
PPFIBP2	0,5318	ns

Como se pode ver no quadro 10, os marcadores preferidos capazes de distinguir aspirados de doentes afectadas com cancro do endométrio de aspirados de doentes não afectadas com cancro do endométrio, após a menopausa incluem PHKG2, P4HB, EFEMP2, RNF183 e SOCS2, que têm elevados valores de COR e um elevado significado estatístico.

Com referência às figuras 2A e 2B (gráfico em caixas e linhas), QR: quantidade relativa é a quantidade relativa de ARN para um gene específico presente em amostras de tumores referidas à quantidade presente na amostra de controlo para o mesmo gene.

Para calcular a QR normalizam-se os valores Ct de cada gene em relação ao Ct do gene endógeno, para se obter o delta Ct. A fórmula $2^{-(\text{deltaCt})}$ foi utilizada para calcular QR.

Pode-se utilizar um certo número de genes endógenos como um controlo para a normalização, assim como outros controlos, para a normalização. Num exemplo, Um gene endógeno preferido tem as seguintes características: é um gene constitutivamente expresso no mesmo tecido, em diferentes circunstâncias como,

por exemplo, o desenvolvimento de cancro. Por isso podia ser utilizado para normalizar diferenças na quantidade de ADNc quando se carregam as amostras ou as suas variações devido a razões experimentais para a RCP-TIq.

Os requerentes ensaiaram quatro genes diferentes de organização como possíveis genes endógenos para fins de normalização: 18S, B2M, PFN-1 e POLR2A. Finalmente, POLR2A foi o gene mais estável de todos eles e todos os cálculos e estatísticas foram feitas utilizando como endógeno. O seu nível de expressão é similar aos genes questionados nos ensaios dos requerentes e diferente quando comparado com 18S cuja expressão é bastante elevada em comparação com os genes seleccionados para o ensaio. Considera-se que biomarcadores endógenos, tais como, POLR2A, B2M, PFN1, HMBS, G6PD ou PABPN1 ou outros genes estáveis podem ser utilizados para fins de normalização nos processos da presente invenção se isso for necessário.

Exemplo 5: Perfis para o diagnóstico de cancro do endométrio

Utilizou-se um algoritmo com base numa máquina de suporte a vectores para identificar combinações de marcadores do quadro 1, que são úteis para prever o cancro do endométrio e/ou uma probabilidade acrescida de ter cancro do endométrio. Em particular, o programa informático disponível publicamente DTQRG foi utilizado para analisar os dados (ver o sítio www.DTQRG.com).

Pode-se utilizar o algoritmo da máquina de suporte de vectores para muitas aplicações, incluindo a identificação de perfis de expressão de genes para a separação de populações, que têm características fenotípicas diferentes. A ideia por trás do algoritmo é uma representação multidimensional dos

dados, por exemplo, cada marcador é desenhado numa dimensão diferente e procura-se um plano, embora esta representação multidimensional dos dados que possa separar os fenótipos. O plano através da zona "média" é referido como um hiper-plano de separação e representa uma solução: respostas (por exemplo, nível de expressão para além de um determinado valor-limite), que caem num dos lados da linha, caindo numa categoria (por exemplo, cancro) e respostas (por exemplo, nível de expressão para lá de um determinado valor limite), que caem do outro lado da linha correspondendo a outra categoria (por exemplo, sem cancro). Para cada conjunto de dados é possível um certo número de hiper-planos de separação. A questão que se põe é sobre qual o melhor hiper-plano de separação. Na teoria de máquina de suporte de vectores, a melhor solução é referida como o hiper-plano marginal máximo. Este hiper-plano marginal máximo é aquele que separa os dois grupos e adopta a distância máxima de qualquer um dos dados perfis de expressão.

Embora os genes individuais exibam uma elevada sensibilidade e especificidade, estes parâmetros são ainda mais elevados quando se combinam vários genes. Alguns exemplos de sensibilidade, especificidade e genes de ASCOR, combinados dois a dois, três a três, quatro a quatro, cinco a cinco, seis a seis, sete a sete e todos em conjunto. Ver o quadro a seguir para um resumo dos dados.

Quadro 11. Dados que resumem os valores positivos para as combinações			
Combinações	Sensibilidade	Especificidade	ASCOR
IKBKE+P4HB	91,67 %	100,00 %	0,978
IKBKE+SOCS2	79,17 %	96,67 %	0,951
P4HB+SOCS2	91,67 %	100,00 %	1
GMIP+IKBKE	79,17 %	90,00 %	0,915
GMIP+P4HB	95,83 %	96,67 %	0,982
GMIP+SOCS2	100,00 %	96,67 %	0,999
GMIP+SOCS2+IKBKE	95,83 %	100,00 %	1
GMIP+SOCS2+P4HB	91,67 %	100,00 %	0,983
GMIP+IKBKE+P4HB	91,67 %	100,00 %	0,978
IKBKE+P4HB+SOCS2	91,67 %	100,00 %	0,981
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2	100,00 %	100,00 %	1
GMIP+SOCS2+IKBKE+EPS8L2	91,67 %	100,00 %	0,993
GMIP+SOCS2+P4HB+EPS8L2	91,67 %	100,00 %	0,976
GMIP+IKBKE+P4HB+EPS8L2	91,67 %	100,00 %	0,976
IKBKE+P4HB+SOCS2+EPS8L2	87,60 %	100,00 %	0,981
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+DDR1	91,67 %	100,00 %	1
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+EPS8L2+PPP1R18A	91,67 %	100,00 %	0,999
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+PHKG2+RASSF7	85,83 %	100,00 %	1
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+DDR1+EPS8L2	96,83 %	100,00 %	1
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+EPS8L1+PPP1R16A+DDR1	95,83 %	100,00 %	1

Quadro 11. Dados que resumem os valores positivos para as combinações			
Combinações	Sensibilidade	Especificidade	ASCOR
OOR1+EPS8L2+GMIP+IKBKE+P2RX4+P4HB+PHKG2+PPP1R16A+RASSF7+SIRT6+7JP3+SOCS2	100,00 %	100,00 %	1
DDR1+EPS8L2+GMIP+IKBKE+P2RX4+P4HB+PHKG2+PPP1R16A+RASSF7+SIRT6+TJP3+SOCS2+RNF183	100,00 %	100,00 %	1
todos em conjunto: 20 GENES	100,00 %	100,00 %	1

Como se pode ver no quadro anterior, obtêm-se sensibilidades e especificidades muito elevadas para combinações dos biomarcadores da presente invenção e os valores de ASCOR são muitos elevados. Assim, estes resultados mostram que as combinações de dois ou mais marcadores escolhidos entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN dão, inesperadamente, uma boa sensibilidade e especificidade para predizer uma probabilidade e/ou para fazer um diagnóstico do cancro do endométrio. Obtiveram-se estes resultados a partir de amostras do fluido uterino e indicam que as combinações de biomarcadores detectadas no fluido uterino podem ser úteis para o diagnóstico e/ou a caracterização do cancro do endométrio. Além disso, obtiveram-se estes resultados em amostras de mulheres em pré- e pós-menopausa e por isso representam um conjunto de marcadores que podem ser examinados transversalmente a estes tipos de doentes. Note-se que se pode utilizar diferentes programas e algoritmos para gerar perfis ou padrões de identificação. A presente invenção pretende englobar perfis e/ou padrões de identificação utilizando programas e algoritmos diferentes do DTQRG, tal como se utiliza aqui. Os perfis utilizados no quadro 11 são exemplos não-limitativos utilizados para ilustrar essas combinações dos biomarcadores do quadro 1, que têm uma excelente sensibilidade e especificidade para o cancro do endométrio.

Combinações adicionais

Os valores de sensibilidade e especificidade, embora definam completamente a validade de um ensaio de diagnóstico, têm a desvantagem de não providenciarem informação relevante quando se toma uma decisão clínica para um resultado

particular de um ensaio. Contudo, têm a vantagem de ser propriedades intrínsecas do ensaio e definirem a sua validade em relação à prevalência da doença na população à qual se aplica.

Sensibilidade

É a probabilidade de classificar correctamente um doente individual ou a probabilidade de que um indivíduo com cancro obtenha o resultado positivo, quando se aplica o ensaio de diagnóstico.

Especificidade

É a probabilidade de classificar correctamente um indivíduo saudável ou a probabilidade de que um indivíduo saudável obtenha um resultado negativo, quando se aplica o ensaio de diagnóstico. A sensibilidade e a especificidade podem assim avaliar a validade de um ensaio de diagnóstico. Contudo, estes conceitos não ajudam muito na prática clínica. Quando um doente se submete a um ensaio de diagnóstico, o médico não tem uma informação *a priori* à cerca do seu diagnóstico, por isso, a questão aparece a seguir: dando um ensaio positivo (ou negativo) no ensaio. Qual é a probabilidade que o indivíduo submetido ao ensaio tenha a doença (ou não)? Estas probabilidades são conhecidas como valor preditivo positivo e valor preditivo negativo de um ensaio particular. O valor preditivo positivo é a probabilidade de ter a doença se o indivíduo tem um resultado positivo quando se aplica o ensaio de diagnóstico. O valor preditivo negativo é a probabilidade de um indivíduo que obteve um resultado negativo num ensaio ser na realidade saudável.

Os médicos preferem ensaios de diagnóstico com um elevado valor preditivo negativo, dado que não se podem permitir que uma pessoa com cancro obtenha um diagnóstico errado. Por esta razão, os requerentes tiverem em prioridade estas combinações que dão os mais elevados valores preditivos negativos.

Os valores que se seguem no quadro 12 foram calculados utilizando os marcadores indicados, conforme determinado por RCP-TI em amostras de fluido uterino.

Quadro 12

	DTQRG-SMV				
Combinações	Sensibilidade	Especificidade	ASCOR	NPV	PPV
P4HB+SOCS2	91,67 %	100,00 %	1	93,76 %	100,00 %
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2	100,00 %	100,00 %	1	100,00 %	100,00 %
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+FASTKD1	100,00 %	100,00 %	1	100,00 %	100,00 %
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+DDR1	95,83 %	100,00 %	1	96,77 %	100,00 %
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+PHKG2	91,67 %	100,00 %	1	93,75 %	100,00 %
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+SIRT6	91,67 %	100,00 %	1	93,76 %	100,00 %
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+ACAA1	100,00 %	100,00 %	1	100,00 %	100,00 %
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+AP1M2	91,67 %	96,67 %	0,979	93,65 %	95,65 %
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+EFEMP2	91,67 %	100,00 %	1	93,76 %	100,00 %
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+EPS8L2	91,67 %	100,00 %	1	93,76 %	100,00 %
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+P2RX4	83,33 %	96,67 %	0,964	87,88 %	95,24 %
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+PPFIBP2	91,67 %	96,67 %	0,979	93,55 %	95,65 %
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+PPP1R16A	95,83 %	100,00 %	1	96,77 %	100,00 %
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+ACAA1+FASTKD1	100,00 %	100,00 %	1	100,00 %	100,00 %
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+FASTKD1+PHKG2	100,00 %	100,00 %	1	100,00 %	100,00 %
GMIP+IKBKE+P4HB+SOCS2+FASTKD1+SIRT6	100,00 %	100,00 %	1	100,00 %	100,00 %
ACAA1+AP1M2+EPS8L2+IKBKE+P2RX4+P4HB+PPFIBP2+PPP1R16A+SIRT6+EFEMP2	100,00 %	100,00 %	1	100,00 %	100,00 %
GMIP+IKBKE+P4HB+EFEMP2	100,00 %	93,33 %	0,999	100,00 %	92,31 %

Quadro 12

	DTQRG-SMV				
Combinações	Sensibilidade	Especificidade	ASCOR	NPV	PPV
DDR1+FASTKD1+GMIP+IKBKE+P4HB+PHKG2+SIRT6+EFEMP2+SOCS2	100,00 %	100,00 %	1	100,00 %	100,00 %
DDR1+FASTKD1+GMIP+IKBKE+P4HB+PHKG2+SIRT6+EFEMP2	100,00 %	100,00 %	1	100,00 %	100,00 %
P4HB+EFEMP2+IKBKE+GMIP+FASTKD1	100,00 %	100,00 %	1	100,00 %	100,00 %

As combinações ilustradas na fig. 18 (P4HB, EFEMP2, SIRT6, DDR1, GMIP e FASTKD1) e na fig. 19 (P4HB, EFEMP2, SIRT6, PHKG2, GMIP e FASTKD1) e as combinações dos 20 marcadores têm sensibilidades, especificidades, NPV e PPV de 100 % e ASCOR de 1.

Maximização do valor preditivo negativo: novas amostras: 3 novas amostras de cancro e 24 amostras sem tumor dando uma quantidade total de amostras na análise que se segue (33 T e 48 sem tumor) com a amostra adicional tendo as seguintes características:

Aspirados de mulheres com um tumor	**Diagnósticos das amostras**	**Grau do tumor**	**Estádio FIGO**
31	Carcinoma do endométrio	G1	IA
32	Carcinoma do endométrio	G2	IB
33	Carc. do endométrio/escamoso transicional	G3	IA

Aspirados de controlo
4 em pré-menopausa na fase secretória
5 em pré-menopausa na fase proliferativa
4 em pré-menopausa (fase do ciclo desconhecida)
11 aspirados de mulheres em pós-menopausa

Calculou-se o risco de cancro para 48 amostras sem tumor e 33 amostras de tumor utilizando a combinação de genes que se seguem ACAA1, AP1M2, EPS8L2, IKBKE, P2RX4, P4HB, PPFIBP2, PPP1R16A, SIRT6 e EFEMP2, os resultados estão ilustrados na fig. 17.

A fig. 18 mostra o risco calculado de cancro para as 48 amostras sem tumor e 33 amostras de tumor utilizando FASTKD1, GMIP, P4HB, EFEMP2, DDR1 e SIRT6.

A fig. 19 mostra o risco calculado de cancro para as 48 amostras sem tumor e 33 amostras de tumor utilizando FASTKD1, GMIP, P4HB, EFEMP2, PHKG2 e SIRT6.

Tal como se mostra na fig. 17, a primeira combinação é capaz de classificação todas as amostras correctamente mas a percentagem de algumas das amostras saudáveis de terem cancro está muito próximo de 50 %: algumas amostras de cancro estão muito próximas de serem mal classificados quando utilizam esta combinação. Em resumo, o risco de uma má classificação de pacientes com cancro com um falso diagnóstico. Embora as combinações nas fig. 18 e fig. 19 em que há uma má classificação de um e de duas amostras de doentes saudáveis, respectivamente, ambas classificam correctamente todos os doentes com cancro e fazem com uma percentagem mais elevada de risco do cancro do que a combinação anterior. Por essa razão, estas combinações são válidas do ponto de vista clínico.

Exemplo 6: Detecção da proteína correspondente aos biomarcadores do quadro 1

A detecção da proteína correspondente aos biomarcadores do quadro 1 pode ser feita por qualquer um dos numerosos meios disponíveis para os técnicos. De acordo com este processo, obtêm-se amostras de controlos (ou estabelece-se um valor de controlo) e obtêm-se nos indivíduos afectados (por exemplo, no sero, de tecido e de fluido uterino) e sondas com anticorpos selectivos ou específicos para o biomarcador particular. Um processo para a detecção das proteínas por meio da análise de "western blot" e está exemplificado no caso de P4HB.

A análise de "western blot" de amostras humanas de tecido endométrico normal e de tecidos de cancro do endométrio de tumores, para avaliar o nível de proteína de P4HB (aprox. 60 kDa) nestas amostras.

Carregaram-se géis com 40 ug de extractos de proteína total de cada amostra. Como se pode ver na figura 10, as amostras de tumor estão coradas muito mais fortemente para P4HB em comparação com o tecido normal.

As amostras analisadas incluem quatro tecidos normais (N) e quatro tecidos de tumor (T). Os tecidos normais e dos tumores foram obtidos no mesmo doente. Como controlo positivo: extracto da proteína total da linha de células do tumor do endométrio Isikawa. Anticorpo utilizado: LS-C38385 da LifeSpan.

Os resultados confirmam o nível de proteína dos resultados obtidos na matriz e nas experiências de TaqMan.

Fizeram-se as análises de "western blot" para AP1M2, IKBKE, EPS8L2, DDR1, CGN e TJP3. Ver fig. 10 até à fig. 10. Estes resultados confirmam, ao nível da proteína, os resultados obtidos na matriz e as experiências de TaqMan para estes biomarcadores.

Para a validação por imuno-histoquímica, preparam-se micro-matrizes de tecido. Para cobrir a gama completa de tecidos normais com diferentes tipos e graus de carcinomas do endométrio, seleccionaram-se cuidadosamente áreas representativas de 70 carcinomas embebidos em parafina (56 do endométrio, 6 papilares cerosos, 1 mucinoso, 4 carcinomas de células claras, 3 carcino-sarcomas) e 11 endométrios não neoplásicos (4 atróficos, 3 proliferativos, 1 endométrio

secretório e 3 hiperplasias), e marcaram-se nos blocos individuais de parafina. Obtiveram-se dois núcleos de tecido de 1 mm de diâmetro, de cada bloco de parafina e foram transformados em matrizes de forma precisa num novo bloco de parafina. Obtiveram-se secções de 5 µm de todos os blocos de parafina das micro-matrizes de tecido. O protocolo foi aprovado pelo Institutional Review Board at Hospital Vall D'Hebron e obteve-se o consentimento informado de todas as doentes. Detectou-se P4HB, PPP1R16A e EPS8L2 por meio de um ensaio indirecto de imuno-peroxidase com tampão de citrato, a pH 7,3 para a recuperação do antigénio. Fez-se a incubação das secções com anticorpos primários contra P4HB (LS-C38385) e PPP1R16A (H00084988-M06), durante 1 h, à temperatura ambiente, utilizando uma diluição de 1:500 e 1:100, respectivamente e EPS8L2 (H00064787-B01), durante a noite, numa diluição de 1:100. Depois, fez-se a incubação das secções com imunoglobulina de cabra anti-murganho conjugada com peroxidase (EnVision Dual System, DAKO, Glostrup, Dinamarca). Parou-se a actividade da peroxidase endógena com H_2O_2 a 3 %. Lavaram-se as secções e desenvolveram-se as reacções com diaminobenzidina, seguida de uma contra-coloração com hematoxilina. A avaliação semi-quantitativa das proteínas foi feita por três investigadores independentes, classificando a intensidade da coloração e a percentagem de células positivas.

A imuno-histoquímica de MMT confirmou a expressão diferenciada de três proteínas nas glândulas tumorais quando comparadas com as glândulas endométricas normais. P4HB, PPP1R16A e EPS8L2 apresentam uma expressão citoplásmica específica dentro das células tumorais, em todos os tipos e graus histológicos de carcinomas e uma ausência ou uma falha de coloração citoplásmica dentro das glândulas epiteliais normais. Estes resultados confirmam, ao nível da proteína, os

resultados obtidos para estes produtos em micro-matrizes e experiências de RCP quantitativa aqui descritas.

Exemplo 7: ACAA1

Verificou-se que ACAA1 estava hiper-expresso no tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de uma experiência com micro-matrizes descrita no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que ACAA1 estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio e verificou-se, surpreendentemente, que ACAA1 estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio dos processos descritos nos exemplos 2-4. O exemplo 5 mostra que ACAA1 pode ser combinado com outros biomarcadores para dar um excelente poder preditivo para diagnóstico do cancro do endométrio.

A sequência de um ARNm correspondente a ACAA1 está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000333167 e tem uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 1

1 ATGTGGTTCTGCGCGTGTGCGGACGGCTGTCTGTTAACTCCGCGGTCAGTTCCCGGACTG
61 GTGGCTGGTCTGCAGGGTTGACCTGCGCAATGCAGAGGCTGCAGGTAGTGCTGGGCCACC
121 TGAGGGGTCCGGCCGATTCCGGCTGGATGCCGCAGGCCGCGCCTTGCCTGAGCGGTGCCC
181 CGCAGGCCTCGGCCGCGGACGTGGTGGTGGTGCACGGGCGGCGCACGGCCATCTGCCGGG
241 CGGGCCGCGGCGGCTTCAAGGACACCACCCCCGACGAGCTTCTCTCGGCAGTCATGACCG
301 CGGTTCTCAAGGACGTGAATCTGAGGCCGGAACAGCTGGGGGACATCTGTGTCGGAAATG
361 TGCTGCAGCCTGGGGCCGGGGCAATCATGGCCCGAATCGCCCAGTTTCTGAGTGACATCC
421 CGGAGACTGTGCCTTTGTCCACTGTCAATAGACAGTGTTCGTCGGGGCTACAGGCAGTGG

```
481 CCAGCATAGCAGGTGGCATCAGAAATGGGTCTTATGACATTGGCATGGCCTGTGGGGTGG
541 AGTCCATGTCCCTGGCTGACAGAGGGAACCCTGGAAATATTACTTCGCGCTTGATGGAGA
601 AGGAGAAGGCCAGAGATTGCCTGATTCCTATGGGGATAACCTCTGAGAATGTGGCTGAGC
661 GGTTTGGCATTTCACGGGAGAAGCAGGATACCTTTGCCCTGGCTTCCCAGCAGAAGGCAG
721 CAAGAGCCCAGAGCAAGGGCTGTTTCCAAGCTGAGATTGTGCCTGTGACCACCACGGTCC
781 ATGATGACAAGGGCACCAAGAGGAGCATCACTGTGACCCAGGATGAGGGTATCCGCCCCA
841 GCACCACCATGGAGGGCCTGGCCAAACTGAAGCCTGCCTTCAAGAAAGATGGTTCTACCA
901 CAGCTGGAAACTCTAGCCAGGTGAGTGATGGGGCAGCTGCCATCCTGCTGGCCCGGAGGT
961 CCAAGGCAGAAGAGTTGGGCCTTCCCATCCTTGGGGTCCTGAGGTCTTATGCAGTGGTTG
1021 GGGTCCCACCTGACATCATGGGCATTGGACCTGCCTATGCCATCCCAGTAGCTTTGCAAA
1081 AAGCAGGGCTGACAGTGAGTGACGTGGACATCTTCGAGATCAATGAGGCCTTTGCAAGCC
1141 AGGCTGCCTACTGTGTGGAGAAGCTACGACTCCCCCCCTGAGAAGGTGAACCCCCTGGGGG
1201 GTGCAGTGGCCTTAGGGCACCCACTGGGCTGCACTGGGGCACGACAGGTCATCACGCTGC
1261 TCAATGAGCTGAAGCGCCGTGGGAAGAGGGCATACGGAGTGGTGTCCATGTGCATCGGGA
1321 CTGGAATGGGAGCCGCTGCCGTCTTTGAATACCCTGGGAACTGAGTGAGGTCCCAGGCTG
1381 GAGGCGCTACGCAGACAGTCCTGCTGCTCTAGCAGCAAGGCAGTAACACCACAAAAGCAA
1441 AACCACATGGGAAAACTCAGCACTGGTGGTGGTGGCAGTGGACAGATCAAGGCACTTCAA
1501 CTCATTTGGAAAATGTGAACACTGATGACATGGTATAGGAGTGGGTGGGGTGTTGAGCCA
1561 CCCATCAGACCCTCTTTAGCTGTGCAAGATAAAAGCAGCCTGGGTCACCCAGGCCACAAG
1621 GCCATGGTTAATTCTTAAGGCAAGGCAAATCCATGGATGAGAAGTGCAATGGGCATAGTA
1681 AAAGTGCATGAATTT
```

A correspondente sequência de aminoácidos está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000333664 e tem uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 2

```
   1 MQRLQVVLGHLRGPADSGWMPQAAPCLSGAPQASAADVVVVHGRRTAICRAGRGGFKDTT
  61 PDELLSAVMTAVLKDVNLRPEQLGDICVGNVLQPGAGAIMARIAQFLSDIPETVPLSTVN
 121 RQCSSGLQAVASIAGGIRNGSYDIGMACGVESMSLADRGNPGNITSRLMEKEKARDCLIP
 181 MGITSENVAERFGISREKQDTFALASQQKAARAQSKGCFQAEIVPVTTTVHDDKGTKRSI
 241 TVTQDEGIRPSTTMEGLAKLKPAFKKDGSTTAGNSSQVSDGAAAILLARRSKAEELGLPI
 301 LGVLRSYAVVGVPPDIMGIGPAYAIPVALQKAGLTVSDVDIFEINEAFASQAAYCVEKLR
 361 LPPEKVNPLGGAVALGHPLGCTGARQVITLLNELKRRGKRAYGVVSMCIGTGMGAAAVFE
 421 YPGN
```

Os iniciadores para a amplificação da sequência ACAA1 podem ser concebidos utilizando um programa informático de concepção de iniciadores, tais como, Oligo Calc e/ou Primer 3.

Exemplos de pares de iniciadores para amplificação de ACAA1 incluem os seguintes

Directo SEQ ID Nº. 3 GAGCTTCTCTCGGCAGTCAT

Inverso SEQ ID Nº. 4 CTCAGAAACTGGGCGATTC

Directo SEQ ID Nº. 5 GCAATCATGGCCCGAATC

Inverso SEQ ID Nº. 6 CCCCGACGAACACTGTCTAT

Directo SEQ ID Nº. 7 GTGCCTTTGTCCACTGTCAA

Inverso SEQ ID Nº. 8 ACAGGCCATGCCAATGTC

Directo SEQ ID Nº. 9 TCACGGGAGAAGCAGGATAC

Inverso SEQ ID Nº. 10 CTCTTGGTGCCCTTGTCATC

Directo SEQ ID Nº. 11 GGCTGACAGTGAGTGACGTG

Inverso SEQ ID Nº. 12 AGGGGGTTCACCTTCTCAG

Directo SEQ ID Nº. 13 GTGGCATCAGAAATGGGTCT

Inverso SEQ ID Nº. 14 CTCTGGCCTTCTCCTTCTCC

Directo SEQ ID Nº. 15 ATTACTTCGCGCTTGATGGA

Inverso SEQ ID Nº. 16 AGGGCAAAGGTATCCTGCTT

Directo SEQ ID Nº. 17 GCCTGCCTTCAAGAAAGATG

Inverso SEQ ID Nº. 18 TAAGACCTCAGGACCCCAAG

Directo SEQ ID Nº. 19 TGGGGTCCTGAGGTCTTATG

Inverso SEQ ID Nº. 20 TCTCGAAGATGTCCACGTCA

Directo SEQ ID Nº. 21 GTGGCATCAGAAATGGGTCT

Inverso SEQ ID Nº. 22 AGGGCAAAGGTATCCTGCTT

Directo SEQ ID Nº. 23 TGACCCAGGATGAGGGTATC

Inverso SEQ ID Nº. 24 TCTCGAAGATGTCCACGTCA

Directo SEQ ID Nº. 25 GGAGACTGTGCCTTTGTCCA

Inverso SEQ ID Nº. 26 CTCTGTCAGCCAGGGACAT

Outros conjuntos de iniciadores podem ser facilmente concebidos por um técnico da matéria e/ou são conhecidos na técnica.

As sondas para a detecção da ACAA1 podem derivar de qualquer número de fontes dependendo da utilização desejada (por exemplo, utilizando os iniciadores descritos antes e os reagentes apropriados). Outros exemplos de sondas incluem

SEQ ID Nº. 27 CGGTTCTCAAGGACGTGAAT

SEQ ID Nº. 28 AGTGACATCCCGGAGACTGT

SEQ ID Nº. 29 GTGGCATCAGAAATGGGTCT

SEQ ID Nº. 30 AGCTGAGATTGTGCCTGTGA

SEQ ID Nº. 31 ATCAATGAGGCCTTTGCAAG

SEQ ID Nº. 32 ACAGAGGGAACCCTGGAAAT

SEQ ID Nº. 33 GATTGCCTGATTCCTATGGG

SEQ ID Nº. 34 GTCCAAGGCAGAAGAGTTGG

SEQ ID Nº. 35 ATGCCATCCCAGTAGCTTTG

SEQ ID Nº. 36 GCCTGTGGGATAACCTCTGA

SEQ ID Nº. 37 AAACTGAAGCCTGCCTTCAA

SEQ ID Nº. 38 ATAGACAGTGTTCGTCGGGG

Uma sonda para a detecção de um ácido nucleico ACAA1, que foi utilizada na micro-matriz tem uma sequência como na SEQ ID Nº. 39 GCTACGCAGACAGTCCTGCTGCTCTAGCAGCAAGGCAGTAACACCAC AAAA GCAAAACCA.

Outras sondas para a ACAA1 são conhecidas na técnica e/ou podem ser facilmente concebidas por um técnica na matéria.

Os anticorpos contra ACAA1 incluem, mas não se limitam a anti-ACAA1 policlonal de coelho, Cat# HPA006764 dos anticorpos de atlas (reconhecem apenas o primeiro transcripto); e anticorpo policlonal de murganho concebido contra uma proteína de ACAA1 humana de comprimento completo. Cat#: H00000030-B01 da Abnova (MaxPab).

Exemplo 8: AP1M2

Verificou-se que AP1M2 (complexo 1 de proteína relacionada com o adaptador, subunidade mu 2) também conhecido como D9Ertd818e, HSMU1B, MU-1B, MU1B, estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que AP1M2 estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em

comparação com tecido normal do endométrio e verificou-se, surpreendentemente, que AP1M2 estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito nos exemplos 2-4. O exemplo 5 mostra que AP1M2 pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

AP1M2 é uma subunidade do complexo 1 da proteína relacionada com o adaptador heterotetramérico de clatrina (AP-1), que desempenha papéis fundamentais em muitas vias de tráfico da vesícula dentro da célula. Esta proteína é capaz de interagir com sinais de separação à base de tirosina. AP-1 é expressa exclusivamente em células epiteliais. Todos os complexos AP compreendem duas unidades grandes de 100-130 kDa (α e β1 em AP-1), uma subunidade do meio de 50 kDa (μl em AP-1) e uma pequena subunidade de 17-20 kDa (σ1 em AP-1). PMID: 10338135.

Em vesículas revestidas com clatrina, AP-2 está localizada na bi-camada de lípido e os reticulados de clatrina e, presumivelmente, está a ancorar a clatrina à membrana. AP1M2 é um elemento da família das cadeias de meio adaptador designada por Mu1B, que é especificamente expressa em células epiteliais polarizadas e nalgumas células exócrinas. Mu1B está fortemente relacionado com a subunidade Mu1A de AP-1 expressa ubiquamente (79 % de identidade ao nível do aminoácido).

A sequência de um ARNm correspondendo a AP1M2 está indicada no ENSEMBL com o número de acesso ENST00000250244 e tem uma sequência, também conhecida como a sequência SEQ ID Nº. 40

GGCGCTTCCGCAGGAAGAAGGAAGCGGCGCCGCCATCGCCTCCCGGCGCTCCCTCCCCGACTCCTAAGTC
CTTCGGCCGCCACCATGTCCGCCTCGGCTGTCTTCATTCTGGACGTTAAGGGCAAGCCATTGATCAGCCG
CAACTACAAGGGCGATGTGGCCATGAGCAAGATTGAGCACTTCATGCCTTTGCTGGTACAGCGGGAGGAG
GAAGGCGCCCTGGCCCCGCTGCTGAGCCACGGCCAGGTCCACTTCCTATGGATCAAACACAGCAACCTCT
ACTTGGTGGCCACCACATCGAAGAATGCCAATGCGTCCCTGGTGTACTCCTTCCTGTATAAGACAATAGA
GGTATTCTGCGAATACTTCAAGGAGCTGGAGGAGGAGAGCATCCGGGACAACTTTGTCATCGTCTACGAG
TTGCTGGACGAGCTCATGGACTTTGGCTTCCCGCAGACCACCGACAGCAAGATCCTGCAGGAGTACATCA
CTCAGCAGAGCAACAAGCTGGAGACGGGCAAGTCACGGGTGCCACCCACTGTCACCAACGCTGTGTCCTG
GCGCTCCGAGGGTATCAAGTATAAGAAGAACGAGGTCTTCATTGATGTCATAGAGTCTGTCAACCTGCTG
GTCAATGCCAACGGCAGCGTCCTTCTGAGCGAAATCGTCGGTACCATCAAGCTCAAGGTGTTTCTGTCAG
GAATGCCAGAGCTGCGGCTGGGCCTCAATGACCGCGTGCTCTTCGAGCTCACTGGCCGCAGCAAGAACAA
ATCAGTAGAGCTGGAGGATGTAAAATTCCACCAGTGCGTGCGGCTCTCTCGCTTTGACAACGACCGCACC
ATCTCCTTCATCCCGCCTGATGGTGACTTTGAGCTCATGTCATACCGCCTCAGCACCCAGGTCAAGCCAC
TGATCTGGATTGAGTCTGTCATTGAGAAGTTCTCCCACAGCCGCGTGGAGATCATGGTCAAGGCCAAGGG
GCAGTTTAAGAAACAGTCAGTGGCCAACGGTGTGGAGATATCTGTGCCTGTACCCAGCGATGCCGACTCC
CCCAGATTCAAGACCAGTGTGGGCAGCGCCAAGTATGTGCCGGAGAGAAACGTCGTGATTTGGAGTATTA
AGTCTTTCCCGGGGGGCAAGGAGTACTTGATGCGAGCCCACTTTGGCCTCCCCAGTGTGGAAAAGGAAGA
GGTGGAGGGCCGGCCCCCCATCGGGGTCAAGTTTGAGATCCCCTACTTCACCGTCTCTGGGATCCAGGTC
CGATACATGAAGATCATTGAGAAAAGTGGTTACCAGGCCCTGCCCTGGGTTCGCTACATCACCCAGAGTG
GCGATTACCAACTTCGTACCAGCTAGAAGGGAGAAGAGATGGGGGCTTGAACACGGGGCTTCCTTACAGC
CCCGGATGCAGATTTTAGAGGGAGGGCAGGTGCGGGCTGTGTGTGTCTGTGTGAGGGCAGGTCCTGGACT
TGGCAGTTTCTTGCTCCCAGCACCCGCCCCTTCCTCACCTCTTCCTTATTCCATAGGCTGGGAGAGAAAC
TCTCTGCTTCCCTCGCCCTTGGAGCTTTCCCCATCCCCCTGATTTTATATGAAGAAATAGAAGAGGGGCT
TGAAGTCCCCCTCGCGAGTGCCTTCTTGCAATTACCTGCCTTAGCGGGTGTTGCGGGTCCCTCCTTCACA
GCCGCTGAGCCCAGAGGTCCCGCTGGCCCCTCCTCTGAATTTTAGGATGTCATTAAAAAGATGAATCTA

A correspondente sequência de aminoácidos está indicada no ENSEMBL como no número de acesso ENSP00000250244 e tem uma sequência, também conhecida como a SEQ ID Nº. 41

MSASAVFILDVKGKPLISRNYKGDVAMSKIEHFMPLLVQREEEGALAPLLSHGQVHFLWIKHSNLYLVATTSKNA
NASLVYSFLYKTIEVFCEYFKELEEES
IRDNFVIVYELLDELMDFGFPQTTDSKILQEYITQQSNKLETGKSRVPPTVTNAVSWR
SEGIKYKKNEVFIDVIESVNLLVNANGSVLLSEIVGTIKLKVFLSGMPELRLGLNDRV
LFELTGRSKNKSVELEDVKFHQCVRLSRFDNDRTISFIPPDGDFELMSYRLSTQVKPL
IWIESVIEKFSHSRVEIMVKAKGQFKKQSVANGVEISVPVPSDADSPRFKTSVGSAKY
VPERNVVIWSIKSFPGGKEYLMRAHFGLPSVEKEEVEGRPPIGVKFEIPYFTVSGIQV
RYMKIIEKSGYQALPWVRYITQSGDYQLRTS

Os iniciadores para amplificar a sequência ENST00000250244 podem ser concebidos utilizando o programa informático de concepção de iniciadores, como a Oligo Calc.

Exemplos de pares de iniciadores para amplificação de AP1M2 incluem:

Directo SEQ ID Nº. 42 CGCCACCATGTCCGCCTCGGCTG

Inverso SEQ ID Nº. 43 GCTCAATCTTGCTCATGGCCAC (ex. 2)

Directo SEQ ID Nº. 44 CAGGTCCACTTCCTATGGATC (ex. 2)

Inverso SEQ ID Nº. 45 CAAAGTTGTCCCGGATGCTC (ex. 4)

Directo SEQ ID Nº. 46 CGCTCCGAGGGTATCAAG (ex. 5)
Inverso SEQ ID Nº. 47 CTTGCTGCGGCCAGTGAGC (ex. 6-7)

Directo SEQ ID Nº. 48 GACTTTGAGCTCATGTCATACC (ex. 7)
Inverso SEQ ID Nº. 49 CTTAATACTCCAAATCACGACG (ex. 9)

Directo SEQ ID Nº. 50 GTTTGAGATCCCCTACTTC (ex. 10)
Inverso SEQ ID Nº. 51 GCCTGGTAACCACTTTTCTCAATG (ex. 11)

Directo SEQ ID Nº. 52 CTGGGTTCGCTACATCACC (ex. 11)
Inverso SEQ ID Nº. 53 GCCCCGTGTTCAAGC (ex. 12)

Directo SEQ ID Nº. 54 CATGCCTTTGCTGGTACAG (ex. 2)
Inverso SEQ ID Nº. 55 GAGTACACCAGGGAGGCATTG (ex. 3)

Directo SEQ ID Nº. 56 CTCCCTGGTGTACTCCTTC (ex. 3)
Inverso SEQ ID Nº. 57 GCTGTCGGTGGTCTGCGGGAA G (ex. 4)

Directo SEQ ID Nº. 58 CAGCAAGATCCTGCAGGAG (ex. 4-5)
Inverso SEQ ID Nº. 59 CAGGTTGACAGACTCTATG (ex. 5)

Também se podem conceber facilmente outros conjuntos de iniciadores por parte de especialistas na matéria e/ou esses conjuntos são conhecidos na técnica.

As sondas para a detecção de AP1M2 podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada (por exemplo, utilizando os iniciadores descritos antes e os reagentes apropriados). Exemplos de sondas incluem:

SEQ ID Nº. 60

ATGAAGAAATAGAAGAGGGGCTTGAAGTCCTCCTCGCGAGTGCCTTCTTGCAATTA
CCTG

SEQ ID Nº. 61

CCAGGTCCACTTCCTATGGATCAAACACAGCAACCTCTACTTGGTGGCCACCACAT
CG

GACAATAGAGGTATTCTGCGAATACTTCAAGGAGCTGGAGGAG

SEQ ID Nº. 63

CAATGACCGCGTGCTCTTCGAGCTCACTGGCCGCAGCAAGAACAAATCAGTAGA

SEQ ID Nº. 64

TTTCCCGGGGGGCAAGGAGTACTTGATGCGAGCCCACTTTGGCCTCCCCAGTGTGG

Outras sondas para AP1M2 são conhecidas na técnica e/ou podem facilmente ser concebidas por um especialista na matéria.

Os anticorpos contra AP1M2 incluem, mas não se limitam a Cat# 10618-1-AP da Proteintech Group, Inc., que é um anticorpo policlonal de coelho, purificado por afinidade com um antigénio que tem uma proteína recombinante de AP1M2, que incluiu os aminoácidos 1-320 da proteína e de Cat# H00010053-B01 da Abnova, que é um anticorpo policlonal de murganho contra a proteína de comprimento completo.

Exemplo 9: CGN

Verificou-se que CGN (também conhecido como DKFZp779N1112, FLJ39281 e KIAA1319) estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que CGN estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio e verificou-se, surpreendentemente, que CGN estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito nos exemplos 2-4. O exemplo 5 mostra que CGN pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

A sequência de um ARNm correspondendo a CGN está indicada no ENSEMBL com o número de acesso ENST00000271636 e tem uma sequência, também conhecida como a sequência SEQ ID Nº. 65

ENSG00000143375: gene, apenas um transcripto ENST00000271636

GAGGGAGCTCCGAGGACGAGGGGGAGGGCCGGAGCTGCGCGTGCTGCTTTGCCCGAGCCCGAGCCCGAGC
CCGAGCCCGAGCCCGAGCCCGAGCCCGAACGCAAGCCTGGGAGCGCGGAGCCCGGCTAGGGACTCCTCCT
ATTTATGGAGCAGGCACCCAACATGGCTGAGCCCCGGGGCCCCGTAGACCATGGAGTCCAGATTCGCTTC
ATCACAGAGCCAGTGAGTGGTGCAGAGATGGGCACTCTACGTCGAGGTGGACGACGCCCAGCTAAGGATG
CAAGAGCCAGTACCTACGGGGTTGCTGTGCGTGTGCAGGGAATCGCTGGGCAGCCCTTTGTGGTGCTCAA
CAGTGGGGAGAAAGGCGGTGACTCCTTTGGGGTCCAAATCAAGGGGGCCAATGACCAAGGGGCCTCAGGA
GCTCTGAGCTCAGATTTGGAACTCCCTGAGAACCCCTACTCTCAGGTCAAGGGATTTCCTGCCCCCTCGC
AGAGCAGCACATCTGATGAGGAGCCTGGGGCCTACTGGAATGGAAAGCTACTCCGTTCCCACTCCCAGGC
CTCACTGGCAGGCCCTGGCCCAGTGGATCCTAGTAACAGAAGCAACAGCATGCTGGAGCTAGCCCCGAAA
GTGGCTTCCCCAGGTAGCACCATTGACACTGCTCCCCTGTCTTCAGTGGACTCACTCATCAACAAGTTTG
ACAGTCAACTTGGAGGCCAGGCCCGGGGTCGGACTGGCCGCCGAACACGGATGCTACCCCCTGAACAGCG
CAAACGGAGCAAGAGCCTGGACAGCCGCCTCCCACGGGACACCTTTGAGGAACGGGAGCGCCAGTCCACC
AACCACTGGACCTCTAGCACAAAATATGACAACCATGTGGGCACTTCGAAGCAGCCAGCCCAGAGCCAGA

ACCTGAGTCCTCTCAGTGGCTTTAGCCGTTCTCGTCAGACTCAGGACTGGGTCCTTCAGAGTTTTGAGGA
GCCGCGGAGGAGTGCACAGGACCCCACCATGCTGCAGTTCAAATCAACTCCAGACCTCCTTCGAGACCAG
CAGGAGGCAGCCCCACCAGGCAGTGTGGACCATATGAAGGCCACCATCTATGGCATCCTGAGGGAGGGAA
GCTCAGAAAGTGAAACCTCTGTGAGGAGGAAGGTTAGTTTGGTGCTGGAGAAGATGCAGCCTCTAGTGAT
GGTTTCTTCTGGTTCTACTAAGGCCGTGGCAGGGCAGGGTGAGCTTACCCGAAAAGTGGAGGAGCTACAG
CGAAAGCTGGATGAAGAGGTGAAGAAGCGGCAGAAGCTAGAGCCATCCCAAGTTGGGCTGGAGCGGCAGC
TGGAGGAGAAAACAGAAGAGTGCAGCCGACTGCAGGAGCTGCTGGAGAGGAGGAAGGGGGAGGCCCAGCA
GAGCAACAAGGAGCTCCAGAACATGAAGCGCCTCTTGGACCAGGGTGAAGATTTACGACATGGGCTGGAG
ACCCAGGTGATGGAGCTGCAGAACAAGCTGAAACATGTCCAGGGTCCTGAGCCTGCTAAGGAGGTGTTAC
TGAAGGACCTGTTAGAGACCCGGGAACTTCTGGAAGAGGTCTTGGAGGGGAAACAGCGAGTAGAGGAGCA
GCTGAGGCTGCGGGAGCGGGAGTTGACAGCCCTGAAGGGGGCCCTGAAAGAGGAGGTAGCCTCCCGTGAC
CAGGAGGTGGAACATGTCCGGCAGCAGTACCAGCGAGACACAGAGCAGCTCCGCAGGAGCATGCAAGATG
CAACCCAGGACCATGCAGTGCTGGAGGCCGAGAGGCAGAAGATGTCAGCCCTTGTGCGAGGGCTGCAGAG
GGAGCTGGAGGAGACTTCAGAGGAGACAGGGCATTGGCAGAGTATGTTCCAGAAGAACAAGGAGGATCTT
AGAGCCACCAAGCAGGAACTCCTGCAGCTGCGAATGGAGAAGGAGGAGATGGAAGAGGAGCTTGGAGAGA
AGATAGAGGTCTTGCAGAGGGAATTAGAGCAGGCCCGAGCTAGTGCTGGAGATACTCGCCAGGTTGAGGT
GCTCAAGAAGGAGCTGCTCCGGACACAGGAGGAGCTTAAGGAACTGCAGGCAGAACGGCAGAGCCAGGAG
GTGGCTGGGCGACACCGGGACCGGGAGTTGGAGAAGCAGCTGGCGGTCCTGAGGGTCGAGGCTGATCGAG
GTCGGGAGCTGGAAGAACAGAACCTCCAGCTACAAAAGACCCTCCAGCAACTGCGACAGGACTGTGAAGA
GGCTTCCAAGGCTAAGATGGTGGCCGAGGCAGAGGCAACAGTGCTGGGGCAGCGGCGGGCCGCAGTGGAG
ACGACGCTTCGGGAGACCCAGGAGGAAAATGACGAATTCCGCCGGCGCATCCTGGGTTTGGAGCAGCAGC
TGAAGGAGACTCGAGGTCTGGTGGATGGTGGGGAAGCGGTGGAGGCACGACTACGGGACAAGCTGCAGCG
GCTGGAGGCAGAGAAACAGCAGCTGGAGGAGGCCCTGAATGCGTCCCAGGAAGAGGAGGGGAGTCTGGCA
GCAGCCAAGCGGGCACTGGAGGCACGCCTAGAGGAGGCTCAGCGGGGGCTGGCCCGCCTGGGGCAGGAGC
AGCAGACACTGAACCGGGCCCTGGAGGAGGAAGGGAAGCAGCGGGAGGTGCTCCGGCGAGGCAAGGCTGA
GCTGGAGGAGCAGAAGCGTTTGCTGGACAGGACTGTGGACCGACTGAACAAGGAGTTGGAGAAGATCGGG
GAGGACTCTAAGCAAGCCCTGCAGCAGCTCCAGGCCCAGCTGGAGGATTATAAGGAAAAGGCCCGGCGGG
AGGTGGCAGATGCCCAGCGCCAGGCCAAGGATTGGGCCAGTGAGGCTGAGAAGACCTCTGGAGGACTGAG
CCGACTTCAGGATGAGATCCAGAGGCTGCGGCAGGCCCTGCAGGCATCCCAGGCTGAGCGGGACACAGCC
CGGCTGGACAAAGAGCTACTGGCCCAGCGACTGCAGGGGCTGGAGCAAGAGGCAGAGAACAAGAAGCGTT
CCCAGGACGACAGGGCCCGGCAGCTGAAGGGTCTCGAGGAAAAAGTCTCACGGCTGGAAACAGAGTTAGA
TGAGGAGAAGAACACCGTGGAGCTGCTAACAGATCGGGTGAATCGTGGCCGGGACCAGGTGGATCAGCTG
AGGACAGAGCTCATGCAGGAAAGGTCTGCTCGGCAGGACCTGGAGTGTGACAAAATCTCCTTGGAGAGAC
AGAACAAGGACCTGAAGACCCGGTTGGCCAGCTCAGAAGGCTTCCAGAAGCCTAGTGCCAGCCTCTCTCA
GCTTGAGTCCCAGAATCAGTTGTTGCAGGAGCGGCTACAGGCTGAAGAGAGGGAGAAGACAGTTCTGCAG
TCTACCAATCGAAAACTGGAGCGGAAAGTTAAAGAACTATCCATCCAGATTGAAGACGAGCGGCAGCATG
TCAATGACCAGAAAGACCAGCTAAGCCTGAGGGTGAAGGCTTTGAAGCGTCAGGTGGATGAAGCAGAAGA
GGAAATTGAGCGACTGGACGGCCTGAGGAAGAAGGCCCAGCGTGAGGTGGAGGAGCAGCATGAGGTCAAT
GAACAGCTCCAGGCCCGGATCAAGTCTCTGGAGAAGGACTCCTGGCGCAAAGCTTCCCGCTCAGCTGCTG
AGTCAGCTCTCAAAAACGAAGGGCTGAGCTCAGATGAGGAATTCGACAGTGTCTACGATCCCTCGTCCAT
TGCATCACTGCTTACGGAGAGCAACCTACAGACCAGCTCCTGT**TAG***CTCGTGGTCCTCAAGGACTCAGAA*
ACCAGGCTCGAGGCCTATCCCAGCAAGTGCTGCTCTGCTCTGCCCACCCTGGGTTCTGCATTCCTATGGG
TGACCCAATTATTCAGACCTAAGACAGGGAGGGGTCAGAGTGATGGTGATAAAAAAAAAAAATCATCAGC
AATAAGCTGATAGATGGACTTTCCACTGTAGGAGTGGACATTTCAAGCCAACTGAGCCTTTTCCTCAAGT
GCCGACACCTCCCTCATCTCTCTTATAGTGGAAGGATGGTCAGCATTAGGCTGATGGGGACTGAGAAGGA
TAGGAAGGGATAGAAATTGCCATGTGTATAAAGCTTTATTCTTTAGCCCTTAACCCTAAGGCTCAGGGAA
ATACCCTATGTTATTGTGCTCCCTGGATTCCTGCAACTCATTTTCCTTCCACTCTGGAGCAGGGTGAGGG
GAATGTTATGGGTAACAGACATGCAGGCATGGCTCTACCCATTTCTTTGCACAAGTATGGGGCCCATGTG
GTAGTCCCCATACCCCTCCAGTTCCTATATTTTTGTCTTCTTCCTTTCCCCTCTTTGCCATTCCTACCTT
GCATTTTTCCTGTCAGTGCCTTAGCCAAGGCAAGGAGATAAGGATGCTCTTCTTGCTTTTTATATCTGCA
CATTCATACCTCTCCAAAGACCAGCTTTTCCCCAGCCAGGGCCCTCAGCCTTCCCTGCTGCCCCAGTGAT
TGATTGAGAGAGCTGTTGGGGTTTCTCTGCCAATGACCCCTGGGAGAGGGACTTTGGTAGGGTCATGATA
AAGTGGCGGGGGTCTGGTCCTGCTCAGGGTTTTCATCCTTCCTCCTCTCCCTCCTCTGTGACTGTGGATA
TGGTTATAAGGTGGTTGCACCTGGGAGCCCTGACAACTGGCTGCACAAATTCCAAAAGTAAAGGTGTCAG
TCCCTGTGGCCTTCCTTGGGGCTTCTCTGACCACATGTGCCCAACTTCAATAAGAGAACCAAGGGACCCT
CATTTTCTGAGGTGCTTGGCTCTGATTCAGGGCTTTGCAAGGGGTTAGAAGCTGACTGTAAAAATGGGAA
GAGGCAACGGAAGACATTTATTTCTCCTTTGGATTTTGGGGAGAACCAAGCCCTGGTAGGGAAGAGGTAA
GGGGGATGATTCACCTCCATATTTCCTAAGCAGGTTGTATAGGGAGCCGGTGGCAGGAGGAAGGCTGTTT
TCACAAATGACTTGTAATGTCGTGATTAAAAAAATTCCTATATTCTTCTGCAAATCAAACGTTCTTTCCC
AATCCAATCCAGCCTTGGTTTTATTTTAAATTAAATATTAAAATTACACATTTATATTGAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

Os codões de início e de paragem estão indicados a negrito.

As correspondentes sequências de aminoácidos estão indicadas no ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000271636 e têm uma sequência, também como a SEQ ID Nº. 66

MEQAPNMAEPRGPVDHGVQIRFITEPVSGAEMGTLRRGGRRPAK
DARASTYGVAVRVQGIAGQPFVVLNSGEKGGDSFGVQIKGANDQGASGALSSDLELPE
NPYSQVKGFPAPSQSSTSDEEPGAYWNGKLLRSHSQASLAGPGPVDPSNRSNSMLELA
PKVASPGSTIDTAPLSSVDSLINKFDSQLGGQARGRTGRRTRMLPPEQRKRSKSLDSR
LPRDTFEERERQSTNHWTSSTKYDNHVGTSKQPAQSQNLSPLSGFSRSRQTQDWVLQS
FEEPRRSAQDPTMLQFKSTPDLLRDQQEAAPPGSVDHMKATIYGILREGSSESETSVR
RKVSLVLEKMQPLVMVSSGSTKAVAGQGELTRKVEELQRKLDEEVKKRQKLEPSQVGL
ERQLEEKTEECSRLQELLERRKGEAQQSNKELQNMKRLLDQGEDLRHGLETQVMELQN
KLKHVQGPEPAKEVLLKDLLETRELLEEVLEGKQRVEEQLRLRERELTALKGALKEEV
ASRDQEVEHVRQQYQRDTEQLRRSMQDATQDHAVLEAERQKMSALVRGLQRELEETSE
ETGNWQSMFQKNKEDLRATKQELLQLRMEKEEMEEELGEKIEVLQRELEQARASAGDT
RQVEVLKKELLRTQEELKELQAERQSQEVAGRHRDRELEKQLAVLRVEADRGRELEEQ
NLQLQKTLQQLRQDCEEASKAKMVAEAEATVLGQRRAAVETTLRETQEENDEFRRRIL
GLEQQLKETRGLVDGGEAVEARLRDKLQRLEAEKQQLEEALNASQEEEGSLAAAKRAL
EARLEEAQRGLARLGQEQQTLNRALEEEGKQREVLRRGKAELEEQKRLLDRTVDRLNK
ELEKIGEDSKQALQQLQAQLEDYKEKARREVADAQRQAKDWASEAEKTSGGLSRLQDE
IQRLRQALQASQAERDTARLDKELLAQRLQGLEQEAENKKRSQDDRARQLKGLEEKVS
RLETELDEEKNTVELLTDRVNRGRDQVDQLRTELMQERSARQDLECDKISLERQNKDL
KTRLASSEGFQKPSASLSQLESQNQLLQERLQAEEREKTVLQSTNRKLERKVKELSIQ
IEDERQHVNDQKDQLSLRVKALKRQVDEAEEEIERLDGLRKKAQREVEEQHEVNEQLQ
ARIKSLEKDSWRKASRSAAESALKNEGLSSDEEFDSVYDPSSIASLLTESNLQTSSC

Os iniciadores para amplificar a sequência CGN podem ser concebidos utilizado o programa informático de concepção de iniciadores, tal como o Oligo Calc. Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de CGN incluem os seguintes

Directo SEQ ID Nº. 67 GCTTTAGCCGTTCTCGTCA

Inverso SEQ ID Nº. 68 CTGGTCTCGAAGGAGGTCTG

Directo SEQ ID Nº. 69 CAGACCTCCTTCGAGACCAG

Inverso SEQ ID Nº. 70 TTCCTCCTCACAGAGGTTTCA

Directo SEQ ID Nº. 71 TACAGCGAAAGCTGGATGAA

Inverso SEQ ID Nº. 72 AGTCGGCTGCACTCTTCTGT

Directo SEQ ID Nº. 73 TGCAGAACAAGCTGAAACAT

Inverso SEQ ID Nº. 74 GCTGCTCCTCTACTCGCTGT

Directo SEQ ID Nº. 75 GGGCATTGGCAGAGTATGTT

Inverso SEQ ID Nº. 76 TTCCATCTCCTCCTTCTCCA

Directo SEQ ID Nº. 77 CAGCAACTGCGACAGGACT

Inverso SEQ ID Nº. 78 CATTTTCCTCCTGGGTCTCC

Directo SEQ ID Nº. 79: CTGAGCTGGAGGAGCAGAAG

Inverso SEQ ID Nº. 80 TGCAGGGCTTGCTTAGAGTC

Directo SEQ ID Nº. 81 TGGAGCAAGAGGCAGAGAAC

Inverso SEQ ID Nº. 82 ACTCTGTTTCCAGCCGTGAG

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na matéria e/ou são iniciadores conhecidos na técnica.

As sondas para a detecção de CGN podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada (por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados). Outros exemplos de sondas incluem

SEQ ID Nº. 83 CAGGACTGGGTCCTTCAGAG

SEQ ID Nº. 84 CAGGCAGTGTGGACCATATG

SEQ ID Nº. 85 GCTAGAGCCATCCCAAGTTG

SEQ ID Nº. 86 TGAGCCTGCTAAGGAGGTGT

SEQ ID Nº. 87 TAGAGCCACCAAGCAGGAAC

SEQ ID Nº. 88 TTCCAAGGCTAAGATGGTGG

SEQ ID Nº. 89 GACAGGACTGTGGACCGACT

SEQ ID Nº. 90 TGAAGGGTCTCGAGGAAAAA

A sonda da matriz SEQ ID Nº. 91

GGGAAGAGGTAAGGGGGATGATTCACCTCCATATTTCCTAAGCAGGTTGTAT AGGGAGCC

Os anticorpos de CGN incluem, mas não se limitam ao anticorpo policlonal não conjugado cingulina (CGN) anti-humano de coelho, Cat# LS-C22229-100 da Lifespan Bioscience

(região do terminal C); e anticorpo monoclonal de cingulina (CGN) anti-humano de murganho, não conjugado, clone 6a40, Cat# LS-C22230-100 da Lifespan Bioscience (região do terminal C).

Exemplo 10: DDR1

Verificou-se que DDR1 estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que DDR1 estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio e verificou-se, surpreendentemente, que DDR1 estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito nos exemplos 2-4. O exemplo 5 mostra que DDR1 pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

A sequência de um ARNm correspondendo a DDR1 está indicada no ENSEMBL com o número de acesso ENST00000376570 e tem uma sequência, tal como como a sequência SEQ ID Nº. 92

```
   1 GTCTTCCCCTCGTGGGCCCTGAGCGGGACTGCAGCCAGCCCCCTGGGGCGCCAGCTTTG
  61 AGGCCCCCGACAGCTGCTCTCGGGAGCCGCCTCCCGACACCCGAGCCCCGCCGGCGCCTC
 121 CCGCTCCCGGCTCCCGGCTCCTGGCTCCCTCCGCCTCCCCCGCCCCTCGCCCCGCCGCC
 181 AAGAGGCCCCGCTCCCGGGTCGGACGCCTGGGTCTGCCGGGAAGAGCGATGAGAGGTGTC
 241 TGAAGGTGGCTATTCACTGAGCGATGGGGTTGGACTTGAAGGAATGCCAAGAGATGCTGC
 301 CCCCACCCCCTTAGGCCCGAGGGATCAGGAGCTATGGGACCAGAGGCCCTGTCATCTTTA
 361 CTGCTGCTGCTCTTGGTGGCAAGTGGAGATGCTGACATGAAGGGACATTTTGATCCTGCC
 421 AAGTGCCGCTATGCCCTGGGCATGCAGGACCGGACCATCCCAGACAGTGACATCTCTGCT
 481 TCCAGCTCCTGGTCAGATTCCACTGCCGCCCGCCACAGCAGGTTGGAGAGCAGTGACGGG
 541 GATGGGGCCTGGTGCCCCCGCAGGGTCGGTGTTTCCCAAGGAGGAGGAGTACTTGCAGGTG
 601 GATCTACAACGACTGCACCTGGTGGCTCTGGTGGGCACCCAGGGACGGCATGCCGGGGGC
 661 CTGGGCAAGGAGTTCTCCCGGAGCTACCGGCTGCGTTACTCCCGGGATGGTCGCCGCTGG
 721 ATGGGCTGGAAGGACCGCTGGGGTCAGGAGGTGATCTCAGGCAATGAGGACCCTGAGGGA
 781 GTGGTGCTGAAGGACCTTGGGCCCCCCATGGTTGCCCGACTGGTTCGCTTCTACCCCCGG
 841 GCTGACCGGGTCATGAGCGTCTGTCTGCGGGTAGAGCTCTATGGCTGCCTCTGGAGGGAT
 901 GGACTCCTGTCTTACACCGCCCCTGTGGGGCAGACAATGTATTTATCTGAGGCCGTGTAC
 961 CTCAACGACTCCACCTATGACGGACATACCGTGGGCGGACTGCAGTATGGGGGTCTGGGC
1021 CAGCTGGCAGATGGTGTGGTGGGGCTGGATGACTTTAGGAAGAGTCAGGAGCTGCGGGTC
1081 TGGCCAGGCTATGACTATGTGGGATGGAGCAACCACAGCTTCTCCAGTGGCTATGTGGAG
1141 ATGGAGTTTGAGTTTGACCGGCTGAGGGCCTTCCAGGCTATGCAGGTCCACTGTAACAAC
1201 ATGCACACGCTGGGAGCCCGTCTGCCTGGCGGGGTGGAATGTCGCTTCCGGCGTGGCCCT
1261 GCCATGGCCTGGGAGGGGGAGCCCATGCGCCACAACCTAGGGGGCAACCTGGGGGACCCC
1321 AGAGCCCGGGCTGTCTCAGTGCCCCTTGGCGGCCGTGTGGCTCGCTTTCTGCAGTGCCGC
1381 TTCCTCTTTGCGGGGCCCTGGTTACTCTTCAGCGAAATCTCCTTCATCTCTGATGTGGTG
1441 AACAATTCCTCTCCGGCACTGGGAGGCACCTTCCCGCCAGCCCCCTGGTGGCCGCCTGGC
1501 CCACCTCCCACCAACTTCAGCAGCTTGGAGCTGGAGCCCAGAGGCCAGCAGCCCGTGGCC
1561 AAGGCCGAGGGGAGCCCGACCGCCATCCTCATCGGCTGCCTGGTGGCCATCATCCTGCTC
1621 CTGCTGCTCATCATTGCCCTCATGCTCTGGCGGCTGCACTGGCGCAGGCTCCTCAGCAAG
1681 GCTGAACGGAGGGTGTTGGAAGAGGAGCTGACGGTTCACCTCTCTGTCCCTGGGGACACT
1741 ATCCTCATCAACAACCGCCCAGGTCCTAGAGAGCCACCCCCGTACCAGGAGCCCCGGCCT
1801 CGTGGGAATCCGCCCCACTCCGCTCCCTGTGTCCCCAATGGCTCTGCCTACAGTGGGGAC
1861 TATATGGAGCCTGAGAAGCCAGGCGCCCCGCTTCTGCCCCCACCTCCCCAGAACAGCGTC
1921 CCCCATTATGCCGAGGCTGACATTGTTACCCTGCAGGGCGTCACCGGGGGCAACACCTAT
1588 CCCCATTATGCCGAGGCTGACATTGTTACCCTGCAGGGCGTCACCGGGGGCAACACCTAT
1981 GCTGTGCCTGCACTGCCCCCAGGGGCAGTCGGGGATGGGCCCCCCAGAGTGGATTTCCCT
1648 GCTGTGCCTGCACTGCCCCCAGGGGCAGTCGGGGATGGGCCCCCCAGAGTGGATTTCCCT
2041 CGATCTCGACTCCGCTTCAAGGAGAAGCTTGGCGAGGGCCAGTTTGGGGAGGTGCACCTG
1708 CGATCTCGACTCCGCTTCAAGGAGAAGCTTGGCGAGGGCCAGTTTGGGGAGGTGCACCTG
2101 TGTGAGGTCGACAGCCCTCAAGATCTGGTTAGTCTTGATTTCCCCCTTAATGTGCGTAAG
1768 TGTGAGGTCGACAGCCCTCAAGATCTGGTTAGTCTTGATTTCCCCCTTAATGTGCGTAAG
2161 GGACACCCTTTGCTGGTAGCTGTCAAGATCTTACGGCCAGATGCCACCAAGAATGCCAGG
1828 GGACACCCTTTGCTGGTAGCTGTCAAGATCTTACGGCCAGATGCCACCAAGAATGCCAGG
2221 AATGATTTCCTGAAAGAGGTGAAGATCATGTCGAGGCTCAAGGACCCAAACATCATTCGG
1888 AATGATTTCCTGAAAGAGGTGAAGATCATGTCGAGGCTCAAGGACCCAAACATCATTCGG
2281 CTGCTGGGCGTGTGTGTGCAGGACGACCCCCTCTGCATGATTACTGACTACATGGAGAAC
1948 CTGCTGGGCGTGTGTGTGCAGGACGACCCCCTCTGCATGATTACTGACTACATGGAGAAC
2341 GGCGACCTCAACCAGTTCCTCAGTGCCCACCAGCTGGAGGACAAGGCAGCCGAGGGGGCC
2008 GGCGACCTCAACCAGTTCCTCAGTGCCCACCAGCTGGAGGACAAGGCAGCCGAGGGGGCC
2401 CCTGGGGACGGGCAGGCTGCGCAGGGGCCCACCATCAGCTACCCAATGCTGCTGCATGTG
2068 CCTGGGGACGGGCAGGCTGCGCAGGGGCCCACCATCAGCTACCCAATGCTGCTGCATGTG
2461 GCAGCCCAGATCGCCTCCGGCATGCGCTATCTGGCCACACTCAACTTTGTACATCGGGAC
2128 GCAGCCCAGATCGCCTCCGGCATGCGCTATCTGGCCACACTCAACTTTGTACATCGGGAC
2521 CTGGCCACGCGGAACTGCCTAGTTGGGGAAAATTTCACCATCAAAATCGCAGACTTTGGC
2188 CTGGCCACGCGGAACTGCCTAGTTGGGGAAAATTTCACCATCAAAATCGCAGACTTTGGC
2581 ATGAGCCGGAACCTCTATGCTGGGGACTATTACCGTGTGCAGGGCCGGGCAGTGCTGCCC
2248 ATGAGCCGGAACCTCTATGCTGGGGACTATTACCGTGTGCAGGGCCGGGCAGTGCTGCCC
2641 ATCCGCTGGATGGCCTGGGAGTGCATCCTCATGGGGAAGTTCACGACTGCGAGTGACGTG
2308 ATCCGCTGGATGGCCTGGGAGTGCATCCTCATGGGGAAGTTCACGACTGCGAGTGACGTG
2701 TGGGCCTTTGGTGTGACCCTGTGGGAGGTGCTGATGCTCTGTAGGGCCCAGCCCTTTGGG
2368 TGGGCCTTTGGTGTGACCCTGTGGGAGGTGCTGATGCTCTGTAGGGCCCAGCCCTTTGGG
```

```
2761 CAGCTCACCGACGAGCAGGTCATCGAGAACGCGGGGGAGTTCTTCCGGGACCAGGGCCGG
2428 CAGCTCACCGACGAGCAGGTCATCGAGAACGCGGGGGAGTTCTTCCGGGACCAGGGCCGG
2821 CAGGTGTACCTGTCCCGGCCGCCTGCCTGCCCGCAGGGCCTATATGAGCTGATGCTTCGG
2488 CAGGTGTACCTGTCCCGGCCGCCTGCCTGCCCGCAGGGCCTATATGAGCTGATGCTTCGG
2881 TGCTGGAGCCGGGAGTCTGAGCAGCGACCACCCTTTCCCAGCTGCATCGGTTCCTGGCA
2548 TGCTGGAGCCGGGAGTCTGAGCAGCGACCACCCTTTCCCAGCTGCATCGGTTCCTGGCA
2941 GAGGATGCACTCAACACGGTGTGAATCACACATCCAGCTGCCCCTCCCTCAGGGAGCGAT
3001 CCAGGGGAAGCCAGTGACACTAAAACAAGAGGACACAATGGCACCTCTGCCCTTCCCCTC
3061 CCGACAGCCCATCACCTCTAATAGAGGCAGTGAGACTGCAGGTGGGCTGGGCCCACCCAG
3121 GGAGCTGATGCCCCTTCTCCCCTTCCTGGACACACTCTCATGTCCCCTTCCTGTTCTTCC
3181 TTCCTAGAAGCCCCTGTCGCCCACCCAGCTGGTCCTGTGGATGGGATCCTCTCCACCCTC
3241 CTCTAGCCATCCCTTGGGGAAGGGTGGGGAGAAATATAGGATAGACACTGGACATGGCCC
3301 ATTGGAGCACCTGGGCCCCACTGGACAACACTGATTCCTGGAGAGGTGGCTGCGCCCCCA
3361 GCTTCTCTCTCCCTGTCACACACTGGACCCCACTGGCTGAGAATCTGGGGGTGAGGAGGA
3421 CAAGAAGGAGAGGAAAATGTTTCCTTGTGCCTGCTCCTGTACTTGTCCTCAGCTTGGGCT
3481 TCTTCCTCCTCCATCACCTGAAACACTGGACCTGGGGGTAGCCCCGCCCCAGCCCTCAGT
3541 CACCCCCACTTCCCACTTGCAGTCTTGTAGCTAGAACTTCTCTAAGCCTATACGTTTCTG
3601 TGGAGTAAATATTGGGATTGGGGGGAAAGAGGGAGCAACGGCCCATAGCCTTGGGGTTGG
3661 ACATCTCTAGTGTAGCTGCCACATTGATTTTTCTATAATCACTTGGGGTTTGTACATTTT
3721 TGGGGGGAGAGACACAGATTTTTACACTAATATATGGACCTAGCTTGAGGCAATTTTAAT
3781 CCCCTGCACTAGGCAGGTAATAATAAAGGTTGAGTTTTCC
```

A correspondente sequência de aminoácidos está indicada no ENSEMBL como no número de acesso EP0000365754 e tem uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 93

```
  1 MGPEALSSLLLLLLLVASGDADMKGHFDPAKCRYALGMQDRTIPDSDISASSSWSDSTAAR
 61 HSRLESSDGDGAWCPAGSVFPKEEEYLQVDLQRLHLVALVGTQGRHAGGLGKEFSRSYRL
121 RYSRDGRRWMGWKDRWGQEVISGNEDPEGVVLKDLGPPMVARLVRFYPRADRVMSVCLRV
181 ELYGCLWRDGLLSYTAPVGQTMYLSEAVYLNDSTYDGHTVGGLQYGGLGQLADGVVGLDD
241 FRKSQELRVWPGYDYVGWSNHSFSSGYVEMEFEFDRLRAFQAMQVHCNNMHTLGARLPGG
301 VECRFRRGPAMAWEGEPMRHNLGGNLGDPRARAVSVPLGGRVARFLQCRFLFAGPWLLFS
361 EISFISDVVNNSSPALGGTFPPAPWWPPGPPPTNFSSLELEPRGQQPVAKAEGSPTAILI
421 GCLVAIILLLLLIIALMLWRLHWRRLLSKAERRVLEEELTVHLSVPGDTILINNRPGPRE
481 PPPYQEPRPRGNPPHSAPCVPNGSAYSGDYMEPEKPGAPLLPPPPQNSVPHYAEADIVTL
541 QGVTGGNTYAVPALPPGAVGDGPPRVDFPRSRLRFKEKLGEGQFGEVHLCEVDSPQDLVS
601 LDFPLNVRKGHPLLVAVKILRPDATKNARNDFLKEVKIMSRLKDPNIIRLLGVCVQDDPL
661 CMITDYMENGDLNQFLSAHQLEDKAAEGAPGDGQAAQGPTISYPMLLHVAAQIASGMRYL
721 ATLNFVHRDLATRNCLVGENFTIKIADFGMSRNLYAGDYYRVQGRAVLPIRWMAWECILM
781 GKFTTASDVWAFGVTLWEVLMLCRAQPFGQLTDEQVIENAGEFFRDQGRQVYLSRPPACP
841 QGLYELMLRCWSRESEQRPPFSQLHRFLAEDALNTV
```

Os iniciadores para amplificar a sequência DDR1 podem ser concebidos utilizado o programa informático de concepção de iniciadores, tal como o Oligo Calc e/ou Primer 3.

Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de DDR1 incluem os seguintes

Directo SEQ ID Nº. 94 CATCTCTGCTTCCAGCTCCT

Inverso SEQ ID Nº. 95 TACTCCTCCTCCTTGGGAAA

Directo SEQ ID Nº. 96 AGCTACCGGCTGCGTTACT

Inverso SEQ ID Nº. 97 CTTCAGCACCACTCCCTCAG

Directo SEQ ID Nº. 98 CGTCTGTCTGCGGGTAGAG

Inverso SEQ ID Nº. 99 CCGTCATAGGTGGAGTCGTT

Directo SEQ ID Nº. 100 CAACGACTCCACCTATGACG

Inverso SEQ ID Nº. 101 TGCTCCATCCCACATAGTCA

Directo SEQ ID Nº. 102 TGACTATGTGGGATGGAGCA

Inverso SEQ ID Nº. 103 CCAGCGTGTGCATGTTGTTA

Directo SEQ ID Nº. 104 TGTCTCAGTGCCCCTTGG

Inverso SEQ ID Nº. 105 GTGCCGGAGAGGAATTGTT

Directo SEQ ID Nº. 106 ACCTCCCACCAACTTCAGC

Inverso SEQ ID Nº. 107 CAGCAGGAGCAGGATGATG

Directo SEQ ID Nº. 108 CATCATCCTGCTCCTGCTG

Inverso SEQ ID Nº. 109 CCAGGGACAGAGAGGTGAAC

Directo SEQ ID Nº. 110 ACCGCCCAGGTCCTAGAG

Inverso SEQ ID Nº. 111 CGGTAGGCTGGATTGGAGA

Directo SEQ ID Nº. 112 CACCCTTTGCTGGTAGCTGT

Inverso SEQ ID Nº. 113 CGAATGATGTTTGGGTCCTT

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na matéria e/ou são iniciadores conhecidos na técnica.

As sondas para a detecção de DDR1 podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada (por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados). Outros exemplos de sondas incluem

SEQ ID Nº. 114 ACAGCAGGTTGGAGAGCAGT

SEQ ID Nº. 115 GTCAGGAGGTGATCTCAGGC

SEQ ID Nº. 116 CTCTATGGCTGCCTCTGGAG

SEQ ID Nº. 117 GTGGGGCTGGATGACTTTAG

SEQ ID Nº. 118 AGTTTGAGTTTGACCGGCTG

SEQ ID Nº. 119 CCCTGGTTACTCTTCAGCGA

SEQ ID Nº. 120 CTTGGAGCTGGAGCCCAG

SEQ ID Nº. 121 AGGGTGTTGGAAGAGGAGCT

SEQ ID Nº. 122 ACTCTGCTCCCTGTGTCCC

SEQ ID Nº. 123 GCCAGGAATGATTTCCTGAA

Uma sonda utilizada para detectar o ácido nucleico DDR1, que foi utilizada na micro-matriz tem uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 124

ATTGGGATTGGGGGGAAAGAGGGAGCAACGGCCCATAGCCTTGGGGTTGGACAT CTCTAG

Outras sondas para DDR1 são conhecidas na técnica e/ou podem ser facilmente concebidas por especialistas na técnica.

Os anticorpos contra DDR1 incluem, mas não se limitam a Anticorpo policlonal de coelho para MCK10 da Abeam, Cat# ab5508, epitopo: aa31-47; e anticorpo policlonal de murganho anti-humano DDR1, não conjugado, Cat# H00000780-A01 da Abnova, contra comprimento completo.

Exemplo 11: EPS8L2

Verificou-se que EPS8L2 (EPS8 semelhante a 2, também conhecido como AI042819, AW545405, Eps812 previsto, Eps812 previsto, EPS8R2, FLJ16738, FLJ21935, FLJ22171, MGC126530, MGC3088) estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que EPS8L2 estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio e verificou-se, surpreendentemente, que EPS8L2 estava hiper-

expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito nos exemplos 2-4. O exemplo 5 mostra que EPS8L2 pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

O gene EPS8L2 codifica uma proteína que está relacionado com o substrato 8 da via do receptor do factor de crescimento epidérmico (EPS8), um substrato para o receptor do factor de crescimento epidérmico. O eps8Ls define uma nova família de proteínas responsável pela redundância funcional na via de sinalização activada por RTK que leva a uma remodelação de actina. Os elementos desta família ligam-se a estimulação do factor de crescimento com a organização de actina. Os elementos da família eps8 partilham uma organização modular, que consiste num putativo domínio PTB, um domínio central SH3 e uma região efectora do terminal C. Os domínios SH3 de eps8Ls exibem preferências de ligação únicas para péptidos contendo um consenso prolina-X-X-aspartato-tirosina (pXXDY) e constituem uma sub-família distinta sob o ponto de vista filogenético dentro da família do domínio SH3. (PMID: 14565974).

Embora a função de EPS8L2 seja desconhecida, as análises da expressão de genes dos cancros da mama e da tiróide identificaram eps8, outro elemento da família, como um novo putativo oncogene e que também está implicado na migração de células tumorais em células de fibrossarcoma. (PMID: 16618726) (PMID: 17075124) (PMID: 15289329).

A sequência de um ARNm correspondente a EPS8L2 está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000318562 e a SEQ ID Nº. 125

ACTCCGCAACCTGTCGCTCAGGTTCCTCCTCTCCCGGCCCCGCCCCGGCCCGGCCCCGCCGAGCGTCCCA
CCCGCCCGCGGGAGACCTGGCGCCCCGGCCGAGGCGCGAACAGACGGACGCACCGGCGAGCGCCGAGGGG
ACAGGCCGAGCGCGGGGCGCCGGAGGCAGGTGTGGGACAGGCACTGGCCTCAGACCGGGGCCACACTGAG
GTCTGCCCTTCTCCCGCTGGCCGCCACCCAAGACACCATGAGCCAGTCCGGGGCCGTGAGCTGCTGCCCG
GGTGCCACCAATGGCAGCCTGGGCCGGTCCGACGGTGTGGCCAAGATGAGCCCCAAGGACCTGTTTGAGC
AGAGGAAGAAGTATTCCAACTCCAACGTCATCATGCACGAGACCTCGCAGTACCACGTCCAGCACCTGGC
CACATTCATCATGGACAAGAGCGAAGCCATCACGTCTGTGGACGACGCCATCCGGAAGCTGGTGCAGCTG
AGCTCCAAGGAGAAGATCTGGACCCAGGAGATGCTGCTGCAGGTGAACGACCAGTCGCTGCGGCTGCTGG
ACATCGAGTCACAGGAGGAGCTGGAAGACTTCCCGCTGCCCACGGTGCAGCGCAGCCAGACGGTCCTCAA
CCAGCTGCGCTACCCGTCTGTGCTGCTGCTCGTGTGCCAGGACTCGGAGCAGAGCAAGCCGGATGTCCAC
TTCTTCCACTGCGATGAGGTGGAGGCAGAGCTGGTGCACGAGGACATCGAGAGCGCGTTGGCCGACTGCC
GGCTGGGCAAGAAGATGCGGCCGCAGACCCTGAAGGGACACCAGGAGAAGATTCGGCAGCGGCAGTCCAT
CCTGCCTCCTCCCCAGGGCCCGGCGCCCATCCCCTTCCAGCACCGCGGCGGGGATTCCCCGGAGGCCAAG
AATCGCGTGGGCCCGCAGGTGCCACTCAGCGAGCCAGGTTTCCGCCGTCGGGAGTCGCAGGAGGAGCCGC
GGGCCGTGCTGGCTCAGAAGATAGAGAAGGAGACGCAAATCCTCAACTGCGCCCTGGACGACATCGAGTG
GTTTGTGGCCCGGCTGCAGAAGGCAGCCGAGGCTTTCAAGCAGCTGAACCAGCGGAAAAAGGGGAAGAAG
AAGGGCAAGAAGGCGCCAGCAGAGGGCGTCCTCACACTGCGGGCACGGCCCCCCTCTGAGGGCGAGTTCA
TCGACTGCTTCCAGAAAATCAAGCTGGCGATTAACTTGCTGGCAAAGCTGCAGAAGCACATCCAGAACCC
CAGCGCCGCGGAGCTCGTGCACTTCCTCTTCGGGCCTCTGGACCTGATCGTCAACACCTGCAGTGGCCCA
GACATCGCACGCTCCGTCTCCTGCCCACTGCTCTCCCGAGATGCCGTGGACTTCCTGCGCGGCCACCTGG
TCCCTAAGGAGATGTCGCTGTGGGAGTCACTGGGAGAGAGCTGGATGCGGCCCCGTTCCGAGTGGCCGCG
GGAGCCACAGGTGCCCCTCTACGTGCCCAAGTTCCACAGCGGCTGGGAGCCTCCTGTGGATGTGCTGCAG
GAGGCCCCCTGGGAGGTGGAGGGGCTGGCGTCTGCCCCCATCGAGGAGGTGAGTCCAGTGAGCCGACAGT
CCATAAGAAACTCCCAGAAGCACAGCCCCACTTCAGAGCCCACCCCCCCGGGGGATGCCCTACCACCAGT
CAGCTCCCCACATACTCACAGGGGCTACCAGCCAACACCAGCCATGGCCAAGTACGTCAAGATCCTGTAT
GACTTCACAGCCCGAAATGCCAACGAGCTATCGGTGCTCAAGGATGAGGTCCTAGAGGTGCTGGAGGACG
GCCGGCAGTGGTGGAAGCTGCGCAGCCGCAGCGGCCAGGCGGGGTACGTGCCCTGCAACATCCTAGGCGA
GGCGCGACCGGAGGACGCCGGCGCCCCGTTCGAGCAGGCCGGTCAGAAGTACTGGGGCCCCGCCAGCCCG
ACCCACAAGCTACCCCCAA**GCTTCCCGGGGAACAAAGACGAGCTCATGCAGCACATGGACGAGGTCAACG**
ACGAGCTCATCCGGAAAATCAGCAACATCAGGGCGCAGCCACAGAGGCACTTCCGCGTGGAGCGCAGCCA
GCCCGTGAGCCAGCCGCTCACCTACGAGTCGGGTCCGGACGAGGTCCGCGCCTGGCTGGAAGCCAAGGCC
TTCAGCCCGCGGATCGTGGAGAACCTGGGCATCCTGACCGGGCCGCAGCTCTTCTCCCTCAACAAGGAGG
AGCTGAAGAAAGTGTGCGGCGAGGAGGGCGTCCGCGTGTACAGCCAGCTCACCATGCAGAAGGCCTTCCT
CGAGAAGCAGCAAAGTGGGTCGGAGCTGGAAGAACTCATGAACAAGTTTCATTCCATGAATCAGAGGAGG
GGGGAGGACAGC**TAG**GCCCAGCTGCCTTGGGCTGGGGCCTGCGGAGGGGAAGCCCACCCACAATGCATGG
AGTATTATTTTTATATGTGTATGTATTTTGTATCAAGGACACGGAGGGGGTGTGGTGCTGGCTAGAGGTC
CCTGCCCCCTGTCTGGAGGCACAACGCCCATCCTTAGGCCAAACAGTACCCAAGGCCTCAGCCCACACCAA
GACTAATCTCAGCCAAACCTGCTGCTTGGTGGTGCCAGCCCCTTGTCCACCTTCTCTTGAGGCCACAGAA
CTCCCTGGGGCTGGGGCCTCTTTCTCTGGCCTCCCCTGTGCACCTGGGGGGTCCTGGCCCCTGTGATGCT
CCCCCATCCCCACCCACTTCTACATCCATCCACACCCCAGGGTGAGCTGGAGCTCCAGGCTGGCCAGGCT
GAACCTCGCACACACGCAGAGTTCTGCTCCCTGAGGGGGGCCCGGGAGGGGCTCCAGCAGGAGGCCGTGG
GTGCCATTCGGGGGAAAGTGGGGGAACGACACACACTTCACCTGCAAGGGCCGACAACGCAGGGGACACC
GTGCCGGCTTCAGACACTCCCAGCGCCCACTCTTACAGGCCCAGGACTGGAGCTTTCTCTGGCCAAGTTT
CAGGCCAATGATCCCCGCATGGTGTTGGGGGTGCTGGTGTGTCTTGGTGCCTGGACTTGAGTCTCACCCT
ACAGATGAGAGGTGGCTGAGGCACCAGGGCTAAGCAATTAAACCAGTTAAGTCTCCCAGGAAAAAAAAAA
AAAAAA

Os codões de início e de paragem estão indicados a negrito, assim como, a posição correspondente à sonda da micro-matriz.

As correspondentes sequências de aminoácidos está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000320828 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 126

MSQSGAVSCCPGATNGSLGRSDGVAKMSPKDLFEQRKKYSNSNV
IMHETSQYHVQHLATFIMDKSEAITSVDDAIRKLVQLSSKEKIWTQEMLLQVNDQSLR
LLDIESQEELEDFFLPTVQRSQTVLNQLRYPSVLLLVCQDSEQSKPDVHFFHCDEVEA
ELVHEDIESALADCRLGKKMRPQTLKGHQEKIRQRQSILPPPQGPAPIPFQHRGGDSP
EAKNRVGPQVPLSEPGFRRRESQEEPRAVLAQKIEKETQILNCALDDIEWFVARLQKA
AEAFKQLNQRKKGKKKGKKAPAEGVLTLRARPPSEGEFIDCFQKIKLAINLLAKLQKH
IQNPSAAELVHFLFGPLDLIVNTCSGPDIARSVSCPLLSRDAVDFLRGHLVPKEMSLW
ESLGESWMRPRSEWFREPQVPLYVPKFHSGWEPPVDVLQEAPWEVEGLASAPIEEVSP
VSRQSIRNSQKHSPTSEPTPPGDALPPVSSPHTHRGYQPTPAMAKYVKILYDFTARNA
NELSVLKDEVLEVLEDGRQWWKLRSRSGQAGYVPCNILGEARPEDAGAPFEQAGQKYW
GPASPTHKLPPSFPGNKDELMQHMDEVNDELIRKISNIRAQPQRHFRVERSQPVSQPL
TYESGPDEVRAWLEAKAFSPRIVENLGILTGPQLFSLNKEELKKVCGEEGVRVYSQLT
MQKAFLEKQQSGSELEELMNKFHSMNQRRGEDS

Os iniciadores para a amplificação da sequência ENST00000318562 podem ser concebidos utilizando um programa informático de concepção de iniciadores Oligo Calc e/ou Primer 3. Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de EPS8L2 incluem:

Directo SEQ ID Nº. 127 GAG ACC TGG CGC CCC GGC (ex. 1)
Inverso SEQ ID Nº. 128 GTG GCC CCG GTC TGA GGC (ex. 2)

Directo SEQ ID Nº. 129 GAG CCA GTC CGG GGC CGT G (ex. 2)
Inverso SEQ ID Nº. 130 CTT GGG GCT CAT CTT GGC (ex. 3)

Directo SEQ ID Nº. 131 CGA CGG TGT GGC CAA GAT GAG (ex. 3)
Inverso SEQ ID Nº. 132 CGT GGT ACT GCG AGG TC (ex. 4)

Directo SEQ ID Nº. 33 CTCCAACGTCATCATGCAC (ex. 4)
Inverso SEQ ID Nº. 134 GATGGCGTCGTCCACAGAC (ex. 5)

Directo SEQ ID Nº. 135 CAGTCGCTGCGGCTGCTGG (ex. 5)
Inverso SEQ ID Nº. 136 GGACCGTCTGGCTGCGCTG (ex. 6)

Directo SEQ ID Nº. 137 GATGTCCACTTCTTCCACTGC (ex. 6)
Inverso SEQ ID Nº. 138 CCGAATCTTCTCCTGGTGTC (ex. 8)
Directo SEQ ID Nº. 139 GAGGCCAAGAATCGCGTGGGC (ex. 8)

Inverso SEQ ID Nº. 140 GTCCAGGGCGCAGTTGAGG (ex. 10)

Directo SEQ ID Nº. 141 CGACTGCTTCCAGAAAATC (ex. 11)
Inverso SEQ ID Nº. 142 CGAAGAGGAAGTGCACGAG (ex. 12)

Directo SEQ ID Nº. 143 GATGTCGCTGTGGGAGTCAC (ex. 13)
Inverso SEQ ID Nº. 144 GAGGGGCACCTGTGGCTC (ex. 14)

Directo SEQ ID Nº. 145 GGTGGAGGGGCTGGCGTC (ex. 14)
Inverso SEQ ID Nº. 146 GGCTCTGAAGTG GGGCTGTG (ex. 15)

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na técnica e/ou são conhecidas na técnica.

As sondas para a detecção de EPS8L2 podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada (por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados).

Exemplos de sondas incluem:

SEQ ID Nº. 147

GCTTCCCGGGGAACAAAGACGAGCTCATGCAGCACATGGACGAGGTCAACGACGAG
CTCA

SEQ ID Nº. 148
GCAGAGCTGGTGCACGAGGACATCGAGAGCGCGTTGGCCGACTGCCGG

SEQ ID Nº. 149
GCCGTCGGGAGTCGCAGGAGGAGCCGCGGGCCGTGCTGGCTCAGAAGATAG

SEQ ID Nº. 150

GCTCGTGTGCCAGGACTCGGAGCAGAGCAAGCCGGATGTCCAC

SEQ ID Nº. 151
GTACAGCCAGCTCACCATGCAGAAGGCCTTCCTGGAGAAGCAGCAAAG

Outras sondas para EPS8L2 são conhecidas na técnica e/ou podem ser facilmente concebidas por especialistas na técnica.

Os anticorpos contra EPS8L2 incluem, mas não se limitam a Cat# H00064787-M01 da Abnova que é um anticorpo monoclonal de murganho, funcionando contra um EPS8L2 parcial (615 a.a. ~715 a.a.) e Cat# H00064787-B01 da Abnova, que é um anticorpo policlonal de murganho, que funciona contra uma proteína EPS8L2 humana de comprimento completo.

Exemplo 12: FASTKD1

Verificou-se que FASTKD1 estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que FASTKD1 estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio e verificou-se, surpreendentemente, que FASTKD1 estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito nos exemplos 2-4. O exemplo 5 mostra que FASTKD1 pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

A sequência de um ARNm correspondente a FASTKD1 está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000260971 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 152

```
   1 ATAAACCCTGAGATATGAGGGTTGGGCGAGACATCCGAGCCTGTTTCGTTCCGTGTTGGG
  61 ACCAGGAATAACCCTGACTTCTGAGCTTTCATAACCCCAGGATCCTCCAGAAAATTTGCG
 121 GCGCGCTGAGGGAAAACCTTGCTGAAGCTGTACATTGGAATGCGTTTACAGTCATTGTAA
 181 TGGAAGCAAAATACATGAAGGAAAAACTGTTATTTGTATCCCTGCTTATTGCACCTGACG
 241 ACTAGTTGCAGATGGTTTTGTTTACCTAAGAAAACTTGTGATATAAATGAAAAAAACACC
 301 TGTTTTCCTAGAGTCATTGGTTACAAATATGCTTCGTCTAAGAGCTATTTGTCCATTCTC
 361 CTGGAGAGTGTTTCAATTTCGACCCATCAGTTGTGAACCACTAATTATTCAGATGAATAA
 421 GTGTACAGATGAGGAGCAAATGTTTGGTTTTATTGAAAGAAACAAAGCCATACTTTCAGA
 481 AAAGCAAGTGGGATGTGCATTTGATATGCTTTGGAAGCTTCAAAAGCAGAAGACCAGCCT
 541 GTTAAAAAATGCTGAGTATGTCAGAGACCATCCTCAATTTCTTACTCTTCATAATTTAGC
 601 TACAAATAAATTCAAATTAATGAATGACGATACCCTGGTGAATGTGTTATACGTCACACA
 661 ACAGTTTGCTGGTGAGGCCCATGACCCGCTAGTTGAAGCACTAGTTACAGAAGCATGGAG
 721 AAGGCTAGAAAGGTTTGATATTAAACTGCTCTCAGAATTTTCCTCTTGCCTAGCAGATCA
 781 GCATTTGTATTTTAGTCCATTAATGGGAAAAATAGCTGATATTGTTCATAGGAACTTGGA
 841 AACCACACAGGACTTAAGTTCCTTGTCTGTCTTGATGGTCAACATATCTTCTTTAATATC
 901 ACGACATTTTCAACAACAACTGGTGAACAAAACAGAACTTCTTTTTGACACCATAGATTC
 961 TTCTGAGGTCAACGTTGCAAAAAGCATAGCAAAGTTTCTTCGAAATGTTAGATATCGTTA
1021 TCAACCACTATTAGAAAGATGTAATAACGTATTTTTAAGTAATGTGGACCACCTTGATTT
1081 GGATTCCATCAGTAAAATACTTAGTGTATACAAATTTCTACAATTTAATAGTTTTGAATT
1141 TATTATAATGGCTAAAAAGAAGCTAACTGAAATGATTCCTCTGTGTAATCATCCTGCTAG
1201 CTTTGTAAAATTGTTTGTAGCATTGGGACCCATTGCAGGACCTGAAGAAAAGAAACAACT
1261 TAAATCAACTATGTTATTGATGTCAGAGGACCTAACTGGCGAGCAAGCCCTGGCAGTGTT
1321 GGGAGCAATGGGAGATATGGAAAGCAGAAACTCATGTCTGATTAAAAGAGTTACTTCAGT
1381 TCTGCATAAACATTTGGATGGCTATAAACCATTAGAGTTGTTGAAGATAACTCAAGAATT
1441 AACTTTTCTGCATTTCCAAAGGAAGGAGTTTTTTGCGAAACTTAGAGAATTACTGCTTAG
1501 TTATTTGAAAAATAGTTTCATACCAACTGAGGTGTCTGTTCTGGTCCGTGCTATTTCCCT
1561 GCTCCCTTCTCCTCACTTGGACGAAGTGGGGATATCCCGAATTGAAGCCGTTTTACCACA
1621 GTGTGACCTAAATAACCTGAGTAGTTTTGCCACATCTGTTTTAAGATGGATTCAGCATGA
1681 TCACATGTATTTGGATAATATGACTGCGAAACAACTGAAACTACTTCAAAAATTAGATCA
1741 CTATGGTCGTCAGAGACTACAACACAGCAACAGTTTGGATCTGTTACGGAAGGAACTTAA
1801 ATCTCTCAAAGGAAACACGTTTCCTGAGTCACTTCTTGAAGAAATGATTGCTACTTTACA
1861 GCATTTCATGGATGATATTAATTACATAAATGTTGGGGAGATTGCATCTTTTATTTCTAG
1921 TACTGATTACCTCAGTACTTTGCTACTAGATAGGATAGCCTCAGTGGCTGTTCAGCAGAT
1981 TGAAAAGATCCATCCTTTTACAATCCCTGCTATTATTCGTCCATTCAGCGTATTGAACTA
2041 TGATCCACCTCAAAGGGATGAATTTTTGGGAACTTGCGTGCAACATCTTAATTCTTACTT
2101 AGGTATATTGGATCCTTTTATATTAGTGTTTCTTGGTTTCTCTTTGGCCACACTTGAATA
2161 TTTTCCAGAAGATCTGCTAAAGGCAATTTTTAACATCAAATTCTTAGCTAGATTGGATTC
2221 TCAACTTGAAAGTATTGGTGGCATGGATGGAACACAACAGCAGATTTTTAAAATGTTAGC
2281 AGAGGTACTAGGAGGAATCAATTGTGTAAAAGCCTCGGTTCTTACGCCTTATTACCACAA
2341 AGTAGATTTTGAGTGTATCTTGGATAAAAGAAAAAAACCTCTTCCGTATGGAAGCCATAA
2401 TATAGCATTGGGACAACTACCAGAAATGCCCTGGGAATCAAATATCGAAATAGTTGGATC
2461 AAGGCTGCCACCAGGGGCTGAAAGGATTGCTTTGGAATTTTTGGATTCAAAAGCACTTTG
2521 TAGAAATATCCCTCACATGAAAGGAAAATCTGCTATGAAAAAACGACATTTGGAAATTCT
2581 GGGGTATCGTGTAATTCAGATTTCCCAGTTTGAATGGAACTCTATGGCACTGTCAACAAA
2641 GGATGCTCGGATGGACTACCTGAGAGAATGTATATTTGGAGAAGTCAAGTCATGTTTGTA
2701 GTTTTTATTTAAAATGAATGTTATCGTGTGTTACATTTGGACCTATTTTAATAAAGTGGC
2761 CTGTCTC
```

As correspondentes sequências de aminoácidos está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000260971 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 153

```
  1 MKKTPVFLESLVTNMLRLRAICPFSWRVFQFRPISCEPLIIQMNKCTDEEQMFGFIERNK
 61 AILSEKQVGCAFDMLWKLQKQKTSLLKNAEYVRDHPQFLTLHNLATNKFKLMNDDTLVNV
121 LYVTQQFAGEAHDPLVEALVTEAWRRLERFDIKLLSEFSSCLADQHLYFSPLMGKIADIV
181 HRNLETTQDLSSLSVLMVNISSLISRHFQQQLVNKTELLFDTIDSSEVNVAKSIAKFLRN
241 VRYRYQPLLERCNNVFLSNVDHLDLDSISKILSVYKFLQFNSFEFIIMAKKKLTEMIPLC
301 NHPASFVKLFVALGPIAGPEEKKQLKSTMLLMSEDLTGEQALAVLGAMGDMESRNSCLIK
361 RVTSVLHKHLDGYKPLELLKITQELTFLHFQRKEFFAKLRELLLSYLKNSFIPTEVSVLV
421 RAISLLPSPHLDEVGISRIEAVLPQCDLNNLSSFATSVLRWIQHDHMYLDNMTAKQLKLL
481 QKLDHYGRQRLQHSNSLDLLRKELKSLKGNTFPESLLEEMIATLQHFMDDINYINVGEIA
541 SFISSTDYLSTLLLDRIASVAVQQIEKIHPFTIPAIIRPFSVLNYDPPQRDEFLGTCVQH
601 LNSYLGILDPFILVFLGFSLATLEYFPEDLLKAIFNIKFLARLDSQLESIGGMDGTQQQI
661 FKMLAEVLGGINCVKASVLTPYYHKVDFECILDKRKKPLPYGSHNIALGQLPEMPWESNI
721 EIVGSRLPPGAERIALEFLDSKALCRNIPHMKGKSAMKKRHLEILGYRVIQISQFEWNSM
781 ALSTKDARMDYLRECIFGEVKSCL
```

Os iniciadores para a amplificação da sequência do ácido nucleico FASTKD1 podem ser concebidos utilizando um programa informático de concepção de iniciadores Oligo Calc e/ou Primer 3.

Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação do ácido nucleico FASTKD1 incluem os seguintes

Directo: SEQ ID Nº. 154 TGAATGACGATACCCTGGTG

Inverso: SEQ ID Nº. 155 AGCCTTCTCCATGCTTCTGT

Directo: SEQ ID Nº. 156 CCATGACCCGCTAGTTGAAG

Inverso: SEQ ID Nº. 157 TGATCTGCTAGGCAAGAGGAA

Directo: SEQ ID Nº. 158 TTCCTCTTGCCTAGCAGATCA

Inverso: SEQ ID Nº. 159 TGTTGACCATCAAGACAGACA

Directo: SEQ ID Nº. 160 TCCTCTGTGTAATCATCCTGCT

Inverso: SEQ ID Nº. 161 CTCGCCAGTTAGGTCCTCTG

Directo: SEQ ID Nº. 162 GGAGCAATGGGAGATATGGA

Inverso: SEQ ID Nº. 163 TTCCTTTGGAAATGCAGAAAA

Directo: SEQ ID Nº. 164 TGCATTTCCAAAGGAAGGAG

Inverso: SEQ ID Nº. 165 CAAGTGAGGAGAAGGGAGCA

Directo: SEQ ID Nº. 166 AAATGTTGGGGAGATTGCAT

Inverso: SEQ ID Nº. 167 TCAATACGCTGAATGGACGA

Directo: SEQ ID Nº. 168 GATCCACCTCAAAGGGATGA

Inverso: SEQ ID Nº. 169 GGCCAAAGAGAAACCAAGAA

Directo: SEQ ID Nº. 170 GTGTTTCTTGGTTTCTCTTTGG

Inverso: SEQ ID Nº. 171 CTGTTGTGTTCCATCCATGC

Directo: SEQ ID Nº. 172 GCATTGGGACAACTACCAGAA

Inverso: SEQ ID Nº. 173 GTATGGGAGCGCAAAAGAAG

Directo: SEQ ID Nº. 174 TGTGTTGCTTCATATTTGTACCC

Inverso: SEQ ID Nº. 175 CATAGCAGATTTTCCTTTCATGTG

Directo: SEQ ID Nº. 176 TGACCGCTTCTGTCAACAAT

Inverso: SEQ ID Nº. 177 TGAATCCAAAAATTCCAAAGC

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na técnica e/ou são conhecidas na técnica.

As sondas para a detecção de FASTKD1 podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada (por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados). Outros exemplos de sondas incluem

SEQ ID Nº. 178 GACCCGCTAGTTGAAGCACT

SEQ ID Nº. 179 ACAGAAGCATGGAGAAGGCT

SEQ ID Nº. 180 GAACTTGGAAACCACACAGGA

SEQ ID Nº. 181 TTGTAGCATTGGGACCCATT

SEQ ID Nº. 182 TGCATAAACATTTGGATGGC

SEQ ID Nº. 183 TTCTGGTCCGTGCTATTTCC

SEQ ID Nº. 184 GTGGCTGTTCAGCAGATTGA

SEQ ID Nº. 185 GAACTTGCGTGCAACATCTT

SEQ ID Nº. 186 CCAGAAGATCTGCTAAAGGCA

SEQ ID Nº. 187 TGCCCTGGGAATCAAATATC

SEQ ID Nº. 188 GGATTGCTTTGGAATTTTTGG

SEQ ID Nº. 189 ATGGATGGAACACAACAGCA

Uma sonda utilizada para detectar o ácido nucleico DDR1, que foi utilizada na micro-matriz tem uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 124

Uma sonda utilizada para detectar o ácido nucleico FASTKD1, que foi utilizada na micro-matriz tem uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 190

TGAATGGAACTCTATGGCACTGTCAACAAAGGATGCTCGGATGGACTACCTG AGAGA

Outras sondas para FASTKD1 são conhecidas na técnica e/ou podem ser facilmente concebidas por especialistas na técnica.

Os anticorpos contra FASTKD1 incluem, mas não se limitam a anticorpo policlonal anti-humano de murganho FLJ21901, Cat# H00079675-A01 contra o terminal N (de 2-100 aa).

Exemplo 13: IKBKE

Verificou-se que IKBKE (o inibidor do intensificador do gene do polipéptido leve kappa em células B, cinase-épsilon) também conhecido como IKK-I, IKKE, IKKI, KIAA0151, MGC125294, MGC125295, MGC125297, estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que IKBKE estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio e verificou-se, surpreendentemente, que IKBKE estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito nos exemplos 2-4. O exemplo 5 mostra que IKBKE pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

IKBKE é um elemento do grande complexo de cinases IkB capaz de fosforilar IkB. IKK fosforila apenas um dos dois resíduos de serina em IκBα, necessários para a ubiquitinação e degradação de IκBα. A degradação de IκBα expõe contudo os sinais de localização nucleares em NF-kB, levando à sua translocação para o núcleo onde se liga a promotores específicos e activa a transcrição. (PMID: 10882136).

A sequência de um ARNm correspondente a IKBKE está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000367120 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 191

GAGAGAGCTGAGAGCCAGGACTCAGTGCTGAGCTTGGTGTCCCACCGCCACAAGGAGGCAGGGAAGAAAC
CCACTAGTCCCAGCTCCTGGGGGTGGCACAGACATTGCAACTGGCCCCTGCCTGTGGGTCCTAGGGGCCCTT
GGCTACCAGGAGGCTAAGAACACTGCTCATGAATGACAGTGAGCCCCTGAAAGCTCTGGGGGGTGTCACCCA
GTCCCACAAGCCTGCATCCCCTGCAGTGGAGATGGGCTCAGCTCCTGGACGTGCCACAGACAGAAAGCAT
AACATACACTCGCCAGGAAGAGCCTTTGCCTGACTCAGGGCAGCTCAGAGTGTGGGGCAGAAGGTGACCA
GCCAGCTCAGGGCAGGAGATGCAGAGCACAGCCAATTACCTGTGGCACACAGATGACCTGCTGGGGCAGG
GGGCCACTGCCAGTGTGTACAAGGCCCGCAACAAGAAATCCGGAGAGCTGGTTGCTGTGAAGGTCTTCAA
CACTACCAGCTACCTGCGGCCCCGCGAGGTGCAGGTGAGGGAGTTTGAGGTCCTGCGGAAGCTGAACCAC
CAGAACATCGTCAAGCTCTTTGCGGTGGAGGAGACGGGCGGAAGCCGGCAGAAGGTACTGGTGATGGAGT
ACTGCTCCAGTGGGAGCCTGCTGAGTGTGCTGGAGAGCCCTGAGAATGCCTTTGGGCTGCCTGAGGATGA
GTTCCTGGTGGTGCTGCGCTGTGTGGTGGCCGGCATGAACCACCTGCGGGAGAACGGCATTGTGCATCGC
GACATCAAGCCGGGGAACATCATGCGCCTCGTAGGGGAGGAGGGGCAGAGCATCTACAAGCTGACAGACT
TCGGCGCTGCCCGGGAGCTGGATGATGATGAGAAGTTCGTCTCGGTCTATGGGACTGAGGAGTACCTGCA
TCCCGACATGTATGAGCGGGCGGTGCTTCGAAAGCCCCAGCAAAAAGCGTTCGGGGTGACTGTGGATCTC
TGGAGCATTGGAGTGACCTTGTACCATGCAGCCACTGGCAGCCTGCCCTTCATCCCCTTTGGTGGGCCAC
GGCGGAACAAGGAGATCATGTACCGGATCACCACGGAGAAGCCGGCTGGGGCCATTGCAGGTGCCCAGAG
GCGGGAGAACGGGCCCCTGGAGTGGAGCTACACCCTCCCCATCACCTGCCAGCTGTCACTGGGGCTGCAG
AGCCAGCTGGTGCCCATCCTGGCCAACATCCTGGAGGTGGAGCAGGCCAAGTGCTGGGGCTTCGACCAGT
TCTTTGCGGAGACCAGTGACATCCTGCAGCGAGTTGTCGTCCATGTCTTCTCCCTGTCCCAGGCAGTCCT
GCACCACATCTATATCCATGCCCACAACACGATAGCCATTTTCCAGGAGGCCGTGCACAAGCAGACCAGT
GTGGCCCCCCCGACACCAGGAGTACCTCTTTGAGGGTCACCTCTGTGTCCTCGAGCCCAGCGTCTCAGCAC
AGCACATCGCCCACACGACGGCAAGCAGCCCCCTGACCCTCTTCAGCACAGCCATCCCTAAGGGGCTGGC
CTTCAGGGACCCTGCTCTGGACGTCCCCAAGTTCGTCCCCAAAGTGGACCTGCAGGCGGATTACAACACT
GCCAAGGGCGTGTTGGGCGCCGGCTACCAGGCCCTGCGGCTGGCACGGGCCCTGCTGGATGGGCAGGAGC
TAATGTTTCGGGGGCTGCACTGGGTCATGGAGGTGCTCCAGGCCACATGCAGACGGACTCTGGAAGTGGC
AAGGACATCCCTCCTCTACCTCAGCAGCAGCCTGGGAACTGAGAGGTTCAGCAGCGTGGCTGGAACGCCT
GAGATCCAGGAACTGAAGGCGGCTGCAGAACTGAGGTCCAGGCTGCGGACTCTAGCGGAGGTCCTCTCCA

GATGCTCCCAAAATATCACGGAGACCCAGGAGAGCCTGAGCAGCCTGAACCGGGAGCTGGTGAAGAGCCG
GGATCAGGTACATGAGGACAGAAGCATCCAGCAGATTCAGTGCTGTTTGGACAAGATGAACTTCATCTAC
AAACAGTTCAAGAAGTCTAGGATGAGGCCAGGGCTTGGCTACAACGAGGAGCAGATTCACAAGCTGGATA
AGGTGAATTTCAGTCATTTAGCCAAAAGACTCCTGCAGGTGTTCCAGGAGGAGTGCGTGCAGAAGTATCA
AGCGTCCTTAGTCACACACGGCAAGAGGATGAGGGTGGTGCACGAGACCAGGAACCACCTGCGCCTGGTT
GGCTGTTCTGTGGCTGCCTGTAACACAGAAGCCCAGGGGGTCCAGGAGAGTCTCAGCAAGCTCCTGGAAG
AGCTATCTCACCAGCTCCTTCAGGACCGAGCAAAGGGGGCTCAGGCCTCGCCGCCTCCCATAGCTCCTTA
CCCCAGCCCTACACGAAAGGACCTGCTTCTCCACATGCAAGAGCTCTGCGAGGGGATGAAGCTGCTGGCA
TCTGACCTCCTGGACAACAACCGCATCATCGAACGGCTAAATAGAGTCCCAGCACCTCCTGATGTC**TGA**G
CTCCATGGGGCACATGAGGCATCCTGAAGCATTAGAATGATTCCAACACTGCTCTTCTGCACCATGAGAC
CAACCCAGGGCAAGATCCCATCCCATCACATCAGCCTACCTCCCTCCTGGCTGCTGGCCAGGATGTCGCC
AGCATTACCTTCCACTGCCTTTCTCCCTGGGAAGCAGCACAGCTGAGACTGGGCACCAGGCCACCTCTGT
TGGGACCCACAGGAAAGAGTGTGGCAGCAACTGCCTGGCTGACCTTTCTATCTTCTCTAGGCTCAGGTAC
TGCTCCTCCATGCCCATGGCTGGGCCGTGGGGAGAAGAAGCTCTCATACGCCTTCCCACTCCCTCTGGTT
TATAGGACTTCACTCCCTAGCCAACAGGAGAGGAGGCCTCCTGGGGTTTCCCCAGGGCAGTAGGTCAAAC
GACCTCATCACAGTCTTCCTTCCTCTTCAAGCGTTTCATGTTGAACACAGCTCTCTCCGCTCCCTTGTGA
TTTCTGAGGGTCACCACTGCCAGCCTCAGGCAACATAGAGAGCCTCCTGTTCTTTCTATGCTTGGTCTGA
CTGAGCCTAAAGTTGAGAAAATGGGTGGCCAAGGCCAGTGCCAGTGTCTTGGGGCCCCTTTGGCTCTCCC
TCACTCTCTGAGGCTCCAGCTGGTCCTGGGACATGCAGCCAGGACTGTGAGTCTGGGCAGGTCCAAGGCC
TGCACCTTCAAGAAGTGGAATAAATGTGGCCTTTGCTTCTGTT

Os codões de início e de paragem estão indicados a negrito.

As correspondentes sequências de aminoácidos está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000356087 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 192

MQSTANYLWHTDDLLGQGATASVYKARNKKSGELVAVKVFNTTS
YLRPREVQVREFEVLRKLNHQNIVKLFAVEETGGSRQKVLVMEYCSSGSLLSVLESPE
NAFGLPEDEFLVVLRCVVAGMNHLRENGIVHRDIKPGNIMRLVGEEGQSIYKLTDFGA
ARELDDDEKFVSVYGTEEYLHPDMYERAVLRKPQQKAFGVTVDLWSIGVTLYHAATGS
LPFIPFGGPRRNKEIMYRITTEKPAGAIAGAQRRENGPLEWSYTLPITCQLSLGLQSQ
LVPILANILEVEQAKCWGFDQFFAETSDILQRVVVHVFSLSQAVLHHIYIHAHNTIAI
FQEAVHKQTSVAPRHQEYLFEGHLCVLEPSVSAQHIAHTTASSPLTLFSTAIPKGLAF
RDPALDVPKFVPKVDLQADYNTAKGVLGAGYQALRLARALLDGQELMFRGLHWVMEVL
QATCRRTLEVARTSLLYLSSSLGTERFSSVAGTPEIQELKAAAELRSRLRTLAEVLSR
CSQNITETQESLSSLNRELVKSRDQVHEDRSIQQIQCCLDKMNFIYKQFKKSRMRPGL
GYNEEQIHKLDKVNFSHLAKRLLQVFQEECVQKYQASLVTHGKRMRVVHETRNHLRLV
GCSVAACNTEAQGVQESLSKLLEELSHQLLQDRAKGAQASPPPIAPYPSPTRKDLLLH
MQELCEGMKLLASDLLDNNRIIERLNRVPAPPDV

Os iniciadores para a amplificação da sequência ENST00000367120 podem ser concebidos utilizando um programa informático de concepção de iniciadores Oligo Calc e/ou Primer 3.

Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de IKBKE incluem:

Directo SEQ ID Nº. 193 GTGCCACAGACAGAAAGCATAAC (ex. 2)
Inverso SEQ ID Nº. 194 GGCTGTGCTCTGCATCTC (ex. 3)

Directo SEQ ID Nº. 195 GGGGCCACTGCCAGTGTG (ex. 3)
Inverso SEQ ID Nº. 196 GCAGGTAGCTGGTAGTGTTGAAG (ex. 4)

Directo SEQ ID Nº. 197 GAGGTCCTGCGGAAGCTGAAC (ex. 4)
Inverso SEQ ID Nº. 198 CACTCAGCAGGCTCCCACTG (ex. 5)

Directo SEQ ID Nº. 199 CCTGAGGATGAGTTCCTGGTG (ex. 5)
Inverso SEQ ID Nº. 200 GTCGCGATGCACAATGCCGTTC (ex. 6)

Directo SEQ ID Nº. 201 GGATGATGATGAGAAGTTCGTCTC
Inverso SEQ ID Nº. 202 GAACGCTTTTTGCTGGGGC (ex. 7)

Directo SEQ ID Nº. 203 CATCCCCTTTGGTGGGCCAC (ex. 7)
Inverso SEQ ID Nº. 204 CCGTTCTCCCGCCTCTGG (ex. 8)

Directo SEQ ID Nº. 205 CCTGGAGTGGAGCTACACC (ex. 8)
Inverso SEQ ID Nº. 206 CACTTGGCCTGCTCCACCTC (ex. 9)

Directo SEQ ID Nº. 207 GTCCCAGGCAGTCCTGCAC (ex. 9)
Inverso SEQ ID Nº. 208 GACGCTGGGCTCGAGGACAC (ex. 10)

Directo SEQ ID Nº. 209 GACCCTCTTCAGCACAGCCAT C
Inverso SEQ ID Nº. 210 GCCGCAGGGCCTGGTAGC (ex. 12)

Directo SEQ ID Nº. 211 GATCCAGGAACTGAAGGCGGC (ex. 14)
Inverso SEQ ID Nº. 212 CCTGATCCCGGCTCTTCAC (ex. 15)

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na técnica e/ou são conhecidas na técnica.

As sondas para a detecção de IKBKE podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada (por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados).

Outros exemplos de sondas incluem:

SEQ ID Nº. 213

CTCCTGTTCTTTCTATGCTTGGTCTGACTGAGCCTAAAGTTGAGAAAATGGGTGGC
CAAG

SEQ ID Nº. 214
CATCACCTGCCAGCTGTCACTGGGGCTGCAGAGCC

SEQ ID Nº. 215
CTATATCCATGCCCACAACACGATAGCCATTTTCC

SEQ ID Nº. 216
GGACGTCCCCAAGTTCGTCCCCAAAGTGGACCTGCAGGCG

SEQ ID Nº. 217
GGTCCAGGAGAGTCTCAGCAAGCTCCTGGAAGAGCTATCTCAC

Outras sondas para IKBKE são conhecidas na técnica e/ou podem ser facilmente concebidas por especialistas na técnica.

Os anticorpos contra IKBKE incluem, mas não se limitam a Cat# ab37596 da Abcam, que é um anticorpo policlonal de coelho com um antigénio, que era um péptido sintético

conjugado com KLH, seleccionado dentro de 700-800 a.a. de IKKE humano; e Cat# ab12142 da Abeam, que é um anticorpo monoclonal de murganho contra um péptido sintético correspondendo aos resíduos de a.a. 175-188, 525-540 ou 567-580 de IKK jota/IKK épsilon humano.

Exemplo 14: PHKG2

Verificou-se que PHKG2 estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que PHKG2 estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio e verificou-se, surpreendentemente, que PHKG2 estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito nos exemplos 2-4. O exemplo 5 mostra que PHKG2 pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

A sequência de um ARNm correspondente a PHKG2 está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000328273 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 218

```
   1 AAGGTGAGCGACTGCAGGCAAACCCGGCGACAGCGCAGCTCGCGTCGACCCTGGCTCCTC
  61 TGCCTGCCCCCTCAGGCCCCCGCCTCCTTCAGGATGACGCTGGACGTGGGGCCGGAGGAT
 121 GAGCTGCCCGACTGGGCCGCCGCCAAAGAGTTTTACCAGAAGTACGACCCTAAGGACGTC
 181 ATCGGCAGAGGAGTGAGCTCTGTGGTCCGCCGTTGTGTTCATCGAGCTACTGGCCACGAG
 241 TTTGCGGTGAAGATTATGGAAGTGACAGCTGAGCGGCTGAGTCCTGAGCAGCTGGAGGAG
 301 GTGCGGGAAGCCACACGGCGAGAGACACACATCCTTCGCCAGGTCGCCGGCCACCCCCAC
 361 ATCATCACCCTCATCGATTCCTACGAGTCTTCTAGCTTCATGTTCCTGGTGTTTGACCTG
 421 ATGCGGAAGGGAGAGCTGTTTGACTATCTCACAGAGAAGGTGGCCCTCTCTGAAAAGGAA
 481 ACCAGGTCCATCATGCGGTCTCTGCTGGAAGCAGTGAGCTTTCTCCATGCCAACAACATT
 541 GTGCATCGAGATCTGAAGCCCGAGAATATTCTCCTAGATGACAATATGCAGATCCGACTT
 601 TCAGATTTCGGGTTCTCCTGCCACTTGGAACCTGGCGAGAAGCTTCGAGAGTTGTGTGGG
 661 ACCCCAGGGTATCTAGCGCCAGAGATCCTTAAATGCTCCATGGATGAAACCCACCCAGGC
 721 TATGGCAAGGAGGTCGACCTCTGGGCCTGTGGGGTGATCTTGTTCACACTCCTGGCTGGC
 781 TCGCCACCCTTCTGGCACCGGCGGCAGATCCTGATGTTACGCATGATCATGGAGGGCCAG
 841 TACCAGTTCAGTTCCCCCGAGTGGGATGACCGTTCCAGCACTGTCAAAGACCTGATCTCC
 901 AGGCTGCTGCAGGTGGATCCTGAGGCACGCCTGACAGCTGAGCAGGCCCTACAGCACCCC
 961 TTCTTTGAGCGTTGTGAAGGCAGCCAACCCTGGAACCTCACCCCCCGCCAGCGGTTCCGG
1021 GTGGCAGTGTGGACAGTGCTGGCTGCTGGACGAGTGGCCCTAAGCACCCATCGTGTACGG
1081 CCACTGACCAAGAATGCACTGTTGAGGGACCCTTATGCGCTGCGGTCAGTGCGGCACCTC
1141 ATCGACAACTGTGCCTTCCGGCTCTACGGGCACTGGGTAAAGAAAGGGGAGCAGCAGAAC
1201 CGGGCGGCTCTCTTTCAGCACCGGCCCCCTGGGCCTTTTCCCATCATGGGCCCTGAAGAG
1261 GAGGGAGACTCTGCTGCTATAACTGAGGATGAGGCCGTGCTTGTGCTGGGCTAGGACCTC
1321 AACCCCAGGGATTCCCAGGAAGCAGAACTCTCCAGAAGAAGGGTTTTGATCATTCCAGCT
1381 CCTCTGGGCTCTGGCCTCTGGCCTCAGGCCCACTAATGATCCTGCTACCCTCTTGAAGAC
1441 CAGCCCGGTACCTCTCTCCCCACTGGCCAGGACTCTGAGATCAGAGCTGGGGTGGAAGGG
1501 AGCCATTCTGAACGCCACGCCTGGCCCGGTCAGTGCTGCATGCACTGCATATGAAATAAA
1561 ATCTGCTACACGCCAGGG
```

Os codões de início e de paragem estão indicados a negrito.

As correspondentes sequências de aminoácidos está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000329968 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 219

```
1  MTLDVGPEDELPDWAAAKEFYQKYDPKDVIGRGVSSVVRRCVHRATGHEFAVKIMEVTAE
61 RLSPEQLEEVREATRRETHILRQVAGHPHIITLIDSYESSSFMFLVFDLMRKGELFDYLT
121 EKVALSEKETRSIMRSLLEAVSFLHANNIVHRDLKPENILLDDNMQIRLSDFGFSCHLEP
181 GEKLRELCGTPGYLAPEILKCSMDETHPGYGKEVDLWACGVILFTLLAGSPPFWHRRQIL
241 MLRMIMEGQYQFSSPEWDDRSSTVKDLISRLLQVDPEARLTAEQALQHPFFERCEGSQPW
301 NLTPRQRFRVAVWTVLAAGRVALSTHRVRPLTKNALLRDPYALRSVRHLIDNCAFRLYGH
361 WVKKGEQQNRAALFQNRPPGPFPIMGPEEEGDSAAITEDEAVLVLG
```

Os iniciadores para a amplificação da sequência PHKG2 podem ser concebidos utilizando um programa informático de concepção de iniciadores Oligo Calc.

Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de PHKG2 incluem os seguintes

Directo SEQ ID Nº. 220 CCGCCAAAGAGTTTTACCAG
Inverso SEQ ID Nº. 221 TCCATAATCTTCACCGCAAA
Directo SEQ ID Nº. 222 GGCGAGAGACACACATCCTT
Inverso SEQ ID Nº. 223 CAAACACCAGGAACATGAAGC
Directo SEQ ID Nº. 224 GCTTCATGTTCCTGGTGTTTG
Inverso SEQ ID Nº. 225 TTTTCAGAGAGGGCCACCTT
Directo SEQ ID Nº. 226 GGAAGGGAGAGCTGTTTGACT
Inverso SEQ ID Nº. 227 TGTTGTTGGCATGGAGAAAG
Directo SEQ ID Nº. 228 TCAGATTTCGGGTTCTCCTG
Inverso SEQ ID Nº. 229 ATAGCCTGGGTGGGTTTCAT
Directo SEQ ID Nº. 230 ATGAAACCCACCCAGGCTAT
Inverso SEQ ID Nº. 231 TGCGTAACATCAGGATCTGC
Directo SEQ ID Nº. 232 CGTTCCAGCACTGTCAAAGA
Inverso SEQ ID Nº. 233 CCTTCACAACGCTCAAAGAA
Directo SEQ ID Nº. 234 ACCCCTTCTTTGAGCGTTGT
Inverso SEQ ID Nº. 235 CGTACACGATGGGTGCTTAG

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na técnica e/ou são conhecidas na técnica.

As sondas para a detecção de PHKG2 podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada (por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados). Outros exemplos de sondas incluem

SEQ ID Nº. 236 CCGTTGTGTTCATCGAGCTA
SEQ ID Nº. 237 CATCACCCTCATCGATTCCT
SEQ ID Nº. 238 GGAAGGGAGAGCTGTTTGACT
SEQ ID Nº. 239 AGGAAACCAGGTCCATCATG
SEQ ID Nº. 240 CAGGGTATCTAGCGCCAGAG

SEQ ID Nº. 241 CCTGTGGGGTGATCTTGTTC

SEQ ID Nº. 242 ACAGCTGAGCAGGCCCTAC

SEQ ID Nº. 243 GTTGTGGCAGTGTGGACAGT

A sonda para a detecção de PHKG2, que foi utilizada na micro-matriz tem uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 244

CTCAACCCCAGGGATTCCCAGGAAGCAGAACTCTCCAGAAGAAGGGTTTTGATCATTCCA

Outras sondas para PHKG2 são conhecidas na técnica e/ou podem ser facilmente concebidas por especialistas na técnica.

Os anticorpos contra PHKG2 incluem, mas não se limitam a anticorpo monoclonal de murganho anti-PHKG2 contra a proteína de comprimento completo Cat# WH0005261M1 da SIGMA; anticorpo de PHKG2 - do terminal N Cat# ab71129 da Abcam; e anticorpo de PHKG2 Cat# ab28642 contra uma região entre os aminoácidos 8-57 de PHKG2 humano da Abcam.

Exemplo 15: P4HB

Verificou-se que P4HB estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que P4HB estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio e verificou-se, surpreendentemente, que P4HB estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito nos exemplos 2-4. O exemplo 5 mostra que P4HB pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

A sequência de um ARNm correspondente a P4HB está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000331483 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 245

```
   1 GAGCCTCGAAGTCCGCCGGCCAATCGAAGGCGGGCCCCAGCGGCGCGTGCGCGCCGCGGC
  61 CAGCGCGCGCGGGCGGGGGGGCAGGCGCGCCCCGGACCCAGGATTTATAAAGGCGAGGCC
 121 GGGACCGGCGCGCGCTCTCGTCGCCCCCGCTGTCCCGGCGGCGCCAACCGAAGCGCCCCG
 181 CCTGATCCGTGTCCGACATGCTGCGCCGCGCTCTGCTGTGCCTGGCCGTGGCCGCCCTGG
 241 TGCGCGCCGACGCCCCCGAGGAGGAGGACCACGTCCTGGTGCTGCGGAAAAGCAACTTCG
 301 CGGAGGCGCTGGCGGCCCACAAGTACCTGCTGGTGGAGTTCTATGCCCCTTGGTGTGGCC
 361 ACTGCAAGGCTCTGGCCCCTGAGTATGCCAAAGCCGCTGGGAAGCTGAAGGCAGAAGGTT
 421 CCGAGATCAGGTTGGCCAAGGTGGACGCCACGGAGGAGTCTGACCTGGCCCAGCAGTACG
 481 GCGTGCGCGGCTATCCCACCATCAAGTTCTTCAGGAATGGAGACACGGCTTCCCCCAAGG
 541 AATATACAGCTGGCAGAGAGGCTGATGACATCGTGAACTGGCTGAAGAAGCGCACGGGCC
 601 CGGCTGCCACCACCCTGCCTGACGGCGCAGCTGCAGAGTCCTTGGTGGAGTCCAGCGAGG
 661 TGGCTGTCATCGGCTTCTTCAAGGACGTGGAGTCGGACTCTGCCAAGCAGTTTTTGCAGG
 721 CAGCAGAGGCCATCGATGACATACCATTTGGGATCACTTCCAACAGTGACGTGTTCTCCA
 781 AATACCAGCTCGACAAAGATGGGGTTGTCCTCTTTAAGAAGTTTGATGAAGGCCGGAACA
 841 ACTTTGAAGGGGAGGTCACCAAGGAGAACCTGCTGGACTTTATCAAACACAACCAGCTGC
 901 CCCTTGTCATCGAGTTCACCGAGCAGACAGCCCCGAAGATTTTTGGAGGTGAAATCAAGA
 961 CTCACATCCTGCTGTTCTTGCCCAAGAGTGTGTCTGACTATGACGGCAAACTGAGCAACT
1021 TCAAAACAGCAGCCGAGAGCTTCAAGGGCAAGATCCTGTTCATCTTCATCGACAGCGACC
1081 ACACCGACAACCAGCGCATCCTCGAGTTCTTTGGCCTGAAGAAGGAAGAGTGCCCGGCCG
1141 TGCGCCTCATCACCCTGGAGGAGGAGATGACCAAGTACAAGCCCGAATCGGAGGAGCTGA
1201 CGGCAGAGAGGATCACAGAGTTCTGCCACCGCTTCCTGGAGGGCAAAATCAAGCCCCACC
1261 TGATGAGCCAGGAGCTGCCGGAGGACTGGGACAAGCAGCCTGTCAAGGTGCTTGTTGGGA
1321 AGAACTTTGAAGACGTGGCTTTTGATGAGAAAAAAAACGTCTTTGTGGAGTTCTATGCCC
1381 CATGGTGTGGTCACTGCAAACAGTTGGCTCCCATTTGGGATAAACTGGGAGAGACGTACA
1441 AGGACCATGAGAACATCGTCATCGCCAAGATGGACTCGACTGCCAACGAGGTGGAGGCCG
1501 TCAAAGTGCACAGCTTCCCCACACTCAAGTTCTTTCCTGCCAGTGCCGACAGGACGGTCA
1561 TTGATTACAACGGGGAACGCACGCTGGATGGTTTTAAGAAATTCCTGGAGAGCGGTGGCC
1621 AGGATGGGGCAGGGGATGATGACGATCTCGAGGACCTGGAAGAAGCAGAGGAGCCAGACA
1681 TGGAGGAAGACGATGATCAGAAAGCTGTGAAAGATGAACTGTAATACGCAAAGCCAGACC
1741 CGGGCGCTGCCGAGACCCCTCGGGGGCTGCACACCCAGCAGCAGCGCACGCCTCCGAAGC
1801 CTGCGGCCTCGCTTGAAGGAGGGCGTCGCCGGAAACCCAGGGAACCTCTCTGAAGTGACA
1861 CCTCACCCCTACACACCGTCCGTTCACCCCCGTCTCTTCCTTCTGCTTTTCGGTTTTTGG
1921 AAAGGGATCCATCTCCAGGCAGCCCACCCTGGTGGGGCTTGTTTCCTGAAACCATGATGT
1981 ACTTTTTCATACATGAGTCTGTCCAGAGTGCTTGCTACCGTGTTCGGAGTCTCGCTGCCT
2041 CCCTCCCGCGGGAGGTTTCTCCTCTTTTTGAAAATTCCGTCTGTGGGATTTTTAGACATT
2101 TTTCGACATCAGGGTATTTGTTCCACCTTGGCCAGGCCTCCTCGGAGAAGCTTGTCCCCC
2161 GTGTGGGAGGGACGGAGCCGGACTGGACATGGTCACTCAGTACCGCCTGCAGTGTCGCCA
2221 TGACTGATCATGGCTCTTGCATTTTTGGGTAAATGGAGACTTCCGGATCCTGTCAGGGTG
2281 TCCCCCATGCCTGGAAGAGGAGCTGGTGGCTGCCAGCCCTGGGGCCCGGCACAGGCCTGG
2341 GCCTTCCCCTTCCCTCAAGCCAGGGCTCCTCCTCCTGTCGTGGGCTCATTGTGACCACTG
2401 GCCTCTCTACAGCACGGCCTGTGGCCTGTTCAAGGCAGAACCACGACCCTTGACTCCCGG
2461 GTGGGGAGGTGGCCAAGGATGCTGGAGCTGAATCAGACGCTGACAGTTCTTCAGGCATTT
2521 CTATTTCACAATCGAATTGAACACATTGGCCAAATAAAGTTGAAATTTTACCACCTGT
```

Os codões de início e de paragem estão indicados a negrito, assim como, a posição correspondente à sonda da micro-matriz.

As correspondentes sequências de aminoácidos está dada em ENSEMBL com o número de acesso nº ENSP00000327801 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 246

```
1 MLRRALLCLAVAALVRADAPEEEDHVLVLRKSNFAEALAAHKYLLVEFYAPWCGHCKALA
61 PEYAKAAGKLKAEGSEIRLAKVDATEESDLAQQYGVRGYPTIKFFRNGDTASPKEYTAGR
121 EADDIVNWLKKRTGPAATTLPDGAAAESLVESSEVAVIGFFKDVESDSAKQFLQAAEAID
181 DIPFGITSNSDVFSKYQLDKDGVVLFKKFDEGRNNFEGEVTKENLLDFIKHNQLPLVIEF
241 TEQTAPKIFGGEIKTHILLFLPKSVSDYDGKLSNFKTAAESFKGKILFIFIDSDHTDNQR
301 ILEFFGLKKEECPAVRLITLEEEMTKYKPESEELTAERITEFCHRFLEGKIKPHLMSQEL
361 PEDWDKQPVKVLVGKNFEDVAFDEKKNVFVEFYAPWCGHCKQLAPIWDKLGETYKDHENI
421 VIAKMDSTANEVEAVKVHSFPTLKFFPASADRTVIDYNGERTLDGFKKFLESGGQDGAGD
481 DDDLEDLEEAEEPDMEEDDDQKAVKDEL
```

Os iniciadores para a amplificação da sequência P4HB podem ser concebidos utilizando um programa informático de concepção de iniciadores Oligo Calc e/ou Primer 3.

Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de P4HB incluem os seguintes

Directo SEQ ID Nº. 247: GCTGCGGAAAAGCAACTTC
Inverso SEQ ID Nº. 248 CTGATCTCGGAACCTTCTGC
Directo SEQ ID Nº. 249 GGCTATCCCACCATCAAGTT
Inverso SEQ ID Nº. 250 TCTTCAGCCAGTTCACGATG
Directo SEQ ID Nº. 251 GCAGAGTCCTTGGTGGAGTC
Inverso SEQ ID Nº. 252 TGGAAGTGATCCCAAATGGT
Directo SEQ ID Nº. 253 ACCATTTGGGATCACTTCCA
Inverso SEQ ID Nº. 254 GGTGACCTCCCCTTCAAAGT
Directo SEQ ID Nº. 255 CCCCTTGTCATCGAGTTCAC
Inverso SEQ ID Nº. 256 TGCTCAGTTTGCCGTCATAG
Directo SEQ ID Nº. 257 TCACATCCTGCTGTTCTTGC
Inverso SEQ ID Nº. 258 GTCGCTGTCGATGAAGATGA
Directo SEQ ID Nº. 259 GACGGCAGAGAGGATCACAG
Inverso SEQ ID Nº. 260 TTCTTCCCAACAAGCACCTT
Directo SEQ ID Nº. 261 AGCCTGTCAAGGTGCTTGTT
Inverso SEQ ID Nº. 262 CAAATGGGAGCCAACTGTTT
Directo SEQ ID Nº. 263 ACAGCTTCCCCACACTCAAG

Inverso SEQ ID Nº. 264 CACCGCTCTCCAGGAATTT

Directo SEQ ID Nº. 265 GCACGCTGGATGGTTTTAAG

Inverso SEQ ID Nº. 266 TCATCGTCTTCCTCCATGTCT

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na técnica e/ou são conhecidas na técnica.

As sondas para a detecção de P4HB podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada (por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados). Outros exemplos de sondas incluem

SEQ ID Nº. 267 CACAAGTACCTGCTGGTGGA

SEQ ID Nº. 268 GGCTTCCCCCAAGGAATATA

SEQ ID Nº. 269 GCTTCTTCAAGGACGTGGAG

SEQ ID Nº. 270 CTCGACAAAGATGGGGTTGT

SEQ ID Nº. 271 TCACATCCTGCTGTTCTTGC

SEQ ID Nº. 272 CTATGACGGCAAACTGAGCA

SEQ ID Nº. 273 AAAATCAAGCCCCACCTGAT

SEQ ID Nº. 274 TGAAGACGTGGCTTTTGATG

SEQ ID Nº. 275 GGTCATTGATTACAACGGGG

SEQ ID Nº. 276 ATGACGATCTCGAGGACCTG

Uma sonda para a detecção de P4HB, que foi utilizada na micro-matriz tem uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 277

GGCATTTCTATTTCACAATCGAATTGAACACATTGGCCAAATAAAGTTGAAATTT TCCCC

Outras sondas para P4HB são conhecidas na técnica e/ou podem ser facilmente concebidas por especialistas na técnica.

Os anticorpos contra P4HB incluem, mas não se limitam a anti-P4HB Cat# ab31811 da Abcam (policlonal de coelho) contra

os resíduos 400 a 500; e anticorpo monoclonal de murganho anti-humano de PDI (P4HB) Cat# LS-C38385 da Lifespan Biosciences.

Exemplo 16: P2RX4

Verificou-se que P2RX4 estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que P2RX4 estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 2. Verificou-se, surpreendentemente, que P2RX4 estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 4. O exemplo 5 mostra que P2RX4 pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

P2RX4

(também conhecido como P2X4, P2X4R, P2RX4)

O purinoceptor P2X 4 (P2X4) (receptor de ATP) (receptor purinérgico ENSG00000135124)

A sequência de um ARNm correspondente a P2RX4 está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000337233 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 278

```
   1 AAGTGCTGGGATGACAGGTGTGAGCCACCGCCCCCGGCCCCTCGCCCGCCTTTTGAAGGA
  61 GCCTTTCGTCCTCAAGGGCGAGGCCACTCCCCCCCCGCGAGTTCCATGCCCCCTAGAGGG
 121 TCATCGTTCCCGACGGGGAGGTGGCGCCCTCCCCCGGGCCCCGGGCCCCGACCGCCCGTG
 181 CTGCCTCCTTCCGGGCCCTCCTCCGCGATGACGGCGCCGCCAGCAGGCCAGGCGGACTGG
 241 GCGGGGCTCCGAGCGGGGACTGGGACCCAGACCGACTAGGGGACTGGGAGCGGGCGGCGC
 301 GGCCATGGCGGGCTGCTGCGCCGCGCTGGCGGCCTTCCTGTTCGAGTACGACACGCCGCG
 361 CATCGTGCTCATCCGCAGCCGCAAAGTGGGGCTCATGAACCGCGCCGTGCAACTGCTCAT
 421 CCTGGCCTACGTCATCGGGTGGGTGTTTGTGTGGGAAAAGGGCTACCAGGAAACTGACTC
 481 CGTGGTCAGCTCCGTTACGACCAAGGTCAAGGGCGTGGCTGTGACCAACACTTCTAAACT
 541 TGGATTCCGGATCTGGGATGTGGCGGATTATGTGATACCAGCTCAGGAGGAAAACTCCCT
 601 CTTCGTCATGACCAACGTGATCCTCACCATGAACCAGACACAGGGCCTGTGCCCCGAGAT
 661 TCCAGATGCGACCACTGTGTGTAAATCAGATGCCAGCTGTACTGCCGGCTCTGCCGGCAC
 721 CCACAGCAACGGAGTCTCAACAGGCAGGTGCGTAGCTTTCAACGGGTCTGTCAAGACGTG
 781 TGAGGTGGCGGCCTGGTGCCCGGTGGAGGATGACACACACGTGCCACAACCTGCTTTTTT
 841 AAAGGCTGCAGAAAACTTCACTCTTTTGGTTAAGAACAACATCTGGTATCCCAAATTTAA
 901 TTTCAGCAAGAGGAATATCCTTCCCAACATCACCACTACTTACCTCAAGTCGTGCATTTA
 961 TGATGCTAAAACAGATCCCTTCTGCCCCATATTCCGTCTTGGCAAAATAGTGGAGAACGC
1021 AGGACACAGTTTCCAGGACATGGCCGTGGAGGGAGGCATCATGGGCATCCAGGTCAACTG
1081 GGACTGCAACCTGGACAGAGCCGCCTCCCTCTGCTTGCCCAGGTACTCCTTCCGCCGCCT
1141 CGATACACGGGACGTTGAGCACAACGTATCTCCTGGCTACAATTTCAGGTTTGCCAAGTA
1201 CTACAGAGACCTGGCTGGCAACGAGCAGCGCACGCTCATCAAGGCCTATGGCATCCGCTT
1261 CGACATCATTGTGTTTGGGAAGGCAGGGAAATTTGACATCATCCCCACTATGATCAACAT
1321 CGGCTCTGGCCTGGCACTGCTAGGCATGGCGACCGTGCTGTGTGACATCATAGTCCTCTA
1381 CTGCATGAAGAAAAGACTCTACTATCGGGAGAAGAAATATAAATATGTGGAAGATTACGA
1441 GCAGGGTCTTGCTAGTGAGCTGGACCAGTGAGGCCTACCCCACACCTGGGCTCTCCACAG
1501 CCCCATCAAAGAACAGAGAGGAGGAGGAGGGAGAAATGGCCACCACATCACCCCAGAGAA
1561 ATTTCTGGAATCTGATTGAGTCTCCACTCCACAAGCACTCAGGGTTCCCCAGCAGCTCCT
1621 GTGTGTTGTGTGCAGGATCTGTTTGCCCACTCGGCCCAGGAGGTCAGCAGTCTGTTCTTG
1681 GCTGGGTCAACTCTGCTTTTCCCGCAACCTGGGGTTGTCGGGGGAGCGCTGGCCCGACGC
1741 AGTGGCACTGCTGTGGCTTTCAGGGCTGGAGCTGGCTTTGCTCAGAAGCCTCCTGTCTCC
1801 AGCTCTCTCCAGGACAGGCCCAGTCCTCTGAGGCACGGCGGCTCTGTTCAAGCACTTTAT
1861 GCGGCAGGGGAGGCCGCCTGGCTGCAGTCACTAGACTTGTAGCAGGCCTGGGCTGCAGGC
1921 TTCCCCCCGACCATTCCCTGCAGCCATGCGGCAGAGCTGGCATTTCTCCTCAGAGAAGCG
1981 CTGTGCTAAGGTGATCGAGGACCAGACATTAAAGCGTGATTTTCTT
```

Os codões de início e de paragem estão indicados a negrito, assim como, a posição correspondente à sonda da micro-matriz.

As correspondentes sequências de aminoácidos está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000336607 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 279

```
   1 MAGCCAALAAFLFEYDTPRIVLIRSRKVGLMNRAVQLLILAYVIGWVFVWEKGYQETDSV
  61 VSSVTTKVKGVAVTNTSKLGFRIWDVADYVIPAQEENSLFVMTNVILTMNQTQGLCPEIP
 121 DATTVCKSDASCTAGSAGTHSNGVSTGRCVAFNGSVKTCEVAAWCPVEDDTHVPQPAFLK
 181 AAENFTLLVKNNIWYPKFNFSKRNILPNITTTYLKSCIYDAKTDPFCPIFRLGKIVENAG
 241 HSFQDMAVEGGIMGIQVNWDCNLDRAASLCLPRYSFRRLDTRDVEHNVSPGYNFRFAKYY
 301 RDLAGNEQRTLIKAYGIRFDIIVFGKAGKFDIIPTMINIGSGLALLGMATVLCDIIVLYC
 361 MKKRLYYREKKYKYVEDYEQGLASELDQ
```

ENST00000359949
ENSP00000353032

SEQ ID Nº. 280

```
1 MAGCCAALAAFLFEYDTPRIVLIRSRKVGLMNRAVQLLILAYVIGWVFVWEKGYQETDSV
61 VSSVTTKVKGVAVTNTSKLGFRIWDVADYVIPAQEENSLFVMTNVILTMNQTQGLCPEIP
121 DATTVCKSDASCTAGSAGTHSNVVCTLIPAFLKAAENFTLLVKNNIWYPKFNFSKRNILP
181 NITTTYLKSCIYDAKTDPFCPIFRLGKIVENAGRSFQDMAVEGGIMGIQVNWDCNLDRAA
241 SLCLPRYSFRRLDTRDVEHNVSPGYNFRFAKYYRDLAGNEQRTLIKAYGIRFDIIVFGKA
301 GKFDIIPTMINIGSGLALLGMATVLCDIIVLYCMKKRLYYREKKYKYVEDYEQGLASELD
361 Q
```

Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de P2RX4 incluem:

Directo SEQ ID Nº. 281 AACTGCTCATCCTGGCCTAC
Inverso SEQ ID Nº. 282 GTCGTAACGGAGCTGACCAC

Directo SEQ ID Nº. 283 GGATGTGGCGGATTATGTG
Inverso SEQ ID Nº. 284 CCTGTGTCTGGTTCATGGTG

Directo SEQ ID Nº. 285 AGATTCCAGATGCGACCACT
Inverso SEQ ID Nº. 286 CAGACCCGTTGAAAGCTACG

Directo SEQ ID Nº. 287 TCTGTCAAGACGTGTGAGGTG
Inverso SEQ ID Nº. 288 CCAAAAGAGTGAAGTTTTCTGC

Directo SEQ ID Nº. 289 TTTTGGTTAAGAACAACATCTGG
Inverso SEQ ID Nº. 290 ATATGGGGCAGAAGGGATCT

Directo SEQ ID Nº. 291 CGCTTCGACATCATTGTGTT
Inverso SEQ ID Nº. 292 TAGCAGTGCCAGGCCAGAG

Directo SEQ ID Nº. 293 GAAAAGACTCTACTATCGGGAGAA
Inverso SEQ ID Nº. 294 CTGTTCTTTGATGGGGCTGT

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores, por especialistas na técnica e/ou esses iniciadores são conhecidas na técnica.

As sondas para a detecção de P2RX4 podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada (por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados).

Outros exemplos de sondas incluem:

SEQ ID Nº. 295 TTGTGTGGGAAAAGGGCTAC
SEQ ID Nº. 296 TTCGTCATGACCAACGTGAT
SEQ ID Nº. 297 TCAGATGCCAGCTGTACTGC
SEQ ID Nº. 298 GTGGAGGATGACACACACGT
SEQ ID Nº. 299 TCCTTCCCAACATCACCACT
SEQ ID Nº. 300 GAAGGCAGGGAAATTTGACA
SEQ ID Nº. 301 GGGTCTTGCTAGTGAGCTGG

Uma sonda para a detecção de P2RX4, que foi utilizada na micro-matriz tem uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 302

CTCCTCAGAGAAGCGCTGTGCTAAGGTGATCGAGGACCAGACATTAAAGCGTGATTTTCT

Outras sondas para P2RX4 são conhecidas na técnica e/ou podem ser facilmente concebidas por especialistas na técnica.

Os anticorpos contra P2RX4 incluem, mas não se limitam, a anticorpos policlonais Maxpab de P2RX4 anti humano de murganho, não conjugado, da Novus Biologicals, proteína humana de comprimento completo de P2RX4 (1 a.a. ~388 a.a), H00005025-B01 e anticorpo policlonal de cabra Anti-P2RX4, não conjugado, da Novus Biologicals, NBP1-00141, péptido

sintético, SEQ ID Nº. 303 YQRKKYKYVEDYEQ, representando o terminal C da sequência de acordo com NP_002551.2.

Exemplo 17: PPFIBP2

Verificou-se que PPFIBP2 estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que PPFIBP2 estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 2. Verificou-se, surpreendentemente, que PPFIBP2 estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 4. O exemplo 5 mostra que PPFIBP2 pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

A sequência de um ARNm correspondente a PPPFIBP2 está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000299492 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 304

```
   1 GCAGGCTTCTTCGGTGCCCGAGAGGGAGCGGGTGCCCAAGGGGGTGGTCCCTGTGGCAGG
  61 TCCCGGGGTGGGGGCGCGGCGCTCCGGGAAGAGCCTTCCGCAGGTCCCCGCCCCGTCACG
 121 TGGGCGCCGGCCCCGGCCGCTGCGGTCGGTCCGCTGGTTGGTCGGGCGCTTGGTCCGGCA
 181 GTTGGTCGGTGGGCCAGTGGCCCGTCGCTCGCTTCTGGGCTCTCATGTTTGAAGGTGGGA
 241 GGGACACGGGAGCGGCCCGCACACCTGAGCCGCCCGGAGAGGAGCCTCGGCCCCGTACCC
 301 AGTAAGAAGAGGAGGAGGCCAGGCAGGCAAAAGGAGTCATGGCTTCTGATGCTAGTCATG
 361 CGCTGGAAGCTGCCCTGGAGCAAATGGACGGGATCATTGCAGGCACTAAAACAGGTGCAG
 421 ATCTTAGTGATGGTACTTGTGAGCCTGGACTGGCTTCCCCGGCCTCCTACATGAACCCCT
 481 TCCCGGTGCTCCATCTCATCGAGGACTTGAGGCTGGCCTTGGAGATGCTGGAGCTTCCTC
 541 AGGAGAGAGCAGCCCTCCTGAGCCAGATCCCTGGCCCAACAGCTGCCTACATAAAGGAAT
 601 GGTTTGAAGAGAGCTTGTCCCAGGTAAACCACCACAGTGCTGCTAGTAATGAAACCTACC
 661 AGGAACGCTTGGCACGTCTAGAAGGGGATAAGGAGTCCCTCATATTGCAGGTGAGTGTCC
 721 TCACAGACCAAGTAGAAGCCCAGGGAGAAAAGATTCGAGACCTGGAAGTGTGTCTGGAAG
 781 GACACCAGGTGAAACTCAATGCTGCTGAAGAGATGCTTCAACAGGAGCTGCTAAGCCGCA
 841 CATCTCTTGAGACCCAGAAGCTCGATCTGATGACTGAAGTGTCTGAGCTGAAGCTCAAGC
 901 TGGTTGGCATGGAGAAGGAGCAGAGAGAGCAGGAGGAGAAGCAGAGAAAAGCAGAGGAGT
 961 TACTGCAAGAGCTCAGGCACCTCAAAATCAAAGTGGAAGAGTTGGAAAATGAAAGGAATC
1021 AGTATGAATGGAAGCTAAAGGCCACTAAGGCTGAAGTCGCCCAGCTGCAAGAACAGGTGG
1081 CCCTGAAAGATGCAGAAATTGAGCGTCTGCACAGCCAGCTCTCCCGGACAGCAGCTCTCC
1141 ACAGTGAGAGTCACACAGAGAGAGACCAAGAAATTCAACGTCTGAAAATGGGGATGGAAA
1201 CTTTGCTGCTTGCCAATGAAGATAAGGACCGTCGGATAGAGGAGCTTACGGGGCTGTTAA
1261 ACCAGTACCGGAAGGTAAAGGAGATTGTGATGGTCACTCAAGGGCCTTCGGAGAGAACTC
1321 TCTCAATCAATGAAGAAGAACCGGAGGGAGGTTTCAGCAAGTGGAACGCTACAAATAAGG
1381 ACCCTGAAGAATTATTTAAACAAGAGATGCCTCCAAGATGTAGCTCTCCTACAGTGGGGC
1441 CACCTCCATTGCCACAGAAATCACTGGAAACCAGGGCTCAGAAAAAGCTCTCTTGTAGTC
1501 TAGAAGACTTGAGAAGTGAATCTGTGGATAAGTGTATGGATGGGAACCAGCCCTTCCCGG
1561 TGTTAGAACCCAAGGACAGCCCTTTCTTGGCGGAGCACAAATATCCCACTTTACCTGGGA
1621 AGCTTTCAGGAGCCACGCCCAATGGAGAGGCTGCCAAATCTCCTCCCACCATCTGCCAGC
1681 CTGACGCCACGGGGAGCAGCCTGCTGAGGCTGAGAGACACAGAAAGTGGCTGGGACGACA
1741 CTGCTGTGGTCAATGACCTCTCATCCACATCATCGGGCACTGAATCAGGTCCTCAGTCTC
1801 CTCTGACACCAGATGGTAAACGGAATCCCAAAGGCATTAAGAAGTTCTGGGGAAAAATCC
1861 GAAGAACTCAGTCAGGAAATTTCTACACTGACACGCTGGGGATGGCAGAGTTTCGACGAG
1921 GTGGGCTCCGGGCAACCGCAGGGCCAAGACTCTCTAGGACCAGGGACTCCAAGGGACAGA
1981 AAAGTGACGCCAATGCCCCCTTTGCCCAGTGGAGCACAGAGCGTGTGTGTGCATGGCTGG
2041 AGGACTTTGGCCTGGCTCAGTATGTGATCTTTGCCAGGCAGTGGGTATCTTCTGGCCACA
2101 CCTTATTGACAGCCACCCCTCAGGACATGGAAAAGGAGCTAGGAATTAAGCACCCACTCC
2161 ACAGGAAGAAGCTTGTTTTAGCAGTGAAAGCCATCAACACCAAACAGGAGGAGAAGTCTG
2221 CACTGCTAGACCACATTTGGGTGACAAGGTGGCTTGATGATATTGGCTTACCCCAGTACA
2281 AAGACCAGTTTCATGAATCTAGAGTTGACAGACGAATGCTGCAATACCTAACTGTGAACG
2341 ATTTACTCTTCTTAAAAGTCACCAGCCAACTACATCATCTCAGCATCAAATGTGCCATTC
2401 ACGTGCTGCATGTCAACAAGTTCAACCCCCACTGCCTGCACCGGCGGCCAGCTGATGAGA
2461 GTAACCTTTCTCCTTCAGAAGTTGTACAGTGGTCCAACCACAGGGTGATGGAGTGGTTAC
2521 GATCTGTGGACCTGGCAGAGTATGCACCCAATCTTCGAGGGAGTGGAGTCCATGGAGGCC
2581 TCATTATCCTGGAGCCACGCTTCACTGGGGACACCCTGGCTATGCTTCTCAACATCCCCC
2641 CACAAAAGACGCTCCTCAGGCGCCACCTGACCACCAAGTTCAATGCCTTGATTGGTCCGG
2701 AGGCTGAACAGGAGAAGCGAGAGAAAATGGCCTCACCAGCTTACACACCACTGACCACCA
2761 CAGCCAAAGTCCGGCCAAGGAAACTAGGATTTTCACACTTCGGAAACATAAGAAAAAAGA
2821 AGTTCGATGAATCGACGGACTACATTTGCCCAATGGAGCCCAGTGACGGTGTCAGTGATA
2881 GTCACAGGGTCTACAGTGGCTACCGGGGCCTCAGCCCCCTTGATGCCCCTGAACTGGATG
2941 GGCTGGACCAGGTGGGACAGATTAGCTGATGCCCTTGTCACCTGCCCTCTGTGCACCCTG
3001 AGAGCTCACAGTAACACTGTGTGTGTCACCATATAACTGCACCTCACCCCCGCACGTGTG
3061 CATGACTCGCAGAGAATATTCCAGCAATTGTGTACCCCTGGGCCAGTCTCTTTGAACCCT
3121 GAGGGTGGCCAGGATCTGGAGCTGCATCTCTAAGGGGCCAGGCTTTGGGGACCATTGCCA

3181 AAGGTGGACTCAGGAGGAAAGACACTTAAAGACACTTTTACATGTCTAGTAATTCTTGAT
3241 GTTCATCTTCAGCACCAGTGGAAACACATGAACTTCGATGCAGGTCCAGAGACCATGGAC
3301 ACTCCCACGAGGCTCAGCTCTCAGGCACCCCCTACACTTCAGTTGAGGGAAAAGCTCAAG
3361 TGCCTTAGGCCCGTGGACCACAGTCTTGGCTGAGATCAAAGGGATGAGCAACAGGGACTT
3421 CTGCCACAGTGACAATGGAATTGTGTTGTGCCTTACTTCAGAGGTGGTCTCTTCTTTCTT
3481 GTAATAAAAGCAATATTTATGC
```

Os codões de início e de paragem estão indicados a negrito, assim como, a posição correspondente à sonda da micro-matriz.

As correspondentes sequências de aminoácidos está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000299492 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 305

```
  1 MASDASHALEAALEQMDGIIAGTKTGADLSDGTCEPGLASPASYMNPFPVLHLIEDLRLA
 61 LEMLELPQERAALLSQIPGPTAAYIKEWFEESLSQVNHHSAASNETYQERLARLEGDKES
121 LILQVSVLTDQVEAQGEKIRDLEVCLEGHQVKLNAAEEMLQQELLSRTSLETQKLDLMTE
181 VSELKLKLVGMEKEQREQEEKQRKAEELLQELRHLKIKVEELENERNQYEWKLKATKAEV
241 AQLQEQVALKDAEIERLHSQLSRTAALHSESHTERDQEIQRLKMGMETLLLANEDKDRRI
301 EELTGLLNQYRKVKEIVMVTQGPSERTLSINEEEPEGGFSKWNATNKDPEELFKQEMPPR
361 CSSPTVGPPPLPQKSLETRAQKKLSCSLEDLRSESVDKCMDGNQPFPVLEPKDSPFLAEH
421 KYPTLPGKLSGATPNGEAAKSPPTICQPDATGSSLLRLRDTESGWDDTAVVNDLSSTSSG
481 TESGPQSPLTPDGKRNPKGIKKFWGKIRRTQSGNFYTDTLGMAEFRRGGLRATAGPRLSR
541 TRDSKGQKSDANAPFAQWSTERVCAWLEDFGLAQYVIFARQWVSSGHTLLTATPQDMEKE
601 LGIKHPLHRKKLVLAVKAINTKQEEKSALLDHIWVTRWLDDIGLPQYKDQFHESRVDRRM
661 LQYLTVNDLLFLKVTSQLHHLSIKCAIHVLHVNKFNPHCLHRRFADESNLSPSEVVQWSN
721 HRVMEWLRSVDLAEYAPNLRGSGVHGGLIILEPRFTGDTLAMLLNIPPQKTLLRRHLTTK
781 FNALIGPEAEQEKREKMASPAYTPLTTTAKVRPRKLGFSHFGNIRKKKFDESTDYICPME
841 PSDGVSDSHRVYSGYRGLSPLDAPELDGLDQVGQIS
```

Os iniciadores para a amplificação da sequência ENST00000299492 podem ser concebidos utilizando um programa informático de concepção de iniciadores Oligo Calc e/ou Primer 3.

Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de PPFIBP2 incluem:

1) Directo SEQ ID Nº. 306 GCTAGTCATGCGCTGGAAG
Inverso SEQ ID Nº. 307 GAAGCTCCAGCATCTCCAAG

2) Directo SEQ ID Nº. 308 CCCAGGTAAACCACCACAGT
Inverso SEQ ID Nº. 309 CTGGTGTCCTTCCAGACACA

3) Directo SEQ ID Nº. 310 TGTGTCTGGAAGGACACCAG
Inverso SEQ ID Nº. 311 TCCTCCTGCTCTCTCTGCTC

4) Directo SEQ ID Nº. 312 AAGAGCTCAGGCACCTCAAA
Inverso SEQ ID Nº. 313 CTCACTGTGGAGAGCTGCTG

5) Directo SEQ ID Nº. 314 AAACTTTGCTGCTTGCCAAT
Inverso SEQ ID Nº. 315 TTGAGTGACCATCACAATCTCC

6) Directo SEQ ID Nº. 316 TCTCTCAATCAATGAAGAAGAACC
Inverso SEQ ID Nº. 317 TCCAGTGATTTCTGTGGCAAT

7) Directo SEQ ID Nº. 318 GCCTCCAAGATGTAGCTCTCC
Inverso SEQ ID Nº. 319 TCCACAGATTCACTTCTCAAGTC

8) Directo SEQ ID Nº. 320 CGGAGCACAAATATCCCACT
Inverso SEQ ID Nº. 321 CTTTGGGATTCCGTTTACCA

9) Directo SEQ ID Nº. 322 TGGTAAACGGAATCCCAAAG
Inverso SEQ ID Nº. 323 TTGGAGTCCCTGGTCCTAGA

10) Directo SEQ ID Nº. 324 TCTAGGACCAGGGACTCCAA
Inverso SEQ ID Nº. 325 GGGTGGCTGTCAATAAGGTG

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na técnica e/ou são conhecidas na técnica.

As sondas para a detecção de PPFIBP2 consoante a utilização desejada (por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados).

Outros exemplos de sondas incluem

SEQ ID Nº. 326 CAGGCACTAAAACAGGTGCA
SEQ ID Nº. 327 AGGGGATAAGGAGTCCCTCA
SEQ ID Nº. 328 TTGAGACCCAGAAGCTCGAT

SEQ ID Nº. 329 GAAATTGAGCGTCTGCACAG

SEQ ID Nº. 330 TTACGGGGCTGTTAAACCAG

SEQ ID Nº. 331 CAGCAAGTGGAACGCTACAA

SEQ ID Nº. 332 TGCCACAGAAATCACTGGAA

SEQ ID Nº. 333 ACACAGAAAGTGGCTGGGAC

SEQ ID Nº. 334 TTCTACACTGACACGCTGGG

SEQ ID Nº. 335 GGCCTGGCTCAGTATGTGAT

Uma sonda para a detecção de PPFIBP2, que foi utilizada na micro-matriz tem uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 336

AGATCAAAGGGATGAGCAACAGGGACTTCTGCCACAGTGACAATGGAATTGTGTTGTGCC

Outras sondas para PPP1R16A são conhecidas na técnica e/ou podem ser facilmente concebidas por especialistas na técnica.

1) Anticorpos:

2) Anticorpo monoclonal anti-humano de murganho de PPFIBP2, não conjugado, clone 3A5, da Abnova Corporation, PPFIBP2 (NP_003612, 1 a.a. a ~101 a.a), proteína recombinante parcial com marcador GST. MW do marcador de GST tem apenas 26 KDa.

3) Anticorpo policlonal de coelho anti-humano de PPFIBP2, MaxPab purificado, não conjugado, da Abnova Corporation, PPFIBP2 (NP_003612.1, 1 a.a. a ~876 a.a), proteína humana de comprimento completo.

Exemplo 18: PPP1R16A

Verificou-se que PPP1R16A (fosfatase da proteína 1, subunidade reguladora (inibidor) 16A) também conhecida como MGC14333 e MYPT3, estava hiper-expresso em tecido primário do

cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que PPP1R16A estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 2. Verificou-se, surpreendentemente, que PPP1R16A estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 4. O exemplo 5 mostra que PPP1R16A pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

PPP1R16A, também conhecido como subunidade 3 que atinge a fosfatase miosina (MYPT3) é uma proteína localizada na membrana, tem 524 resíduos de aminoácidos, em que cinco repetições de anquirina e um sítio de ligação de consenso de PP1, estão localizados dentro dos 300 resíduos de aminoácidos do terminal N. A região de terminal C, com 224 resíduos contém dois possíveis sítios de ligação 3 com homologia com Src e um elemento de prenilação (CaaX). Estas características estruturais sugerem que R16A pode ser uma proteína estrutural reguladora das interacções proteína-proteína, assim como, uma sinalização celular. (PMID: 18202305)

A sequência de um ARNm correspondente a PPP1R16A está em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000292539 e tem uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 337

GTGAAAAGAGGACTCTCAGGGGCTCACAGGGGCTCTCACTGCTGGTTGGCCCTGCCCTCCCTTCCCCCTC
AGCAGGGTGCCCGGAAGCTGGAACCTTGTTATCTGGGTAATTAGTTTCAGACCCTGCACTGAGGCCGGCC
AGGTCTCGGGGCTGCCTCCCATAGGTTGTGCACCCTGACCCCGAGAGGGAGGCGAGGCGCTGCTTGTCGA
CAGCTAGAGGCTGGCCTGGGGAGCAGGTTTGGGGTGCCCTCCCACACTGCCCTCCCTGCCCCGGCCCATG
CCCCCCAGGGCTGCCTGGGCCTGGTTATTGTGTGGGGCCTCCTGACCCAGCCAAGGGCACGAAGCTCTGG
GAAGGGGATGCCCCCGAGGGTGCCAGTCCAGCTAGCTGCCCCACCCCTCAGGCCCAGCCTGGCCCCCAAG
CTCCCCACTCTGGTGCCCCGAGCAGCCCTGTGGGCAAGCAGCCGCCGCC**ATG**GCCGAGCACCTGGAGCTG
CTGGCAGAGATGCCCATGGTGGGCAGGATGAGCACACAGGAGCGGCTGAAGCATGCCCAGAAGCGGCGCG
CCCAGCAGGTGAAGATGTGGGCCCAGGCTGAGAAGGAGGCCCAGGGCAAGAAGGGTCCTGGGGAGCGTCC
CCGGAAGGAGGCAGCCAGCCAAGGGCTCCTGAAGCAGGTCCTCTTCCCTCCCAGTGTTGTCCTTCTGGAG
GCCGCTGCCCGAAATGACCTGGAAGAAGTCCGCCAGTTCCTTGGGAGTGGGGTCAGCCCTGACTTGGCCA
ACGAGGACGGCCTGACGGCCCTGCACCAGTGCTGCATTGATGATTTCCGAGAGATGGTGCAGCAGCTCCT
GGAGGCTGGGGCCAACATCAATGCCTGTGACAGTGAGTGCTGGACGCCTCTGCATGCTGCGGCCACCTGC
GGCCACCTGCACCTGGTGGAGCTGCTCATCGCCAGTGGCGCCAATCTCCTGGCGGTCAACACCGACGGGA
ACATGCCCTATGACCTGTGTGATGATGAGCAGACGCTGGACTGCCTGGAGACTGCCATGGCCGACCGTGG
CATCACCCAGGACAGCATCGAGGCCGCCCGGGCCGTGCCAGAACTGCGCATGCTGGACGACATCCGGAGC
CGGCTGCAGGCCGGGGCAGACCTCCATGCCCCCCTGGACCACGGGGCCACGCTGCTGCACGTCGCAGCCG
CCAACGGGTTCAGCGAGGCGGCTGCCCTGCTGCTGGAACACCGAGCCAGCCTGAGCGCTAAGGACCAAGA
CGGCTGGGAGCCGCTGCACGCCGCGGCCTACTGGGGCCAGGTGCCCCTGGTGGAGCTGCTCGTGGCGCAC
GGGGCCGACCTGAACGCAAAGTCCCTGATGGACGAGACGCCCCTTGATGTGTGCGGGGACGAGGAGGTGC
GGGCCAAGCTGCTGGAGCTGAAGCACAAGCACGACGCCCTCCTGCGCGCCCAGAGCCGCCAGCGCTCCTT
GCTGCGCCGCCGCACCTCCAGCGCCGGCAGCCGCGGGAAGGTGGTGAGGCGGGTGAGCCTAACCCAGCGC
ACCGACCTGTACCGCAAGCAGCACGCCCAGGAGGCCATCGTGTGGCAACAGCCGCCGCCCACCAGCCCGG
AGCCGCCCGAGGACAACGATGACCGCCAGACAGGCGCAGAGCTCAGGCCGCCGCCCCCGGAGGAGGACAA
CCCCGAAGTGGTCAGGCCGCACAATGGCCGAGTAGGGGGCTCCCCAGTGCGGCATCTATACTCCAAGCGA
CTAGACCGGAGTGTCTCCTACCAGCTGAGCCCCCTGGACAGCACCACCCCCCACACCCTGGTCCACGACA
AGGCCCACCACACCCTGGCTGACCTGAAGCGCCAGCGAGCTGCTGCCAAGCTGCAGCGACCCCCACCTGA
GGGGCCCGAGAGCCCTGAGACAGCTGAGCCTGGCCTGCCTGGTGACACGGTGACCCCCCAGCCTGACTGT
GGCTTCAGGGCAGGCGGGGACCCACCCCTGCTCAAGCTCACAGCCCCGGCGGTGGAGGCTCCCGTGGAGA
GGAGGCCGTGCTGCCTGCTCATG**TGA**GGCTGTTGCTCAGCATGCAGGGGCCCTGTCGCGGGCACAGCCCA
AGGCTGCCTCCCCACGGTGCGTGCCCTGGTGCTGCGGGTGCAGCACGGAAACCCCGGCT**TCTACTGTACA**
GGACACTGGCCCCCTCTCAGGTCAGAAGACATGCCTGGAGGGATGTCTGGCTGCAAAGACTATTTTTATCC
TGCAACTCTTGATAAAGGGCTGTTTTGCCATGGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
AAAAAAAAAAAAAAA

Os codões de início e de paragem estão indicados a negrito, assim como, a posição correspondente à sonda da micro-matriz.

As correspondentes sequências de aminoácidos está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000292539 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 338

MAEHLELLAEMPMVGRMSTQERLKHAQKRRAQQVKMWAQAEKEA
QGKKGPGERPRKEAASQGLLKQVLFPPSVVLLEAAARNDLEEVRQFLGSGVSPDLANE
DGLTALHQCCIDDFREMVQQLLEAGANINACDSECWTPLHAAATCGHLHLVELLIASG
ANLLAVNTDGNMPYDLCDDEQTLDCLETAMADRGITQDSIEAARAVPELRMLDDIRSR
LQAGADLHAPLDHGATLLHVAAANGFSEAAALLLEHRASLSAKDQDGWEPLHAAAYWG
QVPLVELLVAHGADLNAKSLMDETPLDVCGDEEVRAKLLELKHKHDALLRAQSRQRSL
LRRRTSSAGSRGKVVRRVSLTQRTDLYRKQHAQEAIVWQQPPPTSPEPPEDNDDRQTG
AELRPPPPEEDNPEVVRPHNGRVGGSPVRHLYSKRLDRSVSYQLSPLDSTTPHTLVHD
KAHHTLADLKRQRAAAKLQRPPPEGPESPETAEPGLPGDTVTPQPDCGFRAGGDPPLL
KLTAPAVEAPVERRPCCLLM

Os iniciadores para a amplificação da sequência ENST00000292539 podem ser concebidos utilizando um programa informático de concepção de iniciadores Oligo Calc e/ou Primer 3.

Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de PPP1R16A incluem:

Directo SEQ ID Nº. 339 GTGTTGTCCTTCTGGAGGCCG (ex. 2)
Inverso SEQ ID Nº. 340 GCCGTCAGGCCGTCCTCGTTG (ex. 3)

Directo SEQ ID Nº. 341 GCTGCCCGAAATGACCTGG (ex. 3)
Inverso SEQ ID Nº. 342 CGGAAATCATCAATGCAGC (ex. 5)

Directo SEQ ID Nº. 343 GACGCCTCTGCATGCTGCGG (ex. 5)
Inverso SEQ ID Nº. 344 CACAGGTCATAGGGCATGTTC (ex. 6)

Directo SEQ ID Nº. 345 GATGAGCAGACGCTGGACTG (ex. 6)
Inverso SEQ ID Nº. 346 CTCCGGATGTCGTCCAGC (ex. 7)

Directo SEQ ID Nº. 347 CAGGCCGGGGCAGACCTC
Inverso SEQ ID Nº. 348 GGCTCGGTGTTCCAGCAGCAG

Directo SEQ ID Nº. 349 GGGAGCCGCTGCACGCC
Inverso SEQ ID Nº. 350 CCCGCACCTCCTCGTCCC

Directo SEQ ID Nº. 351 CTGCGCGCCCAGAGCCGC
Inverso SEQ ID Nº. 352 GCGTGCTGCTTGCGGTAC

Directo SEQ ID Nº. 353 GCCAGACAGGCGCAGAGCTC
Inverso SEQ ID Nº. 354 CTACTCGGCCATTGTGCG

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na técnica e/ou são conhecidas na técnica.

As sondas para a detecção de PPP1R16A derivam de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada (por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados).

Outros exemplos de sondas incluem:

SEQ ID Nº. 355
TCTACTGTACAGGACACTGGCCCCTCTCAGGTCAGAAGACATGCCTGGAGGGATGT
CTGGCTGCAAAGACTATTTTTATCC

SEQ ID Nº. 356
CTGACGGCCCTGCACCAGTGCTGCATTGATGATTTCC

SEQ ID Nº. 357
GACTGCCATGGCCGACCGTGGCATCACCCAG

SEQ ID Nº. 358
GCTCGTGGCGCACGGGGCCGACCTGAACGC

SEQ ID Nº. 359
GCGCCGGCAGCCGCGGGAAGGTGGTGAGG

Outras sondas para PPP1R16A são conhecidas na técnica e/ou podem ser facilmente concebidas por especialistas na técnica.

Os anticorpos contra PPP1R16A incluem, mas não se limitam a Cat# H00084988-M06 da Abnova Corporation, que é um anticorpo monoclonal de murganho preparado contra PPP1R16A

recombinante parcial: 429 a.a. a ~529 a.a; e de Cat# H00084988-B01 da Abnova, que é um anticorpo policlonal de murganho contra uma proteína de PPP1R16A humana de comprimento completo.

Exemplo 19: RASSF7

Verificou-se que RASSF7, elemento 7 da família do domínio da associação de Ras (RalGDS/AF-6) (terminal N), também conhecido como 2400009B11RIK, AW210608, C110RF13, HRAS1, HRC1, MGC126069, MGC126070 e RGD1306244, estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que RASSF7 estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 2. Verificou-se, surpreendentemente, que RASSF7 estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 4. O exemplo 5 mostra que RASSF7 pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

RASSF7 é um elemento de uma nova família de efectores de Ras caracterizada pela presença do domínio RA da sua sequência. Embora interajam quer directamente ou indirectamente com Ras activado, o seu papel na mediação e os seus efeitos biológicos permanecem pouco claros. O que está claro é que parecem regular algumas das respostas inibidoras do crescimento mediadas por Ras e podem servir como genes supressores de tumores. De facto, tem sido descrito que os

elementos da família são silenciados em tumores pela metilação dos seus promotores. (PMID: 17692468).

A sequência de um ARNm correspondente a RASSF7 está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000344375 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 360

GAATTCGGGGGGAGGGGGCAGTGTCCTCCGAGCCAGGACAGGCATGTTGTTGGGACTGGCGGCCATGGAG
CTGAAGGTGTGGGTGGATGGCATCCAGCGTGTGGTCTGTGGGGTCTCAGAGCAGACCACCTGCCAGGAAG
TGGTCATCGCACTAGCCCAAGCAATAGGCCAGACTGGCCGCTTTGTGCTTGTGCAGCGGCTTCGGGAGAA
GGAGCGGCAGTTGCTGCCACAAGAGTGTCCAGTGGGCGCCCAGGCCACCTGCGGACAGTTTGCCAGCGAT
GTCCAGTTTGTCCTGAGGCGCACAGGGCCCAGCCTAGCTGGGAGGCCCTCCTCAGACAGCTGTCCACCCC
CGGAACGCTGCCTAATTCGTGCCAGCCTCCCTGTAAAGCCACGGGCTGCGCTGGGCTGTGAGCCCCGCAA
AACACTGACCCCCGAGCCAGCCCCCAGCCTCTCACGCCCTGGGCCTGCGGCCCCTGTGACACCCACACCA
GGCTGCTGCACAGACCTGCGGGGCCTGGAGCTCAGGGTGCAGAGGAATGCTGAGGAGCTGGGCCATGAGG
CCTTCTGGGAGCAAGAGCTGCGCCGGGAGCAGGCCCGGGAGCGAGAGGGACAGGCACGCCTGCAGGCACT
AAGTGCGGCCACTGCTGAGCATGCCGCCCGGCTGCAGGCCCTGGACGCTCAGGCCCGTGCCCTGGAGGCT
GAGCTGCAGCTGGCAGCGGAGGCCCCTGGGCCCCCCTCACCTATGGCATCTGCCACTGAGCGCCTGCACC
AGGACCTGGCTGTTCAGGAGCGGCAGAGTGCGGAGGTGCAGGGCAGCCTGGCTCTGGTGAGCCGGGCCCT
GGAGGCAGCAGAGCGAGCCTTGCAGGCTCAGGCTCAGGAGCTGGAGGAGCTGAACCGAGAGCTCCGTCAG
TGCAACCTGCAGCAGTTCATCCAGCAGACCGGGGCTGCGCTGCCACCGCCCCCACGGCCTGACAGGGGCC
CTCCTGGCACTCAGGGCCCTCTGCCTCCAGCCAGAGAGGAGTCCCTCCTGGGCGCTCCCTCTGAGTCCCA
TGCTGGTGCCCAGCCTAGGCCCCGAGGTGGCCCCCATGACGCAGAACTCCTGGAGGTAGCAGCAGCTCCT
GCCCCAGAGTGGTGTCCTCTGGCAGCCCAGCCCCAGGCTCTGTGACAGCCTAGTGAGGGCTGCAAGACCA
TCCTGCCCGGACCACAGAAGGAGAGTTGGCGGTCACAGAGGGCTCCTCTGCCAGGCAGTGGGAAGCCCTG
GGTTTGGCCTCAGGAGCTGGGGGTGCAGTGGGGGACTGCCCTAGTCCTTGCCAGGTCGCCCAGCACCCTG
GAGAAGCATGGGGCGTAGCCAGCTCGGAACTTGCCAGGCCCCAAAGGCCACGACTGCCTGTTGGGGACAG
GAGATGCATGGACAGTGTGCTCAAGCTGTGGGCATGTGCTTGCCTGCGGGAGAGGTCCTTCACTGTGTGT
ACACAGCAAGAGCATGTGTGTGCCACTTCCCCTACCCCAACGTGAAAACCTCAATAAACTGCCCGAAGC

As correspondentes sequências de aminoácidos está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000344226 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 361

MLLGLAAMELKVWVDGIQRVVCGVSEQTTCQEVVIALAQAIGQTGRFVLVQRLREKERQLLPQECPVGAQ
ATCGQFASDVQFVLRRTGPSLAGRPSSDSCPPPERCLIRASLPVKPRAALGCEPRKTLTPEPAPSLSRPG
PAAPVTPTPGCCTDLRGLELRVQRNAEELGHEAFWEQELRREQARERERGQARLQALSAATAENAARLQAL
DAQARALEAELQLAAEAPGPPSPMASATERLHQDLAVQERQSAEVQGSLALVSRALEAAERALQAQAQEL
EELNRELRQCNLQQFIQQTGAALPPPPRPDRGPPGTQGPLPPAREESLLGAPSESHAGAQPRPRGGPHDA
ELLEVAAAPAPEWCPLAAQPQAL

Os iniciadores para a amplificação da sequência ENST00000344375 podem ser concebidos utilizando um programa informático de concepção de iniciadores Oligo Calc e/ou Primer 3.

Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de RASSF7 incluem:

Directo SEQ ID Nº. 362 CTGCCAGGAAGTGGTCAT C (ex. 1)
Inverso SEQ ID Nº. 363 GCCGCTGCACAAGCACA (ex. 2)

Directo SEQ ID Nº. 364 CATGGAGCTGAAGGTG (ex. 1)
Inverso SEQ ID Nº. 365 CTCAGGACAAACTGGAC (ex. 2)

Directo SEQ ID Nº. 366 GCCACTGAGCGCCTGC (ex. 2)
Inverso SEQ ID Nº. 367 GTCTGCTGGATGAACTG (ex. 3)

Directo SEQ ID Nº. 368 CAG CAG AGC GAG CCT TGC AG
Inverso SEQ ID Nº. 369 CTG AGT GCC AGG AGG GC (ex. 3)

Directo SEQ ID Nº. 370 CAC GGC CTG ACA GGG GCC (ex. 3)
Inverso SEQ ID Nº. 371 GCC TAG GCT GGG CAC (ex. 4)

Directo SEQ ID Nº. 372 CTCTGAGTCCCATGCTGG (ex. 4)
Inverso SEQ ID Nº. 373 GACACCACTCTGGGGC (ex. 5)

Directo SEQ ID Nº. 374 TGCCCAGCCTAGGCCC (ex. 4)
Inverso SEQ ID Nº. 375 GCCAGAGGACACCACTC (ex. 5)

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na técnica e/ou são conhecidas na técnica. As sondas para a detecção de RASSF7 podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada (por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados). Outros exemplos de sondas incluem:

SEQ ID Nº. 376
GAGAGGTCCTTCACTGTGTGTACACAGCAAGAGCATGTGTGTGCCACTTC

SEQ ID Nº. 377
AGTGTCCTCCGAGCCAGGACAGGCATGTTGTTGGGACTGGCGGCCATGGAG

SEQ ID Nº. 378
GAGCCGGGCCCTGGAGGCAGCAGAGCGAGCCTTGCAGGCTCAGGCTCAGGAGCTG

SEQ ID Nº. 379
CGGCCTGACAGGGGCCCTCCTGGCACTCAGGGCCCTCTGCCTCCAGCCAGAGAGGA
G

SEQ ID Nº. 380
GAGGAGCTGGGCCATGAGGCCTTCTGGGAGCAAGAGCTGCGCCGGGAGCAGGCCCG
GGAG

Outras sondas para RASSF7 são conhecidas na técnica e/ou podem ser facilmente concebidas por especialistas na técnica.

Os anticorpos contra RASSF7 incluem, mas não se limitam a Cat# LS-C31793-100 da LifeSpan BioSciences, que é um anticorpo policlonal de coelho; e o Cat# NB100-93434 da Novus Biologivals, que é um anticorpo policlonal de cabra anti-RASSF7 contra o epitopo da SEQ ID Nº. 381: CTDLRGLELRVQRN.

Exemplo 20: RNF183

Verificou-se que RNF183 estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que RNF183 estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 2. Verificou-se, surpreendentemente, que RNF183 estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino

(por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 4. O exemplo 5 mostra que RNF183 pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

A sequência de um ARNm correspondente a RNF183 está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000297894 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 382

CGATTCAGGGGAGGGAGCAACTGGAGCCTCAGGCCCTCCAGAGTAGTCTGCCTGACCACCCTGGAGCCCA
CAGAAGCCCAGGACGTCTCCCGCGAAGCCTCCCCGTGTGTGGCTGAGGATGGCTGAGCAGCAGGGCCGGG
AGCTTGAGGCTGAGTGCCCCGTCTGCTGGAACCCCTTCAACAACACGTTCCATACCCCCAAAATGCTGGA
TTGCTGCCACTCCTTCTGCGTGGAATGTCTGGCCCACCTCAGCCTTGTGACTCCAGCCCGGCGCCGCCTG
CTGTGCCCACTCTGTCGCCAGCCCACAGTGCTGGCCTCAGGGCAGCCTGTCACTGACTTGCCCACGGACA
CTGCCATGCTCGCCCTGCTCCGCCTGGAGCCCCACCATGTCATCCTGGAAGGCCATCAGCTGTGCCTCAA
GGACCAGCCCAAGAGCCGCTACTTCCTGCGCCAGCCTCAAGTCTACACGCTGGACCTTGGCCCCCAGCCT
GGGGGCCAGACTGGGCCGCCCCCAGACACGGCCTCTGCCACCGTGTCTACGCCCATCCTCATCCCCAGCC
ACCACTCTTTGAGGGAGTGTTTCCGCAACCCTCAGTTCCGCATCTTTGCCTACCTGATGGCCGTCATCCT
CAGTGTCACTCTGTTGCTCATATTCTCCATCTTTTGGACCAAGCAGTTCCTTTGGGGTGTGGGGTGAGTG
CTGTTCCCAGACAAGAAACCAAACCTTTTTCGGTTGCTGCTGGGTATGGTGACTACGGAGCCTCATTTGG
TATTGTCTTCCTTTGTAGTGTTGTTTATTTTACAATCCAGGGATTGTTCAGGCCATGTGTTTGCTTCTGG
GAACAATTTTAAAAAAAAACAAAAAAACGAAAAGCTTGAAGGACTGGGAGATGTGGAGCGACCTCCGGGT
GTGAGTGTGGCGTCATGGAAGGGCAGAGAAGCGGTTCTGACCACAGAGCTCCACAGCAAGTTGTGCCAAA
GGGCTGCACAGTGGTATCCAGGAACCTGACTAGCCCAAATAGCAAGTTGCATTTCTCACTGGAGCTGCTT
CAAAATCAGTGCATATTTTTTTGAGTTGCTCTTTTACTATGGGTTGCTAAAAAAAAAAAAAAAAATTGGGA
AGTGAGCTTCAATTCTGTGGGTAAATGTGTGTTTGTTTCTCTTTGAATGTCTTGCCACTGGTTGCAGTAA
AAGTGTTCTGTATTCATTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA

As correspondentes sequências de aminoácidos está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000297894 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 383

MAEQQGQRLEACEPVCWNPFNNTFHTPKMLDCCHSFCVCELAHLSLVTPARRRLLCPLCQR
PTVLASGQPVTDLPTDTAMLALLRLEPHHVILEGHQLCLKDQPKSRYFLQRPQVYTLDLGP
QPGGQTGPPPDTASATVSTPILIPSHHSLRCEFRNPQFRIFAYLMAVILSVTLLLIFSIFW
TKQFLWGVG

Os iniciadores para a amplificação da sequência RNF183 podem ser concebidos utilizando um programa informático de concepção de iniciadores Oligo Calc.

Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de RNF183 incluem os seguintes

Directo SEQ ID Nº. 384 GAGAAGCTGGGCTGGAG (exão 3)
Inverso SEQ ID Nº. 385 CAGCCACACACGGGGA (exão 4)

Directo SEQ ID Nº. 386 CAGCTGTGTGCTAAGAACAAAG (exão 3)
Inverso SEQ ID Nº. 387 GCCCTGCTGCTCAGCCATC (exão 4)

Directo SEQ ID Nº. 388 GCAGAAGGCAGCGAGGAC (exão 3)
Inverso SEQ ID Nº. 389 GGCAGCAATCCAGCATTTTG (exão 4)

Directo SEQ ID Nº. 390 CTGCGTGGAATGTCTGGCC (exão 4)
Inverso SEQ ID Nº. 391 CAAGTCAGTGACAGGCTGC (exão 4)

Directo SEQ ID Nº. 392 GTCTACACGCTGGACCTTG (exão 4)
Inverso SEQ ID Nº. 393 GATGCGGAACTGAGGGTTG (exão 4)

Directo SEQ ID Nº. 394 CTACCTGATGGCCGTCATC (exão 4)
Inverso SEQ ID Nº. 395 CCAGCAGCAACCGAAAAAG (exão 4)

Directo SEQ ID Nº. 396 CATGCGTGCAGGGCTGCA (exão 1)
Inverso SEQ ID Nº. 397 GTGCTGCTCTCCCAGGG (exão 2)

Directo SEQ ID Nº. 398 CCG TGGAATCGATTCCCAG (exão 2)
Inverso SEQ ID Nº. 399 CTGTTTCTCATATGGGTCATTCG (exão 3)

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na técnica e/ou são conhecidas na técnica.

As sondas para a detecção de RNF183 podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada

(por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados). Outros exemplos de sondas incluem

SEQ ID Nº. 400 ATGGCTGAGCAGCAGGGCCGGGAGCTTGAGGCTGAGTGCCC
SEQ ID Nº. 401 GCCCACGGACACTGCCATGCTCGCCCTGCTCC
SEQ ID Nº. 402 GGACCAGCCCAAGAGCCGCTACTTCCTGCGCCAGCCT
SEQ ID Nº. 403 CGCTGGACCTTGGCCCCCAGCCTGGGGGCCAG
SEQ ID Nº. 404 GTTCCTTTGGGGTGTGGGGTGAGTGCTG

A sonda para a detecção de RNF183, que foi utilizada na micro-matriz tem uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 405

CAGTGGTATCCAGGAACCTGACTAGCCCAAATAGCAAGTTGCATTTCTCACT GGAGCTGC

Outras sondas para RNF183 são conhecidas na técnica e/ou podem ser facilmente concebidas por especialistas na técnica.

Exemplo 21: SIRT6

Verificou-se que SIRT6 estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que SIRT6 estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 2. Verificou-se, surpreendentemente, que SIRT6 estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 4. O exemplo 5 mostra que SIRT6 pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

A sequência de um ARNm correspondente a SIRT6 está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000269860 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 406

```
   1 GCTTCCGGCGGAAGCGGCCTCAACAAGGGAAACTTTATTGTTCCCGTGGGGCAGTCGAGG
  61 ATGTCGGTGAATTACGCGGCGGGGCTGTCGCCGTACGCGGACAAGGGCAAGTGCGGCCTC
 121 CCGGAGATCTTCGACCCCCCGGAGGAGCTGGAGCGGAAGGTGTGGGAACTGGCGAGGCTG
 181 GTCTGGCAGTCTTCCAGTGTGGTGTTCCACACGGGTGCCGGCATCAGCACTGCCTCTGGC
 241 ATCCCCGACTTCAGGGACAAACTGGCAGAGCTCCACGGGAACATGTTTGTGGAAGAATGT
 301 GCCAAGTGTAAGACGCAGTACGTCCGAGACACAGTCGTGGGCACCATGGGCCTGAAGGCC
 361 ACGGGCCGGCTCTGCACCGTGGCTAAGGCAAGGGGGCTGCGAGCCTGCAGGGGAGAGCTG
 421 AGGGACACCATCCTAGACTGGGAGGACTCCCTGCCCGACCGGGACCTGGCACTCGCCGAT
 481 GAGGCCAGCAGATCCGGCCCAGCGGGAACCTGCCGCTGGCTACCAAGCGCCGGGGAGGCC
 541 GCCTGGTCATCGTCAACCTGCAGCCCACCAAGCACGACCGCCATGCTGACCTCCGCATCC
 601 ATGGCTACGTTGACGAGGTCATGACCCGGCTCATGAAGCACCTGGGGCTGGAGATCCCCG
 661 CCTGGGACGGCCCCCGTGTGCTGGAGAGGGCGCTGCCACCCCTGCCCCGCCCGCCCACCC
 721 CCAAGCTGGAGCCCAAGGAGGAATCTCCCACCCGGATCAACGGCTCTATCCCCGCCGGCC
 781 CCAAGCAGGAGCCCTGCGCCCAGCACAACGGCTCAGAGCCCGCCAGCCCCAAACGGGAGC
 841 GGCCCACCAGCCCTGCCCCCCACAGACCCCCCAAAAGGGTGAAGGCCAAGGCGGTCCCCA
 901 GCTGACCAGGGTGCTTGGGGAGGGTGGGGCTTTTTGTAGAAACTGTGGATTCTTTTTCTC
 961 TCGTGGTCTCACTTTGTTACTTGTTTCTGTCCCCGGGAGCCTCAGGGCTCTGAGAGCTGT
1021 GCTCCAGGCCAGGGGTTACACCTGCCCTCCGTGGTCCCTCCCTGGGCTCCAGGGGCCTCT
1081 GGTGCGGTTCCGGGAAGAAGCCACACCCCAGAGGTGACAGGTGAGCCCCTGCCACACCCC
1141 AGCCTCTGACTTGCTGTGTTGTCCAGAGGTGAGGCTGGGCCCTCCCTGGTCTCCAGCTTA
1201 AACAGGAGTGAACTCCCTCTGTCCCCAGGGCCTCCCTTCTGGGCCCCCTACAGCCCACCC
1261 TACCCCTCCTCCATGGGCCCTGCAGGAGGGGAGACCCACCTTGAAGTGGGGGATCAGTAG
1321 AGGCTTGCACTGCCTTTGGGGCTGGAGGGAGACGTGGGTCCACCAGGCTTCTGGAAAAGT
1381 CCTCAATGCAATAAAAACAATTTCTTTCTTGCA
```

Os codões de início e de paragem estão indicados a negrito, assim como, a posição correspondente à sonda da micro-matriz.

As correspondentes sequências de aminoácidos está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000269860 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 407

```
1 MSVNYAAGLSPYADKGKCGLPEIFDPPEELERKVWELARLVWQSSSVVFHTGAGISTASG
61 IPDFRDKLAELHGNMFVEECAKCKTQYVRDTVVGTMGLKATGRLCTVAKARGLRACRGEL
121 RDTILDWEDSLPDRDLALADEASRSGPAGTCRWLPSAGEAAWSSSTCSPPSTTAMLTSAS
181 MATLTRS
```

Os iniciadores para a amplificação da sequência SIRT6 podem ser concebidos utilizando um programa informático de concepção de iniciadores Oligo Calc e/ou Primer 3.

Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de SIRT6 incluem os seguintes

Directo SEQ ID Nº. 408 TTGTGGAAGAATGTGCCAAG
Inverso SEQ ID Nº. 409 CCTTAGCCACGGTGCAGAG
Directo SEQ ID Nº. 410 TCTTCCAGTGTGGTGTTCCA
Inverso SEQ ID Nº. 411 TTGGCACATTCTTCCACAAA
Directo SEQ ID Nº. 412 AGCTGAGGGACACCATCCTA
Inverso SEQ ID Nº. 413 GCAGGTTGACGATGACCAG
Directo SEQ ID Nº. 414 GCTTCCTGGTCAGCCAGA
Inverso SEQ ID Nº. 415 ATGTACCCAGCGTGATGGAC
Directo SEQ ID Nº. 416 GCTTCCTGGTCAGCCAGA
Inverso SEQ ID Nº. 417 CTAGGATGGTGTCCCTCAGC
Directo SEQ ID Nº. 418 GAGAGCTGAGGGACACCATC
Inverso SEQ ID Nº. 419 GTACCCAGCGTGATGGACAG
Directo SEQ ID Nº. 420 AGGATGTCGGTGAATTACGC
Inverso SEQ ID Nº. 421 AAAGGTGGTGTCGAACTTGG

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na técnica e/ou são conhecidas na técnica.

As sondas para a detecção de SIRT6 podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada (por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados). Outros exemplos de sondas incluem

SEQ ID Nº. 422 TGTAAGACGCAGTACGTCCG
SEQ ID Nº. 423 GACTTCAGGGACAAACTGGC
SEQ ID Nº. 424 ACTGGGAGGACTCCCTGC
SEQ ID Nº. 425 TGTAAGACGCAGTACGTCCG
SEQ ID Nº. 426 TGTAAGACGCAGTACGTCCG
SEQ ID Nº. 427 TAGACTGGGAGGACTCCCTG
SEQ ID Nº. 428 GAGTCTGGACCATGGAGGAG

Uma sonda para a detecção de SIRT6, que foi utilizada na micro-matriz tem uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 429

GAAGTGGGGGATCAGTAGAGGCTTGCACTGCCTTTGGGGCTGGAGGGAGA

Outras sondas para SIRT6 são conhecidas na técnica e/ou podem ser facilmente concebidas por especialistas na técnica.

Os anticorpos contra SIRT6 incluem, mas não se limitam a anticorpo policlonal de coelho anti-SIRT6 contra Cat# 2590 do terminal C da Cell Signalling Technology; e anticorpo monoclonal de murganho contra SIRT6 recombinante parcial, 141 a.a. a ~251 a.a, Cat# H00051548-M01 da Abnova.

Exemplo 22: TJP3

Verificou-se que TJP3, proteína 3 de uma junção apertada (zona de ocludência 3), também conhecida como MGC119546, ZO-3, ZO3 estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que TJP3 estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 2. Verificou-se, surpreendentemente, que TJP3 estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 4. O exemplo 5 mostra que TJP3 pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

Identificou-se primeiro TJP3 (ZO-3) como uma proteína de 130 kDa que co-imunoprecipita com ZO-1. É um elemento das

proteínas MAGUK (homólogos semelhantes de gualinato-cinase associados a MEMBRANE). Estas proteínas estão implicadas na formação e na manutenção de complexos supra-moleculares em áreas específicas das superfícies das células chamadas as junções fortes. As junções fortes localizam-se na parte mais apical das membranas laterais das células epiteliais simples e consideram-se que estão envolvidas na barreira e em funções de barreira de protecção.

A clonagem e a sequenciação dos ADNc que codificam as proteínas MAGUK mostraram que todas têm três domínios PDZ (PDZ1 a -3), um domínio SH3 e um domínio semelhante a guanilato-cinase (GUK), por esta ordem, desde os terminais NH2 (PMID: 10966866). Entre estes domínios, o domínio PDZ liga-se às extremidades do terminal COOH de várias proteínas, especialmente proteínas integrais da membrana, a maior parte das quais terminam em valina. Assim, MAGUK pode ligar-se a proteínas múltiplas integrais da membrana na superfície citoplásmica das membranas do plasma para estabelecer domínios especializados da membrana. A ZO-3 também tem sido referida por se associar com ZO-1, mas não com ZO-2, embora os domínios responsáveis pela interacção ZO-3/ZO-1 permaneçam não identificados. ZO-3 também é conhecido por se ligar directamente ao domínio citoplásmico de ocludina (Haskins et al. 1998).

A sequência de um ARNm correspondente a TJP3 está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000262968 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 430

ATGAACCTGTGTGGCCTCATGCCCATCTTCCCCGCTCCCCTCGACCAGGTGGCTGACATGGAGGAGCTGA
CCATCTGGGAACAGCACACGGCCACACTGTCCAAGGACCCCCGCCGGGGCTTTGGCATTGCGATCTCTGG
AGGCCGAGACCGGCCCGGTGGATCCATGGTTGTATCTGACGTGGTACCTGGAGGGCCGGCGGAGGGCAGG
CTACAGACAGGCGACCACATCGTCATGGTGAACGGGGTTTCCATGGAGAATGCCACCTCCGCGTTTGCCA
TTCAGATACTCAAGACCTGCACCAAGATGGCCAACATCACAGTGAAACGTCCCCGGAGGATCCACCTGCC
CGCCACCAAAGCCAGCCCCTCCAGCCCAGGGCGCCAGGACTCGGATGAAGACGATGGGCCCCAGCGGGTG
GAGGAGGTGGACCAGGGCCGGGGCTATGACGGCGACTCATCCAGTGGCTCCGGCCGCTCCTGGGACGAGC
GCTCCCGCCGGCCGAGGCCTGGTCGCCGGGGCCGGGCCGGCAGCCATGGGCGTAGGAGCCCAGGTGGTGG
CTCTGAGGCCAACGGGCTGGCCCTGGTGTCCGGCTTTAAGCGGCTGCCACGGCAGGACGTGCAGATGAAG
CCTGTGAAGTCAGTGCTGGTGAAGAGGAGAGACAGCGAAGAGTTTGGCGTCAAGCTGGGCAGTCAGATCT
TCATCAAGCACATTACAGATTCGGGCCTGGCTGCCCGGCACCGTGGGCTGCAGGAAGGAGATCTCATTCT
ACAGATCAACGGGGTGTCTAGCCAGAACCTGTCACTGAACGACACCCGGCGACTGATTGAGAAGTCAGAA
GGGAAGCTAAGCCTGCTGGTGCTGAGAGATCGTGGGCAGTTCCTGGTGAACATTCCGCCTGCTGTCAGTG
ACAGCGACAGCTCGCCATTGGAGGAAGGCGTGACCATGGCTGATGAGATGTCCTCTCCCCCTGCAGACAT
CTCGGACCTCGCCTCGGAGCTATCGCAGGCACCACCATCCCACATCCCACCACCACCCCGGCATGCTCAG
CGGAGCCCCGAGGCCAGCCAGACCGACTCTCCCGTGGAGAGTCCCCGGCTTCGGCGGGAAAGTTCAGTAG
ATTCCAGAACCATCTCGGAACCAGATGAGCAACGGTCAGAGTTGCCCAGGGAAAGCAGCTATGACATCTA
CAGAGTGCCCAGCAGTCAGAGCATGGAGGATCGTGGGTACAGCCCCGACACGCGTGTGGTCCGCTTCCTC
AAGGGCAAGAGCATCGGGCTGCGGCTGGCAGGGGGCAATGACGTGGGCATCTTCGTGTCCGGGGTGCAGG
CGGGCAGCCCGGCCGACGGGCAGGGCATCCAGGAGGGAGATCAGATTCTGCAGGTGAATGACGTGCCATT
CCAGAACCTGACACGGGAGGAGGCAGTGCAGTTCCTGCTGGGGCTGCCACCAGGCGAGGAGATGGAGCTG
GTGACGCAGAGGAAGCAGGACATTTTCTGGAAAATGGTGCAGTCCCGCGTGGGTGACTCCTTCTACATCC
GCACTCACTTTGAGCTGGAGCCCAGTCCACCGTCTGGCCTGGGCTTCACCCGTGGCGACGTCTTCCACGT
GCTGGACACGCTGCACCCCGGCCCCGGGCAGAGCCACGCACGAGGAGGCCACTGGCTGGCGGTGCGCATG
GGTCGTGACCTGCGGGAGCAAGAGCGGGGCATCATTCCCAACCAGAGCAGGGCGGAGCAGCTGGCCAGCC
TGGAAGCTGCCCAGAGGGCCGTGGGAGTCGGGCCCGGCTCCTCCGCGGGCTCCAATGCTCGGGCCGAGTT
CTGGCGGCTGCGGGGTCTTCGTCGAGGAGCCAAGAAGACCACTCAGCGGAGCCGTGAGGACCTCTCAGCT
CTGACCCGACAGGGCCGCTACCCGCCCTACGAACGAGTGGTGTTGCGAGAAGCCAGTTTCAAGCGCCCGG
TAGTGATCCTGGGACCCGTGGCCGACATTGCTATGCAGAAGTTGACTGCTGAGATGCCTGACCAGTTTGA
AATCGCAGAGACTGTGTCCAGGACCGACAGCCCCTCCAAGATCATCAAACTAGACACCGTGCGGGTGATT
GCAGAAAAAGACAAGCATGCGCTCCTGGATGTGACCCCCTCCGCCATCGAGCGCCTCAACTATGTGCAGT
ACTACCCCATTGTGGTCTTCTTCATCCCCGAGAGCCGGCCGGCCCTCAAGGCACTGCGCCAGTGGCTGGC
GCCTGCCTCCCGCCGCAGCACCCGTCGCCTCTACGCACAAGCCCAGAAGCTGCGAAAACACAGCAGCCAC
CTCTTCACAGCCACCATCCCTCTGAATGGCACGAGTGACACCTGGTACCAGGAGCTCAAGGCCATCATTC
GAGAGCAGCAGACGCGGCCCATCTGGACGGCGGAAGATCAGCTGGATGGCTCCTTGGAGGACAACCTAGA
CCTCCCTCACCACGGCCTGGCCGACAGCTCCGCTGACCTCAGCTGCGACAGCCGCGTTAACAGCGACTAC
GAGACGGACGGCGAGGGCGGCGCGTACACGGATGGCGAGGGCTACACAGACGGCGAGGGGGGGCCCTACA
CGGATGTGGATGATGAGCCCCCGGCTCCAGCCCTGGCCCGGTCCTCGGAGCCCGTGCAGGCAGATGAGTC
CCAGAGCCCGAGGGATCGTGGGAGAATCTCGGCTCATCAGGGGGCCCAGGTGGACAGCCGCCACCCCCAG
GGACAGTGGCGACAGGACAGCATGCGAACCTATGAACGGGAAGCCCTGAAGAAAAAGTTTATGCGAGTAC
ATGATGCGGAGTCCTCCGATGAAGACGGCTATGACTGGGGTCCGGCCACTGACCTGTGA

As correspondentes sequências de aminoácidos estão em ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000262968 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 431

MNLCGLMPIFPAPLDQVADMEELTIWEQHTATLSKDPRRGFGIA
ISGGRDRPGGSMVVSDVVPGGPAEGRLQTGDHIVMVNGVSMENATSAFAIQILKTCTK
MANITVKRFRRIHLPATKASPSSPGRQDSDEDDGPQRVEEVDQGRGYDGDSSSGSGRS
WDERSRRPRPGRRGRAGSHGRRSPGGGSEANGLALVSGFKRLPRQDVQMKPVKSVLVK
RRDSEEFGVKLGSQIFIKHITDSGLAARHRGLQEGDLILQINGVSSQNLSLNDTRRLI
EKSEGKLSLLVLRDRGQFLVNIPPAVSDSDSSPLREGVTMADEMSSPPADISDLASEL
SQAPPSHIPPPPRHAQRSPEASQTDSPVESPRLRRESSVDSRTISEPDEQRSELPRES
SYDIYRVPSSQSMEDRGYSPDTRVVRFLKGKSIGLRLAGGNDVGIFVSGVQAGSPADG
QGIQEGDQILQVNDVPFQNLTREEAVQFLLGLPPGEEMELVTQRKQDIFWKMVQSRVG
DSFYIRTHFELEPSPPSGLGFTRGDVFHVLDTLHPGPGQSHARGGHWLAVRMGRDLRE
QERGIIPNQSRAEQLASLEAAQRAVGVGPGSSAGSNARAEFWRLRGLRRGAKKTTQRS
REDLSALTRQGRYPPYERVVLREASFKRPVVILGPVADIAMQKLTAEMPDQFEIAETV
SRTDSPSKIIKLDTVRVIAEKDKHALLDVTPSAIERLNYVQYYPIVVFFIPESRPALK
ALRQWLAPASRRSTRRLYAQAQKLRKHSSHLFTATIPLNGTSDTWYQELKAIIREQQT
RPIWTAEDQLDGSLEDNLDLPHHGLADSSADLSCDSRVNSDYETDGEGGAYTDGEGYT
DGEGGPYTDVDDEPPAPALARSSEPVQADESQSPRDRGRISAHQGAQVDSRHPQGQWRQDSMRTYEREALKKKFM
RVHDAESSDEDGYDWGPATDL

Os iniciadores para a amplificação da sequência ENST00000262968 podem ser concebidos utilizando um programa informático de concepção de iniciadores Oligo Calc e/ou Primer 3.

Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de TJP3 incluem:

Directo SEQ ID Nº. 432 CCCTCGACCAGGTGGCTGAC (exão 1)
Inverso SEQ ID Nº. 433 CCTCCAGAGATCGCAATGC (exão 2)

Directo SEQ ID Nº. 434 GTATCTGACGTGGTACCTG (exão 2)
Inverso SEQ ID Nº. 435 GGCAAACGCGGAGGTGGCATT C (exão 3)

Directo SEQ ID Nº. 436 CGGGGTTTCCATGGAGAATG (exão 3)
Inverso SEQ ID Nº. 437 GCGGGCAGGTGGATCCTCC (exão 4)

Directo SEQ ID Nº. 438 GCAGGACGTGCAGATGAAGC (exão 4)
Inverso SEQ ID Nº. 439 CCCGAATCTGTAATGTGCTTG (exão 5)

Directo SEQ ID Nº. 440 GTGGGCTGCAGGAAGGAGATC (exão 5)
Inverso SEQ ID Nº. 441 GAACTGCCCACGATCTCTCAGC (exão 6)

Directo SEQ ID Nº. 442 GATCGTGGGCAGTTCCTGG (exão 6)
Inverso SEQ ID Nº. 443 GATGTCTGCAGGGGGAGAGG (exão 7)
Directo SEQ ID Nº. 444 CACCCCGGCATGCTCAGCG (exão 7)
Inverso SEQ ID Nº. 445 CCGAGATGGTTCTGGAATC (exão 8)

Directo SEQ ID Nº. 446 GAGTCCCCGGCTTCGGCGG (exão 8)
Inverso SEQ ID Nº. 447 CGATCCTCCATGCTCTGACTG (exão 9)

Directo SEQ ID Nº. 448 GTG CAG GCG GGC AGC CCG (exão 10)
Inverso SEQ ID Nº. 449 GTC CTG CTT CCT CTG CGT C (exão 11)

Directo SEQ ID Nº. 450 CGAGAGCAGCAGACGCGGCC

Inverso SEQ ID Nº. 451 GAGGTCAGCGGAGCTGTCG

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na técnica e/ou são conhecidas na técnica.

As sondas para a detecção de TJP3 podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada (por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados).

Outros exemplos de sondas incluem:

SEQ ID Nº. 452
CAGGGACAGTGGCGACAGGACAGCATGCGAACCTATGAACGGGAAGCCCTGAAGAA
AAAG

SEQ ID Nº. 453
GAACAGCACACGGCCACACTGTCCAAGGACCCCCGCCGGGGC

SEQ ID Nº. 454
ACCAAGATGGCCAACATCACAGTGAAACGTCCCCGGAGGATCCACCTGCCCGCC

SEQ ID Nº. 455
CAGTGACAGCGACAGCTCGCCATTGGAGGAAGGCGTGACCATGGCTGATGAGAT

SEQ ID Nº. 456
CGAGTGGTGTTGCGAGAAGCCAGTTTCAAGCGCCCGGTAGTGATCCTGGGACCC

Outras sondas para TJP3 são conhecidas na técnica e/ou podem ser facilmente concebidas por especialistas na técnica.

Os anticorpos contra TJP3 incluem, mas não se limitam aos que estão disponíveis comercialmente, por exemplo, o Cat# H00027134-A01 da Abnova, que é um anticorpo policlonal de murganho contra uma TJP3 recombinante parcial, que tem a SEQ ID Nº. 457 DEPPAPALARSSEPVQADESQSPRDRGRISAHQGAQVDSRHPQGQWQRDS MRTYEQRALKKKFMRVHDAESSDEDGYDWGPATDL (NP_055243, 868 a.a. a ~953 a.a); Cat# LS-C18593 da LifeSpan Biosciences, que é um anticorpo policlonal de coelho contra um péptido sintético derivado da proteína de TJP3 (ZO-3) humana do terminal C; e Cat#LS-C50518 da LifeSpan Biosciences, que é um anticorpo policlonal de coelho contra um péptido sintético derivado da proteína de TJP3 (ZO-3) humana do terminal C.

Exemplo 23: EFEMP2

Verificou-se que EFEMP2, também conhecido como FBLN4, MBP1 e UPH1 estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que EFEMP2 estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 2. Verificou-se, surpreendentemente, que EFEMP2 estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 4. O exemplo 5 mostra que EFEMP2 pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

ENSG00000172638: apenas um transcripto

A sequência de um ARNm correspondente a EFEMP2 está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000307998 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 458

GGGGCG
CTTCCTGGGGCCGCGCGTCCAGGGAGCTGTGCCGTCCGCCCGTCCGTCTGCCCGCAGGCATTGCCCGAG
C
CAGCCGAGCCGCCAGAGCCGCGGGCCGCGGGGGGTGTCGCGGGCCCAACCCCAGGATGCTCCCCTGCGCC
T
CCTGCCTACCCGGGTCTCTACTGCTCTGGGCGCTGCTACTGTTGCTCTTGGGATCAGCTTCTCCTCAGG
A
TTCTGAAGAGCCCGACAGCTACACGGAATGCACAGATGGCTATGAGTGGGACCCAGACAGCCAGCACTG
C
CGGGATGTCAACGAGTGTCTGACCATCCCTGAGGCCTGCAAGGGGGAAATGAAGTGCATCAACCACTAC
G
GGGGCTACTTGTGCCTGCCCCGCTCCGCTGCCGTCATCAACGACCTACACGGCGAGGGACCCCCGCCAC
C
AGTGCCTCCCGCTCAACACCCCAACCCCTGCCCACCAGGCTATGAGCCCGACGATCAGGACAGCTGTGT
G
GATGTGGACGAGTGTGCCCAGGCCCTGCACGACTGTCGCCCCAGCCAGGACTGCCATAACTTGCCTGGC
T
CCTATCAGTGCACCTGCCCTGATGGTTACCGCAAGATCGGGCCCGAGTGTGTGGACATAGACGAGTGCC
G
CTACCGCTACTGCCAGCACCGCTGCGTGAACCTGCCTGGCTCCTTCCGCTGCCAGTGCGAGCCGGGCTT
C
CAGCTGGGGCCTAACAACCGCTCCTGTGTTGATGTGAACGAGTGTGACATGGGGGCCCCATGCGAGCAG
C
GCTGCTTCAACTCCTATGGGACCTTCCTGTGTCGCTGCCACCAGGGCTATGAGCTGCATCGGGATGGCT
T
CTCCTGCAGTGATATTGATGAGTGTAGCTACTCCAGCTACCTCTGTCAGTACCGCTGCGTCAACGAGCC
A
GGCCGTTTCTCCTGCCACTGCCCACAGGGTTACCAGCTGCTGGCCACACGCCTCTGCCAAGACATTGAT
G
AGTGTGAGTCTGGTGCGCACCAGTGCTCCGAGGCCCAAACCTGTGTCAACTTCCATGGGGGCTACCGCT
G
CGTGGACACCAACCGCTGCGTGGAGCCCTACATCCAGGTCTCTGAGAACCGCTGTCTCTGCCCGGCCTC
C
AACCCTCTATGTCGAGAGCAGCCTTCATCCATTGTGCACCGCTACATGACCATCACCTCGGAGCGGAGC
G
TGCCCGCTGACGTGTTCCAGATCCAGGCGACCTCCGTCTACCCCGGTGCCTACAATGCCTTTCAGATCC
G
TGCTGGAAACTCGCAGGGGGACTTTTACATTAGGCAAATCAACAACGTCAGCGCCATGCTGGTCCTCGC
C
CGGCCGGTGACGGGCCCCCGGGAGTACGTGCTGGACCTGGAGATGGTCACCATGAATTCCCTCATGAGC
T
ACCGGGCCAGCTCTGTACTGAGGCTCACCGTCTTTGTAGGGGCCTACACCTTCTGAGGAGCAGGAGGGA
G
CCACCCTCCCTGCAGCTACCCTAGCTGAGGAGCCTGTTGTGAGGGGCAGAATGAGAAAGGCAATAAAGG
G
AGAAAGAAAGTCCTGGTGGCTGAGGTGGGCGGGTCACACTGCAGGAAGCCTCAGGCTGGGGCAGGGTGG
C
ACTTGGGGGGGCAGGCCAAGTTCACCTAAATGGGGGTCTCTATATGTTCAGGCCCAGGGGCCCCCATTG
A
CAGGAGCTGGGAGCTCTGCACCACGAGCTTCAGTCACCCCGAGAGGAGAGGAGGTAACGAGGAGGGCGG
A
CTCCAGGCCCCGGCCCAGAGATTTGGACTTGGCTGGCTTGCAGGGGTCCTAAGAAACTCCACTCTGGAC
A
GCGCCAGGAGGCCCTGGGTTCCATTCCTAACTCTGCCTCAAACTGTACATTTGGATAAGCCCTAGTAGT
T
CCCTGGGCCTGTTTTTCTATAAAACGAGGCAACTGGACTGTT

As correspondentes sequências de aminoácidos está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000309953 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 459

MLPCASCLPGSLLLWALLLLLLLGSASPQDSEEPDSYTECTDGYE
WDPDSQHCRDVNECLTIPEACKGEMKCINHYGGYLCLPRSAAVINDLHGEGPPPPVPP
AQHPNPCPPGYEPDDQDSCVDVDECAQALHDCRPSQDCHNLPGSYQCTCPDGYRKIGP
ECVDIDECRYRYCQHRCVNLPGSFRCQCEPGFQLGPNNRSCVDVNECDMGAPCEQRCF
NSYGTFLCRCHQGYELHRDGFSCSDIDECSYSSYLCQYRCVNEPGRFSCHCPQGYQLL
ATRLCQDIDECESGAHQCSEAQTCVNFHGGYRCVDTNRCVEPYIQVSENRCLCPASNP
LCREQPSSIVHRYMTITSERSVPADVFQIQATSVYPGAYNAFQIRAGNSQGDFYIRQI
NNVSAMLVLARPVTGPREYVLDLEMVTMNSLMSYRASSVLRLTVFVGAYTF

Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de EFEMP2 incluem os seguintes

Directo SEQ ID Nº. 460 TGCTCTTGGGATCAGCTTCT
Inverso SEQ ID Nº. 461 CCTCAGGGATGGTCAGACAC
Directo SEQ ID Nº. 462 TGCCCACCAGGCTATGAG
Inverso SEQ ID Nº. 463 CAGGCAAGTTATGGCAGTCC
Directo SEQ ID Nº. 464 AACTTGCCTGGCTCCTATCA
Inverso SEQ ID Nº. 465 GTGCTGGCAGTAGCGGTAG
Directo SEQ ID Nº. 466 GGCCTAACAACCGCTCCT
Inverso SEQ ID Nº. 467 CGACACAGGAAGGTCCCATA
Directo SEQ ID Nº. 468 TATGGGACCTTCCTGTGTCG
Inverso SEQ ID Nº. 469 GATGCAGCGGTACTGACAGA
Directo SEQ ID Nº. 470 GTCAGTACCGCTGCATCAAC
Inverso SEQ ID Nº. 471 CGCACCAGACTCACACTCAT
Directo SEQ ID Nº. 472 GTGGAGCCCTACATCCAGGT
Inverso SEQ ID Nº. 473 TCCGAGGTGATGGTCATGTA

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na técnica e/ou são conhecidos na técnica.

As sondas para a detecção de EFEMP2 podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada

(por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados). Outros exemplos de sondas incluem as sondas utilizadas na micro-matriz que tem uma sequência como na

SEQ ID Nº. 474 TTCATCCATTGTGCACCGCTACATGACCATCACCTCGGAGC GGAGCGTGC

SEQ ID Nº. 475 GAAGAGCCCGACAGCTACAC

SEQ ID Nº. 476 CAGGCAAGTTATGGCAGTCC

SEQ ID Nº. 477 CCTGATGGTTACCGCAAGAT

SEQ ID Nº. 478 GTGAACGAGTGTGACATGGG

SEQ ID Nº. 479 ATGGCTTCTCCTGCAGTGAT

SEQ ID Nº. 480 ACGCCTCTGCCAAGACATT

SEQ ID Nº. 481 ATGTCGAGAGCAGCCTTCAT

Os anticorpos contra EFEMP2 incluem anticorpos policlonais de murganho anti-humanos contra EFEMP2 MaxPab®, não conjugados, Cat# H00030008-B01 contra EFEMP2 humana de comprimento completo; anticorpo monoclonal anti-EFEMP2, não conjugado, clone 2C8, Cat# H00030008-M01 contra uma proteína parcial, 26aa-443aa; e anticorpo policlonal de coelho anti-humano, EFEMP2, não conjugado, Cat# ab74873, contra um péptido sintético derivado de uma região interna EFEMP2 humana.

Exemplo 24: SOCS2

Verificou-se que SOCS2, também conhecida como CIS2, Cish2, SOCS-2, SSI-2, SSI2 e STATI2, estava hiper-expressa em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que SOCS2 estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio do

processo descrito no exemplo 2. Verificou-se, surpreendentemente, que SOCS2 estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 4. O exemplo 5 mostra que SOCS2 pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

A sequência de um ARNm correspondente a SOCS2 está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000340600 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 482

```
   1 AGCCGCGGCCTCAACTAAAAGTGGCCATTGACCTTTCAAGCTTTCGAGCAGTGATGCAAT
  61 AGAATAGTATTTCAAAGAAAAATGCTTATCGAAATTTTGGATCCGGTTTTCCCGTGATTG
 121 TTAAGGGTTTCTTTTAAAAAGTAGGTCACATTTCAAGTAGGTCATATTTCGGGGGCGGGT
 181 GCGCAGACAAGGAGATGAGTTTCCACTAAGGCCAGGGGGCCTCCAACGGGGTTGGAGGTG
 241 AGAATCCCAGGTAGGGTAGAGGTGCCGAGATCCTTCCGAATCCCAGCCCTGGGGCGTCAG
 301 CCCTGCAGGGAATGGCAGAGACACTCTCCGGACTGAGGGAACCGAGGCCAGTCACCAAGC
 361 CCCTTCCGGGCGCGCAGGCGATCAGTGGGTGACCGCGGCTGCGAGGGACTTTGTCATCCG
 421 TCCTCCAGGATCTGGGGAGAAAGAGCCCCATCCCTTCTCTCTCTGCCACCATTTCGGACA
 481 CCCCGCAGGGACTCGTTTTGGGATTCGCACTGACTTCAAGGAAGGACGCGAACCCTTCTC
 541 TGACCCCAGCTCGGGCGGCCACCTGTCTTTGCCGCGGTGACCCTTCTCTC[ATG]ACCCTGC
 601 GGTGCCTTGAGCCCTCCGGGAATGGCGGGGAAGGGACGCGGAGCCAGTGGGGGACCGCGG
 661 GGTCGGCGGAGGAGCCATCCCCGCAGGCGGCGCGTCTGGCGAAGGCCCTGCGGGAGCTCG
 721 GTCAGACAGGATGGTACTGGGGAAGTATGACTGTTAATGAAGCCAAAGAGAAATTAAAAG
 781 AGGCACCAGAAGGAACTTTCTTGATTAGAGATAGCTCGCATTCAGACTACCTACTAACAA
 841 TATCTGTTAAAACATCAGCTGGACCAACTAATCTTCGAATCGAATACCAAGACGGAAAAT
 901 TCAGATTGGACTCTATCATATGTGTCAAATCCAAGCTTAAACAATTTGACAGTGTGGTTC
 961 ATCTGATCGACTACTATGTTCAGATGTGCAAGGATAAGCGGACAGGTCCAGAAGCCCCCC
1021 GGAACGGCACTGTTCACCTTTATCTGACCAAACCGCTCTACACGTCAGCACCATCTCTGC
1081 AGCATCTCTGTAGGCTCACCATTAACAAATGTACCGGTGCCATCTGGGGACTGCCTTTAC
1141 CAACAAGACTAAAAGATTACTTGGAAGAATATAAATTCCAGGTA[TAA]ATGTTTCTCTTTT
1201 TTTAAACATGTCTCACATAGAGTATCTCCGAATGCAGCTATGTAAAAGAGAACCAAAACT
1261 TGAGTGCTCTGGATAACTATATGGAATGCTTTCTAAGAACAGCTGAAGCTAATCTAATTT
1321 AAATTTAACAGCTTGAAGAGGTAGCTAGGTGTTTAAAGTTCCTCCAGATACTTTTACCTG
1381 AGTGATGCTTCCCTTCCTAAGGCTGACCAAGACCTGTTGATCCTTTTAGATTAAAAATAA
1441 AATGTCGCATGTAAAGGCTGAAGTCGCGTTTTATCAGAATGCCTTGCCTTCTTAGGTTCT
1501 TTTCCATTATGTCAAAGGTCCAGGCTCCAGTAGGAGAGAAAGAACTCCTCATAGGAATAC
1561 TGAAGAAGTGGGAAGGAACCAAGCTGACACAGGCCTCACTGCAATTTGATATGCCTGCTG
1621 ATCAGAGTCTCTTGGGCATTTTATATTTTGCATTCTGATGTACCTAGGAGTTTTGTTAAA
1681 CAGATGATGTATGTGAGTATTTATCCCATTTTATGCAATTAACCAAATCAACCAAAAAAA
1741 GTGACCATGAAGTCCTGTATTTGTCTTTTTACTACATGTAGGAACTCTCATGTGAATGAG
1801 TACTGTAGTAATCCATTCTATGGGAGCCTTATTTCAGAAATATTTCAAACTGGTGCAAAT
1861 GGAAAAGACTTTCTCTTTTCCTTTAAAGCTAAAGACAAGAATATCATGCTATACAGGTGC
1921 AACTCAATCCCCGTTAATAAAAACCAATGTAGGTATAGGCATTCTACCCTTTGAAATAGC
1981 TGTGTCCCAACCTGTTGCCATTGATTTTTTGGAAATGGCTTTAGAAATATCCAAGTTGTC
2041 CTTGAATTGTCTAACCATGGACATAAACAGTTGTCTCCCTTCTACTGTGTAGAATACTTT
2101 GACTTAATTTTCTTCCAGATACAGGGGGATACCTGCCTGTTTTTCAAAGTGTTTATTTAC
2161 TGCTGTTACTATTTGATTAGAATGTATTAAATAAAAAAAACCTGATTTCT
```

Os codões de início e de paragem estão indicados a negrito.

As correspondentes sequências de aminoácidos está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000339428 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 483

1 MTLRCLEPSGNGGEGTRSQWGTAGSAEEPSPQAARLAKALRELGQTGWYWGSMTVNEAKE
61 KLKEAPEGTFLIRDSSHSDYLLTISVKTSAGPTNLRIEYQDGKFRLDSIICVKSKLKQFD
121 SVVHLIDYYVQMCKDKRTGPEAPRNGTVHLYLTKPLYTSAPSLQHLCRLTINKCTGAIWG
181 LPLPTRLKDYLEEYKFQV

Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de SOCS2 incluem os seguintes

Directo SEQ ID Nº. 484 AGTCACCAAGCCCCTTCC
Inverso SEQ ID Nº. 485 GCTCTTTCTCCCCAGATCCT
Directo SEQ ID Nº. 486 GGGACTGCCTTTACCAACAA
Inverso SEQ ID Nº. 487 TTTACATAGCTGCATTCGGAGA

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na técnica e/ou são conhecidas na técnica (por exemplo, utilizando Oligo Calc e/ou Primer 3).

As sondas para a detecção de SOCS2 podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada (por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados). Outros exemplos de sondas incluem as sondas utilizadas na micro-matriz que tem uma sequência como na

SEQ ID Nº. 488 AGTGTGGTTCATCTGATCGACTACTATGTTCAGATGTGCAA GGATAAGCGGACAGGTCCA
SEQ ID Nº. 489 GACTTTGTCATCCGTCCTCC
SEQ ID Nº. 490 ACTTGGAAGAATATAAATTCCAGGT

Os anticorpos contra SOCS2 incluem, mas não se limitam a anticorpo policlonal de murganho anti-humano de SOCS2, não

conjugado, Cat# H00008835-A01 contra uma proteína parcial, 99-198 a.a.; anticorpo monoclonal de murganho anti-humano de SOCS2, não conjugado, clone 3E7, Cat# H00008835-M01 contra uma proteína parcial: 99-198 a.a.; anticorpo policlonal de coelho anti-humano de SOCS2, não conjugado, Cat# ab74533 contra a parte da proteína do terminal C.

Exemplo 25: DCN

Verificou-se que DCN, também conhecido como CSCD, DSPG2, PG40, PGII, PGS2 e SLRR1B estava hiper-expresso em tecido primário do cancro do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio de experiências de micro-matrizes descritas no exemplo 1. Outros estudos utilizando RCP-TI demonstraram que DCN estava hiper-expresso em tecido de cancro primário do endométrio em comparação com tecido normal do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 2. Verificou-se, surpreendentemente, que estava hiper-expresso em amostras obtidas do fluido uterino (por exemplo, aspirados) de doentes com cancro do endométrio, por meio do processo descrito no exemplo 4. O exemplo 5 mostra que DCN pode ser combinado com outros biomarcadores, para dar um excelente poder de previsão para o diagnóstico do cancro do endométrio.

Seis transcriptos do gene ENSG00000011465, mas apenas 4 deles hibridam com a sonda da matriz dos requerentes, que são os seguintes:

A sequência de um ARNm correspondente a DCN está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENST00000052754 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº. 491

1 GAATCTACAATAAGACAAATTTCAAATCAAGTTGCTCCACTATACTGCATAAGCAGTTTA
61 GAATCTTAAGCAGATGCAAAAAGAATAAAGCAAATGGGAGGAAAAAAAAGGCCGATAAAG
121 TTTCTGGCTACAATACAAGAGACATATCATTACCATATGATCTAATGTGGGTGTCAGCCG
181 GATTGTGTTCATTGAGGGAAACCTTATTT**TTTAACTGTGCTATGGAGTAGAAGCAGGAGG**
241 **TTTTCAACCTAGTCACAGAGCAGCACC**TACCCCCTCCTCCTTTCCACACCTGCAAACTCT
301 TTTACTTGGGCTGAATATTTAGTGTAATTACATCTCAGCTTTGAGGGCTCCTGTGGCAAA
361 TTCCCGGATTAAAAGGTTCCCTGGTTGTGAAAATACATGAGATAAATCATGAAGGCCACT
421 ATCATCCTCCTTCTGCTTGCACAAGTTTCCTGGGCTGGACCGTTTCAACAGAGAGGCTTA
481 TTTGACTTTATGCTAGAAGATGAGGCTTCTGGGATAGGCCCAGAAGTTCCTGATGACCGC
541 GACTTCGAGCCCTCCCTAGGCCCAGTGTGCCCCTTCCGCTGTCAATGCCATCTTCGAGTG
601 GTCCAGTGTTCTGATTTGGGTCTGGACAAAGTGCCAAAGGATCTTCCCCCTGACACAACT
661 CTGCTAGACCTGCAAAACAACAAAATAACCGAAATCAAAGATGGAGACTTTAAGAACCTG
721 AAGAACCTTCACGCATTGATTCTTGTCAACAATAAAATTAGCAAAGTTAGTCCTGGAGCA
781 TTTACACCTTTGGTGAAGTTGGAACGACTTTATCTGTCCAAGAATCAGCTGAAGGAATTG
841 CCAGAAAAAATGCCCAAAACTCTTCAGGAGCTGCGTGCCCATGAGAATGAGATCACCAAA
901 GTGCGAAAAGTTACTTTCAATGGACTGAACCAGATGATTGTCATAGAACTGGGCACCAAT
961 CCGCTGAAGAGCTCAGGAATTGAAAATGGGGCTTTCCAGGGAATGAAGAAGCTCTCCTAC
1021 ATCCGCATTGCTGATACCAATATCACCAGCATTCCTCAAGGTCTTCCTCCTTCCCTTACG
1081 GAATTACATCTTGATGGCAACAAAATCAGCAGAGTTGATGCAGCTAGCCTGAAAGGACTG
1141 AATAATTTGGCTAAGTTGGGATTGAGTTTCAACAGCATCTCTGCTGTTGACAATGGCTCT
1201 CTGGCCAACACGCCTCATCTGAGGGAGCTTCACTTGGACAACAACAAGCTTACCAGAGTA
1261 CCTGGTGGGCTGGCAGAGCATAAGTACATCCAGGTTGTCTACCTTCATAACAACAATATC
1321 TCTGTAGTTGGATCAAGTGACTTCTGCCCACCTGGACACAACACCAAAAAGGCTTCTTAT
1381 TCGGGTGTGAGTCTTTTCAGCAACCCGGTCCAGTACTGGGAGATACAGCCATCCACCTTC
1441 AGATGTGTCTACGTGCGCTCTGCCATTCAACTCGGAAACTATAAG**TAA**TTCTCAAGAAAG
1501 CCCTCATTTTTATAACCTGGCAAAATCTTGTTAATGTCATTGCTAAAAAATAAATAAAAG
1561 CTAGATACTGGAAACCTAACTGCAATGTGGATGTTTTACCCACATGACTTATTATGCATA
1621 AAGCCAAATTTCCAGTTTAAGTAATTGCCTACAATAAAAAGAAATTTTGCCTGCCATTTT
1681 CAGAATCATCTTTTGAAGCTTTCTGTTGATGTTAACTGAGCTACTAGAGATATTCTTATT
1741 TCACTAAATGTAAAATTTGGAGTAAATATATATGTCAATATTTAGTAAAGCTTTTCTTTT
1801 TTAATTTCCAGGAAAAAATAAAAAGAGTATGAGTCTTCTGTAATTCATTGAGCAGTTAGC
1861 TCATTTGAGATAAAGTCAAATGCCAAACACTAGCTCTGTATTAATCCCCATCATTACTGG
1921 TAAAGCCTCATTTGAATGTGTGAATTCAATACAGGCTATGTAAAATTTTTACTAATGTCA
1981 TTATTTTGAAAAAATAAATTTAAAAATACATTCAAAATTACTATTGTATACAAGCTTAAT
2041 TGTTAATATTCCCTAAACACAATTTTATGAAGGGAGAAGACATTGGTTTGTTGACAATAA
2101 CAGTACATCTTTTCAAGTTCTCAGCTATTTCTTCTACCTCTCCCTATCTTACATTTGAGT
2161 ATGGTAACTTATGTCATCTATGTTGAATGTAAGCTTATAAAGCACAAAGCATACATTTCC
2221 TGACTGGTCTAGAGAACTGATGTTTCAATTTACCCCTCTGCTAAATAAATATTAAAACTA
2281 TCATGTG

O codão de paragem está indicado a negrito, assim como, a posição correspondente à sonda da micro-matriz.

As correspondentes sequências de aminoácidos está dada em ENSEMBL com o número de acesso ENSP00000052754 e têm uma sequência, tal como a SEQ ID Nº: 492

1 MKATIILLLLAQVSWAGPFQQRGLFDFMLEDEASGIGPEVPDDRDFEPSLGPVCPFRCQC
61 HLRVVQCSDLGLDKVPKDLPPDTTLLDLQNNKITEIKDGDFKNLKNLHALILVNNKISKV
121 SPGAFTPLVKLERLYLSKNQLKELPEKMPKTLQELRAHENEITKVRKVTFNGLNQMIVIE
181 LGTNPLKSSGIENGAFQGMKKLSYIRIADTNITSIPQGLPPSLTELHLDGNKISRVDAAS
241 LKGLNNLAKLGLSFNSISAVDNGSLANTPHLRELHLDNNKLTRVPGGLAEHKYIQVVYLH
301 NNNISVVGSSDFCPPGHNTKKASYSGVSLFSNPVQYWEIQPSTFRCVYVRSAIQLGNYK

Os iniciadores para a amplificação da sequência DCN podem ser concebidos utilizando um programa informático de concepção de iniciadores Oligo Calc e/ou Primer 3. Exemplos de pares de iniciadores para a amplificação de DCN incluem os seguintes

Directo SEQ ID Nº. 493 AGCTTTGAGGGCTCCTGTG
Inverso SEQ ID Nº. 494 GCAAGCAGAAGGAGGATGAT
Directo SEQ ID Nº. 495 AATGCCATCTTCGAGTGGTC
Inverso SEQ ID Nº. 496 TGCAGGTCTAGCAGAGTTGTG
Directo SEQ ID Nº. 497 AACCGAAATCAAAGATGGAGA
Inverso SEQ ID Nº. 498 GTCCAGGTGGGCAGAAGTC
Directo SEQ ID Nº. 499 AATGCCATCTTCGAGTGGTC
Inverso SEQ ID Nº. 500 CTGCTGATTTTGTTGCCATC
Directo SEQ ID Nº. 501 TGGCAACAAAATCAGCAGAG
Inverso SEQ ID Nº. 502 GCCATTGTCAACAGCAGAGA
Directo SEQ ID Nº. 503 GGGCTGGCAGAGCATAAGTA
Inverso SEQ ID Nº. 504 GTCCAGGTGGGCAGAAGTC
Directo SEQ ID Nº. 505 AACCGAAATCAAAGATGGAGA
Inverso SEQ ID Nº. 506 CCAAAGGTGTAAATGCTCCAG
Directo SEQ ID Nº. 507 GAGATCACCAAAGTGCGAAA
Inverso SEQ ID Nº. 508 AAAGCCCCATTTTCAATTCC
Directo SEQ ID Nº. 509 AATGCCATCTTCGAGTGGTC
Inverso SEQ ID Nº. 510 AAAGCCCCATTTTCAATTCC

Podem ser concebidos facilmente outros conjuntos de iniciadores por especialistas na técnica e/ou são conhecidas na técnica.

As sondas para a detecção de DCN podem derivar de qualquer número de fontes consoante a utilização desejada (por exemplo, a utilização dos iniciadores descritos antes e reagentes apropriados). Outros exemplos de sondas incluem as

sondas utilizadas na micro-matriz que tem uma sequência como na

SEQ ID Nº. 511 TTTAACTGTGCTATGGAGTAGAAGCAGGAGGTTTTCAACCT AGTCACAGAGCAGCACC
SEQ ID Nº. 512 TTCCCGGATTAAAAGGTTCC
SEQ ID Nº. 513 AAGTGCCAAAGGATCTTCCC
SEQ ID Nº. 514 CCTGAAGAACCTTCACGTTG
SEQ ID Nº. 515 TCCTCCTTCCCTTACGGAAT
SEQ ID Nº. 516 ATGCAGCTAGCCTGAAAGGA
SEQ ID Nº. 517 CATCCAGGTTGTCTACCTTCA
SEQ ID Nº. 518 TGAAGAACCTTCACGCATTG
SEQ ID Nº. 519 TGTCATAGAACTGGGCACCA
SEQ ID Nº. 520 GTTCTGATTTGGAACTGGGC

Os anticorpos de DCN incluem, mas não se limitam a anticorpo monoclonal de murganho anti-humano de decorina, não conjugado, Cat# ab54728, contra a proteína recombinante de comprimento completo; anticorpo monoclonal anti-DCN, não conjugado, clone 2B5-G5, Cat# H00001634-M02, contra a proteína recombinante de comprimento completo.

Iniciadores adicionais, para os biomarcadores da presente invenção:

ACAA1
SEQ ID Nº. 521 tcacgggagaagcaggatac
SEQ ID Nº. 522 cttgctctgggctcttgc
SEQ ID Nº. 523 ccagagattgcctgattcct
SEQ ID Nº. 524 cctgcttctcccgtgaaat
SEQ ID Nº. 525 agctgggggacatctgtgt
SEQ ID Nº. 526 cactcagaaactgggcgatt

AP1M2

SEQ ID Nº. 527 cacatcgaagaatgccaatg

SEQ ID Nº. 528 gctccttgaagtattcgcaga

SEQ ID Nº. 529 tgctcttcgagctcactgg

SEQ ID Nº. 530 cacgcactggtggaatttt

SEQ ID Nº. 531 gttcgctacatcacccagagt

SEQ ID Nº. 532 gtaaggaagccccgtgttc

CGN

SEQ ID Nº. 533 gagcttacccgaaaagtgga

SEQ ID Nº. 534 tctagcttctgccgcttctt

SEQ ID Nº. 535 ggagatactcgccaggttga

SEQ ID Nº. 536 ccttaagctcctcctgtgtcc

SEQ ID Nº. 537 cctctgtgaggaggaaggttag

SEQ ID Nº. 538 ttagtagaaccagaagaaaccatcac

DDR1

SEQ ID Nº. 539 tagagagccacccccgta

SEQ ID Nº. 540 ccatatagtccccactgtaggc

SEQ ID Nº. 541 ccactctgctccctgtgtc

SEQ ID Nº. 542 ctggcttctcaggctccata

SEQ ID Nº. 543 tggggactattaccgtgtgc

SEQ ID Nº. 544 acgtcactcgcagtcgtg

EPS8L2

SEQ ID Nº. 545 gcagctcttctccctcaaca

SEQ ID Nº. 546 cccactttgctgcttctcc

SEQ ID Nº. 547 caagatgagccccaaggac

SEQ ID Nº. 548 tgatgacgttggagttggaa

SEQ ID Nº. 549 caaggatgaggtcctagaggtg

SEQ ID Nº. 550 gatgttgcagggcacgta

FASTKD1

SEQ ID Nº. 551 tggaaattctggggtatcgt

SEQ ID Nº. 552 gcatcctttgttgacagtgc

SEQ ID Nº. 553 cctgggaatcaaatatcgaaatag

SEQ ID Nº. 554 ccaaaaattccaaagcaatcc

SEQ ID Nº. 555 aagaattaacttttctgcatttcca

SEQ ID Nº. 556 cagaacagacacctcagttggt

GMIP

SEQ ID Nº. 557 aaccctggccatggagac

SEQ ID Nº. 558 ccgccacttctcaatctcag

SEQ ID Nº. 559 cccagcaccacagtaccc

SEQ ID Nº. 560 ctctgtggagttggaatctcg

SEQ ID Nº. 561 ctggtggcccatctgttc

SEQ ID Nº. 562 ggttgttggcagacatcttgt

IKBKE

SEQ ID Nº. 563 acagttcaagaagtctaggatgagg

SEQ ID Nº. 564 tggctaaatgactgaaattcacc

SEQ ID Nº. 565 ggacatccctcctctacctca

SEQ ID Nº. 566 ggatctcaggcgttccag

SEQ ID Nº. 567 ctgcctgaggatgagttcct

SEQ ID Nº. 568 gatgcacaatgccgttctc

P2RX4

SEQ ID Nº. 569 ccgttacgaccaaggtcaag

SEQ ID Nº. 570 tgacgaagagggagttttcc

SEQ ID Nº. 571 tctgtcaagacgtgtgaggtg

SEQ ID Nº. 572 agtgaagttttctgcagccttta

SEQ ID Nº. 573 tctcctggctacaatttcagg

SEQ ID Nº. 574 atgccataggccttgatgag

P4HB

SEQ ID Nº. 575 gcttcccccaaggaatataca

SEQ ID Nº. 576 tcttcagccagttcacgatg

SEQ ID Nº. 577 gcaggggatgatgacgat

SEQ ID Nº. 578 cgtcttcctccatgtctgg

SEQ ID Nº. 579 ctggagggcaaaatcaagc

SEQ ID Nº. 580 ttcttcccaacaagcacctt

PHKG2

SEQ ID Nº. 581 gcagatccgactttcagatttc

SEQ ID Nº. 582 ggggtcccacacaactctc

SEQ ID Nº. 583 ttccagcactgtcaaagacct

SEQ ID Nº. 584 aaagaaggggtgctgtaggg

SEQ ID Nº. 585 aggctatggcaaggaggtc

SEQ ID Nº. 586 tgcgtaacatcaggatctgc

PPFIBP2

SEQ ID Nº. 587 aggggataaggagtccctca

SEQ ID Nº. 588 ctggtgtccttccagacaca

SEQ ID Nº. 589 gaatggaagctaaaggccact

SEQ ID Nº. 590 atctttcagggccacctgtt

SEQ ID Nº. 591 aatcttcgagggagtggagtc

SEQ ID Nº. 592 cagggtgtccccagtgaa

PPP1R16A

SEQ ID Nº. 593 ccctcccagtgttgtcctt

SEQ ID Nº. 594 ccccactcccaaggaact

SEQ ID Nº. 595 gagtgctggacgcctctg

SEQ ID Nº. 596 ttgaccgccaggagattg

SEQ ID Nº. 597 atgccctatgacctgtgtgat

SEQ ID Nº. 598 gatgctgtcctgggtgatg

RASSF7

SEQ ID Nº. 599 cactagcccaagcaataggc

SEQ ID Nº. 600 cactcttgtggcagcaactg

SEQ ID Nº. 601 cagcctggctctggtgag

SEQ ID Nº. 602 ggagctctcggttcagctc

SEQ ID Nº. 603 tctgcctccagccagaga

SEQ ID Nº. 604 ctccaggagttctgcgtcat

RNF183

SEQ ID Nº. 605 tccagagtagtctgcctgacc

SEQ ID Nº. 606 catcctcagccacacacg

SEQ ID Nº. 607 tccagagtagtctgcctgacc

SEQ ID Nº. 608 tgttgttgaaggggttccag

SEQ ID Nº. 609 tctgccaccgtgtctacg

SEQ ID Nº. 610 cggaaacactccctcaaa

SIRT6

SEQ ID Nº. 611 agctgagggacaccatccta

SEQ ID Nº. 612 atgtacccagcgtgatggac

SEQ ID Nº. 613 aggatgtcggtgaattacgc

SEQ ID Nº. 614 agaccagcctcgccagtt

SEQ ID Nº. 615 ggtcagccagaacgtgga

SEQ ID Nº. 616 gtggagctctgccagtttgt

TJP3

SEQ ID Nº. 617 gtgggcatcttcgtgtcc

SEQ ID Nº. 618 gaatggcacgtcattcacc

SEQ ID Nº. 619 atctggacggcggaagat

SEQ ID Nº. 620 ggtgagggaggtctaggttgt

SEQ ID Nº. 621 tcatcaagcacattacagattcg

SEQ ID Nº. 622 ggctagacaccccgttgat

EFEMP2

SEQ ID Nº. 623 actcgcaggggggacttttac

SEQ ID Nº. 624 catgagggaattcatggtga

SEQ ID Nº. 625 atcgggatggcttctcct

SEQ ID Nº. 626 tgatgcagcggtactgaca

SEQ ID Nº. 627 agtaccgctgcatcaacga

SEQ ID Nº. 628 cgcaccagactcacactcat

SOCS2

SEQ ID Nº. 629 ggagctcggtcagacagg

SEQ ID Nº. 630 ctaatcaagaaagttccttctggtg

SEQ ID Nº. 631 cagtcaccaagccccttc

SEQ ID Nº. 632 aagggatggggctctttct

SEQ ID Nº. 633 ggagctcggtcagacagg

SEQ ID Nº. 634 gttccttctggtgcctctttt

DCN

SEQ ID Nº. 635 ggagactttaagaacctgaagaacc

SEQ ID Nº. 636 cgttccaacttcaccaaagg

SEQ ID Nº. 637 ctgtcaatgccatcttcgag

SEQ ID Nº. 638 gatcctttggcactttgtcc

SEQ ID Nº. 639 caatatcaccagcattcctcaag

SEQ ID Nº. 640 ctgctgattttgttgccatc

Embora a invenção anterior tenha sido descrita com algum detalhe, a título ilustrativo e exemplificativo, para fins de clarificação e entendimento, será óbvio que algumas alterações e modificações podem ser praticadas dentro do âmbito das reivindicações em anexo.

LISTA DE SEQUÊNCIAS

<110> Geadic Biotec, AIE.

<120> Marcadores para cancro do endométrio

<130> R2321 PCT S3

<150> EP 09 16 6398.9
<151> 2009-07-24

<160> 640

<170> PatentIn versão 3.4

<210> 1
<211> 1695
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 1

atgtggttct gcgcgtgtgc ggacggctgt ctgttaactc cgcggtcagt tcccggactg 60

gtggctggtc tgcagggttg acctgcgcaa tgcagaggct gcaggtagtg ctgggccacc 120

tgaggggtcc ggccgattcc ggctggatgc cgcaggccgc gccttgcctg agcggtgccc 180

cgcaggcctc ggccgcggac gtggtggtgg tgcacgggcg gcgcacggcc atctgccggg 240

cgggccgcgg cggcttcaag gacaccaccc ccgacgagct tctctcggca gtcatgaccg 300

cggttctcaa ggacgtgaat ctgaggccgg aacagctggg ggacatctgt gtcggaaatg 360

tgctgcagcc tggggccggg gcaatcatgg cccgaatcgc ccagtttctg agtgacatcc 420

cggagactgt gcctttgtcc actgtcaata gacagtgttc gtcggggcta caggcagtgg 480

ccagcatagc aggtggcatc agaaatgggt cttatgacat tggcatggcc tgtggggtgg 540

agtccatgtc cctggctgac agagggaacc ctggaaatat tacttcgcgc ttgatggaga 600

aggagaaggc cagagattgc ctgattccta tggggataac ctctgagaat gtggctgagc 660

ggtttggcat ttcacgggag aagcaggata cctttgccct ggcttcccag cagaaggcag 720

caagagcccc gagcaagggc tgtttccaag ctgagattgt gcctgtgacc accacggtcc 780

atgatgacaa gggcaccaag aggagcatca ctgtgacccc ggatgagggt atccgccccc 840

gcaccaccat ggagggcctg gccaaactga agcctgcctt caagaaagat ggttctacca 900

cagctggaaa ctctagccag gtgagtgatg gggcagctgc catcctgctg gccccggaggt 960

ccaaggcaga agagttgggc cttcccatcc ttggggtcct gaggtcttat gcagtggttg 1020

gggtcccacc tgacatcatg ggcattggac ctgcctatgc catcccagta gctttgcaaa 1080

aagcagggct gacagtgagt gacgtggaca tcttcgagat caatgaggcc tttgcaagcc 1140

aggctgccta ctgtgtggag aagctacgac tccccccctga gaaggtgaac ccccctgggg 1200

gtgcagtggc cttagggcac ccactgggct gcactggggc acgacaggtc atcacgctgc 1260

tcaatgagct gaagcgccgt gggaagaggg catacggagt ggtgtccatg tgcatcggga 1320

ctggaatggg agccgctgcc gtctttgaat accctgggaa ctgagtgagg tcccaggctg 1380

gaggcgctac gcagacagtc ctgctgctct agcagcaagg cagtaacacc acaaaagcaa 1440

aaccacatgg gaaaactcag cactggtggt ggtggcagtg gacagatcaa ggcacttcaa 1500

ctcatttgga aaatgtgaac actgatgaca tggtatagga gtgggtgggg tgttgagcca 1560

cccatcagac cctctttagc tgtgcaagat aaaagcagcc tgggtcaccc aggccacaag 1620

gccatggtta attcttaagg caaggcaaat ccatggatga gaagtgcaat gggcatagta 1680

aaagtgcatg aattt 1695

<210> 2

<211> 424

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 2

```
Met Gln Arg Leu Gln Val Val Leu Gly His Leu Arg Gly Pro Ala Asp
1               5                  10                  15

Ser Gly Trp Met Pro Gln Ala Ala Pro Cys Leu Ser Gly Ala Pro Gln
            20                  25                  30

Ala Ser Ala Ala Asp Val Val Val Val His Gly Arg Arg Thr Ala Ile
        35                  40                  45

Cys Arg Ala Gly Arg Gly Gly Phe Lys Asp Thr Thr Pro Asp Glu Leu
    50                  55                  60

Leu Ser Ala Val Met Thr Ala Val Leu Lys Asp Val Asn Leu Arg Pro
65                  70                  75                  80

Glu Gln Leu Gly Asp Ile Cys Val Gly Asn Val Leu Gln Pro Gly Ala
                85                  90                  95

Gly Ala Ile Met Ala Arg Ile Ala Gln Phe Leu Ser Asp Ile Pro Glu
            100                 105                 110

Thr Val Pro Leu Ser Thr Val Asn Arg Gln Cys Ser Ser Gly Leu Gln
        115                 120                 125

Ala Val Ala Ser Ile Ala Gly Gly Ile Arg Asn Gly Ser Tyr Asp Ile
    130                 135                 140

Gly Met Ala Cys Gly Val Glu Ser Met Ser Leu Ala Asp Arg Gly Asn
145                 150                 155                 160
```

```
Pro Gly Asn Ile Thr Ser Arg Leu Met Glu Lys Glu Lys Ala Arg Asp
                165                 170                 175

Cys Leu Ile Pro Met Gly Ile Thr Ser Glu Asn Val Ala Glu Arg Phe
            180                 185                 190

Gly Ile Ser Arg Glu Lys Gln Asp Thr Phe Ala Leu Ala Ser Gln Gln
        195                 200                 205

Lys Ala Ala Arg Ala Gln Ser Lys Gly Cys Phe Gln Ala Glu Ile Val
    210                 215                 220

Pro Val Thr Thr Thr Val His Asp Asp Lys Gly Thr Lys Arg Ser Ile
225                 230                 235                 240

Thr Val Thr Gln Asp Glu Gly Ile Arg Pro Ser Thr Thr Met Glu Gly
                245                 250                 255

Leu Ala Lys Leu Lys Pro Ala Phe Lys Lys Asp Gly Ser Thr Thr Ala
            260                 265                 270

Gly Asn Ser Ser Gln Val Ser Asp Gly Ala Ala Ala Ile Leu Leu Ala
        275                 280                 285

Arg Arg Ser Lys Ala Glu Glu Leu Gly Leu Pro Ile Leu Gly Val Leu
    290                 295                 300

Arg Ser Tyr Ala Val Val Gly Val Pro Pro Asp Ile Met Gly Ile Gly
305                 310                 315                 320

Pro Ala Tyr Ala Ile Pro Val Ala Leu Gln Lys Ala Gly Leu Thr Val
                325                 330                 335

Ser Asp Val Asp Ile Phe Glu Ile Asn Glu Ala Phe Ala Ser Gln Ala
            340                 345                 350

Ala Tyr Cys Val Glu Lys Leu Arg Leu Pro Pro Glu Lys Val Asn Pro
        355                 360                 365

Leu Gly Gly Ala Val Ala Leu Gly His Pro Leu Gly Cys Thr Gly Ala
    370                 375                 380

Arg Gln Val Ile Thr Leu Leu Asn Glu Leu Lys Arg Arg Gly Lys Arg
385                 390                 395                 400

Ala Tyr Gly Val Val Ser Met Cys Ile Gly Thr Gly Met Gly Ala Ala
                405                 410                 415
```

Ala Val Phe Glu Tyr Pro Gly Asn
420

<210> 3
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 3
gagcttctct cggcagtcat 20

<210> 4
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 4

ctcagaaact gggcgattc 19

<210> 5

<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 5

gcaatcatgg cccgaatc 18

<210> 6
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 6

ccccgacgaa cactgtctat 20

<210> 7
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 7

gtgcctttgt ccactgtcaa 20

<210> 8
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 8

acaggccatg ccaatgtc 18

<210> 9
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 9

tcacgggaga agcaggatac 20

<210> 10
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 10

ctcttggtgc ccttgtcatc 20

<210> 11
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 11

ggctgacagt gagtgacgtg 20

<210> 12
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 12

aggggttca ccttctcag 19

<210> 13
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 13

gtggcatcag aaatgggtct 20

<210> 14
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 14

ctctggcctt ctccttctcc 20

<210> 15
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 15

attacttcgc gcttgatgga 20

<210> 16
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 16

agggcaaagg tatcctgctt 20

<210> 17
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 17

gcctgccttc aagaaagatg 20

<210> 18
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 18

taagacctca ggaccccaag 20

<210> 19
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 19

tggggtcctg aggtcttatg 20

<210> 20
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 20

tctcgaagat gtccacgtca 20

<210> 21
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 21

gtggcatcag aaatgggtct 20

<210> 22
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 22

agggcaaagg tatcctgctt 20

<210> 23
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 23

tgacccagga tgagggtatc 20

<210> 24
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 24

tctcgaagat gtccacgtca 20

<210> 25
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 25

ggagactgtg cctttgtcca 20

<210> 26
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 26

ctctgtcagc cagggacat 19

<210> 27
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 27

cggttctcaa ggacgtgaat 20

<210> 28
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 28

agtgacatcc cggagactgt 20

<210> 29
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 29

gtggcatcag aaatgggtct 20

<210> 30
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 30

agctgagatt gtgcctgtga 20

<210> 31
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 31

atcaatgagg cctttgcaag 20

<210> 32
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 32

acagagggaa ccctggaaat 20

<210> 33
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 33

gattgcctga ttcctatggg 20

<210> 34
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 34

gtccaaggca gaagagttgg 20

<210> 35
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 35

atgccatccc agtagctttg 20

<210> 36
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 36

gcctgtggga taacctctga 20

<210> 37
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 37

aaactgaagc ctgccttcaa 20

<210> 38
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 38

atagacagtg ttcgtcgggg 20

<210> 39
<211> 60
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 39

gctacgcaga cagtcctgct gctctagcag caaggcagta acaccacaaa agcaaaacca 60

<210> 40
<211> 1749
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 40

ggcgcttccg caggaagaag gaagcggcgc cgccatcgcc tcccggcgct ccctccccga 60

ctcctaagtc cttcggccgc caccatgtcc gcctcggctg tctttcattct ggacgttaag 120

ggcaagccat tgatcagccg caactacaag ggcgatgtgg ccatgagcaa gattgagcac 180

ttcatgcctt tgctggtaca gcgggaggag gaaggcgccc tggccccgct gctgagccac 240

ggccaggtcc acttcctatg gatcaaacac agcaacctct acttggtggc caccacatcg 300

aagaatgcca atgcctcccct ggtgtactcc ttcctgtata agacaataga ggtattctgc 360

gaatacttca aggagctgga ggaggagagc atccgggaca actttgtcat cgtctacgag 420

ttgctggacg agctcatgga ctttggcttc ccgcagacca ccgacagcaa gatcctgcag 480

gagtacatca ctcagcagag caacaagctg gagacgggca agtcacgggt gccacccact 540

gtcaccaacg ctgtgtcctg gcgctccgag ggtatcaagt ataagaagaa cgaggtcttc 600

attgatgtca tagagtctgt caacctgctg gtcaatgcca acggcagcgt ccttctgagc 660

gaaatcgtcg gtaccatcaa gctcaaggtg tttctgtcag gaatgccaga gctgcggctg 720

ggcctcaatg accgcgtgct cttcgagctc actggccgca gcaagaacaa atcagtagag 780

ctggaggatg taaaattcca ccagtgcgtg cggctctctc gctttgacaa cgaccgcacc 840

atctccttca tcccgcctga tggtgacttt gagctcatgt cataccgcct cagcacccag 900

gtcaagccac tgatctggat tgagtctgtc attgagaagt tctcccacag ccgcgtggag 960

atcatggtca aggccaaggg gcagtttaag aaacagtcag tggccaacgg tgtggagata 1020

tctgtgcctg tacccagcga tgccgactcc cccagattca agaccagtgt gggcagcgcc 1080

aagtatgtgc cggagagaaa cgtcgtgatt tggagtatta agtctttccc ggggggcaag 1140

gagtacttga tgcgagccca ctttggcctc cccagtgtgg aaaaggaaga ggtggagggc 1200

cggccccccа tcggggtcaa gtttgagatc ccctacttca ccgtctctgg gatccaggtc 1260

cgatacatga agatcattga gaaaagtggt taccaggccc tgccctgggt tcgctacatc 1320

acccagagtg gcgattacca acttcgtacc agctagaagg gagaagagat gggggcttga 1380

acacgggggct tccttacagc cccggatgca gattttagag ggagggcagg tgcgggctgt 1440

gtgtgtctgt gtgagggcag gtcctggact tggcagtttc ttgctcccag cacccgcccc 1500

ttcctcacct cttccttatt ccataggctg ggagagaaac tctctgcttc cctcgccctt 1560

ggagctttcc ccatcccccc gattttatat gaagaaatag aagaggggct tgaagtcccc 1620

ctcgcgagtg ccttcttgca attacctgcc ttagcgggtg ttgcgggtcc ctccttcaca 1680

gccgctgagc ccagaggtcc cgctggcccc tcctctgaat tttaggatgt cattaaaaag 1740

atgaatcta 1749

<210> 41

<211> 423

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 41

Met	Ser	Ala	Ser	Ala	Val	Phe	Ile	Leu	Asp	Val	Lys	Gly	Lys	Pro	Leu
1				5					10					15	
Ile	Ser	Arg	Asn	Tyr	Lys	Gly	Asp	Val	Ala	Met	Ser	Lys	Ile	Glu	His
			20					25					30		
Phe	Met	Pro	Leu	Leu	Val	Gln	Arg	Glu	Glu	Glu	Gly	Ala	Leu	Ala	Pro
		35					40					45			
Leu	Leu	Ser	His	Gly	Gln	Val	His	Phe	Leu	Trp	Ile	Lys	His	Ser	Asn
	50					55					60				
Leu	Tyr	Leu	Val	Ala	Thr	Thr	Ser	Lys	Asn	Ala	Asn	Ala	Ser	Leu	Val
65					70					75					80

Tyr Ser Phe Leu Tyr Lys Thr Ile Glu Val Phe Cys Glu Tyr Phe Lys
85 90 95

Glu Leu Glu Glu Glu Ser Ile Arg Asp Asn Phe Val Ile Val Tyr Glu
100 105 110

Leu Leu Asp Glu Leu Met Asp Phe Gly Phe Pro Gln Thr Thr Asp Ser
115 120 125

Lys Ile Leu Gln Glu Tyr Ile Thr Gln Gln Ser Asn Lys Leu Glu Thr
130 135 140

Gly Lys Ser Arg Val Pro Pro Thr Val Thr Asn Ala Val Ser Trp Arg
145 150 155 160

Ser Glu Gly Ile Lys Tyr Lys Lys Asn Glu Val Phe Ile Asp Val Ile
165 170 175

Glu Ser Val Asn Leu Leu Val Asn Ala Asn Gly Ser Val Leu Leu Ser
180 185 190

Glu Ile Val Gly Thr Ile Lys Leu Lys Val Phe Leu Ser Gly Met Pro
195 200 205

Glu Leu Arg Leu Gly Leu Asn Asp Arg Val Leu Phe Glu Leu Thr Gly
210 215 220

Arg Ser Lys Asn Lys Ser Val Glu Leu Glu Asp Val Lys Phe His Gln
225 230 235 240

Cys Val Arg Leu Ser Arg Phe Asp Asn Asp Arg Thr Ile Ser Phe Ile
245 250 255

Pro Pro Asp Gly Asp Phe Glu Leu Met Ser Tyr Arg Leu Ser Thr Gln
260 265 270

Val Lys Pro Leu Ile Trp Ile Glu Ser Val Ile Glu Lys Phe Ser His
275 280 285

Ser Arg Val Glu Ile Met Val Lys Ala Lys Gly Gln Phe Lys Lys Gln
290 295 300

Ser Val Ala Asn Gly Val Glu Ile Ser Val Pro Val Pro Ser Asp Ala
305 310 315 320

Asp Ser Pro Arg Phe Lys Thr Ser Val Gly Ser Ala Lys Tyr Val Pro
325 330 335

Glu Arg Asn Val Val Ile Trp Ser Ile Lys Ser Phe Pro Gly Gly Lys
340 345 350

Glu Tyr Leu Met Arg Ala His Phe Gly Leu Pro Ser Val Glu Lys Glu
355 360 365

Glu Val Glu Gly Arg Pro Pro Ile Gly Val Lys Phe Glu Ile Pro Tyr
370 375 380

Phe Thr Val Ser Gly Ile Gln Val Arg Tyr Met Lys Ile Ile Glu Lys
385 390 395 400

Ser Gly Tyr Gln Ala Leu Pro Trp Val Arg Tyr Ile Thr Gln Ser Gly
405 410 415

Asp Tyr Gln Leu Arg Thr Ser
420

<210> 42

<211> 23

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 42

cgccaccatg tccgcctcgg ctg 23

<210> 43

<211> 22

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 43

gctcaatctt gctcatggcc ac 22

<210> 44
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 44

caggtccact tcctatggat c 21

<210> 45
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 45

caaagttgtc ccggatgctc 20

<210> 46
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 46

cgctccgagg gtatcaag 18

<210> 47
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 47

cttgctgcgg ccagtgagc 19

<210> 48
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 48

gactttgagc tcatgtcata cc 22

<210> 49
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 49

cttaatactc caaatcacga cg 22

<210> 50
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial
<220>

<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 50

gtttgagatc ccctacttc 19

<210> 51
<211> 24
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 51

gcctggtaac cacttttctc aatg 24

<210> 52
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 52

ctgggttcgc tacatcacc 19

<210> 53
<211> 15
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 53

gccccgtgtt caagc 15

<210> 54
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 54

catgcctttg ctggtacag 19

<210> 55
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 55

gagtacacca gggaggcatt g 21

<210> 56
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 56

ctcctggtg tactccttc 19

<210> 57
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 57

gctgtcggtg gtctgcggga ag 22

<210> 58
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 58

cagcaagatc ctgcaggag 19

<210> 59
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 59

caggttgaca gactctatg 19

<210> 60
<211> 60
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 60

atgaagaaat agaagagggg cttgaagtcc tcctcgcgag tgccttcttg caattacctg 60

<210> 61
<211> 58
<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 61
ccaggtccac ttcctatgga tcaaacacag caacctctac ttggtggcca ccacatcg 58

<210> 62
<211> 43
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 62

gacaatagag gtattctgcg aatacttcaa ggagctggag gag 43

<210> 63
<211> 54
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 63

caatgaccgc gtgctcttcg agctcactgg ccgcagcaag aacaaatcag taga 54

<210> 64
<211> 56
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 64

tttcccgggg ggcaaggagt acttgatgcg agcccacttt ggcctcccca gtgtgg 56

<210> 65
<211> 5132
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 65

gagggagctc cgaggacgag ggggagggcc ggagctgcgc gtgctgcttt gcccgagccc 60

gagccccgagc ccgagccccga gccccgagccc gagccccgaac gcaagcctgg gagcgcggag 120

cccggctagg gactcctcct atttatggag caggcaccca acatggctga gccccggggc 180

cccgtagacc atggagtcca gattcgcttc atcacagagc cagtgagtgg tgcagagatg 240

ggcactctac gtcgaggtgg acgacgccca gctaaggatg caagagccag tacctacggg 300

gttgctgtgc gtgtgcaggg aatcgctggg cagccctttg tggtgctcaa cagtggggag 360

aaaggcggtg actcctttgg ggtccaaatc aaggggggcca atgaccaagg ggcctcagga 420

gctctgagct cagatttgga actccctgag aacccctact ctcaggtcaa gggatttcct 480

gccccctcgc agagcagcac atctgatgag gagcctgggg cctactggaa tggaaagcta 540

ctccgttccc actcccaggc ctcactggca ggccctggcc cagtggatcc tagtaacaga 600

agcaacagca tgctggagct agccccgaaa gtggcttccc caggtagcac cattgacact 660

gctccctgt cttcagtgga ctcactcatc aacaagtttg acagtcaact tggaggccag 720

gccccggggtc ggactggccg ccgaacacgg atgctacccc ctgaacagcg caaacggagc 780

aagagcctgg acagccgcct cccacgggac acctttgagg aacgggagcg ccagtccacc 840

aaccactgga cctctagcac aaaatatgac aaccatgtgg gcacttcgaa gcagccagcc 900

cagagccaga acctgagtcc tctcagtggc tttagccgtt ctcgtcagac tcaggactgg 960

gtccttcaga gttttgagga gccgcggagg agtgcacagg accccaccat gctgcagttc 1020

aaatcaactc cagacctcct tcgagaccag caggaggcag ccccaccagg cagtgtggac 1080

catatgaagg ccaccatcta tggcatcctg agggagggaa gctcagaaag tgaaacctct 1140

gtgaggagga aggttagttt ggtgctggag aagatgcagc ctctagtgat ggtttcttct 1200

ggttctacta aggccgtggc agggcagggt gagcttaccc gaaaagtgga ggagctacag 1260

cgaaagctgg atgaagaggt gaagaagcgg cagaagctag agccatccca agttgggctg 1320

gagcggcagc tggaggagaa aacagaagag tgcagccgac tgcaggagct gctggagagg 1380

aggaaggggg aggcccagca gagcaacaag gagctccaga acatgaagcg cctcttggac 1440

cagggtgaag atttacgaca tgggctggag acccaggtga tggagctgca gaacaagctg 1500

aaacatgtcc agggtcctga gcctgctaag gaggtgttac tgaaggacct gttagagacc 1560

cgggaacttc tggaagaggt cttggagggg aaacagcgag tagaggagca gctgaggctg 1620

cgggagcggg agttgacagc cctgaagggg gccctgaaag aggaggtagc ctcccgtgac 1680

caggaggtgg aacatgtccg gcagcagtac cagcgagaca cagagcagct ccgcaggagc 1740

atgcaagatg caacccagga ccatgcagtg ctggaggccg agaggcagaa gatgtcagcc 1800

cttgtgcgag ggctgcagag ggagctggag gagacttcag aggagacagg gcattggcag 1860

agtatgttcc agaagaacaa ggaggatctt agagccacca agcaggaact cctgcagctg 1920

cgaatggaga aggaggagat ggaagaggag cttggagaga agatagaggt cttgcagagg 1980

gaattagagc aggccccgagc tagtgctgga gatactcgcc aggttgaggt gctcaagaag 2040

gagctgctcc ggacacagga ggagcttaag gaactgcagg cagaacggca gagccaggag 2100

gtggctgggc gacaccggga ccgggagttg gagaagcagc tggcggtcct gagggtcgag 2160

gctgatcgag gtccgggagct ggaagaacag aacctccagc tacaaaagac cctccagcaa 2220

ctgccgacagg actgtgaaga ggcttccaag gctaagatgg tggccgaggc agaggcaaca 2280

gtgctggggc agccggcgggc cgcagtggag acgacgcttc gggagaccca ggaggaaaat 2340

gacgaattcc gccggcgcat cctgggtttg gagcagcagc tgaaggagac tcgaggtctg 2400

gtggatggtg gggaagcggt ggaggcacga ctacgggaca agctgcagcg gctggaggca 2460

gagaaacagc agctggagga ggccctgaat gcgtcccagg aagaggaggg gagtctggca 2520

gcagccaagc gggcactgga ggcacgccta gaggaggctc agcgggggct ggcccgcctg 2580

gggcaggagc agcagacact gaaccgggcc ctggaggagg aagggaagca gcgggaggtg 2640

ctccggcgag gcaaggctga gctggaggag cagaagcgtt tgctggacag gactgtggac 2700

cgactgaaca aggagttgga gaagatcggg gaggactcta agcaagccct gcagcagctc 2760

caggcccagc tggaggatta taaggaaaag gcccggcggg aggtggcaga tgcccagcgc 2820

caggccaagg attgggccag tgaggctgag aagacctctg gaggactgag ccgacttcag 2880

gatgagatcc agaggctgcg gcaggccctg caggcatccc aggctgagcg ggacacagcc 2940

cggctggaca aagagctact ggcccagcga ctgcaggggc tggagcaaga ggcagagaac 3000

aagaagcgtt cccaggacga cagggcccgg cagctgaagg gtctcgagga aaaagtctca 3060

cggctggaaa cagagttaga tgaggagaag aacaccgtgg agctgctaac agatcgggtg 3120

aatcgtggcc gggaccaggt ggatcagctg aggacagagc tcatgcagga aaggtctgct 3180

cggcaggacc tggagtgtga caaaatctcc ttggagagac agaacaagga cctgaagacc 3240

cggttggcca gctcagaagg cttccagaag cctagtgcca gcctctctca gcttgagtcc 3300

cagaatcagt tgttgcagga gcggctacag gctgaagaga gggagaagac agttctgcag 3360

tctaccaatc gaaaactgga gcggaaagtt aaagaactat ccatccagat tgaagacgag 3420

cggcagcatg tcaatgacca gaaagaccag ctaagcctga gggtgaaggc tttgaagcgt 3480

caggtggatg aagcagaaga ggaaattgag cgactggacg gcctgaggaa gaaggcccag 3540

cgtgaggtgg aggagcagca tgaggtcaat gaacagctcc aggcccggat caagtctctg 3600

gagaaggact cctggcgcaa agcttcccgc tcagctgctg agtcagctct caaaaacgaa 3660

gggctgagct cagatgagga attcgacagt gtctacgatc cctcgtccat tgcatcactg 3720

cttacggaga gcaacctaca gaccagctcc tgttagctcg tggtcctcaa ggactcagaa 3780

accaggctcg aggcctatcc cagcaagtgc tgctctgctc tgcccaccct gggttctgca 3840

ttcctatggg tgacccaatt attcagacct aagacaggga ggggtcagag tgatggtgat 3900

aaaaaaaaaa aatcatcagc aataagctga tagatggact ttccactgta ggagtggaca 3960

tttcaagcca actgagcctt ttcctcaagt gccgacaccc ccctcatctc tcttatagtg 4020

gaaggatggt cagcattagg ctgatgggga ctgagaagga taggaaggga tagaaattgc 4080

catgtgtata aagctttatt ctttagccct taaccctaag gctcagggaa ataccctatg 4140

ttattgtgct ccctggattc ctgcaactca ttttccttcc actctggagc agggtgaggg 4200

gaatgttatg ggtaacagac atgcaggcat ggctctaccc atttctttgc acaagtatgg 4260

ggcccatgtg gtagtcccca tacccctcca gttcctatat ttttgtcttc ttcctttccc 4320

ctctttgcca ttcctacctt gcatttttcc tgtcagtgcc ttagccaagg caaggagata 4380

aggatgctct tcttgctttt tatatctgca cattcatacc tctccaaaga ccagcttttc 4440

cccagccagg gccctcagcc ttccctgctg ccccagtgat tgattgagag agctgttggg 4500

gtttctctgc caatgacccc tgggagaggg actttggtag ggtcatgata aagtggcggg 4560

ggtctggtcc tgctcagggt tttcatcctt cctcctctcc ctcctctgtg actgtggata 4620

tggttataag gtggttgcac ctgggagccc tgacaactgg ctgcacaaat tccaaaagta 4680

aaggtgtcag tccctgtggc cttccttggg gcttctctga ccacatgtgc ccaacttcaa 4740

taagagaacc aagggaccct cattttctga ggtgcttggc tctgattcag ggctttgcaa 4800

ggggttagaa gctgactgta aaaatgggaa gaggcaacgg aagacattta tttctccttt 4860

ggatttggg gagaaccaag ccctggtagg gaagaggtaa gggggatgat tcacctccat 4920

atttcctaag caggttgtat agggagccgg tggcaggagg aaggctgttt tcacaaatga 4980

cttgtaatgt cgtgattaaa aaaattccta tattcttctg caaatcaaac gttctttccc 5040

aatccaatcc agccttggtt ttattttaaa ttaaatatta aaattacaca tttatattga 5100

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 5132

<210> 66

<211> 1203

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 66

```
Met Glu Gln Ala Pro Asn Met Ala Glu Pro Arg Gly Pro Val Asp His
1               5                  10                  15

Gly Val Gln Ile Arg Phe Ile Thr Glu Pro Val Ser Gly Ala Glu Met
            20                  25                  30

Gly Thr Leu Arg Arg Gly Gly Arg Arg Pro Ala Lys Asp Ala Arg Ala
        35                  40                  45

Ser Thr Tyr Gly Val Ala Val Arg Val Gln Gly Ile Ala Gly Gln Pro
    50                  55                  60

Phe Val Val Leu Asn Ser Gly Glu Lys Gly Gly Asp Ser Phe Gly Val
65                  70                  75                  80

Gln Ile Lys Gly Ala Asn Asp Gln Gly Ala Ser Gly Ala Leu Ser Ser
                85                  90                  95

Asp Leu Glu Leu Pro Glu Asn Pro Tyr Ser Gln Val Lys Gly Phe Pro
            100                 105                 110
```

```
Ala Pro Ser Gln Ser Ser Thr Ser Asp Glu Glu Pro Gly Ala Tyr Trp
        115                 120                 125

Asn Gly Lys Leu Leu Arg Ser His Ser Gln Ala Ser Leu Ala Gly Pro
    130                 135                 140

Gly Pro Val Asp Pro Ser Asn Arg Ser Asn Ser Met Leu Glu Leu Ala
145                 150                 155                 160

Pro Lys Val Ala Ser Pro Gly Ser Thr Ile Asp Thr Ala Pro Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Val Asp Ser Leu Ile Asn Lys Phe Asp Ser Gln Leu Gly Gly Gln
            180                 185                 190

Ala Arg Gly Arg Thr Gly Arg Arg Thr Arg Met Leu Pro Pro Glu Gln
        195                 200                 205

Arg Lys Arg Ser Lys Ser Leu Asp Ser Arg Leu Pro Arg Asp Thr Phe
    210                 215                 220

Glu Glu Arg Glu Arg Gln Ser Thr Asn His Trp Thr Ser Ser Thr Lys
225                 230                 235                 240

Tyr Asp Asn His Val Gly Thr Ser Lys Gln Pro Ala Gln Ser Gln Asn
                245                 250                 255

Leu Ser Pro Leu Ser Gly Phe Ser Arg Ser Arg Gln Thr Gln Asp Trp
            260                 265                 270

Val Leu Gln Ser Phe Glu Glu Pro Arg Arg Ser Ala Gln Asp Pro Thr
        275                 280                 285

Met Leu Gln Phe Lys Ser Thr Pro Asp Leu Leu Arg Asp Gln Gln Glu
    290                 295                 300

Ala Ala Pro Pro Gly Ser Val Asp His Met Lys Ala Thr Ile Tyr Gly
305                 310                 315                 320

Ile Leu Arg Glu Gly Ser Ser Glu Ser Glu Thr Ser Val Arg Arg Lys
                325                 330                 335

Val Ser Leu Val Leu Glu Lys Met Gln Pro Leu Val Met Val Ser Ser
            340                 345                 350

Gly Ser Thr Lys Ala Val Ala Gly Gln Gly Glu Leu Thr Arg Lys Val
        355                 360                 365
```

```
Glu Glu Leu Gln Arg Lys Leu Asp Glu Glu Val Lys Lys Arg Gln Lys
    370                 375                 380

Leu Glu Pro Ser Gln Val Gly Leu Glu Arg Gln Leu Glu Glu Lys Thr
385                 390                 395                 400

Glu Glu Cys Ser Arg Leu Gln Glu Leu Leu Glu Arg Arg Lys Gly Glu
                405                 410                 415

Ala Gln Gln Ser Asn Lys Glu Leu Gln Asn Met Lys Arg Leu Leu Asp
            420                 425                 430

Gln Gly Glu Asp Leu Arg His Gly Leu Glu Thr Gln Val Met Glu Leu
        435                 440                 445

Gln Asn Lys Leu Lys His Val Gln Gly Pro Glu Pro Ala Lys Glu Val
    450                 455                 460

Leu Leu Lys Asp Leu Leu Glu Thr Arg Glu Leu Leu Glu Glu Val Leu
465                 470                 475                 480

Glu Gly Lys Gln Arg Val Glu Glu Gln Leu Arg Leu Arg Glu Arg Glu
                485                 490                 495

Leu Thr Ala Leu Lys Gly Ala Leu Lys Glu Glu Val Ala Ser Arg Asp
            500                 505                 510

Gln Glu Val Glu His Val Arg Gln Gln Tyr Gln Arg Asp Thr Glu Gln
        515                 520                 525

Leu Arg Arg Ser Met Gln Asp Ala Thr Gln Asp His Ala Val Leu Glu
    530                 535                 540

Ala Glu Arg Gln Lys Met Ser Ala Leu Val Arg Gly Leu Gln Arg Glu
545                 550                 555                 560

Leu Glu Glu Thr Ser Glu Glu Thr Gly His Trp Gln Ser Met Phe Gln
                565                 570                 575

Lys Asn Lys Glu Asp Leu Arg Ala Thr Lys Gln Glu Leu Leu Gln Leu
            580                 585                 590

Arg Met Glu Lys Glu Glu Met Glu Glu Glu Leu Gly Glu Lys Ile Glu
        595                 600                 605

Val Leu Gln Arg Glu Leu Glu Gln Ala Arg Ala Ser Ala Gly Asp Thr
    610                 615                 620
```

```
Arg Gln Val Glu Val Leu Lys Lys Glu Leu Leu Arg Thr Gln Glu Glu
625                 630                 635                 640

Leu Lys Glu Leu Gln Ala Glu Arg Gln Ser Gln Glu Val Ala Gly Arg
                645                 650                 655

His Arg Asp Arg Glu Leu Glu Lys Gln Leu Ala Val Leu Arg Val Glu
            660                 665                 670

Ala Asp Arg Gly Arg Glu Leu Glu Glu Gln Asn Leu Gln Leu Gln Lys
        675                 680                 685

Thr Leu Gln Gln Leu Arg Gln Asp Cys Glu Glu Ala Ser Lys Ala Lys
    690                 695                 700

Met Val Ala Glu Ala Glu Ala Thr Val Leu Gly Gln Arg Arg Ala Ala
705                 710                 715                 720

Val Glu Thr Thr Leu Arg Glu Thr Gln Glu Glu Asn Asp Glu Phe Arg
                725                 730                 735

Arg Arg Ile Leu Gly Leu Glu Gln Gln Leu Lys Glu Thr Arg Gly Leu
            740                 745                 750

Val Asp Gly Gly Glu Ala Val Glu Ala Arg Leu Arg Asp Lys Leu Gln
        755                 760                 765

Arg Leu Glu Ala Glu Lys Gln Gln Leu Glu Glu Ala Leu Asn Ala Ser
    770                 775                 780

Gln Glu Glu Glu Gly Ser Leu Ala Ala Ala Lys Arg Ala Leu Glu Ala
785                 790                 795                 800

Arg Leu Glu Glu Ala Gln Arg Gly Leu Ala Arg Leu Gly Gln Glu Gln
                805                 810                 815

Gln Thr Leu Asn Arg Ala Leu Glu Glu Glu Gly Lys Gln Arg Glu Val
            820                 825                 830

Leu Arg Arg Gly Lys Ala Glu Leu Glu Glu Gln Lys Arg Leu Leu Asp
        835                 840                 845

Arg Thr Val Asp Arg Leu Asn Lys Glu Leu Glu Lys Ile Gly Glu Asp
    850                 855                 860

Ser Lys Gln Ala Leu Gln Gln Leu Gln Ala Gln Leu Glu Asp Tyr Lys
```

865 870 875 880

Glu Lys Ala Arg Arg Glu Val Ala Asp Ala Gln Arg Gln Ala Lys Asp
885 890 895

Trp Ala Ser Glu Ala Glu Lys Thr Ser Gly Gly Leu Ser Arg Leu Gln
900 905 910

Asp Glu Ile Gln Arg Leu Arg Gln Ala Leu Gln Ala Ser Gln Ala Glu
915 920 925

Arg Asp Thr Ala Arg Leu Asp Lys Glu Leu Leu Ala Gln Arg Leu Gln
930 935 940

Gly Leu Glu Gln Glu Ala Glu Asn Lys Lys Arg Ser Gln Asp Asp Arg
945 950 955 960

Ala Arg Gln Leu Lys Gly Leu Glu Glu Lys Val Ser Arg Leu Glu Thr
965 970 975

Glu Leu Asp Glu Glu Lys Asn Thr Val Glu Leu Leu Thr Asp Arg Val
980 985 990

Asn Arg Gly Arg Asp Gln Val Asp Gln Leu Arg Thr Glu Leu Met Gln
995 1000 1005

Glu Arg Ser Ala Arg Gln Asp Leu Glu Cys Asp Lys Ile Ser Leu
1010 1015 1020

Glu Arg Gln Asn Lys Asp Leu Lys Thr Arg Leu Ala Ser Ser Glu
1025 1030 1035

Gly Phe Gln Lys Pro Ser Ala Ser Leu Ser Gln Leu Glu Ser Gln
1040 1045 1050

Asn Gln Leu Leu Gln Glu Arg Leu Gln Ala Glu Glu Arg Glu Lys
1055 1060 1065

Thr Val Leu Gln Ser Thr Asn Arg Lys Leu Glu Arg Lys Val Lys
1070 1075 1080

Glu Leu Ser Ile Gln Ile Glu Asp Glu Arg Gln His Val Asn Asp
1085 1090 1095

Gln Lys Asp Gln Leu Ser Leu Arg Val Lys Ala Leu Lys Arg Gln
1100 1105 1110

Val Asp Glu Ala Glu Glu Glu Ile Glu Arg Leu Asp Gly Leu Arg
1115 1120 1125

Lys Lys Ala Gln Arg Glu Val Glu Glu Gln His Glu Val Asn Glu
1130 1135 1140

Gln Leu Gln Ala Arg Ile Lys Ser Leu Glu Lys Asp Ser Trp Arg
1145 1150 1155

Lys Ala Ser Arg Ser Ala Ala Glu Ser Ala Leu Lys Asn Glu Gly
1160 1165 1170

Leu Ser Ser Asp Glu Glu Phe Asp Ser Val Tyr Asp Pro Ser Ser
1175 1180 1185

Ile Ala Ser Leu Leu Thr Glu Ser Asn Leu Gln Thr Ser Ser Cys
1190 1195 1200

<210> 67

<211> 19

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 67

gctttagccg ttctcgtca 19

<210> 68

<211> 20

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 68

ctggtctcga aggaggtctg 20

<210> 69
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 69

cagacctcct tcgagaccag 20

<210> 70
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 70

ttcctcctca cagaggtttc a 21

<210> 71
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 71

tacagcgaaa gctggatgaa 20

<210> 72
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 72

agtcggctgc actcttctgt 20

<210> 73
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 73

tgcagaacaa gctgaaacat 20

<210> 74
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 74

gctgctcctc tactcgctgt 20

<210> 75
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 75

gggcattggc agagtatgtt 20

<210> 76
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 76

ttccatctcc tccttctcca 20

<210> 77
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 77

cagcaactgc gacaggact 19

<210> 78
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 78

cattttcctc ctgggtctcc 20

<210> 79
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 79

ctgagctgga ggagcagaag 20

<210> 80
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 80

tgcagggctt gcttagagtc 20

<210> 81
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 81

tggagcaaga ggcagagaac 20

<210> 82
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 82

actctgtttc cagccgtgag 20

<210> 83
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína CGN"

<400> 83

caggactggg tccttcagag 20

<210> 84
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína CGN"

<400> 84

caggcagtgt ggaccatatg 20

<210> 85
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína CGN"

<400> 85

gctagagcca tcccaagttg 20

<210> 86
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína CGN"

<400> 86

tgagcctgct aaggaggtgt 20

<210> 87
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína CGN"

<400> 87

tagagccacc aagcaggaac 20

<210> 88
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína CGN"

<400> 88

ttccaaggct aagatggtgg 20

<210> 89
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína CGN"

<400> 89

gacaggactg tggaccgact 20

<210> 90
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína CGN"

<400> 90

tgaagggtct cgaggaaaaa 20

<210> 91
<211> 60
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína CGN"

<400> 91

gggaagaggt aaggggggatg attcacctcc atatttccta agcaggttgt atagggagcc 60

<210> 92
<211> 4838
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 92

gtcttcccct cgtgggccct gagcgggact gcagccagcc ccctggggcg ccagctttga 60

ggccccccgac agctgctctc gggagccgcc tcccgacacc cgagccccgc cggcgcctcc 120

cgctcccggc tcccggctcc tggctccctc cgcctccccc gccccctcgcc ccgccgccaa 180

gaggccccgc tcccgggtcg gacgcctggg tctgccggga agagcgatga gaggtgtctg 240

aaggtggcta ttcactgagc gatggggttg gacttgaagg aatgccaaga gatgctgccc 300

ccaccccctt aggcccgagg gatcaggagc tatgggacca gaggccctgt catctttact 360

gctgctgctc ttggtggcaa gtggagatgc tgacatgaag ggacattttg atcctgccaa 420

gtgccgctat gccctgggca tgcaggaccg gaccatccca gacagtgaca tctctgcttc 480

cagctcctgg tcagattcca ctgccgcccg ccacagcagg ttggagagca gtgacgggga 540

tggggcctgg tgccccgcag ggtcggtgtt tcccaaggag gaggagtact tgcaggtgga 600

tctacaacga ctgcacctgg tggctctggt gggcacccag ggacggcatg ccgggggcct 660

gggcaaggag ttctcccgga gctaccggct gcgttactcc cgggatggtc gccgctggat 720

gggctggaag gaccgctggg gtcaggaggt gatctcaggc aatgaggacc ctgagggagt 780

ggtgctgaag gaccttgggc cccccatggt tgcccgactg gttcgcttct acccccgggc 840

tgaccgggtc atgagcgtct gtctgcgggt agagctctat ggctgcctct ggagggatgg 900

actcctgtct tacaccgccc ctgtggggca gacaatgtat ttatctgagg ccgtgtacct 960

caacgactcc acctatgacg gacataccgt gggcggactg cagtatgggg gtctgggcca 1020

gctggcagat ggtgtggtgg ggctggatga ctttaggaag agtcaggagc tgcgggtctg 1080

gccaggctat gactatgtgg gatggagcaa ccacagcttc tccagtggct atgtggagat 1140

ggagtttgag tttgaccggc tgagggcctt ccaggctatg caggtccact gtaacaacat 1200

gcacacgctg ggagcccgtc tgcctggcgg ggtggaatgt cgcttccggc gtggccctgc 1260

catggcctgg gaggggggagc ccatgcgcca caacctaggg ggcaacctgg gggacccccag 1320

agcccgggct gtctcagtgc cccttggcgg ccgtgtggct cgctttctgc agtgccgctt 1380

cctctttgcg gggccctggt tactcttcag cgaaatctcc ttcatctctg atgtggtgaa 1440

caattcctct ccggcactgg gaggcacctt cccgccagcc ccctggtggc cgcctggccc 1500

acctcccacc aacttcagca gcttggagct ggagcccaga ggccagcagc ccgtggccaa 1560

ggccgagggg agcccgaccg ccatcctcat cggctgcctg gtggccatca tcctgctcct 1620

gctgctcatc attgccctca tgctctggcg gctgcactgg cgcaggctcc tcagcaaggc 1680

tgaacggagg gtgttggaag aggagctgac ggttcacctc tctgtccctg gggacactat 1740

cctcatcaac aaccgcccag gtcctagaga gccacccccg taccaggagc cccggcctcg 1800

tgggaatccg ccccactccg ctccctgtgt ccccaatggc tctgcctaca gtggggacta 1860

tatggagcct gagaagccag gcgccccgct tctgccccca cctccccaga acagcgtccc 1920

ccattatgcc gaggctgaca ttgttaccct gcagggcgtc accgggggca acacctatcc 1980

ccattatgcc gaggctgaca ttgttaccct gcagggcgtc accgggggca acacctatgc 2040

tgtgcctgca ctgccccccag gggcagtcgg ggatgggccc cccagagtgg atttccctgc 2100

tgtgcctgca ctgccccccag gggcagtcgg ggatgggccc cccagagtgg atttccctcg 2160

atctcgactc cgcttcaagg agaagcttgg cgagggccag tttggggagg tgcacctgcg 2220

atctcgactc cgcttcaagg agaagcttgg cgagggccag tttggggagg tgcacctgtg 2280

tgaggtcgac agccctcaag atctggttag tcttgatttc ccccttaatg tgcgtaagtg 2340

tgaggtcgac agccctcaag atctggttag tcttgatttc ccccttaatg tgcgtaaggg 2400

acacccttig ctggtagctg tcaagatctt acggccagat gccaccaaga atgccagggg 2460

acacccttig ctggtagctg tcaagatctt acggccagat gccaccaaga atgccaggaa 2520

tgatttcctg aaagaggtga agatcatgtc gaggctcaag gacccaaaca tcattcggaa 2580

tgatttcctg aaagaggtga agatcatgtc gaggctcaag gacccaaaca tcattcggct 2640

gctgggcgtg tgtgtgcagg acgacccccc ctgcatgatt actgactaca tggagaacct 2700

gctgggcgtg tgtgtgcagg acgacccccc ctgcatgatt actgactaca tggagaacgg 2760

cgacctcaac cagttcctca gtgcccacca gctggaggac aaggcagccg aggggccgg 2820

cgacctcaac cagttcctca gtgcccacca gctggaggac aaggcagccg aggggcccc 2880

tggggacggg caggctgcgc aggggcccac catcagctac ccaatgctgc tgcatgtgcc 2940

tggggacggg caggctgcgc aggggcccac catcagctac ccaatgctgc tgcatgtggc 3000

agcccagatc gcctccggca tgcgctatct ggccacactc aactttgtac atcgggacgc 3060

agcccagatc gcctccggca tgcgctatct ggccacactc aactttgtac atcgggacct 3120

ggccacgcgg aactgcctag ttggggaaaa tttcaccatc aaaatcgcag actttggcct 3180

ggccacgcgg aactgcctag ttggggaaaa tttcaccatc aaaatcgcag actttggcat 3240

gagccggaac ctctatgctg gggactatta ccgtgtgcag ggccgggcag tgctgcccat 3300

gagccggaac ctctatgctg gggactatta ccgtgtgcag ggccgggcag tgctgcccat 3360

ccgctggatg gcctgggagt gcatcctcat ggggaagttc acgactgcga gtgacgtgat 3420

ccgctggatg gcctgggagt gcatcctcat ggggaagttc acgactgcga gtgacgtgtg 3480

ggcctttggt gtgaccctgt gggaggtgct gatgctctgt agggcccagc cctttgggtg 3540

ggcctttggt gtgaccctgt gggaggtgct gatgctctgt agggcccagc cctttgggca 3600

gctcaccgac gagcaggtca tcgagaacgc gggggagttc ttccgggacc agggccggca 3660

gctcaccgac gagcaggtca tcgagaacgc gggggagttc ttccgggacc agggccggca 3720

ggtgtacctg tcccggccgc ctgcctgccc gcagggccta tatgagctga tgcttcggca 3780

ggtgtacctg tcccggccgc ctgcctgccc gcagggccta tatgagctga tgcttcggtg 3840

ctggagccgg gagtctgagc agcgaccacc cttttcccag ctgcatcggt tcctggcatg 3900

ctggagccgg gagtctgagc agcgaccacc cttttcccag ctgcatcggt tcctggcaga 3960

ggatgcactc aacacggtgt gaatcacaca tccagctgcc cctccctcag ggagcgatcc 4020

aggggaagcc agtgacacta aaacaagagg acacaatggc acctctgccc ttcccctccc 4080

gacagcccat cacctctaat agaggcagtg agactgcagg tgggctgggc ccacccaggg 4140

agctgatgcc ccttctcccc ttcctggaca cactctcatg tcccccttcct gttcttcctt 4200

cctagaagcc cctgtcgccc acccagctgg tcctgtggat gggatcctct ccaccctcct 4260

ctagccatcc cttggggaag ggtggggaga aatataggat agacactgga catggcccat 4320

tggagcacct gggccccact ggacaacact gattcctgga gaggtggctg cgcccccagc 4380

ttctctctcc ctgtcacaca ctggacccca ctggctgaga atctgggggt gaggaggaca 4440

agaaggagag gaaaatgttt ccttgtgcct gctcctgtac ttgtcctcag cttgggcttc 4500

ttcctcctcc atcacctgaa acactggacc tgggggtagc cccgccccag ccctcagtca 4560

cccccacttc ccacttgcag tcttgtagct agaacttctc taagcctata cgtttctgtg 4620

gagtaaatat tgggattggg gggaaagagg gagcaacggc ccatagcctt ggggttggac 4680

atctctagtg tagctgccac attgattttt ctataatcac ttggggtttg tacatttttg 4740

gggggagaga cacagatttt tacactaata tatggaccta gcttgaggca attttaatcc 4800

cctgcactag gcaggtaata ataaaggttg agttttcc 4838

<210> 93

<211> 876

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 93

```
Met Gly Pro Glu Ala Leu Ser Ser Leu Leu Leu Leu Leu Val Ala
1               5                  10                  15

Ser Gly Asp Ala Asp Met Lys Gly His Phe Asp Pro Ala Lys Cys Arg
            20                  25                  30
```

```
Tyr Ala Leu Gly Met Gln Asp Arg Thr Ile Pro Asp Ser Asp Ile Ser
        35                  40                  45

Ala Ser Ser Ser Trp Ser Asp Ser Thr Ala Ala Arg His Ser Arg Leu
    50                  55                  60

Glu Ser Ser Asp Gly Asp Gly Ala Trp Cys Pro Ala Gly Ser Val Phe
65                  70                  75                  80

Pro Lys Glu Glu Glu Tyr Leu Gln Val Asp Leu Gln Arg Leu His Leu
                85                  90                  95

Val Ala Leu Val Gly Thr Gln Gly Arg His Ala Gly Gly Leu Gly Lys
            100                 105                 110

Glu Phe Ser Arg Ser Tyr Arg Leu Arg Tyr Ser Arg Asp Gly Arg Arg
        115                 120                 125

Trp Met Gly Trp Lys Asp Arg Trp Gly Gln Glu Val Ile Ser Gly Asn
    130                 135                 140

Glu Asp Pro Glu Gly Val Val Leu Lys Asp Leu Gly Pro Pro Met Val
145                 150                 155                 160

Ala Arg Leu Val Arg Phe Tyr Pro Arg Ala Asp Arg Val Met Ser Val
                165                 170                 175

Cys Leu Arg Val Glu Leu Tyr Gly Cys Leu Trp Arg Asp Gly Leu Leu
            180                 185                 190

Ser Tyr Thr Ala Pro Val Gly Gln Thr Met Tyr Leu Ser Glu Ala Val
        195                 200                 205

Tyr Leu Asn Asp Ser Thr Tyr Asp Gly His Thr Val Gly Gly Leu Gln
    210                 215                 220

Tyr Gly Gly Leu Gly Gln Leu Ala Asp Gly Val Val Gly Leu Asp Asp
225                 230                 235                 240

Phe Arg Lys Ser Gln Glu Leu Arg Val Trp Pro Gly Tyr Asp Tyr Val
                245                 250                 255

Gly Trp Ser Asn His Ser Phe Ser Ser Gly Tyr Val Glu Met Glu Phe
            260                 265                 270

Glu Phe Asp Arg Leu Arg Ala Phe Gln Ala Met Gln Val His Cys Asn
        275                 280                 285
```

```
Asn Met His Thr Leu Gly Ala Arg Leu Pro Gly Gly Val Glu Cys Arg
    290                 295                 300

Phe Arg Arg Gly Pro Ala Met Ala Trp Glu Gly Glu Pro Met Arg His
305                 310                 315                 320

Asn Leu Gly Gly Asn Leu Gly Asp Pro Arg Ala Arg Ala Val Ser Val
                325                 330                 335

Pro Leu Gly Gly Arg Val Ala Arg Phe Leu Gln Cys Arg Phe Leu Phe
            340                 345                 350

Ala Gly Pro Trp Leu Leu Phe Ser Glu Ile Ser Phe Ile Ser Asp Val
        355                 360                 365

Val Asn Asn Ser Ser Pro Ala Leu Gly Gly Thr Phe Pro Pro Ala Pro
    370                 375                 380

Trp Trp Pro Pro Gly Pro Pro Pro Thr Asn Phe Ser Ser Leu Glu Leu
385                 390                 395                 400

Glu Pro Arg Gly Gln Gln Pro Val Ala Lys Ala Glu Gly Ser Pro Thr
                405                 410                 415

Ala Ile Leu Ile Gly Cys Leu Val Ala Ile Ile Leu Leu Leu Leu Leu
            420                 425                 430

Ile Ile Ala Leu Met Leu Trp Arg Leu His Trp Arg Arg Leu Leu Ser
        435                 440                 445

Lys Ala Glu Arg Arg Val Leu Glu Glu Glu Leu Thr Val His Leu Ser
    450                 455                 460

Val Pro Gly Asp Thr Ile Leu Ile Asn Asn Arg Pro Gly Pro Arg Glu
465                 470                 475                 480

Pro Pro Pro Tyr Gln Glu Pro Arg Pro Arg Gly Asn Pro Pro His Ser
                485                 490                 495

Ala Pro Cys Val Pro Asn Gly Ser Ala Tyr Ser Gly Asp Tyr Met Glu
            500                 505                 510

Pro Glu Lys Pro Gly Ala Pro Leu Leu Pro Pro Pro Pro Gln Asn Ser
        515                 520                 525

Val Pro His Tyr Ala Glu Ala Asp Ile Val Thr Leu Gln Gly Val Thr
    530                 535                 540
```

Gly Gly Asn Thr Tyr Ala Val Pro Ala Leu Pro Pro Gly Ala Val Gly
545 550 555 560

Asp Gly Pro Pro Arg Val Asp Phe Pro Arg Ser Arg Leu Arg Phe Lys
565 570 575

Glu Lys Leu Gly Glu Gly Gln Phe Gly Glu Val His Leu Cys Glu Val
580 585 590

Asp Ser Pro Gln Asp Leu Val Ser Leu Asp Phe Pro Leu Asn Val Arg
595 600 605

Lys Gly His Pro Leu Leu Val Ala Val Lys Ile Leu Arg Pro Asp Ala
610 615 620

Thr Lys Asn Ala Arg Asn Asp Phe Leu Lys Glu Val Lys Ile Met Ser
625 630 635 640

Arg Leu Lys Asp Pro Asn Ile Ile Arg Leu Leu Gly Val Cys Val Gln
645 650 655

Asp Asp Pro Leu Cys Met Ile Thr Asp Tyr Met Glu Asn Gly Asp Leu
660 665 670

Asn Gln Phe Leu Ser Ala His Gln Leu Glu Asp Lys Ala Ala Glu Gly
675 680 685

Ala Pro Gly Asp Gly Gln Ala Ala Gln Gly Pro Thr Ile Ser Tyr Pro
690 695 700

Met Leu Leu His Val Ala Ala Gln Ile Ala Ser Gly Met Arg Tyr Leu
705 710 715 720

Ala Thr Leu Asn Phe Val His Arg Asp Leu Ala Thr Arg Asn Cys Leu
725 730 735

Val Gly Glu Asn Phe Thr Ile Lys Ile Ala Asp Phe Gly Met Ser Arg
740 745 750

Asn Leu Tyr Ala Gly Asp Tyr Tyr Arg Val Gln Gly Arg Ala Val Leu
755 760 765

Pro Ile Arg Trp Met Ala Trp Glu Cys Ile Leu Met Gly Lys Phe Thr
770 775 780

Thr Ala Ser Asp Val Trp Ala Phe Gly Val Thr Leu Trp Glu Val Leu

785 790 795 800

Met Leu Cys Arg Ala Gln Pro Phe Gly Gln Leu Thr Asp Glu Gln Val
805 810 815

Ile Glu Asn Ala Gly Glu Phe Phe Arg Asp Gln Gly Arg Gln Val Tyr
820 825 830

Leu Ser Arg Pro Pro Ala Cys Pro Gln Gly Leu Tyr Glu Leu Met Leu
835 840 845

Arg Cys Trp Ser Arg Glu Ser Glu Gln Arg Pro Pro Phe Ser Gln Leu
850 855 860

His Arg Phe Leu Ala Glu Asp Ala Leu Asn Thr Val
865 870 875

<210> 94

<211> 20

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 94

catctctgct tccagctcct 20

<210> 95

<211> 20

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 95

tactcctcct ccttgggaaa 20

<210> 96
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 96

agctaccggc tgcgttact 19

<210> 97
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 97

cttcagcacc actcctcag 20

<210> 98
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 98

cgtctgtctg cgggtagag 19

<210> 99
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 99

ccgtcatagg tggagtcgtt 20

<210> 100
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 100

caacgactcc acctatgacg 20

<210> 101
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 101

tgctccatcc cacatagtca 20

<210> 102
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 102

tgactatgtg ggatggagca 20

<210> 103
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 103

ccagcgtgtg catgttgtta 20

<210> 104
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 104

tgtctcagtg ccccttgg 18

<210> 105
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 105

gtgccggaga ggaattgtt 19

<210> 106
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 106

acctcccacc aacttcagc 19

<210> 107
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 107

cagcaggagc aggatgatg 19

<210> 108
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 108

catcatcctg ctcctgctg 19

<210> 109
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 109

ccagggacag agaggtgaac 20

<210> 110
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 110

accgcccagg tcctagag 18

<210> 111
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 111

cggtaggctg gattggaga 19

<210> 112
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 112

caccctttgc tggtagctgt 20

<210> 113
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 113

cgaatgatgt ttgggtcctt 20

<210> 114
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DDR1"

<400> 114

acagcaggtt ggagagcagt 20

<210> 115
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DDR1"

<400> 115

gtcaggaggt gatctcaggc 20

<210> 116
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DDR1"

<400> 116

ctctatggct gcctctggag 20

<210> 117
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DDR1"

<400> 117
gtggggctgg atgactttag 20

<210> 118
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DDR1"

<400> 118
agtttgagtt tgaccggctg 20

<210> 119
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DDR1"

<400> 119
ccctggttac tcttcagcga 20

<210> 120
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DDR1"

<400> 120
cttggagctg gagcccag 18

<210> 121
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DDR1"

<400> 121
agggtgttgg aagaggagct 20

<210> 122
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DDR1"

<400> 122
actctgctcc ctgtgtccc 19

<210> 123
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DDR1"

<400> 123
gccaggaatg atttcctgaa 20

<210> 124
<211> 60
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DDR1"

<400> 124

attgggattg gggggaaaga gggagcaacg gcccatagcc ttggggttgg acatctctag 60

<210> 125
<211> 3156
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 125

actccgcaac ctgtcgctca ggttcctcct ctcccggccc cgccccggcc cggccccgcc 60
gagcgtccca cccgccccgcg ggagacctgg cgccccggcc gaggcgcgaa cagacggacg 120
caccggcgag cgccgagggg acaggccgag cgcggggcgc cggaggcagg tgtgggacag 180
gcactggcct cagaccgggg ccacactgag gtctgcccct ctcccgctgg ccgccaccca 240
agacaccatg agccagtccg gggccgtgag ctgctgcccg ggtgccacca atggcagcct 300
gggccggtcc gacggtgtgg ccaagatgag ccccaaggac ctgtttgagc agaggaagaa 360
gtattccaac tccaacgtca tcatgcacga gacctcgcag taccacgtcc agcacctggc 420
cacattcatc atggacaaga gcgaagccat cacgtctgtg gacgacgcca tccggaagct 480
ggtgcagctg agctccaagg agaagatctg gacccaggag atgctgctgc aggtgaacga 540
ccagtcgctg cggctgctgg acatcgagtc acaggaggag ctggaagact tcccgctgcc 600
cacggtgcag cgcagccaga cggtcctcaa ccagctgcgc taccccgtctg tgctgctgct 660
cgtgtgccag gactcggagc agagcaagcc ggatgtccac ttcttccact gcgatgaggt 720
ggaggcagag ctggtgcacg aggacatcga gagcgcgttg gccgactgcc ggctgggcaa 780
gaagatgcgg ccgcagaccc tgaagggaca ccaggagaag attcggcagc ggcagtccat 840
cctgcctcct ccccagggcc cggcgcccat cccttccag caccgcggcg gggattcccc 900

ggaggccaag aatcgcgtgg gcccgcaggt gccactcagc gagccaggtt tccgccgtcg 960

ggagtcgcag gaggagccgc gggccgtgct ggctcagaag atagagaagg agacgcaaat 1020

cctcaactgc gccctggacg acatcgagtg gtttgtggcc cggctgcaga aggcagccga 1080

ggctttcaag cagctgaacc agcggaaaaa ggggaagaag aagggcaaga aggcgccagc 1140

agagggcgtc ctcacactgc gggcacggcc ccccctctgag ggcgagttca tcgactgctt 1200

ccagaaaatc aagctggcga ttaacttgct ggcaaagctg cagaagcaca tccagaaccc 1260

cagcgccgcg gagctcgtgc acttcctctt cgggcctctg gacctgatcg tcaacacctg 1320

cagtggccca gacatcgcac gctccgtctc ctgcccactg ctctcccgag atgccgtgga 1380

cttcctgcgc ggccacctgg tcctaaggga gatgtcgctg tgggagtcac tgggagagag 1440

ctggatgcgg ccccgttccg agtggccgcg ggagccacag gtgccccctct acgtgcccaa 1500

gttccacagc ggctgggagc ctcctgtgga tgtgctgcag gaggcccccc gggaggtgga 1560

ggggctggcg tctgcccccc tcgaggaggt gagtccagtg agccgacagt ccataagaaa 1620

ctcccagaag cacagccccc cttcagagcc cacccccccg ggggatgccc taccaccagt 1680

cagctccccc catactcacc ggggctacca gccaacacca gccatggcca agtacgtcaa 1740

gatcctgtat gacttcacag cccgaaatgc caacgagcta tcggtgctca aggatgaggt 1800

cctagaggtg ctggaggacg gccggcagtg gtggaagctg cgcagccgca gcggccaggc 1860

ggggtacgtg ccctgcaacc tcctaggcga ggcgcgaccg gaggacgccg gcgccccgtt 1920

cgagcaggcc ggtcagaagt actggggccc cgccagcccg acccacaagc tacccccaag 1980

cttcccgggg aacaaagacg agctcatgca gcacatggac gaggtcaacg acgagctcat 2040

ccggaaaatc agcaacatca gggcgcagcc acagaggcac ttccgcgtgg agcgcagcca 2100

gcccgtgagc cagccgctca cctacgagtc gggtccggac gaggtccgcg cctggctgga 2160

agccaaggcc ttcagccccgc ggatcgtgga gaacctgggc atcctgaccg ggccgcagct 2220

cttctccctc aacaaggagg agctgaagaa agtgtgcggc gaggagggcg tccgcgtgta 2280

cagccagctc accatgcaga aggccttcct ggagaagcag caaagtgggt cggagctgga 2340

agaactcatg aacaagtttc attccatgaa tcagaggagg ggggaggaca gctaggccca 2400

gctgccttgg gctggggcct gcggagggga agcccaccca caatgcatgg agtattattt 2460

ttatatgtgt atgtattttg tatcaaggac acggaggggg tgtggtgccg gctagaggtc 2520

cctgcccctg tctggaggca caacgcccat ccttaggcca aacagtaccc aaggcctcag 2580

cccacaccaa gactaatctc agccaaacct gctgcttggt ggtgccagcc ccttgtccac 2640

cttctcttga ggccacagaa ctcccctgggg ctggggcctc tttctctggc ctcccctgtg 2700

cacctggggg gtcctggccc ctgtgatgct ccccccatccc cacccacttc tacatccatc 2760

cacaccccag ggtgagctgg agctccaggc tggccaggct gaacctcgca cacacgcaga 2820

gttctgctcc ctgaggggcg cccgggaggg gctccagcag gaggccgtgg gtgccattcg 2880

ggggaaagtg ggggaacgac acacacttca cctgcaaggg ccgacaacgc aggggacacc 2940

gtgccggctt cagacactcc cagcgcccac tcttacaggc ccaggactgg agctttctct 3000

ggccaagttt caggccaatg atccccgcat ggtgttgggg gtgctggtgt gtcttggtgc 3060

ctggacttga gtctcaccct acagatgaga ggtggctgag gcaccagggc taagcaatta 3120

aaccagttaa gtctcccagg aaaaaaaaaa aaaaaa 3156

<210> 126

<211> 715

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 126

```
Met Ser Gln Ser Gly Ala Val Ser Cys Cys Pro Gly Ala Thr Asn Gly
1               5                  10                  15

Ser Leu Gly Arg Ser Asp Gly Val Ala Lys Met Ser Pro Lys Asp Leu
            20                  25                  30

Phe Glu Gln Arg Lys Lys Tyr Ser Asn Ser Asn Val Ile Met His Glu
        35                  40                  45

Thr Ser Gln Tyr His Val Gln His Leu Ala Thr Phe Ile Met Asp Lys
    50                  55                  60

Ser Glu Ala Ile Thr Ser Val Asp Asp Ala Ile Arg Lys Leu Val Gln
65                  70                  75                  80

Leu Ser Ser Lys Glu Lys Ile Trp Thr Gln Glu Met Leu Leu Gln Val
                85                  90                  95

Asn Asp Gln Ser Leu Arg Leu Leu Asp Ile Glu Ser Gln Glu Glu Leu
            100                 105                 110

Glu Asp Phe Pro Leu Pro Thr Val Gln Arg Ser Gln Thr Val Leu Asn
        115                 120                 125

Gln Leu Arg Tyr Pro Ser Val Leu Leu Leu Val Cys Gln Asp Ser Glu
    130                 135                 140

Gln Ser Lys Pro Asp Val His Phe Phe His Cys Asp Glu Val Glu Ala
145                 150                 155                 160

Glu Leu Val His Glu Asp Ile Glu Ser Ala Leu Ala Asp Cys Arg Leu
                165                 170                 175
```

```
Gly Lys Lys Met Arg Pro Gln Thr Leu Lys Gly His Gln Glu Lys Ile
            180                 185                 190

Arg Gln Arg Gln Ser Ile Leu Pro Pro Pro Gln Gly Pro Ala Pro Ile
        195                 200                 205

Pro Phe Gln His Arg Gly Gly Asp Ser Pro Glu Ala Lys Asn Arg Val
    210                 215                 220

Gly Pro Gln Val Pro Leu Ser Glu Pro Gly Phe Arg Arg Arg Glu Ser
225                 230                 235                 240

Gln Glu Glu Pro Arg Ala Val Leu Ala Gln Lys Ile Glu Lys Glu Thr
                245                 250                 255

Gln Ile Leu Asn Cys Ala Leu Asp Asp Ile Glu Trp Phe Val Ala Arg
            260                 265                 270

Leu Gln Lys Ala Ala Glu Ala Phe Lys Gln Leu Asn Gln Arg Lys Lys
        275                 280                 285

Gly Lys Lys Lys Gly Lys Lys Ala Pro Ala Glu Gly Val Leu Thr Leu
    290                 295                 300

Arg Ala Arg Pro Pro Ser Glu Gly Glu Phe Ile Asp Cys Phe Gln Lys
305                 310                 315                 320

Ile Lys Leu Ala Ile Asn Leu Leu Ala Lys Leu Gln Lys His Ile Gln
                325                 330                 335

Asn Pro Ser Ala Ala Glu Leu Val His Phe Leu Phe Gly Pro Leu Asp
            340                 345                 350

Leu Ile Val Asn Thr Cys Ser Gly Pro Asp Ile Ala Arg Ser Val Ser
        355                 360                 365

Cys Pro Leu Leu Ser Arg Asp Ala Val Asp Phe Leu Arg Gly His Leu
    370                 375                 380

Val Pro Lys Glu Met Ser Leu Trp Glu Ser Leu Gly Glu Ser Trp Met
385                 390                 395                 400

Arg Pro Arg Ser Glu Trp Pro Arg Glu Pro Gln Val Pro Leu Tyr Val
                405                 410                 415

Pro Lys Phe His Ser Gly Trp Glu Pro Pro Val Asp Val Leu Gln Glu
```

420 425 430

Ala Pro Trp Glu Val Glu Gly Leu Ala Ser Ala Pro Ile Glu Glu Val
435 440 445

Ser Pro Val Ser Arg Gln Ser Ile Arg Asn Ser Gln Lys His Ser Pro
450 455 460

Thr Ser Glu Pro Thr Pro Pro Gly Asp Ala Leu Pro Pro Val Ser Ser
465 470 475 480

Pro His Thr His Arg Gly Tyr Gln Pro Thr Pro Ala Met Ala Lys Tyr
485 490 495

Val Lys Ile Leu Tyr Asp Phe Thr Ala Arg Asn Ala Asn Glu Leu Ser
500 505 510

Val Leu Lys Asp Glu Val Leu Glu Val Leu Glu Asp Gly Arg Gln Trp
515 520 525

Trp Lys Leu Arg Ser Arg Ser Gly Gln Ala Gly Tyr Val Pro Cys Asn
530 535 540

Ile Leu Gly Glu Ala Arg Pro Glu Asp Ala Gly Ala Pro Phe Glu Gln
545 550 555 560

Ala Gly Gln Lys Tyr Trp Gly Pro Ala Ser Pro Thr His Lys Leu Pro
565 570 575

Pro Ser Phe Pro Gly Asn Lys Asp Glu Leu Met Gln His Met Asp Glu
580 585 590

Val Asn Asp Glu Leu Ile Arg Lys Ile Ser Asn Ile Arg Ala Gln Pro
595 600 605

Gln Arg His Phe Arg Val Glu Arg Ser Gln Pro Val Ser Gln Pro Leu
610 615 620

Thr Tyr Glu Ser Gly Pro Asp Glu Val Arg Ala Trp Leu Glu Ala Lys
625 630 635 640

Ala Phe Ser Pro Arg Ile Val Glu Asn Leu Gly Ile Leu Thr Gly Pro
645 650 655

Gln Leu Phe Ser Leu Asn Lys Glu Glu Leu Lys Lys Val Cys Gly Glu
660 665 670

Glu Gly Val Arg Val Tyr Ser Gln Leu Thr Met Gln Lys Ala Phe Leu
675 680 685

Glu Lys Gln Gln Ser Gly Ser Glu Leu Glu Glu Leu Met Asn Lys Phe
690 695 700

His Ser Met Asn Gln Arg Arg Gly Glu Asp Ser
705 710 715

<210> 127

<211> 18

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 127

gagacctggc gccccggc 18

<210> 128

<211> 18

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 128

gtggccccgg tctgaggc 18

<210> 129
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 129

gagccagtcc ggggccgtg 19

<210> 130
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 130

cttggggctc atcttggc 18

<210> 131
<211> 21

<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 131
cgacggtgtg gccaagatga g 21

<210> 132
<211> 17
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 132
cgtggtactg cgaggtc 17

<210> 133
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 133
ctccaacgtc atcatgcac 19

<210> 134
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 134
gatggcgtcg tccacagac 19

<210> 135
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 135
cagtcgctgc ggctgctgg 19

<210> 136
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 136
ggaccgtctg gctgcgctg 19

<210> 137
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 137
gatgtccact tcttccactg c 21

<210> 138
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 138
ccgaatcttc tcctggtgtc 20

<210> 139
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 139
gaggccaaga atcgcgtggg c 21

<210> 140
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 140

gtccagggcg cagttgagg 19

<210> 141
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 141
cgactgcttc cagaaaatc 19

<210> 142
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 142

cgaagaggaa gtgcacgag 19

<210> 143
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 143

gatgtcgctg tgggagtcac 20

<210> 144
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 144
gaggggcacc tgtggctc 18

<210> 145
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 145
ggtggagggg ctggcgtc 18

<210> 146
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 146
ggctctgaag tggggctgtg 20

<210> 147
<211> 60

<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 147
gcttcccggg gaacaaagac gagctcatgc agcacatgga cgaggtcaac gacgagctca 60

<210> 148
<211> 48
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 148
gcagagctgg tgcacgagga catcgagagc gcgttggccg actgccgg 48

<210> 149
<211> 51
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 149

gccgtcggga gtcgcaggag gagccgcggg ccgtgctggc tcagaagata g 51

<210> 150
<211> 43
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 150

gctcgtgtgc caggactcgg agcagagcaa gccggatgtc cac 43

<210> 151
<211> 48
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 151

gtacagccag ctcaccatgc agaaggcctt cctggagaag cagcaaag 48 8

<210> 152
<211> 2767
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 152

ataaaccctg agatatgagg gttgggcgag acatccgagc ctgtttcgtt ccgtgttggg 60

accaggaata accctgactt ctgagctttc ataaccccag gatcctccag aaaatttgcg 120

gcgcgctgag ggaaaacctt gctgaagctg tacattggaa tgcgtttaca gtcattgtaa 180

tggaagcaaa atacatgaag gaaaaactgt tatttgtatc cctgcttatt gcacctgacg 240

actagttgca gatggttttg tttacctaag aaaacttgtg atataaatga aaaaaacacc 300

tgttttccta gagtcattgg ttacaaatat gcttcgtcta agagctattt gtccattctc 360

ctggagagtg tttcaatttc gacccatcag ttgtgaacca ctaattattc agatgaataa 420

gtgtacagat gaggagcaaa tgtttggttt tattgaaaga aacaaagcca tactttcaga 480

aaagcaagtg ggatgtgcat ttgatatgct ttggaagctt caaaagcaga agaccagcct 540

gttaaaaaat gctgagtatg tcagagacca tcctcaattt cttactcttc ataatttagc 600

tacaaataaa ttcaaattaa tgaatgacga taccctggtg aatgtgttat acgtcacaca 660

acagtttgct ggtgaggccc atgacccgct agttgaagca ctagttacag aagcatggag 720

aaggctagaa aggtttgata ttaaactgct ctcagaattt tcctcttgcc tagcagatca 780

gcatttgtat tttagtccat taatgggaaa aatagctgat attgttcata ggaacttgga 840

aaccacacag gacttaagtt ccttgtctgt cttgatggtc aacatatctt ctttaatatc 900

acgacatttt caacaacaac tggtgaacaa aacagaactt ctttttgaca ccatagattc 960

ttctgaggtc aacgttgcaa aaagcatagc aaagtttctt cgaaatgtta gatatcgtta 1020

tcaaccacta ttagaaagat gtaataacgt atttttaagt aatgtggacc accttgattt 1080

ggattccatc agtaaaatac ttagtgtata caaatttcta caatttaata gttttgaatt 1140

tattataatg gctaaaaaga agctaactga aatgattcct ctgtgtaatc atcctgctag 1200

ctttgtaaaa ttgtttgtag cattgggacc cattgcagga cctgaagaaa agaaacaact 1260

taaatcaact atgttattga tgtcagagga cctaactggc gagcaagccc tggcagtgtt 1320

gggagcaatg ggagatatgg aaagcagaaa ctcatgtctg attaaaagag ttacttcagt 1380

tctgcataaa catttggatg gctataaacc attagagttg ttgaagataa ctcaagaatt 1440

aacttttctg catttccaaa ggaaggagtt ttttgcgaaa cttagagaat tactgcttag 1500

ttatttgaaa aatagtttca taccaactga ggtgtctgtt ctggtccgtg ctatttccct 1560

gctcccttct cctcacttgg acgaagtggg gatatcccga attgaagccg ttttaccaca 1620

gtgtgaccta aataacctga gtagttttgc cacatctgtt ttaagatgga ttcagcatga 1680

tcacatgtat ttggataata tgactgcgaa acaactgaaa ctacttcaaa aattagatca 1740

ctatggtcgt cagagactac aacacagcaa cagtttggat ctgttacgga aggaacttaa 1800

atctctcaaa ggaaacacgt ttcctgagtc acttcttgaa gaaatgattg ctactttaca 1860

gcatttcatg gatgatatta attacataaa tgttggggag attgcatctt ttatttctag 1920

tactgattac ctcagtactt tgctactaga taggatagcc tcagtggctg ttcagcagat 1980

tgaaaagatc catcctttta caatccctgc tattattcgt ccattcagcg tattgaacta 2040

tgatccacct caaagggatg aatttttggg aacttgcgtg caacatctta attcttactt 2100

aggtatattg gatcctttta tattagtgtt tcttggtttc tctttggcca cacttgaata 2160

ttttccagaa gatctgctaa aggcaatttt taacatcaaa ttcttagcta gattggattc 2220

tcaacttgaa agtattggtg gcatggatgg aacacaacag cagattttta aaatgttagc 2280

agaggtacta ggaggaatca attgtgtaaa agcctcggtt cttacgcctt attaccacaa 2340

agtagatttt gagtgtatct tggataaaag aaaaaaacct cttccgtatg gaagccataa 2400

tatagcattg ggacaactac cagaaatgcc ctgggaatca aatatcgaaa tagttggatc 2460

aaggctgcca ccagggctg aaaggattgc tttggaattt ttggattcaa aagcactttg 2520

tagaaatatc cctcacatga aaggaaaatc tgctatgaaa aaacgacatt tggaaattct 2580

gggtatcgt gtaattcaga tttcccagtt tgaatggaac tctatggcac tgtcaacaaa 2640

ggatgctcgg atggactacc tgagagaatg tatatttgga gaagtcaagt catgtttgta 2700

gtttttattt aaaatgaatg ttatcgtgtg ttacatttgg acctatttta ataaagtggc 2760

ctgtatc 2767

<210> 153

<211> 804

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 153

Met Lys Lys Thr Pro Val Phe Leu Glu Ser Leu Val Thr Asn Met Leu
1 5 10 15

Arg Leu Arg Ala Ile Cys Pro Phe Ser Trp Arg Val Phe Gln Phe Arg
20 25 30

Pro Ile Ser Cys Glu Pro Leu Ile Ile Gln Met Asn Lys Cys Thr Asp
35 40 45

Glu Glu Gln Met Phe Gly Phe Ile Glu Arg Asn Lys Ala Ile Leu Ser
50 55 60

Glu Lys Gln Val Gly Cys Ala Phe Asp Met Leu Trp Lys Leu Gln Lys
65 70 75 80

Gln Lys Thr Ser Leu Leu Lys Asn Ala Glu Tyr Val Arg Asp His Pro
85 90 95

Gln Phe Leu Thr Leu His Asn Leu Ala Thr Asn Lys Phe Lys Leu Met
100 105 110

Asn Asp Asp Thr Leu Val Asn Val Leu Tyr Val Thr Gln Gln Phe Ala

```
        115                 120                 125

Gly Glu Ala His Asp Pro Leu Val Glu Ala Leu Val Thr Glu Ala Trp
    130                 135                 140

Arg Arg Leu Glu Arg Phe Asp Ile Lys Leu Leu Ser Glu Phe Ser Ser
145                 150                 155                 160

Cys Leu Ala Asp Gln His Leu Tyr Phe Ser Pro Leu Met Gly Lys Ile
                165                 170                 175

Ala Asp Ile Val His Arg Asn Leu Glu Thr Thr Gln Asp Leu Ser Ser
            180                 185                 190

Leu Ser Val Leu Met Val Asn Ile Ser Ser Leu Ile Ser Arg His Phe
        195                 200                 205

Gln Gln Gln Leu Val Asn Lys Thr Glu Leu Leu Phe Asp Thr Ile Asp
    210                 215                 220

Ser Ser Glu Val Asn Val Ala Lys Ser Ile Ala Lys Phe Leu Arg Asn
225                 230                 235                 240

Val Arg Tyr Arg Tyr Gln Pro Leu Leu Glu Arg Cys Asn Asn Val Phe
                245                 250                 255

Leu Ser Asn Val Asp His Leu Asp Leu Asp Ser Ile Ser Lys Ile Leu
            260                 265                 270

Ser Val Tyr Lys Phe Leu Gln Phe Asn Ser Phe Glu Phe Ile Ile Met
        275                 280                 285

Ala Lys Lys Lys Leu Thr Glu Met Ile Pro Leu Cys Asn His Pro Ala
    290                 295                 300

Ser Phe Val Lys Leu Phe Val Ala Leu Gly Pro Ile Ala Gly Pro Glu
305                 310                 315                 320

Glu Lys Lys Gln Leu Lys Ser Thr Met Leu Leu Met Ser Glu Asp Leu
                325                 330                 335

Thr Gly Glu Gln Ala Leu Ala Val Leu Gly Ala Met Gly Asp Met Glu
            340                 345                 350

Ser Arg Asn Ser Cys Leu Ile Lys Arg Val Thr Ser Val Leu His Lys
        355                 360                 365
```

```
His Leu Asp Gly Tyr Lys Pro Leu Glu Leu Leu Lys Ile Thr Gln Glu
    370                 375                 380

Leu Thr Phe Leu His Phe Gln Arg Lys Glu Phe Phe Ala Lys Leu Arg
385                 390                 395                 400

Glu Leu Leu Leu Ser Tyr Leu Lys Asn Ser Phe Ile Pro Thr Glu Val
                405                 410                 415

Ser Val Leu Val Arg Ala Ile Ser Leu Leu Pro Ser Pro His Leu Asp
            420                 425                 430

Glu Val Gly Ile Ser Arg Ile Glu Ala Val Leu Pro Gln Cys Asp Leu
        435                 440                 445

Asn Asn Leu Ser Ser Phe Ala Thr Ser Val Leu Arg Trp Ile Gln His
    450                 455                 460

Asp His Met Tyr Leu Asp Asn Met Thr Ala Lys Gln Leu Lys Leu Leu
465                 470                 475                 480

Gln Lys Leu Asp His Tyr Gly Arg Gln Arg Leu Gln His Ser Asn Ser
                485                 490                 495

Leu Asp Leu Leu Arg Lys Glu Leu Lys Ser Leu Lys Gly Asn Thr Phe
            500                 505                 510

Pro Glu Ser Leu Leu Glu Glu Met Ile Ala Thr Leu Gln His Phe Met
        515                 520                 525

Asp Asp Ile Asn Tyr Ile Asn Val Gly Glu Ile Ala Ser Phe Ile Ser
    530                 535                 540

Ser Thr Asp Tyr Leu Ser Thr Leu Leu Leu Asp Arg Ile Ala Ser Val
545                 550                 555                 560

Ala Val Gln Gln Ile Glu Lys Ile His Pro Phe Thr Ile Pro Ala Ile
                565                 570                 575

Ile Arg Pro Phe Ser Val Leu Asn Tyr Asp Pro Pro Gln Arg Asp Glu
            580                 585                 590

Phe Leu Gly Thr Cys Val Gln His Leu Asn Ser Tyr Leu Gly Ile Leu
        595                 600                 605

Asp Pro Phe Ile Leu Val Phe Leu Gly Phe Ser Leu Ala Thr Leu Glu
    610                 615                 620
```

Tyr Phe Pro Glu Asp Leu Leu Lys Ala Ile Phe Asn Ile Lys Phe Leu
625 630 635 640

Ala Arg Leu Asp Ser Gln Leu Glu Ser Ile Gly Gly Met Asp Gly Thr
645 650 655

Gln Gln Gln Ile Phe Lys Met Leu Ala Glu Val Leu Gly Gly Ile Asn
660 665 670

Cys Val Lys Ala Ser Val Leu Thr Pro Tyr Tyr His Lys Val Asp Phe
675 680 685

Glu Cys Ile Leu Asp Lys Arg Lys Lys Pro Leu Pro Tyr Gly Ser His
690 695 700

Asn Ile Ala Leu Gly Gln Leu Pro Glu Met Pro Trp Glu Ser Asn Ile
705 710 715 720

Glu Ile Val Gly Ser Arg Leu Pro Pro Gly Ala Glu Arg Ile Ala Leu
725 730 735

Glu Phe Leu Asp Ser Lys Ala Leu Cys Arg Asn Ile Pro His Met Lys
740 745 750

Gly Lys Ser Ala Met Lys Lys Arg His Leu Glu Ile Leu Gly Tyr Arg
755 760 765

Val Ile Gln Ile Ser Gln Phe Glu Trp Asn Ser Met Ala Leu Ser Thr
770 775 780

Lys Asp Ala Arg Met Asp Tyr Leu Arg Glu Cys Ile Phe Gly Glu Val
785 790 795 800

Lys Ser Cys Leu

<210> 154

<211> 20

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 154

tgaatgacga taccctggtg 20

<210> 155
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 155
agccttctcc atgcttctgt 20

<210> 156
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 156
ccatgacccg ctagttgaag 20

<210> 157
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 157
tgatctgcta ggcaagagga a 21

<210> 158
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 158
ttcctcttgc ctagcagatc a 21

<210> 159
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 159
tgttgaccat caagacagac a 21

<210> 160
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 160
tcctctgtgt aatcatcctg ct 22

<210> 161
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 161
ctcgccagtt aggtcctctg 20

<210> 162
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 162
ggagcaatgg gagatatgga 20

<210> 163
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 163
ttcctttgga aatgcagaaa a 21

<210> 164
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 164
tgcatttcca aaggaaggag 20

<210> 165
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 165
caagtgagga gaagggagca 20

<210> 166
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 166
aaatgttggg gagattgcat 20

<210> 167
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 167
tcaatacgct gaatggacga 20

<210> 168
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 168
gatccacctc aaagggatga 20

<210> 169
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 169
ggccaaagag aaaccaagaa 20

<210> 170
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 170
gtgtttcttg gtttctcttt gg 22

<210> 171
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 171
ctgttgtgtt ccatccatgc 20

<210> 172
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 172
gcattgggac aactaccaga a 21

<210> 173
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 173
gtatgggagc gcaaaagaag 20

<210> 174
<211> 23
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 174
tgtgttgctt catatttgta ccc 23

<210> 175
<211> 24
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 175
catagcagat tttcctttca tgtg 24

<210> 176
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 176
tgaccgcttc tgtcaacaat 20

<210> 177
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 177
tgaatccaaa aattccaaag c 21

<210> 178
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 178
gacccgctag ttgaagcact 20

<210> 179
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 179
acagaagcat ggagaaggct 20

<210> 180
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 180
gaacttggaa accacacagg a 21

<210> 181
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 181
ttgtagcatt gggacccatt 20

<210> 182
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 182
tgcataaaca tttggatggc 20

<210> 183
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 183
ttctggtccg tgctatttcc 20

<210> 184
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 184
gtggctgttc agcagattga 20

<210> 185
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 185
gaacttgcgt gcaacatctt 20

<210> 186
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 186
ccagaagatc tgctaaaggc a 21

<210> 187
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 187
tgccctggga atcaaatatc 20

<210> 188
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 188
ggattgcttt ggaatttttg g 21

<210> 189
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 189
atggatggaa cacaacagca 20

<210> 190
<211> 57
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 190
tgaatggaac tctatggcac tgtcaacaaa ggatgctcgg atggactacc tgagaga 57

<210> 191
<211> 3263
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 191

gagagagctg agagccagga ctcagtgctg agcttggtgt cccaccgcca caaggaggca 60

gggaagaaac ccactagtcc cagctcctgg ggtggcacag acattgcaac tggccctgcc 120

tgtgggtcct aggggccctt ggctaccagg aggctaagaa cactgctcat gaatgacagt 180

gagccctgaa agctctgggg gtgtcaccca gtcccacaag cctgcatccc ctgcagtgga 240

gatgggctca gctcctggac gtgccacaga cagaaagcat aacatacact cgccaggaag 300

agcctttgcc tgactcaggg cagctcagag tgtggggcag aaggtgacca gccagctcag 360

ggcaggagat gcagagcaca gccaattacc tgtggcacac agatgacctg ctggggcagg 420

gggccactgc cagtgtgtac aaggcccgca acaagaaatc cggagagctg gttgctgtga 480

aggtcttcaa cactaccagc tacctgcggc cccgcgaggt gcaggtgagg gagtttgagg 540

tcctgcggaa gctgaaccac cagaacatcg tcaagctctt tgcggtggag gagacgggcg 600

gaagccggca gaaggtactg gtgatggagt actgctccag tgggagcctg ctgagtgtgc 660

tggagagccc tgagaatgcc tttgggctgc ctgaggatga gttcctggtg gtgctgcgct 720

gtgtggtggc cggcatgaac cacctgcggg agaacggcat tgtgcatcgc gacatcaagc 780

cggggaacat catgcgcctc gtaggggagg aggggcagag catctacaag ctgacagact 840

tcggcgctgc ccgggagctg gatgatgatg agaagttcgt ctcggtctat gggactgagg 900

agtacctgca tcccgacatg tatgagcggg cggtgcttcg aaagccccag caaaaagcgt 960

tcggggtgac tgtggatctc tggagcattg gagtgacctt gtaccatgca gccactggca 1020

gcctgccctt catccccttt ggtgggccac ggcggaacaa ggagatcatg taccggatca 1080

ccacggagaa gccggctggg gccattgcag gtgcccagag gcgggagaac gggcccctgg 1140

agtggagcta caccctcccc atcacctgcc agctgtcact ggggctgcag agccagctgg 1200

tgcccatcct ggccaacatc ctggaggtgg agcaggccaa gtgctggggc ttcgaccagt 1260

tctttgcgga gaccagtgac atcctgcagc gagttgtcgt ccatgtcttc tccctgtccc 1320

aggcagtcct gcaccacatc tatatccatg cccacaacac gatagccatt ttccaggagg 1380

ccgtgcacaa gcagaccagt gtggcccccc gacaccagga gtacctcttt gagggtcacc 1440

tctgtgtcct cgagcccagc gtctcagcac agcacatcgc ccacacgacg gcaagcagcc 1500

ccctgaccct cttcagcaca gccatcccta aggggctggc cttcagggac cctgctctgg 1560

acgtccccaa gttcgtcccc aaagtggacc tgcaggcgga ttacaacact gccaagggcg 1620

tgttgggcgc cggctaccag gccctgcggc tggcacgggc cctgctggat gggcaggagc 1680

taatgtttcg ggggctgcac tgggtcatgg aggtgctcca ggccacatgc agacggactc 1740

tggaagtggc aaggacatcc ctcctctacc tcagcagcag cctgggaact gagaggttca 1800

gcagcgtggc tggaacgcct gagatccagg aactgaaggc ggctgcagaa ctgaggtcca 1860

ggctgcggac tctagcggag gtcctctcca gatgctccca aaatatcacg gagacccagg 1920

agagcctgag cagcctgaac cgggagctgg tgaagagccg ggatcaggta catgaggaca 1980

gaagcatcca gcagattcag tgctgtttgg acaagatgaa cttcatctac aaacagttca 2040

agaagtctag gatgaggcca gggcttggct acaacgagga gcagattcac aagctggata 2100

aggtgaattt cagtcattta gccaaaagac tcctgcaggt gttccaggag gagtgcgtgc 2160

agaagtatca agcgtcctta gtcacacacg gcaagaggat gagggtggtg cacgagacca 2220

ggaaccacct gcgcctggtt ggctgttctg tggctgcctg taacacagaa gcccaggggg 2280

tccaggagag tctcagcaag ctcctggaag agctatctca ccagctcctt caggaccgag 2340

caaagggggc tcaggcctcg ccgcctccca tagctcctta ccccagcccc acacgaaagg 2400

acctgcttct ccacatgcaa gagctctgcg aggggatgaa gctgctggca tctgacctcc 2460

tggacaacaa ccgcatcatc gaacggctaa atagagtccc agcacctcct gatgtctgag 2520

ctccatgggg cacatgaggc atcctgaagc attagaatga ttccaacact gctcttctgc 2580

accatgagac caacccaggg caagatccca tcccatcaca tcagcctacc tccctcctgg 2640

ctgctggcca ggatgtcgcc agcattacct tccactgcct ttctccctgg gaagcagcac 2700

agctgagact gggcaccagg ccacctctgt tgggacccac aggaaagagt gtggcagcaa 2760

ctgcctggct gacctttcta tcttctctag gctcaggtac tgctcctcca tgcccatggc 2820

tgggccgtgg ggagaagaag ctctcatacg ccttcccact ccctctggtt tataggactt 2880

cactccctag ccaacaggag aggaggcctc ctggggtttc cccagggcag taggtcaaac 2940

gacctcatca cagtcttcct tcctcttcaa gcgtttcatg ttgaacacag ctctctccgc 3000

tcccttgtga tttctgaggg tcaccactgc cagcctcagg caacatagag agcctcctgt 3060

tctttctatg cttggtctga ctgagcctaa agttgagaaa atgggtggcc aaggccagtg 3120

ccagtgtctt ggggcccctt tggctctccc tcactctctg aggctccagc tggtcctggg 3180

acatgcagcc aggactgtga gtctgggcag gtccaaggcc tgcaccttca agaagtggaa 3240

taaatgtggc ctttgcttct gtt 3263

<210> 192

<211> 716

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 192

Met Gln Ser Thr Ala Asn Tyr Leu Trp His Thr Asp Asp Leu Leu Gly
1 5 10 15

Gln Gly Ala Thr Ala Ser Val Tyr Lys Ala Arg Asn Lys Lys Ser Gly
20 25 30

Glu Leu Val Ala Val Lys Val Phe Asn Thr Thr Ser Tyr Leu Arg Pro
35 40 45

Arg Glu Val Gln Val Arg Glu Phe Glu Val Leu Arg Lys Leu Asn His
50 55 60

Gln Asn Ile Val Lys Leu Phe Ala Val Glu Glu Thr Gly Gly Ser Arg
65 70 75 80

Gln Lys Val Leu Val Met Glu Tyr Cys Ser Ser Gly Ser Leu Leu Ser
85 90 95

Val Leu Glu Ser Pro Glu Asn Ala Phe Gly Leu Pro Glu Asp Glu Phe
100 105 110

Leu Val Val Leu Arg Cys Val Val Ala Gly Met Asn His Leu Arg Glu
115 120 125

Asn Gly Ile Val His Arg Asp Ile Lys Pro Gly Asn Ile Met Arg Leu
130 135 140

Val Gly Glu Glu Gly Gln Ser Ile Tyr Lys Leu Thr Asp Phe Gly Ala
145 150 155 160

Ala Arg Glu Leu Asp Asp Asp Glu Lys Phe Val Ser Val Tyr Gly Thr
165 170 175

Glu Glu Tyr Leu His Pro Asp Met Tyr Glu Arg Ala Val Leu Arg Lys
180 185 190

Pro Gln Gln Lys Ala Phe Gly Val Thr Val Asp Leu Trp Ser Ile Gly
195 200 205

Val Thr Leu Tyr His Ala Ala Thr Gly Ser Leu Pro Phe Ile Pro Phe
210 215 220

Gly Gly Pro Arg Arg Asn Lys Glu Ile Met Tyr Arg Ile Thr Thr Glu
225 230 235 240

Lys Pro Ala Gly Ala Ile Ala Gly Ala Gln Arg Arg Glu Asn Gly Pro
245 250 255

Leu Glu Trp Ser Tyr Thr Leu Pro Ile Thr Cys Gln Leu Ser Leu Gly
260 265 270

Leu Gln Ser Gln Leu Val Pro Ile Leu Ala Asn Ile Leu Glu Val Glu
275 280 285

Gln Ala Lys Cys Trp Gly Phe Asp Gln Phe Phe Ala Glu Thr Ser Asp
290 295 300

Ile Leu Gln Arg Val Val Val His Val Phe Ser Leu Ser Gln Ala Val
305 310 315 320

Leu His His Ile Tyr Ile His Ala His Asn Thr Ile Ala Ile Phe Gln
325 330 335

Glu Ala Val His Lys Gln Thr Ser Val Ala Pro Arg His Gln Glu Tyr
340 345 350

Leu Phe Glu Gly His Leu Cys Val Leu Glu Pro Ser Val Ser Ala Gln
355 360 365

His Ile Ala His Thr Thr Ala Ser Ser Pro Leu Thr Leu Phe Ser Thr
370 375 380

Ala Ile Pro Lys Gly Leu Ala Phe Arg Asp Pro Ala Leu Asp Val Pro
385 390 395 400

Lys Phe Val Pro Lys Val Asp Leu Gln Ala Asp Tyr Asn Thr Ala Lys
405 410 415

Gly Val Leu Gly Ala Gly Tyr Gln Ala Leu Arg Leu Ala Arg Ala Leu
420 425 430

Leu Asp Gly Gln Glu Leu Met Phe Arg Gly Leu His Trp Val Met Glu
435 440 445

Val Leu Gln Ala Thr Cys Arg Arg Thr Leu Glu Val Ala Arg Thr Ser
450 455 460

```
Leu Leu Tyr Leu Ser Ser Ser Leu Gly Thr Glu Arg Phe Ser Ser Val
465                 470                 475                 480

Ala Gly Thr Pro Glu Ile Gln Glu Leu Lys Ala Ala Ala Glu Leu Arg
                485                 490                 495

Ser Arg Leu Arg Thr Leu Ala Glu Val Leu Ser Arg Cys Ser Gln Asn
            500                 505                 510

Ile Thr Glu Thr Gln Glu Ser Leu Ser Ser Leu Asn Arg Glu Leu Val
        515                 520                 525

Lys Ser Arg Asp Gln Val His Glu Asp Arg Ser Ile Gln Gln Ile Gln
    530                 535                 540

Cys Cys Leu Asp Lys Met Asn Phe Ile Tyr Lys Gln Phe Lys Lys Ser
545                 550                 555                 560

Arg Met Arg Pro Gly Leu Gly Tyr Asn Glu Glu Gln Ile His Lys Leu
                565                 570                 575

Asp Lys Val Asn Phe Ser His Leu Ala Lys Arg Leu Leu Gln Val Phe
            580                 585                 590

Gln Glu Glu Cys Val Gln Lys Tyr Gln Ala Ser Leu Val Thr His Gly
        595                 600                 605

Lys Arg Met Arg Val Val His Glu Thr Arg Asn His Leu Arg Leu Val
    610                 615                 620

Gly Cys Ser Val Ala Ala Cys Asn Thr Glu Ala Gln Gly Val Gln Glu
625                 630                 635                 640

Ser Leu Ser Lys Leu Leu Glu Glu Leu Ser His Gln Leu Leu Gln Asp
                645                 650                 655

Arg Ala Lys Gly Ala Gln Ala Ser Pro Pro Pro Ile Ala Pro Tyr Pro
            660                 665                 670

Ser Pro Thr Arg Lys Asp Leu Leu Leu His Met Gln Glu Leu Cys Glu
        675                 680                 685

Gly Met Lys Leu Leu Ala Ser Asp Leu Leu Asp Asn Asn Arg Ile Ile
    690                 695                 700

Glu Arg Leu Asn Arg Val Pro Ala Pro Pro Asp Val
705                 710                 715
```

<210> 193
<211> 23
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 193
gtgccacaga cagaaagcat aac 23

<210> 194
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 194
ggctgtgctc tgcatctc 18

<210> 195
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 195
ggggccactg ccagtgtg 18

<210> 196
<211> 23
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 196
gcaggtagct ggtagtgttg aag 23

<210> 197
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 197
gaggtcctgc ggaagctgaa c 21

<210> 198
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 198
cactcagcag gctcccactg 20

<210> 199
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 199
cctgaggatg agttcctggt g 21

<210> 200
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 200
gtcgcgatgc acaatgccgt tc 22

<210> 201
<211> 24
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 201
ggatgatgat gagaagttcg tctc 24

<210> 202
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 202
gaacgctttt tgctggggc 19

<210> 203
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 203
catccccttt ggtgggccac 20

<210> 204
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 204
ccgttctccc gcctctgg 18

<210> 205
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 205
cctggagtgg agctacacc 19

<210> 206
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 206
cacttggcct gctccacctc 20

<210> 207
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 207
gtcccaggca gtcctgcac 19

<210> 208
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 208
gacgctgggc tcgaggacac 20

<210> 209
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 209
gaccctcttc agcacagcca tc 22

<210> 210
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 210
gccgcagggc ctggtagc 18

<210> 211
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 211
gatccaggaa ctgaaggcgg c 21

<210> 212
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 212
cctgatcccg gctcttcac 19

<210> 213
<211> 60
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 213
ctcctgttct ttctatgctt ggtctgactg agcctaaagt tgagaaaatg ggtggccaag 60

<210> 214
<211> 35
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 214
catcacctgc cagctgtcac tggggctgca gagcc 35

<210> 215
<211> 35
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 215
ctatatccat gcccacaaca cgatagccat tttcc 35

<210> 216
<211> 40
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 216
ggacgtcccc aagttcgtcc ccaaagtgga cctgcaggcg 40

<210> 217
<211> 43
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 217

ggtccaggag agtctcagca agctcctgga agagctatct cac 43

<210> 218
<211> 1578
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 218

aaggtgagcg actgcaggca aacccggcga cagcgcagct cgcgtcgacc ctggctcctc 60
tgcctgcccc ctcaggcccc cgcctccttc aggatgacgc tggacgtggg gccggaggat 120
gagctgcccg actgggccgc cgccaaagag ttttaccaga agtacgaccc taaggacgtc 180
atcggcagag gagtgagctc tgtggtccgc cgttgtgttc atcgagctac tggccacgag 240
tttgcggtga agattatgga agtgacagct gagcggctga gtcctgagca gctggaggag 300
gtgcgggaag ccacacggcg agagacacac atccttcgcc aggtcgccgg ccaccccgac 360
atcatcaccc tcatcgattc ctacgagtct tctagcttca tgttcctggt gtttgacctg 420
atgcggaagg gagagctgtt tgactatctc acagagaagg tggccctctc tgaaaaggaa 480

accaggtcca tcatgcggtc tctgctggaa gcagtgagct ttctccatgc caacaacatt 540

gtgcatcgag atctgaagcc cgagaatatt ctcctagatg acaatatgca gatccgactt 600

tcagatttcg ggttctcctg ccacttggaa cctggcgaga agcttcgaga gttgtgtggg 660

accccagggt atctagcgcc agagatcctt aaatgctcca tggatgaaac ccacccaggc 720

tatggcaagg aggtcgacct ctgggcctgt ggggtgatct tgttcacact cctggctggc 780

tcgccaccct tctggcaccg gcggcagatc ctgatgttac gcatgatcat ggagggccag 840

taccagttca gttccccgga gtgggatgac cgttccagca ctgtcaaaga cctgatctcc 900

aggctgctgc aggtggatcc tgaggcacgc ctgacagctg agcaggccct acagcacccc 960

ttctttgagc gttgtgaagg cagccaaccc tggaacctca ccccccgcca gcggttccgg 1020

gtggcagtgt ggacagtgct ggctgctgga cgagtggccc taagcaccca tcgtgtacgg 1080

ccactgacca agaatgcact gttgagggac ccttatgcgc tgcggtcagt gcggcacctc 1140

atcgacaact gtgccttccg gctctacggg cactgggtaa agaaagggga gcagcagaac 1200

cgggcggctc tctttcagca ccggcccccc gggccttttc ccatcatggg ccctgaagag 1260

gagggagact ctgctgctat aactgaggat gaggccgtgc ttgtgctggg ctaggacctc 1320

aaccccaggg attcccagga agcagaactc tccagaagaa gggttttgat cattccagct 1380

cctctgggct ctggcctctg gcctcaggcc cactaatgat cctgctaccc tcttgaagac 1440

cagcccggta cctctctccc cactggccag gactctgaga tcagagctgg ggtggaaggg 1500

agccattctg aacgccacgc ctggccccggt cagtgctgca tgcactgcat atgaaataaa 1560

atctgctaca cgccaggg 1578

<210> 219

<211> 406

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 219

```
Met Thr Leu Asp Val Gly Pro Glu Asp Glu Leu Pro Asp Trp Ala Ala
1               5                  10                  15

Ala Lys Glu Phe Tyr Gln Lys Tyr Asp Pro Lys Asp Val Ile Gly Arg
            20                  25                  30

Gly Val Ser Ser Val Val Arg Arg Cys Val His Arg Ala Thr Gly His
        35                  40                  45

Glu Phe Ala Val Lys Ile Met Glu Val Thr Ala Glu Arg Leu Ser Pro
    50                  55                  60
```

```
Glu Gln Leu Glu Glu Val Arg Glu Ala Thr Arg Arg Glu Thr His Ile
65                  70                  75                  80

Leu Arg Gln Val Ala Gly His Pro His Ile Ile Thr Leu Ile Asp Ser
                85                  90                  95

Tyr Glu Ser Ser Ser Phe Met Phe Leu Val Phe Asp Leu Met Arg Lys
            100                 105                 110

Gly Glu Leu Phe Asp Tyr Leu Thr Glu Lys Val Ala Leu Ser Glu Lys
        115                 120                 125

Glu Thr Arg Ser Ile Met Arg Ser Leu Leu Glu Ala Val Ser Phe Leu
    130                 135                 140

His Ala Asn Asn Ile Val His Arg Asp Leu Lys Pro Glu Asn Ile Leu
145                 150                 155                 160

Leu Asp Asp Asn Met Gln Ile Arg Leu Ser Asp Phe Gly Phe Ser Cys
                165                 170                 175

His Leu Glu Pro Gly Glu Lys Leu Arg Glu Leu Cys Gly Thr Pro Gly
            180                 185                 190

Tyr Leu Ala Pro Glu Ile Leu Lys Cys Ser Met Asp Glu Thr His Pro
        195                 200                 205

Gly Tyr Gly Lys Glu Val Asp Leu Trp Ala Cys Gly Val Ile Leu Phe
    210                 215                 220

Thr Leu Leu Ala Gly Ser Pro Pro Phe Trp His Arg Arg Gln Ile Leu
225                 230                 235                 240

Met Leu Arg Met Ile Met Glu Gly Gln Tyr Gln Phe Ser Ser Pro Glu
                245                 250                 255

Trp Asp Asp Arg Ser Ser Thr Val Lys Asp Leu Ile Ser Arg Leu Leu
            260                 265                 270

Gln Val Asp Pro Glu Ala Arg Leu Thr Ala Glu Gln Ala Leu Gln His
        275                 280                 285

Pro Phe Phe Glu Arg Cys Glu Gly Ser Gln Pro Trp Asn Leu Thr Pro
    290                 295                 300

Arg Gln Arg Phe Arg Val Ala Val Trp Thr Val Leu Ala Ala Gly Arg
305                 310                 315                 320
```

Val Ala Leu Ser Thr His Arg Val Arg Pro Leu Thr Lys Asn Ala Leu
325 330 335

Leu Arg Asp Pro Tyr Ala Leu Arg Ser Val Arg His Leu Ile Asp Asn
340 345 350

Cys Ala Phe Arg Leu Tyr Gly His Trp Val Lys Lys Gly Glu Gln Gln
355 360 365

Asn Arg Ala Ala Leu Phe Gln His Arg Pro Pro Gly Pro Phe Pro Ile
370 375 380

Met Gly Pro Glu Glu Glu Gly Asp Ser Ala Ala Ile Thr Glu Asp Glu
385 390 395 400

Ala Val Leu Val Leu Gly
405

<210> 220

<211> 20

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 220

ccgccaaaga gttttaccag 20

<210> 221

<211> 20

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 221
tccataatct tcaccgcaaa 20

<210> 222
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 222
ggcgagagac acacatcctt 20

<210> 223
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 223
caaacaccag gaacatgaag c 21

<210> 224
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 224
gcttcatgtt cctggtgttt g 21

<210> 225
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 225
ttttcagaga gggccacctt 20

<210> 226
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 226
ggaagggaga gctgtttgac t 21

<210> 227
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 227
tgttgttggc atggagaaag 20

<210> 228
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 228
tcagatttcg ggttctcctg 20

<210> 229
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 229
atagcctggg tgggtttcat 20

<210> 230
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 230
atgaaaccca cccaggctat 20

<210> 231
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 231
tgcgtaacat caggatctgc 20

<210> 232
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 232
cgttccagca ctgtcaaaga 20

<210> 233
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 233
ccttcacaac gctcaaagaa 20

<210> 234
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 234
acccctttctt tgagcgttgt 20

<210> 235
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 235
cgtacacgat gggtgcttag 20

<210> 236
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 236
ccgttgtgtt catcgagcta 20

<210> 237

<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 237
catcaccctc atcgattcct 20

<210> 238
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 238
ggaagggaga gctgtttgac t 21

<210> 239
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 239
aggaaaccag gtccatcatg 20

<210> 240
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 240
cagggtatct agcgccagag 20

<210> 241
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 241
cctgtggggt gatcttgttc 20

<210> 242
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 242
acagctgagc aggccctac 19

<210> 243
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 243
gttgtggcag tgtggacagt 20

<210> 244
<211> 60
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 244
ctcaacccca gggattccca ggaagcagaa ctctccagaa gaagggtttt gatcattcca 60

<210> 245
<211> 2578
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 245

gagcctcgaa gtccgccggc caatcgaagg cgggccccag cggcgcgtgc gcgccgcggc 60

cagcgcgcgc gggcgggggg gcaggcgcgc cccggacccа ggatttataa aggcgaggcc 120

gggaccggcg cgcgctctcg tcgcccccgc tgtcccggcg gcgccaaccg aagcgccccg 180

cctgatccgt gtccgacatg ctgcgccgcg ctctgctgtg cctggccgtg gccgccctgg 240

tgcgcgccga cgccccgag gaggaggacc acgtcctggt gctgcggaaa agcaacttcg 300

cggaggcgct ggcggcccac aagtacctgc tggtggagtt ctatgcccct tggtgtggcc 360

actgcaaggc tctggccccт gagtatgcca aagccgctgg gaagctgaag gcagaaggtt 420

ccgagatcag gttggccaag gtggacgcca cggaggagtc tgacctggcc cagcagtacg 480

gcgtgcgcgg ctatcccacc atcaagttct tcaggaatgg agacacggct tccccaagg 540

aatatacagc tggcagagag gctgatgaca tcgtgaactg gctgaagaag cgcacgggcc 600

cggctgccac caccctgcct gacggcgcag ctgcagagtc cttggtggag tccagcgagg 660

tggctgtcat cggcttcttc aaggacgtgg agtcggactc tgccaagcag tttttgcagg 720

cagcagaggc catcgatgac ataccatttg ggatcacttc caacagtgac gtgttctcca 780

aataccagct cgacaaagat ggggttgtcc tctttaagaa gtttgatgaa ggccggaaca 840

actttgaagg ggaggtcacc aaggagaacc tgctggactt tatcaaacac aaccagctgc 900

cccttgtcat cgagttcacc gagcagacag ccccgaagat ttttggaggt gaaatcaaga 960

ctcacatcct gctgttcttg cccaagagtg tgtctgacta tgacggcaaa ctgagcaact 1020

tcaaaacagc agccgagagc ttcaagggca agatcctgtt catcttcatc gacagcgacc 1080

acaccgacaa ccagcgcatc ctcgagttct ttggcctgaa gaaggaagag tgcccggccg 1140

tgcgcctcat caccctggag gaggagatga ccaagtacaa gcccgaatcg gaggagctga 1200

cggcagagag gatcacagag ttctgccacc gcttcctgga gggcaaaatc aagccccacc 1260

tgatgagcca ggagctgccg gaggactggg acaagcagcc tgtcaaggtg cttgttggga 1320

agaactttga agacgtggct tttgatgaga aaaaaaacgt ctttgtggag ttctatgccc 1380

catggtgtgg tcactgcaaa cagttggctc ccatttggga taaactggga gagacgtaca 1440

aggaccatga gaacatcgtc atcgccaaga tggactcgac tgccaacgag gtggaggccg 1500

tcaaagtgca cagcttcccc acactcaagt tctttcctgc cagtgccgac aggacggtca 1560

ttgattacaa cggggaacgc acgctggatg gttttaagaa attcctggag agcggtggcc 1620

aggatggggc aggggatgat gacgatctcg aggacctgga agaagcagag gagccagaca 1680

tggaggaaga cgatgatcag aaagctgtga aagatgaact gtaatacgca aagccagacc 1740

cgggcgctgc cgagaccccc cgggggctgc acacccagca gcagcgcacg cctccgaagc 1800

ctgcggcctc gcttgaagga gggcgtcgcc ggaaacccag ggaacctctc tgaagtgaca 1860

cctcaccccc acacaccgtc cgttcacccc cgtctctttcc ttctgctttt cggtttttgg 1920

aaagggatcc atctccaggc agcccaccct ggtggggctt gtttcctgaa accatgatgt 1980

acttttttcat acatgagtct gtccagagtg cttgctaccg tgttcggagt ctcgctgcct 2040

ccctcccgcg ggaggtttct cctctttttg aaaattccgt ctgtgggatt tttagacatt 2100

tttcgacatc agggtatttg ttccaccttg gccaggcctc ctcggagaag cttgtccccc 2160

gtgtgggagg gacggagccg gactggacat ggtcactcag taccgcctgc agtgtcgcca 2220

tgactgatca tggctcttgc atttttgggt aaatggagac ttccggatcc tgtcagggtg 2280

tcccccatgc ctggaagagg agctggtggc tgccagccct ggggccccggc acaggcctgg 2340

gccttccccc tccctcaagc cagggctcct cctcctgtcg tgggctcatt gtgaccactg 2400

gcctctctac agcacggcct gtggcctgtt caaggcagaa ccacgaccct tgactcccgg 2460

gtggggaggt ggccaaggat gctggagctg aatcagacgc tgacagttct tcaggcattt 2520

ctatttcaca atcgaattga acacattggc caaataaagt tgaaatttta ccacctgt 2578

<210> 246

<211> 508

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 246

```
Met Leu Arg Arg Ala Leu Leu Cys Leu Ala Val Ala Ala Leu Val Arg
1               5                  10                  15

Ala Asp Ala Pro Glu Glu Glu Asp His Val Leu Val Leu Arg Lys Ser
            20                  25                  30

Asn Phe Ala Glu Ala Leu Ala Ala His Lys Tyr Leu Leu Val Glu Phe
        35                  40                  45

Tyr Ala Pro Trp Cys Gly His Cys Lys Ala Leu Ala Pro Glu Tyr Ala
    50                  55                  60

Lys Ala Ala Gly Lys Leu Lys Ala Glu Gly Ser Glu Ile Arg Leu Ala
65                  70                  75                  80
```

```
Lys Val Asp Ala Thr Glu Glu Ser Asp Leu Ala Gln Gln Tyr Gly Val
                85                  90                  95

Arg Gly Tyr Pro Thr Ile Lys Phe Phe Arg Asn Gly Asp Thr Ala Ser
            100                 105                 110

Pro Lys Glu Tyr Thr Ala Gly Arg Glu Ala Asp Asp Ile Val Asn Trp
        115                 120                 125

Leu Lys Lys Arg Thr Gly Pro Ala Ala Thr Thr Leu Pro Asp Gly Ala
    130                 135                 140

Ala Ala Glu Ser Leu Val Glu Ser Ser Glu Val Ala Val Ile Gly Phe
145                 150                 155                 160

Phe Lys Asp Val Glu Ser Asp Ser Ala Lys Gln Phe Leu Gln Ala Ala
                165                 170                 175

Glu Ala Ile Asp Asp Ile Pro Phe Gly Ile Thr Ser Asn Ser Asp Val
            180                 185                 190

Phe Ser Lys Tyr Gln Leu Asp Lys Asp Gly Val Val Leu Phe Lys Lys
        195                 200                 205

Phe Asp Glu Gly Arg Asn Asn Phe Glu Gly Glu Val Thr Lys Glu Asn
    210                 215                 220

Leu Leu Asp Phe Ile Lys His Asn Gln Leu Pro Leu Val Ile Glu Phe
225                 230                 235                 240

Thr Glu Gln Thr Ala Pro Lys Ile Phe Gly Gly Glu Ile Lys Thr His
                245                 250                 255

Ile Leu Leu Phe Leu Pro Lys Ser Val Ser Asp Tyr Asp Gly Lys Leu
            260                 265                 270

Ser Asn Phe Lys Thr Ala Ala Glu Ser Phe Lys Gly Lys Ile Leu Phe
        275                 280                 285

Ile Phe Ile Asp Ser Asp His Thr Asp Asn Gln Arg Ile Leu Glu Phe
    290                 295                 300

Phe Gly Leu Lys Lys Glu Glu Cys Pro Ala Val Arg Leu Ile Thr Leu
305                 310                 315                 320

Glu Glu Glu Met Thr Lys Tyr Lys Pro Glu Ser Glu Glu Leu Thr Ala
                325                 330                 335
```

Glu Arg Ile Thr Glu Phe Cys His Arg Phe Leu Glu Gly Lys Ile Lys
340 345 350

Pro His Leu Met Ser Gln Glu Leu Pro Glu Asp Trp Asp Lys Gln Pro
355 360 365

Val Lys Val Leu Val Gly Lys Asn Phe Glu Asp Val Ala Phe Asp Glu
370 375 380

Lys Lys Asn Val Phe Val Glu Phe Tyr Ala Pro Trp Cys Gly His Cys
385 390 395 400

Lys Gln Leu Ala Pro Ile Trp Asp Lys Leu Gly Glu Thr Tyr Lys Asp
405 410 415

His Glu Asn Ile Val Ile Ala Lys Met Asp Ser Thr Ala Asn Glu Val
420 425 430

Glu Ala Val Lys Val His Ser Phe Pro Thr Leu Lys Phe Phe Pro Ala
435 440 445

Ser Ala Asp Arg Thr Val Ile Asp Tyr Asn Gly Glu Arg Thr Leu Asp
450 455 460

Gly Phe Lys Lys Phe Leu Glu Ser Gly Gly Gln Asp Gly Ala Gly Asp
465 470 475 480

Asp Asp Asp Leu Glu Asp Leu Glu Glu Ala Glu Glu Pro Asp Met Glu
485 490 495

Glu Asp Asp Asp Gln Lys Ala Val Lys Asp Glu Leu
500 505

<210> 247

<211> 19

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 247
gctgcggaaa agcaacttc 19

<210> 248
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 248
ctgatctcgg aaccttctgc 20

<210> 249
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 249
ggctatccca ccatcaagtt 20

<210> 250
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 250
tcttcagcca gttcacgatg 20

<210> 251
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 251
gcagagtcct tggtggagtc 20

<210> 252
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 252

tggaagtgat cccaaatggt 20

<210> 253
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 253
accatttggg atcacttcca 20

<210> 254
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 254
ggtgacctcc ccttcaaagt 20

<210> 255
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 255
ccccttgtca tcgagttcac 20

<210> 256
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 256
tgctcagttt gccgtcatag 20

<210> 257
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 257
tcacatcctg ctgttcttgc 20

<210> 258
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 258
gtcgctgtcg atgaagatga 20

<210> 259
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 259
gacggcagag aggatcacag 20

<210> 260
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 260
ttcttcccaa caagcacctt 20

<210> 261
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 261
agcctgtcaa ggtgcttgtt 20

<210> 262
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 262
caaatgggag ccaactgttt 20

<210> 263
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 263
acagcttccc cacactcaag 20

<210> 264
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 264
caccgctctc caggaattt 19

<210> 265
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 265
gcacgctgga tggttttaag 20

<210> 266
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 266
tcatcgtctt cctccatgtc t 21

<210> 267
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P4HB"

<400> 267
cacaagtacc tgctggtgga 20

<210> 268
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P4HB"

<400> 268
ggcttccccc aaggaatata 20

<210> 269
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P4HB"

<400> 269
gcttcttcaa ggacgtggag 20

<210> 270
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P4HB"

<400> 270
ctcgacaaag atggggttgt 20

<210> 271
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P4HB"

<400> 271
tcacatcctg ctgttcttgc 20

<210> 272
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P4HB"

<400> 272
ctatgacggc aaactgagca 20

<210> 273
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P4HB"

<400> 273
aaaatcaagc cccacctgat 20

<210> 274
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P4HB"

<400> 274
tgaagacgtg gcttttgatg 20

<210> 275
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P4HB"

<400> 275
ggtcattgat tacaacgggg 20

<210> 276
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P4HB"

<400> 276
atgacgatct cgaggacctg 20

<210> 277
<211> 60
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P4HB"

<400> 277
ggcatttcta tttcacaatc gaattgaaca cattggccaa ataaagttga aattttcccc 60

<210> 278
<211> 2026
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 278

aagtgctggg atgacaggtg tgagccaccg ccccccggccc ctcgcccgcc ttttgaagga 60

gcctttcgtc ctcaagggcg aggccactcc ccccccgcga gttccatgcc ccctagaggg 120

tcatcgttcc cgacggggag gtggcgccct ccccccgggcc ccgggccccg accgcccgtg 180

ctgcctcctt ccgggccctc ctccgcgatg acggcgccgc cagcaggcca ggcggactgg 240

gcggggctcc gagcggggac tgggacccag accgactagg ggactgggag cgggcggcgc 300

ggccatggcg ggctgctgcg ccgcgctggc ggccttcctg ttcgagtacg acacgccgcg 360

catcgtgctc atccgcagcc gcaaagtggg gctcatgaac cgcgccgtgc aactgctcat 420

cctggcctac gtcatcgggt gggtgtttgt gtgggaaaag ggctaccagg aaactgactc 480

cgtggtcagc tccgttacga ccaaggtcaa gggcgtggct gtgaccaaca cttctaaact 540

tggattccgg atctgggatg tggcggatta tgtgatacca gctcaggagg aaaactccct 600

cttcgtcatg accaacgtga tcctcaccat gaaccagaca cagggcctgt gccccgagat 660

tccagatgcg accactgtgt gtaaatcaga tgccagctgt actgccggct ctgccggcac 720

ccacagcaac ggagtctcaa caggcaggtg cgtagctttc aacgggtctg tcaagacgtg 780

tgaggtggcg gcctggtgcc cggtggagga tgacacacac gtgccacaac ctgcttttt 840

aaaggctgca gaaaacttca ctcttttggt taagaacaac atctggtatc ccaaatttaa 900

tttcagcaag aggaatatcc ttcccaacat caccactact tacctcaagt cgtgcattta 960

tgatgctaaa acagatccct tctgccccat attccgtctt ggcaaaatag tggagaacgc 1020

aggacacagt ttccaggaca tggccgtgga gggaggcatc atgggcatcc aggtcaactg 1080

ggactgcaac ctggacagag ccgcctccct ctgcttgccc aggtactcct tccgccgcct 1140

cgatacacgg gacgttgagc acaacgtatc tcctggctac aatttcaggt ttgccaagta 1200

ctacagagac ctggctggca acgagcagcg cacgctcatc aaggcctatg gcatccgctt 1260

cgacatcatt gtgtttgggg aggcagggaa atttgacatc atccccacta tgatcaacat 1320

cggctctggc ctggcactgc taggcatggc gaccgtgctg tgtgacatca tagtcctcta 1380

ctgcatgaag aaaagactct actatcggga gaagaaatat aaatatgtgg aagattacga 1440

gcagggtctt gctagtgagc tggaccagtg aggcctaccc cacacctggg ctctccacag 1500

ccccatcaaa gaacagagag gaggaggagg gagaaatggc caccacatca ccccagagaa 1560

atttctggaa tctgattgag tctccactcc acaagcactc agggttcccc agcagctcct 1620

gtgtgttgtg tgcaggatct gtttgcccac tcggcccagg aggtcagcag tctgttcttg 1680

gctgggtcaa ctctgctttt cccgcaacct ggggttgtcg ggggagcgct ggcccgacgc 1740

agtggcactg ctgtggcttt cagggctgga gctggctttg ctcagaagcc tcctgtctcc 1800

agctctctcc aggacaggcc cagtcctctg aggcacggcg gctctgttca agcactttat 1860

gcggcagggg aggccgcctg gctgcagtca ctagacttgt agcaggcctg ggctgcaggc 1920

ttcccccccga ccattccctg cagccatgcg gcagagctgg catttctcct cagagaagcg 1980

ctgtgctaag gtgatcgagg accagacatt aaagcgtgat tttctt 2026

<210> 279

<211> 388

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 279

```
Met Ala Gly Cys Cys Ala Ala Leu Ala Ala Phe Leu Phe Glu Tyr Asp
1               5                  10                  15

Thr Pro Arg Ile Val Leu Ile Arg Ser Arg Lys Val Gly Leu Met Asn
            20                  25                  30

Arg Ala Val Gln Leu Leu Ile Leu Ala Tyr Val Ile Gly Trp Val Phe
        35                  40                  45

Val Trp Glu Lys Gly Tyr Gln Glu Thr Asp Ser Val Val Ser Ser Val
    50                  55                  60

Thr Thr Lys Val Lys Gly Val Ala Val Thr Asn Thr Ser Lys Leu Gly
65                  70                  75                  80

Phe Arg Ile Trp Asp Val Ala Asp Tyr Val Ile Pro Ala Gln Glu Glu
                85                  90                  95

Asn Ser Leu Phe Val Met Thr Asn Val Ile Leu Thr Met Asn Gln Thr
            100                 105                 110

Gln Gly Leu Cys Pro Glu Ile Pro Asp Ala Thr Thr Val Cys Lys Ser
        115                 120                 125

Asp Ala Ser Cys Thr Ala Gly Ser Ala Gly Thr His Ser Asn Gly Val
    130                 135                 140

Ser Thr Gly Arg Cys Val Ala Phe Asn Gly Ser Val Lys Thr Cys Glu
145                 150                 155                 160

Val Ala Ala Trp Cys Pro Val Glu Asp Asp Thr His Val Pro Gln Pro
                165                 170                 175

Ala Phe Leu Lys Ala Ala Glu Asn Phe Thr Leu Leu Val Lys Asn Asn
            180                 185                 190

Ile Trp Tyr Pro Lys Phe Asn Phe Ser Lys Arg Asn Ile Leu Pro Asn
        195                 200                 205

Ile Thr Thr Thr Tyr Leu Lys Ser Cys Ile Tyr Asp Ala Lys Thr Asp
    210                 215                 220

Pro Phe Cys Pro Ile Phe Arg Leu Gly Lys Ile Val Glu Asn Ala Gly
225                 230                 235                 240
```

His Ser Phe Gln Asp Met Ala Val Glu Gly Gly Ile Met Gly Ile Gln
245 250 255

Val Asn Trp Asp Cys Asn Leu Asp Arg Ala Ala Ser Leu Cys Leu Pro
260 265 270

Arg Tyr Ser Phe Arg Arg Leu Asp Thr Arg Asp Val Glu His Asn Val
275 280 285

Ser Pro Gly Tyr Asn Phe Arg Phe Ala Lys Tyr Tyr Arg Asp Leu Ala
290 295 300

Gly Asn Glu Gln Arg Thr Leu Ile Lys Ala Tyr Gly Ile Arg Phe Asp
305 310 315 320

Ile Ile Val Phe Gly Lys Ala Gly Lys Phe Asp Ile Ile Pro Thr Met
325 330 335

Ile Asn Ile Gly Ser Gly Leu Ala Leu Leu Gly Met Ala Thr Val Leu
340 345 350

Cys Asp Ile Ile Val Leu Tyr Cys Met Lys Lys Arg Leu Tyr Tyr Arg
355 360 365

Glu Lys Lys Tyr Lys Tyr Val Glu Asp Tyr Glu Gln Gly Leu Ala Ser
370 375 380

Glu Leu Asp Gln
385

<210> 280

<211> 361

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 280

```
Met Ala Gly Cys Cys Ala Ala Leu Ala Ala Phe Leu Phe Glu Tyr Asp
1               5                  10                  15

Thr Pro Arg Ile Val Leu Ile Arg Ser Arg Lys Val Gly Leu Met Asn
            20                  25                  30

Arg Ala Val Gln Leu Leu Ile Leu Ala Tyr Val Ile Gly Trp Val Phe
        35                  40                  45

Val Trp Glu Lys Gly Tyr Gln Glu Thr Asp Ser Val Val Ser Ser Val
    50                  55                  60
```

```
Thr Thr Lys Val Lys Gly Val Ala Val Thr Asn Thr Ser Lys Leu Gly
65                  70                  75                  80

Phe Arg Ile Trp Asp Val Ala Asp Tyr Val Ile Pro Ala Gln Glu Glu
                85                  90                  95

Asn Ser Leu Phe Val Met Thr Asn Val Ile Leu Thr Met Asn Gln Thr
            100                 105                 110

Gln Gly Leu Cys Pro Glu Ile Pro Asp Ala Thr Thr Val Cys Lys Ser
        115                 120                 125

Asp Ala Ser Cys Thr Ala Gly Ser Ala Gly Thr His Ser Asn Val Val
    130                 135                 140

Cys Thr Leu Ile Pro Ala Phe Leu Lys Ala Ala Glu Asn Phe Thr Leu
145                 150                 155                 160

Leu Val Lys Asn Asn Ile Trp Tyr Pro Lys Phe Asn Phe Ser Lys Arg
                165                 170                 175

Asn Ile Leu Pro Asn Ile Thr Thr Thr Tyr Leu Lys Ser Cys Ile Tyr
            180                 185                 190

Asp Ala Lys Thr Asp Pro Phe Cys Pro Ile Phe Arg Leu Gly Lys Ile
        195                 200                 205

Val Glu Asn Ala Gly His Ser Phe Gln Asp Met Ala Val Glu Gly Gly
    210                 215                 220

Ile Met Gly Ile Gln Val Asn Trp Asp Cys Asn Leu Asp Arg Ala Ala
225                 230                 235                 240

Ser Leu Cys Leu Pro Arg Tyr Ser Phe Arg Arg Leu Asp Thr Arg Asp
                245                 250                 255

Val Glu His Asn Val Ser Pro Gly Tyr Asn Phe Arg Phe Ala Lys Tyr
            260                 265                 270

Tyr Arg Asp Leu Ala Gly Asn Glu Gln Arg Thr Leu Ile Lys Ala Tyr
        275                 280                 285

Gly Ile Arg Phe Asp Ile Ile Val Phe Gly Lys Ala Gly Lys Phe Asp
    290                 295                 300

Ile Ile Pro Thr Met Ile Asn Ile Gly Ser Gly Leu Ala Leu Leu Gly
```

305 310 315 320

Met Ala Thr Val Leu Cys Asp Ile Ile Val Leu Tyr Cys Met Lys Lys
325 330 335

Arg Leu Tyr Tyr Arg Glu Lys Lys Tyr Lys Tyr Val Glu Asp Tyr Glu
340 345 350

Gln Gly Leu Ala Ser Glu Leu Asp Gln
355 360

<210> 281

<211> 20

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 281

aactgctcat cctggcctac 20

<210> 282

<211> 20

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 282
gtcgtaacgg agctgaccac 20

<210> 283
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 283
ggatgtggcg gattatgtg 19

<210> 284
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 284
cctgtgtctg gttcatggtg 20

<210> 285
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 285
agattccaga tgcgaccact 20

<210> 286
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 286
cagacccgtt gaaagctacg 20

<210> 287
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 287
tctgtcaaga cgtgtgaggt g 21

<210> 288
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 288
ccaaaagagt gaagttttct gc 22

<210> 289
<211> 23
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 289
ttttggttaa gaacaacatc tgg 23

<210> 290
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 290
atatggggca gaagggatct 20

<210> 291
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 291
cgcttcgaca tcattgtgtt 20

<210> 292
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 292
tagcagtgcc aggccagag 19

<210> 293
<211> 24
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 293
gaaaagactc tactatcggg agaa 24

<210> 294
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 294
ctgttctttg atggggctgt 20

<210> 295
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 295
ttgtgtggga aaagggctac 20

<210> 296
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 296
ttcgtcatga ccaacgtgat 20

<210> 297
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 297
tcagatgcca gctgtactgc 20

<210> 298
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 298

gtggaggatg acacacacgt 20

<210> 299
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 299
tccttcccaa catcaccact 20

<210> 300
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 300
gaaggcaggg aaatttgaca 20

<210> 301
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 301
gggtcttgct agtgagctgg 20

<210> 302
<211> 60
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 302
ctcctcagag aagcgctgtg ctaaggtgat cgaggaccag acattaaagc gtgattttct 60

<210> 303
<211> 14
<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Péptido sintético representando o terminal C da sequência de acordo com um NP_002551.2"

<400> 303

Tyr Arg Glu Lys Lys Tyr Lys Tyr Val Glu Asp Tyr Glu Gln
1 5 10

<210> 304

<211> 3502

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 304

gcaggcttct tcggtgcccg agagggagcg ggtgcccaag ggggtggtcc ctgtggcagg 60

tcccggggtg ggggcgcggc gctccgggaa gagccttccg caggtccccg ccccgtcacg 120

tgggcgccgg cccccggccgc tgcggtcggt ccgctggttg gtcgggcgct tggtccggca 180

gttggtcggt gggccagtgg cccgtcgctc gcttctgggc tctcatgttt gaaggtggga 240

gggacacggg agcggcccgc acacctgagc cgcccggaga ggagcctcgg ccccgtaccc 300

agtaagaaga ggaggaggcc aggcaggcaa aaggagtcat ggcttctgat gctagtcatg 360

cgctggaagc tgccctggag caaatggacg ggatcattgc aggcactaaa acaggtgcag 420

atcttagtga tggtacttgt gagcctggac tggcttcccc ggcctcctac atgaacccct 480

tcccggtgct ccatctcatc gaggacttga ggctggcctt ggagatgctg gagcttcctc 540

aggagagagc agccctcctg agccagatcc ctggcccaac agctgcctac ataaaggaat 600

ggtttgaaga gagcttgtcc caggtaaacc accacagtgc tgctagtaat gaaacctacc 660

aggaacgctt ggcacgtcta gaaggggata aggagtcccc catattgcag gtgagtgtcc 720

tcacagacca agtagaagcc cagggagaaa agattcgaga cctggaagtg tgtctggaag 780

gacaccaggt gaaactcaat gctgctgaag agatgcttca acaggagctg ctaagccgca 840

catctcttga gacccagaag ctcgatctga tgactgaagt gtctgagctg aagctcaagc 900

tggttggcat ggagaaggag cagagagagc aggaggagaa gcagagaaaa gcagaggagt 960

tactgcaaga gctcaggcac ctcaaaatca aagtggaaga gttggaaaat gaaaggaatc 1020

agtatgaatg gaagctaaag gccactaagg ctgaagtcgc ccagctgcaa gaacaggtgg 1080

ccctgaaaga tgcagaaatt gagcgtctgc acagccagct ctcccggaca gcagctctcc 1140

acagtgagag tcacacagag agagaccaag aaattcaacg tctgaaaatg gggatggaaa 1200

ctttgctgct tgccaatgaa gataaggacc gtcggataga ggagcttacg gggctgttaa 1260

accagtaccg gaaggtaaag gagattgtga tggtcactca agggccttcg gagagaactc 1320

tctcaatcaa tgaagaagaa ccggagggag gtttcagcaa gtggaacgct acaaataagg 1380

accctgaaga attatttaaa caagagatgc ctccaagatg tagctctcct acagtggggc 1440

cacctccatt gccacagaaa tcactggaaa ccagggctca gaaaaagctc tcttgtagtc 1500

tagaagactt gagaagtgaa tctgtggata agtgtatgga tgggaaccag cccttcccgg 1560

tgttagaacc caaggacagc cctttcttgg cggagcacaa atatcccact ttacctggga 1620

agctttcagg agccacgccc aatggagagg ctgccaaatc tcctcccacc atctgccagc 1680

ctgacgccac ggggagcagc ctgctgaggc tgagagacac agaaagtggc tgggacgaca 1740

ctgctgtggt caatgacctc tcatccacat catcgggcac tgaatcaggt cctcagtctc 1800

ctctgacacc agatggtaaa cggaatcccc aaggcattaa gaagttctgg ggaaaaatcc 1860

gaagaactca gtcaggaaat ttctacactg acacgctggg gatggcagag tttcgacgag 1920

gtgggctccg ggcaaccgca gggccaagac tctctaggac cagggactcc aagggacaga 1980

aaagtgacgc caatgccccc tttgcccagt ggagcacaga gcgtgtgtgt gcatggctgg 2040

aggactttgg cctggctcag tatgtgatct ttgccaggca gtgggtatct tctggccaca 2100

ccttattgac agccaccccc caggacatgg aaaaggagct aggaattaag cacccactcc 2160

acaggaagaa gcttgtttta gcagtgaaag ccatcaacac caaacaggag gagaagtctg 2220

cactgctaga ccacatttgg gtgacaaggt ggcttgatga tattggctta ccccagtaca 2280

aagaccagtt tcatgaatct agagttgacs gacgaatgct gcaataccta actgtgaacg 2340

atttactctt cttaaaagtc accagccaac tacatcatct cagcatcaaa tgtgccattc 2400

acgtgctgca tgtcaacaag ttcaaccccc actgcctgca ccggcggcca gctgatgaga 2460

gtaacctttc tccttcagaa gttgtacagt ggtccaacca cagggtgatg gagtggttac 2520

gatctgtgga cctggcagag tatgcaccca atcttcgagg gagtggagtc catggaggcc 2580

tcattatcct ggagccacgc ttcactgggg acaccctggc tatgcttctc aacatccccc 2640

cacaaaagac gctcctcagg cgccacctga ccaccaagtt caatgccttg attggtccgg 2700

aggctgaaca ggagaagcga gagaaaatgg cctcaccagc ttacacacca ctgaccacca 2760

cagccaaagt ccggccaagg aaactaggat tttcacactt cggaaacata agaaaaaaga 2820

agttcgatga atcgacggac tacatttgcc caatggagcc cagtgacggt gtcagtgata 2880

gtcacagggt ctacagtggc taccggggcc tcagcccccc tgatgccccc gaactggatg 2940

ggctggacca ggtgggacag attagctgat gcccttgtca cctgccctct gtgcaccctg 3000

agagctcaca gtaacactgt gtgtgtcacc atataactgc acctcacccc cgcacgtgtg 3060

catgactcgc agagaatatt ccagcaattg tgtacccctg ggccagtctc tttgaaccct 3120

gagggtggcc aggatctgga gctgcatctc taaggggcca ggctttgggg accattgcca 3180

aaggtggact caggaggaaa gacacttaaa gacactttta catgtctagt aattcttgat 3240

gttcatcttc agcaccagtg gaaacacatg aacttcgatg caggtccaga gaccatggac 3300

actcccacga ggctcagctc tcaggcaccc cctacacttc agttgaggga aaagctcaag 3360

tgccttaggc ccgtggacca cagtcttggc tgagatcaaa gggatgagca acagggactt 3420

ctgccacagt gacaatggaa ttgtgttgtg ccttacttca gaggtggtct cttctttctt 3480

gtaataaaag caatatttat gc 3502

<210> 305

<211> 876

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 305

```
Met Ala Ser Asp Ala Ser His Ala Leu Glu Ala Ala Leu Glu Gln Met
1               5                  10                  15

Asp Gly Ile Ile Ala Gly Thr Lys Thr Gly Ala Asp Leu Ser Asp Gly
            20                  25                  30

Thr Cys Glu Pro Gly Leu Ala Ser Pro Ala Ser Tyr Met Asn Pro Phe
        35                  40                  45

Pro Val Leu His Leu Ile Glu Asp Leu Arg Leu Ala Leu Glu Met Leu
    50                  55                  60

Glu Leu Pro Gln Glu Arg Ala Ala Leu Leu Ser Gln Ile Pro Gly Pro
65                  70                  75                  80

Thr Ala Ala Tyr Ile Lys Glu Trp Phe Glu Glu Ser Leu Ser Gln Val
                85                  90                  95
```

```
Asn His His Ser Ala Ala Ser Asn Glu Thr Tyr Gln Glu Arg Leu Ala
            100                 105                 110

Arg Leu Glu Gly Asp Lys Glu Ser Leu Ile Leu Gln Val Ser Val Leu
        115                 120                 125

Thr Asp Gln Val Glu Ala Gln Gly Glu Lys Ile Arg Asp Leu Glu Val
    130                 135                 140

Cys Leu Glu Gly His Gln Val Lys Leu Asn Ala Ala Glu Glu Met Leu
145                 150                 155                 160

Gln Gln Glu Leu Leu Ser Arg Thr Ser Leu Glu Thr Gln Lys Leu Asp
                165                 170                 175

Leu Met Thr Glu Val Ser Glu Leu Lys Leu Lys Leu Val Gly Met Glu
            180                 185                 190

Lys Glu Gln Arg Glu Gln Glu Glu Lys Gln Arg Lys Ala Glu Glu Leu
        195                 200                 205

Leu Gln Glu Leu Arg His Leu Lys Ile Lys Val Glu Glu Leu Glu Asn
    210                 215                 220

Glu Arg Asn Gln Tyr Glu Trp Lys Leu Lys Ala Thr Lys Ala Glu Val
225                 230                 235                 240

Ala Gln Leu Gln Glu Gln Val Ala Leu Lys Asp Ala Glu Ile Glu Arg
                245                 250                 255

Leu His Ser Gln Leu Ser Arg Thr Ala Ala Leu His Ser Glu Ser His
            260                 265                 270

Thr Glu Arg Asp Gln Glu Ile Gln Arg Leu Lys Met Gly Met Glu Thr
        275                 280                 285

Leu Leu Leu Ala Asn Glu Asp Lys Asp Arg Arg Ile Glu Glu Leu Thr
    290                 295                 300

Gly Leu Leu Asn Gln Tyr Arg Lys Val Lys Glu Ile Val Met Val Thr
305                 310                 315                 320

Gln Gly Pro Ser Glu Arg Thr Leu Ser Ile Asn Glu Glu Glu Pro Glu
                325                 330                 335

Gly Gly Phe Ser Lys Trp Asn Ala Thr Asn Lys Asp Pro Glu Glu Leu
            340                 345                 350
```

```
Phe Lys Gln Glu Met Pro Pro Arg Cys Ser Ser Pro Thr Val Gly Pro
        355                 360                 365

Pro Pro Leu Pro Gln Lys Ser Leu Glu Thr Arg Ala Gln Lys Lys Leu
    370                 375                 380

Ser Cys Ser Leu Glu Asp Leu Arg Ser Glu Ser Val Asp Lys Cys Met
385                 390                 395                 400

Asp Gly Asn Gln Pro Phe Pro Val Leu Glu Pro Lys Asp Ser Pro Phe
                405                 410                 415

Leu Ala Glu His Lys Tyr Pro Thr Leu Pro Gly Lys Leu Ser Gly Ala
            420                 425                 430

Thr Pro Asn Gly Glu Ala Ala Lys Ser Pro Pro Thr Ile Cys Gln Pro
        435                 440                 445

Asp Ala Thr Gly Ser Ser Leu Leu Arg Leu Arg Asp Thr Glu Ser Gly
    450                 455                 460

Trp Asp Asp Thr Ala Val Val Asn Asp Leu Ser Ser Thr Ser Ser Gly
465                 470                 475                 480

Thr Glu Ser Gly Pro Gln Ser Pro Leu Thr Pro Asp Gly Lys Arg Asn
                485                 490                 495

Pro Lys Gly Ile Lys Lys Phe Trp Gly Lys Ile Arg Arg Thr Gln Ser
            500                 505                 510

Gly Asn Phe Tyr Thr Asp Thr Leu Gly Met Ala Glu Phe Arg Arg Gly
        515                 520                 525

Gly Leu Arg Ala Thr Ala Gly Pro Arg Leu Ser Arg Thr Arg Asp Ser
    530                 535                 540

Lys Gly Gln Lys Ser Asp Ala Asn Ala Pro Phe Ala Gln Trp Ser Thr
545                 550                 555                 560

Glu Arg Val Cys Ala Trp Leu Glu Asp Phe Gly Leu Ala Gln Tyr Val
                565                 570                 575

Ile Phe Ala Arg Gln Trp Val Ser Ser Gly His Thr Leu Leu Thr Ala
            580                 585                 590

Thr Pro Gln Asp Met Glu Lys Glu Leu Gly Ile Lys His Pro Leu His
        595                 600                 605
```

Arg Lys Lys Leu Val Leu Ala Val Lys Ala Ile Asn Thr Lys Gln Glu
610 615 620

Glu Lys Ser Ala Leu Leu Asp His Ile Trp Val Thr Arg Trp Leu Asp
625 630 635 640

Asp Ile Gly Leu Pro Gln Tyr Lys Asp Gln Phe His Glu Ser Arg Val
645 650 655

Asp Arg Arg Met Leu Gln Tyr Leu Thr Val Asn Asp Leu Leu Phe Leu
660 665 670

Lys Val Thr Ser Gln Leu His His Leu Ser Ile Lys Cys Ala Ile His
675 680 685

Val Leu His Val Asn Lys Phe Asn Pro His Cys Leu His Arg Arg Pro
690 695 700

Ala Asp Glu Ser Asn Leu Ser Pro Ser Glu Val Val Gln Trp Ser Asn
705 710 715 720

His Arg Val Met Glu Trp Leu Arg Ser Val Asp Leu Ala Glu Tyr Ala
725 730 735

Pro Asn Leu Arg Gly Ser Gly Val His Gly Gly Leu Ile Ile Leu Glu
740 745 750

Pro Arg Phe Thr Gly Asp Thr Leu Ala Met Leu Leu Asn Ile Pro Pro
755 760 765

Gln Lys Thr Leu Leu Arg Arg His Leu Thr Thr Lys Phe Asn Ala Leu
770 775 780

Ile Gly Pro Glu Ala Glu Gln Glu Lys Arg Glu Lys Met Ala Ser Pro
785 790 795 800

Ala Tyr Thr Pro Leu Thr Thr Thr Ala Lys Val Arg Pro Arg Lys Leu
805 810 815

Gly Phe Ser His Phe Gly Asn Ile Arg Lys Lys Lys Phe Asp Glu Ser
820 825 830

Thr Asp Tyr Ile Cys Pro Met Glu Pro Ser Asp Gly Val Ser Asp Ser
835 840 845

His Arg Val Tyr Ser Gly Tyr Arg Gly Leu Ser Pro Leu Asp Ala Pro

850 855 860

Glu Leu Asp Gly Leu Asp Gln Val Gly Gln Ile Ser
865 870 875

<210> 306
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 306
gctagtcatg cgctggaag 19

<210> 307
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 307
gaagctccag catctccaag 20

<210> 308
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 308
cccaggtaaa ccaccacagt 20

<210> 309
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 309
ctggtgtcct tccagacaca 20

<210> 310
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 310
tgtgtctgga aggacaccag 20

<210> 311
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 311
tcctcctgct ctctctgctc 20

<210> 312
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 312
aagagctcag gcacctcaaa 20

<210> 313
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 313
ctcactgtgg agagctgctg 20

<210> 314
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 314
aaactttgct gcttgccaat 20

<210> 315
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 315
ttgagtgacc atcacaatct cc 22

<210> 316
<211> 24
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 316
tctctcaatc aatgaagaag aacc 24

<210> 317
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 317
tccagtgatt tctgtggcaa t 21

<210> 318
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 318
gcctccaaga tgtagctctc c 21

<210> 319
<211> 23
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 319
tccacagatt cacttctcaa gtc 23

<210> 320
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 320
cggagcacaa atatcccact 20

<210> 321
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 321
ctttgggatt ccgtttacca 20

<210> 322
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 322
tggtaaacgg aatcccaaag 20

<210> 323
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 323
ttggagtccc tggtcctaga 20

<210> 324
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 324
tctaggacca gggactccaa 20

<210> 325
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 325
gggtggctgt caataaggtg 20

<210> 326
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 326
caggcactaa aacaggtgca 20

<210> 327
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 327
aggggataag gagtccctca 20

<210> 328
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 328
ttgagaccca gaagctcgat 20

<210> 329
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 329
gaaattgagc gtctgcacag 20

<210> 330
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 330
ttacggggct gttaaaccag 20

<210> 331
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 331
cagcaagtgg aacgctacaa 20

<210> 332
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 332
tgccacagaa atcactggaa 20

<210> 333
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 333
acacagaaag tggctgggac 20

<210> 334
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 334
ttctacactg acacgctggg 20

<210> 335
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 335
ggcctggctc agtatgtgat 20

<210> 336
<211> 60
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 336
agatcaaagg gatgagcaac agggacttct gccacagtga caatggaatt gtgttgtgcc 60

<210> 337
<211> 2326
<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 337

gtgaaaagag gactctcagg ggctcacagg ggctctcact gctggttggc cctgccctcc 60

cttccccctc agcagggtgc ccggaagctg gaaccttgtt atctgggtaa ttagtttcag 120

accctgcact gaggccggcc aggtctcggg gctgcctccc ataggttgtg cacccctgacc 180

ccgagaggga ggcgaggcgc tgcttgtcga cagctagagg ctggcctggg gagcaggttt 240

ggggtgccct cccacactgc cctccctgcc ccggcccatg ccccccaggg ctgcctgggc 300

ctggttattg tgtggggcct cctgacccag ccaagggcac gaagctctgg gaaggggatg 360

cccccgaggg tgccagtcca gctagctgcc ccacccctca ggccccagcct ggcccccaag 420

ctccccactc tggtgccccg agcagccctg tgggcaagca gccgccgcca tggccgagca 480

cctggagctg ctggcagaga tgcccatggt gggcaggatg agcacacagg agcggctgaa 540

gcatgcccag aagcggcgcg cccagcaggt gaagatgtgg gcccaggctg agaaggaggc 600

ccagggcaag aagggtcctg gggagcgtcc ccggaaggag gcagccagcc aagggctcct 660

gaagcaggtc ctcttccctc ccagtgttgt ccttctggag gccgctgccc gaaatgacct 720

ggaagaagtc cgccagttcc ttgggagtgg ggtcagccct gacttggcca acgaggacgg 780

cctgacggcc ctgcaccagt gctgcattga tgatttccga gagatggtgc agcagctcct 840

ggaggctggg gccaacatca atgcctgtga cagtgagtgc tggacgccct tgcatgctgc 900

ggccacctgc ggccacctgc acctggtgga gctgctcatc gccagtggcg ccaatctcct 960

ggcggtcaac accgacggga acatgcccta tgacctgtgt gatgatgagc agacgctgga 1020

ctgcctggag actgccatgg ccgaccgtgg catcacccag gacagcatcg aggccgcccg 1080

ggccgtgcca gaactgcgca tgctggacga catccggagc cggctgcagg ccggggcaga 1140

cctccatgcc ccccctggacc acggggccac gctgctgcac gtcgcagccg ccaacgggtt 1200

cagcgaggcg gctgccctgc tgctggaaca ccgagccagc ctgagcgcta aggaccaaga 1260

cggctgggag ccgctgcacg ccgcggccta ctggggccag gtgcccctgg tggagctgct 1320

cgtggcgcac ggggccgacc tgaacgcaaa gtccctgatg gacgagacgc ccttgatgt 1380

gtgcggggac gaggaggtgc gggccaagct gctggagctg aagcacaagc acgacgccct 1440

cctgcgcgcc cagagccgcc agcgctcctt gctgcgccgc cgcacctcca gcgccggcag 1500

ccgcgggaag gtggtgaggc gggtgagcct aacccagcgc accgacctgt accgcaagca 1560

gcacgcccag gaggccatcg tgtggcaaca gccgccgccc accagccccgg agccgcccga 1620

ggacaacgat gaccgccaga caggcgcaga gctcaggccg ccgccccccgg aggaggacaa 1680

cccccgaagtg gtcaggccgc acaatggccg agtaggggggc tccccagtgc ggcatctata 1740

ctccaagcga ctagaccgga gtgtctccta ccagctgagc cccctggaca gcaccacccc 1800

ccacaccctg gtccacgaca aggcccacca caccctggct gacctgaagc gccagcgagc 1860

tgctgccaag ctgcagcgac ccccacctga ggggcccgag agccctgaga cagctgagcc 1920

tggcctgcct ggtgacacgg tgaccccccca gcctgactgt ggcttcaggg caggcgggga 1980

cccaccctg ctcaagctca cagccccggc ggtggaggct cccgtggaga ggaggccgtg 2040

ctgcctgctc atgtgaggct gttgctcagc atgcaggggc cctgtcgcgg gcacagcccc 2100

aggctgccte cccacggtgc gtgccctggt gctgcgggtg cagcacggaa accccggctt 2160

ctactgtaca ggacactggc ccctctcagg tcagaagaca tgcctggagg gatgtctggc 2220

tgcaaagact atttttatcc tgcaactctt gataaagggc tgttttgcca tggaaaaaaa 2280

aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 2326

<210> 338

<211> 528

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 338

Met Ala Glu His Leu Glu Leu Leu Ala Glu Met Pro Met Val Gly Arg
1 5 10 15

Met Ser Thr Gln Glu Arg Leu Lys His Ala Gln Lys Arg Arg Ala Gln
20 25 30

Gln Val Lys Met Trp Ala Gln Ala Glu Lys Glu Ala Gln Gly Lys Lys
35 40 45

Gly Pro Gly Glu Arg Pro Arg Lys Glu Ala Ala Ser Gln Gly Leu Leu
50 55 60

Lys Gln Val Leu Phe Pro Pro Ser Val Val Leu Leu Glu Ala Ala Ala
65 70 75 80

Arg Asn Asp Leu Glu Glu Val Arg Gln Phe Leu Gly Ser Gly Val Ser
85 90 95

Ser Leu Thr Gln Arg Thr Asp Leu Tyr Arg Lys Gln His Ala Gln Glu
355 360 365

Ala Ile Val Trp Gln Gln Pro Pro Pro Thr Ser Pro Glu Pro Pro Glu
370 375 380

Asp Asn Asp Asp Arg Gln Thr Gly Ala Glu Leu Arg Pro Pro Pro Pro
385 390 395 400

Glu Glu Asp Asn Pro Glu Val Val Arg Pro His Asn Gly Arg Val Gly
405 410 415

Gly Ser Pro Val Arg His Leu Tyr Ser Lys Arg Leu Asp Arg Ser Val
420 425 430

Ser Tyr Gln Leu Ser Pro Leu Asp Ser Thr Thr Pro His Thr Leu Val
435 440 445

His Asp Lys Ala His His Thr Leu Ala Asp Leu Lys Arg Gln Arg Ala
450 455 460

Ala Ala Lys Leu Gln Arg Pro Pro Pro Glu Gly Pro Glu Ser Pro Glu
465 470 475 480

Thr Ala Glu Pro Gly Leu Pro Gly Asp Thr Val Thr Pro Gln Pro Asp
485 490 495

Cys Gly Phe Arg Ala Gly Gly Asp Pro Pro Leu Leu Lys Leu Thr Ala
500 505 510

Pro Ala Val Glu Ala Pro Val Glu Arg Arg Pro Cys Cys Leu Leu Met
515 520 525

<210> 339

<211> 21

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 339
gtgttgtcct tctggaggcc g 21

<210> 340
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 340
gccgtcaggc cgtcctcgtt g 21

<210> 341
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 341
gctgcccgaa atgacctgg 19

<210> 342
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 342
cggaaatcat caatgcagc 19

<210> 343
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 343
gacgcctctg catgctgcgg 20

<210> 344
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> R/nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 344
cacaggtcat agggcatgtt c 21

<210> 345
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 345
gatgagcaga cgctggactg 20

<210> 346
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 346
ctccggatgt cgtccagc 18

<210> 347
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 347
caggccgggg cagacctc 18

<210> 348
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 348
ggctcggtgt tccagcagca g 21

<210> 349
<211> 17
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 349
gggagccgct gcacgcc 17

<210> 350
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 350
cccgcacctc ctcgtccc 18

<210> 351
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 351
ctgcgcgccc agagccgc 18

<210> 352
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 352
gcgtgctgct tgcggtac 18

<210> 353
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota=^Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A”

<400> 353
gccagacagg cgcagagctc 20

<210> 354
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota=“Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPP1R16A”

<400> 354

ctactcggcc attgtgcg 18

<210> 355
<211> 81
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 355
tctactgtac aggacactgg cccctctcag gtcagaagac atgcctggag ggatgtctgg 60
ctgcaaagac tatttttatc c 81

<210> 356
<211> 37
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 356
ctgacggccc tgcaccagtg ctgcattgat gatttcc 37

<210> 357
<211> 31
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 357
gactgccatg gccgaccgtg gcatcaccca g 31

<210> 358
<211> 30
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 358
gctcgtggcg cacggggccg acctgaacgc 30

<210> 359
<211> 29
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína PPP1R16A"

<400> 359

gcgccggcag ccgcgggaag gtggtgagg 29

<210> 360

<211> 1539

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 360

gaattcgggg ggagggggca gtgtcctccg agccaggaca ggcatgttgt tgggactggc 60

ggccatggag ctgaaggtgt gggtggatgg catccagcgt gtggtctgtg gggtctcaga 120

gcagaccacc tgccaggaag tggtcatcgc actagcccaa gcaataggcc agactggccg 180

ctttgtgctt gtgcagcggc ttcgggagaa ggagcggcag ttgctgccac aagagtgtcc 240

agtgggcgcc caggccacct gcggacagtt tgccagcgat gtccagtttg tcctgaggcg 300

cacagggccc agcctagctg ggaggccctc ctcagacagc tgtccacccc cggaacgctg 360

cctaattcgt gccagcctcc ctgtaaagcc acgggctgcg ctgggctgtg agccccgcaa 420

aacactgacc cccgagccag cccccagcct ctcacgccct gggcctgcgg ccccctgtgac 480

acccacacca ggctgctgca cagacctgcg gggcctggag ctcagggtgc agaggaatgc 540

tgaggagctg ggccatgagg ccttctggga gcaagagctg cgccgggagc aggccccgga 600

gcgagaggga caggcacgcc tgcaggcact aagtgcggcc actgctgagc atgccgcccg 660

gctgcaggcc ctggacgctc aggcccgtgc cctggaggct gagctgcagc tggcagcgga 720

ggccccctggg ccccccctcac ctatggcatc tgccactgag cgcctgcacc aggacctggc 780

tgttcaggag cggcagagtg cggaggtgca gggcagcctg gctctggtga gccgggccct 840

ggaggcagca gagcgagcct tgcaggctca ggctcaggag ctggaggagc tgaaccgaga 900

gctccgtcag tgcaacctgc agcagttcat ccagcagacc ggggctgcgc tgccaccgcc 960

cccacggcct gacaggggcc ctcctggcac tcagggccct ctgcctccag ccagagagga 1020

gtccctcctg ggcgctccct ctgagtccca tgctggtgcc cagcctaggc cccgaggtgg 1080

cccccatgac gcagaactcc tggaggtagc agcagctcct gccccagagt ggtgtcctct 1140

ggcagcccag ccccaggctc tgtgacagcc tagtgagggc tgcaagacca tcctgccccgg 1200

accacagaag gagagttggc ggtcacagag ggctcctctg ccaggcagtg ggaagccctg 1260

ggtttggcct caggagctgg gggtgcagtg ggggactgcc ctagtccttg ccaggtcgcc 1320

cagcaccctg gagaagcatg gggcgtagcc agctcggaac ttgccaggcc ccaaaggcca 1380

cgactgcctg ttggggacag gagatgcatg gacagtgtgc tcaagctgtg ggcatgtgct 1440

tgcctgcggg agaggtcctt cactgtgtgt acacagcaag agcatgtgtg tgccacttcc 1500

cctaccccaa cgtgaaaacc tcaataaact gcccgaagc 1539

<210> 361

<211> 373

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 361

```
Met Leu Leu Gly Leu Ala Ala Met Glu Leu Lys Val Trp Val Asp Gly
1               5                  10                  15

Ile Gln Arg Val Val Cys Gly Val Ser Glu Gln Thr Thr Cys Gln Glu
            20                  25                  30

Val Val Ile Ala Leu Ala Gln Ala Ile Gly Gln Thr Gly Arg Phe Val
        35                  40                  45

Leu Val Gln Arg Leu Arg Glu Lys Glu Arg Gln Leu Leu Pro Gln Glu
    50                  55                  60

Cys Pro Val Gly Ala Gln Ala Thr Cys Gly Gln Phe Ala Ser Asp Val
65                  70                  75                  80

Gln Phe Val Leu Arg Arg Thr Gly Pro Ser Leu Ala Gly Arg Pro Ser
                85                  90                  95

Ser Asp Ser Cys Pro Pro Pro Glu Arg Cys Leu Ile Arg Ala Ser Leu
            100                 105                 110
```

```
Pro Val Lys Pro Arg Ala Ala Leu Gly Cys Glu Pro Arg Lys Thr Leu
        115                 120                 125

Thr Pro Glu Pro Ala Pro Ser Leu Ser Arg Pro Gly Pro Ala Ala Pro
    130                 135                 140

Val Thr Pro Thr Pro Gly Cys Cys Thr Asp Leu Arg Gly Leu Glu Leu
145                 150                 155                 160

Arg Val Gln Arg Asn Ala Glu Glu Leu Gly His Glu Ala Phe Trp Glu
                165                 170                 175

Gln Glu Leu Arg Arg Glu Gln Ala Arg Glu Arg Glu Gly Gln Ala Arg
            180                 185                 190

Leu Gln Ala Leu Ser Ala Ala Thr Ala Glu His Ala Ala Arg Leu Gln
        195                 200                 205

Ala Leu Asp Ala Gln Ala Arg Ala Leu Glu Ala Glu Leu Gln Leu Ala
    210                 215                 220

Ala Glu Ala Pro Gly Pro Pro Ser Pro Met Ala Ser Ala Thr Glu Arg
225                 230                 235                 240

Leu His Gln Asp Leu Ala Val Gln Glu Arg Gln Ser Ala Glu Val Gln
                245                 250                 255

Gly Ser Leu Ala Leu Val Ser Arg Ala Leu Glu Ala Ala Glu Arg Ala
            260                 265                 270

Leu Gln Ala Gln Ala Gln Glu Leu Glu Glu Leu Asn Arg Glu Leu Arg
        275                 280                 285

Gln Cys Asn Leu Gln Gln Phe Ile Gln Gln Thr Gly Ala Ala Leu Pro
    290                 295                 300

Pro Pro Pro Arg Pro Asp Arg Gly Pro Pro Gly Thr Gln Gly Pro Leu
305                 310                 315                 320

Pro Pro Ala Arg Glu Glu Ser Leu Leu Gly Ala Pro Ser Glu Ser His
                325                 330                 335

Ala Gly Ala Gln Pro Arg Pro Arg Gly Gly Pro His Asp Ala Glu Leu
            340                 345                 350

Leu Glu Val Ala Ala Ala Pro Ala Pro Glu Trp Cys Pro Leu Ala Ala
        355                 360                 365
```

Gln Pro Gln Ala Leu
370

<210> 362
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 362
ctgccaggaa gtggtcatc 19

<210> 363
<211> 17
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 363
gccgctgcac aagcaca 17

<210> 364
<211> 16

<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 364
catggagctg aaggtg 16

<210> 365
<211> 17
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 365
ctcaggacaa actggac 17

<210> 366
<211> 16
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 366
gccactgagc gcctgc 16

<210> 367
<211> 17
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 367
gtctgctgga tgaactg 17

<210> 368
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 368
cagcagagcg agccttgcag 20

<210> 369
<211> 17
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 369
ctgagtgcca ggagggc 17

<210> 370
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 370
cacggcctga caggggcc 18

<210> 371
<211> 15
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 371
gcctaggctg ggcac 15

<210> 372
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 372
ctctgagtcc catgctgg 18

<210> 373
<211> 16
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 373
gacaccactc tggggc 16

<210> 374
<211> 16
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 374
tgcccagcct aggccc 16

<210> 375
<211> 17
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 375
gccagaggac accactc 17

<210> 376
<211> 50
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 376
gagaggtcct tcactgtgtg tacacagcaa gagcatgtgt gtgccacttc 50

<210> 377
<211> 51
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 377
agtgtcctcc gagccaggac aggcatgttg ttgggactgg cggccatgga g 51

<210> 378
<211> 55
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 378
gagccgggcc ctggaggcag cagagcgagc cttgcaggct caggctcagg agctg 55

<210> 379
<211> 57
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 379
cggcctgaca ggggcctcc tggcactcag ggccctctgc ctccagccag agaggag 57

<210> 380

<211> 60

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 380

gaggagctgg gccatgaggc cttctgggag caagagctgc gccgggagca ggcccgggag 60

<210> 381

<211> 14

<212> PRT

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Epítopo de RASSF7"

<400> 381

Cys Thr Asp Leu Arg Gly Leu Glu Leu Arg Val Gln Arg Asn
1 5 10

<210> 382

<211> 1237

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 382

cgattcaggg gagggagcaa ctggagcctc aggccctcca gagtagtctg cctgaccacc 60
ctggagccca cagaagccca ggacgtctcc cgcgaagcct ccccgtgtgt ggctgaggat 120
ggctgagcag cagggccggg agcttgaggc tgagtgcccc gtctgctgga acccccttcaa 180
caacacgttc catacccccca aaatgctgga ttgctgccac tccttctgcg tggaatgtct 240
ggcccacctc agccttgtga ctccagcccg gcgccgcctg ctgtgcccac tctgtcgcca 300
gcccacagtg ctggcctcag ggcagcctgt cactgacttg cccacggaca ctgccatgct 360
cgccctgctc cgcctggagc cccaccatgt catcctggaa ggccatcagc tgtgcctcaa 420
ggaccagccc aagagccgct acttcctgcg ccagcctcaa gtctacacgc tggaccttgg 480
cccccagcct gggggccaga ctgggccgcc cccagacacg gcctctgcca ccgtgtctac 540
gcccatcctc atccccagcc accactcttt gagggagtgt ttccgcaacc ctcagttccg 600
catctttgcc tacctgatgg ccgtcatcct cagtgtcact ctgttgctca tattctccat 660
cttttggacc aagcagttcc tttggggtgt ggggtgagtg ctgttcccag acaagaaacc 720
aaacctttt cggttgctgc tgggtatggt gactacggag cctcatttgg tattgtcttc 780
ctttgtagtg ttgtttattt tacaatccag ggattgttca ggccatgtgt ttgcttctgg 840
gaacaatttt aaaaaaaaac aaaaaaacga aaagcttgaa ggactgggag atgtggagcg 900
acctccgggt gtgagtgtgg cgtcatggaa gggcagagaa gcggttctga ccacagagct 960
ccacagcaag ttgtgccaaa gggctgcaca gtggtatcca ggaacctgac tagcccaaat 1020
agcaagttgc atttctcact ggagctgctt caaaatcagt gcatattttt ttgagttgct 1080
cttttactat gggttgctaa aaaaaaaaaa aaaattggga agtgagcttc aattctgtgg 1140
gtaaatgtgt gtttgtttct ctttgaatgt cttgccactg gttgcagtaa aagtgttctg 1200
tattcattaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaa 1237

<210> 383
<211> 192
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 383

Met Ala Glu Gln Gln Gly Arg Glu Leu Glu Ala Glu Cys Pro Val Cys
1 5 10 15

Trp Asn Pro Phe Asn Asn Thr Phe His Thr Pro Lys Met Leu Asp Cys
20 25 30

Cys His Ser Phe Cys Val Glu Cys Leu Ala His Leu Ser Leu Val Thr
35 40 45

Pro Ala Arg Arg Arg Leu Leu Cys Pro Leu Cys Arg Gln Pro Thr Val
50 55 60

Leu Ala Ser Gly Gln Pro Val Thr Asp Leu Pro Thr Asp Thr Ala Met
65 70 75 80

Leu Ala Leu Leu Arg Leu Glu Pro His His Val Ile Leu Glu Gly His
85 90 95

Gln Leu Cys Leu Lys Asp Gln Pro Lys Ser Arg Tyr Phe Leu Arg Gln
100 105 110

Pro Gln Val Tyr Thr Leu Asp Leu Gly Pro Gln Pro Gly Gly Gln Thr
115 120 125

Gly Pro Pro Pro Asp Thr Ala Ser Ala Thr Val Ser Thr Pro Ile Leu
130 135 140

Ile Pro Ser His His Ser Leu Arg Glu Cys Phe Arg Asn Pro Gln Phe
145 150 155 160

Arg Ile Phe Ala Tyr Leu Met Ala Val Ile Leu Ser Val Thr Leu Leu
165 170 175

Leu Ile Phe Ser Ile Phe Trp Thr Lys Gln Phe Leu Trp Gly Val Gly
180 185 190

<210> 384

<211> 17

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 384
gagaagctgg gctggag 17

<210> 385
<211> 16
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 385
cagccacaca cgggga 16

<210> 386
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 386
cagctgtgtg ctaagaacaa ag 22

<210> 387
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 387
gccctgctgc tcagccatc 19

<210> 388
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 388

gcagaaggca gcgaggac 18

<210> 389
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 389
ggcagcaatc cagcattttg 20

<210> 390
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 390
ctgcgtggaa tgtctggcc 19

<210> 391
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 391
caagtcagtg acaggctgc 19

<210> 392
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 392
gtctacacgc tggaccttg 19

<210> 393
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 393
gatgcggaac tgagggttg 19

<210> 394
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 399
ctacctgatg gccgtcatc 19

<210> 395
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 395
ccagcagcaa ccgaaaaag 19

<210> 396
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 396
catgcgtgca gggctgca 18

<210> 397
<211> 17
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183

<400> 397

gtgctgctct cccaggg 17

<210> 398
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 398
ccgtggaatc gattcccag 19

<210> 399
<211> 23
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 399
ctgtttctca tatgggtcat tcg 23

<210> 400

<211> 41
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína RNF183"

<400> 400
atggctgagc agcagggccg ggagcttgag gctgagtgcc c 41

<210> 401
<211> 32
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína RNF183"

<400> 401
gcccacggac actgccatgc tcgccctgct cc 32

<210> 402<211> 37
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína RNF183"

<400> 402
ggaccagccc aagagccgct acttcctgcg ccagcct 37

<210> 403
<211> 32
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína RNF183"

<400> 403
cgctggacct tggcccccag cctgggggcc ag 32

<210> 404
<211> 28
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína RNF183"

<400> 404
gttcctttgg ggtgtggggt gagtgctg 28

<210> 405
<211> 60
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína RNF183"

<400> 405
cagtggtatc caggaacctg actagcccaa atagcaagtt gcatttctca ctggagctgc 60

<210> 406
<211> 1413
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 406

gcttccggcg gaagcggcct caacaaggga aactttattg ttcccgtggg gcagtcgagg 60
atgtcggtga attacgcggc ggggctgtcg ccgtacgcgg acaagggcaa gtgcggcctc 120
ccggagatct tcgacccccc ggaggagctg gagcggaagg tgtgggaact ggcgaggctg 180
gtctggcagt cttccagtgt ggtgttccac acgggtgccg gcatcagcac tgcctctggc 240
atccccgact tcagggacaa actggcagag ctccacgggg acatgtttgt ggaagaatgt 300
gccaagtgta agacgcagta cgtccgagac acagtcgtgg gcaccatggg cctgaaggcc 360
acgggccggc tctgcaccgt ggctaaggca aggggctgc gagcctgcag gggagagctg 420
agggacacca tcctagactg ggaggactcc ctgcccgacc gggacctggc actcgccgat 480
gaggccagca gatccggccc agcgggaacc tgccgctggc taccaagcgc cggggaggcc 540
gcctggtcat cgtcaacctg cagcccacca agcacgaccg ccatgctgac ctccgcatcc 600
atggctacgt tgacgaggtc atgacccggc tcatgaagca cctggggctg gagatccccg 660
cctgggacgg ccccgtgtg ctggagaggg cgctgccacc cctgccccgc ccgcccaccc 720
ccaagctgga gcccaaggag gaatctccca ccggatcaa cggctctatc cccgccggcc 780
ccaagcagga gccctgcgcc cagcacaacg gctcagagcc cgccagcccc aaacgggagc 840
ggcccaccag ccctgccccc cacagacccc ccaaaagggt gaaggccaag gcggtccccа 900
gctgaccagg gtgcttgggg agggtggggc tttttgtaga aactgtggat tctttttctc 960
tcgtggtctc actttgttac ttgtttctgt ccccgggagc ctcagggctc tgagagctgt 1020
gctccaggcc aggggttaca cctgccctcc gtggtccctc cctgggctcc aggggcctct 1080
ggtgcggttc cgggaagaag ccacacccca gaggtgacag gtgagccccc gccacacccc 1140
agcctctgac ttgctgtgtt gtccagaggt gaggctgggc cctccctggt ctccagctta 1200
aacaggagtg aactccctct gtccccaggg cctcccttct gggcccccta cagcccaccc 1260
taccccтcct ccatgggccc tgcaggaggg gagacccacc ttgaagtggg ggatcagtag 1320
aggcttgcac tgcctttggg gctggaggga gacgtgggtc caccaggctt ctggaaaagt 1380
cctcaatgca ataaaaacaa tttctttctt gca 1413

<210> 407
<211> 187
<212> PRT
<213> Homo Sapiens

<400> 407

Met Ser Val Asn Tyr Ala Ala Gly Leu Ser Pro Tyr Ala Asp Lys Gly
1 5 10 15

Lys Cys Gly Leu Pro Glu Ile Phe Asp Pro Pro Glu Glu Leu Glu Arg
20 25 30

Lys Val Trp Glu Leu Ala Arg Leu Val Trp Gln Ser Ser Ser Val Val
35 40 45

Phe His Thr Gly Ala Gly Ile Ser Thr Ala Ser Gly Ile Pro Asp Phe
50 55 60

Arg Asp Lys Leu Ala Glu Leu His Gly Asn Met Phe Val Glu Glu Cys
65 70 75 80

Ala Lys Cys Lys Thr Gln Tyr Val Arg Asp Thr Val Val Gly Thr Met
85 90 95

Gly Leu Lys Ala Thr Gly Arg Leu Cys Thr Val Ala Lys Ala Arg Gly
100 105 110

Leu Arg Ala Cys Arg Gly Glu Leu Arg Asp Thr Ile Leu Asp Trp Glu
115 120 125

Asp Ser Leu Pro Asp Arg Asp Leu Ala Leu Ala Asp Glu Ala Ser Arg
130 135 140

Ser Gly Pro Ala Gly Thr Cys Arg Trp Leu Pro Ser Ala Gly Glu Ala
145 150 155 160

Ala Trp Ser Ser Ser Thr Cys Ser Pro Pro Ser Thr Thr Ala Met Leu
165 170 175

Thr Ser Ala Ser Met Ala Thr Leu Thr Arg Ser
180 185

<210> 408

<211> 20

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6

<400> 408
ttgtggaaga atgtgccaag 20

<210> 409
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 409
ccttagccac ggtgcagag 19

<210> 410
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 410
tcttccagtg tggtgttcca 20

<210> 411
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 411
ttggcacatt cttccacaaa 20

<210> 412
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 412
agctgaggga caccatccta 20

<210> 413
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 413
gcaggttgac gatgaccag 19

<210> 414
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 414
gcttcctggt cagccaga 18

<210> 415
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 415
atgtacccag cgtgatggac 20

<210> 416
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 416
gcttcctggt cagccaga 18

<210> 417
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 417
ctaggatggt gtcctcagc 20

<210> 418
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 418
gagagctgag ggacaccatc 20

<210> 419
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 419
gtacccagcg tgatggacag 20

<210> 420
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 420
aggatgtcgg tgaattacgc 20

<210> 421
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 421
aaaggtggtg tcgaacttgg 20

<210> 422
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 422
tgtaagacgc agtacgtccg 20

<210> 423
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 423
gacttcaggg acaaactggc 20

<210> 424
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 424
actgggagga ctcctgc 18

<210> 425
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 425
tgtaagacgc agtacgtccg 20

<210> 426
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 426
tgtaagacgc agtacgtccg 20

<210> 427
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 427
tagactggga ggactccctg 20

<210> 428
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 428
gagtctggac catggaggag 20

<210> 429
<211> 50
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 429
gaagtggggg atcagtagag gcttgcactg cctttggggc tggagggaga 50

<210> 430
<211> 2859
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 430

atgaacctgt gtggcctcat gcccatcttc cccgctcccc tcgaccaggt ggctgacatg 60

gaggagctga ccatctggga acagcacacg gccacactgt ccaaggaccc ccgccggggc 120

tttggcattg cgatctctgg aggccgagac cggcccggtg gatccatggt tgtatctgac 180

gtggtacctg gagggccggc ggagggcagg ctacagacag gcgaccacat cgtcatggtg 240

aacgggggttt ccatggagaa tgccacctcc gcgtttgcca ttcagatact caagacctgc 300

accaagatgg ccaacatcac agtgaaacgt ccccggagga tccacctgcc cgccaccaaa 360

gccagccccct ccagcccagg gcgccaggac tcggatgaag acgatgggcc ccagcgggtg 420

gaggaggtgg accagggccg gggctatgac ggcgactcat ccagtggctc cggccgctcc 480

tgggacgagc gctcccgccg gccgaggcct ggtcgccggg gccgggccgg cagccatggg 540

cgtaggagcc caggtggtgg ctctgaggcc aacgggctgg ccctggtgtc cggctttaag 600

cggctgccac ggcaggacgt gcagatgaag cctgtgaagt cagtgctggt gaagaggaga 660

gacagcgaag agtttggcgt caagctgggc agtcagatct tcatcaagca cattacagat 720

tcgggcctgg ctgcccggca ccgtgggctg caggaaggag atctcattct acagatcaac 780

ggggtgtcta gccagaacct gtcactgaac gacacccggc gactgattga gaagtcagaa 840

gggaagctaa gcctgctggt gctgagagat cgtgggcagt tcctggtgaa cattccgcct 900

gctgtcagtg acagcgacag ctcgccattg gaggaaggcg tgaccatggc tgatgagatg 960

tcctctcccc ctgcagacat ctcggacctc gcctcggagc tatcgcaggc accaccatcc 1020

cacatcccac caccaccccg gcatgctcag cggagccccg aggccagcca gaccgactct 1080

cccgtggaga gtccccggct tcggcgggaa agttcagtag attccagaac catctcggaa 1140

ccagatgagc aacggtcaga gttgcccagg gaaagcagct atgacatcta cagagtgccc 1200

agcagtcaga gcatggagga tcgtgggtac agccccgaca cgcgtgtggt ccgcttcctc 1260

aagggcaaga gcatcgggct gcggctggca gggggcaatg acgtgggcat cttcgtgtcc 1320

ggggtgcagg cgggcagccc ggccgacggg cagggcatcc aggagggaga tcagattctg 1380

caggtgaatg acgtgccatt ccagaacctg acacgggagg aggcagtgca gttcctgctg 1440

gggctgccac caggcgagga gatggagctg gtgacgcaga ggaagcagga cattttctgg 1500

aaaatggtgc agtcccgcgt gggtgactcc ttctacatcc gcactcactt tgagctggag 1560

cccagtccac cgtctggcct gggcttcacc cgtggcgacg tcttccacgt gctggacacg 1620

ctgcaccccg gccccgggca gagccacgca cgaggaggcc actggctggc ggtgcgcatg 1680

ggtcgtgacc tgcgggagca agagcggggc atcattccca accagagcag ggcggagcag 1740

ctggccagcc tggaagctgc ccagagggcc gtgggagtcg ggccccggctc ctccgcgggc 1800

tccaatgctc gggccgagtt ctggcggctg cggggtcttc gtcgaggagc caagaagacc 1860

actcagcgga gccgtgagga cctctcagct ctgacccgac agggcccgcta cccgccctac 1920

gaacgagtgg tgttgcgaga agccagtttc aagcgcccgg tagtgatcct gggacccgtg 1980

gccgacattg ctatgcagaa gttgactgct gagatgcctg accagtttga aatcgcagag 2040

actgtgtcca ggaccgacag ccctccaaag atcatcaaac tagacaccgt gcgggtgatt 2100

gcagaaaaag acaagcatgc gctcctggat gtgaccccct ccgccatcga gcgcctcaac 2160

tatgtgcagt actaccccat tgtggtcttc ttcatccccg agagccggcc ggccctcaag 2220

gcactgcgcc agtggctggc gcctgcctcc cgccgcagca cccgtcgcct ctacgcacaa 2280

gcccagaagc tgcgaaaaca cagcagccac ctcttcacag ccaccatccc tctgaatggc 2340

acgagtgaca cctggtacca ggagctcaag gccatcattc gagagcagca gacgcggccc 2400

atctggacgg cggaagatca gctggatggc tccttggagg acaacctaga cctccctcac 2460

cacggcctgg ccgacagctc cgctgacctc agctgcgaca gccgcgttaa cagcgactac 2520

gagacggacg gcgagggcgg cgcgtacacg gatggcgagg gctacacaga cggcgagggg 2580

gggccctaca cggatgtgga tgatgagccc ccggctccag ccctggcccg gtcctcggag 2640

cccgtgcagg cagatgagtc ccagagcccg agggatcgtg ggagaatctc ggctcatcag 2700

ggggcccagg tggacagccg ccacccccag ggacagtggc gacaggacag catgcgaacc 2760

tatgaacggg aagccctgaa gaaaaagttt atgcgagtac atgatgcgga gtcctccgat 2820

gaagacggct atgactgggg tccggccact gacctgtga 2859

<210> 431

<211> 952

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 431

```
Met Asn Leu Cys Gly Leu Met Pro Ile Phe Pro Ala Pro Leu Asp Gln
1               5                  10                  15

Val Ala Asp Met Glu Glu Leu Thr Ile Trp Glu Gln His Thr Ala Thr
            20                  25                  30

Leu Ser Lys Asp Pro Arg Arg Gly Phe Gly Ile Ala Ile Ser Gly Gly
        35                  40                  45

Arg Asp Arg Pro Gly Gly Ser Met Val Val Ser Asp Val Val Pro Gly
    50                  55                  60
```

```
Gly Pro Ala Glu Gly Arg Leu Gln Thr Gly Asp His Ile Val Met Val
65                  70                  75                  80

Asn Gly Val Ser Met Glu Asn Ala Thr Ser Ala Phe Ala Ile Gln Ile
                85                  90                  95

Leu Lys Thr Cys Thr Lys Met Ala Asn Ile Thr Val Lys Arg Pro Arg
            100                 105                 110

Arg Ile His Leu Pro Ala Thr Lys Ala Ser Pro Ser Ser Pro Gly Arg
        115                 120                 125

Gln Asp Ser Asp Glu Asp Asp Gly Pro Gln Arg Val Glu Glu Val Asp
    130                 135                 140

Gln Gly Arg Gly Tyr Asp Gly Asp Ser Ser Ser Gly Ser Gly Arg Ser
145                 150                 155                 160

Trp Asp Glu Arg Ser Arg Arg Pro Arg Pro Gly Arg Arg Gly Arg Ala
                165                 170                 175

Gly Ser His Gly Arg Arg Ser Pro Gly Gly Gly Ser Glu Ala Asn Gly
            180                 185                 190

Leu Ala Leu Val Ser Gly Phe Lys Arg Leu Pro Arg Gln Asp Val Gln
        195                 200                 205

Met Lys Pro Val Lys Ser Val Leu Val Lys Arg Arg Asp Ser Glu Glu
    210                 215                 220

Phe Gly Val Lys Leu Gly Ser Gln Ile Phe Ile Lys His Ile Thr Asp
225                 230                 235                 240

Ser Gly Leu Ala Ala Arg His Arg Gly Leu Gln Glu Gly Asp Leu Ile
                245                 250                 255

Leu Gln Ile Asn Gly Val Ser Ser Gln Asn Leu Ser Leu Asn Asp Thr
            260                 265                 270

Arg Arg Leu Ile Glu Lys Ser Glu Gly Lys Leu Ser Leu Leu Val Leu
        275                 280                 285

Arg Asp Arg Gly Gln Phe Leu Val Asn Ile Pro Pro Ala Val Ser Asp
    290                 295                 300

Ser Asp Ser Ser Pro Leu Glu Glu Gly Val Thr Met Ala Asp Glu Met
305                 310                 315                 320
```

Ser Ser Pro Pro Ala Asp Ile Ser Asp Leu Ala Ser Glu Leu Ser Gln
325 330 335

Ala Pro Pro Ser His Ile Pro Pro Pro Pro Arg His Ala Gln Arg Ser
340 345 350

Pro Glu Ala Ser Gln Thr Asp Ser Pro Val Glu Ser Pro Arg Leu Arg
355 360 365

Arg Glu Ser Ser Val Asp Ser Arg Thr Ile Ser Glu Pro Asp Glu Gln
370 375 380

Arg Ser Glu Leu Pro Arg Glu Ser Ser Tyr Asp Ile Tyr Arg Val Pro
385 390 395 400

Ser Ser Gln Ser Met Glu Asp Arg Gly Tyr Ser Pro Asp Thr Arg Val
405 410 415

Val Arg Phe Leu Lys Gly Lys Ser Ile Gly Leu Arg Leu Ala Gly Gly
420 425 430

Asn Asp Val Gly Ile Phe Val Ser Gly Val Gln Ala Gly Ser Pro Ala
435 440 445

Asp Gly Gln Gly Ile Gln Glu Gly Asp Gln Ile Leu Gln Val Asn Asp
450 455 460

Val Pro Phe Gln Asn Leu Thr Arg Glu Glu Ala Val Gln Phe Leu Leu
465 470 475 480

Gly Leu Pro Pro Gly Glu Glu Met Glu Leu Val Thr Gln Arg Lys Gln
485 490 495

Asp Ile Phe Trp Lys Met Val Gln Ser Arg Val Gly Asp Ser Phe Tyr
500 505 510

Ile Arg Thr His Phe Glu Leu Glu Pro Ser Pro Pro Ser Gly Leu Gly
515 520 525

Phe Thr Arg Gly Asp Val Phe His Val Leu Asp Thr Leu His Pro Gly
530 535 540

Pro Gly Gln Ser His Ala Arg Gly Gly His Trp Leu Ala Val Arg Met
545 550 555 560

Gly Arg Asp Leu Arg Glu Gln Glu Arg Gly Ile Ile Pro Asn Gln Ser

565 570 575

Arg Ala Glu Gln Leu Ala Ser Leu Glu Ala Ala Gln Arg Ala Val Gly
580 585 590

Val Gly Pro Gly Ser Ser Ala Gly Ser Asn Ala Arg Ala Glu Phe Trp
595 600 605

Arg Leu Arg Gly Leu Arg Arg Gly Ala Lys Lys Thr Thr Gln Arg Ser
610 615 620

Arg Glu Asp Leu Ser Ala Leu Thr Arg Gln Gly Arg Tyr Pro Pro Tyr
625 630 635 640

Glu Arg Val Val Leu Arg Glu Ala Ser Phe Lys Arg Pro Val Val Ile
645 650 655

Leu Gly Pro Val Ala Asp Ile Ala Met Gln Lys Leu Thr Ala Glu Met
660 665 670

Pro Asp Gln Phe Glu Ile Ala Glu Thr Val Ser Arg Thr Asp Ser Pro
675 680 685

Ser Lys Ile Ile Lys Leu Asp Thr Val Arg Val Ile Ala Glu Lys Asp
690 695 700

Lys His Ala Leu Leu Asp Val Thr Pro Ser Ala Ile Glu Arg Leu Asn
705 710 715 720

Tyr Val Gln Tyr Tyr Pro Ile Val Val Phe Phe Ile Pro Glu Ser Arg
725 730 735

Pro Ala Leu Lys Ala Leu Arg Gln Trp Leu Ala Pro Ala Ser Arg Arg
740 745 750

Ser Thr Arg Arg Leu Tyr Ala Gln Ala Gln Lys Leu Arg Lys His Ser
755 760 765

Ser His Leu Phe Thr Ala Thr Ile Pro Leu Asn Gly Thr Ser Asp Thr
770 775 780

Trp Tyr Gln Glu Leu Lys Ala Ile Ile Arg Glu Gln Gln Thr Arg Pro
785 790 795 800

Ile Trp Thr Ala Glu Asp Gln Leu Asp Gly Ser Leu Glu Asp Asn Leu
805 810 815

Asp Leu Pro His His Gly Leu Ala Asp Ser Ser Ala Asp Leu Ser Cys
820 825 830

Asp Ser Arg Val Asn Ser Asp Tyr Glu Thr Asp Gly Glu Gly Gly Ala
835 840 845

Tyr Thr Asp Gly Glu Gly Tyr Thr Asp Gly Glu Gly Gly Pro Tyr Thr
850 855 860

Asp Val Asp Asp Glu Pro Pro Ala Pro Ala Leu Ala Arg Ser Ser Glu
865 870 875 880

Pro Val Gln Ala Asp Glu Ser Gln Ser Pro Arg Asp Arg Gly Arg Ile
885 890 895

Ser Ala His Gln Gly Ala Gln Val Asp Ser Arg His Pro Gln Gly Gln
900 905 910

Trp Arg Gln Asp Ser Met Arg Thr Tyr Glu Arg Glu Ala Leu Lys Lys
915 920 925

Lys Phe Met Arg Val His Asp Ala Glu Ser Ser Asp Glu Asp Gly Tyr
930 935 940

Asp Trp Gly Pro Ala Thr Asp Leu
945 950

<210> 432

<211> 20

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 432
ccctcgacca ggtggctgac 20

<210> 433
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 433
cctccagaga tcgcaatgc 19

<210> 434
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 434
gtatctgacg tggtacctg 19

<210> 435
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 435
ggcaaacgcg gaggtggcat tc 22

<210> 436
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 436
cggggtttcc atggagaatg 20

<210> 437
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 437
gcgggcaggt ggatcctcc 19

<210> 438
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 438
gcaggacgtg cagatgaagc 20

<210> 439
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 439
cccgaatctg taatgtgctt g 21

<210> 440
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 440
gtgggctgca ggaaggagat c 21

<210> 441
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 441
gaactgccca cgatctctca gc 22

<210> 442
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 442
gatcgtgggc agttcctgg 19

<210> 443
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 443
gatgtctgca gggggagagg 20

<210> 444
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 444
caccccggca tgctcagcg 19

<210> 445
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 445
ccgagatggt tctggaatc 19

<210> 446
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 446
gagtccccgg cttcggcgg 19

<210> 447
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 447
cgatcctcca tgctctgact g 21

<210> 448
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 448
gtgcaggcgg gcagcccg 18

<210> 449
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 449
gtcctgcttc ctctgcgtc 19

<210> 450
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 450
cgagagcagc agacgcggcc 20

<210> 451
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 451
gaggtcagcg gagctgtcg 19

<210> 452
<211> 60
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína TJP3"

<400> 452
cagggacagt ggcgacagga cagcatgcga acctatgaac gggaagccct gaagaaaaag 60

<210> 453
<211> 42
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína TJP3"

<400> 453
gaacagcaca cggccacact gtccaaggac ccccgccggg gc 42

<210> 454
<211> 54
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína TJP3"

<400> 454

accaagatgg ccaacatcac agtgaaacgt ccccggagga tccacctgcc cgcc 54

<210> 455
<211> 54
<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína TJP3"

<400> 455
cagtgacagc gacagctcgc cattggagga aggcgtgacc atggctgatg agat 54

<210> 456
<211> 54
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína TJP3"

<400> 456
cgagtggtgt tgcgagaagc cagtttcaag cgcccggtag tgatcctggg accc 54

<210> 457
<211> 85
<212> PRT
<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sequência de aminoácidos recombinante, parcial, de TJP3"

<400> 457

```
Asp Glu Pro Pro Ala Pro Ala Leu Ala Arg Ser Ser Glu Pro Val Gln
1               5                  10                  15

Ala Asp Glu Ser Gln Ser Pro Arg Asp Arg Gly Arg Ile Ser Ala His
            20                  25                  30

Gln Gly Ala Gln Val Asp Ser Arg His Pro Gln Gly Gln Trp Arg Gln
        35                  40                  45

Asp Ser Met Arg Thr Tyr Glu Arg Glu Ala Leu Lys Lys Lys Phe Met
    50                  55                  60

Arg Val His Asp Ala Glu Ser Ser Asp Glu Asp Gly Tyr Asp Trp Gly
65                  70                  75                  80

Pro Ala Thr Asp Leu
                85
```

<210> 458

<211> 1938

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 458

```
ggggcgcttc ctggggccgc gcgtccaggg agctgtgccg tccgcccgtc cgtctgcccg    60

caggcattgc ccgagccagc cgagccgcca gagccgcggg ccgcgggggt gtcgcgggcc   120

caaccccagg atgctccccc gcgcctcctg cctacccggg tctctactgc tctgggcgct   180

gctactgttg ctcttgggat cagcttctcc tcaggattct gaagagcccg acagctacac   240
```

ggaatgcaca gatggctatg agtgggaccc agacagccag cactgccggg atgtcaacga 300

gtgtctgacc atccctgagg cctgcaaggg ggaaatgaag tgcatcaacc actacggggg 360

ctacttgtgc ctgccccgct ccgctgccgt catcaacgac ctacacggcg agggaccccc 420

gccaccagtg cctcccgctc aacaccccaa cccctgccca ccaggctatg agccccgacga 480

tcaggacagc tgtgtggatg tggacgagtg tgcccaggcc ctgcacgact gtcgccccag 540

ccaggactgc cataacttgc ctggctccta tcagtgcacc tgccctgatg gttaccgcaa 600

gatcgggccc gagtgtgtgg acatagacga gtgccgctac cgctactgcc agcaccgctg 660

cgtgaacctg cctggctcct tccgctgcca gtgcgagccg ggcttccagc tggggcctaa 720

caaccgctcc tgtgttgatg tgaacgagtg tgacatgggg gccccatgcg agcagcgctg 780

cttcaactcc tatgggacct tcctgtgtcg ctgccaccag ggctatgagc tgcatcggga 840

tggcttctcc tgcagtgata ttgatgagtg tagctactcc agctacctct gtcagtaccg 900

ctgcgtcaac gagccaggcc gtttctcctg ccactgccca cagggttacc agctgctggc 960

cacacgcctc tgccaagaca ttgatgagtg tgagtctggt gcgcaccagt gctccgaggc 1020

ccaaacctgt gtcaacttcc atggggggcta ccgctgcgtg gacaccaacc gctgcgtgga 1080

gccctacatc caggtctctg agaaccgctg tctctgcccg gcctccaacc ctctatgtcg 1140

agagcagcct tcatccattg tgcaccgcta catgaccatc acctcggagc ggagcgtgcc 1200

cgctgacgtg ttccagatcc aggcgacctc cgtctacccc ggtgcctaca atgcctttca 1260

gatccgtgct ggaaactcgc agggggactt ttacattagg caaatcaaca acgtcagcgc 1320

catgctggtc ctcgcccggc cggtgacggg ccccgggaag tacgtgctgg acctggagat 1380

ggtcaccatg aattccctca tgagctaccg ggccagctct gtactgaggc tcaccgtctt 1440

tgtagggccc tacaccttct gaggagcagg agggagccac cctccctgca gctaccctag 1500

ctgaggagcc tgttgtgagg ggcagaatga gaaaggcaat aaagggagaa agaaagtcct 1560

ggtggctgag gtgggcgggt cacactgcag gaagcctcag gctggggcag ggtggcactt 1620

ggggggcagc gccaagttca cctaaatggg ggtctctata tgttcaggcc caggggcccc 1680

cattgacagg agctgggagc tctgcaccac gagcttcagt caccccgaga ggagaggagg 1740

taacgaggag ggcggactcc aggccccggc ccagagattt ggacttggct ggcttgcagg 1800

ggtcctaaga aactccactc tggacagcgc caggaggccc tgggttccat tcctaactct 1860

gcctcaaact gtacatttgg ataagccctа gtagttccct gggcctgttt ttctataaaa 1920

cgaggcaact ggactgtt 1938

<210> 459

<211> 443

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 459

Met Leu Pro Cys Ala Ser Cys Leu Pro Gly Ser Leu Leu Leu Trp Ala
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Ser Ala Ser Pro Gln Asp Ser Glu Glu
20 25 30

Pro Asp Ser Tyr Thr Glu Cys Thr Asp Gly Tyr Glu Trp Asp Pro Asp
35 40 45

Ser Gln His Cys Arg Asp Val Asn Glu Cys Leu Thr Ile Pro Glu Ala
50 55 60

Cys Lys Gly Glu Met Lys Cys Ile Asn His Tyr Gly Gly Tyr Leu Cys
65 70 75 80

Leu Pro Arg Ser Ala Ala Val Ile Asn Asp Leu His Gly Glu Gly Pro
85 90 95

Pro Pro Pro Val Pro Pro Ala Gln His Pro Asn Pro Cys Pro Pro Gly
100 105 110

Tyr Glu Pro Asp Asp Gln Asp Ser Cys Val Asp Val Asp Glu Cys Ala
115 120 125

Gln Ala Leu His Asp Cys Arg Pro Ser Gln Asp Cys His Asn Leu Pro
130 135 140

Gly Ser Tyr Gln Cys Thr Cys Pro Asp Gly Tyr Arg Lys Ile Gly Pro
145 150 155 160

Glu Cys Val Asp Ile Asp Glu Cys Arg Tyr Arg Tyr Cys Gln His Arg
165 170 175

Cys Val Asn Leu Pro Gly Ser Phe Arg Cys Gln Cys Glu Pro Gly Phe
180 185 190

Gln Leu Gly Pro Asn Asn Arg Ser Cys Val Asp Val Asn Glu Cys Asp
195 200 205

Met Gly Ala Pro Cys Glu Gln Arg Cys Phe Asn Ser Tyr Gly Thr Phe
210 215 220

Leu Cys Arg Cys His Gln Gly Tyr Glu Leu His Arg Asp Gly Phe Ser
225 230 235 240

Cys Ser Asp Ile Asp Glu Cys Ser Tyr Ser Ser Tyr Leu Cys Gln Tyr
245 250 255

Arg Cys Val Asn Glu Pro Gly Arg Phe Ser Cys His Cys Pro Gln Gly
260 265 270

Tyr Gln Leu Leu Ala Thr Arg Leu Cys Gln Asp Ile Asp Glu Cys Glu
275 280 285

Ser Gly Ala His Gln Cys Ser Glu Ala Gln Thr Cys Val Asn Phe His
290 295 300

Gly Gly Tyr Arg Cys Val Asp Thr Asn Arg Cys Val Glu Pro Tyr Ile
305 310 315 320

Gln Val Ser Glu Asn Arg Cys Leu Cys Pro Ala Ser Asn Pro Leu Cys
325 330 335

Arg Glu Gln Pro Ser Ser Ile Val His Arg Tyr Met Thr Ile Thr Ser
340 345 350

Glu Arg Ser Val Pro Ala Asp Val Phe Gln Ile Gln Ala Thr Ser Val
355 360 365

Tyr Pro Gly Ala Tyr Asn Ala Phe Gln Ile Arg Ala Gly Asn Ser Gln
370 375 380

Gly Asp Phe Tyr Ile Arg Gln Ile Asn Asn Val Ser Ala Met Leu Val
385 390 395 400

Leu Ala Arg Pro Val Thr Gly Pro Arg Glu Tyr Val Leu Asp Leu Glu
405 410 415

Met Val Thr Met Asn Ser Leu Met Ser Tyr Arg Ala Ser Ser Val Leu
420 425 430

Arg Leu Thr Val Phe Val Gly Ala Tyr Thr Phe
435 440

<210> 460

<211> 20

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 460
tgctcttggg atcagcttct 20

<210> 461
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 461
cctcagggat ggtcagacac 20

<210> 462
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 462
tgcccaccag gctatgag 18

<210> 463
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 463
caggcaagtt atggcagtcc 20

<210> 464
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 464
aacttgcctg gctcctatca 20

<210> 465
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 465
gtgctggcag tagcggtag 19

<210> 466
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 466
ggcctaacaa ccgctcct 18

<210> 467
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 467
cgacacagga aggtcccata 20

<210> 468
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 468
tatgggacct tcctgtgtcg 20

<210> 469
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 469
gatgcagcgg tactgacaga 20

<210> 470
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 470
gtcagtaccg ctgcatcaac 20

<210> 471
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 471
cgcaccagac tcacactcat 20

<210> 472
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 472
gtggagccct acatccaggt 20

<210> 473
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 473
tccgaggtga tggtcatgta 20

<210> 474
<211> 50
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 474
ttcatccatt gtgcaccgct acatgaccat cacctcggag cggagcgtgc 50

<210> 475
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 475
gaagagcccg acagctacac 20

<210> 476
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 476
caggcaagtt atggcagtcc 20

<210> 477
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 477
cctgatggtt accgcaagat 20

<210> 478
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 478
gtgaacgagt gtgacatggg 20

<210> 479
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 479
atggcttctc ctgcagtgat 20

<210> 480
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 480
acgcctctgc caagacatt 19

<210> 481
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 481
atgtcgagag cagccttcat 20

<210> 482
<211> 2210
<212> ADN
<213> Homo Sapiens

<400> 482
agccgcggcc tcaactaaaa gtggccattg acctttcaag ctttcgagca gtgatgcaat 60
agaatagtat ttcaaagaaa aatgcttatc gaaatttttgg atccggtttt cccgtgattg 120

ttaagggttt cttttaaaaa gtaggtcaca tttcaagtag gtcatatttc gggggcgggt 180

gcgcagacaa ggagatgagt ttccactaag gccagggggc ctccaacggg gttggaggtg 240

agaatcccag gtagggtaga ggtgccgaga tccttccgaa tcccagccct ggggcgtcag 300

ccctgcaggg aatggcagag acactctccg gactgaggga accgaggcca gtcaccaagc 360

cccttccggg cgcgcaggcg atcagtgggt gaccgcggct gcgagggact ttgtcatccg 420

tcctccagga tctgggagga aagagcccca tcccttctct ctctgccacc atttcggaca 480

ccccgcaggg actcgttttg ggattcgcac tgacttcaag gaaggacgcg aacccttctc 540

tgaccccagc tcgggcggcc acctgtcttt gccgcggtga cccttctctc atgaccctgc 600

ggtgccttga gccctccggg aatggcgggg aagggacgcg gagccagtgg gggaccgcgg 660

ggtcggcgga ggagccatcc ccgcaggcgg cgcgtctggc gaaggccctg cgggagctcg 720

gtcagacagg atggtactgg ggaagtatga ctgttaatga agccaaagag aaattaaaag 780

aggcaccaga aggaactttc ttgattagag atagctcgca ttcagactac ctactaacaa 840

tatctgttaa aacatcagct ggaccaacta atcttcgaat cgaataccaa gacggaaaat 900

tcagattgga ctctatcata tgtgtcaaat ccaagcttaa acaatttgac agtgtggttc 960

atctgatcga ctactatgtt cagatgtgca aggataagcg gacaggtcca gaagcccccc 1020

ggaacggcac tgttcacctt tatctgacca aaccgctcta cacgtcagca ccatctctgc 1080

agcatctctg taggctcacc attaacaaat gtaccggtgc catctgggga ctgcctttac 1140

caacaagact aaaagattac ttggaagaat ataaattcca ggtataaatg tttctctttt 1200

tttaaacatg tctcacatag agtatctccg aatgcagcta tgtaaaagag aaccaaaact 1260

tgagtgctct ggataactat atggaatgct ttctaagaac agctgaagct aatctaattt 1320

aaatttaaca gcttgaagag gtagctaggt gtttaaagtt cctccagata cttttacctg 1380

agtgatgctt cccttcctaa ggctgaccaa gacctgttga tcctttaga ttaaaaataa 1440

aatgtcgcat gtaaaggctg aagtcgcgtt ttatcagaat gccttgcctt cttaggttct 1500

tttccattat gtcaaaggtc caggctccag taggagagaa agaactcctc ataggaatac 1560

tgaagaagtg ggaaggaacc aagctgacac aggcctcact gcaatttgat atgcctgctg 1620

atcagagtct cttgggcatt ttatattttg cattctgatg tacctaggag ttttgttaaa 1680

cagatgatgt atgtgagtat ttatcccatt ttatgcaatt aaccaaatca accaaaaaaa 1740

gtgaccatga agtcctgtat ttgtcttttt actacatgta ggaactctca tgtgaatgag 1800

tactgtagta atccattcta tgggagcctt atttcagaaa tatttcaaac tggtgcaaat 1860

ggaaaagact ttctcttttc ctttaaagct aaagacaaga atatcatgct atacaggtgc 1920

aactcaatcc ccgttaataa aaaccaatgt aggtataggc attctaccct ttgaaatagc 1980

tgtgtcccaa cctgttgcca ttgatttttt ggaaatggct ttagaaatat ccaagttgtc 2040

cttgaattgt ctaaccatgg acataaacag ttgtctccct tctactgtgt agaatacttt 2100

gacttaattt tcttccagat acaggggat acctgcctgt ttttcaaagt gtttatttac 2160

tgctgttact atttgattag aatgtattaa ataaaaaaaa cctgatttct 2210

<210> 483

<211> 198

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 483

Met Thr Leu Arg Cys Leu Glu Pro Ser Gly Asn Gly Gly Glu Gly Thr
1 5 10 15

Arg Ser Gln Trp Gly Thr Ala Gly Ser Ala Glu Glu Pro Ser Pro Gln
20 25 30

Ala Ala Arg Leu Ala Lys Ala Leu Arg Glu Leu Gly Gln Thr Gly Trp
35 40 45

Tyr Trp Gly Ser Met Thr Val Asn Glu Ala Lys Glu Lys Leu Lys Glu
50 55 60

Ala Pro Glu Gly Thr Phe Leu Ile Arg Asp Ser Ser His Ser Asp Tyr
65 70 75 80

Leu Leu Thr Ile Ser Val Lys Thr Ser Ala Gly Pro Thr Asn Leu Arg
85 90 95

Ile Glu Tyr Gln Asp Gly Lys Phe Arg Leu Asp Ser Ile Ile Cys Val
100 105 110

Lys Ser Lys Leu Lys Gln Phe Asp Ser Val Val His Leu Ile Asp Tyr
115 120 125

Tyr Val Gln Met Cys Lys Asp Lys Arg Thr Gly Pro Glu Ala Pro Arg
130 135 140

Asn Gly Thr Val His Leu Tyr Leu Thr Lys Pro Leu Tyr Thr Ser Ala
145 150 155 160

Pro Ser Leu Gln His Leu Cys Arg Leu Thr Ile Asn Lys Cys Thr Gly
165 170 175

Ala Ile Trp Gly Leu Pro Leu Pro Thr Arg Leu Lys Asp Tyr Leu Glu
180 185 190

Glu Tyr Lys Phe Gln Val
195

<210> 484

<211> 18

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SOCS2"

<400> 484
agtcaccaag ccccttcc 18

<210> 485
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SOCS2"

<400> 485
gctctttctc cccagatcct 20

<210> 486
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SOCS2"

<400> 486
gggactgcct ttaccaacaa 20

<210> 487
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SOCS2"

<400> 487
tttacatagc tgcattcgga ga 22

<210> 488
<211> 60
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína SOCS2"

<400> 488
agtgtggttc atctgatcga ctactatgtt cagatgtgca aggataagcg gacaggtcca 60

<210> 489
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína SOCS2"

<400> 489
gactttgtca tccgtcctcc 20

<210> 490
<211> 25
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína SOCS2"

<400> 490
acttggaaga atataaattc caggt 25

<210> 491

<211> 2287

<212> ADN

<213> Homo Sapiens

<400> 491

gaatctacaa taagacaaat ttcaaatcaa gttgctccac tatactgcat aagcagttta 60

gaatcttaag cagatgcaaa aagaataaag caaatgggag gaaaaaaaag gccgataaag 120

tttctggcta caatacaaga gacatatcat taccatatga tctaatgtgg gtgtcagccg 180

gattgtgttc attgagggaa accttatttt ttaactgtgc tatggagtag aagcaggagg 240

ttttcaacct agtcacagag cagcacctac cccctcctcc tttccacacc tgcaaactct 300

tttacttggg ctgaatattt agtgtaatta catctcagct ttgagggctc ctgtggcaaa 360

ttcccggatt aaaaggttcc ctggttgtga aaatacatga gataaatcat gaaggccact 420

atcatcctcc ttctgcttgc acaagtttcc tgggctggac cgtttcaaca gagaggctta 480

tttgacttta tgctagaaga tgaggcttct gggataggcc cagaagttcc tgatgaccgc 540
gacttcgagc cctccctagg cccagtgtgc cccttccgct gtcaatgcca tcttcgagtg 600
gtccagtgtt ctgatttggg tctggacaaa gtgccaaagg atcttccccc tgacacaact 660
ctgctagacc tgcaaaacaa caaaataacc gaaatcaaag atggagactt taagaacctg 720
aagaaccttc acgcattgat tcttgtcaac aataaaatta gcaaagttag tcctggagca 780
tttacacctt tggtgaagtt ggaacgactt tatctgtcca agaatcagct gaaggaattg 840
ccagaaaaaa tgcccaaaac tcttcaggag ctgcgtgccc atgagaatga gatcaccaaa 900
gtgcgaaaag ttactttcaa tggactgaac cagatgattg tcatagaact gggcaccaat 960
ccgctgaaga gctcaggaat tgaaaatggg gctttccagg gaatgaagaa gctctcctac 1020
atccgcattg ctgataccaa tatcaccagc attcctcaag gtcttcctcc ttcccttacg 1080
gaattacatc ttgatggcaa caaaatcagc agagttgatg cagctagcct gaaaggactg 1140
aataatttgg ctaagttggg attgagtttc aacagcatct ctgctgttga caatggctct 1200
ctggccaaca cgcctcatct gagggagctt cacttggaca acaacaagct taccagagta 1260
cctggtgggc tggcagagca taagtacatc caggttgtct accttcataa caacaatatc 1320
tctgtagttg gatcaagtga cttctgccca cctggacaca acaccaaaaa ggcttcttat 1380
tcgggtgtga gtcttttcag caacccggtc cagtactggg agatacagcc atccaccttc 1440
agatgtgtct acgtgcgctc tgccattcaa ctcggaaact ataagtaatt ctcaagaaag 1500
ccctcatttt tataacctgg caaaatcttg ttaatgtcat tgctaaaaaa taaataaaag 1560
ctagatactg gaaacctaac tgcaatgtgg atgttttacc cacatgactt attatgcata 1620
aagccaaatt tccagtttaa gtaattgcct acaataaaaa gaaattttgc ctgccatttt 1680
cagaatcatc ttttgaagct ttctgttgat gttaactgag ctactagaga tattcttatt 1740
tcactaaatg taaaatttgg agtaaatata tatgtcaata tttagtaaag cttttctttt 1800
ttaatttcca ggaaaaaata aaaagagtat gagtcttctg taattcattg agcagttagc 1860
tcatttgaga taaagtcaaa tgccaaacac tagctctgta ttaatcccca tcattactgg 1920
taaagcctca tttgaatgtg tgaattcaat acaggctatg taaaatttct actaatgtca 1980
ttattttgaa aaaataaatt taaaaataca ttcaaaatta ctattgtata caagcttaat 2040
tgttaatatt ccctaaacac aattttatga agggagaaga cattggtttg ttgacaataa 2100
cagtacatct tttcaagttc tcagctattt cttctacctc tccctatctt acatttgagt 2160
atggtaactt atgtcatcta tgttgaatgt aagcttataa agcacaaagc atacatttcc 2220
tgactggtct agagaactga tgtttcaatt taccccctctg ctaaataaat attaaaacta 2280
tcatgtg 2287

<210> 492

<211> 359

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<400> 492

Met Lys Ala Thr Ile Ile Leu Leu Leu Leu Ala Gln Val Ser Trp Ala
1 5 10 15

Gly Pro Phe Gln Gln Arg Gly Leu Phe Asp Phe Met Leu Glu Asp Glu
20 25 30

Ala Ser Gly Ile Gly Pro Glu Val Pro Asp Asp Arg Asp Phe Glu Pro
35 40 45

Ser Leu Gly Pro Val Cys Pro Phe Arg Cys Gln Cys His Leu Arg Val
50 55 60

Val Gln Cys Ser Asp Leu Gly Leu Asp Lys Val Pro Lys Asp Leu Pro
65 70 75 80

Pro Asp Thr Thr Leu Leu Asp Leu Gln Asn Asn Lys Ile Thr Glu Ile
85 90 95

Lys Asp Gly Asp Phe Lys Asn Leu Lys Asn Leu His Ala Leu Ile Leu
100 105 110

Val Asn Asn Lys Ile Ser Lys Val Ser Pro Gly Ala Phe Thr Pro Leu
115 120 125

Val Lys Leu Glu Arg Leu Tyr Leu Ser Lys Asn Gln Leu Lys Glu Leu
130 135 140

Pro Glu Lys Met Pro Lys Thr Leu Gln Glu Leu Arg Ala His Glu Asn
145 150 155 160

Glu Ile Thr Lys Val Arg Lys Val Thr Phe Asn Gly Leu Asn Gln Met
165 170 175

Ile Val Ile Glu Leu Gly Thr Asn Pro Leu Lys Ser Ser Gly Ile Glu
180 185 190

Asn Gly Ala Phe Gln Gly Met Lys Lys Leu Ser Tyr Ile Arg Ile Ala
195 200 205

Asp Thr Asn Ile Thr Ser Ile Pro Gln Gly Leu Pro Pro Ser Leu Thr
210 215 220

Glu Leu His Leu Asp Gly Asn Lys Ile Ser Arg Val Asp Ala Ala Ser
225 230 235 240

Leu Lys Gly Leu Asn Asn Leu Ala Lys Leu Gly Leu Ser Phe Asn Ser
245 250 255

Ile Ser Ala Val Asp Asn Gly Ser Leu Ala Asn Thr Pro His Leu Arg
260 265 270

Glu Leu His Leu Asp Asn Asn Lys Leu Thr Arg Val Pro Gly Gly Leu
275 280 285

Ala Glu His Lys Tyr Ile Gln Val Val Tyr Leu His Asn Asn Asn Ile
290 295 300

Ser Val Val Gly Ser Ser Asp Phe Cys Pro Pro Gly His Asn Thr Lys
305 310 315 320

Lys Ala Ser Tyr Ser Gly Val Ser Leu Phe Ser Asn Pro Val Gln Tyr
325 330 335

Trp Glu Ile Gln Pro Ser Thr Phe Arg Cys Val Tyr Val Arg Ser Ala
340 345 350

Ile Gln Leu Gly Asn Tyr Lys
355

<210> 493

<211> 19

<212> ADN

<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 493

agctttgagg gctcctgtg 19

<210> 494
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 494
gcaagcagaa ggaggatgat 20

<210> 495
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 495
aatgccatct tcgagtggtc 20

<210> 496

<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 496
tgcaggtcta gcagagttgt g 21

<210> 497
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 497
aaccgaaatc aaagatggag a 21

<210> 498
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 498
gtccaggtgg gcagaagtc 19

<210> 499
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 499
aatgccatct tcgagtggtc 20

<210> 500
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 500
ctgctgattt tgttgccatc 20

<210> 501
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 501
tggcaacaaa atcagcagag 20

<210> 502
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 502
gccattgtca acagcagaga 20

<210> 503
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 503
gggctggcag agcataagta 20

<210> 504
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 504
gtccaggtgg gcagaagtc 19

<210> 505
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 505
aaccgaaatc aaagatggag a 21

<210> 506
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 506
ccaaaggtgt aaatgctcca g 21

<210> 507
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 507
gagatcacca aagtgcgaaa 20

<210> 508
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 508
aaagccccat tttcaattcc 20

<210> 509
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador directo para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 509
aatgccatct tcgagtggtc 20

<210> 510
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador inverso para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 510
aaagccccat tttcaattcc 20

<210> 511
<211> 58
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DCN"

<400> 511
tttaactgtg ctatggagta gaagcaggag gttttcaacc tagtcacaga gcagcacc 58

<210> 512
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DCN"

<400> 512
ttcccggatt aaaaggttcc 20

<210> 513
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DCN"

<400> 513
aagtgccaaa ggatcttccc 20

<210> 514
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DCN"

<400> 514
cctgaagaac cttcacgttg 20

<210> 515
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DCN"

<400> 515
tcctccttcc cttacggaat 20

<210> 516
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DCN"

<400> 516
atgcagctag cctgaaagga 20

<210> 517
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DCN"

<400> 517
catccaggtt gtctaccttc a 21

<210> 518
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DCN"

<400> 518
tgaagaacct tcacgcattg 20

<210> 519
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DCN"

<400> 519
tgtcatagaa ctgggcacca 20

<210> 520
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Sonda para a detecção de uma molécula de nucleótido com uma sequência de ácidos nucleicos que codifica a proteína DCN"

<400> 520
gttctgattt ggaactgggc 20

<210> 521
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 521
tcacgggaga agcaggatac 20

<210> 522
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 522
cttgctctgg gctcttgc 18

<210> 523
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 523
ccagagattg cctgattcct 20

<210> 524
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 524
cctgcttctc ccgtgaaat 19

<210> 525
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 525
agctgggggga catctgtgt 19

<210> 526
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína ACAA1"

<400> 526
cactcagaaa ctgggcgatt 20

<210> 527
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 527
cacatcgaag aatgccaatg 20

<210> 528
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 528
gctccttgaa gtattcgcag a 21

<210> 529
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 529
tgctcttcga gctcactgg 19

<210> 530
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 530
cacgcactgg tggaatttt 19

<210> 531
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 531
gttcgctaca tcacccagag t 21

<210> 532
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína AP1M2"

<400> 532
gtaaggaagc cccgtgttc 19

<210> 533
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 533
gagcttaccc gaaaagtgga 20

<210> 534
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 534
tctagcttct gccgcttctt 20

<210> 535
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 535
ggagatactc gccaggttga 20

<210> 536
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 536
ccttaagctc ctcctgtgtc c 21

<210> 537
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 537
cctctgtgag gaggaaggtt ag 22

<210> 538
<211> 26
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína CGN"

<400> 538
ttagtagaac cagaagaaac catcac 26

<210> 539
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 539
tagagagcca cccccgta 18

<210> 540
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 540
ccatatagtc cccactgtag gc 22

<210> 541
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 541
ccactctgct ccctgtgtc 19

<210> 542
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 542
ctggcttctc aggctccata 20

<210> 543
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 543
tggggactat taccgtgtgc 20

<210> 544
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DDR1"

<400> 544
acgtcactcg cagtcgtg 18

<210> 545
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 545
gcagctcttc tcctcaaca 20

<210> 546
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 546
cccactttgc tgcttctcc 19

<210> 547
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 547
caagatgagc cccaaggac 19

<210> 548
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 548
tgatgacgtt ggagttggaa 20

<210> 549
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 549
caaggatgag gtcctagagg tg 22

<210> 550
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EPS8L2"

<400> 550
gatgttgcag ggcacgta 18

<210> 551
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 551
tggaaattct ggggtatcgt 20

<210> 552
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 552
gcatcctttg ttgacagtgc 20

<210> 553
<211> 24
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 553
cctgggaatc aaatatcgaa atag 24

<210> 554
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 554
ccaaaaattc caaagcaatc c 21

<210> 555
<211> 25
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 555
aagaattaac ttttctgcat ttcca 25

<210> 556
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína FASTKD1"

<400> 556
cagaacagac acctcagttg gt 22

<210> 557
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína GMIP"

<400> 557

aaccctggcc atggagac 18

<210> 558
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína GMIP"

<400> 558
ccgccacttc tcaatctcag 20

<210> 559
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína GMIP"

<400> 559
cccagcacca cagtaccc 18

<210> 560
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína GMIP"

<400> 560
ctctgtggag ttggaatctc g 21

<210> 561
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína GMIP"

<400> 561
ctggtggccc atctgttc 18

<210> 562
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína GMIP"

<400> 562
ggttgttggc agacatcttg t 21

<210> 563
<211> 25
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 563
acagttcaag aagtctagga tgagg 25

<210> 564
<211> 23
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 564
tggctaaatg actgaaattc acc 23

<210> 565
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 565
ggacatccct cctctacctc a 21

<210> 566
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 566
ggatctcagg cgttccag 18

<210> 567
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 567
ctgcctgagg atgagttcct 20

<210> 568
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína IKBKE"

<400> 568
gatgcacaat gccgttctc 19

<210> 569
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 569
ccgttacgac caaggtcaag 20

<210> 570
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 570
tgacgaagag ggagttttcc 20

<210> 571
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 571
tctgtcaaga cgtgtgaggt g 21

<210> 572
<211> 23
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 572
agtgaagttt tctgcagcct tta 23

<210> 573
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 573
tctcctggct acaatttcag g 21

<210> 574
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P2RX4"

<400> 574
atgccatagg ccttgatgag 20

<210> 575
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 575
gcttccccca aggaatatac a 21

<210> 576
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 576
tcttcagcca gttcacgatg 20

<210> 577
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 577
gcaggggatg atgacgat 18

<210> 578
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 578
cgtcttcctc catgtctgg 19

<210> 579
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 579
ctggagggca aaatcaagc 19

<210> 580
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína P4HB"

<400> 580
ttcttcccaa caagcacctt 20

<210> 581
<211> 22
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 581
gcagatccga ctttcagatt tc 22

<210> 582
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 582
ggggtcccac acaactctc 19

<210> 583
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 583
ttccagcact gtcaaagacc t 21

<210> 584
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 584
aaagaagggg tgctgtaggg 20

<210> 585
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 585
aggctatggc aaggaggtc 19

<210> 586
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PHKG2"

<400> 586
tgcgtaacat caggatctgc 20

<210> 587
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 587
aggggataag gagtccctca 20

<210> 588
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 588
ctggtgtcct tccagacaca 20

<210> 589
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 589
gaatggaagc taaaggccac t 21

<210> 590
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 590
atctttcagg gccacctgtt 20

<210> 591
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 591
aatcttcgag ggagtggagt c 21

<210> 592
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPFIBP2"

<400> 592
cagggtgtcc ccagtgaa 18

<210> 593
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPPIR16A"

<400> 593
ccctcccagt gttgtcctt 19

<210> 594
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPPIR16A"

<400> 594
ccccactccc aaggaact 18

<210> 595
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPPIR16A"

<400> 595
gagtgctgga cgcctctg 18

<210> 596
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPPIR16A"

<400> 596
ttgaccgcca ggagattg 18

<210> 597
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPPIR16A"

<400> 597
atgccctatg acctgtgtga t 21

<210> 598
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína PPPIR16A"

<400> 598
gatgctgtcc tgggtgatg 19

<210> 599
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 599
cactagccca agcaataggc 20

<210> 600
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 600
cactcttgtg gcagcaactg 20

<210> 601
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 601
cagcctggct ctggtgag 18

<210> 602
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 602
ggagctctcg gttcagctc 19

<210> 603
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 603
tctgcctcca gccagaga 18

<210> 604
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RASSF7"

<400> 604
ctccaggagt tctgcgtcat 20

<210> 605
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 605
tccagagtag tctgcctgac c 21

<210> 606
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 606
catcctcagc cacacacg 18

<210> 607
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 607
tccagagtag tctgcctgac c 21

<210> 608
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 608
tgttgttgaa ggggttccag 20

<210> 609
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 609
tctgccaccg tgtctacg 18

<210> 610
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína RNF183"

<400> 610
cggaaacact ccctcaaaga 20

<210> 611
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 611
agctgaggga caccatccta 20

<210> 612
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 612
atgtacccag cgtgatggac 20

<210> 613
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 613
aggatgtcgg tgaattacgc 20

<210> 614
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 614
agaccagcct cgccagtt 18

<210> 615
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 615
ggtcagccag aacgtgga 18

<210> 616
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SIRT6"

<400> 616
gtggagctct gccagtttgt 20

<210> 617
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 617
gtgggcatct tcgtgtcc 18

<210> 618
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 618
gaatggcacg tcattcacc 19

<210> 619
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 619
atctggacgg cggaagat 18

<210> 620
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 620
ggtgagggag gtctaggttg t 21

<210> 621
<211> 23
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 621
tcatcaagca cattacagat tcg 23

<210> 622
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína TJP3"

<400> 622
ggctagacac cccgttgat 19

<210> 623
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 623
actcgcaggg ggacttttac 20

<210> 624
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 624
catgagggaa ttcatggtga 20

<210> 625
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 625
atcgggatgg cttctcct 18

<210> 626
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 626
tgatgcagcg gtactgaca 19

<210> 627
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 627
agtaccgctg catcaacga 19

<210> 628
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína EFEMP2"

<400> 628
cgcaccagac tcacactcat 20

<210> 629
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SOCS2"

<400> 629
ggagctcggt cagacagg 18

<210> 630
<211> 25
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SOCS2"

<400> 630
ctaatcaaga aagttccttc tggtg 25

<210> 631
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SOCS2"

<400> 631
cagtcaccaa gccccttc 18

<210> 632
<211> 19
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SOCS2"

<400> 632
aagggatggg gctctttct 19

<210> 633
<211> 18
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SOCS2"

<400> 633
ggagctcggt cagacagg 18

<210> 634
<211> 21
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína SOCS2"

<400> 634
gttccttctg gtgcctcttt t 21

<210> 635
<211> 25
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 635
ggagacttta agaacctgaa gaacc 25

<210> 636
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 636
cgttccaact tcaccaaagg 20

<210> 637
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 637
ctgtcaatgc catcttcgag 20

<210> 638
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 638
gatcctttgg cactttgtcc 20

<210> 639
<211> 23
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>
<221> Fonte
<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 639
caatatcacc agcattcctc aag 23

<210> 640
<211> 20
<212> ADN
<213> Sequência artificial

<220>

<221> Fonte

<223> /nota="Descrição da sequência artificial: Iniciador para a amplificação da sequência de nucleótidos que codifica a proteína DCN"

<400> 640

ctgctgattt tgttgccatc 20

Lisboa, 14 de Novembro de 2014.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo de diagnóstico *in vitro*, para o diagnóstico de cancro do endométrio, caracterizado pelo facto de compreender a detecção do nível do biomarcador P4HB numa amostra de uma doente, em que um nível acrescido de P4HB, em comparação com um valor de controlo, indica a existência de cancro do endométrio.

2. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de compreender ainda a detecção do nível de GMIP, IKBKE ou EFEMP2.

3. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de compreender ainda a detecção do nível de FASTKD1.

4. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de compreender ainda a detecção do nível de DDR1.

5. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de compreender ainda a detecção do nível de SIRT6.

6. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de compreender ainda a detecção do nível de PHKG2.

7. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de compreender ainda a detecção do nível de um biomarcador escolhido entre ACAA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183, TJP3, SOCS2 e DCN.

8. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo facto de a referida doente ter um factor de risco para cancro do endométrio ou estar a fazer um rastreio de cancro do endométrio.

9. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo facto de a referida amostra da referida doente ser de uma doente com hemorragia uterina anormal.

10. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 9, caracterizado pelo facto de a referida amostra da referida doente ser de uma doente com uma espessura acrescida do endométrio.

11. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo facto de a referida amostra da referida doente ser de uma doente em pré-menopausa, peri-menopausa ou pós-menopausa.

12. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo facto de a referida doente estar em pós-menopausa.

13. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo facto de a referida amostra se escolher entre uma amostra de tecido, de sangue e/ou de soro e de fluido uterino.

14. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo facto de a referida amostra ser uma amostra de fluido uterino.

15. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo facto de a referida amostra de fluido uterino se obter por aspiração.

16. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo facto de o nível do biomarcador P4HB e, eventualmente, um biomarcador escolhido entre GMIP, IKBKE, FASTKD1, DDR1, SIRT6, PHKG2, ACAA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN, ser determinado com um anticorpo.

17. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo facto de o nível do biomarcador P4HB e, eventualmente, um biomarcador escolhido entre GMIP, IKBKE, FASTKD1, DDR1, SIRT6, PHKG2, ACAA1, AP1M2, EPS8L2, P2RX4, PPFIBP2, PPP1R16A, CGN, RASSF7, RNF183, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN, ser determinado por RCP-TI.

18. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com uma qualquer das reivindicações 2 a 17, caracterizado pelo facto de se detectarem 2 a 20 marcadores.

19. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo facto de se detectar um ou mais biomarcadores adicionais.

20. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo facto de um ou mais dos referidos biomarcadores adicionais serem escolhidos entre biomarcadores de diagnóstico diferencial, biomarcadores de prognóstico, biomarcadores úteis para a detecção de cancro do endométrio, biomarcadores para a classificação de cancro do endométrio e biomarcadores auxiliares para a detecção de cancro do endométrio.

21. Processo de diagnóstico *in vitro*, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 15 e 17 a 20, caracterizado pelo facto de compreender a obtenção de uma amostra de fluido uterino de uma doente, com um dispositivo "pipelle" ou uma seringa, em que a doente tem um factor de risco ou um sintoma de cancro do endométrio;
fazer contactar a referida amostra com um agente capaz de preservar, prevenir ou diminuir a degradação do ARN na referida amostra de fluido uterino;
determinar, na referida amostra, o nível de expressão de ARNm correspondente ao referido biomarcador P4HB e, eventualmente, um biomarcador escolhido entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN e um ou mais genes endógenos, utilizando RCP quantitativa;
normalizar o nível de expressão do referido biomarcador P4HB e, eventualmente, um biomarcador escolhido entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN, com um ou mais genes endógenos;
comparar o nível normalizado do referido biomarcador P4HB e, eventualmente, de um biomarcador escolhido entre

ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN com um valor de controlo, em que a expressão diferencial do referido biomarcador P4HB e, eventualmente, de um biomarcador escolhido entre ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN, indica cancro do endométrio ou uma probabilidade acrescida do cancro do endométrio.

22. Processo, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo facto de o referido um ou mais genes endógenos se escolherem entre POLR2A, B2M e PFN1.

23. Utilização de um ácido nucleico, caracterizado pelo facto de ser ARNm, ADNc de P4HB ou um seu complemento, para o diagnóstico do cancro do endométrio *in vitro*.

24. Utilização de um ácido nucleico, caracterizado pelo facto de ser um iniciador para P4HB, para o diagnóstico do cancro do endométrio *in vitro*.

25. Utilização de um ácido nucleico, caracterizado pelo facto de ser uma sonda para P4HB, para o diagnóstico de cancro do endométrio *in vitro*.

26. Utilização de um anticorpo de P4HB, caracterizado pelo facto de se destinar ao diagnóstico de cancro do endométrio *in vitro*.

27. Utilização de um estojo contendo um iniciador para P4HB, tal como definido na reivindicação 24, caracterizado pelo facto de se destinar ao diagnóstico de cancro do endométrio *in vitro*.

28. Utilização de um estojo contendo a sonda, tal como definido na reivindicação 25, caracterizada pelo facto de se destinar ao diagnóstico de cancro do endométrio *in vitro*.

29. Utilização de um estojo contendo um anticorpo, tal como definido na reivindicação 26, caracterizada pelo facto de se destinar ao diagnóstico de cancro do endométrio *in vitro*.

Lisboa, 14 de Novembro de 2014.

RESUMO

MARCADORES PARA O CANCRO DO ENDOMÉTRIO

A presente invenção está relacionada com a observação, surpreendente, de que os biomarcadores correspondentes a ACAA1, AP1M2, CGN, DDR1, EPS8L2, FASTKD1, GMIP, IKBKE, P2RX4, P4HB, PHKG2, PPFIBP2, PPP1R16A, RASSF7, RNF183, SIRT6, TJP3, EFEMP2, SOCS2 e DCN são expressos de forma diferenciada, em amostras de controlo, quando comparadas com amostras de doentes com cancro do endométrio e são por isso úteis para a detecção do cancro do endométrio. Em particular, estes biomarcadores têm uma excelente sensibilidade, especificidade e/ou a capacidade para separar indivíduos afectados de indivíduos não afectados. Além disso, os requerentes verificaram que a expressão diferencial destes biomarcadores em tecido tumoral de cancros primários do endométrio está correlacionada com o seu nível de expressão em amostras de fluidos uterinos, quando comparadas com valores de controlo. Assim, estes biomarcadores são robustos pelo facto de se ter verificado que são expressos de forma diferenciada em vários tipos de amostras de indivíduos afectados.

FIG 1

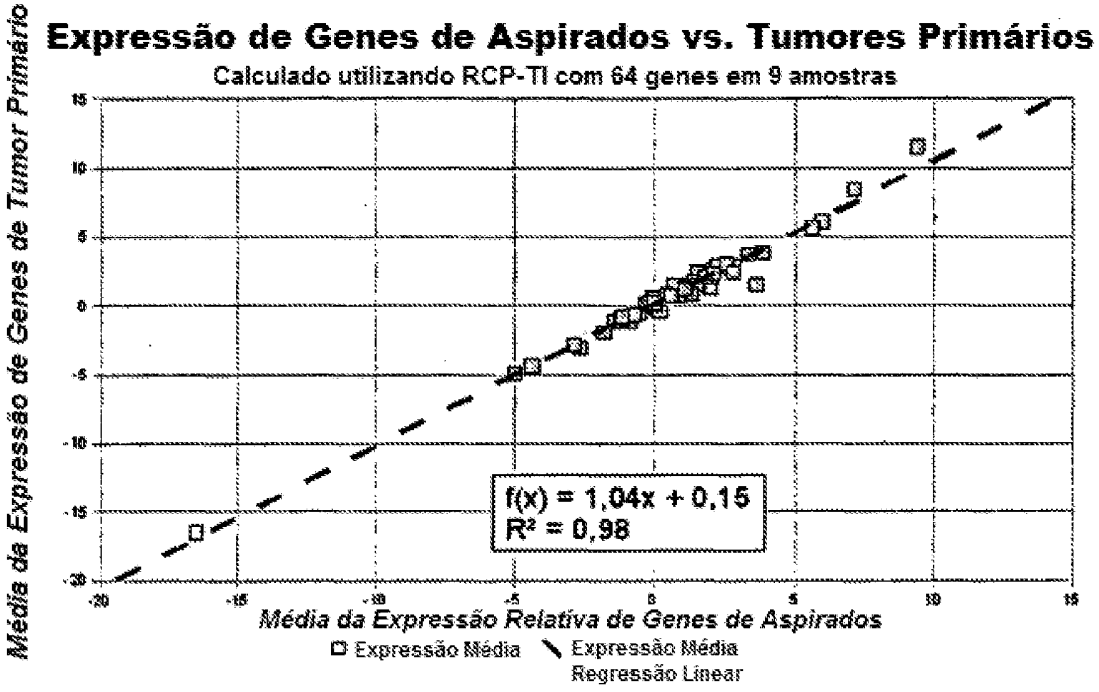

Expressão de Genes de Aspirados vs. Tumores Primários
Calculado utilizando RCP-TI com 64 genes em 9 amostras
Média da Expressão de Genes de Tumor Primário
f(x) = 1,04x + 0,15
R² = 0,98
Média da Expressão Relativa de Genes de Aspirados
Expressão Média
Expressão Média
Regressão Linear

FIG 2A

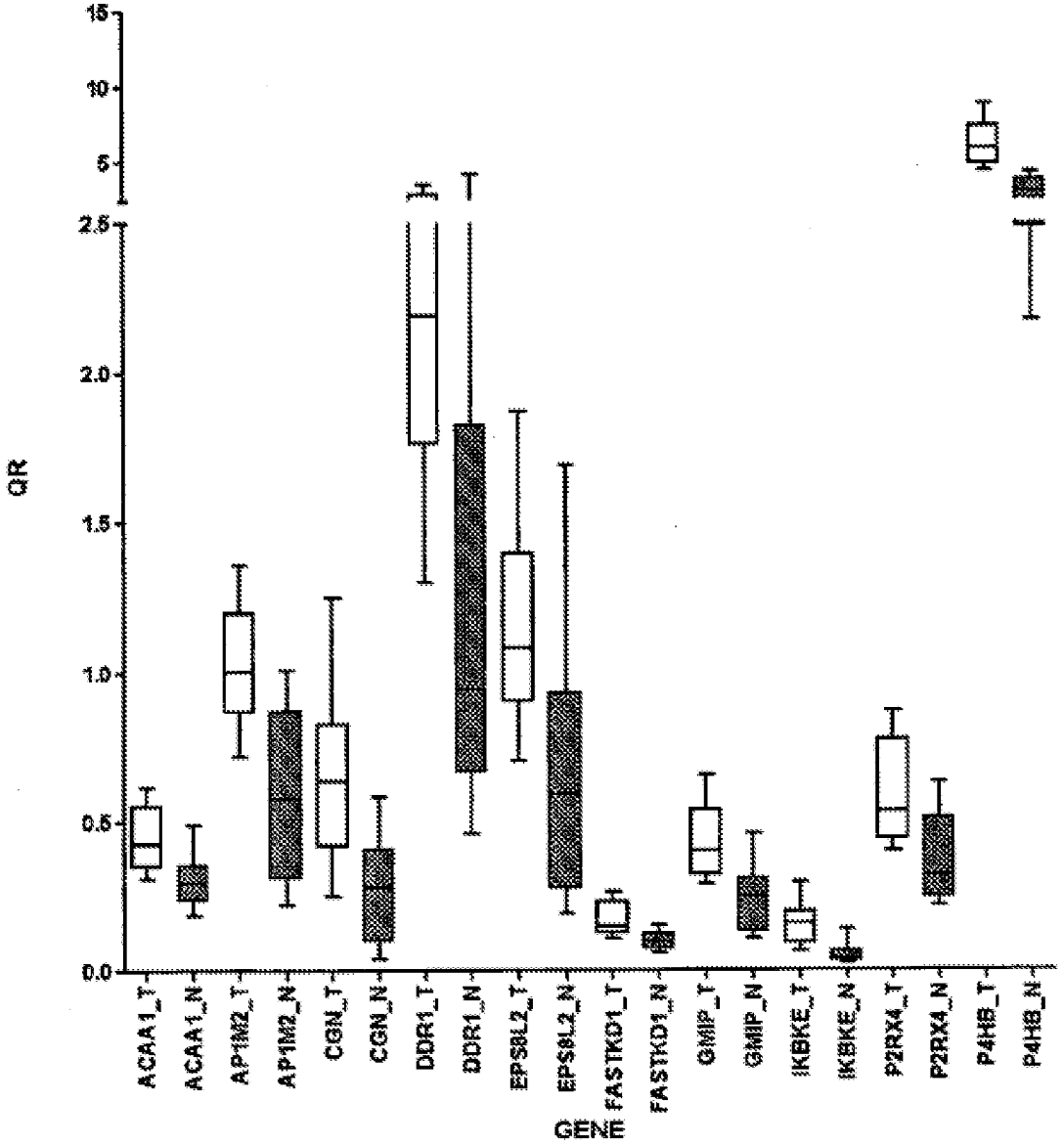

QR
15
10
5
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
ACAA1_T
ACAA1_N
AP1M2_T
AP1M2_N
CGN_T
CGN_N
DDR1_T
DDR1_N
EPS8L2_T
EPS8L2_N
FASTKD1_T
FASTKD1_N
GMIP_T
GMIP_N
IKBKE_T
IKBKE_N
P2RX4_T
P2RX4_N
P4HB_T
P4HB_N
GENE

FIG. 2B

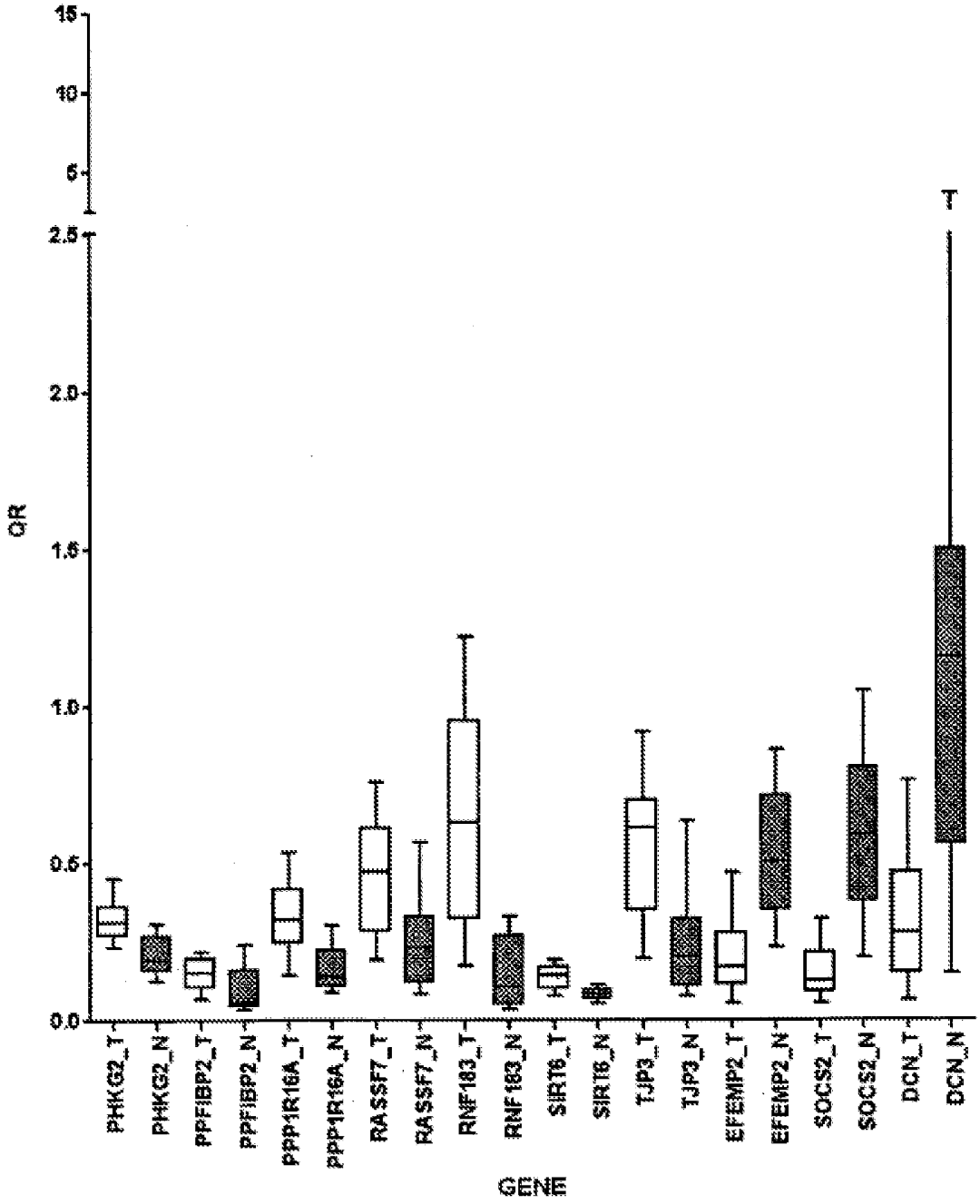

15
10
5
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
QR
T
PHKG2_T
PHKG2_N
PPFIBP2_T
PPFIBP2_N
PPP1R16A_T
PPP1R16A_N
RASSF7_T
RASSF7_N
RNF183_T
RNF183_N
SIRT6_T
SIRT6_N
TJP3_T
TJP3_N
EFEMP2_T
EFEMP2_N
SOCS2_T
SOCS2_N
DCN_T
DCN_N
GENE

FIG. 3 RNF183

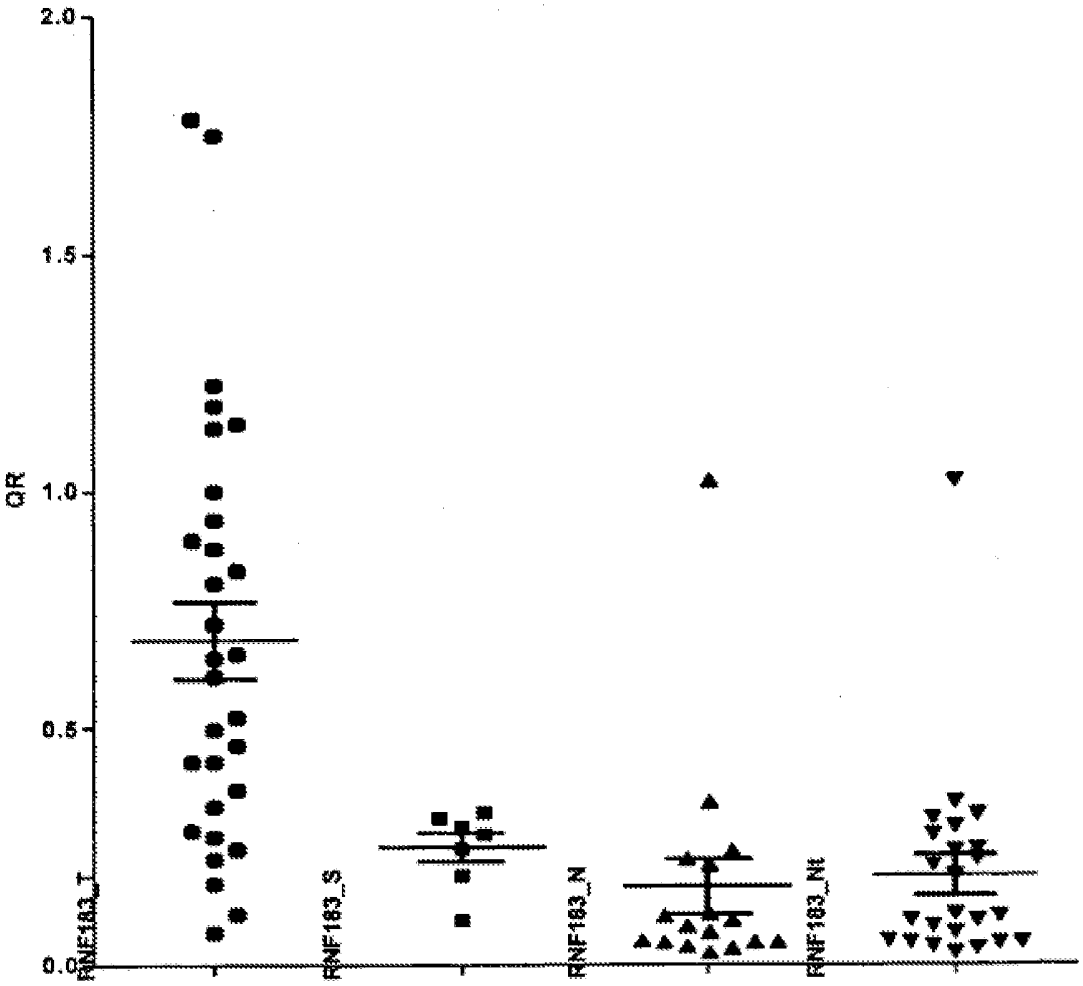


FIG. 4 AP1M2

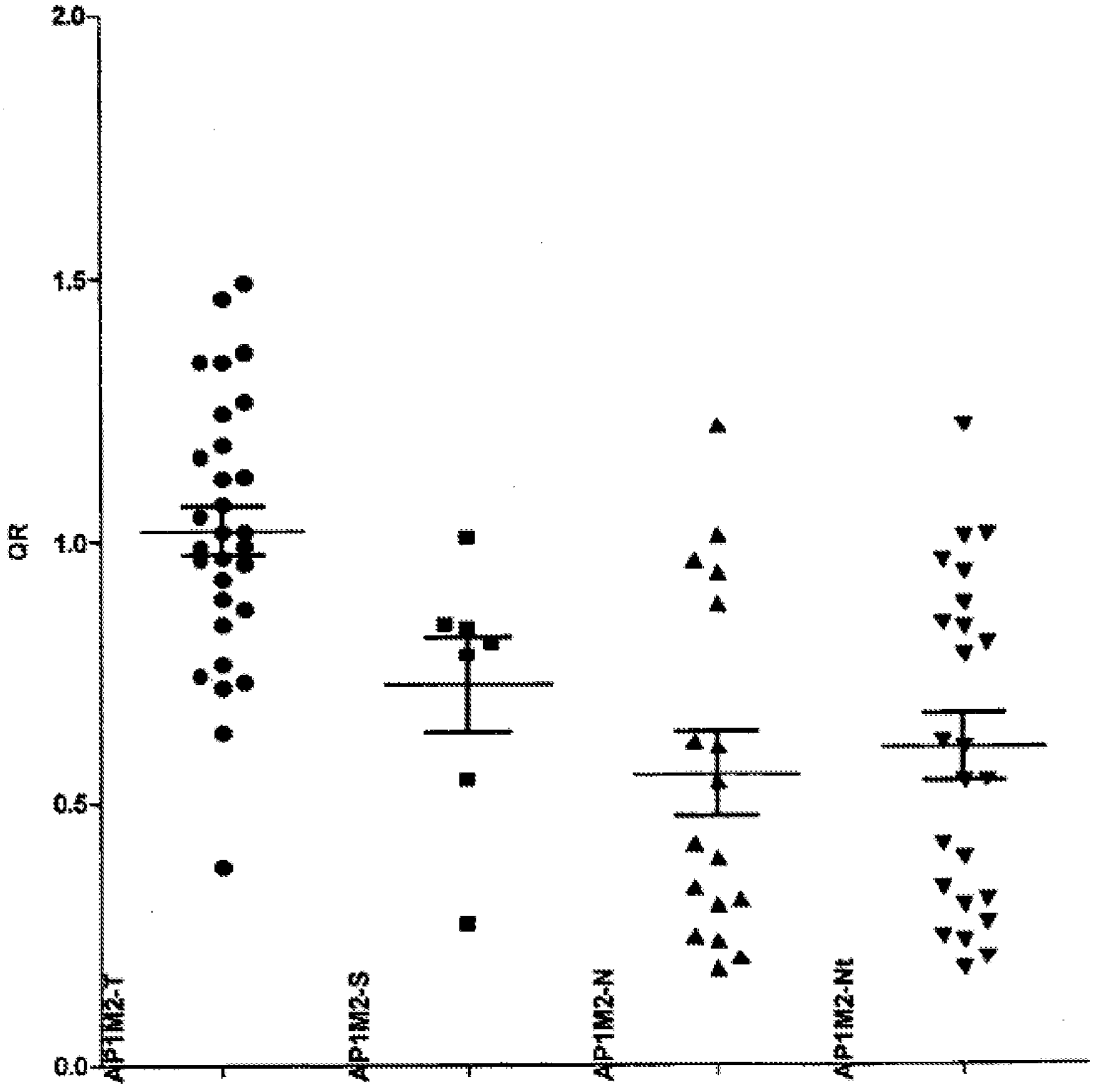


FIG. 5 CGN

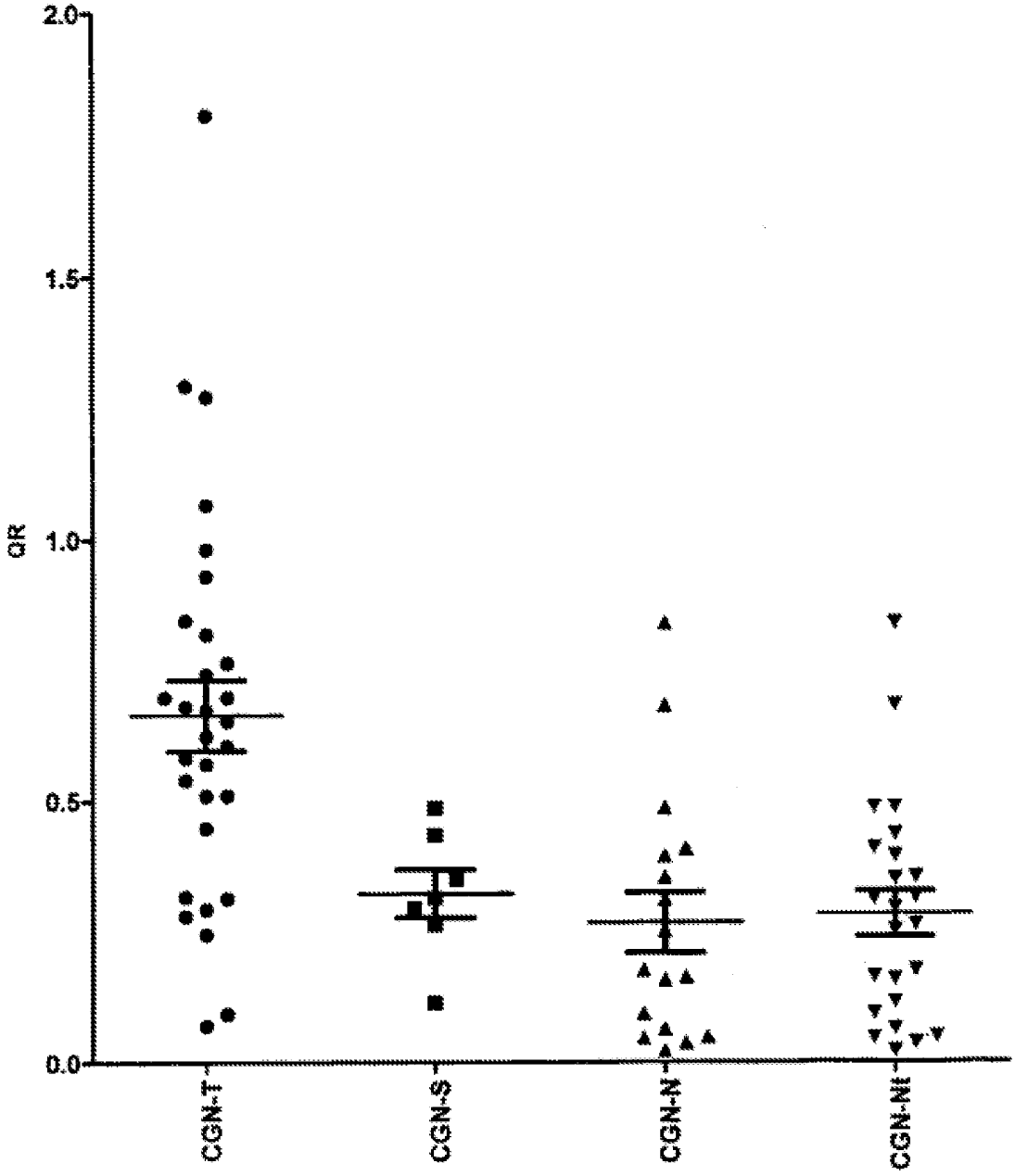


FIG 6. FASTKD1

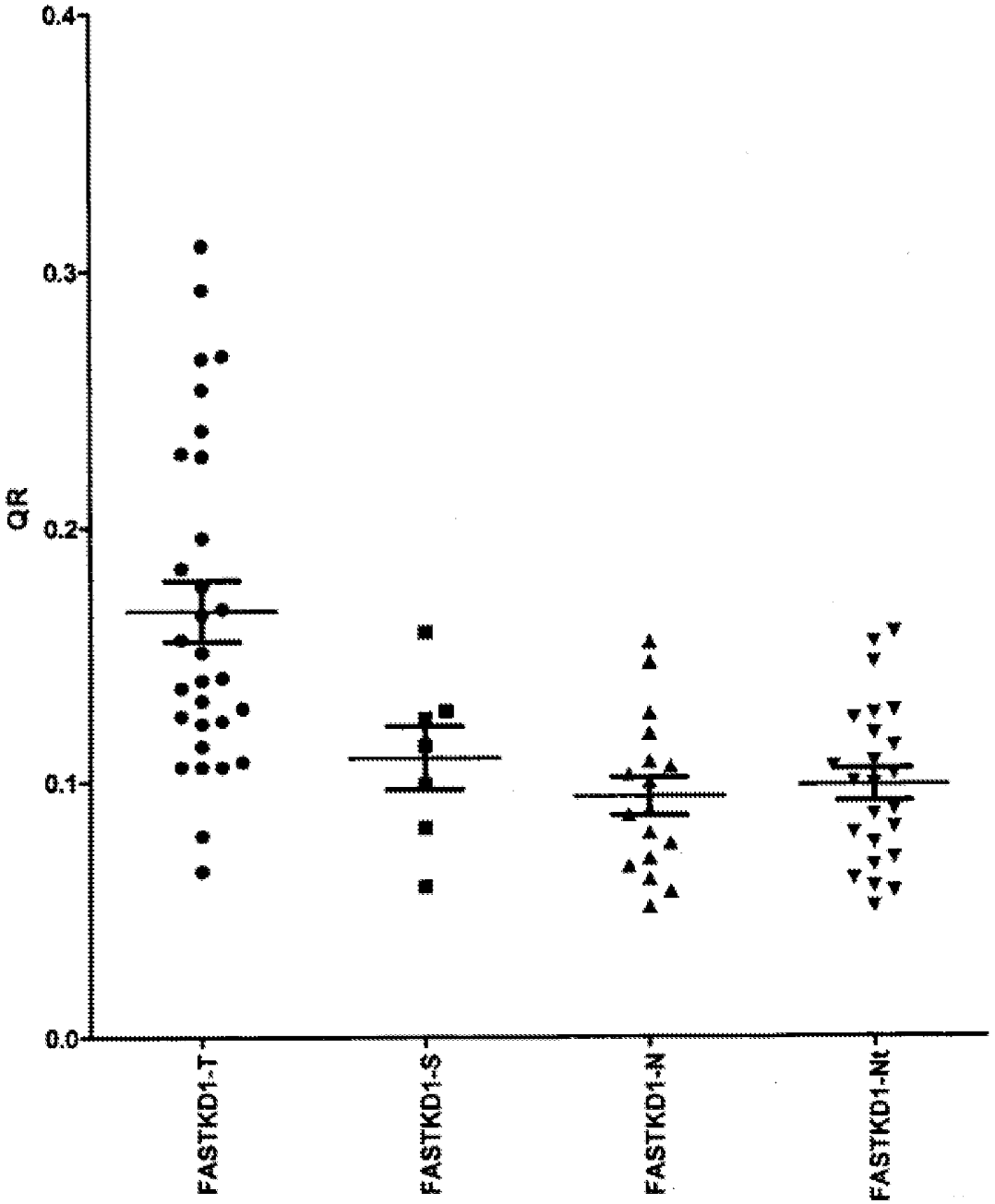


FIG. 7 IKBKE

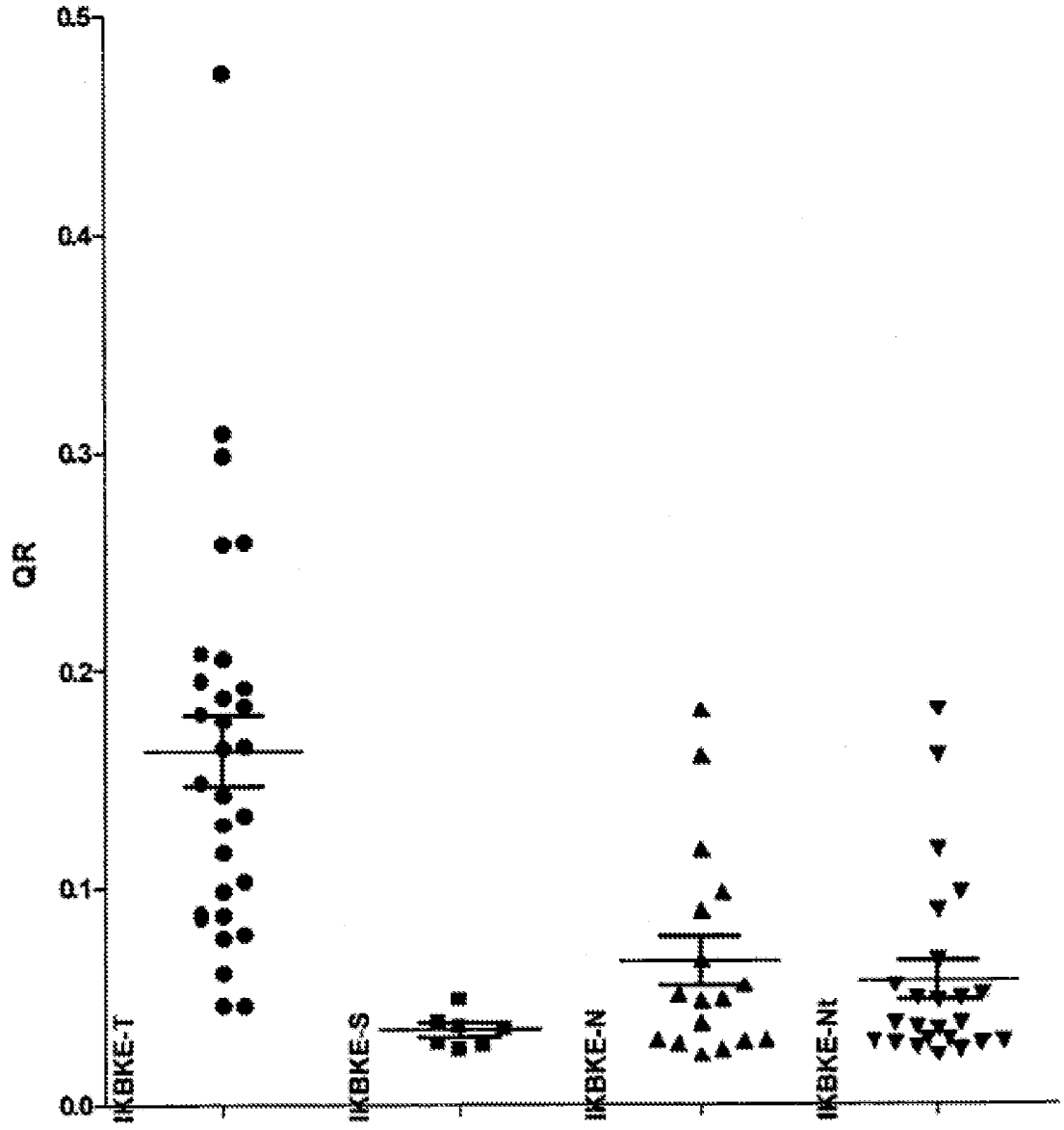


FIG 8. P4HB

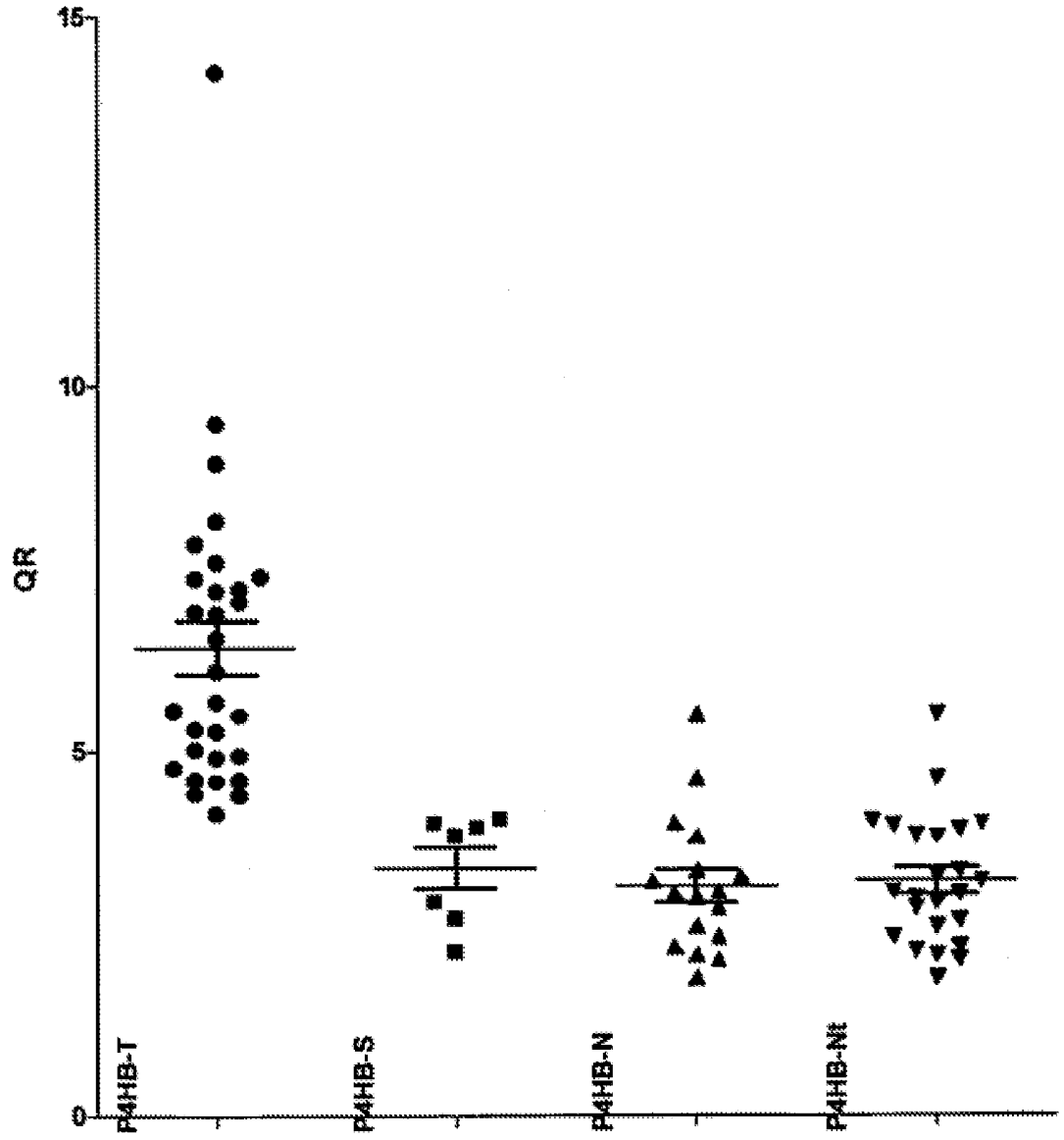


FIG. 9 SOCS2

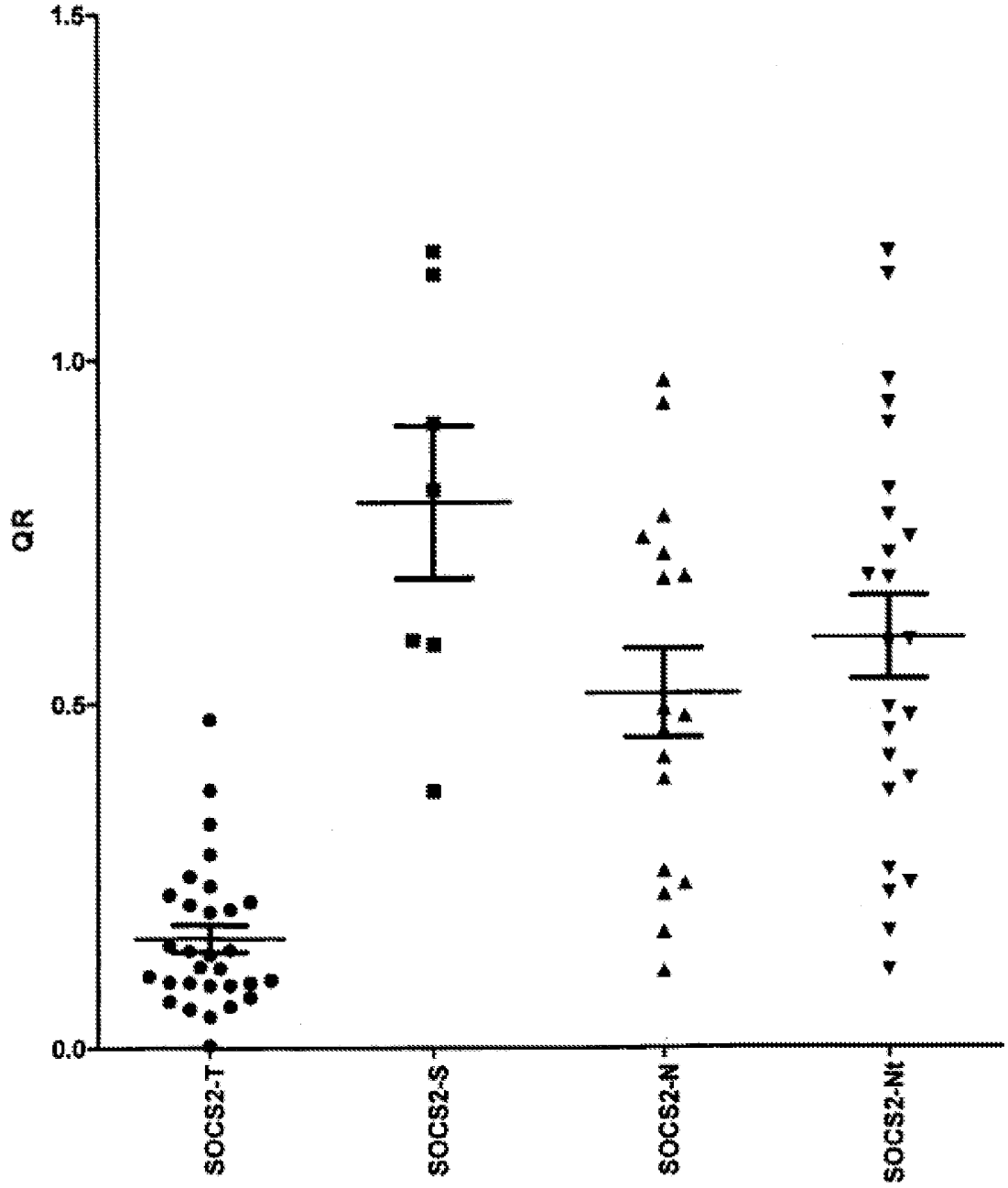


FIG. 10

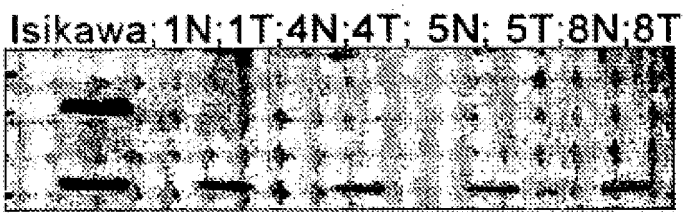


FIG. 11

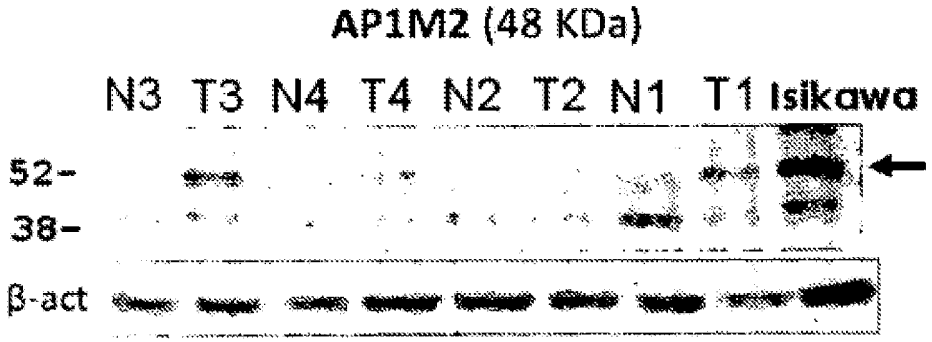


FIG. 12

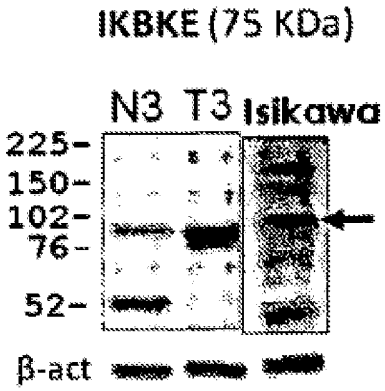


FIG. 13

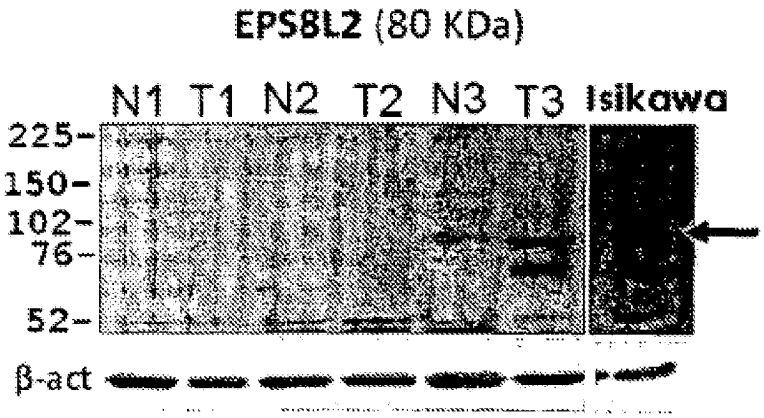


FIG. 14

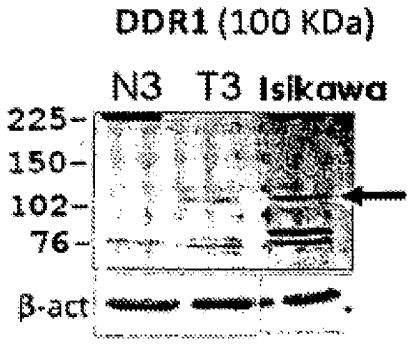


FIG. 15

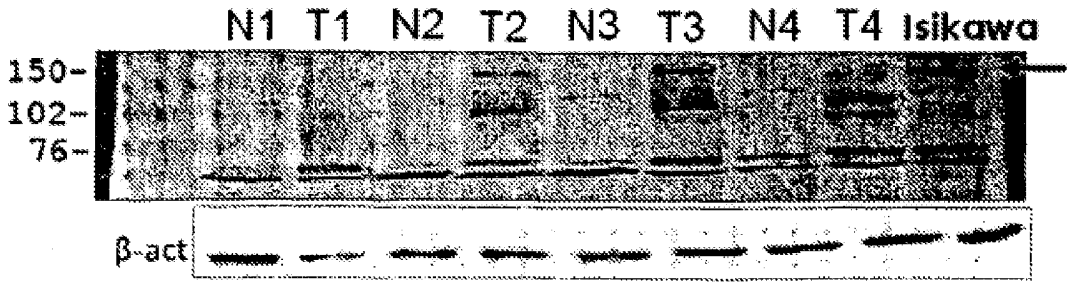


FIG. 16

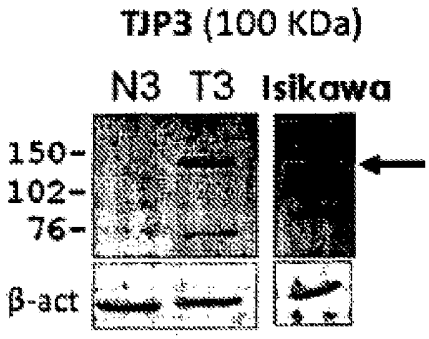

TJP3 (100 KDa)
N3 T3 Isikawa
150-
102-
76-
β-act

FIG. 17

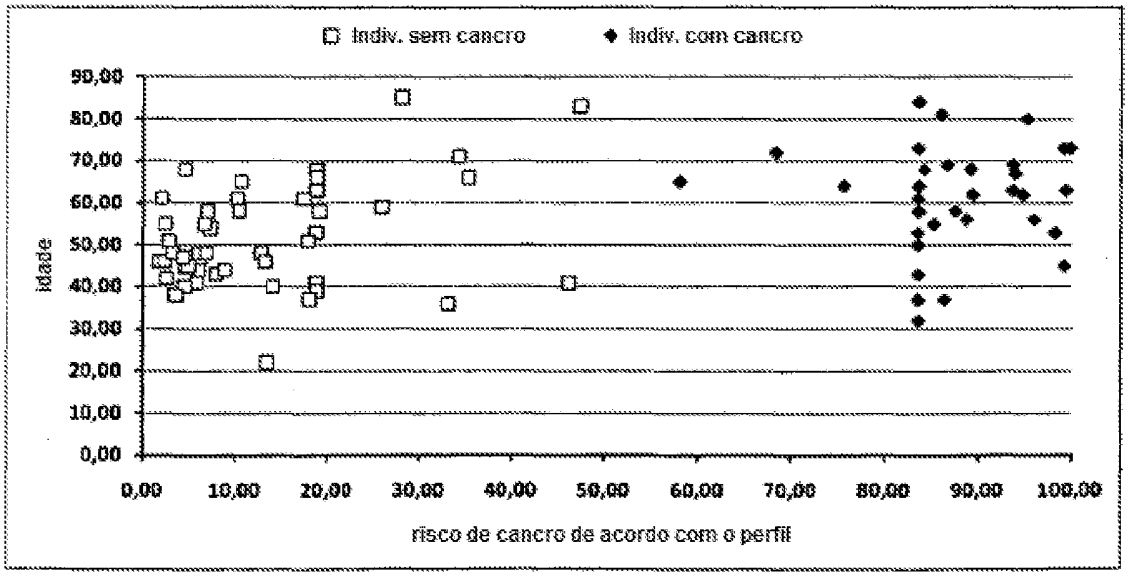

Indiv. sem cancro
Indiv. com cancro
Idade
90,00
80,00
70,00
60,00
50,00
40,00
30,00
20,00
10,00
0,00
0,00
10,00
20,00
30,00
40,00
50,00
60,00
70,00
80,00
90,00
100,00
risco de cancro de acordo com o perfil

FIG. 18

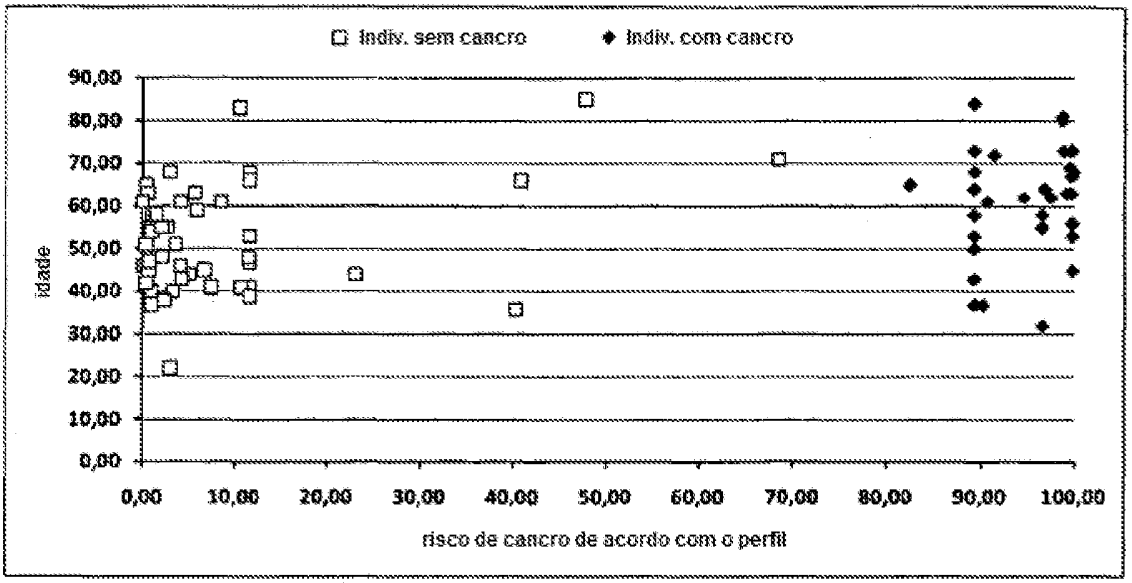
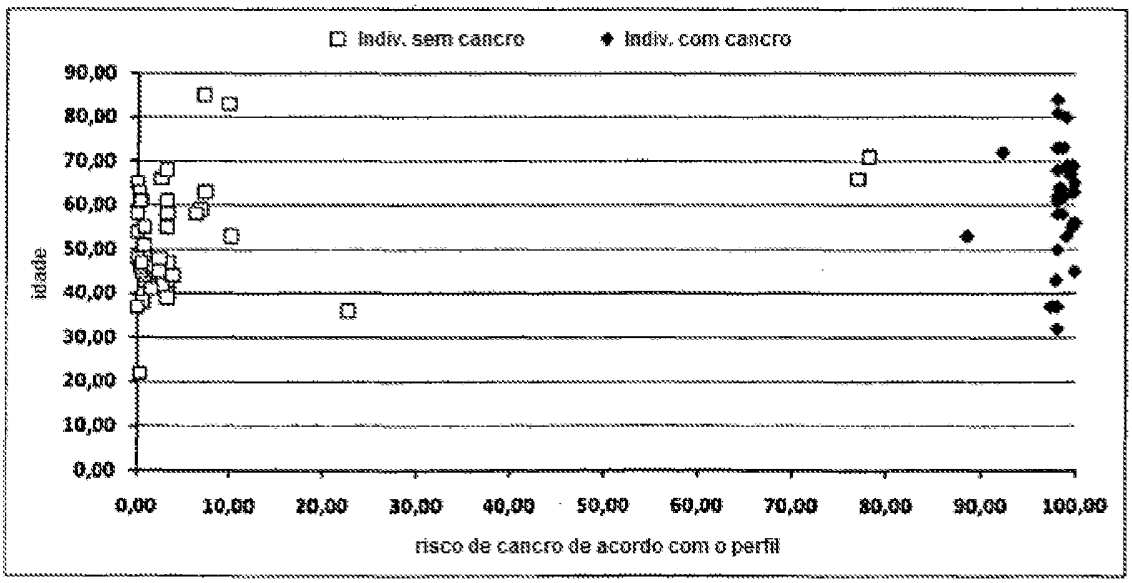

Indiv. sem cancro
Indiv. com cancro
idade
90,00
80,00
70,00
60,00
50,00
40,00
30,00
20,00
10,00
0,00
0,00
10,00
20,00
30,00
40,00
50,00
60,00
70,00
80,00
90,00
100,00
risco de cancro de acordo com o perfil

FIG. 19


Indiv. sem cancro
Indiv. com cancro
idade
90,00
80,00
70,00
60,00
50,00
40,00
30,00
20,00
10,00
0,00
0,00
10,00
20,00
30,00
40,00
50,00
60,00
70,00
80,00
90,00
100,00
risco de cancro de acordo com o perfil