

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 603**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/6886 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.11.2018** **PCT/GB2018/053196**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.05.2019** **WO19086898**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2018** **E 18815789 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2024** **EP 3704274**

54 Título: **Regulación genética de la respuesta inmunitaria por interacciones cromosómicas**

30 Prioridad:

03.11.2017 US 201762581287 P
03.10.2018 WO PCT/GB2018/052818

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
15.11.2024

73 Titular/es:

OXFORD BIODYNAMICS PLC (100.0%)
3140 Rowan Place, John Smith Drive, Oxford
Business Park South
Oxford, OX4 2WB, GB

72 Inventor/es:

AKOULITCHEV, ALEXANDRE;
RAMADASS, AROUL SELVAM y
HUNTER, EWAN

74 Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 987 603 T3

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

DESCRIPCIÓN

Regulación genética de la respuesta inmunitaria por interacciones cromosómicas

5 Campo de la invención

La invención se refiere a la detección de interacciones cromosómicas.

10 Antecedentes de la invención

Los procesos patológicos son complejos y los resultados pueden predecirse mediante el uso de los métodos disponibles. En particular, es difícil predecir cómo los pacientes reaccionarán a terapias específicas. El documento WO 2016/207661 describe un proceso de analizar regiones del genoma epigenéticamente activas. El documento WO 2016/207653 describe un método para determinar las interacciones cromosómicas epigenéticas que son relevantes para un diagnóstico complementario.

15 Resumen de la invención

Las firmas de conformación cromosómica específicas (CCS) en los loci existen o están ausentes debido a los entornos de control epigenético regulatorio asociados con la patología o el tratamiento. Las CCS tienen tasas de variación leves y, cuando representan un fenotipo o patología particular, solo cambiarán con una transición señalizada fisiológicamente a un nuevo fenotipo, o como resultado de una intervención externa. Además, la medición de estos eventos es binaria, por lo que esta lectura contrasta marcadamente con la lectura continua de niveles variables de metilación del ADN, modificaciones de histonas y la mayoría de los ARN no codificantes. La lectura continua usada hasta la fecha para la mayoría de los biomarcadores moleculares ofrece un desafío para el análisis de datos, ya que la magnitud del cambio para biomarcadores particulares varía mucho de un paciente a otro, lo que causa problemas para las estadísticas de clasificación cuando se usan para estratificar cohortes de pacientes. Estas estadísticas de clasificación se adaptan mejor al uso de biomarcadores que carecen de magnitud y ofrecen sólo una puntuación binaria de "sí o no" de diferencias fenotípicas, lo que significa que los biomarcadores de conformación cromosómica (EpiSwitch™) son un recurso excelente para posibles biomarcadores de diagnóstico, pronóstico y predicción.

Los inventores han identificado regiones del genoma con interacciones cromosómicas relevantes para la capacidad de respuesta inmunitaria mediante el uso de un enfoque que permite la identificación de subgrupos en una población. Se ha descubierto que las regiones, los genes y las interacciones cromosómicas específicas identificados en dos estudios distintos en los que se utilizaron terapias diferentes para tratar dos afecciones distintas, determinan la capacidad de respuesta inmunitaria general en un paciente, que incluye por la vía de señalización de la superficie celular que regula la respuesta inmunitaria y la regulación de la activación de las células T. El trabajo de los inventores permite seguir los cambios en la capacidad de respuesta inmunitaria, por ejemplo, durante el curso de una enfermedad o terapia.

En consecuencia, la invención proporciona un proceso para determinar cuánto es capaz de responder un individuo a la terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1 que comprende determinar si al menos 10 interacciones cromosómicas están presentes o ausentes en el individuo,

en donde dichas al menos 10 interacciones cromosómicas corresponden a cualquiera de las 10 interacciones cromosómicas representadas por cualquier sonda que se muestra en la Tabla 1, y en donde se determina la presencia o ausencia de al menos la interacción cromosómica ORF712_9_120888366_120893320_120913546_120919710_RR correspondiente a la secuencia de sonda AGTGCTGGTTCCACACCTCTCAGCTCTTCGACCTCCAGGTCCCCGCCACTTCCACGGC.

50 Descripción detallada de la invención

Aspectos de la Invención

La invención se refiere a un panel de marcadores epigenéticos que se relacionan con la regulación del sistema inmunitario, en particular a través de vías de señalización de la superficie celular y la activación de células T.

La invención incluye además monitorear el estado del sistema inmunitario para determinar su capacidad de respuesta a terapias particulares. Eso significa que pueden administrarse terapias apropiadas a un paciente y puede determinarse si el paciente conserva o pierde el estado de "respondedor". Por lo tanto, la invención proporciona en una modalidad una lectura continua "en directo" del estado del "respondedor" lo que permite administrar al paciente una terapia personalizada que refleja con precisión sus necesidades.

Capacidad de respuesta inmunitaria

La invención se refiere a la determinación de la capacidad de respuesta inmunitaria. En particular, la capacidad de respuesta inmunitaria a un inhibidor de PD-1 o inhibidor de PD-L1, incluye un anticuerpo específico para PD-1 o PD-L1. PD-1 es "proteína de muerte celular programada" y PD-L1 es "ligando 1 de muerte programada".

La capacidad de respuesta inmunitaria es preferentemente a una terapia contra el cáncer y, por lo tanto, típicamente es relevante para determinar si un individuo específico responde a la terapia, donde el individuo puede tener o no cáncer, o puede estar en riesgo de cáncer. El cáncer es típicamente cualquier cáncer mencionado en el presente documento y, por ejemplo, es melanoma, cáncer de pulmón, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), linfoma difuso de células B grandes, cáncer de hígado, carcinoma hepatocelular, cáncer de próstata, cáncer de mama, leucemia, leucemia mieloide aguda, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer nasal, cáncer de cerebro, cáncer de vejiga, cáncer de cuello uterino, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario, cáncer colorrectal o cáncer de riñón.

El término "anticuerpo" incluye todos los fragmentos y derivados de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse al antígeno diana, por ejemplo, scFv o Fab de cadena sencilla.

El proceso de la invención

El proceso de la invención comprende un sistema de tipificación para detectar interacciones cromosómicas relevantes para la capacidad de respuesta inmunitaria. Esta tipificación puede realizarse mediante el uso del sistema EpiSwitch™ mencionado en la presente descripción que se basa en las regiones de entrecruzamiento del cromosoma que se han unido en la interacción cromosómica, lo que somete al ADN cromosómico a escisión y después a ligadura de los ácidos nucleicos presentes en la entidad entrecruzada para derivarse un ácido nucleico ligado con secuencia de ambas regiones que formaron la interacción cromosómica. La detección de este ácido nucleico ligado permite la determinación de la presencia o ausencia de una interacción cromosómica particular.

Las Interacciones Epigenéticas Relevantes para la Invención

Como se usa en la presente, los términos interacciones "epigenéticas" y "cromosómicas" típicamente se refieren a interacciones entre regiones distales de un cromosoma, dichas interacciones son dinámicas y alteran, forman o se rompen en dependencia del estado de la región del cromosoma.

En procesos particulares de la invención, las interacciones cromosómicas típicamente se detectan al generar primero un ácido nucleico ligado que comprende una secuencia de ambas regiones de los cromosomas que forman parte de las interacciones. En tales procesos las regiones pueden entrecruzarse por cualquier medio adecuado. En una modalidad preferida, las interacciones se entrecruzan mediante el uso de formaldehído, pero también pueden entrecruzarse mediante cualquier aldehído, o éster de N-hidroxisuccinimida del ácido D-biotinoil-ε-aminocaproico o éster de N-hidroxisuccinimida del ácido digoxigenín 3-O-metilcarbonyl-ε-aminocaproico. El paraformaldehído puede entrecruzar cadenas de ADN que están separadas por 4 angstroms. Preferentemente, las interacciones cromosómicas están en el mismo cromosoma y opcionalmente con una separación de 2 a 10 angstroms.

La interacción cromosómica puede reflejar el estado de la región del cromosoma, por ejemplo, si se transcribe o reprime en respuesta a un cambio de las condiciones fisiológicas. Se ha descubierto que las interacciones cromosómicas que son específicas de los subgrupos, como se definen en la presente descripción, son estables, lo que proporciona así un medio fiable para medir las diferencias entre los dos subgrupos.

Adicionalmente, las interacciones cromosómicas específicas de una característica (como la capacidad de respuesta inmunitaria) normalmente ocurrirán tempranamente en un proceso biológico, por ejemplo, en comparación con otros marcadores epigenéticos tales como la metilación o cambios en la unión de proteínas histonas. Por tanto, el proceso de la invención es capaz de detectar etapas tempranas de un proceso biológico. Esto permite una intervención temprana (por ejemplo, el tratamiento) que, en consecuencia, puede ser más eficaz. Las interacciones cromosómicas reflejan además el estado actual del individuo y, por lo tanto, pueden usarse para evaluar cambios en la capacidad de respuesta inmunitaria. Además, hay poca variación en las interacciones cromosómicas relevantes entre individuos dentro del mismo subgrupo. La detección de interacciones cromosómicas es muy informativa, con hasta 50 interacciones posibles diferentes por gen, por lo que los procesos de la invención pueden examinar 500 000 interacciones diferentes.

Conjuntos de marcadores preferidos

En la presente descripción, el término "marcador" o "biomarcador" se refiere a una interacción cromosómica específica que puede detectarse (tipificarse) en la invención. En la presente se describen marcadores específicos, cualquiera de los cuales puede usarse en la invención. Pueden usarse conjuntos adicionales de marcadores, por ejemplo, en las combinaciones o números descritos en la presente descripción. Se prefieren los marcadores específicos descritos en las tablas de la presente descripción, así como también se prefieren los marcadores presentes en genes y regiones mencionados en las tablas de la presente descripción. Estos pueden tipificarse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, la PCR o los métodos basados en sondas descritos en la presente descripción, que incluyen un método de qPCR. Los marcadores se definen en la presente descripción por ubicación o por secuencias de sonda y/o cebador.

Ubicación y causas de las interacciones epigenéticas.

Las interacciones cromosómicas epigenéticas pueden superponerse e incluir las regiones de los cromosomas que codifican genes relevantes o no descritos, pero igualmente pueden ocurrir en regiones intergénicas. Cabe señalar además que los inventores han descubierto que las interacciones epigenéticas en todas las regiones son igualmente importantes para determinar el estado del locus cromosómico. Estas interacciones no ocurren necesariamente en la región codificante de un gen particular ubicado en el locus y pueden ocurrir en regiones intergénicas.

Las interacciones cromosómicas que se detectan en la invención podrían estar causadas por cambios en la secuencia de ADN subyacente, por factores ambientales, metilación del ADN, transcritos de ARN antisentido no codificantes, carcinógenos no mutagénicos, modificaciones de histonas, remodelación de la cromatina e interacciones locales específicas del ADN. Los cambios que conducen a las interacciones cromosómicas pueden estar causados por cambios en la secuencia de ácido nucleico subyacente, que en sí mismos no afectan directamente a un producto génico o al modo de expresión génica. Dichos cambios pueden ser, por ejemplo, los SNP dentro y/o fuera de los genes, fusiones y/o deleciones de genes de ADN intergénico, microARN y ARN no codificante. Por ejemplo, se sabe que aproximadamente el 20 % de los SNP se encuentran en regiones no codificantes y, por lo tanto, el proceso que se describe es además informativo en situaciones no codificantes. En una modalidad, las regiones del cromosoma que se unen para formar la interacción están separadas por menos de 5 kb, 3 kb, 1 kb, 500 pares de bases o 200 pares de bases en el mismo cromosoma.

La interacción cromosómica que se detecta preferentemente es dentro de cualquiera de los genes mencionados en la Tabla 1.

Subgrupos, Puntos de Tiempo y Tratamiento Personalizado

El objetivo de la presente invención es determinar el nivel de capacidad de respuesta inmunitaria. Esto puede ser en uno o más puntos de tiempo definidos, por ejemplo, al menos 1, 2, 5, 8 o 10 puntos de tiempo diferentes. Las duraciones entre al menos 1, 2, 5 u 8 de los puntos de tiempo pueden ser de al menos 5, 10, 20, 50, 80 o 100 días. Típicamente, al menos 1, 2 o 5 puntos de tiempo son antes de que comience la terapia y/o al menos 1, 2 o 5 puntos de tiempo son después del comienzo de la terapia.

Como se usa en la presente, un "subgrupo" se refiere, preferentemente, a un subgrupo de población (un subgrupo en una población). Un "subgrupo" se refiere a un subgrupo en la población humana.

Los inventores han descubierto que las interacciones cromosómicas difieren entre subconjuntos (por ejemplo, al menos dos subconjuntos) en una población determinada. Identificar estas diferencias permitirá a los médicos categorizar a sus pacientes como parte de un subconjunto de la población como se describe en el proceso. Por lo tanto, la invención proporciona a los médicos un proceso de personalización de la medicina para el paciente basado en sus interacciones cromosómicas epigenéticas.

La invención se refiere a probar si un individuo es un "respondedor". Una vez que se comprueba que un individuo es "respondedor", puede administrársele la terapia correspondiente. Si se comprueba que un individuo es no respondedor, puede administrársele una terapia combinada, como cualquier terapia combinada enumerada en la presente descripción. Típicamente, una terapia combinada comprende un anticuerpo y una molécula pequeña.

Generación de ácidos nucleicos ligados

Determinadas modalidades de la invención utilizan ácidos nucleicos ligados, en particular ADN ligado. Estos comprenden secuencias de ambas regiones que se unen en una interacción cromosómica y, por lo tanto, proporcionan información sobre la interacción. El método EpiSwitch™ descrito en la presente descripción usa la generación de tales ácidos nucleicos ligados para detectar interacciones cromosómicas.

Por tanto, un proceso de la invención puede comprender una etapa de generación de ácidos nucleicos ligados (por ejemplo, ADN) mediante las siguientes etapas (que incluyen un método que comprende estas etapas):

- (i) entrecruzamiento de interacciones cromosómicas epigenéticas presentes en el locus cromosómico, preferentemente *in vitro*;
- (ii) opcionalmente aislar el ADN entrecruzado de dicho locus cromosómico;
- (iii) someter dicho ADN entrecruzado a corte, por ejemplo, mediante digestión de restricción con una enzima que lo corta al menos una vez (en particular una enzima que corta al menos una vez dentro de dicho locus cromosómico);
- (iv) ligar dichos extremos de ADN escindidos y entrecruzados (en particular para formar lazos de ADN); y
- (v) identificar opcionalmente la presencia de dicho ADN ligado y/o dichos lazos de ADN, en particular mediante el uso de técnicas tales como PCR (reacción en cadena de la polimerasa), para identificar la presencia de una interacción cromosómica específica.

Estas etapas pueden llevarse a cabo para detectar las interacciones cromosómicas para cualquier modalidad mencionada en la presente descripción. Las etapas pueden llevarse a cabo además para generar el primer y/o segundo conjunto de ácidos nucleicos mencionados en la presente descripción.

Puede usarse la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para detectar o identificar el ácido nucleico ligado; por ejemplo, el tamaño del producto de PCR producido puede ser indicativo de la interacción cromosómica específica que está presente y, por lo tanto, puede usarse para identificar el estado del locus. En modalidades preferidas, en la reacción de PCR se usan al menos 1, 2 o 3 cebadores o pares de cebadores como se muestra en la Tabla 4. En otras modalidades, en la reacción de PCR se usan al menos 1, 2 o 3 cebadores o pares de cebadores como se muestra en la Tabla 14. El experto será consciente de numerosas enzimas de restricción que pueden usarse para cortar el ADN dentro del locus cromosómico de interés. Será evidente que la enzima particular usada dependerá del locus estudiado y de la secuencia del ADN ubicado en el mismo. Un ejemplo no limitante de una enzima de restricción que puede usarse para cortar el ADN como se describe en la presente invención es TaqI.

Modalidades tales como la tecnología EpiSwitch™

La tecnología EpiSwitch™ se relaciona además con el uso de datos de marcadores de micromatrices EpiSwitch™ en la detección de firmas de conformación cromosómica epigenética específicas para fenotipos. Las modalidades tales como EpiSwitch™ que utilizan ácidos nucleicos ligados de la manera descrita en la presente descripción tienen varias ventajas. Tienen un bajo nivel de ruido estocástico, por ejemplo, porque las secuencias de ácido nucleico del primer conjunto de ácidos nucleicos de la presente invención se hibridan o no se hibridan con el segundo conjunto de ácidos nucleicos. Esto proporciona un resultado binario que permite una forma relativamente sencilla de medir un mecanismo complejo a nivel epigenético. La tecnología EpiSwitch™ tiene además un tiempo de procesamiento rápido y un bajo costo. En una modalidad, el tiempo de procesamiento es de 3 horas a 6 horas.

Muestras y tratamiento de las muestras

El proceso de la invención normalmente se llevará a cabo sobre una muestra. La muestra puede obtenerse en un punto de tiempo definido, por ejemplo, en cualquier punto de tiempo definido en la presente descripción. La muestra normalmente contendrá ADN del individuo. Normalmente contendrá células. En una modalidad, una muestra se obtiene por medios mínimamente invasivos y puede ser, por ejemplo, una muestra de sangre. El ADN puede extraerse y cortarse con una enzima de restricción estándar. Esto puede predeterminar qué conformaciones cromosómicas se conservan y se detectarán con las plataformas EpiSwitch™. Debido a la sincronización de las interacciones cromosómicas entre los tejidos y la sangre, que incluye la transferencia horizontal, puede usarse una muestra de sangre para detectar las interacciones cromosómicas en los tejidos, tales como los tejidos relevantes para la enfermedad. Para determinadas afecciones, tales como el cáncer, el ruido genético debido a las mutaciones puede afectar la "señal" de interacción cromosómica en los tejidos relevantes y, por lo tanto, es ventajoso usar sangre.

Propiedades de los ácidos nucleicos de la invención

La invención se refiere a ciertos ácidos nucleicos, tales como los ácidos nucleicos ligados que se describen en la presente descripción como usados o generados en el proceso de la invención. Estos pueden ser los mismos o tener cualquiera de las propiedades del primero y segundo de los ácidos nucleicos mencionados en la presente descripción. Los ácidos nucleicos de la invención, típicamente, comprenden dos porciones, cada una de las cuales comprende una secuencia de una de las dos regiones del cromosoma que se unen en la interacción cromosómica. Típicamente, cada porción tiene al menos 8, 10, 15, 20, 30 o 40 nucleótidos de longitud, por ejemplo, de 10 a 40 nucleótidos de longitud. Los ácidos nucleicos preferidos comprenden secuencias de cualquiera de los genes mencionados en cualquiera de las tablas. Los ácidos nucleicos típicamente preferidos comprenden las secuencias de sondas específicas mencionadas en la Tabla 1; o fragmentos y/u homólogos de tales secuencias.

Preferentemente los ácidos nucleicos son ADN. Se entiende que cuando se proporciona una secuencia específica, la invención puede usar la secuencia complementaria según se requiera en la modalidad particular. Preferentemente los ácidos nucleicos son ADN. Se entiende que cuando se proporciona una secuencia específica, la invención puede usar la secuencia complementaria según se requiera en la modalidad particular.

Los cebadores que se muestran en la Tabla 4 pueden además usarse en la invención como se menciona en la presente descripción. En una modalidad, se usan cebadores que comprenden cualquiera de: las secuencias que se muestran en la Tabla 4; o fragmentos y/u homólogos de cualquier secuencia de las que se muestran en la Tabla 4. Los cebadores que se muestran en la Tabla 14 pueden además usarse en la invención como se menciona en la presente descripción. En una modalidad, se usan cebadores que comprenden cualquiera de: las secuencias que se muestran en la Tabla 14; o fragmentos y/u homólogos de cualquier secuencia de las que se muestran en la Tabla 14.

El Segundo Conjunto de Ácidos Nucleicos - las Secuencias "Índice"

El segundo conjunto de secuencias de ácidos nucleicos tiene la función de ser un conjunto de secuencias índice, y es esencialmente un conjunto de secuencias de ácidos nucleicos que son adecuadas para identificar una secuencia

específica de subgrupo. Pueden representar las interacciones cromosómicas "de fondo" y pudieran o no seleccionarse de alguna manera. En general, son un subconjunto de todas las interacciones cromosómicas posibles.

El segundo conjunto de ácidos nucleicos puede derivarse mediante cualquier proceso adecuado. Pueden derivarse computacionalmente o pueden basarse en la interacción cromosómica en los individuos. Típicamente representan un grupo de población más grande que el primer conjunto de ácidos nucleicos. En una modalidad particular, el segundo conjunto de ácidos nucleicos representa todas las posibles interacciones cromosómicas epigenéticas en un conjunto específico de genes. En otra modalidad particular, el segundo conjunto de ácidos nucleicos representa una gran proporción de todas las posibles interacciones cromosómicas epigenéticas presentes en una población descrita en la presente descripción. En una modalidad particular, el segundo conjunto de ácidos nucleicos representa al menos 50 % o al menos 80 % de las interacciones cromosómicas epigenéticas en al menos 20, 50, 100 o 500 genes, por ejemplo, en 20 a 100 o 50 a 500 genes.

El segundo conjunto de ácidos nucleicos típicamente representa al menos 100 posibles interacciones cromosómicas epigenéticas que modifican, regulan o de alguna manera median un fenotipo en una población. El segundo conjunto de ácidos nucleicos puede representar interacciones cromosómicas que afectan un estado de enfermedad (típicamente relevante para el diagnóstico o pronóstico) en una especie. El segundo conjunto de ácidos nucleicos típicamente comprende secuencias que representan interacciones epigenéticas tanto relevantes como no relevantes para un subgrupo con capacidad de respuesta inmunitaria.

En una modalidad particular, el segundo conjunto de ácidos nucleicos deriva al menos parcialmente de secuencias que se producen de forma natural en una población, y se obtienen típicamente mediante procesos *in silico*. Dichos ácidos nucleicos pueden comprender además mutaciones únicas o múltiples en comparación con una porción correspondiente de ácidos nucleicos presentes en los ácidos nucleicos naturales. Las mutaciones incluyen deleciones, sustituciones y/o adiciones de uno o más pares de bases de nucleótidos. En una modalidad particular, el segundo conjunto de ácidos nucleicos puede comprender una secuencia que represente un homólogo y/u ortólogo con al menos 70 % de identidad de secuencia con la porción correspondiente de ácidos nucleicos presentes en la especie natural. En otra modalidad particular, se proporciona al menos 80 % de identidad de secuencia o al menos 90 % de identidad de secuencia con la porción correspondiente de ácidos nucleicos presentes en la especie natural.

Propiedades del Segundo Conjunto de Ácidos Nucleicos

En una modalidad particular, hay al menos 100 secuencias de ácidos nucleicos diferentes en el segundo conjunto de ácidos nucleicos, preferentemente al menos 1000, 2000 o 5000 secuencias de ácidos nucleicos diferentes, con hasta 100 000, 1 000 000 o 10 000 000 secuencias de ácidos nucleicos diferentes. Un número típico sería de 100 a 1 000 000, tal como por ejemplo de 1000 a 100 000 secuencias de ácidos nucleicos diferentes. Todas o al menos 90 % o al menos 50 % de estas corresponderían a diferentes interacciones cromosómicas.

En una modalidad particular, el segundo conjunto de ácidos nucleicos representa interacciones cromosómicas en al menos 20 loci o genes diferentes, preferentemente al menos 40 loci o genes diferentes, y con mayor preferencia al menos 100, al menos 500, al menos 1000 o al menos 5000 loci o genes diferentes, tales como de 100 a 10 000 loci o genes diferentes. Las longitudes del segundo conjunto de ácidos nucleicos son adecuadas para que se hibriden específicamente, de acuerdo con el apareamiento de bases de Watson Crick, con el primer conjunto de ácidos nucleicos para permitir la identificación de interacciones cromosómicas específicas de los subgrupos. Típicamente, el segundo conjunto de ácidos nucleicos comprenderá dos porciones correspondientes en secuencia a las dos regiones cromosómicas que se unen en la interacción cromosómica. El segundo conjunto de ácidos nucleicos comprende típicamente secuencias de ácidos nucleicos que tienen al menos 10, preferentemente 20 y preferentemente aún 30 bases (nucleótidos) de longitud. En otra modalidad, las secuencias de ácido nucleico pueden tener como máximo 500, preferentemente como máximo 100 y preferentemente aún como máximo 50 pares de bases de longitud. En una modalidad preferida, el segundo conjunto de ácidos nucleicos comprende secuencias de ácidos nucleicos de entre 17 y 25 pares de bases. En una modalidad, al menos 100, 80 % o 50 % del segundo conjunto de secuencias de ácidos nucleicos tienen longitudes como se describió anteriormente. Preferentemente, los diferentes ácidos nucleicos no tienen secuencias superpuestas, por ejemplo, al menos 100 %, 90 %, 80 % o 50 % de los ácidos nucleicos no tienen la misma secuencia en al menos 5 nucleótidos contiguos.

Dado que el segundo conjunto de ácidos nucleicos actúa como un y "índice", entonces el mismo conjunto de segundos ácidos nucleicos puede usarse con diferentes conjuntos de primeros ácidos nucleicos que representan subgrupos para diferentes características, es decir, el segundo conjunto de ácidos nucleicos puede representar una colección "universal" de ácidos nucleicos que puede usarse para identificar interacciones cromosómicas relevantes para diferentes características.

El Primer Conjunto de Ácidos Nucleicos

El primer conjunto de ácidos nucleicos es típicamente de subgrupos relevantes para la capacidad de respuesta inmunitaria. Los primeros ácidos nucleicos pueden tener cualquiera de las características y propiedades del segundo conjunto de ácidos nucleicos mencionados en la presente descripción. El primer conjunto de ácidos nucleicos

normalmente se deriva de muestras de individuos que se han sometido a tratamiento y procesamiento como se describe en la presente descripción, en particular las etapas de entrecruzamiento y escisión de EpiSwitch™. Típicamente, el primer conjunto de ácidos nucleicos representa todas o al menos 80 % o 50 % de las interacciones cromosómicas presentes en las muestras tomadas de los individuos.

Típicamente, el primer conjunto de ácidos nucleicos representa una población más pequeña de interacciones cromosómicas a través de los loci o genes representados por el segundo conjunto de ácidos nucleicos en comparación con las interacciones cromosómicas representadas por el segundo conjunto de ácidos nucleicos, es decir, el segundo conjunto de ácidos nucleicos es representante de un conjunto de antecedentes o índice de interacciones en un conjunto definido de loci o genes.

Biblioteca de Ácidos Nucleicos

Cualquiera de los tipos de poblaciones de ácidos nucleicos mencionados en la presente descripción puede estar presente en forma de una biblioteca que comprende al menos 200, al menos 500, al menos 1000, al menos 5000 o al menos 10 000 ácidos nucleicos diferentes de ese tipo, tales como los "primeros" o "segundos" ácidos nucleicos. Una biblioteca de este tipo puede tener la forma de estar vinculada a una matriz.

Hibridación

La invención requiere un medio para permitir que se hibriden secuencias de ácidos nucleicos total o parcialmente complementarias del primer conjunto de ácidos nucleicos y el segundo conjunto de ácidos nucleicos. En una modalidad, todo el primer conjunto de ácidos nucleicos se pone en contacto con todo el segundo conjunto de ácidos nucleicos en un único ensayo, es decir, en una única etapa de hibridación. Sin embargo, puede usarse cualquier ensayo adecuado.

Ácidos Nucleicos Marcados y Patrón de Hibridación

Los ácidos nucleicos mencionados en la presente descripción pueden marcarse, preferentemente, mediante el uso de un marcador independiente como un fluoróforo (molécula fluorescente) o un marcador radiactivo que ayude a la detección de una hibridación exitosa. Determinados marcadores pueden detectarse bajo luz ultravioleta. El patrón de hibridación, por ejemplo, en una matriz descrita en la presente descripción, representa diferencias en las interacciones cromosómicas epigenéticas entre los dos subgrupos y, por lo tanto, proporciona un proceso de comparación de interacciones cromosómicas epigenéticas y determinación de qué interacciones cromosómicas epigenéticas son específicas de un subgrupo en la población de la presente invención.

El término "patrón de hibridación" cubre en términos generales la presencia y ausencia de hibridación entre el primer y segundo conjunto de ácidos nucleicos, es decir, cuáles ácidos nucleicos específicos del primer conjunto se hibridan con cuáles ácidos nucleicos específicos del segundo conjunto, y de este modo no se limita a cualquier ensayo o técnica en particular, o la necesidad de tener una superficie o matriz en la que pueda detectarse un "patrón".

Selección de un subgrupo con características particulares

La invención proporciona un proceso que comprende detectar la presencia o ausencia de interacciones cromosómicas, típicamente de 10 a 20 o de 5 a 500 de tales interacciones, preferentemente de 20 a 300 o de 50 a 100 interacciones, para determinar la presencia o ausencia de una característica relacionada con capacidad de respuesta inmunitaria en un individuo. Preferentemente, las interacciones cromosómicas son aquellas en cualquiera de los genes mencionados en la presente descripción. En una modalidad, las interacciones cromosómicas que se tipifican son las representadas por los ácidos nucleicos en la Tabla 1. La columna titulada "Lazo detectado" en las tablas muestra cuál subgrupo (es decir, respondedor o no respondedor) se detecta por cada sonda.

El individuo que se pone a prueba

El individuo que se pone a prueba en el proceso de la invención puede haber sido seleccionado de alguna manera. El individuo puede ser susceptible a cualquier afección mencionada en la presente descripción y/o puede necesitar cualquier terapia mencionada. El individuo puede estar recibiendo cualquier terapia mencionada en la presente descripción.

En una modalidad, los individuos que se ponen a prueba han mostrado una falta de respuesta a la terapia, y el propósito de ponerlos a prueba es descubrir si es un "individuo con progresión no confirmada" que responderá a la terapia en la segunda etapa de la enfermedad, aunque no haya respondido en una etapa anterior.

Regiones Génicas preferidas, Loci, Genes e Interacciones Cromosómicas

Para todos los aspectos de la invención, las regiones génicas preferidas, loci, genes e interacciones cromosómicas se mencionan en las tablas, por ejemplo, en la Tabla 1. Típicamente, en los procesos de la invención se detectan interacciones cromosómicas de al menos 1, 2, 10, 50, 100, 150, 200 o 300 de los genes relevantes enumerados en la

Tabla 1. Preferentemente, se detecta la presencia o ausencia de al menos 10, 50, 100, 150, 200 o 300 de las interacciones cromosómicas específicas relevantes representadas por las secuencias de las sondas en la Tabla 1. La interacción cromosómica puede ser aguas arriba o aguas abajo de cualquiera de los genes mencionados en la presente descripción, por ejemplo 50 kb aguas arriba o 20 kb aguas abajo, por ejemplo, de la secuencia codificante.

En una modalidad, se tipifican al menos 5, 10, 15, 20 o todas las interacciones cromosómicas de la Tabla 1.a. En una modalidad, se tipifican al menos 5, 10, 15, 20 o todas las interacciones cromosómicas de la Tabla 1.b. En una modalidad, se tipifican al menos 5, 10, 15, 20 o todas las interacciones cromosómicas de la Tabla 1.c. En una modalidad, se tipifican al menos 5, 10, 15, 20 o todas las interacciones cromosómicas de la Tabla 1.d. En una modalidad, se tipifican al menos 5, 10, 15, 20 o todas las interacciones cromosómicas de la Tabla 1.e. En una modalidad, se tipifican al menos 5, 10, 15, 20 o todas las interacciones cromosómicas de la Tabla 1.f. En una modalidad, se tipifican al menos 5, 10, 15, 20 o todas las interacciones cromosómicas de la Tabla 1.g.

Típicamente, al menos 5, 10, 15, 20, 30, 40 o 70 interacciones cromosómicas se tipifican de cualquiera de los genes o regiones que se describen en las tablas en la presente descripción, o partes de las tablas que se describen en la presente descripción. Típicamente, las interacciones cromosómicas que se tipifican están presentes en al menos 20, 50, 100, 200, 300 o en todos los genes mencionados en la Tabla 2. Típicamente, las interacciones cromosómicas que se tipifican están presentes en al menos 10, 20, 50, 70 o en todos los genes mencionados en la Tabla 3.

En una modalidad, se tipifican al menos 5, 10 o 15 o todas las interacciones cromosómicas en la Tabla 15.

En una modalidad, el locus (que incluye el gen y/o el lugar donde se detecta la interacción cromosómica) puede comprender un sitio de unión de CTCF. Esta es cualquier secuencia capaz de unirse al represor de la transcripción CTCF. Esa secuencia puede consistir en o comprender la secuencia CCCTC que puede estar presente en 1, 2 o 3 copias en el locus. La secuencia del sitio de unión de CTCF puede comprender la secuencia CCGCGNGGNGGCAG (SEQ ID NO: 1) (en notación IUPAC). El sitio de unión de CTCF puede estar dentro de al menos 100, 500, 1000 o 4000 bases de la interacción cromosómica o dentro de cualquiera de las regiones cromosómicas que se muestran en la Tabla 1.

Por lo tanto, típicamente podría detectarse la secuencia de ambas regiones de la sonda (es decir, de ambos sitios de la interacción cromosómica). En modalidades preferidas, en el proceso se usan sondas que comprenden o consisten en la misma secuencia o secuencia complementaria a una sonda mostrada en cualquier tabla. En algunas modalidades se usan sondas que comprenden una secuencia que es homóloga a cualquiera de las secuencias de sondas mostradas en las tablas.

Tablas que se proporcionan en la presente descripción

La Tabla 1 muestra los datos de las sondas (marcador EpiSwitch™) y datos de genes que representan interacciones cromosómicas relevantes para la capacidad de respuesta inmunitaria. Las secuencias de las sondas muestran una secuencia que puede usarse para detectar un producto ligado generado a partir de ambos sitios de regiones génicas que se han unido en interacciones cromosómicas, es decir, la sonda comprenderá una secuencia que es complementaria a la secuencia del producto ligado. Los primeros dos conjuntos de posiciones de inicio y fin muestran las posiciones de las sondas y los dos segundos conjuntos de posiciones de inicio y fin muestran la región relevante de 4 kb. La siguiente información se proporciona en la tabla de datos de las sondas:

- HiperG_Estad: valor de p para la probabilidad de encontrar ese número de marcadores EpiSwitch™ significativos en el locus, basados en los parámetros de enriquecimiento hipergeométrico
- Conteo total de sondas: Número total de conformaciones de EpiSwitch™ probadas en el locus
- Conteo de sondas con sig. estad: Número de conformaciones de EpiSwitch™ que se encontraron estadísticamente significativas en el locus
- FDR HiperG: Valor de p hipergeométrico corregido mediante pruebas múltiples (tasa de descubrimientos falsos)
- Por ciento Sig: Porcentaje de marcadores EpiSwitch™ significativos en relación con el número de marcadores probados en el locus
- logFC: logaritmo en base 2 de la Relación Epigenética (FC)
- ExprProm: log2 de la expresión promedio para la sonda en todas las matrices y canales
- T: estadístico t moderado
- valor de p: valor p en bruto
- valor de p ajust.: valor p ajustado o valor de q
- B - estadístico B (lods o B) son las probabilidades logarítmicas de que ese gen se exprese diferencialmente.
- FC: cambio no logarítmico en el plegado
- FC_1: cambio no logarítmico en el plegado centrado alrededor de cero
- LS: valor binario que se relaciona con los valores FC_1. El valor FC_1 por debajo de -1,1, se establece en -1 y si el valor FC_1 es superior a 1,1, se establece en 1. Entre esos valores el valor es 0

La Tabla 1 muestra genes en los que se ha descubierto que se produce una interacción cromosómica relevante. Otras tablas muestran datos similares. El valor de p en la tabla de loci es el mismo que el de HiperG_Estad (valor de p para

la probabilidad de encontrar ese número de marcadores EpiSwitch™ significativos en el locus, basado en los parámetros de enriquecimiento hipergeométrico). La columna LS muestra la presencia o ausencia de la interacción relevante con ese estado de respuesta en particular.

- 5 Las sondas se diseñan para estar a 30 pb de distancia del sitio Taq1. En el caso de la PCR, los cebadores de la PCR típicamente se diseñan para detectar el producto ligado, pero sus ubicaciones respecto del sitio Taq1 varían.

Ubicaciones de las sondas:

10 Inicio 1 - 30 bases aguas arriba del sitio Taq1 en el fragmento 1

Final 1 - sitio de restricción Taq1 en el fragmento 1

Inicio 2 - sitio de restricción Taq1 en el fragmento 2

15 Final 2 - 30 bases aguas abajo del sitio Taq1 en el fragmento 2

Ubicación de la secuencia de 4kb:

20 Inicio 1 - 4000 bases aguas arriba del sitio Taq1 en el fragmento 1

Final 1 - sitio de restricción Taq1 en el fragmento 1

Inicio 2 - sitio de restricción Taq1 en el fragmento 2

25 Final 2 - 4000 bases aguas abajo del sitio Taq1 en el fragmento 2

Valores de GLMNET relacionados con procedimientos para ajustar toda la regularización de lasso o de red elástica (Lambda establecido en 0,5 (red elástica)).

30 Las Tablas 1 y 4 se relacionan con la detección de la capacidad de respuesta inmunitaria. La Tabla 2 muestra la superposición entre los dos estudios que se realizaron, y la Tabla 3 muestra la superposición con los marcadores con relación al interferón gamma. La invención puede llevarse a cabo mediante el uso de marcadores como se describe/representa en cualquiera de las tablas. Otras tablas pueden interpretarse de manera similar a la establecida en la Tabla 1 anterior.

Modalidades preferidas para la preparación de muestras y la detección de interacciones cromosómicas

40 En la presente descripción se describen métodos para preparar muestras y detectar conformaciones cromosómicas. Pueden usarse versiones optimizadas (no convencionales) de estos métodos, por ejemplo, como se describe en esta sección.

Típicamente la muestra contendrá al menos 2×10^5 células. La muestra puede contener hasta 5×10^5 células. En una modalidad, la muestra contendrá 2×10^5 a $5,5 \times 10^5$ células.

45 En la presente descripción se describe el entrecruzamiento de interacciones cromosómicas epigenéticas presentes en el locus cromosómico. Esto puede realizarse antes de que tenga lugar la lisis celular. La lisis celular puede realizarse durante 3 a 7 minutos, tal como 4 a 6 o aproximadamente 5 minutos. En algunas modalidades, la lisis celular se realiza durante al menos 5 minutos y durante menos de 10 minutos.

50 En la presente descripción se describe la digestión del ADN con una enzima de restricción. Típicamente, la restricción del ADN se realiza entre aproximadamente 55 °C y aproximadamente 70 °C, tal como aproximadamente 65 °C, durante un período de aproximadamente 10 a 30 minutos, tal como aproximadamente 20 minutos.

55 Preferentemente se usa una enzima de restricción cortadora frecuente que da como resultado fragmentos de ADN ligado con un tamaño de fragmento promedio de hasta 4000 pares de bases. Opcionalmente, la enzima de restricción da como resultado fragmentos de ADN ligado que tienen un tamaño de fragmento promedio de aproximadamente 200 a 300 pares de bases, tal como aproximadamente 256 pares de bases. En una modalidad, el tamaño de fragmento típico es de 200 pares de bases a 4000 pares de bases, tal como de 400 a 2000 o de 500 a 1000 pares de bases.

60 En una modalidad del método EpiSwitch no se realiza una etapa de precipitación del ADN entre la etapa de digestión de restricción del ADN y la etapa de ligación del ADN.

65 En la presente descripción se describe la ligación del ADN. Típicamente, la ligación del ADN se realiza durante 5 a 30 minutos, tal como aproximadamente 10 minutos.

La proteína de la muestra puede digerirse enzimáticamente, por ejemplo, mediante el uso de una proteinasa, opcionalmente Proteinasa K. La proteína puede digerirse enzimáticamente durante un período de aproximadamente 30 minutos a 1 hora, por ejemplo, durante aproximadamente 45 minutos. En una modalidad, después de la digestión de la proteína, por ejemplo, digestión con Proteinasa K, no hay reversión del entrecruzamiento ni etapa de extracción del ADN con fenol.

En una modalidad, la detección por PCR es capaz de detectar una única copia del ácido nucleico ligado, preferentemente, con una lectura binaria para la presencia/ausencia del ácido nucleico ligado.

La Figura 25 muestra un método preferido para detectar interacciones cromosómicas.

Procesos y Usos de la Invención

La invención incluye detectar interacciones cromosómicas en cualquier locus, gen o regiones mencionados en la Tabla 1. La invención incluye el uso de los ácidos nucleicos y sondas mencionados en la presente descripción para detectar interacciones cromosómicas, por ejemplo, el uso de al menos 1, 5, 10, 50, 100, 200, 250, 300 de dichos ácidos nucleicos o sondas para detectar interacciones cromosómicas, preferentemente, en al menos 1, 5, 10, 50, 100, 200, 250, 300 loci o genes diferentes. La invención incluye la detección de interacciones cromosómicas mediante el uso de cualquiera de los cebadores o pares de cebadores enumerados en la Tabla 4 o mediante el uso de variantes de estos cebadores como se describe en la presente descripción (secuencias que comprenden las secuencias de cebadores o que comprenden fragmentos y/u homólogos de las secuencias de cebadores).

Cuando se analiza si una interacción cromosómica se produce "dentro" de un gen, región o ubicación definidos, ambas partes del cromosoma que se unen en la interacción están dentro del gen, región o ubicación definidos o, en algunas modalidades, solo una parte del cromosoma está dentro del gen, región o ubicación definidos.

Uso del Método de la Invención para Identificar Nuevos Tratamientos

El conocimiento de las interacciones cromosómicas puede usarse para identificar nuevos tratamientos para enfermedades.

Homólogos

En la presente descripción se hace referencia a homólogos de secuencias de polinucleótidos/ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN). Tales homólogos tienen típicamente al menos 70 % de homología, preferentemente al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de homología, por ejemplo, por una región de al menos 10, 15, 20, 30, 100 o más nucleótidos contiguos, o a través de la porción del ácido nucleico que es de la región del cromosoma involucrada en la interacción cromosómica. La homología puede calcularse sobre la base de la identidad de nucleótidos (a veces denominada "homología difícil").

Por lo tanto, en una modalidad particular, los homólogos de secuencias de polinucleótidos/ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN) se refieren en la presente descripción como referencia al porcentaje de identidad de secuencias. Típicamente tales homólogos tienen al menos 70 % de identidad de secuencia, preferentemente al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 97 %, al menos 98 % o al menos 99 % de identidad de secuencia, por ejemplo, por una región de al menos 10, 15, 20, 30, 100 o más nucleótidos contiguos, o a través de la porción del ácido nucleico que es de la región del cromosoma involucrada en la interacción cromosómica.

Por ejemplo, el Paquete UWGCG proporciona el programa BESTFIT que puede usarse para calcular la homología (por ejemplo, que se usa en sus configuraciones predeterminadas) (Devereux y otros (1984) *Nucleic Acids Research* 12, p387-395). Los algoritmos PILEUP y BLAST pueden usarse para calcular la homología y/o el % de identidad de secuencias y/o alinear secuencias (tales como identificar secuencias equivalentes o correspondientes (típicamente en sus configuraciones predeterminadas)), por ejemplo, como se describe en Altschul SF (1993) *J Mol Evol* 36:290-300; Altschul, S, F y otros (1990) *J Mol Biol* 215:403-10.

El software para realizar el análisis de BLAST está públicamente disponible a través del Centro Nacional de Información de Biotecnología. Este algoritmo consiste, en primer lugar, en identificar pares de secuencias de alta puntuación (HSP) mediante la identificación de palabras cortas de longitud W en la secuencia de consulta, que coinciden o satisfacen algún umbral de puntuación de valor positivo T cuando se alinean con una palabra de la misma longitud en una secuencia de la base de datos. T se refiere al umbral de puntuación de palabras de la vecindad (Altschul y otros, supra). Estos aciertos iniciales en las palabras de la vecindad actúan como semillas para iniciar búsquedas para encontrar las HSP que las contienen. Los aciertos de palabras se extienden en ambas direcciones a lo largo de cada secuencia hasta que pueda aumentarse la puntuación acumulativa del alineamiento. Las extensiones para los aciertos de palabras en cada dirección se interrumpen cuando: la puntuación acumulativa del alineamiento cae en la cantidad X desde su valor máximo alcanzado; la puntuación acumulativa pasa a cero o más abajo, debido a la acumulación de una o más alineamiento de residuos de puntuación negativa; o se alcanza el final de cualquier secuencia. Los parámetros W, T y X del algoritmo BLAST determinan la sensibilidad y la velocidad del alineamiento.

El programa BLAST usa como valores predeterminados una longitud de palabra (W) de 11, los alineamientos (B) de la matriz de puntuación BLOSUM62 (ver Henikoff y Henikoff (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 10915-10919) de 50, expectativa (E) de 10, M=5, N=4, y una comparación de ambas hebras.

El algoritmo BLAST realiza un análisis estadístico de la similitud entre dos secuencias; ver, por ejemplo, Karlin y Altschul (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 5873-5787. Una medida de la similitud proporcionada por el algoritmo BLAST es la probabilidad de la suma más pequeña ($P(N)$), que proporciona una indicación de la probabilidad de que se produzca por azar una coincidencia entre dos secuencias de polinucleótidos. Por ejemplo, se considera que una secuencia es similar a otra secuencia si la probabilidad de suma más pequeña en comparación de la primera secuencia con la segunda secuencia es menor que aproximadamente 1, preferentemente menor que aproximadamente 0,1, con mayor preferencia menor que aproximadamente 0,01 y con la máxima preferencia menor que aproximadamente 0,001.

La secuencia homóloga típicamente difiere en 1, 2, 3, 4 o más bases, tal como menos de 10, 15 o 20 bases (que pueden ser sustituciones, deleciones o inserciones de nucleótidos). Estos cambios pueden medirse a través de cualquiera de las regiones mencionadas anteriormente en relación con el cálculo de la homología y/o el % de identidad de secuencia.

La homología de un "par de cebadores" puede calcularse, por ejemplo, al considerar las dos secuencias como una secuencia única (como si las dos secuencias estuvieran unidas), con el fin de compararlas después contra el otro par de cebadores que a su vez se considera una secuencia única.

Matrices

El segundo conjunto de ácidos nucleicos puede unirse en una matriz, y en una modalidad hay al menos 15 000, 45 000, 100 000 o 250 000 segundos ácidos nucleicos diferentes unidos en la matriz, que preferentemente representan al menos 300, 900, 2000 o 5000 loci. En una modalidad, una, más o todas las diferentes poblaciones de segundos ácidos nucleicos se unen a más de una región distinta de la matriz, de hecho, se repiten en la matriz, lo que permite la detección de errores. La matriz puede basarse en una plataforma de micromatriz Agilent SurePrint G3 personalizada para CGH. La detección de la unión de los primeros ácidos nucleicos a la matriz puede realizarse mediante un sistema dual de colores.

Agentes terapéuticos

La terapia puede ser monoterapia o terapia de combinación, por ejemplo, con inmunomoduladores de puntos de control (inhibidores) para PD-1 y/o su ligando, PD-L1. La terapia podría ser una combinación de un anti-PD-1 o anti-PD-L1 combinado con otro fármaco que se dirige a un punto de control como CTLA4 (Ipilimumab/Yervoy) o moléculas pequeñas. Los inhibidores de PD-1 podrían ser pembrolizumab (Keytruda) o nivolumab (Opdivo). El modulador de PD-L1 o agente terapéutico podría ser Atezolizumab (Tecentriq), Avelumab (Bavencio), Durvalumab (Imfinzi), CA-170, Ipilimumab, Tremelimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Pidilizumab, BMS935559, GVAXMPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C, MDX- 1105/BMS-936559, AMP-224, MEDI0680.

La terapia puede comprender la administración de agentes que se dirigen a y/o modulan al interferón gamma o la vía JAK-START.

Formas de la Sustancia mencionada en la Presente Descripción

Cualquiera de las sustancias, tales como ácidos nucleicos o agentes terapéuticos, mencionadas en la presente descripción, puede estar en forma purificada o aislada. Pueden estar en una forma diferente de la que se encuentra en la naturaleza, por ejemplo, pueden estar presentes en combinación con otra sustancia con la que no se encuentran en la naturaleza. Los ácidos nucleicos (que incluyen porciones de secuencias definidas en la presente descripción) pueden tener secuencias que son diferentes a las que se encuentran en la naturaleza, por ejemplo, que tienen al menos 1, 2, 3, 4 o más cambios de nucleótidos en la secuencia como se describe en la sección sobre homología. Los ácidos nucleicos pueden tener una secuencia heteróloga en el extremo 5' o 3'. Los ácidos nucleicos pueden ser químicamente diferentes de los que se encuentran en la naturaleza, por ejemplo, pueden modificarse de alguna manera, pero preferentemente son aún capaces de realizar el apareamiento de bases de Watson-Crick. Cuando sea apropiado, los ácidos nucleicos se proporcionarán en forma bicatenaria o monocatenaria. La invención proporciona todas las secuencias de ácidos nucleicos específicas mencionadas en la presente descripción en forma monocatenaria o bicatenaria y, por tanto, incluye la cadena complementaria de cualquier secuencia que se describa.

Métodos de Detección

En una modalidad, la detección cuantitativa de la secuencia ligada que es relevante para una interacción cromosómica se lleva a cabo mediante el uso de una sonda que es detectable tras la activación durante una reacción de PCR, en donde dicha secuencia ligada comprende secuencias de dos regiones cromosómicas que se unen en una interacción cromosómica epigenética, en donde dicho método comprende poner en contacto la secuencia ligada con la sonda durante una reacción de PCR y detectar el grado de activación de la sonda, y en donde dicha sonda se une al sitio de

ligación. El método típicamente permite detectar interacciones particulares de manera compatible con MIQE mediante el uso de una sonda de hidrólisis con marcado doble fluorescente.

5 La sonda generalmente está marcada con una marca detectable que tiene un estado inactivo y activo, de modo que sólo se detecta cuando se activa. La capacidad de la activación estará relacionada con la capacidad del molde (producto de ligación) presente en la reacción de PCR. La detección puede llevarse a cabo durante toda o parte de la PCR, por ejemplo, durante al menos 50 % u 80 % de los ciclos de la PCR.

10 La sonda puede comprender un fluoróforo unido covalentemente a un extremo del oligonucleótido y un inactivador unido al otro extremo del nucleótido, de modo que el inactivador inactive la fluorescencia del fluoróforo. En una modalidad, el fluoróforo está unido al extremo 5' del oligonucleótido y el inactivador está unido covalentemente al extremo 3' del oligonucleótido. Los fluoróforos que pueden usarse en los métodos de la invención incluyen FAM, TET, JOE, Yakima Yellow, HEX, Cyanine3, ATTO 550, TAMRA, ROX, rojo Texas, Cianina 3,5, LC610, LC 640, ATTO 647N, Cianina 5, Cianina 5,5 y ATTO 680. Los inactivadores que pueden usarse con el fluoróforo apropiado incluyen TAM, 15 BHQ1, DAB, Eclip, BHQ2 y BBQ650, opcionalmente en los que dicho fluoróforo se selecciona de HEX, rojo Texas y FAM. Las combinaciones preferidas de fluoróforo e inactivador incluyen FAM con BHQ1 y rojo Texas con BHQ2.

Uso de la Sonda en un Ensayo de qPCR

20 Las sondas de hidrólisis de la invención típicamente tienen un gradiente de temperatura optimizado con controles negativos de concentración equivalente. Preferentemente se optimizan las reacciones de PCR de una sola etapa. Con mayor preferencia se calcula una curva estándar. Una ventaja de usar una sonda específica que se une por la unión de la secuencia ligada es que puede lograrse la especificidad por la secuencia ligada sin usar un enfoque de PCR anidada. Los métodos descritos en la presente descripción permiten una cuantificación exacta y precisa de dianas con 25 un número de copias bajo. La secuencia diana ligada puede purificarse, por ejemplo, purificarse en gel, antes de la optimización del gradiente de temperatura. La secuencia diana ligada puede secuenciarse. Preferentemente, las reacciones de PCR se realizan mediante el uso de aproximadamente 10 ng, o de 5 a 15 ng, o de 10 a 20 ng, o de 10 a 50 ng, o de 10 a 200 ng de ADN molde. Los cebadores directos e inversos se diseñan de manera que un cebador se une a la secuencia de una de las regiones cromosómicas representadas en la secuencia ligada de ADN, y el otro 30 cebador se une a otra región cromosómica representada en la secuencia ligada de ADN, por ejemplo, que es complementario a la secuencia.

Elección de la diana ligada de ADN

35 Describimos la selección de cebadores y una sonda para su uso en un método de PCR como se define en la presente descripción, que comprende seleccionar cebadores en función de su capacidad para unirse y amplificar la secuencia ligada y seleccionar la secuencia de la sonda basado en las propiedades de la secuencia diana a la que se unirá, en particular la curvatura de la secuencia diana.

40 Típicamente, las sondas se diseñan/eligen para unirse a secuencias ligadas que son fragmentos de restricción yuxtapuestos que abarcan el sitio de restricción. En una modalidad de la invención, la curvatura predicha de posibles secuencias ligadas relevantes para una interacción cromosómica particular se calcula, por ejemplo, mediante el uso de un algoritmo específico al que se hace referencia en la presente descripción. La curvatura puede expresarse en 45 grados por vuelta helicoidal, por ejemplo 10,5° por vuelta helicoidal. Se seleccionan secuencias ligadas para la orientación donde la secuencia ligada tiene una puntuación máxima de propensión a la curvatura de al menos 5° por vuelta helicoidal, típicamente al menos 10°, 15° o 20° por vuelta helicoidal, por ejemplo, de 5° a 20° por vuelta helicoidal. Preferentemente, la puntuación de propensión a la curvatura por vuelta helicoidal se calcula para al menos 20, 50, 100, 200 o 400 bases, tal como para 20 a 400 bases aguas arriba y/o aguas abajo del sitio de ligación. Por tanto, en una modalidad la secuencia diana en el producto ligado tiene cualquiera de estos niveles de curvatura. Las 50 secuencias diana pueden elegirse además en base a la energía libre de la estructura termodinámica más baja.

Modalidades particulares

55 En una modalidad, solo se tipifican/detectan interacciones intracromosómicas, y no se tipifican/detectan interacciones extracromosómicas (entre diferentes cromosomas).

En modalidades particulares, determinadas interacciones cromosómicas no están tipificadas, por ejemplo, cualquier interacción específica mencionada en la presente descripción (por ejemplo, como se define por cualquier par de sondas o cebadores mencionados en la presente descripción). En algunas modalidades, las interacciones 60 cromosómicas no están tipificadas en ninguno de los genes mencionados aquí, por ejemplo, en cualquier gen mencionado en las Figuras, que incluyen cualquiera o todos los genes mencionados en las Figuras 2 y 4.

En una modalidad, ninguna de las interacciones cromosómicas representadas por las sondas o cebadores de cualquiera o todas las Tablas 5 a 7 está tipificada. En otra modalidad, las interacciones cromosómicas presentes en 65 cualquiera de los genes enumerados en cualquiera o en todas las Tablas 5 a 7 no están tipificadas. En una modalidad

adicional, las interacciones cromosómicas presentes en cualquiera de las regiones enumeradas en cualquiera o en todas las Tablas 5 a 7 no están tipificadas.

5 En una modalidad, la capacidad de respuesta inmunitaria no se relaciona con la terapia con anticuerpos. En otra modalidad, la capacidad de respuesta inmunitaria no se relaciona con la terapia anti-PD-1, por ejemplo, la terapia anti-PD-1 de melanoma. En otra modalidad, la capacidad de respuesta inmunitaria no se relaciona con la terapia de uno o más de los siguientes: cáncer de la sangre, leucemia, cáncer de próstata, cáncer de mama, linfoma difuso de células B grandes.

10 Métodos de Detección

Describimos un método para determinar qué interacciones cromosómicas son relevantes para un estado cromosómico correspondiente a un subgrupo con capacidad de respuesta inmunitaria de la población, que comprende poner en contacto un primer conjunto de ácidos nucleicos de subgrupos con diferentes estados del cromosoma con un segundo conjunto de ácidos nucleicos índice, y permitir que se hibriden secuencias complementarias, en donde los ácidos nucleicos en el primer y segundo conjunto de ácidos nucleicos representan un producto ligado que comprende secuencias de ambas regiones cromosómicas que se han unido en interacciones cromosómicas, y en donde el patrón de hibridación entre el primer y segundo conjunto de ácidos nucleicos permite determinar qué interacciones cromosómicas son específicas de un subgrupo inmunosensible. El subgrupo puede ser cualquiera de los subgrupos específicos definidos en la presente descripción, por ejemplo, con referencia a condiciones o terapias particulares.

Tablas

25 La Tabla 1 muestra el conjunto final de marcadores para probar la capacidad de respuesta inmunitaria.

La Tabla 2 muestra los marcadores compartidos entre los estudios anti-PD-1 y anti-PD-L1.

La Tabla 3 muestra marcadores que se superponen con los ORF activados por interferón gamma.

30 La Tabla 4 muestra pares de cebadores que pueden usarse para detectar marcadores relacionados con la capacidad de respuesta inmunitaria.

Las Tablas 5 a 7 muestran marcadores, genes y regiones que no están incluidos en determinadas modalidades.

35 La Tabla 8 muestra moléculas de puntos de control inmunitario.

La Tabla 9 proporciona ejemplos de terapias contra el cáncer.

Las Tablas 10 y 11 muestran terapias combinadas y monoterapias.

40 Las Tablas 12 y 13 describen genes que se relacionan con modalidades de la invención.

La Tabla 15 muestra los marcadores para probar la capacidad de respuesta inmunitaria.

Modalidades Específicas

45 La tecnología de la plataforma EpiSwitch™ detecta firmas regulatorias epigenéticas de cambios regulatorios entre condiciones normales y anormales en los loci. La plataforma EpiSwitch™ identifica y monitorea el nivel epigenético fundamental de la regulación genética asociada con las estructuras regulatorias de alto orden de los cromosomas humanos, también conocidas como firmas de conformación cromosómica. Las firmas cromosómicas son una etapa primaria diferenciada en una cascada de desregulación génica. Son biomarcadores de alto orden con un conjunto único de ventajas frente a las plataformas de biomarcadores que utilizan biomarcadores epigenéticos tardíos y de expresión génica, como la metilación del ADN y la elaboración de perfiles de ARN.

Ensayo de matriz EpiSwitch™

55 Las plataformas de detección basadas en matrices EpiSwitch™ personalizadas vienen en 4 densidades de conformaciones cromosómicas únicas de 15K, 45K, 100K y 250K, cada fragmento químico se repite en las matrices 4 veces, lo que hace que las densidades eficaces sean 60K, 180K, 400K y 1 millón respectivamente.

60 Matrices EpiSwitch™ personalizadas

La matriz EpiSwitch™ de 15K puede examinar todo el genoma, lo que incluye alrededor de 300 loci interrogados con la tecnología de descubrimiento de biomarcadores EpiSwitch™. La matriz EpiSwitch™ se construye sobre la plataforma de micromatriz Agilent SurePrint G3 personalizada para CGH; esta tecnología ofrece 4 densidades, 60K, 180K, 400K y 1 millón de sondas. La densidad por matriz se reduce a 15K, 45K, 100K y 250K ya que cada sonda de EpiSwitch™ se presenta por cuadruplicado, lo que permite así la evaluación estadística de la reproducibilidad. El número promedio

de marcadores EpiSwitch™ potenciales interrogados por loci genéticos es 50; como tal, los números de loci que pueden investigarse es 300, 900, 2000 y 5000.

Flujo de trabajo de las matrices EpiSwitch™ personalizadas

La matriz EpiSwitch™ es un sistema dual de color con un conjunto de muestras, después de la generación de la biblioteca de EpiSwitch™, marcada en Cy5 y la otra de muestra (controles) para comparar/analizar marcada en Cy3. Las matrices se escanean mediante el uso del escáner Agilent SureScan y las características resultantes se extraen mediante el uso del software de extracción Agilent Feature. Después, los datos se procesan mediante el uso de los comandos de procesamiento de matrices EpiSwitch™ en R. Las matrices se procesan mediante el uso de paquetes estándar de doble color en Bioconductor en R: Limma*. La normalización de las matrices se realiza mediante el uso de la función normalisedWithinArrays en Limma * y esto se realiza para los controles positivos en el chip de Agilent y los controles positivos de EpiSwitch™. Los datos se filtran basado en las asignaciones de etiquetas de Agilent, se eliminan las sondas de control de Agilent y se promedian las sondas técnicas replicadas para poder analizarlas mediante el uso de Limma *. Las sondas se modelan en base a su diferencia entre los 2 escenarios que se comparan, y después se corrigen mediante el uso de la tasa de descubrimiento falso. Las sondas con coeficiente de variación (CV) $\leq 30\%$ que son $\leq -1,1$ o $\geq 1,1$ y pasan el valor de p de FDR $p \leq 0,1$ se usan para una detección adicional. Para reducir aún más el conjunto de sondas, se realiza un análisis de factores múltiples mediante el uso del paquete FactorMineR en R.

*Nota: LIMMA son Modelos lineales y procesos empíricos de Bayes para la evaluación de la expresión diferencial en experimentos con micromatrices. Limma es un paquete R para el análisis de datos de expresión génica que surgen de micromatrices o RNA-Seq.

La colección de sondas se selecciona inicialmente basado en los parámetros del valor de p ajustado, FC y CV $< 30\%$ (límite arbitrario) para la selección final. Los análisis adicionales y la lista final se elaboran basado únicamente en los dos primeros parámetros (valor de p ajustado; FC).

Flujo de trabajo estadístico

Las matrices de detección EpiSwitch™ se procesan mediante el uso del paquete analítico de EpiSwitch™ en R para seleccionar marcadores EpiSwitch™ de alto valor para la traducción en la plataforma de PCR EpiSwitch™.

Etapas 1

Las sondas se seleccionan en función de su valor de p corregido (tasa de descubrimiento falso, FDR), que es el producto de un modelo de regresión lineal modificado. Las sondas por debajo del valor de $p \leq 0,1$ se seleccionan y después se reducen aún más según su relación epigenética (ER); las sondas ER deben ser $\leq -1,1$ o $\geq 1,1$ para poder seleccionarlas para análisis adicionales. El último filtro es un coeficiente de variación (CV), las sondas tienen que estar por debajo de $\leq 0,3$.

Etapas 2

Los 40 marcadores principales de las listas estadísticas se seleccionan basado en su ER para su selección como marcadores para la traducción por PCR. La lista la forman los 20 marcadores principales con la carga de ER negativa más alta, y los 20 marcadores principales con la carga de ER positiva más alta.

Etapas 3

Los marcadores resultantes de la etapa 1, las sondas estadísticamente significativas, forman las bases del análisis de enriquecimiento mediante el uso del enriquecimiento hipergeométrico (HE). Este análisis permite la reducción de marcadores de la lista de sondas significativas, y junto con los marcadores de la etapa 2 forman la lista de sondas traducidas en la plataforma de PCR EpiSwitch™.

Las sondas estadísticas se procesan por HE para determinar qué localizaciones genéticas tienen un enriquecimiento de sondas estadísticamente significativas, lo que indica qué localizaciones genéticas son centros de diferencias epigenéticas.

Los loci enriquecidos más significativos basados en un valor de p corregido se seleccionan para la generación de la lista de sondas. Se seleccionan las localizaciones genéticas por debajo del valor de p de 0,3 o 0,2. Las sondas estadísticas que mapean con estas localizaciones genéticas, con los marcadores de la etapa 2, forman los marcadores de alto valor para la traducción por PCR EpiSwitch™.

Diseño y procesamiento de matrices

Diseño de la matriz

1. Los loci genéticos se procesan mediante el uso del software SII (actualmente v3.2) para:

- a. Extraer la secuencia del genoma en estos loci genéticos específicos (secuencia del gen con 50 kb aguas arriba y 20 kb aguas abajo)
- b. Definir la probabilidad de que una secuencia dentro de esta región esté involucrada en las CCS
- c. Cortar la secuencia mediante el uso de una RE específica
- d. Determinar qué fragmentos de restricción es probable que interactúen en una determinada orientación.
- e. Clasificar la probabilidad de que diferentes CCS interactúen entre sí.

2. Determinar el tamaño de la matriz y, por lo tanto, el número de posiciones de sondas disponibles (x)

3. Extraer x/4 interacciones.

4. Para cada interacción, definir la secuencia de 30 pb al sitio de restricción de la parte 1 y de 30 pb al sitio de restricción de la parte 2. Verificar que esas regiones no se repitan; de ser así, excluirlas y remover la siguiente interacción de la lista. Unir las 30 pb la vez para definir la sonda.

5. Crear una lista de sondas x/4 más sondas de control definidas y replicarlas 4 veces para crear una lista que se creará en la matriz

6. Cargar la lista de sondas en el sitio web de diseño de Agilent Sure para obtener una matriz personalizada para CGH.

7. Usar el grupo de sondas para diseñar una matriz de Agilent personalizada para CGH.

Procesamiento de matrices

1. Procesar muestras mediante el uso del procedimiento operativo estándar (SOP) de EpiSwitch™ para la producción de moldes.

2. Limpiar con precipitación en etanol en el laboratorio de procesamiento de matrices.

3. Procesar muestras según el kit completo de etiquetado de ADN de Agilent SureTag - CGH basada en matrices de oligonucleótidos de Agilent para análisis de ADN genómico etiquetado enzimático de sangre, células o tejidos

4. Escanear con el escáner Agilent C mediante el uso del software de extracción de características de Agilent.

EpiSwitch™

Las firmas de biomarcadores EpiSwitch™ demuestran una gran solidez, sensibilidad y especificidad en la estratificación de fenotipos de enfermedades complejas. Esta tecnología aprovecha los últimos avances en la ciencia de la epigenética, el seguimiento y la evaluación de las firmas de conformación cromosómica como una clase altamente informativa de biomarcadores epigenéticos. Las metodologías de investigación actuales implementadas en el entorno académico requieren de 3 a 7 días para el procesamiento bioquímico del material celular con el fin de detectar CCS. Esos procedimientos tienen una sensibilidad y reproducibilidad limitadas; y, además, no tienen el beneficio de la información específica proporcionada por el paquete analítico de EpiSwitch™ en la etapa de diseño.

Identificación de marcadores mediante matrices EpiSwitch™ in silico

Los sitios de CCS en todo el genoma se evalúan directamente mediante matrices EpiSwitch™ en muestras clínicas de cohortes de prueba para la identificación de todos los principales biomarcadores estratificadores relevantes. La plataforma de matrices EpiSwitch™ se usa para la identificación de marcadores debido a su capacidad de altas prestaciones y su capacidad para detectar rápidamente una gran cantidad de loci. La matriz usada fue la matriz de Agilent personalizada para CGH, que permite que los marcadores a interrogar se identifiquen a través del software in silico.

PCR EpiSwitch™

Los marcadores potenciales identificados mediante matriz EpiSwitch™ después se validan mediante PCR EpiSwitch™ o por secuenciadores de ADN (es decir, Roche 454, Nanopore MinION, etc.). Los principales marcadores de PCR que son estadísticamente significativos y muestran la mejor reproducibilidad, se seleccionan para una reducción adicional en el resultado del conjunto final de firmas de EpiSwitch™, y se valida en una cohorte independiente de muestras. La PCR EpiSwitch™ puede realizarse por un técnico capacitado que siga un protocolo de procedimiento operativo estandarizado establecido. Todos los protocolos y fabricación de reactivos se realizan bajo la acreditación ISO 13485 y 9001 para garantizar la calidad del trabajo y la capacidad de transferir los protocolos. Las plataformas de biomarcadores PCR EpiSwitch™ y matriz EpiSwitch™ son compatibles con el análisis tanto de sangre completa como de líneas celulares. Las pruebas son lo suficientemente sensibles como para detectar anomalías en números de copias muy bajos mediante el uso de pequeños volúmenes de sangre.

Ejemplos

En el primer estudio, los pacientes con melanoma fueron tratados con anti-PD-1 (Pembrolizumab) durante 12 semanas. Su estado epigenético, medido por EpiSwitch, se evaluó primero al inicio del tratamiento y luego a las 12

semanas, junto con la lectura clínica de respuesta o falta de respuesta. Después detectamos, evaluamos y validamos partes de los perfiles de la arquitectura del genoma en 3D y las firmas de conformación cromosómica al inicio, para identificar perfiles que conduzcan a una respuesta o falta de respuesta al tratamiento en más de 332 ubicaciones genéticas en todo el genoma. Estos se evaluaron en una matriz EpiSwitch que analiza múltiples interacciones locales de 3C en esas ubicaciones genéticas en repeticiones técnicas y biológicas, al comparar muestras de respondedores y no respondedores en la línea base. Se evaluaron directamente más de 14 000 marcadores EpiSwitch en la matriz. Los mejores marcadores se tradujeron en la PCR y se evaluaron en la cohorte de pacientes independientes.

La Figura 1 muestra un ejemplo de anotaciones clínicas de pacientes usadas en el estudio. Marcaje codificado por colores: los pacientes enumerados en rojo se usaron en la detección en matrices. Los pacientes en azul se usaron como parte de una cohorte independiente para la validación; esos pacientes no se usaron para la selección de marcadores, lo cual es importante para el desarrollo de biomarcadores sólidos. La evaluación clínica de la respuesta o la falta de respuesta se definió mediante los criterios estándar de RESIST 1.1.

La etapa 1 consiste en la detección en matrices inicial y la evaluación de los 14 000 principales marcadores (todos predichos mediante reconocimiento de patrones). La etapa 2 es la traducción de los marcadores estadísticamente significativos de la matriz en la PCR. Evaluación adicional por PCR de los marcadores mediante análisis de regresión para reducción del número final de marcadores en la firma final. La etapa 3 es la validación de la firma final de los 6 mejores biomarcadores (que se muestran en la Figura 2). La tabla en la Figura 2 muestra los nombres de los mejores biomarcadores y los loci genéticos en los que se ubican, es decir, en estos loci ellos contribuyen de manera particular a la regulación general.

La Figura 3 muestra el diagrama de Venn para los mejores biomarcadores predictivos del análisis de matrices (se compara el valor inicial para los que responden y los que no responden) y los biomarcadores de mejor respuesta (se compara los que responden al inicio y a las 12 semanas). La superposición no solo proporciona biomarcadores de buena respuesta que están presentes al inicio de la respuesta, sino que también podría monitorearse durante 12 semanas.

La Figura 4 es un ejemplo de una lectura binaria de la PCR en pacientes individuales para algunos de los biomarcadores característicos finales: 1 CCS está presente, 0 CCS está ausente. Puede verse visualmente la diferencia en los perfiles de los que responden y los que no responden. R es uno que responde. NR es uno que no responde.

La Figura 5 muestra dos grupos de pacientes con cáncer de pulmón que se trataron con anticuerpo monoclonal anti-PD-L1. La sangre se recolectó al inicio antes del tratamiento (BL) y dos semanas después del inicio del tratamiento (2W). Se estableció la identidad de los dos grupos para la respuesta, pero en el estudio original se había enmascarado en el grupo I y el grupo II. Los 30 marcadores principales basados en la PCR que predicen la respuesta anti-PD-1 del primer estudio (ver arriba) se evaluaron en todos los pacientes enumerados.

La Figura 6 muestra el análisis estadístico de los 13 marcadores principales estadísticamente significativos que discriminan entre los grupos I y II. PDCD1LG2 y STATS también son los principales marcadores discriminantes en el estudio anti-PD-1 original: PDCD1LG2 para los que no responden, STAT5B para los que responden. Esto ayuda a identificar correctamente los grupos I y II como grupos que responden y que no responden. Los biomarcadores monitorean la desregulación en la misma red celular de puntos de control de inmunoterapias, provocada por PD-1 en el primer estudio o por su ligando PD-L1 en el segundo estudio y, por lo tanto, comparten características que se superponen en los mismos marcadores: 6 falta de respuesta. marcadores, 7 marcadores de respuesta del primer estudio sobre PD-1 siguen siendo válidos en el segundo estudio con PD-L1.

La Figura 7 muestra un análisis de componentes principales (PCA) de los 13 marcadores principales seleccionados de la cohorte de PD-L1. Este es un PCA en 3D que muestra en los tres primeros componentes de la estratificación una buena separación entre los que responden y los que no responden. Marcadamente, los que no responden (triángulos oscuros) también se separan entre los mismos pacientes durante el inicio (A) y a las 2 semanas (B) de tratamiento. Esta es una característica separada relacionada con cuán estrictamente se controlan los perfiles epigenéticos en los que responden y en los que no responden.

La Figura 8 muestra cómo en un tercer estudio independiente, realizado en pacientes con cáncer de pulmón con un anti-PD-L1 monoclonal diferente, se proporcionaron muestras iniciales de 15 pacientes como enmascaradas en la anotación de respuesta/no respuesta al tratamiento. Al combinar el primer y el segundo estudio, mediante el uso de 8 pacientes del primero (tratamiento con PD-1 en melanoma) y 24 del segundo (un PD-L1 diferente en cáncer de pulmón), se evaluó un conjunto de marcadores y se usaron entonces los 5 principales marcadores de significación estadística (enumerados en la tabla) para la clasificación de 15 muestras enmascaradas.

La Figura 9 muestra cómo un clasificador de bosque aleatorio construido sobre los 5 marcadores enumerados produce asignaciones predichas para cada una de las 15 muestras (columna predicho). La Figura 10 muestra las asignaciones predichas para cada muestra comparadas contra validaciones sin enmascaramiento (columna real). La eficiencia de

estratificación se enumera en la tabla. Sensibilidad 71 %, especificidad 87,5 %, valor predictivo positivo 83 % (importante en este contexto de selección de pacientes), valor predictivo negativo 77 %.

La Figura 11 muestra la curva ROC estándar para el clasificador. AUC = 0,786

La Figura 12 muestra un análisis de componentes principales para todas las muestras usadas en este análisis: 8 del primer estudio, 24 del segundo, 15 de la validación. En cuanto a los componentes del primer principio, la separación entre los que responden y los que no responden ya es obvia. Solo hay dos muestras asignadas erróneamente en el clasificador abierto para las 47 muestras.

El tercer estudio se relaciona con el tratamiento anti-PD-L1 en el cáncer de pulmón. En la etapa de matriz de la detección se compararon 12 que responden y 12 que no responden al inicio en la matriz para un total de 180 000 lecturas (en repeticiones técnicas y biológicas). Después se realizó una traducción por PCR para los 100 principales prospectos de marcadores de la matriz, seguida de una validación.

Hubo una comparación de los prospectos de marcadores a partir de las matrices para PD-1 (estudio I), PD-L1 (estudio II) con el estudio III de PD-L1. La Figura 13 muestra la superposición de 2522 prospectos comunes para los que responden. La Figura 14 muestra lo mismo, pero ahora examina las más significativas estadísticamente: 276 prospectos comunes significativos para ambos estudios para los que responden (estudio I a la izquierda, estudio II a la derecha). La Figura 15 muestra lo mismo, pero para los que no respondieron, de los cuales solo hay uno (estudio I a la izquierda, estudio II a la derecha).

La Figura 16 muestra cómo los loci genéticos para lecturas de matrices para marcadores de respuesta y de no respuesta (Estudios I y III) se superponen con genes implicados en la vía del interferón gamma. El tratamiento con interferón gamma puede aumentar la expresión de PD-L1, lo cual es una observación clínica para la predisposición a responder al tratamiento. La Figura 17 muestra lo mismo, pero sólo para datos estadísticamente significativos. La Figura 18 muestra lo mismo, pero para todos los estudios I-III.

La Figura 19 muestra diagramas de Venn en las cuatro cohortes: loci génicos (ORF) para la vía de INFG, los que responden y los que no responden a anti-PD-L1, todos los anti-PD-1.

La Figura 20 muestra diagramas de Venn en las cuatro cohortes: loci génicos (ORF) para la vía de INFG, los que responden y los que no responden a anti-PD-1, todos los anti-PD-L1.

La Figura 21 muestra todos los loci génicos para marcadores de los que responden compartidos entre los estudios I-III y los genes de INFG. La Figura 22 muestra lo mismo, pero con la lista de 95 loci que contienen algunos de los marcadores EpiSwitch significativos de respuesta compartidos entre los tres estudios I-III. La Figura 23 muestra la lista de loci de la Figura 22 que muestra el número de prospectos de marcadores significativos y el número total de prospectos de marcadores cuando estos loci se evaluaron en una matriz. La Figura 24 muestra la vía de señalización de interferón coincidente con los ORF significativos asociados a las CCS de aPD-L1 en EpiSwitch™.

Después de establecer los entornos epigenéticos comunes como marcadores para los que responden en los tratamientos con PD-1 y PD-L1, seguimos las ubicaciones genéticas observadas bajo el control de entornos epigenéticos para sus productos proteicos e investigamos la relación de la red para esas proteínas en el contexto de redes de proteína-proteína conocidas y sus roles funcionales. La superposición de los loci genéticos afectados por los marcadores de respuesta EpiSwitch en la red de la base de datos String muestra que las proteínas controladas epigenéticamente en los que responden están involucradas en la estrecha red asociada con las dos funciones: Vía de señalización del receptor de la superficie celular que regula la respuesta inmunitaria y regulación de la activación de las células T.

Conclusiones específicas

Se han identificado marcadores que tienen poderes estadísticamente significativos de diseminarse para identificar en los pacientes iniciales aquellos que están preparados para una buena respuesta a las inmunoterapias (que incluyen las terapias de puntos de control inmunitario), es decir, los que responden, y los que no, es decir, los que no responden o los que presentan progresión de la enfermedad. Los marcadores de la Tabla 1 representan un perfil universal común de los que responden a través de tres cohortes independientes con melanoma o con cáncer de pulmón (NSCLC). Los pacientes con melanoma se trataron con PD-1 (pembrolizumab), NSCLC con dos PD-L1 diferentes. Estos son marcadores agnósticos predictivos del tratamiento y están presentes por diferentes tipos de cánceres. Existe además un importante marcador predictivo agnóstico y universal de falta de respuesta, ubicado entre los loci PD-L1 y PD-L2.

La lista de marcadores en la Tabla 1 refleja una regulación de red común en los que responden. Estos pueden usarse como marcadores agnósticos para monitorear la respuesta/falta de respuesta en diversos tratamientos y condiciones, que incluyen en respuesta a tratamientos dirigidos a moléculas de puntos de control inmunitario estándar que controlan la respuesta de la red inmunológica.

Trabajo adicional

Continuar con el objetivo de identificar cambios epigenéticos basados en firmas de conformación cromosómica (CCS) que permitan seleccionar, a priori, pacientes que responderán a la terapia anti PD-1, sola o en combinación, para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Los marcadores EpiSwitch™ descubiertos a partir de esta detección en matrices, después se examinaron y validaron mediante el uso de la plataforma de PCR EpiSwitch™ que usa tres cohortes de inmunoterapias, dos terapias anti-PD-L1 y una terapia anti-PD-1 (Pembrolizumab) en muestras iniciales de pacientes. Las dos CCS de respuesta anti-PD-L1 se desarrollaron en pacientes con NSCLC y las CCS de respuesta a pembrolizumab en pacientes con melanoma y se validaron adicionalmente en pacientes con NSCLC. La Tabla 15 proporciona los resultados de trabajos adicionales y muestra un conjunto adicional de marcadores que pueden usarse para determinar la capacidad de respuesta inmunitaria.

Diseños del estudio

En el estudio del melanoma metastásico, se estudió un total de 32 muestras de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de 16 pacientes con melanoma metastásico. Estos pacientes habían recibido terapia anti-PD1. Los pacientes fueron evaluados en 2 puntos de tiempo: al inicio y la evaluación del tumor a las 12 semanas. Se usó un total de 16 muestras para la etapa de descubrimiento mediante el uso de matrices EpiSwitch. Los 100 marcadores principales en EpiSwitch identificados a partir de la detección en matrices se verificaron en las muestras al inicio y a las 12 semanas para identificar la respuesta a la terapia anti-PD1 y los efectos farmacodinámicos. Los principales marcadores EpiSwitch se clasificaron en dos grupos: los que responden y los que no responden a la terapia anti-PD-1.

En el estudio de NSCLC se estudió un número total de 16 PBMC iniciales de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) tratados con una terapia anti-PD-L1. Se evaluaron 30 marcadores EpiSwitch™ predictivos. El objetivo de este proyecto fue confirmar la capacidad predictiva de los marcadores EpiSwitch comunes para un perfil predictivo anti-PD-1 y anti-PD-L1 en pacientes al inicio con NSCLC que han sido tratados con terapia anti-PD-L1.

Tabla 1.a1

	sonda	Locus génico	Conteo	Total	Sondas
1	ORF293_6_32634077_32639503_32662361_32664960_FR	HLA-DQA1	28		
2	ORF241_10_88946200_88948398_88998943_89014190_FF	FAS	50		
3	ORF293_6_32626930_32634077_32662361_32664960_RR	HLA-DQA1	28		
4	ORF38_13_111255999_111262146_111317973_111320769_FF	ARHGEF7	122		
5	ORF226_1_94522204_94526809_94565070_94571537_RR	F3	36		
6	ORF553_7_6325447_6327369_6392091_6396545_RR	RAC1	64		
7	ORF705_9_114882931_114894596_114957908_114962933_FR	TNFSF8	50		
8	ORF441_5_68187850_68194388_68215410_68221074_FR	PIK3R1	148		
9	IKBKB_8_42264241_42271203_42302441_42304680_FF	IKBKB	46		
10	ORF703_1_6461604_6466207_6481328_6484248_FF	TNFRSF25	68		
11	ORF38_13_111170222_111182176_111317973_111320769_FF	ARHGEF7	122		
12	PRR5_22_44662780_44666500_44696835_44701888_FF	PRR5	64		
13	ORF531_22_44662780_44666500_44696835_44701888_FF	PRR5	64		
14	ORF501_5_68215410_68221074_68272048_68277769_RF	PIK3R1	148		
15	TNFRSF25_1_6461604_6466207_6481328_6484248_FF	TNFRSF25	68		
16	C8A_1_56824227_56829583_56902220_56908104_FR	C8A	166		
17	ORF76_2_241559192_241566423_241577996_241581000_RR	BOK	44		
18	IKBKB_8_42264241_42271203_42331044_42332799_FR	IKBKB	46		
19	BOK_2_241559192_241566423_241577996_241581000_RR	BOK	44		
20	ORF464_6_44270723_44274914_44307667_44312139_RF	NFKBIE	44		
21	TNFRSF25_1_6461604_6466207_6514024_6515315_FR	TNFRSF25	68		
22	PIK3R1_5_68195469_68198352_68215410_68221074_RR	PIK3R1	148		
23	ORF698_18_62330039_62332469_62356961_62362521_FR	TNFRSF11A	58		
24	ORF307_8_42264241_42271203_42331044_42332799_FR	IKBKB	46		
25	CD82_11_44526701_44529279_44592038_44600902_RF	CD82	50		
26	ORF703_1_6461604_6466207_6494588_6498048_FF	TNFRSF25	68		
27	ORF307_8_42264241_42271203_42302441_42304680_FF	IKBKB	46		
28	TNFRSF25_1_6461604_6466207_6494588_6498048_FF	TNFRSF25	68		
29	CASP6_4_109703339_109705583_109735036_109741090_RF	CASP6	28		

ES 2 987 603 T3

Tabla 1.a2

	Conteo_Sondas_Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_Sig	logFC	ExprProm
1	4	0,178427395	0,954389149	14,29	-0,64455528	-0,64455528
2	8	0,041957105	0,555032562	16	-0,625760222	-0,625760222
3	4	0,178427395	0,954389149	14,29	-0,491099473	-0,491099473
4	6	0,928958915	0,99999793	4,92	-0,47329526	-0,47329526
5	2	0,791365183	0,99999793	5,56	-0,436454288	-0,436454288
6	2	0,967461559	0,99999793	3,12	-0,432758998	-0,432758998
7	4	0,568728839	0,99999793	8	-0,415876997	-0,415876997
8	12	0,513477047	0,99999793	8,11	-0,396269087	-0,396269087
9	12	0,00018363	0,010627608	26,09	-0,393553534	-0,393553534
10	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,391557328	-0,391557328
11	6	0,928958915	0,99999793	4,92	-0,390398405	-0,390398405
12	4	0,7582782	0,99999793	6,25	-0,385982839	-0,385982839
13	4	0,7582782	0,99999793	6,25	-0,38593493	-0,38593493
14	12	0,513477047	0,99999793	8,11	-0,384094729	-0,384094729
15	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,375198131	-0,375198131
16	8	0,957766442	0,99999793	4,82	-0,374033997	-0,374033997
17	10	0,001969408	0,075986326	22,73	-0,367707426	-0,367707426
18	12	0,00018363	0,010627608	26,09	-0,363126662	-0,363126662
19	10	0,001969408	0,075986326	22,73	-0,362483584	-0,362483584
20	4	0,466402982	0,99999793	9,09	-0,361055592	-0,361055592
21	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,358891419	-0,358891419
22	12	0,513477047	0,99999793	8,11	-0,356573442	-0,356573442
23	4	0,686266831	0,99999793	6,9	-0,351747423	-0,351747423
24	12	0,00018363	0,010627608	26,09	-0,348439424	-0,348439424
25	6	0,203083688	0,988148592	12	-0,348220668	-0,348220668
26	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,347052896	-0,347052896
27	12	0,00018363	0,010627608	26,09	-0,346675126	-0,346675126
28	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,342250575	-0,342250575
29	2	0,663352621	0,99999793	7,14	-0,339412631	-0,339412631

Tabla 1.a3

	t	Valor de p	Valor de p ajust.	B	FC	FC_1
1	-2,980618242	0,01344665400	0,040517443	-3,620544416	0,639689949	-1,563257327
2	-6,24344027	0,00008620000	0,001125209	1,58573085	0,648078185	-1,543023701
3	-3,580221478	0,00482085800	0,018832070	-2,583272553	0,711482673	-1,405515606
4	-22,94378205	0,00000000038	0,000001590	13,50068753	0,72031744	-1,388276813
5	-6,068793285	0,00010890800	0,001320738	1,342264192	0,738948493	-1,353274294
6	-5,571884831	0,00021663700	0,002075220	0,625787741	0,740843647	-1,34981248
7	-6,927544857	0,00003590000	0,000632929	2,498799383	0,749563705	-1,33410942
8	-16,24057806	0,00000001200	0,000010700	10,48782055	0,759820695	-1,316099977
9	-17,46788221	0,00000000585	0,000010100	11,15054812	0,761252236	-1,313625041
10	-9,736436082	0,00000168000	0,000107198	5,651749271	0,762306283	-1,311808681
11	-17,0031469	0,00000000765	0,000010700	10,90661915	0,762918893	-1,310755324
12	-17,18527923	0,00000000688	0,000010600	11,00320387	0,765257487	-1,30674971
13	-15,39183699	0,00000002050	0,000013100	9,992593359	0,765282901	-1,306706316
14	-16,16361934	0,00000001260	0,000010700	10,44421723	0,766259665	-1,305040636
15	-11,77686613	0,00000027700	0,000044500	7,465604014	0,770999521	-1,297017667
16	-10,68867959	0,00000070000	0,000068900	6,540229405	0,771621904	-1,295971504
17	-11,11416276	0,00000048300	0,000057900	6,912800589	0,775013085	-1,290300795
18	-16,40706083	0,00000001090	0,000010700	10,58128991	0,777477774	-1,286210402
19	-10,9324899	0,00000056500	0,000062000	6,755470255	0,77782441	-1,285637205
20	-19,65763701	0,00000000180	0,000005770	12,19684795	0,778594689	-1,284365299
21	-10,66682351	0,00000071300	0,000069500	6,520700487	0,779763527	-1,282440079
22	-14,85687535	0,00000002900	0,000015300	9,663464141	0,78101738	-1,280381239
23	-2,587519517	0,02657975500	0,067536623	-4,295830899	0,783634368	-1,276105338
24	-16,6498587	0,00000000942	0,000010700	10,71553998	0,785433249	-1,273182669
25	-12,64682486	0,00000014000	0,000033200	8,144494866	0,785552353	-1,272989631
26	-12,44559121	0,00000016300	0,000035700	7,991924175	0,786188466	-1,271959642
27	-16,03607714	0,00000001370	0,000010900	10,37139589	0,786394357	-1,271626622
28	-12,06306132	0,00000022000	0,000039400	7,6945755	0,788809824	-1,26773269
29	-13,55417084	0,00000007120	0,000022100	8,801357166	0,790363029	-1,265241367

Tabla 1.a4

		Secuencia de la sonda	
LS		60 mer	
1	-1	Responde a PD-L1	CCCGTCTCCCCAAAATCTATGGTCCCTCGAAGTCTTGGATTAAAGGTTCAATCAACAAA
2	-1	Responde a PD-L1	GTAATATTATGTAAATTCGATTGGTATCGAACAAGCCCTTAACCTGACTTAGTGTC
3	-1	Responde a PD-L1	GTTTATCAGCCAGGCTGGTAAGAAAATGTCGAAGTCTTGGATTAAAGGTTCAATCAACAAA
4	-1	Responde a PD-L1	GTAATGAATTTGAAATATTACAAAAGATCGACTCACCTCGCCTCACATCCAGGGGG
5	-1	Responde a PD-L1	TTAGCATCACTTGAAGAGCTAGTAAAAATCGATTGCAAAATGATGACAGAATTGCTTIG
6	-1	Responde a PD-L1	GGATGTATATATATACTATTTTATATCGAGCGCTTAATTAGTGCATGTTACCTAIGG
7	-1	Responde a PD-L1	TGAAACTTAGACATACCTAAGCATTTCTCGAAAGCTAATGAGGTAGAGGGGAGATAAC
8	-1	Responde a PD-L1	CTGAGTCTTCATTACCAAAAAAAAAGTTCGACCTCCCCGAACCCCTCCGCCCTCTGCGCT
9	-1	Responde a PD-L1	CCACCCCGCCCGGGGAGTCGCCCGTCCGACAGTCCCAAGAGTCCAGAACTGGCTTCC
10	-1	Responde a PD-L1	CCGCGCCCGCAGGGCCCGCCCGCCGCGCTCGAGGCTTCAAGGGATCCAGGTGGGTGC
11	-1	Responde a PD-L1	CGCAGAGTCTCGTTGATCTTACCGGTGTCGACTCACCTGCGCCTCACATCCAGGCGGG
12	-1	Responde a PD-L1	CCAACTGGCAATCAACCCAGATAGTCTTCGACCCCGCCCGGAGGTCTCCCTCCACAG
13	-1	Responde a PD-L1	CCAACTGGCAATCAACCCAGATAGTCTTCGACCCCGCCCGGAGGTCTCCCTCCACAG
14	-1	Responde a PD-L1	GCAGTCAATCACCGAGTTATAGGTTCTCGACCTCCCGAACCCCTCCGCCCTCTGCGCT
15	-1	Responde a PD-L1	CCGCGCCCGCAGGGCCCGCCCGCGCGTCCGAGGCTTCAAGGGATCCAGGTGGGTGC
16	-1	Responde a PD-L1	GGTGAATGCTCAGAAGAGCAGTACTATTCGACCTTATGCTAAGCCTAACTTGCCTTCC
17	-1	Responde a PD-L1	GTTTGCTCGGGGCGCCCGGGCCCGCCCTCGATTTTAACACCACCATGGTTTGAATGAAT
18	-1	Responde a PD-L1	CCACCCCGCCCGGGGAGTCCCGCGTCCGACCCCTGACATGGGGTGCCTGGAGCAG
19	-1	Responde a PD-L1	GTTTGCTCCGGGCGCCCGGGCCCGCCCTCGATTTTAACACCACCATGGTTTGAATGAAT
20	-1	Responde a PD-L1	TTTCAAAGAAGGTATGATGGAAAGGTCTCGACGCGCCCTCTACGCCATGTCCCCCCC
21	-1	Responde a PD-L1	CCGCGCCCGCAGGGCCCGCCCGCGCGCTCGAGAAGCATAAAGCAGGGACAGGTATGGAG
22	-1	Responde a PD-L1	AAATCATAATTGTGCAGATGATTTGCCTTCGACCTCCCGAACCCCTCCGCCCTCTGCGCT
23	-1	Responde a PD-L1	GAGAATCAATTCATTTTAAAGCTTAGTCGATTTGAGGGCTTCTCACAACCTTAGATT
24	-1	Responde a PD-L1	CCACCCCGCCCGGGGAGTCCCGCGTCCGACCCCTGACATGGGGTGCCTGGAGCAG

(continuación)

		Secuencia de la sonda	
	LS	Lazo detectado	60 mer
25	-1	Responde a PD-L1	CACAGCTTCTAAATGGTAGGTGTGGGACTCGACCCGCTTTCTCCCGCCCGCCCTCATCCG
26	-1	Responde a PD-L1	CCGCGCCCGCAGGGCCCGCCCGCCCGCTCGATGTGTGGAAGTCAGGCGGCGGTGCC
27	-1	Responde a PD-L1	CCACCCCGCCCGGGGAGTCGCCCCGTCGACAGTCCCAAGAGGTCAGAACTGGCTTCC
28	-1	Responde a PD-L1	CCGCGCCCGCAGGGCCCGCCCGCCCGCTCGATGTGTGGAAGTCAGGCGGCGGTGCC
29	-1	Responde a PD-L1	GGGCGCTCCAGAGTCCCCTTTACAGGCATCGACGCCCGCTGCCTACCTGCCCGGTGCC

ES 2 987 603 T3

Tabla 1.a5

	Ubicaciones de la sonda					Ubicación de la secuencia de 4 kb		
	Crom.	Inicio1	Fin1	Inicio2	Fin2	Crom.	Inicio1	Fin1
1	6	32639472	32639501	32662363	32662392	6	32635502	32639501
2	10	88948367	88948396	89014159	89014188	10	88944397	88948396
3	6	32626932	32626961	32662363	32662392	6	32626932	32630931
4	13	111262115	111262144	111320738	111320767	13	111258145	111262144
5	1	94522206	94522235	94565072	94565101	1	94522206	94526205
6	7	6325449	6325478	6392093	6392122	7	6325449	6329448
7	9	114894565	114894594	114957910	114957939	9	114890595	114894594
8	5	68194357	68194386	68215412	68215441	5	68190387	68194386
9	8	42271172	42271201	42304649	42304678	8	42267202	42271201
10	1	6466176	6466205	6484217	6484246	1	6462206	6466205
11	13	111182145	111182174	111320738	111320767	13	111178175	111182174
12	22	44666469	44666498	44701857	44701886	22	44662499	44666498
13	22	44666469	44666498	44701857	44701886	22	44662499	44666498
14	5	68215412	68215441	68277738	68277767	5	68215412	68219411
15	1	6466176	6466205	6484217	6484246	1	6462206	6466205
16	1	56829552	56829581	56902222	56902251	1	56825582	56829581
17	2	241559194	241559223	241577998	241578027	2	241559194	241563193
18	8	42271172	42271201	42331046	42331075	8	42267202	42271201
19	2	241559194	241559223	241577998	241578027	2	241559194	241563193
20	6	44270725	44270754	44312108	44312137	6	44270725	44274724
21	1	6466176	6466205	6514026	6514055	1	6462206	6466205
22	5	68195471	68195500	68215412	68215441	5	68195471	68199470
23	18	62332438	62332467	62356963	62356992	18	62328468	62332467
24	8	42271172	42271201	42331046	42331075	8	42267202	42271201
25	11	44526703	44526732	44600871	44600900	11	44526703	44530702
26	1	6466176	6466205	6498017	6498046	1	6462206	6466205
27	8	42271172	42271201	42304649	42304678	8	42267202	42271201
28	1	6466176	6466205	6498017	6498046	1	6462206	6466205
29	4	109703341	109703370	109741059	109741088	4	109703341	109707340

Tabla 1.a6

	Ubicación de la secuencia de 4 kb	
	Inicio2	Fin2
1	32662363	32666362
2	89010189	89014188
3	32662363	32666362
4	111316768	111320767
5	94565072	94569071
6	6392093	6396092
7	114957910	114961909
8	68215412	68219411
9	42300679	42304678
10	6480247	6484246
11	111316768	111320767
12	44697887	44701886
13	44697887	44701886
14	68273768	68277767
15	6480247	6484246
16	56902222	56906221
17	241577998	241581997
18	42331046	42335045
19	241577998	241581997
20	44308138	44312137
21	6514026	6518025
22	68215412	68219411
23	62356963	62360962
24	42331046	42335045
25	44596901	44600900
26	6494047	6498046
27	42300679	42304678

ES 2 987 603 T3

28	6494047	6498046
29	109737089	109741088

Tabla 1. b1

	sonda	Locus génico	Conteo	Total	Sondas
30	ORF567_11_65634932_65641044_65653258_65654626_RF	RELA	56		
31	PIK3R1_5_68187850_68194388_68215410_68221074_FR	PIK3R1	148		
32	TNFRSF25_1_6450603_6452273_6494588_6498048_RF	TNFRSF25	68		
33	IKBKB_8_42264241_42271203_42290979_42292124_FF	IKBKB	46		
34	ORF703_1_6461604_6466207_6514024_6515315_FR	TNFRSF25	68		
35	CD6_11_60938640_60941215_60977084_60983727_RF	CD6	56		
36	PIK3R1_5_68215410_68221074_68272048_68277769_RF	PIK3R1	148		
37	ORF703_1_6450603_6452273_6494588_6498048_RF	TNFRSF25	68		
38	ORF703_1_6461604_6466207_6494588_6498048_FR	TNFRSF25	68		
39	ORF454_2_105728227_105741825_105841316_105844511_FF	NCK2	66		
40	IKBKB_8_42264241_42271203_42290979_42292124_FR	IKBKB	46		
41	IKBKB_8_42241866_42245619_42264241_42271203_RF	IKBKB	46		
42	ORF529_10_6432893_6439235_6460245_6464187_RF	PRKCQ	106		
43	ORF114_16_28959098_28963335_28975508_28978445_RF	CD19	56		
44	NFKBIE_6_44270723_44274914_44307667_44312139_RF	NFKBIE	44		
45	ORF104_17_36075902_36084513_36095759_36100192_FR	CCL18	42		
46	ORF307_8_42264241_42271203_42281222_42285075_FR	IKBKB	46		
47	ORF307_8_42241866_42245619_42264241_42271203_RF	IKBKB	46		
48	TNFRSF25_1_6494588_6498048_6514024_6515315_FR	TNFRSF25	68		
49	ORF540_12_112418669_112423831_112478543_112482415_RR	PTPN11	56		
50	ORF329_5_132472660_132477912_132495376_132497062_FF	IRF1	42		
51	ORF22_14_104800011_104801022_104839372_104843321_FF	AKT1	60		
52	BOK_2_241514645_241518779_241559192_241566423_RR	BOK	44		
53	ORF703_1_6461604_6466207_6494588_6498048_RF	TNFRSF25	68		
54	ORF307_8_42264241_42271203_42290979_42292124_FR	IKBKB	46		
55	ORF703_1_6494588_6498048_6514024_6515315_FR	TNFRSF25	68		
56	PTPN11_12_112418669_112423831_112478543_112482415_RR	PTPN11	56		
57	ITGAM_16_31214801_31216194_31318595_31324659_RF	ITGAM	50		
58	IKBKB_8_42264241_42271203_42281222_42285075_FR	IKBKB	46		
59	ORF130_11_60938640_60941215_60977084_60983727_RF	CD6	56		
60	ORF703_1_6461604_6466207_6481328_6484248_RF	TNFRSF25	68		
61	IKBKB_8_42264241_42271203_42302441_42304680_FR	IKBKB	46		
62	ORF368_1_32254316_32257966_32298315_32301756_FR	LCK	46		
63	ORF712_9_120913546_120919710_120936524_120940468_RF	TRAF1	42		
64	IRF1_5_132472660_132477912_132495376_132497062_FF	IRF1	42		
65	ORF307_8_42264241_42271203_42302441_42304680_FR	IKBKB	46		
66	ORF673_6_149314242_149316764_149361564_149369248_RF	TAB2	151		
67	TNFRSF25_1_6481328_6484248_6494588_6498048_FF	TNFRSF25	68		
68	CRADD_12_93830263_93837995_93848656_93851009_FR	CRADD	231		
69	ORF708_1_3611941_3615812_3638742_3642185_FR	TP73	32		
70	ORF130_11_60938640_60941215_61017867_61025585_RF	CD6	56		
71	ORF307_8_42264241_42271203_42290979_42292124_FF	IKBKB	46		
72	ORF715_11_36467487_36469166_36503363_36509375_FR	TRAF6	60		
73	TNFRSF25_1_6461604_6466207_6494588_6498048_RF	TNFRSF25	68		
74	ORF501_5_68215410_68221074_68258878_68268897_RF	PIK3R1	148		
75	ORF464_6_44253666_44257911_44307667_44312139_RF	NFKBIE	44		
76	ORF657_2_191108390_191117485_191184623_191189153_RR	STAT4	58		
77	LYN_8_55939615_55941582_55961822_55966587_RR	LYN	48		
78	ORF76_2_241535460_241542885_241559192_241566423_RR	BOK	44		
79	ORF76_2_241514645_241518779_241559192_241566423_RR	BOK	44		

Tabla 1. b2

	Conteo	Sondas	Sig	HiperG	Estad	FDR	HiperG	Por	ciento	Sig	logFC	ExprProm
30	2			0,94351322		0,99999793		3,57			-0,335793252	-0,335793252
31	12			0,513477047		0,99999793		8,11			-0,331665721	-0,331665721
32	16			6,44E-05		0,004967399		23,53			-0,330748028	-0,330748028
33	12			0,00018363		0,010627608		26,09			-0,325741973	-0,325741973
34	16			6,44E-05		0,004967399		23,53			-0,324809038	-0,324809038

ES 2 987 603 T3

35	14	9,03E-05	0,005970563	25	-0,321565937	-0,321565937
36	12	0,513477047	0,99999793	8,11	-0,31812964	-0,31812964
37	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,316909254	-0,316909254
38	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,316023276	-0,316023276
39	4	0,779227696	0,99999793	6,06	-0,308568317	-0,308568317
40	12	0,00018363	0,010627608	26,09	-0,307578042	-0,307578042
41	12	0,00018363	0,010627608	26,09	-0,304258892	-0,304258892
42	2	0,998452566	0,99999793	1,89	-0,301937872	-0,301937872
43	4	0,659150649	0,99999793	7,14	-0,295598703	-0,295598703
44	4	0,466402982	0,99999793	9,09	-0,293579626	-0,293579626
45	8	0,016095432	0,256971894	19,05	-0,291933406	-0,291933406
46	12	0,00018363	0,010627608	26,09	-0,291439389	-0,291439389
47	12	0,00018363	0,010627608	26,09	-0,291244548	-0,291244548
48	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,282267049	-0,282267049
49	6	0,283634013	0,99999793	10,71	-0,281116435	-0,281116435
50	8	0,016095432	0,256971894	19,05	-0,279967907	-0,279967907
51	4	0,711822793	0,99999793	6,67	-0,279823808	-0,279823808
52	10	0,001969408	0,075986326	22,73	-0,269875843	-0,269875843
53	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,269533141	-0,269533141
54	12	0,00018363	0,010627608	26,09	-0,269116289	-0,269116289
55	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,268243062	-0,268243062
56	6	0,283634013	0,99999793	10,71	-0,266902081	-0,266902081
57	8	0,041957105	0,555032562	16	-0,266411523	-0,266411523
58	12	0,00018363	0,010627608	26,09	-0,265642352	-0,265642352
59	14	9,03E-05	0,005970563	25	-0,262767321	-0,262767321
60	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,262221662	-0,262221662
61	12	0,00018363	0,010627608	26,09	-0,258543002	-0,258543002
62	4	0,501622356	0,99999793	8,7	-0,256759221	-0,256759221
63	6	0,112492545	0,789152247	14,29	-0,255423865	-0,255423865
64	8	0,016095432	0,256971894	19,05	-0,25495765	-0,25495765
65	12	0,00018363	0,010627608	26,09	-0,254863767	-0,254863767
66	4	0,998322979	0,99999793	2,65	-0,254467168	-0,254467168
67	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,253550906	-0,253550906
68	4	0,999992975	0,99999793	1,73	-0,249667458	-0,249667458
69	4	0,246707931	0,99999793	12,5	-0,248090073	-0,248090073
70	14	9,03E-05	0,005970563	25	-0,24505568	-0,24505568
71	12	0,00018363	0,010627608	26,09	-0,244420225	-0,244420225
72	2	0,957059624	0,99999793	3,33	-0,241600331	-0,241600331
73	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,240482211	-0,240482211
74	12	0,513477047	0,99999793	8,11	-0,240064228	-0,240064228
75	4	0,466402982	0,99999793	9,09	-0,239598775	-0,239598775
76	2	0,950729209	0,99999793	3,45	-0,238303306	-0,238303306
77	2	0,903339407	0,99999793	4,17	-0,237388831	-0,237388831
78	10	0,001969408	0,075986326	22,73	-0,235455099	-0,235455099
79	10	0,001969408	0,075986326	22,73	-0,233288241	-0,233288241

Tabla 1. b3

	t	Valor de p	Valor de p ajust.	B	FC	FC_1
30	-14,59846809	0,00000003440	0,000016100	9,499491123	0,792348352	-1,262071156
31	-11,91788456	0,00000024800	0,000042600	7,579137577	0,794618496	-1,258465547
32	-18,17630665	0,00000000394	0,000008640	11,50694716	0,79512411	-1,257665297
33	-15,03154881	0,00000002580	0,000014100	9,772437866	0,79788793	-1,253308845
34	-10,99489816	0,00000053500	0,000060300	6,809806578	0,79840406	-1,252498641
35	-13,11065547	0,00000009840	0,000026300	8,486465281	0,800200848	-1,249686254
36	-14,30149147	0,00000004210	0,000017200	9,306864203	0,802109086	-1,246713219
37	-18,81843594	0,00000000279	0,000006830	11,81480874	0,802787883	-1,245659061
38	-9,967999414	0,00000135000	0,000094900	5,875116011	0,803281037	-1,24489432
39	-13,88505293	0,00000005630	0,000020400	9,028942709	0,807442641	-1,238478065
40	-13,22491838	0,00000009050	0,000025200	8,56869633	0,807997065	-1,237628258
41	-11,89187759	0,00000025300	0,000042700	7,5583041	0,809858131	-1,234784169
42	-16,13705896	0,00000001280	0,000010700	10,42910997	0,811162087	-1,232799235
43	-10,15502575	0,00000113000	0,000085500	6,052012506	0,814734156	-1,227394227
44	-14,68901883	0,00000003240	0,000015800	9,557329978	0,815875189	-1,225677668

ES 2 987 603 T3

5	45	-10,89682004	0,00000058300	0,000063200	6,724276277	0,816806693	-1,224279879
	46	-11,64817138	0,00000030800	0,000046400	7,360765169	0,817086438	-1,223860725
	47	-11,89788921	0,00000025200	0,000042600	7,56312403	0,817196796	-1,223695449
	48	-15,53979703	0,00000001860	0,000012900	10,08124721	0,822297844	-1,216104368
	49	-10,51176015	0,00000081900	0,000072900	6,381022079	0,822953925	-1,215134857
	50	-13,66679402	0,00000006570	0,000021400	8,879509786	0,823609338	-1,214167875
	51	-6,169801402	0,00009510000	0,001205431	1,483598722	0,823691606	-1,214046607
	52	-13,95705976	0,00000005350	0,000019800	9,077666225	0,829390919	-1,205704062
10	53	-8,821110144	0,00000419000	0,000175127	4,718854863	0,829587958	-1,205417689
	54	-12,17892232	0,00000020100	0,000038100	7,78566957	0,829827694	-1,205069446
	55	-15,17179069	0,00000002360	0,000013500	9,858864135	0,83033012	-1,204340269
	56	-10,63311125	0,00000073500	0,000070500	6,490501331	0,831102269	-1,203221357
	57	-9,608582862	0,00000190000	0,000114103	5,526310904	0,831384915	-1,202812298
15	58	-11,56467535	0,00000033000	0,000048300	7,292110963	0,831828285	-1,202171191
	59	-9,763551812	0,00000164000	0,000106067	5,678158075	0,833487622	-1,199777866
	60	-7,729993148	0,00001380000	0,000350395	3,491591234	0,833802925	-1,199324169
	61	-12,34378327	0,00000017600	0,000037000	7,913735609	0,835931712	-1,196269965
20	62	-12,17180037	0,00000020200	0,000038100	7,780096223	0,836965917	-1,194791783
	63	-10,52329131	0,00000081100	0,000072800	6,391477553	0,837740969	-1,193686398
	64	-13,36737718	0,00000008150	0,000024000	8,670136499	0,838011734	-1,193300714
	65	-9,902604635	0,00000144000	0,000098100	5,812528625	0,838066269	-1,193223062
	66	-8,107409551	0,00000900000	0,000268320	3,931310999	0,838296687	-1,192895088
25	67	-9,140567696	0,00000302000	0,000145043	5,053843186	0,838829261	-1,192137716
	68	-9,588148198	0,00000194000	0,000115278	5,506120648	0,841090265	-1,188933034
	69	-8,279478026	0,00000745000	0,000241272	4,126320504	0,842010382	-1,187633812
	70	-9,532818868	0,00000205000	0,000117891	5,451255469	0,84378323	-1,18513851
	71	-14,00748875	0,00000005160	0,000019700	9,111620951	0,844154968	-1,184616614
30	72	-14,96153336	0,00000002710	0,000014500	9,728935581	0,845806568	-1,182303422
	73	-10,36380562	0,00000093600	0,000078800	6,245881241	0,846462341	-1,181387466
	74	-7,872213087	0,00001170000	0,000314692	3,659255262	0,846707616	-1,18104524
	75	-11,49610245	0,00000035000	0,000050100	7,235348626	0,846980832	-1,180664264
	76	-5,423526716	0,00026779500	0,002394757	0,404995163	0,84774172	-1,179604562
35	77	-9,072038739	0,00000324000	0,000150461	4,982857006	0,848279245	-1,178857087
	78	-9,387573754	0,00000236000	0,000128993	5,305841842	0,849417008	-1,177278052
	79	-13,63209575	0,00000006730	0,000021500	8,855508119	0,85069375	-1,175511164

40

45

50

55

60

65

Tabla 1. b4

		Secuencia de la sonda	
		60 mer	
30	LS	Responde a PD-L1	GTTTCAGCAGCTGCTGAAACTCGGAGTTGTGACACCCCTCTCTCCCTCCCTGTTTTTCC
31	-1	Responde a PD-L1	CTGAGTCTTCATTACCAAAAAAAGTTGACCTCCCGAACCCCTCCGCTCTGCGCT
32	-1	Responde a PD-L1	GGCACCGCCGCTGACTTCCAACACATCGAAGTGGTGGGCTTGCACCTCATAC
33	-1	Responde a PD-L1	CCACCCCGCCCGGGGAGTCGCCGGTGAAGTGTGTGAGTTCCCCCATCTCTCAT
34	-1	Responde a PD-L1	CCGGCCCCGAGGCCCCCGCCGCGCTCGAAGCATAAAGCAGGACAGGATGGAG
35	-1	Responde a PD-L1	TTAATGCTGATACAATCTATTGGATAATCGACACTTCGGCTCCCTGCACCTCCCATGCC
36	-1	Responde a PD-L1	GCAGTCAATCACCGAGTTATAGGCTCGACCTCCCGAACCCCTCCGCTCTGCGCT
37	-1	Responde a PD-L1	GGCACCGCCGCTGACTTCCAACACATCGAAGTGGTGGGCTTGCACCTCATAC
38	-1	Responde a PD-L1	CCGGCCCGCAGGCCCCCGCCGCGCTCGACAATGTTATTTCTTCTTACCAA
39	-1	Responde a PD-L1	TCTTGCAGATGTTGTAAGATAAGGATGTCGACTTCATAATCCGCCCGCTCAGCCTCCC
40	-1	Responde a PD-L1	CCACCCCGCCCGGGGAGTCGCCGGTTCGATTTCCAAAAGCTCACACATGGGTGCACA
41	-1	Responde a PD-L1	CCACCCCGCCCGGGGAGTCGCCGGTTCGAACTAATATTAGAGGAGAGGTCAGTTA
42	-1	Responde a PD-L1	TCACAACCTGGGAAACTGTGCGCTTGTCTGACTCCTCTCCCTCCCTCATCTTTAAA
43	-1	Responde a PD-L1	CCTGCACTTCTCACGCTGCTCACCCCTCGAGTGGGAGAGATGGCTCTCCACGCC
44	-1	Responde a PD-L1	TTTCAAAGAAGTATGATGGAAAGTCTCGACGCGCCCTCTACGCCATGTCCCCCTCC
45	-1	Responde a PD-L1	TCAGCCCTTGGCTGGAGTAGGCCACCTCGATCTTGGCTCACCGCAACCTTGGCCTCCC
46	-1	Responde a PD-L1	CCACCCCGCCCGGGGAGTCGCCGGTTCGAGGCTGGCAAGAACAGACAGCCGACT
47	-1	Responde a PD-L1	CCACCCCGCCCGGGGAGTCGCCGGTTCGAACTAATATTAGAGGAGAGAGGTCAGTTA
48	-1	Responde a PD-L1	GGCACCGCCGCTGACTTCCAACACATCGAAGTAAAGCAGGACAGGATGGAG
49	-1	Responde a PD-L1	CACCGACCGTCCGGCCGCTGCCACATCGAATAGCTTCTTTGCTATGTCTCCAAAGTT
50	-1	Responde a PD-L1	GTGTCTCGGCCCTTGGGCCCAACCTTCGATTTCCCTGTTCGCCCGCGTTTGCAAGA
51	-1	Responde a PD-L1	CCCGGGCGGAGTGTCTACTGTTTACTTTTGAAGCTTCTTCCCTTCGGCCCCCAGGCCTA
52	-1	Responde a PD-L1	TCTCTGCTACCACTGTGAGAAAGCTCGAGGGCGGGCCCGCGGCCCCCGGAGCAAAAC
53	-1	Responde a PD-L1	GGGCACCGCCGCTGACTTCCAACACATCGATCTCTGCTCGCGCAGCCCCCAGCGTGCG

		(continuación)		Secuencia de la sonda	
		Lazo detectado		60 mer	
54	-1	Responde a PD-L1		CCACCCCGCCCCGGGGAGTCGCCCGGTCGATTTCCAAAAAGCTCACACATGGGTGCACA	
55	-1	Responde a PD-L1		GGGCACCGCCCGCCCTGACTTCCAAACACATCGAGAAGCATAAAGCAGGGACAGGTATGGAG	
56	-1	Responde a PD-L1		CACCGACCCGTCGGGGCCCGTCCACACATCGAATAGCTTCTTTGCTATGCTCCAAGTT	
57	-1	Responde a PD-L1		CAATCCCGGCTATCTCTAGAAATGACGCGCCCGTGACAGCCGAGTGGGCCAC	
58	-1	Responde a PD-L1		CCACCCCGCCCCGGGGAGTCGCCCGGTCGAGGGCCCTGGCAAGAAAGACAGAGCCGACT	
59	-1	Responde a PD-L1		TTAATGCTGATACAAATCTATTGGATAATCGACACTTCGGCTCCCTGCACCTCCCATGCC	
60	-1	Responde a PD-L1		GCACCCACCCCTGGATCCCTTGAAGCCCTGATCTCTCCCTCGCGACCCCGCAGCGTGCG	
61	-1	Responde a PD-L1		CCACCCCGCCCCGGGGAGTCGCCCGGTCGAAGGCTGGACTTAAAAAGAGCAGATGCAAG	
62	-1	Responde a PD-L1		TAATGCTTTTTTTTTTGTCTCTGTGTGACCTCAGATGATCGCCTGOCCTCGGCCTCC	
63	-1	Responde a PD-L1		TATGAGTAATAATTACAATTTCCCCCTTTTCGACCTCCAGGTCCCGCCACTTCCACGGC	
64	-1	Responde a PD-L1		GTGCTCGGCCCCCTGGGGCCCCACCCCTTCGATTTCCCTGTTGCCGCGCGTTTGCAAGA	
65	-1	Responde a PD-L1		CCACCCCGCCCCGGGGAGTCGCCCGGTCGAAGGCTGGACTTAAAGAGCAGATGCAAG	
66	-1	Responde a PD-L1		ATAAAAATAAGGTGGTAGTTTCAACTTCGAACCTAATCTATTTATGTAACCTGCTAGA	
67	-1	Responde a PD-L1		GCACCCACCCCTGGATCCCTTGAAGCCCTCGATGTGTTGGAAGTCAGGGCGGCGGTGCC	
68	-1	Responde a PD-L1		ACAGTTTATTGTTGACCTTCCATGGACTCGAGATGCGCCACGCCCTGTTCTCTTCAT	
69	-1	Responde a PD-L1		GCTTCTCCCTCTTTATCCACCTGGCCCTCGACTCACCTGCAGACAAGCTTTCGGGTAT	
70	-1	Responde a PD-L1		CAATATGACGGTGACATTAAATGATAGCTTCGACACTTCGGCTCCCTGCACCTCCCATGCC	
71	-1	Responde a PD-L1		CCACCCCGCCCCGGGGAGTCGCCCGGTCGAAGTGTGTTGAGTTCCCCCATCTCTCAT	
72	-1	Responde a PD-L1		AGTGTGGTGAGATATTGCTCTCAGTTTCGACTCACTGCAACCCCGCCCTCTGGGTTCT	
73	-1	Responde a PD-L1		GGGCACCGCCCGCTGACTTCCAAACACATCGATCTCTGCCCTCGCGCAGCCCCCAGCGTGG	
74	-1	Responde a PD-L1		CCACACACCGCTGGTGCCCAAGGACTGTCGACCTCCCCGAACCCCTCCGCCTCTGCGCT	
75	-1	Responde a PD-L1		TTTCAAAGAAGGTATGATGGGAAAGGTCGAGTGCCCTGTCCACCTGGCTCCCCCTG	
76	-1	Responde a PD-L1		TCATCTTTAATGAACAAGACTGTCACTATCGAATTTCCACAAGTGGGTGCCAACCCAGGT	
77	-1	Responde a PD-L1		GCGGCCAACCCACAGCGCACCCGGCCGCTCGACCTCTGAGAGGAAACTTGTAGCCCCCAG	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(continuación)		
	LS	Secuencia de la sonda
		60 mer
78	-1	GACCCCGGGAATTGGCTCCAGCACATCTCGAGGGCGGGCCCCGGCGGCCCGGAGCAAAC
79	-1	TCTCCTGCCTACCACACTGTGAGAAAGCTCGAGGGCGGGCCCCGGCGGCCCGGAGCAAAC

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. b5

	Ubicaciones de la sonda					Ubicación de la secuencia de 4 kb	
	Crom.	Inicio1	Fin1	Inicio2	Fin2	Crom.	Inicio1
30	11	65634934	65634963	65654595	65654624	11	65634934
31	5	68194357	68194386	68215412	68215441	5	68190387
32	1	6450605	6450634	6498017	6498046	1	6450605
33	8	42271172	42271201	42292093	42292122	8	42267202
34	1	6466176	6466205	6514026	6514055	1	6462206
35	11	60938642	60938671	60983696	60983725	11	60938642
36	5	68215412	68215441	68277738	68277767	5	68215412
37	1	6450605	6450634	6498017	6498046	1	6450605
38	1	6466176	6466205	6494590	6494619	1	6462206
39	2	105741794	105741823	105844480	105844509	2	105737824
40	8	42271172	42271201	42290981	42291010	8	42267202
41	8	42241868	42241897	42271172	42271201	8	42241868
42	10	6432895	6432924	6464156	6464185	10	6432895
43	16	28959100	28959129	28978414	28978443	16	28959100
44	6	44270725	44270754	44312108	44312137	6	44270725
45	17	36084482	36084511	36095761	36095790	17	36080512
46	8	42271172	42271201	42281224	42281253	8	42267202
47	8	42241868	42241897	42271172	42271201	8	42241868
48	1	6498017	6498046	6514026	6514055	1	6494047
49	12	112418671	112418700	112478545	112478574	12	112418671
50	5	132477881	132477910	132497031	132497060	5	132473911
51	14	104800991	104801020	104843290	104843319	14	104797021
52	2	241514647	241514676	241559194	241559223	2	241514647
53	1	6461606	6461635	6498017	6498046	1	6461606
54	8	42271172	42271201	42290981	42291010	8	42267202
55	1	6498017	6498046	6514026	6514055	1	6494047
56	12	112418671	112418700	112478545	112478574	12	112418671
57	16	31214803	31214832	31324628	31324657	16	31214803
58	8	42271172	42271201	42281224	42281253	8	42267202
59	11	60938642	60938671	60983696	60983725	11	60938642
60	1	6461606	6461635	6484217	6484246	1	6461606
61	8	42271172	42271201	42302443	42302472	8	42267202
62	1	32257935	32257964	32298317	32298346	1	32253965
63	9	120913548	120913577	120940437	120940466	9	120913548
64	5	132477881	132477910	132497031	132497060	5	132473911
65	8	42271172	42271201	42302443	42302472	8	42267202
66	6	149314244	149314273	149369217	149369246	6	149314244
67	1	6484217	6484246	6498017	6498046	1	6480247
68	12	93837964	93837993	93848658	93848687	12	93833994
69	1	3615781	3615810	3638744	3638773	1	3611811
70	11	60938642	60938671	61025554	61025583	11	60938642
71	8	42271172	42271201	42292093	42292122	8	42267202
72	11	36469135	36469164	36503365	36503394	11	36465165
73	1	6461606	6461635	6498017	6498046	1	6461606
74	5	68215412	68215441	68268866	68268895	5	68215412
75	6	44253668	44253697	44312108	44312137	6	44253668
76	2	191108392	191108421	191184625	191184654	2	191108392
77	8	55939617	55939646	55961824	55961853	8	55939617
78	2	241535462	241535491	241559194	241559223	2	241535462
79	2	241514647	241514676	241559194	241559223	2	241514647

Tabla 1. b6

	Ubicación de la secuencia de 4 kb		
	Fin1	Inicio2	Fin2
60	30	65638933	65650625
	31	68194386	68215412
	32	6454604	6494047
	33	42271201	42288123
65	34	6466205	6514026
	35	60942641	60979726

ES 2 987 603 T3

5	36	68219411	68273768	68277767
	37	6454604	6494047	6498046
	38	6466205	6494590	6498589
	39	105741823	105840510	105844509
	40	42271201	42290981	42294980
	41	42245867	42267202	42271201
	42	6436894	6460186	6464185
	43	28963099	28974444	28978443
10	44	44274724	44308138	44312137
	45	36084511	36095761	36099760
	46	42271201	42281224	42285223
	47	42245867	42267202	42271201
	48	6498046	6514026	6518025
15	49	112422670	112478545	112482544
	50	132477910	132493061	132497060
	51	104801020	104839320	104843319
	52	241518646	241559194	241563193
	53	6465605	6494047	6498046
20	54	42271201	42290981	42294980
	55	6498046	6514026	6518025
	56	112422670	112478545	112482544
	57	31218802	31320658	31324657
	58	42271201	42281224	42285223
25	59	60942641	60979726	60983725
	60	6465605	6480247	6484246
	61	42271201	42302443	42306442
	62	32257964	32298317	32302316
	63	120917547	120936467	120940466
30	64	132477910	132493061	132497060
	65	42271201	42302443	42306442
	66	149318243	149365247	149369246
	67	6484246	6494047	6498046
35	68	93837993	93848658	93852657
	69	3615810	3638744	3642743
	70	60942641	61021584	61025583
	71	42271201	42288123	42292122
	72	36469164	36503365	36507364
40	73	6465605	6494047	6498046
	74	68219411	68264896	68268895
	75	44257667	44308138	44312137
	76	191112391	191184625	191188624
45	77	55943616	55961824	55965823
	78	241539461	241559194	241563193
	79	241518646	241559194	241563193

Tabla 1.c1

	sonda	Locus génico	Conteo_Total_Sondas
50	80 TNFRSF25_1_6486023_6490057_6514024_6515315_FR	TNFRSF25	68
	81 ORF544_1_198595771_198598296_198619087_198627361_RF	PTPRC	214
	82 TRAF1_9_120913546_120919710_120936524_120940468_RF	TRAF1	42
55	83 ORF479_8_81007411_81018107_81053410_81059648_FR	PAG1	144
	84 ORF463_4_102557818_102560252_102627099_102634363_FR	NFKB1	64
	85 ITK_5_157225228_157231430_157263646_157266576_RF	ITK	26
	86 ORF479_8_80968986_80975857_81095100_81099880_RR	PAG1	144
	87 ORF335_16_31331188_31333058_31344274_31352361_RF	ITGAM	50
60	88 ORF57_19_48955700_48958764_48973070_48975293_RR	BAX	52
	89 BOK_2_241559192_241566423_241589009_241592694_RF	BOK	44
	90 ORF401_4_86098061_86104840_86327055_86336679_RF	MAPK10	186
	91 ORF305_15_98652565_98657862_98893484_98899517_RR	IGF1R	104
	92 CD6_11_60922069_60925026_61017867_61025585_RR	CD6	56
65	93 AKT1_14_104800011_104801022_104839372_104843321_FF	AKT1	60
	94 ORF479_8_81007411_81018107_81095100_81099880_FR	PAG1	144

ES 2 987 603 T3

5	95	PVRL1_11_119705149_119706599_119729288_119738834_FR	PVRL1	96
	96	ITGAM_16_31331188_31333058_31344274_31352361_RF	ITGAM	50
	97	ITGAX_16_31331188_31333058_31344274_31352361_RF	ITGAX	41
	98	ORF58_19_47214451_47217416_47236830_47241014_RF	BBC3	56
	99	HLA-DQA1_6_32634077_32639503_32662361_32664960_FF	HLA-DQA1	28
	100	ORF703_1_6481328_6484248_6494588_6498048_FF	TNFRSF25	68
	101	ORF209_4_109875299_109879120_110005130_110011368_FF	EGF	48
	102	ORF307_8_42231188_42234849_42264241_42271203_RF	IKBKB	46
10	103	MAPKAP1_9_125549822_125553339_125631239_125635100_RF	MAPKAP1	52
	104	MAPKAP1_9_125549822_125553339_125631239_125635100_RF	MAPKAP1	52
	105	PTPN11_12_112418669_112423831_112508400_112510869_RR	PTPN11	56
	106	CD6_11_60938640_60941215_61017867_61025585_RF	CD6	56
	107	MTOR_1_11162452_11169997_11281372_11283081_FR	MTOR	60
15	108	ORF538_8_140725196_140731179_140877455_140883144_RF	PTK2	248
	109	PIK3R1_5_68215410_68221074_68258878_68268897_RF	PIK3R1	148
	110	IRF2_4_184439815_184446749_184518370_184519514_RF	IRF2	38
	111	ORF336_16_31344274_31352361_31385398_31389135_FF	ITGAX	41
	112	MYC_8_127691489_127694045_127732337_127733526_FF	MYC	42
20	113	ITK_5_157178319_157181048_157266725_157271762_RR	ITK	26
	114	ORF703_1_6486023_6490057_6514024_6515315_FR	TNFRSF25	68
	115	ORF406_1_150570652_150572543_150615513_150618018_RR	MCL1	77
	116	TNFRSF1A_12_6358656_6362143_6379726_6384063_FF	TNFRSF1A	46
25	117	ORF76_2_241535460_241542885_241589009_241592694_FR	BOK	44
	118	ORF712_9_120888366_120893320_120919710_120922922_FR	TRAF1	42
	119	PTPN6_12_6934234_6935639_6946597_6948368_RR	PTPN6	46
	120	ORF99_3_105803937_105818229_105883590_105884656_RF	CBLB	182
	121	ORF712_9_120888366_120893320_120913546_120919710_FR	TRAF1	42
30	122	NFKBIE_6_44253666_44257911_44307667_44312139_RF	NFKBIE	44
	123	ORF703_1_6461604_6466207_6486023_6490057_RR	TNFRSF25	68
	124	PTPN6_12_6934234_6935639_6965161_6966968_RR	PTPN6	46
	125	FAS_10_88953662_88956472_88985428_88990419_FF	FAS	50
35	126	ORF401_4_86050968_86053502_86086215_86098061_RF	MAPK10	186
	127	ORF305_15_98886232_98891127_98957432_98962130_FR	IGF1R	104
	128	FAS_10_88940885_88944343_88985428_88990419_FF	FAS	50
	129	ITK_5_157249288_157254103_157266725_157271762_RR	ITK	26
	130	PTPN11_12_112418669_112423831_112499733_112502544_RF	PTPN11	56
40	131	ORF293_6_32634077_32639503_32662361_32664960_FF	HLA-DQA1	28
	132	ORF299_19_10230936_10232348_10245172_10246736_FF	ICAM1	63
	133	RPTOR_17_80636056_80643737_80661868_80664436_RR	RPTOR	86
	134	ORF336_16_31318595_31324659_31385398_31389135_FF	ITGAX	41
	135	TRAF2_9_136904007_136906211_136939587_136941363_RF	TRAF2	46
45	136	MYC_8_127691489_127694045_127738939_127740424_FR	MYC	42
	137	ORF670_9_90789107_90793598_90816328_90822228_RF	SYK	78
	138	ORF173_4_77503292_77510413_77602626_77605431_RR	CXCL13	108
	139	ORF544_1_198591683_198595771_198619087_198627361_FR	PTPRC	214

Tabla 1.c2

	Conteo_Sondas_Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_Sig	logFC	ExprProm
50	80	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,23286156
	81	10	0,978491243	0,99999793	4,67	-0,230147469
	82	6	0,112492545	0,789152247	14,29	-0,22976066
55	83	12	0,474481533	0,99999793	8,33	-0,229747184
	84	6	0,398773743	0,99999793	9,38	-0,229043922
	85	10	1,57E-05	0,002607465	38,46	-0,226854713
	86	12	0,474481533	0,99999793	8,33	-0,226025291
60	87	8	0,041957105	0,555032562	16	-0,224585718
	88	2	0,925958703	0,99999793	3,85	-0,224267121
	89	10	0,001969408	0,075986326	22,73	-0,223699232
	90	10	0,931377207	0,99999793	5,38	-0,223280405
	91	16	0,007797893	0,171924974	15,38	-0,22320696
65	92	14	9,03E-05	0,005970563	25	-0,21998431
	93	4	0,711822793	0,99999793	6,67	-0,219972658
	94	12	0,474481533	0,99999793	8,33	-0,219792116

ES 2 987 603 T3

5	95	8	0,497039718	0,99999793	8,33	-0,21590346	-0,21590346
	96	8	0,041957105	0,555032562	16	-0,215030115	-0,215030115
	97	8	0,013975308	0,239650655	19,51	-0,212953478	-0,212953478
	98	8	0,073465475	0,710624303	14,29	-0,211934778	-0,211934778
	99	4	0,178427395	0,954389149	14,29	-0,211239457	-0,211239457
	100	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,210801738	-0,210801738
	101	2	0,903339407	0,99999793	4,17	-0,210308957	-0,210308957
	102	12	0,00018363	0,010627608	26,09	-0,209493573	-0,209493573
10	103	10	0,001969408	0,075986326	22,73	-0,209408376	-0,209408376
	104	6	0,229017635	0,99999793	11,54	-0,208545117	-0,208545117
	105	6	0,283634013	0,99999793	10,71	-0,207915939	-0,207915939
	106	14	9,03E-05	0,005970563	25	-0,207569599	-0,207569599
	107	4	0,711822793	0,99999793	6,67	-0,206498971	-0,206498971
15	108	12	0,979779286	0,99999793	4,84	-0,205518478	-0,205518478
	109	12	0,513477047	0,99999793	8,11	-0,20551606	-0,20551606
	110	2	0,815788109	0,99999793	5,26	-0,204963087	-0,204963087
	111	8	0,013975308	0,239650655	19,51	-0,204949768	-0,204949768
	112	4	0,430324418	0,99999793	9,52	-0,204707302	-0,204707302
20	113	10	1,57E-05	0,002607465	38,46	-0,204619133	-0,204619133
	114	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,202040567	-0,202040567
	115	2	0,987032863	0,99999793	2,6	-0,200905599	-0,200905599
	116	2	0,889742685	0,99999793	4,35	-0,200276865	-0,200276865
25	117	10	0,001969408	0,075986326	22,73	-0,199287717	-0,199287717
	118	6	0,112492545	0,789152247	14,29	-0,199273043	-0,199273043
	119	4	0,501622356	0,99999793	8,7	-0,198832502	-0,198832502
	120	2	0,999995464	0,99999793	1,1	-0,197007746	-0,197007746
	121	6	0,112492545	0,789152247	14,29	-0,196616458	-0,196616458
30	122	4	0,466402982	0,99999793	9,09	-0,195945166	-0,195945166
	123	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,195455805	-0,195455805
	124	4	0,501622356	0,99999793	8,7	-0,1942843	-0,1942843
	125	8	0,041957105	0,555032562	16	-0,194159165	-0,194159165
	126	10	0,931377207	0,99999793	5,38	-0,193852528	-0,193852528
35	127	16	0,007797893	0,171924974	15,38	-0,193623643	-0,193623643
	128	8	0,041957105	0,555032562	16	-0,193599779	-0,193599779
	129	10	1,57E-05	0,002607465	38,46	-0,191450511	-0,191450511
	130	6	0,283634013	0,99999793	10,71	-0,190144577	-0,190144577
40	131	4	0,178427395	0,954389149	14,29	-0,188169485	-0,188169485
	132	2	0,96511521	0,99999793	3,17	-0,188079391	-0,188079391
	133	6	0,687444338	0,99999793	6,98	-0,187583846	-0,187583846
	134	8	0,013975308	0,239650655	19,51	-0,187127305	-0,187127305
	135	2	0,889742685	0,99999793	4,35	-0,18670662	-0,18670662
45	136	4	0,430324418	0,99999793	9,52	-0,186601169	-0,186601169
	137	6	0,592795697	0,99999793	7,69	-0,186508136	-0,186508136
	138	14	0,046569042	0,598929617	12,96	-0,18577624	-0,18577624
	139	10	0,978491243	0,99999793	4,67	-0,185177032	-0,185177032

Tabla 1.c3

50		t	Valor de p	Valor de p ajust.	B	FC	FC_1
	80	-9,606130665	0,00000191000	0,000114201	5,523890109	0,850945382	-1,175163555
	81	-3,148603455	0,01006256300	0,032644588	-3,329509766	0,852547742	-1,17295484
	82	-9,762488772	0,00000164000	0,000106067	5,677124024	0,852776354	-1,172640394
55	83	-5,910931698	0,00013500300	0,001520418	1,118479259	0,85278432	-1,172629441
	84	-4,146762666	0,00188918300	0,009492832	-1,621910593	0,853200123	-1,172057966
	85	-7,188770374	0,00002600000	0,000519842	2,830950394	0,854495789	-1,170280782
	86	-8,99633921	0,00000350000	0,000158450	4,90389231	0,854987189	-1,169608168
	87	-9,432629187	0,00000226000	0,000125198	5,351165953	0,855840752	-1,168441673
60	88	-9,299564365	0,00000258000	0,000135935	5,216740329	0,856029772	-1,168183669
	89	-11,48918083	0,00000035200	0,000050200	7,229600039	0,856366798	-1,167723926
	90	-6,056778408	0,00011069000	0,001332889	1,325356439	0,856615445	-1,167384975
	91	-9,042592259	0,00000334000	0,000153695	4,952209419	0,857185472	-1,166608666
	92	-6,891261434	0,00003750000	0,000650749	2,451958669	0,858574774	-1,164720919
65	93	-4,996552469	0,00050161400	0,003704426	-0,24806514	0,858581708	-1,164711512
	94	-8,380946819	0,00000667000	0,000227068	4,239758043	0,85868916	-1,164565767

ES 2 987 603 T3

95	-6,141683115	0,00009870000	0,001232539	1,444399249	0,861006802	-1,161431011
96	-9,152973735	0,00000298000	0,000144884	5,066643761	0,861528176	-1,160728143
97	-9,692570589	0,00000175000	0,000109375	5,608883602	0,862769165	-1,159058576
98	-11,61300437	0,00000031700	0,000047500	7,331910669	0,86337859	-1,158240442
99	-3,939059704	0,00265151700	0,012158182	-1,970945908	0,863794804	-1,157682352
100	-9,768060356	0,00000163000	0,000106067	5,682542516	0,864056922	-1,15733116
101	-10,40736882	0,00000090000	0,000077000	6,285863051	0,864352108	-1,156935918
102	-7,675120855	0,00001470000	0,000366068	3,426254482	0,864840762	-1,156282225
103	-11,65447319	0,00000030700	0,000046400	7,3659264	0,864891836	-1,156213943
104	-7,711401904	0,00001410000	0,000355136	3,469495184	0,865409512	-1,155522312
105	-6,889497379	0,00003760000	0,000651415	2,449676896	0,86578701	-1,155018484
106	-8,105335573	0,00000902000	0,000268394	3,928939971	0,86599488	-1,154741238
107	-2,697141397	0,02197855000	0,058573399	-4,108873892	0,866637776	-1,153884619
108	-7,923787367	0,00001100000	0,000303945	3,719464345	0,867226966	-1,153100675
109	-8,305090458	0,00000725000	0,000237593	4,155062284	0,867228419	-1,153098743
110	-3,763496869	0,00354591900	0,015017871	-2,269233273	0,867560884	-1,152656855
111	-11,39755162	0,00000038000	0,000051600	7,153167186	0,867568894	-1,152646213
112	-8,414783357	0,00000643000	0,000223311	4,277331934	0,867714714	-1,15245251
113	-9,041273175	0,00000334000	0,000153695	4,950834477	0,867767745	-1,152382081
114	-9,244873048	0,00000272000	0,000138639	5,160989094	0,869320116	-1,150324239
115	-4,428242487	0,00120416000	0,006890615	-1,156604974	0,870004278	-1,149419635
116	-7,487088438	0,00001830000	0,000418541	3,199585235	0,870383513	-1,148918821
117	-8,006905671	0,00001010000	0,000287708	3,815843073	0,870980475	-1,148131363
118	-6,213719238	0,00008970000	0,001156677	1,544601478	0,870989334	-1,148119685
119	-10,70312653	0,00000069100	0,000068700	6,553116754	0,87125534	-1,147769149
120	-4,723247929	0,00075994900	0,004919307	-0,679565911	0,872358022	-1,14631834
121	-6,590704313	0,00005480000	0,000830816	2,057190334	0,872594655	-1,146007478
122	-9,511762166	0,00000209000	0,000119285	5,430299258	0,873000772	-1,14547436
123	-8,372647173	0,00000673000	0,000228439	4,230522364	0,873296943	-1,145085882
124	-10,52136039	0,00000081200	0,000072800	6,389727527	0,87400637	-1,144156421
125	-8,590649368	0,00000533000	0,000200984	4,470605821	0,874082182	-1,144057184
126	-7,722891129	0,00001390000	0,000352401	3,483155256	0,874267983	-1,143814047
127	-4,845372443	0,00063036800	0,004341248	-0,485478626	0,874406698	-1,143632594
128	-5,573764843	0,00021606000	0,002072157	0,628565303	0,874421161	-1,143613677
129	-6,961093779	0,00003440000	0,000618186	2,541955486	0,87572481	-1,141911236
130	-9,052077707	0,00000330000	0,000152860	4,962091343	0,876517878	-1,140878041
131	-3,287365783	0,00792963500	0,027297251	-3,089016199	0,877718679	-1,139317214
132	-9,516115389	0,00000208000	0,000119006	5,434635159	0,877773493	-1,139246068
133	-5,431560127	0,00026471700	0,002374878	0,417032009	0,878075047	-1,138854821
134	-10,29247019	0,00000099900	0,000081400	6,180062011	0,878352958	-1,138494487
135	-5,163579985	0,00039119800	0,003113294	0,010501538	0,87860912	-1,138162554
136	-8,01397424	0,00000998000	0,000286168	3,824002229	0,878673343	-1,138079365
137	-5,46686154	0,00025163400	0,002300079	0,469815665	0,878730006	-1,138005978
138	-6,120444196	0,00010159100	0,001258366	1,414716294	0,879175909	-1,1374288
139	-3,18372378	0,00947264400	0,031204399	-3,26862691	0,879541141	-1,13695648

Tabla 1. c4

	LS	Lazo detectado	Secuencia de la sonda	
			60 mer	
80	-1	Responde a PD-L1	GCGCAGCCTCTGGCGCCCTGCGGCGCTCGAGAAGCATAAAGCAGGGACAGGTATGGAG	
81	-1	Responde a PD-L1	AGGAAGTATGTTGATTAGAAATGTTATCGAAGATCATTTGCTCATTTTTTACTTGT	
82	-1	Responde a PD-L1	TATGAGTAATAATACAAATTCCTCCCTTCGACCTCCAGGTCCTCCACCTTCCACGGC	
83	-1	Responde a PD-L1	TCAGATAAGTAACCTCTGATGTAATTAACCTCGAATAATGGATTATTTCCATGGCTTAC	
84	-1	Responde a PD-L1	GAATTAGCAATAGTGTACTTCTTCTCGATATTTACATGGAATCTTTCCCTTTT	
85	-1	Responde a PD-L1	GGCCGCGAGCCCGGAGCGGCGACATCTCGAGAAATCTCCGCTTTAGCCTCCCAAG	
86	-1	Responde a PD-L1	CTTTTAAAAATTATCTTTTATTTGCTCGATGCCAATCCACGTATAGTAGAGACC	
87	-1	Responde a PD-L1	AGTGGTCTCACCATGGCTTTCTTCCAATTCGAGTCCCAACCCCTGCCGCTCATCGT	
88	-1	Responde a PD-L1	CGGGTGCTCTCCCTCCCTTCGCTCGAGGGAGGGAAATGATTGGATTACGGGGT	
89	-1	Responde a PD-L1	CACITCCCCAACATAAGCCTCGGTCTCTCGAGGGCGGCGCGCGCCCGGAGCAAAAC	
90	-1	Responde a PD-L1	TATTCATATTTCTGCTCAACATTCCTCGAGTAATTTAAATCAACAAGCCATAGACA	
91	-1	Responde a PD-L1	TCTTAGAGTTGAACITTTCTAATCTTTTTCGAGTGTAAGGGCTTTTACTGGTGCACAC	
92	-1	Responde a PD-L1	CTGGCGTTCAGCCCTCGACCTTGGCTCGAGCACCTCTTCAGGGGAGGATTACTGCAA	
93	-1	Responde a PD-L1	CCCGCGGCGGAGCTGCTACTGTTTACTTTTGAAGCTTCTTCTTTCGGCCCCCAGGCCCTA	
94	-1	Responde a PD-L1	TCAGATAAGTAACITTCCTGATAATTAACCTCGATGCCAATCCACGTATAGATGAGGACC	
95	-1	Responde a PD-L1	AGAAAATATAGTATTGATTGCTTTCAAGTCGATGCGCGCCCGCGGGCCCGGTCGGAGC	
96	-1	Responde a PD-L1	AGTGGTCTCACCATGGCTTCTTCCAATTCGAGTCCCCAACCCCTGCCGCTCATCGTG	
97	-1	Responde a PD-L1	AGTGGTCTCACCATGGCTTCTTCCAATTCGAGTCCCCAACCCCTGCCGCTCATCGTG	
98	-1	Responde a PD-L1	CGTGGATCCAGACTGGAGCCCCAGCCTCGAGCAGTTCACCTCCAGCCTAGGCAACAAG	
99	-1	Responde a PD-L1	CCCGTCTTCCCCAAATCTATGTGGTCTCGACAGCGACGTGGGGTGTACCGCGCGGTG	
100	-1	Responde a PD-L1	GCACCCACCTGGATCCCTTGAAAGCCTCGATGTGTGGAGTCAGGGCGCGGTGCC	
101	-1	Responde a PD-L1	CAGGCTATTGATGCTCTTCTTGGCCCTCGACACCCCTTCAAGGGTCTGTGCCATA	
102	-1	Responde a PD-L1	CCACCCCGCCCCGGGGAGTCGCCCGGTGAGGTGGCTTGGGTCTTAGTCTTCCAGGCA	
103	-1	Responde a PD-L1	CACITCCCCAACATAAGCCTCGGTCTCTTCGAGGGCGGCGCGCGCCCCCGGAGCAAAAC	

		(continuación)		Secuencia de la sonda	
	LS	Lazo detectado		60 mer	
104	-1	Responde a PD-L1		CACTAATCTTTACTCTTTTCCACTTATTCGACCCCTCCCTTCCAGCTGGGCACAGGTGG	
105	-1	Responde a PD-L1		CACCGACCCGTCGGGCCCGCTGCCACATCGAGGTGAAGTTTAAAAAAGTTGTGGA	
106	-1	Responde a PD-L1		CAATATGACGGTGACATTAATGATAGCTTCGACACTTCGGCTCCCTGCACCTCCCATGCC	
107	-1	Responde a PD-L1		ATTCCCAATGTTTCTGAGTAGAACTGTTTCGACTGCGAGCTCCCTCCCTGCAGTCAGGGA	
108	-1	Responde a PD-L1		CTTTCAAAACAATGACCTTCAACACTGTTTCGATCACGGCTCACTGCAGCCTTGGCCTCCT	
109	-1	Responde a PD-L1		CCCACACACCGCTGGTGTCCCAAGGACTGTGCACCTCCCCGAACCCCTCCGCCCTCTGGCT	
110	-1	Responde a PD-L1		TTATGATATTGTAATATTATTTAATATTCGAGCAAACTGACTTGGGGCCCTATGTGTG	
111	-1	Responde a PD-L1		AGTGGTCTCACCATGGCTTCTTCCAAATTCGATTACCCCTCCTCAGCCTCCCAAAAGTGCT	
112	-1	Responde a PD-L1		AGGGAGAAACAAAAGAGTTCCATCCATCTCGATCCCCCGGGCTCAAAGCAAAACCTCCCTA	
113	-1	Responde a PD-L1		CAAAATCAAAACACAAATCTAATCAAACTTCGATGTTTGGGGCGGAGGGCTTTGATGAGA	
114	-1	Responde a PD-L1		GCGCAGCCTCTGGGGCCCCCTGCCGGCCTCGAAGCATAAAGCAGGGACAGGTATGGAG	
115	-1	Responde a PD-L1		AATTTATGGATTGTATGTACTACTGTATCGAGATCTTCTTACCTCACCGTCCCAAGTAG	
116	-1	Responde a PD-L1		TCCAGGGATGGCAGAGTCTCTGGCAGCCTCGATCGGGCGGAGGGCGGCGCGGAAAG	
117	-1	Responde a PD-L1		GGGTTTCACCCCTGTTGGCCAGGCTGGTCTCGAGACCGGCCTGGCCAAACATGGTGAACCC	
118	-1	Responde a PD-L1		ATAAAATGGGAGGCCCTTCCAGAAGCTCTCGACCGCCACCTCCTCCAGGAAGCCCTGCCT	
119	-1	Responde a PD-L1		CTGACCCCTCCAGGGAGGCCCGGCCCTCGAGAGGAAGTGGCTGATTACTAGCGGTT	
120	-1	Responde a PD-L1		CCTAATATTTTCATTTATGATAAGAAAGATTTCGAGAGTAAGTTTCTTCTGTTCACTCAGGAG	
121	-1	Responde a PD-L1		ATAAAATGGGAGGCCCTTCCAGAAGCTCTCGACCTCCAGGTCCCCCGCCACTTCCACGGC	
122	-1	Responde a PD-L1		TTTCAAAAGAAGGTATGATGGAAAGGTCTCGAGTCCCCCTGTCCCACCTGGCTCCCCCTG	
123	-1	Responde a PD-L1		CGCACGCTGGGGTGCGGAGGCAGAGATCGATCCCCCGCCAGCCCTGGGGGTGCCACT	
124	-1	Responde a PD-L1		CTGACCCCTCCAGGGAGGCCCGGCCCTCGAGAACTCAGGGCCAGCCTTCCAGCTTGG	
125	-1	Responde a PD-L1		CGTGAATATATTGGGCTCTAATGGATAATCGAGAGCGGCCCTCCCTGCCCTTTCTAAAGGC	
126	-1	Responde a PD-L1		ATTGACCTGTTAAAGACTTGATTTAGTGTGGAAGGAATTCAGCTTCAAAATGCACCTAA	
127	-1	Responde a PD-L1		TCCTAGGAGAGACTGAACCTTAAAGATATCGACCTGCTGATCCTTGGATCCTGAATCTGT	

		(continuación)		Secuencia de la sonda 60 mer	
	LS	Lazo detectado			
128	-1	Responde a PD-L1		GTCTTTGTGTAATAAATAAGGTAACCCCTCGAGAGCCGGCCTCCTGCCCCTTTCTAAAGGC	
129	-1	Responde a PD-L1		TACAGACTTTTTCCTCTCTCAGAAAAATCGATGTTTGGGGCCGGAGGGCTTTGATGAGA	
130	-1	Responde a PD-L1		GTTTCATGGATTACTTTGAAGTCAGGAGTTTCGATGTGGCAGCGGGCCCGGACGGGTCGGTG	
131	-1	Responde a PD-L1		CCCGTCTTCCCAAAATCTATGTGTCCTCGACAGCGACGTGGGGGTGTACCGCGCGGTG	
132	-1	Responde a PD-L1		TGCGGAAATGATGGACACTACACCTTCATCGAGATCTTGGTTCACTGCAACCTCTGTCTC	
133	-1	Responde a PD-L1		AGCTGGAGTCTTGATTAAACACAAAAATCTCGAGATTCACTGCGCTGCACACCCAGGGCCTC	
134	-1	Responde a PD-L1		CAATCCCGGCTATCTCTTAGAATTGCATCGATTCAACCCCTCCTCAGCCTCCCAAGTGCT	
135	-1	Responde a PD-L1		CCGCTCACCTCCCGCATGGTCTTGAGGTCGAGCATGCAGCGCATCTGAGCAGTGAGGCT	
136	-1	Responde a PD-L1		AGGAGAAACAAAAAGATTCCATCCATCTCGACGGAGTCTCTCCCGCAGGGCAGCCCCGA	
137	-1	Responde a PD-L1		TTTTACTGTTTTTGTAAAGAGATATGTTTTCGAAACTCTCTCCAATGAAACAATTCCTTTGA	
138	-1	Responde a PD-L1		GATTTTGTATGATAAAAGCTGAACAACCTTCGATTCCAAAGTGAAGCAAAAAAATTC	
139	-1	Responde a PD-L1		TGTTTTTATTGTTTGATGTCCAATGTATCGAGTTTCAGTGTATTTGACATGTTATTCCA	

ES 2 987 603 T3

Tabla 1.c5

		Ubicaciones de la sonda				Ubicación de la secuencia de 4 kb		
		Crom.	Inicio1	Fin1	Inicio2	Fin2	Crom.	Inicio1
5	80	1	6490026	6490055	6514026	6514055	1	6486056
	81	1	198595773	198595802	198627330	198627359	1	198595773
	82	9	120913548	120913577	120940437	120940466	9	120913548
	83	8	81018076	81018105	81053412	81053441	8	81014106
	84	4	102560221	102560250	102627101	102627130	4	102556251
10	85	5	157225230	157225259	157266545	157266574	5	157225230
	86	8	80968988	80969017	81095102	81095131	8	80968988
	87	16	31331190	31331219	31352330	31352359	16	31331190
	88	19	48955702	48955731	48973072	48973101	19	48955702
	89	2	241559194	241559223	241592663	241592692	2	241559194
15	90	4	86098063	86098092	86336648	86336677	4	86098063
	91	15	98652567	98652596	98893486	98893515	15	98652567
	92	11	60922071	60922100	61017869	61017898	11	60922071
	93	14	104800991	104801020	104843290	104843319	14	104797021
	94	8	81018076	81018105	81095102	81095131	8	81014106
20	95	11	119706568	119706597	119729290	119729319	11	119702598
	96	16	31331190	31331219	31352330	31352359	16	31331190
	97	16	31331190	31331219	31352330	31352359	16	31331190
	98	19	47214453	47214482	47240983	47241012	19	47214453
	99	6	32639472	32639501	32664929	32664958	6	32635502
25	100	1	6484217	6484246	6498017	6498046	1	6480247
	101	4	109879089	109879118	110011337	110011366	4	109875119
	102	8	42231190	42231219	42271172	42271201	8	42231190
	103	2	241559194	241559223	241592663	241592692	2	241559194
	104	9	125549824	125549853	125635069	125635098	9	125549824
30	105	12	112418671	112418700	112508402	112508431	12	112418671
	106	11	60938642	60938671	61025554	61025583	11	60938642
	107	1	11169966	11169995	11281374	11281403	1	11165996
	108	8	140725198	140725227	140883113	140883142	8	140725198
	109	5	68215412	68215441	68268866	68268895	5	68215412
35	110	4	184439817	184439846	184519483	184519512	4	184439817
	111	16	31352330	31352359	31389104	31389133	16	31348360
	112	8	127694014	127694043	127733495	127733524	8	127690044
	113	5	157178321	157178350	157266727	157266756	5	157178321
	114	1	6490026	6490055	6514026	6514055	1	6486056
40	115	1	150570654	150570683	150615515	150615544	1	150570654
	116	12	6362112	6362141	6384032	6384061	12	6358142
	117	2	241542854	241542883	241589011	241589040	2	241538884
	118	9	120893289	120893318	120919712	120919741	9	120889319
	119	12	6934236	6934265	6946599	6946628	12	6934236
45	120	3	105803939	105803968	105884625	105884654	3	105803939
	121	9	120893289	120893318	120913548	120913577	9	120889319
	122	6	44253668	44253697	44312108	44312137	6	44253668
	123	1	6461606	6461635	6486025	6486054	1	6461606
	124	12	6934236	6934265	6965163	6965192	12	6934236
50	125	10	88956441	88956470	88990388	88990417	10	88952471
	126	4	86050970	86050999	86098030	86098059	4	86050970
	127	15	98891096	98891125	98957434	98957463	15	98887126
	128	10	88944312	88944341	88990388	88990417	10	88940342
	129	5	157249290	157249319	157266727	157266756	5	157249290
55	130	12	112418671	112418700	112502513	112502542	12	112418671
	131	6	32639472	32639501	32664929	32664958	6	32635502
	132	19	10232317	10232346	10246705	10246734	19	10228347
	133	17	80636058	80636087	80661870	80661899	17	80636058
	134	16	31324628	31324657	31389104	31389133	16	31320658
60	135	9	136904009	136904038	136941332	136941361	9	136904009
	136	8	127694014	127694043	127738941	127738970	8	127690044
	137	9	90789109	90789138	90822197	90822226	9	90789109
	138	4	77503294	77503323	77602628	77602657	4	77503294
	139	1	198595740	198595769	198619089	198619118	1	198591770

ES 2 987 603 T3

Tabla 1.c6

	Ubicación de la secuencia de 4 kb		
	Fin1	Inicio2	Fin2
5	80	6490055	6514026
	81	198599772	198623360
	82	120917547	120936467
	83	81018105	81053412
	84	102560250	102627101
10	85	157229229	157262575
	86	80972987	81095102
	87	31335189	31348360
	88	48959701	48973072
	89	241563193	241588693
15	90	86102062	86332678
	91	98656566	98893486
	92	60926070	61017869
	93	104801020	104839320
	94	81018105	81095102
20	95	119706597	119729290
	96	31335189	31348360
	97	31335189	31348360
	98	47218452	47237013
	99	32639501	32660959
25	100	6484246	6494047
	101	109879118	110007367
	102	42235189	42267202
	103	241563193	241588693
	104	125553823	125631099
30	105	112422670	112508402
	106	60942641	61021584
	107	11169995	11281374
	108	140729197	140879143
	109	68219411	68264896
35	110	184443816	184515513
	111	31352359	31385134
	112	127694043	127729525
	113	157182320	157266727
	114	6490055	6514026
40	115	150574653	150615515
	116	6362141	6380062
	117	241542883	241589011
	118	120893318	120919712
	119	6938235	6946599
45	120	105807938	105880655
	121	120893318	120913548
	122	44257667	44308138
	123	6465605	6486025
	124	6938235	6965163
50	125	88956470	88986418
	126	86054969	86094060
	127	98891125	98957434
	128	88944341	88986418
	129	157253289	157266727
55	130	112422670	112498543
	131	32639501	32660959
	132	10232346	10242735
	133	80640057	80661870
	134	31324657	31385134
60	135	136908008	136937362
	136	127694043	127738941
	137	90793108	90818227
	138	77507293	77602628
	139	198595769	198619089
65			198623088

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. d1

	sonda	Locus génico	Conteo_Total_Sondas
5	140 CD2_1_116707374_116708774_116735758_116740399_FR	CD2	34
	141 PVRL1_11_119671081_119677815_119729288_119738834_RR	PVRL1	96
	142 ORF401_4_86120725_86131416_86336679_86343485_FF	MAPK10	186
	143 ORF611_20_1891489_1897350_1924633_1930962_RR	SIRPA	56
	144 ORF338_5_157249288_157254103_157266725_157271762_RR	ITK	26
10	145 IGF2_11_2113132_2119465_2180328_2182624_RR	IGF2	32
	146 ORF631_15_67098632_67101498_67199584_67204251_RR	SMAD3	34
	147 ITGAM_16_31278026_31284381_31331188_31333058_RR	ITGAM	50
	148 ORF538_8_140715391_140725081_140877455_140883144_FR	PTK2	248
	149 CD14_5_140643798_140647427_140670568_140672728_FF	CD14	62
15	150 IGF1R_15_98731539_98737034_98785670_98790114_FF	IGF1R	104
	151 ORF113_5_67178844_67182260_67233989_67237362_FR	CD180	38
	152 ORF130_11_60922069_60925026_60977084_60983727_RR	CD6	56
	153 ORF490_16_2500832_2504754_2543954_2548518_RF	PDPK1	60
	154 BID_22_17731946_17735544_17804446_17806939_FF	BID	42
20	155 ORF642_16_29613904_29616227_29630194_29632081_RF	SPN	56
	156 ORF223_11_124746039_124755799_124783109_124787738_RF	ESAM	32
	157 ORF456_11_119671081_119677815_119700077_119705149_FF	PVRL1	96
	158 ORF138_3_122014664_122021863_122097537_122100802_RF	CD86	46
	159 ITK_5_157178319_157181048_157266725_157271762_FR	ITK	26
25	160 IRF3_19_49654782_49660360_49691432_49693107_RR	IRF3	30
	161 SHH_7_155794440_155798922_155840981_155842935_RF	SHH	36
	162 ORF224_6_151870936_151873891_151985888_151997878_FF	ESR1	198
	163 PDPK1_16_2500832_2504754_2543954_2548518_RF	PDPK1	60
	164 ORF305_15_98779700_98784973_98893484_98899517_FR	IGF1R	104
30	165 ORF22_14_104760238_104764613_104839372_104843321_RF	AKT1	60
	166 ORF542_12_6934234_6935639_6965161_6966968_RR	PTPN6	46
	167 ORF86_1_56934234_56943891_56962729_56967106_FR	C8A	166
	168 ORF544_1_198591683_198595771_198735456_198749256_FF	PTPRC	214
35	169 SPN_16_29613904_29616227_29630194_29632081_RF	SPN	56
	170 PTPRA_20_2816709_2821045_2963104_2968013_RF	PTPRA	82
	171 CD6_11_60977084_60983727_60996251_60998956_FR	CD6	56
	172 ORF95_2_201261158_201267239_201286114_201291036_FF	CASP8	41
	173 BBC3_19_47236830_47241014_47256212_47257706_FR	BBC3	56
40	174 TRAF1_9_120888366_120893320_120913546_120919710_FR	TRAF1	42
	175 ORF538_8_140715391_140725081_140781905_140783960_FF	PTK2	248
	176 IRF1_5_132472660_132477912_132536450_132537922_FR	IRF1	42
	177 ORF642_16_29613904_29616227_29686079_29687229_RF	SPN	56
45	178 ORF403_9_125608173_125614421_125631239_125635100_RF	MAPKAP1	52
	179 ORF124_12_6767426_6773999_6796695_6798393_FR	CD4	42
	180 CD82_11_44561823_44564856_44624533_44629606_FF	CD82	50
	181 ORF311_5_149378172_149380861_149421073_149426819_RR	IL17B	44
	182 C8B_1_56959632_56962729_56991331_56998079_FF	C8B	151
50	183 ORF538_8_140715391_140725081_140763162_140771406_FF	PTK2	248
	184 ORF73_10_96186298_96190208_96274838_96286475_RF	BLNK	66
	185 ORF331_19_49654782_49660360_49691432_49693107_RR	IRF3	30
	186 ORF305_15_98893484_98899517_98957432_98962130_RR	IGF1R	104
	187 BAX_19_48955700_48958764_48973070_48975293_RR	BAX	52
55	188 ORF317_14_23324243_23329232_23356396_23359421_RF	IL25	74
	189 CD6_11_60932387_60933682_61017867_61025585_FR	CD6	56
	190 ORF501_5_68203536_68213336_68272048_68277769_FF	PIK3R1	148
	191 ORF167_5_132051982_132053273_132068115_132074991_FF	CSF2	36
60	192 ORF540_12_112418669_112423831_112478543_112482415_RF	PTPN11	56
	193 ORF456_11_119671081_119677815_119729288_119738834_RR	PVRL1	96
	194 ORF306_11_2113132_2119465_2180328_2182624_RR	IGF2	32
	195 ICOSLG_21_44243731_44245588_44267559_44270033_RR	ICOSLG	40
	196 ORF55_11_64267793_64269811_64292591_64296924_FF	BAD	70
	197 TNFRSF19_13_23627958_23632852_23678002_23680230_RR	TNFRSF19	60
65	198 ORF112_5_140643798_140647427_140670568_140672728_FF	CD14	62
	199 ORF479_8_81007411_81018107_81077565_81079322_FR	PAG1	144

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. d2

	Conteo_Sondas_Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_Sig	logFC	ExprProm
5	140	2	0,764125503	0,99999793	5,88	-0,18498091
	141	8	0,497039718	0,99999793	8,33	-0,184910905
	142	10	0,931377207	0,99999793	5,38	-0,18453906
	143	4	0,659150649	0,99999793	7,14	-0,183746617
	144	10	1,57E-05	0,002607465	38,46	-0,180610127
10	145	6	0,037675475	0,528598335	18,75	-0,180180699
	146	2	0,764125503	0,99999793	5,88	-0,180175335
	147	8	0,041957105	0,555032562	16	-0,179650611
	148	12	0,979779286	0,99999793	4,84	-0,179032383
	149	6	0,369692981	0,99999793	9,68	-0,178209877
15	150	16	0,007797893	0,171924974	15,38	-0,178097117
	151	4	0,356577228	0,99999793	10,53	-0,176986579
	152	14	9,03E-05	0,005970563	25	-0,176532216
	153	6	0,340695433	0,99999793	10	-0,176282137
	154	2	0,857080857	0,99999793	4,76	-0,1760267
20	155	4	0,659150649	0,99999793	7,14	-0,175972335
	156	2	0,733846963	0,99999793	6,25	-0,175898715
	157	8	0,497039718	0,99999793	8,33	-0,175584682
	158	2	0,889742685	0,99999793	4,35	-0,17550915
	159	10	1,57E-05	0,002607465	38,46	-0,17535973
25	160	2	0,700318757	0,99999793	6,67	-0,175351435
	161	6	0,062022042	0,70039526	16,67	-0,174771304
	162	4	0,999928673	0,99999793	2,02	-0,174094119
	163	6	0,340695433	0,99999793	10	-0,172705626
	164	16	0,007797893	0,171924974	15,38	-0,171537182
30	165	4	0,711822793	0,99999793	6,67	-0,17111407
	166	4	0,501622356	0,99999793	8,7	-0,170682414
	167	8	0,957766442	0,99999793	4,82	-0,170673324
	168	10	0,978491243	0,99999793	4,67	-0,170660074
	169	4	0,659150649	0,99999793	7,14	-0,169924144
35	170	8	0,325435728	0,99999793	9,76	-0,169491925
	171	14	9,03E-05	0,005970563	25	-0,169304269
	172	4	0,412035429	0,99999793	9,76	-0,168954906
	173	8	0,073465475	0,710624303	14,29	-0,166543413
	174	6	0,112492545	0,789152247	14,29	-0,165440732
40	175	12	0,979779286	0,99999793	4,84	-0,165036217
	176	8	0,016095432	0,256971894	19,05	-0,165001138
	177	4	0,659150649	0,99999793	7,14	-0,16436617
	178	6	0,229017635	0,99999793	11,54	-0,163709607
	179	6	0,112492545	0,789152247	14,29	-0,163562981
45	180	6	0,203083688	0,988148592	12	-0,162924558
	181	4	0,466402982	0,99999793	9,09	-0,162260458
	182	9	0,85591599	0,99999793	5,96	-0,161358241
	183	12	0,979779286	0,99999793	4,84	-0,161243979
	184	4	0,779227696	0,99999793	6,06	-0,160877914
50	185	2	0,700318757	0,99999793	6,67	-0,160722895
	186	16	0,007797893	0,171924974	15,38	-0,160584806
	187	2	0,925958703	0,99999793	3,85	-0,15962933
	188	2	0,983929844	0,99999793	2,7	-0,159277184
	189	14	9,03E-05	0,005970563	25	-0,159211463
55	190	12	0,513477047	0,99999793	8,11	-0,158345461
	191	2	0,791365183	0,99999793	5,56	-0,158073637
	192	6	0,283634013	0,99999793	10,71	-0,158042348
	193	8	0,497039718	0,99999793	8,33	-0,157293527
	194	6	0,037675475	0,528598335	18,75	-0,156852321
60	195	8	0,012066038	0,223463015	20	-0,156295949
	196	8	0,18964104	0,954389149	11,43	-0,155897691
	197	8	0,100733588	0,781478358	13,33	-0,155472557
	198	6	0,369692981	0,99999793	9,68	-0,154642066
	199	12	0,474481533	0,99999793	8,33	-0,154283407

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. d3

	t	Valor de p	Valor de p ajust.	B	FC	FC_1	
5	140	-9,04469975	0,00000333000	0,000153670	4,954405786	0,879660716	-1,13680193
	141	-5,863852649	0,00014402900	0,001584971	1,05105187	0,879703401	-1,13674677
	142	-3,956476668	0,00257667000	0,011877700	-1,941508536	0,879930168	-1,136453819
	143	-7,539838325	0,00001720000	0,000403646	3,263611548	0,880413629	-1,135829759
	144	-7,561434137	0,00001670000	0,000397765	3,289725067	0,882329773	-1,133363092
10	145	-8,22189382	0,00000793000	0,000252813	4,061431872	0,882592444	-1,133025789
	146	-8,471609217	0,00000605000	0,000215806	4,34015114	0,882595726	-1,133021576
	147	-8,796652754	0,00000430000	0,000176706	4,692775469	0,882916793	-1,132609559
	148	-4,998863428	0,00049987800	0,003693568	-0,24446078	0,883295225	-1,132124314
	149	-7,696109127	0,00001430000	0,000359185	3,451288223	0,883798951	-1,131479053
15	150	-7,086728608	0,00002950000	0,000560642	2,702258066	0,88386803	-1,131390622
	151	-9,75949409	0,00000165000	0,000106067	5,674210448	0,884548664	-1,13052005
	152	-5,770771019	0,00016383700	0,001725769	0,916804544	0,884827288	-1,13016406
	153	-6,7528275	0,00004460000	0,000732249	2,271638916	0,884980679	-1,129968172
	154	-8,001384234	0,00001010000	0,000288637	3,809465717	0,885137383	-1,129768123
20	155	-7,054965999	0,00003060000	0,000572312	2,661925201	0,885170738	-1,129725551
	156	-8,062849839	0,00000946000	0,000276188	3,880260462	0,885215909	-1,129667903
	157	-8,22019318	0,00000795000	0,000252897	4,059509833	0,885408616	-1,129422034
	158	-7,944299089	0,00001080000	0,000298984	3,743323414	0,885454973	-1,129362905
	159	-7,936893754	0,00001090000	0,000300885	3,734715272	0,885546684	-1,129245942
25	160	-7,320634642	0,00002220000	0,000473074	2,995279965	0,885551776	-1,12923945
	161	-4,501723442	0,00107250100	0,006331857	-1,036726499	0,885907942	-1,128785456
	162	-5,359979733	0,00029353100	0,002553248	0,309452325	0,886323875	-1,128255741
	163	-7,348002424	0,00002150000	0,000464745	3,029109603	0,887177311	-1,127170396
	164	-4,993189956	0,00050415200	0,003717896	-0,253310928	0,88789613	-1,126257866
30	165	-3,519797341	0,00533871900	0,020318036	-2,68729466	0,888156569	-1,125927607
	166	-7,967884713	0,00001050000	0,000294299	3,7706972	0,888422346	-1,125590778
	167	-6,912341375	0,00003650000	0,000639759	2,47919335	0,888427944	-1,125583686
	168	-4,143646897	0,00189873700	0,009528203	-1,627112625	0,888436104	-1,125573349
	169	-7,327193408	0,00002210000	0,000471182	3,003395936	0,888889417	-1,124999331
35	170	-6,725576504	0,00004620000	0,000751090	2,235840762	0,889155761	-1,124662342
	171	-9,223976152	0,00000278000	0,000140257	5,139609489	0,889271424	-1,124516063
	172	-5,086671011	0,00043842800	0,003367258	-0,108066516	0,889486795	-1,124243783
	173	-6,557217188	0,00005720000	0,000856101	2,012450668	0,890974834	-1,122366157
	174	-5,606610708	0,00020624200	0,002008025	0,677010146	0,891656084	-1,121508638
40	175	-6,152539392	0,00009730000	0,001222803	1,459547106	0,891906129	-1,121194224
	176	-9,029584345	0,00000338000	0,000154851	4,938642975	0,891927816	-1,121166963
	177	-7,773176867	0,00001310000	0,000338569	3,542755797	0,892320463	-1,120673616
	178	-3,931754114	0,00268358500	0,012258029	-1,983302218	0,892726646	-1,120163719
	179	-6,094548905	0,00010519100	0,001290304	1,378439476	0,892817381	-1,120049879
45	180	-4,377302648	0,00130537400	0,007284682	-1,240107008	0,89321256	-1,119554343
	181	-7,4412892	0,00001930000	0,000434267	3,143716166	0,893623817	-1,119039109
	182	-2,947668664	0,01423557000	0,042361163	-3,677544832	0,894182836	-1,118339516
	183	-7,690183808	0,00001440000	0,000361067	3,444226195	0,894253659	-1,118250946
	184	-4,458017464	0,00114886400	0,006651262	-1,10794705	0,894480593	-1,11796724
50	185	-7,035502311	0,00003140000	0,000581633	2,637144966	0,894576711	-1,117847121
	186	-5,690028109	0,00018339000	0,001862995	0,799345244	0,89466234	-1,11774013
	187	-6,204852631	0,00009070000	0,001165246	1,532307434	0,895255058	-1,117000111
	188	-5,699454074	0,00018098300	0,001844393	0,813105827	0,895473607	-1,116727498
	189	-8,406010145	0,00000650000	0,000223939	4,267601817	0,8955144	-1,116676627
55	190	-4,255312553	0,00158598400	0,008382570	-1,441362142	0,896052109	-1,116006524
	191	-5,410812733	0,00027274400	0,002422901	0,3859262	0,896220954	-1,115796272
	192	-5,030639438	0,00047664400	0,003574555	-0,194976515	0,896240392	-1,115772073
	193	-7,050761716	0,00003080000	0,000573918	2,656576685	0,8967057	-1,11519309
	194	-6,511242084	0,00006070000	0,000890100	1,950776985	0,896979973	-1,114852093
60	195	-6,247769863	0,00008570000	0,001121376	1,591712007	0,897325957	-1,114422236
	196	-6,419907226	0,00006840000	0,000962212	1,827393464	0,8975737	-1,11411464
	197	-8,514647533	0,00000578000	0,000210469	4,387493728	0,897838236	-1,113786381
	198	-5,287869683	0,00032596900	0,002741288	0,20033182	0,898355228	-1,113145412
	199	-3,020061123	0,01256025500	0,038539753	-3,552262166	0,89857859	-1,112868714

Tabla 1. d4

		Secuencia de la sonda	
		60 mer	
140	LS	ATTGACAACGCTGGCACGGAGGCAAGATCGACCTCCCTGTCCCTCCTGGGCTCTCCGG	
141	-1	TCCTCTCCCTCACTCAGTATCCTCACTCGATCGCGCCCGGGCCCGGTCGGAGC	
142	-1	GAGGATTTAATAAACCACCAACTGATTTTCGAGAAAATAGTGTTCCTATTAGATAAG	
143	-1	GGCCCTATTTCCACCTTGTGCCTTCTCGAGACATCTAAGAGGAGTCCAGCCAGATGTT	
144	-1	TACAGACTTTTTCTCTCTCAGAAAAATCGATGTTGGGGCGGAGGCTTTGATGAGA	
145	-1	GTGACAATTAAAGAGTGCATTTCTTCGAGGACTCACTGGGCTGCAGGGGGGAGC	
146	-1	GTGGCAGGAGAAAAACGCGGCCCCACCTCGAAAAATACATAAATTATGCCGCACAGTCAG	
147	-1	ACATCGCTACCAAGGCCGATGTGCTGATATCGAGGTCCCCAACCCCTGCCGCTCATCGTG	
148	-1	AAGCTTTTGTGTTGTTATGTGCTGTATCGAATCAAAAGCTGTGCACAAACTATGTAAC	
149	-1	GGGGGGCTTCCCTCAACTTCAGGGAGGTGAGGCGGGCGCGCAGGCCATCGCCAC	
150	-1	CGTAGAACTAAGATGTATTCAAAGTCAGTCGAAATCACCTGTCCCGGCTCTTTCCAAAC	
151	-1	GACCTAAGGATTAAGAAGATTATGGAGTCGAGCATCCTCTACCTCTATCTCCAACCCCT	
152	-1	CTGGCGTTCCAGCCCTCGACCTTGGCCTCGAACTTACAGAGGGATCTAGAATGAGTGA	
153	-1	ACATGACCGTGATACCTCTGTCACCTGTCGATGGGACCTGAACCGGGCGGCACAAAGC	
154	-1	TGGAAGCAGCTATACAGCTGTGACACATCGACGCCCTGTACGGGCCCTGTTATTCAA	
155	-1	AGCGACACTCTTGTCCCGCCATCTTTTCGAAGGCCCGCCGTCCTCCTGCGCCATGGAGA	
156	-1	AATAACATCTTTTGTCTACATATTTCGAATCCCGAGCCCTCCCTCTGCCACCCCT	
157	-1	GGACCTTGTCATCCTGCCCTTCTGGCTCGAGCCCTGCCGCGCACACACTGCATC	
158	-1	CATCATAGCAACCCATTGTAACCTAGACTTCGAATAGATACCTTCAGGAAAGAAATGTATAT	
159	-1	ATCCCAACAAAAGAGAAGAACTTCTCCCTCGATGTTGGGGCGGAGGGCTTTGATGAGA	
160	-1	GCAGCCAGCCCGTGGGGTGGGGGGTGCAGCGTCGCCCTCCGCTCACAGCCTCAGCAT	
161	-1	ACATGAGATGTCCTTCAAGTGAAGTGTTCGACCATGCCCGGGCAGGTGGCTGAGACCTC	
162	-1	TAAACCATAGTTAATTTATGTAATATTCGAATCTTTTCAGGATGGTAGCATCTTTAAA	
163	-1	ACATGACCGTGATACCTCTGTCACCTCTGTCGATGGGACCTGAACCGGGCGGCACAAAGC	

		(continuación)		Secuencia de la sonda	
				60 mer	
	LS	Lazo detectado			
164	-1	Responde a PD-L1		TGACTGTATTTACAACATGCTAGATTTTCGAGTGTAAAAGGGCTTTTACTGGTGCACAC	
165	-1	Responde a PD-L1		TAGGCCTGGGGCCGAAAGGAAGACTTCGACTGAGGCGGGTCCAGCCCCCTCCAGGGA	
166	-1	Responde a PD-L1		CTGACCCCTCCAGGGAGGCCCGCCCTCGAGAACTCAGGGCCAGCCTTCCCAGCTTGG	
167	-1	Responde a PD-L1		GTAGTTCACTCTGTCTTTTCTTATGATCGATTTTGCTCCCCCACTTACCCCAAG	
168	-1	Responde a PD-L1		TGTTTTTATGTTTGATGTCCTCAATGTATCGATAAACAAATTATACACAAAAGTCTAAG	
169	-1	Responde a PD-L1		AGCGACACTCTTGTCCTCCCGCATCTTTTGAAGCCCCCTCCCTCTGCGCCATGGAGA	
170	-1	Responde a PD-L1		TCCATTGCTTATCCAGCTAGGCTGTGCAACTGGCGCAACCGCTGCAGCCCTGCT	
171	-1	Responde a PD-L1		TAAATGCTGATACAAATCTATTGGATAATCGACGTGCCCTTGGGGCTCCCTTTCCCTAT	
172	-1	Responde a PD-L1		TTTTTCTCTCTTATCTTATGTCCTCTCGAGCTTCTTGGCCACTTTGTTTACCTACTC	
173	-1	Responde a PD-L1		CGTGATCCAGACTGGAGCCCCCAGCCTCGAAACACGCCAGGCTCCAGGCGTCAGTGC	
174	-1	Responde a PD-L1		ATAAAATGGGAGGCCCTCCAGAAGCTCTCGACCTCCAGGTCCCGGCCACTTCCACGGC	
175	-1	Responde a PD-L1		AAGTCTTTTGTGTTATGCTGTATCGAAGTCTTGACCTCAGGTGATCCACCCACC	
176	-1	Responde a PD-L1		GTGCTCGGCCCTTGGGCCCCACCTTCGAGTGATCCTGCAGCTGTTTGTCCAGAAG	
177	-1	Responde a PD-L1		CATCATCACAGTCTACGGCTGTTTCTCTCGAAGGCCCTCCCTCCTGCGCCATGGAGA	
178	-1	Responde a PD-L1		CACATACTTTACTCTTTTCCACTTATTCGAAGTTTCCAGAAAAGTCTTGAAGTTTAA	
179	-1	Responde a PD-L1		CCGCTCCGCTCGCCCTGGGCCAGGCTCGACCTGCCTGTCAATATTTGCAATCACTGC	
180	-1	Responde a PD-L1		ACGCCCGCTCCATGAGATTGAGAGCCCTCGACTCTTCCAGACACATTCAGCACGTG	
181	-1	Responde a PD-L1		TCCACCCACTCTTAATCAACATTCATTGATTAATCCTACATGCTCTTCTTATGT	
182	-1	Responde a PD-L1		ATTTGACATCTGCATTTTACAGCAGCCTCGATCGAGCTCGTGGGTGCTCAAGACT	
183	-1	Responde a PD-L1		AAGTCTTTTGTGTTATGCTGTATCGATCCAGCTTTTGTGACTCTAAATGAGCTT	
184	-1	Responde a PD-L1		GGCAAATGCTACAAATCAGAGTTGTTTTTCGATCACACTGGAGCTGCAGACCCGAGCTG	
185	-1	Responde a PD-L1		GCAGCCAGCCCGTGGGGTGGGGGGTGCAGCTCGCTCCGCTCACAGCCTCAGCAT	
186	-1	Responde a PD-L1		GTGTGCACCAGTAAAGCCCTTTTACACTCGACCTGCTGATCCTTGGATCCCTGAATCTGT	
187	-1	Responde a PD-L1		CGGGTGCCTCCCCCCCCATTGCCCCCTGCTCGAGGGAGGGAATGATTGGATTACGGGGGT	

(continuación)			Secuencia de la sonda
	LS	Lazo detectado	60 mer
188	-1	Responde a PD-L1	CTCCATCTCCCTGCCCTCTGGATCCCCCTCGATTCTACAGTGGTTTTAACAGCAGGCCCC
189	-1	Responde a PD-L1	GTGTGGCCCCCTGTACCGCTGCGTATCGAGCACCTCTTCAGGGGAGGATTACTGCAA
190	-1	Responde a PD-L1	CGTTGCAATTGTACATCTTCTGCTATTTTCGAGACCTCATATAACTCGGTGATTGACTGC
191	-1	Responde a PD-L1	TAACAAGGAGTGGAGTATTCTTGGATATCGACCCACCCCTAGATTAGACATTCCCTG
192	-1	Responde a PD-L1	AACAAGGCAGGTAGTGTCTTCTGCCCCATCGATGTGGCAGCGGGCCCGGACGGGTCCGGTG
193	-1	Responde a PD-L1	TCCTCTCTCCCTCACTCAGTATCTCACTCGATGCGCGCCCCGCCGGGCCCGGTCCGGAGC
194	-1	Responde a PD-L1	GTGACAAATTAAAGAGTGTGACATTGCTTCTCGAGGACTCACTGGGCCTGCAGGGGGGCAGC
195	-1	Responde a PD-L1	AGGTGGAGATCAGAAGACCCCCACGCCCTCGAGTCACAGCTGTAGTGGGTGGGGGTGA
196	-1	Responde a PD-L1	GCATTACCCCGGCTGCCGGAGCCCCAGTCGAGTTGGTTCTTGGTCCGGACCCCTCCC
197	-1	Responde a PD-L1	GAATGTTTACCTATTATAAAATGAGGATCGAGCACAGCGCCGGCTGGGTACCTGGCAC
198	-1	Responde a PD-L1	GCGGGGCTTCCCTCAACTTCAGGGAGGTGAGGCGCGGCGCGCAGGCCGCCCATCGCCAC
199	-1	Responde a PD-L1	TCAGATAAGTAACTTCCCTGATAATTAACTCGAAAAAACATTAAATTTCTTCAGGGTAAAG

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. d5

	Ubicaciones de la sonda					Ubicación de la secuencia de 4 kb	
	Crom.	Inicio1	Fin1	Inicio2	Fin2	Crom.	Inicio1
140	1	116708743	116708772	116735760	116735789	1	116704773
141	11	119671083	119671112	119729290	119729319	11	119671083
142	4	86131385	86131414	86343454	86343483	4	86127415
143	20	1891491	1891520	1924635	1924664	20	1891491
144	5	157249290	157249319	157266727	157266756	5	157249290
145	11	2113134	2113163	2180330	2180359	11	2113134
146	15	67098634	67098663	67199586	67199615	15	67098634
147	16	31278028	31278057	31331190	31331219	16	31278028
148	8	140725050	140725079	140877457	140877486	8	140721080
149	5	140647396	140647425	140672697	140672726	5	140643426
150	15	98737003	98737032	98790083	98790112	15	98733033
151	5	67182229	67182258	67233991	67234020	5	67178259
152	11	60922071	60922100	60977086	60977115	11	60922071
153	16	2500834	2500863	2548487	2548516	16	2500834
154	22	17735513	17735542	17806908	17806937	22	17731543
155	16	29613906	29613935	29632050	29632079	16	29613906
156	11	124746041	124746070	124787707	124787736	11	124746041
157	11	119677784	119677813	119705118	119705147	11	119673814
158	3	122014666	122014695	122100771	122100800	3	122014666
159	5	157181017	157181046	157266727	157266756	5	157177047
160	19	49654784	49654813	49691434	49691463	19	49654784
161	7	155794442	155794471	155842904	155842933	7	155794442
162	6	151873860	151873889	151997847	151997876	6	151869890
163	16	2500834	2500863	2548487	2548516	16	2500834
164	15	98784942	98784971	98893486	98893515	15	98780972
165	14	104760240	104760269	104843290	104843319	14	104760240
166	12	6934236	6934265	6965163	6965192	12	6934236
167	1	56943860	56943889	56962731	56962760	1	56939890
168	1	198595740	198595769	198749225	198749254	1	198591770
169	16	29613906	29613935	29632050	29632079	16	29613906
170	20	2816711	2816740	2967982	2968011	20	2816711
171	11	60983696	60983725	60996253	60996282	11	60979726
172	2	201267208	201267237	201291005	201291034	2	201263238
173	19	47240983	47241012	47256214	47256243	19	47237013
174	9	120893289	120893318	120913548	120913577	9	120889319
175	8	140725050	140725079	140783929	140783958	8	140721080
176	5	132477881	132477910	132536452	132536481	5	132473911
177	16	29613906	29613935	29687198	29687227	16	29613906
178	9	125608175	125608204	125635069	125635098	9	125608175
179	12	6773968	6773997	6796697	6796726	12	6769998
180	11	44564825	44564854	44629575	44629604	11	44560855
181	5	149378174	149378203	149421075	149421104	5	149378174
182	1	56962698	56962727	56998048	56998077	1	56958728
183	8	140725050	140725079	140771375	140771404	8	140721080
184	10	96186300	96186329	96286444	96286473	10	96186300
185	19	49654784	49654813	49691434	49691463	19	49654784
186	15	98893486	98893515	98957434	98957463	15	98893486
187	19	48955702	48955731	48973072	48973101	19	48955702
188	14	23324245	23324274	23359390	23359419	14	23324245
189	11	60933651	60933680	61017869	61017898	11	60929681
190	5	68213305	68213334	68277738	68277767	5	68209335
191	5	132053242	132053271	132074960	132074989	5	132049272
192	12	112418671	112418700	112482384	112482413	12	112418671
193	11	119671083	119671112	119729290	119729319	11	119671083
194	11	2113134	2113163	2180330	2180359	11	2113134
195	21	44243733	44243762	44267561	44267590	21	44243733
196	11	64269780	64269809	64296893	64296922	11	64265810
197	13	23627960	23627989	23678004	23678033	13	23627960
198	5	140647396	140647425	140672697	140672726	5	140643426
199	8	81018076	81018105	81077567	81077596	8	81014106

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. d6

	Ubicación de la secuencia de 4 kb		
	Fin1	Inicio2	Fin2
5	140	116708772	116735760
	141	119675082	119729290
	142	86131414	86339484
	143	1895490	1924635
	144	157253289	157266727
10	145	2117133	2180330
	146	67102633	67199586
	147	31282027	31331190
	148	140725079	140877457
	149	140647425	140668727
15	150	98737032	98786113
	151	67182258	67233991
	152	60926070	60977086
	153	2504833	2544517
	154	17735542	17802938
20	155	29617905	29628080
	156	124750040	124783737
	157	119677813	119701148
	158	122018665	122096801
	159	157181046	157266727
25	160	49658783	49691434
	161	155798441	155838934
	162	151873889	151993877
	163	2504833	2544517
	164	98784971	98893486
30	165	104764239	104839320
	166	6938235	6965163
	167	56943889	56962731
	168	198595769	198745255
	169	29617905	29628080
35	170	2820710	2964012
	171	60983725	60996253
	172	201267237	201287035
	173	47241012	47256214
	174	120893318	120913548
40	175	140725079	140779959
	176	132477910	132536452
	177	29617905	29683228
	178	125612174	125631099
	179	6773997	6796697
45	180	44564854	44625605
	181	149382173	149421075
	182	56962727	56994078
	183	140725079	140767405
	184	96190299	96282474
50	185	49658783	49691434
	186	98897485	98957434
	187	48959701	48973072
	188	23328244	23355420
	189	60933680	61017869
55	190	68213334	68273768
	191	132053271	132070990
	192	112422670	112478414
	193	119675082	119729290
	194	2117133	2180330
60	195	44247732	44267561
	196	64269809	64292923
	197	23631959	23678004
	198	140647425	140668727
	199	81018105	81077567
65			81081566

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. e1

	sonda	Locus génico	Conteo_Total_Sondas
5	200 IKBKB 8 42231188 42234849 42264241 42271203 RF	IKBKB	46
	201 SPN 16 29613904 29616227 29686079 29687229 RF	SPN	56
	202 PTK2 8 140763162 140771406 141001274 141004301 FR	PTK2	248
	203 ORF263 11 78304460 78312808 78374350 78382835 RF	GAB2	132
	204 PVRL1 11 119711187 119714047 119729288 119738834 FR	PVRL1	96
10	205 CD6 11 60932387 60933682 60977084 60983727 FR	CD6	56
	206 ORF490 16 2500832 2504754 2601193 2603749 RF	PDPK1	60
	207 ORF456 11 119671081 119677815 119700077 119705149 FR	PVRL1	96
	208 ORF712 9 120888366 120893320 120913546 120919710 RR	TRAF1	42
	209 ORF104 17 36075902 36084513 36095759 36100192 RF	CCL18	42
15	210 BOK 2 241535460 241542885 241559192 241566423 RR	BOK	44
	211 IRF1 5 132472660 132477912 132517598 132521351 FF	IRF1	42
	212 ORF173 4 77534161 77541495 77571558 77583817 RF	CXCL13	108
	213 ORF58 19 47236830 47241014 47256212 47257706 FR	BBC3	56
	214 ORF55 11 64267793 64269811 64288581 64290103 FR	BAD	70
20	215 PTPN11 12 112418669 112423831 112478543 112482415 RF	PTPN11	56
	216 CD82 11 44515603 44522167 44561823 44564856 RF	CD82	50
	217 ORF104 17 36023309 36028028 36075902 36084513 FR	CCL18	42
	218 ORF122 19 51189093 51190958 51254261 51263712 FR	CD33	32
	219 ORF305 15 98652565 98657862 98874707 98883774 RR	IGF1R	104
25	220 ORF104 17 36051957 36057144 36075902 36084513 FR	CCL18	42
	221 ITK 5 157225228 157231430 157266725 157271762 FR	ITK	26
	222 EGF 4 109875299 109879120 110005130 110011368 FF	EGF	48
	223 ORF293 6 32626930 32634077 32662361 32664960 RF	HLA-DQA1	28
30	224 ORF479 8 81053410 81059648 81095100 81099880 RR	PAG1	144
	225 ORF130 11 60977084 60983727 60996251 60998956 FR	CD6	56
	226 ORF108 6 167109295 167112439 167149742 167154610 FF	CCR6	46
	227 ORF538 8 140715391 140725081 140891408 140893244 FF	PTK2	248
	228 ORF55 11 64267793 64269811 64301867 64303120 FR	BAD	70
35	229 ORF544 1 198619087 198627361 198650099 198652874 FF	PTPRC	214
	230 PDCD1 2 241872992 241878216 241891223 241897247 RR	PDCD1	36
	231 SHH 7 155807951 155810124 155829183 155832221 FR	SHH	36
	232 ORF670 9 90767553 90774633 90856872 90861170 RR	SYK	78
	233 ORF546 19 44596239 44600261 44664293 44665588 FR	PVR	65
40	234 ORF403 9 125518474 125526994 125631239 125635100 RF	MAPKAP1	52
	235 ORF544 1 198591683 198595771 198768850 198775826 FF	PTPRC	214
	236 RPTOR 17 80636056 80643737 80661868 80664436 FR	RPTOR	86
	237 ORF168 15 74772372 74779791 74801744 74804023 RF	CSK	48
	238 NCK2 2 105715815 105716905 105886459 105893355 FR	NCK2	66
45	239 CD4 12 6767426 6773999 6813425 6817229 FR	CD4	42
	240 ORF538 8 140763162 140771406 141001274 141004301 FR	PTK2	248
	241 ORF250 2 215361328 215366837 215435722 215439709 FR	FN1	42
	242 BAD 11 64267793 64269811 64292591 64296924 FF	BAD	70
50	243 ORF398 17 45280830 45283423 45297938 45303012 RR	MAP3K14	44
	244 RPTOR 17 80636056 80643737 80793263 80796075 FF	RPTOR	86
	245 ORF163 12 93752886 93759416 93791200 93797905 FF	CRADD	231
	246 ORF95 2 201224034 201225522 201286114 201291036 FF	CASP8	41
	247 ORF215 12 47728716 47732358 47745284 47751054 FR	ENDOU	26
55	248 ORF480 11 77430379 77437843 77514783 77519103 RF	PAK1	136
	249 ORF306 11 2113132 2119465 2170498 2173159 RR	IGF2	32
	250 CASP9 1 15520953 15524014 15542554 15547367 FR	CASP9	46
	251 STAT5A 17 42251917 42254441 42312276 42316438 FR	STAT5A	99
	252 SMAD3 15 67098632 67101498 67199584 67204251 RR	SMAD3	34
60	253 STAT3 17 42312276 42316438 42406596 42409990 RF	STAT3	100
	254 PIK3R2 19 18105164 18110364 18179077 18180271 FR	PIK3R2	116
	255 MCL1 1 150570652 150572543 150615513 150618018 RR	MCL1	77
	256 ORF701 13 23612221 23617919 23627958 23632852 FF	TNFRSF19	60
	257 ORF55 11 64267793 64269811 64317605 64318816 FR	BAD	70
65	258 ORF263 11 78204241 78207061 78304460 78312808 RR	GAB2	132
	259 BBC3 19 47214451 47217416 47236830 47241014 RF	BBC3	56

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. e2

	Conteo_Sondas_Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_Sig	logFC	ExprProm
5	200	12	0,00018363	0,010627608	26,09	-0,153734995
	201	4	0,659150649	0,99999793	7,14	-0,153139995
	202	12	0,979779286	0,99999793	4,84	-0,152326374
	203	4	0,994374946	0,99999793	3,03	-0,152150489
	204	8	0,497039718	0,99999793	8,33	-0,15064075
10	205	14	9,03E-05	0,005970563	25	-0,149724624
	206	6	0,340695433	0,99999793	10	-0,149355476
	207	8	0,497039718	0,99999793	8,33	-0,149050171
	208	6	0,112492545	0,789152247	14,29	-0,148665785
	209	8	0,016095432	0,256971894	19,05	-0,147845095
15	210	10	0,001969408	0,075986326	22,73	-0,147733184
	211	8	0,016095432	0,256971894	19,05	-0,147678268
	212	14	0,046569042	0,598929617	12,96	-0,147196733
	213	8	0,073465475	0,710624303	14,29	-0,147180745
	214	8	0,18964104	0,954389149	11,43	-0,146341453
20	215	6	0,283634013	0,99999793	10,71	-0,146237304
	216	6	0,203083688	0,988148592	12	-0,145793053
	217	8	0,016095432	0,256971894	19,05	-0,145522289
	218	4	0,246707931	0,99999793	12,5	-0,145368223
	219	16	0,007797893	0,171924974	15,38	-0,14534477
25	220	8	0,016095432	0,256971894	19,05	-0,145186047
	221	10	1,57E-05	0,002607465	38,46	-0,144955613
	222	2	0,903339407	0,99999793	4,17	-0,144833276
	223	4	0,178427395	0,954389149	14,29	-0,144695604
	224	12	0,474481533	0,99999793	8,33	-0,143993345
30	225	14	9,03E-05	0,005970563	25	-0,143973167
	226	4	0,501622356	0,99999793	8,7	-0,14391148
	227	12	0,979779286	0,99999793	4,84	-0,14318365
	228	8	0,18964104	0,954389149	11,43	-0,142614975
	229	10	0,978491243	0,99999793	4,67	-0,142566804
35	230	2	0,791365183	0,99999793	5,56	-0,141810476
	231	6	0,062022042	0,70039526	16,67	-0,140520637
	232	6	0,592795697	0,99999793	7,69	-0,140441943
	233	2	0,969655536	0,99999793	3,08	-0,140409158
	234	6	0,229017635	0,99999793	11,54	-0,140408889
40	235	10	0,978491243	0,99999793	4,67	-0,14040288
	236	6	0,687444338	0,99999793	6,98	-0,140265969
	237	6	0,178303905	0,954389149	12,5	-0,14006922
	238	4	0,779227696	0,99999793	6,06	-0,14004291
	239	6	0,112492545	0,789152247	14,29	-0,139921516
45	240	12	0,979779286	0,99999793	4,84	-0,13991747
	241	4	0,430324418	0,99999793	9,52	-0,139856487
	242	8	0,18964104	0,954389149	11,43	-0,139786492
	243	2	0,874387211	0,99999793	4,55	-0,139621418
	244	6	0,687444338	0,99999793	6,98	-0,139084539
50	245	4	0,999992975	0,99999793	1,73	-0,138988579
	246	4	0,412035429	0,99999793	9,76	-0,138820075
	247	2	0,622797749	0,99999793	7,69	-0,138484187
	248	6	0,963851563	0,99999793	4,41	-0,138029302
	249	6	0,037675475	0,528598335	18,75	-0,137735512
55	250	2	0,889742685	0,99999793	4,35	-0,137531489
	251	3	0,987493488	0,99999793	3,03	-0,137312489
	252	2	0,764125503	0,99999793	5,88	-0,13672288
	253	3	0,988282647	0,99999793	3	-0,136436646
	254	8	0,71102088	0,99999793	6,9	-0,136435703
60	255	2	0,987032863	0,99999793	2,6	-0,136350796
	256	8	0,100733588	0,781478358	13,33	-0,136324733
	257	8	0,18964104	0,954389149	11,43	-0,135663101
	258	4	0,994374946	0,99999793	3,03	-0,13560486
	259	8	0,073465475	0,710624303	14,29	-0,135407703

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. e3

	t	Valor de p	Valor de p ajust.	B	FC	FC_1	
5	200	-7,304936683	0,00002260000	0,000477724	2,975832882	0,898920232	-1,11244576
	201	-6,667140097	0,00004970000	0,000781417	2,158738806	0,899291043	-1,111987056
	202	-7,625429518	0,00001550000	0,000380419	3,366772483	0,899798349	-1,111360118
	203	-4,577281937	0,00095286200	0,005814117	-0,914179847	0,899908054	-1,111224636
	204	-6,783904683	0,00004290000	0,000712857	2,312341711	0,900850275	-1,110062379
10	205	-8,117825922	0,00000890000	0,000266511	3,943211829	0,901422506	-1,109357702
	206	-7,836679042	0,00001220000	0,000321613	3,617589371	0,901653186	-1,109073883
	207	-6,891048765	0,00003750000	0,000650749	2,451683607	0,901844015	-1,108839204
	208	-4,410767412	0,00123791600	0,007019121	-1,185214291	0,902084331	-1,108543809
	209	-4,251334919	0,00159613900	0,008419218	-1,447954133	0,902597636	-1,107913382
15	210	-6,666436335	0,00004980000	0,000781822	2,15780744	0,902667654	-1,107827445
	211	-6,626064358	0,00005240000	0,000805791	2,104266413	0,902702014	-1,107785276
	212	-5,836984087	0,00014946900	0,001619866	1,012428105	0,903003364	-1,107415586
	213	-6,340071543	0,00007590000	0,001036334	1,718599523	0,903013371	-1,107403314
	214	-5,009008006	0,00049233200	0,003660595	-0,228647352	0,903538855	-1,106759266
20	215	-4,993800795	0,00050369000	0,003715147	-0,252357852	0,903604084	-1,106679372
	216	-5,45369143	0,00025643200	0,002326445	0,450144339	0,903882374	-1,106338644
	217	-6,211155845	0,00009000000	0,001158865	1,541048326	0,904052031	-1,106131026
	218	-5,088815906	0,00043703100	0,003357770	-0,104748419	0,90414858	-1,106012908
	219	-5,753969471	0,00016771300	0,001754983	0,892439998	0,904163278	-1,105994929
25	220	-7,577635502	0,00001640000	0,000394253	3,309278087	0,904262758	-1,105873255
	221	-8,636856152	0,00000508000	0,000194036	4,520831371	0,904407203	-1,105696634
	222	-7,422808069	0,00001970000	0,000439652	3,121097762	0,904483898	-1,105602877
	223	-3,861408042	0,00301392500	0,013289266	-2,102539121	0,904570214	-1,105497379
	224	-4,923920109	0,00055958200	0,004010305	-0,361729876	0,905010637	-1,104959388
30	225	-8,04914211	0,00000960000	0,000278481	3,864510034	0,905023296	-1,104943933
	226	-7,030078326	0,00003160000	0,000584325	2,630230616	0,905061993	-1,104896689
	227	-8,097864547	0,00000910000	0,000269771	3,920394803	0,905518706	-1,104339417
	228	-6,189561727	0,00009260000	0,001182316	1,511079783	0,90587571	-1,103904199
	229	-4,553892926	0,00098831100	0,005962042	-0,952034894	0,905905957	-1,103867341
35	230	-5,565131269	0,00021872300	0,002087609	0,615805718	0,906381	-1,103288794
	231	-6,954162178	0,00003470000	0,000620295	2,533051066	0,907191711	-1,102302841
	232	-3,707755589	0,00389163500	0,016071261	-2,3644857	0,907241196	-1,102242716
	233	-7,239219785	0,00002450000	0,000501173	2,894081942	0,907261813	-1,102217668
	234	-5,951614421	0,00012769200	0,001464818	1,176490654	0,907261983	-1,102217462
40	235	-5,186348648	0,00037827900	0,003044422	0,045441754	0,907265761	-1,102212872
	236	-6,28050969	0,00008210000	0,001088928	1,636855792	0,907351864	-1,102108277
	237	-6,053728742	0,00011114700	0,001336285	1,321061584	0,907475614	-1,101957986
	238	-6,51116257	0,00006070000	0,000890100	1,95067007	0,907492164	-1,10193789
	239	-5,076520451	0,00044510100	0,003404610	-0,123778016	0,907568527	-1,101845173
45	240	-7,555319063	0,00001690000	0,000399575	3,282336571	0,907571072	-1,101842083
	241	-5,882100302	0,00014045600	0,001559082	1,077224081	0,907609436	-1,101795508
	242	-5,923845607	0,00013263500	0,001500230	1,136919402	0,907653471	-1,101742055
	243	-6,354108322	0,00007450000	0,001022368	1,737791878	0,907757331	-1,101616
	244	-6,11708923	0,00010205000	0,001261051	1,410021654	0,908095203	-1,101206125
50	245	-7,545550183	0,00001700000	0,000402097	3,270523863	0,908155607	-1,101132881
	246	-3,749454698	0,00362988500	0,015257888	-2,293205904	0,908261684	-1,101004278
	247	-8,619846124	0,00000517000	0,000196113	4,502368539	0,90847317	-1,100747973
	248	-5,075029024	0,00044609100	0,003407902	-0,126087743	0,908759659	-1,100400959
	249	-4,018012402	0,00232944900	0,011026268	-1,837743779	0,908944737	-1,100176896
55	250	-6,968042831	0,00003410000	0,000615455	2,550875988	0,909073287	-1,100021323
	251	-6,125083705	0,00010096000	0,001251488	1,421205788	0,909211294	-1,099854353
	252	-5,70594319	0,00017934600	0,001836241	0,822571596	0,909582952	-1,09940495
	253	-4,603251935	0,00091507100	0,005639667	-0,87223129	0,909763434	-1,099186847
	254	-5,56320903	0,00021932100	0,002091340	0,612963373	0,909764028	-1,099186129
60	255	-3,79495011	0,00336509800	0,014441992	-2,215595065	0,909817572	-1,09912144
	256	-5,224608881	0,00035758400	0,002919671	0,103988299	0,909834008	-1,099101584
	257	-6,060210734	0,00011017700	0,001329805	1,330188615	0,910251362	-1,098597642
	258	-5,625009378	0,00020095100	0,001974506	0,704078694	0,910288109	-1,098553294
	259	-5,668113394	0,00018911800	0,001899617	0,767303424	0,910412516	-1,098403177

Tabla 1. e4

	LS	Lazo detectado	Secuencia de la sonda	
			60 mer	
200	-1	Responde a PD-L1	CCACCCCGCCCCGGGGAGTCGCCCGGTGAGGTGGCTTGGGTCTAGTCTTCCAGGCA	
201	-1	Responde a PD-L1	CATCATCACAGTCTACGGCTGTTTCCCTCTCGAAGGCCCGCTCTCTGCGCCATGGAGA	
202	-1	Responde a PD-L1	AAGCTCATTTTAGAGTCAAAAAGCTGGATCGAGGCCGTGCTGCTGCGCGGGCCCGCG	
203	-1	Responde a PD-L1	TATTTTATTTGTTACTAAAACAAGGAATCGATTTGCCCAGGGCCAGGCTCCCAAGGCA	
204	-1	Responde a PD-L1	GAGGCTTCTGAGTGTCTCTGAGGCTACATCGATGCGCGCCCGCGGGCCCGTCCGAGC	
205	-1	Responde a PD-L1	GTGTGGGCCCCCTGCTACCGCTGCGTATCGAACTTACAGAGGGATCTAGAATGATGA	
206	-1	Responde a PD-L1	CGGACAAGGTGAGGACCACGTGGCGCAGTCGATGGGACCTGAACCGGGCCGACAAAGC	
207	-1	Responde a PD-L1	GGACCTTGTCATCCTGCCCTTCTTGGCTCGAGGCCCTGAAACAGGACTCTATGTCCT	
208	-1	Responde a PD-L1	AGTGCTGGGTTCCACACCTCTCAGCTCTTCGACCTCCAGGTCCCGCCGCTCCACGGC	
209	-1	Responde a PD-L1	TCAATGCCATCACTAGACATGGAATCTTCGAGCCATCTCCAGTGACACTCCGCAAG	
210	-1	Responde a PD-L1	GACCCCGGGAATTGGCTCCAGCACATCTCGAGGGCGGGCCCGGGCCCGGAGCAAAAC	
211	-1	Responde a PD-L1	GTGCTCGGCCCCCTGGGCCCCACCCCTTCGATACTATTACGAATGGAATCACTGCTTA	
212	-1	Responde a PD-L1	GGACCTGTAGCAATGAAGATAACCATCGACCATCTTGGTCCACCTGGCAGTTTCTT	
213	-1	Responde a PD-L1	CGTGGATCCAGACTGGGAGCCCCCAGCCTCGAACCCAGCCAGGCTTCCAGGCGTCAGTGC	
214	-1	Responde a PD-L1	GCACTACCCCGGCTGCGGAGCCCCAGTCGATGATGGCTTCTCCCGCCAGAGCACCAGC	
215	-1	Responde a PD-L1	AACAAAGCAGGTAGTGTCTTCTGCCCTCATCGATGTGGCAGCGGGCCCGACGGTCCGTG	
216	-1	Responde a PD-L1	ACGCCCCCTCCATGAGATTCAGAGCCCCCGAGAACTGAGACTCTCTTCCCGCCAGCAC	
217	-1	Responde a PD-L1	TGAGCTAATAAACTATTTCTGTTTCTGCTCGAGCCATCTCCAGTGACACTCCGCAAG	
218	-1	Responde a PD-L1	GTCACCGGGCTCCCTCCTCGGGAATCGAGGCTGTAGTAGTGTGATTGTACCACT	
219	-1	Responde a PD-L1	TCTTAGAGTTGAACCTTTCTAATCTTTTCGAAGACCCCTTCCATTGGGCATTCTATTA	
220	-1	Responde a PD-L1	CCAGAAATTCGTGGTTGATGAATTTGGTCGAGCCATCTCCAGTGACACTCCGCAAG	
221	-1	Responde a PD-L1	TGAGATGAAGCCTATATTTCCCAATCCTCGATGTTGGGGCGGAGGGCTTTGATGAGA	
222	-1	Responde a PD-L1	CAGGCTATTGTAGTGTCTCTCTGCCCCCGACACCCCTTCAAGGGTCTGTGTCCTATA	
223	-1	Responde a PD-L1	CACCGCGGGTACACCCCCACGTCGCTGTGACATTTTCTTACCAGCCTGGCTGATAAAC	

		(continuación)
		Secuencia de la sonda
		60 mer
LS	Lazo detectado	
224	Responde a PD-L1	GTAAGCCATGGAATATGAATCCATTTCTCGATGCCAATCCACGTCATTAGATGAGGACC
225	Responde a PD-L1	TTAATGCTGATACAATCTATTGGATAATCGACGTGCCCTGGGGCTCCCTTTCCCTAT
226	Responde a PD-L1	CCATCTGCAAGTCGCTTTTGACTAGCACTCGAGTTCTTTCTGACATCTCCTGGGTGGAGC
227	Responde a PD-L1	AAGTCTTTTGGTTGTTATGCTGTATCGACCTCTGGACTCAAGCAATCCTCGGCCT
228	Responde a PD-L1	GCACTACCCCGGCTGCGGAGCCCGAGTCGACATGTTGCCCCAGCTGGTCTCAAACTCC
229	Responde a PD-L1	AGGAAGTATGTTTGATTTAGAAATGTTATTCGAGCCGCCCTTGACATAAACACCATCTTTTA
230	Responde a PD-L1	GTGGCCACCGCCCTTGGCTTTATGACATCGATTTTGGCTCTGTAGGAAAGGCTCTTAT
231	Responde a PD-L1	CGCGCACTGAAACCCCTAGCCGCGGGGATCGAAATCATATCACCAGTCATCCACTCCTG
232	Responde a PD-L1	TTTGCTAAATTACCCAAAATTTGCTTTTCGATGCTGGGAACACTTTCCTCCAGAGTTGA
233	Responde a PD-L1	GTCCCTGAAAATGTTGTAAATGTGGGTGACCTGCTGGCTCGGGCTATCCTTCCATC
234	Responde a PD-L1	CACATACTTTACTCTTTTCCACTTATTCGAGACCAAGTGAACCTCGTCGTACAAAAA
235	Responde a PD-L1	TGTTTTTATTGTTGATGCCAATGTATCGAGTCACATGATCAAGCGCTCATTTCTGTT
236	Responde a PD-L1	CTTTTCCATTGCTTCTCAGATCCTCTGTCGAGATTCACTGCGCTGCACACCGAGGCGCTC
237	Responde a PD-L1	AGGACCTGAAATCCAGGAAGATCTGACTTCGAGACGATCCCGGCCAACATGGTGAAACCC
238	Responde a PD-L1	TATTTGATCCTTTCCCTCATTTTACTCGAATCTCTGGGTAGGGCTCTGCAACCTTG
239	Responde a PD-L1	CCGCCTCCGTCTGCGCCTGGCCAGGCCTCGAGAAATATTCTTTTCATATACAAAGAATA
240	Responde a PD-L1	AAGCTCATTTTAGAGTCAAAAAGCTGGATCGAGGCCGTGCTGCGTCGGCGGGGCCGCGG
241	Responde a PD-L1	GTAATAACATACAAACTTAAACGTAGTTCGAGGCTCCCGTGGAGGGCACCCGCTGTCCCC
242	Responde a PD-L1	GCACATCCCGGCTGCGGAGCCCGAGTCGAGTTGGTTTCTGGTCCGACCCCTCCC
243	Responde a PD-L1	AGCGGCAGATCACATTGAGGTCAGGAGTTGGAACCTCTGACCTCAGGTGATCTGCCTGCC
244	Responde a PD-L1	CTTTTCCATTGCTTCTCAGATCCTCTGTCGAGAGCACGGCCTCTCTGGCGCTTGGCCAT
245	Responde a PD-L1	AAACTTCCTTTCTTTGCTTAGAACTAGCTCGATCCTGGAAGCCCCCTAAAGGCAGGAAC
246	Responde a PD-L1	TTGCACCTCGGCTGTTTACTAATCATCGAGCTTCTCGGCCACTTTGTTTACCTACTC
247	Responde a PD-L1	GCCATTAAATCCCCCTAATGCCATTGCCCTCGACTTCAGTGGCGTCCATTGCTGCTGGAG

			(continuación)
		Secuencia de la sonda	
		60 mer	
LS	Lazo detectado		
248	-1 Responde a PD-L1	TAACAAAAGTAACACCTCTTTGGTATCATCGAAGAGTCTTGTTCCTCATTTTGGCCCCAGT	
249	-1 Responde a PD-L1	GTGACAAATTAAAGAGTGTGACATTGCTTCTCGATCCCAGAGCCGTCCCAGGCCCTGGACAGA	
250	-1 Responde a PD-L1	GAAGGCTAGGCTCCGCACAAACGCCTCCTCGAGCAAGTTAGTTGAACCCAAAGGAGGGTCA	
251	-1 Responde a PD-L1	TTCCATAGATTACTTTTCAAATCATCTTTCGAAGCTGGCGGTGAGGGCCCGCGCCCAAG	
252	-1 Responde a PD-L1	GTGGCAGGAGAAAAACGCGCCCCACCCCTCGAAAACTACTAGAAATTATGCCGCACAGCTCAG	
253	-1 Responde a PD-L1	TTGCCAAGCAGACATAGCTCTCTCAATCTCGAAGCTGGCGGGTGAGGGCCCCGCCCAAG	
254	-1 Responde a PD-L1	GACAAGCTGCACATCCCAGCGCTGACCTCGAGGAAGTGAGGCTTAATCCACTCCCTAC	
255	-1 Responde a PD-L1	AATTTATGGATTGTATGTTACTACTGTATCGAGATCTTCTACCTCACCGTCCCAAGTAG	
256	-1 Responde a PD-L1	GCACTACAGACAAAAGACTCTAACTGGATCGATTAGCTTCCTCTGCTCTTAATCCTC	
257	-1 Responde a PD-L1	GCACTACCCCGGCTGCCGGAGCCCCAGTCGATGCTATTGGATAGCCAGGAGAAACCGGAA	
258	-1 Responde a PD-L1	CTCTCAAAGTGGCTTTGTACAGGAGTGTTCGATTCGCCAAGGCCAGGCTCCCAAGGCA	
259	-1 Responde a PD-L1	CGTGGATCCAGACTGGGAGCCCCCAGCCTCGAGCAGTTGCACCTCCAGCCTAGGCAACAAG	

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. e5

	Ubicaciones de la sonda					Ubicación de la secuencia de 4 kb	
	Crom.	Inicio1	Fin1	Inicio2	Fin2	Crom.	Inicio1
200	8	42231190	42231219	42271172	42271201	8	42231190
201	16	29613906	29613935	29687198	29687227	16	29613906
202	8	140771375	140771404	141001276	141001305	8	140767405
203	11	78304462	78304491	78382804	78382833	11	78304462
204	11	119714016	119714045	119729290	119729319	11	119710046
205	11	60933651	60933680	60977086	60977115	11	60929681
206	16	2500834	2500863	2603718	2603747	16	2500834
207	11	119677784	119677813	119700079	119700108	11	119673814
208	9	120888368	120888397	120913548	120913577	9	120888368
209	17	36075904	36075933	36100161	36100190	17	36075904
210	2	241535462	241535491	241559194	241559223	2	241535462
211	5	132477881	132477910	132521320	132521349	5	132473911
212	4	77534163	77534192	77583786	77583815	4	77534163
213	19	47240983	47241012	47256214	47256243	19	47237013
214	11	64269780	64269809	64288583	64288612	11	64265810
215	12	112418671	112418700	112482384	112482413	12	112418671
216	11	44515605	44515634	44564825	44564854	11	44515605
217	17	36027997	36028026	36075904	36075933	17	36024027
218	19	51190927	51190956	51254263	51254292	19	51186957
219	15	98652567	98652596	98874709	98874738	15	98652567
220	17	36057113	36057142	36075904	36075933	17	36053143
221	5	157231399	157231428	157266727	157266756	5	157227429
222	4	109879089	109879118	110011337	110011366	4	109875119
223	6	32626932	32626961	32664929	32664958	6	32626932
224	8	81053412	81053441	81095102	81095131	8	81053412
225	11	60983696	60983725	60996253	60996282	11	60979726
226	6	167112408	167112437	167154579	167154608	6	167108438
227	8	140725050	140725079	140893213	140893242	8	140721080
228	11	64269780	64269809	64301869	64301898	11	64265810
229	1	198627330	198627359	198652843	198652872	1	198623360
230	2	241872994	241873023	241891225	241891254	2	241872994
231	7	155810093	155810122	155829185	155829214	7	155806123
232	9	90767555	90767584	90856874	90856903	9	90767555
233	19	44600230	44600259	44664295	44664324	19	44596260
234	9	125518476	125518505	125635069	125635098	9	125518476
235	1	198595740	198595769	198775795	198775824	1	198591770
236	17	80643706	80643735	80661870	80661899	17	80639736
237	15	74772374	74772403	74803992	74804021	15	74772374
238	2	105716874	105716903	105886461	105886490	2	105712904
239	12	6773968	6773997	6813427	6813456	12	6769998
240	8	140771375	140771404	141001276	141001305	8	140767405
241	2	215366806	215366835	215435724	215435753	2	215362836
242	11	64269780	64269809	64296893	64296922	11	64265810
243	17	45280832	45280861	45297940	45297969	17	45280832
244	17	80643706	80643735	80796044	80796073	17	80639736
245	12	93759385	93759414	93797874	93797903	12	93755415
246	2	201225491	201225520	201291005	201291034	2	201221521
247	12	47732327	47732356	47745286	47745315	12	47728357
248	11	77430381	77430410	77519072	77519101	11	77430381
249	11	2113134	2113163	2170500	2170529	11	2113134
250	1	15523983	15524012	15542556	15542585	1	15520013
251	17	42254410	42254439	42312278	42312307	17	42250440
252	15	67098634	67098663	67199586	67199615	15	67098634
253	17	42312278	42312307	42409959	42409988	17	42312278
254	19	18110333	18110362	18179079	18179108	19	18106363
255	1	150570654	150570683	150615515	150615544	1	150570654
256	13	23617888	23617917	23632821	23632850	13	23613918
257	11	64269780	64269809	64317607	64317636	11	64265810
258	11	78204243	78204272	78304462	78304491	11	78204243
259	19	47214453	47214482	47240983	47241012	19	47214453

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. e6

	Ubicación de la secuencia de 4 kb		
	Fin1	Inicio2	Fin2
5	200	42235189	42267202
	201	29617905	29683228
	202	140771404	141001276
	203	78308461	78378834
	204	119714045	119729290
10	205	60933680	60977086
	206	2504833	2599748
	207	119677813	119700079
	208	120892367	120913548
	209	36079903	36096191
15	210	241539461	241559194
	211	132477910	132517350
	212	77538162	77579816
	213	47241012	47256214
	214	64269809	64288583
20	215	112422670	112478414
	216	44519604	44560855
	217	36028026	36075904
	218	51190956	51254263
	219	98656566	98874709
25	220	36057142	36075904
	221	157231428	157266727
	222	109879118	110007367
	223	32630931	32660959
	224	81057411	81095102
30	225	60983725	60996253
	226	167112437	167150609
	227	140725079	140889243
	228	64269809	64301869
	229	198627359	198648873
35	230	241876993	241891225
	231	155810122	155829185
	232	90771554	90856874
	233	44600259	44664295
	234	125522475	125631099
40	235	198595769	198771825
	236	80643735	80661870
	237	74776373	74800022
	238	105716903	105886461
	239	6773997	6813427
45	240	140771404	141001276
	241	215366835	215435724
	242	64269809	64292923
	243	45284831	45297940
	244	80643735	80792074
50	245	93759414	93793904
	246	201225520	201287035
	247	47732356	47745286
	248	77434380	77515102
	249	2117133	2170500
55	250	15524012	15542556
	251	42254439	42312278
	252	67102633	67199586
	253	42316277	42405989
	254	18110362	18179079
60	255	150574653	150615515
	256	23617917	23628851
	257	64269809	64317607
	258	78208242	78304462
	259	47218452	47237013

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. f1

	sonda	Locus génico	Conteo_Total_Sondas
5	260 ORF402_16_30112759_30117149_30162846_30165864_FF	MAPK3	44
	261 ORF224_6_151760868_151764563_151928859_151937822_RR	ESR1	198
	262 CDKN2A_9_21967881_21969374_22029989_22034039_RF	CDKN2A	44
	263 CD6_11_60922069_60925026_60977084_60983727_RR	CD6	56
	264 ORF300_21_44209217_44216751_44251677_44254768_RR	ICOSLG	40
10	265 ORF708_1_3611941_3615812_3638742_3642185_FF	TP73	32
	266 ORF86_1_56902220_56908104_56927372_56932246_RF	C8A	166
	267 ORF574_5_38976283_38980760_39037737_39046956_RF	RICTOR	114
	268 LYN_8_55939615_55941582_55961822_55966587_RF	LYN	48
	269 ORF456_11_119711187_119714047_119729288_119738834_FR	PVRL1	96
15	270 SIRPA_20_1849966_1853129_1924633_1930962_RR	SIRPA	56
	271 ORF173_4_77503292_77510413_77524478_77530204_RR	CXCL13	108
	272 MTOR_1_11153017_11157168_11226037_11228251_FF	MTOR	60
	273 ORF318_12_68159448_68161660_68183648_68186563_RR	IL26	20
	274 CD33_19_51200116_51202883_51233917_51238043_RF	CD33	32
20	275 PTPRA_20_2873115_2878192_2986126_2989451_RF	PTPRA	82
	276 ITK_5_157249288_157254103_157266725_157271762_FR	ITK	26
	277 ORF368_1_32254316_32257966_32281860_32285193_RR	LCK	46
	278 ORF173_4_77571558_77583817_77593834_77598247_FF	CXCL13	108
	279 CD4_12_6813425_6817229_6829192_6834733_RR	CD4	42
25	280 BLNK_10_96186298_96190208_96274838_96286475_RF	BLNK	66
	281 ORF332_6_379279_387635_399013_400061_RF	IRF4	40
	282 CXCL13_4_77524478_77530204_77571558_77583817_RF	CXCL13	108
	283 ORF480_11_77430379_77437843_77488853_77494447_FF	PAK1	136
	284 ORF127_3_108038610_108048605_108107363_108112891_RF	CD47	46
30	285 ARHGEF7_13_111147918_111152467_111170222_111182176_FF	ARHGEF7	122
	286 BBC3_19_47236830_47241014_47275384_47276951_FR	BBC3	56
	287 TP73_1_3605228_3610228_3716440_3718086_FF	TP73	32
	288 CD79A_19_41852821_41857717_41894637_41898341_RF	CD79A	44
35	289 ORF143_9_21967881_21969374_22029989_22034039_RF	CDKN2A	44
	290 UBC_12_124897705_124900704_124946470_124947649_RF	UBC	64
	291 ORF723_19_10361427_10365738_10416039_10417435_FR	TYK2	75
	292 ORF673_6_149229853_149231712_149361564_149369248_FF	TAB2	151
	293 ORF305_15_98652565_98657862_98957432_98962130_RR	IGF1R	104
40	294 ORF463_4_102522760_102539034_102577393_102582880_FR	NFKB1	64
	295 ORF73_10_96204016_96209130_96290525_96304713_FR	BLNK	66
	296 ORF401_4_85995509_86001303_86120725_86131416_RF	MAPK10	186
	297 CD6_11_60922069_60925026_60977084_60983727_FF	CD6	56
	298 PDPK1_16_2543954_2548518_2569272_2571597_FR	PDPK1	60
45	299 SHH_7_155800574_155803187_155834849_155837762_FF	SHH	36
	300 ORF502_19_18105164_18110364_18179077_18180271_FR	PIK3R2	116
	301 ORF241_10_88957987_88964666_88985428_88990419_FF	FAS	50
	302 ORF698_18_62296384_62304812_62350513_62353490_FF	TNFRSF11A	58
50	303 ORF524_10_70591312_70596315_70645615_70650323_RR	PRF1	28
	304 ORF168_15_74750296_74755004_74772372_74779791_FR	CSK	48
	305 ORF311_5_149367706_149370779_149412565_149416567_RF	IL17B	44
	306 ORF479_8_80976747_80979473_81007411_81018107_RF	PAG1	144
	307 HLA-DMB_6_32954633_32960310_32978237_32979648_RR	HLA-DMB	26
55	308 ORF70_22_17731946_17735544_17804446_17806939_FF	BID	42
	309 ORF87_1_56920282_56923866_56991331_56998079_FR	C8B	151
	310 CCR6_6_167100641_167107689_167149742_167154610_FR	CCR6	46
	311 ORF124_12_6767426_6773999_6813425_6817229_FR	CD4	42
	312 PRF1_10_70625039_70635552_70645615_70650323_FR	PRF1	28
60	313 ORF703_1_6481328_6484248_6494588_6498048_FR	TNFRSF25	68
	314 ORF112_5_140643798_140647427_140673116_140675478_RR	CD14	62
	315 ORF98_11_119243827_119245328_119294588_119299643_RF	CBL	55
	316 SYK_9_90761728_90767553_90799858_90802263_FF	SYK	78
	317 ORF338_5_157249288_157254103_157266725_157271762_FR	ITK	26
65	318 ORF480_11_77352593_77360453_77413948_77425707_FR	PAK1	136
	319 ORF723_19_10345998_10347157_10361427_10365738_RF	TYK2	75

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. f2

	Conteo_Sondas_Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_Sig	logFC	ExprProm
5	260	4	0,466402982	0,99999793	9,09	-0,135367103
	261	4	0,999928673	0,99999793	2,02	-0,135314539
	262	4	0,466402982	0,99999793	9,09	-0,135272194
	263	14	9,03E-05	0,005970563	25	-0,134887567
	264	8	0,012066038	0,223463015	20	-0,134719018
10	265	4	0,246707931	0,99999793	12,5	-0,134700098
	266	8	0,957766442	0,99999793	4,82	-0,134558534
	267	2	0,99915023	0,99999793	1,75	-0,134523968
	268	2	0,903339407	0,99999793	4,17	-0,133947883
	269	8	0,497039718	0,99999793	8,33	-0,133203879
15	270	4	0,659150649	0,99999793	7,14	-0,133176015
	271	14	0,046569042	0,598929617	12,96	-0,13317108
	272	4	0,711822793	0,99999793	6,67	-0,133096756
	273	2	0,479107134	0,99999793	10	-0,133028046
	274	4	0,246707931	0,99999793	12,5	-0,132614212
20	275	8	0,325435728	0,99999793	9,76	-0,13255617
	276	10	1,57E-05	0,002607465	38,46	-0,132455148
	277	4	0,501622356	0,99999793	8,7	-0,132015778
	278	14	0,046569042	0,598929617	12,96	-0,131874693
	279	6	0,112492545	0,789152247	14,29	-0,131485584
25	280	4	0,779227696	0,99999793	6,06	-0,130818373
	281	2	0,837619347	0,99999793	5	-0,130756722
	282	14	0,046569042	0,598929617	12,96	-0,13064065
	283	6	0,963851563	0,99999793	4,41	-0,130320594
	284	2	0,889742685	0,99999793	4,35	-0,13011673
30	285	6	0,928958915	0,99999793	4,92	-0,12916025
	286	8	0,073465475	0,710624303	14,29	-0,129003985
	287	4	0,246707931	0,99999793	12,5	-0,128934989
	288	2	0,874387211	0,99999793	4,55	-0,128929587
	289	4	0,466402982	0,99999793	9,09	-0,128681113
35	290	2	0,967461559	0,99999793	3,12	-0,128570744
	291	4	0,856164977	0,99999793	5,33	-0,128545894
	292	4	0,998322979	0,99999793	2,65	-0,12793801
	293	16	0,007797893	0,171924974	15,38	-0,127837192
	294	6	0,398773743	0,99999793	9,38	-0,127131862
40	295	4	0,779227696	0,99999793	6,06	-0,126872989
	296	10	0,931377207	0,99999793	5,38	-0,126502065
	297	14	9,03E-05	0,005970563	25	-0,126459458
	298	6	0,340695433	0,99999793	10	-0,126355782
	299	6	0,062022042	0,70039526	16,67	-0,125630545
45	300	8	0,71102088	0,99999793	6,9	-0,125584908
	301	8	0,041957105	0,555032562	16	-0,125541145
	302	4	0,686266831	0,99999793	6,9	-0,125497235
	303	4	0,178427395	0,954389149	14,29	-0,125470372
	304	6	0,178303905	0,954389149	12,5	-0,124886899
50	305	4	0,466402982	0,99999793	9,09	-0,124824226
	306	12	0,474481533	0,99999793	8,33	-0,124687296
	307	2	0,622797749	0,99999793	7,69	-0,124537792
	308	2	0,857080857	0,99999793	4,76	-0,124385789
	309	9	0,85591599	0,99999793	5,96	-0,124075137
55	310	4	0,501622356	0,99999793	8,7	-0,123511821
	311	6	0,112492545	0,789152247	14,29	-0,123094724
	312	4	0,178427395	0,954389149	14,29	-0,12298462
	313	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,122075997
	314	6	0,369692981	0,99999793	9,68	-0,122003303
60	315	2	0,939538153	0,99999793	3,64	-0,121481932
	316	6	0,592795697	0,99999793	7,69	-0,121037593
	317	10	1,57E-05	0,002607465	38,46	-0,120710117
	318	6	0,963851563	0,99999793	4,41	-0,12002146
	319	4	0,856164977	0,99999793	5,33	-0,119396577

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. f3

		t	Valor de p	Valor de p ajust.	B	FC	FC_1
5	260	-3,149031853	0,01005514500	0,032628994	-3,328767115	0,910438137	-1,098372266
	261	-5,0414432	0,00046900800	0,003533752	-0,178184397	0,910471309	-1,098332248
	262	-5,610750575	0,00020503800	0,002000516	0,683105065	0,910498033	-1,098300011
	263	-3,981542416	0,00247280800	0,011523827	-1,899195685	0,910740807	-1,09800724
	264	-4,354892024	0,00135270800	0,007473785	-1,276944573	0,910847214	-1,097878968
10	265	-3,915446617	0,00275663900	0,012498582	-2,010902308	0,91085916	-1,09786457
	266	-6,002981158	0,00011906100	0,001397518	1,249399806	0,910948542	-1,097756848
	267	-5,011745141	0,00049031700	0,003651403	-0,22438317	0,910970368	-1,097730547
	268	-7,272499177	0,00002350000	0,000488496	2,935549576	0,911334202	-1,097292297
	269	-5,919580786	0,00013341200	0,001506976	1,130832175	0,911804302	-1,096726565
15	270	-5,32199774	0,00031016400	0,002644833	0,252069164	0,911821913	-1,096705383
	271	-6,487267552	0,00006260000	0,000907643	1,918501156	0,911825031	-1,096701632
	272	-4,700405212	0,00078717700	0,005039991	-0,716093761	0,911872007	-1,096645134
	273	-6,078653164	0,00010746800	0,001309762	1,356124071	0,911915438	-1,096592906
	274	-6,29211388	0,00008080000	0,001077771	1,652820413	0,912177056	-1,096278396
20	275	-7,017751886	0,00003210000	0,000590507	2,61450293	0,912213756	-1,096234291
	276	-6,269560727	0,00008330000	0,001098005	1,621775349	0,912277634	-1,096157533
	277	-4,505737936	0,00106576100	0,006305461	-1,03019695	0,912555508	-1,095823751
	278	-3,592674384	0,00472075700	0,018547070	-2,561861516	0,912644754	-1,095716593
	279	-6,054125084	0,00011108700	0,001336285	1,32161983	0,912890936	-1,095421107
25	280	-3,959369224	0,00256445500	0,011843660	-1,936622527	0,913313223	-1,094914619
	281	-5,313027786	0,00031423700	0,002670279	0,238487116	0,913352254	-1,09486783
	282	-5,318017005	0,00031196500	0,002656279	0,246043076	0,91342574	-1,094779746
	283	-7,189479005	0,00002600000	0,000519646	2,831839416	0,913628402	-1,094536901
	284	-7,294936947	0,00002290000	0,000481540	2,963428677	0,913757514	-1,094382245
30	285	-4,103081237	0,00202785500	0,009963814	-1,694937692	0,914363519	-1,09365693
	286	-5,508465599	0,00023709600	0,002203392	0,531792745	0,914462564	-1,093538478
	287	-3,811259412	0,00327514400	0,014160524	-2,187814845	0,914506298	-1,093486181
	288	-5,352279339	0,00029682400	0,002574803	0,297835331	0,914509723	-1,093482087
	289	-3,685689982	0,00403801000	0,016534854	-2,402257893	0,914667241	-1,093293774
35	290	-6,22305225	0,00008860000	0,001147264	1,557530293	0,914737218	-1,093210138
	291	-5,633416165	0,00019858300	0,001960017	0,716430725	0,914752974	-1,093191308
	292	-3,056473063	0,01179465000	0,036808385	-3,489189991	0,915138489	-1,092730785
	293	-2,485374714	0,03172122800	0,077306468	-4,4686147	0,915202443	-1,092654426
	294	-2,581209623	0,02687197300	0,068079912	-4,306547541	0,915649992	-1,092120361
40	295	-4,83847752	0,00063702100	0,004371365	-0,496382047	0,915814309	-1,091924412
	296	-4,919218514	0,00056357200	0,004023477	-0,369112955	0,9160498	-1,091643708
	297	-4,254485223	0,00158809000	0,008387378	-1,442733094	0,916076853	-1,091611469
	298	-5,139970533	0,00040509200	0,003180979	-0,02580694	0,916142688	-1,091533026
	299	-4,39945421	0,00126030000	0,007108949	-1,20375598	0,916603345	-1,090984455
45	300	-4,704109135	0,00078269300	0,005020534	-0,710166036	0,91663234	-1,090949944
	301	-5,122385245	0,00041578200	0,003234453	-0,052902519	0,916660146	-1,090916851
	302	-3,32132345	0,00748217300	0,026196088	-3,030208996	0,916688046	-1,090883648
	303	-5,658379001	0,00019172400	0,001913238	0,753048456	0,916705114	-1,090863337
	304	-5,128181214	0,00041222600	0,003218804	-0,043967178	0,917075935	-1,090422245
50	305	-4,051920293	0,00220395800	0,010583936	-1,780731029	0,9171115775	-1,090374876
	306	-4,032457988	0,00227509500	0,010841231	-1,813440415	0,917202825	-1,090271391
	307	-5,626658694	0,00020048400	0,001971776	0,706502825	0,917297878	-1,090158414
	308	-5,6137313	0,00020417700	0,001994223	0,68749191	0,91739453	-1,09004356
	309	-3,320634296	0,00749099100	0,026219939	-3,031402175	0,917592092	-1,089808869
55	310	-5,273154933	0,00033304700	0,002781909	0,177973048	0,917950446	-1,089383424
	311	-5,618781302	0,00020272600	0,001985854	0,694921264	0,918215873	-1,089068518
	312	-4,83756529	0,00063790700	0,004375282	-0,497825111	0,918285952	-1,088985406
	313	-3,56192511	0,00497193600	0,019283080	-2,614747846	0,918864479	-1,088299769
	314	-4,421253446	0,00121754200	0,006935681	-1,168042507	0,91891078	-1,088244933
60	315	-3,162143862	0,00983080300	0,032085012	-3,30603666	0,919242922	-1,087851727
	316	-2,933230541	0,01459586800	0,043165204	-3,70250795	0,919526085	-1,087516728
	317	-5,631541557	0,00019910800	0,001961946	0,713677259	0,919734832	-1,087269902
	318	-5,084264999	0,00044000000	0,003375661	-0,111789333	0,920173963	-1,086751027
	319	-5,397839603	0,00027789500	0,002452456	0,366444576	0,92057261	-1,086280419

Tabla 1. f4

		Secuencia de la sonda	
		60 mer	
260	LS	Lazo detectado	GTTTATCCACACCCACCCCTCATGCTCTCTCGAATATCGCAGCAGCGACCCCTCCCTTGTT
261	-1	Responde a PD-L1	ATCTTTTAAATAGATAAGTGAAACTTTAATCGATATTTCCAGCTATCTTCTGTTGATTT
262	-1	Responde a PD-L1	TGCTTTTAAAAAATCAAAGGTGAACCTCGACAGCTTCGAGGCTCGAGGCTCGCAA
263	-1	Responde a PD-L1	CTGGCGTTCAGCCCTCGACCTTGCCCTCGAACCTTACAGAGGGATCTAGAATGAGTGA
264	-1	Responde a PD-L1	TGCCAGAAATGACCCCAACCTAGGAACAATCGAAGGTCCTCCACCTCTCCACCTGCGAGAC
265	-1	Responde a PD-L1	GCTTCTCCCTCTTTATCCACCTGGCCCTCGAGCTCTTAACTACGGAATCCCTTCCCTTC
266	-1	Responde a PD-L1	ATAATTGCCTAGCTTAGACTTGAATACCTCGACCTATGCTAAGCTAACTTGCCTTCC
267	-1	Responde a PD-L1	TTACCCCTTTAAGTCAATGCCTCAAAAGTTCGATTGTCCCTTTTCTGTCACCTTTT
268	-1	Responde a PD-L1	GGGTTTCACTGTTTAGCCAGGCTGGTTTCGAGCGGCCCGGTGCGCTGTGGGTTGGCCGC
269	-1	Responde a PD-L1	GAGGCTTCTGAGTTGCTCTGAGGTACATCGATGCGGCCCGCCGGGCCCGGTGCGAGC
270	-1	Responde a PD-L1	ACCCCTCCCAGCCTCCTGTCAGGAGTTCGAGACATCTAAGAAGGTCAGCCAGATGTT
271	-1	Responde a PD-L1	GTATTTTGATGATAAAAGCTGAACAACCTCGATCTCAGGCTGTGACATTTCTCCATGGG
272	-1	Responde a PD-L1	CTAGGAAGCTCACCAATCCCCCAAGGCTCGAGCCACCGTGTTCAGCTTGACGACACAGA
273	-1	Responde a PD-L1	CTTGTTTGTTGAAATGACTGAATATCGATCGCACGCTGAACCTCCAGTCTTGCAA
274	-1	Responde a PD-L1	ATGAGCAAAGATAGCTCACGGGCTCTGCTCGAGTGTGACCGACGCTGCCCTCACCTTCA
275	-1	Responde a PD-L1	ACTCCATCTCAAAAAACAAGAGCTTCTCGAGTTGCAGGCCGCCCTGGTGGCTAGACAT
276	-1	Responde a PD-L1	CCGCAATACACAGATCTTTATCTTATCGATGTTGGGGCGGAGGCTTTTGATGAGA
277	-1	Responde a PD-L1	GGGATTCACCATGATGGCCAGGCTGTTTCGAGACCAGCTGACCAACATGGTGAACCC
278	-1	Responde a PD-L1	GGCACCTGTAGCAATGAAGGATAACCATCGATTCTGAACCAACGGCTTCGCAAACTCT
279	-1	Responde a PD-L1	TATTCCTTTGTATATGAAAAAGAATAATTCTCGAAGATGGAGGACAGGGCCGCTCTTCT
280	-1	Responde a PD-L1	GGCAATGCTTACAAATCAGAGTTGTTTTTCGATCACACTGGGAGCTGCAGACCGGAGCTG
281	-1	Responde a PD-L1	TGAAATGAAACCTGCCCCGAGAATCACCTCGAGGCTCCCTCCTCTAGCATGTGGCTTAA
282	-1	Responde a PD-L1	GGCACCTGTAGCAATGAAGGATAACCATCGATCTCAGGCTGTGACACTTCTCCATGGG
283	-1	Responde a PD-L1	AGACTTTATTAGATAGGTATAAATGTTTTCGATACCAGCCTGGGCAACAAGACTCTTTGT

		(continuación)		Secuencia de la sonda	
	LS	Lazo detectado		60 mer	
284	-1	Responde a PD-L1		GTCTAGGCCACGCCCTTTAGACAGATCTTCGAAGCTCTGTGGCTGCTTTCAAGGGCAA	
285	-1	Responde a PD-L1		TGCCATTCCACTGAAAAAATGTACAGTTTCGACACCGTGAAGATCAACGAGACTGCTGCG	
286	-1	Responde a PD-L1		CGTGGATCCAGACTGGGAGCCCGCAGCCTCGAGAGCTCTGTGCTCCACGCCGAGGATGCA	
287	-1	Responde a PD-L1		GAGCTTGACCCCTCTCTTACCAGCTCGACCTGGCCAGTGGCGGAGGAGGCCCCAG	
288	-1	Responde a PD-L1		GTCTGCTGCACGGGCCACCTTCGGGCGATCGAAGGATCCATAAAGGTTAAGAAACATTTT	
289	-1	Responde a PD-L1		TGCTTTTAAAAAATCAAAAGGTGTAACTTCGACAGCTTCGGAGGCTGCGAGGCTCGCAA	
290	-1	Responde a PD-L1		CACGGGCGGCAGCACCTTCATACGGGATCGAAAACCTGCTGCTAAGTGAGAGAAGTCAG	
291	-1	Responde a PD-L1		CTCTGTGCCGAAGCGGGTGCCAGCCGCTCGAGTCTAACAGGCTCCACACAGGGTCAGAT	
292	-1	Responde a PD-L1		AAAACACCTAAAAATTAAGCAAAGTATTTTCGAAGTTGAAAACACCCACCTATTTTTAT	
293	-1	Responde a PD-L1		TCTTAGAGTTGAACTTTTCTAATCTTTTCGACCTGCTGATCCTTGGATCCTGAATCTGT	
294	-1	Responde a PD-L1		GAGGCTAGCAGATCACAAGGTCAAGGATTCGAAAACCAATGCAGAAATCAAGACTTTGTCT	
295	-1	Responde a PD-L1		ATTCAATAAGAAAGAAATGACTGTCACTTCGAAACCCAGTGGATGATTCTAACTTCCCGG	
296	-1	Responde a PD-L1		GAGGATTTAATAAAACCCAAACTGTATTCGAAGTAGTGTGCCACCAGTAGCAGTGACA	
297	-1	Responde a PD-L1		TTCTGCGAGGGACCCCTCAGCCCGGCATCGATTATCCAATAGAATTGTATCAGCATTAA	
298	-1	Responde a PD-L1		ACATGACCGTGATACCTCTGTCACTCTGTCGATCATTTTGGCCCGAGGATTTGAGACCAG	
299	-1	Responde a PD-L1		GAAGGCCCGGTGCGCCAGCTGTCTCCTCGAGAACAGCCAGGCTAACACGGAGAAACCC	
300	-1	Responde a PD-L1		GACAAAGCTGCACATCCCGGCGCTGACCCCTCGAGGAAGTGAGGCTTAATTCACCTCCCTAC	
301	-1	Responde a PD-L1		GGCAGAGAGATTTTGTATCTACTCTCGAGAGCCGCGCTCCGCCCCCTTTCTAAAGGC	
302	-1	Responde a PD-L1		GTTGGTGAATAAAGAAAGAAATGGACTCGATGCTCTGCCCTTCTTGTTCAGCTCACAG	
303	-1	Responde a PD-L1		CCACTGGCTGATGAGGTCTTTCCAGCCTCGAAGTGACCTCCGACCCCTTTTATGTTTGAA	
304	-1	Responde a PD-L1		GAGTTACGCGTGCCCGCGGCGTGAAGTCGAGACGATCCCGCCCAACATGGTGAAACCC	
305	-1	Responde a PD-L1		ATAAGCTGTCTCGTGTGGACCCCGGCATCGACCCAGCCCTTTTCTGTGTGACCGATGAGG	
306	-1	Responde a PD-L1		TCAGATAAGTAACCTCTGTATAATTAACTCGAAGCTTTTAACAGTAGCATAGATCAAT	
307	-1	Responde a PD-L1		TTGGGTGATCTTATTCATGGCCTCTGCTTCGAGGCCGAGCTGGGGCCGATGAAGATGACA	

		(continuación)		Secuencia de la sonda	
	LS	Lazo detectado		60 mer	
308	-1	Responde a PD-L1		TGGAAGCAGCTATACAGCTGTGACCCACATCGACGCCCTGTACGGGCCCTGTTATTCAA	
309	-1	Responde a PD-L1		TCACCTTAGTGAAGGGAAGTCCATCAAATCGACTCACCCAGTGAAGATAGTGCTCCACT	
310	-1	Responde a PD-L1		AAGTAAATATGGTGTAAAAACCACCATCGAGCGGCACGACCTGTGGGACATGATGG	
311	-1	Responde a PD-L1		CCGCTCCGCTCTCGCCTGGGCCAGGCCTCGAGATTATCTTTTCATATACAAAGAATA	
312	-1	Responde a PD-L1		ACTCTCGCCTCAAAGGATTCTCCTATCTCGAAGTGACCTCCGACCCCTTTATGTTTGA	
313	-1	Responde a PD-L1		GCACCCACCCCTGGATCCCTTGAAGCCCTCGACAAATGTTATCTTTTCTCTTACCAA	
314	-1	Responde a PD-L1		CTGCCTCAGTTAGCAGGTTGCTTAGACATCGACGGGGGGTGGACGTGGAGCCACAGTT	
315	-1	Responde a PD-L1		ACCGCCTCACCTCAGCTCTCCAGTGAGATCGAGCAATTCCTTGCCCTTAGCCTCCTGAGT	
316	-1	Responde a PD-L1		AGGCTTTTAAAGAAATAGAATATGAAATCGACTTCCTCGCCTGTGCCTGATCCCAATC	
317	-1	Responde a PD-L1		CCGCAAATACACAGATTCTTTATTCCTATTCGATGTTTGGGGCGGAGGGCTTTGATGAGA	
318	-1	Responde a PD-L1		AGGTCCCTTCCCTGTCAAAATATGATTTTCGACTTCCCAACCCATGCAGCATCCTCTTAT	
319	-1	Responde a PD-L1		CTCTGTGCCGAAGCGGGGTGCCAGCCGCTCGAGCAAATGCAATTGGGACCTTGTGTTGTA	

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. f5

	Ubicaciones de la sonda					Ubicación de la secuencia de 4 kb	
	Crom.	Inicio1	Fin1	Inicio2	Fin2	Crom.	Inicio1
260	16	30117118	30117147	30165833	30165862	16	30113148
261	6	151760870	151760899	151928861	151928890	6	151760870
262	9	21967883	21967912	22034008	22034037	9	21967883
263	11	60922071	60922100	60977086	60977115	11	60922071
264	21	44209219	44209248	44251679	44251708	21	44209219
265	1	3615781	3615810	3642154	3642183	1	3611811
266	1	56902222	56902251	56932215	56932244	1	56902222
267	5	38976285	38976314	39046925	39046954	5	38976285
268	8	55939617	55939646	55966556	55966585	8	55939617
269	11	119714016	119714045	119729290	119729319	11	119710046
270	20	1849968	1849997	1924635	1924664	20	1849968
271	4	77503294	77503323	77524480	77524509	4	77503294
272	1	11157137	11157166	11228220	11228249	1	11153167
273	12	68159450	68159479	68183650	68183679	12	68159450
274	19	51200118	51200147	51238012	51238041	19	51200118
275	20	2873117	2873146	2989420	2989449	20	2873117
276	5	157254072	157254101	157266727	157266756	5	157250102
277	1	32254318	32254347	32281862	32281891	1	32254318
278	4	77583786	77583815	77598216	77598245	4	77579816
279	12	6813427	6813456	6829194	6829223	12	6813427
280	10	96186300	96186329	96286444	96286473	10	96186300
281	6	379281	379310	400030	400059	6	379281
282	4	77524480	77524509	77583786	77583815	4	77524480
283	11	77437812	77437841	77494416	77494445	11	77433842
284	3	108038612	108038641	108112860	108112889	3	108038612
285	13	111152436	111152465	111182145	111182174	13	111148466
286	19	47240983	47241012	47275386	47275415	19	47237013
287	1	3610197	3610226	3718055	3718084	1	3606227
288	19	41852823	41852852	41898310	41898339	19	41852823
289	9	21967883	21967912	22034008	22034037	9	21967883
290	12	124897707	124897736	124947618	124947647	12	124897707
291	19	10365707	10365736	10416041	10416070	19	10361737
292	6	149231681	149231710	149369217	149369246	6	149227711
293	15	98652567	98652596	98957434	98957463	15	98652567
294	4	102539003	102539032	102577395	102577424	4	102535033
295	10	96209099	96209128	96290527	96290556	10	96205129
296	4	85995511	85995540	86131385	86131414	4	85995511
297	11	60924995	60925024	60983696	60983725	11	60921025
298	16	2548487	2548516	2569274	2569303	16	2544517
299	7	155803156	155803185	155837731	155837760	7	155799186
300	19	18110333	18110362	18179079	18179108	19	18106363
301	10	88964635	88964664	88990388	88990417	10	88960665
302	18	62304781	62304810	62353459	62353488	18	62300811
303	10	70591314	70591343	70645617	70645646	10	70591314
304	15	74754973	74755002	74772374	74772403	15	74751003
305	5	149367708	149367737	149416536	149416565	5	149367708
306	8	80976749	80976778	81018076	81018105	8	80976749
307	6	32954635	32954664	32978239	32978268	6	32954635
308	22	17735513	17735542	17806908	17806937	22	17731543
309	1	56923835	56923864	56991333	56991362	1	56919865
310	6	167107658	167107687	167149744	167149773	6	167103688
311	12	6773968	6773997	6813427	6813456	12	6769998
312	10	70635521	70635550	70645617	70645646	10	70631551
313	1	6484217	6484246	6494590	6494619	1	6480247
314	5	140643800	140643829	140673118	140673147	5	140643800
315	11	119243829	119243858	119299612	119299641	11	119243829
316	9	90767522	90767551	90802232	90802261	9	90763552
317	5	157254072	157254101	157266727	157266756	5	157250102
318	11	77360422	77360451	77413950	77413979	11	77356452
319	19	10346000	10346029	10365707	10365736	19	10346000

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. f6

Ubicación de la secuencia de 4 kb			
	Fin1	Inicio2	Fin2
260	30117147	30161863	30165862
261	151764869	151928861	151932860
262	21971882	22030038	22034037
263	60926070	60977086	60981085
264	44213218	44251679	44255678
265	3615810	3638184	3642183
266	56906221	56928245	56932244
267	38980284	39042955	39046954
268	55943616	55962586	55966585
269	119714045	119729290	119733289
270	1853967	1924635	1928634
271	77507293	77524480	77528479
272	11157166	11224250	11228249
273	68163449	68183650	68187649
274	51204117	51234042	51238041
275	2877116	2985450	2989449
276	157254101	157266727	157270726
277	32258317	32281862	32285861
278	77583815	77594246	77598245
279	6817426	6829194	6833193
280	96190299	96282474	96286473
281	383280	396060	400059
282	77528479	77579816	77583815
283	77437841	77490446	77494445
284	108042611	108108890	108112889
285	111152465	111178175	111182174
286	47241012	47275386	47279385
287	3610226	3714085	3718084
288	41856822	41894340	41898339
289	21971882	22030038	22034037
290	124901706	124943648	124947647
291	10365736	10416041	10420040
292	149231710	149365247	149369246
293	98656566	98957434	98961433
294	102539032	102577395	102581394
295	96209128	96290527	96294526
296	85999510	86127415	86131414
297	60925024	60979726	60983725
298	2548516	2569274	2573273
299	155803185	155833761	155837760
300	18110362	18179079	18183078
301	88964664	88986418	88990417
302	62304810	62349489	62353488
303	70595313	70645617	70649616
304	74755002	74772374	74776373
305	149371707	149412566	149416565
306	80980748	81014106	81018105
307	32958634	32978239	32982238
308	17735542	17802938	17806937
309	56923864	56991333	56995332
310	167107687	167149744	167153743
311	6773997	6813427	6817426
312	70635550	70645617	70649616
313	6484246	6494590	6498589
314	140647799	140673118	140677117
315	119247828	119295642	119299641
316	90767551	90798262	90802261
317	157254101	157266727	157270726
318	77360451	77413950	77417949
319	10349999	10361737	10365736

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. g1

		sonda	Locus génico	Conteo_Total_Sondas
5	320	ORF501_5_68187850_68194388_68258878_68268897_FF	PIK3R1	148
	321	ORF250_2_215347261_215350354_215361328_215366837_RF	FN1	42
	322	TNFRSF19_13_23643081_23657941_23678002_23680230_RR	TNFRSF19	60
	323	TNFRSF19_13_23612221_23617919_23678002_23680230_RR	TNFRSF19	60
	324	ORF312_16_88606860_88608937_88633762_88637512_RR	IL17C	40
10	325	ORF366_16_28975508_28978445_28988508_28993162_RR	LAT	58
	326	ORF73_10_96204016_96209130_96290525_96304713_FF	BLNK	66
	327	ORF490_16_2543954_2548518_2569272_2571597_FR	PDPK1	60
	328	TYROBP_19_35889288_35891587_35942103_35947317_FF	TYROBP	50
	329	CCL18_17_36023309_36028028_36075902_36084513_FR	CCL18	42
15	330	ORF173_4_77571558_77583817_77605999_77607786_FF	CXCL13	108
	331	ORF543_20_2873115_2878192_2940645_2944261_RR	PTPRA	82
	332	ORF463_4_102577393_102582880_102627099_102634363_FR	NFKB1	64
	333	ARHGEF7_13_111255999_111262146_111317973_111320769_RR	ARHGEF7	122
	334	BAD_11_64267793_64269811_64288581_64290103_FR	BAD	70
20	335	ORF112_5_140643798_140647427_140680993_140683629_FF	CD14	62
	336	ORF658_17_42251917_42254441_42312276_42316438_FR	STAT5A	99
	337	ORF133_17_63937911_63939713_63953850_63955210_FR	CD79B	20
	338	ORF701_13_23612221_23617919_23627958_23632852_FR	TNFRSF19	60
	339	ORF402_16_30100267_30104814_30117766_30120768_RR	MAPK3	44
25	340	PTPRA_20_2816709_2821045_2986126_2989451_RF	PTPRA	82
	341	ORF401_4_86050968_86053502_86086215_86098061_FF	MAPK10	186
	342	ORF168_15_74750296_74755004_74782868_74787702_FF	CSK	48
	343	ORF705_9_114882931_114894596_114920994_114929419_RR	TNFSF8	50
	344	BAD_11_64267793_64269811_64301867_64303120_FR	BAD	70
30	345	ORF587_17_80636056_80643737_80939071_80942385_FF	RPTOR	86
	346	ORF173_4_77571558_77583817_77602626_77605431_FR	CXCL13	108
	347	ORF542_12_6934234_6935639_6946597_6948368_RR	PTPN6	46
	348	ORF143_9_22005915_22007157_22029989_22034039_RR	CDKN2A	44
	349	ORF113_5_67178844_67182260_67231162_67233989_FR	CD180	38
35	350	IRF1_5_132472660_132477912_132527799_132529394_FR	IRF1	42
	351	ORF58_19_47205563_47207855_47236830_47241014_RF	BBC3	56
	352	ORF104_17_36075902_36084513_36106111_36108394_RF	CCL18	42
	353	AKT1_14_104800011_104801022_104839372_104843321_RF	AKT1	60
	354	ITK_5_157113872_157116385_157266725_157271762_FR	ITK	26
40	355	ORF531_22_44658236_44661757_44696835_44701888_RF	PRR5	64
	356	ORF305_15_98642083_98644969_98874707_98883774_FR	IGF1R	104
	357	IGF2_11_2141386_2143749_2170498_2173159_FR	IGF2	32
	358	ORF703_1_6461604_6466207_6514024_6515315_RR	TNFRSF25	68
	359	ORF401_4_86086215_86098061_86316594_86322797_FR	MAPK10	186
45	360	ORF401_4_86098061_86104840_86327055_86336679_FF	MAPK10	186

Tabla 1. g2

	Conteo_Sondas_Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_Sig	logFC	ExprProm
50	320	12	0,513477047	0,99999793	8,11	-0,11882825
	321	4	0,430324418	0,99999793	9,52	-0,118808326
	322	8	0,100733588	0,781478358	13,33	-0,118340655
	323	8	0,100733588	0,781478358	13,33	-0,118259243
	324	2	0,837619347	0,99999793	5	-0,117868499
55	325	4	0,686266831	0,99999793	6,9	-0,117762431
	326	4	0,779227696	0,99999793	6,06	-0,117391959
	327	6	0,340695433	0,99999793	10	-0,117182824
	328	2	0,915356314	0,99999793	4	-0,117179185
	329	8	0,016095432	0,256971894	19,05	-0,117094871
60	330	14	0,046569042	0,598929617	12,96	-0,117077567
	331	8	0,325435728	0,99999793	9,76	-0,11662568
	332	6	0,398773743	0,99999793	9,38	-0,116513518
	333	6	0,928958915	0,99999793	4,92	-0,116248719
	334	8	0,18964104	0,954389149	11,43	-0,116128982
65	335	6	0,369692981	0,99999793	9,68	-0,116023993

ES 2 987 603 T3

5	336	3	0,987493488	0,99999793	3,03	-0,11591907	-0,11591907
	337	2	0,479107134	0,99999793	10	-0,115917608	-0,115917608
	338	8	0,100733588	0,781478358	13,33	-0,11572367	-0,11572367
	339	4	0,466402982	0,99999793	9,09	-0,115670925	-0,115670925
	340	8	0,325435728	0,99999793	9,76	-0,115508213	-0,115508213
	341	10	0,931377207	0,99999793	5,38	-0,115273143	-0,115273143
	342	6	0,178303905	0,954389149	12,5	-0,11493711	-0,11493711
	343	4	0,568728839	0,99999793	8	-0,114816222	-0,114816222
10	344	8	0,18964104	0,954389149	11,43	-0,11476243	-0,11476243
	345	6	0,687444338	0,99999793	6,98	-0,114623135	-0,114623135
	346	14	0,046569042	0,598929617	12,96	-0,114256917	-0,114256917
	347	4	0,501622356	0,99999793	8,7	-0,113829612	-0,113829612
	348	4	0,466402982	0,99999793	9,09	-0,113818103	-0,113818103
15	349	4	0,356577228	0,99999793	10,53	-0,113814422	-0,113814422
	350	8	0,016095432	0,256971894	19,05	-0,113325615	-0,113325615
	351	8	0,073465475	0,710624303	14,29	-0,113310708	-0,113310708
	352	8	0,016095432	0,256971894	19,05	-0,113014974	-0,113014974
20	353	4	0,711822793	0,99999793	6,67	-0,112838336	-0,112838336
	354	10	1,57E-05	0,002607465	38,46	-0,112451827	-0,112451827
	355	4	0,7582782	0,99999793	6,25	-0,112451732	-0,112451732
	356	16	0,007797893	0,171924974	15,38	-0,11237057	-0,11237057
	357	6	0,037675475	0,528598335	18,75	-0,111918978	-0,111918978
25	358	16	6,44E-05	0,004967399	23,53	-0,111885742	-0,111885742
	359	10	0,931377207	0,99999793	5,38	-0,111716151	-0,111716151
	360	10	0,931377207	0,99999793	5,38	-0,111190729	-0,111190729

Tabla 1. g3

		t	Valor de p	Valor de p ajust.	B	FC	FC_1
30	320	-3,28569851	0,00795229900	0,027348446	-3,091904234	0,920935326	-1,08585258
	321	-5,515807304	0,00023462500	0,002190731	0,542703708	0,920948045	-1,085837584
	322	-5,826586351	0,00015163300	0,001635661	0,997453523	0,921246632	-1,085485651
	323	-5,468019963	0,00025121700	0,002297775	0,471544728	0,92129862	-1,085424398
35	324	-4,149900419	0,00187961300	0,009459704	-1,616672944	0,921548181	-1,085130459
	325	-5,560189598	0,00022026300	0,002097026	0,608497575	0,921615937	-1,085050681
	326	-2,849923133	0,01686220500	0,048027440	-3,846341043	0,92185263	-1,084772085
	327	-4,624546759	0,00088526700	0,005497061	-0,837900587	0,921986273	-1,084614847
40	328	-4,850787441	0,00062519600	0,004318657	-0,476920106	0,921988599	-1,084612111
	329	-5,670796723	0,00018840600	0,001897248	0,771230471	0,922042483	-1,084548726
	330	-4,321578858	0,00142644200	0,007770947	-1,331816291	0,922053542	-1,084535718
	331	-5,531878455	0,00022931200	0,002158503	0,566560929	0,922342397	-1,084196068
45	332	-3,011085086	0,01275662000	0,038978718	-3,567805275	0,922414107	-1,084111781
	333	-2,85057896	0,01684304500	0,047979425	-3,845210285	0,922583427	-1,083912816
	334	-4,025458886	0,00230126300	0,010935916	-1,825213078	0,92266	-1,08382286
	335	-3,603776786	0,00463332800	0,018277657	-2,542780708	0,922727147	-1,08374399
50	336	-5,245214347	0,00034694100	0,002861465	0,135432481	0,922794256	-1,083665176
	337	-3,614904266	0,00454738300	0,018046224	-2,523664746	0,922795192	-1,083664077
	338	-6,491621867	0,00006230000	0,000903821	1,924369043	0,922919249	-1,083518413
	339	-4,570910561	0,00096238300	0,005851655	-0,924484832	0,922952992	-1,0834788
55	340	-4,368296497	0,00132418300	0,007358200	-1,254903515	0,923057091	-1,083356609
	341	-2,392253605	0,03725465400	0,087236543	-4,624664393	0,923207505	-1,083180103
	342	-3,586023328	0,00477395000	0,018706685	-2,57329588	0,923422564	-1,082927837
	343	-4,50464524	0,00106759100	0,006313971	-1,031974008	0,923499943	-1,082837099
60	344	-4,136140891	0,00192196100	0,009605427	-1,639648926	0,923534378	-1,082796725
	345	-3,091482075	0,01110326500	0,035177499	-3,428523652	0,923623551	-1,082692184
	346	-3,936906064	0,00266092900	0,012188053	-1,974587934	0,923858036	-1,082417386
	347	-5,350503047	0,00029759000	0,002579295	0,295154367	0,924131709	-1,082096837
65	348	-3,781820935	0,00343937900	0,014676164	-2,237974722	0,924139082	-1,082088205
	349	-6,848194152	0,00003960000	0,000673517	2,396134025	0,92414144	-1,082085444
	350	-6,471854762	0,00006390000	0,000919240	1,897709884	0,924454606	-1,081718879
	351	-5,120964583	0,00041665800	0,003238646	-0,055093408	0,924464158	-1,081707702
65	352	-3,992024269	0,00243068300	0,011377126	-1,881520038	0,924653681	-1,081485988
	353	-2,287328866	0,04462249800	0,099984429	-4,798481305	0,924766899	-1,081353584
	354	-4,745750173	0,00073410000	0,004795176	-0,643651395	0,925014684	-1,081063919

ES 2 987 603 T3

355	-3,502877434	0,00549380500	0,020792455	-2,716459446	0,925014745	-1,081063848
356	-5,696914179	0,00018162800	0,001849178	0,809399196	0,925066785	-1,081003032
357	-3,235990306	0,00865942800	0,029201748	-3,178032026	0,925356395	-1,08066471
358	-5,236400527	0,00035145200	0,002884770	0,121989924	0,925377713	-1,080639815
359	-3,160153052	0,00986453300	0,032155286	-3,309487854	0,925486499	-1,080512791
360	-2,563478976	0,02771024400	0,069657481	-4,336632301	0,925823617	-1,080119346

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 1. g4

		Secuencia de la sonda	
		60 mer	
320	LS	CTGAGTCTTCATTACCAAAAAAAAAAGTTCGACAGTCTTGGGCACCAGCGGTGTGTGGG	
321	-1	Responde a PD-L1	
322	-1	Responde a PD-L1	
323	-1	Responde a PD-L1	
324	-1	Responde a PD-L1	
325	-1	Responde a PD-L1	
326	-1	Responde a PD-L1	
327	-1	Responde a PD-L1	
328	-1	Responde a PD-L1	
329	-1	Responde a PD-L1	
330	-1	Responde a PD-L1	
331	-1	Responde a PD-L1	
332	-1	Responde a PD-L1	
333	-1	Responde a PD-L1	
334	-1	Responde a PD-L1	
335	-1	Responde a PD-L1	
336	-1	Responde a PD-L1	
337	-1	Responde a PD-L1	
338	-1	Responde a PD-L1	
339	-1	Responde a PD-L1	
340	-1	Responde a PD-L1	
341	-1	Responde a PD-L1	
342	-1	Responde a PD-L1	
343	-1	Responde a PD-L1	

			(continuación)
		Secuencia de la sonda	
	LS	Lazo detectado	
344	-1	Responde a PD-L1	
345	-1	Responde a PD-L1	
346	-1	Responde a PD-L1	
347	-1	Responde a PD-L1	
348	-1	Responde a PD-L1	
349	-1	Responde a PD-L1	
350	-1	Responde a PD-L1	
351	-1	Responde a PD-L1	
352	-1	Responde a PD-L1	
353	-1	Responde a PD-L1	
354	-1	Responde a PD-L1	
355	-1	Responde a PD-L1	
356	-1	Responde a PD-L1	
357	-1	Responde a PD-L1	
358	-1	Responde a PD-L1	
359	-1	Responde a PD-L1	
360	-1	Responde a PD-L1	

60 mer	
GCACTACCCCGGCTGCCGGAGCCCCCAGTCGACATGTTGCCCCAGCTGGTCTCAAACTCC	
CTTTCCATTGCTTCCTCAGATCCTCTGTGGAATGCCGGCTCTGTTTCGCACCCCTGCTCA	
GGCACCTGTTAGCAATGAAGATAACCATCGATTCCAAAGTGAAGCAAAAAAATTC	
CTGACCCCTCCAGGGAGGCCCGGCCCTCGAGGAGGAAGTGGCTGATTACTGAGCGGTT	
CCCAATTTCCACCCACCCACCTAAATTCGATTTTAAAGTCTATTTTGTAGATCTAAAG	
GACCTAAGGATTAGAAGATTAAATGGAGTCGAACTAATCTTGCATTCTTAGGATGATACC	
GTGTCGGGCCCTGGGGCCCCACCCCTCGAACATTACAACCTAATCTGTGCCCACACA	
CGTGGATCCAGACTGGGAGCCCCCAGCCTCGAGCAGGATTCTGAGGCTCCCTGTAGACAA	
AGCAATTACAAACAGCAGAAATGGAATCCTCGAGCCATCCTCCAGTGACACTCCGCAAAG	
TAGGCCTGGGGCCGAAAGGAAGCTTCGACATCCTGCTTGAATGTTTGGAAAGAGGGT	
TGCTCCTGCCTGAGTAACATAATGTCTTTTCGATGTTTGGGGCGGAGGGCTTTTGATGAGA	
CTGTGGAGGGAGACCTCCGGGGCCGGGTCCGATCCATGTAGAAGACGCTAAGGAATC	
TGCTCTTTGATTTTGTCTTAAATGCATCGAAGACCCCTCCATTGGGCATTCATCTAA	
TAACGTCCAAGAAAAATTATTGTACCCGTCGATCCGAGACCGCTCCCGAGGCCCTGGACAGA	
CGCACGCTGGGGCTCGCGAGGCGAGAGATCGAAGAGCATAAAGCAGGACAGGTATGGAG	
ATTGACCTGTTAAAGACTTGATTTAGTGTGAAAATAAGACATAAAAGCAAAAGCATTTTGC	
ATGACCTGTTTTATTACTTTTACTCTCGAGGAGAAATGTTGAGCAGAAAATATGGAATA	

ES 2 987 603 T3

Tabla 1. g5

		Ubicaciones de la sonda				Ubicación de la secuencia de 4 kb		
		Crom.	Inicio1	Fin1	Inicio2	Fin2	Crom.	Inicio1
5	320	5	68194357	68194386	68268866	68268895	5	68190387
	321	2	215347263	215347292	215366806	215366835	2	215347263
	322	13	23643083	23643112	23678004	23678033	13	23643083
	323	13	23612223	23612252	23678004	23678033	13	23612223
	324	16	88606862	88606891	88633764	88633793	16	88606862
10	325	16	28975510	28975539	28988510	28988539	16	28975510
	326	10	96209099	96209128	96304682	96304711	10	96205129
	327	16	2548487	2548516	2569274	2569303	16	2544517
	328	19	35891556	35891585	35947286	35947315	19	35887586
	329	17	36027997	36028026	36075904	36075933	17	36024027
15	330	4	77583786	77583815	77607755	77607784	4	77579816
	331	20	2873117	2873146	2940647	2940676	20	2873117
	332	4	102582849	102582878	102627101	102627130	4	102578879
	333	13	111256001	111256030	111317975	111318004	13	111256001
	334	11	64269780	64269809	64288583	64288612	11	64265810
20	335	5	140647396	140647425	140683598	140683627	5	140643426
	336	17	42254410	42254439	42312278	42312307	17	42250440
	337	17	63939682	63939711	63953852	63953881	17	63935712
	338	13	23617888	23617917	23627960	23627989	13	23613918
	339	16	30100269	30100298	30117768	30117797	16	30100269
25	340	20	2816711	2816740	2989420	2989449	20	2816711
	341	4	86053471	86053500	86098030	86098059	4	86049501
	342	15	74754973	74755002	74787671	74787700	15	74751003
	343	9	114882933	114882962	114920996	114921025	9	114882933
	344	11	64269780	64269809	64301869	64301898	11	64265810
30	345	17	80643706	80643735	80942354	80942383	17	80639736
	346	4	77583786	77583815	77602628	77602657	4	77579816
	347	12	6934236	6934265	6946599	6946628	12	6934236
	348	9	22005917	22005946	22029991	22030020	9	22005917
	349	5	67182229	67182258	67231164	67231193	5	67178259
35	350	5	132477881	132477910	132527801	132527830	5	132473911
	351	19	47205565	47205594	47240983	47241012	19	47205565
	352	17	36075904	36075933	36108363	36108392	17	36075904
	353	14	104800013	104800042	104843290	104843319	14	104800013
	354	5	157116354	157116383	157266727	157266756	5	157112384
40	355	22	44658238	44658267	44701857	44701886	22	44658238
	356	15	98644938	98644967	98874709	98874738	15	98640968
	357	11	2143718	2143747	2170500	2170529	11	2139748
	358	1	6461606	6461635	6514026	6514055	1	6461606
	359	4	86098030	86098059	86316596	86316625	4	86094060
45	360	4	86104809	86104838	86336648	86336677	4	86100839

Tabla 1. g6

	Ubicación de la secuencia de 4 kb		
	Fin1	Inicio2	Fin2
50	320	68194386	68264896
	321	215351262	215362836
	322	23647082	23678004
	323	23616222	23678004
	324	88610861	88633764
55	325	28979509	28988510
	326	96209128	96300712
	327	2548516	2569274
	328	35891585	35943316
	329	36028026	36075904
60	330	77583815	77603785
	331	2877116	2940647
	332	102582878	102627101
	333	111260000	111317975
	334	64269809	64288583
65			

ES 2 987 603 T3

335	140647425	140679628	140683627
336	42254439	42312278	42316277
337	63939711	63953852	63957851
338	23617917	23627960	23631959
339	30104268	30117768	30121767
340	2820710	2985450	2989449
341	86053500	86094060	86098059
342	74755002	74783701	74787700
343	114886932	114920996	114924995
344	64269809	64301869	64305868
345	80643735	80938384	80942383
346	77583815	77602628	77606627
347	6938235	6946599	6950598
348	22009916	22029991	22033990
349	67182258	67231164	67235163
350	132477910	132527801	132531800
351	47209564	47237013	47241012
352	36079903	36104393	36108392
353	104804012	104839320	104843319
354	157116383	157266727	157270726
355	44662237	44697887	44701886
356	98644967	98874709	98878708
357	2143747	2170500	2174499
358	6465605	6514026	6518025
359	86098059	86316596	86320595
360	86104838	86332678	86336677

Tabla 2.a

	Locus génico	Conteo_ Total_ Sondas	Conteo_ Sondas_ Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_ Sig
1	PLEKHG5	61	16	0,0000150989812546337	0,00260746509581861	26,23
2	TNFRSF25	68	16	0,0000643723460057543	0,00496739936677737	23,53
3	IGF1R	104	16	0,0077978929721586500	0,17192497362426000	15,38
4	CD6	56	14	0,0000902676865389941	0,00597056269536490	25
5	CXCL13	108	14	0,0465690415089977000	0,59892961718516500	12,96
6	ESPN	74	13	0,0051548594302418800	0,12817437438629700	17,57
7	IKBKB	46	12	0,0001836303678197500	0,01062760753756800	26,09
8	PAG1	144	12	0,4744815327484530000	0,99999793037206300	8,33
9	PIK3R1	148	12	0,5134770470327030000	0,99999793037206300	8,11
10	PTK2	248	12	0,9797792860301600000	0,99999793037206300	4,84
11	SLC15A3	34	11	0,0000393466912660957	0,00364350361124046	32,35
12	NOL9	41	11	0,0002590590457356080	0,01209080667757340	26,83
13	ITK	26	10	0,0000157274410598937	0,00260746509581861	38,46
14	TMEM132A	28	10	0,0000335363454334773	0,00364350361124046	35,71
15	BOK	44	10	0,0019694080241128800	0,07598632626368880	22,73
16	MAPK10	186	10	0,9313772067444170000	0,99999793037206300	5,38
17	PTPRC	214	10	0,9784912428998600000	0,99999793037206300	4,67
18	THAP4	38	9	0,0024177875111874500	0,08611043212921460	23,68

Tabla 2.b

	Locus génico	Conteo_ Total_ Sondas	Conteo_ Sondas_ Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_ Sig
19	C8B	151	9	0,855915990410304000	0,9999979303720630	5,96
20	TMEM239	24	8	0,000359183930018026	0,0151183781453042	33,33
21	STAMBPL1	35	8	0,005252298370397750	0,1281743743862970	22,86
22	CCDC9	37	8	0,007481143494126220	0,1719249736242600	21,62
23	CYFIP2	40	8	0,012066037542322000	0,2234630152838030	20
24	ICOSLG	40	8	0,012066037542322000	0,2234630152838030	20
25	ITGAX	41	8	0,013975308160204600	0,2396506547472120	19,51
26	CCL18	42	8	0,016095431795565600	0,2569718938395470	19,05
27	IRF1	42	8	0,016095431795565600	0,2569718938395470	19,05

ES 2 987 603 T3

5	28	ACTA2	48	8	0,033871482209146300	0,5058869762204760	16,67
	29	FAS	50	8	0,041957105143561900	0,5550325623276900	16
	30	ITGAM	50	8	0,041957105143561900	0,5550325623276900	16
	31	BBC3	56	8	0,073465474806733000	0,7106243027906220	14,29
	32	PRDX5	57	8	0,079810936814497600	0,7106243027906220	14,04
	33	TRMT112	57	8	0,079810936814497600	0,7106243027906220	14,04
	34	PLCB3	58	8	0,086471735887070700	0,7554040323719570	13,79
	35	TNFRSF19	60	8	0,100733588397967000	0,7814783579039930	13,33
10	36	ESRRA	64	8	0,132924777221067000	0,8316779980182970	12,5
	37	BAD	70	8	0,189641040334946000	0,9543891486421730	11,43
	38	GPR137	70	8	0,189641040334946000	0,95438914864217300	11,43
	39	KCNK4	70	8	0,189641040334946000	0,95438914864217300	11,43
	40	TEX40	70	8	0,189641040334946000	0,95438914864217300	11,43
15	41	C8A	166	8	0,957766442168891000	0,99999793037206300	4,82
	42	PIK3R2	116	8	0,711020879711135000	0,99999793037206300	6,9
	43	PTPRA	82	8	0,325435728472061000	0,99999793037206300	9,76
	44	PVRL1	96	8	0,497039718077448000	0,99999793037206300	8,33
	45	STK25	28	7	0,005259855536370700	0,12817437438629700	25
20	46	CCL4	32	7	0,011323324912557700	0,22346301528380300	21,88
	47	CCL3	33	7	0,013410837025657200	0,23881605934151000	21,21
	48	SAE1	53	7	0,124484434023389000	0,83167799801829700	13,21
	49	PRPF19	9	6	0,000016895022219127	0,00260746509581861	66,67
25	50	TMEM109	13	6	0,000261140532992945	0,01209080667757340	46,15
	51	C5AR1	20	6	0,003637021795314110	0,10524631820190200	30
	52	INAFM1	20	6	0,003637021795314110	0,10524631820190200	30
	53	TH	20	6	0,003637021795314110	0,10524631820190200	30
	54	INS	24	6	0,009607292033915510	0,20218982780467700	25
30	55	IGF2	32	6	0,037675475247509100	0,52859833453323400	18,75
	56	INS-IGF2	32	6	0,037675475247509100	0,52859833453323400	18,75
	57	C5orf56	36	6	0,062022042427259000	0,70039525960538800	16,67
	58	HARS2	36	6	0,062022042427259000	0,70039525960538800	16,67
	59	SHH	36	6	0,062022042427259000	0,70039525960538800	16,67
35	60	CYP1A2	38	6	0,077003035039102400	0,71062430279062200	15,79
	61	GPR162	41	6	0,102947013034154000	0,78147835790399300	14,63
	62	CD4	42	6	0,112492544866268000	0,78915224656185100	14,29
	63	PHF19	42	6	0,1124925448662680	0,789152246561851	14,29
	64	TRAF1	42	6	0,1124925448662680	0,789152246561851	14,29
40	65	DND1	43	6	0,1224692325513000	0,831677998018297	13,95

Tabla 2.c

Tabla 2.6							
	Locus génico	Conteo_ Total_ Sondas	Conteo_ Sondas_ Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_ Sig	
45	66	FKBP2	44	6	0,1328638379525590	0,831677998018297	13,64
	67	HARS	43	6	0,1224692325513000	0,831677998018297	13,95
	68	PPP1R14B	44	6	0,1328638379525590	0,831677998018297	13,64
	69	CSK	48	6	0,1783039053731780	0,954389148642173	12,5
50	70	WDR55	47	6	0,1663997350749940	0,954389148642173	12,77
	71	CD82	50	6	0,2030836877588850	0,988148591681669	12
	72	ARHGEF7	122	6	0,9289589150111290	0,999997930372063	4,92
	73	CD14	62	6	0,3696929812329760	0,999997930372063	9,68
55	74	IK	54	6	0,2559285532533580	0,999997930372063	11,11
	75	MAPKAP1	52	6	0,2290176352787400	0,999997930372063	11,54
	76	NDUFA2	62	6	0,3696929812329760	0,999997930372063	9,68
	77	NFKB1	64	6	0,3987737426208590	0,999997930372063	9,38
60	78	PAK1	136	6	0,9638515628459290	0,999997930372063	4,41
	79	PDPK1	60	6	0,3406954325448980	0,999997930372063	10
	80	PTPN11	56	6	0,2836340134590460	0,999997930372063	10,71
	81	RPTOR	86	6	0,6874443375772050	0,999997930372063	6,98
65	82	SYK	78	6	0,5927956968440460	0,999997930372063	7,69
	83	TMCO6	62	6	0,3696929812329760	0,999997930372063	9,68
	84	LAG3	29	5	0,0755533118617940	0,710624302790622	17,24
	85	MLF2	29	5	0,0755533118617940	0,710624302790622	17,24

ES 2 987 603 T3

5	86	PTMS	29	5	0,0755533118617940	0,710624302790622	17,24
	87	VEGFB	28	5	0,0666925244865456	0,710624302790622	17,86
	88	AMDHD2	47	5	0,3164628013515880	0,999997930372063	10,64
	89	ATP6V0C	47	5	0,3164628013515880	0,999997930372063	10,64
	90	CEMP1	47	5	0,3164628013515880	0,999997930372063	10,64
	91	HES2	44	5	0,2689995823620770	0,999997930372063	11,36
	92	RP11-20I23,1	47	5	0,3164628013515880	0,999997930372063	10,64
	93	RP11-20I23,3	47	5	0,3164628013515880	0,999997930372063	10,64
10	94	IL5	20	4	0,0689391987008704	0,710624302790622	20
	95	DNAJC4	23	4	0,1046472099137100	0,781478357903993	17,39
	96	FERMT3	23	4	0,1046472099137100	0,781478357903993	17,39
	97	HLA-DQB1	22	4	0,0919452518195525	0,781478357903993	18,18
	98	NUDT22	23	4	0,1046472099137100	0,781478357903993	17,39
15	99	TRPT1	23	4	0,1046472099137100	0,781478357903993	17,39
	100	CDCA3	26	4	0,1470546899826340	0,876931603559146	15,38
	101	GNB3	26	4	0,1470546899826340	0,876931603559146	15,38
	102	CYP1A1	27	4	0,1624652709870240	0,952169879329012	14,81
20	103	HLA-DQA1	28	4	0,1784273954037700	0,954389148642173	14,29
	104	ITGAD	28	4	0,1784273954037700	0,954389148642173	14,29
	105	PCED1A	28	4	0,1784273954037700	0,954389148642173	14,29
	106	PRF1	28	4	0,1784273954037700	0,954389148642173	14,29
	107	CPLX3	29	4	0,1948872487704860	0,970245120222958	13,79
25	108	AARS2	30	4	0,2117903328050300	0,988148591681669	13,33
	109	P3H3	30	4	0,2117903328050300	0,988148591681669	13,33
	110	RBM33	30	4	0,2117903328050300	0,988148591681669	13,33
	111	AC009133,22	56	4	0,6591506486986940	0,999997930372063	7,14
	112	AKT1	60	4	0,7118227932872120	0,999997930372063	6,67
30	113	ATN1	46	4	0,501622355732139	0,999997930372063	8,7

Tabla 2.d

		Locus génico	Conteo_ Total_ Sondas	Conteo_ Sondas_ Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_ Sig
35	114	BLNK	66	4	0,779227696215700	0,999997930372063	6,06
	115	C12orf57	46	4	0,501622355732139	0,999997930372063	8,7
	116	C5	41	4	0,412035428682661	0,999997930372063	9,76
	117	CASP8	41	4	0,412035428682661	0,999997930372063	9,76
40	118	CCR6	46	4	0,501622355732139	0,999997930372063	8,7
	119	CD180	38	4	0,356577228215362	0,999997930372063	10,53
	120	CD19	56	4	0,659150648698694	0,999997930372063	7,14
	121	CD33	32	4	0,246707930589528	0,999997930372063	12,5
45	122	CDC37	43	4	0,448457218409109	0,999997930372063	9,3
	123	CDKN2A	44	4	0,466402982013812	0,999997930372063	9,09
	124	CDKN2B	32	4	0,246707930589528	0,999997930372063	12,5
	125	CRADD	231	4	0,999992974704591	0,999997930372063	1,73
50	126	DAB1	60	4	0,711822793287212	0,999997930372063	6,67
	127	DNMT3L	32	4	0,246707930589528	0,999997930372063	12,5
	128	EMG1	40	4	0,393623595746639	0,999997930372063	10
	129	ENO2	40	4	0,393623595746639	0,999997930372063	10
55	130	ESR1	198	4	0,999928673478001	0,999997930372063	2,02
	131	FAM167B	33	4	0,264614551688586	0,999997930372063	12,12
	132	FN1	42	4	0,430324417757699	0,999997930372063	9,52
	133	GAB2	132	4	0,994374946176707	0,999997930372063	3,03
60	134	GDPD3	44	4	0,466402982013812	0,999997930372063	9,09
	135	GPR31	44	4	0,466402982013812	0,999997930372063	9,09
	136	HDAC1	33	4	0,264614551688586	0,999997930372063	12,12
	137	IL17B	44	4	0,466402982013812	0,999997930372063	9,09
65	138	KIAA1468	48	4	0,535784564968372	0,999997930372063	8,33
	139	LAT	58	4	0,686266830720114	0,999997930372063	6,9
	140	LCK	46	4	0,501622355732139	0,999997930372063	8,7
	141	LMAN1L	33	4	0,264614551688586	0,999997930372063	12,12
65	142	LPCAT3	37	4	0,338021739919006	0,999997930372063	10,81
	143	LRRC23	43	4	0,448457218409109	0,999997930372063	9,3

ES 2 987 603 T3

144	MANBA	33	4	0,264614551688586	0,999997930372063	12,12
145	MAPK3	44	4	0,466402982013812	0,999997930372063	9,09
146	MFRP	84	4	0,909003420730453	0,999997930372063	4,76
147	MTOR	60	4	0,711822793287212	0,999997930372063	6,67
148	MYC	42	4	0,430324417757699	0,999997930372063	9,52
149	NCK2	66	4	0,779227696215700	0,999997930372063	6,06
150	NFATC2IP	54	4	0,630491543675306	0,999997930372063	7,41
151	NFKBIE	44	4	0,466402982013812	0,999997930372063	9,09
152	PHB2	40	4	0,393623595746639	0,999997930372063	10
153	PRR5	64	4	0,758278200178880	0,999997930372063	6,25
154	PRR5-ARHGAP8	62	4	0,735820497241091	0,999997930372063	6,45
155	PTPN6	46	4	0,501622355732139	0,999997930372063	8,7
156	RP11-145E5,5	44	4	0,466402982013812	0,999997930372063	9,09
157	RP11-444E17,6	39	4	0,375124758475278	0,999997930372063	10,26
158	RP3-461F17,3	40	4	0,393623595746639	0,999997930372063	10
159	SIRPA	56	4	0,659150648698694	0,999997930372063	7,14
160	SLC35B2	44	4	0,466402982013812	0,999997930372063	9,09
161	SPN	56	4	0,659150648698694	0,999997930372063	7,14

Tabla 2.e

	Locus génico	Conteo_ Total_ Sondas	Conteo_ Sondas_ Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_ Sig
162	SPNS1	58	4	0,686266830720114	0,999997930372063	6,9
163	TAB2	151	4	0,998322979214390	0,999997930372063	2,65
164	TBC1D24	41	4	0,412035428682661	0,999997930372063	9,76
165	TCP10L2	46	4	0,501622355732139	0,999997930372063	8,7
166	TCTE1	39	4	0,375124758475278	0,999997930372063	10,26
167	TMEM151B	39	4	0,375124758475278	0,999997930372063	10,26
168	TNFRSF11A	58	4	0,686266830720114	0,999997930372063	6,9
169	TNFSF8	50	4	0,568728838576346	0,999997930372063	8
170	TP73	32	4	0,246707930589528	0,999997930372063	12,5
171	TYK2	75	4	0,856164977014928	0,999997930372063	5,33
172	VPS16	33	4	0,264614551688586	0,999997930372063	12,12
173	ZBTB42	58	4	0,686266830720114	0,999997930372063	6,9
174	ADAMTS14	11	3	0,0508678018832711	0,619784007156698	27,27
175	TAS1R1	11	3	0,0508678018832711	0,619784007156698	27,27
176	MIPEP	12	3	0,0639334616325914	0,704790303235472	25
177	PGPEP1L	13	3	0,0783691103023943	0,710624302790622	23,08
178	POLB	15	3	0,1109490178464970	0,789152246561851	20
179	FARP2	16	3	0,1288732831899840	0,831677998018297	18,75
180	RAD50	16	3	0,1288732831899840	0,831677998018297	18,75
181	AIRE	17	3	0,1477336178782150	0,876931603559146	17,65
182	ATIC	17	3	0,1477336178782150	0,876931603559146	17,65
183	MEGF6	20	3	0,2087722402131870	0,988148591681669	15
184	TPRG1L	20	3	0,2087722402131870	0,988148591681669	15
185	AC105009,1	54	3	0,8132350734881700	0,999997930372063	5,56
186	ALDOA	26	3	0,3412775623453530	0,999997930372063	11,54
187	ALS2CR12	21	3	0,2302291415790290	0,999997930372063	14,29
188	ANGPTL7	38	3	0,5901926157849590	0,999997930372063	7,89
189	CCDC88B	42	3	0,6586694353499270	0,999997930372063	7,14
190	CTD-2369P2,10	66	3	0,9040238254594840	0,999997930372063	4,55
191	CTD-2369P2,12	60	3	0,8652252087613920	0,999997930372063	5
192	FDX1L	60	3	0,8652252087613920	0,999997930372063	5
193	HECTD4	59	3	0,8575550879876830	0,999997930372063	5,08
194	ICAM3	70	3	0,9239561433116700	0,999997930372063	4,29
195	PCYOX1L	39	3	0,6081149372274330	0,999997930372063	7,69
196	PPP4C	29	3	0,4078878479067430	0,999997930372063	10,34
197	RABEP2	50	3	0,7698155828032130	0,999997930372063	6
198	RAVER1	61	3	0,8725291522297110	0,999997930372063	4,92
199	RPL6	36	3	0,5527984128114050	0,999997930372063	8,33
200	SIGLECL1	29	3	0,4078878479067430	0,999997930372063	10,34
201	SPSB2	30	3	0,4296764606958220	0,999997930372063	10

ES 2 987 603 T3

202	STAT3	100	3	0,9882826466279560	0,999997930372063	3
203	STAT5A	99	3	0,9874934884705020	0,999997930372063	3,03
204	STATSB	106	3	0,9921011727563130	0,999997930372063	2,83
205	TBX6	29	3	0,4078878479067430	0,999997930372063	10,34
206	TPI1	25	3	0,3188672309188860	0,999997930372063	12
207	USP5	31	3	0,4511687243316760	0,999997930372063	9,68
208	WRAP73	25	3	0,3188672309188860	0,999997930372063	12
209	YPEL3	29	3	0,4078878479067430	0,999997930372063	10,34

Tabla 2.f

	Locus génico	Conteo_ Total_ Sondas	Conteo_ Sondas_ Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_ Sig
210	ZMAT2	23	3	0,2741758744693630	0,999997930372063	13,04
211	ZP1	3	2	0,0178992933709331	0,276245761024734	66,67
212	SIGLEC7	7	2	0,1012229245865700	0,781478357903993	28,57
213	UBIAD1	7	2	0,1012229245865700	0,781478357903993	28,57
214	HAVCR2	10	2	0,1856137157633120	0,954389148642173	20
215	IFNG	10	2	0,1856137157633120	0,954389148642173	20
216	MED7	10	2	0,1856137157633120	0,954389148642173	20
217	ATG4B	11	2	0,2155572521810980	0,988148591681669	18,18
218	HLA-DOA	11	2	0,2155572521810980	0,988148591681669	18,18
219	ABCD3	31	2	0,7175015183076030	0,999997930372063	6,45
220	ADM5	30	2	0,7003187574059310	0,999997930372063	6,67
221	AFAP1L1	36	2	0,7913651829204500	0,999997930372063	5,56
222	AGMAT	18	2	0,4242550801595520	0,999997930372063	11,11
223	AP000866,1	23	2	0,5550530577755810	0,999997930372063	8,7
224	ARHGAP24	14	2	0,3067159393788740	0,999997930372063	14,29
225	ARHGEF1	44	2	0,8743872112910340	0,999997930372063	4,55
226	BAX	52	2	0,9259587031948710	0,999997930372063	3,85
227	BCL2L12	30	2	0,7003187574059310	0,999997930372063	6,67
228	BCL2L2	86	2	0,9932337395965280	0,999997930372063	2,33
229	BCL2L2-PABPN1	93	2	0,9959456131341410	0,999997930372063	2,15
230	BID	42	2	0,8570808572073380	0,999997930372063	4,76
231	BRD2	15	2	0,3368339273069320	0,999997930372063	13,33
232	C16orf59	17	2	0,3957171204687430	0,999997930372063	11,76
233	C1orf137	16	2	0,366542590752210	0,999997930372063	12,5
234	C1S	29	2	0,682275937625257	0,999997930372063	6,9
235	C20orf141	12	2	0,245882010290800	0,999997930372063	16,67
236	C8G	35	2	0,778111473469947	0,999997930372063	5,71
237	CASP10	53	2	0,930777371745053	0,999997930372063	3,77
238	CASP6	28	2	0,663352621092945	0,999997930372063	7,14
239	CASP9	46	2	0,889742684761849	0,999997930372063	4,35
240	CBL	55	2	0,939538153185284	0,999997930372063	3,64
241	CBLB	182	2	0,999995464473068	0,999997930372063	1,1
242	CCDC109B	20	2	0,479107133771006	0,999997930372063	10
243	CCDC28B	22	2	0,530628954879388	0,999997930372063	9,09
244	CCL15	12	2	0,245882010290800	0,999997930372063	16,67
245	CCL23	16	2	0,366542590752210	0,999997930372063	12,5
246	CCNF	16	2	0,366542590752210	0,999997930372063	12,5
247	CD2	34	2	0,764125503160783	0,999997930372063	5,88
248	CD47	46	2	0,889742684761849	0,999997930372063	4,35
249	CD79A	44	2	0,874387211291034	0,999997930372063	4,55
250	CD79B	20	2	0,479107133771006	0,999997930372063	10
251	CD86	46	2	0,889742684761849	0,999997930372063	4,35
252	CEP170B	24	2	0,578560340672839	0,999997930372063	8,33
253	CFI	16	2	0,366542590752210	0,999997930372063	12,5
254	CLNS1A	28	2	0,663352621092945	0,999997930372063	7,14
255	COMT5	74	2	0,983929844323545	0,999997930372063	2,7
256	COPS7A	16	2	0,366542590752210	0,999997930372063	12,5
257	COX6A2	12	2	0,245882010290800	0,999997930372063	16,67

ES 2 987 603 T3

Tabla 2.g

	Locus génico	Conteo_ Total_ Sondas	Conteo_ Sondas_ Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_ Sig
5	258 CPT1C	30	2	0,700318757405931	0,999997930372063	6,67
	259 CPXM1	12	2	0,245882010290800	0,999997930372063	16,67
	260 CSF2	36	2	0,791365182920450	0,999997930372063	5,56
	261 CSHL1	20	2	0,479107133771006	0,999997930372063	10
10	262 CYBA	40	2	0,837619347075832	0,999997930372063	5
	263 DCDC2B	22	2	0,530628954879388	0,999997930372063	9,09
	264 DHDH	48	2	0,903339406944514	0,999997930372063	4,17
	265 DHX37	24	2	0,578560340672839	0,999997930372063	8,33
	266 DMRTC2	39	2	0,827013686075902	0,999997930372063	5,13
15	267 DNAJC16	31	2	0,717501518307603	0,999997930372063	6,45
	268 DNMT1	25	2	0,601142350216661	0,999997930372063	8
	269 DNMT	32	2	0,733846963466398	0,999997930372063	6,25
	270 DUSP22	48	2	0,903339406944514	0,999997930372063	4,17
	271 EFS	78	2	0,987931057370678	0,999997930372063	2,56
20	272 EGF	48	2	0,903339406944514	0,999997930372063	4,17
	273 EIF3I	22	2	0,530628954879388	0,999997930372063	9,09
	274 ENDOU	26	2	0,622797749205937	0,999997930372063	7,69
	275 ENSA	88	2	0,994151783490876	0,999997930372063	2,27
	276 ESAM	32	2	0,733846963466398	0,999997930372063	6,25
25	277 F3	36	2	0,791365182920450	0,999997930372063	5,56
	278 FAM220A	52	2	0,925958703194871	0,999997930372063	3,85
	279 FAM71B	12	2	0,245882010290800	0,999997930372063	16,67
	280 FBXW5	35	2	0,778111473469947	0,999997930372063	5,71
	281 FTL	52	2	0,925958703194871	0,999997930372063	3,85
30	282 GH1	20	2	0,479107133771006	0,999997930372063	10
	283 GRPEL2	36	2	0,791365182920450	0,999997930372063	5,56
	284 GYS1	46	2	0,889742684761849	0,999997930372063	4,35
	285 HCST	50	2	0,915356314014006	0,999997930372063	4
35	286 HLA-DMA	16	2	0,366542590752210	0,999997930372063	12,5
	287 HLA-DMB	26	2	0,622797749205937	0,999997930372063	7,69
	288 HLA-DRB1	13	2	0,276338901197783	0,999997930372063	15,38
	289 HSP90AB1	36	2	0,791365182920450	0,999997930372063	5,56
	290 ICAM1	63	2	0,965115210029707	0,999997930372063	3,17
40	291 ICAM5	57	2	0,947238725405958	0,999997930372063	3,51
	292 IGSF23	48	2	0,903339406944514	0,999997930372063	4,17
	293 IL17C	40	2	0,837619347075832	0,999997930372063	5
	294 IL25	74	2	0,983929844323545	0,999997930372063	2,7
	295 IL26	20	2	0,479107133771006	0,999997930372063	10
45	296 IL3	42	2	0,857080857207338	0,999997930372063	4,76
	297 IQCC	22	2	0,530628954879388	0,999997930372063	9,09
	298 IRF2	38	2	0,815788109211877	0,999997930372063	5,26
	299 IRF3	30	2	0,700318757405931	0,999997930372063	6,67
50	300 IRF4	40	2	0,837619347075832	0,999997930372063	5
	301 LCN12	35	2	0,778111473469947	0,999997930372063	5,71
	302 LRFN3	41	2	0,847632694261747	0,999997930372063	4,88
	303 LTBR	33	2	0,749379646925559	0,999997930372063	6,06
	304 LYN	48	2	0,903339406944514	0,999997930372063	4,17
55	305 LYPD4	35	2	0,778111473469947	0,999997930372063	5,71

Tabla 2.h

	Locus génico	Conteo_ Total_ Sondas	Conteo_ Sondas_ Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_ Sig
60	306 MAP3K11	41	2	0,847632694261747	0,999997930372063	4,88
	307 MAP3K14	44	2	0,874387211291034	0,999997930372063	4,55
	308 MARCKSL1	24	2	0,578560340672839	0,999997930372063	8,33
	309 MAST3	62	2	0,962606551119358	0,999997930372063	3,23
65	310 MAST4	25	2	0,601142350216661	0,999997930372063	8
	311 MCL1	77	2	0,987032863322398	0,999997930372063	2,6

ES 2 987 603 T3

5	312	MRPL4	40	2	0,837619347075832	0,999997930372063	5
	313	MSANTD2	30	2	0,700318757405931	0,999997930372063	6,67
	314	MVD	36	2	0,791365182920450	0,999997930372063	5,56
	315	NFKBID	50	2	0,915356314014006	0,999997930372063	4
	316	NRGN	30	2	0,700318757405931	0,999997930372063	6,67
	317	NTN3	17	2	0,395717120468743	0,999997930372063	11,76
	318	NUCB1	44	2	0,874387211291034	0,999997930372063	4,55
	319	PABPN1	90	2	0,994947395103974	0,999997930372063	2,22
10	320	PCNXL3	48	2	0,903339406944514	0,999997930372063	4,17
	321	PDCD1	36	2	0,791365182920450	0,999997930372063	5,56
	322	PDYN	32	2	0,733846963466398	0,999997930372063	6,25
	323	PFKL	14	2	0,306715939378874	0,999997930372063	14,29
	324	PLA2G12A	23	2	0,555053057775581	0,999997930372063	8,7
15	325	PLAT	14	2	0,306715939378874	0,999997930372063	14,29
	326	PRKCQ	106	2	0,998452565953663	0,999997930372063	1,89
	327	PRMT1	30	2	0,700318757405931	0,999997930372063	6,67
	328	PRR5L	192	2	0,999997930372063	0,999997930372063	1,04
20	329	PSMD5	14	2	0,306715939378874	0,999997930372063	14,29
	330	PVR	65	2	0,969655535986940	0,999997930372063	3,08
	331	QPRT	47	2	0,896749389307423	0,999997930372063	4,26
	332	RABL6	46	2	0,889742684761849	0,999997930372063	4,35
	333	RAC1	64	2	0,967461558699041	0,999997930372063	3,12
25	334	RAG1	51	2	0,920824527564584	0,999997930372063	3,92
	335	RAPGEF3	25	2	0,601142350216661	0,999997930372063	8
	336	RELA	56	2	0,943513219685347	0,999997930372063	3,57
	337	RICTOR	114	2	0,999150230460213	0,999997930372063	1,75
	338	RPAP3	25	2	0,601142350216661	0,999997930372063	8
30	339	RPS19	44	2	0,874387211291034	0,999997930372063	4,55
	340	RTP5	30	2	0,700318757405931	0,999997930372063	6,67
	341	RUVBL2	29	2	0,682275937625257	0,999997930372063	6,9
	342	S1PR2	25	2	0,601142350216661	0,999997930372063	8
	343	SCAF1	26	2	0,622797749205937	0,999997930372063	7,69
35	344	SCN4A	23	2	0,555053057775581	0,999997930372063	8,7
	345	SCNN1A	39	2	0,827013686075902	0,999997930372063	5,13
	346	SIPA1	69	2	0,977087651131023	0,999997930372063	2,9
	347	SIVA1	36	2	0,791365182920450	0,999997930372063	5,56
40	348	SLC22A17	87	2	0,993709149379117	0,999997930372063	2,3
	349	SLC29A1	29	2	0,682275937625257	0,999997930372063	6,9
	350	SLC48A1	18	2	0,424255080159552	0,999997930372063	11,11
	351	SMAD3	34	2	0,764125503160783	0,999997930372063	5,88
	352	SPATA32	24	2	0,578560340672839	0,999997930372063	8,33
45	353	SPATS1	15	2	0,336833927306932	0,999997930372063	13,33

Tabla 2.i

		Locus génico	Conteo_ Total_ Sondas	Conteo_ Sondas_ Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_ Sig
50	354	STAT4	58	2	0,950729209348889	0,999997930372063	3,45
	355	SUMO4	87	2	0,993709149379117	0,999997930372063	2,3
	356	TEX29	29	2	0,682275937625257	0,999997930372063	6,9
	357	TMEM234	22	2	0,530628954879388	0,999997930372063	9,09
55	358	TNFRSF1A	46	2	0,889742684761849	0,999997930372063	4,35
	359	TRAF2	46	2	0,889742684761849	0,999997930372063	4,35
	360	TRAF6	60	2	0,957059623937612	0,999997930372063	3,33
	361	TRIM72	16	2	0,366542590752210	0,999997930372063	12,5
60	362	TYROBP	50	2	0,915356314014006	0,999997930372063	4
	363	UBC	64	2	0,967461558699041	0,999997930372063	3,12
	364	ULK3	20	2	0,479107133771006	0,999997930372063	10
	365	VSIG2	30	2	0,700318757405931	0,999997930372063	6,67
65	366	XXbac-BPG181M17,5	26	2	0,622797749205937	0,999997930372063	7,69
	367	ZC3H18	35	2	0,778111473469947	0,999997930372063	5,71
	368	ZNF518A	34	2	0,764125503160783	0,999997930372063	5,88
	369	ZNF843	12	2	0,245882010290800	0,999997930372063	16,67

ES 2 987 603 T3

370	AAGAB	18	1	0,774551015160648	0,999997930372063	5,56
371	AC138028,1	29	1	0,909346620735280	0,999997930372063	3,45
372	ACSL6	22	1	0,838118527757470	0,999997930372063	4,55
373	ADAMTSL4	48	1	0,981231994372307	0,999997930372063	2,08
374	ADSSL1	21	1	0,824141728990284	0,999997930372063	4,76
375	APLP1	42	1	0,969133876315432	0,999997930372063	2,38
376	ATP6V0A1	17	1	0,755090129882809	0,999997930372063	5,88
377	BCL2L13	30	1	0,916554478091464	0,999997930372063	3,33
378	BOLA2B	15	1	0,710987544197401	0,999997930372063	6,67
379	BRI3BP	13	1	0,658949110426667	0,999997930372063	7,69
380	C1orf168	55	1	0,989498382048305	0,999997930372063	1,82
381	C1QTNF5	35	1	0,944859652291972	0,999997930372063	2,86
382	CCDC153	27	1	0,893010740890946	0,999997930372063	3,7
383	CCDC27	10	1	0,562821502082175	0,999997930372063	10
384	CCL14	9	1	0,525100723450289	0,999997930372063	11,11
385	CCL15-CCL14	10	1	0,562821502082175	0,999997930372063	10
386	CCL16	9	1	0,525100723450289	0,999997930372063	11,11
387	CEACAM 16	48	1	0,981231994372307	0,999997930372063	2,08
388	CEACAM 19	53	1	0,987603129345602	0,999997930372063	1,89
389	CEACAM3	19	1	0,792466424646505	0,999997930372063	5,26
390	CELA2A	30	1	0,916554478091464	0,999997930372063	3,33
391	CELA2B	38	1	0,956998223828945	0,999997930372063	2,63
392	CFLAR	58	1	0,991812373295601	0,999997930372063	1,72
393	CGB	15	1	0,710987544197401	0,999997930372063	6,67
394	CHMP6	7	1	0,439621833115841	0,999997930372063	14,29
395	CORO1A	17	1	0,755090129882809	0,999997930372063	5,88
396	CSH1	12	1	0,629517555870599	0,999997930372063	8,33
397	CTB-60B18,6	15	1	0,710987544197401	0,999997930372063	6,67
398	DAGLB	74	1	0,997830586254369	0,999997930372063	1,35
399	DKK4	7	1	0,439621833115841	0,999997930372063	14,29
400	EDF1	21	1	0,824141728990284	0,999997930372063	4,76

Tabla 2.j

	Locus génico	Conteo_ Total_ Sondas	Conteo_ Sondas_ Sig	HiperG Estad	FDR HiperG	Por ciento_ Sig
401	EHBP1L1	43	1	0,971589673511865	0,999997930372063	2,33
402	ELOVL6	12	1	0,629517555870599	0,999997930372063	8,33
403	FAM57B	18	1	0,774551015160648	0,999997930372063	5,56
404	FGFR1OP	32	1	0,929297402985911	0,999997930372063	3,12
405	FMNL1	14	1	0,686043969738036	0,999997930372063	7,14
406	FUS	6	1	0,391279131897374	0,999997930372063	16,67
407	GOLPH3L	53	1	0,987603129345602	0,999997930372063	1,89
408	HDAC7	8	1	0,484127577317580	0,999997930372063	12,5
409	HOMEZ	74	1	0,997830586254369	0,999997930372063	1,35
410	ICAM2	24	1	0,862829696523136	0,999997930372063	4,17
411	ICAM4	53	1	0,987603129345602	0,999997930372063	1,89
412	IFI30	40	1	0,963567575263993	0,999997930372063	2,5
413	IFT57	16	1	0,733950541093747	0,999997930372063	6,25
414	IGLON5	13	1	0,658949110426667	0,999997930372063	7,69
415	IGSF3	54	1	0,988590014250795	0,999997930372063	1,85
416	IL12RB1	51	1	0,985366094431372	0,999997930372063	1,96
417	ILDR1	23	1	0,850985140029373	0,999997930372063	4,35
418	INF2	21	1	0,824141728990284	0,999997930372063	4,76
419	KCNK7	38	1	0,956998223828945	0,999997930372063	2,63
420	KCTD21	19	1	0,792466424646505	0,999997930372063	5,26
421	KDELRL2	49	1	0,982725688322447	0,999997930372063	2,04
422	KIRREL2	31	1	0,923189576750926	0,999997930372063	3,23
423	LCNL1	21	1	0,824141728990284	0,999997930372063	4,76
424	LHB	18	1	0,774551015160648	0,999997930372063	5,56
425	LRLT3	23	1	0,850985140029373	0,999997930372063	4,35
426	MAMDC4	19	1	0,792466424646505	0,999997930372063	5,26
427	MCAM	33	1	0,934919832862797	0,999997930372063	3,03

ES 2 987 603 T3

428	MICAL3	24	1	0,862829696523136	0,999997930372063	4,17
429	MPV17L2	37	1	0,953282168181128	0,999997930372063	2,7
430	MTAP	26	1	0,883770759422438	0,999997930372063	3,85
431	MYH6	59	1	0,992464337028886	0,999997930372063	1,69
432	NPHS1	31	1	0,923189576750926	0,999997930372063	3,23
433	OPALIN	13	1	0,658949110426667	0,999997930372063	7,69
434	OSMR	53	1	0,987603129345602	0,999997930372063	1,89
435	PALD1	17	1	0,755090129882809	0,999997930372063	5,88
436	PDE4A	22	1	0,838118527757470	0,999997930372063	4,55
437	PDE4C	37	1	0,953282168181128	0,999997930372063	2,7
438	PLEKHG6	44	1	0,973850195889094	0,999997930372063	2,27
439	PPP1R3E	82	1	0,998883779596881	0,999997930372063	1,22
440	PRR12	9	1	0,525100723450289	0,999997930372063	11,11
441	PRR29	19	1	0,792466424646505	0,999997930372063	5,26
442	PTGDS	21	1	0,824141728990284	0,999997930372063	4,76
443	PTRF	46	1	0,977846256754934	0,999997930372063	2,17
444	PYCARD	6	1	0,391279131897374	0,999997930372063	16,67
445	PYDC1	10	1	0,562821502082175	0,999997930372063	10
446	RAB3A	37	1	0,953282168181128	0,999997930372063	2,7
447	RNF26	32	1	0,929297402985911	0,999997930372063	3,12
448	RP11-347C12,3	13	1	0,658949110426667	0,999997930372063	7,69

Tabla 2.k

	Locus génico	Conteo_ Total_ Sondas	Conteo_ Sondas_ Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_ Sig
449	RPS6KA4	20	1	0,808959018903111	0,999997930372063	5
450	RRAS	13	1	0,658949110426667	0,999997930372063	7,69
451	RRH	10	1	0,562821502082175	0,999997930372063	10
452	SCAMP2	17	1	0,755090129882809	0,999997930372063	5,88
453	SCARB1	78	1	0,998443813773922	0,999997930372063	1,28
454	SDHAF1	6	1	0,391279131897374	0,999997930372063	16,67
455	SLX1A	15	1	0,710987544197401	0,999997930372063	6,67
456	SLX1A-SULT1A3	15	1	0,710987544197401	0,999997930372063	6,67
457	SNAI3	29	1	0,909346620735280	0,999997930372063	3,45
458	SPA17	17	1	0,755090129882809	0,999997930372063	5,88
459	SULT1A3	14	1	0,686043969738036	0,999997930372063	7,14
460	TSKS	17	1	0,755090129882809	0,999997930372063	5,88
461	TSSK3	15	1	0,710987544197401	0,999997930372063	6,67
462	USP35	31	1	0,923189576750926	0,999997930372063	3,23
463	ZGLP1	57	1	0,991104042882726	0,999997930372063	1,75

Tabla 3.a

	gen	Conteo_ Total_ Sondas	Conteo_ Sondas_ Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_ Sig
1	IGF1R	104	16	0,007797893	0,171924974	15,38
2	CD6	56	14	0,000090300	0,005970563	25
3	CXCL13	108	14	0,046569042	0,598929617	12,96
4	IKBKB	46	12	0,000183630	0,010627608	26,09
5	PIK3R1	148	12	0,513477047	0,99999793	8,11
6	ITK	26	10	0,000015700	0,002607465	38,46
7	PTPRC	214	10	0,978491243	0,99999793	4,67
8	C8B	151	9	0,855915990	0,99999793	5,96
9	C8A	166	8	0,957766442	0,99999793	4,82
10	CCL18	42	8	0,016095432	0,256971894	19,05
11	CYFIP2	40	8	0,012066038	0,223463015	20
12	FAS	50	8	0,041957105	0,555032562	16
13	ICOSLG	40	8	0,012066038	0,223463015	20
14	IRF1	42	8	0,016095432	0,256971894	19,05
15	ITGAM	50	8	0,041957105	0,555032562	16
16	ITGAX	41	8	0,013975308	0,239650655	19,51
17	CCL3	33	7	0,013410837	0,238816059	21,21
18	CCL4	32	7	0,011323325	0,223463015	21,88
19	CD14	62	6	0,369692981	0,99999793	9,68

ES 2 987 603 T3

20	CD4	42	6	0,112492545	0,789152247	14,29
21	NFKB1	64	6	0,398773743	0,99999793	9,38
22	SYK	78	6	0,592795697	0,99999793	7,69
23	LAG3	29	5	0,075553312	0,710624303	17,24
24	AKT1	60	4	0,711822793	0,99999793	6,67
25	BLNK	66	4	0,779227696	0,99999793	6,06
26	C5	41	4	0,412035429	0,99999793	9,76
27	CASP8	41	4	0,412035429	0,99999793	9,76
28	CCR6	46	4	0,501622356	0,99999793	8,7
29	CD180	38	4	0,356577228	0,99999793	10,53
30	CD19	56	4	0,659150649	0,99999793	7,14

Tabla 3.b

	gen	Conteo_Total_Sondas	Conteo_Sondas_Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_Sig
31	CD33	32	4	0,246707931	0,99999793	12,5
32	FN1	42	4	0,430324418	0,99999793	9,52
33	HLA-DQA1	28	4	0,178427395	0,954389149	14,29
34	HLA-DQB1	22	4	0,091945252	0,781478358	18,18
35	IL17B	44	4	0,466402982	0,99999793	9,09
36	IL5	20	4	0,068939199	0,710624303	20
37	LCK	46	4	0,501622356	0,99999793	8,7
38	MAPK3	44	4	0,466402982	0,99999793	9,09
39	MTOR	60	4	0,711822793	0,99999793	6,67
40	PRF1	28	4	0,178427395	0,954389149	14,29
41	SPN	56	4	0,659150649	0,99999793	7,14
42	TNFRSF11A	58	4	0,686266831	0,99999793	6,9
43	TNFSF8	50	4	0,568728839	0,99999793	8
44	TYK2	75	4	0,856164977	0,99999793	5,33
45	AIRE	17	3	0,147733618	0,876931604	17,65
46	ICAM3	70	3	0,923956143	0,99999793	4,29
47	STAT3	100	3	0,988282647	0,99999793	3
48	STATSB	106	3	0,992101173	0,99999793	2,83
49	BAX	52	2	0,925958703	0,99999793	3,85
50	BID	42	2	0,857080857	0,99999793	4,76
51	C1S	29	2	0,682275938	0,99999793	6,9
52	C8G	35	2	0,778111473	0,99999793	5,71
53	CASP10	53	2	0,930777372	0,99999793	3,77
54	CCL15	12	2	0,245882010	0,99999793	16,67
55	CCL23	16	2	0,366542591	0,99999793	12,5
56	CD2	34	2	0,764125503	0,99999793	5,88
57	CD47	46	2	0,889742685	0,99999793	4,35
58	CD79A	44	2	0,874387211	0,99999793	4,55
59	CD79B	20	2	0,479107134	0,99999793	10
60	CD86	46	2	0,889742685	0,99999793	4,35
61	CFI	16	2	0,366542591	0,99999793	12,5
62	CSF2	36	2	0,791365183	0,99999793	5,56

Tabla 3.c

	gen	Conteo_Total_Sondas	Conteo_Sondas_Sig	HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_Sig
63	HAVCR2	10	2	0,185613716	0,954389149	20
64	HLA-DMA	16	2	0,366542591	0,99999793	12,5
65	HLA-DMB	26	2	0,622797749	0,99999793	7,69
66	ICAM1	63	2	0,965115210	0,99999793	3,17
67	IFNG	10	2	0,185613716	0,954389149	20
68	IL25	74	2	0,983929844	0,99999793	2,7
69	IL26	20	2	0,479107134	0,99999793	10
70	IL3	42	2	0,857080857	0,99999793	4,76
71	IRF2	38	2	0,815788109	0,99999793	5,26
72	IRF3	30	2	0,700318757	0,99999793	6,67
73	IRF4	40	2	0,837619347	0,99999793	5
74	LTBR	33	2	0,749379647	0,99999793	6,06
75	LYN	48	2	0,903339407	0,99999793	4,17
76	PDCD1	36	2	0,791365183	0,99999793	5,56

ES 2 987 603 T3

77	PVR	65	2	0,969655536	0,99999793	3,08
78	RAC1	64	2	0,967461559	0,99999793	3,12
79	RAG1	51	2	0,920824528	0,99999793	3,92
80	RELA	56	2	0,943513220	0,99999793	3,57
81	SMAD3	34	2	0,764125503	0,99999793	5,88
82	STAT4	58	2	0,950729209	0,99999793	3,45
83	TNFRSF1A	46	2	0,889742685	0,99999793	4,35
84	TRAF2	46	2	0,889742685	0,99999793	4,35
85	TRAF6	60	2	0,957059624	0,99999793	3,33
86	UBC	64	2	0,967461559	0,99999793	3,12
87	CCL14	9	1	0,525100723	0,99999793	11,11
88	CCL16	9	1	0,525100723	0,99999793	11,11
89	ICAM2	24	1	0,862829697	0,99999793	4,17
90	ICAM4	53	1	0,987603129	0,99999793	1,89
91	IL12RB1	51	1	0,985366094	0,99999793	1,96
92	MCAM	33	1	0,934919833	0,99999793	3,03
93	PYCARD	6	1	0,391279132	0,99999793	16,67
94	SPA17	17	1	0,755090130	0,99999793	5,88

Tabla 4.a

sonda	Locus génico	Conteo_Total_Sondas
STAT5A_STAT5B_17_40403935_40406459_40464294_40468456_FR	STAT5A-STAT5B	20
IRF1_5_131808352_131813604_131831068_131832754_FF	IRF1	19
ITK_5_156605330_156608059_156693735_156698772_FR	ITK	63
CD14_5_140023383_140027012_140050153_140052313_RF	CD14	22
PDCD1LG2_9_5495992_5498009_5563479_5572986_RR	CD274-PDCD1LG2	8

Tabla 4.b

HiperG_Estad	FDR_HiperG	Por ciento_Sig	logFC	ExprProm
0,001866853	0,066190912	60	0,847262651666667	0,847262651666666
0,000987668	0,046843683	63,16	0,575333619	0,575333619
0,653537516	1	25,4	0,929375192333334	0,929375192333333
0,218923992	0,865271017	36,36	0,720976047333333	0,720976047333333
0,918612302	1	12,5	-0,351310575666667	-0,351310575666667

Tabla 4.c

t	Valor de p	Valor de p ajust.	B
7,35944594338825	0,000150927923435752	0,0102743339719173	1,64393419184962
5,64430691077999	0,000700956470870541	0,0155534374671815	-0,0160747735782962
8,2961135309084	0,0000610123228131512	0,00959185677856724	2,42787963605984
7,76177819268656	0,0000944498918420986	0,0097813496834544	2,00179581849286
-6,21225357321395	0,000390149640704813	0,0122622958225811	0,582455106574847

Tabla 4.d

FC	FC_1	LS	Lazo detectado
1,79931599399832	1,79931599399832	1	R
1,49002198650363	1,49002198650363	1	R
1,90445103081467	1,90445103081467	1	R
1,64829680346345	1,64829680346345	1	R
0,783871688209362	-1,27571899207682	-1	NR

Tabla 4.e

Secuencia de la sonda	Ubicaciones de la sonda
60 mer	Crom.
TTCCATAGATTACTTTTCAAATCATCTTCGAAGCTGGCGGCTGAGGGCCCCGGCGCCAAG	17
GTGTCTCGGCCCCCTGGGGCCCCACCCTTCGATTTCCCTGTTGCCGCCGCGTTTGCAAGA	5
ATCCCAACAAAAGAGAAGAACTTCTCCCTCGATGTTTGGGGCGGAGGGCTTTGATGAGA	5
GTGGCGATGGCGGCCTGCGCGCCGCGCCTCGATGTCTAAGCAACCTGCTAACTGAGGCAG	5
ACAGTTATTAGAAAAATAAACATTTGGTCTGAACAGCAAAGAGAAGATATTCAACTGCGA	9

Tabla 4.f

Ubicaciones de la sonda				Ubicación de la secuencia de 4 kb			
Inicio1	Fin1	Inicio2	Fin2	Crom.	Inicio1	Fin1	Inicio2
40406428	40406457	40464296	40464325	17	40402458	40406457	40464296
131813573	131813602	131832723	131832752	5	131809603	131813602	131828753
156608028	156608057	156693737	156693766	5	156604058	156608057	156693737
140023385	140023414	140052282	140052311	5	140023385	140027384	140048312
5495994	5496023	5563481	5563510	9	5495994	5499993	5563481

Tabla 4.g

Ubicación de la secuencia de 4 kb
Fin2
40468295
131832752
156697736
140052311
5567480

Tabla 4.h

sonda	Cebadores_internos
sonda	PCR-Cebador1_ID
STAT5A_STAT5B_17_40403935_40406459_40464294_40468456_FR	OBD117-009
IRF1_5_131808352_131813604_131831068_131832754_FF	OBD117-045
ITK_5_156605330_156608059_156693735_156698772_FR	OBD117-089
CD14_5_140023383_140027012_140050153_140052313_RF	OBD117-105
PDCD1LG2_9_5495992_5498009_5563479_5572986_RR	OBD117-029

Tabla 4.i

Cebadores_internos			
PCR_Cebador1	PCR-Cebador2_ID	PCR_Cebador2	GLMNET
TCTACAGCCCAAGATCCTGCTTT	OBD117-011	CCCCGAGGGTTGAGAAGCAT	0,251515381
GGACCCAACAGAGGGTCTGG	OBD117-047	ACTTGGGATAGACCTGCGGC	0
TTGTGCTAAGAGGTGATGCCCA	OBD117-090	TGTGGTTTCGGCCTTTGACATC	-0,332188811
CAGCGGATGGTTGTGCAGC	OBD117-107	CCTGGGCAGATTATGGTGCG	0,070125046
CTCACTGCCCAACAGGCTAGAA	OBD117-031	TCTTGACTCAGAGCCCACAACAA	-0,1009401

Tabla 4.j

Gen	Marcador	GLMNET
STAT5A-STAT5B	OBD117-009/011	0,1947148
IRF1	OBD117-045/047	0,1946348
ITK	OBD117-089/090	0,1938877
CD14	OBD117-105/107	0,193081
CD274-PDCD1LG2	OBD117-029/030	-0,1922868

Tabla 5a

Locus génico	Sondas	Crom.	Inicio1	Fin1	Inicio2
PVRL1	AGAAAATATAGTATTGCTTTCAAGTCGATCGCGCGCCCGCGGCGCCCGGTCGGAGC	11	119577280	119577309	119599999
HLA-DQB1	TACTGTAGTAAGTCTCTGAGGAGGATATCGATTTTATTGATCCTATATTTTCTA	6	32607973	32608002	32669133
HLA-DQB1	TACTGTAGTAAGTCTCTGAGGAGGATATCGAAGTCTTGAGTTAAGTTCAATCAACAAA	6	32607973	32608002	32630139
BOK	CACITCCCCAACATAAGCCTCGGTCTCTCGAGGGCGGCGCGCGCCCGGAGCAAAAC	2	242498608	242498637	242532080
CSK	GAGTTACGCGTGCCCGCGGCGTGAAAGTCGAGGCATATTGAGTTTAGGAGGTGTTC	15	75047316	75047345	75083505
CSK	GAGTTACGCGTGCCCGCGGCGTGAAAGTCGACTCTGGCCACAGACCACAGAAAGGGG	15	75047316	75047345	75080014
CSK	GAGTTACGCGTGCCCGCGGCGTGAAAGTCGATTTGTTTATGCTTTTATCCCCAGTGCCCT	15	75047316	75047345	75072258
HLA-DQB1	TTTGTGATGAACCTTAATCCAGACTTCGATTTTATTGATCCTATATTTTCTA	6	32630139	32630168	32669133
STAT5B	TTCCATAGATTACTTTTCAAAATCATCCTCGAAGCTGGCGGCTGAGGGCGCGGCCAAG	17	40406430	40406459	40464295
BOK	GTTTGCTCCGGGCGCGCGGCGCCCGCTCGATTTTAACACCACCATGGTTGAATGAAT	2	242498608	242498637	242517412
PTPRA	TCCATTGCTTTATTCAGTCTAGGCTTGTCGAGTTGCAGGCGCCCTGGTGCTAGACAT	20	2853762	2853791	2948630
FCGR2B	AAAAACAATTATGTAAATTGAAAACCCATCGAGGGGCTTACTAATGCCCTTTAGCTCCCT	1	161569925	161569954	161615628
BOK	GACCCCGGGAATTGGCTCCAGCACATCTCGAGGGCGGCGCGCGCCCGGAGCAAAAC	2	242454061	242454090	242498608
FCGR2B	AAAAACAATTATGTAAATTGAAAACCCATCGAAGCTCTTGGTTCCACAGATGATTCG	15	75047316	75047345	75075210
HLA-DQB1	AGGCATTGCTTCAGCTCTCTATAATCGATTTTATTGTATCCTATATTTTCTA	1	6526238	6526267	6554649
PTPRA	GCTCTTATAAATTATGTATTCAAAGAAATCGAGTTGCAGGCGCCCTGGTGCTAGACAT	7	155595852	155595881	155630427
AKT1	CCGCGGCGGAGCTGCTACTGTTTACTTTCGAACTTCTTCTTCGGCCCCCAGGCCCTA	20	2797356	2797385	2948630
PTPRA	GCTCTTATAAATTATGTATTCAAAGAAATCGAAGTCTGGCGCAACCGCTGCAGCGCTGCT	1	6526238	6526267	6558079
FCGR2B	AAAAACAATTATGTAAATTGAAAACCCATCGAGGGGCTTACTAATGCCCTTTAGCTCCCT	2	242454061	242454090	242498608
BOK	TCTCCTGCCCTACCACACTGTGAGAAAGCTCGAGGGCGGCGCGCGCCCGGAGCAAAAC	15	75047316	75047345	75075210
CSK	GAGTTACGCGTGCCCGCGGCGTGAAAGTCGAAATTCCTCCAGGAGCCACTGTCAGAACCC	1	6526238	6526267	6554649
TNFRSF25	CCGCGCCCGCAGGGCGCGCGCGCGCGCTCGACAATGTTATCTTTGTTTCTTTACCAA	7	155595852	155595881	155630427
SHH	GAAGGCCCGGTGCGGCCAGCTGTGCTCCTCGAGAACAGCCAGGCTAACCGGAGAAACCC	20	2797356	2797385	2948630
PTPRA	TCCATTGCTTTATTCAGTCTAGGCTTGTCGAACTGGCGGCAACCGCTGCAGCGGCTGCT	1	6526238	6526267	6558079
TNFRSF25	CCGCGCCCGCAGGGCGCGCGCGCGCGCTCGATGTTGGAAGTCAGGGCGCGGTGCC	2	242454061	242454090	242498608

(continuación)

Locus génico	Sondas	Crom.	Inicio1	Fin1	Inicio2
PIK3CA					
IL12B					
MYD88					
PVRL1					
PIK3R3					
CD6					
TREM1					
IL12A					
	CCGCGCCCGCAGGGCCCGCCCGCGCGTCGAGGCTTTCAAGGGATCCAGGGTGGGTGC	1	6526238	6526267	6544279
	CCGCGCCCGCAGGGCCCGCCCGCGCGTCGACAAATGTTATCTTGTCTCTTACCAA	1	6526238	6526267	6554649
	CCGCGCCCGCAGGGCCCGCCCGCGCGTCGATGTTGGAAGTCAGGCGCGGTGCCCC	1	6526238	6526267	6558079
	CACCTCCCGCAACATAAGCCTCGGTCTCTTCGAGGGCGGCGCCCGCGGAGCAAAAC	2	242498608	242498637	242532080
	CCGCGCCCGCAGGGCCCGCCCGCGCGTCGAGAGCATAAAGCAGGACAGGTATGGAG	1	6526238	6526267	6574085
	GACCCCGGGAAATTGGCTCCAGCACATCTCGAGGGCGGCGCCCGCGGAGCAAAAC	2	242474876	242474905	242498608
	GTTTGCTCCGGGGCCCGCGGCGCCCGCTCGATTTTAACACCACCATGGTTTGAATGAAT	2	242498608	242498637	242517412
	GTGTCGCGCCCGCTGGGGCCCGCCCGCTTCGATTTCCCTGTTGCCCGCGTTTGCAAGA	5	131813575	131813604	131832725
	TCTCCTGCTACCACTGTGAGAAAGCTCGAGGGCGGCGCCCGCGGAGCAAAAC	2	242454061	242454090	242498608
	GAGTTACGCGTCCCGCGGGCGTGAAGTCGAGGCATATTTGAGTTTAGGGAGGTGTC	15	75047316	75047345	75083505
	GGCACCGCGCCCTGACTTCCAACACATCGATCTCTGCCTCGCGCAGCCCGCGTGGC	1	6521665	6521694	6558079
	CCACCCCGCCCGGGGAGTCGCCCGGTGATTTCCAAAAGCTCACACATGGGTGCACA	8	42128692	42128721	42148498
	GGCACCGCGCCCTGACTTCCAACACATCGAAGATGGGTGGGCTTGACCTCATAC	1	6510664	6510693	6558079
	CCACCCCGCCCGGGGAGTCGCCCGGTGACCCCTGACATGGGCTGCCCTGGAGCAG	8	42128692	42128721	42188563
	GGCACCGCGCCCTGACTTCCAACACATCGAAGATGAAGCAGGGACAGGTATGGAG	1	6558079	6558108	6574085
	GAGTTACGCGTCCCGCGGGCGTGAAGTCGACTCTGGGCGCCAGACCACAGAAGGAGGG	15	75047316	75047345	75080014
	AATTCTGTTGGAAGAATAATTTAAATATCGATGTGGCGACCGGCTGTGGGGTACCGGA	13	111748013	111748042	111954400

(continuación)				
IL12A	TTCCATAGATTACTTTTCAAATCATCCTTCGAAGCTGGCGGCTGAGGGCCCGCGGCCAAAG	17	40406430	40406459
	GAGTTCAGCGTGCCGCCCGGGCGTGAAAGTCGATTGTGTTTATGTTTATCCCCAGTGCCT	15	75047316	75047345
	CACCCCTCCCTTCTTCCCTGGGCCCTCAGATCGACCCCGCCACCCCGCCACCGGGCTGGCTGC	19	50158040	50158069
	CCACCCCGCCCGGGGAGTCGCCCGGTGAGGGCTGGCAAGAAAGACAGAAGCCGACCT	8	42128692	42128721
	TATGAGTAATAATTACAAATTTCCCCCTTTTCGACCTCCAGTCCCGCCACCTTCCACGGC	9	123675825	123675854
	CAGAACTGCTGGTTGGGCTCATACTTTTCGAGGGCCAGCTCCCCGACCCCGCCCAAGC	11	64023978	64024007
	TTCCCTGTAAGATTCAATTCCTGTGATTCGAGTCACAGCTGAGTGGGTGGGGGTGA	21	45665442	45665471
	TCCTTGTTACTGGAATATACGAATAAAATCGATGTGGCGACCGGCTGTGGGGGTACCGGA	13	111732623	111732652

ES 2 987 603 T3

Tabla 5b

Locus génico	Fin2	Crom.	Inicio1	Fin1	Inicio2	Fin2
PVRL1	119600028	11	119573310	119577309	119599999	119603998
HLA-DQB1	32669162	6	32607973	32611972	32669133	32673132
HLA-DQB1	32630168	6	32607973	32611972	32630139	32634138
BOK	242532109	2	242498608	242502607	242528110	242532109
CSK	75083534	15	75043346	75047345	75083505	75087504
CSK	75080043	15	75043346	75047345	75076044	75080043
CSK	75072287	15	75043346	75047345	75072258	75076257
HLA-DQB1	32669162	6	32630139	32634138	32669133	32673132
STAT5B	40464324	17	40402460	40406459	40464295	40468294
BOK	242517441	2	242498608	242502607	242517412	242521411
PTPRA	2948659	20	2853762	2857761	2944660	2948659
FCGR2B	161615657	1	161565955	161569954	161615628	161619627
BOK	242498637	2	242454061	242458060	242498608	242502607
FCGR2B	75075239	15	75043346	75047345	75075210	75079209
HLA-DQB1	6554678	1	6522268	6526267	6554649	6558648
PTPRA	155630456	7	155591882	155595881	155626457	155630456
AKT1	2948659	20	2797356	2801355	2944660	2948659
PTPRA	6558108	1	6522268	6526267	6554109	6558108
FCGR2B	242498637	2	242454061	242458060	242498608	242502607
BOK	75075239	15	75043346	75047345	75075210	75079209
CSK	6554678	1	6522268	6526267	6554649	6558648
TNFRSF25	155630456	7	155591882	155595881	155626457	155630456
SHH	2948659	20	2797356	2801355	2944660	2948659
PTPRA	6558108	1	6522268	6526267	6554109	6558108
TNFRSF25	242498637	2	242454061	242458060	242498608	242502607
	6544308	1	6522268	6526267	6540309	6544308
	6554678	1	6522268	6526267	6554649	6558648
	6558108	1	6522268	6526267	6554109	6558108
	242532109	2	242498608	242502607	242528110	242532109
	6574114	1	6522268	6526267	6574085	6578084
	242498637	2	242474876	242478875	242498608	242502607
	242517441	2	242498608	242502607	242517412	242521411
	131832754	5	131809605	131813604	131828755	131832754
	242498637	2	242454061	242458060	242498608	242502607
	75083534	15	75043346	75047345	75083505	75087504
	6558108	1	6521665	6525664	6554109	6558108
	42148527	8	42124722	42128721	42148498	42152497
	6558108	1	6510664	6514663	6554109	6558108
	42188592	8	42124722	42128721	42188563	42192562
	6574114	1	6554109	6558108	6574085	6578084
	75080043	15	75043346	75047345	75076044	75080043
	111954429	13	111748013	111752012	111950430	111954429
	40464324	17	40402460	40406459	40464295	40468294
	75072287	15	75043346	75047345	75072258	75076257
	50185455	19	50158040	50162039	50181456	50185455
	42138770	8	42124722	42128721	42138741	42142740
	123702746	9	123675825	123679824	123698747	123702746
	64060093	11	64023978	64027977	64060064	64064063
	45687472	21	45661472	45665471	45687443	45691442
	111748042	13	111728653	111732652	111748013	111752012

Tabla 6a

Locus génico	Sonda	Crom,	Inicio1	Fin1	Inicio2
BAX	AAGGCAGGCAGATCAGGAGCTCAAGAGATCGAAAGAAAAAAGCATAAAAATCCA	19	49419941	49419970	49474800
BAX	AAGGCAGGCAGATCAGGAGCTCAAGAGATCGAACGCTAAGTGTAAGTTAACACCTACTAG	19	49419941	49419970	49438538
CASP1	ATAGTAAATGTGAAATGTTACAGTTATCGAAGTTACAGAGTATATTTTACTGATAC	11	104941452	104941481	104994206
NCK2	AAGCCCCAAGAACCCAGGAATCTAGGTATTCGAAAGCCCTAAAGTTGGCTTAATAAACTT	2	106375591	106375620	106457773
JAM2	GGTGGCAGATCACCTTAAGGCCAGGAATTCGAAATCGAAATGCAAACTCACTACCCACTGGTAAGA	21	26998354	26998383	27012523
JAM2	GGTGGCAGATCACCTTAAGGCCAGGAATTCGAAATGCAAACTCACTAGAACTTTTAAAT	21	26998354	26998383	27073929
BAX	AAGGCAGGCAGATCAGGAGCTCAAGAGATCGAGGTAATGTGGGGTTCTAGAACCCAGT	19	49419941	49419970	49471564
JAM2	GGTGGCAGATCACCTTAAGGCCAGGAATTCGAAATCTTCTTAATGCCAAGTGTATTAT	21	26998354	26998383	27076729
CXCL2	GGTCCCCTGATTTCCATCCTAGTGCTTCTCGAAACATGTGCTCTGGAGATAAAGCGCCAA	4	74949500	74949529	74968427
JAM2	GGTGGCAGATCACCTTAAGGCCAGGAATTCGATATTCGATATTCGAAAGACCGGATGTGCAAAAG	21	26998354	26998383	27056448
JAM2	GGTGGCAGATCACCTTAAGGCCAGGAATTCGAGAAATGGTTTATCCAATTCATCCAAAAT	21	26998354	26998383	27060381
JAM2	GGTGGCAGATCACCTTAAGGCCAGGAATTCGAGAGACTGTAAGACATGTCTGCCTCT	21	26998354	26998383	27047036
JAM2	GGTGGCAGATCACCTTAAGGCCAGGAATTCGATCACCTTCTTAAAGGCCCTACCTCTTAAT	21	26998354	26998383	27035796
IL2	GTTGGGTTGAAGATGAAATCATAGGAAGTCGAGCTGTAACTCTGCTTGGTATTCTCCCT	4	123404410	123404439	123422745
JAM2	GGTGGCAGATCACCTTAAGGCCAGGAATTCGAAACACCACTCTCTTAAATCCTGTGCCCT	21	26998354	26998383	27028108
JAM2	GGTGGCAGATCACCTTAAGGCCAGGAATTCGAGGAAACCTCGGGGCAAAATAGGGAAG	21	26998354	26998383	27050012
BAX	TGAGAAATGGAATAGATCAAAAGGGAGGGTTCGAGACAAGGCTCACCTTATCACCCAACTT	19	49421752	49421781	49475137
JAM2	GGTGGCAGATCACCTTAAGGCCAGGAATTCGACTGTGTGCCATGAAGAAAGAGATGGG	21	26998354	26998383	27070794
IL4	AGTGATAGAAAGAGGGACAAGGTGCGAGTTTCGATTTTAAAAACACGCTCTTCAATAAAAAAGA	5	131972293	131972322	131985853
CBLB	AGCAGGGGGATCACATAAGGCCAGGAGTTCGATAAAATAAATTAAGAGAAGATATAAATAA	3	105394496	105394525	105635546
JAM2	GGTGGCAGATCACCTTAAGGCCAGGAATTCGATTTCTGCTTCTCTCACAGCCCAATC	21	26998354	26998383	27083337
NCK2	TCCTTGCAGATGTTGTAAGATAAGGATGTCGAAAAGCCCTAAAGTTGGCTTAATAAACTT	2	106358253	106358282	106457773
CXCL2	GGTCCCCTGATTTCCATCCTAGTGCTTCTCGATGATATAATACCTCTGCTGACTACATTTT	4	74949500	74949529	74983629
NCK2	AAGCCCCAAGAACCCAGGAATCTAGGTATTCGACCACCTTAAAAAGAAAAATCTCTTGGAAC	2	106375591	106375620	106435341
CBLB	AGCAGGGGGATCACATAAGGCCAGGAGTTCGATGAACGTTTACCCCAATTATTTCTAAACA	3	105394496	105394525	105606665

(continuación)

Locus génico	Sonda	Crom.	Inicio1	Fin1	Inicio2
MAP3K14	GATGCGGACTGTTTCCGCTTGATTATCGACTTCTATTCTATTTTGTGACTTAGGA				
MAP3K14	GATGCGGACTGTTTCCGCTTGATTATCGACACAGTGTCTGAAGTTGGGGTGTA				
MAP3K14	GATGCGGACTGTTTCCGCTTGATTATCGATATCTCCCTTCCGCTTCTTCCCTTC				
MAP3K14	GATGCGGACTGTTTCCGCTTGATTATCGAGTCAATTAAGAGACTCTCCGCTGGGTGG				
PRKCQ	TTCACCTGTAATACTGTCCCTGTATTCTCGACTTCTCGCCCTCTTCTCCAGCTCTCT				
SIRPA	TAAAGTACTGTGCCACATATAAGTACTCGACCAAGAAATTCATCTTACCTCCTAAGA				
MAPK1	ACCCACCAATCTATAATAAGATTGATTCGACACAAGGTTTGTAAACAAAAACAAAA				
SIRPA	AGCGCTTATTTGTCAGGACGATAGACCTCGACAATGTCTATTCTCCAGAAACTCATT				
CBLB	TTATTACTTTATCTGACTGAATATCATTCGAAAGAAACCAAAACACAAGTATACATCA				
CBLB	TATCCTTTGGTTTGAAGTATTTCTTATTCGACAAAATTTAACATGTTATGCAGTTACA				
PRKCQ	TTCAGCTATTCACTGGTTTTTCTTCAGATCGACTCTGCTCCCTCCCTCATCTTTAAA				
CBLB	TCCAGTACAATAAACAATGTACCAAGATCGACAAAATTTAACATGTTATGCAGTTACA				
IGKC	TAACTCTGACATTGCCATTAGCATCTCGAATGCATGGCTCACTGTAACTCCCACTC				
CBLB	TATCCTTTGGTTTGAAGTATTTCTTATTCGACAACACTACTGGCTTAAAAAAGGCAAAACA				
PRKCQ	TACCTCCTTGGAACATATTTGAGAGTTTCGACTCCTGCTCCCTCCCTCATCTTTAAA				
SIRPA	ACACTTGATTTTGTCTTCCAAGCTGACTCGAGACATCTAAGAGGTCACGCCAGATGTT				
SIRPA	GCGCCCTATTCCACCTTGTCACCTTCTGTGCGACACACCAAGATGTCACGGAGGAGTCTGT				
NCK2	CCAGCTGAAGTTTCGAGGTCCCTGCTTCGAGTAGGCCAATCCCATTTTGGCGAAAAC				
PRKCQ	TACCTCCTTGGAACATATTTGAGAGTTTCGACTCCTGCTCCCTCCCTCATCTTTAAA				
SIRPA	ACACTTGATTTTGTCTTCCAAGCTGACTCGAGACATCTAAGAGGTCACGCCAGATGTT				
SIRPA	GCGCCCTATTCCACCTTGTCACCTTCTGTGCGACACCAAGATGTCACGGAGGAGTCTGT				
NCK2	CCAGCTGAAGTTTCGAGGTCCCTGCTTCGAGTAGGCCAATCCCATTTTGGCGAAAAC				
PRKCQ	ACTTTGGCTCAAGAGTGAAGATATTCAGTCGACTCCTGCTCCCTCCCTCATCTTTAAA				
MAPK1	TTCCCTTAGGCAAGTCATCCAATCCATTCGATCGACACAAGGGTTTGTAAACAAAAACAAAA				
SIRPA	TCTTAGGAGGTAAAGATGAATTTCTTGGTCGAACCTCCTGACCAGGAGGCTGGGAGGGGT				

(continuación)

Locus génico	Sonda	Crom.	Inicio1	Fin1	Inicio2
CASP7	CATCATTTTAAATAGGTGCAAGAGTCCGTCGAACGCCCATACCTGTGGGAATCAAGCAAT	10	6474856	6474885	6548385
NCK2	AAAAACAAAAAGCCAAATCTGTACCCCTCGAACCAGCCCTGGCTCTGTCTCCCCAGACCTT	3	105471109	105471138	105544694
SIRPA	GCGCCCTATTTCCACCTTGTGCCCTTCTGTGAGACATCTAAGAAGGTCCAGCCAGATGTT	2	89164038	89164067	89179765
PRKCQ	TTGATTATTTACAGTTGACAGCTGTAATCGACTCCTGCTTCCCTCCCTCATCTTTAAA	3	105442256	105442285	105466913
		10	6474856	6474885	6595633
		20	1905280	1905309	1933305
		20	1872136	1872165	1900305
		2	106403394	106403423	106473848
		10	6474856	6474885	6605104
		22	22123553	22123582	22210842
		20	1830613	1830642	1877967
		10	115421381	115421410	115481392
		2	106383184	106383213	106439122
		20	1872136	1872165	1906280
		10	6474856	6474885	6515326

Tabla 6b

Locus génico	Fin2	Crom.	Inicio1	Fin1	Inicio2	Fin2
BAX	49474829	19	49415971	49419970	49470830	5E+07
BAX	49438567	19	49415971	49419970	49434568	5E+07
CASP1	104994235	11	104941452	104945451	104994206	1E+08
NCK2	106457802	2	106375591	106379590	106457773	1E+08
JAM2	27012552	21	26994384	26998383	27012523	3E+07
JAM2	27073958	21	26994384	26998383	27069959	3E+07
BAX	49471593	19	49415971	49419970	49471564	5E+07
JAM2	27076758	21	26994384	26998383	27072759	3E+07
CXCL2	74968456	4	74949500	74953499	74968427	7E+07
JAM2	27056477	21	26994384	26998383	27056448	3E+07
JAM2	27060410	21	26994384	26998383	27056411	3E+07
JAM2	27047065	21	26994384	26998383	27047036	3E+07
JAM2	27035825	21	26994384	26998383	27031826	3E+07
IL2	123422774	4	123400440	123404439	123418775	1E+08
JAM2	27028137	21	26994384	26998383	27028108	3E+07
JAM2	27050041	21	26994384	26998383	27046042	3E+07
BAX	49475166	19	49421752	49425751	49475137	5E+07
JAM2	27070823	21	26994384	26998383	27070794	3E+07
IL4	131985882	5	131968323	131972322	131985853	1E+08
CBLB	105635575	3	105390526	105394525	105631576	1E+08
JAM2	27083366	21	26994384	26998383	27079367	3E+07
NCK2	106457802	2	106354283	106358282	106457773	1E+08
CXCL2	74983658	4	74949500	74953499	74983629	7E+07
NCK2	106435370	2	106375591	106379590	106435341	1E+08
CBLB	105606694	3	105390526	105394525	105606665	1E+08
	6548414	10	6474856	6478855	6544415	7E+06
	105544723	3	105471109	105475108	105540724	1E+08
	89179794	2	89160068	89164067	89175795	9E+07
	105466942	3	105442256	105446255	105466913	1E+08
	6595662	10	6474856	6478855	6591663	7E+06
	1933334	20	1905280	1909279	1929335	2E+06
	1900334	20	1872136	1876135	1900305	2E+06
	106473877	2	106403394	106407393	106473848	1E+08
	6605133	10	6474856	6478855	6601134	7E+06
	22210871	22	22119583	22123582	22210842	2E+07
	1877996	20	1830613	1834612	1873997	2E+06
	115481421	10	115417411	115421410	115477422	1E+08
	106439151	2	106383184	106387183	106435152	1E+08
	1905309	20	1872136	1876135	1905280	2E+06
	6515355	10	6474856	6478855	6511356	7E+06

Tabla 7a

Locus génico	Secuencia del Cebador 1 de PCR	Secuencia del Cebador 2 de PCR	Sonda
IL15	TGAGTAACACAAAGCATCTG	AGTGACTGGCTATGTTCC	
MYD88	CTGGTGATTTGTGACTTTG	AGGGAAGATGTGGAGGAG	
HLA-DQB1	GTACGACTCCAGCCAAATG	GCTGCTGTACTAGATTGCAC	
IL12B	ACCTTGCAAGAACACAG	ATGATACITTCCTCAACTGACAC	
PVRL1	AGGAGCATCCATATCAAGTG	CTGCCATGCTGACTATCC	
PIK3R3	CAGTGAAGAAAGCCATCATCG	CTTAGAGAAATACACCCAGCAG	
CD6	ATGGGCAGCATTTCTCAC	AGGGACGATTTATATGACTTGC	
STAT5B	GTGCTGGTATGTACCTGTAATC	GAGGGTTGAGAAGCATCTTG	
IL15			TGTAAACTGTAATATCAAAAATTCAAAAATCGAAGAG TTGATTTACTTATTAAACATTAGAA
MYD88			ACTTTTATAGTGAAAAGTGCCATTTGAGTCGACTGT GATTGAATGTAAAAGGTTTTAAAT
HLA-DQB1			TACTGTAGTAAGTTCTCTGAGGAGGATATCGAAGT CTTGATTAAAGGTTTCAATCAACAAA
IL12B			TCCATTTGAAGGATGAGAAAACGTGAGGCTCGAGGC TTAGAAAGTTTCATTTGGTTGCTCA
PVRL1			TTTTAAACCCAGGTGCACACACAAAGAGCTCGAAGC AGGAATCCTGGTTCTGTTCCAGGC
PIK3R3			CCACTCCCCCAGGCTTACCTGCGAGCCATCGAGG TGGGCTGGGTTCTCGTGGAGGGAGA
CD6			TCACTCATCTAGATCCCTCTGTAAAGTTCGAACTC TGGACCTTGTGATCCACCCACCTT

5	Locus génico STAT5B	Secuencia del Cebador 1 de PCR	Secuencia del Cebador 2 de PCR	Sonda	TTCCATAGATTACTTTTCAAATCATCCTTCGAAGCT GGCGGCTGAGGGCCCCGGGCCAAG
10					
15	(continuación)				
20					
25					
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					
65					

Tabla 7b

Locus génico	Crom,	Inicio1	Fin1	Inicio2	Fin2
IL15	4	142530357	142530386	142659035	142659066
				4	
		142530357	142534356	142655067	142659066

Tabla 8

Moléculas estimulantes de puntos de control	Moléculas inhibidoras de puntos de control
CD27	A2AR
CD28	B7-H3
CD40	B7-H4
CD122	CTLA-4
CD137	IDO
OX40	KIR
GITR	LAG3
ICOS	PD-1
	TIM-3
	VISTA

Tabla 9

Fármaco	Dianas	Cáncer preferido
Alemtuzumab (anticuerpo monoclonal).	CD52	Leucemia linfocítica crónica refractaria a fludarabina Linfoma cutáneo de células T Linfoma periférico de células T Leucemia prolinfocítica de células T
Ofatumumab (anticuerpo IgG1 humano de segunda generación).	CD20	Leucemia linfocítica crónica, linfoma folicular Linfoma difuso de células B grandes
Doxorrubicina liposomal pegilada (PLD) más motolimod (VTX2337).		
Sipuleucel-T (Vacuna contra el cáncer aprobada).		Cáncer de próstata
Rituximab (anticuerpo monoclonal).	CD20	Neoplasias malignas de células B
		Linfomas agresivos e indolentes, tal como el linfoma difuso de células B grandes y el linfoma folicular, y leucemias como la leucemia linfocítica crónica de células B.
Interferón gamma		
Ablación combinatoria e inmunoterapia,		Tratamiento curativo del cáncer metastásico
Polisacárido-K		Estimular el sistema inmunitario de los pacientes sometidos a quimioterapia.
Terapia de células adoptivas		
Anticuerpos anti-CD47.	CD47	
Oligonucleótidos de Hoogsteen inversos de polipurina (PPRH).		Cáncer de mama
Anticuerpos anti-GD2.	GD2	
BGB-A317 (anticuerpo monoclonal).	Inhibidor de PD-1	
Affimer bioterapéutico.	Inhibidor de PD-L1	
Polisacáridos		
Neoantígenos		

Tabla 10. Combinaciones en inmunoterapia contra el cáncer (agentes biológicos, inmunocitocinas (L19-IL2 y L19-TNF), agentes citotóxicos (Paxlitaxel)

Fármaco	dianas	Enfermedad preferida
Ipilimumab & Nivolumab	PD-1 y CTLA-4	melanoma metastásico
Paclitaxel, ipilimumab y carboplatino	CTLA4	cáncer de pulmón de células no pequeñas
Ipilimumab y GVAX	CTLA-4	cáncer pancreático
Pdilizumab y rituximab	PD-1	neoplasias malignas hematológicas
L19-IL2 y L19-TNF	STAT	Melanoma
MEDI0680 y Durvalumab	PD1/PDL1	Neoplasias malignas sólidas avanzadas

Tabla 11. Otras moléculas individuales, inmunocitocinas y productos biológicos para la terapia contra el cáncer

Fármaco	dianas	Enfermedad
CA-170 (molécula pequeña)	PD1-PDL1 y VISTA	Tumor sólido avanzado y linfoma
Ruxolitinib (molécula pequeña)	JAK	mielofibrosis y mieloma múltiple
Tofacitinib (molécula pequeña)	JAK	enfermedad autoinmunitaria
Galiellactona (molécula pequeña)	STAT3	cáncer de próstata
Ipilimumab (anticuerpo monoclonal)	CTLA4	melanoma, próstata

	L19-IL2 (inmunocitocina)	STAT	melanoma, cáncer de páncreas, RCC
	L19-TNF (inmunocitocina)	STAT	Melanoma
	Tremelimumab (anticuerpo monoclonal)	CTLA4	mesotelioma
5	Nivolumab (repetido)	PD1	melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células renales y otros tumores sólidos
	Pembrolizumab	PD1	melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células renales y otros tumores sólidos
10	Pidilizumab	PD1	neoplasias malignas hematológicas
	BMS935559	PD-L1	variedad de tumores solidos
	GVAXMPDL3280A	PD-L1	cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello y neoplasias malignas gastrointestinales
15	MEDI4736	PD-L1	cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello y neoplasias malignas gastrointestinales
	MSB0010718C	PD-L1	cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello y neoplasias malignas gastrointestinales
	MDX-1105/BMS-936559	PD-L1	Cáncer
20	AMP-224	PD1	cáncer colorrectal
	MEDI0680	PD1	tumores sólidos avanzados
	Durvalumab	PDL1	cáncer de pulmón de células no pequeñas
	Atezolizumab	PDL1	carcinoma urotelial avanzado o metastásico
25	Avelumab	PDL1	carcinoma metastásico de células de Merkel

Tabla 12.a

Gen	Marcador	GLMNET
AKT1	OBD117.1.833.835	0,000126471
BAD	OBD117.1.265.267	0
BAX	OBD117.1.781.783	-0,0000963
BBC3	OBD117.1.405.407	-0,012797314
BID	OBD117.1.277.279	-0,001049357
BOK	OBD117.1.737.739	0,000120571
C8A	OBD117.1.817.819	-0,003603391
C8A	OBD117.1.1573.1575	0
C8B	OBD117.1.321.323	-0,002344366
CASP6	OBD117.1.821.823	-0,015124118
CASP9	OBD117.1.121.123	0,003583466
CBLB	OBD117.1.1453.1455	0
CD14	OBD117.1.797.799	0,000119448
CD2	OBD117.1.009.011	0,007257883
CD4	OBD117.1.769.771	-0,007336559
CD6	OBD117.1.345.347	0,013413486
CD6	OBD117.1.373.375	-0,020821569
CD6	OBD117.1.337.339	0,017522073
CD6	OBD117.1.329.331	0,000137163
CD6	OBD117.1.085.087	-0,009581325
CD6	OBD117.1.293.295	-0,003930475
CD82	OBD117.1.393.395	-0,013038403
CD82	OBD117.1.741.743	-0,009743329
CD82	OBD117.1.025.027	-0,015977346
CFP	OBD117.1.941.943	0
CRADD	OBD117.1.109.111	-0,00783453
EGF	OBD117.1.117.119	0,01716512
ELK1	OBD117.1.429.431	0
FAS	OBD117.1.133.135	-0,016360123
FAS	OBD117.1.409.411	-0,006985618
FCGR2B	OBD117.1.713.715	-0,00011137
HLA-DQA1	OBD117.1.385.387	0,001576194
ICOSLG	OBD117.1.353.355	-0,010502797
IGF1R	OBD117.1.777.779	-0,008978891
IGF2	OBD117.1.801.803	0,00011913
IKBKB	OBD117.1.825.827	0,000123838

ES 2 987 603 T3

IKBKB	OBD117.1.201.203	-0,003994085
IKBKB	OBD117.1.417.419	-0,023515041
IKBKB	OBD117.1.753.755	0,01434467
IKBKB	OBD117.1.077.079	-0,001425541
IKBKB	OBD117.1.261.263	0,01710902
IL17D	OBD117.1.645.647	-0,0134076
IL17RA	OBD117.1.537.539	0
IRF1	OBD117.1.805.807	0,006327654
IRF1	OBD117.1.785.787	0,000121603
IRF1	OBD117.1.837.839	0,000116599
IRF2	OBD117.1.1077.1079	0

Tabla 12.b

Gen	Marcador	GLMNET
IRF3	OBD117.1.197.199	0,018616515
ITGAM	OBD117.1.789.791	-0,01814247
ITGAM	OBD117.1.309.311	-0,010425
ITGAM	OBD117.1.937.939	0
ITGAX	OBD117.1.369.371	0,00590703
ITK	OBD117.1.269.271	0,013514368
ITK	OBD117.1.397.399	-0,009002897
ITK	OBD117.1.773.775	0,000108207
ITK	OBD117.1.001.003	-0,006474726
ITK	OBD117.1.041.043	-0,021298663
LYN	OBD117.1.809.811	-0,024082323
MAPKAP1	OBD117.1.257.529	0,017680421
MTOR	OBD117.1.793.795	0,01727269
MYC	OBD117.1.377.379	-0,006220015
MYC	OBD117.1.045.047	-0,010058174
NCK2	OBD117.1.813.815	0,000127348
NFKBIE	OBD117.1.049.051	-0,009744914
NFKBIE	OBD117.1.1069.1071	0
ORF102	OBD117.1.893.895	0,008460581
CCL18	OBD117.1.389.391	-0,011403512
ORF107	OBD117.1.1045.1047	0
CCR6	OBD117.1.185.187	0,005137905
ORF110	OBD117.1.953.955	-0,007948899
CD180	OBD117.1.313.315	0,000116162
CD19	OBD117.1.125.127	-0,011725271
ORF116	OBD117.1.1293.1295	0
ORF117	OBD117.1.433.435	0
ORF118	OBD117.1.1221.1223	0
ORF120	OBD117.1.577.579	0,001022887
ORF120	OBD117.1.625.627	-0,005572532
ORF128	OBD117.1.913.915	0,000119295
CD6	OBD117.1.089.091	0
CD6	OBD117.1.237.139	0,00011596
CD6	OBD117.1.153.155	-0,014829951
ORF136	OBD117.1.1865.1867	0
ORF136	OBD117.1.1501.1503	0
CD86	OBD117.1.253.255	-0,001718735
ORF139	OBD117.1.1305.1307	0
ORF140	OBD117.1.1193.1195	0
ORF140	OBD117.1.1117.1119	0
ORF140	OBD117.1.1517.1519	0
ORF140	OBD117.1.1533.1535	0
ORF140	OBD117.1.1393.1395	0
ORF142	OBD117.1.957.959	0,009388509
ORF142	OBD117.1.501.503	0
ORF142	OBD117.1.473.475	0
ORF145	OBD117.1.1597.1599	0
ORF146	OBD117.1.1641.1643	0
ORF147	OBD117.1.1633.1635	0

ES 2 987 603 T3

ORF149	OBD117.1.481.483	0
ORF149	OBD117.1.453.455	0
ORF149	OBD117.1.493.495	0
ORF149	OBD117.1.509.511	0
ORF149	OBD117.1.529.531	0

Tabla 12.c

Gen	Marcador	GLMNET
ORF149	OBD117.1.973.975	0
ORF149	OBD117.1.441.443	-0,017184561
ORF149	OBD117.1.469.471	0,001327318
ORF149	OBD117.1.437.439	0
ORF149	OBD117.1.513.515	0
ORF149	OBD117.1.489.491	0
ORF157	OBD117.1.1521.1523	0
ORF159	OBD117.1.1549.1551	0
ORF159	OBD117.1.1169.1171	0
ORF159	OBD117.1.1253.1255	0
ORF159	OBD117.1.1329.1331	0
ORF16	OBD117.1.1309.1311	0
ORF160	OBD117.1.1025.1027	0
ORF160	OBD117.1.609.611	0,011827837
ORF160	OBD117.1.701.703	0,00010841
CRADD	OBD117.1.213.215	0,012057101
CSF2	OBD117.1.225.227	0,002120736
ORF171	OBD117.1.1209.1211	0
ORF171	OBD117.1.1121.1221	0
ORF175	OBD117.1.605.607	-0,005375017
ORF179	OBD117.1.1673.1675	0
ORF185	OBD117.1.909.911	0,019526388
ORF188	OBD117.1.1241.1243	0
ORF189	OBD117.1.1409.1411	0
ORF190	OBD117.1.1805.807	0
ORF190	OBD117.1.1781.1783	0
ORF190	OBD117.1.1769.1771	0
ORF193	OBD117.1.1413.1415	0
ORF195	OBD117.1.1817.1819	0
ORF195	OBD117.1.1097.1099	0
ORF197	OBD117.1.661.663	0,027392782
ORF197	OBD117.1.613.615	0,0000923
ORF20	OBD117.1.1593.1595	0
ORF20	OBD117.1.1265.1267	0
ORF202	OBD117.1.497.499	0
ORF205	OBD117.1.1373.1375	0
ORF206	OBD117.1.1561.1563	0
EGF	OBD117.1.149.151	-0,013629912
ORF211	OBD117.1.1425.1427	0
ORF211	OBD117.1.1433.1435	0
ORF212	OBD117.1.521.523	0
ORF213	OBD117.1.1669.1671	0
ORF214	OBD117.1.1145.1147	0
ORF214	OBD117.1.1105.1107	0
ENDOU	OBD117.1.325.327	0
ORF224	OBD117.1.1261.1263	0
F3	OBD117.1.113.115	0,006221331
ORF229	OBD117.1.1553.1555	0
ORF229	OBD117.1.1365.1367	0
ORF229	OBD117.1.1629.1631	0
ORF233	OBD117.1.1321.1323	0
ORF240	OBD117.1.1557.1559	0
FAS	OBD117.1.305.307	0,011677917
ORF243	OBD117.1.649.651	-0,003930014

ES 2 987 603 T3

Tabla 12.d

Gen	Marcador	GLMNET
ORF243	OBD117.1.717.719	-0,023642297
ORF243	OBD117.1.901.903	0,007197773
ORF243	OBD117.1.905.907	-0,014372166
ORF243	OBD117.1.573.575	-0,000142339
ORF243	OBD117.1.897.899	0,009781389
ORF249	OBD117.1.1317.1319	0
ORF249	OBD117.1.1529.1531	0
ORF25	OBD117.1.1445.1447	0
ORF25	OBD117.1.1165.1167	0
ORF252	OBD117.1.1201.1203	0
ORF257	OBD117.1.1401.1403	0
GAB2	OBD117.1.141.143	-0,007419107
ORF263	OBD117.1.1325.1327	0
ORF264	OBD117.1.1333.1335	0
ORF264	OBD117.1.1833.1835	0
ORF264	OBD117.1.1785.1787	0
ORF264	OBD117.1.1377.1379	0
ORF264	OBD117.1.1741.1743	0
ORF264	OBD117.1.1141.1143	0
ORF264	OBD117.1.1841.1843	0
ORF264	OBD117.1.1845.1847	0
ORF272	OBD117.1.1225.1227	0
ORF276	OBD117.1.1061.1063	0
ORF285	OBD117.1.923.925	0,000121346
ORF290	OBD117.1.1777.1779	0
ORF290	OBD117.1.1101.1103	0
HLA-DQA1	OBD117.1.401.403	0,009992562
HLA-DQA1	OBD117.1.721.723	0,00011425
HLA-DQA1	OBD117.1.413.415	0,002234049
HLA-DQA1	OBD117.1.425.427	0,0000993
ORF30	OBD117.1.1749.1751	0
IGF1R	OBD117.1.209.211	0,012827643
IGF1R	OBD117.1.317.319	-0,010330599
IGF1R	OBD117.1.101.103	0,0000979
IKBKB	OBD117.1.757.759	0,00012094
IKBKB	OBD117.1.281.283	-0,00399849
IKBKB	OBD117.1.037.039	0,002891486
IKBKB	OBD117.1.073.075	0,017565968
ORF313	OBD117.1.693.695	-0,022219432
ORF313	OBD117.1.929.931	-0,015662127
ORF313	OBD117.1.665.667	0,000119444
ORF313	OBD117.1.581.583	-0,027382095
ORF316	OBD117.1.1041.1043	0
ORF316	OBD117.1.485.487	0
IL25	OBD117.1.289.291	0,007589853
ORF319	OBD117.1.1017.1019	0
ORF325	OBD117.1.881.883	0,000113252
ORF325	OBD117.1.1129.1131	0
ORF325	OBD117.1.653.655	0,003005705
IRF1	OBD117.1.765.767	-0,010031296
IRF3	OBD117.1.285.287	-0,025409945
ITGAX	OBD117.1.177.179	0,006986068
ITGAX	OBD117.1.173.175	0,004807037
ITK	OBD117.1.165.167	-0,004038003

Tabla 12.e

Gen	Marcador	GLMNET
ORF344	OBD117.1.585.587	0,000108113
ORF344	OBD117.1.593.595	-0,012488304
ORF346	OBD117.1.1717.1719	0
ORF346	OBD117.1.1617.1919	0

ES 2 987 603 T3

ORF348	OBD117.1.1289.1291	0
ORF348	OBD117.1.1605.1607	0
ORF362	OBD117.1.1513.1515	0
ORF362	OBD117.1.1469.1471	0
ORF368	OBD117.1.1337.1339	0
ORF369	OBD117.1.925.927	0,015771071
ORF375	OBD117.1.1397.1399	0
ORF38	OBD117.1.1113.1115	0
ARHGEF7	OBD117.1.157.159	-0,008898153
ORF38	OBD117.1.1457.1459	0
ARHGEF7	OBD117.1.725.727	0,00011344
ORF380	OBD117.1.1849.1851	0
ORF380	OBD117.1.1829.1831	0
ORF382	OBD117.1.1421.1423	0
ORF385	OBD117.1.977.979	0
ORF385	OBD117.1.965.967	-0,006509693
ORF39	OBD117.1.1821.1823	0
ORF39	OBD117.1.1857.1859	0
ORF390	OBD117.1.1301.1303	0
ORF393	OBD117.1.1229.1231	0
ORF396	OBD117.1.477.479	0,011140328
ORF396	OBD117.1.553.555	0
ORF400	OBD117.1.1177.1179	0
MAPK10	OBD117.1.221.223	-0,009554407
MAPKAP1	OBD117.1.033.035	-0,010767501
ORF404	OBD117.1.1133.1135	0
ORF404	OBD117.1.1285.1287	0
ORF408	OBD117.1.1693.1695	0
ORF41	OBD117.1.1581.1583	0
ORF41	OBD117.1.1637.1639	0
ORF415	OBD117.1.1713.1715	0
ORF415	OBD117.1.1205.1207	0
ORF420	OBD117.1.1729.1731	0
ORF430	OBD117.1.1429.1431	0
ORF430	OBD117.1.1089.1091	0
ORF430	OBD117.1.1589.1591	0
ORF430	OBD117.1.1493.1495	0
ORF430	OBD117.1.1661.1663	0
ORF430	OBD117.1.1081.1083	0
ORF430	OBD117.1.1085.1087	0
ORF430	OBD117.1.1509.1511	0
ORF430	OBD117.1.1489.1491	0
ORF433	OBD117.1.1053.1055	0
ORF439	OBD117.1.1697.1699	0
ORF440	OBD117.1.1149.1151	0
ORF440	OBD117.1.1505.1507	0
PIK3R1	OBD117.1.829.831	0,000114527
ORF442	OBD117.1.1417.1419	0
ORF442	OBD117.1.1677.1679	0
ORF447	OBD117.1.1021.1023	0

Tabla 12.f

Gen	Marcador	GLMNET
ORF447	OBD117.1.885.887	0,019910002
NCK2	OBD117.1.749.751	0,011140328
PVRL1	OBD117.1.057.059	0,002451894
ORF457	OBD117.1.1161.1163	0
ORF457	OBD117.1.1281.1283	0
ORF457	OBD117.1.1665.1667	0
ORF458	OBD117.1.1657.1659	0
ORF458	OBD117.1.1809.1811	0
ORF460	OBD117.1.1341.1343	0
ORF462	OBD117.1.1269.1271	0

ES 2 987 603 T3

	NFKBIE	OBD117.1.065.067	0,006729048
	NFKBIE	OBD117.1.1065.1067	0
	ORF465	OBD117.1.1249.1251	0
5	ORF472	OBD117.1.641.643	0,000955334
	PAG1	OBD117.1.081.083	0,0196745
	PAG1	OBD117.1.145.147	0,012784814
	PAG1	OBD117.1.129.131	0,000107394
	PAG1	OBD117.1.105.107	0,011672595
10	PAG1	OBD117.1.217.219	0,006914365
	ORF48	OBD117.1.709.711	0,000126022
	ORF48	OBD117.1.705.707	-0,002734128
	PAK1	OBD117.1.297.299	-0,020410863
	ORF481	OBD117.1.1545.1547	0
15	ORF482	OBD117.1.669.671	0,022244309
	ORF489	OBD117.1.1645.1647	0
	ORF494	OBD117.1.1277.1279	0
	ORF500	OBD117.1.1361.1363	0
20	PIK3R1	OBD117.1.069.071	-0,007209703
	PIK3R1	OBD117.1.735.737	0,000117929
	ORF505	OBD117.1.569.571	0,000114434
	ORF510	OBD117.1.1461.1463	0
	ORF510	OBD117.1.1525.1527	0
25	ORF510	OBD117.1.1381.1383	0
	ORF510	OBD117.1.1137.1139	0
	ORF514	OBD117.1.561.563	0,010030034
	ORF518	OBD117.1.1853.1855	0
	ORF52	OBD117.1.1313.1315	0
30	ORF520	OBD117.1.1473.1475	0
	ORF520	OBD117.1.1157.1159	0
	ORF527	OBD117.1.1345.1347	0
	PRKCQ	OBD117.1.365.367	0,007672168
35	PRR5	OBD117.1.005.007	0,016924425
	ORF532	OBD117.1.1565.1567	0
	ORF532	OBD117.1.1217.1219	0
	ORF534	OBD117.1.673.675	0,006586768
40	PTK2	OBD117.1.229.231	-0,017032217
	PTK2	OBD117.1.233.235	0,000119638
	PTK2	OBD117.1.357.359	-0,01499141
	PTPN11	OBD117.1.761.763	0,00011938
	ORF541	OBD117.1.1757.1759	0
	ORF541	OBD117.1.1721.1723	0
45	PTPRC	OBD117.1.189.191	-0,020382337
	ORF544	OBD117.1.1237.1239	0
	ORF544	OBD117.1.1801.1803	0

Tabla 12.g

	Gen	Marcador	GLMNET
50	ORF544	OBD117.1.1173.1175	0
	ORF547	OBD117.1.1541.1543	0
	ORF547	OBD117.1.1737.1739	0
	BAD	OBD117.1.341.343	0,007677493
55	BAD	OBD117.1.245.247	0,017957539
	ORF552	OBD117.1.689.691	0
	RAC1	OBD117.1.729.731	-0,01057369
	ORF554	OBD117.1.1761.1763	0
60	ORF556	OBD117.1.1869.1871	0
	ORF558	OBD117.1.1837.1839	0
	ORF56	OBD117.1.617.619	0
	ORF56	OBD117.1.685.687	-0,005472121
	ORF560	OBD117.1.1357.1359	0
	ORF560	OBD117.1.1577.1579	0
65	ORF564	OBD117.1.1709.1711	0
	RELA	OBD117.1.017.019	0,005732814

ES 2 987 603 T3

5	ORF568	OBD117.1.1185.1187	0
	ORF569	OBD117.1.1613.1615	0
	ORF57	OBD117.1.1653.1655	0
	ORF57	OBD117.1.1681.1683	0
	ORF576	OBD117.1.1813.1815	0
	ORF576	OBD117.1.1765.1767	0
	ORF576	OBD117.1.1825.1827	0
	ORF586	OBD117.1.1153.1155	0
10	ORF586	OBD117.1.1585.1587	0
	ORF589	OBD117.1.1349.1351	0
	ORF59	OBD117.1.1609.1611	0
	ORF596	OBD117.1.1109.1111	0
	ORF596	OBD117.1.1789.1791	0
15	ORF603	OBD117.1.1197.1199	0
	ORF603	OBD117.1.1705.1707	0
	ORF605	OBD117.1.601.603	-0,010880594
	ORF605	OBD117.1.889.891	-0,013055638
20	ORF611	OBD117.1.1441.1443	0
	SIRPA	OBD117.1.161.163	-0,014311214
	ORF613	OBD117.1.557.559	0
	ORF618	OBD117.1.1181.1183	0
	ORF624	OBD117.1.589.591	-0,005626404
25	ORF626	OBD117.1.961.963	-0,013176922
	ORF626	OBD117.1.449.451	-0,000113816
	ORF626	OBD117.1.445.447	-0,026223064
	ORF626	OBD117.1.1033.1035	0
	ORF626	OBD117.1.969.971	0
30	ORF630	OBD117.1.1497.1499	0
	SMAD3	OBD117.1.061.063	0
	SPN	OBD117.1.945.947	-0,016440702
	SPN	OBD117.1.985.987	0
35	ORF642	OBD117.1.989.991	0
	ORF642	OBD117.1.1037.1039	0
	ORF657	OBD117.1.1093.1095	0
	ORF657	OBD117.1.1481.1483	0
	ORF657	OBD117.1.1725.1727	0
40	ORF667	OBD117.1.1701.1703	0
	ORF670	OBD117.1.1449.1451	0

Tabla 12.h

Tabela 12.11			
	Gen	Marcador	GLMNET
45	ORF671	OBD117.1.1485.1487	0
	ORF684	OBD117.1.1189.1191	0
	ORF685	OBD117.1.1389.1391	0
	ORF690	OBD117.1.1797.1799	0
	ORF695	OBD117.1.549.551	0,009721306
50	ORF696	OBD117.1.1029.1031	0
	ORF696	OBD117.1.681.683	0,007305849
	ORF696	OBD117.1.677.679	0,001120789
	ORF697	OBD117.1.461.463	-0,017294821
	ORF697	OBD117.1.541.543	0,000113082
55	ORF698	OBD117.1.457.459	0,000110518
	ORF698	OBD117.1.981.983	0
	ORF698	OBD117.1.505.507	0,027764821
	ORF698	OBD117.1.1625.1627	0
	TNFRSF11A	OBD117.1.053.055	0,008919637
60	ORF698	OBD117.1.1745.1747	0
	ORF699	OBD117.1.465.467	-0,009297019
	ORF699	OBD117.1.533.535	0
	ORF70	OBD117.1.1773.1775	0
	ORF700	OBD117.1.525.527	-0,016217397
65	ORF700	OBD117.1.993.995	0
	TNFRSF25	OBD117.1.381.383	0,000134142

ES 2 987 603 T3

TNFRSF25	OBD117.1.193.195	0
TNFRSF25	OBD117.1.181.183	-0,007419688
TNFRSF25	OBD117.1.137.139	-0,005042919
TNFRSF25	OBD117.1.745.747	0,020530456
ORF705	OBD117.1.545.547	0,013121857
ORF705	OBD117.1.1049.1051	0
ORF705	OBD117.1.517.519	0,012738078
TNFSF8	OBD117.1.273.275	0,010145959
ORF706	OBD117.1.1385.1387	0
TP73	OBD117.1.349.351	-0,021145842
ORF71	OBD117.1.697.699	0,006301587
ORF71	OBD117.1.597.599	0,01482896
TRAF1	OBD117.1.021.023	-0,016381908
TRAF1	OBD 117,1,301.303	0,024168377
TRAF1	OBD117.1.013.015	-0,003508085
TRAF1	OBD117.1.169.171	-0,01000752
ORF718	OBD117.1.949.951	-0,018046798
ORF722	OBD117.1.933.935	0,008860872
ORF730	OBD117.1.1873.1875	0
ORF741	OBD117.1.1233.1235	0
BOK	OBD117.1.841.843	0,000117272
ORF762	OBD117.1.1649.1651	0
ORF83	OBD117.1.1013.1015	0
ORF83	OBD117.1.877.879	0,015890823
ORF83	OBD117.1.637.639	0,000171766
ORF83	OBD117.1.657.659	-0,007266336
ORF83	OBD117.1.565.567	0,013024
ORF83	OBD117.1.629.631	-0,000108617
ORF83	OBD117.1.633.635	0
ORF86	OBD117.1.1685.1687	0
ORF99	OBD117.1.1297.1299	0
ORF99	OBD117.1.1537.1539	0

Tabla 12.i

Gen	Marcador	GLMNET
ORF99	OBD117.1.1353.1355	0
ORF99	OBD117.1.1477.1479	0
ORF99	OBD117.1.1689.1691	0
ORF99	OBD117.1.1601.1603	0
ORF99	OBD117.1.1125.1127	0
CBLB	OBD117.1.205.207	0,00674446
ORF99	OBD117.1.1369.1371	0
PIK3R1	OBD117.1.853.855	0,0001037
PIK3R1	OBD117.1.849.851	0,000117852
PIK3R1	OBD117.1.857.859	0,000136129
PRR5	OBD117.1.249.251	-0,013597927
PTPRC	OBD117.1.1437.1439	0
PTPRC	OBD117.1.1245.1247	0
RPTOR	OBD117.1.097.099	0,004679577
RPTOR	OBD117.1.865.867	-0,006781145
RPTOR	OBD117.1.093.095	-0,013087312
SHH	OBD117.1.873.875	-0,010277817
SHH	OBD117.1.1073.1075	0
SPN	OBD117.1.1001.1003	-0,000111539
SPN	OBD117.1.1009.1011	0,021717076
STAT5B	OBD117.009.011	0,000094
SYK	OBD117.1.1213.1215	0
SYK	OBD117.1.1273.1275	0
TNFRSF11A	OBD117.1.1793.1795	0
TNFRSF13C	OBD117.1.997.999	0
TNFRSF1A	OBD117.1.1005.1007	0,000108061
TNFRSF25	OBD117.1.421.423	-0,009810191
TNFRSF25	OBD117.1.241.243	-0,020246781

TNFRSF25	OBD117.1.029.031	0,016525715
TNFRSF25	OBD117.1.845.847	0,005356938
TNFRSF25	OBD117.1.861.863	0,000119941
TNFSF8	OBD117.1.917.919	0,012278549
TRAF1	OBD117.1.361.363	0,011703991
TRAF1	OBD117.1.333.335	-0,01117453
TRAF2	OBD117.1.869.871	-0,018227673

Tabla 13

CD2	Molécula CD2	Gen codificante de proteínas, asociado con carcinoma de células escamosas del pene y defecto inmunitario debido a la ausencia de timo, relacionado con la señalización de Akt y vías de diferenciación de células madre hematopoyéticas y marcadores específicos de linaje
CFP	Factor de complemento Properdina	Gen codificante de proteínas, asociado con deficiencia de properdina, deficiencia de properdina y ligada a X, relacionado con la respuesta inmunitaria vía del complemento inducida por lectinas y glicosilación ligada a O
ELK1	Factor de transcripción ELK1 de ETS	Gen codificante de proteínas, asociado a la hipervitaminosis A, relacionado con la vía de señalización de p38 MAPK (WikiPathways) y adhesión focal
FCGR2B	Fragmento Fc del receptor IIb de IgG	Gen codificante de proteínas, asociado con el lupus eritematoso sistémico y la malaria, relacionado con la respuesta inmunitaria vía Fc epsilon RI y vía Fc-gammaR
IL17D	Interleucina 17D	Gen codificante de proteínas, asociado con la psoriasis, las vías relacionadas son vías de señalización de la familia de IL-17 y la vía de señalización del receptor de lectina tipo C
IL17RA	Receptor A de interleucina 17	Gen codificante de proteínas, asociado con 51 inmunodeficiencias y candidiasis mucocutánea crónica, relacionado con la señalización de Akt y ERK
TNFRSF13C	Miembro de la superfamilia del receptor de TNF 13C	Gen codificante de proteínas, asociado con inmunodeficiencia, variable común, 4 e inmunodeficiencia variable común, relacionado con la señalización de Akt y la vía de señalización de NF-kappa B

Tabla 14.a

	Sonda	Cebadores internos
		PCR-Cebador1_ID
1	IL17RA_22_17555467_17556730_17583829_17589696_RF	OBD115-385
2	TP53_17_7568905_7571771_7590321_7591415_FF	OBD115-397
3	IL4_5_131966700_131972322_132015552_132017427_FF	OBD115-425
4	EFNB1_X_68004262_68015195_68068238_68069630_RR	OBD115-477
5	IFNA2_9_21392770_21395335_21414238_21418494_FF	OBD117-109
6	BBC3_19_47759469_47760963_47778641_47780208_FR	OBD117-085
7	KLRK1_12_10544349_10549161_10570098_10578163_RF	OBD117-053
8	IFNA1_9_21392770_21395335_21437777_21443318_RR	OBD117-033
9	PIK3CA_3_178832360_178841413_178871576_178873671_FF	OBD117-117
10	BIRC2_11_102178257_102181848_102266251_102268479_FF	OBD117-101
11	PDCD1_2_242777613_242779346_242826000_242827096_FF	OBD117-057
12	XIAP_X_123017153_123019333_123035293_123038006_FR	OBD117-073
13	AKT1_14_105266348_105267359_105305709_105309658_RF	n/a
14	ARHGEF7_13_111822569_111834523_111970320_111973116_FF	n/a
15	ARHGEF7_13_111908346_111914493_111970320_111973116_FF	n/a
16	BCL2_18_60884271_60893545_60998913_61003098_FR	OBD115-429
17	C8B_1_57385955_57389539_57428402_57432779_FR	n/a
18	CBLB_3_105390159_105394525_105547637_105554877_FR	n/a
19	CBLB_3_105390159_105394525_105442255_105450516_FR	n/a
20	CCL16_17_34304462_34314203_34339929_34346837_RR	n/a
21	CCL7_17_32553749_32557219_32574048_32580497_FR	n/a
22	CD3E_11_118135384_118142619_118163915_118173402_RR	n/a
23	CD3E_11_118144515_118145854_118163915_118173402_FR	n/a
24	CD4_12_6876592_6883165_6912128_6913978_FR	n/a
25	CD40_20_44718691_44720694_44762355_44767158_RF	n/a
26	CD6_11_60689541_60692498_60785339_60793057_RF	OBD115-281

ES 2 987 603 T3

27	CD6_11_60699859_60701154_60744556_60751199_FR	n/a
28	CDKN2A_9_21978375_21981767_22029988_22034038_FF	OBD115-277
29	FAS_10_90717744_90724423_90745185_90750176_FF	OBD115-293
30	FCGR2B_1_161519223_161525894_161627152_161631654_RR	n/a
31	FCGR2B_1_161562782_161569954_161627152_161631654_FR	n/a
32	IKBKB_8_42099384_42103137_42121759_42128721_RF	n/a
33	IKBKB_8_42121759_42128721_42148497_42149642_FF	n/a
34	IKBKB_8_42121759_42128721_42159959_42162198_FF	n/a
35	IKBKB_8_42121759_42128721_42159959_42162198_FR	n/a
36	MAPK1_22_22117703_22122470_22210841_22217782_RR	n/a
37	MAPKAP1_9_128280753_128289273_128393518_128397379_RF	n/a
38	MTOR_1_11245934_11254334_11280008_11283155_FF	n/a
39	NCK2_2_106375590_106379449_106403393_106408079_RR	n/a
40	NCK2_2_106403393_106408079_106439151_106441507_FR	n/a
41	PAK1_11_77141424_77148888_77185846_77188900_FR	n/a
42	PTK2_8_141745642_141749152_141773261_141781505_FF	n/a
43	PTPRA_20_2797355_2801691_3004582_3011246_RF	n/a
44	PTPRA_20_2853761_2858838_2966772_2970097_RF	OBD115-165
45	PTPRA_20_2853761_2858838_3004582_3011246_RF	n/a
46	PTPRA_20_2943750_2948659_2966772_2970097_RF	n/a
47	PVR_19_45099561_45103576_45113698_45116399_FF	n/a
48	PVR_19_45099561_45103576_45167560_45168855_FR	n/a
49	PVRL1_11_119551289_119555164_119570787_119575859_FF	n/a
50	PVRL1_11_119581897_119584757_119599998_119609544_FR	n/a
51	PVRL1_11_119599998_119609544_119620830_119624585_RF	n/a
52	SHH_7_155593268_155595881_155627543_155630456_RR	n/a
53	SIRPA_20_1830612_1833775_1864775_1869190_RR	n/a
54	SIRPA_20_1830612_1833775_1905279_1911608_RF	n/a
55	SRC_20_35981178_35984981_36049517_36053821_RF	n/a
56	SYK_9_93529835_93536915_93555880_93559839_RR	n/a
57	TNFRSF11B_8_119933591_119936942_119958900_119964996_FR	n/a
58	TNFRSF11B_8_119958900_119964996_119985773_119986987_RR	n/a
59	TNFRSF25_1_6521664_6526267_6541388_6544308_RF	n/a
60	TP63_3_189395557_189406042_189416264_189422493_FR	n/a
61	TRBV12-3_HG7_PATCH_142268038_142272453_142299803_142302443_FF	n/a
62	TYROBP_19_36380190_36382489_36405491_36408643_FR	n/a
63	YES1_18_703962_705806_820113_825053_RF	n/a

Tabla 14.b

	Cebadores internos		
	PCR_Cebador1	PCR_Cebador2_ID	PCR_Cebador2
1	CTAAGATCATCGTCTGTGC	OBD115-387	AGTCAGCAATCTGTGAACC
2	CAGTCTCCAGCCTTTGTTC	OBD115-399	CTCCTTCACAACCCTTATCAC
3	AACCAACATAAGAAGCTGAC	OBD115-427	AGGGTGGTTATGGAGTGAG
4	TGCCACGAGAATCAAATCC	OBD115-479	AGATGTTGACTCTCCAGATTG
5	TGTCACATTTGTGCCTTACTCAGC	OBD117-111	AAGCAAGATACACCTTACCCAGTA
6	GGAAGCCTCGCCAGTGAGTT	OBD117-087	CCGGACCAATCCAGAGACGG
7	TATTCCACTGGCAGCAAGGT	OBD117-055	ACTCTCCCTG GTG CTTAG CTTT
8	GGGGCTCCACTAGGGTGACT	OBD117-035	TGTGACACGCTGACTCCCTT
9	CAGATAAATGACAACTGGGAAACA	OBD117-119	AGACATTTTGGCAAAGATTGTTAGG
10	CAATGACAGGACTCAACCCAGG	OBD117-103	TTCAGCATGGAGTAAGAGAGGGG
11	ACAGGAAAAGGAAGCTCACAGGT	OBD117-059	TAGGAGGCAGAGGCAGGAGG
12	TCTGCCTGCTTAAATATTACTTTCC	OBD117-075	TTTGGAGGGAGGATGGTCAA
13	n/a	n/a	n/a
14	n/a	n/a	n/a
15	n/a	n/a	n/a
16	GCCAAACTCCTGTCTGAAG	OBD115-431	AATAGTCTTGATACCGTTGGATG
17	n/a	n/a	n/a
18	n/a	n/a	n/a
19	n/a	n/a	n/a
20	n/a	n/a	n/a
21	n/a	n/a	n/a
22	n/a	n/a	n/a

ES 2 987 603 T3

23	n/a	n/a	n/a
24	n/a	n/a	n/a
25	n/a	n/a	n/a
26	CGGATGCTCTAGAAAGGTTG	OBD115-283	GCTCTTTGGTATGACACTGG
27	n/a	n/a	n/a
28	GAGTTCTAGAATAGGATGTTGGG	OBD115-279	GCTTTGTTGGCACTGAATG
29	TTCTTGGTAGAGAGGGAAGG	OBD115-295	GGACAGCCCAGTCAAATG
30	n/a	n/a	n/a
31	n/a	n/a	n/a
32	n/a	n/a	n/a
33	n/a	n/a	n/a
34	n/a	n/a	n/a
35	n/a	n/a	n/a
36	n/a	n/a	n/a
37	n/a	n/a	n/a
38	n/a	n/a	n/a
39	n/a	n/a	n/a
40	n/a	n/a	n/a
41	n/a	n/a	n/a
42	n/a	n/a	n/a
43	n/a	n/a	n/a
44	TGGCTGACTTGGTGAAAC	OBD115-103	CATGACTTGGGCCTTCTTC
45	n/a	n/a	n/a
46	n/a	n/a	n/a
47	n/a	n/a	n/a
48	n/a	n/a	n/a
49	n/a	n/a	n/a
50	n/a	n/a	n/a
51	n/a	n/a	n/a
52	n/a	n/a	n/a
53	n/a	n/a	n/a
54	n/a	n/a	n/a
55	n/a	n/a	n/a
56	n/a	n/a	n/a
57	n/a	n/a	n/a
58	n/a	n/a	n/a
59	n/a	n/a	n/a
60	n/a	n/a	n/a
61	n/a	n/a	n/a
62	n/a	n/a	n/a
63	n/a	n/a	n/a

Tabla 15

Gen	Marcador	GLMNET
IL17RA	OBD115-385.387	-0,099598169
TP53	OBD115-397.399	-0,089892616
IL4	OBD115-425.427	-0,095230215
EFNB1	OBD115-477.479	0,091808032
IFNA2	OBD117-109.111	-0,130270706
BBC3	OBD117-085.087	-0,076629581
KLRK1	OBD117-053.055	-0,088944337
IFNA1	OBD117-033.035	0,111911072
PIK3CA	OBD117-117.119	-0,039841311
BIRC2	OBD117-101.103	-0,116970742
PDCD1	OBD117-057.059	0,13271562
XIAP	OBD117-073.075	0,036539075
BCL2	OBD115-429.431	0
CD6	OBD115-281.283	0,031298493
CDKN2A	OBD115-277.279	0
FAS	OBD115-293.295	0,035034651
PTPRA	OBD115-165.103	-0,042684846

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para determinar cuán sensible es un individuo a la terapia anti-PD-1 o anti-PD-L1 que comprende determinar si al menos 10 interacciones cromosómicas están presentes o ausentes en el individuo,
 en donde las dichas al menos 10 interacciones cromosómicas corresponden a cualquiera de las 10 interacciones cromosómicas representadas por cualquier sonda que se muestra en la Tabla 1, y en donde se determina la presencia o ausencia de al menos la interacción cromosómica ORF712_9_120888366_120893320_120913546_120919710_RR correspondiente a la secuencia de sonda AGTGCTGGTTCCACACCTCTCAGCTCTTCGACCTCCAGGTCCCCGCCACTTCCACGGC.
2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que la presencia o la ausencia de interacciones cromosómicas se determina:
 - en una muestra de un individuo, y/o
 - mediante detección de la presencia o ausencia de un lazo de ADN en el sitio de las interacciones cromosómicas, y/o
 - detección de la presencia o ausencia de regiones distales de un cromosoma que se reúnen en una conformación cromosómica, y/o
 - mediante detección de la presencia de un ácido nucleico ligado que se genera durante dicha tipificación y cuya secuencia comprende dos regiones correspondientes cada una a las regiones del cromosoma que se unen en la interacción cromosómica, en donde la detección del ácido nucleico ligado preferentemente es mediante el uso de una sonda que tiene al menos 70 % de identidad con cualquiera de las secuencias de sondas específicas mencionadas en la Tabla 1.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el proceso se lleva a cabo para seleccionar un individuo para un tratamiento médico.
4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde determinar la presencia o ausencia de las interacciones cromosómicas comprende la detección específica del producto ligado mediante PCR cuantitativa (qPCR) que usa cebadores capaces de amplificar el producto ligado y una sonda que se une al sitio de ligación durante la reacción de PCR, en donde dicha sonda comprende una secuencia que es complementaria a la secuencia de cada una de las regiones cromosómicas que se han unido en la interacción cromosómica.
5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha sonda comprende:
 - un oligonucleótido que se une específicamente a dicho producto ligado, y/o
 - un fluoróforo unido covalentemente al extremo 5' del oligonucleótido, y/o
 - un inactivador unido covalentemente al extremo 3' del oligonucleótido.
6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4 o 5 en donde:
 - dicho fluoróforo se selecciona de HEX, rojo Texas y FAM; y/o
 - dicha sonda comprende una secuencia de ácido nucleico de 10 a 40 bases de nucleótidos de longitud.
7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la sonda tiene una longitud de 20 a 30 bases de nucleótidos.

Figura 1

Anotaciones de los Pacientes para el Estudio

Usada para	ID de la Muestra	Respuesta/ Progresión	ID muestra 12 semanas	PDL1 A las 12 semanas	Edad	Género	LDH alta S/N	Núm. Terapias	BRAF S/N	Quimio	Dirigido	Inmuno iP ₁ =1; Otros=2
D	1378	R	1432	0.157	62	F	N	6	S	1	1	2
D	1379	R	1430	5.172	57	F	S	1		0	0	1
D	1380	R	1434	6.411	73	M	N	3	N	1	0	2
D	1386	P	1438	0.174	70	F	S	1	N	0	0	1
D	1390	P	1443	12.21	62	M	S	3	S	0	1	1
D	1392	R	1439	0.308	62	F	N	2		0	0	2
D	1399	P	1436	0.213	63	F	S	3	S	0	1	1
D	1416	R	1459	0.569	49	F	S	2	S	0	1	1
V	1370	R	1431	0.324	74	M	N	2	N	1	0	1
V	1372	R	1483	0.607	39	F	S	2		1		1
V	1393	P	1447	0.222	66	F	S	3		1	0	1
V	1414	R	1457	0.389	46	M	S	3	S	0	1	1
V	1482	P			55	F	S	2	N	1	0	1
V	1426	P	1469		63	M	Y	1		0	0	1
V	1458	P	1481		52	F	N	4	N	1	0	2
V	1440	P	1508		74	M	N	4	N	1	0	2
		La Respuesta se definió basado en los criterios de RECIST 1.1										

D indica las muestras que se usaron en la etapa de descubrimiento del estudio, al identificar cuál EpiSwitch se mueve a la plataforma de PCR desde la plataforma de matriz

V indica cuáles muestras se usan para verificar los marcadores EpiSwitch identificados en la plataforma de PCR

Figura 2

<u>Sonda de PCR</u>	<u>Locus génico</u>
69/71	IL15
73/75	STAT5B
85/87	HLA-DQB1
9/11	MYD88
29/31	IL12B
13/15	PVRL1

PD1-R v NR BL PD1 R-BL v R-12W

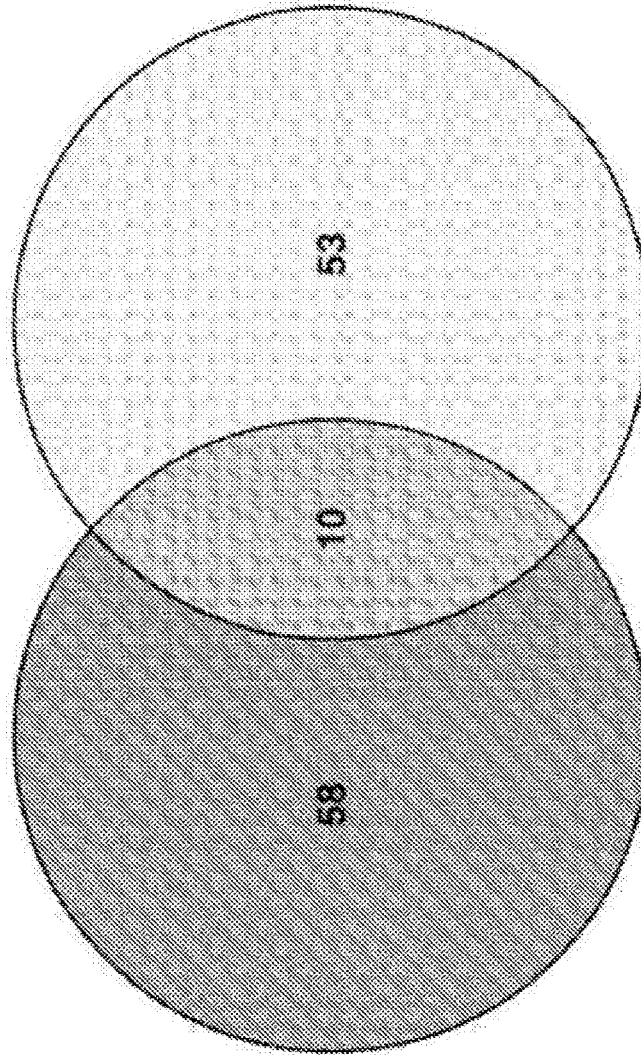


Figura 3

Flujo de trabajo analítico para el análisis de matriz anti-PD-1. 58 Marcadores EpiSwitch™ identificados mediante procesamiento estadístico como fuertes candidatos para biomarcadores predictivos al inicio de la terapia anti-PD-1 (PD1-R vs NR BL). 53 Marcadores EpiSwitch™ identificados mediante procesamiento estadístico como fuertes candidatos para biomarcadores de respuesta para la terapia anti-PD-1 (PD1 R-BL vs R-12W). 10 Marcadores son buenos tanto como marcadores predictivos como marcadores de respuesta.

Figura 4

Marcadores anti-PD-1 para R-BL y NR-BL: Datos de PCR EpiSwitch™

Sonda de PCR	Locus génico	Respondedor				No respondedor			
		1370 (BL)	1372 (BL)	1393 (BL)	1414 (BL)	1482 (BL)	1426 (BL)	1458 (BL)	1440 (BL)
69/71	IL15	1	1	1	1	0	0	1	0
73/75	STAT5B	1	1	1	1	0	0	0	1
85/87	HLA-DQB1	1	1	0	1	0	0	0	0
9/11	MYD88	1	1	1	1	1	0	0	0
29/31	IL12B	1	0	0	0	1	1	1	1
13/15	PVRL1	0	0	1	0	1	1	1	1

Sonda de matriz	Matriz
IL15_4_142530356_142539177_142656375_142659066_RF	R
STAT5B_17_40403935_40406459_40464294_40468456_FR	R
HLA-DQB1_6_32607972_32614493_32630138_32632737_RR	R
MYD88_3_38139864_38141788_38192489_38194027_RR	NR
IL12B_5_158737480_158738689_158781589_158783887_FF	NR
PVRL1_11_119599998_119609544_119620830_119624585_FR	NR

Pacientes para la verificación de aPD-L1 de los marcadores identificados aPD-1

Objetivo: determinar si los 30 marcadores EpiSwitch™ identificados en el estudio aPD-1 contra melanoma se traducen en una terapia aPD-L1 en NSCLC

	A	B	C
1	Paciente 1_A	R	BL
2	Paciente 1_B	R	2W
3	Paciente 2_A	R	BL
4	Paciente 2_B	R	2W
5	Paciente 3_A	R	BL
6	Paciente 3_B	R	2W
7	Paciente 4_A	R	BL
8	Paciente 4_B	R	2W
9	Paciente 5_A	NR	BL
10	Paciente 5_B	NR	2W
11	Paciente 6_A	NR	BL
12	Paciente 6_B	NR	2W
13	Paciente 7_A	NR	BL
14	Paciente 7_B	NR	2W
15	Paciente 8_A	NR	BL
16	Paciente 8_B	NR	2W
17	Paciente 9_A	NR	BL
18	Paciente 9_B	NR	2W

Figura 5

16 Pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) tratados con anti PD-L1

2 puntos de tiempo:

Al inicio (BL)

2 semanas (2W)

Se usaron PBMC en el estudio

Estadísticas compiladas para los principales marcadores EpiSwitch™ con discernimiento

Figura 6

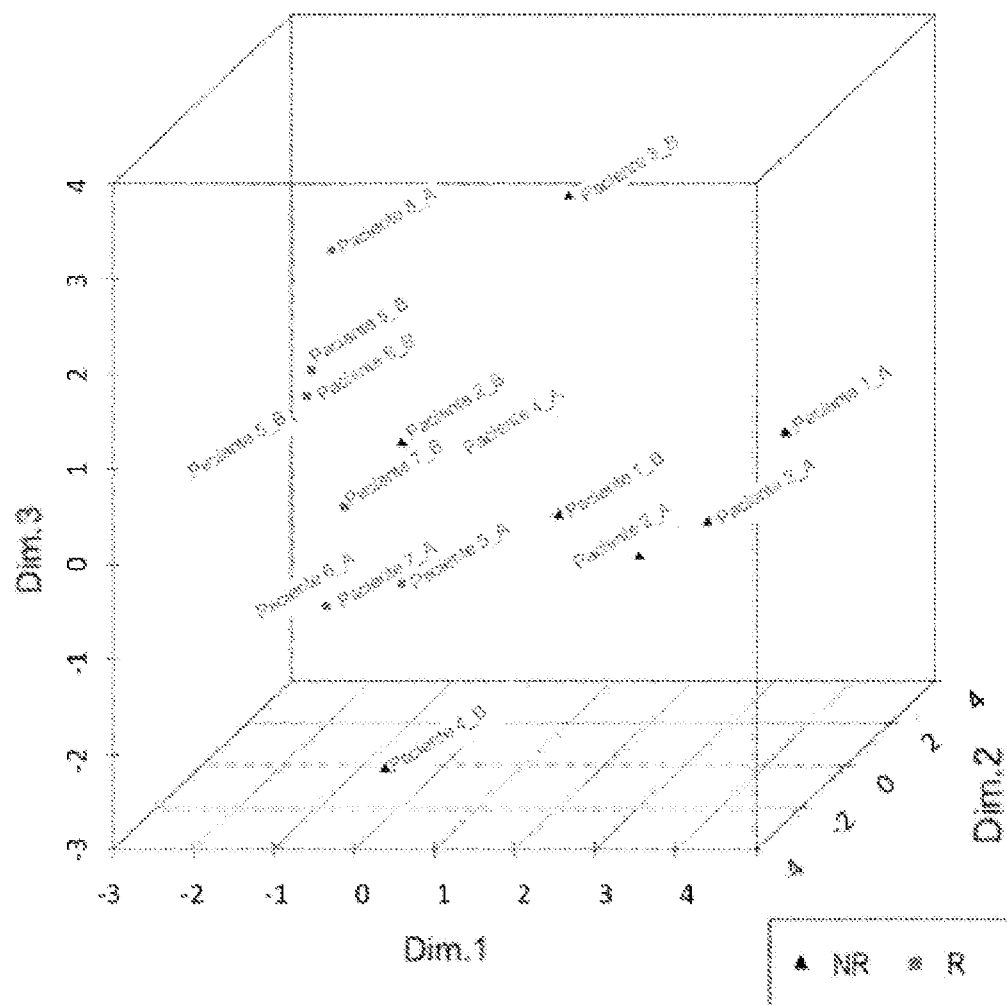
Gen	Columna	Chi cuadrado	Valor_p_FT	sd	Valor_p_L0	Clase_Marcador
PDCD1LG2	OBD117_029_OBD117_031_1	4.286	0.079		-0.4100455002	NR
PDCD1	OBD117_057_OBD117_059_1	4.286	0.06		-0.410004550026	NR
ITK	OBD117_089_OBD117_091_0.25	2.637	0.184		-0.3399346	NR
IFNA1	OBD117_033_OBD117_035_0.125	3.281	0.201		-0.41008011831	NR
IRF1	OBD117_045_OBD117_047_0.25	2.143	0.274		-0.4714045	NR
XIAP	OBD117_073_OBD117_075_0.25	2.143	0.276		-0.4714045	NR
IFNA2	OBD117_109_OBD117_111_0.03125	4.286	0.079		0.410004550026	R
STAT5B	OBD117_009_OBD117_011_0.25	3.348	0.115		0.4714045	R
BIRC3	OBD117_085_OBD117_087_0.25	3.616	0.122		0.4898679	R
KLRK1	OBD117_053_OBD117_055_0.125	3.233	0.124		0.4958877	R
PIK3CA	OBD117_117_OBD117_119_0.0625	2.637	0.2		0.3399346	R
BIRC2	OBD117_101_OBD117_103_0.25	2.637	0.204		0.3399346	R
CD14	OBD117_105_OBD117_107_0.5	1.759	0.271		0.4422166	R

La tabla anterior muestra los 13 principales de los 30 marcadores de aPD-1 examinados en los pacientes con aPD-L1

6 Marcadores NR

7 Marcadores R

Se identificó el mismo marcador R como marcador STAT3B en los pacientes con aPD-L1 que en los pacientes con aPD-1 y se identificó un fuerte marcador NR asociado a PD-L2

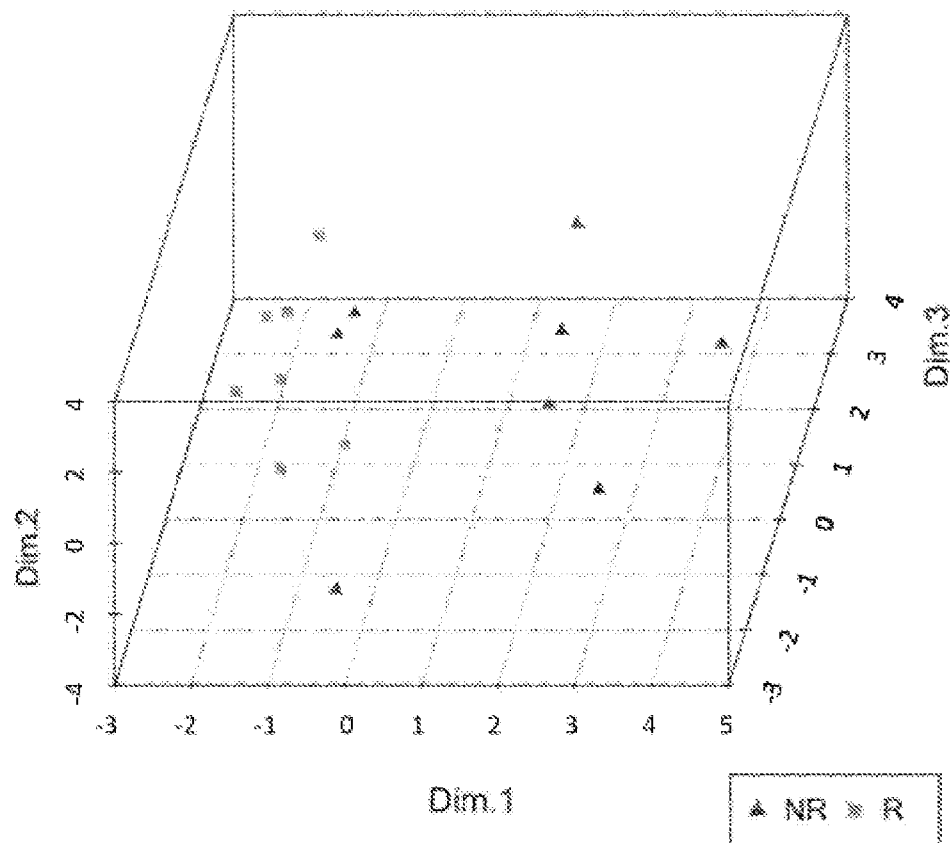
Figura 7A**Gráfico de PCA de los pacientes con los 13 principales marcadores EpiSwitch™****Respuesta de NSCLC a PD-L1**

Estos son **gráficos de PCA en 3D** que muestran que la dispersión entre los 2 puntos de tiempo (BL y 2 semanas) en **respondedores** y **no respondedores** es similar. Esto pone de relieve que los marcadores capturan la diferencia en la respuesta al inicio del estudio.

Figura 7B

Gráfico de PCA de los pacientes con los 13 principales marcadores EpiSwitch™

Respuesta de NSCLC a PD-L1



Estos son **gráficos de PCA en 3D** que muestran que la dispersión entre los 2 puntos de tiempo (BL y 2 semanas) en **respondedores** y **no respondedores** es similar. Esto pone de relieve que los marcadores capturan la diferencia en la respuesta al inicio del estudio.

Marcadores EpiSwitch™ generados a partir de 2 estudios de IO y usados para clasificar a la 3ra cohorte de IO

Marcador	ORF Asociado
O8D117_009/O8D117_011	STAT5A-STAT5B
O8D117_045/O8D117_047	IRF1
O8D117_089/O8D117_091	ITK
O8D117_105/O8D117_107	CD14
O8D117_029/O8D117_031	CD274-PDCD1LG2

Modelo de 5 marcadores usados para clasificar la respuesta no conocida de pacientes con NSCLC

Estos fueron pacientes al inicio para la terapia aPD-L1

Figura 8

Los marcadores se desarrollaron a partir de 2 cohortes

8 pacientes con melanoma al inicio (4R y 4 NR a aPD-1, pembrolizumab)

24 pacientes al inicio con NSCLC (12 R y 12 NR a aPD-L1. Esta es una terapia con aPD-L1 diferente que con las muestras con enmascaramiento)

Los ORF asociados a los marcadores se muestran en la tabla anterior, el último marcador forma un lazo entre PD-L1 (CD274) y PD-12 (PCD1LG2)

Asignación del Clasificador para 5 marcadores EpiSwitch™ para 3ra cohorte de IO mediante el uso de Bosques aleatorios

Modelo de 5 marcadores usado para clasificar la respuesta no conocida de pacientes con NSCLC

Estos fueron pacientes al inicio para la terapia aPD-L1 que es diferente de la terapia de descubrimiento con aPD-L1

La asignación de clases para las 15 muestras no conocidas del modelo de clasificador de bosques aleatorios se basó en 32 muestras de IO con asignación de respuesta conocida

Marcador	ORF_Asociado
O8D117_009/O8D117_011	STAT5A-STAT5B
O8D117_045/O8D117_047	IRF1
O8D117_089/O8D117_091	ITK
O8D117_105/O8D117_107	CD14
O8D117_029/O8D117_031	CD274-PDCD1LG2

inst#	real	Predicho	error	distribución de probabilidad
1	?	1-R	+	0.621 0.379
2	?	1-R	+	0.699 0.301
3	?	1-R	+	0.621 0.379
4	?	1-R	+	0.621 0.379
5	?	2-NR	+	0.461 0.539
6	?	2-NR	+	0.311 0.689
7	?	1-R	+	0.551 0.449
8	?	1-R	+	0.621 0.379
9	?	2-NR	+	0.461 0.539
10	?	2-NR	+	0.311 0.689
11	?	2-NR	+	0.461 0.539
12	?	2-NR	+	0.311 0.689
13	?	2-NR	+	0.311 0.539
14	?	2-NR	+	0.461 0.539
15	?	2-NR	+	0.461 0.539

Figura 9

La asignación de clases para las 15 muestras no conocidas del modelo de clasificador de bosques aleatorios se basó en 32 muestras de IO con asignación de respuesta conocida

Asignación del Clasificador de EpiSwitch™ para 3ra cohorte de IO mediante el uso de Bosques aleatorios

Figura 10

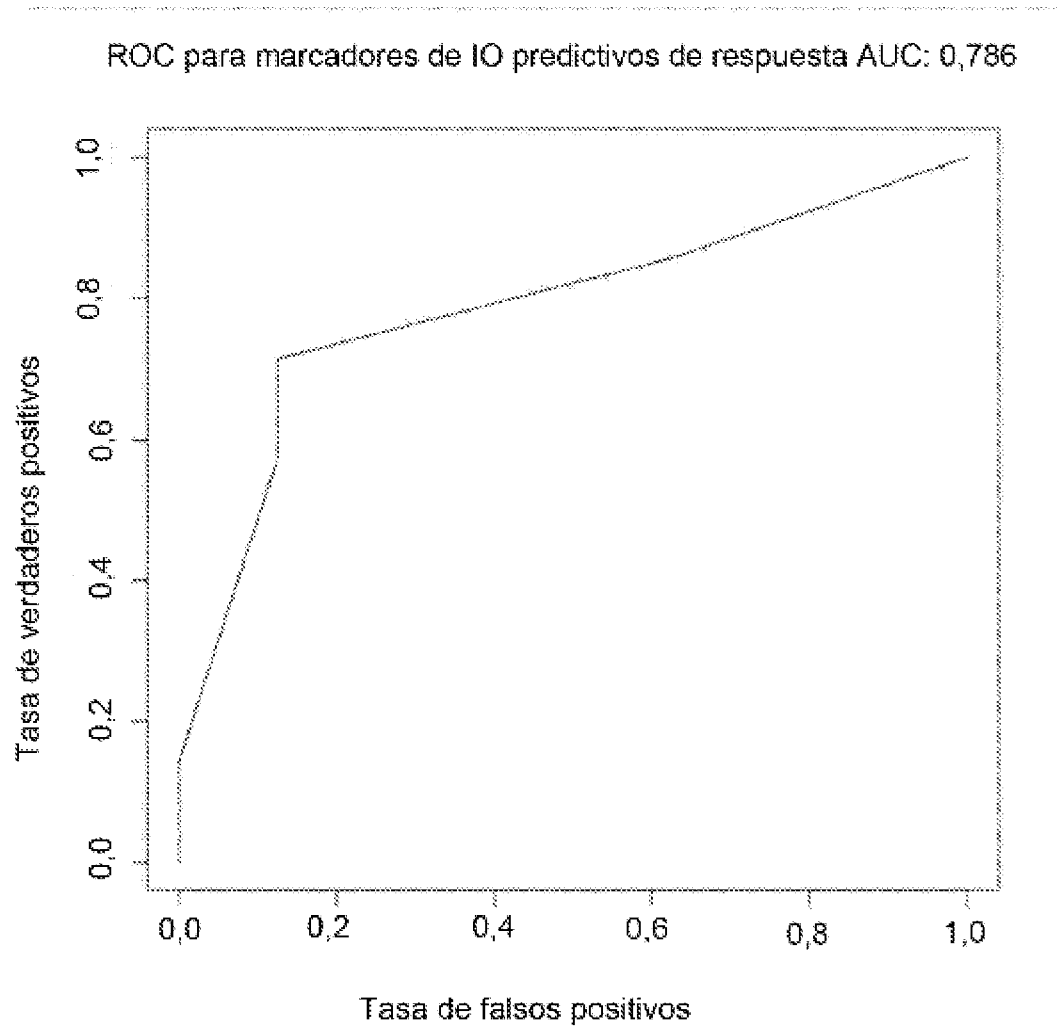
inst#	real	Predicho	error	distribución de probabilidad	Estadística	Fórmula	Valor	IC, 95 %
1	R	1:R	+	0,621 0,379	Sensibilidad	$\frac{a}{a+b}$	71,43 %	29,04 % a 86,33 %
2	R	1:R	+	0,689 0,301				
3	R	1:R	+	0,621 0,379	Especificidad	$\frac{d}{c+d}$	87,50 %	47,35 % a 99,68 %
4	R	1:R	+	0,621 0,379				
5	R	2:NR	+	0,461 0,539	Relación de probabilidad positiva	$\frac{a}{a+b}$	5,71	0,88 a 37,91
6	R	2:NR	+	0,311 0,689				
7	R	1:R	+	0,551 0,449	Relación de probabilidad negativa	$\frac{c}{c+d}$	0,33	0,10 a 1,08
8	NR	1:R	+	0,621 0,379				
9	NR	2:NR	+	0,461 0,539	Prevalencia de la enfermedad	$\frac{a+c}{a+b+c+d}$	48,87 % (*)	21,27 % a 73,41 %
10	NR	2:NR	+	0,311 0,689				
11	NR	2:NR	+	0,461 0,539	Valor predictivo positivo	$\frac{a}{a+c}$	83,33 % (*)	42,97 % a 97,07 %
12	NR	2:NR	+	0,311 0,689				
13	NR	2:NR	+	0,311 0,689	Valor predictivo negativo	$\frac{d}{c+d}$	77,78 % (*)	51,31 % a 92,08 %
14	NR	2:NR	+	0,461 0,539				
15	NR	2:NR	+	0,461 0,539				

Después de desenmascarar, el modelo de 5 marcadores generó 3 asignaciones erróneas que están resaltadas

Las estadísticas de la prueba se muestran arriba para el modelo de 5 marcadores en las 15 muestras con enmascaramiento

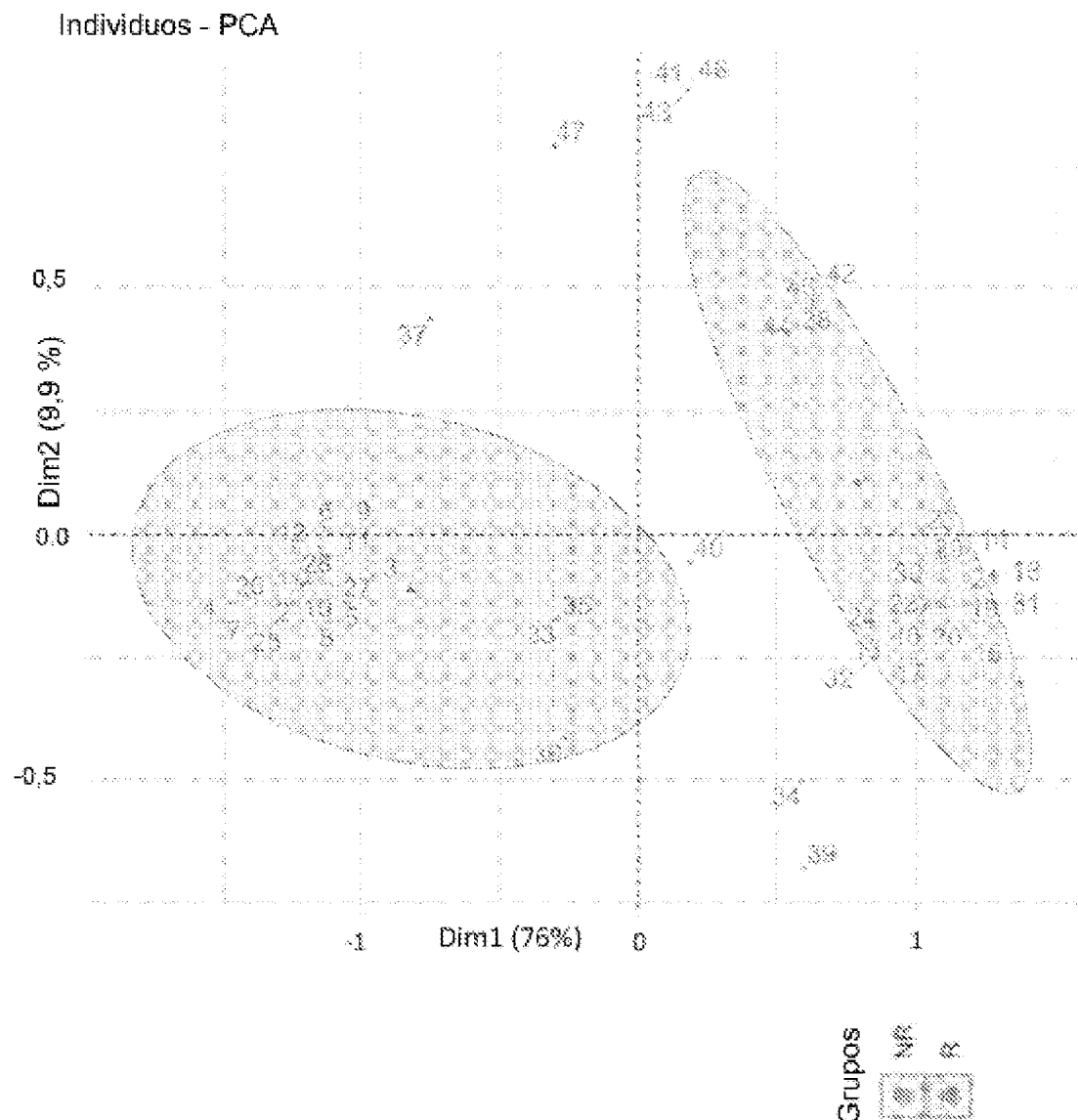
Figura 11

**Curva ROC de los 15 pacientes con aPD-L1
al inicio**



El AUC para las muestras con enmascaramiento fue 0,786

Figura 12
PCA de los 47 pacientes de IO al inicio que usan 5 marcadores
EpiSwitch™



PCA de los 47 pacientes de IO al inicio, mediante el uso de valores binarios de EpiSwitch™ 37 (R asignado NR) y 40 (NR asignado R son 2 de las muestras asignadas erróneamente

Figura 13

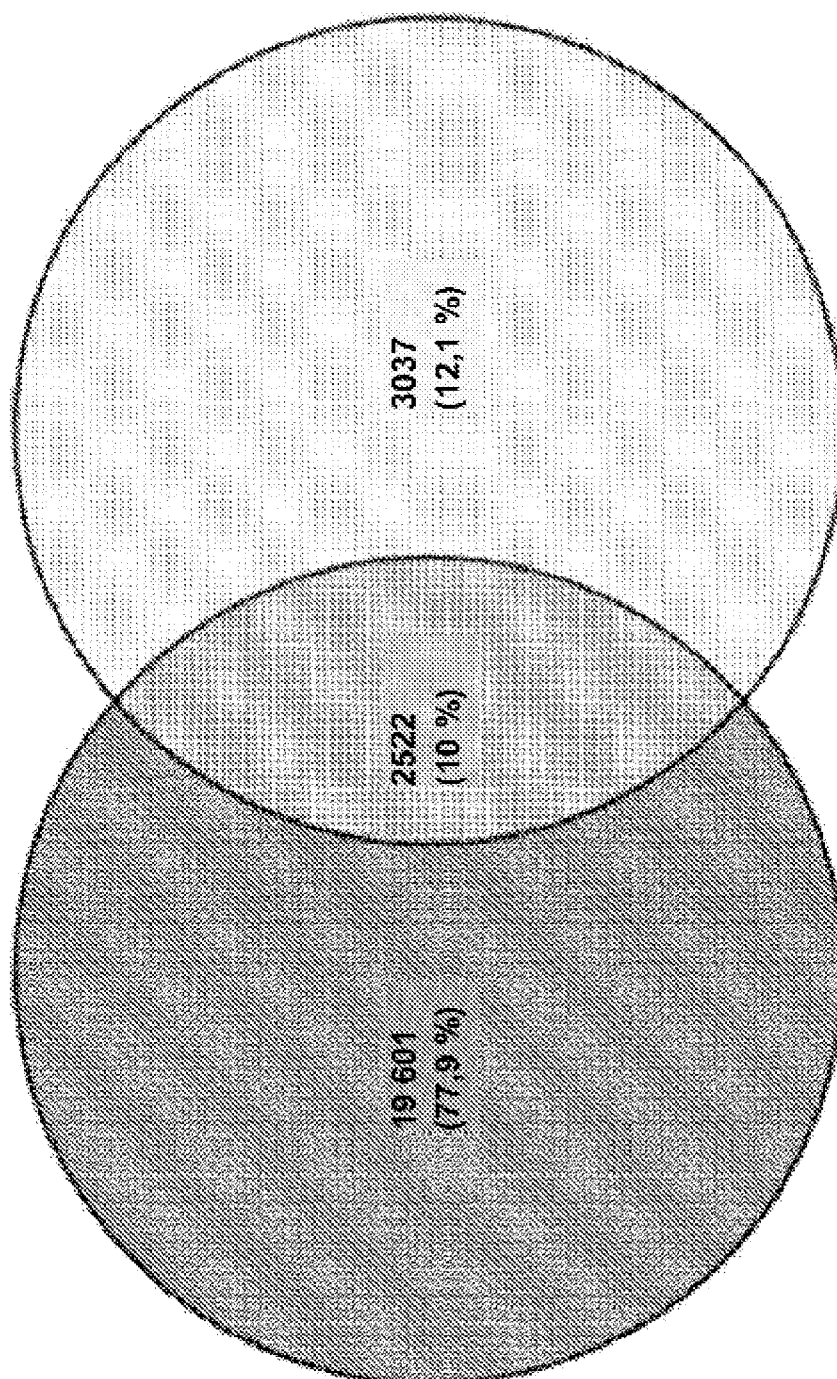
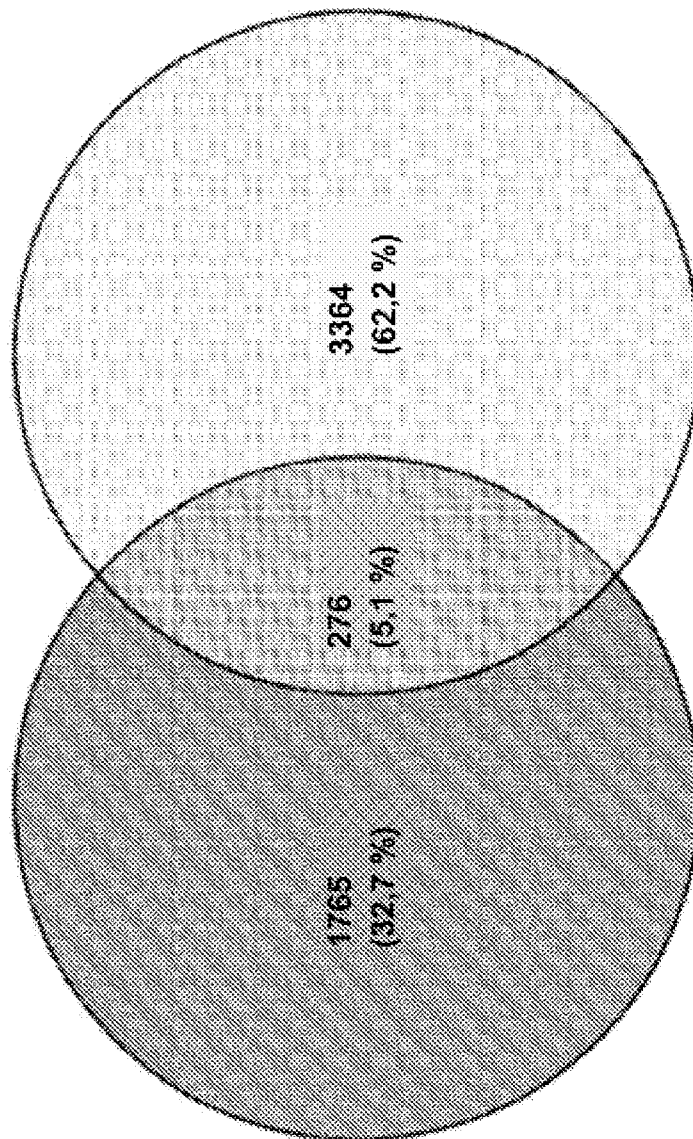
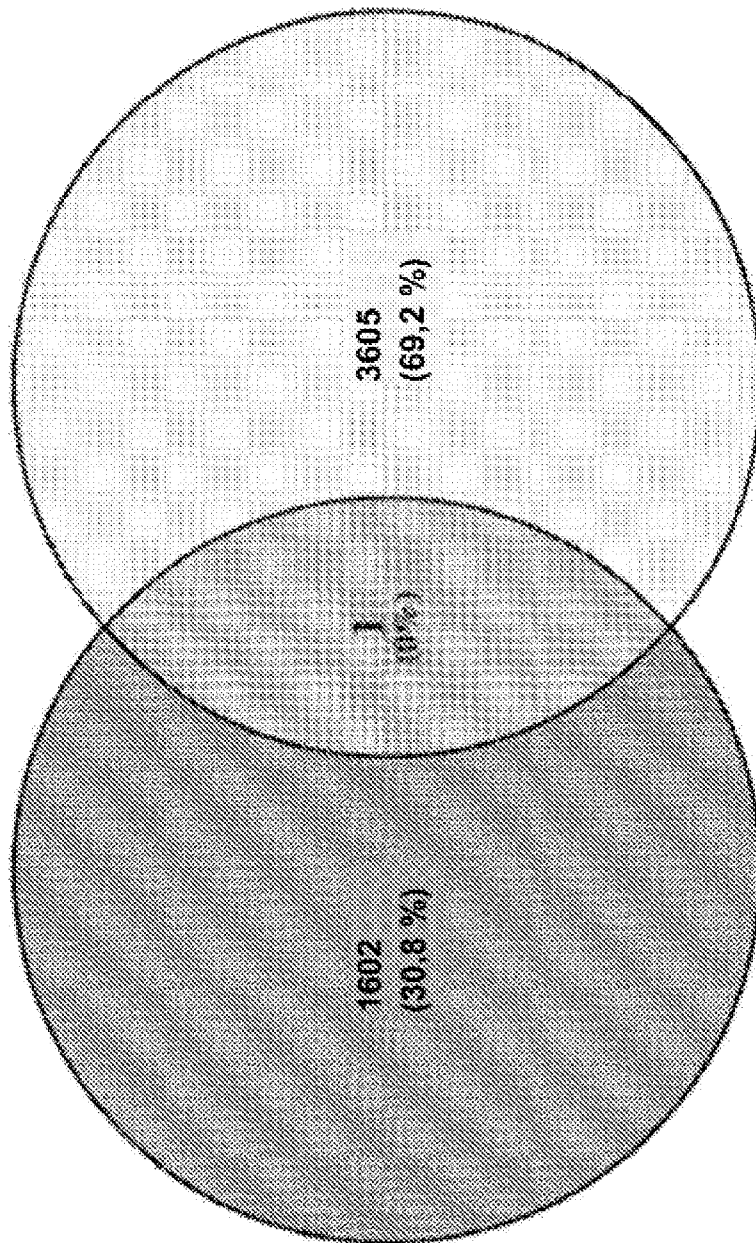


Figura 14

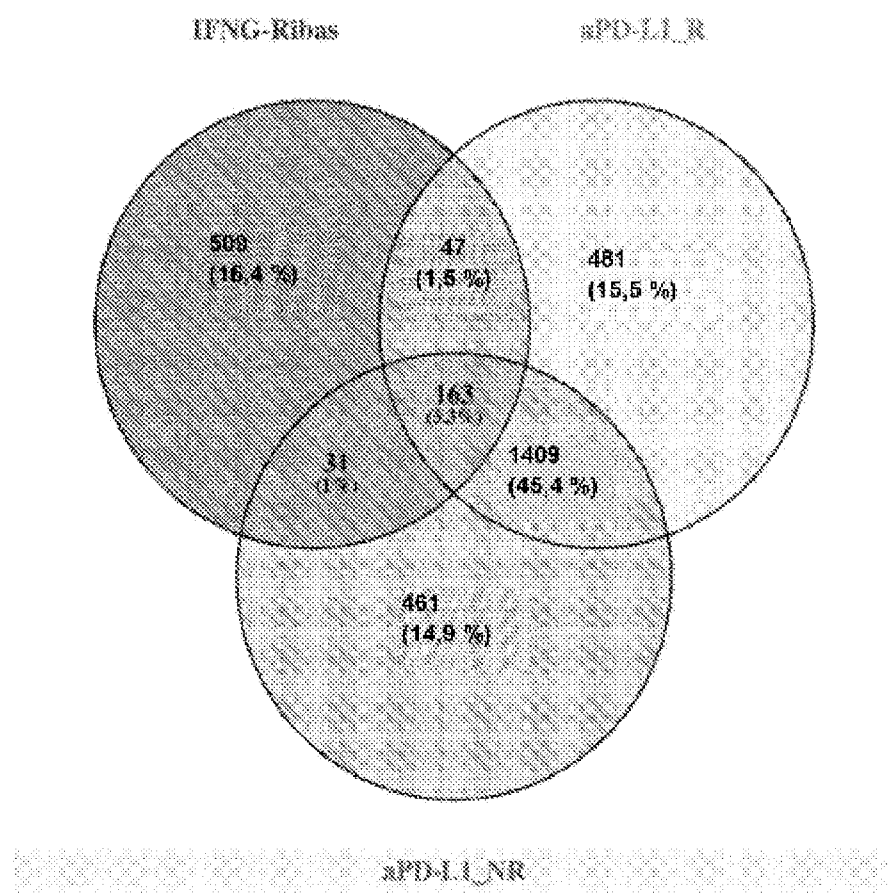
El diagrama de Venn muestra la superposición entre las conformaciones significativas de respondedores al inicio del estudio para aPD-1 (melanoma) y aPD-L1 (NSCLC). Los 2 grupos de respondedores comparten 276 CCS de EpiSwitch, lo que equivale al 11 % del número total de marcadores compartidos en las 2 matrices de detección

Figura 15



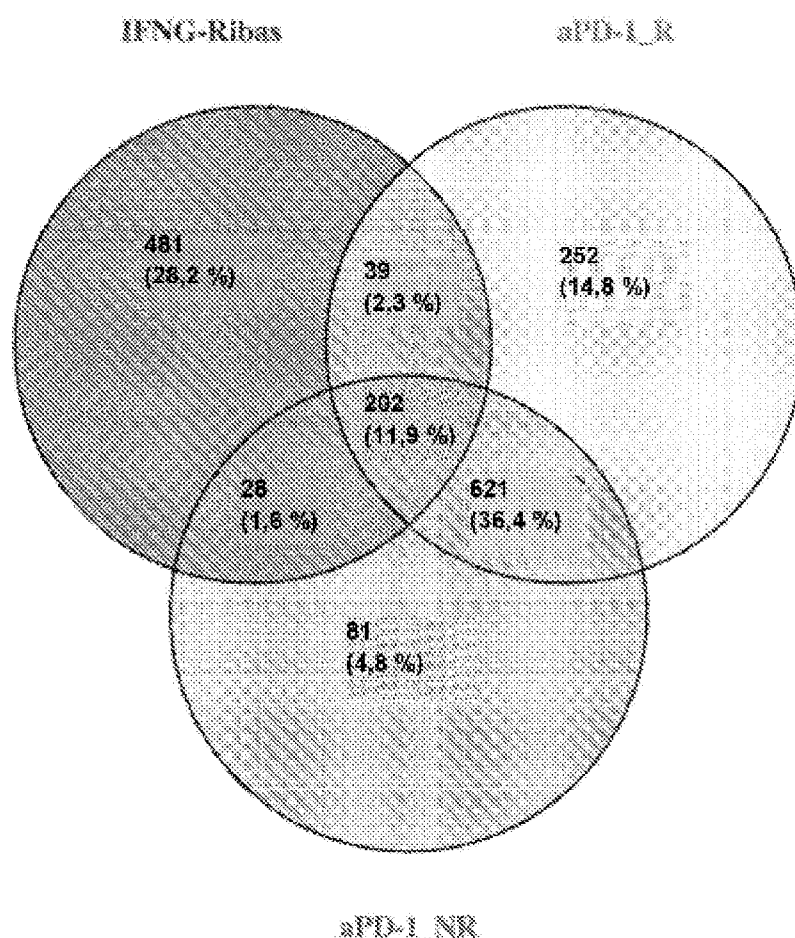
El diagrama de Venn muestra la superposición entre las conformaciones significativas de no respondedores al inicio del estudio para aPD-1 (melanoma) y aPD-L1 (NSCLC). Solo se comparte 1 marcador entre los 2 grupos de no respondedores

Figura 16

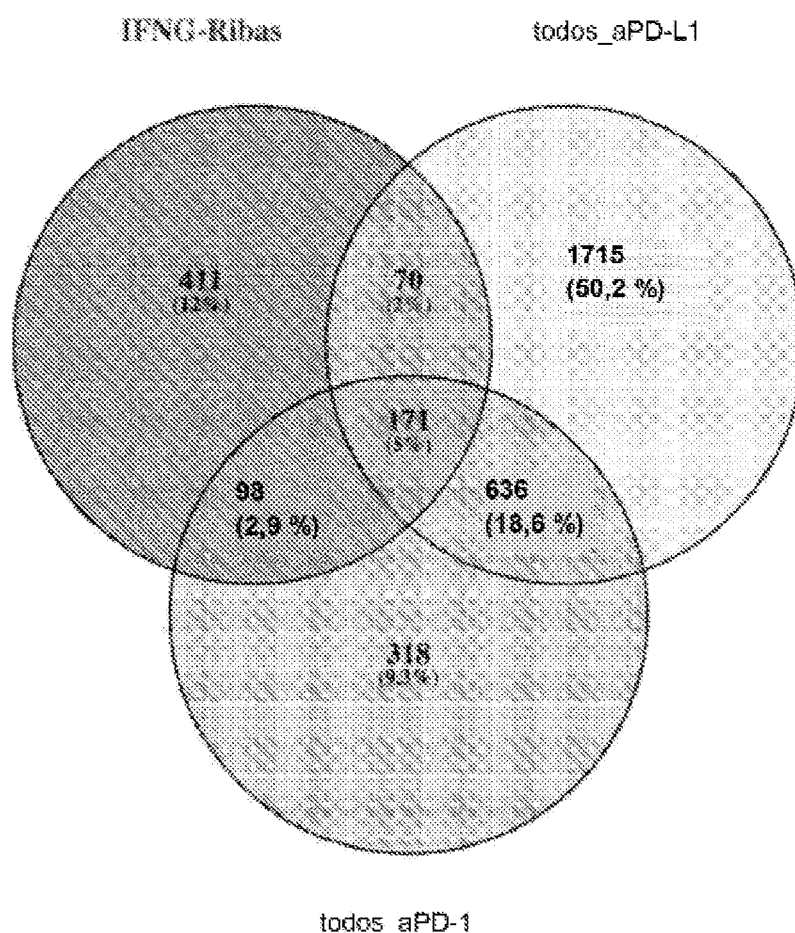


Comparación de los ORF con CCS de EpiSwitch™ significativas para R-aPD-L1 y NR-aPD-L1 frente a los ORF de respuesta a IFNG. Las CCS de EpiSwitch™ significativas se compararon con la anotación Gencode Hg38 mediante el uso de la opción de ventana Bedtools. Después se compararon todas las regiones codificantes de proteínas dentro de 50 kb de las CCS de EpiSwitch™ significativas entre respondedores y no respondedores para el estudio de aPD-L1. Estas 2 listas se compararon además con una lista de ORF activados por IFNG (750), la mayoría de los cuales son genes conocidos de respuesta al interferón. El diagrama de VENN adyacente muestra la comparación de estas 3 listas. 210 ORF activados por IFNG tienen CCS significativas de respondedores asociados a ellos. 194 ORF activados por IFNG tienen CCS significativas de no respondedores asociados a ellos

Figura 17

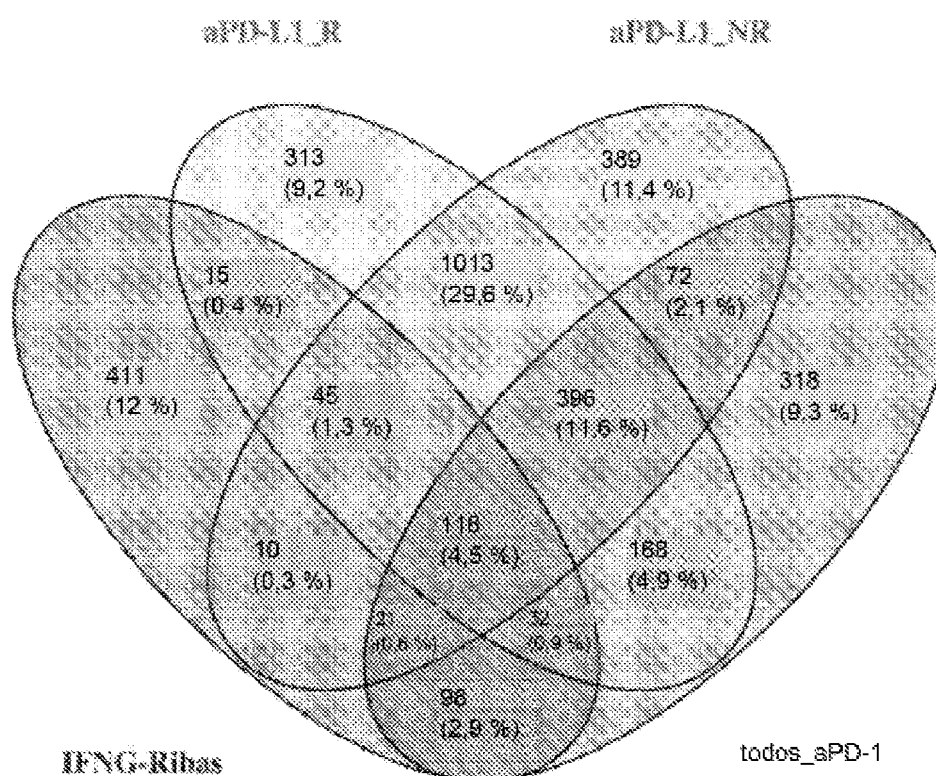


Comparación de ORF con CCS de EpiSwitch™ significativas para R-aPD-1 y NR-aPD-1 frente a los ORF de respuesta a IFNG. El mismo análisis de mapeo se realizó mediante el uso de los datos de aPD-1. Estas 2 listas se compararon además con una lista de ORF activados por IFNG (750), la mayoría de los cuales son genes conocidos de respuesta al interferón. El diagrama VENN adyacente muestra la comparación de estas 3 listas. 241 ORF activados por IFNG tienen CCS significativas de respondedores asociadas a ellos. 231 ORF activados por IFNG tienen CCS significativas de no respondedores asociadas a ellos.

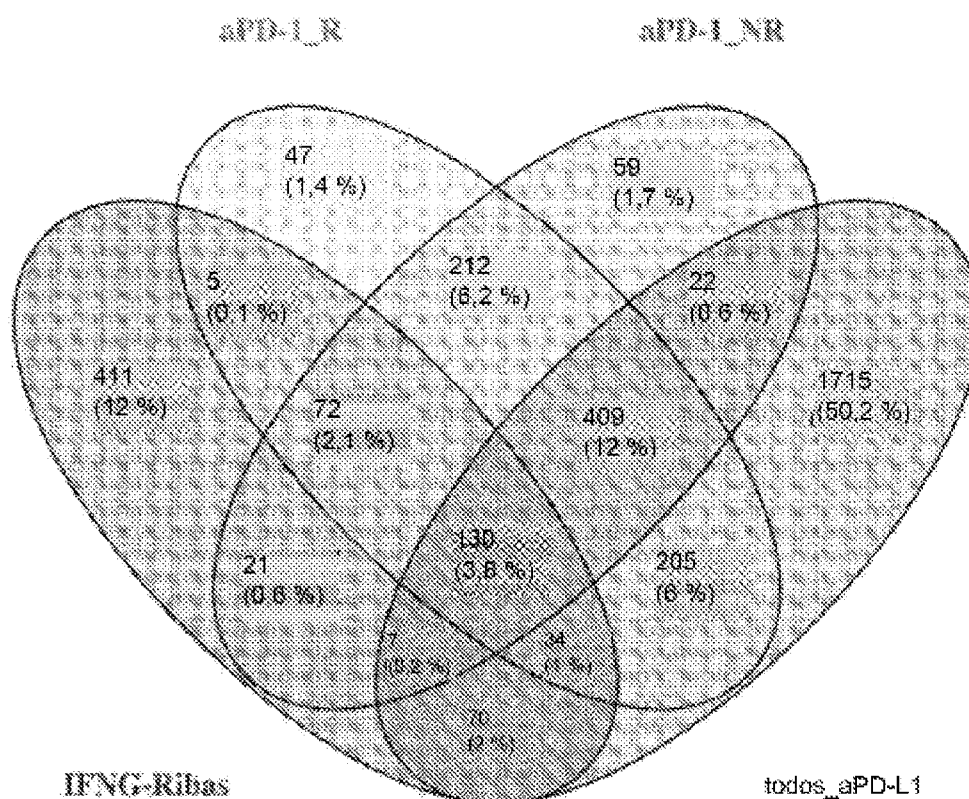
Figura 18

Comparación de ORF con CCS de EpiSwitch™ significativas para todos los aPD-1 y todos los aPD-L1 frente a los ORF de respuesta a IFNG. Los ORF asociados con CCS significativas se combinaron para cada estudio (R y NR como 1 lista) y después se compararon con los ORF activados por IFNG. El diagrama de VENN adyacente muestra la comparación de estas 3 listas. En la matriz de aPD-L1 había 260 de los 750 ORF activados por IFNG. En la matriz de aPD-1 había 274 de los 750 ORF activados por IFNG. 241 de los 260 ORF activados por IFNG y aPD-L1 contienen CCS de EpiSwitch™. 269 de los 274 ORF activados por IFNG y aPD-L1 contienen CCS de EpiSwitch™ significativas.

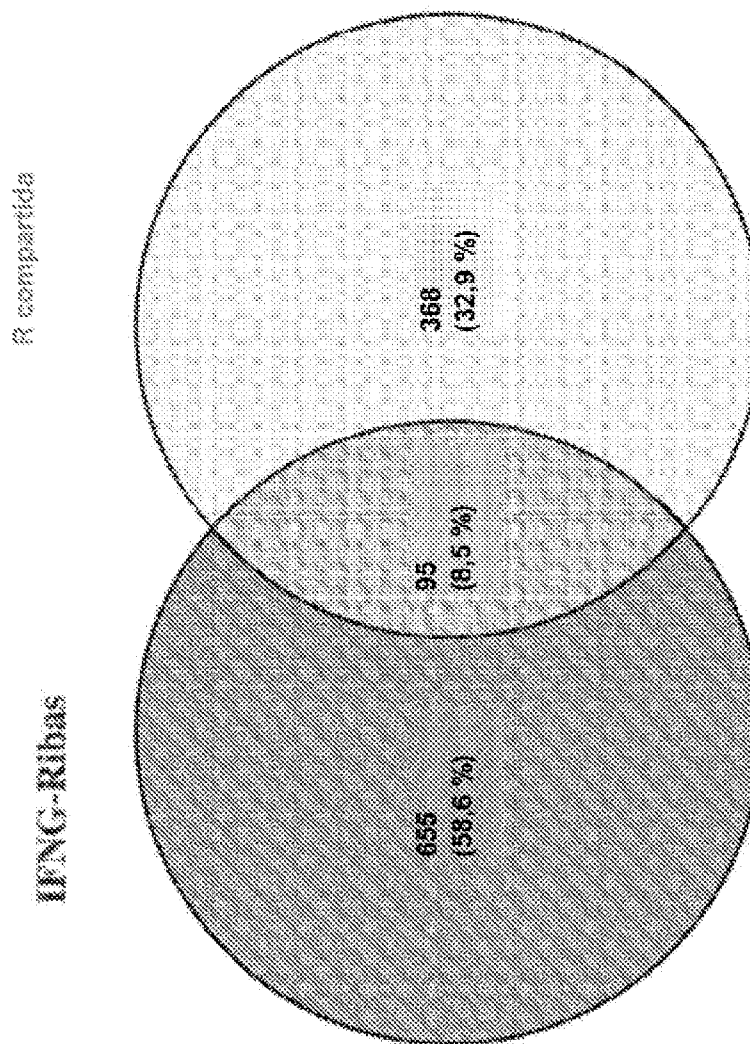
Figura 19



Comparación de ORF con CCS de EpiSwitch™ significativas para aPD-L1 frente a los ORF de respuesta a aPD-1 e IFNG. Los ORF que contienen CCS de EpiSwitch™ significativas se desglosan para los respondedores y no respondedores para aPD-L1 en comparación con los ORF activados por IFNG y los ORF de CCS de EpiSwitch™ significativas combinados para el aPD-1.

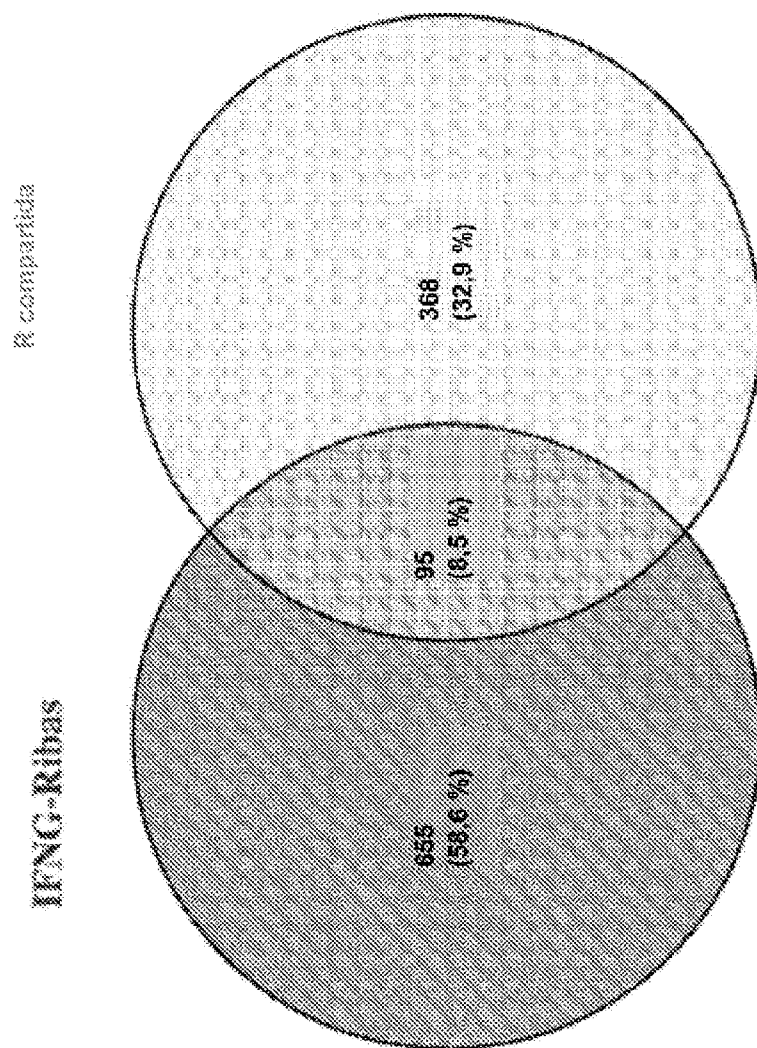
Figura 20

Comparación de los ORF con las CCS de EpiSwitch™ significativas frente a los ORF de respuesta a anti-PD-L1 e IFNG. Los ORF que contienen CCS de EpiSwitch™ significativas se desglosan para los respondedores y no respondedores para aPD-1 en comparación con los ORF activados por IFNG y los ORF de CCS de EpiSwitch™ significativas combinados para el aPD-L1.

**Figura 21**

Comparación de ORF con CCS de EpiSwitch™ de respuesta compartidas para aPD-1 y aPD-1 con los ORF de respuesta a IFNG. El diagrama VENN adyacente muestra la comparación de los ORF con CCS de EpiSwitch™ de respondedores significativas compartidas entre los estudios con aPD-1 y aPD-1. 95 de los ORF se superponen con los ORF activados por IFNG.

Figura 22A



Comparación de ORF con CCS de respuesta de EpiSwitch™ compartidas para aPD-L1 y aPD-1 con los ORF de respuesta a IFNG.

Figura 22B

La lista de los 95 de los ORF que se superponen con los ORF
activados por IFNG



AIRE	IFNG	CD4	PRF1
AKT1	IGF1R	CD47	PTPRC
BAX	IKBKB	CD6	PVR
BTBD	IL12RB1	CD79A	PYCARD
BLNK	IL17B	CD79B	RAC1
C1S	IL25	CD86	RAG1
CS	IL26	CFI	RELA
C8A	IL3	CSF2	SMAD3
C8B	IL5	CXCL13	SPA17
C8G	IRF1	CYFIP2	SPN
CASP10	IRF2	FAS	STAT3
CASP8	IRF3	FN1	STAT4
CCL14	IRF4	HAVCR2	STAT5A
CCL15	ITGAM	HLA-DMA	STAT5B
CCL16	ITGAX	HLA-DMB	SYK
CCL18	ITK	HLA-DQA1	TNFRSF11A
CCL23	LAG3	HLA-DQB1	TNFRSF1A
CCL3	LCK	ICAM1	TNFSF8
CCL4	LYBR	ICAM2	TRAF2
CCR6	LYN	ICAM3	TRAF6
CD14	MAPK3	ICAM4	TYK2
CD180	MCAM	ICOSLG	UBC
CD19	NFKB1		MTOR
CD2	PDCD1		
CD33	PIK3R1		

Figura 23A

**ORF activados por IFNG comparados con EpiSwitch™
de respuesta compartidos significativos**

Gen	Conteo_Sondas_Sig	Conteo_Total_Sondas
IGF1R	16	104
CD6	14	56
CXCL13	14	108
IKBKB	12	46
PIK3R1	12	148
ITK	10	26
PTPRC	10	214
C8B	9	151
C8A	8	166
CCL18	8	42
CYFIP2	8	40
FAS	8	50
ICOSLG	8	40
IRF1	8	42
ITGAM	8	50
ITGAX	8	41
CCL3	7	33
CCL4	7	32
CD14	6	62
CD4	6	42
NFKB1	6	64
SYK	6	78
LAG3	5	29
AKT1	4	60
BLNK	4	66

Figura 23B

C5	4	41
CASP8	4	41
CCR6	4	46
CD180	4	38
CD19	4	56
CD33	4	32
FN1	4	42
HLA-DQA1	4	28
HLA-DQB1	4	22
IL17B	4	44
IL5	4	20
LCK	4	46
MAPK3	4	44
MTOR	4	60
PRF1	4	28
SPN	4	56
TNFRSF11A	4	58
TNFSF8	4	50
TYK2	4	75
AIRE	3	17
ICAM3	3	70
STAT3	3	100
STAT5A	3	99
STAT5B	3	106
BAX	2	52
BID	2	42
C15	2	29
C8G	2	35
CASP10	2	53

Figura 23C

CCL15	2	12
CCL23	2	16
CD2	2	34
CD47	2	46
CD79A	2	44
CD79B	2	20
CD89	2	46
CFI	2	16
CSF2	2	36
HAVCR2	2	10
HLA-DMA	2	16
HLA-DMB	2	26
ICAM1	2	63
IFNG	2	10
IL25	2	74
IL26	2	20
IL3	2	42
IRF2	2	38
IRF3	2	30
IRF4	2	40
LTBR	2	33
LYN	2	48
PDCD1	2	36
PVR	2	65
RAC1	2	64
RAG1	2	51
RELA	2	56
SMAD3	2	34
STAT4	2	58

Figura 23D

TNFRSF1A	2	46
TRAF2	2	46
TRAF6	2	60
UBC	2	64
CCL14	1	9
CCL16	1	9
ICAM2	1	24
ICAM4	1	53
IL12RB1	1	51
MCAM	1	33
PYCARD	1	6
SPA17	1	17

95 de los ORF se superponen con los **ORF activados por IFNG**. La tabla muestra el número de EpiSwitch™ significativas en cada uno de los 95 ORF con el número total de EpiSwitch™ detectadas en estos ORF en la **matriz de aPD-L1**. Los ORF más enriquecidos para estas CCS de EpiSwitch™ de respondedores compartidas son **IGF1R** seguido de **CD6**.

Figura 24

