

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 879**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2010** **E 10712629 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015** **EP 2411535**

54 Título: **Biomarcadores para evaluar una respuesta neuropática periférica a un tratamiento con un inhibidor de proteasoma**

30 Prioridad:

24.03.2009 US 162848 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.09.2015

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

COHEN, NADINE;
FAVIS, REYNA;
LI, QINGQIN;
RICCI, DEBORAH;
SUN, YU y
VAN DE VELDE, HELGI

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 546 879 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).

Biomarcadores para evaluar una respuesta neuropática periférica a un tratamiento con un inhibidor de proteasoma**Descripción****CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere en general al campo de la farmacogenómica, y más específicamente al análisis farmacogenómico de genes candidatos de neuropatía periférica.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El tratamiento con fármacos anticancerosos tal como el bortezomib se ha asociado con acontecimientos adversos (AE) tales como la neuropatía periférica (PN). La neuropatía periférica inducida por bortezomib se produce por lo general dentro de los primeros ciclos de tratamiento con bortezomib y generalmente alcanza una meseta en el ciclo 5 (Windebank y Grisold (2008) *J. Peripher Nerv Syst.* 13:27-46). Principalmente, se produce una neuropatía distal sensorial axonal, dolorosa y de fibras pequeñas. El dolor asociado tiene una calificación media de 7,8 (en una escala de 0 para ningún dolor y 10 para el peor dolor imaginable) (Cata *et al.* (2007) *J. Pain.* 8:296-306).

El dolor inducido por bortezomib se asocia con tres tipos de fibras principales (fibras aferentes primarias de calibre A β , A δ y C) en los nervios sensoriales. Un estudio electrofisiológico de conducción nerviosa muestra baja amplitud del potencial de acción sensorial (neuropatía distal, sensorial, axonal) (Richardson *et al.* (2006) *J. Clin. Oncol.* 24:3113-3120). Los estudios de conducción son coherentes con un proceso de desmielinización primaria o secundaria debido al daño primario de las células de Schwann mielínicas o la degeneración de las fibras de conducción rápida (neuropatía desmielinizante observada en los nervios cubitales) (Badros *et al.* (2007) *Cancer* 110:1042-1049).

El daño mitocondrial y del retículo endoplásmico, además de otros factores, pueden jugar un papel clave en el desarrollo de la neuropatía periférica inducida por bortezomib en seres humanos. El bortezomib activa la vía apoptótica mitocondrial (Pei *et al.* (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:3839-3852). El bortezomib también puede desempeñar un papel en la desregulación de las neurotrofinas como se evidencia por la inhibición de la activación de NF- κ B que ha demostrado bloquear la transcripción de la supervivencia neuronal mediada por el factor de crecimiento nervioso (NGF) (NGF induce la diferenciación y la supervivencia de las células nerviosas sensoriales) (Landowski *et al.*, (2005) *Cancer Res.* 65:3828-3836).

Se ha observado que la neuropatía periférica inducida por bortezomib es predominantemente sensorial. Los pacientes con signos anteriores de neuropatía periférica pueden experimentar un empeoramiento de la neuropatía periférica durante el tratamiento. La reducción de la dosis dio como resultado una mejoría o la resolución de la neuropatía periférica en un 51% de los pacientes con PN de grado > 2 en un estudio de fase 2 de mieloma múltiple. La interrupción del tratamiento dio como resultado la mejora o resolución de la neuropatía periférica en el un 73% de los pacientes que lo interrumpieron debido a la neuropatía periférica de grado 2 o que tenían una neuropatía periférica de grado > 3 en un estudio de fase 2 de mieloma múltiple.

Las respuestas adversas a medicamentos constituyen un problema médico importante. En la medida en que algunos de estos acontecimientos adversos se deben a la diversidad bioquímica codificada genéticamente entre los pacientes en las vías que efectúan la acción del fármaco, la identificación de las varianzas que son predictivas de tales efectos permitirá un uso más eficaz y más seguro de los fármacos. Por lo tanto, existe la necesidad de biomarcadores útiles para identificar a los pacientes con mayor riesgo de neuropatía inducida por bortezomib.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona un método para identificar si un paciente presenta un mayor riesgo de desarrollar un acontecimiento neurológico adverso en respuesta a un tratamiento anticanceroso, en el que dicho tratamiento anticanceroso comprende administrar un inhibidor de proteasoma, y en el que dicho método comprende: determinar si dicho paciente posee, o no, uno o más biomarcadores para dicho mayor riesgo, seleccionados del grupo que consiste en

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de rs4553808;
 el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de rs1474642;
 el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de rs12568757;
 el genotipo homocigótico del alelo minoritario, A, de rs11974610;
 1 ó 2 copias del alelo minoritario, G, de rs916758 y
 1 ó 2 copias del alelo minoritario, T, de rs1261134,

en el que la presencia de dicho biomarcador indica un mayor riesgo de dicho acontecimiento neurológico adverso.

La invención también proporciona el uso de un kit de diagnóstico para identificar a los pacientes con probabilidad de desarrollar un acontecimiento neurológico adverso en respuesta a un tratamiento para el cáncer, en el que dicho tratamiento anticanceroso comprende administrar un inhibidor de proteasoma, y en el que dicho kit comprende: sondas para uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs4553808;
 el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs1474642;
 el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs12568757;
 el genotipo homocigótico del alelo minoritario, A, de la varianza de secuencia rs11974610;
 1 ó 2 copias del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs916758 y
 1 ó 2 copias del alelo minoritario, T, de la varianza de secuencia rs1261134;

e instrucciones para emplear dicha sonda para identificar a los pacientes con probabilidad de desarrollar una neuropatía periférica en respuesta a un tratamiento para el cáncer.

La invención también proporciona un método para seleccionar un método para tratar a un paciente para un cáncer que comprende: determinar si dicho paciente posee, o no, uno o más biomarcadores para un mayor riesgo de desarrollar un acontecimiento neurológico adverso en respuesta a un tratamiento anticanceroso, en el que dicho tratamiento anticanceroso comprende administrar un inhibidor de proteasoma, y en el que dicho biomarcador está seleccionado del grupo que consiste en

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de rs4553808;
 el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de rs1474642;
 el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de rs12568757;
 el genotipo homocigótico del alelo minoritario, A, de rs11974610;
 1 ó 2 copias del alelo minoritario, G, de rs916758, y
 1 ó 2 copias del alelo minoritario, T, de rs1261134,

en el que la presencia de dicho biomarcador indica un mayor riesgo de dicho acontecimiento neurológico adverso; y seleccionar un primer método de tratamiento o un segundo método de tratamiento, en el que dicho primer método de tratamiento y segundo método de tratamiento dependen de si es probable que dicho paciente desarrolle una neuropatía periférica en respuesta a dicho tratamiento para el cáncer.

La invención también proporciona un método para seleccionar un paciente para la administración de un método de tratamiento para el cáncer, en el que dicho tratamiento anticanceroso comprende administrar un inhibidor de proteasoma, en el que dicho método comprende:

comparar una presencia o ausencia de al menos un biomarcador seleccionado del grupo que consiste en

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs4553808;
 el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs1474642;
 el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs12568757;
 el genotipo homocigótico del alelo minoritario, A, de la varianza de secuencia rs11974610;
 1 ó 2 copias del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs916758 y
 1 ó 2 copias del alelo minoritario, T, de la varianza de secuencia rs1261134,

en las células de dicho paciente con una lista de varianzas, en el que la presencia de al menos una varianza es indicativa de que dicho método de tratamiento para el cáncer puede ser perjudicial para dicho paciente, y modificar dicho método de tratamiento para el cáncer si dicha al menos una varianza está presente en las células de dicho paciente.

La presencia de biomarcadores puede determinarse obteniendo una muestra biológica de dicho paciente, y realizando un análisis de genotipado en la muestra. En determinadas formas de realización, el acontecimiento neurológico adverso es una neuropatía periférica, una neuropatía sensorial periférica o una neuralgia. El tratamiento anticanceroso puede comprender la administración de bortezomib.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención describe la identificación de genes candidatos de neuropatía periférica que sirven de herramientas moleculares útiles para predecir una respuesta adversa a fármacos anticancerosos. Concretamente, la presente invención se refiere a métodos para identificar si un paciente presenta, o no, un mayor riesgo de padecer un acontecimiento neurológico adverso en respuesta a un tratamiento con inhibidores de proteasoma tales como el bortezomib.

La presente invención implica la identificación de varianzas genéticas también denominadas en el presente documento "variantes", "marcadores" y/o "biomarcadores", que se correlacionan con un mayor riesgo de respuesta

neurológica adversa frente a un tratamiento anticanceroso. La asociación de la respuesta del paciente al tratamiento farmacológico con estos marcadores puede abrir nuevas oportunidades para el desarrollo de fármacos o destacar la indicación de un medicamento entre otras opciones de tratamiento debido a una mayor confianza en la seguridad y/o la eficacia.

El tratamiento anticanceroso puede incluir la administración de un solo fármaco o tratamiento, o la administración de más de un fármaco o tratamiento. En determinadas formas de realización, el tratamiento anticanceroso comprende administrar a un paciente un inhibidor de proteasoma. Los inhibidores de proteasoma incluyen el bortezomib, y/o compuestos que tienen una estructura similar a la del bortezomib. Los inhibidores de proteasoma que tienen una estructura similar al bortezomib incluyen aquellos compuestos descritos en las patentes de Estados Unidos N° 7.119.080; 6.747.150; 6.617.317; 6.548.668; 6.465.433; 6.297.217; 6.083.903; 5.780.454; 7.422.830; 7.109.323; 6.958.319; 6.713.446; y 6.699.835.

El acontecimiento neurológico adverso puede ser una neuropatía sensorial periférica, una neuralgia, una neuropatía periférica (NEC). Los métodos de la invención pueden identificar un mayor riesgo de sólo un acontecimiento neurológico, o un mayor riesgo de más de un acontecimiento neurológico.

El mayor riesgo puede ser cualquier aumento en comparación con el riesgo medio, incluido un mayor riesgo de desarrollar un acontecimiento neurológico adverso en respuesta a cualquier nivel de tratamiento, un mayor riesgo de desarrollar un acontecimiento neurológico adverso al principio del tratamiento, o un mayor riesgo de desarrollar un acontecimiento adverso en respuesta a mayores dosis de tratamiento. El mayor riesgo puede ser dependiente de la dosis o independiente de la dosis.

La presencia o ausencia de un biomarcador puede evaluarse obteniendo una muestra biológica de un paciente y determinando si dicha muestra biológica contiene el biomarcador. Una "muestra biológica", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una muestra que contiene o que consiste en células o material tisular, tal como células o fluidos biológicos aislados a partir de un sujeto. Los ejemplos de muestras biológicas incluyen, por ejemplo, esputo, sangre, células sanguíneas (por ejemplo, glóbulos blancos), líquido amniótico, plasma, suero, semen, saliva, médula ósea, muestras de biopsia con aguja fina o de tejido, orina, líquido peritoneal, líquido pleural, y cultivos celulares. Las muestras biológicas también pueden incluir secciones de tejidos tales como secciones congeladas tomadas con fines histológicos. Una muestra biológica de ensayo es la muestra biológica que ha sido objeto de análisis, supervisión u observación. Una muestra biológica de control puede ser un control positivo o un control negativo para la muestra biológica de ensayo. Con frecuencia, la muestra biológica de control contiene el mismo tipo de tejidos, células y/o fluidos biológicos de interés que el de la muestra biológica de ensayo. En formas de realización particulares, la muestra biológica es una "muestra clínica", que es una muestra obtenida de un paciente humano.

Tal como se utilizan en el presente documento, las expresiones "que comprende", "que contiene", "que tiene" y el término "incluido/a" se utilizan en su sentido abierto no limitativo.

"Genotipado" se refiere al proceso de determinación del genotipo de un individuo utilizando ensayos biológicos. Los métodos actuales para realizarlo incluyen PCR, secuenciación de ADN, sondas de oligonucleótidos antisentido, e hibridación con perlas o micromatrices de ADN. La tecnología se emplea en la investigación clínica para la investigación de genes asociados con la enfermedad y genes asociados con la respuesta. Debido a las limitaciones tecnológicas actuales, casi todo el genotipado es parcial. Es decir, sólo se determina una pequeña fracción del genotipo de un individuo.

Un "polimorfismo de nucleótido único" (SNP, pronunciado "snip") es una variación de la secuencia de ADN que se produce cuando un solo nucleótido - A, T, C o G - del genoma (u otra secuencia compartida) difiere entre miembros de una especie (o entre los cromosomas apareados de un individuo). Por ejemplo, dos fragmentos de ADN secuenciados a partir de diferentes individuos, AAGCCTA a AAGCTTA, contienen una diferencia en un solo nucleótido. En este caso se dice que hay dos alelos: C y T. Casi todos los SNP comunes tienen sólo dos alelos.

Dentro de una población, puede asignarse a los SNP una frecuencia alélica minoritaria - la frecuencia alélica más baja en un locus que se observa en una población particular. Esta es simplemente la menor de las dos frecuencias alélicas para polimorfismos de nucleótido único. Existen variaciones entre las poblaciones humanas, por lo que un alelo SNP que sea común en un grupo geográfico o étnico puede ser mucho más raro en otro.

Los biomarcadores según la presente invención que se correlacionan con un mayor riesgo de acontecimientos neurológicos adversos incluyen rs4553808; rs1474642; rs12568757; rs11974610; y rs1261134.

La presente solicitud se refiere al campo de los agentes terapéuticos para mamíferos y la selección de los regímenes terapéuticos que utilizan la información genética del hospedador, incluidas las varianzas de secuencia génica dentro del genoma humano en las poblaciones humanas. La solicitud se refiere adicionalmente a métodos para identificar las variaciones de la secuencia de ADN que es probable influyan en la respuesta a un tratamiento.

La presente invención se refiere en general al campo de la identificación de un régimen de tratamiento apropiado para una enfermedad, basado en el genotipo en mamíferos, particularmente en seres humanos. Se refiere adicionalmente a la base genética de la variación inter-paciente en respuesta a un tratamiento, incluido el tratamiento farmacológico. Concretamente, la presente invención describe la identificación de las varianzas de secuencia génica útiles en el campo de los agentes terapéuticos para optimizar la eficacia y la seguridad del tratamiento farmacológico. Estas varianzas pueden ser útiles para orientar el uso óptimo de compuestos ya autorizados, como el bortezumib. Las varianzas de secuencia del ADN en los genes candidatos (es decir, los genes que pueden influir de forma plausible en la acción de un fármaco) se ensayan en ensayos clínicos, lo que lleva a establecer ensayos de diagnóstico útiles para mejorar el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos y/o un uso más eficaz de los productos farmacéuticos existentes. También se describen la identificación de varianzas genéticas y la determinación de su utilidad en la selección del tratamiento óptimo para pacientes específicos. En general, la invención se refiere a la identificación de subgrupos de población de pacientes que responden al tratamiento farmacológico, ya sea con beneficios terapéuticos o con efectos secundarios (es decir, sintomatología que genera preocupación acerca de la seguridad u otros signos o síntomas no deseados), tal como una neuropatía periférica.

La identificación de las varianzas de secuencia génica en los genes que pueden estar implicados en la acción de los fármacos es útil para determinar si las varianzas genéticas explican la variable seguridad y eficacia de los fármacos, y para determinar si un determinado fármaco u otro tratamiento pueden ser seguros y eficaces en un paciente individual. En la presente invención se proporcionan las identificaciones de genes y varianzas de secuencia que pueden ser útiles en relación con la predicción de diferencias en la respuesta a un tratamiento. Un gen diana y las varianzas resultan útiles por ejemplo, en estudios de asociación farmacogenéticos y ensayos de diagnóstico para mejorar el uso de determinados fármacos u otros tratamientos.

En formas de realización de la presente invención, la varianza o la forma o formas variantes de un gen está/están asociadas con una respuesta específica a un fármaco. La frecuencia de una varianza o forma variante específica del gen puede corresponder a la frecuencia de una respuesta eficaz a la administración de un fármaco. Como alternativa, la frecuencia de una varianza o forma variante específica del gen puede corresponder a la frecuencia de un acontecimiento adverso resultado de la administración de un fármaco. Como alternativa, la frecuencia de una varianza o forma variante específica de un gen puede no corresponderse estrechamente con la frecuencia de una respuesta beneficiosa o adversa, y sin embargo, la varianza puede ser todavía útil para identificar un subconjunto de pacientes con alta respuesta o incidencia de toxicidad debidas a que la varianza puede explicar sólo una fracción de los pacientes con alta respuesta o toxicidad. En tal caso, la línea de actuación preferente es la identificación de una segunda o tercera varianza, o varianzas adicionales, que permitan identificar a los grupos de pacientes no identificados útilmente mediante la primera varianza.

También en otras formas de realización, el método de selección de un tratamiento incluye excluir o eliminar un tratamiento, en el que la presencia o ausencia de la al menos una varianza es indicativa de que el tratamiento será ineficaz o estará contraindicado. En otras formas de realización preferentes, en los casos en los que puedan producirse o se espera se produzcan efectos secundarios no deseados por un tratamiento terapéutico particular, la selección de un método de tratamiento puede incluir identificar un primer y un segundo tratamiento, en el que el primer tratamiento es eficaz para tratar la enfermedad o afección, y el segundo tratamiento reduce un efecto nocivo del primer tratamiento.

La expresión "eliminar un tratamiento" o "excluir un tratamiento" se refiere a dejar de tener en cuenta un posible tratamiento, por ejemplo, para su uso con un paciente particular en base a la presencia o ausencia de una varianza o varianzas particulares en uno o más genes en las células de ese paciente, o dejar de administrar un tratamiento.

Por lo general, el tratamiento implicará la administración de un compuesto preferentemente activo o seguro en pacientes con una forma o formas de un gen, en el que el gen es uno identificado en el presente documento. La administración puede implicar una combinación de compuestos. Por lo tanto, en formas de realización preferentes, el método implica identificar un compuesto activo de este tipo o combinación de compuestos, en el que el compuesto o combinación es menos activo o es menos seguro, o ambos, cuando se administra a un paciente que tiene una forma diferente del gen.

También en formas de realización preferentes, el método de selección de un tratamiento implica seleccionar un método de administración de un compuesto, combinación de compuestos, o composición farmacéutica, por ejemplo, seleccionando un nivel de dosificación adecuado y/o frecuencia de administración, y/o modo de administración. El método de administración puede seleccionarse para proporcionar un mayor beneficio terapéutico, preferentemente máximo. En este contexto, "máximo" se refiere a un máximo local aproximado en base a los parámetros que se están considerando, no un máximo absoluto.

También en este contexto, un "nivel de dosificación adecuado" se refiere a un nivel de dosificación que proporcione un equilibrio terapéuticamente razonable entre eficacia farmacológica y efectos nocivos. Con frecuencia, este nivel de dosificación está relacionado con los niveles séricos máximo o medio, resultado de la administración de un fármaco en el nivel de dosificación particular.

De manera similar, una "frecuencia de administración" se refiere a con qué frecuencia en un período de tiempo especificado se administra un tratamiento, por ejemplo, una vez, dos veces o tres veces al día, cada dos días, una vez por semana, etc. Para un fármaco o fármacos, la frecuencia de administración se selecciona generalmente para alcanzar un nivel sérico medio o máximo farmacológicamente eficaz sin excesivos efectos nocivos (y preferentemente sin dejar de tener un cumplimiento razonable por parte del paciente para fármacos autoadministrados). Por lo tanto, resulta deseable mantener el nivel sérico del fármaco dentro de una ventana terapéutica de concentraciones durante el mayor porcentaje de tiempo posible sin tales efectos nocivos que harían que un médico prudente redujera la frecuencia de administración para un nivel de dosificación particular.

El término "genotipo" se refiere a los alelos presentes en el ADN de un sujeto o paciente, en el que un alelo puede definirse por el nucleótido o nucleótidos particulares presentes en una secuencia de ácido nucleico en un sitio o sitios particulares. Con frecuencia, un genotipo es el nucleótido o nucleótidos presentes en un único sitio polimórfico que se sabe varía en la población humana.

La detección de la presencia o ausencia de al menos una varianza implica poner en contacto una secuencia de ácido nucleico correspondiente a uno de los genes identificados en el presente documento o un producto de un gen de este tipo, con una sonda. La sonda puede distinguir una forma particular del gen o producto génico o la presencia o una varianza o varianzas particulares, por ejemplo, mediante unión o hibridación diferencial.

Las expresiones "forma variante de un gen", "forma de un gen", o "alelo" se refieren a una forma específica de un gen en una población, difiriendo la forma específica de otras formas del mismo gen en la secuencia de al menos un, y frecuentemente más de un, sitio variante dentro de la secuencia del gen. Las secuencias en estos sitios variantes que difieren entre los diferentes alelos del gen se denominan "varianzas de secuencia génica" o "varianzas" o "variantes". La expresión "forma alternativa" se refiere a un alelo que puede distinguirse de otros alelos por tener varianzas distintas en al menos un, y frecuentemente más de un, sitio variante dentro de la secuencia génica.

Las varianzas se producen en el genoma humano aproximadamente en una de cada 500-1.000 bases en el genoma humano cuando se comparan dos alelos. Cuando se comparan múltiples alelos de individuos no relacionados la densidad de los sitios variantes aumenta ya que los diferentes individuos, cuando se comparan con una secuencia de referencia, tendrán con frecuencia varianzas de secuencia en diferentes sitios. En la mayoría de los sitios variantes sólo hay dos nucleótidos alternativos que implican la sustitución de una base por otra o la inserción/delección de uno o más nucleótidos. Dentro de un gen puede haber varios sitios variantes. Las formas variantes del gen o alelos alternativos pueden distinguirse por la presencia de varianzas alternativas en un solo sitio variante, o una combinación de varias varianzas diferentes en diferentes sitios (haplotipos).

La "identificación" de las varianzas genéticas o formas variantes de un gen implica el descubrimiento de varianzas que están presentes en una población. Es necesaria la identificación de las varianzas para el desarrollo de un ensayo de diagnóstico para determinar si un paciente tiene una forma variante de un gen que se sabe está asociada con una enfermedad, afección o predisposición, o con la eficacia o la seguridad del fármaco. La identificación de varianzas genéticas anteriormente desconocidas es distinta del proceso de "determinar" el estado de varianzas conocidas mediante un ensayo de diagnóstico (con frecuencia denominado genotipado). La presente divulgación proporciona varianzas ejemplares en los genes enumerados en las tablas de genes incluidas y descritas en el presente documento.

En el contexto de la presente invención, el término "haplotipo" se refiere a una disposición *cis* de dos o más nucleótidos polimórficos, es decir, las varianzas, en un cromosoma particular, por ejemplo, en un gen particular. El haplotipo conserva información sobre la fase de los nucleótidos polimórficos - es decir, qué conjunto de varianzas se heredaron de uno de los progenitores, y cuál a partir del otro. Un ensayo de genotipado no proporciona información acerca de la fase. Por ejemplo, un individuo heterocigótico en el nucleótido 25 de un gen (A y C están presentes) y también en el nucleótido 100 (G y T están presentes) podría tener haplotipos 25A-100G y 25C-100T, o como alternativa, 25A-100T y 25C-100G. Sólo un ensayo de haplotipado puede discriminar estos dos casos de manera definitiva.

Los términos "varianzas", "variantes" y "polimorfismos", tal como se utilizan en el presente documento, pueden referirse también a un conjunto de varianzas, haplotipos o una mezcla de los dos, a menos que se indique lo contrario. Además, el término varianza, variante o polimorfismo (singular), tal como se utiliza en el presente documento, también abarca un haplotipo a menos que se indique lo contrario. Este uso pretende minimizar la necesidad de engorrosas expresiones tales como: "...medir la correlación entre la respuesta al fármaco y una varianza, varianzas, haplotipo, haplotipos o una combinación de varianzas y haplotipos...", a lo largo de la solicitud. Del mismo modo, el término "genotipo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un procedimiento para determinar el estado de una o más varianzas en un gen, incluido un conjunto de varianzas que comprende un haplotipo. Por lo tanto, expresiones como "...el genotipo de un paciente..." se refieren a determinar el estado de una o más varianzas, incluido un conjunto de varianzas para las que se conoce la fase (es decir, un haplotipo).

En formas de realización preferentes de la presente invención, se conoce la frecuencia de la varianza o forma variante del gen en una población. Las medidas de frecuencia conocidas en la técnica incluyen la "frecuencia alélica", es decir, la fracción de genes en una población que tienen una varianza específica o conjunto de varianzas. Las frecuencias alélicas para cualquier gen deben sumar 1. Otra medida de frecuencia conocida en la técnica es la "frecuencia de heterocigotos", es decir, la fracción de individuos de una población que portan dos alelos, o dos formas de una varianza o forma variante particular de un gen, una heredada de cada progenitor. Como alternativa, el número de individuos que son homocigóticos para una forma particular de un gen puede ser una medida útil. La relación entre la frecuencia alélica, la frecuencia de heterocigotos y frecuencia de homocigotos se describe para muchos genes mediante la ecuación de Hardy-Weinberg, que proporciona la relación entre la frecuencia alélica, la frecuencia de heterocigotos y la frecuencia de homocigotos en una población que se reproduce libremente en equilibrio. La mayoría de las varianzas humanas están sustancialmente en equilibrio de Hardy-Weinberg.

"Población" se refiere a un grupo definido de individuos o un grupo de individuos con una enfermedad o afección particular o individuos que pueden tratarse con un medicamento específico identificados por, pero no limitado a, índices geográficos, étnicos, de raza, de género y/o culturales. En la mayoría de los casos una población abarcará preferentemente al menos diez mil, cien mil, un millón, diez millones, o más individuos, siendo más preferentes números mayores. En formas de realización de la presente invención, se conoce la frecuencia alélica, la frecuencia de heterocigotos, o la frecuencia de homocigotos de una varianza o forma variante específica de un gen. En formas de realización preferentes de la presente invención, la frecuencia de una o más varianzas que pueden predecir la respuesta a un tratamiento se determina en una o más poblaciones utilizando un ensayo de diagnóstico.

Cabe destacar que actualmente no resulta generalmente práctico estudiar toda una población para establecer la asociación entre una enfermedad o afección específica o la respuesta a un tratamiento y una varianza o forma variante específica de un gen. Tales estudios se llevan a cabo preferentemente en ensayos clínicos controlados utilizando un número limitado de pacientes que se consideran representativos de la población con la enfermedad. Dado que los programas de desarrollo de fármacos se dirigen generalmente a la mayor población posible, la población de estudio consistirá generalmente en hombres y mujeres, así como miembros de diversos grupos raciales y étnicos, dependiendo del lugar en el que se esté realizando el ensayo clínico. Esto es importante para establecer la eficacia del tratamiento en todos los segmentos de la población.

Tal como se utiliza en el presente documento, los términos "eficaz" y "eficacia" incluyen tanto la eficacia farmacológica como la seguridad fisiológica. La eficacia farmacológica se refiere a la capacidad del tratamiento para dar como resultado un efecto biológico deseado en el paciente. La seguridad fisiológica se refiere al nivel de toxicidad u otros efectos fisiológicos adversos a nivel celular, de órgano y/o del organismo (con frecuencia denominados efectos secundarios) resultado de la administración del tratamiento. Por otra parte, el término "ineficaz" indica que un tratamiento no proporciona suficiente efecto farmacológico para ser terapéuticamente útil, incluso en ausencia de efectos nocivos, al menos en la población no estratificada. (Un tratamiento de este tipo puede ser ineficaz en un subgrupo que puede identificarse por la presencia de una o más varianzas de secuencia o alelos). "Menos eficaz" se refiere a que el tratamiento da como resultado un menor nivel de eficacia farmacológica terapéuticamente significativo y/o un nivel terapéuticamente mayor de efectos fisiológicos adversos, por ejemplo, mayor toxicidad hepática.

Por lo tanto, en relación a la administración de un fármaco, un fármaco que es "eficaz contra" una enfermedad o afección indica que la administración de manera clínicamente apropiada da como resultado un efecto beneficioso para al menos una fracción estadísticamente significativa de pacientes, tal como una mejora de los síntomas, una curación, una reducción en la carga de morbilidad, la reducción de los números de células o masa tumoral, la prolongación de la vida, la mejora en la calidad de vida, u otro efecto reconocido generalmente como positivo por los médicos familiarizados con el tratamiento del tipo particular de enfermedad o afección.

La eficacia se mide en una población particular. En el desarrollo convencional de fármacos, la población es generalmente cada sujeto que cumpla con los criterios de admisión (es decir, tenga la forma particular de la enfermedad o afección a tratar). Es un aspecto de la presente invención que la segmentación de una población de estudio por criterios genéticos puede proporcionar la base para identificar una subpoblación en la que la administración de un fármaco tal como VELCADE™ puede inducir probablemente una neuropatía periférica.

La expresión "efectos nocivos" se refiere a los efectos físicos en un paciente causados por la administración de un tratamiento, que se consideran médicamente indeseables. Por lo tanto, por ejemplo, los efectos nocivos pueden incluir un amplio espectro de efectos tóxicos perjudiciales para la salud tales como la muerte de las células que funcionan normalmente cuando sólo se desea la muerte de las células enfermas, náuseas, fiebre, incapacidad para retener los alimentos, deshidratación, daño a órganos críticos tales como arritmias, necrosis tubular renal, hígado graso, o fibrosis pulmonar que conducen a insuficiencia coronaria, renal, hepática o pulmonar, entre muchos otros. En este sentido, el término "contraindicado" se refiere a que un tratamiento da como resultado efectos nocivos de tal manera que un médico prudente que trata a un paciente de este tipo consideraría el tratamiento como no adecuado para la administración. Los principales factores en una determinación de este tipo pueden incluir, por ejemplo, la disponibilidad y las ventajas relativas de tratamientos alternativos, las consecuencias de la ausencia de tratamiento, y la persistencia de los efectos nocivos del tratamiento.

Se reconoce que muchos métodos de tratamiento, por ejemplo, la administración de determinados compuestos o combinaciones de compuestos, pueden producir efectos secundarios u otros efectos nocivos en los pacientes. Tales efectos pueden limitar o incluso impedir el uso del método de tratamiento en pacientes particulares, o pueden incluso provocar lesiones irreversibles, disfunción, o la muerte del paciente. Por lo tanto, en determinadas formas de realización, se utiliza la información de la varianza para seleccionar un primer método de tratamiento y un segundo método de tratamiento. Por lo general, el primer tratamiento es un tratamiento primario que proporciona un efecto fisiológico dirigido contra la enfermedad o afección o sus síntomas. El segundo método está dirigido a reducir o eliminar uno o más efectos nocivos del primer tratamiento, por ejemplo, reducir una toxicidad general o reducir un efecto secundario del tratamiento primario. Por lo tanto, por ejemplo, el segundo método puede utilizarse para permitir el uso de una mayor dosis o duración del primer tratamiento, o para permitir el uso del primer tratamiento en pacientes para los que el primer tratamiento no sería tolerado o estaría contraindicado en ausencia de un segundo método para reducir los efectos nocivos o para potenciar la eficacia del primer tratamiento.

Al igual que en el aspecto anterior, en una forma de realización al menos un método de tratamiento implica la administración de un compuesto eficaz en al menos algunos pacientes con una enfermedad o afección; la presencia o ausencia de la al menos una varianza es indicativa de que el tratamiento será eficaz en el paciente; y/o la presencia o ausencia de la al menos una varianza es indicativa de que el tratamiento será ineficaz o estará contraindicado en el paciente; y/o el tratamiento es un primer tratamiento y la presencia o ausencia de la al menos una varianza es indicativa de que un segundo tratamiento será beneficioso para reducir un efecto nocivo o potenciar la eficacia del primer tratamiento; y/o el al menos un tratamiento es una pluralidad de métodos de tratamiento. Para una pluralidad de tratamientos, la selección implica preferentemente determinar si cualquiera de los métodos de tratamiento será más eficaz que al menos otro de entre la pluralidad de métodos de tratamiento.

En otro aspecto, la divulgación describe un método para seleccionar un paciente para la administración de un método de tratamiento para una enfermedad o afección, o para seleccionar un paciente para un método de administración de un tratamiento, comparando la presencia o ausencia de al menos una varianza en un gen tal como se ha identificado anteriormente en las células de un paciente, con una lista de varianzas en el gen, donde la presencia o ausencia de la al menos una varianza es indicativa de que el tratamiento o método de administración será eficaz en el paciente. Si la al menos una varianza está presente en las células del paciente, entonces se selecciona al paciente para considerar un tratamiento alternativo.

En otro aspecto, la divulgación describe un método para identificar un subconjunto de pacientes con respuesta o tolerancia potenciada o disminuida a un método de tratamiento en el que el tratamiento es para una enfermedad o afección en el paciente. El método implica correlacionar una o más varianzas en uno o más genes como se identifica en los aspectos anteriormente indicados en una pluralidad de pacientes con respuesta a un método de tratamiento. La correlación puede realizarse determinando una o más varianzas en uno o más genes en la pluralidad de los pacientes y correlacionando la presencia o ausencia de cada una de las varianzas (en solitario o en diversas combinaciones) con la respuesta del paciente al tratamiento y, en particular, al desarrollo de la neuropatía periférica. La respuesta debe ser estadísticamente significativa. Una correlación positiva entre la presencia de una o más varianzas y una respuesta a un tratamiento como lo demuestra la evidencia de una neuropatía periférica es indicativa de que el tratamiento es particularmente ineficaz en el grupo de pacientes que tienen esas varianzas. Una información de este tipo es útil, por ejemplo, para seleccionar o anular la selección de pacientes para un tratamiento particular o método de administración de un tratamiento, o para demostrar que existe un grupo de pacientes para los que el tratamiento o método de tratamiento sería particularmente beneficioso o estaría contraindicado.

En formas de realización preferentes, la correlación de las respuestas del paciente al tratamiento según el genotipo del paciente se lleva a cabo empleando datos de ensayos clínicos, por ejemplo, como se describe en el presente documento según cualquiera de las variaciones descritas.

Un objetivo importante de la investigación es identificar marcadores que predigan con precisión la respuesta de un paciente determinado a los fármacos en la práctica clínica; tal evaluación individualizada puede facilitar en gran medida el tratamiento personalizado. Un enfoque de esta naturaleza es particularmente necesario en el tratamiento y la terapia anticancerosa, en los que los fármacos comúnmente utilizados son ineficaces en muchos pacientes, y los efectos secundarios son frecuentes. La capacidad de predecir la sensibilidad a los fármacos en los pacientes es particularmente difícil porque las respuestas a los fármacos reflejan las propiedades intrínsecas a las células diana y también las propiedades metabólicas de un hospedador.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención.

EJEMPLO 1.

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico abierto, aleatorizado, que consistió en 3 fases: una fase de prealeatorización (cribado), una fase de tratamiento abierta, y una fase de post-tratamiento. Se asignaron al azar

aproximadamente 680 sujetos con mieloma múltiple no tratados anteriormente a uno de dos grupos de tratamiento y se estratificaron según la $\beta 2$ -microglobulina inicial, los niveles iniciales de albúmina y la región (América del Norte, Europa, otra). Los sujetos recibieron VELCADE™/melfalán/prednisona (VMP) (grupo de tratamiento A) o melfalán/prednisona (MP) (grupo de tratamiento B). Los sujetos en el grupo de tratamiento A recibieron 1,3 mg/m² de VELCADE™ (dos veces por semana [las semanas 1, 2, 4 y 5] durante cuatro ciclos de 6 semanas [8 dosis por ciclo] seguido de una vez por semana [las semanas 1, 2, 4 y 5] durante cinco ciclos de 6 semanas [4 dosis por ciclo]) en combinación con 9 mg/m² de melfalán y 60 mg/m² de prednisona (una vez al día los días 1 al 4 de cada ciclo de 6 semanas). Los sujetos en el grupo de tratamiento B recibieron 9 ciclos de 9 mg/m² de melfalán y 60 mg/m² de prednisona una vez al día los días 1 al 4 de cada ciclo de 6 semanas. Para ambos grupos, el tratamiento continuó durante un máximo de 9 ciclos (54 semanas) y se suspendía el tratamiento de los sujetos si se producía la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable relacionada con el tratamiento, o si un sujeto retiraba su consentimiento.

Se sembraron muestras de ADN de los sujetos de estudio y se normalizaron a una concentración de ≥ 50 ng/ul utilizando un robot de manejo de líquidos. A continuación, se transfirieron las placas de ADN a un Illumina para el análisis de genotipado utilizando la plataforma GoldenGate, que depende de la extensión del cebador. Se incluyó en cada placa una prueba en blanco. Los controles consistieron en muestras duplicadas y muestras de ADN Coriell (Instituto Coriell para la Investigación Médica, 408 Haddon Avenue, Camden, NJ) que se utilizaron para generar datos de HapMap (para verificar la precisión del genotipado mediante comparaciones con los datos de genotipo a disposición del público para estas muestras).

Los genes candidatos con ejemplos incluidos tienen asociaciones anteriores ligadas a neuropatía hereditaria, neuropatía periférica, producción de energía y transporte axonal rápido, nocicepción y transmisión del dolor, neurogénesis y neuroprotección. Los candidatos que se genotiparon en los ejemplos incluyen: ACCN2, ACE, ACTB, ACTG1, ACTR1A, ACTR1B, ADORA2A, ADRA2B, AGT, AGTR1, AKR1B1, AKT1, AKT2, APC, ARP11, AXIN1, BMF, CACNA1A, CACNA1B, CAPZA1, CAPZA2, CAPZA3, CAPZB, CD86, COMT, CTLA4, CTNNB1, CTSS, CYP3A4, CYP3A5, DCTN1, DCTN2, DCTN3, DCTN4, DCTN6, DNCL1, DNCL2A, DNM2, DVL1, DVL2, DVL3, DYNC1H1, DYNC1I1, DYNC1I2, DYNC1LI1, DYNC1LI2, DYNC2H1, DYNC2LI1, DYNLL2, DYNLRB2, ECGF1, EGR2, FGD4, FIG4, GARS, GCH1, GDAP1, GJB1, GJB2, GJB3, GJE1, GLRA3, GLS2, GLUL, GSK3A, GSK3B, HAP1, HSN2, HSPB1, HSPB8, HTR1B, IKBKAP, IL6, KIF1A, KIF1B, KIF3A, KIF3B, KIF5A, KIF5B, KIF5C, LITAF, LMNA, MAPK1, MAPK10, MAPK11, MAPK12, MAPK13, MAPK14, MAPK3, MAPK4, MAPK6, MAPK7, MAPK8, MAPK9, MC1R, MFN2, genoma mitocondrial, MPZ, MTMR2, NDRG1, NEFL, NFE2L2, NGFB, NPY, NR1I2, NTRK1, OPRD1, OPRK1, OPRL1, OPRM1, PLP1, PMP22, PNOC, POLG, POLG2, PON1, PRPS1, PRX, PSMB1, PSMB10, PSMB2, PSMB3, PSMB4, PSMB5, PSMB6, PSMB7, PSMB8, PSMB9, PTGER1, PTGER2, PTGER3, PTGER4, PTGS1, PTGS2, SBF2, SCN3A, SCN9A, SH3TC2, SLC12A6, SPTBN1, SPTBN2, SPTBN4, SPTBN5, SPTLC1, SURF1, TGF1, TGF2, TH, TNF, TRAK2, TRPV1, TRPV4, TTR, VIP, WNT1, WNT10A, WNT10B, WNT11, WNT16, WNT2, WNT2B, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B y YARS.

Se incluyen en el análisis los 368 sujetos que cumplieron con todos los siguientes criterios: dieron su consentimiento para el análisis de ADN; tenían datos de genotipo utilizables para los SNP que figuran en el Apéndice 1; tenían datos clínicos relacionados con acontecimientos adversos antes del tratamiento y después de al menos un ciclo de tratamiento con VELCADE™ (incluidos los que tuvieron acontecimientos neurológicos y los que terminaron el tratamiento sin acontecimientos neurológicos). Estos 368 sujetos incluían: grupo de tratamiento A (154 caucásicos, 2 de raza negra, 10 asiáticos); grupo de tratamiento B (168 caucásicos, 4 de raza negra, 12 asiáticos), y 18 no fueron tratados.

Los criterios de valoración de los acontecimientos adversos primarios son las neuropatías periféricas durante el tratamiento provocadas por el VELCADE™, incluidas la neuropatía periférica NEC, la neuropatía sensorial periférica y la neuralgia. Para cada criterio de valoración específico de neuropatía periférica, la hipótesis nula era que ninguno de los SNP genotipados con éxito estaba asociado con esta neuropatía periférica específica durante el tratamiento. Cada SNP genotipado con éxito se ensaya para ver si existe una diferencia en la distribución de los genotipos de este SNP entre los pacientes con y sin esta neuropatía periférica específica durante el tratamiento con VELCADE™. El resultado del ensayo se ajusta posteriormente mediante el número total de SNP genotipados con éxito para corregir la multiplicidad.

Los criterios de valoración de los acontecimientos adversos secundarios son el momento de la primera aparición de la neuropatía periférica durante el tratamiento provocada por el VELCADE™, incluido el tiempo de aparición de cualquier neuropatía periférica, el tiempo de aparición de una neuropatía periférica de grado ≥ 2 , y el tiempo de aparición de una neuropatía periférica de grado ≥ 3 . Para cada criterio de valoración de tiempo de aparición específico, la hipótesis nula es que ninguno de los SNP genotipados con éxito está asociado con el tiempo de aparición de esta neuropatía periférica durante el tratamiento. Para cada SNP genotipado con éxito, se estratifica a los pacientes según el genotipo de este SNP y se ensayan para ver si existe una diferencia en la probabilidad de aparición de la neuropatía periférica durante el tratamiento en cualquier instante de tiempo entre pacientes de diferentes genotipos. El resultado del ensayo se ajusta posteriormente mediante el número total de SNP genotipados con éxito para corregir la multiplicidad. Algunos sujetos tienen múltiples incidencias de neuropatía periférica, es

decir, un AE resuelto seguido de uno o más acontecimientos reaparecidos. En el caso de múltiples acontecimientos en el mismo paciente, el momento de la primera neuropatía para el análisis de "neuropatía de cualquier grado" y el momento de la neuropatía de un grado particular se consideró como el primer día que se registraba este grado particular.

Se llevaron a cabo varias etapas de control de calidad (CC) para garantizar la calidad de los datos de genotipo utilizados en el análisis. La calidad de los datos de genotipo se evaluó mediante muestras (duplicadas) de control interno. Se genotiparon dos veces siete sujetos de este estudio. La tasa de concordancia entre las muestras duplicadas fue del 100%. Los datos de las muestras duplicadas de este estudio se trataron de la siguiente manera. Los datos se fusionaron mediante las siguientes reglas: 1) se guardaron las llamadas de genotipo ("genotype calls") coherentes. 2) Si una muestra tenía una llamada de genotipo mientras que la otra muestra tenía un valor ausente (NA), se asignaba a los datos fusionados el genotipo llamado ("called genotype"). 3) Si ambas muestras tenían un valor ausente, los datos fusionados tenían un valor ausente. 4) Si ambas muestras tenían llamadas de genotipo y eran incongruentes entre sí, se asignaban a los datos fusionados valores ausentes.

Se compararon los datos de genotipo de una muestra de ADN Coriell que se utilizaron para generar datos de HapMap (<http://www.hapmap.org/>), frente a los datos de genotipo a disposición del público para verificar la precisión del genotipado. Se genotipó el sujeto del CEU de Hapmap NA12043 como control de calidad (ID: GS0034314-DNAH11_J369, CEPH1346-11). De los 1.927 no-mtSNP genotipados con éxito, 1.921 de ellos también se genotiparon en el proyecto HapMap. La tasa de concordancia entre estas muestras fue del 98,23%.

Las muestras con unas tasas de éxito del genotipado ("genotype call rates") inferiores a 0,9, es decir, más de un 10% de datos de genotipo ausentes, se excluyeron del análisis posterior. Todas las muestras genotipadas tuvieron una tasa de éxito superior al 95%. Por lo tanto, no se excluyeron muestras debido a más de un 10% de datos ausentes. Tres muestras de sujetos no se genotiparon con éxito después de varios intentos.

También se incluyeron en este análisis sesenta y cuatro SNP de marcado del genoma mitocondrial humano. Los 64 SNP de marcado se seleccionaron en base al alineamiento de 928 secuencias de genoma mitocondrial de europeos a disposición del público para capturar 144 SNP mitocondriales (mtSNP) comunes con una MAF superior al 1% y 9 haplogrupos (Saxena, R., etc. (2006) "Comprehensive association testing of common mitochondrial DNA variation in metabolic disease", American Journal of Human Genetics 79: 54-61).

Se calculó la correlación por pares entre los genotipos de las muestras para identificar las muestras cuestionables. Si dos sujetos tenían idéntico genotipo pero datos de fenotipo incongruentes, se excluían ambos sujetos del análisis posterior. Se calculó la heterocigosidad de los SNP del cromosoma X para identificar las discrepancias de género con los datos demográficos. Tres sujetos tenían discrepancias conforme al análisis de loci de control de género y se excluyeron del análisis. Se identificó mediante PLINK que un sujeto adicional tenía genotipos haploides heterocigóticos en un SNP del cromosoma X (rs12116382), lo que indicaba un posible error de género. Este sujeto se excluyó del análisis posterior.

Después de las medidas de control de calidad y la filtración por raza, se incluyeron en el análisis ciento treinta y nueve muestras tratadas con VELCADE™.

Ejemplo 2.

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico abierto, aleatorizado, que comparaba vincristina/adriamicina/dexametasona (VAD) y VELCADE™/dexametasona como tratamiento de inducción antes del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (AHSCT) en pacientes de hasta (e incluida) una edad de 65 años con mieloma múltiple recién diagnosticado. Se incluyeron aproximadamente 480 pacientes en este estudio. Se asignó al azar a los sujetos en el momento del diagnóstico en uno de los 4 grupos de tratamiento de inducción:

- A1 VAD (4 ciclos)
- A2 VAD (4 ciclos) seguido de dexametasona/ciclofosfamida/etopósido/cis-platino (DCEP) (2 ciclos)
- B1 VELCADE + dexametasona (4 ciclos)
- B2 VELCADE + dexametasona (4 ciclos) seguido de DCEP (2 ciclos)

La aleatorización se estratificó en base al nivel inicial de β 2-microglobulina ($> 6 \leq 3$ mg/l) y la presencia de anomalías en el cromosoma 13 identificadas mediante análisis de hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). Después del tratamiento de inducción (grupos A1 y B1) o después del tratamiento de consolidación (grupos A2 y B2) se sometió a todos los pacientes a AHSCT.

Se enviaron 470 muestras a un Illumina para el genotipado de 2.016 SNP en 172 genes no mitocondriales. De las 470 muestras, 29 muestras son sujetos controles de HapMap (<http://www.hapmap.org/>), 3 muestras son sujetos controles de una familia de Bélgica, y otras 4 son muestras del Ejemplo 1 para el control de calidad. Por lo tanto, había en total 434 sujetos únicos de este estudio (103 en A1, 105 en A2, 111 en B1, 111 en B2 y 4 no tratados).

El conjunto de datos de genotipado contenía 29 muestras del proyecto HapMap como control para la calidad del genotipado. De los 1.939 SNP genotipados, 1.934 tenían los datos de HapMap correspondientes. Comparando las llamadas de genotipo, las 29 muestras tenían una tasa de concordancia media del 99,63%. Sin embargo, un par de SNP (rs5699 y rs926103) tenían casi el 0% de concordancia entre los datos de HapMap y el conjunto de datos, lo que indicaba posibles errores de genotipado en estos SNP. Para controlar la calidad de los datos, se excluyeron del análisis de asociación 8 SNP con < 90% de concordancia entre los datos de HapMap y el conjunto de datos de tratamiento.

Después del control de calidad y la filtración, se incluyeron 212 sujetos tratados con VELCADE en el análisis de asociación sobre los no-mtSNP.

Ejemplo 3.

Los SNP con una frecuencia alélica minoritaria (MAF) inferior a 0,01 se excluyeron del análisis posterior, ya que la precisión del algoritmo de agrupamiento utilizado para generar las llamadas de genotipo es relativamente baja para los SNP con frecuencias alélicas minoritarias muy bajas. Hubo 11 SNP en todo el análisis del Ejemplo 1 con una tasa de éxito inferior al 90%, y se excluyeron. De los SNP restantes, 26 SNP tenían una MAF inferior a 0,01, y se excluyeron. Se realizó la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE). Una desviación significativa del equilibrio de Hardy-Weinberg puede indicar posibles errores de genotipo en una población homogénea. Sin embargo, una desviación moderada del HWE puede indicar asociaciones positivas con los criterios de valoración del estudio. Para el estudio del Ejemplo 1, se realizó la prueba de HWE en sujetos caucásicos ya que forman la población homogénea más grande del estudio presentado en el presente documento. Los SNP que se desviaban del HWE con un valor p inferior a 0,05/2.000 se excluyeron del análisis posterior. Hubo 5 SNP del estudio del Ejemplo 1 que no pasaron la prueba de HWE, y se excluyeron. En el Apéndice 1 se enumera el conjunto total de SNP ensayados, el estado del genotipo, la tasa de éxito, la MAF, el valor P para la prueba de HWE, y el estado final del análisis estadístico. Después del CC del nivel de SNP, se guardaron 1.885 no-mtSNP para el análisis de asociación.

De los 2.016 no-mtSNP genotipados de los sujetos del estudio del Ejemplo 2, 1.939 SNP se genotiparon con éxito. Hubo 6 SNP con una tasa de éxito inferior al 90%, y se excluyeron. De los SNP restantes, 11 SNP tenían una frecuencia alélica minoritaria (MAF) inferior a 0,01, y se excluyeron. Hubo 6 SNP del estudio del Ejemplo 2 que no pasaron la prueba de HWE ($P_{HWE} < 0,05/2000$) llevada a cabo sobre los 212 sujetos de raza blanca tratados con VELCADE, y se excluyeron. La anotación de los 2.016 SNP se enumera en el Apéndice 1, junto con el estado del genotipo, la tasa de éxito, la MAF, el valor P para la prueba de HWE y el estado final del análisis estadístico. Después del CC, se incluyeron 1.908 no-mtSNP en el análisis de asociación.

Para cada no-mtSNP, se ensayaron tres modelos genómicos durante el análisis de asociación: Aditivo, Dominante y Recesivo. Todos los no-mtSNP en estudio son SNP bi-alélicos con un alelo principal (A) y un alelo minoritario (B). El modelo dominante compara los sujetos con genotipo AA con aquellos con genotipo AB o BB. El modelo recesivo compara los sujetos con genotipo AA o AB con aquellos con genotipo BB. El modelo aditivo compara los sujetos que tienen 0 copias de B (AA) con los que tienen 1 copia de B (AB), y los que tienen 2 copias de B (BB). Se utilizó como umbral una MAF superior al 1% para filtrar los SNP durante el proceso de control de calidad. Se incluye en este análisis lo siguiente: 1) para el modelo dominante, se analizarán sólo SNP con al menos 4 sujetos AB/BB; 2) para el modelo recesivo, se analizarán sólo SNP con al menos 4 sujetos BB; 3) para el modelo aditivo, se analizarán sólo SNP con al menos 4 sujetos BB, o aquellos con al menos 4 sujetos AB y 0 BB. Después de esta filtración, se incluyeron un total de 1.445 SNP para el análisis en el modelo aditivo, se incluyeron 1.885 SNP en el modelo dominante y se incluyeron 1.136 SNP en el modelo recesivo. Para los SNP del Ejemplo 2, se ensayaron tres modelos genómicos durante el análisis de asociación y se utilizó como umbral una frecuencia alélica minoritaria superior al 1% para filtrar los SNP durante el proceso de control de calidad. Según esta condición, el número mínimo de alelos B que tiene cada SNP es 5, puesto que $212 \times 2 \times 1\% = 4,24$, que puede ser de cualquiera de las tres posibles distribuciones de genotipo: 1) 207 AA, 5 AB, 0 BB; 2) 208 AA, 3 AB, 1 BB; 3) 209 AA, 1 AB, 2 BB. Se incluye en este análisis lo siguiente: 1) para el modelo dominante, se analizarán sólo SNP con al menos 5 sujetos AB/BB; 2) para el modelo recesivo, se analizarán sólo SNP con al menos 5 sujetos BB; 3) para el modelo aditivo, se analizarán sólo SNP con al menos 5 sujetos BB, o aquellos con al menos 5 sujetos AB y 0 BB. Después de esta filtración, hubo 1.441 SNP para el análisis en el modelo aditivo, 1.908 SNP para el modelo dominante y 1.259 SNP para el modelo recesivo.

Los 64 mtSNP de marcado analizados en el estudio del Ejemplo 1 tenían una tasa de éxito > 90%. Se utilizó esta información genotípica del genotipo de mtSNP para atribuir el genotipo de otros 80 mtSNP comunes y 9 haplogrupos siguiendo el método descrito por Saxena y colaboradores (Saxena *et al.* (2006), American Journal of Human Genetics, vol. 79, páginas 54-61). Después del control de calidad del nivel de SNP y este proceso de filtración, se guardaron 62 mtSNP para el análisis de asociación. Adviértase que se utilizó un umbral de MAF ligeramente superior para los mtSNP: 0,025 en lugar de 0,01 debido a que los mtSNP no forman genotipos heterocigóticos, y se analizaron los sujetos con genotipo AA frente a aquellos con genotipo BB. La lista de mtSNP genotipados y atribuidos se enumeran en el Apéndice 1. Debido a que no hubo asociaciones significativas entre los SNP mitocondriales y las categorías de neuropatía periférica, no se genotiparon en el conjunto de datos del Ejemplo 2.

Un gráfico cuantil-cuantil (gráfico Q-Q) es un método gráfico de análisis de datos para comparar los valores ordenados de una estadística con los cuantiles de una distribución teórica específica. En los estudios de asociación de genes candidatos a gran escala, se utilizan con frecuencia gráficos Q-Q de los valores p para la asociación, para visualizar el resultado. En tales gráficos, los valores p transformados mediante $-\log_{10}$ se ordenan y a continuación se representan en función de los cuantiles transformados mediante $-\log_{10}$ de distribución uniforme. Según la hipótesis nula de que no hay ningún SNP asociado con los criterios de valoración de interés, los valores p deberían seguir una distribución uniforme y el gráfico Q-Q debería quedar justo en la línea esperada. Aunque la desviación del gráfico Q-Q de la línea esperada en el extremo de la cola derecha puede indicar asociaciones significativas, la desviación de una gran parte del gráfico Q-Q puede indicar posibles errores en los datos, tales como errores de genotipado o estratificación de la población. Para cada uno de los criterios de valoración, se realizó un análisis inicial utilizando ensayos χ^2 en el modelo dominante y se utilizó el gráfico Q-Q para identificar posibles problemas en los datos.

Para los 139 sujetos caucásicos tratados con VELCADE™ en el Ejemplo 1, los gráficos Q-Q de los ensayos de χ^2 en cada uno de los tres acontecimientos adversos de interés (neuropatía sensorial periférica, neuropatía periférica NEC y neuralgia) utilizando el modelo dominante en los 1.885 no-mtSNP no mostraron problemas de genotipado evidentes en los datos. Los valores p observados son generalmente mayores (menores en la escala $-\log_{10}$) que los valores p esperados, pero están incluidos en los intervalos de confianza del 95% de los valores p esperados. Sin embargo, algunos valores P observados no están incluidos en el límite inferior del intervalo de confianza del 95% en la escala $-\log_{10}$. Esto es coherente con los tamaños de muestra pequeños que utilizan este análisis, que tiene una potencia relativamente baja.

Las características demográficas e iniciales de los 139 sujetos caucásicos tratados con VELCADE en el Ejemplo 1 se resumen en las tablas 1 y 2. No hubo diferencias significativas en estas características iniciales entre el subgrupo de 139 sujetos incluidos en el estudio de farmacogenómica y los 340 sujetos en el grupo VMP del estudio del Ejemplo 1, a excepción de la "región" ya que los sujetos no caucásicos se excluyeron en la cohorte de Farmacogenómica (PGx).

Tabla 1. Comparación de la característica continua inicial para sujetos caucásicos tratados con VELCADE con la cohorte del estudio clínico tratada con VELCADE.

Característica continua inicial	Estudio del Ejemplo 1 (N=340) Mediana (intervalo)	Subgrupo PGx del Ejemplo 1 (N=139) Mediana (intervalo)
Edad (años)	71 (57-90)	72 (58-90)
Superficie corporal (m ²)	1,8 (1,3-2,4)	1,8 (1,4-2,4)
Altura (cm)	165 (139-187)	167 (145-187)
Peso (kg)	71 (40,3-127,9)	73,5 (47-125)
IMC	25,9 (15,6-49,2)	26 (17,1-39,6)

Tabla 2. Comparación de la característica categórica inicial para sujetos caucásicos tratados con VELCADE con la cohorte del estudio clínico tratada con VELCADE.

Característica categórica inicial	Estudio del Ejemplo 1 (N=340) Nº de pacientes (%)	Subgrupo PGx del Ejemplo 1 (N=139) Nº de pacientes (%)
Sexo	Mujer	61 (43,9)
	Hombre	78 (56,1)
B2-microglobulina inicial	<2,5 mg/l	13 (9,4)
	2,5 a 5,5 mg/l	88 (63,3)
	>5,5 mg/l	38 (27,3)
Albúmina inicial	<3,5 g/dl	75 (54,0)
	≥3,5 g/dl	64 (46,0)
Región	Europa	117 (84,2)
	Norteamérica	22 (15,8)
	Otra	0 (0,0)
Neuropatía sensorial o motora en el momento del ingreso	37 (10,9)	17 (12,2)
Diabetes inicial	39 (11,5)	19 (13,7)
Grupo de aclaramiento de creatinina inicial	<30 ml/min	8 (5,8)
	30-50 ml/min	33 (23,7)
	51-80 ml/min	70 (50,4)
	>80 ml/min	28 (20,1)

La información demográfica y las características iniciales de los 212 sujetos tratados con VELCADE™ del Ejemplo 2 se compararon con los 139 sujetos de raza blanca tratados con VELCADE™ del Ejemplo 1 como se muestra en las tablas 3 y 4. Se observaron diferencias significativas en la edad de los sujetos, la altura, el IMC, la

β 2-microglobulina inicial, la albúmina inicial, el aclaramiento de creatinina inicial, la neuropatía y la diabetes historia entre los 139 sujetos del Ejemplo 1 y los 212 sujetos del Ejemplo 2.

Tabla 3. Comparación de la característica continua inicial.

Característica continua inicial	Subgrupo PGx del Ejemplo 1 (Vc-mp) (N=139) Mediana (intervalo)	Subgrupo PGx del estudio del Ejemplo 2 (grupos B1 y B2) (N=212) Mediana (intervalo)	P*
Edad (años)	72 (58-90)	56 (31-65)	<0,0001
Superficie corporal (m ²)	1,8 (1,4-2,4)	1,8 (1,3-2,5)	0,15
Altura (cm)	167 (145-187)	170 (146-196)	0,02
Peso (kg)	73,5 (47-125)	72 (42-126)	0,78
IMC	26 (17,1-39,6)	24,9 (17,9-38,7)	0,03

*Valores P de las pruebas de la t bilaterales

Tabla 4. Comparación de la característica categórica inicial

Característica categórica inicial	Subgrupo PGx del Ejemplo 1 (Vc-mp) (N=139) N° de pacientes (%)	Subgrupo PGx del Ejemplo 2 (grupos B1 y B2) (N=212) N° de pacientes (%)	P*
Sexo	Mujer	61 (43,9)	0,93
	Hombre	78 (56,1)	
B2-microglobulina inicial	<2,5 mg/l	13 (9,4)	<0,000
	2,5 a 5,5 mg/l	88 (63,3)	
	>5,5 mg/l	38 (27,3)	
Albúmina inicial	<3,5 g/dl	75 (54,0)	<0,0001
	>=3,5 g/dl	64 (46,0)	
		162 (76,4)	
Región	Europa	117 (84,2)	NA
	Norteamérica	22 (15,8)	
	Otra	0 (0,0)	
Neuropatía sensorial o motora en el momento del ingreso	17 (12,2)	1 (0,5)	<0,0001
Diabetes inicial	19 (13,7)	12 (5,7)	0,01
Grupo de aclaramiento de creatinina inicial	<30 ml/min	8 (5,8)	<0,0001
	30-50 ml/min	33 (23,7)	
	51-80 ml/min	70 (50,4)	
	>80 ml/min	28 (20,1)	

*Valores P de las pruebas de Chi cuadrado

Todas las pruebas estadísticas se interpretaron en el nivel de significación del 5% (bilateral) a menos que se especifique lo contrario. Se llevaron a cabo correcciones para comparaciones múltiples mediante el ajuste de Bonferroni para ensayos de asociación de un solo locus (SNP) y permutación aleatoria (1.000 veces) para ensayos de asociación multilocus (haplotipo).

Se realizó la asociación de SNP individuales con acontecimientos de neuropatía periférica durante el tratamiento con VELCADE™ en base a modelos genotípicos, dominantes y recesivos, mediante regresión logística en SAS (PROC LOGÍSTICO, SAS, v. 9.1). Las muestras dentro de cada subgrupo de neuropatía periférica pueden estratificarse adicionalmente según el número de incidencias de AE, el grado máximo de toxicidad del NCI del acontecimiento adverso, la reversibilidad y la duración del acontecimiento adverso. Se utilizaron como covariables datos demográficos iniciales tales como la edad, el género, la raza, el país, el grado de toxicidad inicial de enfermedad neurológica, y los factores de riesgo para la neuropatía periférica determinada en el estudio clínico del acontecimiento adverso de VELCADE™. Se llevaron a cabo correcciones para comparaciones múltiples mediante el ajuste de Bonferroni.

Se realizó el análisis de asociación de haplotipos en base a la regresión de tendencia del haplotipo ("Haplotype Trend Regression") utilizando el módulo de regresión logística en HelixTree (HelixTree, v. 6.2). Se ensayó la asociación de los haplotipos formados por 2 a 4 SNP cercanos en el mismo cromosoma con la neuropatía periférica, con la edad, el género, la raza, el país y los factores de riesgo para la neuropatía periférica determinados en el estudio clínico de acontecimientos adversos con VELCADE™ en curso, como covariables. Se realizó la estimación de las frecuencias de haplotipo mediante el algoritmo de maximización de la expectativa (EM) en HelixTree. Se realizaron correcciones para comparaciones múltiples mediante permutación de todos los marcadores de (1.000 veces). Durante cada permutación, se permutó al azar la etiqueta del grupo (por ejemplo, con neuralgia, sin neuralgia) para cada muestra. El ensayo de asociación de haplotipos se realizó en base a la etiqueta del grupo

permutada. La frecuencia con la que un marcador de haplotipo tenía un valor p más significativo en el conjunto de datos permutados que el conjunto de datos original se utilizó como valor p ajustado por permutaciones.

Los criterios de valoración primarios incluían la aparición de cada uno de los tres acontecimientos adversos de interés: neuropatía sensorial periférica (68 casos/71 controles), neuropatía periférica NEC (72 casos/67 controles), neuralgia (59 casos/80 controles) y cualquier manifestación de cualquiera de los tres acontecimientos adversos (AE3: 84 casos/55 controles). Se agrupó a los pacientes en casos (aquellos con cualquier aparición de los acontecimientos adversos de interés) y controles (aquellos sin el acontecimiento adverso de interés). Como se muestra en la Tabla 5, las frecuencias de la aparición de acontecimientos adversos de interés en los 139 sujetos seleccionados para el subconjunto de farmacogenómica fueron similares a aquellos en el grupo tratado con VELCADE™ del Ejemplo 1.

Tabla 5. Comparación de la frecuencia del acontecimiento adverso de interés para sujetos caucásicos tratados con VELCADE genotipados con los sujetos del ensayo clínico tratados con VELCADE.

Casos AE de interés	Estudio (VMP) Nº de pacientes (%) (N=340)	Subgrupo PGx (VMP) Nº de pacientes (%) (N=139)
Neuropatía periférica NEC	159 (46,8)	72 (51,8)
Neuropatía sensorial periférica	151 (44,4)	68 (48,9)
Neuralgia	121 (35,6)	59 (42,4)
Cualquiera de los tres AE	187 (55,0)	84 (60,4)

Por razones de coherencia entre el Ejemplo 1 y el Ejemplo 2, el modelo de regresión incluyó todas las covariables predeterminadas, incluidas: edad, género, b2-microglobulina inicial, albúmina inicial, superficie corporal (BSA), índice de masa corporal (IMC), estado de la neuropatía en el momento del ingreso (neuropatía sensorial o neuropatía motora), estado de la diabetes al inicio del estudio y aclaramiento de creatinina al inicio del estudio (clasificada en 4 grupos: < 30 ml/min, ≥ 30 y ≤ 50 ml/min, > 50 y ≤ 80 ml/min, > 80 ml/min).

Después de la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples utilizando como umbral $P = 0,05/(1885 + 62) = 2.57E-5$, ninguno de los 1.885 no-mtSNP y 62 mtSNP mostró ninguna asociación significativa con la aparición de ninguno de los criterios de valoración de acontecimientos adversos ensayados en el Ejemplo 1. Se utilizó como umbral la corrección mediante una tasa de falsos descubrimientos (FDR) < 0,05 para comparaciones múltiples y ningún SNP mostró asociación significativa con la aparición de ninguno de los acontecimientos adversos ensayados.

Se realizó el análisis de asociación de haplotipos en base a la regresión de tendencia del haplotipo utilizando el módulo de regresión logística en HelixTree (HelixTree v. 6.2). Se ensayó la asociación de los haplotipos formados por 2 a 4 no-mtSNP cercanos en el mismo cromosoma con la neuropatía periférica. Se realizó la estimación de las frecuencias de haplotipo mediante el algoritmo de maximización de la expectativa (EM) en HelixTree. Después de las correcciones para comparaciones múltiples utilizando permutación de todos los marcadores (1.000 veces), ninguno de los haplotipos ensayados mostró ninguna asociación significativa (permutación $P < 0,05$) con ninguno de los criterios de valoración de acontecimientos adversos en estudio.

Se realizó la asociación de SNP individuales con el tiempo de aparición de acontecimientos de neuropatía periférica durante el tratamiento con VELCADE en base a modelos genotípicos, dominantes y recesivos utilizando el ensayo de rango logarítmico y la regresión de Cox en SAS (PROC LIFETEST y PROC PHREG, SAS v. 9.1). Se ensayaron como covariables datos demográficos Iniciales tales como la edad, el género, la raza, el país, el grado de toxicidad inicial de enfermedad neurológica y los factores de riesgo para la neuropatía periférica determinados en el estudio clínico de acontecimientos adversos con VELCADE™ en curso, para el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se llevaron a cabo correcciones para comparaciones múltiples mediante el ajuste de Bonferroni.

Los criterios de valoración secundarios ensayados incluyeron el tiempo de aparición de cualquier neuropatía periférica (72 acontecimientos/67 censurados), el tiempo de aparición de una neuropatía periférica de grado ≥ 2 (50 acontecimientos/89 censurados) y el tiempo de aparición de una neuropatía periférica de grado ≥ 3 (21 acontecimientos/118 censurados). El mismo conjunto de covariables utilizado en la regresión logística se utilizó como covariables para el modelo de riesgos proporcionales de Cox para cada uno de los criterios de valoración.

Después de la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples utilizando como umbral $P = 0,05/(1885 + 62) = 2.57E-5$, un SNP (rs4553808 del gen CTLA4) mostró una asociación significativa (prueba de Wald tipo 3, $P = 1.68E-6$, FDR = 0,0019) con el tiempo de aparición de la neuropatía periférica en el modelo recesivo. El ensayo de proporcionalidad mostró que este modelo no vulneraba la asunción proporcional de la regresión de Cox. Los pacientes con el genotipo homocigótico del alelo minoritario de rs4553808 (GG) tendían a tener una aparición más temprana de la neuropatía periférica que aquellos que contenían sólo 1 ó 0 copias del alelo minoritario (AA/AG); la mediana de tiempo hasta la aparición para estos sujetos fue de 36 días en comparación con 89,5 días. Sólo hubo 6 pacientes que tenían el genotipo GG en el conjunto de datos. Todos ellos tuvieron un cierto nivel de neuropatía periférica durante el estudio del Ejemplo 1: 2 sujetos tuvieron como máximo una neuropatía

periférica de grado 1, 2 tuvieron como máximo una neuropatía periférica de grado 2 y 2 sujetos tuvieron como máximo una neuropatía periférica de grado 3. Ninguno de los 5 sujetos con el genotipo GG de rs4553808 del grupo de no tratados con VELCADE tuvo ninguna aparición de neuropatía periférica durante el ensayo.

Se ensayó la asociación de marcadores individuales con la dosis acumulativa de VELCADE en el momento de aparición de la neuropatía periférica. Para este criterio de valoración, rs4553808 mostró una asociación ligeramente significativa. Los pacientes con el genotipo homocigótico del alelo minoritario de rs4553808 (GG) tendían a la aparición de una neuropatía periférica a una dosis acumulativa inferior de VELCADE™ que los que contenían sólo 1 ó 0 copias del alelo minoritario (AA/AG): la mediana del tiempo hasta la aparición para estos sujetos fue de 8,45 mg/m² frente a 18,8 mg/m².

Un SNP, rs1474642 del gen PSMB1, mostró asociaciones significativas con el tiempo de aparición de la neuropatía periférica de nivel ≥ 2 en el modelo recesivo después de la corrección de Bonferroni. Si se utilizaba FDR $< 0,05$ como umbral, otro SNP, rs12568757 de CTSS, también mostraba una asociación significativa. El ensayo de proporcionalidad demostró que este modelo no vulneraba la asunción proporcional de la regresión de Cox.

Utilizando como criterio de valoración la dosis acumulativa de VELCADE hasta la aparición de una neuropatía periférica de nivel ≥ 2 , rs1474642 y rs12568757 mostraron una asociación ligeramente significativa. Sin embargo, otro SNP, rs916758 de DYNC111, mostró una asociación significativa con la dosis acumulada de VELCADE hasta la aparición de una neuropatía periférica de nivel ≥ 2 en el modelo dominante: prueba de Wald tipo 3, $P = 6.14E-6$, FDR = 0,012.

Los pacientes con el genotipo homocigótico del alelo minoritario de rs1474642 (GG) tendían a una aparición más temprana de una neuropatía periférica de nivel ≥ 2 que los que contenían sólo 1 ó 0 copias del alelo minoritario (AA/AG): la mediana del tiempo de aparición para estos sujetos fue de 26 días frente a 109 días; mientras que la mediana de la dosis acumulativa de VELCADE™ hasta el tiempo de aparición fue 6,9 mg/m² frente a 22,1 mg/m². Hubo 4 pacientes con el genotipo homocigótico GG. Dos de estos sujetos tuvieron como máximo una neuropatía periférica de grado 3, uno tuvo una neuropatía periférica de grado 2, y uno no tuvo ninguna neuropatía periférica durante el estudio. En el grupo tratado con MP del estudio del Ejemplo 1, 6 de los 142 sujetos caucásicos tratados con MP genotipados con éxito tenían el genotipo GG de rs1474642. Ninguno de estos sujetos tuvo ninguna aparición de neuropatía periférica durante el ensayo.

De manera similar, los pacientes con el genotipo homocigótico del alelo minoritario de rs12568757 (GG) tendían a una aparición más temprana de neuropatía periférica de nivel $\geq$ grado 2 que los que contenían sólo 1 ó 0 copias del alelo minoritario (AA/AG); la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 88 días frente a 113 días; mientras que la mediana de la dosis acumulativa de VELCADE™ hasta la aparición fue 18,4 mg/m² frente a 23,2 mg/m². Hubo 39 pacientes con el genotipo GG: 10 con neuropatía periférica de grado 3, 11 con grado 2, 6 con grado 1 y 12 sin neuropatía periférica durante el estudio. En el grupo tratado con MP del estudio del Ejemplo 1, 39 de los 142 sujetos caucásicos tratados con MP genotipados con éxito tenían genotipo GG de rs12568757. Sin embargo, sólo dos de ellos tuvieron neuropatía periférica durante el ensayo: uno tuvo grado 1, el otro tuvo grado 2.

Los pacientes que portaban 1 ó 2 copias del alelo minoritario de rs916758 (AG/GG) tendían a una aparición más temprana de una neuropatía periférica de nivel ≥ 2 que aquellos que contenían 0 copias del alelo minoritario (AA): la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 75 días frente a 109 días; mientras que la mediana de la dosis acumulativa de VELCADE hasta la aparición fue 16,6 mg/m² frente a 23,2 mg/m². Hubo 32 pacientes con los genotipos AG/GG: 8 con neuropatía periférica de grado 3, 9 con grado 2, 2 con grado 1 y 13 sin neuropatía periférica durante el estudio. En el grupo tratado con MP del estudio del Ejemplo 1, 33 de los 142 sujetos caucásicos tratados con MP genotipados con éxito tenían genotipos AG/GG de rs916758. Pero sólo dos de ellos tuvieron neuropatía periférica de grado 1 durante el ensayo.

Ningún SNP mostró una asociación significativa con el tiempo de aparición de una neuropatía periférica de nivel $\geq$ grado 3 después de la corrección de Bonferroni. Pero utilizando como umbral FDR $< 0,05$, un SNP (rs11974610 del gen GJE1) mostró una asociación significativa. Utilizando como criterio de valoración una dosis acumulativa de VELCADE™ hasta la aparición de una neuropatía periférica de nivel $\geq$ grado 3, rs11974610 mostró una asociación ligeramente significativa. Los pacientes con el genotipo homocigótico del alelo minoritario de rs11974610 (AA) tendían a una aparición más temprana de una neuropatía periférica de nivel $\geq$ grado 3 que aquellos que contenían sólo 1 ó 0 copias del alelo minoritario (GG/GA): la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 97 días frente a 113 días; mientras que la mediana de la dosis acumulativa de VELCADE™ hasta la aparición fue 17,6 mg/m² frente a 24,7 mg/m². Hubo 6 pacientes con los genotipos AA. Cuatro de ellos tuvieron como máximo una neuropatía periférica de grado 3 y 2 no tuvieron ninguna neuropatía periférica durante el estudio. En el grupo tratado con MP del estudio del Ejemplo 1, 5 de los 142 sujetos caucásicos tratados con MP genotipados con éxito tenían genotipo AA de rs11974610. Sólo uno de ellos tuvo una neuropatía periférica de grado 2 durante el ensayo.

Los sujetos que tenían los genotipos homocigóticos para el alelo minoritario de rs4553808, rs1474642 y rs11974610, no tuvieron ningún solapamiento. Pero entre los 39 sujetos que tenían genotipo GG de rs12568757, 2 de ellos también tenían GG de rs4553808, 1 tenía GG de rs1474642, y 3 tenían AA de rs11974610. Los 6 sujetos

que tenían dos copias de los marcadores identificados tuvieron aparición de neuropatía periférica durante el estudio del Ejemplo 1. Entre los 32 pacientes con genotipos AG/GG de rs916758, 16 de ellos también tenían GG de rs12568757 (11 de ellos tuvieron aparición de neuropatía periférica), 2 tenían GG de rs4553808 y GG de rs12568757, 1 tenía GG de rs1474642 y GG de rs12568757, 1 tenía AA de rs11974610 y GG de rs12568757, y 1 tenía GG de rs1474642.

Los 5 SNP que mostraron asociaciones significativas con el tiempo de aparición de los diferentes niveles de neuropatía periférica o con la dosis acumulativa de VELCADE™ hasta la aparición de la neuropatía periférica en el Ejemplo 1 se validaron con el estudio del Ejemplo 2. La tasa de aparición del acontecimiento de neuropatía periférica (incluidas neuropatías periféricas, disestesia y parestesia) es del 44,8% en el Ejemplo 2, comparable con el 51,8% en el Ejemplo 1 ($P = 0,24$). Los resultados del análisis se resumen en la Tabla 6. En base a los valores p sin procesar para los ensayos de asociación, ninguna de las asociaciones significativas identificadas en el Ejemplo 1 se replicó en el Ejemplo 2. Sin embargo, rs4553808 mostró la misma tendencia en asociación con el tiempo de aparición de una neuropatía periférica en el modelo recesivo (Wald tipo 3, valor $p = 0,138$). Los pacientes con genotipo homocigoto del alelo minoritario de rs4553808 (GG) tendían a una aparición más temprana de la neuropatía periférica que aquellos que contenían sólo 1 ó 0 copias del alelo minoritario (AA/AG): la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 68 días frente a 70 días. A pesar de que rs916758 también tenía un valor p de asociación relativamente bajo (Wald Tipo 3, valor $p = 0,113$), la tendencia es opuesta a lo observado en el Ejemplo 1.

Tabla 6. Verificación de las asociaciones significativas del Ejemplo 1 en el Ejemplo 2.

ID de SNP	Criterio de valoración	Modelo genético	Valor P
rs4553808	tiempo de aparición de PN	Recesivo	0,138
rs1474642	tiempo de aparición de PN de nivel ≥ 2	Recesivo	0,933
rs12568757	tiempo de aparición de PN de nivel ≥ 2	Recesivo	0,444
rs11974610	tiempo de aparición de PN de nivel ≥ 3	Recesivo	0,996
rs916758	dosis acumulativa de VELCADE hasta PN de nivel ≥ 2	Dominante	0,113

Se ensayó la asociación con el tiempo y la dosis acumulativa de VELCADE™ hasta la aparición de diferentes niveles de neuropatía periférica en los 1.908 SNP del Ejemplo 2. No se identificaron asociaciones significativas después de la corrección de comparaciones múltiples mediante Bonferroni ($0,05/1.908 = 2.62E-05$). Se ensayaron los criterios de valoración primarios del Ejemplo 2 en los 1.908 SNP genotipados: neuropatía sensorial periférica (8 casos/204 controles), neuropatía periférica NEC (44 casos/168 controles), neuralgia (9 casos/203 controles), y cualquier manifestación de cualquiera de los tres acontecimientos adversos (AE3: 51 casos/161 controles). Un SNP (rs1261134 del gen TCF4) mostró una asociación significativa con la aparición de cualquiera de los acontecimientos adversos de interés en el modelo aditivo después de la corrección para comparaciones múltiples mediante ajustes FDR.

Los inventores han identificado 4 SNP (rs4553808 de CTLA4, rs1474642 del PSMB1, rs12568757 de CTSS y rs11974610 de GJE1) que mostraron asociaciones significativas con el tiempo de aparición de diferentes niveles de neuropatía periférica en el modelo recesivo. Estos SNP también mostraron asociaciones ligeramente significativas con la dosis acumulativa de VELCADE™ hasta la aparición de una neuropatía periférica en el modelo recesivo. Otro SNP, rs916758 de DYNC111, mostró asociación significativa con la dosis acumulativa de VELCADE™ hasta la aparición de una neuropatía periférica de nivel $\geq$ grado 2 en el modelo dominante del Ejemplo 1. Sin embargo, no tenía asociación significativa con el tiempo de aparición de la neuropatía periférica. Estas asociaciones están relacionadas con el tratamiento con VELCADE™ porque los sujetos con los marcadores identificados en el grupo tratado con MP tuvieron nula o muy baja frecuencia de aparición de neuropatía periférica durante el ensayo. Ninguna de estas asociaciones se replicó en el Ejemplo 2. Un SNP, rs4553808, mostró la misma tendencia de asociación con el tiempo de aparición de una neuropatía periférica en el Ejemplo 2 ($P = 0,138$).

Las secuencias en la lista de secuencias adjunta se toman de la dbSNP del NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>) y representan los biomarcadores de las reivindicaciones de la siguiente manera:

SEQ ID NO: 1 representa rs4553808
 SEQ ID NO: 2 representa rs1474642
 SEQ ID NO: 3 representa rs11974610
 SEQ ID NO: 4 representa rs1261134
 SEQ ID NO: 5 representa rs12568757
 SEQ ID NO: 6 representa rs916758

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Janssen Pharmaceutica, N.V.

<120> BIOMARCADORES PARA EVALUAR UNA RESPUESTA NEUROPÁTICA PERIFÉRICA A UN TRATAMIENTO CON UN INHIBIDOR DE PROTEASOMA

5 <130> P057549EP
 <140> 10712629.4
 <141> 24-03-2010

10 <150> US61/162848
 <151> 24-03-2009
 <160> 6

15 <170> SeqWin2010, versión 1.0
 <210> 1
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

20 <220>
 <221> n
 <222> 26
 <223> donde n es a/g.

25 <400> 1
 caggaacatt tgttttcac ttttnaaaa acctctgtg cccagtctgg c 51

30 <210> 2
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

35 <220>
 <221> n
 <222> 26
 <223> Donde n es c/t.

40 <400> 2
 acaattctca ttctattct gataangaaa gtgatgaaga aactgaagct a 51

45 <210> 3
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

50 <220>
 <221> n
 <222> 26
 <223> Donde n es a/g.

55 <400> 3
 gaatttacca gaattacata ctatangatt tggggccaga gccagaactg a 51

60 <210> 4
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

65 <220>
 <221> n
 <222> 26
 <223> Donde n es a/t.

<400> 4
 ttccagttat accctttgtt atatcngtca cacaaataaa aagagaaatc t 51

5 <210> 5
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

10 <220>
 <221> n
 <222> 26
 <223> Donde n es a/g.

15 <400> 5
 gctgtctaaa aagtggaacta aactgnttc ccatgtgaga aataattaca a 51

20 <210> 6
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Homo sapiens

25 <220>
 <221> n
 <222> 26
 <223> en el que n es c/t

30 <400> 6
 tccaatgcaa actgaatgta tgaatnttg ttagtcgttt taaaggataa t 51

35

40

45

50

55

60

65

Apéndice 1. SNP genotipados

ID de SNP	Versión del programa de construcción genómica	Cr	Posición	Versión dbSNP	Símbolo genético	ID del gen
rs307370	36	1	1263141	127	DVL1	1855
rs307359	36	1	1269877	127	DVL1	1855
rs6695456	36	1	10193113	127	KIF1B	23095
rs11586485	36	1	10231613	127	KIF1B	23095
rs3748575	36	1	10264939	127	KIF1B	23095
rs3748576	36	1	10265216	127	KIF1B	23095
rs17397129	36	1	10268049	127	KIF1B	23095
rs8019	36	1	10289074	127	KIF1B	23095
rs17402390	36	1	10321547	127	KIF1B	23095
rs17034775	36	1	10321595	127	KIF1B	23095
rs12125492	36	1	10344465	127	KIF1B	23095
rs12403443	36	1	10346575	127	KIF1B	23095
rs1002076	36	1	10361479	127	KIF1B	23095
rs11121556	36	1	10365454	127	KIF1B	23095
rs1474868	36	1	11966751	127	MFN2	9927
rs6675934	36	1	11974992	127	MFN2	9927
rs1810563	36	1	11976617	127	MFN2	9927
rs2236057	36	1	11984792	127	MFN2	9927
rs183339	36	1	19536998	127	CAPZB	832
rs2268813	36	1	19539395	127	CAPZB	832
rs16862684	36	1	19546907	127	CAPZB	832
rs1535036	36	1	19549511	127	CAPZB	644075
rs214336	36	1	19551060	127	CAPZB	644075
rs214338	36	1	19552460	127	CAPZB	644075
rs761308	36	1	19552706	127	CAPZB	644075

ES 2 546 879 T3

	rs127037	36	1	19552732	127	CAPZB	644075
5	rs17477654	36	1	19553131	127	CAPZB	644075
	rs7533994	36	1	19553860	127	CAPZB	644075
	rs214344	36	1	19554234	127	CAPZB	644075
10	rs10917432	36	1	19571448	127	CAPZB	832
	rs17394154	36	1	19578972	127	CAPZB	832
	rs4911987	36	1	19594090	127	CAPZB	644083
15	rs12030205	36	1	19612761	127	CAPZB	832
	rs3829833	36	1	19620083	127	CAPZB	832
	rs11586303	36	1	19637868	127	CAPZB	832
20	rs4911997	36	1	19638256	127	CAPZB	832
	rs1472568	36	1	19639019	127	CAPZB	832
	rs9651016	36	1	19641828	127	CAPZB	832
25	rs10458381	36	1	19641830	127	CAPZB	832
	rs10917451	36	1	19641910	127	CAPZB	832
	rs2088824	36	1	19657921	127	CAPZB	832
30	rs12401874	36	1	19662284	127	CAPZB	832
	rs9887859	36	1	19664676	127	CAPZB	832
	rs10799815	36	1	19668262	127	CAPZB	832
	rs16862800	36	1	19668729	127	CAPZB	832
35	rs4912104	36	1	19672216	127	CAPZB	832
	rs10799817	36	1	19678584	127	CAPZB	832
	rs6664461	36	1	19681758	127	CAPZB	832
40	rs10917461	36	1	19682345	127	CAPZB	832
	rs1995309	36	1	19691836	127	CAPZB	832
	rs16822407	36	1	19693956	127	CAPZB	832
45	rs1474646	36	1	22314612	127	WNT4	54361
	rs2235530	36	1	22316347	127	WNT4	54361
	rs12756110	36	1	22319735	127	WNT4	54361
	rs3765350	36	1	22319903	127	WNT4	54361
50	rs12131703	36	1	22320804	127	WNT4	54361
	rs6678992	36	1	22326429	127	WNT4	54361
	rs10917158	36	1	22326960	127	WNT4	54361
55	rs7544210	36	1	22327729	127	WNT4	54361
	rs12042083	36	1	22345319	127	WNT4	54361
	rs7542242	36	1	22350080	127	WNT4	54361
60	rs1042114	36	1	29011562	127	OPRD1	4985
	rs2236861	36	1	29012343	127	OPRD1	4985
	rs678849	36	1	29017775	127	OPRD1	4985
65	rs4654322	36	1	29023832	127	OPRD1	4985

ES 2 546 879 T3

5	rs2236855	36	1	29034586	127	OPRD1	4985
	rs6697423	36	1	29043082	127	OPRD1	4985
	rs529520	36	1	29047533	127	OPRD1	4985
	rs581111	36	1	29047960	127	OPRD1	4985
	rs508448	36	1	29054112	127	OPRD1	4985
10	rs204069	36	1	29067405	127	OPRD1	4985
	rs16866009	36	1	33013876	127	YARS	8565
	rs699005	36	1	33018389	127	YARS	8565
15	rs2282294	36	1	33018764	127	YARS	8565
	rs881393	36	1	33029232	127	YARS	8565
	rs10753265	36	1	33036599	127	YARS	8565
20	rs10798918	36	1	33048568	127	YARS	8565
	rs6677618	36	1	33053704	127	YARS	8565
	rs1741969	36	1	35028712	127	GJB3	2701
25	rs6668196	36	1	35841791	127	PSMB2	5690
	rs676614	36	1	35880097	127	PSMB2	5690
	rs959	36	1	71090849	127	PTGER3	5733
30	rs6656853	36	1	71097887	127	PTGER3	5733
	rs6672081	36	1	71097928	127	PTGER3	5733
	rs7533733	36	1	71100822	127	PTGER3	5733
35	rs17131465	36	1	71102044	127	PTGER3	5733
	rs5702	36	1	71104018	127	PTGER3	5733
	rs1409986	36	1	71104086	127	PTGER3	5733
40	rs11209706	36	1	71105576	127	PTGER3	5733
	rs1327449	36	1	71110513	127	PTGER3	5733
	rs11804767	36	1	71124792	127	PTGER3	5733
45	rs4147114	36	1	71129253	127	PTGER3	5733
	rs1409165	36	1	71136693	127	PTGER3	5733
	rs11209710	36	1	71137606	127	PTGER3	5733
50	rs1359835	36	1	71138082	127	PTGER3	5733
	rs4650094	36	1	71138571	127	PTGER3	5733
	rs6659643	36	1	71139087	127	PTGER3	5733
55	rs942976	36	1	71140159	127	PTGER3	5733
	rs17541722	36	1	71146509	127	PTGER3	5733
	rs1327466	36	1	71146695	127	PTGER3	5733
60	rs17542063	36	1	71156823	127	PTGER3	5733
	rs6424410	36	1	71157268	127	PTGER3	5733
	rs602383	36	1	71164234	127	PTGER3	5733
65	rs499641	36	1	71185970	127	PTGER3	5733
	rs650194	36	1	71187451	127	PTGER3	5733
	rs7541936	36	1	71188185	127	PTGER3	5733

ES 2 546 879 T3

5	rs5699	36	1	71191040	127	PTGER3	5733
	rs977214	36	1	71198848	127	PTGER3	5733
	rs626398	36	1	71205572	127	PTGER3	5733
	rs3819790	36	1	71215723	127	PTGER3	5733
10	rs2050066	36	1	71227723	127	PTGER3	5733
	rs6424414	36	1	71228058	127	PTGER3	5733
	rs2300167	36	1	71230750	127	PTGER3	5733
15	rs10789314	36	1	71237136	127	PTGER3	5733
	rs5693	36	1	71247370	127	PTGER3	5733
	rs5675	36	1	71250127	127	PTGER3	5733
20	rs5673	36	1	71250429	127	PTGER3	5733
	rs8179390	36	1	71266953	127	PTGER3	5733
	rs2817864	36	1	71275693	127	PTGER3	5733
25	rs2744902	36	1	71280129	127	PTGER3	5733
	rs2817869	36	1	71294992	127	PTGER3	9406
	rs2488787	36	1	112807331	127	WNT2B	55917
30	rs11102479	36	1	112808327	127	WNT2B	7482
	rs1175649	36	1	112820800	127	WNT2B	7482
	rs1175650	36	1	112821097	127	WNT2B	7482
35	rs10776751	36	1	112821821	127	WNT2B	7482
	rs1759693	36	1	112824815	127	WNT2B	7482
	rs974442	36	1	112829794	127	WNT2B	7482
40	rs351359	36	1	112841800	127	WNT2B	7482
	rs11807828	36	1	112844072	127	WNT2B	7482
	rs351364	36	1	112846584	127	WNT2B	7482
45	rs3790606	36	1	112853709	127	WNT2B	7482
	rs351370	36	1	112856182	127	WNT2B	7482
	rs12138754	36	1	112857176	127	WNT2B	7482
50	rs910697	36	1	112864648	127	WNT2B	7482
	rs2273368	36	1	112865294	127	WNT2B	7482
	rs11102489	36	1	112865873	127	WNT2B	7482
55	rs11102516	36	1	112962873	127	CAPZA1	54879
	rs7550315	36	1	112993391	127	CAPZA1	829
	rs1238	36	1	113015620	127	CAPZA1	829
60	rs6537748	36	1	113015904	127	CAPZA1	829
	rs6330	36	1	115630836	127	NGFB	4803
	rs6328	36	1	115631466	127	NGFB	4803
65	rs2268793	36	1	115633306	127	NGFB	4803
	rs2268792	36	1	115634405	127	NGFB	4803

ES 2 546 879 T3

5	rs17033622	36	1	115635714	127	NGFB	4803
	rs2239622	36	1	115639232	127	NGFB	4803
	rs2856811	36	1	115639805	127	NGFB	4803
	rs6678788	36	1	115641194	127	NGFB	4803
10	rs11102920	36	1	115642633	127	NGFB	4803
	rs6686615	36	1	115646569	127	NGFB	4803
	rs12058927	36	1	115647744	127	NGFB	4803
	rs12402406	36	1	115649911	127	NGFB	4803
15	rs4644491	36	1	115654507	127	NGFB	4803
	rs7555016	36	1	115656670	127	NGFB	4803
	rs10858073	36	1	115657510	127	NGFB	4803
20	rs10776798	36	1	115663777	127	NGFB	4803
	rs7530686	36	1	115665423	127	NGFB	4803
	rs4839436	36	1	115670612	127	NGFB	4803
25	rs10858074	36	1	115671833	127	NGFB	4803
	rs11102925	36	1	115672877	127	NGFB	4803
	rs4839028	36	1	115673789	127	NGFB	4803
	rs4320778	36	1	115676454	127	NGFB	4803
30	rs10745349	36	1	115676717	127	NGFB	4803
	rs11102929	36	1	115678026	127	NGFB	4803
	rs17033706	36	1	115679147	127	NGFB	4803
35	rs4634908	36	1	115681344	127	NGFB	4803
	rs17540656	36	1	115681655	127	NGFB	4803
	rs10776801	36	1	115684064	127	NGFB	4803
40	rs11583020	36	1	115685317	127	NGFB	4803
	rs11102932	36	1	115687606	127	NGFB	4803
	rs4310443	36	1	115688564	127	NGFB	4803
45	rs4073110	36	1	115688850	127	NGFB	4803
	rs10776802	36	1	115690449	127	NGFB	4803
	rs10858078	36	1	115690525	127	NGFB	4803
50	rs11576175	36	1	148994018	127	CTSS	1520
	rs10888390	36	1	148994163	127	CTSS	1520
	rs12568757	36	1	148996417	127	CTSS	1520
55	rs7172	36	1	149638762	127	PSMB4	5692
	rs4603	36	1	149640649	127	PSMB4	5692
	rs2485662	36	1	154350092	127	LMNA	4000
	rs6686943	36	1	154359615	127	LMNA	4000
60	rs9427236	36	1	154360030	127	LMNA	4000
	rs505058	36	1	154372809	127	LMNA	4000
	rs4641	36	1	154374158	127	LMNA	4000
65							

ES 2 546 879 T3

5	rs6669212	36	1	154376937	127	LMNA	4000
	rs7544967	36	1	155048992	127	NTRK1	9047
	rs926103	36	1	155051606	127	NTRK1	9047
	rs2150906	36	1	155051980	127	NTRK1	4914
	rs1800601	36	1	155052241	127	NTRK1	4914
10	rs4661222	36	1	155061630	127	NTRK1	9047
	rs2768747	36	1	155067388	127	NTRK1	3645
	rs1998977	36	1	155070745	127	NTRK1	3645
15	rs6674412	36	1	155071605	127	NTRK1	3645
	rs11812062	36	1	155072321	127	NTRK1	3645
	rs4661229	36	1	155075830	127	NTRK1	3645
20	rs12145540	36	1	155084568	127	NTRK1	3645
	rs4661063	36	1	155091425	127	NTRK1	3645
	rs11264577	36	1	155103591	127	NTRK1	4914
25	rs1800879	36	1	155104765	127	NTRK1	4914
	rs12132885	36	1	155108960	127	NTRK1	4914
	rs6334	36	1	155112857	127	NTRK1	4914
30	rs2644604	36	1	155114730	127	NTRK1	4914
	rs2768755	36	1	155114744	127	NTRK1	4914
	rs6336	36	1	155115542	127	NTRK1	4914
35	rs2644596	36	1	155118938	127	NTRK1	4914
	rs943551	36	1	155122121	127	NTRK1	4914
	rs4657015	36	1	159539065	127	MPZ	4359
40	rs4657016	36	1	159539150	127	MPZ	435
	rs7532602	36	1	159540935	127	MPZ	4359
	rs16832786	36	1	159541529	127	MPZ	4359
45	rs7531561	36	1	159545854	127	MPZ	4359
	rs11579939	36	1	159546142	127	MPZ	4359
	rs3813630	36	1	159546873	127	MPZ	4359
50	rs4131826	36	1	159549008	127	MPZ	6391
	rs11265589	36	1	159550921	127	MPZ	6391
	rs16832809	36	1	159551916	127	MPZ	6391
55	rs7734	36	1	180619244	127	GLUL	2752
	rs9347	36	1	180619821	127	GLUL	2752
	rs17462824	36	1	180622870	127	GLUL	2752
60	rs1058111	36	1	180623022	127	GLUL	2752
	rs12136955	36	1	180625567	127	GLUL	2752
	rs12403634	36	1	180626938	127	GLUL	2752
65	rs12756106	36	1	180631766	127	GLUL	127670

ES 2 546 879 T3

5	rs1925829	36	1	180637397	127	GLUL	127670
	rs689470	36	1	184907681	127	PTGS2	5743
	rs2206593	36	1	184909052	127	PTGS2	5743
	rs5275	36	1	184909681	127	PTGS2	5743
	rs5277	36	1	184914820	127	PTGS2	5743
10	rs4648261	36	1	184915627	127	PTGS2	5743
	rs2745557	36	1	184915844	127	PTGS2	5743
	rs689466	36	1	184917374	127	PTGS2	5743
15	rs12042763	36	1	184918499	127	PTGS2	5743
	rs10911907	36	1	184923125	127	PTGS2	5743
	rs1009658	36	1	226170404	127	WNT9A	7483
20	rs12748472	36	1	226170998	127	WNT9A	7483
	rs3820623	36	1	226173885	127	WNT9A	7483
	rs8192633	36	1	226176094	127	WNT9A	7483
25	rs10127943	36	1	226176687	127	WNT9A	7483
	rs12046421	36	1	226177357	127	WNT9A	7483
	rs2527614	36	1	226193093	127	WNT9A	7483
30	rs680997	36	1	226193850	127	WNT9A	7483
	rs697763	36	1	226259245	127	WNT3A	89780
	rs708122	36	1	226283620	127	WNT3A	89780
35	rs10916258	36	1	226286505	127	WNT3A	89780
	rs752107	36	1	226313974	127	WNT3A	89780
	rs7536290	36	1	228903325	127	AGT	183
40	rs11122574	36	1	228904431	127	AGT	183
	rs7079	36	1	228904954	127	AGT	183
	rs2478523	36	1	228908132	127	AGT	183
45	rs3789664	36	1	228910047	127	AGT	183
	rs2493131	36	1	228910128	127	AGT	183
	rs6687360	36	1	228911615	127	AGT	183
50	rs11568054	36	1	228912178	127	AGT	183
	rs699	36	1	228912417	127	AGT	183
	rs4762	36	1	228912600	127	AGT	183
55	rs2004776	36	1	228915325	127	AGT	183
	rs3789678	36	1	228916105	127	AGT	183
	rs5050	36	1	228916509	127	AGT	183
60	rs2071406	36	1	228917264	127	AGT	183
	rs2493137	36	1	228918739	127	AGT	183
	rs1326886	36	1	228926383	127	AGT	183
65	rs6746378	36	2	43851116	127	DYNC2LI1	130271
	rs7606529	36	2	43854289	127	DYNC2LI1	51626
	rs2288709	36	2	43857514	127	DYNC2LI1	51626

ES 2 546 879 T3

5	rs17031514	36	2	43860159	127	DYNC2LI1	51626
	rs3815995	36	2	43864124	127	DYNC2LI1	51626
	rs11695056	36	2	43868913	127	DYNC2LI1	51626
	rs9309107	36	2	43875330	127	DYNC2LI1	51626
	rs10208317	36	2	43880895	127	DYNC2LI1	51626
10	rs11556157	36	2	43881517	127	DYNC2LI1	51626
	rs17343939	36	2	54614833	127	SPTBN1	56969
	rs9309255	36	2	54627345	127	SPTBN1	6711
15	rs11892788	36	2	54637612	127	SPTBN1	6711
	rs4671961	36	2	54652100	127	SPTBN1	6711
	rs10204932	36	2	54652631	127	SPTBN1	6711
20	rs2229506	36	2	54698294	127	SPTBN1	6711
	rs6715538	36	2	54701438	127	SPTBN1	6711
	rs2971886	36	2	54704804	127	SPTBN1	6711
	rs12624153	36	2	54711305	127	SPTBN1	6711
25	rs1052788	36	2	54712015	127	SPTBN1	6711
	rs2229503	36	2	54712168	127	SPTBN1	6711
	rs2941579	36	2	54715329	127	SPTBN1	6711
30	rs6760298	36	2	54719324	127	SPTBN1	6711
	rs6748715	36	2	54719998	127	SPTBN1	6711
	rs2941584	36	2	54735125	127	SPTBN1	6711
35	rs17344343	36	2	54735795	127	SPTBN1	6711
	rs17416242	36	2	54737289	127	SPTBN1	6711
	rs17416291	36	2	54740732	127	SPTBN1	6711
40	rs17046097	36	2	54741579	127	SPTBN1	6711
	rs2941587	36	2	54742001	127	SPTBN1	6711
	rs2971879	36	2	54742037	127	SPTBN1	6711
	rs2971878	36	2	54742282	127	SPTBN1	6711
45	rs1047465	36	2	54742519	127	SPTBN1	6711
	rs2971877	36	2	54742640	127	SPTBN1	6711
	rs10528	36	2	54742653	127	SPTBN1	6711
50	rs1047499	36	2	54742894	127	SPTBN1	6711
	rs3771748	36	2	74460295	127	DCTN1	1639
	rs2229169	36	2	96144443	127	ADRA2B	151
55	rs4426564	36	2	96144713	127	ADRA2B	151
	rs1042705	36	2	97640959	127	ACTR1B	10120
	rs11692435	36	2	97641786	127	ACTR1B	10120
60	rs10496323	36	2	97656271	127	ACTR1B	728537

65

ES 2 546 879 T3

5	rs6745653	36	2	97656429	127	ACTR1B	728537
	rs9711882	36	2	149508149	127	KIF5C	727742
	rs9711441	36	2	149508356	127	KIF5C	727742
	rs9288721	36	2	149508624	127	KIF5C	727742
10	rs9711454	36	2	149508669	127	KIF5C	727742
	rs9711815	36	2	149512294	127	KIF5C	727742
	rs11893617	36	2	149513319	127	KIF5C	727742
15	rs9287841	36	2	149513821	127	KIF5C	727742
	rs9679707	36	2	149513954	127	KIF5C	727742
	rs9679278	36	2	149514117	127	KIF5C	727742
20	rs4459700	36	2	149517344	127	KIF5C	727742
	rs6751242	36	2	149517518	127	KIF5C	727742
	rs7569536	36	2	149519120	127	KIF5C	727742
25	rs6722730	36	2	149520062	127	KIF5C	727742
	rs4130557	36	2	149520882	127	KIF5C	727742
	rs6710001	36	2	149525164	127	KIF5C	727742
30	rs11885746	36	2	149525475	127	KIF5C	727742
	rs11885858	36	2	149525687	127	KIF5C	727742
	rs6730426	36	2	149530152	127	KIF5C	727742
35	rs7564570	36	2	149535222	127	KIF5C	727742
	rs6717088	36	2	149535880	127	KIF5C	727742
	rs6738453	36	2	149539156	127	KIF5C	727742
	rs6755213	36	2	149539190	127	KIF5C	727742
40	rs11901442	36	2	149546378	127	KIF5C	727742
	rs7573156	36	2	149558655	127	KIF5C	727742
	rs6738277	36	2	149562206	127	KIF5C	727742
45	rs6736802	36	2	149566980	127	KIF5C	727742
	rs6721330	36	2	149567152	127	KIF5C	727742
	rs6435220	36	2	149569925	127	KIF5C	727742
50	rs4667372	36	2	149570507	127	KIF5C	727742
	rs4452104	36	2	149571652	127	KIF5C	727742
	rs6435387	36	2	149573496	127	KIF5C	727742
	rs7577450	36	2	149584207	127	KIF5C	727742
55	rs1568853	36	2	149594837	127	KIF5C	130576
	rs10933498	36	2	149595915	127	KIF5C	130576
	rs17347194	36	2	149596430	127	KIF5C	130576
60	rs7574918	36	2	165647425	127	SCN3A	6328
	rs2165208	36	2	165658095	127	SCN3A	6328
	rs1347992	36	2	165670111	127	SCN3A	6328
65	rs1158135	36	2	165688559	127	SCN3A	6328

ES 2 546 879 T3

5	rs17829560	36	2	165689591	127	SCN3A	6328
	rs1439806	36	2	165700012	127	SCN3A	6328
	rs1946892	36	2	165704353	127	SCN3A	6328
	rs16850131	36	2	165711725	127	SCN3A	6328
	rs4667792	36	2	165726600	127	SCN3A	6328
10	rs4145346	36	2	165739570	127	SCN3A	6328
	rs11894144	36	2	165742551	127	SCN3A	6328
	rs2390165	36	2	165768165	127	SCN3A	6328
15	rs6719780	36	2	165774518	127	SCN3A	6328
	rs6727857	36	2	165776529	127	SCN3A	6328
	rs17804037	36	2	166761274	127	SCN9A	6335
20	rs16851751	36	2	166761632	127	SCN9A	6335
	rs7582791	36	2	166777500	127	SCN9A	6335
	rs7600169	36	2	166789225	127	SCN9A	6335
	rs16851799	36	2	166794660	127	SCN9A	6335
25	rs10170041	36	2	166795107	127	SCN9A	6335
	rs6746030	36	2	166807404	127	SCN9A	6335
	rs2155879	36	2	166808492	127	SCN9A	6335
30	rs4426541	36	2	166829202	127	SCN9A	6335
	rs4453709	36	2	166834700	127	SCN9A	6335
	rs12477229	36	2	166843902	127	SCN9A	6335
35	rs6706811	36	2	166849948	127	SCN9A	6335
	rs9917250	36	2	166851501	127	SCN9A	6335
	rs6747673	36	2	166853220	127	SCN9A	6335
40	rs13402180	36	2	166853241	127	SCN9A	6335
	rs12620053	36	2	166866532	127	SCN9A	6335
	rs13017637	36	2	166868192	127	SCN9A	6335
45	rs12994338	36	2	166868275	127	SCN9A	6335
	rs4605385	36	2	166869844	127	SCN9A	6335
	rs10171225	36	2	166870895	127	SCN9A	6335
50	rs9646771	36	2	166871289	127	SCN9A	6335
	rs4455169	36	2	166886401	127	SCN9A	6335
	rs2138349	36	2	172251643	127	DYNC1I2	1781
55	rs312924	36	2	172272267	127	DYNC1I2	1781
	rs10185633	36	2	172286107	127	DYNC1I2	1781
	rs13000153	36	2	172294313	127	DYNC1I2	1781
60	rs2292816	36	2	172294960	127	DYNC1I2	1781
	rs2001350	36	2	177808671	127	NFE2L2	4780
	rs1806649	36	2	177826398	127	NFE2L2	4780

65

ES 2 546 879 T3

5	rs13005431	36	2	177829358	127	NFE2L2	4780
	rs2364722	36	2	177833033	127	NFE2L2	4780
	rs2364725	36	2	177841234	127	NFE2L2	4780
	rs16865105	36	2	177844875	127	NFE2L2	4780
10	rs10202963	36	2	201950152	127	TRAK2	66008
	rs10931943	36	2	201951206	127	TRAK2	66008
	rs3795966	36	2	201953489	127	TRAK2	66008
	rs2244438	36	2	201960784	127	TRAK2	66008
15	rs13022344	36	2	201972401	127	TRAK2	66008
	rs2540334	36	2	201979592	127	TRAK2	66008
	rs12473209	36	2	201988178	127	TRAK2	729191
	rs1009276	36	2	202031201	127	TRAK2	55437
20	rs733618	36	2	204439189	127	CTLA4	1493
	rs4553808	36	2	204439250	127	CTLA4	1493
	rs11571316	36	2	204439334	127	CTLA4	1493
	rs11571317	36	2	204440253	127	CTLA4	1493
25	rs5742909	36	2	204440592	127	CTLA4	1493
	rs231775	36	2	204440959	127	CTLA4	1493
	rs7596898	36	2	219427976	127	WNT6	7475
	rs11695967	36	2	219429434	127	WNT6	7475
30	rs6747776	36	2	219433562	127	WNT6	7475
	rs6754599	36	2	219440386	127	WNT6	7475
	rs3806557	36	2	219452118	127	WNT10A;WNT6	80326
	rs7349332	36	2	219464627	127	WNT10A	80326
35	rs4574113	36	2	219470906	127	WNT10A	80326
	rs755302	36	2	241301068	127	KIF1A	547
	rs4613	36	2	241301960	127	KIF1A	547
	rs3732341	36	2	241304217	127	KIF1A	547
40	rs3772050	36	2	241321413	127	KIF1A	547
	rs10174559	36	2	241325449	127	KIF1A	547
	rs7578279	36	2	241325937	127	KIF1A	547
	rs3772054	36	2	241327201	127	KIF1A	547
45	rs10196604	36	2	241334748	127	KIF1A	547
	rs7598218	36	2	241346971	127	KIF1A	547
	rs3821345	36	2	241352633	127	KIF1A	547
	rs11681427	36	2	241354900	127	KIF1A	547
50	rs2288750	36	2	241371118	127	KIF1A	547
	rs4676366	36	2	241382335	127	KIF1A	547
	rs734586	36	2	241383427	127	KIF1A	547
	rs3755539	36	2	241387890	127	KIF1A	547
55	rs4455151	36	2	241393045	127	KIF1A	547
60							
65							

ES 2 546 879 T3

5	rs13416949	36	2	241399871	127	KIF1A	547
	rs4499423	36	2	241411841	127	KIF1A	547
	rs12329123	36	2	241414545	127	KIF1A	547
	rs11720627	36	3	13830351	127	WNT7A	7476
	rs3762725	36	3	13832578	127	WNT7A	7476
10	rs1124479	36	3	13832859	127	WNT7A	7476
	rs1124480	36	3	13832970	127	WNT7A	7476
	rs1946620	36	3	13833800	127	WNT7A	7476
15	rs3796314	36	3	13834333	127	WNT7A	7476
	rs9840696	36	3	13840076	127	WNT7A	7476
	rs867606	36	3	13844302	127	WNT7A	7476
20	rs934453	36	3	13845053	127	WNT7A	7476
	rs11711182	36	3	13851910	127	WNT7A	7476
	rs12634112	36	3	13853890	127	WNT7A	7476
	rs17038695	36	3	13854204	127	WNT7A	7476
25	rs934450	36	3	13862730	127	WNT7A	7476
	rs1433355	36	3	13865845	127	WNT7A	7476
	rs4257529	36	3	13869117	127	WNT7A	7476
30	rs1433354	36	3	13872246	127	WNT7A	7476
	rs9849631	36	3	13877001	127	WNT7A	7476
	rs7641735	36	3	13878475	127	WNT7A	7476
35	rs9864031	36	3	13883072	127	WNT7A	7476
	rs12635960	36	3	13887489	127	WNT7A	7476
	rs4685042	36	3	13888278	127	WNT7A	7476
40	rs10865716	36	3	13889685	127	WNT7A	7476
	rs1991850	36	3	13897995	127	WNT7A	7476
	rs1077524	36	3	13905134	127	WNT7A	7476
45	rs6768050	36	3	13905491	127	WNT7A	7476
	rs6782149	36	3	32544100	127	DYNC1LI1	51143
	rs2303857	36	3	32553509	127	DYNC1LI1	51143
	rs7621564	36	3	32572011	127	DYNC1LI1	51143
50	rs342729	36	3	32572136	127	DYNC1LI1	51143
	rs9867284	36	3	32574240	127	DYNC1LI1	51143
	rs3853720	36	3	32590673	127	DYNC1LI1	51143
55	rs11564445	36	3	41242756	127	CTNNB1	1499
	rs11564447	36	3	41243358	127	CTNNB1	1499
	rs4135385	36	3	41254444	127	CTNNB1	1499
60	rs2953	36	3	41256392	127	CTNNB1	1499
	rs11706227	36	3	55471300	127	WNT5A	7474
	rs597437	36	3	55471449	127	WNT5A	7474
65							

ES 2 546 879 T3

5	rs11710229	36	3	55472993	127	WNT5A	7474
	rs590386	36	3	55474447	127	WNT5A	7474
	rs1829556	36	3	55476215	127	WNT5A	7474
	rs7622120	36	3	55479770	127	WNT5A	7474
	rs11918967	36	3	55480430	127	WNT5A	7474
10	rs648872	36	3	55494897	127	WNT5A	7474
	rs566926	36	3	55495818	127	WNT5A	7474
	rs506611	36	3	55497809	127	WNT5A	7474
15	rs557077	36	3	55506307	127	WNT5A	7474
	rs2472671	36	3	120985735	127	NR1I2	8856
20	rs10934498	36	3	120987071	127	NR1I2	8856
	rs1357459	36	3	120997246	127	NR1I2	8856
	rs2461822	36	3	121002855	127	NR1I2	8856
	rs7643645	36	3	121008187	127	NR1I2	8856
25	rs2472681	36	3	121012379	127	NR1I2	8856
	rs3732359	36	3	121019119	127	NR1I2	8856
	rs10511395	36	3	121019249	127	NR1I2	8856
30	rs3732360	36	3	121019271	127	NR1I2	8856
	rs1054190	36	3	121019408	127	NR1I2	8856
	rs1054191	36	3	121019587	127	NR1I2	8856
	rs3814057	36	3	121019944	127	NR1I2	8856
35	rs3814058	36	3	121019981	127	NR1I2	8856
	rs3108749	36	3	121077178	127	GSK3B	2932
40	rs6438553	36	3	121122719	127	GSK3B	2932
	rs2199503	36	3	121261179	127	GSK3B	2932
	rs334555	36	3	121286826	127	GSK3B	2932
	rs3755557	36	3	121297647	127	GSK3B	2932
45	rs17811013	36	3	121299676	127	GSK3B	2932
	rs17471	36	3	121300363	127	GSK3B	2932
	rs13082681	36	3	123257824	127	CD86	942
50	rs2715277	36	3	123263840	127	CD86	942
	rs6786977	36	3	123265496	127	CD86	942
	rs4308217	36	3	123275877	127	CD86	942
	rs17203439	36	3	123278196	127	CD86	942
55	rs9282641	36	3	123279458	127	CD86	942
	rs2681422	36	3	123282244	127	CD86	942
	rs9831894	36	3	123283177	127	CD86	942
60	rs11717893	36	3	123289515	127	CD86	942
	rs9836399	36	3	123294501	127	CD86	942
	rs13064913	36	3	123297201	127	CD86	942
65	rs1915092	36	3	123306065	127	CD86	942

ES 2 546 879 T3

5	rs3804588	36	3	123306847	127	CD86	942
	rs2681417	36	3	123307887	127	CD86	942
	rs2254911	36	3	123311527	127	CD86	942
	rs9848900	36	3	123314187	127	CD86	942
10	rs1129055	36	3	123321009	127	CD86	942
	rs1915087	36	3	123321481	127	CD86	942
	rs17281995	36	3	123322331	127	CD86	942
15	rs2715272	36	3	123325931	127	CD86	942
	rs2638363	36	3	149901883	127	AGTR1	185
	rs2131127	36	3	149906833	127	AGTR1	185
20	rs4681443	36	3	149915159	127	AGTR1	185
	rs12721241	36	3	149924310	127	AGTR1	185
	rs379600	36	3	149927175	127	AGTR1	185
25	rs12721331	36	3	149927683	127	AGTR1	185
	rs388915	36	3	149930446	127	AGTR1	185
	rs12695902	36	3	149931108	127	AGTR1	185
30	rs385338	36	3	149931846	127	AGTR1	185
	rs3772613	36	3	149935399	127	AGTR1	185
	rs6801836	36	3	149938227	127	AGTR1	185
35	rs5182	36	3	149942085	127	AGTR1	185
	rs5183	36	3	149942574	127	AGTR1	185
	rs275645	36	3	149947144	127	AGTR1	185
40	rs12639531	36	3	149948041	127	AGTR1	185
	rs275643	36	3	149948294	127	AGTR1	185
	rs4912527	36	3	185352567	127	DVL3	440991
45	rs2175525	36	3	185369639	127	DVL3	1857
	rs11919795	36	3	185373562	127	DVL3	1857
	rs1976700	36	3	185375965	127	DVL3	1173
	rs843346	36	3	185376213	127	DVL3	1173
50	rs17011297	36	4	87152084	127	MAPK10	5602
	rs2589523	36	4	87152226	127	MAPK10	5602
	rs7677101	36	4	87154441	127	MAPK10	5602
	rs2575675	36	4	87154914	127	MAPK10	5602
55	rs7699978	36	4	87155080	127	MAPK10	5602
	rs1201	36	4	87155492	127	MAPK10	5602
	rs2589515	36	4	87156612	127	MAPK110	5602
60	rs958	36	4	87156898	127	MAPK110	5602
	rs3775173	36	4	87173891	127	MAPK10	5602
	rs1469870	36	4	87178920	127	MAPK10	5602

65

ES 2 546 879 T3

5	rs1436522	36	4	87183196	127	MAPK10	5602
	rs6815306	36	4	87185351	127	MAPK10	5602
	rs9307015	36	4	87188538	127	MAPK10	5602
	rs1436529	36	4	87198106	127	MAPK10	5602
10	rs3775182	36	4	87198607	127	MAPK10	5602
	rs4235078	36	4	87248342	127	MAPK10	5602
	rs6821745	36	4	87257235	127	MAPK10	5602
	rs4560400	36	4	87290185	127	MAPK10	5602
15	rs6822478	36	4	87295384	127	MAPK10	5602
	rs17011419	36	4	87321398	127	MAPK10	5602
	rs1460767	36	4	87326932	127	MAPK10	5602
20	rs12513237	36	4	87334679	127	MAPK10	5602
	rs12650052	36	4	87357762	127	MAPK10	5602
	rs1460769	36	4	887361272	127	MAPK10	5602
25	rs17011590	36	4	87388494	127	MAPK10	5602
	rs6817452	36	4	87390273	127	MAPK10	5602
	rs10516771	36	4	87390302	127	MAPK10	5602
30	rs1460757	36	4	87401134	127	MAPK10	5602
	rs6531914	36	4	87403238	127	MAPK10	5602
	rs6855169	36	4	87409854	127	MAPK10	5602
	rs12640392	36	4	87417227	127	MAPK10	5602
35	rs17011659	36	4	87427125	127	MAPK10	5602
	rs4693761	36	4	87430495	127	MAPK10	5602
	rs17449015	36	4	87440851	127	MAPK10	5602
40	rs7654796	36	4	87450588	127	MAPK10	5602
	rs11726269	36	4	87452008	127	MAPK10	5602
	rs769378	36	4	87458788	127	MAPK10	5602
45	rs6531915	36	4	87459044	127	MAPK10	5602
	rs17409687	36	4	87469460	127	MAPK10	5602
	rs7677400	36	4	87471821	127	MAPK10	5602
50	rs4611890	36	4	87478030	127	MAPK10	5602
	rs2904100	36	4	87486850	127	MAPK10	5602
	rs2869433	36	4	87498120	127	MAPK10	5602
55	rs17011843	36	4	87516818	127	MAPK10	5602
	rs17418221	36	4	87570385	127	MAPK10	5602
	rs12507758	36	4	87570764	127	MAPK10	5602
	rs4488910	36	4	87581858	127	MAPK10	5602
60	rs17452273	36	4	87591032	127	MAPK10	5602
	rs7675845	36	4	87602300	127	MAPK10	5602
65	rs10015565	36	4	175800806	127	GLRA3	8001

ES 2 546 879 T3

5	rs4695940	36	4	175804386	127	GLRA3	8001
	rs4334734	36	4	175804733	127	GLRA3	8001
	rs12511536	36	4	175816017	127	GLRA3	8001
	rs7686453	36	4	175822378	127	GLRA3	8001
	rs7697737	36	4	175827908	127	GLRA3	8001
10	rs7700002	36	4	175831882	127	GLRA3	8001
	rs12648678	36	4	175834855	127	GLRA3	8001
	rs11939284	36	4	175840333	127	GLRA3	8001
	rs1352058	36	4	175842980	127	GLRA3	8001
	rs1471817	36	4	175847125	127	GLRA3	8001
15	rs17363787	36	4	175868255	127	GLRA3	8001
	rs4695954	36	4	175868561	127	GLRA3	8001
	rs9993143	36	4	175873951	127	GLRA3	8001
	rs4594702	36	4	175878481	127	GLRA3	8001
	rs17060810	36	4	175885544	127	GLRA3	8001
20	rs9312559	36	4	175886691	127	GLRA3	8001
	rs12509729	36	4	175891718	127	GLRA3	8001
	rs6553812	36	4	175894999	127	GLRA3	8001
	rs13146324	36	4	175895830	127	GLRA3	8001
	rs6850542	36	4	175898418	127	GLRA3	8001
25	rs1485935	36	4	175907193	127	GLRA3	8001
	rs17060835	36	4	175907746	127	GLRA3	8001
	rs17060847	36	4	175910652	127	GLRA3	8001
	rs7689368	36	4	175916231	127	GLRA3	8001
	rs2332940	36	4	175929528	127	GLRA3	8001
30	rs6855717	36	4	175931605	127	GLRA3	8001
	rs10021711	36	4	175948375	127	GLRA3	8001
	rs4695963	36	4	175949853	127	GLRA3	8001
	rs1994313	36	4	175953201	127	GLRA3	8001
	rs4695791	36	4	175960272	127	GLRA3	8001
35	rs6820174	36	4	175963278	127	GLRA3	8001
	rs6851555	36	4	175966282	127	GLRA3	8001
	rs7437645	36	4	175990446	127	GLRA3	8001
	rs6834798	36	4	175996510	127	GLRA3	8001
	rs4695965	36	4	175996696	127	GLRA3	8001
40	rs4133101	36	5	40715324	127	PTGER4	5734
	rs2228058	36	5	40717011	127	PTGER4	5734
	rs11957406	36	5	40719324	127	PTGER4	5734
	rs4957343	36	5	40730827	127	PTGER4	5734
	rs1882619	36	5	112106681	127	APC	324
45	rs396321	36	5	112141634	127	APC	728217

ES 2 546 879 T3

5	rs2439595	36	5	112146237	127	APC	324
	rs1734242	36	5	112153318	127	APC	324
	rs11953943	36	5	112183659	127	APC	324
	rs2229992	36	5	112190753	127	APC	324
10	rs351771	36	5	112192460	127	APC	324
	rs13167522	36	5	112195207	127	APC	324
	rs41115	36	5	112203669	127	APC	324
	rs42427	36	5	112204224	127	APC	324
15	rs866006	36	5	112204458	127	APC	324
	rs459552	36	5	112204655	127	APC	324
	rs465899	36	5	112205070	127	APC	324
20	rs2229995	36	5	112206694	127	APC	324
	rs11242126	36	5	132058313	127	KIF3A	11127
	rs17690965	36	5	132058566	127	KIF3A	11127
25	rs1468216	36	5	132064151	127	KIF3A	11127
	rs3798130	36	5	132070045	127	KIF3A	11127
	rs17691077	36	5	132071250	127	KIF3A	11127
	rs3756752	36	5	132101772	127	KIF3A	11127
30	rs10041787	36	5	137447393	127	WNT8A	7478
	rs10036244	36	5	137447624	127	WNT8A	7478
	rs6596422	36	5	137454346	127	WNT8A	7478
35	rs17109205	36	5	148356356	127	SH3TC2	79628
	rs11168078	36	5	148357775	127	SH3TC2	79628
	rs11168079	36	5	148358031	127	SH3TC2	79628
40	rs17109208	36	5	148358668	127	SH3TC2	79628
	rs1432795	36	5	148358977	127	SH3TC2	79628
	rs6885467	36	5	148359748	127	SH3TC2	79628
45	rs3763022	36	5	148361271	127	SH3TC2	79628
	rs1045942	36	5	148361390	127	SH3TC2	79628
	rs3763020	36	5	148361511	127	SH3TC2	79628
	rs998304	36	5	148362558	127	SH3TC2	79628
50	rs11740300	36	5	148384113	127	SH3TC2	79628
	rs17708342	36	5	148385575	127	SH3TC2	79628
	rs6875902	36	5	148388086	127	SH3TC2	79628
55	rs1432793	36	5	148388294	127	SH3TC2	79628
	rs10074456	36	5	148390699	127	SH3TC2	79628
	rs2304034	36	5	148391113	127	SH3TC2	79628
60	rs17109268	36	5	148396298	127	SH3TC2	79628
	rs17795259	36	5	148397145	127	SH3TC2	79628
	rs17722293	36	5	148402467	127	SH3TC2	79628
65							

ES 2 546 879 T3

5	rs28173	36	5	148403766	127	SH3TC2	79628
	rs36076	36	5	148412254	127	SH3TC2	79628
	rs36044	36	5	148421321	127	SH3TC2	79628
	rs2915806	36	5	148431108	127	SH3TC2	255187
10	rs252160	36	5	150067438	127	DCTN4	51164
	rs3733925	36	5	150070537	127	DCTN4	51164
	rs11954652	36	5	150078076	127	DCTN4	51164
15	rs9605	36	5	179595857	127	MAPK9	5601
	rs6895740	36	5	179600539	127	MAPK9	5601
	rs4601008	36	5	179603122	127	MAPK9	5601
20	rs4362908	36	5	179605431	127	MAPK9	5601
	rs4147385	36	5	179610123	127	MAPK9	5601
	rs6863088	36	5	179612366	127	MAPK9	5601
25	rs6868333	36	5	179620378	127	MAPK9	5601
	rs13185784	36	5	179626674	127	MAPK9	5601
	rs3111515	36	5	179627958	127	MAPK9	5601
30	rs9968653	36	5	179632110	127	MAPK9	5601
	rs2112593	36	5	179633209	127	MAPK9	5601
	rs3812066	36	5	179641502	127	MAPK9	5601
35	rs6867398	36	5	179644666	127	MAPK9	5601
	rs915654	36	6	31646476	127	TNF	4049
	rs2071590	36	6	31647747	127	TNF	4049
40	rs909253	36	6	31648292	127	TNF	4049
	rs1799964	36	6	31650287	127	TNF	4049
	rs1800630	36	6	31650455	127	TNF	4049
45	rs1800629	36	6	31651010	127	TNF	7124
	rs3093661	36	6	31651737	127	TNF	7124
	rs3093662	36	6	31652168	127	TNF	7124
50	rs4645843	36	6	31652541	127	TNF	7124
	rs769178	36	6	31655493	127	TNF	4050
	rs241429	36	6	32911818	127	PSMB8	6891
55	rs3819715	36	6	32912197	127	PSMB8	6891
	rs241426	36	6	32912531	127	PSMB8	6891
	rs3819720	36	6	32912548	127	PSMB8	6891
60	rs17583244	36	6	32912665	127	PSMB8	6891
	rs3819721	36	6	32912776	127	PSMB8	6891
	rs1871665	36	6	32912857	127	PSMB8	6891
65	rs241424	36	6	32912912	127	PSMB8	6891
	rs2239701	36	6	32913027	127	PSMB8	6891
	rs4713598	36	6	32914764	127	PSMB8	6891
	rs3763366	36	6	32915424	127	PSMB8	6891

ES 2 546 879 T3

5	rs2071543	36	6	32919607	127	PSMB8	5696
	rs2071542	36	6	32919623	127	PSMB8	5696
	rs2071463	36	6	32920506	127	PSMB8;PSM B9	5696
	rs2071541	36	6	32920836	127	PSMB8;PSM B9	6890
	rs9469283	36	6	32921734	127	PSMB8;PSM B9	6890
10	rs2071482	36	6	32924678	127	PSMB8;PSM B9	6890
	rs241423	36	6	32925988	127	PSMB8;PSM B9	6890
	rs2071538	36	6	32926656	127	PSMB8;PSM B9	6890
15	rs4148879	36	6	32927456	127	PSMB8;PSM B9	6890
	rs991760	36	6	32931545	127	PSMB9	5698
	rs17587	36	6	32933068	127	PSMB9	5698
20	rs9276831	36	6	32940011	127	PSMB9	5698
	rs851027	36	6	36098853	127	MAPK14	116369
	rs13196204	36	6	36106754	127	MAPK14	1432
25	rs3804454	36	6	36114976	127	MAPK14	1432
	rs2237094	36	6	36116122	127	MAPK14	1432
	rs12211012	36	6	36146186	127	MAPK14	1432
30	rs9357207	36	6	36147131	127	MAPK14	1432
	rs851006	36	6	36173163	127	MAPK14	1432
	rs6457878	36	6	36184258	127	MAPK14	1432
35	rs3804452	36	6	36184912	127	MAPK14	1432
	rs3804451	36	6	36185939	127	MAPK14	1432
	rs6922865	36	6	36202166	127	MAPK13	5603
40	rs3761977	36	6	36204425	127	MAPK13	5603
	rs1059227	36	6	36206388	127	MAPK13	5603
	rs2071864	36	6	36208710	127	MAPK13	5603
45	rs2252430	36	6	36211899	127	MAPK13	5603
	rs2071863	36	6	36215150	127	MAPK13	5603
	rs13212041	36	6	78227843	127	HTR1B	3351
50	rs6297	36	6	78228660	127	HTR1B	3351
	rs6296	36	6	78228979	127	HTR1B	3351
	rs6298	36	6	78229711	127	HTR1B	3351
55	rs130058	36	6	78230000	127	HTR1B	3351
	rs4140535	36	6	78231771	127	HTR1B	3351
	rs2226183	36	6	78233257	127	HTR1B	3351
60	rs1213369	36	6	78234976	127	HTR1B	3351
	rs1213370	36	6	78235516	127	HTR1B	3351
	rs9400317	36	6	110114340	127	FIG4	221264
65	rs4947012	36	6	110118967	127	FIG4	221264
	rs3823234	36	6	110130366	127	FIG4	9896
	rs9398215	36	6	110146535	127	FIG4	9896

ES 2 546 879 T3

5	rs4947015	36	6	110159208	127	FIG4	9896
	rs6568602	36	6	110159969	127	FIG4	9896
	rs11964533	36	6	110165693	127	FIG4	9896
	rs2295837	36	6	110171621	127	FIG4	9896
	rs17612758	36	6	110172123	127	FIG4	9896
10	rs13191444	36	6	110190757	127	FIG4	9896
	rs17613127	36	6	110205619	127	FIG4	9896
	rs11153219	36	6	110209321	127	FIG4	9896
15	rs10499054	36	6	110212927	127	FIG4	9896
	rs9885672	36	6	110214210	127	FIG4	9896
	rs4499962	36	6	110225279	127	FIG4	9896
20	rs4473902	36	6	110226960	127	FIG4	9896
	rs4495300	36	6	110231221	127	FIG4	9896
	rs13220781	36	6	110233086	127	FIG4	9896
25	rs17070984	36	6	110233524	127	FIG4	9896
	rs9398218	36	6	110252996	127	FIG4	9896
	rs3757070	36	6	153111414	127	VIP	7432
30	rs12212849	36	6	153111896	127	VIP	7432
	rs1407267	36	6	153112144	127	VIP	7432
	rs3823082	36	6	153116015	127	VIP	7432
35	rs12201030	36	6	153118482	127	VIP	7432
	rs688136	36	6	153121754	127	VIP	7432
	rs664368	36	6	153125119	127	VIP	7432
40	rs671330	36	6	153126927	127	VIP	7432
	rs6912029	36	6	154402201	127	OPRM1	4988
	rs1799971	36	6	154402490	127	OPRM1	4988
45	rs557748	36	6	154405995	127	OPRM1	4988
	rs4870266	36	6	154410691	127	OPRM1	4988
	rs610231	36	6	154420170	127	OPRM1	4988
50	rs3823010	36	6	154420845	127	OPRM1	4988
	rs589046	36	6	154434831	127	OPRM1	4988
	rs483021	36	6	154439021	127	OPRM1	4988
55	rs563649	36	6	154449660	127	OPRM1	4988
	rs2075572	36	6	154453697	127	OPRM1	4988
	rs510587	36	6	154455121	127	OPRM1	4988
60	rs540825	36	6	154456139	127	OPRM1	4988
	rs675026	36	6	154456256	127	OPRM1	4988
	rs562859	36	6	154456266	127	OPRM1	4988
65	rs3798683	36	6	154460107	127	OPRM1	4988
	rs599548	36	6	154460254	127	OPRM1	4988

ES 2 546 879 T3

5	rs511420	36	6	154465725	127	OPRM1	4988
	rs512053	36	6	154481209	127	OPRM1	4988
	rs10485058	36	6	154486907	127	OPRM1	4988
	rs538174	36	6	154494229	127	OPRM1	4988
10	rs13193545	36	6	154503514	127	OPRM1	26034
	rs9397687	36	6	154503778	127	OPRM1	26034
	rs518596	36	6	154504070	127	OPRM1	26034
	rs10223804	36	6	154504084	127	OPRM1	26034
15	rs483481	36	6	154505660	127	OPRM1	26034
	rs569284	36	6	154506022	127	OPRM1	26034
	rs6904856	36	6	154508824	127	OPRM1	26034
	rs9371778	36	6	154515517	127	OPRM1	26034
20	rs9383693	36	6	154516563	127	OPRM1	26034
	rs17277929	36	6	154519605	127	OPRM1	26034
	rs2236257	36	6	154520259	127	OPRM1	26034
	rs12199124	36	6	154527332	127	OPRM1	26034
25	rs7755635	36	6	154528053	127	OPRM1	26034
	rs9397692	36	6	154529007	127	OPRM1	26034
	rs2281617	36	6	154529113	127	OPRM1	26034
	rs6939625	36	6	154529487	127	OPRM1	26034
30	rs12207621	36	6	154543952	127	OPRM1	26034
	rs9479779	36	6	154544380	127	OPRM1	26034
	rs1040822	36	6	154560330	127	OPRM1	26034
	rs17085185	36	6	154561292	127	OPRM1	26034
35	rs9322451	36	6	154564353	127	OPRM1	26034
	rs950808	36	6	154564963	127	OPRM1	26034
	rs9397182	36	6	154568777	127	OPRM1	26034
	rs9479791	36	6	154571206	127	OPRM1	26034
40	rs6913456	36	6	154572672	127	OPRM1	26034
	rs6921548	36	6	154582015	127	OPRM1	26034
	rs12212773	36	6	154592810	127	OPRM1	26034
	rs9371781	36	6	154593899	127	OPRM1	26034
45	rs17292684	36	6	154596299	127	OPRM1	26034
	rs6935927	36	6	154602029	127	OPRM1	26034
	rs11155954	36	6	154608434	127	OPRM1	26034
	rs9397698	36	6	154609054	127	OPRM1	26034
50	rs17214592	36	6	154612099	127	OPRM1	26034
	rs7738233	36	6	154612240	127	OPRM1	26034
	rs1474644	36	6	170690820	127	PSMB1	5689

65

ES 2 546 879 T3

5	rs2056970	36	6	170691401	127	PSMB1	5689
	rs1474642	36	6	170694486	127	PSMB1	5689
	rs9356664	36	6	170702320	127	PSMB1	5689
	rs2206286	36	6	170703760	127	PSMB1	5689
	rs12210583	36	6	170703954	127	PSMB1	5689
10	rs12717	36	6	170704225	127	PSMB1	5689
	rs12210836	36	6	170704381	127	PSMB1	5689
	rs2179373	36	6	170705298	127	PSMB1	6908
15	rs6456230	36	6	170709501	127	PSMB1	6908
	rs852432	36	7	5529266	127	ACTB	60
	rs13447427	36	7	5531960	127	ACTB	60
20	rs852392	36	7	5538658	127	ACTB	60
	rs6463491	36	7	5545045	127	ACTB	60
	rs12700386	36	7	22729534	127	IL6	3569
25	rs2069824	36	7	22731757	127	IL6	3569
	rs1474348	36	7	22734433	127	IL6	3569
	rs1524107	36	7	22734744	127	IL6	3569
30	rs2069840	36	7	22735097	127	IL6	3569
	rs2069860	36	7	22737563	127	IL6	3569
	rs2069849	36	7	22737681	127	IL6	3569
35	rs2069861	36	7	22738179	127	IL6	3569
	rs10242595	36	7	22740756	127	IL6	3569
	rs11766273	36	7	22742188	127	IL6	3569
40	rs7800861	36	7	24287185	127	NPY	4852
	rs12700524	36	7	24287939	127	NPY	4852
	rs3857723	36	7	24288352	127	NPY	4852
45	rs16139	36	7	24291404	127	NPY	4852
	rs9785023	36	7	24291534	127	NPY	4852
	rs16135	36	7	24294445	127	NPY	4852
50	rs5574	36	7	24295658	127	NPY	4852
	rs16475	36	7	24298011	127	NPY	4852
	rs16473	36	7	24300176	127	NPY	4852
55	rs16472	36	7	24300594	127	NPY	4852
	rs2529439	36	7	30610273	127	GARS	2617
	rs3807632	36	7	30611474	127	GARS	2617
60	rs728539	36	7	30614576	127	GARS	2617
	rs1986756	36	7	30618463	127	GARS	2617
	rs10951271	36	7	30627463	127	GARS	2617
65	rs2709778	36	7	30633958	127	GARS	2617
	rs1859644	36	7	30641184	127	GARS	2617
	rs2908200	36	7	75766731	127	HSPB1	3315

ES 2 546 879 T3

5	rs2868370	36	7	75768736	127	HSPB1	3315
	rs7459185	36	7	75772576	127	HSPB1	3315
	rs17773605	36	7	94762474	127	PON1	55607
10	rs8491	36	7	94763550	127	PON1	55607
	rs3735590	36	7	94765431	127	PON1	5444
	rs854551	36	7	94765613	127	PON1	5444
15	rs854552	36	7	94765860	127	PON1	5444
	rs854555	36	7	94768327	127	PON1	5444
	rs3917550	36	7	94772509	127	PON1	5444
20	rs3917594	36	7	94775375	127	PON1	5444
	rs662	36	7	94775382	127	PON1	5444
	rs3917541	36	7	94775560	127	PON1	5444
25	rs2299257	36	7	94780701	127	PON1	5444
	rs854561	36	7	94784953	127	PON1	5444
	rs2074351	36	7	94785735	127	PON1	5444
30	rs2272365	36	7	94786562	127	PON1	5444
	rs3917490	36	7	94786777	127	PON1	5444
	rs2049649	36	7	94787265	127	PON1	5444
35	rs2299260	36	7	94787473	127	PON1	5444
	rs2299261	36	7	94787599	127	PON1	5444
	rs854568	36	7	94787737	127	PON1	5444
40	rs2299262	36	7	94787864	127	PON1	5444
	rs854569	36	7	94787991	127	PON1	5444
	rs2237583	36	7	94788113	127	PON1	5444
45	rs2237584	36	7	94788773	127	PON1	5444
	rs854572	36	7	94792632	127	PON1	5444
	rs854573	36	7	94792799	127	PON1	5444
50	rs17166818	36	7	94796564	127	PON1	5444
	rs13228784	36	7	94798761	127	PON1	5444
	rs4729205	36	7	95237165	127	DYNC111	1780
55	rs983350	36	7	95242854	127	DYNC111	1780
	rs7798435	36	7	95250879	127	DYNC111	1780
	rs1478983	36	7	95250893	127	DYNC111	1780
60	rs4729206	36	7	95258613	127	DYNC111	1780
	rs6962547	36	7	95258858	127	DYNC111	1780
	rs2706888	36	7	95262393	127	DYNC111	1780
65	rs11767450	36	7	95274371	127	DYNC111	1780
	rs940424	36	7	95274841	127	DYNC111	1780
	rs1922332	36	7	95279286	127	DYNC111	1780

ES 2 546 879 T3

5	rs2690294	36	7	95283196	127	DYNC111	1780
	rs1227514	36	7	95298252	127	DYNC111	1780
	rs11769486	36	7	95332678	127	DYNC111	1780
	rs3757697	36	7	95337170	127	DYNC111	1780
10	rs6967902	36	7	95347742	127	DYNC111	1780
	rs10249566	36	7	95350562	127	DYNC111	1780
	rs4727329	36	7	95360863	127	DYNC111	1780
	rs7809646	36	7	95364235	127	DYNC111	1780
15	rs984862	36	7	95367092	127	DYNC111	1780
	rs4357216	36	7	95369751	127	DYNC111	1780
	rs4729224	36	7	95384055	127	DYNC111	1780
	rs10243540	36	7	95384186	127	DYNC111	1780
20	rs6952893	36	7	95384689	127	DYNC111	1780
	rs319328	36	7	95387648	127	DYNC111	1780
	rs319314	36	7	95394566	127	DYNC111	1780
	rs6950190	36	7	95396294	127	DYNC111	1780
25	rs2860011	36	7	95397030	127	DYNC111	1780
	rs319312	36	7	95397227	127	DYNC111	1780
	rs17775819	36	7	95397951	127	DYNC111	1780
	rs1488516	36	7	95401327	127	DYNC111	1780
30	rs2239954	36	7	95415377	127	DYNC111	1780
	rs319345	36	7	95415761	127	DYNC111	1780
	rs12155036	36	7	95416050	127	DYNC111	1780
	rs4729228	36	7	95419185	127	DYNC111	1780
35	rs13237676	36	7	95430998	127	DYNC111	1780
	rs1548399	36	7	95435367	127	DYNC111	1780
	rs12537028	36	7	95437211	127	DYNC111	1780
	rs13231718	36	7	95438304	127	DYNC111	1780
40	rs319301	36	7	95442487	127	DYNC111	1780
	rs1488517	36	7	95446689	127	DYNC111	1780
	rs17705297	36	7	95447233	127	DYNC111	1780
	rs319322	36	7	95447893	127	DYNC111	1780
45	rs2073984	36	7	95452403	127	DYNC111	1780
	rs17705339	36	7	95454245	127	DYNC111	1780
	rs1685818	36	7	95454893	127	DYNC111	1780
	rs2299269	36	7	95457313	127	DYNC111	1780
50	rs12704828	36	7	95461843	127	DYNC111	1780
	rs1488514	36	7	95465707	127	DYNC111	1780
	rs756860	36	7	95467014	127	DYNC111	1780
	rs81018	36	7	95467762	127	DYNC111	1780
55	rs4727332	36	7	95468537	127	DYNC111	1780
60							
65							

ES 2 546 879 T3

5	rs1488515	36	7	95469132	127	DYNC1I1	1780
	rs739513	36	7	9547308	127	DYNC1I1	1780
	rs7780260	36	7	95478193	127	DYNC1I1	1780
	rs13241648	36	7	95483235	127	DYNC1I1	1780
	rs319319	36	7	95484060	127	DYNC1I1	1780
10	rs319318	36	7	95486023	127	DYNC1I1	1780
	rs1994506	36	7	95486102	127	DYNC1I1	1780
	rs319290	36	7	95491815	127	DYNC1I1	1780
	rs7782220	36	7	95496227	127	DYNC1I1	1780
	rs2214097	36	7	95497816	127	DYNC1I1	1780
20	rs2299278	36	7	95504398	127	DYNC1I1	1780
	rs1048666	36	7	95506600	127	DYNC1I1	1780
	rs13227274	36	7	95533741	127	DYNC1I1	1780
	rs7796347	36	7	95539385	127	DYNC1I1	1780
	rs42084	36	7	95547259	127	DYNC1I1	1780
25	rs2299287	36	7	95550618	127	DYNC1I1	1780
	rs42065	36	7	95556515	127	DYNC1I1	1780
	rs452	36	7	95559946	127	DYNC1I1	1780
	rs17776584	36	7	95563294	127	DYNC1I1	1780
	rs916758	36	7	95563872	127	DYNC1I1	1780
35	rs7794344	36	7	95564950	127	DYNC1I1	1780
	rs6966540	36	7	95565903	127	DYNC1I1	1780
	rs12670075	36	7	95569095	127	DYNC1I1	1780
	rs6956305	36	7	99079246	127	CYP3A5	1577
	rs15524	36	7	99083850	127	CYP3A5	1577
45	rs4646450	36	7	99104254	127	CYP3A5	1577
	rs776746	36	7	99108475	127	CYP3A5	1577
	rs12333983	36	7	99192050	127	CYP3A4	1576
	rs4986910	36	7	99196460	127	CYP3A4	1576
	rs4646437	36	7	99203019	127	CYP3A4	1576
55	rs2740574	36	7	99220032	127	CYP3A4	1576
	rs2571992	36	7	99357852	127	GJE1	349149
	rs2527908	36	7	99358499	127	GJE1	349149
	rs11977827	36	7	99364252	127	GJE1	349149
	rs11974610	36	7	99365913	127	GJE1	349149
65	rs2525549	36	7	99371047	127	GJE1	349149
	rs41796	36	7	116297475	127	CAPZA2	830
	rs12537143	36	7	116304161	127	CAPZA2	830
	rs4808	36	7	116315476	127	CAPZA2	830
	rs3173936	36	7	116345175	127	CAPZA2	830

ES 2 546 879 T3

5	rs1049618	36	7	116345952	127	CAPZA2	830
	rs1978105	36	7	116350167	127	CAPZA2	830
	rs887574	36	7	116703248	127	WNT2	7472
	rs887575	36	7	116703464	127	WNT2	7472
	rs4730775	36	7	116704354	127	WNT2	7472
10	rs2024233	36	7	116704663	127	WNT2	7472
	rs2228946	36	7	116705321	127	WNT2	7472
	rs733153	36	7	116706028	127	WNT2	7472
15	rs2896218	36	7	116707214	127	WNT2	7472
	rs3779547	36	7	116718198	127	WNT2	7472
	rs10227271	36	7	116727284	127	WNT2	7472
20	rs39306	36	7	116728472	127	WNT2	7472
	rs2285544	36	7	116731519	127	WNT2	7472
	rs1989836	36	7	116734432	127	WNT2	7472
25	rs2285545	36	7	116735407	127	WNT2	7472
	rs39312	36	7	116742021	127	WNT2	7472
	rs739517	36	7	116742935	127	WNT2	7472
30	rs39321	36	7	116756145	127	WNT2	7472
	rs6961545	36	7	116759067	127	WNT2	7472
	rs3757552	36	7	120751201	127	WNT16	51384
35	rs2908004	36	7	120757005	127	WNT16	51384
	rs3801387	36	7	120762001	127	WNT16	51384
	rs2707471	36	7	120763913	127	WNT16	51384
40	rs3801385	36	7	120764779	127	WNT16	51384
	rs13225343	36	7	133772980	127	AKR1B1	231
	rs10252030	36	7	133774414	127	AKR1B1	231
45	rs17167841	36	7	133775472	127	AKR1B1	231
	rs2734649	36	7	133786291	127	AKR1B1	231
	rs1790998	36	7	133788920	127	AKR1B1	231
50	rs17188118	36	7	133792608	127	AKR1B1	231
	rs5053	36	7	133794403	127	AKR1B1	231
	rs1708403	36	7	133802904	127	AKR1B1	231
55	rs11489454	36	7	149570491	127	ARP11	653857
	rs2530976	36	7	149586818	127	ARP11	653857
	rs17134508	36	7	149601156	127	ARP11	653857
60	rs17835738	36	7	149623031	127	ARP11	653857
	rs2976441	36	8	24863702	127	NEFL	4747
	rs2979704	36	8	24864984	127	NEFL	4747
65	rs17052849	36	8	24865862	127	NEFL	4747
	rs1059111	36	8	24866005	127	NEFL	4747
	rs2979687	36	8	24870320	127	NEFL	4747

ES 2 546 879 T3

5	rs3757985	36	8	24872354	127	NEFL	4747
	rs17830286	36	8	24873062	127	NEFL	4747
	rs17830392	36	8	24874818	127	NEFL	4747
	rs2976423	36	8	24877933	127	NEFL	4747
10	rs2614082	36	8	28226449	127	PNOC	5368
	rs2722894	36	8	28227458	127	PNOC	5368
	rs12677384	36	8	28228417	127	PNOC	5368
	rs3808366	36	8	28229670	127	PNOC	5368
15	rs17058952	36	8	28230273	127	PNOC	5368
	rs1563945	36	8	28230805	127	PNOC	5368
	rs11779594	36	8	28237674	127	PNOC	5368
20	rs7840629	36	8	28238368	127	PNOC	5368
	rs6989655	36	8	28242891	127	PNOC	5368
	rs2614108	36	8	28244552	127	PNOC	5368
25	rs189509	36	8	28247625	127	PNOC	5368
	rs3735736	36	8	28250016	127	PNOC	5368
	rs351784	36	8	28253666	127	PNOC	5368
	rs17058985	36	8	28254863	127	PNOC	5368
30	rs904053	36	8	28258855	127	PNOC	55893
	rs351779	36	8	28260183	127	PNOC	55893
	rs4733400	36	8	30132056	127	DCTN6	10671
35	rs7829853	36	8	30143082	127	DCTN6	10671
	rs16876610	36	8	30149412	127	DCTN6	10671
	rs2242457	36	8	30162200	127	DCTN6	10671
40	rs7839445	36	8	54303000	127	OPRK1	4986
	rs7843295	36	8	54303951	127	OPRK1	4986
	rs963549	36	8	54304377	127	OPRK1	4986
45	rs16918875	36	8	54304707	127	OPRK1	4986
	rs702764	36	8	54304710	127	OPRK1	4986
	rs16918909	36	8	54312587	127	OPRK1	4986
50	rs1365098	36	8	54315236	127	OPRK1	4986
	rs6473799	36	8	54315676	127	OPRK1	4986
	rs17272364	36	8	54318360	127	OPRK1	4986
	rs7836120	36	8	54320092	127	OPRK1	4986
55	rs6985606	36	8	54323669	127	OPRK1	4986
	rs12677359	36	8	54333799	127	OPRK1	4986
	rs4738450	36	8	75426887	127	GDAP1	54332
60	rs6472842	36	8	75441012	127	GDAP1	54332
	rs10504580	36	8	75441371	127	GDAP1	54332

65

ES 2 546 879 T3

5	rs7844272	36	8	134314989	127	NDRG1	10397
	rs2929975	36	8	134315900	127	NDRG1	10397
	rs1049697	36	8	134319347	127	NDRG1	10397
	rs3779945	36	8	134321914	127	NDRG1	10397
	rs17641864	36	8	134322616	127	NDRG1	10397
10	rs2929978	36	8	134323979	127	NDRG1	10397
	rs11784952	36	8	134324460	127	NDRG1	10397
	rs2977557	36	8	134326285	127	NDRG1	10397
15	rs2233339	36	8	134327893	127	NDRG1	10397
	rs2233336	36	8	134330130	127	NDRG1	10397
	rs10956698	36	8	134332521	127	NDRG1	10397
20	rs3779939	36	8	134332635	127	NDRG1	10397
	rs7018287	36	8	134333236	127	NDRG1	10397
	rs3779936	36	8	134334930	127	NDRG1	10397
25	rs2272650	36	8	134336152	127	NDRG1	10397
	rs1011460	36	8	134339120	127	NDRG1	10397
	rs2929984	36	8	134340069	127	NDRG1	10397
30	rs2233329	36	8	134340511	127	NDRG1	10397
	rs2233327	36	8	134340688	127	NDRG1	10397
	rs7839335	36	8	134340830	127	NDRG1	10397
35	rs2929985	36	8	134341389	127	NDRG1	10397
	rs7825728	36	8	134341479	127	NDRG1	10397
	rs4736442	36	8	134343050	127	NDRG1	10397
40	rs2929989	36	8	134346995	127	NDRG1	10397
	rs3779932	36	8	134348162	127	NDRG1	10397
	rs2929994	36	8	134354866	127	NDRG1	10397
45	rs2929995	36	8	134354989	127	NDRG1	10397
	rs10956699	36	8	134357765	127	NDRG1	10397
	rs4504614	36	8	134367674	127	NDRG1	10397
50	rs2004066	36	8	134368101	127	NDRG1	10397
	rs3802254	36	8	134369548	127	NDRG1	10397
	rs3802253	36	8	134373063	127	NDRG1	10397
55	rs10108354	36	8	134378316	127	NDRG1	10397
	rs4373502	36	8	134384423	127	NDRG1	10397
	rs7007149	36	8	134386997	127	NDRG1	10397
60	rs3808870	36	9	34611238	127	DCTN3	138715
	rs3808869	36	9	34612389	127	DCTN3	138715
	rs10814129	36	9	34613718	127	DCTN3	138715
65	rs10972175	36	9	34615409	127	DCTN3	138715
	rs17589865	36	9	93829611	127	SPTLC1	10558

ES 2 546 879 T3

5	rs6479399	36	9	93831953	127	SPTLC1	10558
	rs7027257	36	9	93840128	127	SPTLC1	10558
	rs10992216	36	9	93855978	127	SPTLC1	10558
	rs10820936	36	9	93870795	127	SPTLC1	10558
	rs17749165	36	9	93900718	127	SPTLC1	10558
10	rs2297568	36	9	93914472	127	SPTLC1	10558
	rs7858974	36	9	93919931	127	SPTLC1	10558
	rs7023075	36	9	93921900	127	SPTLC1	10558
15	rs7024547	36	9	93922309	127	SPTLC1	10558
	rs7872727	36	9	110665911	127	IKBKAP	10881
	rs10979572	36	9	110668010	127	IKBKAP	8518
20	rs3763646	36	9	110671791	127	IKBKAP	8518
	rs2027433	36	9	110677125	127	IKBKAP	8518
	rs4978753	36	9	110677292	127	IKBI<AP	8518
25	rs10435834	36	9	110680452	127	IKBKAP	8518
	rs10435835	36	9	110680488	127	IKBKAP	8518
	rs1538660	36	9	110681646	127	IKBKAP	8518
30	rs7874280	36	9	110682356	127	IKBKAP	8518
	rs2185330	36	9	110683298	127	IKBKAP	8518
	rs3204145	36	9	110691441	127	IKBKAP	8518
35	rs1063110	36	9	110693395	127	IKBKAP	8518
	rs947196	36	9	110695753	127	IKBKAP	8518
	rs10979597	36	9	110696853	127	IKBKAP	8518
40	rs2275626	36	9	110698842	127	IKBKAP	8518
	rs10979599	36	9	110699098	127	IKBKAP	8518
	rs2230793	36	9	110699304	127	IKBKAP	8518
45	rs10979601	36	9	110700672	127	IKBKAP	8518
	rs10979604	36	9	110703575	127	IKBKAP	8518
	rs10979605	36	9	110703614	127	IKBKAP	8518
50	rs838827	36	9	110708473	127	IKBKAP	-99
	rs1759852	36	9	110709877	127	IKBKAP	8518
	rs725036	36	9	110710078	127	IKBKAP	8518
55	rs838824	36	9	110710528	127	IKBKAP	8518
	rs838821	36	9	110712549	127	IKBKAP	8518
	rs11791215	36	9	110713401	127	IKBKAP	8518
60	rs2297579	36	9	110713665	127	IKBKAP	8518
	rs754333	36	9	110726717	127	IKBKAP	8518
	rs10979614	36	9	110727627	127	IKBKAP	8518
65	rs2275639	36	9	110735980	127	IKBKAP	8518
	rs2275641	36	9	110736210	127	IKBKAP	8518

ES 2 546 879 T3

5	rs838819	36	9	110740986	127	IKBKAP	54942
	rs13299328	36	9	110743382	127	IKBKAP	54942
	rs16911652	36	9	124168568	127	PTGS1	5742
	rs1236913	36	9	124173300	127	PTGS1	5742
	rs3842787	36	9	124173328	127	PTGS1	5742
10	rs1213266	36	9	124176705	127	PTGS1	5742
	rs10306135	36	9	124177516	127	PTGS1	5742
	rs3842788	36	9	124180027	127	PTGS1	5742
15	rs2282169	36	9	124180517	127	PTGS1	5742
	rs5788	36	9	124183613	127	PTGS1	5742
	rs5789	36	9	124183794	127	PTGS1	5742
20	rs4273915	36	9	124185150	127	PTGS1	5742
	rs12238505	36	9	124191705	127	PTGS1	5742
	rs5794	36	9	124192442	127	PTGS1	5742
25	rs1330811	36	9	126157167	127	PSMB7	5695
	rs16927388	36	9	126159263	127	PSMB7	5695
	rs11789637	36	9	126163122	127	PSMB7	5695
30	rs3780199	36	9	126190892	127	PSMB7	5695
	rs12344916	36	9	126203444	127	PSMB7	5695
	rs4574	36	9	126216982	127	PSMB7	5695
35	rs12343206	36	9	126223888	127	PSMB7	5695
	rs599924	36	9	135208412	127	SURF1	6834
	rs2051680	36	9	135212610	127	SURF1	6834
40	rs2296809	36	9	135216838	127	SURF1	6835
	rs1059773	36	9	135218686	127	SURF1	6836
	rs7025557	36	9	139887566	127	CACNA1B	774
45	rs11137292	36	9	139900026	127	CACNA1B	774
	rs11137293	36	9	139902442	127	CACNA1B	774
	rs4076712	36	9	139906739	127	CACNA1B	774
50	rs11137300	36	9	139921333	127	CACNA1B	774
	rs12236550	36	9	139957854	127	CACNA1B	774
	rs4077399	36	9	139968839	127	CACNA1 B'	774
55	rs12352971	36	9	139986647	127	CACNA1B	774
	rs7028989	36	9	140031491	127	CACNA1B	774
	rs7865887	36	9	140059617	127	CACNA1B	774
60	rs11137351	36	9	140059949	127	CACNA1B	774
	rs1547503	36	9	140061934	127	CACNA1B	774
	rs11137363	36	9	140089212	127	CACNA1B	774
65	rs936249	36	9	140091136	127	CACNA1B	774
	rs10867105	36	9	140094586	127	CACNA1B	774
	rs7357733	36	9	140123767	127	CACNA1B	774

ES 2 546 879 T3

	rs1378954	36	9	140125477	127	CACNA18	774
5	rs766374	36	9	140125835	127	CACNA18	774
	rs2229948	36	9	140128697	127	CACNA1B	774
	rs4876928	36	9	140128836	127	CACNA1B	774
10	rs2739257	36	9	140130278	127	CACNA1B	774
	rs2606356	36	9	140131345	127	CACNA1B	774
	rs2606357	36	9	140131402	127	CACNA1B	774
	rs2606358	36	9	140131592	127	CACNA1B	774
15	rs2278971	36	9	140134840	127	CACNA1B	774
	rs211376	36	10	32346878	127	KIF5B	3799
	rs2286746	36	10	32348400	127	KIF5B	3799
20	rs11594506	36	10	32379798	127	KIF5B	3799
	rs17409410	36	10	32383111	127	KIF5B	3799
	rs11101312	36	10	49277756	127	MAPK8	5599
25	rs10857561	36	10	49278644	127	MAPK8	5599
	rs17698002	36	10	49279184	127	MAPK8	5599
	rs7075976	36	10	49284283	127	MAPK8	5599
30	rs17010447	36	10	49294715	127	MAPK8	5599
	rs11101318	36	10	49295589	127	MAP8	5599
	rs2289805	36	10	49297918	127	MAPK8	5599
	rs17780725	36	10	49300893	127	MAPK8	5599
35	rs1509964	36	10	64237370	127	EGR2	84890
	rs1509963	36	10	64240417	127	EGR2	1959
	rs224277	36	10	64250067	127	EGR2	1959
40	rs10995317	36	10	64252772	127	EGR2	1959
	rs224285	36	10	64254816	127	EGR2	1959
	rs3793772	36	10	102212815	127	WNT8B	7479
45	rs3793771	36	10	102212947	127	WNT8B	7479
	rs2970	36	10	102236502	127	WNT8B	25956
	rs3740409	36	10	104226635	127	ACTR1A	79847
50	rs5870	36	10	104229090	127	ACTR1A	10121
	rs13287	36	10	104230428	127	ACTR1A	10121
	rs17709610	36	10	104240268	127	ACTR1A	10121
55	rs3842748	36	11	2137971	127	TH	3630
	rs2070762	36	11	2142911	127	TH	7054
	rs6356	36	11	2147527	127	TH	7054
	rs10840490	36	11	2150393	127	TH	7054
60	rs10770141	36	11	2150416	127	TH	7054
	rs10743149	36	11	2150751	127	TH	7054

65

ES 2 546 879 T3

5	rs10840491	36	11	2150966	127	TH	7054
	rs4929966	36	11	2154012	127	TH	7054
	rs11564710	36	11	2156905	127	TH	7054
	rs6578993	36	11	2157739	127	TH	7054
	rs11564709	36	11	2157914	127	TH	7054
10	rs1045634	36	11	9757026	127	SBF2	81846
	rs3829252	36	11	9758027	127	SBF2	81846
	rs3751000	36	11	9758501	127	SBF2	81846
15	rs634680	36	11	9775465	127	SBF2	81846
	rs438151	36	11	9781441	127	SBF2	81846
	rs421752	36	11	9783597	127	SBF2	81846
20	rs11042500	36	11	9787171	127	SBF2	81846
	rs4910066	36	11	9790979	127	SBF2	81846
	rs10770067	36	11	9792690	127	SBF2	81846
25	rs4910508	36	11	9804266	127	SBF2	81846
	rs2403222	36	11	9809066	127	8BY2	81846
	rs12574508	36	11	9810353	127	SBF2	81846
30	rs7483882	36	11	9817585	127	SBF2	81846
	rs9645624	36	11	9820503	127	SBF2	81846
	rs11603291	36	11	9822432	127	SBF2	81846
35	rs11042510	36	11	9825416	127	SBF2	81846
	rs11042511	36	11	9827198	127	SBF2	81846
	rs2649049	36	11	9829859	127	SBF2	81846
40	rs360166	36	11	9834085	127	SBF2	81846
	rs7102464	36	11	9836414	127	SBF2	81846
	rs780382	36	11	9838051	127	SBF2	81846
45	rs4910067	36	11	9842425	127	SBF2	81846
	rs1546542	36	11	9857034	127	SBF2	81846
	rs10500711	36	11	9857911	127	SBF2	81846
50	rs11042524	36	11	9858687	127	SBF2	81846
	rs17354870	36	11	9860504	127	SBF2	81846
	rs10840318	36	11	9873179	127	SBF2	81846
55	rs7936793	36	11	9873798	127	SBF2	81846
	rs17355751	36	11	9877034	127	SBF2	81846
	rs7130923	36	11	9890931	127	SBF2	81846
60	rs11042543	36	11	9896394	127	SBF2	81846
	rs7939451	36	11	9917655	127	SBF2	81846
	rs10840331	36	11	9929055	127	SBF2	81846
65	rs11042572	36	11	9947929	127	SBF2	81846
	rs17356792	36	11	9951097	127	SBF2	81846
	rs7109648	36	11	9953641	127	SBF2	81846

ES 2 546 879 T3

5	rs4910090	36	11	9959866	127	SBF2	81846
	rs7925889	36	11	10004895	127	SBF2	81846
	rs17357710	36	11	10004943	127	SBF2	81846
	rs12360569	36	11	10074011	127	SBF2	81846
	rs12363292	36	11	10104544	127	SBF2	81846
10	rs11042643	36	11	10120941	127	SBF2	81846
	rs11602057	36	11	10121032	127	SBF2	81846
	rs16907561	36	11	10166479	127	SBF2	81846
15	rs11042655	36	11	10170202	127	SBF2	81846
	rs17294511	36	11	10178648	127	SBF2	81846
	rs7929332	36	11	10180933	127	SBF2	81846
20	rs7938543	36	11	10186427	127	SBF2	81846
	rs2920151	36	11	10253243	127	SBF2	81846
	rs4641466	36	11	10279602	127	SBF2	133
25	rs4930387	36	11	66206481	127	SPTBN2	6712
	rs623022	36	11	66215556	127	SPTBN2	6712
	rs639938	36	11	66217103	127	SPTBN2	6712
30	rs532439	36	11	66225608	127	SPTBN2	6712
	rs615536	36	11	66237840	127	SPTBN2	6712
	rs10791889	36	11	66250401	127	SPTBN2	6712
35	rs647159	36	11	75570389	127	WNT11	7481
	rs11236644	36	11	75572655	127	WNT11	7481
	rs581794	36	11	75572939	127	WNT11	7481
40	rs598143	36	11	75574220	127	WNT11	7481
	rs12277860	36	11	75574295	127	WNT11	7481
	rs17749202	36	11	75575022	127	WNT11	7481
45	rs7936750	36	11	75577055	127	WNT11	7481
	rs10899175	36	11	75577129	127	WNT11	7481
	rs882151	36	11	75581785	127	WNT11	7481
50	rs3781730	36	11	75585731	127	WNT11	7481
	rs608747	36	11	75594125	127	WNT11	7481
	rs1568507	36	11	75596967	127	WNT11	7481
55	rs663907	36	11	75600717	127	WNT11	7481
	rs689419	36	11	75604615	127	WNT11	7481
	rs12416814	36	11	75605089	127	WNT11	7481
60	rs525404	36	11	95206168	127	MTMR2	8898
	rs16922615	36	11	95206706	127	MTMR2	8898
	rs16922622	36	11	95207036	127	MTMR2	8898
65	rs611020	36	11	95207553	127	MTMR2	8898
	rs17229128	36	11	95209963	127	MTMR2	8898
	rs547219	36	11	95213139	127	MTMR2	8898

ES 2 546 879 T3

5	rs568878	36	11	95218342	127	MTMR2	8898
	rs566204	36	11	95220574	127	MTMR2	8898
	rs687116	36	11	95251413	127	MTMR2	8898
	rs4753703	36	11	95270661	127	MTMR2	8898
	rs7110786	36	11	95296296	127	MTMR2	8898
10	rs17301028	36	11	102485534	127	DYNC2H1	79659
	rs11225553	36	11	102494416	127	DYNC2H1	79659
	rs17301182	36	11	102496407	127	DYNC2H1	79659
15	rs11608130	36	11	102498194	127	DYNC2H1	79659
	rs12577612	36	11	102502197	127	DYNC2H1	79659
	rs17373533	36	11	102505175	127	DYNC2H1	79659
20	rs11225571	36	11	102526316	127	DYNC2H1	79659
	rs17301750	36	11	102532444	127	DYNC2H1	79659
	rs688906	36	11	102534726	127	DYNC2H1	79659
25	rs688244	36	11	102543737	127	DYNC2H1	79659
	rs585692	36	11	102552217	127	DYNC2H1	79659
	rs11225584	36	11	102557768	127	DYNC2H1	79659
30	rs17374436	36	11	102561890	127	DYNC2H1	79659
	rs658804	36	11	102562258	127	DYNC2H1	79659
	rs11225597	36	11	102571895	127	DYNC2H1	79659
35	rs685395	36	11	102572670	127	DYNC2H1	79659
	rs17394217	36	11	102587768	127	DYNC2H1	79659
	rs589623	36	11	102587800	127	DYNC2H1	79659
40	rs683608	36	11	102596197	127	DYNC2H1	79659
	rs3912622	36	11	102626683	127	DYNC2H1	79659
	rs11225634	36	11	102629345	127	DYNC2H1	79659
45	rs12574626	36	11	102658129	127	DYNC2H1	79659
	rs10895391	36	11	102663488	127	DYNC2H1	-99
	rs7944311	36	11	102672402	127	DYNC2H1	79659
50	rs7945431	36	11	102672619	127	DYNC2H1	79659
	rs11225665	36	11	102674923	127	DYNC2H1	79659
	rs1430870	36	11	102678248	127	DYNC2H1	79659
55	rs17396421	36	11	102685655	127	DYNC2H1	79659
	rs11225710	36	11	102694144	127	DYNC2H1	79659
	rs313408	36	11	102696540	127	DYNC2H1	79659
60	rs313403	36	11	102697742	127	DYNC2H1	79659
	rs313425	36	11	102715394	127	DYNC2H1	79659
	rs11225731	36	11	102716667	127	DYNC2H1	79659
65	rs2566913	36	11	102734237	127	DYNC2H1	79659
	rs1913462	36	11	102739939	127	DYNC2H1	79659
	rs17308149	36	11	102803176	127	DYNC2H1	79659

ES 2 546 879 T3

5	rs603517	36	11	102808757	127	DYNC2H1	79659
	rs590320	36	11	102815994	127	DYNC2H1	79659
	rs589943	36	11	102816061	127	DYNC2H1	79659
	rs642495	36	11	102819224	127	DYNC2H1	79659
10	rs7118365	36	11	102823025	127	DYNC2H1	79659
	rs313874	36	11	102831660	127	DYNC2H1	79659
	rs11611231	36	12	844587	127	HSN2	378465
15	rs7305099	36	12	845537	127	HSN2	378465
	rs4980973	36	12	853307	127	HSN2	65125
	rs1029628	36	12	1598849	127	WNT5B	81029
20	rs4765834	36	12	1599896	127	WNT5B	81029
	rs4766399	36	12	1604821	127	WNT5B	81029
	rs10848539	36	12	1613817	127	WNT5B	81029
25	rs2240509	36	12	1620858	127	WNT5B	81029
	rs2240511	36	12	1623551	127	WNT5B	81029
	rs7132752	36	12	1623995	127	WNT5B	81029
30	rs3803164	36	12	1625915	127	WNT5B	81029
	rs3803163	36	12	1626221	127	WNT5B	81029
	rs12819505	36	12	1626926	127	WNT5B	81029
35	rs1003939	36	12	1626939	127	WNT5B	81029
	rs4766402	36	12	1627176	127	WNT5B	81029
	rs2887603	36	12	1628004	127	WNT5B	81029
40	rs7133682	36	12	18782054	127	CAPZA3	89869
	rs11831038	36	12	18786722	127	CAPZA3	93661
	rs11052030	36	12	32542199	127	FGD4	121512
45	rs17536631	36	12	32543516	127	FGD4	121512
	rs7133863	36	12	32547517	127	FGD4	121512
	rs1500876	36	12	32550544	127	FGD4	121512
50	rs11052034	36	12	32551017	127	FGD4	121512
	rs17536908	36	12	32552485	127	FGD4	121512
	rs7305247	36	12	32556716	127	FGD4	121512
55	rs17609576	36	12	32565912	127	FGD4	121512
	rs7295095	36	12	32566794	127	FGD4	121512
	rs16920000	36	12	32575058	127	FGD4	121512
60	rs7315682	36	12	32577224	127	FGD4	121512
	rs7966521	36	12	32580484	127	FGD4	121512
	rs7967302	36	12	32580847	127	FGD4	121512
	rs4931015	36	12	32581981	127	FGD4	121512
	rs4931016	36	12	32582013	127	FGD4	121512
65	rs11052063	36	12	32592406	127	FGD4	121512

ES 2 546 879 T3

5	rs7298165	36	12	32594007	127	FGD4	121512
	rs17538095	36	12	32594051	127	FGD4	121512
	rs1875059	36	12	32594167	127	FGD4	121512
	rs4635166	36	12	32596175	127	FGD4	121512
10	rs4931637	36	12	32601913	127	FGD4	121512
	rs10844243	36	12	32604402	127	FGD4	121512
	rs11052069	36	12	32605186	127	FGD4	121512
	rs10844246	36	12	32612704	127	FGD4	121512
15	rs17538775	36	12	32623596	127	FGD4	121512
	rs904582	36	12	32626503	127	FGD4	121512
	rs9988998	36	12	32639606	127	FGD4	121512
	rs12823621	36	12	32646526	127	FGD4	121512
20	rs10506097	36	12	32653050	127	FGD4	121512
	rs999840	36	12	32653759	127	FGD4	121512
	rs10844253	36	12	32655451	127	FGD4	121512
	rs11052110	36	12	32668629	127	FGD4	121512
25	rs17539792	36	12	32669156	127	FGD4	121512
	rs7962152	36	12	32670957	127	FGD4	121512
	rs4018511	36	12	47641303	127	WNT10B	377
	rs3741627	36	12	47645854	127	WNT10B	7480
30	rs833840	36	12	47652417	127	WNT1;WNT10B	7480
	rs833839	36	12	47653157	127	WNT1;WNT10B	7480
	rs590460	36	12	48736243	127	ACCN2	41
	rs1108923	36	12	48744363	127	ACCN2	41
35	rs706793	36	12	48754036	127	ACCN2	41
	rs1043011	36	12	55151307	127	GLS2	27165
	rs2638315	36	12	55151323	127	GLS2	27165
	rs2657879	36	12	55151605	127	GLS2	27165
40	rs6581096	36	12	55164387	127	GLS2	27165
	rs12824907	36	12	56228373	127	DCTN2;KIF5A	10540
	rs2620678	36	12	56249211	127	KIF5A	3798
	rs11172254	36	12	56255005	127	KIF5A	3798
45	rs2888334	36	12	56262914	127	KIF5A	3798
	rs775250	36	12	56263307	127	KIF5A	3798
	rs1678536	36	12	56265457	127	KIF5A	3798
	rs8873	36	12	56266216	127	KIF5A	3798
50	rs1545783	36	12	56268521	127	KIF5A	79837
	rs1861810	36	12	108709305	127	TRPV4	59341
	rs3742037	36	12	108710762	127	TRPV4	59341
	rs10735104	36	12	108712348	127	TRPV4	59341
55	rs12578919	36	12	108717674	127	TRPV4	59341
60							
65							

ES 2 546 879 T3

5	rs3825396	36	12	108719081	127	TRPV4	59341
	rs3825394	36	12	108725221	127	TRPV4	59341
	rs10850838	36	12	108763195	127	TRPV4	59341
	rs6606743	36	12	108763562	127	TRPV4	59341
10	rs7138273	36	12	118107127	127	HSPB8	26353
	rs2278182	36	12	118108718	127	HSPB8	26353
	rs11038	36	12	118116690	127	HSPB8	26353
	rs1133026	36	12	118116730	127	HSPB8	26353
15	rs10774488	36	12	118118995	127	HSPB8	643737
	rs3916065	36	12	119419007	127	DNCL1	8655
	rs1169288	36	12	119901033	127	TCF1	6927
	rs1169286	36	12	119903439	127	TCF1	6927
20	rs2245407	36	12	119908381	127	TCF1	6927
	rs12427353	36	12	119911284	127	TCF1	6927
	rs2071190	36	12	119915655	127	TCF1	6927
	rs1169302	36	12	119916685	127	TCF1	6927
25	rs2464196	36	12	119919810	127	TCF1	6927
	rs2464195	36	12	119919858	127	TCF1	6927
	rs2259816	36	12	119919970	127	TCF1	6927
	rs3999413	36	12	119922321	127	TCF1	6927
30	rs1169310	36	12	119923816	127	TCF1	6927
	rs2313477	36	13	19656323	127	GJB2	2706
	rs3751385	36	13	19660956	127	GJB2	2706
	rs4769974	36	13	19663831	127	GJB2	2706
35	rs1932429	36	13	19669715	127	GJB2	2706
	rs7984806	36	13	19670687	127	GJB2	2706
	rs9552104	36	13	19673997	127	GJB2	2706
	rs12889177	36	14	22561169	127	PSMB5	5693
40	rs10138759	36	14	22562116	127	PSMB5	5693
	17125731	36	14	22564074	127	PSMB5	5693
	rs941717	36	14	22564827	127	PSMB5	5693
	rs941718	36	14	22564888	127	PSMB5	5693
45	rs11543947	36	14	22573861	127	PSMB5	5693
	rs4981456	36	14	22581197	127	PSMB5	122706
	rs1390376	36	14	51848225	127	PTGER2	5732
	rs17197	36	14	51864131	127	PTGER2	5732
50	rs17125362	36	14	51866579	127	PTGER2	5732
	rs781697	36	14	51868016	127	FTGER2	5732
	rs17831718	36	14	51869786	127	PTGER2	5732
	rs10483639	36	14	54376207	127	GCH1	2643
55							
60							
65							

ES 2 546 879 T3

5	rs7142517	36	14	54376554	127	GCH1	2643
	rs841	36	14	54380242	127	GCH1	2643
	rs17253591	36	14	54385166	127	GCH1	2643
	rs8007201	36	14	54394598	127	GCH1	2643
	rs17128050	36	14	54413629	127	GCH1	2643
10	rs998259	36	14	54424781	127	GCH1	2643
	rs3783641	36	14	54429889	127	GCH1	2643
	rs3783642	36	14	54429953	127	GCH1	2643
15	rs8007267	36	14	54448741	127	GCH1	2643
	rs3818188	36	14	101515914	127	DYNC1H1	1778
	rs4906172	36	14	101524686	127	DYNC1H1	1778
20	rs10132469	36	14	101526144	127	DYNC1H1	1778
	rs8006586	36	14	101549929	127	DYNC1H1	1778
	rs10129889	36	14	101577809	127	DYNC1H1	1778
25	rs1190606	36	14	101580181	127	DYNC1H1	1778
	rs13749	36	14	101583980	127	DYNC1H1	1778
	rs2494738	36	14	104317731	127	AKT1	207
30	rs2494743	36	14	104322765	127	AKT1	207
	rs1130214	36	14	104330779	127	AKT1	207
	rs1133154	36	15	32309849	127	SLC12A6	51234
35	rs4530104	36	15	32309971	127	SLC12A6	51234
	rs6495639	36	15	32311528	127	SLC12A6	9990
	rs4779660	36	15	32312287	127	SLC12A6	9990
40	rs4780233	36	15	32312327	127	SLC12A6	9990
	rs16958873	36	15	32312880	127	SLC12A6	9990
	rs4577050	36	15	32316240	127	SLC12A6	9990
45	rs17236791	36	15	32329898	127	SLC12A6	9990
	rs17236798	36	15	32330164	127	SLC12A6	9990
	rs2290940	36	15	32331760	127	SLC12A6	9990
50	rs2705343	36	15	32333213	127	SLC12A6	9990
	rs2615358	36	15	32333743	127	SLC12A6	9990
	rs7164902	36	15	32338374	127	SLC12A6	9990
55	rs7165973	36	15	32363058	127	SLC12A6	9990
	rs347866	36	15	32397271	127	SLC12A6	9990
	rs347867	36	15	32398256	127	SLC12A6	9990
60	rs8028600	36	15	32400009	127	SLC12A6	9990
	rs17236840	36	15	32400051	127	SLC12A6	9990
	rs17236847	36	15	32404605	127	SLC12A6	9990
65	rs11638692	36	15	32404636	127	SLC12A6	9990
	rs652196	36	15	38163439	127	BMF	90427

ES 2 546 879 T3

5	rs12913170	36	15	38163500	127	BMF	90427
	rs998713	36	15	38165759	127	BMF	90427
	rs546220	36	15	38166552	127	BMF	90427
	rs648289	36	15	38168225	127	BMF	90427
10	rs10518679	36	15	38169733	127	BMF	90427
	rs3743129	36	15	38171071	127	BMF	90427
	rs16970349	36	15	38171424	127	BMF	90427
	rs588739	36	15	38172380	127	BMF	90427
15	rs11637681	36	15	38175263	127	BMF	90427
	rs569539	36	15	38177086	127	BMF	90427
	rs11630670	36	15	38198132	127	BMF	90427
	rs1672466	36	15	39923280	127	SPTBN5	8681
20	rs1197669	36	15	39925748	127	SPTBN5	8681
	rs1197668	36	15	39927706	127	SPTBN5	51332
	rs1197660	36	15	39933228	127	SPTBN5	51332
	rs2305655	36	15	39934931	127	SPTBN5	51332
25	rs2278966	36	15	39943104	127	SPTBN5	51332
	rs3816534	36	15	39946402	127	SPTBN5	51332
	rs4923918	36	15	39948235	127	SPTBN5	51332
	rs12593397	36	15	39953792	127	SPTBN5	51332
30	rs2290559	36	15	39955692	127	SPTBN5	51332
	rs747779	36	15	39957870	127	SPTBN5	51332
	rs1197691	36	15	39962396	127	SPTBN5	51332
	rs2280016	36	15	39965414	127	SPTBN5	51332
40	rs1124850	36	15	39967823	127	SPTBN5	51332
	rs1618332	36	15	39972086	127	SPTBN5	51332
	rs1197701	36	15	39974784	127	SPTBN5	51332
	rs1672460	36	15	39975327	127	SPTBN5	51332
45	rs1672461	36	15	39977488	127	SPTBN5	30844
	rs11636443	36	15	50106988	127	MAPK6	5597
	rs8034167	36	15	50127514	127	MAPK6	5597
	rs10851507	36	15	50137961	127	MAPK6	5597
50	rs11070879	36	15	50138955	127	MAPK6	5597
	rs17612368	36	15	50149195	127	MAPK6	5597
	rs1138465	36	15	87659606	127	POLG	55215
	rs3087374	36	15	87660998	127	POLG	5428
55	rs3176208	36	15	87665767	127	POLG	5428
	rs2074885	36	15	87670670	127	POLG	5428
	rs2351000	36	15	87670737	127	POLG	5428
	rs7495044	36	15	87685173	127	POLG	5428
60	rs393521	36	16	277679	127	AXIN1	8312

ES 2 546 879 T3

5	rs214247	36	16	289222	127	AXIN1	8312
	rs214246	36	16	289294	127	AXIN1	8312
	rs7200589	36	16	289332	127	AXIN1	8312
	rs1204042	36	16	292737	127	AXIN1	8312
	rs3842950	36	16	300318	127	AXIN1	8312
10	rs7359414	36	16	302639	127	AXIN1	8312
	rs426884	36	16	315199	127	AXIN1	8312
	rs11648673	36	16	317795	127	AXIN1	8312
15	rs12719801	36	16	321142	127	AXIN1	8312
	rs12445857	36	16	326424	127	AXIN1	-99
20	rs370681	36	16	332462	127	AXIN1	8312
	rs395901	36	16	333343	127	AXIN1	8312
	rs2885415	36	16	335397	127	AXIN1	8312
	rs1805105	36	16	336265	127	AXIN1	8312
25	rs758033	36	16	337045	127	AXIN1	8312
	rs17136255	36	16	340476	127	AXIN1	8312
	rs9888749	36	16	348373	127	AXIN1	8312
30	rs7102	36	16	11549743	127	LITAF	9516
	rs9935945	36	16	11551132	127	LITAF	9516
	rs11644920	36	16	11552514	127	LITAF	9516
	rs8048403	36	16	11553776	127	LITAF	9516
35	rs4280262	36	16	11554993	127	LITAF	9516
	rs11642799	36	16	11555637	127	LITAF	9516
	rs7403964	36	16	11557558	127	LITAF	9516
40	rs3743582	36	16	11557826	127	LITAF	9516
	rs9937485	36	16	11560281	127	LITAF	9516
	rs8048521	36	16	11568203	127	LITAF	9516
45	rs6498224	36	16	11576044	127	LITAF	9516
	rs12930096	36	16	11578259	127	LITAF	9516
	rs12444633	36	16	11585358	127	LITAF	9516
50	rs1345442	36	16	11587031	127	LITAF	9516
	rs1345441	36	16	11587324	127	LITAF	9516
	rs11864737	36	16	30037613	127	MAPK3	5595
55	rs9921806	36	16	30040261	127	MAPK3	5595
	rs11862377	36	16	65315471	127	DYNC1LI2	1783
	rs12599882	36	16	65320348	127	DYNC1LI2	1783
	rs2067040	36	16	65322310	127	DYNC1LI2	1783
60	rs363180	36	16	65350405	127	DYNC1LI2	283847
	rs14178	36	16	66527032	127	PSMB10	5699
	rs20549	36	16	66527431	127	PSMB10	5699
65	rs4986970	36	16	66533821	127	PSMB10	3931

ES 2 546 879 T3

5	rs9928594	36	16	79127742	127	DYNLRB2	83657
	rs13338237	36	16	79128602	127	DYNLRB2	83657
	rs10781994	36	16	79133210	127	DYNLRB2	83657
	rs9937217	36	16	79140368	127	DYNLRB2	83657
	rs12934612	36	16	79140777	127	DYNLRB2	-99
10	rs11866734	36	16	79140998	127	DYNLRB2	83657
	rs3212346	36	16	88509859	127	MC1R	4157
	rs3212363	36	16	88512942	127	MC1R	4157
15	rs4790522	36	17	3416603	127	TRPV1	7442
	rs16953163	36	17	3417989	127	TRPV1	7442
	rs224546	36	17	3419621	127	TRPV1	7442
20	rs3826503	36	17	3421410	127	TRPV1	7442
	rs877610	36	17	3422240	127	TRPV1	7442
	rs877611	36	17	3422315	127	TRPV1	7442
25	rs17706245	36	17	3423740	127	TRPV1	7442
	rs161364	36	17	3424561	127	TRPV1	7442
	rs8065080	36	17	3427196	127	TRPV1	7442
30	rs17633288	36	17	3430534	127	TRPV1	7442
	rs150908	36	17	3431117	127	TRPV1	7442
	rs224534	36	17	3433451	127	TRPV1	7442
35	rs222747	36	17	3439949	127	TRPV1	7442
	rs222748	36	17	3441110	127	TRPV1	7442
	rs150846	36	17	3441617	127	TRPV1	7442
40	rs222749	36	17	3442123	127	TRPV1	7442
	rs161385	36	17	3442975	127	TRPV1	7442
	rs2277675	36	17	3447259	127	TRPV1	7442
45	rs12944357	36	17	3453368	127	TRPV1	23729
	rs222741	36	17	3455629	127	TRPV1	23729
	rs17634022	36	17	3455907	127	TRPV1	23729
50	rs224495	36	17	3459876	127	TRPV1	23729
	rs224498	36	17	3466703	127	TRPV1	23729
	rs2241933	36	17	4646905	127	PSMB6	5694
55	rs11654690	36	17	4651636	127	PSMB6	5694
	rs2074222	36	17	7070698	127	DVL2	1856
	rs222837	36	17	7073280	127	DVL2	1856
60	rs222836	36	17	7073886	127	DVL2	1856
	rs2074216	36	17	7074333	127	DVL2	1856
	rs17710	36	17	7084718	127	DVL2	11337
65	rs222843	36	17	7086705	127	DVL2	11337
	rs230938	36	17	15071845	127	PMP22	5376
	rs1993614	36	17	15072070	127	PMP22	5376

ES 2 546 879 T3

5	rs7538	36	17	15074382	127	PIMP22	5376
	rs13422	36	17	15074900	127	PMP22	5376
	rs230945	36	17	15078058	127	PMP22	5376
	rs17773165	36	17	15082587	127	PMP22	5376
	rs3744333	36	17	15083480	127	PMP22	5376
10	rs17773227	36	17	15090503	127	PMP22	5376
	rs230911	36	17	15093903	127	PMP22	5376
	rs16951263	36	17	15101897	127	PMP22	5376
	rs2072325	36	17	15102702	127	PMP22	5376
	rs231020	36	17	15103114	127	PMP22	5376
15	rs179521	36	17	15113946	127	PMP22	5376
	rs8065610	36	17	15116295	127	PMP22	5376
	rs2048230	36	17	19216792	127	MAP7	5598
	rs2233072	36	17	19222421	127	MAPK7	5598
	rs228271	36	17	34160006	127	PSMB3	7703
20	rs228273	36	17	34161649	127	PSMB3	5691
	rs16968005	36	17	34161883	127	PSMB3	5691
	rs228274	36	17	34162587	127	PSMB3	5691
	rs228275	36	17	34164351	127	PSMB3	5691
	rs65926	36	17	34169959	127	PSMB3	5691
25	rs764190	36	17	34170125	127	PSMB3	5691
	rs1043515	36	17	34175722	127	PSMB3	8396
	rs3744070	36	17	34177865	127	PSMB3	8396
	rs7213337	36	17	37132954	127	HAP1	9001
	rs4523977	36	17	37136876	127	HAP1	9001
30	rs11867808	36	17	37137198	127	HAP1	9001
	rs4796691	36	17	37137315	127	HAP1	9001
	rs7224601	36	17	37148507	127	HAP1	9001
	rs199505	36	17	42214571	127	WNT3	7473
	rs916888	36	17	42218292	127	WNT3	7473
35	rs199500	36	17	42218572	127	WNT3	7473
	rs2074405	36	17	42221161	127	WNT3	7473
	rs199497	36	17	42221762	127	WNT3	7473
	rs199496	36	17	42221887	127	WNT3	7473
	rs11658976	36	17	42221965	127	WNT3	7473
40	rs11655598	36	17	42223260	127	WNT3	7473
	rs12452064	36	17	42223353	127	WNT3	7473
	rs199494	36	17	42224229	127	WNT3	7473
	rs10514911	36	17	42233432	127	WNT3	7473
	rs7207916	36	17	42234514	127	WNT3	7473
45	rs11653738	36	17	42242117	127	WNT3	7473

ES 2 546 879 T3

5	rs3933652	36	17	42243714	127	WNT3	7473
	rs3933653	36	17	42243741	127	WNT3	7473
	rs3916033	36	17	42244702	127	WNT3	7473
	rs3851781	36	17	42246300	127	WNT3	7473
	rs7220040	36	17	42280547	127	WNT9B	7484
10	rs12602434	36	17	42283052	127	WNT9B	7484
	rs12150651	36	17	42288568	127	WNT9B	7484
	rs2165846	36	17	42296365	127	WNT9B	7484
	rs12952746	36	17	42298412	127	WNT9B	7484
	rs6504591	36	17	42299827	127	WNT9B	7484
15	rs11079740	36	17	42304099	127	WNT9B	7484
	rs4968281	36	17	42305121	127	WNT9B	7484
	rs1530364	36	17	42306776	127	WNT9B	7484
	rs8065435	36	17	53512616	127	DYNLL2	729460
	rs8069790	36	17	53513244	127	DYNLL2	729460
20	rs11079337	36	17	53517495	127	DYNLL2	729460
	rs9900038	36	17	53524762	127	DYNLL2	140735
	rs2333091	36	17	53525967	127	DYNLL2	140735
	rs4293	36	17	58909398	127	ACE	1636
	rs4309	36	17	58913655	127	ACE	1636
25	rs4311	36	17	58914495	127	ACE	1636
	rs4343	36	17	58919763	127	ACE	1636
	rs4362	36	17	58927493	127	ACE	1636
	rs4461142	36	17	58931780	127	ACE	1636
	rs4459610	36	17	58938452	127	ACE	1636
30	rs8066276	36	17	58942997	127	ACE	1636
	rs4611524	36	17	58945384	127	ACE	1636
	rs12451328	36	17	58950280	127	ACE	1636
	rs6504234	36	17	59918318	127	POLG2	11232
	rs1427463	36	17	59923044	127	POLG2	11232
35	rs9897606	36	17	59923629	127	POLG2	11232
	rs10512502	36	17	59925471	127	POLG2	1655
	rs1140409	36	17	59927132	127	POLG2	1655
	rs16947824	36	17	59931967	127	POLG2	1655
	rs1991401	36	17	59932897	127	POLG2	1655
40	rs2004887	36	17	77090696	127	ACTG1	71
	rs7342974	36	17	77098594	127	ACTG1	71
	rs875120	36	18	27421062	127	TTR	7276
	rs3764478	36	18	27424481	127	TTR	7276
	rs1800458	36	18	27426863	127	TTR	7276
65	rs4444423	36	18	46338134	127	MAPK4	5596

ES 2 546 879 T3

	As11082830	36	18	46345270	127	MAPK4	5596
5	rs3853680	36	18	46350202	127	MAPK4	5596
	rs8089517	36	18	46350750	127	MAPK4	5596
	rs11665303	36	18	46357790	127	MAPK4	5596
	rs753328	36	18	46362006	127	MAPK4	5596
10	rs11082832	36	18	46369429	127	MAPK4	5596
	rs4939989	36	18	46369453	127	MAPK4	5596
	rs11660097	36	18	46395615	127	MAPK4	5596
15	rs1561261	36	18	46395655	127	MAPK4	5596
	rs11664092	36	18	46396472	127	MAPK4	5596
	rs3867257	36	18	46400046	127	MAPK4	5596
20	rs4939992	36	18	46406082	127	MAPK4	5596
	rs7227542	36	18	46406920	127	MAPK4	5596
	rs9960447	36	18	46408176	127	MAPK4	5596
25	rs11875289	36	18	46414032	127	MAPK4	5596
	rs2118370	36	18	46415542	127	MAPK4	5596
	rs8091136	36	18	46417885	127	MAPK4	5596
	rs17804574	36	18	46419749	127	MAPK4	5596
30	rs3894010	36	18	46421235	127	MAPK4	5596
	rs3867260	36	18	46422257	127	MAPK4	5596
	rs893320	36	18	46424976	127	MAPK4	5596
35	rs4939998	36	18	46425665	127	MAPK4	5596
	rs4939999	36	18	46427395	127	MAPK4	5596
	rs9953685	36	18	46435944	127	MAPK4	5596
40	rs3752085	36	18	46444269	127	MAPK4	5596
	rs3752087	36	18	46444438	127	MAPK4	5596
	rs12607365	36	18	46447672	127	MAPK4	5596
45	rs9956244	36	18	46449556	127	MAPK4	5596
	rs1893489	36	18	46449659	127	MAPK4	5596
	rs1893490	36	18	46449799	127	MAPK4	5596
50	rs12961853	36	18	46466397	127	MAPK4	5596
	rs1545129	36	18	46474330	127	MAPK4	5596
	rs17742551	36	18	46474454	127	MAPK4	5596
	rs17662824	36	18	46475799	127	MAPK4	-99
55	rs8096108	36	18	46476874	127	MAPK4	5596
	rs894768	36	18	46477656	127	MAPK4	5596
	rs4260159	36	18	46483873	127	MAPK4	5596
60	rs6508027	36	18	46484275	127	MAPK4	5596
	rs7227230	36	18	46484894	127	MAPK4	5596
	rs9948424	36	18	46487076	127	MAPK4	5596
65	rs4939642	36	18	46488427	127	MAPK4	5596

ES 2 546 879 T3

5	rs11665501	36	18	46489084	127	MAPK4	5596
	rs11665570	36	18	46489323	127	MAPK4	5596
	rs12959952	36	18	46494835	127	MAPK4	5596
	rs7240429	36	18	46497316	127	MAPK4	5596
	rs4940005	36	18	46497589	127	MAPK4	5596
10	rs17662967	36	18	46500216	127	MAPK4	5596
	rs3794900	36	18	46500325	127	MAPK4	5596
	rs1807382	36	18	46508173	127	MAPK4	5596
15	rs7242442	36	18	46515455	127	MAPK4	5596
	rs9635955	36	18	46517113	127	MAPK4	5596
	rs1261084	36	18	51041158	127	TCF4	6925
20	rs1261070	36	18	51054083	127	TCF4	6925
	rs10515969	36	18	51054812	127	TCF4	6925
	rs1942265	36	18	51066565	127	TCF4	6925
25	rs1261134	36	18	51082761	127	TCF4	6925
	rs1261115	36	18	51091526	127	TCF4	6925
	rs3794894	36	18	51119198	127	TCF4	6925
30	rs1440475	36	18	51130347	127	TCF4	6925
	rs10515970	36	18	51131633	127	TCF4	6925
	rs11659559	36	18	51156932	127	TCF4	6925
35	rs1660242	36	18	51189674	127	TCF4	6925
	rs1788025	36	18	51199676	127	TCF4	6925
	rs9958125	36	18	51204583	127	TCF4	6925
40	rs11152363	36	18	51208186	127	TCF4	6925
	rs2119292	36	18	51233972	127	TCF4	6925
	rs2919451	36	18	51235298	127	TCF4	6925
45	rs12963463	36	18	51250091	127	TCF4	6925
	rs7231748	36	18	51260033	127	TCF4	6925
	rs1452789	36	18	51266877	127	TCF4	6925
50	rs2924321	36	18	51276433	127	TCF4	6925
	rs2924329	36	18	51286892	127	TCF4	6925
	rs17596267	36	18	51292535	127	TCF4	6925
55	rs7233312	36	18	51294571	127	TCF4	6925
	rs2958183	36	18	51301074	127	TCF4	6925
	rs9960767	36	18	51306000	127	TCF4	6925
60	rs2924333	36	18	51307227	127	TCF4	6925
	rs4801157	36	18	51315691	127	TCF4	6925
	rs2958188	36	18	51316957	127	TCF4	6925
65	rs3017183	36	18	51319241	127	TCF4	6925
	rs17512480	36	18	51324171	127	TCF4	6925
	rs2924338	36	18	51326785	127	TCF4	6925

ES 2 546 879 T3

5	rs12956276	36	18	51326964	127	TCF4	6925
	rs17597288	36	18	51328206	127	TCF4	6925
	rs9964328	36	18	51328772	127	TCF4	6925
	rs12606243	36	18	51335784	127	TCF4	6925
	rs627685	36	18	51337090	127	TCF4	6925
10	rs4572488	36	18	51349604	127	TCF4	6925
	rs9636107	36	18	51351115	127	TCF4	6925
	rs1452787	36	18	51358205	127	TCF4	6925
15	rs17089887	36	18	51359254	127	TCF4	6925
	rs613872	36	18	51361300	127	TCF4	6925
	rs658977	36	18	51364885	127	TCF4	6925
20	rs13381608	36	18	51410144	127	TCF4	6925
	rs590076	36	18	51411730	127	TCF4	6925
	rs11672431	36	19	10684940	127	DNM2	81890
25	rs892086	36	19	10698677	127	DNM2	1785
	rs11670097	36	19	10738127	127	DNM2	1785
	rs2043332	36	19	10752239	127	DNM2	1785
30	rs4296360	36	19	10755240	127	DNM2	1785
	rs11666111	36	19	10761633	127	DNM2	1785
	rs7254425	36	19	10763389	127	DNM2	1785
35	rs1610095	36	19	10765689	127	DNM2	1785
	rs2278444	36	19	10765700	127	DNM2	1785
	rs2287029	36	19	10777684	127	DNM2	1785
40	rs2419233	36	19	13184759	127	CACNA1A	773
	rs4926143	36	19	13186733	127	CACNA1A	773
	rs1865033	36	19	13193467	127	CACNA1A	773
45	rs3816027	36	19	13196432	127	CACNA1A	773
	rs3765012	36	19	13206657	127	CACNA1A	773
	rs10421681	36	19	13210110	127	CACNA1A	773
50	rs4926240	36	19	13212594	127	CACNA1A	773
	rs12462609	36	19	13213965	127	CACNA1A	773
	rs12052059	36	19	13216068	127	CACNA1A	773
55	rs12611029	36	19	13216633	127	CACNA1A	773
	rs12611099	36	19	13219672	127	CACNA1A	773
	rs8112821	36	19	13222618	127	CACNA1A	773
60	rs8103699	36	19	13225012	127	CACNA1A	773
	rs4926242	36	19	13229031	127	CACNA1A	773
	rs2074880	36	19	13233631	127	CACNA1A	773
65	rs16031	36	19	13234477	127	CACNA1A	773
	rs7249323	36	19	13238865	127	CACNA1A	773
	rs11085840	36	19	13241883	127	CACNA1A	773

ES 2 546 879 T3

5	rs12973989	36	19	13242001	127	CACNA1A	773
	rs7251409	36	19	13242991	127	CACNA1A	773
	rs4926248	36	19	13244313	127	CACNA1A	773
	rs4926250	36	19	13244718	127	CACNA1A	773
10	rs16030	36	19	13248904	127	CACNA1A	773
	rs10424916	36	19	13253865	127	CACNA1A	773
	rs4926261	36	19	13268095	127	CACNA1A	773
15	rs16018	36	19	13272482	127	CACNA1A	773
	rs16016	36	19	13275594	127	CACNA1A	773
	rs8182538	36	19	13277170	127	CACNA1A	773
20	rs11878230	36	19	13278011	127	CACNA1A	773
	rs16015	36	19	13279707	127	CACNA1A	773
	rs2292033	36	19	13288544	127	CACNA1A	773
25	rs2419248	36	19	13292486	127	CACNA1A	773
	rs10421428	36	19	13294348	127	CACNA1A	773
	rs11085843	36	19	13302371	127	CACNA1A	773
30	rs10407711	36	19	13303779	127	CACNA1A	773
	rs2248069	36	19	13306208	127	CACNA1A	773
	rs10424440	36	19	13317368	127	CACNA1A	773
35	rs4926155	36	19	13321244	127	CACNA1A	773
	rs1742	36	19	13322447	127	CACNA1A	773
	rs4926278	36	19	13326001	127	CACNA1A	773
40	rs12985786	36	19	13328036	127	CACNA1A	773
	rs16007	36	19	13331316	127	CACNA1A	773
	rs10419009	36	19	13335397	127	CACNA1A	773
45	rs4926281	36	19	13342892	127	CACNA1A	773
	rs11670018	36	19	13344914	127	CACNA1A	773
	rs2900918	36	19	13366333	127	CACNA1A	773
50	rs8109003	36	19	13379462	127	CACNA1A	773
	rs8113506	36	19	13380929	127	CACNA1A	773
	rs4926285	36	19	13392611	127	CACNA1A	773
55	rs1019472	36	19	13394483	127	CACNA1A	773
	rs752079	36	19	13395127	127	CACNA1A	773
	rs4926286	36	19	13395236	127	CACNA1A	773
60	rs4926287	36	19	13398717	127	CACNA1A	773
	rs1422259	36	19	13400602	127	CACNA1A	773
	rs8109635	36	19	13413673	127	CACNA1A	773
65	rs1363346	36	19	13416209	127	CACNA1A	773
	rs12609229	36	19	13417718	127	CACNA1A	773
	rs7254385	36	19	13417728	127	CACNA1A	773
	rs933649	36	19	13418907	127	CACNA1A	773

ES 2 546 879 T3

5	rs11882861	36	19	13423225	127	CACNA1A	773
	rs4926289	36	19	13431005	127	CACNA1A	773
	rs10422148	36	19	13432311	127	CACNA1A	773
	rs1363345	36	19	13435131	127	CACNA1A	773
	rs4926290	36	19	13437174	127	CACNA1A	773
10	rs17777900	36	19	13443311	127	CACNA1A	773
	rs12985705	36	19	13443682	127	CACNA1A	773
	rs8113488	36	19	13444694	127	CACNA1A	773
15	rs8104676	36	19	13446915	127	CACNA1A	773
	rs10411263	36	19	13448926	127	CACNA1A	773
	rs12609735	36	19	13449516	127	CACNA1A	773
20	rs2112461	36	19	13451331	127	CACNA1A	773
	rs2112460	36	19	13451412	127	CACNA1A	773
	rs10412211	36	19	13452542	127	CACNA1A	773
25	rs1862259	36	19	13452949	127	CACNA1A	773
	rs10409870	36	19	13455537	127	CACNA1A	773
	rs1120559	36	19	13460576	127	CACNA1A	773
30	rs10409910	36	19	13463461	127	CACNA1A	773
	rs7250452	36	19	13464731	127	CACNA1A	773
	rs5021327	36	19	13471112	127	CACNA1A	773
35	rs2419724	36	19	13483767	127	CACNA1A	773
	rs1961721	36	19	13484761	127	CACNA1A	773
	rs10416904	36	19	14439813	127	PTGER1	5585
40	rs1042728	36	19	14442063	127	PTGER1	5585
	rs2287699	36	19	14451612	127	PTGER1	10755
	rs2241357	36	19	14451919	127	PTGER1	10755
45	rs3730051	36	19	45436537	127	AKT2	208
	rs7247515	36	19	45447755	127	AKT2	208
	rs12460555	36	19	45464304	127	AKT2	208
50	rs16974157	36	19	45464764	127	AKT2	208
	rs1991823	36	19	45472165	127	AKT2	208
	rs268674	36	19	45592705	127	PRX	57716
55	rs3745202	36	19	45592851	127	PRX	57716
	rs268673	36	19	45593336	127	PRX	57716
	rs1981958	36	19	45599248	127	PRX	57716
60	rs16974263	36	19	45605379	127	PRX	57716
	rs268666	36	19	45610005	127	PRX	57716
	rs268664	36	19	45612936	127	PRX	57716
65	rs4150992	36	19	45620784	127	PRX	29950
	rs2613843	36	19	45661043	127	SPTBN4	645
	rs4803342	36	19	45674215	127	SPTBN4	57731

ES 2 546 879 T3

5	rs10401458	36	19	45678404	127	SPTBN4	57731
	rs1993726	36	19	45688331	127	SPTBN4	57731
	rs7258710	36	19	45689952	127	SPTBN4	57731
	rs814536	36	19	45695894	127	SPTBN4	57731
	rs17656487	36	19	45695915	127	SPTBN4	57731
10	rs17656504	36	19	45698266	127	SPTBN4	57731
	rs814526	36	19	45699889	127	SPTBN4	57731
	rs814528	36	19	45706762	127	SPTBN4	57731
15	rs814534	36	19	45711905	127	SPTBN4	57731
	rs10410907	36	19	45724949	127	SPTBN4	57731
	rs814501	36	19	45730414	127	SPTBN4	57731
20	rs843777	36	19	45748632	127	SPTBN4	57731
	rs1165838	36	19	45767830	127	SPTBN4	57731
	rs2290682	36	19	45775284	127	SPTBN4	92799
25	rs450819	36	19	45777854	127	SPTBN4	92799
	rs3745233	36	19	47425705	127	GSK3A	2931
	rs2302485	36	19	47432964	127	GSK3A	2931
30	rs6087861	36	20	30333587	127	KIF3B	9371
	rs13037236	36	20	30379122	127	KIF3B	9371
	rs1029116	36	20	30382844	127	KIF3B	9371
35	rs2151437	36	20	30384608	127	KIF3B	9371
	rs3813921	36	20	30385507	127	KIF3B	9371
	rs14353	36	20	30386059	127	KIF3B	9371
40	rs13111	36	20	30386060	127	KIF3B	9371
	rs8116198	36	20	32577862	127	DNCL2A	83658
	rs13044031	36	20	32586696	127	DNCL2A	83658
45	rs2281695	36	20	32592825	127	DNCL2A	83658
	rs6088519	36	20	32595852	127	DNCL2A	84557
	rs6088520	36	20	32596025	127	DNCL2A	84557
50	rs2424994	36	20	32596578	127	DNCL2A	84557
	rs6090041	36	20	62183120	127	OPRL1	4987
	rs6090043	36	20	62188374	127	OPRL1	198437
55	rs2229205	36	20	62199875	127	OPRL1	4987
	rs6089789	36	20	62202436	127	OPRL1	4987
	rs4646310	36	22	18308806	127	COMT	10587
60	rs2020917	36	22	18308884	127	COMT	10587
	rs933271	36	22	18311407	127	COMT	10587
	rs740603	36	22	18325177	127	COMT	1312
65	rs4646312	36	22	18328337	127	COMT	1312
	rs4680	36	22	18331271	127	COMT	1312
	rs4646316	36	22	18332132	127	COMT	1312

ES 2 546 879 T3

5	rs165774	36	22	18332561	127	COMT	1312
	rs174696	36	22	18333176	127	COMT	1312
	rs9332377	36	22	18335692	127	COMT	1312
	rs165815	36	22	18339473	127	COMT	421
	rs2518823	36	22	18340188	127	COMT	421
10	rs2240713	36	22	18341101	127	COMT	421
	rs2276008	36	22	20444036	127	MAPK1	5594
	rs6928	36	22	20445004	127	MAPK1	5594
15	rs9340	36	22	20445353	127	MAPK1	5594
	rs3810610	36	22	20445498	127	MAPK1	5594
	rs13515	36	22	20445886	127	MAPK1	5594
20	rs13943	36	22	20446202	127	MAPK1	5594
	rs1063311	36	22	20446467	127	MAPK1	5594
	rs2298432	36	22	20453189	127	MAPK1	5594
	rs3729910	36	22	20492126	127	MAPK1	5594
25	rs8141815	36	22	20521585	127	MAPK1	5594
	rs12172554	36	22	20525075	127	MAPK1	5594
	rs5755694	36	22	20530530	127	MAPK1	5594
30	rs9610470	36	22	20539139	127	MAPK1	5594
	rs8141793	36	22	23157079	127	ADORA2A	646023
	rs11704811	36	22	23163164	127	ADORA2A	135
35	rs4822489	36	22	23163760	127	ADORA2A	135
	rs17004920	36	22	23164564	127	ADORA2A	135
	rs2236624	36	22	23166024	127	ADORA2A	135
40	rs1555048	36	22	49030475	127	MAPK12	83933
	rs1076649	36	22	49039645	127	MAPK11;MAPK12	6300
	rs2272857	36	22	49041795	127	MAPK11;MA K12	6300
	rs2076139	36	22	49046788	127	MAPK11;MAPK12	5600
45	rs2235356	36	22	49052476	127	MAPK11	5600
	rs6010226	36	22	49056743	127	MAPK11	23654
	rs131815	36	22	49306474	127	ECGF1	29781
50	rs140524	36	22	49307548	127	ECGF1	29781
	rs140523	36	22	49309648	127	ECGF1	9997
	rs140522	36	22	49318132	127	ECGF1	440836
55	rs131794	36	22	49318618	127	ECGF1	440836
	rs5770871	36	22	49325128	127	ECGF1	440836
	rs6525485	36	X	70359570	127	GJB1	2705
60	rs7057082	36	X	70362347	127	GJB1	2705
	rs752081	36	X	70366527	127	GJB1	2705
	rs521895	36	X	102923068	127	PLP1	5354
65							

5	rs17003884	36	X	102923122	127	PLP1	5354
	rs2233696	36	X	102927056	127	PLP1	5354
	rs2294152	36	X	102930390	127	PLP1	5354
	rs7055303	36	X	106750252	127	PRPS1	5631
	rs13440633	36	X	106752682	127	PRPS1	5631
10	rs12116382	36	X	106754652	127	PRPS1	5631
	rs5962867	36	X	106756861	127	PRPS1	5631
	rs1924215	36	X	106757459	127	PRPS1	5631
15	rs1924216	36	X	106757741	127	PRPS1	5631
	rs10521515	36	X	106760120	127	PRPS1	5631
	rs10217967	36	X	106762523	127	PRPS1	5631
20	rs5962868	36	X	106765295	127	PRPS1	5631
	rs7886132	36	X	106766918	127	PRPS1	5631
	rs16985261	36	X	106767665	127	PRPS1	5631
25	rs5962873	36	X	106784625	127	PRPS1	5631

MtSNP genotipado y atribuido

SNP o haplogrupo	Posición (rCRS)	Tipo de SNP	Tasa de éxito	MAF
<i>mt10034</i>	10034	Genotipado	1,000	0,034
<i>mt10044</i>	10044	Atribuido	1,000	0,000
<i>mt10084</i>	10084	Genotipado	1,000	0,007
<i>mt10238</i>	10238	Atribuido	1,000	0,040
<i>mt10398</i>	10398	Atribuido	1,000	0,181
<i>mt10463</i>	10463	Atribuido	0,945	0,128
<i>mt10550</i>	10550	Atribuido	1,000	0,047
<i>mt10876</i>	10876	Atribuido	0,984	0,007
<i>mt10915</i>	10915	Genotipado	1,000	0,027
<i>mt11251</i>	11251	Atribuido	0,945	0,241
<i>mt11299</i>	11299	Atribuido	1,000	0,047
<i>mt11377</i>	11377	Genotipado	1,000	0,007
<i>mt11467</i>	11467	Atribuido	0,992	0,228
<i>mt11470</i>	11470	Atribuido	1,000	0,013
<i>mt11485</i>	11485	Genotipado	1,000	0,020
<i>mt11674</i>	11674	Genotipado	1,000	0,020
<i>mt11719</i>	11719	Genotipado	0,997	0,470
<i>mt11812</i>	11812	Genotipado	0,945	0,064
<i>mt11840</i>	11840	Atribuido	1,000	0,007
<i>mt1189</i>	1189	Genotipado	1,000	0,040
<i>mt11914</i>	11914	Genotipado	0,934	0,065
<i>mt11947</i>	11947	Atribuido	1,000	0,020
<i>mt12007</i>	12007	Genotipado	0,937	0,043
<i>mt12239</i>	12239	Atribuido	1,000	0,000
<i>mt12308</i>	12308	Atribuido	0,992	0,228
<i>mt12372</i>	12372	Genotipado	0,992	0,228
<i>mt12414</i>	12414	Genotipado	1,000	0,020
<i>mt1243</i>	1243	Atribuido	1,000	0,020
<i>mt12501</i>	12501	Atribuido	1,000	0,054
<i>mt12612</i>	12612	Atribuido	1,000	0,081
<i>mt12618</i>	12618	Atribuido	1,000	0,013

	<i>mt12633</i>	12633	Genotipado	1,000	0,060
	<i>mt12669</i>	12669	Atribuido	1,000	0,000
	<i>mt12705</i>	12705	Genotipado	1,000	0,087
5	<i>mt13020</i>	13020	Genotipado	0,984	0,007
	<i>mt13105</i>	13105	Genotipado	0,989	0,014
	<i>mt13368</i>	13368	Atribuido	0,945	0,128
	<i>mt13617</i>	13617	Atribuido	1,000	0,101
	<i>mt13708</i>	13708	Genotipado	1,000	0,107
10	<i>mt13734</i>	13734	Genotipado	1,000	0,007
	<i>mt13740</i>	13740	Atribuido	1,000	0,007
	<i>mt13780</i>	13780	Atribuido	1,000	0,040
	<i>mt13879</i>	13879	Genotipado	1,000	0,007
	<i>mt13934</i>	13934	Genotipado	1,000	0,020
15	<i>mt13965</i>	13965	Genotipado	0,997	0,007
	<i>mt13966</i>	13966	Genotipado	1,000	0,013
	<i>mt14022</i>	14022	Atribuido	1,000	0,000
	<i>met14167</i>	14167	Atribuido	1,000	0,047
	<i>mt14182</i>	14182	Genotipado	1,000	0,060
20	<i>mt14233</i>	14233	Atribuido	0,945	0,064
	<i>mt14365</i>	14365	Atribuido	1,000	0,007
	<i>mt1438</i>	1438	Atribuido	1,000	0,020
	<i>mt14470</i>	14470	Genotipado	0,997	0,020
	<i>mt14582</i>	14582	Atribuido	1,000	0,007
25	<i>mt14687</i>	14687	Atribuido	0,997	0,007
	<i>mt14766</i>	14766	Atribuido	0,997	0,470
	<i>mt14793</i>	14793	Genotipado	0,997	0,040
	<i>mt14798</i>	14798	Genotipado	1,000	0,101
	<i>mt14905</i>	14905	Atribuido	0,945	0,128
30	<i>mt15043</i>	15043	Genotipado	1,000	0,060
	<i>mt15218</i>	15218	Genotipado	1,000	0,020
	<i>mt15257</i>	15257	Genotipado	1,000	0,013
	<i>mt15452</i>	15452	Atribuido	0,995	0,215
	<i>mt15607</i>	15607	Atribuido	0,945	0,128
35	<i>mt15746</i>	15746	Atribuido	1,000	0,000
	<i>mt15758</i>	15758	Genotipado	1,000	0,013
	<i>mt15784</i>	15784	Genotipado	1,000	0,000
	<i>mt15833</i>	15833	Genotipado	1,000	0,020
	<i>mt15884</i>	15884	Genotipado	1,000	0,013
40	<i>mt15904</i>	15904	Atribuido	0,997	0,060
	<i>mt15907</i>	15907	Atribuido	0,984	0,007
	<i>mt15924</i>	15924	Genotipado	0,997	0,060
	<i>mt15928</i>	15928	Atribuido	0,945	0,128
45					
50					
55					
60					
65					

Reivindicaciones

1. Método para identificar si un paciente presenta un mayor riesgo de desarrollar un acontecimiento neurológico adverso en respuesta a un tratamiento anticanceroso, en el que dicho tratamiento anticanceroso comprende administrar un inhibidor de proteasoma, y en el que dicho método comprende:

determinar si dicho paciente posee, o no, uno o más biomarcadores para dicho mayor riesgo, seleccionados del grupo que consiste en

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de rs4553808;

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de rs1474642;

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de rs12568757;

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, A, de rs11974610;

1 ó 2 copias del alelo minoritario, G, de rs916758 y

1 ó 2 copias del alelo minoritario, T, de rs1261134,

en el que la presencia de dicho biomarcador indica un mayor riesgo de dicho acontecimiento neurológico adverso.

2. Método según la reivindicación 1, en el que dicho acontecimiento neurológico adverso está seleccionado del grupo que consiste en una neuropatía periférica, una neuropatía sensorial periférica y una neuralgia.

3. Método según la reivindicación 1, en el que dicho inhibidor de proteasoma comprende bortezomib.

4. Método según la reivindicación 1, en el que dicha determinación comprende realizar un análisis de genotipado en una muestra biológica obtenida de dicho paciente.

5. Uso de un kit de diagnóstico para identificar a los pacientes con probabilidad de desarrollar un acontecimiento neurológico adverso en respuesta a un tratamiento para el cáncer, en el que dicho tratamiento anticanceroso comprende administrar un inhibidor de proteasoma, y en el que dicho kit comprende:

sondas para uno o más biomarcadores seleccionados del grupo que consiste en

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs4553808;

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs1474642;

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs12568757;

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, A, de la varianza de secuencia rs11974610;

1 ó 2 copias del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs916758 y

1 ó 2 copias del alelo minoritario, T, de la varianza de secuencia rs1261134;

e instrucciones para emplear dicha sonda para identificar a los pacientes con probabilidad de desarrollar una neuropatía periférica en respuesta a un tratamiento para el cáncer.

6. Método para seleccionar un método para tratar a un paciente para un cáncer que comprende:

determinar si dicho paciente posee, o no, uno o más biomarcadores para un mayor riesgo de desarrollar un acontecimiento neurológico adverso en respuesta a un tratamiento anticanceroso, en el que dicho tratamiento anticanceroso comprende administrar un inhibidor de proteasoma, y

en el que dicho biomarcador está seleccionado del grupo que consiste en

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de rs4553808;

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de rs1474642;

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de rs12568757;

el genotipo homocigótico del alelo minoritario, A, de rs11974610;

1 ó 2 copias del alelo minoritario, G, de rs916758, y

1 ó 2 copias del alelo minoritario, T, de rs1261134,

en el que la presencia de dicho biomarcador indica un mayor riesgo de dicho acontecimiento neurológico adverso; y seleccionar un primer método de tratamiento o un segundo método de tratamiento, en el que dicho primer método de tratamiento y segundo método de tratamiento dependen de si es probable que dicho paciente desarrolle una neuropatía periférica en respuesta a dicho tratamiento para el cáncer.

7. Método según la reivindicación 6, en el que si se determina que no es probable que dicho paciente desarrolle una neuropatía periférica en respuesta a dicho tratamiento para el cáncer, se selecciona dicho primer método de tratamiento.

8. Método según la reivindicación 6, en el que si se determina que es probable que dicho paciente desarrolle una neuropatía periférica en respuesta a dicho tratamiento para el cáncer, se selecciona dicho segundo método de tratamiento.

9. Método según la reivindicación 7, en el que dicho primer método de tratamiento comprende tratar a dicho paciente con un agente que proporciona un efecto fisiológico dirigido contra dicho cáncer sin modificación para la neuropatía periférica.

5 10. Método según la reivindicación 8, en el que dicho segundo método de tratamiento comprende tratar a dicho paciente con un agente que proporciona un efecto fisiológico dirigido contra dicho cáncer con modificación para la neuropatía periférica.

10 11. Método según la reivindicación 10, en el que dicha modificación comprende:
a. la reducción de una dosis de dicho agente;
b. la eliminación del uso de dicho agente; o
c. la administración de un agente que se sabe trata una neuropatía periférica.

15 12. Método para seleccionar un paciente para la administración de un método de tratamiento para el cáncer, en el que dicho tratamiento anticanceroso comprende la administración de un inhibidor de proteasoma, en el que dicho método comprende: comparar una presencia o ausencia de al menos un biomarcador seleccionado del grupo que
20 el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs4553808;
el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs1474642;
el genotipo homocigótico del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs12568757;
el genotipo homocigótico del alelo minoritario, A, de la varianza de secuencia rs11974610;
1 ó 2 copias del alelo minoritario, G, de la varianza de secuencia rs916758 y
25 1 ó 2 copias del alelo minoritario, T, de la varianza de secuencia rs1261134,
en las células de dicho paciente con una lista de varianzas, en el que la presencia de al menos una varianza es
indicativa de que dicho método de tratamiento para el cáncer puede ser perjudicial para dicho paciente, y modificar
dicho método de tratamiento para el cáncer si dicha al menos una varianza está presente en las células de dicho
paciente.

30

35

40

45

50

55

60

65