

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 019 008**

51 Int. Cl.:

**C12Q 1/6886** (2008.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.11.2018** **PCT/US2018/062964**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.06.2019** **WO19108734**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.11.2018** **E 18819435 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2025** **EP 3717667**

54 Título: **Predicción de radioterapia de receptores peptídicos usando un ensayo de expresión génica**

30 Prioridad:

**30.11.2017 US 201762592647 P**

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

**20.05.2025**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

### Observaciones:

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

ES 3 019 008 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Predicción de radioterapia de receptores peptídicos usando un ensayo de expresión génica

5 **Remisión a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica prioridad y el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 62/592.647, presentada el 30 de noviembre de 2017.

10 **Lista de secuencias**

La presente solicitud contiene una lista de secuencias que se ha presentado en formato ASCII mediante EFS-Web. Dicha copia ASCII, creada el 15 de noviembre de 2018, se denomina "LBIO-003\_001WO\_ST25.txt" y es de 52 601 bytes de tamaño.

15 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la predicción de respuesta a radioterapia de receptores peptídicos (PRRT) usando un ensayo de expresión génica.

20 **Antecedentes de la invención**

La forma más comúnmente usada de tratamiento radionuclídico en tumores neuroendocrinos es el tratamiento radionuclídico de receptores peptídicos (PRRT). Este utiliza la sobreexpresión de receptores de somatostatina que son una característica central de NET. La PRRT usa un análogo de somatostatina, octreotida, como péptido para abordar los receptores. Derivados radiomarcados de este análogo incluyen <sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr<sup>3</sup>, Thr<sup>8</sup>-octreotida o <sup>177</sup>Lu-octreotato. Esta estrategia terapéutica se usa ampliamente en Europa y se ha introducido más recientemente en EE. UU.

30 Diversos estudios no controlados en NET pancreáticos y broncopulmonares han demostrado que <sup>177</sup>Lu-octreotato es eficaz con respuestas objetivas y un impacto positivo sobre los parámetros de supervivencia. Más recientemente, un ensayo en fase III, aleatorizado, controlado de NET de intestino primitivo medio progresivo con tratamiento convencional con octreotida LAR (NETTER-1) demostró que <sup>177</sup>Lu-octreotato es más eficaz que análogos de somatostatina de octreotida de alta dosis.

35 La decisión de usar PRRT se hace actualmente en función de los niveles de expresión de receptor de somatostatina (SSR). Habitualmente se obtiene información mediante biopsia de tejido e inmunohistoquímica o mediante exploración basada en somatostatina como una exploración de <sup>111</sup>In-pentetreotida o una TEP/TAC de <sup>68</sup>Ga-DOTATATE/DOTATOC.

40 La inmunohistoquímica, sin embargo, está limitada, ya que la expresión del receptor de somatostatina es heterogénea en tumores, los anticuerpos individuales pueden tener diferentes afinidades de unión y la evaluación de la tinción por un anatomopatólogo puede no proporcionar un resultado objetivo. Factores limitantes adicionales incluyen la incapacidad de definir la funcionalidad del receptor y de determinar la expresión en otros tumores de los que no se han tomado biopsias.

45 La evaluación de la expresión de somatostatina usando imágenes implica comparar una captación radiactiva en una lesión diana con un órgano sin tumor como el bazo. El grado de captación se clasifica de bajo a intensamente positivo según el grado de Krenning. Esta estrategia tiene baja actividad predictiva, sin embargo. Por ejemplo, un tumor intensamente positivo, grado de Krenning 4, en exploración de <sup>111</sup>In-pentetreotida, solamente tiene un 60 % de precisión de respuesta. Se han intentado diversas herramientas semicuantitativas, pero todas han fracasado. La expresión del receptor de somatostatina es útil para identificar si un tumor puede abordarse y suministrarse isótopo, pero no proporciona una evaluación precisa de la probabilidad de susceptibilidad a la radiación (y la eficacia terapéutica).

55 Otros parámetros clínicos (tales como el alcance de la enfermedad), la clasificación del tumor y los biomarcadores (tales como cromogranina A) se han investigado como posibles herramientas predictivas. Ninguno, sin embargo, ha demostrado ser eficaz como predictor robusto del efecto del tratamiento, aunque la clasificación usando criterios morfológicos o evaluación de Ki67 ha demostrado alguna utilidad clínica. La precisión de la clasificación es de aproximadamente un 70 % para predecir PRRT. Típicamente, los tumores de grado bajo (grado 1 o 2 bien diferenciado, es decir, Ki67 detectable en ≤20 % de las células tumorales) responden a PRRT más a menudo que los tumores de grado alto (Ki67 >20 %). La clasificación, sin embargo, está limitada por la heterogeneidad de los tumores, las variaciones subjetivas del observador y un valor kappa bajo. Además, raramente se obtienen biopsias de tejido de más de una ubicación y las metástasis a menudo difieren significativamente de la lesión primaria biopsiada para el diagnóstico.

65

Es evidente que la complejidad de los factores moleculares en células tumorales que definen la sensibilidad al tratamiento en cáncer o progresión de la enfermedad requiere herramientas de evaluación más sofisticadas. El desarrollo de tecnologías basadas en la delimitación de la biología molecular de cánceres diversos ha dado lugar a la evolución de estrategias para evaluar la información molecular circulante que surge de las neoplasias. Dichas estrategias o "biopsias líquidas" han demostrado ser notablemente eficaces en neoplasia pulmonar, por ejemplo, para supervisar las respuestas al tratamiento de inhibidores de EGFR a través de la identificación de la mutación T790M en ADN tumoral circulante. La oportunidad de limitar las biopsias, definir posibles dianas terapéuticas y proporcionar una herramienta de supervisión instantánea para evaluar la evolución de la enfermedad tiene un considerable atractivo clínico.

El documento US 2016/076106 A1 (MODLIN IRVIN MARK [nosotros] *et al.*) divulga métodos para determinar la respuesta de un tratamiento radionuclídico de receptores peptídicos (PRRT) de un tumor neuroendocrino (GEP-NET) que comprende determinar el nivel de expresión de 22 biomarcadores que incluyen ARAF1, BRAF, KRAS, RAF1, ATP6V1H, OAZ2, PANK2, PLD3, NAP1L1, NOL3 y TECPR2 (resumen; reivindicación 35) y un gen constitutivo de normalización ALG9 (párrafos [0166], [0168]). La puntuación usada para representar los niveles de expresión y compararlos con un valor de corte predeterminado se calcula usando un sistema de "voto mayoritario" que combina cuatro aciertos de clasificación binaria basados en cuatro algoritmos estadísticos diferentes (párrafo [0108]).

L. Bodei *et al.* (2015): "Measurement of circulating transcripts and gene cluster analysis predicts and defines therapeutic efficacy of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumors" (EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING, vol. 43, n.º 5, páginas 839-851) divulga métodos para determinar la respuesta de un tratamiento radionuclídico de receptores peptídicos (PRRT) de un tumor neuroendocrino (GEP-NET), que comprende determinar el nivel de expresión de 9 biomarcadores que incluyen ARAF1, BRAF, KRAS, RAF1, ATP6V1H, OAZ2, PANK2, PLD3 en una suma de niveles de expresión ("índice Ome"; página 841, columna 2, párrafo 5; página 846, columna 2, párrafo 1) normalizado frente a la normalización con ALG9 (página 841, columna 2, párrafo 1) y compararlos con valores de corte para determinar la respuesta (página 841, columna 2, párrafo 5). También se divulga una segunda puntuación, basada en la clasificación histológica del tumor, que incluye una combinación de estas dos puntuaciones en un "cociente de predicción" (página 844, columna 2, párrafo 3 - página 845, columna 1, párrafo 1; figura 6a) que puede predecir la respuesta a PRRT.

### Sumario de la invención

La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas y se refiere a un método de proporcionar una recomendación de tratamiento de radioterapia de receptores peptídicos (PRRT) para un sujeto que tiene un tumor neuroendocrino (NET), comprendiendo el método:

determinar el nivel de expresión de 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores consisten en ARAF1, BRAF, KRAS, RAF-1, ATP6V1H, OAZ2, PANK2, PLD3, NAP1L1, NOL3, TECPR2 y ALG9;

normalizar la expresión de cada uno de ARAF1, BRAF, KRAS, RAF-1, ATP6V1H, OAZ2, PANK2, PLD3, NAP1L1, NOL3 y TECPR2 al nivel de expresión de ALG9, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de ARAF1, BRAF, KRAS, RAF-1, ATP6V1H, OAZ2, PANK2, PLD3, NAP1L1, NOL3 y TECPR2;

sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de ARAF1, BRAF, KRAS, RAF-1, ATP6V1H, OAZ2, PANK2, PLD3, NAP1L1, NOL3 y TECPR2, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado;

determinar una primera puntuación, en donde la primera puntuación es 1 cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un primer valor de corte predeterminado, o la primera puntuación es 0 cuando el nivel de expresión sumado está por debajo del primer valor de corte predeterminado;

determinar una segunda puntuación basada en el grado histológico del NET, en donde la segunda puntuación es 1 cuando el NET se especifica de grado alto, o la segunda puntuación es 0 cuando el NET se especifica de grado bajo;

calcular una tercera puntuación basada en la siguiente ecuación: tercera puntuación =  $39,22787 - 40,80341 * (\text{primera puntuación}) - 18,441 * (\text{segunda puntuación})$ ; y proporcionar una recomendación de que el NET responderá a PRRT cuando la tercera puntuación es igual o menor de un segundo valor de corte predeterminado, o proporcionar una recomendación de que el NET no responderá a PRRT cuando la tercera puntuación está por encima del segundo valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método de proporcionar una recomendación de tratamiento de radioterapia de receptores peptídicos (PRRT) para un sujeto que tiene un tumor neuroendocrino (NET), comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de al menos 9 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 9 biomarcadores, en donde los 9 biomarcadores comprenden ARAF1, BRAF, KRAS, RAF-1, ATP6V1H, OAZ2, PANK2,

*PLD3*, y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; determinar una primera puntuación, en donde la primera puntuación es 1 cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un primer valor de corte predeterminado, o la primera puntuación es 0 cuando el nivel de expresión sumado está por debajo del primer valor de corte predeterminado; determinar una segunda puntuación basada en el grado histológico del NET, en donde la segunda puntuación es 1 cuando el NET se especifica de grado alto, o la segunda puntuación es 0 cuando el NET se especifica de grado bajo; calcular una tercera puntuación basada en la siguiente ecuación:

tercera puntuación =  $39,22787 - 40,80341 * (\text{primera puntuación}) - 18,441 * (\text{segunda puntuación})$ ; y proporcionar una recomendación de que el NET responderá a PRRT cuando la tercera puntuación es igual o menor de un segundo valor de corte predeterminado, o proporcionar una recomendación de que el NET no responderá a PRRT cuando la tercera puntuación está por encima del segundo valor de corte predeterminado.

En el método anterior de la presente divulgación, un primer valor de corte predeterminado puede ser 5,9. El segundo valor de corte predeterminado puede ser 0.

La presente divulgación proporciona un método de proporcionar una recomendación de tratamiento de radioterapia de receptores peptídicos (PRRT) para un sujeto que tiene un tumor neuroendocrino (NET), comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de al menos 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; determinar una primera puntuación, en donde la primera puntuación es 1 cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un primer valor de corte predeterminado, o la primera puntuación es 0 cuando el nivel de expresión sumado está por debajo del primer valor de corte predeterminado; determinar una segunda puntuación basada en el grado histológico del NET, en donde la segunda puntuación es 1 cuando el NET se especifica de grado alto, o la segunda puntuación es 0 cuando el NET se especifica de grado bajo; calcular una tercera puntuación basada en la siguiente ecuación:

tercera puntuación =  $39,22787 - 40,80341 * (\text{primera puntuación}) - 18,441 * (\text{segunda puntuación})$ ; y proporcionar una recomendación de que el NET responderá a PRRT cuando la tercera puntuación es igual o menor de un segundo valor de corte predeterminado, o proporcionar una recomendación de que el NET no responderá a PRRT cuando la tercera puntuación está por encima del segundo valor de corte predeterminado.

En el método anterior de la presente divulgación, un primer valor de corte predeterminado puede ser 10,9. Un segundo valor de corte predeterminado puede ser 0.

La presente divulgación proporciona un método de proporcionar una recomendación de tratamiento de radioterapia de receptores peptídicos (PRRT) para un sujeto que tiene un tumor neuroendocrino (NET), comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de cada uno de al menos 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; y proporcionar una recomendación de que el NET responderá a PRRT cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un valor de corte predeterminado, o proporcionar una recomendación de que el NET no responderá a PRRT cuando el nivel de expresión sumado es menor del valor de corte predeterminado.

En el método anterior de la presente divulgación, el valor de corte predeterminado puede ser 10,9.

La presente divulgación proporciona un método de proporcionar una recomendación de tratamiento de radioterapia de receptores peptídicos (PRRT) para un sujeto que tiene un tumor neuroendocrino (NET) de grado bajo o grado alto, comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de cada uno de al menos 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2*, y *ALG9*; normalizar la expresión de

cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; y proporcionar una recomendación de que el NET de grado bajo o grado alto responderá a PRRT cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un valor de corte predeterminado, o proporcionar una recomendación de que el NET de grado bajo o grado alto no responderá a PRRT cuando el nivel de expresión sumado es menor del valor de corte predeterminado.

En el método anterior de la presente divulgación, en donde el valor de corte predeterminado puede ser 10,9.

La presente divulgación proporciona un método de proporcionar una recomendación de tratamiento de radioterapia de receptores peptídicos (PRRT) para un sujeto que tiene un tumor neuroendocrino (NET) de grado bajo o grado alto, comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de cada uno de al menos 9 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 9 biomarcadores, en donde los 9 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*, sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; y proporcionar una recomendación de que el NET de grado bajo o grado alto responderá a PRRT cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un valor de corte predeterminado, o proporcionar una recomendación de que el NET de grado bajo o grado alto no responderá a PRRT cuando el nivel de expresión sumado es menor del valor de corte predeterminado.

En métodos de la presente divulgación, al menos uno de los al menos 9 biomarcadores puede ser ARN, ADNc o proteína. En aspectos en donde un biomarcador es ARN, el ARN puede retrotranscribirse para producir ADNc, y puede detectarse el nivel de expresión del ADNc producido. En aspectos en donde un biomarcador es una proteína, la proteína puede detectarse formando un complejo entre el biomarcador y una sonda o cebador marcado.

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

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

En métodos de la presente divulgación, una muestra de ensayo puede ser sangre, suero, plasma o tejido neoplásico. En método de la presente divulgación, la muestra de ensayo puede ser sangre.

En método de la presente divulgación, un NET puede especificarse de grado alto cuando el NET está poco diferenciado.

En métodos de la presente divulgación, un NET puede especificarse de grado bajo cuando el NET está bien diferenciado, es carcinoide típico bronquial o carcinoide atípico bronquial.

Métodos de la presente divulgación pueden comprender además administrar PRRT al sujeto cuando la tercera puntuación es igual o menor del segundo valor de corte predeterminado.

Métodos de la presente divulgación pueden comprender además administrar PRRT al sujeto cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

Métodos de la presente divulgación pueden tener una sensibilidad mayor de un 90 %. Métodos de la presente divulgación pueden tener una especificidad mayor de un 90 %.

La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto con radioterapia de receptores peptídicos (PRRT), en donde el sujeto tiene un tumor neuroendocrino (NET), comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de al menos 9 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 9 biomarcadores, en donde los 9 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; determinar una primera puntuación, en donde la primera puntuación es 1 cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un primer valor de corte predeterminado, o la primera puntuación es 0 cuando el nivel de expresión sumado está

por debajo del primer valor de corte predeterminado; determinar una segunda puntuación basada en el grado histológico del NET, en donde la segunda puntuación es 1 cuando el NET se especifica de grado alto, o la segunda puntuación es 0 cuando el NET se especifica de grado bajo; calcular una tercera puntuación basada en la siguiente ecuación:

5 tercera puntuación =  $39,22787 - 40,80341 * (\text{primera puntuación}) - 18,441 * (\text{segunda puntuación})$ ; y administrar PRRT al sujeto cuando la tercera puntuación es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

10 La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto con radioterapia de receptores peptídicos (PRRT), en donde el sujeto tiene un tumor neuroendocrino (NET), comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de al menos 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; determinar una primera puntuación, en donde la primera puntuación es 1 cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un primer valor de corte predeterminado, o la primera puntuación es 0 cuando el nivel de expresión sumado está por debajo del primer valor de corte predeterminado; determinar una segunda puntuación basada en el grado histológico del NET, en donde la segunda puntuación es 1 cuando el NET se especifica de grado alto, o la segunda puntuación es 0 cuando el NET se especifica de grado bajo; calcular una tercera puntuación basada en la siguiente ecuación:

25 tercera puntuación =  $39,22787 - 40,80341 * (\text{primera puntuación}) - 18,441 * (\text{segunda puntuación})$ ; y administrar PRRT al sujeto cuando la tercera puntuación es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

30 La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto con radioterapia de receptores peptídicos (PRRT), en donde el sujeto tiene un tumor neuroendocrino (NET), comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de cada uno de al menos 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; y administrar PRRT al sujeto cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

40 La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto con radioterapia de receptores peptídicos (PRRT), en donde el sujeto tiene un tumor neuroendocrino (NET) de grado bajo o grado alto, comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de cada uno de al menos 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; y administrar PRRT al sujeto cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

55 La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto con radioterapia de receptores peptídicos (PRRT), en donde el sujeto tiene un tumor neuroendocrino (NET) de grado bajo o grado alto, comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de cada uno de al menos 9 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 9 biomarcadores, en donde los 9 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; y administrar PRRT al sujeto cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

65

En métodos de la presente divulgación, administrar PRRT al sujeto puede comprender administrar una PRRT basada en  $^{177}\text{Lu}$ . Una PRRT basada en  $^{177}\text{Lu}$  puede ser  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Thr<sup>8</sup>-octreotida.

En métodos de la presente divulgación,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Thr<sup>8</sup>-octreotida puede administrarse a una dosis de aproximadamente 7,4 GBq (200 mCi) aproximadamente una vez cada 8 semanas para un total de aproximadamente 4 dosis.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Thr<sup>8</sup>-octreotida puede administrarse a una dosis de aproximadamente 6,5 GBq aproximadamente una vez cada 8 semanas para un total de aproximadamente 4 dosis.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Thr<sup>8</sup>-octreotida puede administrarse a una dosis de aproximadamente 4,6 GBq aproximadamente una vez cada 8 semanas para un total de aproximadamente 4 dosis.

$^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Thr<sup>8</sup>-octreotida puede administrarse a una dosis de aproximadamente 3,2 GBq (100 mCi) aproximadamente una vez cada 8 semanas para un total de aproximadamente 4 dosis.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Thr<sup>8</sup>-octreotida puede administrarse a una dosis de aproximadamente 3,7 GBq aproximadamente una vez cada 8 semanas para un total de aproximadamente 4 dosis.

En métodos de la presente divulgación, la PRRT basada en  $^{177}\text{Lu}$  puede administrarse por vía intravenosa. La PRRT basada en  $^{177}\text{Lu}$  puede administrarse por vía intrarterial.

En algunas realizaciones de uno cualquiera de los aspectos anteriores, el método comprende además administrar PRRT al sujeto cuando se prevé que el NET responderá a PRRT.

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

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

Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento en la práctica o ensayo de la presente divulgación, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Las referencias citadas en este documento no se admiten como técnica anterior a la invención reivindicada. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluyendo las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son ilustrativos únicamente y no están destinados a ser limitantes. Otros rasgos característicos y ventajas de la divulgación serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra la utilidad del cociente de predicción de PRRT para predecir la PFS en la cohorte de ensayo. Cohorte de ensayo ( $n = 72$ ): En pacientes que se predijo que responderían antes del tratamiento por el PPQ (biomarcador positivo), no se alcanzó mPFS. Para los que se predijo que no responderían (biomarcador negativo), la mPFS fue 8 meses. Esto fue significativamente diferente (HR 36,4,  $p < 0,0001$ ).

La figura 2 es un gráfico que muestra la utilidad del cociente de predicción de PRRT para predecir la PFS en la cohorte de validación I. No se alcanzó mPFS en los que se predijo que responderían. En los que se predijo que no responderían, la mPFS fue 14 meses (HR 17,7,  $p < 0,0001$ ).

La figura 3 es un gráfico que muestra la utilidad del cociente de predicción de PRRT para predecir la PFS en la cohorte de validación II. En los que respondían según la predicción, no se alcanzó mPFS. Para los que se predijo que no responderían, la mPFS fue 9,7 meses. Esto fue significativamente diferente (HR 92,  $p < 0,0001$ ).

La figura 4 es un gráfico que muestra la utilidad del cociente de predicción de PRRT para predecir la PFS en pacientes tratados con SSA. En los que respondían según la predicción, la mPFS fue 10 meses. Para los que se predijo que no responderían, no se alcanzó mPFS. Esto no fue estadísticamente diferente (HR 0,8,  $p = \text{NS}$ ).

La figura 5 es un gráfico que muestra la utilidad del cociente de predicción de PRRT para predecir la PFS en pacientes incluidos en el registro. En los que respondían según la predicción, la mPFS fue 10 meses. Para los que se predijo que no responderían, la mPFS fue 15. Esto no fue estadísticamente diferente (HR 0,9,  $p = \text{NS}$ ).

Las figuras 6A-6D son gráficos que muestra la demostración de la utilidad del PPQ como marcador predictivo.

La figura 6A muestra el PPQ en PRRT y las cohortes comparadoras en casos de biomarcador positivo. En los que respondían según la predicción, es decir, grupos PPQ "positivos", no se alcanzó mPFS en pacientes tratados con PRRT (cohorte de validación I ( $n = 44$ ) y cohorte de validación II ( $n = 42$ ) en comparación con los que se trataron con SSA o en el registro.

La figura 6B muestra el PPQ en PRRT y las cohortes comparadoras en casos de biomarcador negativo: En los que no respondían según la predicción, es decir, grupos PPQ "negativos", la mPFS fue similar independientemente del tratamiento con PRRT o no.

La figura 6C muestra el biomarcador predictivo "positivo" ideal: En este ejemplo idealizado, se aprecia un "efecto de tratamiento", es decir, una diferencia cuantitativa en mPFS entre los que se someten a tratamiento (mPFS no definida) y los que no se someten a tratamiento (17 meses).

La figura 6D muestra el biomarcador predictivo "negativo" ideal: En este ejemplo idealizado, la mPFS es igual (18 meses) independientemente del tratamiento.

La figura 7 muestra la supervivencia sin progresión (PFS) de sujetos PPQ negativos después de tratamiento con PRRT o una combinación de PRRT y quimioterapia.

### Descripción detallada de la invención

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

Esta invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que los niveles de expresión de transcritos de tumor neuroendocrino (NET) circulantes pueden predecir si un paciente con un NET responderá a radioterapia de receptores peptídicos (PRRT). Los transcritos de NET circulantes incluyen los siguientes: (a) genes relacionados con el factor de crecimiento (GF) (*ARAF1*, *BRAF*, *KRAS* y *RAF-1*); y (b) genes implicados en el metabolismo (M) (*ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*). Los niveles de expresión de estos genes pueden normalizarse a *ALG9*, que sirve como gen constitutivo. Se descubrió que, cuando el nivel de expresión sumado (después de la normalización) de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* es igual o mayor de un valor de corte predeterminado, el NET responderá a PRRT, independientemente del grado histológico del NET. Además, cuando el nivel de expresión sumado (después de la normalización) de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* es menor de un valor de corte predeterminado, el NET no responderá a PRRT, independientemente del grado histológico del NET. En algunas realizaciones, los transcritos de NET circulantes pueden incluir además genes implicados en la proliferación (P) (*NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*). Los niveles de expresión de *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* también pueden medirse y normalizarse al nivel de expresión de *ALG9*.

En algunas realizaciones, el nivel de expresión sumado de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* puede obtenerse implementando las siguientes etapas: (a1) determinar el nivel de expresión de cada uno de al menos 9 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 9 biomarcadores, en donde los 9 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* y *ALG9*; (b1) normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*; y (c1) sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado.

Como alternativa, el nivel de expresión sumado de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* también puede obtenerse implementando las siguientes etapas después de determinar el nivel de expresión de cada uno de los al menos 9 biomarcadores: (a2) sumar el nivel de expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*, obteniendo de ese modo un valor sumado; y (b2) normalizar el valor sumado al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado.

Un aspecto de la presente divulgación proporciona un método de proporcionar una recomendación de tratamiento de PRRT para un sujeto que tiene un NET de grado bajo o grado alto, comprendiendo el método proporcionar una recomendación de que el NET de grado bajo o grado alto responderá a PRRT cuando el nivel de expresión sumado de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* es igual o mayor de un valor de corte predeterminado, o proporcionar una recomendación de que el NET de grado bajo o grado alto no responderá a PRRT

cuando el nivel de expresión sumado es menor del valor de corte predeterminado. En algunas realizaciones, el NET se especifica de grado alto cuando el NET está poco diferenciado. En algunas realizaciones, el NET se especifica de grado bajo cuando el NET está bien diferenciado, es carcinoide típico bronquial o carcinoide atípico bronquial.

En un aspecto similar, la presente divulgación proporciona un método de proporcionar una recomendación de tratamiento de PRRT para un sujeto que tiene un NET, comprendiendo el método proporcionar una recomendación de que el NET responderá a PRRT cuando el nivel de expresión sumado de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* es igual o mayor de un valor de corte predeterminado, o proporcionar una recomendación de que el NET no responderá a PRRT cuando el nivel de expresión sumado es menor del valor de corte predeterminado.

En algunas realizaciones, el valor de corte predeterminado es 5,9. Este valor de corte se obtiene de un escenario donde el nivel de expresión sumado de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* es 5,9 veces el nivel de expresión de *ALG9*.

En otro aspecto, el grado histológico del NET también puede usarse junto con los niveles de expresión de los transcritos de tumor neuroendocrino circulantes. Por consiguiente, la presente divulgación proporciona un método de proporcionar una recomendación de tratamiento de PRRT para un sujeto que tiene un NET, comprendiendo el método: (a3) determinar una primera puntuación, en donde la primera puntuación es 1 cuando el nivel de expresión sumado de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* es igual o mayor de un primer valor de corte predeterminado, o la primera puntuación es 0 cuando el nivel de expresión sumado está por debajo del primer valor de corte predeterminado; (b3) determinar una segunda puntuación basada en el grado histológico del NET, en donde la segunda puntuación es 1 cuando el NET se especifica de grado alto, o la segunda puntuación es 0 cuando el NET se especifica de grado bajo; (c3) calcular una tercera puntuación basada en la siguiente ecuación:

tercera puntuación =  $39,22787 - 40,80341 * (\text{primera puntuación}) - 18,441 * (\text{segunda puntuación})$ ; y (d3) proporcionar una recomendación de que el NET responderá a PRRT cuando la tercera puntuación es igual o menor de un segundo valor de corte predeterminado, o proporcionar una recomendación de que el NET no responderá a PRRT cuando la tercera puntuación está por encima del segundo valor de corte predeterminado.

En algunas realizaciones, el primer valor de corte predeterminado es 5,9. Este valor de corte se obtiene de un escenario donde el nivel de expresión sumado de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* es 5,9 veces el nivel de expresión de *ALG9*.

En algunas realizaciones, el segundo valor de corte predeterminado es 0.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método de proporcionar una recomendación de tratamiento de PRRT para un sujeto que tiene un NET de grado bajo o grado alto, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de cada uno de al menos 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2* y *ALG9*; (b) normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*; (c) sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; y (d) proporcionar una recomendación de que el NET de grado bajo o grado alto responderá a PRRT cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un valor de corte predeterminado, o proporcionar una recomendación de que el NET de grado bajo o grado alto no responderá a PRRT cuando el nivel de expresión sumado es menor del valor de corte predeterminado. En algunas realizaciones, el valor de corte predeterminado es 10,9.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de proporcionar una recomendación de tratamiento de PRRT para un sujeto que tiene un NET, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de cada uno de al menos 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2* y *ALG9*; (b) normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*; (c) sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; y (d) proporcionar una recomendación de que el NET responderá a PRRT cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un valor de corte predeterminado, o proporcionar una recomendación de que el NET no responderá a PRRT cuando el nivel de expresión sumado es menor del valor de corte predeterminado. En algunas realizaciones, el valor de corte predeterminado es 10,9.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona un método de proporcionar una recomendación de tratamiento de PRRT para un sujeto que tiene un NET, comprendiendo el método: (a) determinar el nivel de expresión de al menos 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2* y *ALG9*; (b) normalizar la expresión de cada uno de *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*; (c) sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; (d) determinar una primera puntuación, en donde la primera puntuación es 1 cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un primer valor de corte predeterminado, o la primera puntuación es 0 cuando el nivel de expresión sumado está por debajo del primer valor de corte predeterminado; (e) determinar una segunda puntuación basada en el grado histológico del NET, en donde la segunda puntuación es 1 cuando el NET se especifica de grado alto, o la segunda puntuación es 0 cuando el NET se especifica de grado bajo; (f) calcular una tercera puntuación basada en la siguiente ecuación:

tercera puntuación =  $39,22787 - 40,80341 * (\text{primera puntuación}) - 18,441 * (\text{segunda puntuación})$ ; y (f) proporcionar una recomendación de que el NET responderá a PRRT cuando la tercera puntuación es igual o menor de un segundo valor de corte predeterminado, o proporcionar una recomendación de que el NET no responderá a PRRT cuando la tercera puntuación está por encima del segundo valor de corte predeterminado. En algunas realizaciones, el primer valor de corte predeterminado es 10,9. En algunas realizaciones, el segundo valor de corte predeterminado es 0.

Un sujeto que responde (es decir, el NET responderá a PRRT) se refiere a un individuo que, previsto por los métodos descritos en este documento, consigue estabilización de la enfermedad o demuestra una respuesta parcial. Un sujeto que no responde (es decir, el NET no responderá a PRRT) se refiere a un individuo que presenta enfermedad progresiva.

La muestra de ensayo puede ser cualquier líquido biológico obtenido del sujeto. Preferiblemente, la muestra de ensayo es sangre, suero, plasma o tejido neoplásico. En algunas realizaciones, la muestra de ensayo es sangre. En algunas realizaciones, la muestra de ensayo es suero. En algunas realizaciones, la muestra de ensayo es plasma.

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

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

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

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

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

Cuando el biomarcador es una proteína, la proteína puede detectarse formando un complejo entre la proteína y un anticuerpo marcado. El marcador puede ser cualquier marcador, por ejemplo, un marcador fluorescente, marcador de quimioluminiscencia, marcador radiactivo, etc. Métodos ejemplares para la detección de proteínas incluyen, aunque sin limitación, inmunoensayo enzimático (EIA), radioinmunoensayo (RIA), análisis de transferencia de Western y ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA). Por ejemplo, el biomarcador puede detectarse en un ELISA, en que el anticuerpo biomarcador se une a una fase sólida y se emplea un conjugado de enzima-anticuerpo para detectar y/o cuantificar el biomarcador presente en una muestra. Como alternativa, puede usarse un ensayo de transferencia de Western en que el biomarcador solubilizado y separado se une a papel de nitrocelulosa. La combinación de un conjugado líquido estable, altamente específico con un sustrato cromógeno sensible permite una identificación rápida y precisa de las muestras.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en este documento comprenden además administrar PRRT al sujeto cuando se prevé que el NET responderá a PRRT. Por ejemplo, de acuerdo con algunos aspectos de la presente divulgación, el método comprende además administrar PRRT al sujeto cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor del valor de corte predeterminado. De acuerdo con otros aspectos de la presente divulgación, el método comprende además administrar PRRT al sujeto cuando la tercera puntuación es igual o menor del segundo valor de corte predeterminado. En PRRT, una proteína (o péptido) de dirección celular denominada octreotida se combina con una pequeña cantidad de material radiactivo, o radionúclido, creando un tipo especial de compuesto radiofarmacéutico, denominado radiopéptido. Cuando se inyecta en el torrente sanguíneo del paciente, este radiopéptido viaja hasta y se une a células de tumor neuroendocrino, administrando una alta dosis de radiación al cáncer.

Cuando se prevé que el NET no responderá a PRRT, los métodos descritos en este documento comprenden además supervisar al sujeto durante un periodo de tiempo, por ejemplo, 1-6 meses.

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

La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto con radioterapia de receptores peptídicos (PRRT), en donde el sujeto tiene un tumor neuroendocrino (NET), comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de al menos 9 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 9 biomarcadores, en donde los 9 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; determinar una primera puntuación, en donde la primera puntuación es 1 cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un primer valor de corte predeterminado, o la primera puntuación es 0 cuando el nivel de expresión sumado está por debajo del primer valor de corte predeterminado; determinar una segunda puntuación basada en el grado histológico del NET, en donde la segunda puntuación es 1 cuando el NET se especifica de grado alto, o la segunda puntuación es 0 cuando el NET se especifica de grado bajo; calcular una tercera puntuación basada en la siguiente ecuación: tercera puntuación = 39,22787 - 40,80341 \* (primera puntuación) - 18,441 \* (segunda puntuación); y administrar PRRT al sujeto cuando la tercera puntuación es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto con radioterapia de receptores peptídicos (PRRT), en donde el sujeto tiene un tumor neuroendocrino (NET), comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de al menos 9 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 9 biomarcadores, en donde los 9 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; determinar una primera puntuación, en donde la primera puntuación es 1 cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un primer valor de corte predeterminado, o la primera puntuación es 0 cuando el nivel de expresión sumado está por debajo del primer valor de corte predeterminado; determinar una segunda puntuación basada en el grado histológico del NET, en donde la segunda puntuación es 1 cuando el NET se especifica de grado alto, o la segunda puntuación es 0 cuando el NET se especifica de grado bajo; calcular una tercera puntuación basada en la siguiente

ecuación: tercera puntuación =  $39,22787 - 40,80341 * (\text{primera puntuación}) - 18,441 * (\text{segunda puntuación})$ ; y administrar PRRT al sujeto cuando la tercera puntuación es igual o mayor del valor de corte predeterminado o administrar una forma alternativa de tratamiento al sujeto cuando la tercera puntuación es menor del valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto con radioterapia de receptores peptídicos (PRRT), en donde el sujeto tiene un tumor neuroendocrino (NET), comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de al menos 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; determinar una primera puntuación, en donde la primera puntuación es 1 cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un primer valor de corte predeterminado, o la primera puntuación es 0 cuando el nivel de expresión sumado está por debajo del primer valor de corte predeterminado; determinar una segunda puntuación basada en el grado histológico del NET, en donde la segunda puntuación es 1 cuando el NET se especifica de grado alto, o la segunda puntuación es 0 cuando el NET se especifica de grado bajo; calcular una tercera puntuación basada en la siguiente ecuación: tercera puntuación =  $39,22787 - 40,80341 * (\text{primera puntuación}) - 18,441 * (\text{segunda puntuación})$ ; y administrar PRRT al sujeto cuando la tercera puntuación es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto con radioterapia de receptores peptídicos (PRRT), en donde el sujeto tiene un tumor neuroendocrino (NET), comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de al menos 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; determinar una primera puntuación, en donde la primera puntuación es 1 cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un primer valor de corte predeterminado, o la primera puntuación es 0 cuando el nivel de expresión sumado está por debajo del primer valor de corte predeterminado; determinar una segunda puntuación basada en el grado histológico del NET, en donde la segunda puntuación es 1 cuando el NET se especifica de grado alto, o la segunda puntuación es 0 cuando el NET se especifica de grado bajo; calcular una tercera puntuación basada en la siguiente ecuación: tercera puntuación =  $39,22787 - 40,80341 * (\text{primera puntuación}) - 18,441 * (\text{segunda puntuación})$ ; y administrar PRRT al sujeto cuando la tercera puntuación es igual o mayor del valor de corte predeterminado o administrar una forma alternativa de tratamiento al sujeto cuando la tercera puntuación es menor del valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto con radioterapia de receptores peptídicos (PRRT), en donde el sujeto tiene un tumor neuroendocrino (NET), comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de cada uno de al menos 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; y administrar PRRT al sujeto cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto con radioterapia de receptores peptídicos (PRRT), en donde el sujeto tiene un tumor neuroendocrino (NET), comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de cada uno de al menos 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; y administrar PRRT al sujeto cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor del valor de corte

predeterminado o administrar una forma alternativa de tratamiento al sujeto cuando el nivel de expresión sumado es menor del valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto con radioterapia de receptores peptídicos (PRRT), en donde el sujeto tiene un tumor neuroendocrino (NET) de grado bajo o grado alto, comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de cada uno de al menos 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; y administrar PRRT al sujeto cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto con radioterapia de receptores peptídicos (PRRT), en donde el sujeto tiene un tumor neuroendocrino (NET) de grado bajo o grado alto, comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de cada uno de al menos 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; y administrar PRRT al sujeto cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor del valor de corte predeterminado o administrar una forma alternativa de tratamiento al sujeto cuando el nivel de expresión sumado es menor del valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto con radioterapia de receptores peptídicos (PRRT), en donde el sujeto tiene un tumor neuroendocrino (NET) de grado bajo o grado alto, comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de cada uno de al menos 9 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 9 biomarcadores, en donde los 9 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; y administrar PRRT al sujeto cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor del valor de corte predeterminado.

La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto con radioterapia de receptores peptídicos (PRRT), en donde el sujeto tiene un tumor neuroendocrino (NET) de grado bajo o grado alto, comprendiendo el método: determinar el nivel de expresión de cada uno de al menos 9 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los al menos 9 biomarcadores, en donde los 9 biomarcadores comprenden *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3* y *ALG9*; normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*; sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado; y administrar PRRT al sujeto cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor del valor de corte predeterminado o administrar una forma alternativa de tratamiento al sujeto cuando el nivel de expresión sumado es menor del valor de corte predeterminado.

En métodos de la presente divulgación, administrar PRRT al sujeto puede comprender administrar una PRRT basada en  $^{177}\text{Lu}$ . Una PRRT basada en  $^{177}\text{Lu}$  puede ser  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Thr<sup>8</sup>-octreotida (Lutathera).

En métodos de la presente divulgación,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Thr<sup>8</sup>-octreotida puede administrarse a una dosis de aproximadamente 7,4 GBq (200 mCi) aproximadamente una vez cada 8 semanas para un total de aproximadamente 4 dosis.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Thr<sup>8</sup>-octreotida puede administrarse a una dosis de aproximadamente 6,5 GBq aproximadamente una vez cada 8 semanas para un total de aproximadamente 4 dosis.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Thr<sup>8</sup>-octreotida puede administrarse a una dosis de aproximadamente 4,6 GBq aproximadamente una vez cada 8 semanas para un total de aproximadamente 4 dosis.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Thr<sup>8</sup>-octreotida puede administrarse a una dosis de aproximadamente 3,2 GBq (100 mCi) aproximadamente una vez cada 8 semanas para un total de aproximadamente

4 dosis.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-Tyr<sup>3</sup>-Thr<sup>8</sup>-octreotida puede administrarse a una dosis de aproximadamente 3,7 GBq aproximadamente una vez cada 8 semanas para un total de aproximadamente 4 dosis.

5 En métodos de la presente divulgación, la PRRT puede administrarse por vía intravenosa. Como alternativa, la PRRT puede administrarse por vía intrarterial.

En métodos de la presente divulgación, la PRRT basada en  $^{177}\text{Lu}$  puede administrarse por vía intravenosa. Como alternativa, la PRRT basada en  $^{177}\text{Lu}$  puede administrarse por vía intrarterial.

10 En métodos de la presente divulgación, una forma alternativa de tratamiento puede comprender administrar quimioterapia a un sujeto. Una forma alternativa de tratamiento puede comprender administrar inmunoterapia a un sujeto. Una forma alternativa de tratamiento puede comprender administrar radioterapia a un sujeto. Una forma alternativa de tratamiento puede comprender administrar una combinación de PRRT y quimioterapia a un sujeto. Una forma alternativa de tratamiento puede comprender administrar una combinación de PRRT e inmunoterapia a un sujeto. Una forma alternativa de tratamiento puede comprender administrar una combinación de PRRT y radioterapia a un sujeto. Una forma alternativa de tratamiento puede comprender administrar una combinación de PRRT, inmunoterapia y quimioterapia a un sujeto. Una forma alternativa de tratamiento puede comprender administrar una combinación de PRRT, inmunoterapia, quimioterapia y radioterapia a un sujeto. Una forma alternativa de tratamiento puede comprender administrar una combinación de inmunoterapia y quimioterapia a un sujeto.

20 La inmunoterapia puede comprender administrar inhibidores de punto de control. Los inhibidores de punto de control pueden comprender anticuerpos. Los inhibidores de punto de control incluyen, aunque sin limitación, anticuerpos anti-CTLA4, anticuerpos anti-PD-1, anticuerpos anti-PD-L1, anticuerpos anti-A2AR, anticuerpos anti-B7-H3, anticuerpos anti-B7-H4, anticuerpos anti-BTLA, anticuerpos anti-IDO, anticuerpos anti-KIR, anticuerpos anti-LAG3, anticuerpos anti-TIM3 y anticuerpos anti-VISTA (supresor de Ig de dominio V de activación de linfocitos T).

30 Los anticuerpos anti-CTLA4 pueden incluir, aunque sin limitación, ipilimumab, tremelimumab y AGEN-1884. Los anticuerpos anti-PD-1 incluyen, aunque sin limitación, pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab, cemiplimab, REGN2810, AMP-224, MEDI0680, PDR001 y CT-001. Los anticuerpos anti-PD-L1 incluyen, aunque sin limitación, atezolizumab, avelumab y durvalumab. Los anticuerpos anti-CD137 incluyen, aunque sin limitación, urelumab. Los anticuerpos anti-B7-H3 incluyen, aunque sin limitación, MGA271. Los anticuerpos anti-KIR incluyen, aunque sin limitación, Lirilumab. Los anticuerpos anti-LACr3 incluyen, aunque sin limitación, BMS-986016.

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

45 El término "anticuerpo" en este documento se usa en el sentido más amplio y abarca diversas estructuras de anticuerpo incluyendo, aunque sin limitación, anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos), y fragmentos de anticuerpo siempre que muestran la actividad de unión al antígeno deseada. Un anticuerpo que se une a una diana se refiere a un anticuerpo que puede unirse a la diana con suficiente afinidad, de modo que el anticuerpo sea útil como agente de diagnóstico y/o terapéutico al abordar la diana. En una realización, el grado de unión de un anticuerpo contra la diana a una proteína no relacionada, no diana, es menor de aproximadamente un 10 % de la unión del anticuerpo a la diana medida, por ejemplo, mediante un radioinmunoensayo (RIA) o un ensayo Biacore. En determinadas realizaciones, un anticuerpo que se une a una diana tiene una constante de disociación (Kd) de <1  $\mu\text{M}$ , <100 nM, <10 nM, <1 nM, <0,1 nM, <0,01 nM o <0,001 nM (por ejemplo,  $10^8$  M o menos, por ejemplo, de  $10^8$  M a  $10^{13}$  M, por ejemplo, de  $10^9$  M a  $10^{13}$  M). En determinadas realizaciones, un anticuerpo contra la diana se une a un epítipo de una diana que está conservada entre diferentes especies.

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

65 Un "anticuerpo agonista" o "anticuerpo activador" es uno que imita, promueve, estimula o potencia una actividad biológica normal del antígeno al que se une. Los anticuerpos agonistas también pueden potenciar o iniciar la señalización del antígeno al que se unen. En algunas realizaciones, los anticuerpos agonistas provocan o activan la

señalización sin la presencia del ligando natural. Por ejemplo, un anticuerpo agonista puede aumentar la proliferación de linfocitos T de memoria, aumentar la producción de citocinas por parte de los linfocitos T de memoria, inhibir la función de los linfocitos T reguladores y/o inhibir la supresión por parte de los linfocitos T reguladores de la función de los linfocitos T efectores, tal como la proliferación de linfocitos T efectores y/o la producción de citocinas.

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

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

Tespa, talidomida, Talamid, TheraCys, tioguanina, tioguanina de tamaño comprimido, tiofosfoamida, Tioplex, Tiotepa, Tice, Tisagenlecleucel, Toposar, topotecán, toremifeno, Torisel, Tositumomab, trabectedina, Trametinib, Trastuzumab, Treanda, Trelstar, tretinoína, Trexall, trifluridina/tipiracilo, pamoato de triptorelina, Trisenox, Tspa, T-VEC, Tykerb, valrubicina, Valstar, Vandetanib, VCR, Vectibix, Velban, Velcade, Vemurafenib, Venclexta, Venetoclax, VePesid, Verzenio, Vesanoid, Viadur, Vidaza, vinblastina, sulfato de vinblastina, Vincasar Pfs, vincristina, vincristina liposómica, vinorelbina, tartrato de vinorelbina, Vismodegib, Vlb, VM-26, Vorinostat, Votrient, VP-16, Vumon, Vyxeos, Xalkori cápsulas, Xeloda, Xgeva, Xofigo, Xtandi, Yervoy, Yescarta, Yondelis, Zaltrap, Zanosar, Zarxio, Zejula, Zelboraf, Zevalin, Zinecard, Ziv-aflibercept, Zoladex, ácido zoledrónico, Zolanza, Zometa, Zydelig, Zykadia, Zytiga, o cualquier combinación de los mismos.

La tabla 1 detalla la información de secuencia de biomarcadores/gen constitutivo. Las posiciones del amplicón identificadas para cada biomarcador están subrayadas.

Tabla 1.

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| ARAF1          | NM_001654.4   | <p>             CTTGACAGACGTGACCCCTGACCCCAATAGGGGTGGAGGGCTGAGTCC<br/>             CGCAGAGCCATAAAGAGAGTCCGAGAGGGGACCGAGGGGCACTCT<br/>             GTGAGGAAACAAAGAGAGGGCCGAGATGGAGACGGCGGGGGCTG<br/>             TAGCGGCTGTGACAGGAGGCCCATGCGACCTGCCAGGCCGCCACCTCA<br/>             GCCCATCTTGACAAAATCTAAGGCTCCATGGAGGCCACCACGGGGCC<br/>             CCCCTGGCAATGGGGCCGAGGCCATCCCGGGCAGTGGGCACCGTCAA<br/>             AGTATACTGCCCCAACAGCAACGCAAGGTGGTGACTGTCCGGGAT<br/>             GGCATGAGTGTCTACGACTCTCTAGACAAGGCCCTGAAGGTGGGG<br/>             GTCTAAATCAGGACTGCTGTGTGGTCTACCGACTCATCAAGGGAGG<br/>             AAAGACGGTCACTGCCCTGGGACACAGCCATTGCTCCCTGGATGGC<br/>             GAGCAGCTCATGTCTGAGGCTCCTTGAGCATGTCGGCTGACCATGC<br/>             ACAATTTTGTACGGAAGACCTTCTTCAGCCTGGCGTCTCTGACTT<br/>             CTGCTTAAATTTCTGTTCATGGCTTCGGTTGCCAAACCTGTGGC<br/>             TACAAGTTCCAGCAGCAITGTTCTCTCCAGGTCCCCACAGCTGTGT<br/>             TTGACATGAGTACCAACCCCAACAGTTCTACCAAGTGTCCAGGA<br/>             TTTGTCCGGAGGCTCCAGACAGCATGAGGCTCCTCGAACCGGCCCC<br/>             CTGAATGAGTTGCTAACCCGCCAGGGTCCAGCCCCCGCACCCAGC<br/>             ACTGTGACCCCGAGCACTTCCCCCTTCCCTGCCCCAGCCAAATGCCCC<br/>             CCTACAGCGCATCCGCTCCAGCTCCACTCCCAACGTCATATGGTTC<br/>             AGCACCACGGCCCCCATGGACTCCAACTCATCCAGCTCACTGGCC<br/>             AGACTTTCAGCACTGATGCTGCCGTACTAGAGGAGTACTGATGC<br/>             AACCCCCCGGGGAGGCCCCAGCCGAGCCAGCCTGTCTCTGGGGAGG<br/>             AAGTCCCCACATTCGAAGTACCTAGTAGAGCAGCGGAGCGGAAGT<br/>             CCTTGGCCGATGACAAGAGAAAGTGAAGAACCTGGGGTACCGGGA<br/>             CTGAGGCTATTACTGGGAGTACCAACCACTGAGCTGAGCTGCTG<br/>             AACAGCATCGGACGCCCTCTCTTTGGCAACCTGTTTGGAGGCCCT<br/>             GGCATGGCGATGTGGCCGTGAAGGTGCTCAAGTGTCTCCCGCCAC<br/>             AGCTGAGCAGGCCAGGCTTCAAGAATGAGATGCAGGTGCTCAGG<br/>             AAGACCGGACATGTCAACATCTTGCTGTATTATGGGCTCATGACCC<br/>             GGCCGGGATTTGCCATCATACACAGTGGTGTGAGGGCTCCAGCCT<br/>             CTACCATCACTGCATGTGGCCGACACAGCTTCGACATGCTCCAG<br/>             CTCACTCGACGTGGCCCGGAGACTGCCAGGSCATGGACATCTCC<br/>             ATGCCAAGAACATCATCCACCGAGATCTCAAGTCTAACACATCTT<br/>             CCTACATGAGGGGCTCACGTGAAGATCGGTGACTTTGGCTTGGCC<br/>             ACAGTGAAGACTCGATGGAGCGGGGCCAGGCCCTTGGAGCAGCCCT<br/>             CAGSATCTGTCTGTGATGGCAGCTGAGGTGATCCGTATGCCAGGA<br/>             CCGGACCCCTACAGCTTCCAGTCAGACGTCTATGCCCTACGGGCTT<br/>             GTGCTCTACGAGCTTATGACTGGCTCACTGCCCTACAGCCACATTG<br/>             GCTGCCGTGACAGATTAATCTTATGGTGGGCTGTATCTGTCTC<br/>             CCGGACCTCAGCAAAATCTCCAGCAACTGCCCAAGGCCATGCGG<br/>             CGCGTGTCTCTCACTGCTCAAGTTCCAGCGGAGGAGCGGGCCCT<br/>             TCTTCCCCCAGATCCTGGCCACAATTGAGCTGCTGCAACGCTCACT<br/>             CCCCAGATTTGAGCGGAGTGCCTCGGAACCTCCTTGCACCGCACC<br/>             CAGGCGATTAATTCCTTCCCTGCTTACTCAGCGCAGCCCGGCTTG<br/>             TGCTTAGGGCCCCGCCAAGCCACAGGGAGCCCAATCTCAGCCCTC<br/>             CAGCCAGGAGGCTTGCUCACAGCCAAATCAATGTTCTCTCTGSC<br/>             CCTGATCTGCTCAGGATCCCCCATTCGCCACCTTGGGAGATGAG<br/>             GGGGTCCCCATGTGCTTTTCCAGTTCTCTGGAATTGGGGACCCC<br/>             CGCCAAAGACTGAGCCCCCTGTCTCTCCATCATTTGGTTCTCT<br/>             TGGCTTGGGGATACTTCTAAATTTTGGGAGCTCCCTCATCTCCAA<br/>             TGGCTGGGATTTGTGGCAGGATTCCACTCAGAACCTCTCTGGAAT<br/>             TTGTGCTGATGTGCTTCCACTGGATTTTGGGTTCCCCAGCACCC<br/>             CATGTGATTTTGGGGGGTCCCTTTTGTGTCTCCCCCGCCATTCAA<br/>             GGACTCCTCTCTTCTTCAACAAGAGCACAGAAATCTGCTGGGCC           </p> <p>             TTTGCTTGTAAAAA<br/>             AAAAAAAAAAAAAAAAAA           </p> | 1          |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <i>BRAF</i>    | NM_004333.4   | <p> GGCCTCCCTTCCCTCCCTCCCTCCGACAGCGGCTCGGGCCCCG<br/> GCTCTCGGTTATAAGATGGGGCGCTGAGCGGTGCGGTGGTGGCG<br/> GCCCCGAGCTGGGCCAGGCTCTCTTTCAACGGGACATGGAGCCCCA<br/> GGCCGGGCGCGGGCGGCGGCGGCGGCGGCTCTTCCGCTGCGGACCTT<br/> GCCATTCCGGAGGAGGTGTGGAATATCAAACAAATGATTAAAGTGA<br/> CACAGGAACATATAGAGGCCCTATTGGACAAATTTGGTGGGGAGCA<br/> TAATCCACCATCAATATATCTGGAGGCTATGAAGAATACACCAGC<br/> AAGCTAGATGCACTCCAAACAAAGAGAACACAGTTATTGGAACTCT<br/> TGGGGAACGGAACTGATTTTCTGTCTTAGCTCTGCATCAATGGA<br/> TACCGTTACATCTTCTTCTCTTAGCTTTCACTGCTACCTTCA<br/> TCTCTTCACTTTTCAAAATCCACAGATGTGGACGGAGCAACC<br/> CCAAAGTCACCAAAAAACCTATCCTTAGAGTCTTCTGCCAACA<br/> ACAGAGGACAGTGGTAACCTGCAAGGTGTGGAGTTACAGTCCGAGAC<br/> AGTCTAAAGAAAGCACTGATGATGAGAGGTCTAATCCCAGAGTCT<br/> GTGCTGTTTACAGAAATTCAGGATGGAGAGAAAGAAACCAATTGGT<br/> GGACACTGATATTTCTGGCTTACTGGAGAGAAATTCATGTGGAA<br/> GTCTGGAGAAATCTTCCACTTACAACACACAACTTGTACCAAAAA<br/> CGTTTTTCACTTACCATTTTGTGACTTTTGTGAAAGCTGCTTTT<br/> CCAGGCTTTCCGCTGTCAAAATCTGTGTTATAAATTCACCAAGCT<br/> TGTAGTACAGAGTTCCACTGATGTGTGTTAATTATGACCAACTGT<br/> ATTTGCTGTTTGTCTCCAGTTCTTTGAAACACCACTCAATACACA<br/> GGAAGAGGCTCTTACGAGAGAGTCTTAACTTACCTGGATCATCC<br/> CTTCCGCAACCCCTCGGACTCTATTGGGCCCCAAATCTCACCA<br/> GTCTGCTCTCTTCAAAATCCATTCCAAATTCACAGCCCTTCCGACC<br/> AGCAGATGAAGATCATCGAAATCAATTTGGGCAACGAGACCGATCC<br/> TCATCAGCTCCCAATGTGCATATAAACACAATAGAACCTGTCAATA<br/> TTGATGACTTGATTAGAGACCAAGGATTTGTTGGTGTGGAGGATC<br/> AACCACAGGTTTGTCTGGCTACCCCCCTGCTCAATACCTGGCTCA<br/> CTAACTAACGTGAAAGCTTACAGAAATCTCCAGGACCTCAGCGAG<br/> AAAGGAAGTCATCTTCATCTCAGAAAGACAGGAATCGAATGAAAC<br/> ACTTGGTAGACCGGACTCGAGTGATGATTTGGGATTTCTGATGGG<br/> CAGATTACAGTGGACAAAGAAATTCGATCTGCATCATTTGGAACAG<br/> TCTACAAGGGAGAGTGGCATGTGTGATCTGGCAGTGAAATGTTGAA<br/> TGTGACAGCACCTACACCTCAGCACTTACAAGCCCTCAAAATCAA<br/> GTAGGAGTACTCAGGAAACACGACATGTGAATATCTACTCTTCA<br/> TGGGCTATTCCACAAAGCCACAACCTGGCTATTGTTACCCAGTGGT<br/> TGAGGCTCCAGCTTCTATCAACATCTCCATATCATTTGAGACCAAA<br/> TTTGAGATGATCAAACTTATAGATATTGCACGACAGACTGCACAGG<br/> GCATGCAATTACTTACAGCCCAAGTCAATCATCCACAGAGACCTCAA<br/> GAGTAATAATATATTTCTTCATGAAGACCTCACAATAAAATAGGT<br/> GATTTTGGTCTAGCTACAGTGAATCTCGATGCACTGGGTCCCATC<br/> AGTTTGAACAGTGTCTGGATCCATTTTGTGGATGGCAACAGAAAT<br/> CATCAGAAATGCAAGATAAAATCCATACAGCTTTCACTCAGATGTA<br/> TATGCAATTTGGAATTTGTTCTGATGAATGATGACTGGACAGTTAC<br/> CTTATTCAAACATCAACACAGGGACCAAGATAATTTTTATGGTGGG<br/> ACGAGGATACCTGTCTCCAGATCTCAATAAGGTACGAGTAATGT<br/> CCAAAGCCATGAAGAGATTAAATGGCAGAGTCCCTCAAAAGAAAA<br/> GAGATGAGAGACCACTCTTCCCAAAATCTCGCTCTATTGAGCT<br/> GCTGGCCCGCTCATTTGCCAAAAATTCACCGCAGTGCATCAGAACCC<br/> TCCTTGAATGGGGCTGTTTCCAAACAGAGGATTTTACTCTATATG<br/> CTTGGGCTTCTCCAAAAACACCCATCCAGGCAGGGGATATGGTGC<br/> GTTTCCCTGTCCACTGAAACAAATGATGAGAGATTTCAGGAGAGTA<br/> GCAACAAAAAGGAAATAAATGAAACATATGTTTGCCTATATGTTAA<br/> TTGAATAAAATACTCTCTTTTTTTAAAGCTGAACCAAGAACACT </p> | 2          |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>TGTGTGGGTAAAGACTAGATATAATTTTCCCCAACTAAAAATTA<br/> TACTTAACATTGATTTTTTAACATCCAGGGTTAAAAATACATACAC<br/> ATTGCTAAAAAATGGGCAGASCCTCTCTAGAGGGCTTACTTTCTGT<br/> TCCGGGTTTTGATCATTCACTTGGTTATTTTAAGTAGTAAACTTCA<br/> GTTTCTCATGCAACTTTTGTGGCAGCTATCACAATGTCCTAGTGGG<br/> ACTCCAGAAGAAGACCTTACCTATGCGCTGTGTTTGCAGGTGAGAAG<br/> TTGGCAGTGGGTAGCCTGGGTTAGATAAGGCAAACTGAACAGATC<br/> TAATTTAGCAAGTCACTAGCAATTTAAIAATTTCTATTATTATTCTTA<br/> ATAATTTTTCTATAACTATTTCTTTTATAACAATTTGGAAAATGT<br/> GGATGTCITTTTATTTTCUTTGAAGCAATAAACTAAGTTTCTTTTTAT<br/> AAAA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |            |
| KRAS           | NM_004985.4   | <p>TCCTAGGCGGGCGGCGGGCGGGCGGGAGGCGAGCGGGCGGGCGGAG<br/> TGCCGCGCGGGGAAGGTGGCGGGCGGCTCGGCCAGTACTCCCGGCCCC<br/> CGCCATTTCCGACTGSHAGCGAGCGCGGGCAGGCACTGAAGCGCG<br/> CGGCGGGGCTAGAGGCTCAGCGGCTCCACGGTGGCGGAGAGAGGCG<br/> TGCTGAAAATGACTGAATATAAACTTGTGGTAGTTGGAGCTGGTG<br/> CGTAGGCAAGGTGGCTTGCAGATACAGCTAATTTAGAATTTATTT<br/> GTGGACGAATATGATCCAACAATAGAGGATTCTTACAGGAAGCAAG<br/> TAGTAATTTGATGAGAAACCTGTCTCTTCCATATTTCTCGACACAGC<br/> AGGTCAAGAGGAGTACAGTGCATGAGGGACCAATGATGAGGACT<br/> GGGAGCGGCTTTCTTGTGTATTTGCCATAAATRATACTRAATCAT<br/> TTGAAGATATTCACCATTTATAGAGAACAAATTAAGAGGTAAAGGA<br/> CTCTGAAGATGTACCTATGCTTCTAGTAGGAAATAAATGTGATTTG<br/> CCTTCTAGAACAGTAGACACAAACAGGCTCAGGACTTAGCAAGAA<br/> <u>STTATGCAATTTCTTTTATTCGAACATTCAGCABATCAACACACGCG</u><br/> <u>TGTTGATGATGCTTCTATACATTAGTTTGAGAAATTCGAAGACAT</u><br/> <u>AAAGAAAAGATGAGCAAGATGGTAAAAAGAGAAAGAAAGTCAA</u><br/> AGACAAAGTGTGTAATTAATGTAATACAATTTGTACTTTTTTCTTA<br/> AGGCATACACTACAAGTGGTAATTTTGTACATACACTAAATTA<br/> TTAGCATTTGTTTTAGCATTAACCTAATTTTTTCTGCTCCATGCA<br/> GACTTTTACCTTTTACCTTAAATGCTTATTTTAAATGACACTGCA<br/> AGTTTTTTTTTCTCIAAGTGCCAGTATTTCCAGAGTTTGGTTTT<br/> TGAAGTAGCAATGCCCTGTGAAAAAGAACTGAATACCTAAGATTT<br/> TGTCTTGGGGTTTTTGGTGCATGCACTTGATTACTTCTTATTTTC<br/> TTACCAATTTGTGAATCTTGGTGTGAACAAATTAATGAAGCTTTG<br/> AATCATCCCTATTCTGTGTTTATCTAGTCACATAAATGGATTAA<br/> TACTAATTTCTGTTGAGACCTTCTAATGGTTTTTACTGAAACATT<br/> GAGGGAACACAAATTTATGGGCTTCTGATGATGATTCTTCTAGG<br/> ATCATGTCCTATAGTTTGTCTATCCCTGATGAATGTAAAGTTTACAT<br/> GTTTCAAAAGCTTTTGTCTCTTTCCACTGCTATAGTATGCTGCTCA<br/> CTCTCCCCAAATATATATTTTCTATAAAAAAGAAAAATGGA<br/> AAAAAATTACAAGGCAATGGAACIATTATAAGGCATTTCCTTTT<br/> CACATTAGATAAATTTACTATAAAGACTCCTAATAGCTTTTCTGTT<br/> AAGGACAGCCAGTATGAAATGGGATTTATTATAGCAACCATTTG<br/> GGGCTATATTACATGCTACTAAATTTTATAATAATTGAAAGAT<br/> TTTAACAAGTATAAAAAATTTCTCATAGGAATTAATGTAGTCTGCC<br/> TGTGTGAGACGTCTCTTTCATAGTATAACTTTAAATCTTTTCTCA<br/> ACTTGAGCTTTGAAGATAGTTTTAAITCTGCTTGGACATTAATA<br/> GATTATTTGGGCCAGTTATAGCTTATAGGTGTGAACAGACCAAG<br/> GTTCGAAGGCCAGGCCCTGTGTGAACCTTTCAGCTTTTCATAGACAG<br/> TTTCACACCATGCACTGTGTCACCGGTCACTGCTGTTGTCATG<br/> CATTTGGTTAGTCAAAATGGGAGGGACTAGGGCAGTTTGGATAGCT<br/> CAACAAGATACAATCTCAGTCTGTGGTGGTCTGCTGACATCAAA<br/> GAGCATTTGCTTTCTTTCTTAAACAAAACAACTCTTTTAAAAAT<br/> TACTTTTAAATATTAACCTCAAAAGTTGAGATTTTGGGGTGGTGGT<br/> TGCCAAAGACATTAAATTTTTTTTTTAAACAATGAAGTGAAGAAATTT</p> | 3          |



| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>TCTGCATTGAGAACTGAATAGCTGTCATAAAATGAAACTTTCCTT<br/> CTAAAGAAAGATACTCACATCAGTTCTTGAAGAAATAGTCATAACTA<br/> GATTAAGATCTGTGTTTATAGTTTAAATAGTTTGAAGTGCCTGTTTGG<br/> GATAATGATAGGTAATTTAGATGAATTTAGGGGAAAAAAGTTAT<br/> CTGCAGATATGTTGAGGGGCCATCTCTCCCCCA/ACCCCCACAGA<br/> GCTAACCTGGGTTACAGTGTCTTATCCGAAAGTTTCCAATTCCTCTG<br/> TCCTGTGTTTTCATGTTGAAATACCTTTGCATTCTTCCCTTGAGT<br/> GCCAATTTCTTACTASTACTATTTCTTAATGTAACATGTTTACCTC<br/> GAATGTATTTTAACTATTTTGTATAGTGTAACCTGAAACATGCAAC<br/> ATTTTGTACATTCTGTCTTTCTTTTGTGGGACATATGCAGTGTGATC<br/> CAGTTCGTTTCCCATCATTTGGTTGCGCTGACCTAGGAATGTTGGTC<br/> ATATCAAAACATTAATAATGACCACTCTTTTAAATGAAATTAAGTTT<br/> TAAATGTTTATAGGAGTATGTCTGTGAGTGTCTTAAATTTCTA<br/> ATATTTTGTGATGAACTGTACTACTCTAATTAATGTAATGTAAT<br/> AAAAATAGTTACAGTGAATATGAGTGTGTATTAATCATGAATTT<br/> GAATGTTTGGCCGAAATGCATATGGAATCTTTATAAGCCATAG<br/> ACACTATAGTATACCACTGAATCTTTTATGCCAGCTGTGTAGATA<br/> TCCTTTATTTCTAAAGGCTCTGTGGATATTATGTAAGGCGCTGTT<br/> TGCTTAACTTAAACCAATTTTAGAAGTAGATGCAAAACAAATCT<br/> GCCTTTATGCAAAAAAATAGGATAACATTAATTTATTTATTTCTTT<br/> TTATCAAAAGAGTAATTTGAACACAAACAGGTGACTTTGGTTTAGG<br/> CCCAAGGTAGCAGCAGCAACATTAAATATGAAATTAATTAATAG<br/> TTAGTTATGTAAGTTAATGCCAGTCAACAGCAGGCTATTTCAAGGT<br/> CAGAAGTAATGACTCCATACATAATTAATTTCTATAACTACATT<br/> TAAATCAATACCAGG</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |            |
| RAF-1          | NM_002880.3   | <p>AGAAATCCAGAGCCCGCTGCGCTGCCAGCTCCGGAGGACCAACAC<br/> AGTGCAGGGCTCGCTCGTCTGGGCGCGCCGAGAGTCTTAATCGCGG<br/> GCGCTTGGGCGCGCATCTTAGATGGCGGAGTAAGAGGAAAAAGAT<br/> TGTGAGGCGGGACCGGCTTTCTGCTGCTTTTGGGCCCCGAAAA<br/> GGGTGAGCTGCGCGGGCTTTGGGCGCGCTCCCTGAGGCGCGGAGC<br/> GCGTTTGGCTACATGCGGGGGCTGCTCGGGGCTCGCTGCGCTGGG<br/> TGGGAGCGCGCGAATGTGACCGGCTCCCGCTCCCTCACCGCGCGC<br/> GCGGAGGAGGAGCGGGCGAGAGCTGCCCGGACCGACAGGAAGTT<br/> GGGGCGGGCTGCTCCCTCAGGTTTAAAGAAATGTTTAAAGCTGCATC<br/> AATGAGGACATACAGGGAGCTTGAAGAGCATCAGCAATGGTTTT<br/> GGATTCAAGAGATGCCCTGTTTGAATGGCTCCAGCTGCATCTCTCTA<br/> CAATAGTTCAGCAGTTTGGTTATCAGCGCGGGGCAACAGATGATGG<br/> CAAACCTCACAGATCCTTCTAAGACAAGCAACACTATCCGTGTTTT<br/> TTGCCGAACAAGCAAGAAAGCACTGCTCAATGTGCGAAATGGAATGA<br/> GCTTGCAATGACTGCCCTATGAAAGCACTCAAGGTTAGGGGCGCTGCA<br/> AOCAGAGTCTCTGTCAGTGTTCAGACTTCTCCAGCAACACAAAGGT<br/> AAAAAAGCACCTTAGATTGGAATACTGATGCTGCTCTTTGATTC<br/> GAGAAGAACTTCAAGTAGATTTCTTGGATCATGTTCCCTTCACAAAC<br/> ACACAACCTTTGCTCGGAAGAGCTTCTGAAAGCTTGCCTTCTGTGAC<br/> ATCTGTCAAGAAATTCCTGCTCAATGGATTTGATGTGCAAGTGTG<br/> GCTACAAATTTTATGAGGACTGTAGCACCAGAGTACCTACTATGTTG<br/> TGTGGACTGGAGTAACATCAGACAACCTTTATGTTTCCAAATTC<br/> ACTATTGGTGATAGTGGAGTCCAGCACTACCTTCTTTGACTATGCT<br/> GTGATGCGAGAGTCTGTTTCCAGGATGCTGTAGTTCTCAGCA<br/> CAGATATCTACACCTCACGCTTCACCTTTAACACCTCCAGTCCCT<br/> TCATCTGAAGGTTCCCTCTCCAGAGGCGAGAGTCCGACATCCACAC<br/> CTAATGTTCCATGTTGTTGAGCAGCAACCTTCCCTGTTGAGCAGGAT<br/> GATTCAGGATGCAATTCGAAGTCACAGCGAATCAGCCTCACTTCA<br/> GCCCCGTCCAGTAGCCCCACCAATCTGAGCCCCACAGGCTGCTCAC<br/> AGCCGAAAAACCCCGTGCAGCACAAAGAGAGCGGGCAACAGTATC<br/> TGGGACCCAGGAGAAAAACAAATTAGGCTCTGTGACAGAGAGAT</p> | 4          |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>TCAAGCTATTATTGGGAAATAGAAGCCAGTGAAGTGATGCTGTCCA<br/> CTCGGATTGGGTGAGGCTCTTTTGGAACTGTTTATAAGGCTAAATG<br/> GCACGGAGATGTTGCAGTAAAGATCCTAAAGGTTTCTCGACCCAACC<br/> CCAGAGCAATTCCAGGCTTCAGGAATGAGGTGGGTGTTCTGTGGCA<br/> AAACACGGCATGTGAACATTCTGCTTTTCATGGGCTACATGACAAA<br/> GGACAACCTGGCAATTGTGACCCAGTGGTCCGAGGGCAGCAGGCTC<br/> TACAAACACCTGCATGTCCAGGAGACCAAGTTTCAGATGTTCCAGC<br/> TAATTGACATTGCCCGGCAGACGGCTCAGGGAAATGCACTAATTGCA<br/> TGCAAAAGAACATCATCCATAGAGACATGAAATCCACAAATATATT<br/> CTCCATGAAGGCTTAACAGTGAAAATTGGAGATTTTGGTTTGGCA<br/> CAGTAAAGTCACGCTGGAGTGGTTCTCAGCAGGTTGAACAACCTAC<br/> TGGCTCTGTCTCTGTGATGGCCCCAGAGGTGATCCGAATGCAGCAT<br/> AACACCCCATTCAGTTTCCAGTCCGATGTCTACTCTATGGCATCG<br/> TATTGTATGAAGTGATGACGGGGAGGCTTCTTATCTCTCACATCAA<br/> CAACCGAGATCGAGATCATCTTCATGGTGGGGCCGAGGATATGCTCC<br/> CCAGATCTTAGTAGCTATATAAGAAGTGGCCCAAGCAATGAAGA<br/> GGCTGGTAGCTGACTGTGTGAAGAACTAAAGCAAGAGAGGCTCT<br/> TTTTCCCAAGATCTGTCTTCCATTGAGCTGCTCCAACACTCTCTA<br/> CCGAGATCAACCGGAGGCTTCCGAGGCTATCTTGCATCGGGCAG<br/> CCCACACTGAGGATAHCAATGCTTGCACGCTGACACGTCCTCCGAG<br/> GCTGCTGTCTTCTAGTTGACTTTGCACTGTCTTCAGGCTGCCAG<br/> GGGAGGAGGAGAAGCCAGCAGGCAACCACTTTTCTGTCTCTTCTC<br/> CAGAGGCAAGACACATGTTTTCAGAGAGGCTGCTGCTAAGGACCTT<br/> CTAGACTGCTCACAGGGCTTAACCTTCATGTTGCTTCTTTTCTAT<br/> CCCTTTGGGGCTTGGCAGAGGGAAGCCATTTGCAGTSGTGGTGTGT<br/> CCTGCTCCCTCCCCACATTTCCCATGCTCAAGGCCCAGGCTTCTGT<br/> AGATGCCCAAGTGGATGTTGATGCTAGTACAAAAAGCAGGGGCCCA<br/> GCCCCAGCTGTTGGCTACATGAGTAATTTAGAGGAAGTAAGGTACCA<br/> GGCAGTCCAGCCCTGATGTGGAGACACATGGGATTTTGGAAATCAG<br/> CTTCTGGAGGAATGCATGTACAGGCGGGGACTTTCTTCAGAGAGTG<br/> GTGCAGGCGCCAGACATTTGCACATAAGGCCACCAACAGCCAGGA<br/> CTGCCGAGACTCTGCCCGCCGGAAGGAGGCTGCTTTGGTACTATGG<br/> AATTTTCTTAAGGGGACAGCTGCTCTTTCACAGCTTCTAAGGTGT<br/> CCAGTGCATTGGGATGGTTTTCAGGCAAGGCACTCGGCCAATCCG<br/> CATCTCAGCCCTCTCAGGGAGCAGTCTTCCATCATGCTGAATTTTG<br/> TCTTCAGGAGCTGCCCTATGGGGCGGGCCGCAAGGGCCAGGCTT<br/> GTTTCTCAACAAACAAACAAACAAACAGCCCTGCTTCTCTAGTCA<br/> CATCATGTGTATACAAGGAAGCCAGGAATACAGCTTTTCTTGATCA<br/> TTTGGCTTTTAAATTTTGTTTTATTTGACCTGACAAAATACAGTTA<br/> TCTGATGTCCTCAATTAGTTATTTTAAATAAAATAAATTAATTT<br/> TAGGTGTAAAAAATAAAAAA</p> |            |
| ATP6V 1H       | NM_015941.3   | <p>AGCAGTACGTCCTCCGATCACGTGACCGGGGCTCTGTCTATICT<br/> ACTGCGGGCGCCCTGGCTTCTCTACCTCTGCGGCCCTCAACGTC<br/> TCCTTGGTGGGGGACCCCTTCACCTTCCGCTCCCGAGTCTCCCT<br/> CCACTGCTCAGACCTCTGGACCTGACAGGAGACGCTACTTGGCTC<br/> TGACCGGGCGCCCGAGCCCGGCTGTGTCCCGGGGCCCCGGAACAC<br/> CCTCCCTGCGGCTTTGGGTGGTGTGGGGTCCCGAGGATTCGCG<br/> AGATTTGTTGAAGACATTCAGATTTACGAATTTAAGTGAACAAA<br/> ATGGATATCGAGGTGCTGTGGATGCTGCTGTCCCAACCAATATTA<br/> TTGCTGCCAAGCTGACAGACTTCCTGCACACAACTCAACTGCCA<br/> ATCCTATCTTCAGGGACAGTCAATTTCTGCTGAAGATTTGTGATTT<br/> ATTCAGAGGTTTGAATGAAGCGAAAGCCCTGAAGAGAAGCAAGAGA<br/> TGCTTCAAACTGAAGGCAGCCAGTGTGCTAAACATTTATAAATCT<br/> GATGACTCATATCTGCAAGAACAGACCCCTTCAGTATATACTAAT<br/> ATGGTGGATGATATGCTGACGAAATCATCAGCTGTTAGCAATTT<br/> TCCTTGACTATGCAAGATGTAGCAAGAACACTGCCTGGCCCTACTT</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5          |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>TCTGCCAATGTTGAATCGCCAGGATCCCTTCACCTGTTTCATATGCCA<br/> GCAAGAATTATTGCCAASTTAGCAGCTTGGGGAAGAAGTATGATGG<br/> AAGGCACTGACTTAAATTACTATTTCAATTGATATAAAGTATGAGT<br/> GAGTTACAGAAACTGCGTGGTAGCGGTGTTGCTGTTGAAACAGGA<br/> ACASTCTCTTCAAGTGAATAGTTCCGAGTATGTGCACTGCGTGGCGG<br/> GGTGTTCAGCTGATGCTCCGGGTCAATGAGTACCGCTTTGCTTG<br/> GGTGGAAAGCAGATGGGGTAAATTGCATAATGGGAGTGTGAGTAAC<br/> AAGTGTGGCTTTGAGCTCCAGTATCAAATGATTTTTCATATGCGC<br/> TCCTGGCATTGAGTCCCTCAAATGTGTGAACACCTGCGGCGCTATAA<br/> TATCAATCCAGTTCCTGTCTGATATCCCTTCAGGAGTCTGTGCAAGAG<br/> AAAGTAACAAGAATCATTTCTTCAGCAGTTTCGTAACCTTTTAGAAA<br/> AATCAACTGAAAGAGAAACTCCGCCAAGAAATATGCCCTGGCTATGAT<br/> TCAGTGCAGAGTTCTGAAACAGTTGGAGAACTTGGAAACAGCAGAA<br/> TAGCATGATGAAGATATCAGCGAAGATATCAAATTCCTTTTGGAAA<br/> AACTTGGAGAGAGTGTCCAGGACCTTAGTTTCAATTTGATGAATACAG<br/> TTCAGAACTTAAATCTGGAAGGTTGGAAATGGAGTCTGTGCACAAA<br/> TCTCAGAAATTTTGGAGAGAGAAATGCTGTGAGGTTAAATGAGAAGA<br/> ATTATGAAGTCTTGAAAATCTTGACAAAACCTTTTGAAGTGTGAGA<br/> TGATCCCCAAGTCTTAGCTGTTGCTGCTCAGCATGTTGGAGAAATAT<br/> GTGCGGCATTTATCCACGAGGCAAAAGGGTCAATCGAGCAGCTCGGTG<br/> GAGAGCAGTTGGTCAATGAAACACATGCTCATGAAGACCAGCAGGT<br/> CCGCTATAATGCTCTGCTGCGCGTGCAGAAAGCTCATGTGTCACAAAC<br/> TGGGAATACCTTGGCAAGCAGCTCCAGTCCGAGCAGCCCCAGACCG<br/> CTGCCCCCGAAGCTAAGCTTCCCTCTGCGCTTCCCTCTCCGCTCA<br/> ATGCAGAACCACTAGTGGGAGCACTGTGTTTAGAGTTAAGAGTGAA<br/> CACTGTTTGATTTTACTTGGAAATTTCCCTGTTATATAGCTTTTCC<br/> CAATGCTAATTTCCAAACACACACAAACAAATAACATGTTTGCGT<br/> TAAAGTTGTATAAAAGTAGGTGATTTCTGATTTAAAGAAATATTA<br/> CTGTTACATATACTGCTTGCAATTTCTGTATTTATTGTTCTCTGGA<br/> AAATAATATAGTTATTAAAGGATTCTCACTCCAAACATGGGCTCTC<br/> TCCTTACTTGCATTTGAACAAAAGTCAACTGTTGTCTCTTTTCAA<br/> ACCAATTTGGAGAAATGTTGCCAAGTAGTGAATGGCAAAATAAATG<br/> TTTTAAATCTATCGCTCTATCAA</p> |            |
| OAZ2           | NM_002537.3   | <p>ATGCAGATGAGGCACTCGGGGGCGGGGCGGGCGGGCGGGCGGGCG<br/> GGTGGCGGCGGGGAGGCTCAGTTGGAGGCGAGGCGCTCGCTGAGGC<br/> AAAAGGAGGGCGCTCGGGCGGGGCGGTGACAGGGACTTAGCGCCGAG<br/> AGATCGAGCCCGCGGGCGGTGACCCACACCCACCCACTCATGCAATC<br/> TATCCACTCCCTGCGGCGGCTCCTCCCAAGCTGAGCAGAGCGCGCG<br/> AGCATGATAAAACACCCAGGACAGTAGTATTTGGCTTTGAGTAACT<br/> GTCCCAAGCTCCAGTCTCTGAGGACACATTTGTTCCAGGCGCTCTGTG<br/> GTGCTCCTGATGCCCTCATCCACTGTGCAAGATCCCGGTGGGCG<br/> AGGGGGCGGCGAGGGATCCTTCTCTCTCAGCTCTAATATATAAGGAC<br/> GAGAAGCTCACTGTGACCCAGGACCTCCCTGTGAATGATGGAAGAAC<br/> CTCACATCCTCCACTTCCAGTATGAGGTCAACCGAGGTGAAGGTCTC<br/> TTCTTGGGATGCACTCCTGTCCAGCCAGAGCCTGTTTGTAGAAATC<br/> CCAGATGCAATTAATACCTGATGGGAGCAAGAAAGGATTGTTAGCAC<br/> TGCTAGAGTTTCTGAAGAGAAGATGAAAGTGAAGTATGCTCTTCAAT<br/> CTGCTTCAGGAAGGGCCGAGAAGACAGAGCTCCACTCCTGAAGACC<br/> TTCAGCTTCTTGGGTTTGCATTTGTACCTCCAGGCCATCCCTCTG<br/> TCCCTCTCGGCGAGATGTGATGTTTCAATGTTTATCCCTTCAGCA<br/> GAACCTGTCCGATGAGGACTAATAGTCATAGAGGATGCTTTACCCA<br/> AGAGCCACATGCGGGGAAGAGGGGAAGTTAGGCAACCTCGGACAG<br/> ACGAGAGGGCTCCTCGCTGTCTAGGGAAGGACACTGAGGGGCTCAG<br/> GGTGAAGGCTTCCCTATTGTCTCTCGAGTTGACTCGTTGAAATGT<br/> TTTTCCATAAAGAACAGTATAAACATAATTTACATGTAATCACC<br/> AATAGTAATGAAGATGTTTATGAAGTGGCATTAGAAGCTTTCTAA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 6          |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>ACTGCCCTGTGTGATGTGTCTATCTAGCCTAGGGGAGGACATTCG<br/> CTAGAGGGGGAGGGACTSTCTGGGCTTCAGGGGCATGGCCTGGACGG<br/> CTGCTGGGCGAGCACTCTCAGGCTCAGGTTTCCCTGCTGTTGGCTTT<br/> CTGTTTGGTTATTAAGACTTGTGTATTTTCTTTCTTTGCTTCTGT<br/> TCACCCAGGGGCTCCTGAGTATAGGCTTTTCAGTCCCTGGGCAST<br/> GTCCTTGAGTTGTTTTTTGACACTCTTAOCTGGGCTTCTCTGTGTG<br/> CATTTGCCCTCTGGCCTGGAGTAAGCAGGTCCGACCCCTCCCTCTTT<br/> ACAGCTTASTGTTATCTGGCATTTCGTTAAGCTGGCTTAATCTGT<br/> TTAATGTTATCAGTACATTTAAATAGGGGCATTGAAATTTACTCC<br/> CACCAACAGGGCTTTTTTGGGGGATGCTGGGCTTTAAAACTA<br/> GCCAACTCTAATTAATTCCAAATCACTGCCAGGAGTCTTGTCTC<br/> CTGGCTGCAGGGCCAGGCCCAAGGTCTCCTTCTTGGGGCTCAGAAA<br/> CAGCACTAAGGAAGAGGAATATATAGCAACTCAGGGCCTGGGAATT<br/> GTGGGGCAATCCCTTCTTAGGGACTGGATACTTCTGGCTGGCTGAG<br/> TATAGTACTAGCTGCCCTCCACACAGGTTCCGAGTAGTGTCTGAGA<br/> CTCTGCTCTGCAGGGCTTAGGCTAGCGCTGGGAGTCTAGAACTGCG<br/> CTGCCCTTAACCTTTTCACTAAACAGCTTTTCTAAGGGGAGAGC<br/> AAGGGGGAGAGATCTAGATTGGGTGAGGGGGACGGGGATGTCAGGG<br/> AGGCAAGTGTGTTGTGTACTGTGTCAATAAACTGATTTAAAGTTG<br/> TAAAAA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |            |
| PANK 2         | NM_024960.4   | <p>ATGCTGGGGAGGGGCTGGGGGCTCGAGGSCAGCTSCGGAACCTAG<br/> GCCGAGGGACAAAGGCTAAGTTTTTCCATGGTTTGGACTGGATATC<br/> GGTGGAACTCTGCTCAAAGCTGGTATATTTTGAACCCAAAGACATCA<br/> CTGCTCAAGAAGAAGAGGSAAGAACTGGAAGCTCTTAAAGCAATTCC<br/> GAAGTACCTGACCTCCAATGTGGCTTATGGCTCTACAGGCAATTCGG<br/> GACGTGGACCTCGAGCTGAAGGACCTGACTCTGTGTGGACGCAAAAG<br/> GCAATCTGCACCTTATACGCTTTCCCACTCATGACATGCTGCTT<br/> TATTCAAATGGGCGAGAGATAAAACCTCTCGAGTCTCCACACTGCTC<br/> TTTTGTGCCACTGGAGGTGGAGCGTACAAATTTGAGCAGGATTTTC<br/> TCACAAATAGGTGATCTTCAGCTTTGCCAACTGGATCAACTAGATTG<br/> CTTGATCAAAGGAATTTTATACATTGACTCACTCGGATTCAATGGGA<br/> CGGTACAGTGTCTATTACTTTGAAAACCCCTGCTGATTCTGAAAAGT<br/> GTCAGAACTTACCATTTGATTTGAAAAATCCGTAATCTCTGCTTCT<br/> GGTGAACATTGCTCTAGGGGTAGCATCTTAGCACTATATTTCCAAA<br/> GATAATTACAAACGGCTCCAGGCTACTAGTCTTSGAGCAGGAACTT<br/> TTTTTGGTCTCTGCTCTCTTCTTACTGCTCTACCACTTTTCAAGA<br/> AGCTCTTTGAAATGGCATCTCTGGAGATAGCACCAAAAGTGAATAAA<br/> CTAGTACGAGATATTTATGAGGGGCACTATGAGAGGTTTGGACTGCG<br/> CAGCTGGGCTGTGGCTTCAAGCTTTTGAACATGATGAGCAAGGA<br/> GAAGCGAGAGGCTGTCAATAAAGACGACCTGGCCAGAGCGGCTTTG<br/> ATCACCAATCACCAACACATTCGCTCAATAGCAAGAAATGTGTGCCC<br/> TAAATGAAACATTAACCAAGTGGTATTTGTTGGAAATTTCTTGAG<br/> AATTAATACGATCGCCATGCGGCTTTTGGCATATGCTTTGGAATTAT<br/> TGGTCCAAAGGGGCGAGTTGAAAGCACTTTTTCGGAACACGAGGGTT<br/> ATTTTGGAGCTCTTGGAGCACTCCTTCAGCTGTTGAAGATCCCGTG<br/> ATCATTACCTGSGGAGGGGTTCCCTGAAACCTTCCCAATGGGATCT<br/> GTGGACTTTCATTTTTTTAAAGAGACTTACTCAATTTGATGACTGTA<br/> CTACCTGAAACAAATTCAGAAAGGACAGCTGTATTTTCTAAGTCA<br/> TCAAGATAAATCCTTAAGAAATTCAGTCTAAATTAGCAACAGGAAAG<br/> GAAATATATATTAACAAACAAAGAAAGTGGCAGATGTCCAGGCAAG<br/> TGTGAGGATTTGCTGTATATAAGTTGCTTGTGATTTTGAAGAA<br/> TCTCTGCATCACTCATTGGAAAGTGTCTCTGAAGAGAGCTGCTCTGT<br/> GTTCACTTGACTGGTTTTTGTGCTCTGTTTGAAGCTTGTGAATGTAA<br/> GGCAGGCTACTATGCTTATAATCTAATCACAAATTTGTCAATATGG<br/> TCTTGGCAATCACTCTGCTCACTACCTGCTTGGCATTAAGCTGTG<br/> TGTGAAGTTACTGTAAACATGTTTTTATTTCAAGCTTCTGCAAAAT</p> | 7          |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq   | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | SEQ ID NO: |
|----------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |                 | <p>TAATTGGGCGAGTTAATTGTGTACCTGAAACITAAACAAGCAGTTTT<br/>TGGAAAGGCCA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |            |
| PLD3           | NM_00103169 6.3 | <p>GCATCCTCTCACCGCCGGAAGCTGAAGTGAAGTCTCCGCGGCGCT<br/>CTACCCCAACAGGCGCCGCCACUAGUGAGAGTGGGSCATAACCATCA<br/>CGTGACCGCCCCACCGACACACAGCSAGAGTGCAGTCTTAACCCCTCAG<br/>GTGACCGCCACCGCTCGGCCCCGGCTCCCTCCGCCCCGAAGCTAG<br/>CAAGCGGCGCGGCCAATGAGAAAGGCGCATGCCCTGGCCCCCGCGG<br/>CCTGCAGTCTAGCCGTAGTGCCTCTGCGCGCGGCTAGGAGGGGCG<br/>TCAGGCGGGGATACAGCCTGGAAGGTAATGCAATGTCCATGGTACAC<br/>AAATTCACAAGTTTGGAGACCTGACACACCCACCTTCTCACCTGG<br/>GCTCTGGGTATCCCCAGCCTTGAGGGGAAGATGAAGCCTAAACTGA<br/>TGTACAGGAGCTGAAGGTGCTGCAGAGGAGCCCGCCAAATGAGCT<br/>GCCCATGAATGAGATTGAGGCGTGGAAAGCTGCGGAAAAGAAAGCC<br/>CGCTGGGTCTGCTGCTCTCTCATTTCTGGCGGTTGGGGCTTCGGAG<br/>CCTTGATGACTCAGCTGTTTCTATGGGAATAAGGCGACTTGCATCT<br/>CTTTGGCCCCAACCAGCGCCGAGCCCTGCTATGACCTTTCGGAA<br/>GCGTGCTGCTGGTGAAGGCAATCTGAGGGCTGGACTTCCCCAATG<br/>CCTCCAGCGGGGAACCTTCCACAGGCGAGGCTGGCTGGGGCTGCT<br/>CGCCGCTGCGCACAGCAGCCTGGACATCGCCTCCTTCTACTGGACC<br/>CTCACCAACAATGACACCCACACGCGAGGCGCTCTGCCACAGCAGG<br/>GTGAGGAGGTCTCTCCGGCAGCTGCAGACCTGGCACCAAAAGGCGT<br/>GAACGTCGCGATCGCTGTGAGCAAGGCCAGCGGGCCCCAGCCACAG<br/>GCGGACCTGCAGGCTCTGCTGCAGAGCGGTGCCAGGTCCGCTATGG<br/>TGGACATGAGAGGCTGACCCATGGCTCTGCTATACCAAGTTCTG<br/>GGTGTGGACGACGACCTTCTACCTGGGCACTGCCAAGTGGAC<br/>TGGCTTCACTGACCCAGGTCAGGAGCTGGGCTGGTCAATGTACA<br/>ACTGAGCTGCTGGCTCGAGACCTGACCAAGATCTTTGAGGCTTA<br/>CTGGTTCTTGGGCCAGGCGAGCCTCCATCCCATCAACTTGGCCC<br/>CGCTTCTATGACACCCGCTACAAACCAACACACCAATGGAGATCT<br/>GGCTCAATGGAACCCCTGCTCTGGCTACCTGGCGAGTGGGCCCCC<br/>ACCCCTGCTCTCAAGTGGCGGCACTCCAGACCTGAAGGCTCTACTC<br/>AACGTGGTGGACAATGCCCCGAGTTTCATCTACGCTGCTGTCTATGA<br/>ACTACCTGCCCACTCTGGAGTTCTCCACCTCTCAGAGTTCTGGCC<br/>TGCCATTGACGATGGGCTGGGGCGGGCCACCTACGAGCGTGGCGTC<br/>AAGGTGGGCTCTCTCATCAGCTGCTGGGACACTCGGAGGCTATCCA<br/>TGGGGGCTTCTGCTCTCTCTGGCTGGCTGGCTGGGACACCAATAC<br/>CCACTCTGACATCCAGGTGAAACTCTTSTGGTCCCCGCGGATGAG<br/>GCCAGGCTCGAATCCCATATGCCGCTGTACACACACCAAGTACA<br/>TGGTGAAGTGAACGCGCCACCTACATCGGAACTCCAACTGGTCTGG<br/>CAACTACTTCAAGGAGACGGCGGGCACTCTGCTGCTGGTGAAGCAG<br/>AATGGGAGGGGGGCTGCGGAGCCAGCTGGAGGCAATTTCTCTGA<br/>GGGACTGGGACTCCCTTTACAGCTATGACCTTGACACCTCAGCTGA<br/>CAGCTGGGCAACGCTGCCGCTGCTCTGAGGCGCGATCCAGTGG<br/>GGAGGCCAAGGCTGCTGGGCCCCGCGGACCCAGGTCCTCTGGGT<br/>CAGGCTCCCTGTCGCCGCGCCCCCGCTTCTGCTGCCCCCATTTGG<br/>CTCCTCAGGCTCTCTCCCTGCTCTCCACCTCTACCTCCACCCCC<br/>ACCGGCTGACGCTGTGGGCCCCGGGACCTAGCAGAGCTGGGGGAGG<br/>GATCAGCCCCCAAGAAATGGGGGTGCATGCTGGGCTGGGCGCTT<br/>GGCCACCCCCCAATTTTCAGGCGCAAAAGGGGCCAGGTTATTAATA<br/>AGTAAATAACTTCTCTGTACAGCCTGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA</p> | 8          |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                             | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| ALG9           | NM_024740.2   | GTCTTTTGTCCCTCGGCGGACACCGTTTSCCAGCCAAAGCTATGTC<br>TGCFCGCTCACCCACTTCATAGGGTGCCTAATTCITTTTTTCCCCAG<br>GCTTGCCATGCGTACTCGAGGGGCTCGGCAGCGCTGAAGGCCAGC<br>GGGGCCAGCACTGGGGATACGGCCCCGGGTGCGGACAAGCTGCCGG<br>AGCTGCTGGGCAGCCGAGAGGCGGGCGCGCGGAGCACCGGATCGA<br>GTTATCTGGGACAAAGCAGGACAAGTCTGGGCRCTGAAGGATCT | 9          |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>           ACTGCTTTCAAGTGTCTGCTTTTCAGCAAGCTTATGCTGCTGCTCC<br/>           TGAGCAACATCTCTGACTGTGATGAACATTCACACTACTGGGAGCC<br/>           AACACACTACCTCATCTATSGGGAGGGGTTTCAGACTTGGGAATAT<br/>           TCCCGAGCATATGCCATTTCGCTCCTATGCTTACCTGTTGCTTCATG<br/>           CCTGGCCAGCTGCATTTCATGCAAGAATTCTACAACTAATAAGAT<br/>           TCTTGTGTCTTACTTTTGGGATGCTCTCTGGCTTTTGTGAGCTGT<br/>           ATTTGTGAAGCTTACTTTTACAGGGCTGTGTGCAAGAGTTTGGGT<br/>           TGCAGGTGAGTGAATGATGCTAGCCTTCTTGGTTCTCAGCACTGG<br/>           CATGTTTTGCTCATCATCAGCAATTCCTTCCTAGTAGCTTCTGTATG<br/>           TACACTACCTTGATAGCCATGACTGGATGGTAINTGGACAAGACTT<br/>           CCACTGCTGTGCTGGGAGTAGCAGCTGGGGCTATCTTAGGGCTGGCC<br/>           ATTCAGTGCAGCTCTTGTTTTACCCATTCGCTTTGATTTGCTGGTC<br/>           ATGAACACAGGTGGGAGAGTTTCTTTTCATTGGTCTGATGGGCC<br/>           TCACTACTATTTCTGGTGCCTGTGGTGGTCATTGACAGCTACTATTA<br/>           TGGGAAGTGGTGATGCAACCACTCAACCTTGTTTTGTATGAATGTC<br/>           TTTACTCCCTCAGGAGCTGATCTTTATGTTACAGAAACCTGGTATT<br/>           TCTATTTAATTAAAGGATTTCTGAATTTCAATGTAGCCTTTGCTTT<br/>           GGCCTCTCAGTCTTACCACTGACTTCTCTTAAGGAATACCTGCTG<br/>           CAGAGATTTCTATGTTCAAGATTTAGGCCACCCGTTTGGCTTACCT<br/>           TGGCTCCCAATGTAATTTGGTTTATAAATTTCTTCATCCAGCCTCA<br/>           CAAAGAGGAGAGATTTCTTTTCCCTGTGTATCCACTTATATGTCTC<br/>           TGTGGCCCTGTGGCTCTCTCTGCACTTCAGCACAGTTTCTGTACTT<br/>           TCCAGAAATGTTACCACTTTTGTGTTTCAACGATATCGCCCTGGAGCA<br/>           CTATACTGTGACATCGAATTTGGTGGGATTAAGAACTGTCTTCTCTG<br/>           TTTGGGCTCTTGTCTATTTCTCTGCTCTGTGGCACTGTTACAGAGAT<br/>           ATCAGGGGCCCTTGAATTTGTATCCAGAAATTTTACCGAAATGCTAC<br/>           AGACCCCAACCATCCCACTGTCCAGAGAGGAGAGCTGTGTAAATGTC<br/>           TGTGTGGGAAGAAGAGTGGTATCGATTTCCAGCAGCTTCCTTCTCT<br/>           CTGACAAATGGCAGCTTCAGTTCAATTCATCAGAGTTTCAAGGTTCA<br/>           GTTACCAAAACCTTTTGCAGAGGAGCTCTGGCCACCCGGAATTTGT<br/>           CCTACTGACATGAATGACAGAAATCTAGAAGAGCCATCCAGATATA<br/>           TTTATATCACTAAATGCAATTTTATGTGGATTTGACACCATGAG<br/>           AGAAACACCCCGGAGGCCAAATATTCATCCAAATAAAGAAAGATGG<br/>           ATCAGCTTGGCTATAGACCATTCCTTGATGCTCTAGATCTTCAA<br/>           AGCTGCTGGGGCATTCATGTCCCTTCTCTGTCAATCAGTATAC<br/>           AGTTTACGTAACCTACACCATCTCAAAACCCCGAAAGCAAGGAA<br/>           ATCAGGAAGAAAAGTGGAGGTAGCAACACACCTCTGGCCCAAAAG<br/>           GACAAACCACTTGTTAACATTTGATTTCCAGTACCTGACTCCCTGC<br/>           AAGTCATGCTGTAAACATTTGTAATAAGGTCTTCTGACATGAAT<br/>           ACTGGAATCTGGGTGCTCTGGGCTAGTCAAAGTCTATTTCAAAGTC<br/>           TAATCAAAGTCACATTTGCTCCCTGTGGGTGTCTCTGTTCTGCACTG<br/>           TAAACTTTTTCAGCTTAGGCAGAGGAGGCGCTAAGGACAGATAG<br/>           ATACATTTGCTCCACATCTCATTTGTTTTCCTCTGTTCAATTAATTA<br/>           CTRACACCGGAGAACAGCAGAACCACTTACAGGAAGNATGAAGAT<br/>           CCTGGTACTGCATGGCTGTGATAAGCTGTTCTCCACACTCTGGGCT<br/>           GGCATCTGAGAACTAGCAAGGCTCTCTTAGGCCATATGGGCTTCTC<br/>           CACCAAAAGCTTTTGGCAGCTCTTAGCAGACCTTCTTATTGAATTC<br/>           CTCTGCTGAAATGAACACAGCTTAGTTGGCAACCCACATGCTCT<br/>           TTTCACTCCAGCAAGCTAAGCTTCTTAAAGCACTTACAGGAG<br/>           TAGGACCTGTCTTGGAGCTATCTCAGGAAAGAGGTGACCAATTTGA<br/>           GGAAGTGTGACCTAATTTTAAATAAATGATGCTCTAATTTTCAT<br/>           TCCCTTACAGCAACGTGAACATAAGGCTGTATGCTTTTGTGT<br/>           CACTTTAGCATGCTATTTTGAATTTACAGCTCTCTCATGTGA<br/>           GATATCAACAGACAAAACCTACACTGTATAGGACATATTTGAGAA<br/>           AATTCATCAATTTGATACATTTGGATGACATCACATTTTAAAGTAA<br/>           TGTAATCTGAGGCCATTTGCTGAGGAAATTAAGAATTTTCTTTT         </p> |            |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p> 1TTAAACCACCCCCAGTGAAGGATCAGTGTATATTTATAGCACCT<br/> ATTTTTCTAGTCTGTCTGTTGTGAGGACATCTTCATGGGCACT<br/> TCTAGTCAAAATAGGCAATGATAGGACCTAATPAAATGTGATAAG<br/> TGTACTACTATTACTTTTAAAGCCTTTACAGTCACTACTTCAGTTTA<br/> CAAGGCACCTTTCACAGCATCTCGTTTGATCCTCAGCTCACACAAT<br/> GTGGTAGACAAAGGAGGTGATTTTATCCCCAFTTTACAGATAAGG<br/> AAACAGGCTGCGGCTGGGAGTGAAGGAGGTAAGATAGTTAGTT<br/> GCCTAAGGTCAACAGCCAGTAACTAATAGAGCTGGGACTGGAAAC<br/> CAGGTTTCCCTACTCTCATCTATTGCTCCCTCCATATTCCTCACTCA<br/> ACCATGAAAACATTAATTTGAAGGAGTGAATGAGGTTAACCAGAGAC<br/> CTAAGTGATATTTGTAACCTTCTATTTTAAGGAAGAATTTGCTCTGT<br/> ATTTGAGTCTTTGGAGCTTCCAGTCTGCTGCTGTGTTAGACAGC<br/> ACAGCAGTGTCTGTCTGATGAGGCTGACCTGTGGCAGGAAAGTAGT<br/> GCTCTGTTTGGAGTCACTGTTCTTTTTCAGCCACACAGGATCCAA<br/> ATACAGTACATATTTCTGAGTCAATCTGGGTCACATTAAGGTTG<br/> CCTAATTTCCCTAAGGTAATCTGATCTGAAATCTGCAAAATAGGAT<br/> GAATCATTTTTCAGAGGTTCAATCTTCTATTTCTTTTCTTTT<br/> TGAGACAGAGTCTCACTCTGCTGCTGCTGCTGAGTGTGAGGAGG<br/> GATCTCGGCTCGCTGCAACCTCTGCTCCAGGTTGAAGCAATCTCT<br/> CATGCTCAGCCACCCAGTAGCTGGGATTTACAGGATGCGGCATC<br/> ATGCCCAGCTAATTTATGTAATTTTAGTAGAGTGGAGTTTCACCA<br/> TCTTGGCCAGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT<br/> GCTCAGGCTCCCAAGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT<br/> CCAGGCTCCATTTCTATTTTAAAGGAGGAGGCAATTTCTAATAGGA<br/> ACTGCTGCCAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG<br/> TAGTTACAAATATTAAAGGCTCCTCTTTGAGATCTCTCTGAGGAG<br/> ATATCAGAGAGGAGTGAAGGCTGAGAGAGGTAATAGGCTAGAGC<br/> AGTACAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG<br/> CCCTGCTTGAAGATCTCTGCTGCTTAAATCTCAATTTCTGATTA<br/> CTAGTTTTCAGGTTGAAGACTAGAGAGATAGATCTGACTACAGGACA<br/> GAGAAATTTAAGTGAAACATTTGCTTACTTGCAGTAATAATGTGC<br/> TGTCTCTCAGAGTGTGAGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT<br/> AATCAAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAGAG<br/> TTTTTTTTTTTTTAAAAAACAAACCTTAATTAATATAGGCGAA<br/> AGAAAGGCTCAGGAGTGTGAGGAGATTTCTTGGAAATATCAGTTCT<br/> TATCAGTTTAAAAACCTGATTTTGGATCTCTCTGCTGCTGCTGCTGCT<br/> CTTTAGTGAGAGCACAATACATGGCAGAGAGCTTGGCTGCTGCTGCTGCT<br/> TAGGTAAGGAATATAGAAATGAATGTTTTTTTTTTTGTGAAGGTGTTT<br/> TCATGTGATATTTATAAACACATTTTAAAAAATCTCCATCACTTT<br/> TTAGTATAGGAAGGATAGCTTTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT<br/> ACCTGCTCAGAGTAGGAGTCTCCCTCAAAAAAGCAGTTGTGAGGCT<br/> TGGACTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT<br/> TTATTTCTCCATACATGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT<br/> ATTAATATTTTTTTTCCCGAGACAGAGCTTGGCTGCTGCTGCTGCTGCT<br/> GTTGGACACAAATGGCAGGAGCTGAGCTCACTGCAAGCTCTGCTGCT<br/> CCGCTTCAAGCAATTTCTCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT<br/> TTAGAGGCTCAGACAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAGGAG<br/> AGTACAGGCTGGGTTTTTACCATGTTGGCCAGGCTGGTCTTAAACTC<br/> CTGACCTTSTAATCATCCGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT<br/> ACAGGCTGAGGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT<br/> TTCTATCATGGGCTGAGTCAAGGAGTGGGTAATCTTGGCAATGCAAT<br/> GGTCTCTGATTTCTAGCTCTAAAGGAGGCTTATCTGAATCCCCAA<br/> ATCTGTGATGCTGAGTACATTAATTAATGAACAGTCTGACGCTAGG<br/> CATCTGCTACCAAAATTTACCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCTGCT<br/> AAGAAAGAGACAGGTTATTTTAATTTTGGAGATAATCAGAGAA </p> |            |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>ATTGCAGGCCCACTACTCTTTAFTACCGAATTCAGTFTGGAAATAGA<br/> CCCTTTGTTTTTAAATCATGATGGCTCTTIATCCCAATCATTATCT<br/> GGCTCATTTTTTCCAACTTTGAGTTCTAGGAAAGAACCTTGAAAC<br/> CTGATATGATTCTGCAGCATGAGGTCTAGGGTGACCATTGGGGCAA<br/> AGCTCCAGTSGCAATCATTTAATTGTGTTTTGCATITCCTGGGATTT<br/> ATTGAAATAAGAAATTCACGTGTGATGATGTAGTCTCTGGCTAGTAT<br/> CAGGCAGCTCTGCTTTTAATTGGTTAATTTTATTTTCTCTGAAGA<br/> GGGAGAACAGGTACAATTTAATCTTGGCCTCCACAAGCATATTAAA<br/> GCTCACGTGTTAATCAGTGCATTCTTATGCTCCTACATTAAATGCC<br/> TTGGGTAATGGATAAATGGACATGTGCCAGCTTTAATTTTTTTT<br/> GCAACAGAAAGATCAGACTTCCGTATGGCATGTTGGATTTGAGAG<br/> GCTTCTGTGTGATCTGTAAATCTGAATGTTGCCCTCTGCCAGTCT<br/> GTATAACCAGGTGATTCATGCTGCAATGAAATCAGGAAGCACTAA<br/> AGTGTAAAGCAAGAGTATGTCCAATCACTTGTCTTCTGATCC<br/> TTGTACTTTAATTCAGTGTGGGTGTTACATTACATACCTTATATT<br/> TCCTGTGAAAGCAAGAGTTAAATAAATTTGTAGCACTTTGA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |            |
| NAP1L 1        | NM_139207.2   | <p>AAAAGATATGGTGGGGTGCTTAACAGAGGAGSTTAGACACCCGGGG<br/> GAACAGAGGAGGCCCAAGGCGGGCGGCTGGGCTGGGGCTGCAGG<br/> AGTCCCTCGGTGGGGGTATGAGGTGCGCGGGGAAGGAGGACGGITC<br/> AGTGTCTAGGCAACCCGGGCTGGACCGGCTCTGCTGCGCTTGGT<br/> GGGAGACTACAAGGCCGGGGAGAGGGCGGCGAAAGGGCCCTAGCTG<br/> CTGACGCTAATTGTATATGAGCGCGAGCGCGGGCTCTTGGGTCTT<br/> TTTTAGGCGCATCTGCTCGGGGCGGCGCTCCTGCTCCTCCGCTG<br/> CTGCTGCCCTCTGCCGCTGAGTCACTGCCCTGCCAGCTCGGCGCG<br/> CCTGGCTCCCCATACTASTGCGCATATTTGGAGTTCTTACAACAT<br/> GGCAGACATTGCACAACAAGAACAGTCTGAACCTTCATCAGGATTTG<br/> GATGATGTTGAAGAAGTAGAAGAAGAGGAACTGCTGAAGAACA<br/> AACTCAAAGCAGCTCAGCTAATCTGTTGAGATGATGCAAAATCCTCA<br/> GATTCCTTGAGCCCTTCAGGAAGACTTGATGGTCTGCTAGAAACA<br/> CCAACAGGATACATTGAAAGCCTGCTAGGCTAGTTAAAGAGCGAG<br/> TGAATGCTCTCAAAAACCTGCAAGTTAAATGTGCACAGATAGAAGC<br/> CAAATTCATGAGGAAGTTACAGATCTTGAAAGGAAGTATGCTGTT<br/> CTCTATCAGGCTCTATTTGATAAGCGATTTGAAATTAATGCAA<br/> TTTATGAACCTACGGAGAGGAATGTGAATGGAACCAAGATGAAGA<br/> AGATGAGATTTTGGAGGAATGAAGANAAGGCCAAGATTGAAGAT<br/> GAGAAAAAAGATGAAGAAAAGAAGACCCCAAGGAATTCCTGAAT<br/> TTTGGTTAACTGTTTTTAAGAATGTTGACTTGCTCAGTGATATGGT<br/> TCAGGAACACGATGAACCTATTCTGAAGCACTTGAAACATATTAA<br/> GTCAAGTTCTCAGATGCTCGCCAGCCTATGAGTTTGTCTTGAAT<br/> TTCACTTGAACCCCAATGAATATTTTACAAATGAAGTCTGACAAA<br/> GACATACAGGATGAGGTCAGAACAGATGATTCTGATCCCTTTCT<br/> TTTGATGGACCAAGAAATTATGGGTTGTACAGGTTCCAGATAGATT<br/> GGAAAAAGGAAGAATGTCACCTTGAAACTATTAAAGAAGAGCA<br/> GAAACACAAGGGACCTGGGACAGTTCTACTGTGACTAAACAGTT<br/> TCCAAAGACTCTTTCTTAACTTTTTTGGCCCTCCTGAAGTTCTGT<br/> AGASTGGACATCTGGATGATGATGCTGAACCTATCCTTCTGTCAGA<br/> CTTCGAAATGCTCACTTTTACGTGAGCGTATAATGCCAAGATCA<br/> GTGTTATATTTTACTGGAGAAGCTATTGAAGATGATGATGATGATT<br/> ATGATGAAGAAGGTGAAGAAAGCGGATGAGGAAGGGGAGAGAAGG<br/> AGATGAGGAAATGATCCAGACTATGACCCAAAGAGGATCAAAAC<br/> CCAGCAGAGTGCAGAGCAGCTGAAGCAGGATGTATGTGCCCTTGA<br/> GGATAACCTGCACTGGTCTACCTTCTGCTTCCCTGAAAGGATGAA<br/> TTTACATCATTTGACAAGCTTATTTCAAGTTATTTGTTGTTTGT<br/> TGCTTGTTTTTTGTTTTTGCAGCTAAATTAATAATTTCAATACAA<br/> TTTACTTCTTACAAGATAATGCTTAATTTTGTACCAATTCAGGTA<br/> GAAGTAGAGGCTACCTTGAATTAAGGCTTATACCTAGTTTTTAAC</p> | 10         |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | ACATTGTTGAAGAAAAGGTACCAGCTTTGGAAACGAGATGCTATACT<br>AATAAGCAAGCTGTAAAAAAGAGAGGAGAAAATCTTAA<br>GTCAATGATGCTGTTTCTTTAAAAAAGAGAGAAAATCTTAA<br>TCTTTGGGTTAGAGCTAGAGAGAGAGGCCCCAAGCTTCTAAGGTTTC<br>TTCTAATTCTTATTGCTTAAAGTATGAGTATGTCACCTTACCCGTGC<br>TTCTGTTTACTGCTAATTAAAAATGGGTAGTACTETTTACCTAACT<br>ACCTCATGGATGTGTTAAGGCATATTCAGTTTAAATCTCAEATAATG<br>TTTCTCAATCTTGTAAAAAGCTCAAAATTTTGGGCTATTGTAAAT<br>GCCAGTGTGACACTAAGCAATTTGTTACACACACGCTTTGATAACT<br>AAACTGGAAAACAAAGGTGTTAAGTACCTCTGTTCTGGATCTGGGC<br>AGTCAGCACTCTTTTATAGTCTTTGTGUGGCTCCTATTTTATAGA<br>AGTGGAGGATGCCACTATTCACAAGCTCCAAGATTGTTTTTCAGA<br>TATTTTTCATGACTGTATTTGTAATTAATACAGGGATAGCACTAAG<br>TATTTAGTCTGAGACTTAAAGTGGAAATAAGACTATTTTGGACA<br>AAAGATGCCATTAAATTTGAGACTGTAGAGCCACATTIACAATACC<br>TCAGGCTAATTAATCTTTAATTTTGGGTTTCAACTTTTTCAGACG<br>TGAGGCTGGATTATTTGCAATTTTCATTAGAGGCAAGGTCTAGATTCC<br>TGCTCTTAATAAAATTAATTTGAATTTGATTTTTAGAGGTAATGAAA<br>ACTTCCTTTCTCAGAAAGTTAGTGTAAAGCTCTTGAATGTGAACAC<br>ATTGTTTGTAGTGTATCCATTCTCTCTCTGAGATTTTAACTTACT<br>ACTGGAAATCCTTAACCAATTATAATAGCTTTTTTCTTTATTTTC<br>AAAATGATTTCTCTTTGCTTTGATTAGACACTATGTGCTTTTTTTT<br>TTAACCATAGTTCATCGAATGCAAGCTTTTCTGAACTTCAAGAT<br>AGAAATCCCATTTTAAATGAATGAAGTAGCAAAATCATCTTTTCA<br>TTCTTTAGGAAATAGCTATTGCCCCAAGTGAAGGCTAGATAATACC<br>TAGCTTTGTTACATAAAGGGGATGTGGTTTGCAGAAAGATTTCTT<br>TATAAAATTTGAAGTTTAAAGGCACTCAGTGTATTTATGCCATTTTT<br>CACTTCCAAATGATTTCCATTCCATTCTAGAAATTTGAAGTATGTA<br>ACCTGAAATCCTTAATAAAATTTGGATTTAATTTTATAAAATGTAC<br>TGGTGTATTTTGGGTGTTTTTTTTTAAATGAATGATATACTTTT<br>TTTTTGAAGAGTGGAGAGTAGTGTATGCTAGAGGGAGCTATTTTGT<br>GCTGAGGCCACTATGTTCTGTAATATATAATTTTAAAGCAACCT<br>CACAAATCCCTGCTAAGTGGAGTTTATTATTGAACTACTAAATGGA<br>ATTCCATAGTTCTGATAGTTTATATTCTGGGTTATATTCTGAGT<br>TATCTACAAACATTTTGGAGATTTGCTTTTACACTCTGATTTGAGT<br>TTCCAGCAGGCCATGCACACTGCCAAGTAAGTCTCAATTTTTCTCTG<br>TTAGAAATGGTGAATATCATATAATCACTTATAAGCAAACTGAT<br>ATGAAAAAATTTAGAGTTGTTTGTCTTATGCTCACTCAAGTAGGG<br>TAAGTGTTCACAAATTCACAAAGTTGATAGTTTAAATGGAATGTC<br>TGAAAGCCACATATAATTTCTTASGATTTCTAAATTAGTAAATC<br>TAGCTTACTGAAGCAATTTAGCATCACTATTTTACATTGCCAAAA<br>TACCTTAATTTCTGCAACTGGCTTGTAGAGTGGTACTTAAGAAAA<br>ATGGGATTTCTACTCTATTTCTGTTTTAGCACACTTAATCAGGAAA<br>GGATATATTAACTTTCTAAAAAATATTTTCTTGTGTGAATAGGTT<br>AATGATATGGTAAGGCCCTTAAATAAATGAATTAATTTGTTTATG<br>TAATTTGAGGCCATTTCCATTTTAAAAATAAGACAAAACCTTGA<br>GTAACGTGAAAATCTTATCGTCTATGTAGAAATATTGAACAAAT<br>TCRAAATTTGAATGCTTTGGGTTTCAAGGATTTGGTTTAAAAATTTGA<br>GTCTTTTTTTATGGGTTAGTCTTACAAAAATTTAAGCCTTTATATT<br>TTTGACTTTTAAATCAAAACAAATGTTATTTTAAATGTACAGAAATG<br>ATTGTAAGTGCAGAGAGTGAAGTTCTTCAATGAGCTTTAGAAA<br>AGAGAAATATGTCCTAATTCAGTTTTTTTTTAAATCTCACACTTACA<br>TATATACTTGGTAAATTTAGAGCTTGAATTTTGTTTTTTGAATATGT<br>GTTCAATAATTTAGGTAATTTGCTACTTAAAGCACTAAGTCTCTGAT<br>ACCTGAAAAGTACATGTAAATGGTGTGGTGAATAATACTGCAGT |            |
|                |               | TAACTTAATAGATGATACTGGTGATTTTTGTATGCTGGATTAAAA<br>CTCCAGATATTAAAAATAACCTGCATAAAAAGCC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| NOL3           | NM_001185057  | <p>GGCAATTCAGAGAGTACATGCCAGTCCCTGGGAAAGGCAGGGGAGGAG<br/> AGGAGAGCCACGCTGACGTTTGGGGACAGAAGGAGGAGCCTGAGG<br/> AGGAGACAGGACAGAGCCGTGTGGAGAGGACAGGAGACACCGAGTTTC<br/> CCCCGTGTTGGCCTCCAGGCTCTGTGCTTGGCGAGCTCTCCGGCGGC<br/> TGGGATCCAGCCCCGACAAATGGGCAACCGCCAGGAGGCGCCGCTAG<br/> AGACTATCGACCGCGAGCGGAAACGCTTGGTCGAGAGGCTGCAGGC<br/> GGACTCGGGACTGCTGTTGGACCGGCTGCTGGCGCGGGGCTGCTC<br/> ACCGGGCCAGAGTACGAGGCATTGGATGCACTGCTGATGCCGAGC<br/> GCAGGGTGGCCCGCTACTGCTGCTGGTGCAGGGCAAGGGCGAGGC<br/> CGCCTGCCAGGAGCTGCTAGGCTGTGCCAGGCTACCGCGGGCGCG<br/> CGGGACCCCGCTTGGGACTGGCAGCAGCTACCGGGACCGCAGCTA<br/> TGACCCCTGCATGCCCCAGGCCACTGGACCGCGGAGCCACCGGCTCG<br/> GGGACACATGCCCGGGTTGCCAGAGCTTCAGACCTGACGAGG<br/> CCGGGGGCCCTGAGGGCTCCGAGGGCGGTGCAATCCGGGACCCGSA<br/> GGAGCCAGAGCCAGAGCTGGAAGCTGAGGCCCTCTAAGAGGCTGAA<br/> CCGAGCCCGAGCCAGAGCCAGAGCTGGAACCCGAGGCTGAAGCAG<br/> AACCAGAGCCCGAAGTGGAGCCAGAACCGGACCCAGAGCCCGAGCC<br/> CGACTTCGAGGAAAGGGACGAGTCCGAAGATTCTTGAAGGCCAGAG<br/> CTCTGACAGGCGGTGCCCCGCCCATGCTGCATAGGACCTGGGATGC<br/> TGCTGGAGCTGAATGAGATGCCACCAAGGCTCGGTCCAGGCCAGTA<br/> CCGCTCGAAGTGAATAAATCCGGAGGCTCGGACGGGACCTGGCT<br/> CTCTCCAGGATTCTGGCTGTTTGGCCAGGAACCTTAGGCTGGGTACC<br/> TCTGACTCCAGGGAGCTGGGCGAGGCCAAGCCACACAGGACATC<br/> ATCCAGTCTCTAGCCCTAATCTGCCCTTAGGAGTCCAGGCTGCACC<br/> CTGGAGATCCCAACCTAGGCCCTAGTGGGACAGGACCTGAGCTC<br/> TCCTGCCCGCATACACAACCCATTTCCCTGGTGAGGCCACTTGGCA<br/> GCATATGTAGGTACCACTCAACCCCAAGCCAGTTCTGAGCTGAA<br/> CAI GGAGCAAGCGGAGGGTCACTTCTCTCCACATAGGGAGGCTTA<br/> CAGCTCACAGCCTTCCGAAGTGAAGTACAGAGCGGAGGACAGAAAC<br/> GGACCTTGAGTAGACAAAGGCCACACACATCATTTTCATTACTGTT<br/> TTAATTGTCTGGCTTCTCTCTGGACTGGGAGCTCAGTGAAGATTCT<br/> GACCACTGACTTACACAAAGGCGCTCTATACATATTATAATATAT<br/> TGGCTTACTAATGAATAAGGACTTTCCAAAAAAGGAGTCTGAA<br/> AAAAAAGGAGG</p> | 11         |
| TECP R2        | NM_01172631   | <p>CCCCCGGCGGAGCCAGCTGCTGCTCTTGGGTGCTGGCCCGGCTGCC<br/> GGCCCGGTTGCCAGGGAAAGAGGCTCCCGCCAGCCCGCCGCGCGCG<br/> GAGTCCATCCCGGCTCCTCGGGCCGCGCGGGGCGCAAGAGTCCGSA<br/> GGGGCTGCCGCGGGAGCCCCAGGTTTCCCTAGATGACAAATAAAC<br/> ATTCTTTTCTGCTGAGGATAGTCTGTGGAAACCTTGGCCATGG<br/> CATCGATATCAGAGCCTGTTACATTACAGAGTTCTGCCCGTGTGA<br/> CTATCTCCTCAATGCCATTCGACAAAGATCCAGAGGGTTTCCGC<br/> TCTATCGTGGTCTATCTCAAGGCTCTGACACCAAGCGGGACTACA<br/> TCGCGGTGGGAGCAGCATCGGCTATGCTCTATCTGACTGCCGCCA<br/> CCTCAACCAAGTAGAGGAGTACAACTTTGAGGGGAAGACGGAATCT<br/> ATCACTGTGCTGAAGCTGCTGAGGCTGCTTTGATGACCTGCTGCCAG<br/> CAGGCACAGCCTCTGCCAGGCTTGCAGTTTTTCAACTTGTATCTTC<br/> ATTGCCAGGGAGAAATAAACAGCTTCGGAGATTGATGTCACTGGT<br/> ATTACAAAAATAGCATTACAGCTCTGGCTTGGAGCCCAATGGAA<br/> TGAAATTGTTCTCTGGAGATGACAAAGGCAAAATCTTTATTTCTTC<br/> TCIGGATCTAGACCAGGGGCTCTGAACTCCAGGCTGGTGTGTGGAG<br/> GAGCCATCTTCCATTGTGCACTGGATTATAGCCAGAAAGTCTGTC<br/> TGGTCTCTACTCTGAAAGAGTCTGCTCTTTTACACTCAAGAAAA<br/> GTCTGTAAAGGCAAAATTGGACACAAACCAAGGAAAGTACTGGGAAA<br/> TTTGGTCTGTTTATACAGGACTCTGTAAGCAAGTGAATCTAA</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 12         |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p> CCTTGTATGGGTCACGGCCCGGGCTCCGGCTATGGAAGGCTGAHGT<br/> CCACCGGACTGTTCAAGCCACGTTATCTTAAAAGATGCTTTTGCC<br/> GGGGAGTCAAGCCTTTTGAATTGCACCCGCTCTGGAATCCCCA<br/> ACAGTGGAAATTCAGCTTACCTGAGAGGCACCTGGGGCTGTTC<br/> ATGTTTCTTCAAGAAAGGCTGGGTGCTGAGTTGGAATGAATATAGT<br/> ATCTATCTCTAGACACAGTCAACCAAGGCCALAGTTCTGGTTTGG<br/> AAGGATCCGGTATATCTGTCTCTGTTCTGTGCACAGAAATGAAAT<br/> ATTTTCTCTGAAAGGAGATAGGAACATTTAAGAATTTCAAGCAGG<br/> CCTGAAGGATTAACATCAACAGTGAAGAGATGGTCTGGAGATGTCTG<br/> GATGCTCAGAGCTGTCTACCTGCAGCAAGGGGAGAAGCTGCCAGG<br/> GGCCACAGTTCTGAGACGAGGCTCAGAGGCTCTTCCATGGCCAGC<br/> TCTGTGGCCAGCGAGTCAAGGAGCAAGGAGCAGTCTCCTCAACTCCA<br/> CCSACAGCGGCTCCGGGCTCTCTGCCCCCTGGGGCTCCAGGCCACCCC<br/> TGAGCTGGGCAAGGGCAGCCAGCCCTTCTCAGAGAGATTCAAGCCG<br/> ATCAGCTCAGAGGACTTTGACAGGAGCTGTCTGTGAAGCTATCA<br/> AAGTCAAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAGCAAG<br/> GAGCACCTGTACAGCTCCCTGGAAATCGACACCTGCTCCGAATTT<br/> CCTGGGACAGTCCUCAGTCTTGAACACAGACTGCTGTGATGA<br/> CCTCAAGTGTCTGGGAGTAGGCTGGATCAGTTAAGTGCAGAGTC<br/> TCCAGACCAGGAAAGCAGCTTCAATGGTGAAGTGAACGGTGTCCCA<br/> CAGGAAATTAATGACCCCGAAACGTTTAAATGTCTGGAGGTGTCTAG<br/> GATCAATGCTGATTTCTCTGGCTGAGGAAAGATGACATTAAGACTGA<br/> AATGCCACACTGTACCATGACATGGGGGGAGCTGCTCAATGGA<br/> GCGAGGGGAGATGTGGGAGGCAATGATGTCAAGGGAGTCCGAGATG<br/> AGCCGTGTCTGAGATGATGGACCAATAGCACACAGTACCCCTT<br/> CCAGAAACAGGACAGCTCTCTGGGCGCATGATGGGGAAGACATC<br/> CAACCCATGCCCCCAAAACACTTTTGTGAAGTCCCCCTCCTGA<br/> ACCTACTCACTGTGCTCTCCAGCCTCAGCTGGGGCCCCAAGTGTGA<br/> ACAGTGGCTGCTGGGACAGAGCTGATGAAGGACGCCCGTGGAG<br/> CCTAGCCAGAGCAGGACATCTTAACAGCATGGAGGCTCTGTGGCC<br/> ACCTCAGCACAAATCTCTGGCATGCTGTCACTGATGATGACACAGG<br/> TCAGAAAGAAATACCAATTTCTGAACGTGTCTTGGGGAGTGTGGGA<br/> GGACAGCTGACTCCGGTCTCTGCTTGGSCACAGGACTCACAGGC<br/> CCTGCTTGAAGAGCCTCCAGCGGATCAGACATTCAGCTCCAGCGA<br/> TGAGGAGGACATCTAAGCCACGGGCTTCTCTCTATCTCAGAG<br/> ACGACTGTGACAGAGCTCCGACCTAGTTCTCCAGCAGGACCTGA<br/> CCCCGCTGGTGCAGAGGACCCCGGCTGCTCAAGCCAGATCAAT<br/> TGCAGAAAGCTGGATGGGCTACTCGGGTCCCCGCTATGGCATCTC<br/> AGCTTGGTGGTCTCCGAGAAGTATATCTGGTTCCTGGACTACAAAG<br/> GGGGCTGTCTGCAGGCGCTTGGCGGGGCTGGGCTGGCTGGCA<br/> GAAGTTTGAAGATGCTGTCCAGCAGGTGGCAGTCTGCCCTCAGGA<br/> GCCCTTCTGTGAAGACTTGAACAGAAATCTAAGCGGCTTTTGTCT<br/> GTGGAAAGTCAACCATCAGGGGAAGCGGCACTGTACGAAGCCCT<br/> GCCCCAGGCACTTTTGTGCTGAGGATGACACCGGCTGGATC<br/> ATCAGGACCACTGGGACCTATACTTGCAGACAGCTCTCAGCGCTGG<br/> ATCGCCCTGTGTGCAGAGCCCTAAAGGTGGACTGTCTCCTACCGCT<br/> GTCCAGAGTCAAGGCTGGGAACAATGTGGTGTGGGGCTGACAGAG<br/> CATAGGGCTCTCTGTACCGGAGGGCTGTGAGCTAGTTCTGTGGG<br/> AAAGCGAGCACTGGAGTGTGACATCTCAGCGAAAGGCAAGCTTT<br/> AGAACCCTCTGCATACGCTCGGGATCAGCAGACTCTCTGGGCC<br/> CTGGACATCCATGGGAGCTGTGGTTCAAGACTGGCATTAATTTCCA<br/> AGAACCCCCAAGGACATCAGGACCAATGGTGTGCAAGTGAAGTATC<br/> GGACTATGTCTGTTTGAACAGTCCAGCTTATTTCAAGACGATAATC<br/> LATGACATCACTGGGTTGGUACAGCAGGCCAAGCCCCGAGAAA<br/> AGGTGGCAGATAAGCTGGCATGGCGTTTGGTCCAGCAGCTTCA<br/> GTGCCAGCCAGCCTCTCGGGGTCAATTAACAGCGGTGTCTGGATC </p> |            |

| Nombre del gen | Acceso RefSeq | Secuencia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | SEQ ID NO: |
|----------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|                |               | <p>TCCTCGGGCAAGAATGAATGCCACGTCGCTAAGGGAAGTCTCATAG<br/> GCACCTACTGGGAATCATGTGGTTCCCCGTGGGACAGCTTCTGCTAC<br/> AAAATGGGGCTTTGTGTTGGCTTCTGCAGCTCCACAGAGGAAGGA<br/> AGCTTCCTGTGGTGTGTGCCAGAGCAGCAAGGACCTGTGCAGCGTCA<br/> GGCCCCAGAGCGCACAGTCCCGGGCCCTCCACGGTGCAGCTGCCTCC<br/> CGAAGCCGAGATGCGGGCCATGCGCGCTGCCAGGATGGCGTGGG<br/> GGCGTGGACAGCTCCGGCCAGGTGTTTCATCAGGACGCTCTCCAAAG<br/> GCTGCCCCAGGGCATGCACTGGACAGGCTGGACCTCTCCAGCT<br/> AGGAGCTGTAAATTTGACAGCTTGGCATGTGGAAATCAGCACATC<br/> TGGGCTGTGATTCCAGGGGGGAGTTTACTTCCGTTGATGGGACTC<br/> AGCTCTCAATCCAGTCTCATGCTTCCAGCTGGATATGATGATGA<br/> GCCAGCTGTCCAGGTAAAGCAGAAATTAGCTGGTGCAACTCACTCTT<br/> CACTAGACAGAACTGTGAGGATGCTGTACTGCCAAAAAGCATC<br/> TGCCAGGCTCTAGAGGCTCCAGCAATGCCGGGAGGCTATGCC<br/> CCAGGGTCTACACACTCTCTTCATCAACATCACAACTGGAAATCG<br/> GGATTGTGAAGTTTAGAGCTGAACAGACTGTTACAGTTTATGAGT<br/> CAACAGGTATATTTCTCTTCAAAATAATAATATTTGCTTTTGA<br/> CTTTTACTAAGTGAATATTTATTTTAAATCTGCTATATTTGG<br/> AACCTCTATTTATAATAATAATGATAATAAATCAGTACCCAGAAG<br/> TATAAGGAAGGTAAAAAGTTACTTTGAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA<br/> AAAAAAAAAA</p> |            |

### Definiciones

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

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

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

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

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

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

en un momento preseleccionado del futuro), c. selección del tratamiento, d. supervisión de los fármacos terapéuticos y e. supervisión de recidivas.

El término "proporcionar", como se usa en este documento con respecto a una muestra biológica, se refiere a obtener directa o indirectamente la muestra biológica de un sujeto. Por ejemplo, "proporcionar" puede referirse al acto de obtener directamente la muestra biológica de un sujeto (por ejemplo, por extracción de sangre, biopsia de tejido, lavado y similares). Asimismo, "proporcionar" puede referirse al acto de obtener indirectamente la muestra biológica. Por ejemplo, proporcionar puede referirse al acto de recibir en un laboratorio la muestra de la parte que obtuvo directamente la muestra, o al acto de obtener la muestra de un archivo.

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

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

El término "sujeto", como se usa en este documento, se refiere a un mamífero, preferiblemente un ser humano. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en este documento.

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

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

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

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

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

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

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a o describen el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. En esta definición se incluyen cánceres benignos y malignos. Ejemplos de cáncer incluyen, aunque sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia. Ejemplos más particulares de dichos cánceres incluyen carcinoma adrenocortical, carcinoma urotelial de vejiga, carcinoma invasivo de mama, carcinoma cervicouterino escamocelular, adenocarcinoma endocervical, colangiocarcinoma, adenocarcinoma de colon, neoplasia linfóide, linfoma difuso de células β grandes, carcinoma esofágico, glioblastoma multiforme, carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, cromóforo renal, carcinoma renal de células claras, carcinoma renal de células papilares, leucemia mielógena aguda, glioma cerebral de grado inferior, carcinoma

hepatocelular de hígado, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma escamocelular de pulmón, mesotelioma, cistoadenocarcinoma seroso de ovario, adenocarcinoma pancreático, feocromocitoma, paraganglioma, adenocarcinoma de próstata, adenocarcinoma de recto, sarcoma, melanoma cutáneo de piel, adenocarcinoma de estómago, tumores testiculares de células germinales, carcinoma de tiroides, timoma, carcinosarcoma uterino, melanoma uveal. Otros ejemplos incluyen cáncer de mama, cáncer de pulmón, linfoma, melanoma, cáncer de hígado, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de vejiga, cáncer renal o cáncer gástrico. Ejemplos adicionales de cáncer incluyen cáncer neuroendocrino, cáncer de pulmón no microcítico (NSCLS), cáncer de pulmón microcítico, cáncer de tiroides, cáncer de endometrio, cáncer biliar, cáncer esofágico, cáncer anal, el cáncer salival, cáncer de vulva o cáncer cervicouterino.

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

Como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un/o", "una" y "el/la" incluyen los referentes en plural salvo que el contexto indique claramente lo contrario.

Salvo que se indique específicamente o sea obvio por el contexto, como se usa en este documento, se entiende que el término "o" es inclusivo y cubre tanto "o" como "y".

### Ejemplos

La divulgación se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes de esta divulgación en el alcance o espíritu a los procedimientos específicos descritos en este documento. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar determinadas realizaciones y que no se pretende ninguna limitación al alcance de la divulgación mediante ellas. Debe entenderse además que se puede haber recurrido a otras diversas realizaciones, modificaciones y equivalentes de las mismas que pueden sugerirse a los expertos en la materia sin alejarse del espíritu de la presente divulgación.

### Ejemplo 1

#### **Obtención del cociente predictivo de PRRT (PPQ): Un panel de 8 genes marcadores combinado con el grado**

El cociente predictivo de PRRT (PPQ) comprende la expresión de genes implicados en la expresión del factor de crecimiento/metabolismo (tabla 2) y el grado tisular. Proporciona dos resultados de biomarcador, "positivo" (o sujeto que responde previsto) y "negativo" (o sujeto que no responde previsto). El modelo se desarrolló a partir de una cohorte inicial de 54 pacientes y después se validó clínicamente en cuatro cohortes separadas ( $n = 214$ ).

Tabla 2.4

| Biomarcador constitutivo <sup>2a</sup>              | GEP-NEN o gen                                                                              | Localización cromosómica del NCBI [banda citogenética] <sup>2a</sup> | ID de UniGene <sup>2a</sup> | RefSeq <sup>2a</sup>       | Amplificón producido usando cebador directo y cebador inverso <sup>2a</sup> | Límite de exones <sup>2a</sup> |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Símbolo <sup>2a</sup>                               | Nombre <sup>2a</sup>                                                                       | <sup>2a</sup>                                                        | <sup>2a</sup>               | <sup>2a</sup>              | Longitud (pb) <sup>2a</sup>                                                 |                                |
| ALG3 <sup>1a</sup> (gen constitutivo) <sup>2a</sup> | glucosilación ligada a asparagina 3, homólogo de alfa-1,2-mannosiltransferasa              | Chr. 11 -- 111652919 -- 111742305 [11q23.1] <sup>2a</sup>            | Hs.503850 <sup>2a</sup>     | NM_024740.2 <sup>2a</sup>  | 582                                                                         | 4-5 <sup>2a</sup>              |
| ARAF1 <sup>1a</sup>                                 | homólogo de oncogén vírico de sarcoma murino v-raf                                         | Chr. X -- 4,4208,8-47431920 [Xp11.3] <sup>2a</sup>                   | Hs.446641 <sup>2a</sup>     | NM_001664.3 <sup>2a</sup>  | 742                                                                         | 10-11 <sup>2a</sup>            |
| ATP6V1H <sup>1a</sup>                               | ATPasa, transporte de H <sup>+</sup> , lisosomal de 50/57 kDa, V1, subunidad Hs            | Chr. 6 -- 54628115-54755850 [8q11.23] <sup>2a</sup>                  | Hs.491737 <sup>2a</sup>     | NM_015941 <sup>2a</sup>    | 102 <sup>2a</sup>                                                           | 13-14 <sup>2a</sup>            |
| BRAP <sup>1a</sup>                                  | homólogo B1 de oncogén vírico de sarcoma murino v-raf                                      | Chr. 7 -- 140433812-140624554 [7q34] <sup>2a</sup>                   | Hs.560061 <sup>2a</sup>     | NM_004333.4 <sup>2a</sup>  | 77 <sup>2a</sup>                                                            | 1-2 <sup>2a</sup>              |
| KRAS <sup>2a</sup>                                  | homólogo de oncogén vírico de sarcoma de rata de Kirsten v-Ki-ras2a                        | Chr. 12 -- 25358180-25403854 [12p12.1] <sup>2a</sup>                 | Hs.505050 <sup>2a</sup>     | NM_004985.3 <sup>2a</sup>  | 130 <sup>2a</sup>                                                           | 4-5 <sup>2a</sup>              |
| NAP1L1 <sup>1a</sup>                                | proteína 1 de tipo 1 de ensamblaje del nucleosoma                                          | Chr. 13 -- 76439573-76478733 [12q21.2] <sup>2a</sup>                 | Hs.524559 <sup>2a</sup>     | NM_139207.2 <sup>2a</sup>  | 133 <sup>2a</sup>                                                           | 1-2 <sup>2a</sup>              |
| NOL3 <sup>2a</sup>                                  | proteína nuclear 3 (repressor de la apoptosis con dominio CARD), variante de transcrito 3a | Chr. 16 -- 57204405-57209543 [16q22.1] <sup>2a</sup>                 | Hs.513657 <sup>2a</sup>     | NM_001185557 <sup>2a</sup> | 118 <sup>2a</sup>                                                           | 1-2 <sup>2a</sup>              |
| OAZ2 <sup>2a</sup>                                  | arilizina 2, de ornilina descarboxilasa                                                    | Chr. 15 -- 64979773-64993462 [15q22.31] <sup>2a</sup>                | Hs.713816 <sup>2a</sup>     | NM_002537 <sup>2a</sup>    | 96 <sup>2a</sup>                                                            | 1-2 <sup>2a</sup>              |
| PANK2 <sup>2a</sup>                                 | panhotenato-chasa 2a                                                                       | Chr. 20 -- 3859485-3904502 [20p13] <sup>2a</sup>                     | Hs.515359 <sup>2a</sup>     | NM_024963 <sup>2a</sup>    | 126 <sup>2a</sup>                                                           | 4-5 <sup>2a</sup>              |
| PLD3 <sup>2a</sup>                                  | familia de fosfolipasa D, miembro 3, variante de transcrito 1a                             | Chr. 19 -- 40854332-40884390 [19q13.2] <sup>2a</sup>                 | Hs.257008 <sup>2a</sup>     | NM_001031596 <sup>2a</sup> | 104 <sup>2a</sup>                                                           | 6-7 <sup>2a</sup>              |
| RAF1 <sup>1a</sup>                                  | homólogo 1 de oncogén vírico de leucemia murina v-raf-1a                                   | Chr. 3 -- 12625182-12715700 [3p25.2] <sup>2a</sup>                   | Hs.158130 <sup>2a</sup>     | NM_002380.3 <sup>2a</sup>  | 90 <sup>2a</sup>                                                            | 7-8 <sup>2a</sup>              |
| TECP2 <sup>2a</sup>                                 | variante de transcrito 2, que contiene repetición de beta-hélice de lectina 2a             | Chr. 14 -- 102829300-102968816 [14q32.31] <sup>2a</sup>              | Hs.196657 <sup>2a</sup>     | NM_001172631 <sup>2a</sup> | 51 <sup>2a</sup>                                                            | 12-13 <sup>2a</sup>            |

Se usa un protocolo de dos etapas (aislamiento de ARN, producción de ADNc y PCR) para medir la expresión de genes relacionados con el factor de crecimiento (GF) (*ARAF1*, *BRAF*, *KRAS* y *RAF-1*), genes implicados en el metabolismo (M) (*ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*) y opcionalmente genes implicados en la proliferación (P) (*NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*). Los niveles de expresión se normalizaron a *ALG9*. En algunas realizaciones, los valores de GF+M sumados  $\geq 5,9$  se puntuaron "1", los valores  $< 5,9$  son "0". En algunas realizaciones, los valores de GF+M+P sumados  $\geq 10,9$  se puntuaron "1", los valores  $< 10,9$  son "0". A partir de la histología de los tejidos, el grado bajo (G1/G2, bien diferenciado, o carcinoide típico o atípico bronquial) se puntúa "0"; el grado alto (G3, poco diferenciado) se puntúa "1". Se usó clasificación por regresión logística para combinar estos datos en un modelo de predicción con la generación de una puntuación para cada muestra. El PPQ de una muestra se obtuvo de:

$$\text{PPQ} = 39,22787 - 40,80341 * (\text{expresión génica de GF} + \text{M sumada}) - 18,441 * (\text{grado})$$

o

$$\text{PPQ} = 39,22787 - 40,80341 * (\text{expresión génica de GF} + \text{M} + \text{P sumada}) - 18,441 * (\text{grado})$$

Pudo generarse un resultado binario a partir del modelo.

(1) Sujeto que responde se refiere a individuos que se predice por el PPQ que consiguen estabilización de la enfermedad o demuestran una respuesta parcial. Estos se puntúan como biomarcador "positivo" y presentan valores de  $p < 0,5$ .

(2) Un sujeto que no responde se definió como un individuo que presenta enfermedad progresiva en el momento del seguimiento (fracaso de PRRT). Estos se consideran biomarcador "negativo" y presentan valores de  $p \geq 0,5$ .

Se proporcionan cinco ejemplos del resultado en la tabla 3.

Tabla 3. Estos son ejemplos del resultado del algoritmo

| N.º de<br>muestras | Signal<br>de<br>ma-<br>GF <sup>ns</sup> | Metabolo<br>de<br>ma <sup>ns</sup> | Proliferom<br>a <sup>ns</sup> | Expresi<br>ón<br>sumad<br>a <sup>ns</sup><br>(GF+M):<br>(GF+M)<br>+P <sup>ns</sup> | Puntuac<br>ión<br>GEP <sup>ns</sup> | Grado<br>de<br>histológi<br>co <sup>ns</sup>     | Puntuac<br>ión<br>grado <sup>ns</sup> | Regres<br>ión<br>logistic<br>a <sup>ns</sup> | valo<br>r de<br>p <sup>ns</sup>           | Clasifica<br>dor<br>de<br>PPQ <sup>ns</sup> |
|--------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1a                 | 41,5 <sup>ns</sup>                      | 25,7 <sup>ns</sup>                 | 10,2 <sup>ns</sup>            | 67,24 <sup>ns</sup><br>77,44 <sup>ns</sup>                                         | 1a                                  | G1 <sup>ns</sup>                                 | 0a                                    | -<br>1,57554 <sup>ns</sup>                   | 0,02<br>58 <sup>ns</sup>                  | R <sup>ns</sup>                             |
| 2a                 | 17,92 <sup>ns</sup>                     | 5,40 <sup>ns</sup>                 | 3,1 <sup>ns</sup>             | 23,32 <sup>ns</sup><br>26,42 <sup>ns</sup>                                         | 1a                                  | G3 <sup>ns</sup>                                 | 1a                                    | -<br>20,0166 <sup>ns</sup>                   | 0,36<br>x 10 <sup>-21</sup> <sup>ns</sup> | R <sup>ns</sup>                             |
| 3a                 | 6,33 <sup>ns</sup>                      | 2,07 <sup>ns</sup>                 | 14,8 <sup>ns</sup>            | 8,405 <sup>ns</sup><br>23,205 <sup>ns</sup>                                        | 1a                                  | Carcinoid<br>e- típico<br>(pulmón) <sup>ns</sup> | 0a                                    | -<br>1,57554 <sup>ns</sup>                   | 0,02<br>58 <sup>ns</sup>                  | R <sup>ns</sup>                             |
| 4a                 | 3,93 <sup>ns</sup>                      | 1,94 <sup>ns</sup>                 | 2,1 <sup>ns</sup>             | 5,87 <sup>ns</sup><br>7,97 <sup>ns</sup>                                           | 0a                                  | G1 <sup>ns</sup>                                 | 0a                                    | 29,2278 <sup>ns</sup>                        | 1,0 <sup>ns</sup>                         | NR <sup>ns</sup>                            |
| 5a                 | 3,14 <sup>ns</sup>                      | 1,41 <sup>ns</sup>                 | 4,3 <sup>ns</sup>             | 4,56 <sup>ns</sup><br>8,88 <sup>ns</sup>                                           | 0a                                  | 1a                                               | 1a                                    | 20,7868 <sup>ns</sup>                        | 1,0 <sup>ns</sup>                         | NR <sup>ns</sup>                            |

<sup>ns</sup>Expresión génica normalizada de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS* y *RAF-1*; <sup>ns</sup>expresión génica normalizada de *AP761V4*, *OAZ2*, *PANK2* y *PLD3*; <sup>ns</sup>expresión génica normalizada de *NAP1L1*, *NOL3* y *TECFR2*.

<sup>ns</sup>grado bajo (G1/G2, bien diferenciado, o carcinoma típico o atípico bronquial); grado alto (G3, poco diferenciado). Los valores >0,5 se clasifican como que no responden, y <sup>ns</sup>R = que responde (PPQ-positivo); NR = que no responde (PPQ-negativo).

Este modelo tiene las siguientes medidas:  $Ji^2 = 41,6$ ,  $DF = 2$ ,  $p < 0,00001$ , Cox y Snell  $R^2 = 0,537$ , Nagelkerke  $R^2 = 0,722$ .

La precisión del clasificador es de un 94 % en la población de ensayo. Esto incluía: 97 % que responden y 91 % que no responden.

Esta cohorte se aumentó hasta 72 pacientes. El PPQ predijo con precisión los que responden en el seguimiento inicial (100 %) y final (100 %) (tabla 4). Los que no responden se predijeron en un 65 % (inicial) y 84 % (final) (Fishers,  $p = NS$ ). Globalmente, en el seguimiento final, 67/72 (93 %) se predijeron correctamente. Los que responden a PRRT se predijeron en un 100 % y los que no responden en un 84 % de los casos (tabla 4). Una evaluación de la supervivencia sin progresión identificó que en los que respondían previstos por PPQ, no se alcanzaba mPFS. Para los que se predijo que no responderían, la mPFS fue 8 meses. Esto fue significativamente diferente (HR 36,4,  $p < 0,0001$ ) (figura 1). La sensibilidad del ensayo fue de un 100 %, el NPV fue de un 100 %.

Este modelo tiene las siguientes medidas:  $Ji^2 = 41,6$ ,  $DF = 2$ ,  $p < 0,00001$ , Cox y Snell  $R^2 = 0,537$ , Nagelkerke  $R^2 = 0,722$ .

La precisión del clasificador es de un 94 % en la población de ensayo. Esto incluía: 97 % que responden y 91 % que no responden.

Esta cohorte se aumentó hasta 72 pacientes. El PPQ predijo con precisión los que responden en el seguimiento inicial (100 %) y final (100 %) (tabla 4). Los que no responden se predijeron en un 65 % (inicial) y 84 % (final) (Fishers,  $p = NS$ ). Globalmente, en el seguimiento final, 67/72 (93 %) se predijeron correctamente. Los que responden a PRRT se predijeron en un 100 % y los que no responden en un 84 % de los casos (tabla 4). Una evaluación de la supervivencia sin progresión identificó que en los que respondían previstos por PPQ, no se alcanzaba mPFS. Para los que se predijo que no responderían, la mPFS fue 8 meses. Esto fue significativamente diferente (HR 36,4,  $p < 0,0001$ ) (figura 1). La sensibilidad del ensayo fue de un 100 %, el NPV fue de un 100 %.

Tabla 4. Precisión predictiva de PPQ en las cohortes tratadas con PRRT

|                                          | Seguimiento*<br>PRRT) | (después de   | Global<br>(R+NR)  | Se**  | Sp**  | PPV** | NPV** |
|------------------------------------------|-----------------------|---------------|-------------------|-------|-------|-------|-------|
|                                          | R                     | NR            |                   |       |       |       |       |
| <b>Cohorte de ensayo (n = 72)</b>        | 41/41 (100 %)         | 26/31 (84 %)  | 67/72 (93 %)      | 100 % | 84 %  | 89 %  | 100 % |
| <b>Cohorte de validación I (n = 44)</b>  | 28/29 (97 %)          | 14/15 (93 %)  | 42/44 (95 %)      | 97 %  | 93 %  | 97 %  | 93 %  |
| <b>Cohorte de validación II (n = 42)</b> | 30/32 (94 %)          | 10/10 (100 %) | 40/42 (95 %)      | 94 %  | 100 % | 100 % | 83 %  |
| <b>Global (n = 158)</b>                  | 99/102 (97 %)         | 50/56 (89 %)  | 149/158<br>(94 %) | 97 %  | 89 %  | 94 %  | 94 %  |

En la tabla 4, \*el seguimiento fue ~6-9 meses después del final del último ciclo de PRRT; \*\*Se = sensibilidad, Sp = especificidad, PPV = valor predictivo positivo, NPV = valor predictivo negativo.

#### Predicción de la respuesta a PRRT

Validación I (n = 44): El PPQ predijo con precisión los que respondían en un 97 % en el seguimiento. Los que no responden se predijeron en un 93 % (final). Globalmente, 42/44 (95 %) se predijeron correctamente (tabla 4). Una evaluación de la supervivencia identificó que no se alcanzó la mPFS en los que se predijo que responderían. Para los "que no responden", la mPFS fue 14 meses (HR 17,7,  $p < 0,0001$ ) (figura 2). La sensibilidad del ensayo fue de un 97 %, el NPV fue de un 93 %.

Validación II (n = 42): El PPQ predijo con precisión los que respondían en un 94 % en el seguimiento. Los que no responden se predijeron en un 100 %. Globalmente, en el seguimiento final, 40/42 (95 %) se predijeron correctamente. Los que responden a PRRT se predijeron en un 95 % y los que no responden en un 100 % (tabla 4). Una evaluación de la supervivencia identificó que no se alcanzó la mPFS en los que se predijo que responderían. Para los "que no responden", la mPFS fue 9,7 meses (HR 92,  $p < 0,0001$ ) (figura 3). La sensibilidad del ensayo fue de un 94 %, el NPV fue de un 95 %.

#### Especificidad de PPQ - predicción de respuesta a somatostatina no radiactiva

El PPQ se determinó retrospectivamente en 28 paciente tratados solamente con SSA. En el seguimiento, 15 (54 %) eran estables y 13 (46 %) habían desarrollado enfermedad progresiva. El PPQ predijo correctamente la estabilización de la enfermedad en 8 (53 %) y enfermedad progresiva en 6 (47 %,  $p = NS$ ). El análisis de la supervivencia no identificó

ningún impacto sobre la PFS (figura 4). La sensibilidad y el NPV fueron un 53 % y 46 %, respectivamente. El PPQ no predijo respuesta a SSA.

#### **Especificidad de PPQ - función como marcador pronóstico**

El PPQ se determinó retrospectivamente en 100 pacientes incluidos en un registro. Se emprendió el análisis en el grupo como un conjunto independientemente del tratamiento. En el seguimiento, 48 (48 %) eran estables y 52 (52 %) habían desarrollado enfermedad progresiva. El PPQ predijo correctamente la estabilización de la enfermedad en 32 (67 %) y enfermedad progresiva en 19 (37 %,  $p = \text{NS}$ ). El análisis de la supervivencia no identificó ningún impacto sobre la PFS (figura 5). La sensibilidad y el NPV fueron un 67 % y 50 %. El PPQ no funcionó como biomarcador pronóstico durante el periodo de tiempo de seguimiento.

#### **Demostración de la utilidad predictiva para PRRT**

Para demostrar que un biomarcador es predictivo de tratamiento, los estudios deben evaluar los niveles de biomarcadores en los que se espera un beneficio del tratamiento, así como en los que no se trataron con el agente. Como los biomarcadores pueden tener características tanto predictivas como pronósticas, se requiere evaluar la asociación entre un biomarcador y el resultado, independientemente del tratamiento.

Una comparación de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier (PFS) entre cada una de estas cohortes se representa en la figura 6A (predicción de "los que responden") y figura 6B (predicción de "los que no responden"). Se apreció un "efecto del tratamiento" solamente en aquellos que eran biomarcador "positivos" es decir, que se predijo que "responderían" y que se someten a PRRT (cohortes de validación I y validación II). Específicamente, se apreció una diferencia cuantitativa (estadísticamente significativa,  $p < 0,0001$ ) en la mediana de PFS entre los grupos tratados con PRRT y no tratados con PRRT. Este efecto se produjo independientemente de si todos eran biomarcador "positivos". Por el contrario, no se apreció diferencia en la PFS en el grupo biomarcador "negativo". Este efecto se apreció independientemente del tratamiento. Estos datos demuestran que el PPQ funciona como marcador predictivo.

Las medidas para un biomarcador idealizado se incluyen en las figuras 6C-D. El efecto del tratamiento se apreció solamente en los que se trataron y eran de PPQ biomarcador "positivo" (figura 6C - estas son las dos cohortes de validación). Es importante destacar que este ejemplo particular identifica el biomarcador idealizado que no es pronóstico. Esto se destaca por las curvas de supervivencia similares en el grupo de biomarcador positivo y negativo en ausencia. Una comparación de la figura 6A (biomarcador positivo) identifica que las curvas de supervivencia de la cohorte tratada con SSA y la cohorte de registro (ambas no tratadas con PRRT - 10 meses) no son diferentes de las curvas de supervivencia de las cohortes tratadas con PRRT en la figura 6B (biomarcador negativo - supervivencia de 10-15 meses) lo que confirma que el PPQ no es pronóstico.

#### **Evaluación de pacientes PPQ negativos**

Se analizaron adicionalmente resultados clínicos de pacientes que se identificaron por el PPQ que no responderían según lo previsto al tratamiento de PRRT. El PPQ predijo sujetos que no responderían que se trataron con la PRRT convencional de 4 ciclos de Lutathera, que presentaron una mediana de PFS de 9 meses, como se muestra en la figura 7. A la inversa, el PPQ predijo sujetos que no responderían que se sometieron a una estrategia personalizada donde se añadió quimioterapia al protocolo, que presentaron una PFS más larga de 14 meses, como se muestra en la figura 7. Estos datos demuestran que pacientes con un PPQ negativo (sujetos que no responden previstos) y que tienen tratamientos adicionales responderán mejor que aquellos en tratamiento convencional. Por tanto, el PPQ puede usarse para identificar pacientes que requieren agentes adicionales (por ejemplo, tratamientos inmunorrelacionados o quimioterapia) a usar con PRRT y de ese modo optimizar los resultados.

## Referencias:

1. Bodei L, Kwekkeboom DJ, Kidd M, Modlin IM, Krenning EP. Radiolabeled Somatostatin Analogue Therapy Of Gastroenteropancreatic Cancer. *Semin Nucl Med.* 2016; 46: 225-238. doi: 210.1053/j.semnuclmed.2015.1012.1003.
2. Reubi JC, Laissue J, Waser B, Horisberger U, Schaer JC. Expression of somatostatin receptors in normal, inflamed, and neoplastic human gastrointestinal tissues. *Ann N Y Acad Sci.* 1994; 733: 122-137.
3. Bodei L, Kwekkeboom DJ, Kidd M, Modlin IM, Krenning EP. Radiolabeled Somatostatin Analogue Therapy Of Gastroenteropancreatic Cancer. *Semin Nucl Med.* 2016; 46: 225-238.
4. Cives M, Strosberg J. Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumors. *Curr Oncol Rep.* 2017; 19: 9.
5. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, *et al.* Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017; 23: 4617-4624.
6. Sansovini M, Severi S, Ambrosetti A, *et al.* Treatment with the radiolabelled somatostatin analog Lu-DOTATATE for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2013; 97: 347-354. doi: 310.1159/000348394. Epub 000342013 May 000348322.
7. Ezziddin S, Khalaf F, Vanezi M, *et al.* Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate in advanced grade 1/2 pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014; 41: 925-933.
8. Mariniello A, Bodei L, Tinelli C, *et al.* Long-term results of PRRT in advanced bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016; 43: 441-452.
9. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, *et al.* Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017; 376: 125-135.
10. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, *et al.* Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2010; 17: R53-73.
11. Charoenpitakchai M, Liu E, Zhao Z, *et al.* In liver metastases from small intestinal neuroendocrine tumors, SSTR2A expression is heterogeneous. *Virchows Arch.* 2017; 470: 545-552.
12. Oksuz MO, Winter L, Pfannenbergl C, *et al.* Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors with (90)Y-DOTATOC: is treatment response predictable by pretherapeutic uptake of (68)Ga-DOTATOC? *Diagn Interv Imaging.* 2014; 95: 289-300.
13. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, *et al.* 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2009; 50: 1427-1434.
14. Blaickner M, Baum RP. Relevance of PET for pretherapeutic prediction of doses in peptide receptor radionuclide therapy. *PET Clin.* 2014; 9: 99-112.
15. Oberg K, Krenning E, Sundin A, *et al.* A Delphic consensus assessment: imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management. *Endocr Connect.* 2016; 5: 174-187.
16. Yang Z, Tang LH, Klimstra DS. Effect of Tumor Heterogeneity on the Assessment of Ki67 Labeling Index in Well-differentiated Neuroendocrine Tumors Metastatic to the Liver: Implications for Prognostic Stratification. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35: 853-860.
17. Ezziddin S, Attassi M, Yong-Hing CJ, *et al.* Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with 177Lu-octreotate. *J Nucl Med.* 2014; 55: 183-190. doi: 110.2967/jnumed.21 13.125336. Epub 122014 Ene 125316.
18. Thang SP, Lung MS, Kong G, *et al.* Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN) - a single-institution retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 12: 017-3821.
19. Walenkamp A, Crespo G, Fierro Maya F, *et al.* Hallmarks of gastrointestinal neuroendocrine tumours: implications for treatment. *Endocr Relat Cancer.* 2014; 21: R445-460. doi: 410.1530/ERC-1514-0106.

20. Wang E, Zaman N, McGee S, Milanese JS, Masoudi-Nejad A, O'Connor-McCourt M. Predictive genomics: A cancer hallmark network framework for predicting tumor clinical phenotypes using genome sequencing data. *Semin Cancer Biol.* 2014; 18: 00050-00059.
- 5 21. Oxnard GR, Paweletz CP, Kuang Y, *et al.* Noninvasive detection of response and resistance in EGFR-mutant lung cancer using quantitative next-generation genotyping of cell-free plasma DNA. *Clin Cancer Res.* 2014; 20: 1698-1705. doi: 1610.1 158/1078-0432.CCR-1613-2482. Epub 2014 Ene 1615.
- 10 22. Kidd M, Drozdov I, Modlin I. Blood and tissue neuroendocrine tumor gene cluster analysis correlate, define hallmarks and predict disease status. *Endocr Relat Cancer.* 2015; 22: 561 - 575. doi: 510.1530/ERC-1515-0092. Epub 2015 Jun 1532.
- 15 23. Li SC, Essaghir A, Martijn C, *et al.* Global microRNA profiling of well-differentiated small intestinal neuroendocrine tumors. *Mod Pathol.* 2013; 26: 685-696. doi: 610.1038/modpathol.2012.1216. Epub 2013 Ene 1018.
- 20 24. Modlin I, Drozdov I, Kidd M. The Identification of gut neuroendocrine tumor disease by multiple synchronous transcript analysis in blood. *Plos One.* 2013; e63364.
- 25 25. Bodei L, Kidd M, Modlin IM, *et al.* Measurement of circulating transcripts and gene cluster analysis predicts and defines therapeutic efficacy of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016; 43: 839-851. doi: 810.1007/s00259-00015-03250-z. Epub 02015 Nov 00223.
26. Califano A, Alvarez MJ. The recurrent architecture of tumour initiation, progression and drug sensitivity. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17: 116-130. doi: 110.1038/nrc.2016.1124. Epub 2016 Dic 1015.
- 30 27. Trusheim MR, Berndt ER. The clinical benefits, ethics, and economics of stratified medicine and companion diagnostics. *Drug Discov Today.* 2015; 20: 1439-1450. doi: 1410.1016/j.drudis.2015.1410.1017. Epub 2015 Nov 1433.
- 35 28. Modlin I, Drozdov I, Alaimo D, *et al.* A multianalyte PCR blood test outperforms single analyte ELISAs for neuroendocrine tumor detection *Endocr Relat Cancer.* 2014; 21: 615-628.
29. Li XJ, Hayward C, Fong PY, *et al.* A blood-based proteomic classifier for the molecular characterization of pulmonary nodules. *Sci Transl Med.* 2013; 5: 207ra142. doi: 210.1126/scitranslmed.3007013.
- 40 30. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, *et al.* Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2014; 20: 449-462. doi: 410.1093/humupd/dmt1059. Epub 2013 Dic 1099.
31. Risch HA, Lu L, Streicher SA, *et al.* Aspirin Use and Reduced Risk of Pancreatic Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017; 26: 68-74. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-1116-0508. Epub 2016 Dic 1120.
- 45 32. Ballman KV. Biomarker: Predictive or Prognostic? *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3968-3971. doi: 3910.1200/JCO.2015.3963.3651. Epub 2015 Sep 3921.
33. Pritzker KP. Predictive and prognostic cancer biomarkers revisited. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015; 15: 971-974. doi: 910.1586/14737159.14732015.11063421. Epub 14732015 Jul 14737151.

## REIVINDICACIONES

1. Un método de proporcionar una recomendación de tratamiento de radioterapia de receptores peptídicos (PRRT) para un sujeto que tiene un tumor neuroendocrino (NET), comprendiendo el método:

determinar el nivel de expresión de 12 biomarcadores a partir de una muestra de ensayo del sujeto al poner en contacto la muestra de ensayo con una pluralidad de agentes específicos para detectar la expresión de los 12 biomarcadores, en donde los 12 biomarcadores consisten en *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3*, *TECPR2* y *ALG9*;

normalizar la expresión de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2* al nivel de expresión de *ALG9*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*;

sumar el nivel de expresión normalizado de cada uno de *ARAF1*, *BRAF*, *KRAS*, *RAF-1*, *ATP6V1H*, *OAZ2*, *PANK2*, *PLD3*, *NAP1L1*, *NOL3* y *TECPR2*, obteniendo de ese modo un nivel de expresión sumado;

determinar una primera puntuación, en donde la primera puntuación es 1 cuando el nivel de expresión sumado es igual o mayor de un primer valor de corte predeterminado, o la primera puntuación es 0 cuando el nivel de expresión sumado está por debajo del primer valor de corte predeterminado;

determinar una segunda puntuación basada en el grado histológico del NET, en donde la segunda puntuación es 1 cuando el NET se especifica de grado alto, o la segunda puntuación es 0 cuando el NET se especifica de grado bajo;

calcular una tercera puntuación basada en la siguiente ecuación:

tercera puntuación =  $39,22787 - 40,80341 * (\text{primera puntuación}) - 18,441 * (\text{segunda puntuación})$ ;

y

proporcionar una recomendación de que el NET responderá a PRRT cuando la tercera puntuación es igual o menor de un segundo valor de corte predeterminado, o

proporcionar una recomendación de que el NET no responderá a PRRT cuando la tercera puntuación está por encima del segundo valor de corte predeterminado.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el primer valor de corte predeterminado es 10,9.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en donde el segundo valor de corte predeterminado es 0.

4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que tiene:

a) una sensibilidad mayor de un 90 %; o

b) una especificidad mayor de un 90 %.

5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde al menos uno de los biomarcadores es ARN, ADNc o proteína, preferiblemente en donde, cuando el al menos un biomarcador:

a) es ARN, el ARN se retrotranscribe para producir ADNc, y se detecta el nivel de expresión del ADNc producido;

b) es una proteína, la proteína se detecta formando un complejo entre la proteína y un anticuerpo marcado; o

c) es ARN o ADNc, el ARN o ADNc se detecta formando un complejo entre el ARN o ADNc y una sonda o cebador de ácido nucleico marcado, preferiblemente en donde el complejo entre el ARN o ADNc y la sonda o cebador de ácido nucleico marcado es un complejo de hibridación.

6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el nivel de expresión del biomarcador se detecta formando un complejo entre el biomarcador y una sonda o cebador marcado.

7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la muestra de ensayo es sangre, suero, plasma o tejido neoplásico.

8. El método de la reivindicación 7, en donde la muestra de ensayo es sangre.

9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el NET se especifica de grado alto cuando el NET está poco diferenciado.

10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el NET se especifica de grado bajo cuando el NET está bien diferenciado, es carcinoide típico bronquial o carcinoide atípico bronquial.

11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, que comprende además administrar PRRT al sujeto cuando la tercera puntuación es igual o menor del segundo valor de corte predeterminado.

12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el NET se especifica de grado bajo cuando el NET es G1/G2, bien diferenciado, carcinoide típico bronquial o carcinoide atípico bronquial.

13. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el NET se especifica de grado alto cuando el NET es G3, poco diferenciado.

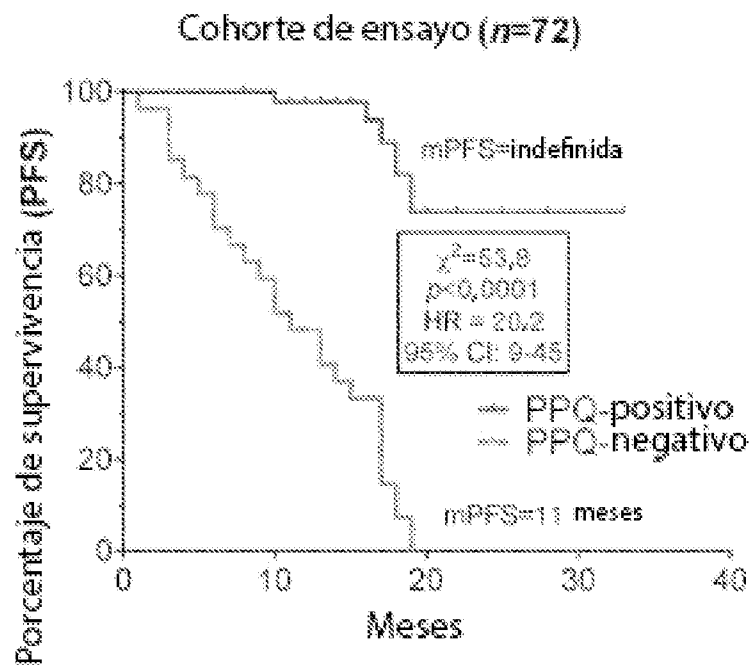


FIG. 1

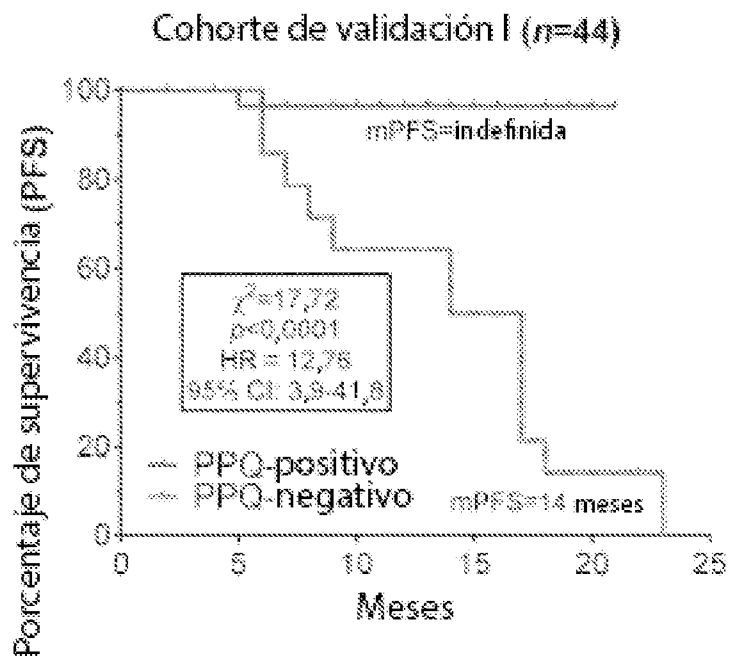


FIG. 2

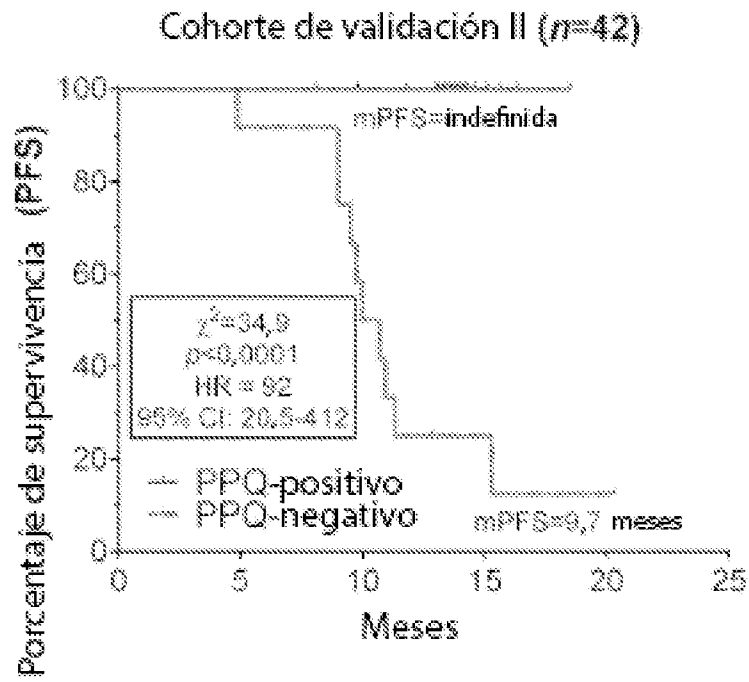


FIG. 3

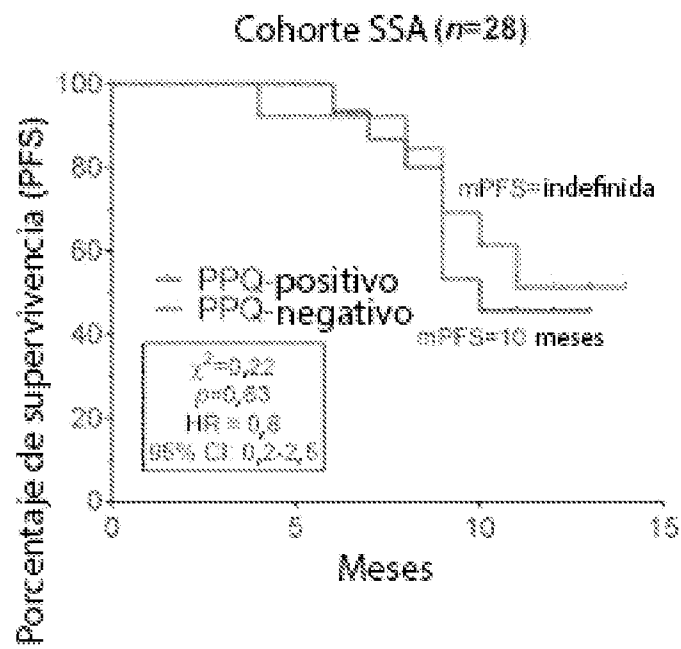


FIG. 4

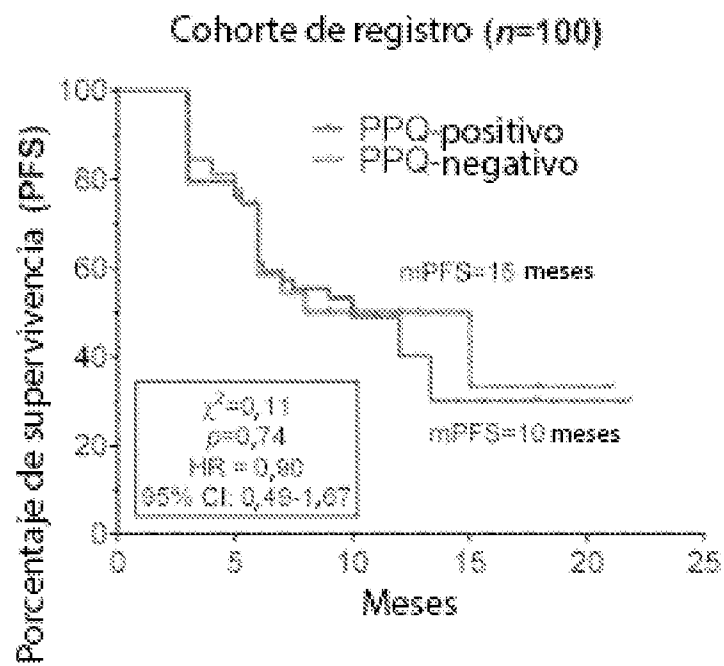


FIG. 5

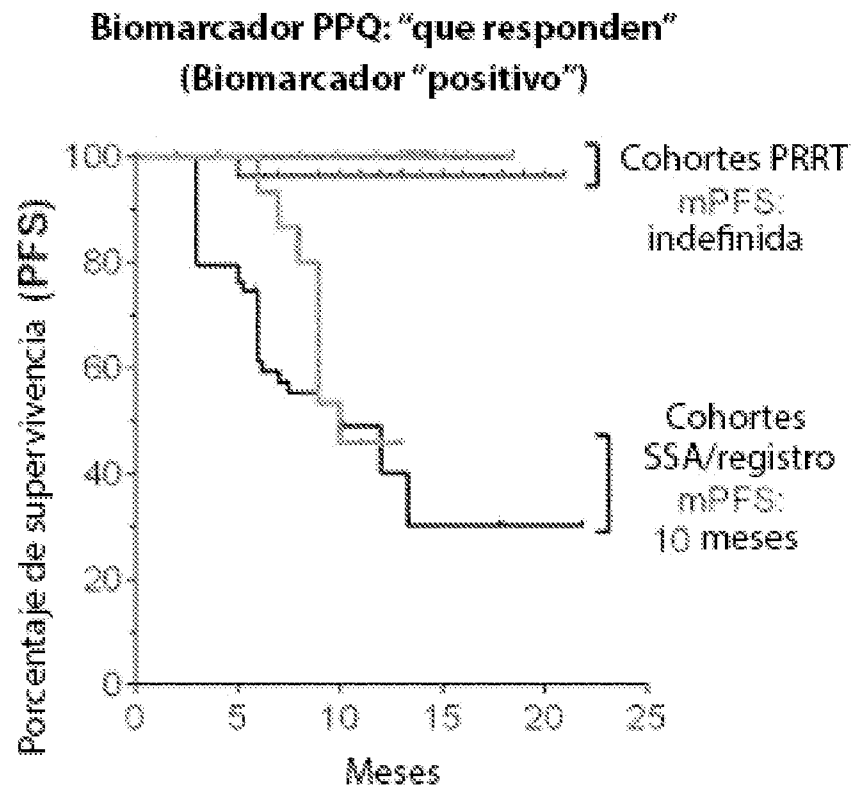


FIG. 6A

**Biomarcador PPQ: "que no responden"  
(Biomarcador "negativo")**

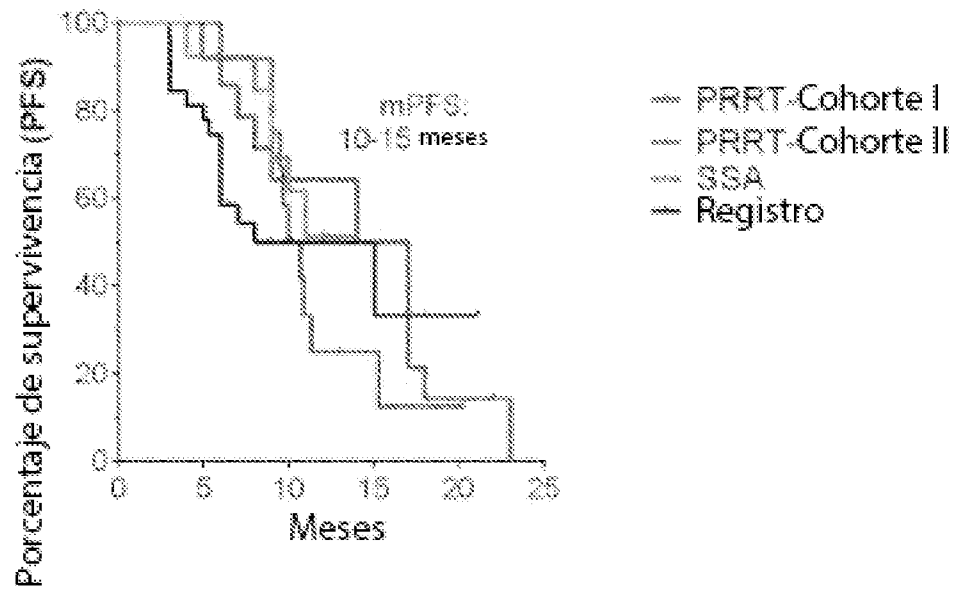


FIG. 6B

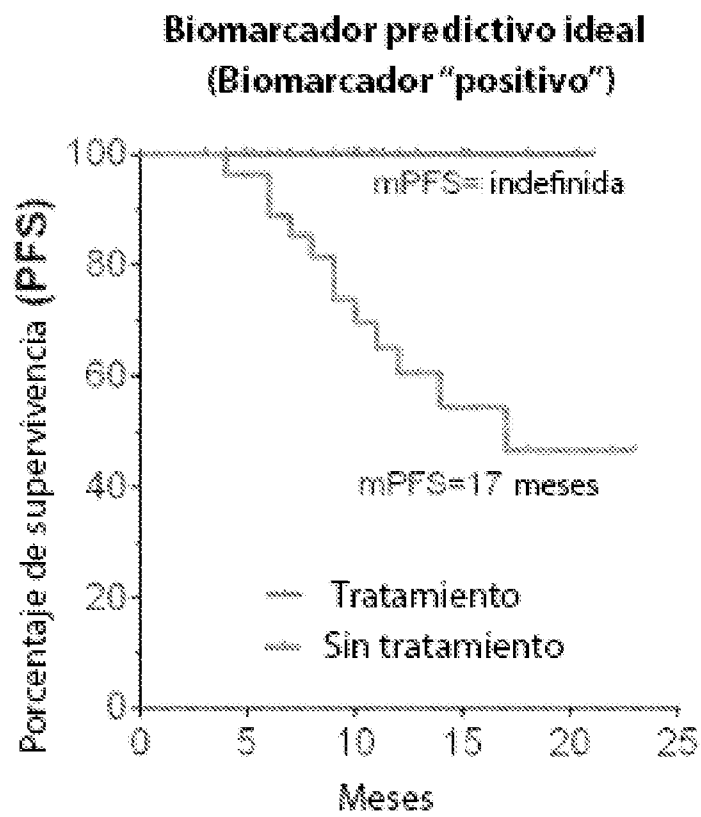


FIG. 6C

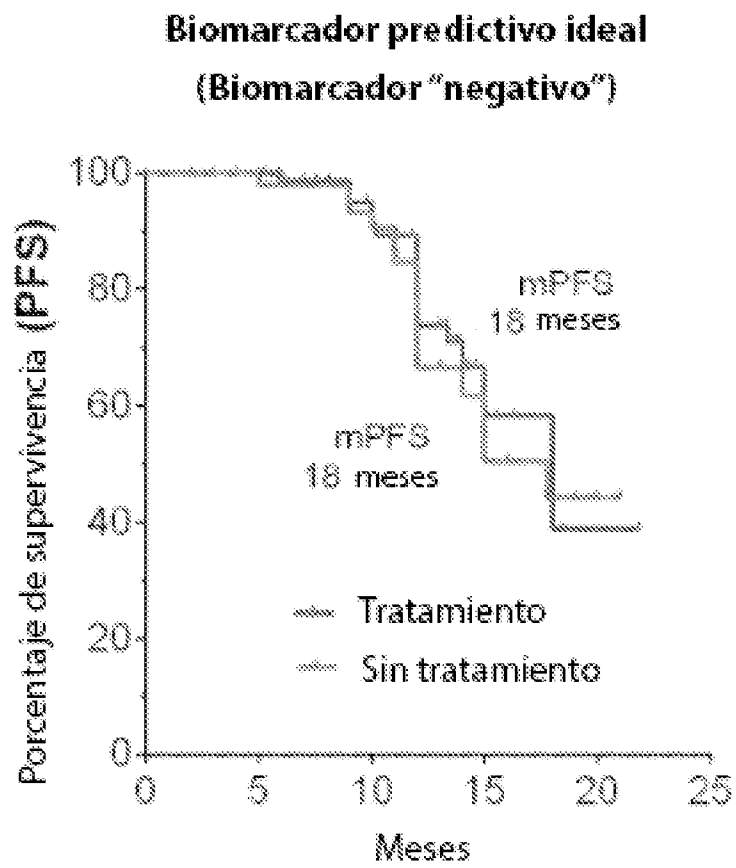


FIG. 6D

Evaluación de los que no responden

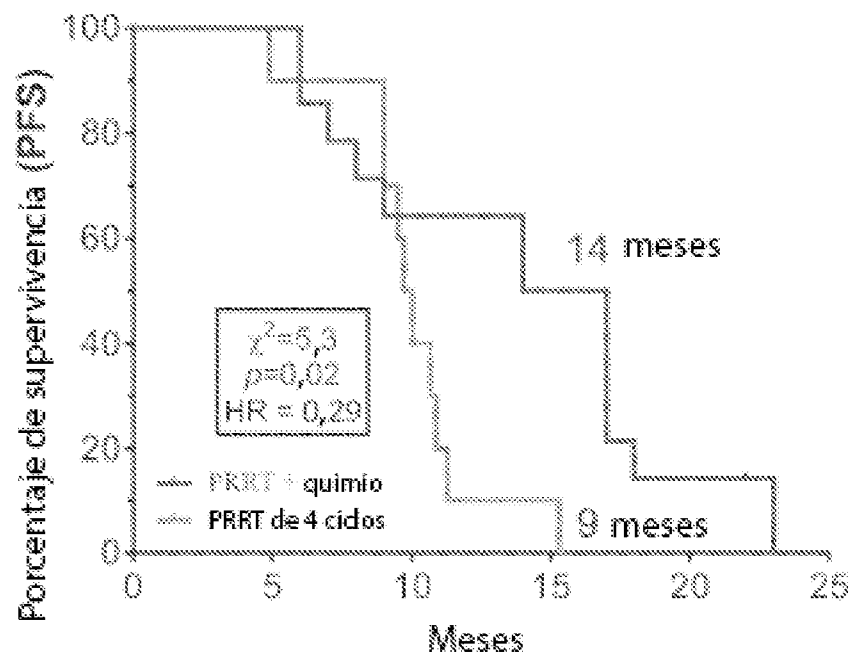


FIG. 7